



Université Blida 1

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biotechnologie

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Science de la Nature et de la Vie

Filière : Biotechnologie

Spécialité : Biotechnologie microbienne

ANALYSE DE L'ANTIBIORESISTANCE PAR
APPROCHE BIOINFORMATIQUE : CAS
D'INFECTIONS GYNECOLOGIQUES

Présenté et soutenu publiquement le 25-06-2019. Par :

DEBBAGH Chahrazed

NEDJARI Zahia Inssaf

Devant un jury d'évaluation, composé de :

Présidente du jury : Bouchenak Fatima-Zohra	MCB	Université Blida 1
Promoteur : Benchabane Messaoud	Professeur	Université Blida 1
Co-promotrice : Ouserir Samira	Doctorante	Université Blida 1
Examinatrice : Benoussaid Nacéra	MAA	Université Blida 1

Remerciements

A notre promoteur du mémoire, Monsieur Benchabane Messaoud

Nous tenons à vous remercier monsieur pour tout ce que vous nous avez apporté durant nôtres cursus en Biotechnologie microbienne. Merci pour la qualité de vos enseignements, vos informations, et vos idées. Nous sommes ravies d'avoir partagé ce travail avec vous. Nous vous sommes reconnaissantes pour tous vos conseils si précieux, avis et corrections ainsi du temps que vous nous avez consacré, et pour votre sympathie également.

Aux membres du jury :

A notre présidente du jury, Madame Bouchenak Fatima-Zohra

Merci de nous avoir fait l'honneur de présider ce jury, et également pour votre enseignement durant notres études.

A l'examinatrice de notre mémoire, Madame Benoussaid Nacéra

Merci d'avoir accepté de juger notre travail, et d'avoir pris le temps de siéger parmi les membres du jury.

Nous tenons à remercier également **Madame Krimi Zoulikha** pour tout ce que vous nous avez appris durant notre formation, vous êtes l'exemple du respect et du sérieux, **Madame Ammad Faiza** merci pour votre enseignement et conseils précieux, et nous remercions ainsi **Madame Fadel Djamila** ingénieure de laboratoire, pour son aimable accueil et ses conseils.

Nos sentiments de reconnaissance et nos remerciements vont également à l'ensemble de tous nos enseignants qui ont contribué dans notre formation en Biotechnologie microbienne le long de notre parcours pédagogique.

A tous, nous disons merci.

Je dédie cet humble travail

A mon très cher père Abdelkader,

Je te rends papa hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour.

Que Dieu te garde et te procure santé, bonheur et longue vie.

À ma très chère mère Sonia,

Je te dédie maman ce travail en témoignage de mon profond amour et ma reconnaissance. Puisse Dieu,

le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

À mes plus chers,

Mon frère Mehdi, ma sœur Yasmine, son mari qui est mon frère Redha

Ezzin et leur petit bébé Racime

Merci pour votre amour, d'avoir cru en moi, de votre délire et complicité, vous êtes les meilleurs je vous aime énormément.

À ma Binôme Chahrazed

Merci pour ta patience, pour tout ce qu'on a passé ensemble, tu es à la fois mon binôme, ma cousine et ma sœur. Je t'aime.

À ma copine Asma,

Je ne pourrais jamais te remercier pour ton aide et soutien physique et moral, tu es une sœur, je t'aime.

A tous les membres de la famille NEDJARI et SEDDIK, mes tantes et oncles, cousins et cousines, merci pour votre soutien moral, et support, je vous aime tous.

Je dédie ce mémoire :

*A mes parents, papa **Noureddine (Maamar)** et maman **Nadhéra**, rien de tout cela n'aurait été possible sans vous. Si je suis là aujourd'hui c'est grâce à vous. Votre bonté et votre générosité sont sans limite. Merci pour vos prières qui m'ont été d'un grand soutien sans faille et votre patience infinie, merci d'être présents toujours à mes côtés dans toutes les circonstances. J'espère avoir été en moins en partie à la hauteur de vos espérances. Avec tout mon amour et ma reconnaissance. Mille mercis, je vous aime.*

*A mes deux frères que j'aime infiniment, **Abderrahmane Chemseddine** et **Abdennour Charafeddine**, je vous remercie mes amours pour votre soutien, et tout le bonheur que vous m'apportez au quotidien, merci d'être toujours là autour de moi, pour vos encouragements, vos éclats de rire qui m'ont toujours donné un nouveau gout à la vie.*

*A ma chère binôme, **Zahia Inssaf**. Tu es plus qu'une cousine, tu es une sœur que je n'ai pas, merci pour toutes les aventures qu'on a vécu ensemble. Merci d'avoir partagé ce travail avec moi. Je t'aime.*

*A toute ma famille, mes deux grands-mères, mes tantes, mes oncles, mes cousins, mes cousines. Je vous remercie pour tous vos encouragements et votre soutien, chacun par son nom. Et tous les autres membres de ma grande famille des deux côtés **Debbagh** et **Seddik (Basalic)**.*

A mes amis qui m'ont soutenu pendant ce travail.

