

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République algérienne démocratique et populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
جامعة عين تموشنت بلحاج بوشعيب
Université –Ain Temouchent- Belhadj Bouchaib
Faculté des Sciences et de Technologie

Département de Sciences de la Nature et de la Vie



Projet de Fin d'Etudes

Pour l'obtention du diplôme de Master en : Science Biologique

Domaine : Science de la nature et de la vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Microbiologie Appliquée

Thème :

L'Effet de Quelques Antibiotiques Commerciaux Sur des Souches Pathogènes

Présenté Par :

- 1) Mr MAHROUZ Mohammd Chamseddine
- 2) Melle BENHAMIDA Bouchra
- 3) Melle FISSIOU Amel Hanane

Devant le jury composé de :

Dr. Lachachi Meriem	MCB	UAT.B.B (Ain Temouchent)	Présidente
Dr. Saidi Yasmine	MCB	UAT.B.B (Ain Temouchent)	Examinatrice
Dr. Cherif Nadjib	MCB	UAT.B.B (Ain Temouchent)	Encadrant

Année Universitaire : 2022 / 2023

Remerciement

On remercie dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Nos remerciements les plus profonds s'adressent à nos parents, pour leur soutien constant et leurs encouragements.

Une pensée au défunt qui nous a quitter cette année, à qui on doit notre inspiration pour notre travail, celui qui nous a orienté vers le choix de notre encadrons, merci monsieur MOUEDDEN Nasredinne .

On adresse nos vifs remerciement au directeur de mémoire M^R CHERIF NADJIB, Maitre de conférences en microbiologie à l'université d'Ain t'éouchent, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter notre réflexion.

On voudra remercier également les membres du jury, M^m LACHACHI Meryem et M^m SAIDI Yasmine pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Sans oublier dans nos remerciements à toute l'équipe du Laboratoire, spécialement l'ingénieur, pour leurs conseils et leurs aides.

Enfin, nos remerciements s'adressent à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicace

*Grace à dieu le tout puissant, nous avons pu achever ce modeste travail que nous
dédions,*

A nos chers parents,

*Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de leurs amours
et de l'affection dont ils ne cessent de nous la combler,*

A nos chères sœurs,

A nos chers frères,

*Merci infiniment pour tout ce que vous avez fait pour nous jusqu'à cet instant
Sans oublier nos chères collègues.*

Amel ,Bouchra,Chamessedine

Sommaire

Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Résumé	
Introduction	1
I .les bactéries pathogènes	2
I.1. Les bactéries à Gram négative	2
I.1.1. <i>Escherichia Coli</i>	2
I.1.2. <i>Klebsiella Pneumoniae</i>	3
I.1.3. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3
I.1.4. <i>Acinitobacter baumannii</i>	4
I.2. Les bactéries à Gram positive	4
I.2.1. Les Staphylocoques	5
I.2.2. Les entérocoques :	5
II. Les familles antibiotiques.....	6
II.1. Les bêta-lactamines	6
II.1.1. La structure de la bêta-lactamine	6
II.2. Les macrolides	7
II.2.1. La structure des macrolides	7
II.3. Les Aminoglycosides	8
II.3.1. La structure des Aminoglycosides	9
II.4. Les Tétracyclines.....	9
II.4.1. La structure des tétracyclines	10
II.5. Les Sulfamides	10
II.5.1. la structure des sulfamide.....	10
II.6. Les Quinolones.....	11
II.6.1. la structure des Quinolone.....	11
II.7. Les glycopeptides	12
II.7.1. La structure des glycopeptide.....	12
II.8. Les Lincosamides	14
II.8.1. La structure de lincosamides.....	14
III. Mode d'action des antibiotiques.....	15
III.1. Site d'action	15

III.1.1	Action Sur la paroi bactérienne	16
III.1.2.	Lésion à la membrane cellulaire	16
III.1.3.	Inhibition de la synthèse des composés biologiques métaboliques	17
III.1.4.	Inhibition de la synthèse des acides nucléiques	17
III.1.5.	Inhibition de la synthèse des protéines	17
IV.	Mécanismes de résistances	17
IV.1.	Mécanismes non-enzymatiques	17
IV.1.1.	Modification ou remplacement de la cible de l'antibiotique	17
IV.1.2.	hyperproduction de systèmes d'efflux	18
IV.1.3.	L'imperméabilité cellulaire	18
IV.2.	Mécanismes enzymatiques	19
V.	choix d'antibiotique	19
V.1.	Les bases du choix de l'antibiotique	19
VI.	La résistance aux antibiotique	21
VI.1.	Defenition	21
VI.2.	Comment se développe une résistance aux antibiotiques	21
VI.3.	Exemple de cas chez l'homme	21
VI.4.	Exemple de cas chez l'animale	22
VII.	La prévention de la résistance aux antibiotiques	22
	Matériel et méthode	24
	But et objectif de travail	25
I.	Choix des microorganismes et des antibiotiques testés	21
I.1.	Les microorganismes	21
I.2.	Les antibiotiques	21
II.	L'antibiogramme	22
II.1.	Test de diffusion sur gélose	22
II.1.1.	Preparation de milieu de culture	22
II.1.2.	Preparation de l'inoculum	23
II.1.3.	Encemecement	23
II.1.4.	Preparation des antibiotique	23
II.1.5.	Lecture des résultats	24
II.2.	Définition de la CMI	24
II.2.1.	Preparation de l'inoculum	25
II.2.2.	Preparation des antibiotique	25
II.2.3.	Encemecement des microplaques	26
II.4.	Rivilation de CMI par technique de rezaurine	26
II.4.1.	Preparation et stockage du réactif	26
II.2.5.	Rivilation de de CMI par ensemencement sur gelose	27
	Résultats et discussion	
I.	Antibiogramme sur milieu solide	29
I.1.	Effet de quelques antibiotiques génériques sur <i>Staphylococcus epidermidis</i>	29
I.2.	Effet de quelques antibiotiques génériques sur <i>Staphylococcus aureus</i>	30
I.3.	Effet de quelques antibiotiques génériques sur <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	32
I.4.	Effet de quelques antibiotiques génériques sur <i>Enterococcus fecacis</i>	33

I.5. Effet de quelques antibiotiques génériques sur <i>Escherichia coli</i>	34
I.6. Effet de quelques antibiotiques génériques sur <i>Klebsiella pneumoniae</i>	35
II. Test des antibiotiques sur milieu liquide.....	36
II.1. CMI de quelques antibiotiques sur <i>Escherichia coli</i>	37
II.2. CMI de quelques antibiotiques sur <i>K. pneumoniae</i> et <i>E. faecalis</i>	38
II.3. CMI de quelques antibiotiques sur <i>Staphylococcus aureus MRSA</i>	40
II.4. Discussion.....	42
Conclusin.....	44
REFERENCE	45

Table de matière

Liste d'abréviation

PBP : (Penicillin Binding Protein)

OMF : (Outer Membrane Factor)

RND :(Resistance Nodulation Division)

(LPS) : lipopolysaccharide

MFP : (Membrane Fusion Protein)

(SARM) : Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline

(ERV) Enterococcus résistant à la vancomycine

Liste de figures

Figure 01: Image macroscopique et microscopique <i>Escherichia Coli</i>	2
Figure 02: Image macroscopique et microscopique de <i>Klebsiellapneumoniae</i>	3
Figure 03: Image macroscopique et microscopique de <i>Pseudomonasaeruginosa</i>	4
Figure 04: Image macroscopique et microscopique d' <i>Acinitobacterbaumannii</i>	4
Figure 05: Image macroscopique et microscopique de <i>Les Staphylocoques</i>	5
Figure 06: Image macroscopique et microscopique de <i>Les entérocoques</i>	6.
Figure 07 : La structure générale de la pénicilline G, et des céphalosporines, le cycle beta-lactamine est en rouge.....	7
Figure 08 : La structure de l'Érythromycine, Le cycle macrolide est la lactone (ester cyclique) en haut à gauche.....	8
Figure 09: La structure des Aminoglycosides.....	9
Figure 10 : La structure des Tétracyclines.....	10
Figure 11 : La structure des Sulfamides.....	11
Figure 12 : La structure des Quinolones	12
Figure 13 : la structure de la Teicoplanine.....	13
Figure 15 : La structure des Lincosamides.....	15
Figure 16 : Cibles des principaux antibiotiques (Parker et <i>al.</i> 2016).....	16
Figure 17 : Défient mécanisme de résistance à l'antibiotique dans une bactérie négative (Muylaert et <i>al.</i> 2013).....	18
Figure 18: Encensement en stries du milieu gélosé par l'écouvillon.....	23
Figure20 : Les cellules vivantes actives provoquent une réduction de la resazurine (violette) à la résorufin (rose-incolore).....	27

Figure 21 : Résultats d'antibiogramme de <i>Staphylococcus epidermidis</i>	27
Figure 22 : Présentation graphique du diamètre des zones d'inhibition des antibiotiques sur <i>Staphylococcus epidermidis</i>	27
Figure 24 : Présentation graphique du diamètre des zones d'inhibition des antibiotiques sur <i>Staphylococcus aureus Multi- résistante MRSA</i>	28
Figure 25: Resultats d'antibiogramme de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	29
Figure 26: Résultats d'antibiogramme d' <i>Enterococcus faecalis</i>	30
Figure 28 : Résultats d'antibiogramme d' <i>Escherichia coli</i>	31
Figure 29 : Résultats d'antibiogramme de <i>Klebsiella pneumoniae</i>	32
Figure 30 : Présentation graphique du diamètre des zones d'inhibition des antibiotiques sur <i>Klebsiella pneumoniae</i>	33
Figure 31 : Schéma représente les dosages d'antibiotique dans chaque puis.....	34
Figure 32 : Résultats d'ensemencement sur microplaque après 4h d'incubation - <i>Escherichia coli</i>	35
Figure 33 : Résultats d'ensemencement sur microplaque après 3h d'incubation - <i>Escherichia coli</i>	35
Figure 34 : Schéma représente les dosages d'antibiotique dans chaque puis.....	36
Figure 35 : Résultats d'ensemencement sur microplaque après 4h d'incubation Sur <i>Klebsiella pneumoniae</i> et <i>Enterococcus faecalis</i>	36
Figure 36 : Schéma représente les dosages d'antibiotique dans chaque puis	37
Figure 37 : Résultats d'ensemencement sur microplaque après 4h d'incubation.....	39

Liste de tableaux

Tableau 1: Les différents types d'antibiotiques testés.	22
Tableau 2: Les différentes marques des antibiotiques commerciaux utilisés.	24
Tableau 3: Doses des antibiotiques sur les disques.	24
Tableau 4: Concentration de départ des antibiotiques dans la microplaque.	25

Résumé :

Ce travail a été réalisé dans le but d'évaluer l'effet de quelques antibiotiques commerciaux de différents génériques sur des souches bactériennes pathogènes pour comparer et tester la sensibilité de ces souches, les méthodes de diffusion en milieu gélosé et de des dilutions en milieu liquide à l'aide de microplaques 96 puits ont été utilisées. La révélation de la CMI a été effectuée par l'indicateur Résazurine. Le résultat d'antibiogramme a montré des variations d'effet d'un antibiotique de différents génériques, certaines ont montré une activité antimicrobienne plus élevée par contre certains étaient moins efficace. Ces résultats ont été obtenus aussi avec la méthode de définition de la concentration minimale inhibitrice.

Abstract :

This work was carried out with the aim of evaluating the effect of some commercial antibiotics of different generics on pathogenic bacterial strains to compare and test the sensitivity of these strains, the methods of diffusion in agar medium and of dilutions in liquid medium. Using 96-well microplates were used. The revelation of the MIC was carried out by the Resazurin indicator. The antibiogram result showed variations in the effect of an antibiotic of different generics, some showed a higher antimicrobial activity on the other hand some were less effective. These results were also obtained with the method of defining the minimum inhibitory concentration.

ملخص:

تم تنفيذ هذا العمل بهدف تقييم تأثير بعض المضادات الحيوية التجارية لأدوية مختلفة على السلالات البكتيرية الممرضة و هذا لمقارنة واختبار حساسية هذه السلالات طرق الانتشار في وسط هلامي صلب والتخفيف في الوسط. Resazurin الكشف عن نتيجة الحد الأدنى للتركيز تم بواسطة مؤشر. أظهرت نتيجة المضاد الحيوي اختلافات في تأثير المضاد الحيوي من مختلف الأدوية، أظهرت نتائج الكشف نشاطاً عالياً لمضادات الميكروبات، بينما كان البعض الآخر أقل فاعلية. تم الحصول على هذه النتائج أيضاً بطريقة تحديد الحد الأدنى للتركيز المثبط.

Introduction

Introduction

L'utilisation d'antibiotiques commerciaux pour traiter les infections microbiennes est devenue une pratique courante dans le domaine médical. Cependant, l'émergence de résistances aux antibiotiques constitue désormais un défi majeur pour la santé publique. Afin de comprendre l'effet de ces antibiotiques sur les souches microbiennes, il est essentiel de mener des études approfondies qui examinent leur activité et leur impact sur la population microbienne. (**Guillemot et al. 2006**)

De nombreuses recherches antérieures ont déjà abordé cette problématique et ont fourni des informations précieuses sur les interactions entre les antibiotiques et les souches microbiennes. Des études sur l'effet des antibiotiques sur différentes souches bactériennes pathogènes, révélant des variations significatives dans les profils de sensibilité. Ces études soulignent l'importance de comprendre les interactions complexes entre les antibiotiques et les souches microbiennes pour optimiser l'efficacité des traitements et prévenir l'émergence de résistances. (**Smith et al. 2018**)

Les médicaments génériques existent en Algérie depuis des années, mais leur prescription est restée limitée jusqu'à une période récente. Aujourd'hui, ils font l'objet de nombreux débats, souvent passionnés, concernant leur qualité, ainsi que leur intérêt. Les antibiotiques sont des médicaments largement prescrits surtout en ambulatoire. Les génériques des antibiotiques sont en afflux massif dans le marché du médicament en Algérie. Que pensent nos médecins généralistes de la qualité et l'intérêt des génériques des antibiotiques ? Leur attitude s'intègre-t-elle dans le cadre des recommandations du ministère de la santé ? (**Chegour 2011**)

L'objectif de ce travail est de déterminer la sensibilité ou la résistance de différentes souches bactériennes aux antibiotiques testés, ainsi que la définition de la concentration minimale inhibitrice CMI du générique du même antibiotique en termes de comparaison de leur effet sur la souche. Pour cela, des disques de différents antibiotiques ont été préparés au laboratoire. Les antibiotiques ont été ramenés de la pharmacie de l'hôpital et des pharmacies publiques ordinaires, d'où chaque molécule d'antibiotiques a été testée avec deux produits génériques différents.

Différentes souches bactériennes de différents Gram ont été choisies comme cibles de ces antibiotiques génériques.

Synthèse Bibliographique

I .les bactéries pathogènes

I.1. Les bactéries à Gram négative

Les bactéries gramme négative sont classer selon la couleur qu'elles prennent après avoir subi un processus chimique appelé coloration de gram, chez les bactéries gram- ou la paroi est pauvre en peptidoglycane, l'alcool permet la décoloration du cytoplasme et la contre-coloration de les colorer en rose.

I.1.1. *Escherichia Coli*

Est l'une des espèces bactériennes parmi les plus étudiées et les mieux connues dans le monde microbiologique, Les *E. coli* font partie de la famille des *Enterobacteriaceae*. Il s'agit de courts bâtonnets mobiles au moyen de flagelles périt riches, Gram Négatifs, anaérobies facultatifs, non sporulés, mesurant de 2 à 4 μm de long et d'un diamètre d'environ 0,6 μm . Ils sont capables de fermenter plusieurs sucres, mais leur fermentation du lactose avec production de gaz est caractérisé par La multiplication à 44°C (optimum 40°C et extrême à 45,5 °C), la production d'indole et la présence d'une activité β -glucuronidase sont également caractérisés par l'Effet antibactérien d'extrait hydroéthanolique des cladodes de figuier de barbarie (*Opuntia ficus indica*) chez *Escherichia coli*.

Escherichia coli est une bactérie commensale du tube digestif qui, dans certaines conditions dépendantes de la souche et de l'hôte, peut devenir un redoutable pathogène intestinal ou extra-intestinal responsable d'une morbi-mortalité significative (appartenant au groupe phylogénétique B2 et initialement issu d'infection urinaire. (Ghalayini ,2019).

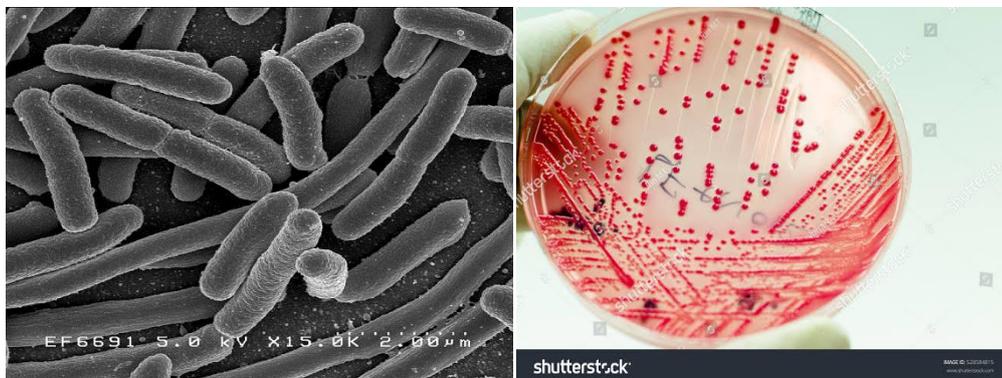


Figure 01: Image macroscopique et microscopique *Escherichia Coli*.

Synthèse Bibliographique

I.1.2. Klebsiella Pneumoniae

Une bactérie à Gram négatif, membre de la famille des *Enterobacteriaceae* de 0.3 à 1.0µm de diamètre sur 0.6 à 6 µm de longueur, se présentant de manière isolée, ou groupés par deux ou en courtes chaînes et présentant les caractères généraux de la famille des *Enterobacteriaceae*. (Ayan et al., 2003). Ce sont des bactéries immobiles, non sporulées, aero-anaérobies, ayant un métabolisme respiratoire et fermentatif, fermentant le glucose avec production de gaz, oxydase négative, catalase positive. (Jarlier et al.,2000).