Puisse dieu vous procurer santé, longue vie et vous garder à mes côtés le plus longtemps possible. Je vous adore tous ...

Mlle Debbagh

Table des matières

Résumé	
Introduction	1
I-Principaux germes associés aux infections gynécologiques.....	4
1- <i>Chlamydia trachomatis</i>	4
1-1-Classification.....	5
1-2-Cycle de vie.....	5
1-3-Résistance aux médicaments	6
2- <i>Candida albicans</i>	6
2-1- Classification.....	7
2-2-Cycle de vie.....	7
2-3-Génome	8
2-4-Pathogénicité	8
2-5-Résistance aux médicaments	9
3- <i>Escherichia coli</i>	9
3-1-Classification.....	10
3-2-Cycle de vie.....	10
3-3-Génome	10
3-4-Résistance aux médicaments	11
4- <i>Enterococcus faecalis</i>	11
4-1-Classification.....	11
4-2-Cycle de vie.....	12
4-3-Pathogénicité	12
4-4-Résistance aux médicaments	12
5- <i>Proteus mirabilis</i>	13
5-1-Classification.....	13
5-2-Cycle de vie.....	13
5-3-Pathogénicité	14

5-4-Résistance aux médicaments	14
6- <i>Klebsiella pneumoniae</i>	14
6-1-Classification.....	15
6-2-Cycle de vie.....	15
6-3-Génome	15
6-4-Pathogénicité.....	16
6-5-Résistance aux médicaments	16
II-Antibiotiques et antibiorésistance	16
1-Antibiotiques.....	17
1-1-Historique.....	17
1-2-Classification.....	18
1-3-Mécanismes d'action.....	18
1-4-Modalités d'action	19
1-5-Consommation mondiale d'antibiotique.....	20
2-Antibiorésistance.....	21
2-1-Historique.....	21
2-2-Différentes mesures de la résistance aux antibiotiques.....	22
2-3-Origines.....	22
2-3-1- Résistance naturelle.....	23
2-3-2- Résistance acquise.....	23
2-4-Supports de la résistance	23
2-5-Actions et mécanismes.....	24
2-5-1-Modification de la cible d'antibiotiques	24
2-5-2-Inactivation enzymatique de l'antibiotique.....	25
2-5-3-Mécanisme d'efflux	25
2-5-4-Diminution de la perméabilité de la membrane	25
2-5-5-Protection de la cible.....	25
2-5-6-Piégeage de l'antibiotique.....	26

2-6-Transmission et évolution de la résistance bactérienne	26
2-6-1-Transmission par mutation (Transmission verticale).....	26
2-6-2-Transmission par transfert de matériel génétique (Transmission horizontale).....	26
2-6-2-1-Transformation.....	27
2-6-2-2-Transduction	27
2-6-2-3-Conjugaison	27
2-7-Phénomène de tolérance aux antibiotiques	28
2-8-Persistance des germes.....	28
2-9-La multirésistance	29
2-9-1-Phénomènes contribuant à la multirésistance	29
2-9-1-1-Résistance croisée	29
2-9-1-2-Co-résistance.....	30
III-Analyse bioinformatique.....	30
1-Bioinformatique et banques de données.....	30
2- National Center for Biotechnology Information (NCBI).....	31
2-1-BLAST	32
3-1-1-Algorithmes ClustalW2	33
3-1-2-MEGA X	33
2-2-FASTA	33
2-3-Méthodes de construction de phylogramme.....	33
2-3-1-UPGMA	34
2-3-2-Neighbor-Joinin (NJ).....	34
1-Enquêtes.....	36
1-1-Hôpitaux.....	36
1-2-Pharmacies	36
2-Test de sensibilité des germes aux antibiotiques	37
2-1-Protocole	37
2-1-1-Prélèvements	37

2-1-2-Isolement et identification.....	37
2-1-3-Etude des caractères biochimiques des souches (Galerie api 20E).....	37
2-1-4-Antibiogramme	38
3-Analyse <i>in silico</i>	40
3-1-Espèces bactériennes et gènes impliqués dans la résistance.....	40
3-2-Etapes d'analyse <i>in silico</i>	40
Résultats et discussions	43
1-Infections gynécologiques	43
1-1-Origines des infections	43
1-1-1-Chlamydia trachomatis	43
1-1-2-Bactéries.....	44
1-1-3-Candida albicans	45
1-2-Consommation des antibiotiques	46
2-Test de sensibilité aux antibiotiques.....	49
3-Etude <i>in silico</i>	50
3-1-Chlamydia trachomatis.....	50
3-2-Escherichia coli	51
3-3-Enterococcus faecalis	54
3-4-Proteus mirabilis.....	54
3-5-Klebsiella pneumoniae	56
4-Discussion générale.....	60
Conclusion.....	65
Références bibliographiques	67
Annexe I.....	78
Annexe II.....	85

Liste des figures

Figure 1 : Chlamydia trachomatis (http://monsystemeimmunitaire.fr/wpcontent/uploads/2017/03/Fotolia_137684397_Subscription_Monthly_M.jpg , 2017).....	4
Figure 2 : Candida albicans en 3D sur fond coloré (Kon, 2017).....	7
Figure 3 : Escherichia coli en 3D sur fond coloré (Kon, 2017)	10
Figure 4 : Enterococcus faecalis en 3D sur fond coloré (Kon, 2017)	11
Figure 5 : Proteus mirabilis en 3D sur fond coloré (Kon, 2017).....	13
Figure 6 : Klebsiella pneumoniae en 3D sur fond coloré (Kon, 2017)	14
Figure 7 : Mécanismes d'action des antibiotiques (Koulikoff, 2018)	19
Figure 8 : Consommation mondiale d'antibiotiques (Herve, 2015)	20
Figure 9 : Perspectives 2050 (Toutain, 2014)	21
Figure 10 : Mécanismes de résistance aux antibiotiques (https://www.britannica.com/science/antibiotic-resistance/images-videos/media/1027479/129670 , 2009)	24
Figure 11 : Page d'accueil de la banque de données NCBI.....	32
Figure 12 : Milieu de culture gélosé Mueller-Hinton.....	37
Figure 13 : Galerie API20E (n°7 avant incubation et n°430 après incubation).....	38
Figure 14 : Disposition des disques d'antibiotiques dans les boîtes de Pétri ensemencées.....	39
Figure 15 : Les différents antibiotiques testés.....	39
Figure 16 : Les différents diamètres de zones d'inhibition autour des disques d'antibiotiques.....	40
Figure 17 : Etapes d'analyse in silico	41
Figure 18 : Fréquences de Chlamydia trachomatis selon l'âge.....	44
Figure 19 : Fréquences d'E.coli, E. faecalis, P. mirabilis et K. pneumoniae selon l'âge	45
Figure 20 : Fréquences de Candida albicans selon l'âge	45
Figure 21 : Les antibiotiques vendus.....	46
Figure 22 : Les antifongiques vendus	47
Figure 23 : Arbres phylogénétiques du gène rpIF chez l'espèce Chlamydia trachomatis.....	50
Figure 24 : Arbres phylogénétiques du gène CAMP chez C.trachomatis.....	51
Figure 25 : Arbres phylogénétiques du gène strB chez E.coli	52
Figure 26 : Arbres phylogénétiques du gène aph(6)-I chez E.coli.....	52
Figure 27 : Arbres phylogénétiques du gène gyrA chez E.coli.....	53
Figure 28 : Arbre phylogénétique du gène marC chez l'espèce Escherichia coli.....	53
Figure 29 : Arbres phylogénétiques du gène rpIF chez E.faecalis.....	54
Figure 30 : Arbre phylogénétique du gène emrB chez P.mirabilis	55
Figure 31 : Arbres phylogénétiques du gène CAMP chez P.mirabilis.....	56
Figure 32 : Arbres phylogénétiques du gène ble chez K.pneumoniae	57
Figure 33 : Arbres phylogénétiques du gène aacC3 chez K.pneumoniae	57
Figure 34 : Arbres phylogénétiques du gène blaKPC-2 chez K.pneumoniae	58

Liste des tableaux

Tableau 1 : Mécanismes de résistance des bactéries Gram+ et Gram- (Aubert, 2009)	28
Tableau 2 : Méthodes de construction de phylogramme (The NCBI Handbook, 2018).....	34
Tableau 3 : Les espèces bactériennes et les gènes impliqués dans la résistance.....	40
Tableau 4 : Nombre des infections gynécologiques par année	43
Tableau 5 : Résultats de test de l'antibiogramme	49
Tableau 6 : Eléments génétiques de la transmission de l'antibiorésistance.....	60

Liste des abréviations et des signes

ADN : Acid Désoxyribonucléique.