Klebsiella pneumoniae est une entérobactérie Gram négatif commensale de l'organisme et considérée comme un agent pathogène responsable d'infections variées telles que les infections respiratoires communautaires, d'infections opportunistes chez des malades hospitalisés et surtout d'infections nosocomiales (AMZAL et al.,2022).



Figure 02: Image macroscopique et microscopique de *Klebsiella pneumoniae*.

I.1.3. Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa, communément appelé bacille pyocyanique, est l'espèce type du genre *Pseudomonas* (Richard et Kiredjian, 1995). C'est une bactérie ubiquiste, saprophyte de l'eau, des matières en décomposition et des végétaux. (Lahlou et al.,2008).

P.aeruginosa est un bacille à Gram négatif, aérobie strict, non sporulé, mobile, à métabolisme oxydatif, en forme de bâtonnet de 0,5 à 0,8µm de diamètre sur 1,5 à 3,0 µm de longueur, développant sur les milieux usuels à une température de croissance comprise entre 30°C à 37°C. (Floret et al.,2009).

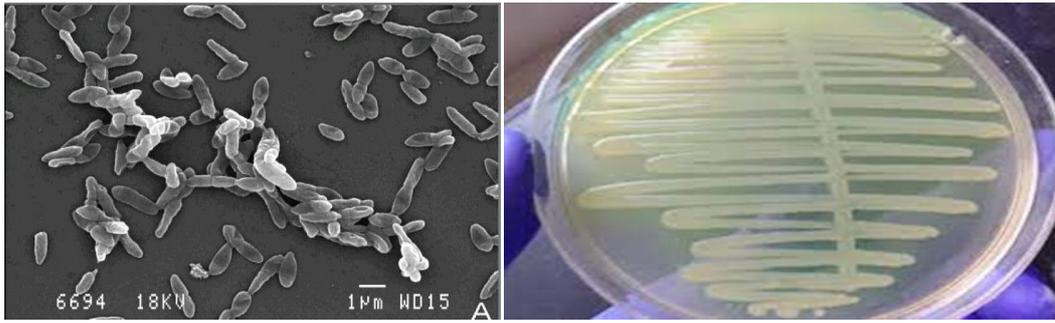


Figure 03: Image macroscopique et microscopique de *Pseudomonas aeruginosa*.

I.1.4. Acinetobacter baumannii

A. baumannii est un coccobacille à Gram négatif, aérobie strictes, non sporulé, immobile, C'est une bactérie ubiquitaire, possède une catalase positifs et dépourvu d'oxydase., pouvant isolée à partir du sol, de l'eau, des animaux et de l'homme (Fomba, 2006), *A. Baumannii* est imposé comme un pathogène hospitalier, responsable de nombreuse infections nosocomiales sévères, causant des réelles difficultés thérapeutiques du fait de sa capacité à développer plusieurs mécanismes de résistance à de nombreux antibiotiques (Baron et al., 1995).



Figure 04: Image macroscopique et microscopique d'*Acinetobacter baumannii*.

I.2. Les bactéries à Gram positive

Les bactéries gramme positive sont classe selon la couleur qu'elles prennent après avoir subi un processus chimique appelé coloration de gram, chez les bactéries gram+ ou la paroi est riche en peptidoglycane, l'alcool ne permet pas la décoloration du cytoplasme, les laissant colorées en violet.

Synthèse Bibliographique

I.2.1. Les Staphylocoques

Staphylococcus aureus fait partie de la flore cutanée et muqueuse humaine et animale, mais il est également un germe environnemental (eau, sol, aliments).

S. aureus se présente sous l'aspect de cocci à Gram positif, en petits amas, en diplocoques ou en très courtes chainettes (3 à 5 éléments), mesurant de 0,8 à 1µm

Ces bactéries sont aéro-anaérobies, à métabolisme respiratoire et fermentaire, se cultive facilement en 24 heures sur milieu ordinaire

Les principaux caractères biochimiques pris en compte sont la production de catalase, la capacité à métaboliser les sucres et la production d'arginine dihydrolase (ADH).

Staphylococcus aureus est responsable d'infections variées, suppuratives ou liées à la production de toxines. (Cheballah et al.,2022).

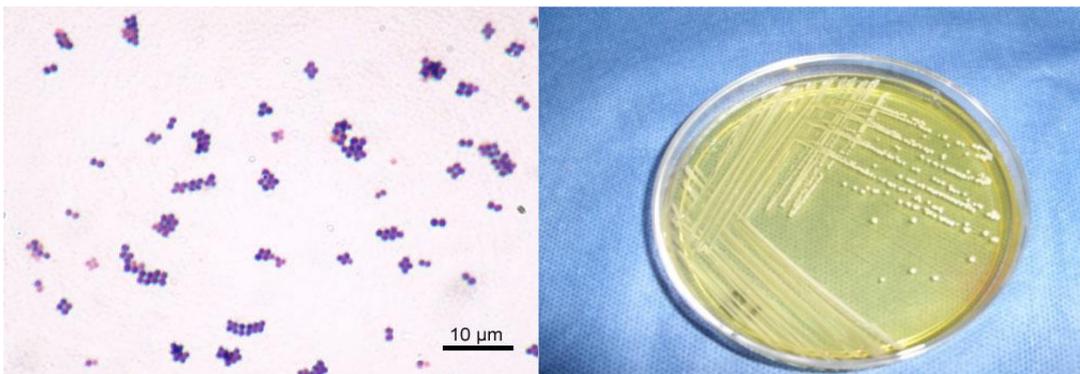


Figure 05: Image macroscopique et microscopique des *Staphylocoques*

I.2.2. Les entérocoques

Les Entérocoques sont des Cocci à Gram positif ont une taille comprise entre 0,6 et 2 µm, ils sont généralement immobiles, rarement capsulés et non sporulés.

Un certain nombre de réactions biochimiques ont été décrites pour le diagnostic des entérocoques et sont généralement catalase négatif, dépourvus de cytochrome oxydase, de nitrate réductase et nécessitent des facteurs de croissance. De plus, la plupart des entérocoques ne produisent pas d'indole ou de sulfure d'hydrogène. Ils ont été testés positifs pour Voges-Proskauer

Synthèse Bibliographique

Les Entérocoques est actuellement considéré comme l'un des causes majeures d'infection nosocomiale dans la cavité buccale. *Les Entérocoques* est responsable de plusieurs pathologies, notamment les caries dentaires, les abcès dentaires, les parodontites apicales. (Kacimiet, 2018).

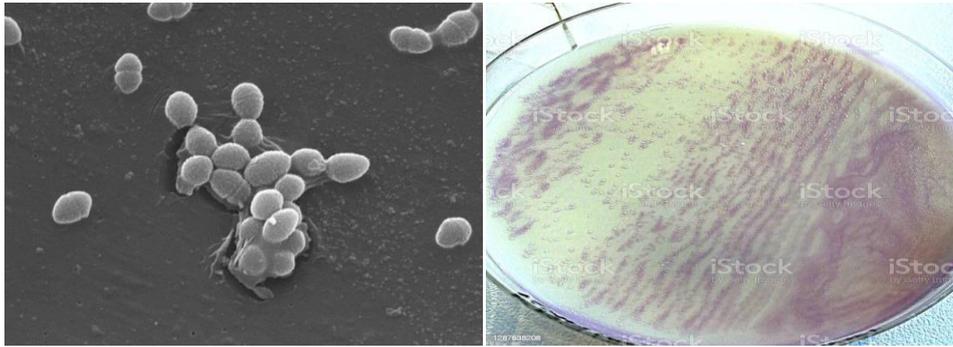


Figure 06: Image macroscopique et microscopique des *entérocoques*.

II. Les familles antibiotiques

II.1. Les bêta-lactamines

Les bêta-lactamines sont une vaste famille d'antibiotiques bactéricides, temps-dépendants, à spectre antibactérien plus ou moins large et recommandés dans de nombreuses indications. Ces molécules présentent une faible biodisponibilité par voie orale pour la plupart et sont donc très souvent administrés par voie IV.

Les bêta-lactamines comprennent les pénicillines, les céphalosporines et les carbapénèmes.

Les pénicillines les plus courantes sont l'amoxicilline et la pénicilline G. Les céphalosporines comprennent la ceftriaxone et la cephalexine. Les carbapénèmes comprennent l'imipénème et le méropénème. (Bush et al., 2016)

II.1.1. La structure de la bêta-lactamine

La structure de la bêta-lactamine est caractérisée par un anneau de quatre atomes comprenant trois de carbone et un atome d'azote qui porte un groupe fonctionnel bêta-

Synthèse Bibliographique

lactamines. Cette structure permet aux bêta-lactamines d'inhiber la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne. (Livermore, 1995)

Pénicillines: cette classe d'antibiotiques comprend des molécules telles que la pénicilline G et la pénicilline V. Elles agissent en inhibant la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne. Les pénicillines sont largement utilisées chez les humains et les animaux. (Murray et al., 2013)

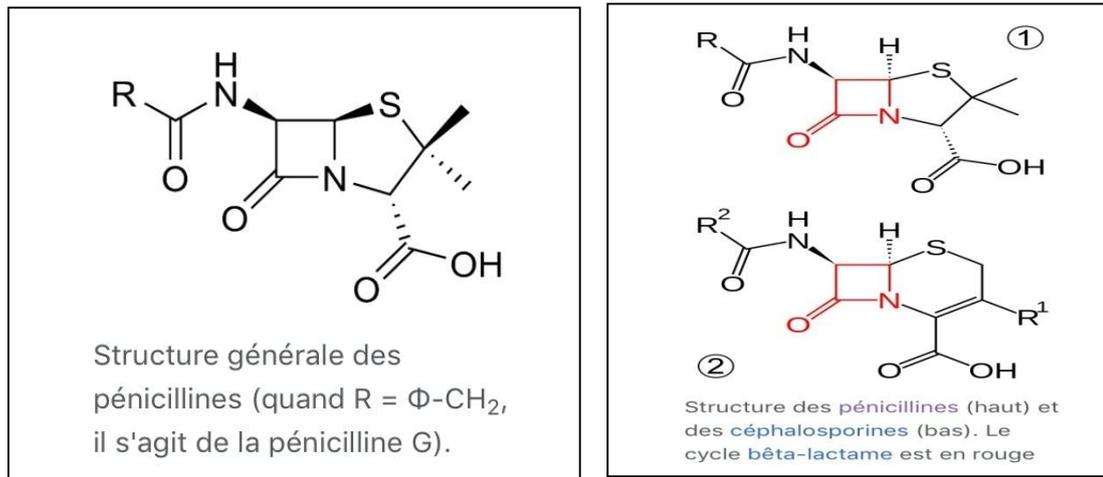


Figure 07 : La structure générale de la Pénicilline G, et des céphalosporines, le cycle Beta-lactamine est en rouge.

II.2. Les macrolides

Ces antibiotiques sont actifs sur certaines bactéries gram positif. Ils sont indiqués dans les infections du nez, de la gorge et des oreilles (notamment lorsque les pénicillines ne peuvent pas être utilisées), ainsi que des infections des bronches et des poumons, de la peau, des organes génitaux et de la bouche. Les macrolides comprennent L'erythromycine, L'azithromycine et la Clarithromycine. Ces antibiotiques agissent en inhibant la synthèse des protéines bactériennes.

II.2.1. La structure des macrolides

La structure des macrolides : comprend un noyau lactone macrocyclique à 14, 15 ou 16 atomes de carbone, avec un ou plusieurs groupes de sucre liés à cette structure. (Bryskier, 2005)

Synthèse Bibliographique

- **L'érythromycine** : est un antibiotique antibactérien qui agit en inhibant la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la partie 50s du ribosome et en empêchant la translocation peptidique, et qui possède un spectre antimicrobien similaire ou légèrement plus large que celui des pénicillines. Elle est souvent utilisée chez des personnes allergiques aux pénicillines. (Lecelrecq R,2002).

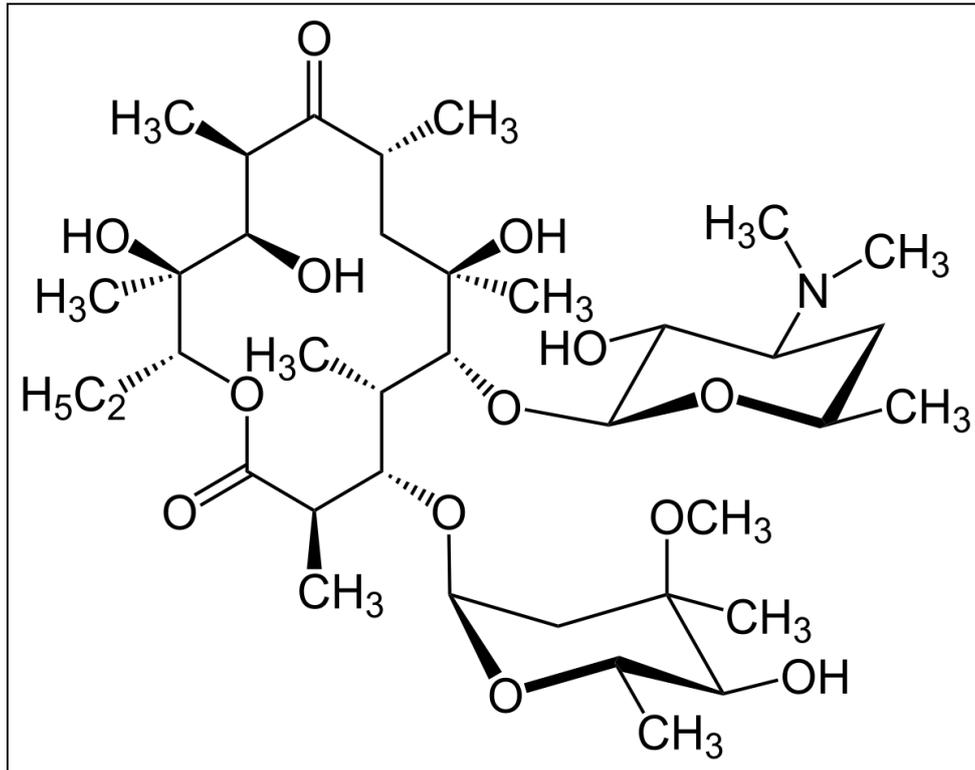


Figure 08 : La structure de L'érythromycine, Le cycle macrolide est la lactone (ester cyclique) en haut à gauche.

II.3. Les Aminoglycosides

Les aminoglycosides sont une classe d'antibiotiques utilisée pour traiter les infections bactériennes graves, telles que celles causées par les bactéries Gram négatives (particulièrement *Pseudomonas aeruginosa*).

Les aminoglycosides comprennent la gentamicine, la Tobramycine et L'amikacine. Ces antibiotiques agissent en inhibant la synthèse des protéines bactériennes. (Moellering et al., 2009)

Synthèse Bibliographique

II.3.1. La structure des Aminoglycosides

La structure des Aminoglycosides comprend un sucre aminé cyclique généralement lié à un ou plusieurs groupes aminés et hydroxyles. (Wilson *et al.*, 2014). Cette classe d'antibiotiques comprend des molécules telles que la gentamicine et la néomycine.

Les Aminoglycosides agissent en inhibant la synthèse des protéines bactériennes. Les Aminoglycosides sont souvent utilisés en combinaison avec d'autres antibiotiques pour traiter les infections graves. (Goff *et al.*, 2012).

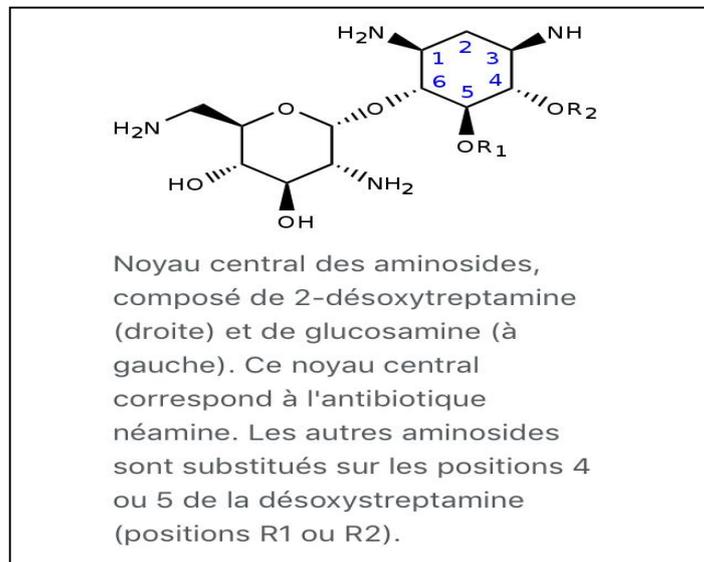


Figure 09: La structure des Aminoglycosides

II.4. Les Tétracyclines

Les tétracyclines sont un groupe d'antibiotiques utilisés pour traiter de nombreuses infections bactériennes différentes, elles sont généralement prises par voie orale et agissent en empêchant les bactéries de produire les protéines dont elles ont besoin pour se développer et se multiplier.

Les Tétracyclines comprennent la Tétracycline, la Doxycycline et la Minocycline. Ces antibiotiques agissent en inhibant la synthèse des protéines bactériennes. (Chopra *et Roberts*, 2001).

II.4.1. La structure des tétracyclines

La structure des Tétracyclines comprend un noyau Tétracyclique à quatre cycles, avec une variété de groupes fonctionnels liés à cette structure. (Nelson et Levy ,2011).

La tétracycline est un antibiotique bactériostatique qui fait partie de la classe des cyclines, produit par une bactérie du genre Streptomyces, elle est prescrite pour les infections bactériennes à Gram positif et à Gram négatif et anaérobies, mais aussi contre certains autres microorganismes comme la Chlamydia la Mycoplasma et la Rickettsia.(Chopra et Roberts,2001).