AFSSA : Agence française de sécurité sanitaire des aliments.

ARN : Acid ribonucléique.

ASC : Aire sous la courbe.

ASPC : Aberdeen solicitors property centre.

ATP : Adénosine tri phosphate.

Av.J.C : Avant Jésus Cris.

BLSE : β -lactamase à spectre étendu.

CDC : Center for disease control and prevention.

CDDEP : Center of disease dynamics, economics and policy.

CE : Corps élémentaire.

CGD : Caixa Geral de Depósitos (Caisse générale des dépôts, Portugal).

CMB : Concentration minimale bactéricide.

CMI : Concentration minimale inhibitrice.

CNAS : Caisse nationale des assurances sociales (Algérie).

CR : Corps réticulé.

CVV : Candidose vaginale vaginale.

CVVR : Candidose vaginale vaginale récurrente.

ECUR : *Escherichia coli* uropathogène.

ERV : Entérocoques résistants à la vancomycine.

GLASS : Global antimicrobial resistance surveillance system.

IS : Insertion sequences.

ISO : International organisation for standarization.

IUPAC : International union of pure and applied chemistry.

Kb : Kilo paire de bases.

MDR : Multidrugresistant : bactérie multirésistante.

NCBI : National center for biotechnology information.

NLM : National library of medecine.

Nt : unité de mesure d'acide nucléique en nombre de nucléotides qu'en paire de base.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

ORF : Open reading frame.

pb : Paire de bases.

PC : Pharmacocinétique.

PCR : Polymerase chain reaction.

PD : pharmacodynamique.

PDR : Pandrugresistant : bactérie pan-résistante.

PLP : Protéines de liaison aux pénicillines.

ProACT : Procalcitonin antibiotic consensus trial.

Qnr : Quinolone resistance.

SARM : *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline.

SFM : Société française de microbiologie.

TLV : Trachome et lymphogranulome vénérien.

URSS : Union des républiques sociales soviétiques.

UTO : Unités taxonomiques opérationnelles.

% : Pourcentage.

> : Supérieur.

°C : Degré Celsius.

3D : 3 Dimensions.

n° : Numéro.

Résumé

Etude et compréhension de l'antibiorésistance : Cas d'infections gynécologiques par approche bioinformatique.

Au cours de ce mémoire, nous allons présenter les résultats de nos enquêtes menées au niveau de deux établissements hospitaliers (Sidi Ghiles et Cherchell) dans la wilaya de Tipaza. En premier lieu, il en ressort que les infections gynécologiques des années 2017, 2018 et le premiers trimestre de l'année 2019, sont fréquentes chez les femmes selon la tranche d'âge située entre 30 à 60 ans, et causées principalement par les mycoses (*Candida albicans*) qui sont les plus dominantes, et des germes bactériens (*Chlamydia trachomatis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis*).

En second lieu, les enquêtes menées aux niveaux des deux officines pharmaceutiques, dans la même wilaya, où nous avons essayé de collecter des informations sur la consommation et la commercialisation des antibiotiques (avec ou sans ordonnances), des années 2017, 2018 et le premier trimestre de l'année 2019, afin d'établir des données qui nous permettent d'analyser cette situation sur des données pratiques de diagnostic et de traitement.

En raison de la multitude et la diversité des sources génétiques des causes de l'antibiorésistance, nous avons essayé d'analyser ce phénomène par approche bioinformatique (analyse *in silico*), afin d'identifier un maximum de gènes résistants aux antibiotiques et contribuant à cette menace, chez les différentes espèces.

Nos résultats nous ont facilité un traçage plus performant des gènes de résistance aux antibiotiques chez les différents germes responsables de ces infections, ainsi les différents mécanismes de transmission et de propagation de ces éléments génétiques entre différentes souches.

Mots clés

Aantibiorésistance – Antibiotiques – Infections gynécologiques – Gènes – Résistance – Bioinformatique – *in silico*.