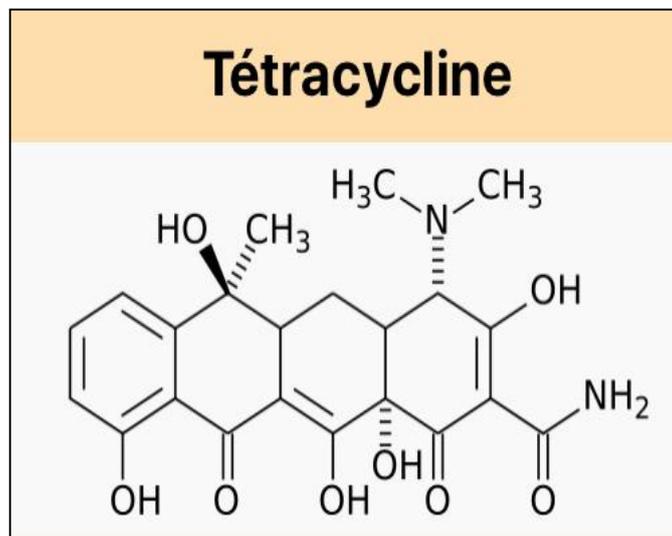


Figure 10 : La structure des Tétracyclines

II.5. Les Sulfamides

Les sulfamides sont une classe d'antibiotiques efficaces contre de nombreuses bactéries à Gram positives et à Gram négatives. Certains sulfamides sont appliqués directement sur la peau (localement) pour traiter les brûlures et les infections cutanées, vaginales et oculaires. Les sulfamides comprennent la Sulfaméthoxazole, la sulfadiazine et la Sulfasalazine. Ces antibiotiques agissent en inhibant la synthèse de l'acide folique bactérien. (Chaisson et al.,2009).

II.5.1. structure des sulfamides

La structure des sulfamides comprend un noyau aromatique Sulfonamide lié à une variété de groupes fonctionnels. (Anderson et Barrette ,2005).

- **Le Sulfaméthoxazole :**

Est un anti-infectieux, de la famille des sulfamides, qui agit en synergie avec le triméthoprimine dans des proportions incluses entre 100/1 et 10/1. Le sulfaméthoxazole-triméthoprimine est un médicament de la catégorie des antibiotiques. On utilise les antibiotiques pour traiter ou prévenir certains types d'infections causées par des bactéries. Le sulfaméthoxazole-triméthoprimine est composé de deux médicaments appelés triméthoprimine et sulfaméthoxazole. (Chaisson et al., 2009).

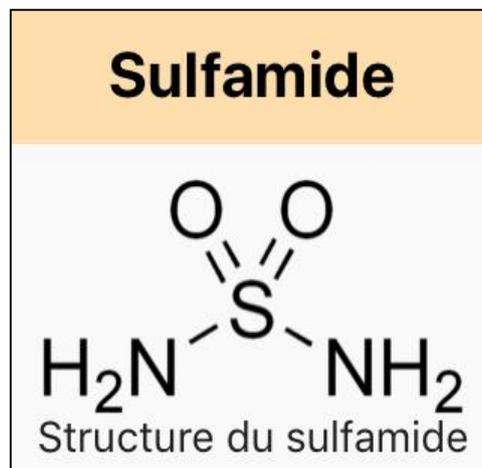


Figure 11 : La structure des sulfamides

II.6. Les Quinolones

Les quinolones sont des antibiotiques bactéricides rapides, concentration-dépendants, à spectre antibactérien large et recommandés dans de nombreuses indications. Ces molécules présentent une très bonne biodisponibilité par voie orale avec une distribution très large.

Les quinolones comprennent la Ciprofloxacinine, la Lévofoxacinine et L'ofloxacinine. Ces antibiotiques agissent en inhibant l'ADN gyrase bactérienne, empêchant ainsi la réplication de l'ADN bactérien. (Drlica ,2008).

Synthèse Bibliographique

II.6.1. La structure des quinolones

La structure des quinolones comprend un noyau quinolone bi cyclique, avec une variété de groupes fonctionnels liés à cette structure. (Hooper, 1999).

- **La Ciprofloxacine**

Est une molécule de synthèse chimique appartenant à la famille des Fluoroquinolones, quinolones de 3^{ème} génération. Elle est utilisée comme antibiotique. La Ciprofloxacine est un antibiotique à large spectre, c'est-à-dire qu'elle permet de lutter contre un grand nombre de germes. Elle est notamment efficace sur les bactéries Gram+ (sauf sur les Streptocoques) et sur les bactéries Gram-, mais également sur des germes atypiques (à localisation intracellulaire). Toutefois, certaines bactéries sont naturellement résistantes à la Ciprofloxacine (Streptocoques, Listeria, Clostridium, etc. (Drlica, 2008).

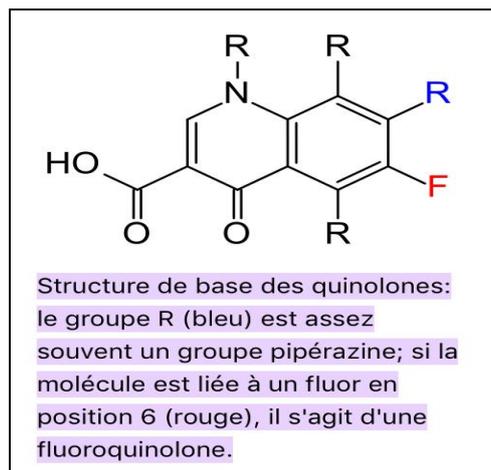


Figure 12 : La structure des quinolones

II.7. Les glycopeptides

Les Glycopeptides et les Lipoglycopeptides sont des antibiotiques utilisés pour traiter les infections compliquées et/ou graves dues à des bactéries Gram positives.

Les glycopeptides comprennent Lavancomycine et la Teicoplanine. Ces antibiotiques agissent en inhibant la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne. (Moellering RC *etal.*,2009).

II.7.1. La structure des glycopeptides

La structure des glycopeptides comprend un noyau cyclohexapeptide, avec des groupes de sucre, les glycopeptides sont de volumineuses molécules de haute masse moléculaire (1450 daltons pour vancomycine et 1890 daltons pour la teicoplanine) ce sont des peptides macromoléculaires tricycliques contenant une chaîne heptapeptidique. (wilson Dn,2014).

- **La Téicoplanine :**

Est un antibiotique réservé à l'usage hospitalier, produit par la fermentation d'*Actinoplanesteichomyeticus*. Son spectre antibactérien est limité aux bactéries à Gram positif, aérobies ou anaérobies, voici ça Formule : $C_{58}H_{42}Cl_2N_7O_{18}$. (Moellering RC *etal.*,2009).

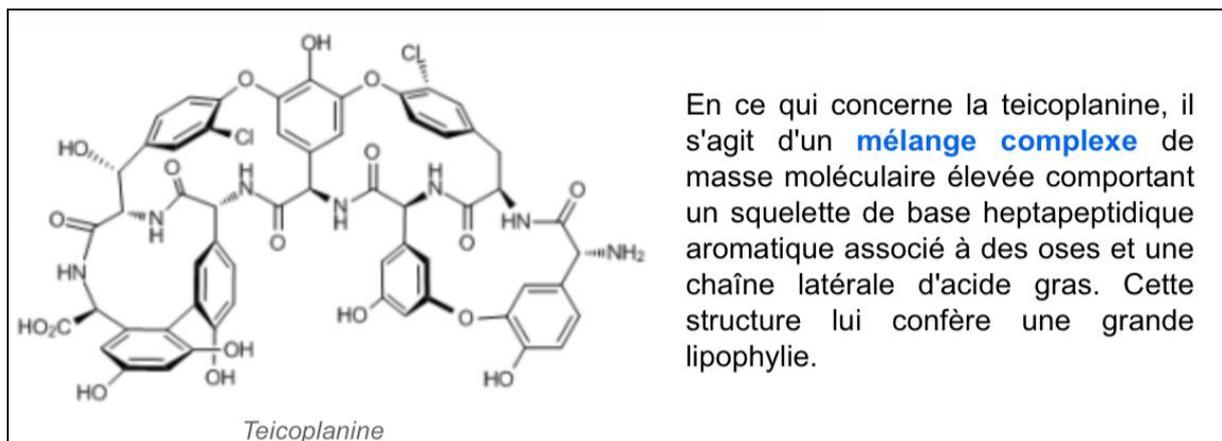


Figure 13 : La structure de la teicoplanine

- **La Vancomycine**

est un antibiotique glycopeptide bactéricide actif contre les germes Gram positifs y compris le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM). Le profil des effets indésirables de la vancomycine est constitué principalement d'atteintes rénales notamment les néphropathies tubulaires aiguës.(wilson, 2014).

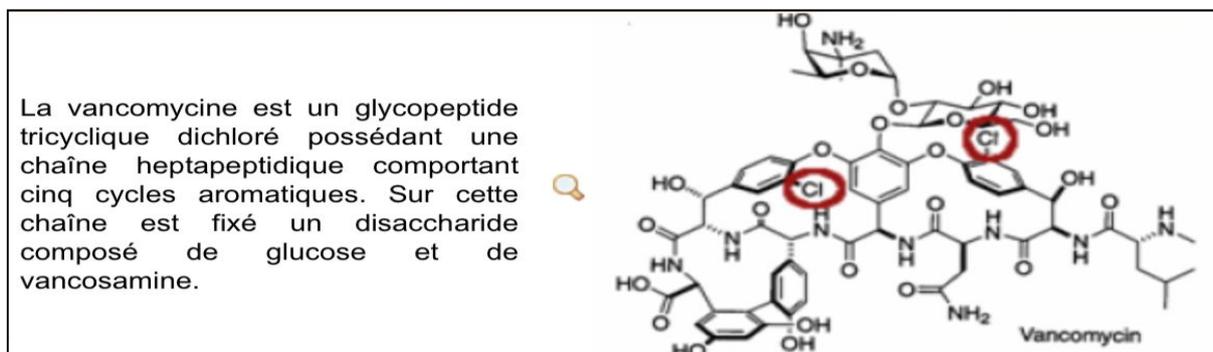


Figure 14 : La structure de la vancomycine

II.8. Les Lincosamides

Les Lincosamides (Lincomycine et clindamycine) ont une activité microbiologique très proche des macrolides. Comme eux, ils inhibent la synthèse protéique au niveau du ribosome 50S. Les cocci à Gram positif et les Bactéroïdes sont la cible électorale des Lincosamides.

Les lincosamides comprennent la clindamycine, la Lincomycine et la Pirlimycine. Ces antibiotiques agissent en inhibant la synthèse des protéines bactériennes. (**Vazquez-Laslop et Mankin ,2018**).

II.8.1.La structure des lincosamides

La structure des Lincosamides comprend un noyau d'acide Aminocyclitol lié à une variété de groupes fonctionnels, les Lincosamides sont une classe d'antibiotiques appartenant au groupe MLS (macrolides, Lincosamides et Streptogramines). Ils possèdent une structure chimique spécifique, à base de glucosamine et d'acide lactique. Ces médicaments agissent en inhibant la synthèse protéique des bactéries, ce qui entraîne leur mort. (**Sutcliffe *et al.*,1996**).

- **La clindamycine**

Est un antibiotique proche des macrolides, efficace sur certaines bactéries sensibles. Il est principalement recommandé dans des infections bactériennes de la peau comme l'érysipèle, les abcès cutanés ou les furoncles. (**Vazquez-Laslop Net Mankin AS,2018**)

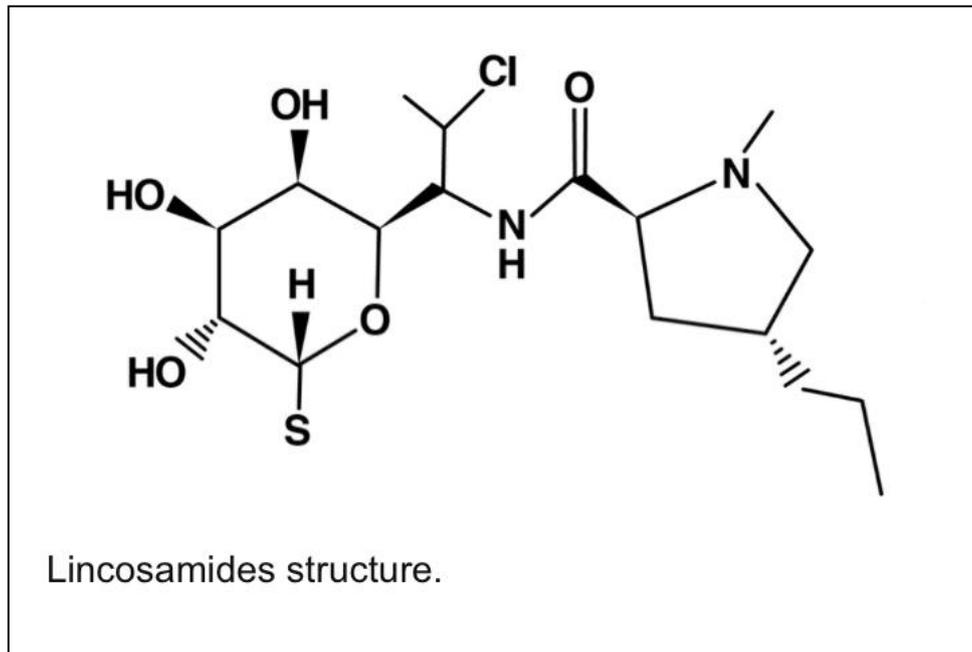


Figure 15 : La structure des lincosamides.

III. Mode d'action des antibiotiques

Les antibiotiques sont des agents antimicrobiens qui sont utilisés pour traiter les maladies infectieuses et sont utiles pour augmenter l'espérance de vie. (Rehman et al., 2019)

Les antibiotiques peuvent avoir 2 modes d'action :

Action bactériostatique: Ils empêchent le développement des bactéries ou germes microbiens.

Action bactéricide: Ils détruisent les bactéries ou les germes microbiens en agissant sur la paroi, l'ADN, la membrane cytoplasmique et la synthèse de protéines.

III.1.Site d'action

Les antibiotiques agissent, en général, à un niveau précis des structures bactériennes. Ils peuvent agir sur 5 parties différentes de la structure de la bactérie. (Mehdi , 2008).

En effet, chaque famille des antibiotiques possède son site d'action propre sur la bactérie (Figure) :

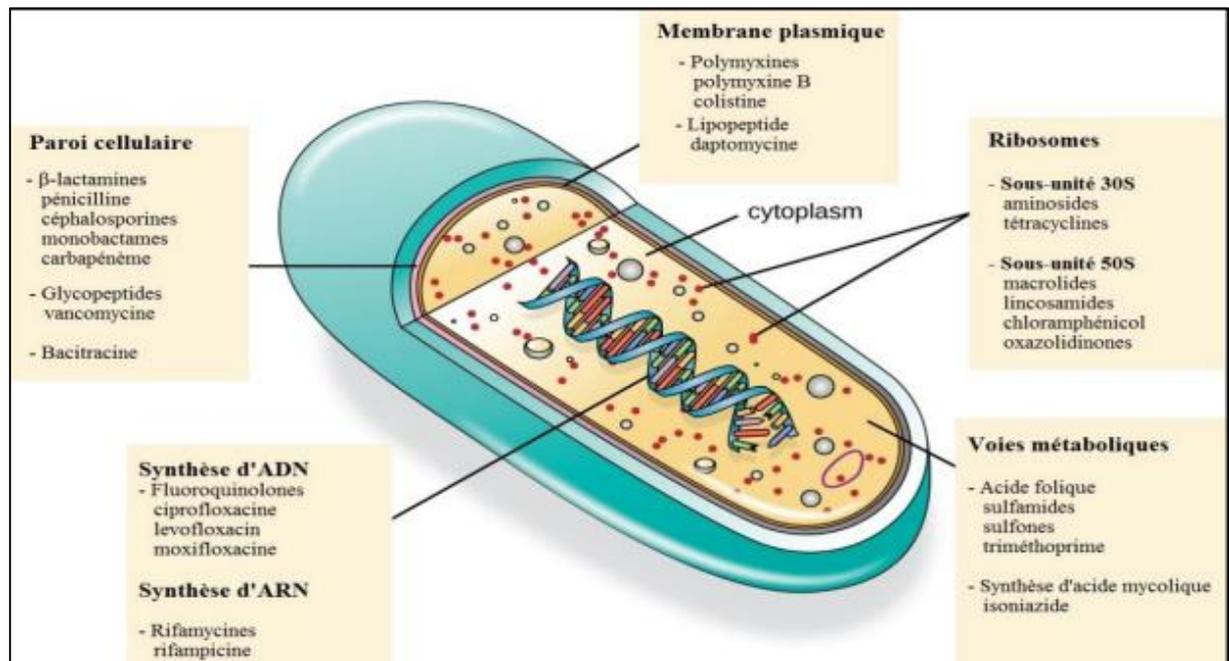


Figure 16 : Cibles des principaux antibiotiques (Parker et al., 2016).

III.1.1 Action Sur la paroi bactérienne

Les cellules bactériennes sont entourées d'une paroi cellulaire en peptidoglycane, les β -lactames et les glycopeptides inhibent la synthèse de la paroi cellulaire.

_ Antibiotiques bêta-lactamines : Les principales cibles des agents β -lactame sont les PBP. La rupture de la couche de peptidoglycane conduit à la lyse de la bactérie.

_ Les glycopeptides : Les glycopeptides se lient à la partie D-alanylD-alanine de la chaîne latérale peptidique de la sous-unité peptidoglycane précurseur. La grande molécule médicamenteuse Vancomycine empêche la liaison de cette sous-unité D-alanyleet inhibe donc la synthèse de la paroi cellulaire. (Kapoor et al., 2017).

III.1.2. Lésion à la membrane cellulaire

Les membranes plasmiques des bactéries sont construites par des acides gras qui peuvent être synthétisés dans la cellule ou prélevés dans l'environnement comme éléments constitutifs. Les cibles des antimicrobiens sont les étapes métaboliques de la synthèse des acides gras et les phospholipides membranaires. (KirmusaogluS, 2019).

III.1.3. Inhibition de la synthèse des composés biologiques métaboliques

La synthèse de composés biologiques métaboliques peut être inhibée par des médicaments à titre d'inhibition compétitive. Les médicaments qui sont des analogues structuraux de substrats agissent comme des substrats pour les enzymes utilisées dans les réactions métaboliques. L'acide para-aminobenzoïque (PABA) est un substrat pour la synthèse de l'acide folique qui est une coenzyme dans les réactions de synthèse des purines, de la pyrimidine et des acides aminés (**Kirmusaoglu S, 2019**)

III.1.4. Inhibition de la synthèse des acides nucléiques

Les antibiotiques inhibent la biosynthèse des protéines en ciblant le Sous-unité 30S ou 50S du ribosome bactérien. - Inhibiteurs de la sous-unité 30S : Les aminosides, tetracyclines. - Inhibiteurs de la sous-unité 50S : Chloramphénicol, macrolides, oxazolidinones. (**Kapoor et al., 2017**)

III.1.5. Inhibition de la synthèse des protéines

Les antibiotiques peuvent inhiber la réplication, la transcription et la synthèse des folates des micro-organismes. - Quinolones, Mitomycine C, pour l'inhibition de la réplication
- Rifampicine, pour l'inhibition de la transcription. (**Kirmusaoglu S, 2019**).

IV. Mécanismes de résistances

IV.1. Mécanismes non-enzymatiques

Les bactéries ont développé différents mécanismes afin de neutraliser l'action des agents antibactériens

IV.1.1. Modification ou remplacement de la cible de l'antibiotique

La cible de l'antibiotique peut être structurellement modifiée ou remplacée, de telle sorte que le composé antibactérien ne puisse plus se lier et exercer son activité au niveau de la bactérie. Le remplacement de la cible de l'antibiotique est, quant à lui, un mécanisme décrit pour les sulfamidés, les diaminopyrimidines (triméthoprime) et les bêta-lactames dont les *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline (SARM) ainsi qu'à toutes les bêtalactames

Synthèse Bibliographique

d'usage vétérinaire sont un exemple remarquable par la synthèse d'une nouvelle PBP possédant une affinité moindre pour la méthicilline. (Muylaert et al., 2013).

IV.1.2. hyperproduction de systèmes d'efflux

Il s'agit de systèmes tripartites composés d'une porine de la famille OMF ancrée dans la membrane externe, d'un transporteur de la famille des RND localisé dans la membrane interne et d'un adaptateur périplasmique de la famille des MFP qui consolide l'ensemble. . (MonlezunL, 2012).

IV.1.3. L'imperméabilité cellulaire

La membrane externe est constituée d'une bicouche lipidique qui présente sur sa face externe de (LPS). Elles empêchant la pénétration des substances hydrophobes dans la bactérie, cette membrane constitue, en raison de son hydrophobicité, une barrière difficile à franchir par toute molécule hydrophile, catégorie à laquelle appartiennent les P-lactamine. (Boufligha et al., 2013).

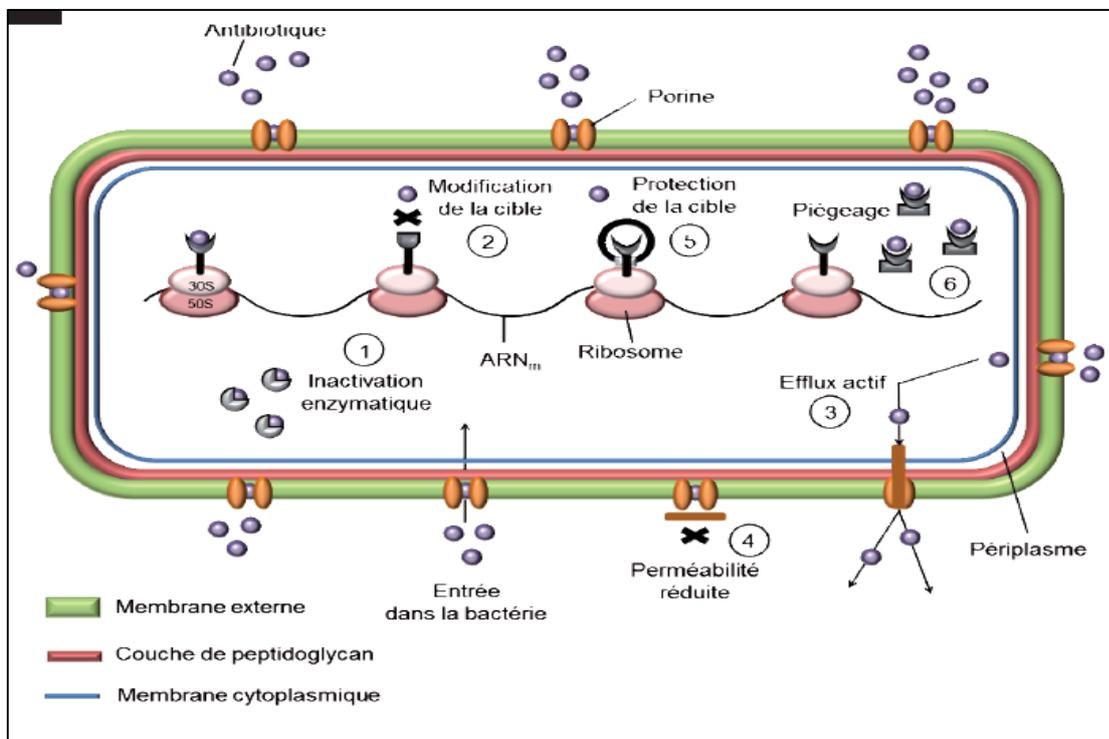


Figure 17 : Différents mécanismes de résistance aux antibiotiques dans une bactérie négative (Muylaert et al., 2013)

IV.2. Mécanismes enzymatiques

La bactérie peut se défendre contre les antibiotiques en utilisant des enzymes telles que les suivantes enzymes :

- Production de β -lactamases, Les pénicillinases, Céphalosporinase de haut niveau, Carbapénémases, β -lactamase à spectre étendu ou élargi (BLSE), Hyperproduction de céphalosporinase chromosomique de classe C. (**Egorov et al., 2018**).

Ex : L'enzyme en modifiant le noyau actif de l'antibiotique par clivage ou par addition d'un groupement chimique, empêche la fixation de l'antimicrobien sur sa cible et provoque une perte d'activité. (**Muylaert et al., 2013**).

V. Le choix de l'antibiotique

Le choix d'un antibiotique suppose résolue positivement l'indication d'une antibiothérapie : il y a bien infection, et cette infection est bien d'origine bactérienne. Dans ces conditions, le prescripteur doit répondre successivement aux questions suivantes :

Quel est le germe en cause ?

Quelle est la sensibilité aux antibiotiques de ce germe ?

Quel est le site infectieux et quel antibiotique s'y concentre le mieux ?

Sur quel terrain évolue l'infection : contraintes d'urgence thérapeutique et de tolérance aux antibiotiques - contraintes d'accès à l'antibiotique ?

Enfin, une monothérapie est-elle suffisante ou faut-il recourir une association d'antibiotiques ?

V.1. Les bases du choix de l'antibiotique vont dépendre

De l'agent pathogène : Quelquefois, la responsabilité d'un germe précis peut être affirmée parce qu'il a été isolé, en particulier d'un milieu biologique fermé. Le plus souvent, la responsabilité d'une bactérie précise à l'origine de l'infection n'est que suspectée, soit sur le caractère typique d'un tableau clinique, soit quelquefois après isolement bactériologique, mais

Synthèse Bibliographique

la faible quantité de germes, ou le milieu dont il est issu ou le caractère polymorphe de la flore ne permettent d'attribuer avec certitude à l'une ou l'autre, des bactéries isolées, la responsabilité de l'infection. Il peut s'agir enfin des situations d'extrême urgence pour lesquelles il n'est pas possible d'attendre les résultats bactériologiques, même avec les techniques plus rapides que la classique culture, en raison de l'état du patient.

Dans toutes ces conditions, plus souvent réunies encore en médecine communautaire qu'en pratique hospitalière, le clinicien raisonne par analogie en considérant que l'infection est due à un type de bactérie habituellement retrouvé devant ce tableau clinique et le choix de l'antibiotique dépend de la sensibilité habituelle de cette bactérie ou de cette famille bactérienne. Cette sensibilité habituelle est connue par l'antibiogramme, technique dont les résultats qualitatifs ne doivent pas être retenus pour vérité formelle permanente dans la mesure où, *in vivo*, la sensibilité de la bactérie peut être différente de celle mesurée *in vitro* : « *in vivo veritas* ».

Le choix de l'antibiotique dépend également du site infectieux : pour obtenir une concentration tissulaire efficace au site de l'infection, le choix de la voie d'administration mais aussi le choix de l'antibiotique en raison de ses propres caractères de diffusion dans tel ou tel tissu sont fondamentaux.

Le choix de l'antibiotique dépend encore des contraintes de tolérance propres au patient : Tolérance physiologique en raison de l'âge (nouveau-né, vieillard), ou de l'évolution d'une grossesse ; tolérance pathologique en fonction de tares viscérales sous-jacentes (choix de l'antibiotique en fonction de la qualité de l'émonctoire rénal ou hépatique par exemple). La contrainte de tolérance liée au patient peut également être une contrainte d'urgence : le choix d'antibiotiques chez un malade granulopénique ne peut guère être remis en cause à plusieurs reprises et la rapidité des résultats nécessitent quelquefois des associations d'antibiotiques à spectre large, comme dans le cas de fièvre chez le sujet granulopénique.

Le choix de l'antibiotique va également dépendre des contraintes d'accès à l'antibiotique (rationnement budgétaire ou rationnement planifié pour éviter l'émergence de certaines souches) et de son coût.

Au terme de cette réflexion, on peut en général proposer une ou plusieurs molécules et le dernier moment du choix comporte celui de l'indication d'une monothérapie ou d'une bithérapie. Au total, les seules bases permanentes du choix sont le succès thérapeutique

Synthèse Bibliographique

objectif mesuré par études, c'est-à-dire non seulement les succès cliniques individuels, mais aussi les succès par pathologie spécifique, étroite, avec analyse des échecs. (**Mouton et Deboscker,1984**).

VI. La résistance aux antibiotiques

VI.1.Définition

La résistance aux antibiotiques est la capacité d'une bactérie pathogène à résister aux effets des antibiotiques qui sont normalement efficaces contre elle. Cette résistance peut être naturelle ou acquise à un antibiotique donné, ou par La mutation, ou par l'acquisition d'un gène étranger, c'est aussi un événement favorable pour les populations bactériennes car elle se maintient malgré la présence d'antibiotiques. Mais Lorsque la pression de sélection associée à l'agent antimicrobien disparaît, cette modification du patrimoine génétique peut conduire aux coûts biologiques, c'est-à-dire la réduction, Sa compétitivité ou « adaptabilité ». En effet, il semble logique de le penser que Les changements qui causent la résistance se produisent chez les gènes de ménage qui sont responsables des fonctions de base telles que la synthèse des protéines.(**Kempf et Zeitouni , 2012**).

VI.2.Comment se développe la résistance aux antibiotiques

La résistance aux antibiotiques peut se développer naturellement dans la nature ou être acquise par mutation génétique ou transfert horizontal de gènes dans un laboratoire, dans une épidémie ou dans un environnement de soins de santé.

Dans la nature, les bactéries développent naturellement des mécanismes de résistance aux antibiotiques pour survivre dans leur environnement. Cependant, l'utilisation répétée et excessive d'antibiotiques en médecine humaine et animale, ainsi que leur utilisation inadéquate, ont accéléré le développement de la résistance aux antibiotiques dans les bactéries pathogènes.

Lorsqu'un antibiotique est utilisé pour traiter une infection bactérienne, il tue les bactéries sensibles et laisse les bactéries résistantes se multiplier. Les bactéries résistantes peuvent ensuite se propager à d'autres personnes, ce qui rend plus difficile le traitement des infections bactériennes.

VI.3. Exemples de cas chez l'homme

La résistance aux antibiotiques est un problème de santé publique majeur dans le monde entier. Voici quelques exemples de bactéries résistantes chez l'homme :

_Staphylococcus aureus résistant à la Méthicilline

_ Résistant à la Vancomycine

_Aeruginosa résistant aux Carbapénèmes

_Coli résistant à la Fluoroquinolone

VI.4. Exemples de cas chez l'animal

L'utilisation d'antibiotiques en médecine vétérinaire et dans l'industrie alimentaire peut également contribuer à la résistance aux antibiotiques chez les animaux.

Voici quelques exemples de bactéries résistantes chez l'animal :

_ Campylobacter résistant aux Fluoroquinolones chez les volailles.

_ Salmonella résistant aux céphalosporines chez les porcs.

_ Escherichia coli résistant aux céphalosporines chez les bovins.

VII. la prévention de la résistance aux antibiotiques

La prévention de la résistance aux antibiotiques passe par une utilisation rationnelle et responsable des antibiotiques en médecine humaine et animale, ainsi que par des pratiques de contrôle des infections strictes dans les établissements de soins de santé. Il est également important de développer de nouveaux antibiotiques et de soutenir la recherche sur la résistance aux antibiotiques.

La prévention du développement de la résistance aux antibiotiques, ou bio-résistance, est un enjeu majeur de santé publique. Voici quelques mesures clés pour prévenir l'apparition et la propagation de la résistance aux antibiotiques:

Synthèse Bibliographique

- Utilisation prudente des antibiotiques: il est important de ne prescrire des antibiotiques que lorsque cela est vraiment nécessaire, et de choisir l'antibiotique le plus approprié en fonction du type d'infection et de la sensibilité de la bactérie
- Respecter la posologie et la durée du traitement: il est essentiel de suivre les instructions du médecin ou du vétérinaire en matière de posologie et de durée du traitement. Un traitement antibiotique trop court ou mal suivi peut favoriser le développement de la résistance.

Promouvoir l'hygiène et la prévention des infections: des mesures simples telles que se laver les mains régulièrement, éviter le partage de serviettes et de brosses à dents, et respecter les règles d'hygiène alimentaire peuvent réduire le risque d'infection et donc le besoin d'antibiotiques 4. Développer de nouveaux antibiotiques et des alternatives aux antibiotiques : la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques essentiels pour lutter contre la résistance aux antibiotiques. Il est également important de développer des alternatives aux antibiotiques, telles que les phages, les probiotiques et les traitements immunologiques.(**World Health Organization,2015**).

Matériel Et Méthode

I. But et objective de travail

Notre étude a été réalisée au niveau du laboratoire pédagogique de l'université d'Ain Témouchent - BELHADJ BOUCHAIB durant la période du 07 mars au 15 avril, pendant laquelle on a déterminé l'effet de quelques antibiotiques génériques commerciaux sur différentes souches bactériennes.

II. Choix des microorganismes et des antibiotiques testés

I.1. Les microorganismes

Les microorganismes utilisés dans ce travail sont des souches bactériennes référenciées de différents Gram, cette variété de microorganismes constitue d'excellents modèles pour la recherche de l'effet de quelques antibiotiques. Les espèces bactériennes sont mentionnées ci-dessous :

- *Escherichia coli* DSM 787
- *Pseudomonas aeruginosa* DSM 22644
- *Staphylococcus aureus* ATCC 43300
- *Enterococcus faecalis* NCTC 12202
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Enterococcus faecalis* NCTC 12201

I.2. Les antibiotiques

Six types d'antibiotiques ont été choisis à raison de leur large usage, deux antibiotiques vétérinaires (Enrofloxacin et Colistine) et quatre pharmaceutiques (Amoxicilline, Pénicilline, Cefotaxime et la Céfazoline), le but de ce travail est de tester deux produits génériques commerciaux de la même molécule d'antibiotique. Le tableau suivant résume les différents antibiotiques utilisés.

Matériel et Méthode

Tableau 1: Les différents types d'antibiotiques testés.

Le nom commercial	La DCI	Le dosage commercial	L'être vivant cible
Kinoral®	Enrofloxacin	200 mg/ml	Animale
Interflox®		100 mg/ml	
Coliprovet®	Colistine	2 MUI/ml	Animale
Milicoli®		2 MUI/ml	
Amoxipen®	Amoxiciline	500 mg	Humain
Biopamox		1 mg	
Extencine®	Pénicilline	1.2 MUI	Humain
Gectapen®		1 MUI	
Cefotax HUP®	Cefotaxime	1 g	Humain
Ayatax®		1 g	
cefazal®	Céfazoline	1g	Humain
Cefalazol HUP®		1g/5ml	

III. II. L'antibiogramme

II.1. Test de diffusion sur gélose

II.1.1. Préparation de milieu de culture

38 gramme du milieu Miller Hinton a été dissoute dans un litre d'eau distillée qui a été en suit bien mélangé et chauffé et agité en même moment jusqu'à l'ébullition, puis stérilisé dans l'autoclave à 121 C° pendant 15 minutes. Le pH final du milieu a été ajusté à une valeur de 7.4, La gélose Mueller-Hinton est stable pendant environ 70 jours (selon RemelTechnical Services, 1er septembre 2009) à compter de la date de préparation. Les boites de Pétri doivent être coulées à une profondeur de 4 mm (environ 25 ml de gélose liquide pour les boites de 100 mm). Les boites trop peu profondes produiront des résultats faussement sensibles car le composé antimicrobien se diffusera plus loin qu'il ne le devrait, créant de plus grandes zones d'inhibition. Inversement, des boites coulées à une profondeur > 4 mm entraîneront des résultats de résistance erronés.

Matériel et Méthode

II.1.2. Préparation de l'inoculum

L'inoculum a été préparé par l'ajustement à l'étalon 0,5 Mac Ferland (10^8 UFC/ml) d'une colonie jeune de 18h prise du milieu gélosé. La suspension a été préparée dans un tube à essai contenant le bouillon nutritif.

II.1.3. Encesement

Un écouvillon a été introduit dans le tube content la suspension bactérienne préalablement préparé puis bien essoré sur les parois interne du tube pour éliminer l'excès de liquide, l'ensemencement a été réalisé à travers trois angles différents par des strie bien sérés environ 60 degrés à chaque fois pour assurer une répartition uniforme de l'inoculum, puis la boite a été bordez avec l'écouvillon pour ramasser tout excès de liquide, et laissée reposer à une température ambiante entre 3 à 5 minutes.