Abstract

Study and understanding of antimicrobial resistance : Case of gynecological infections by bioinformatic approach

During this thesis, we will present the results of our investigations conducted at two hospitals (Sidi Ghiles and Cherchell) in the wilaya of Tipaza. First, it shows that the gynecological infections of the years 2017, 2018 and the first quarter of the year 2019, it appears that gynecological infections are frequent among women according to the age group situated between 30 to 60 years, and caused mainly by the mycoses (*Candida albicans*) which are the most dominant, and bacterial germs (*Chlamydia trachomatis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis*).

Secondly, the surveys carried out at the two pharmacies in the same wilaya, where we tried to collect information on the consumption and marketing of antibiotics (with or without prescriptions), in the years 2017, 2018 and the first quarter of 2019, in order to establish data that we allow to analyze this situation on practical data of diagnosis and treatment.

Due to the multitude and diversity of genetic sources of the causes of antimicrobial resistance, we have tried to analyze this phenomenon by bioinformatic approach (*in silico* analysis), in order to identify a maximum of genes resistant to antibiotics and contributing to this threat, among different species.

Our results have facilitated a more efficient tracing of antibiotic resistance genes in the different germs responsible for these infections, as well as the different mechanisms of transmission and propagation of these genetic elements between different strains.

Keywords

Antibioresistance – Antibiotics – Gynecological infections – Genes – Resistance – Bioinformatic – *in silico*.

ملخص

دراسة وفهم مقاومة مضادات الميكروبات : حالة الالتهابات النسائية عن طريق نهج المعلوماتية الحيوية

خلال هذه المذكرة، سوف نقدم نتائج تحقيقاتنا التي أجريت في مستشفىين (سيدي غيلاس وشرشال) في ولاية تيبازة. أولاً، يوضح أن الإصابات النسائية في الأعوام 2017 و 2018 والرابع الأول من العام 2019، شائعة بين النساء وفقاً للفئة العمرية التي تتراوح ما بين *Chlamydia trachomatis* التي هي أكثر الجراثيم السائدة والبكتيرية (*Candida albicans*) 30 إلى 60 عامًا، وتسببها بشكل رئيسي الفطريات (*trachomatis, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Enterococcus faecalis*).

ثانياً، المسوحات التي أجريت في الصيدليات في نفس الولاية، حيث حاولنا جمع معلومات عن استهلاك وتسويق المضادات الحيوية (مع أو بدون وصفات طبية)، في الأعوام 2017 و 2018 والرابع الأول من العام 2019، من أجل إنشاء البيانات التي تسمح لنا بتحليل هذا الموقف على البيانات العملية للتشخيص والعلاج.

نظراً لتعدد وتنوع المصادر الجينية لأسباب مقاومة مضادات الميكروبات، فقد حاولنا تحليل هذه الظاهرة من خلال النهج الحيوي ، من أجل تحديد الحد الأقصى من الجينات المقاومة للمضادات الحيوية والمساهمة في هذا التهديد ، (*in silico* في تحليل) للمعلومات بين الأنواع المختلفة.

سهلت نتائجنا تتبع أكثر فعالية لجينات مقاومة المضادات الحيوية في الجراثيم المختلفة المسؤولة عن هذه العدوى، وكذلك آليات مختلفة لنقل وانتشار هذه العناصر الجينية بين سلالات مختلفة

الكلمات المفتاحية

in silico - مقاومة مضادات الميكروبات - المضادات الحيوية - جينات - مقاومة - المعلوماتية الحيوية.