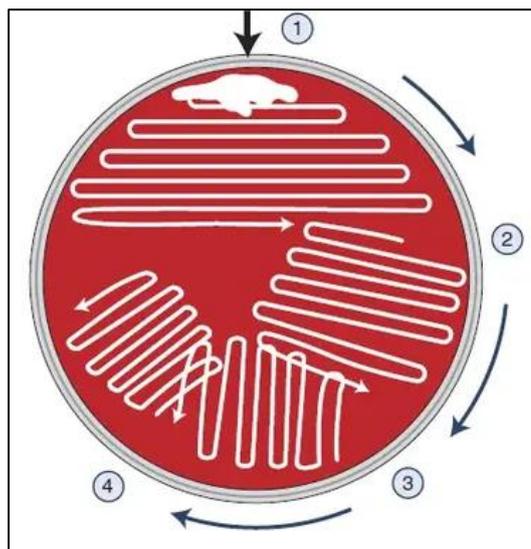


Figure 18: encensement en stries du milieu gélosé par l'écouvillon.

II.1.4. Préparation des antibiotiques

Des disques en papier Whatman ont été préparés à l'aide d'un perforateur de papier de 6 mm de diamètre, puis stérilisé dans le four Pasteur. Après le séchage des boites ensemencées par les souches de références, les disques ont été déposés à l'aide d'une pince stérile sur la gélose dans différents point désigné, 20 µl de chaque antibiotique à des dosages définis ont été déposés sur le milieu du disque. Les boîtes ont été en suit incubé a une température de 37C° pendant 24h.

Matériel et Méthode

Tableau 2: Les différentes marques des antibiotiques commerciaux utilisés.

Code	DCI	Nom Commercial	Lot	Laboratories
A1	Amoxicilline	Amoxypen®	lot :230/1	SAIDAL
A2		Biopamox®	4362301	BIOCAIRE
C1	Cefotaxime	Cefotaxvhupp®	059	HUPP
C2		Ayataxime®	211109	IMGSA
COL1	Colistine	Coliprovet®	00816	Soprovat
COL2		Milicoli®	271	BIOVE
P1	Benzyl pénicilline pénicilline	Extenciline®	4742204	BIOCAIRE
P2		Gectapen®		SAIDAL
E1	Enrofloxacin	Hipralona_Enro	29z2-2	HIPRA
E2		Kenoralinterflore®	361055	INTERCHIMIE
F1	Céfazoline	Cefazal ®	422111	SOPHAL
F2		Cefalazol®	100	HUPP

Tableau 3: Doses des antibiotiques sur les disques.

L'antibiotique	Le dosage final dans un disque
Enrofloxacin	10 ML
Colistine	10 ML
Amoxiciline	12,5 ML
Pénicilline	10 ML
Cefotaxime	12 ML
Céfazoline	12 ML

II.1.5. Lecture des résultats

Après vingt-quatre heures d'incubation à trente-sept degrés, on mesure l'étendue de l'inhibition, c'est-à-dire le diamètre des zones autour des disques, où les bactéries ont pu se développer. Cette mesure indique si la souche étudiée est sensible à l'antibiotique, en cas de sensibilité importante de la bactérie étudiée à l'antibiotique la zone d'inhibition paraîtra large, et en cas de sensibilité intermédiaire la zone d'inhibition paraîtra modérée, par contre en cas de résistance aucune zone d'inhibition n'est observée, les bactéries se sont développées jusqu'au contact du disque contenant l'antibiotique.

Matériel et Méthode

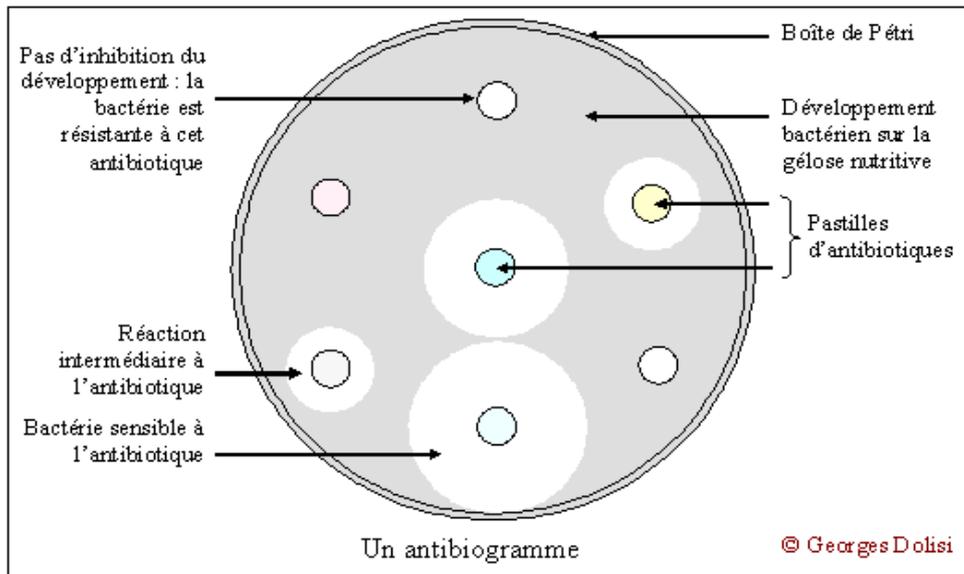


Figure 19 : Représentation schématiser du résultat d'un antibiogramme sur une boîte de pétrie contenant des disques.

II.2. Définition de la CMI

II.2.1. Préparation de l'inoculum

A partir des colonies jeunes de 18 à 24 heures d'incubation, une suspension bactérienne de chaque souche a été préparée dans de l'eau physiologique stérile à 0,9% NaCl. La turbidité de cette suspension est ajustée à 0,5 McFarland.

II.2.2. Préparation des antibiotiques

Tableau : Concentration de départ des antibiotiques dans la microplaque.

Tableau 4: Concentration de départ des antibiotiques dans la microplaque.

L'antibiotique	Le dosage dans le premier puits
Enrofloxacin	50 mg
Colistine	300 UI
Amoxiciline	200 mg
Pénicilline	120 UI
Cefotaxime	25 mg
Céfazoline	20 mg

Matériel et Méthode

II.2.3. Ensemencement des Microplaques

La détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) pour chaque antibiotique, par la méthode classique de dilution successive a été réalisée. Dans douze puits d'une microplaque de 96, 100 µl de milieu Muller Hinton en bouillon et 100 µl de l'inoculum préalablement préparé ont été distribués dans chaque puits. Le premier puits de la série a été ensuite introduit par 100 µl d'antibiotique ; après agitation, 100 µl a été prélevé du puits 01 et transféré vers le puits 02. Ce transfert successif a été répété jusqu'au puits 11.

II.2.4. Révélation de CMI par technique de résazurine

II.2.4.1. Préparation et stockage du Réactifs

La résazurine a été préparée à 0,015 % en dissolvant 0,015 g de la poudre dans 100 ml d'eau distillée stérile, vortex et stérilisé par filtration (filtre 0,22 µm) et stocké à 4°C pendant 2 semaines maximum après préparation.

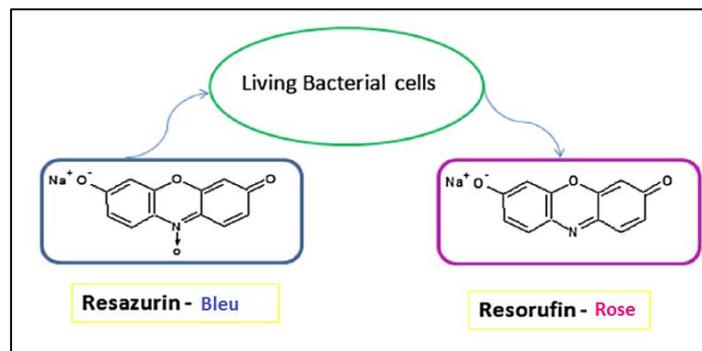


Figure20 : Les cellules vivantes actives provoquent une réduction de la Resazurine (violette) à la résorufin (rose-incolore).

Après incubation pendant 24 h à 37 C, de la Résazurine (0,015 %) a été ajoutée à tous les puits (30 µl par puits) puis incubée pendant 2 à 12 h pour l'observation du changement de couleur. À la fin de l'incubation, les derniers puits sans changement de couleur ont été considérés comme Concentration Minimale Inhibitrice CMI.

II.2.5. Révélation de CMI par ensemencement sur gélose

Un ensemencement a été réalisé par une unique strie sur une boîte de pétrie contenant la gélose nutritif, le prélèvement a été effectué à partie de chaque puits avant l'ajout de la

Matériel et Méthode

Résazurine. L'incubation dure 24 heures à 37°C. L'absence de la croissance dans la première strie (de la série de 1 jusqu'au 11^{ème} strie) indique la CMI de l'antibiotique.

Résultats Et Discussion

I. Antibiogramme sur milieu solide

La détermination de la sensibilité d'une bactérie à différents antibiotiques a été réalisée par un antibiogramme sur milieu solide qui évalue l'inhibition de la croissance bactérienne. L'antibiogramme est classiquement réalisé par la méthode de diffusion en milieu gélosé en utilisant des disques contenant différents antibiotiques. Le tableau suivant résume les différents antibiotiques utilisés.

I.1. Effet de quelques antibiotiques génériques sur *Staphylococcus epidermidis*

Les résultats obtenus après l'incubation montrent des zones d'inhibitions de la croissance bactérienne de différents diamètres entre 0.7cm et 3.2 cm et cela sous l'effet de l'antibiotique dans les différents disques déposés, cette zone claire d'inhibition signifie la sensibilité de la souche bactérienne testée à cet antibiotique. L'amoxicilline a présenté une légère différence dans la zone d'inhibition entre les deux génériques pharmaceutiques Amoxyphen 3.2 cm et Biopamox 3.0 cm pour Biopamox, le même effet inhibiteur a été remarqué avec les deux produits de Cefotaxime, d'où on a mesuré une zone de 1.8 cm lors de l'utilisation de Cefotaxhupp, et 1.9 cm pour Ayataxim. Une différence remarquable a été enregistrée dans le test de la Colistine, une résistance totale de *S. epidermidis* vis à vis Colistine Saprovet, et une zone de 0.7 cm avec Milicol. Pour les autres molécules, on a remarqué une résistance de la souche aux antibiotiques l'Enrofloxacin, la Pénicilline, et la céfazoline.

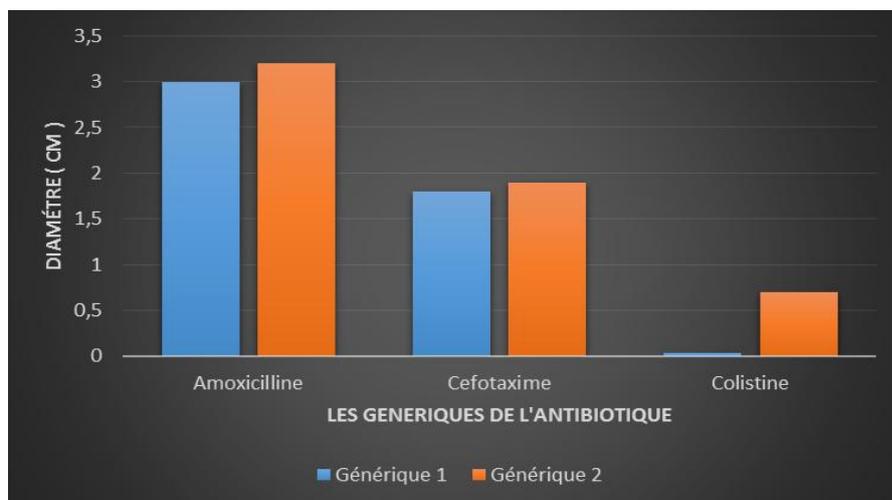


Figure 22 : diamètre des zones d'inhibition des antibiotiques sur *Staphylococcus epidermidis*.

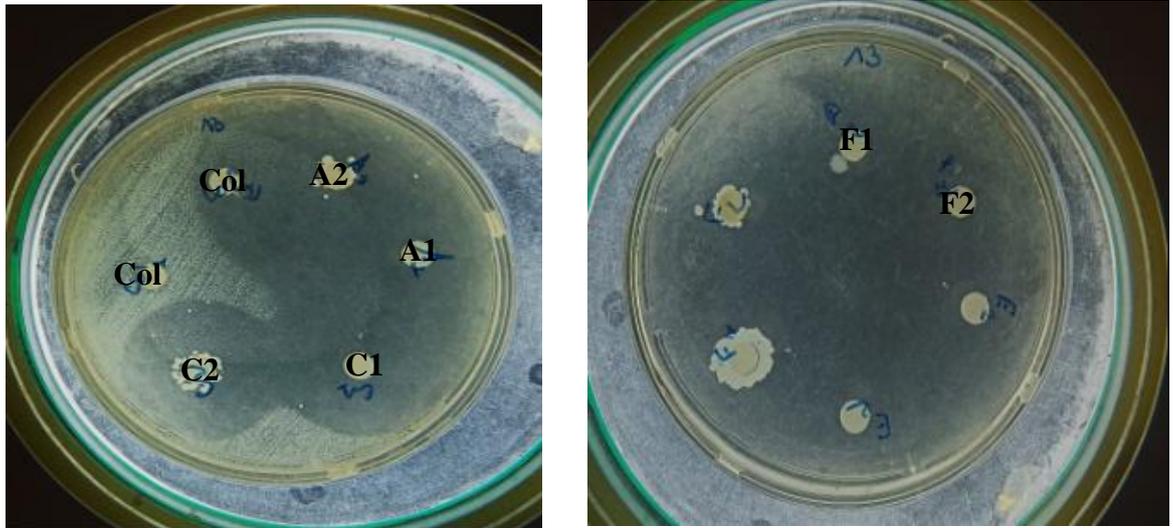


Figure 21 : Résultats d'antibiogramme de *Staphylococcus epidermidis*.

A1 : Amoxyphen® Amoxicilline 500mg /5ml
A2 : Biopamox ; Amoxicilline 1g/5ml
C1 : Cefotax.HUP® ; Cefotaxime 1g/5ml
C2 : Ayatax® ; cefotaxime 1g/5ml
COL1 : Coliprovet®
COL2 : Milicoli®

P1 : Extencine® Benzyl pénicilline 1.2M UI /5ml
P2 : Gectapen® ; pénicilline 1M UI/5ml
E1 : Interflox® ; Enrofloxacin
E2 : Kinoral® ; Enrofloxacin
F1 : Cefazal ® ; Céfazoline 1g/5ml
F2 : CefalizoI® ; Céfazoline 1g/5ML

I.2. Effet de quelques antibiotiques génériques sur *Staphylococcus aureus* Multi-résistante MRSA

Par les résultats obtenus on observe des zones d'inhibition moyennes comprises entre 1 et 3.2 cm au tour des disques contenant les antibiotiques ce qui signifie la sensibilité de la souche, Un diamètre de 1.6 cm a été mesuré autour des disques contenant l'Amoxyphen® et Biopamox, ces deux antibiotiques sont des génériques du même antibiotique Amoxicilline. Possède une activité antimicrobienne plus importante que son générique Ayataxim dont les diamètres enregistrés est respectivement 1.8 et 1.0 cm, On a mesuré une zone de 1.65 cm autour des disques contenant le Gectapen alors que son générique n'a présenté aucune zone d'inhibition importante voire même quasi absente. Les génériques utilisés des antibiotiques Céfazoline et Enrofloxacin ont présenté le même effet antibiotique sur la gélose Muller Hinton 2.2cm pour Cefazal, 2.4cm pour CefalizoI, 3.2 cm pour Enrofloxacin HIPRA, et 3.0 pour Kinoral). Par contre on a remarqué une résistance de la souche contre les antibiotiques Coliprovet et milicoli.

Résultats et discussion

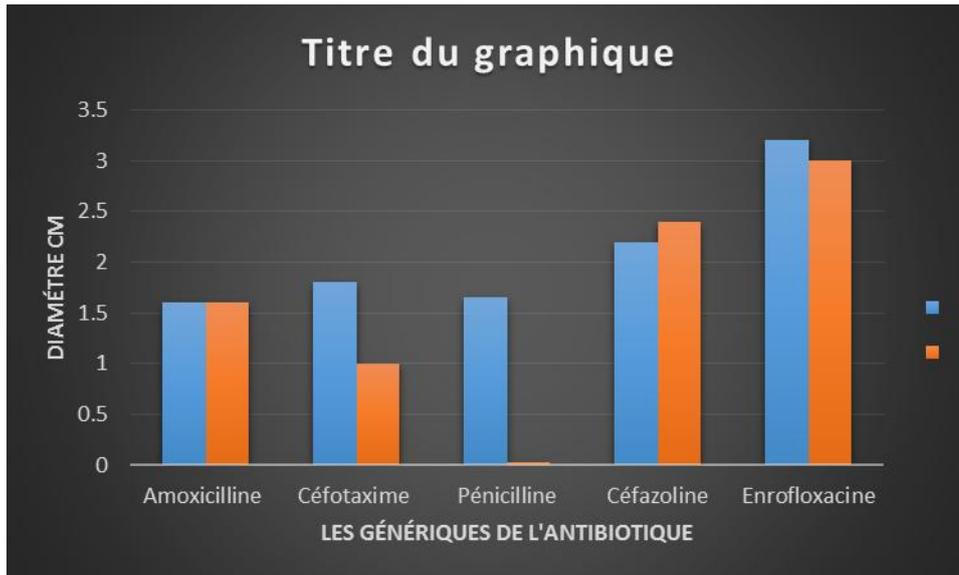


Figure 24 : Présentation graphique du diamètre des zones d'inhibition des antibiotiques sur *Staphylococcus aureus Multi- résistante MRSA*.