Introduction

Introduction

Considérés comme une des révolutions médicales du XX^{ème} siècle, les antibiotiques ont apporté un immense bénéfice à l'humanité, en permettant de soigner de nombreuses infections bactériennes, et en faisant diminuer considérablement la mortalité qui y était associée (Ziai, 2016). Cela a fait naître l'espoir qu'il serait un jour possible de juguler l'ensemble des maladies infectieuses. Malheureusement l'utilisation intense de ces molécules a généré l'émergence de souches bactériennes résistantes aux médicaments existants, entraînant le phénomène de l'antibiorésistance. Cette dernière est devenue une préoccupation sanitaire internationale. En effet le développement et la sélection de germes multirésistants ont donné naissance à une ère post-antibiotique du XXI^{ème} siècle prévue par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), mais malgré ça le nombre de victimes (mortalité et morbidité) ne cesse d'augmenter. Il serait question de 10 millions de morts par an dans le monde contre 700 000 actuellement, c'est-à-dire plus que le nombre de mortalité causé par le cancer (Mangin, 2016). En Algérie, la prévalence de l'infection nosocomiale est de 7.9% et les infections gynécologiques arrivent en tête. Chaque année 15% des patients contractent des infections nosocomiales, et la probabilité d'infections dans certains services peut atteindre les 99%, sont des taux extrêmement élevés (Soukhal, 2018). Cependant, l'émergence et l'extension de l'antibiorésistance compromet leur efficacité et représente une grave menace. Nous craignons alors que la moindre infection bactérienne est susceptible d'entraîner la mort. Elle peut être d'origine naturelle, des organismes résistants ont été isolés avant même l'utilisation des antibiotiques. Leur utilisation massive en thérapeutique, pas toujours justifiée, mais également dans d'autres domaines, a permis le développement des résistances acquises, et une dissémination rapide (Ziai, 2016). De plus en plus de bactéries deviennent multi-résistantes, et de plus en plus cette menace s'impose, conduisant fréquemment à placer les soignants dans une situation d'impasse thérapeutique. Des organisations internationales s'intéressent aux études de suivis et de préventions des signalements de cas d'antibiorésistance, notamment la multirésistance.

Les premières données de surveillance de l'antibiorésistance publiées par l'OMS mettent en évidence des niveaux élevés de résistance à plusieurs infections bactériennes graves. 52 pays participent au nouveau système mondial de surveillance de la résistance aux antimicrobiens GLASS (Global Antimicrobial Resistance Surveillance System), qui révèle que la résistance aux antibiotiques est un problème très répandu, présentant des infections bactériennes présumées dans plus de 22 pays (Lindmeier, 2017). Ce phénomène nécessite une action coordonnée associant santé humaine, animale et environnement. L'OMS a adopté en mai 2015 un plan d'action global, recommandant aux Etats membres d'élaborer un plan national sous le concept d'une seule santé, « One Health ». L'Union Européenne a adopté en juin 2016 une résolution visant à renforcer l'action des Etats membres. Au niveau international, une résolution a été adoptée par l'Assemblée générale des Nations Unies (Royal, 2016).

Le Centre National de Pharmacovigilance et de Matérovigilance (CNPM) s'attelle à la surveillance des effets indésirables des médicaments et des dispositifs médicaux pour améliorer la qualité des actes thérapeutiques et diagnostiques, du bon usage des médicaments en Algérie (CNPM, 2017).

Les infections gynécologiques constituent une préoccupation majeure chez les femmes. Le microbiote vaginal est composé principalement de bactéries de la famille des lactobacilles, dans le cas d'un déséquilibre du microbiote, ces dernières seront touchées puisqu'elles peuvent totalement disparaître (Quentin, 2006). Cela conduit à une vaginose, c'est une infection très fréquente et se caractérise par une prolifération anormale de bactéries pathogènes (Bohbot, 2007), ou à une mycose, c'est l'infection gynécologique la plus fréquente (chez près de 75% des femmes) due à une prolifération anormale du champignon *Candida albicans* qui est présent naturellement au niveau vaginal (Sobel *et al*, 1998). En plus de la complexité des opérations de diagnostics des infections sont souvent traitées à base d'antibiotiques, et la persistance des germes multirésistants qui sont omniprésents, parmi eux les germes responsables de ce type d'infections. Entre 8% et 65% des *Escherichia coli* associés aux infections urinaires présentent une résistance à la ciprofloxacine, un antibiotique couramment utilisé contre ces infections, et des taux de 0% à 51% de résistance à la pénicilline, médicament utilisé depuis des décennies pour traiter la pneumonie partout dans le monde (Lindmeier, 2017). Il apparaît évident que cela est consécutive à un phénomène complexe où interviennent de nombreux cofacteurs qui ne sont pas encore totalement identifiés, variations hormonales, corps étrangers, notamment l'antibiothérapie non-maitrisée (Elmoghazi, 2018). Causée principalement par l'exposition intensive aux antibiotiques, leurs administration non-contrôlée, antibiothérapie non-ciblée, diagnostic pas totalement précis, mauvaise caractérisation des germes gynéco-infectieux, surtout que les infections mycologiques sont très répétées dans ces situations, en plus des aspects génotypiques chez les bactéries résistantes.