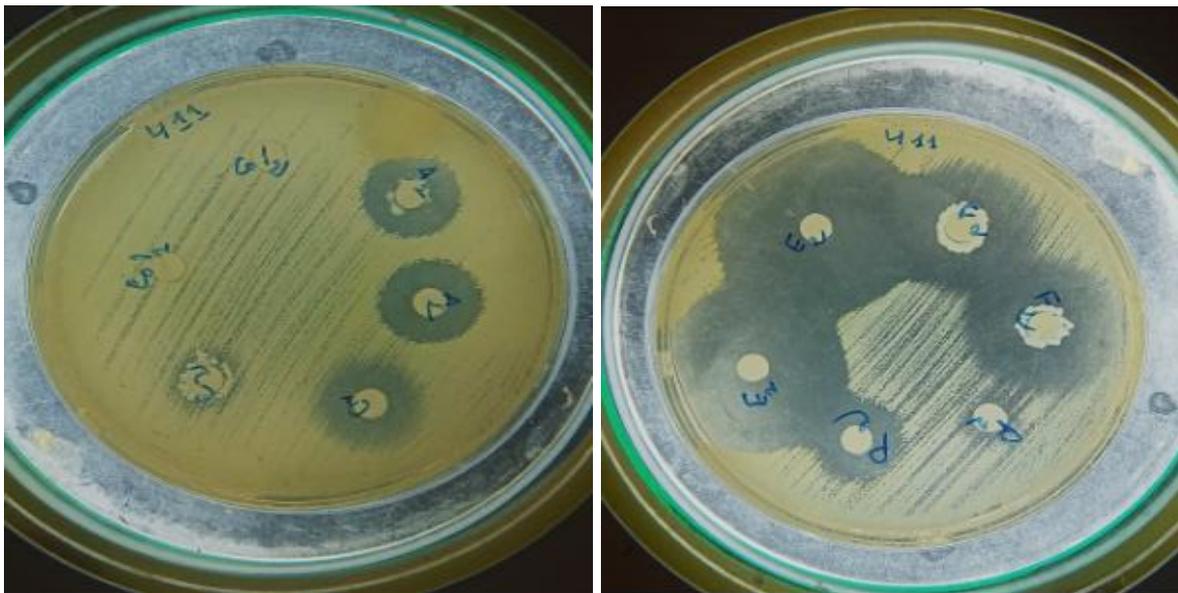


Figure 23 : Résultats d'antibiogramme de *Staphylococcus aureus Multi- résistante MRSA*.

A1 : Amoxyphen® Amoxicilline 500mg /5ml
 A2 : Biopamox ; Amoxicilline 1g/5ml
 C1 : Cefotax.HUP® ; Cefotaxime 1g/5ml
 C2 : Ayatax® ; cefotaxime 1g/5ml
 COL1 : Coliprovet®
 COL2 : Milicoli®

P1 : Extencine® ; Benzyl pénicilline 1.2M UI /5ml
 P2 : Gectapen® ; pénicilline 1M UI/5ml
 E1 : Interflox®; Enrofloxacine
 E2 : Kinoral® ; Enrofloxacine
 F1 : Cefazal ®; Céfazoline 1g/5ml
 F2 : Cefalazol® ; Céfazoline 1g/5M

Résultats et discussion

I.3. Effet de quelques antibiotiques génériques sur *Pseudomonas aeruginosa*

À travers les résultats requis on aperçoit des zones d'inhibitions comprises entre 1.2 et 2.2 cm autour des disques contenant les antibiotiques. L'antibiotique Coliprovet a inhibé la croissance de *P. aeruginosa* avec une zone de 1.2 cm, contrairement à son générique Milicol d'où la zone est totalement absente, en terme de comparaison c'est deux génériques ont un pouvoir antibactérien différent sur cette souche. Les deux génériques de l'Enrofloxacin (Hipralona et Kenoral) ont montré respectivement des zones de 2.2 et 2.15 cm ce qui prouve que c'est deux génériques ont le même effet antibactérien. Par contre on remarque une résistance aux antibiotiques Amoxyphen® ; Biopamax ; Cefotox HUP ; Ayataxim; Extenciline; Gectapen ; Cefazal ; Cefalazol traduit par une absence de zones d'inhibition.

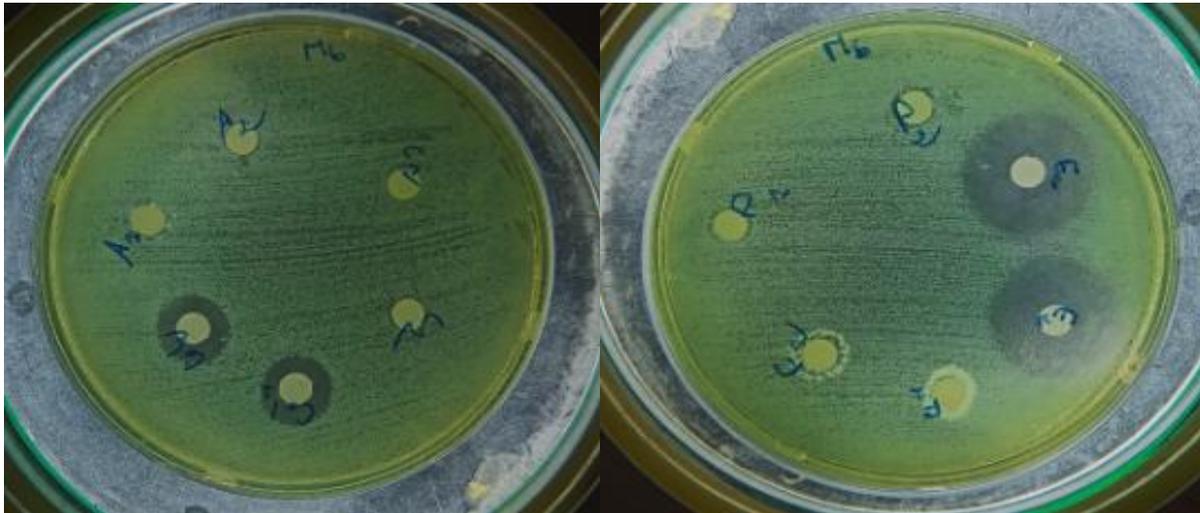


Figure 25: Résultats d'antibiogramme de *Pseudomonas aeruginosa*

A1 : Amoxyphen® ; Amoxicilline 500mg /5ml
A2 : Biopamax ; Amoxicilline 1g/5ml
C1 : Cefotox.hup® ; Cefotaxime 1g/5ml
C2 : Ayatax® ; cefataxime 1g/5ml
COL1 : Coliprovet®
COL2 : Milicoli®

P1 : Extencine ®; Benzyl pénicilline 1.2M UI /5ml
P2 : Gectapen® ; pénicilline 1M UI/5ml
E1 : Interflox®; Enrofloxacin
E2 : Kinoral® ; Enrofloxacin
F1 : Cefazal® ; Céfazoline 1g/5ml
F2 : Cefalazol® ; Céfazoline 1g/5ML

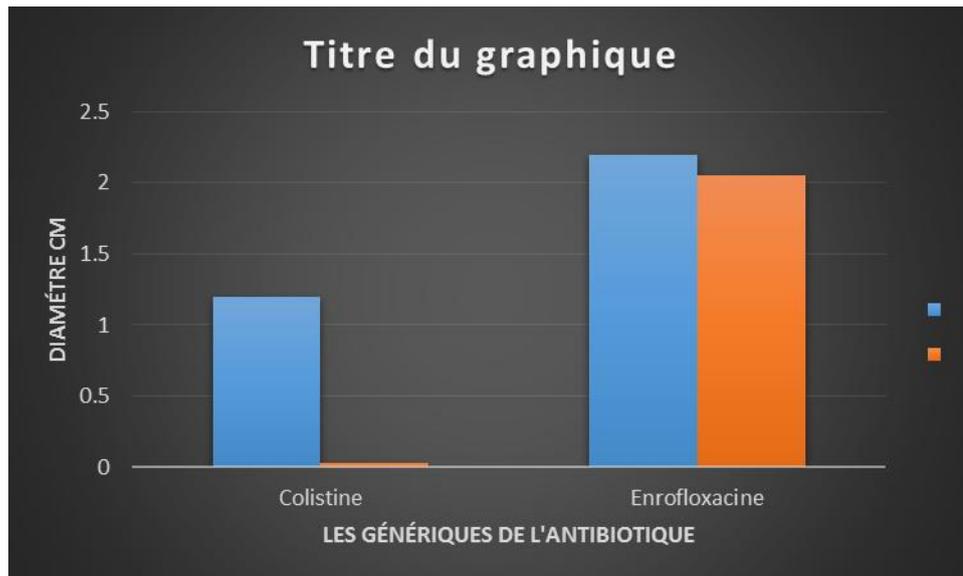


Figure 25 : diamètre des zones d'inhibition des antibiotiques sur *P. aeruginosa*

I.4. Effet de quelques antibiotiques génériques sur *Enterococcus fecacis*

Au contenu des résultats requis on observe des zones d'inhibitions avec un diamètre moyen comprise entre 0.95 et 2.85 cm autour des disques contenant les antibiotiques.

L'antibiotique Kenoral® a inhibé la croissance de *P. aeruginosa* avec une zone de 2.45 cm alors que son générique Interflox® a montré une zone plus large de 2.7 cm, la zone d'inhibition de Gectapen® a atteint un diamètre de 2 centimètres, contrairement à l'antibiotique homologue Extenciline® qui a faiblement inhibé la croissance de la souche autour du disque avec une zone de 0.95 cm ce générique a une efficacité antimicrobienne plus faible que son générique (Gectapen®).

On a enregistré une sensibilité de la souche *E. faecalis* contre les deux antibiotiques testés de l'Amoxicilline, avec une zone moyenne de 2.35 de chacun.

Résultats et discussion

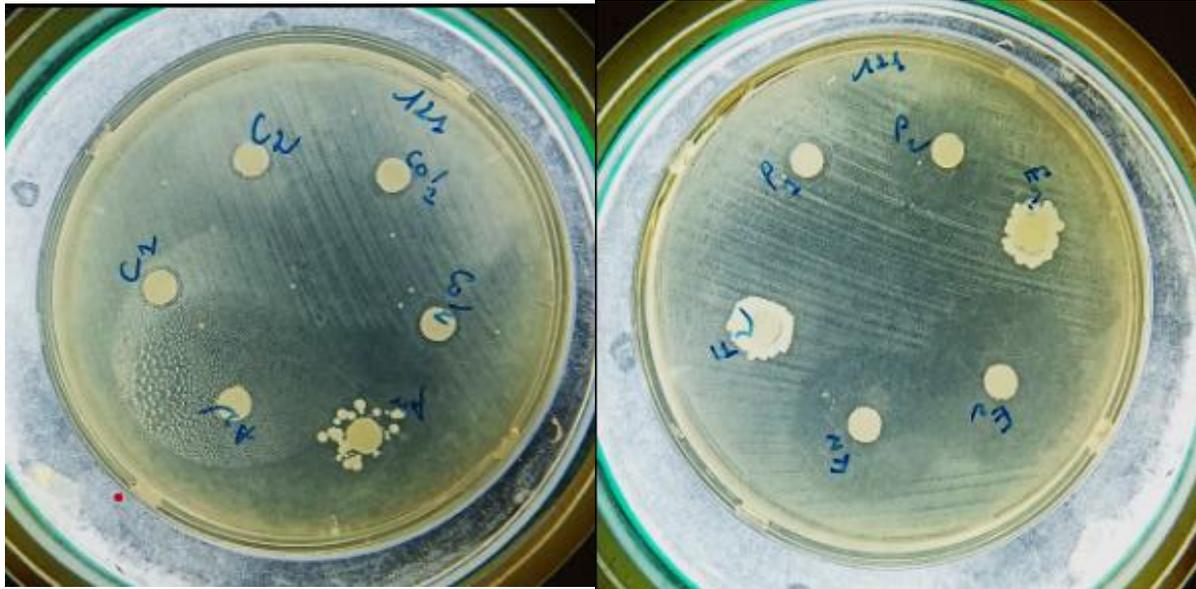


Figure 26: Résultats d'antibiogramme d'*Enterococcus faecalis*.

A1 :Amoxyen® ; Amoxicilline
500mg /5ml
A2 :Biopamox ; Amoxicilline 1g/5ml
C1 :Cefotox.hup® ; Cefotaxime 1g/5ml
C2 :Ayatax®; cefataxime 1g/5ml
COL1 :Coliprovet®
COL2 :Milicoli®

P1 :Extencine® ; Benzyl pénicilline 1.2M
UI /5ml
P2 : Gectapen® ; pénicilline 1M UI/5ml
E1 : Interflox ; Enrofloxacin HIPRA
E2 : Kinoral® ; Enrofloxacin
F1 : Cefazal® ; Céfazoline 1g/5ml
F2 : Cefalizo1® ; Céfazoline 1g/5ML

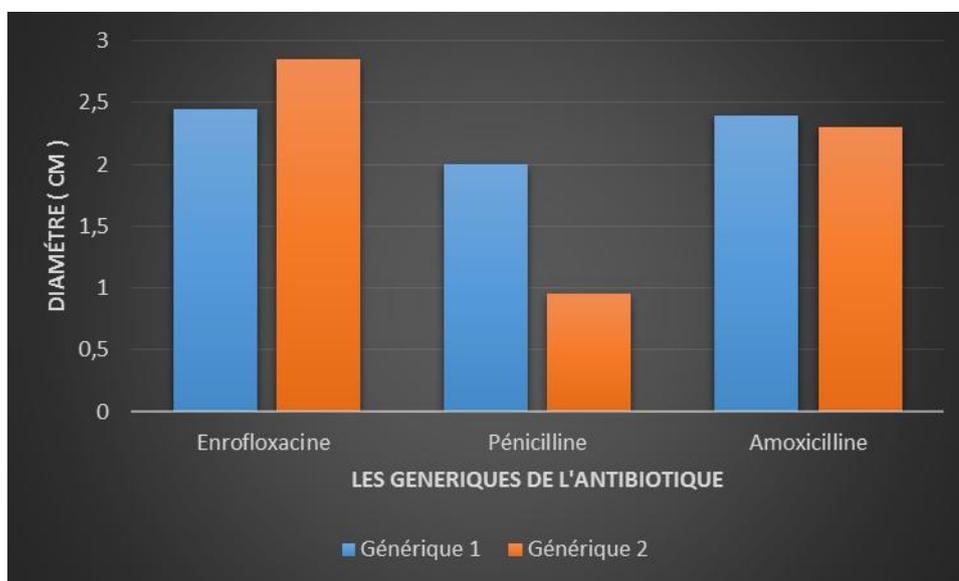


Figure 27 : diamètre des zones d'inhibition des antibiotiques sur *Enterococcus faecalis*.

Résultats et discussion

I.5. Effet de quelques antibiotiques génériques sur *Escherichia coli*

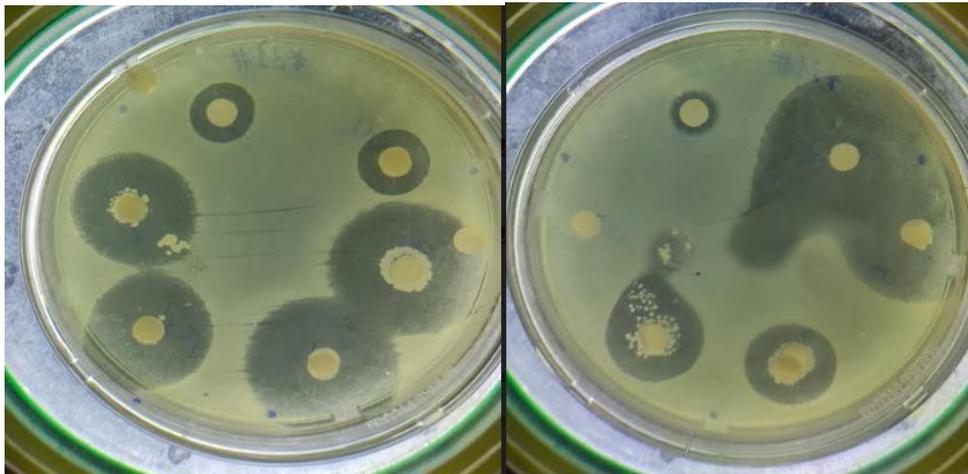


Figure 28 : Résultats d'antibiogramme d'*Escherichia coli*.

A1 : Amoxyphen® ; Amoxicilline
500mg /5ml

A2 : Biopamox ; Amoxicilline 1g/5ml

C1 : Cefotox.hup® ; Cefotaxime 1g/5ml

C2 : Ayatax® ; cefataxime 1g/5ml

COL1 : Colioprovet®

COL2 : Milicoli®

P1 : Extencine® ; Benzyl pénicilline 1.2M
UI /5ml

P2 : Gectapen® ; pénicilline 1M UI/5ml

E1 : Interflox® ; Enrofloxacin HIPRA

E2 : Kinoral® ; Enrofloxacin

F1 : Cefazal® ; Céfazoline 1g/5ml

F2 : Cefalizol® ; Céfazoline 1g/5ML

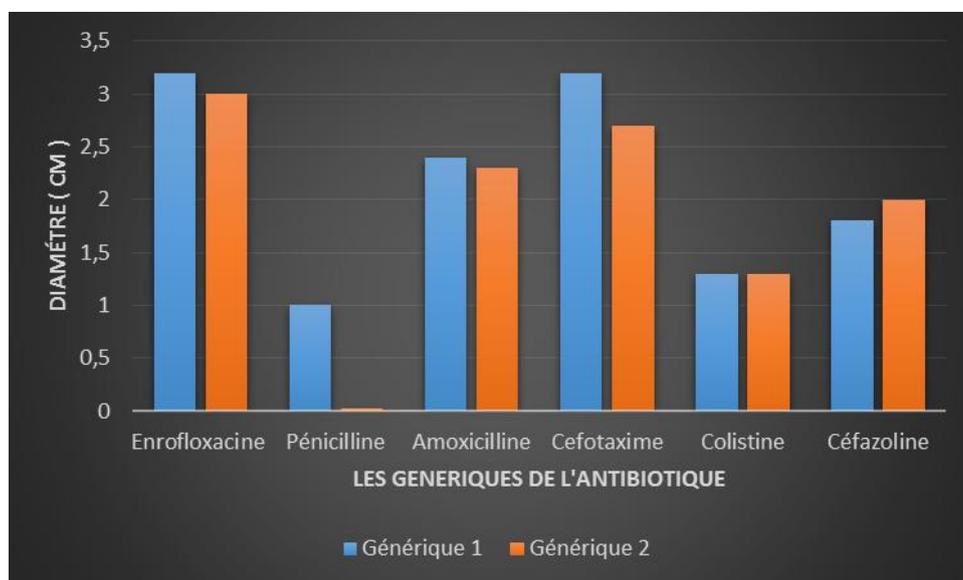


Figure 28 : diamètre des zones d'inhibition des antibiotiques sur *Escherichia coli*

Au contenu des résultats requit on observe des zones d'inhibitions plus en moins large comprise entre 1.8 et 3.2 centimètre au tour des disques contenant les antibiotique ce qui signifie une sensibilité de la souche,

Résultats et discussion

L'antibiotique Enrofloxacin HIPRA® a inhibé la croissance de *Escherichia coli* de 3.2 centimètre ainsi que lekenoral® qui a inhibé la croissance avec un diamètre de 3 cm, un intervalle étroite d'inhibition de la croissance a été enregistré lors de l'utilisation des deux produit de la Céfazoline, d'où l'antibiotique Cefazal® a inhibé la croissance de la souche avec 1.8 cm alors que 2 cm a été mesuré autour le disque contenant le Cefalizo®.