L'objectif de notre travail est d'apporter une contribution dans la compréhension et l'analyse de ce phénomène de l'antibiorésistance. Notre étude s'intéresse d'une part au côté pratique (infections et traitements), d'autre part aux origines génétiques. Le côté pratique vise à réaliser des enquêtes au niveau des services de gynécologie (hôpital de Sidi Ghiles et hôpital de Cherchell), et au niveau des officines pharmaceutiques, pour collecter des informations sur les fréquences d'infections gynécologiques chez les femmes, selon les tranches d'âge, et les taux de ventes des médicaments, dans les années 2017, 2018 et le premier trimestre de l'année 2019. Pour ce qui est des origines génétiques, nous avons procédé par approche bioinformatique (étude *in silico*), pour analyser l'association des gènes impliqués dans le phénomène de l'antibiorésistance.

La bioinformatique est l'étude de l'information biologique. Elle inclut la création et le développement de technologies informatiques avancées pour les problèmes de la biologie moléculaire.

Chapitre I :

Synthèse bibliographique

I-Principaux germes associés aux infections gynécologiques

L'écologie vaginale de la femme comporte un système bactérien dynamique et mouvant en fonction des différents stades de la vie, elle joue un rôle majeur dans la protection de la muqueuse vis-à-vis de l'infection et l'équilibre physiologique de l'appareil génital féminin. Les bactéries dominantes au sein de cette flore vaginale normale sont les *Lactobacilles* qui assurent l'équilibre écologique (Delalande, 2017).

Lorsque cet équilibre écologique vaginal est perturbé, plusieurs infections peuvent survenir, dont la vaginose bactérienne qui est l'infection vaginale la plus courante chez les femmes en âge de procréer. Elle est caractérisée par le remplacement d'un microbiote vaginal *Lactobacillus*-dominant par un mélange variable de bactéries anaérobies strictes et facultatives (*Gardnerella vaginalis*, *mycoplasmes*), très fréquemment les mycoses (*Candida albicans*), ou un protozoaire flagellé (*Trichomonas vaginalis*). Les facteurs de risques causés par ces germes sont très importants pour comprendre comment traiter efficacement les femmes atteintes, et ainsi éviter les récurrences et leurs conséquences. Ils peuvent être endogènes comme les changements hormonaux, les menstruations, l'origine ethnique ou encore le stress et peuvent être aussi exogènes comme par exemple liés à l'hygiène intime, les rapports sexuels, ou encore l'administration de certains médicaments (Delalande, 2017).

Notre étude s'intéresse aux souches les plus répandues responsables d'infections uro-génitales, et qui présentent une résistance aux antibiotiques :

1-*Chlamydia trachomatis*

Les *Chlamydia* sont des parasites eubactériens intracellulaires sphériques ou ovoïdes obligatoires et omniprésentes. Le parasitisme intracellulaire de *Chlamydia* le différencie des autres bactéries. Contrairement aux virus, les *Chlamydia* possèdent à la fois de l'ADN et de l'ARN, se multiplient par fission binaire plutôt que par auto-assemblage, contiennent leur propre ribosome, ont une paroi cellulaire exempte de peptidoglycane et sont sensibles à divers agents antimicrobiens (Ward *et al*, 1999). Toutes les chlamydias partagent une biologie commune (Figure 1).



Figure 1 : *Chlamydia trachomatis*
(http://monsysteimeimmunitaire.fr/wpcontent/uploads/2017/03/Fotolia_137684397_Subscription_Monthly_M.jpg, 2017)

1-1-Classification

Le phylum *Chlamydia* est composé d'agents pathogènes intracellulaires obligatoires regroupés dans la classe unique *Chlamydia* et dans l'ordre *Chlamydiales*. Les membres des *Chlamydiales* sont classés dans l'une des huit familles suivantes :

Parachlamydiaceae, *Criblamydiaceae*, *Waddliaceae*, *Simkaniaceae*, *Rhabdochlamydiaceae*, *Clavichlamydiaceae*, *Piscichlamydiaceae* et *Chlamydiaceae* (Corn, 2008).

Les membres de *Chlamydiaceae*, qui contient le seul genre *Chlamydia*, sont considérés comme pathogènes et contribuent à la charge de morbidité chez les humains et les espèces animales d'importance commerciale. Le genre *Chlamydia* comprend neuf espèces : *Chlamydia trachomatis*, *C.muridarum*, *C.pneumoniae*, *C.pecorum*, *C.suis*, *C.abortus*, *C.felis*, *C.caviae* et *C.psittaci* (Greub, 2010).

L'espèce la mieux caractérisée de ce genre est *C. trachomatis*, qui infecte l'homme et est une cause majeure de maladies oculaires et urogénitales) (Haris *et al*, 2012).