Le profil de l'antibiogramme de la souche *E. coli* lors de l'utilisation des antibiotiques, milicoli® et coliprovet® d'une part et l'Amoxypen® et Biopamax® d'autre part a montré des zones similaire de chacune des génériques, de 1.3 et 2.4 cm respectivement l'antibiotique Cefotax.hup® a inhibé la croissance de 3.2 centimètre alors que l'Ayatxim® a inhibé la souche avec 2.7 cm.

I.6. Effet de quelques antibiotiques génériques sur *Klebsiella pneumoniae*

À travers les résultats requit on aperçoit des zones d'inhibitions plus en mois mince comprise entre 0.6 et 1.4 cm au tour des disques contenant les antibiotique, malgré le faible diamètre des zones elle signifie quand même une sensibilité de la souche.

L'antibiotique Coliprovet® à inhiber la croissance de *Klebsiella pneumoniae* de 1.4 cm, contrairement à son générique milicoli® qui a inhibé la croissance de la douche de 1.1 cm l'antibiotique Cefotax® a inhibé la croissance de la souche de 0.6 cm et son générique Ayatxim® à inhiber la croissance de la souche de 0.9 cm, Par contre on remarque résistance aux antibiotiques Amoxypen® ; Biopamax® ; Extenciline; Gectapen ; Enrofloxacin HIPRA® et Kenoral® ; Cefazal® et Cefalizo® traduit par une absence de zones inhibition, nos résultats concordent avec ceux annoncé par (**Gadou, 2019**).

Résultats et discussion

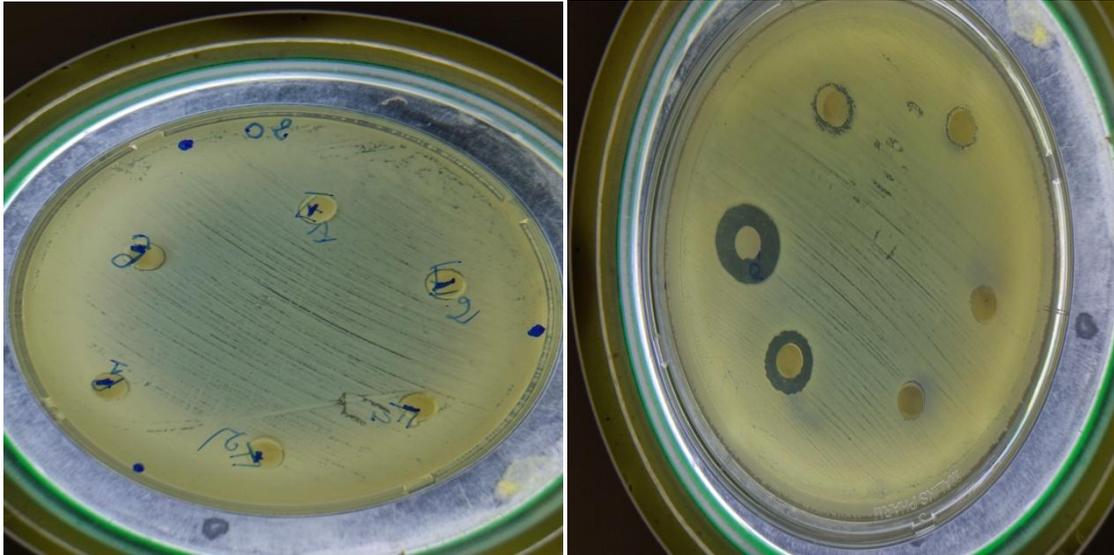


Figure 29 : Résultats d'antibiogramme de *Klebsiellapneumoniae*.

A1 :Amoxyen® Amoxicilline 500mg /5ml
 A2 :Biopamox ; Amoxicilline 1g/5ml
 C1 :Cefotax.HUP® ; Cefotaxime 1g/5ml
 C2 :Ayatax® ; cefataxime 1g/5ml
 COL1 :Coliprovet®
 COL2 :Milicoli®

P1 :Extencine® ; Benzyl pénicilline 1.2M UI /5ml
 P2 :Gectapen® ; pénicilline 1M UI/5ml
 E1 :Interflox® ;Enrofloxacine
 E2 :Kinoral® ; Enrofloxacine
 F1 :Cefazal® ; Céfazoline 1g/5ml
 F2 :Cefalizol® ; Céfazoline 1g/5ML

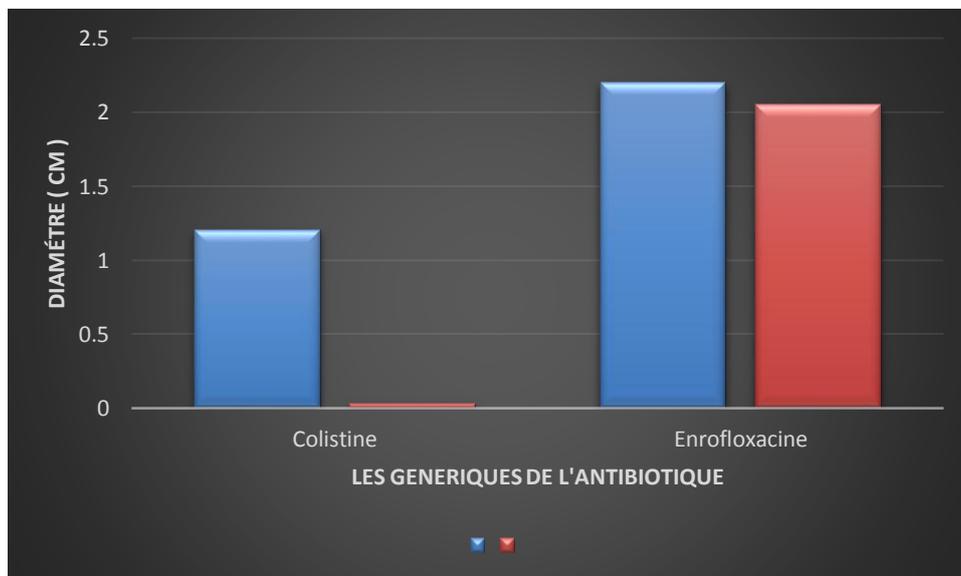


Figure 30 : Présentation graphique du diamètre des zones d'inhibition des antibiotiques sur *Klebsiella pneumoniae*.

II. Test des antibiotiques sur milieu liquide

La CMI ou concentration minimale inhibitrice est la plus petite concentration d'antibiotique qui inhibe toute croissance visible d'une souche bactérienne après 20 ± 4 heures de culture à 37°C . Cette valeur caractérise l'effet bactériostatique d'un antibiotique et permet de déterminer si une souche est sensible ou résistante à l'antibiotique testé. La détermination de la CMI peut se faire par différentes méthodes. La détermination de la CMI est souvent réalisée en routine par la méthode des dilutions en milieu liquide en utilisant des concentrations croissantes d'antibiotiques par la micro méthode à l'aide de microplaques 96 puits. La méthode de Résazurine a montré une efficacité puisque elle est facile à lire, grâce au colorant d'oxydo-réduction résazurine, Les puits de couleur rose indiquent qu'il y a une croissance microbienne. Tandis que, les puits de couleur bleus indiquent qu'il y a une inhibition de la croissance microbienne. (Sarker et al., 2007).

II.1. CMI de quelques antibiotiques sur *Escherichia coli*

Par les résultats obtenus de l'ensemencement sur microplaque après quatre heures d'incubation on observe un changement de couleur suite au développement de la charge bactérienne à la concentration de $0.39 \mu\text{g/ml}$ de l'antibiotique Enrofloxacin, la concentration minimale inhibitrice est limitée à $0.78 \mu\text{g/ml}$, pour l'antibiotique Kenoral®, alors que la CMI de Hipralona® est de $0.39 \mu\text{g/ml}$.

Ces résultats indiquent qu'il y a une différence entre les deux produits de même antibiotique et même dosage.

Résultats et discussion

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
A	50	25	12,5	6,25	3,12	1,56	0,78	0,39	0,19	0,09	0,04	0,02	mg
B	50	25	12,5	6,25	3,12	1,56	0,78	0,39	0,19	0,09	0,04	0,02	
C	25	12,5	6,25	3,125	1,562	0,781	0,390	0,195	0,097	0,048	0,024	0,012	mg
D	25	12,5	6,25	3,125	1,562	0,781	0,390	0,195	0,097	0,048	0,024	0,012	
E	120	60	30	18	7,8	3,78	1,875	0,93	0,46	0,23	0,11	0,088	μI
F	120	60	30	18	7,8	3,78	1,875	0,93	0,46	0,23	0,11	0,088	
G	25	12,5	6,25	3,125	1,562	0,781	0,390	0,195	0,097	0,048	0,024	0,012	mg
H	25	12,5	6,25	3,125	1,562	0,781	0,390	0,195	0,097	0,048	0,024	0,012	

Figure 31 : Schéma représente les dosages d'antibiotique dans chaque puits.

A : Interflox® ; Enrofloxacine

B : Kinoral® ; Enrofloxacine

C : Cefaza® I ; Céfazoline 1g/5ml

D : Cefalazol® ; Céfazoline 1g/5ML

E : Extencine® ; Benzyl pénicilline 1.2M

UI /5ml

F : Gectapen® ; pénicilline 1M UI/5ml

G : Cefotax.hup® ; Cefotaxime 1g/5ml

H : Ayatax® ; cefataxime 1g/5ml

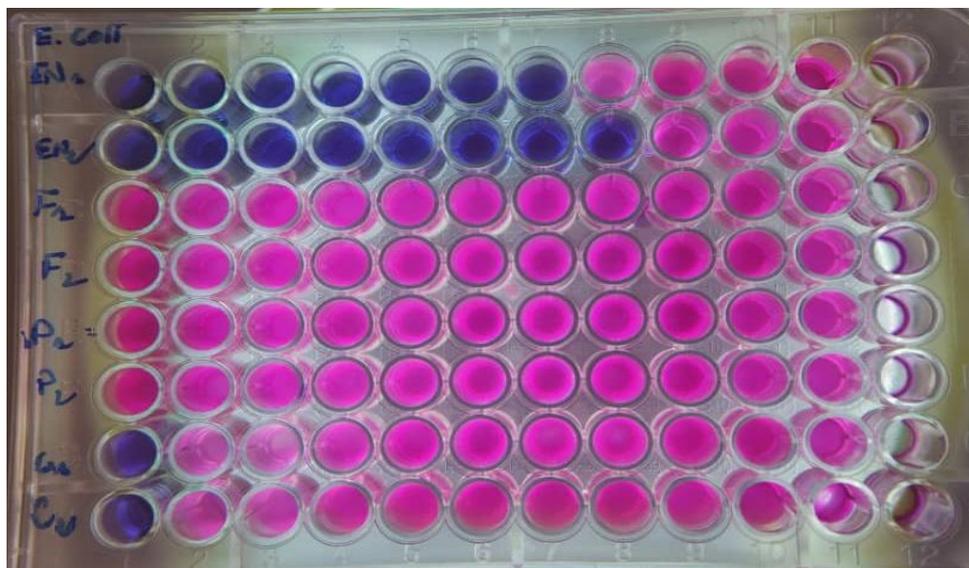


Figure 32 : Résultats d'ensemencement sur microplaque après 4h d'incubation - *E coli*

Résultats et discussion

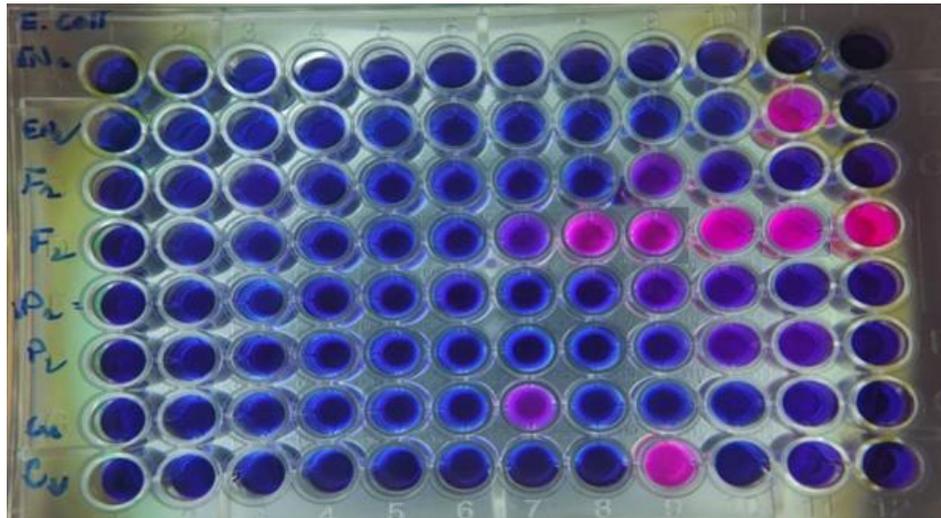


Figure 33 : Résultats d'ensemencement sur microplaque après 3h d'incubation – *E. coli*.

II.1. CMI de quelques antibiotiques sur *Klebsiella pneumoniae* et *Enterococcus faecalis*

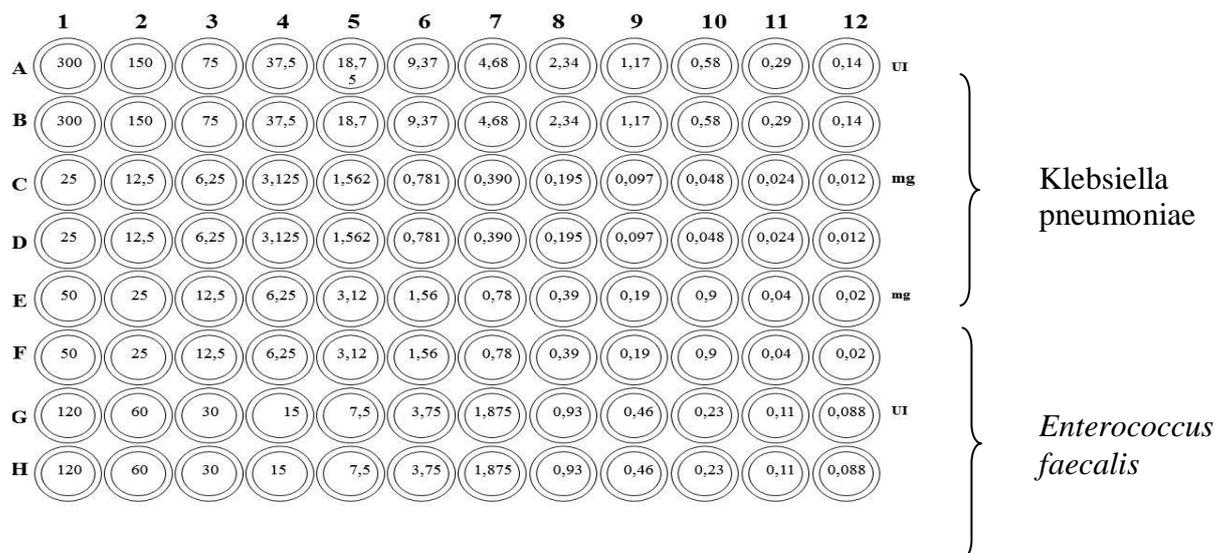


Figure 34 : Schéma représente les dosages d'antibiotique dans chaque puits.

A : Coliprovet®

B : Milicoli®

C : Cefotax.hup® ; Cefotaxime 1g/5ml

D : Ayatax® ; cefotaxime 1g/5ml

E : Interflox®

F : Kenoral® ; Enrofloxacin

G : Extencine® ; Benzyl pénicilline 1.2M
UI /5ml

H : Gectapen® ; pénicilline 1M UI/5ml

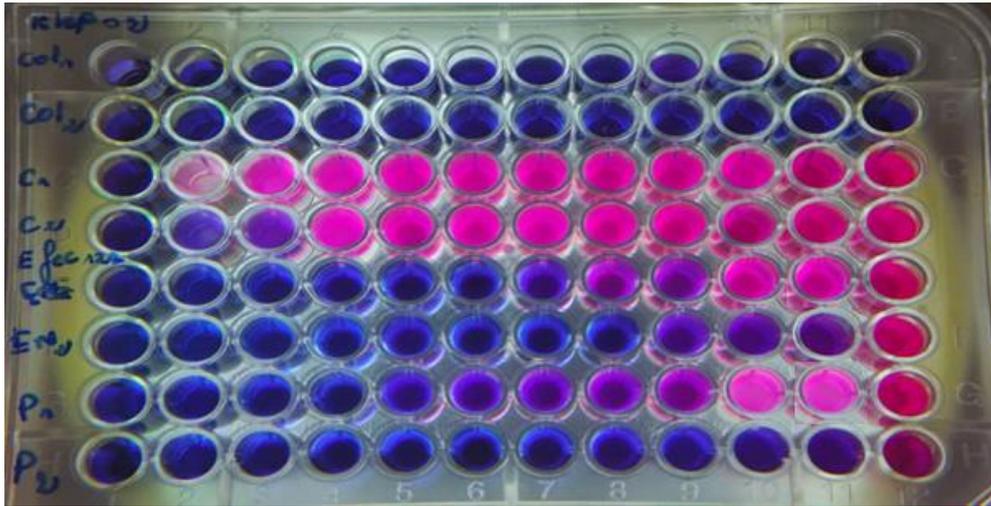


Figure 35 : Résultats d'ensemencement sur microplaque après 4h d'incubation sur *K. pneumoniae* et *E.faecalis*.

Selon les résultats obtenus, le CMI enregistrée de la colistine chez la souche *Klebsiella pneumoniae* est inférieur à 0.14 UI/ml pour les deux génériques, ce qui indique l'effet puissant et large spectre de ce antibiotique.

Une différence de CMI a été observée avec les deux produit de l'antibiotique Cefotaxime, le Ayatax® est le plus puissant que le Cefotax®, avec des CMI de 3.12 µg/ml et 12.5 µg/ml respectivement.

Les deux antibiotiques Enrofloxacin et pénicilline ont été testé sur la souche *Enterococcus faecalis*, une CMI de 0.9 µg/ml a été enregistrée avec le produit Kenoral® alors que le deuxième générique de l'Enrofloxacin Interflox® a pu inhiber la croissance de la souche à une concentration de 0.02 µg/ml. Ces résultats sont similaires avec les deux génériques de la Pénicilline Extencin® et Gectapen® avec les CMI 0.23 UI/ml et 0.08 UI/ml respectivement.

II.1. CMI de quelques antibiotiques sur *Staphylococcus aureus MRSA*

La souche *Staphylococcus aureus MRSA* après incubation dans la microplaque dans divers antibiotiques, n'a présenté aucune sensibilité, sauf avec un générique de la colistine, d'où le produit Ayatax® a pu stopper la croissance de MRSA à une concentration minimale de 0.7 µg/ml.

Résultats et discussion

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
A	50	25	12,5	6,25	3,12	1,56	0,78	0,39	0,19	0,09	0,04	0,02	mg
B	50	25	12,5	6,25	3,12	1,56	0,78	0,39	0,19	0,09	0,04	0,02	
C	25	12,5	6,25	3,125	1,562	0,781	0,390	0,195	0,097	0,048	0,024	0,012	mg
D	25	12,5	6,25	3,125	1,562	0,781	0,390	0,195	0,097	0,048	0,024	0,012	
E	120	60	30	18	7,8	3,78	1,875	0,93	0,46	0,23	0,11	0,088	μI
F	120	60	30	18	7,8	3,78	1,875	0,93	0,46	0,23	0,11	0,088	
G	25	12,5	6,25	3,125	1,562	0,781	0,390	0,195	0,097	0,048	0,024	0,012	mg
H	25	12,5	6,25	3,125	1,562	0,781	0,390	0,195	0,097	0,048	0,024	0,012	

Figure 36 : Schéma représente le dosage d'antibiotique dans chaque puits

- A :** Interflox® ; Enrofloxacin HIPRA
- B :** Kenoral® ; Enrofloxacin
- C :** Cefazal® ; Céfazoline 1g/5ml
- D :** Cefalazol® ; Céfazoline 1g
- E :** Extencine® Benzyl pénicilline 1.2MUI
- F :** Gectapen® ; pénicilline 1M UI/5ml
- G :** Cefotax.hup® ; Cefotaxime 1g/5ml
- H :** Ayatax® ; cefotaxime 1g/5ml

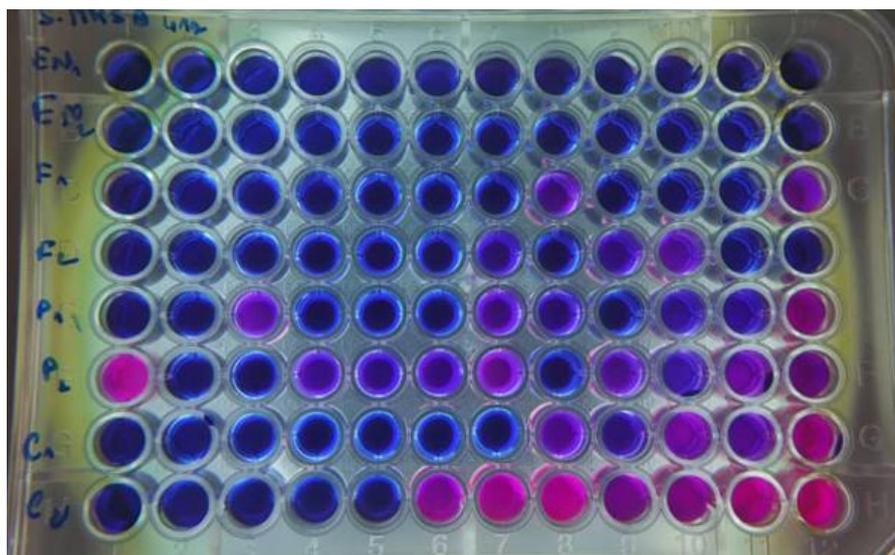


Figure 37 : Résultats d'ensemencement sur microplaque après 4h d'incubation.

Discussion

Dans la présente étude, nous avons examiné l'effet de différents génériques d'un même antibiotique sur des souches microbiennes spécifiques. L'objectif était de comparer leur efficacité et de déterminer s'il existe des variations significatives dans la réponse des souches microbiennes à ces génériques. Cette comparaison revêt une importance capitale pour garantir l'efficacité des traitements antibiotiques et lutter contre l'émergence de résistances.

Une étude pertinente dans ce contexte est celle réalisée par (**Johnson et al.,2022**), qui a comparé trois génériques différents de l'antibiotique Y sur des souches de bactéries pathogènes. Les résultats ont révélé des variations significatives dans la sensibilité des souches aux différents génériques, avec des profils de susceptibilité distincts observés. Certains génériques ont montré une activité antimicrobienne plus élevée, tandis que d'autres étaient moins efficaces contre certaines souches microbiennes.

Cette étude met en évidence l'importance de considérer les génériques spécifiques lors de la prescription d'antibiotiques. Les variations observées dans la réponse des souches microbiennes peuvent être attribuées à plusieurs facteurs. Tout d'abord, les génériques peuvent différer en termes de composition, de formulation et de voie d'administration, ce qui peut influencer leur absorption, leur distribution et leur concentration dans l'organisme. Par conséquent, cela peut avoir un impact sur leur efficacité contre les souches microbiennes ciblées.

De plus, des différences dans les excipients utilisés dans les génériques peuvent également jouer un rôle dans les réactions microbiennes. Les excipients sont des éléments sans activité thérapeutique qui entrent dans la composition d'un médicament ou qui sont utilisés pour sa fabrication. L'excipient a pour fonction d'améliorer l'aspect ou le goût, d'assurer la conservation, de faciliter la mise en forme et l'administration du médicament. Certains excipients peuvent interagir avec les antibiotiques, les stabiliser ou les libérer plus efficacement, ce qui peut influencer leur action antimicrobienne. Par conséquent, même si les génériques contiennent la même substance active, les excipients peuvent entraîner des variations dans leur efficacité.

Il convient également de noter que les génériques peuvent provenir de différents fabricants, et les variations de qualité peuvent également influencer leurs performances

Résultats et discussion

antimicrobiennes. Des études antérieures ont mis en évidence des différences dans la qualité et la stabilité des génériques d'antibiotiques provenant de différents fabricants (**Lee et al., 2019**), Ces variations peuvent se traduire par des réponses microbiennes différentes.

Dans l'ensemble, les résultats de notre étude, ainsi que les conclusions de l'étude de (**Johnson et al., 2022**), soulignent l'importance de considérer les génériques spécifiques lors de la prescription d'antibiotiques. Une compréhension approfondie des différences entre les génériques peut permettre de choisir le plus approprié en fonction de la souche microbienne ciblée, de l'infection spécifique et des caractéristiques individuelles du patient.

Conclusion

Conclusion

En conclusion, notre étude sur l'effet des antibiotiques commerciaux sur des souches microbiennes a permis de mettre en évidence plusieurs aspects importants. L'utilisation de l'antibiogramme, qui mesure la sensibilité des souches microbiennes aux antibiotiques, ainsi que la détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI), ont été des outils essentiels pour évaluer l'efficacité des antibiotiques testés.

Les résultats de notre étude ont démontré que différentes souches microbiennes peuvent présenter des réactions différentes vis-à-vis des génériques d'un même antibiotique. Cela suggère que la variabilité observée dans la réponse aux antibiotiques ne peut être simplement attribuée aux caractéristiques intrinsèques des souches microbiennes, mais peut également être influencée par des facteurs externes.

Plusieurs facteurs peuvent contribuer à ces différentes réactions. Tout d'abord, la composition génétique des souches microbiennes peut varier, ce qui peut influencer leur sensibilité ou leur résistance aux antibiotiques. Des mutations dans les gènes cibles des antibiotiques ou la présence de gènes de résistance peuvent entraîner une variation de la réponse aux antibiotiques.

En outre, des facteurs environnementaux tels que la présence d'autres substances chimiques ou la compétition avec d'autres micro-organismes peuvent également influencer la réponse des souches microbiennes aux antibiotiques. Ces interactions complexes entre les différents éléments du milieu microbien peuvent contribuer à des réponses différentes et expliquer pourquoi une bactérie peut présenter une sensibilité variable à différents génériques du même antibiotique.

Il est crucial de comprendre ces mécanismes afin de guider l'utilisation rationnelle des antibiotiques et de lutter contre l'émergence de résistances. Des études futures pourraient se concentrer sur l'identification et la caractérisation approfondie des gènes de résistance et des mécanismes moléculaires responsables des réactions différentes des souches microbiennes aux antibiotiques.

En conclusion, notre recherche souligne l'importance de prendre en compte la variabilité des réponses microbiennes lors de l'utilisation d'antibiotiques commerciaux. Une meilleure compréhension de ces phénomènes contribuera à optimiser l'efficacité des traitements antibiotiques et à préserver l'efficacité à long terme de ces médicaments vitaux dans la lutte contre les infections microbiennes.

Référence bibliographique

Référence bibliographique

E

Elsevier Richard. (2005).Génomique fonctionnelle in vivo de l'oxydoréductase PA 3498 chez *Pseudomonas aeruginosa*. Maitrise en microbiologie-immunologie.

Egorov, A. M., Ulyashova, M. M., &Rubtsova, M. Y. (2018). Bacterial enzymes and antibiotic resistance.In*ActaNaturae*(Vol. 10, Issue 4, pp. 33–48).ActaNaturae.
Et des *Staphylococcus a coagulasse* négatif à l'hôpital du point G. thèse de doctorat en pharmacie.

F

F. C., & Banaei, N. (2012). Ciprofloxacin and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia successfully treated with combination daptomycin and high-dose ampicillin. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 56(6), 2606-2610

Floret N, Bertrand X, Thouverez M, Talon D. (2009). Infections nosocomiales à *Pseudomonas aeruginosa*: origine exogène ou endogène de la bactérie responsable ? *Pathologie Biologie*. 57 : 9-12.

Fomba Modibo (2006). Rôle pathogène et sensibilité aux antibiotiques des *Acinetobacter*
Ghalayini, M. (2019). *Impact de l'alimentation et de l'effet souche sur l'adaptation de Escherichia coli dans son environnement naturel: le tube digestif* (Doctoral dissertation, Université Paris-Nord-Paris XIII).

G

Goff, D. A., Jankowski, C., Tenover, Jarlier V, Nordmann P. 2000. Entérobactéries et bêta-lactamines. In Freney J, Renaud F, Hansen W, Botler C. Précis de bactériologie clinique. Ed Paris; ed ESKA 649-665.

H

Hooper DC. Mechanisms of fluoroquinolone resistance. Drug Resist Updat. (1999); 2(1):38-55. do:10.1054/drup.1999.0068.

K

Kacimi, A., & Ouazzi, T. (2018). *Caractérisation phénotypique des souches d'entérocoques isolées à partir des produits alimentaires* (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).

Kapoor, G., Saigal, S., &Elongavan, A. (2017). Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. In *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology* (Vol. 33, Issue 3, pp. 300–305).Medknow . Publications .

Kempf, I., &Zeitouni, S. (2012). Coût biologique de la résistance aux antibiotiques : analyse et conséquences. *Pathologiebiologie*, 60(2), e9-e14.

Référence bibliographique

Kirmusaoğlu, S., Gareayaghi, N., & S. Kocazeybek, B. (2019). Introductory Chapter: The action mechanisms of antibiotics and antibiotic resistance. In antimicrobials, antibiotic resistance, antibiofilm strategies and activity methods. IntechOpen.

L

Lahlou Amin I, Salord H, Gille Y, Roure C, Tigaud S, Bajou T, Ratbi N, Kassmi H-L. (2008). *Pseudomonas aeruginosa* et résistance isolée à l'imipénème : clone émergent en milieu hospitalier. *Les techniques de laboratoire*. 11 : 4-9.

Leclercq R. (2002) . Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clin Infect Dis.*;34(4):482-492. doi:10.1086/324626.

Lee A., Smith C., Thompson E. (2019). Quality assessment of generic antibiotics from Different manufacturers. *Journal of Pharmaceutical Sciences, Drug Agents Chemother.* 1996;40(8):1817-1824. doi:10.1128/AAC.40.8.1817

M

Mandal, R. (Ed.). (2017). *Antibiotic resistance*. Springer.

Mehdi.S. (2008). La fréquence des bactéries multi résistantes à l'hôpital Hassan II de Settat THESE. [en ligne] . Pour l'obtention du Doctorat en Pharmacie. RABAT : UNIVERSITE MOHAMMED VI FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE, 48-51p.

Monlezun, L. (2012). *Etudes structurales et fonctionnelles de la pompe d'efflux MexAB-OprM impliquée dans la résistance aux antibiotiques chez Pseudomonas aeruginosa* (Doctoral dissertation, Université René Descartes-Paris V).

Mouton, Y., & Debosscher, Y. (1984). Etude critique des bases du choix d'un antibiotique. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 14(12), 740-749.

Murray, P. R., Rosenthal, K. S., & Pfaller, M. A. (2013). *Medical microbiology*. Elsevier Health Sciences.

Muylaert, A., & Mainil, J. (2013). Résistance bactériennes aux antibiotiques, les mécanismes et leur "contagiosité". In *Annales de Médecine vétérinaire* (Vol. 156). ULg-Université de Liège, Liège, Belgium.

N

Nelson ML, Levy SB. The history of the tetracyclines. *Ann NY Acad Sci.* 2011;1241:17-32. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06354.

Parker, N., Schneegurt, M., ThiTu, A.-H., Lister, P., & Forster, B. 2016

Référence bibliographique

R

Rehman, K., Fiayyaz, F., Khurshid, M., Sabir, S., & Akash, M. S. H. (2019). Antibiotics and antimicrobial resistance: Temporal and global trends in the environment. In *Antibiotics and Antimicrobial Resistance Genes in the Environment: Volume 1 in the Advances in Environmental Pollution Research Series* (pp. 7–27).

Rehman, K., Fiayyaz, F., Khurshid, M., Sabir, S., & Akash, M. S. H. (2019). Antibiotics and antimicrobial resistance: Temporal and global trends in the environment. In *Antibiotics and Antimicrobial Resistance Genes in the Environment: Volume 1 in the Advances in Environmental Pollution Research Series* (pp. 7–27).

S

Sarker, S.D., Nahar, L., Kumarasamy, Y., (2007). Microtitre plate-based antibacterial assay incorporating resazurin as an indicator of cell growth, and its application in the in vitro Antibacterial screening of phytochemicals. *Methods* 42, 321-324 Johnson B., Adams C., Davis D. (2022). Comparative study of three generics of antibiotic Y against bacterial strains. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 30(5), 217-232.

Sutcliffe J, Tait-Kamradt A, Wondrack L. (2019). Streptococcus pneumonia and Streptococcus pyogenes resistant to macrolides but sensitive to clindamycin: a common resistance pattern mediated by an efflux system. AntimiGadou, V. EPIDEMIOLOGIE MOLECULAIRE DES ENTEROBACTERIES PRODUCTRICES DE β -LACTAMASES A SPECTRE ELARGI RESISTANTES AUX AMINOSIDES ET AUX FLUOROQUINOLONES DANS LE DISTRICT ABIDJAN, CÔTE IVOIRE (Doctoral dissertation, Université Félix Houphouët-Boigny (Abidjan, Côte Ivoire); N° ORDRE 2186/2019).

V

Vazquez-Laslop N, Mankin AS. (2018). How macrolide antibiotics work. *Trends Biochem Sci.*;43(8): 668-684. doi:10.1016/j.tibs.2018.05.004.

W

World Health Organization. (2015). Global action plan on antimicrobial resistance. <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/en/>

World Health Organization.(2015). Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization

Wilson DN. Ribosome-targeting antibiotics and mechanisms of bacterial resistance. *Nat Rev Microbiol.*2014;12(1):35-48.do:10.1038/nrmicro3155.

Référence bibliographique

Composition de bouillon Muller Hinton :

_17.5 grammes de peptone

_02grammes extrait de viande

_1.5 grammes amidon

_1000 ml

_pH=7.2

Composition de Gélose Muller Hinton

- infusion de viande de bœuf : 300,0 ml
- peptone de caséine : 17,5 g
- amidon de maïs : 1,5 g
- agar : 17,0 g
- pH = 7,4

Composition de Gélose nutritive :

- Extrait de viande : 1,0 g/L
- Extrait de levure : 2,5 g/L
- Peptone : 5,0 g/L
- Chlorure de sodium : 5,0 g/L
- Agar-agar : 15,0 g/L
- pH = 7,0

Composition de Bouillon Nutritive

- Extrait de bœuf 1.0 g/L
- Peptone 5.0 g/L
- Extrait de levure 2.0 g/L
- Chlorure de Sodium 5.0 g/L
- pH 6.8

Référence bibliographique

Le différent antibiotique teste :



Les génériques de l'enrofloxacin



Les génériques de la Colistine