1-2-Cycle de vie

Les espèces de *Chlamydia* alternent entre deux formes morphologiquement distinctes : une forme sporulée appelée corps élémentaire (CE) et une forme végétative appelée corps réticulé (CR). Les CE sont de petite taille (environ 0,2 µm) et se caractérisent par la présence d'une structure nucléoïde dense constituée d'ADN étroitement encombré de protéines de type histone bactériennes.) (Barry *et al*, 1993). Les CE sont infectieux et leurs parois cellulaires rigides facilitent leur dissémination dans l'environnement extracellulaire. En revanche, les CR sont plus grands (1 µm), leur ADN chromosomique n'est pas condensé et ils sont fragiles sur le plan osmotique. Le cycle infectieux commence lorsque les CE adhèrent aux cellules épithéliales de l'hôte et induisent leur intériorisation pour former une vacuole liée à la membrane appelée l'inclusion. Lors de l'internalisation et tout au long du cycle de vie, *Chlamydia* modifie la membrane d'inclusion pour échapper à la fusion lysosomale de l'hôte et établir une niche répliquative. Dans les limites de l'inclusion, les CE se transforment en CR 6 à 8 h après l'infection. Les CR nouvellement différenciés se divisent par fission binaire et peuplent l'inclusion, entre 12 et 30 h après l'infection, en fonction de l'espèce *chlamydia*, les CR se différencient en CE de manière asynchrone (Moulder, 1991). De 46 à 72 h après l'infection, les CE sont libérés de l'inclusion en favorisant la cellule hôte et la lyse de l'inclusion ou par extrusion de l'inclusion à partir de sa cellule hôte (Hybiske et Stephens, 2007).

Le génome de *C. trachomatis* contient 1 042 519 nt et environ 894 gènes codant pour une protéine (Stephens *et al*, 1998). *Chlamydia trachomatis* contient également un génome plasmidique

extrachromosomique de 7493 nt (Brunham *et al*, 2000). L'étude du génome de cette espèce a montré que la bactérie encode des composants principaux des systèmes de sécrétion de type II (SST2), de type V (SST5) et de type III (SST3) (Mathilde, 2017).

1-3-Résistance aux médicaments

Les *C.trachomatis* sont très répandues et sont souvent présents avec d'autres organismes bactériens, viraux et parasitaires provoquant des infections de l'appareil génital (Lin *et al*, 1998 ; Donati *et al*, 2009). Ces co-infections ont toujours conduit à des complications thérapeutiques. Par exemple, les antibiotiques β -lactames ont toujours été les médicaments recommandés pour *T.pallidum* et *N.gonorrhoeae* (microorganismes associés à *Chlamydia*) (Stamm *et al*, 1984 ; Newmen *et al*, 2007) mais le traitement des infections à *Chlamydia* par ces antibiotiques induit la persistance de la *chlamydia*. Cette persistance peut exacerber la maladie dans le tractus génital et conduire à un échec du traitement et à des complications à long terme (Stamm, 2010).

Des preuves *in vitro* ou *in vivo* de la persistance de *Chlamydia* peuvent être démontrées chez toutes les espèces de *Chlamydia* et peuvent être systématiquement induites en laboratoire, lorsque les cellules infectées sont exposées à des antibiotiques β -lactames, à l'IFN- γ ou sont privées de suppléments de fer ou d'acides aminés (Hogan *et al*, 2004). Les CR persistants continuent à synthétiser des protéines et à répliquer l'ADN, mais ils bloquent la division cellulaire. Les inclusions résultantes contiennent un petit nombre de très gros CR persistants et produisent une infection prolongée causée par une *Chlamydia* viable mais non cultivable. L'absence de réponse au traitement antibiotique peut suivre l'établissement de la persistance de *Chlamydia in vitro*, et il peut être difficile *in vivo* de différencier la persistance des cas potentiels de résistance aux antibiotiques (Hammerschlag, 2003 ; Hogan *et al*, 2004).

2-Candida albicans

Candida albicans est un champignon pathogène opportuniste de type levure qui existe comme un commensal inoffensif dans les voies gastro-intestinales et génito-urinaires dans environ 70% des hommes et environ 75% des femmes souffrent d'une infection à *Candida* au moins une fois dans leur vie (Figure 2). Cependant, il devient un agent pathogène opportuniste pour les patients immunodéprimés, pour certains individus immunologiquement faibles, voire pour les personnes en bonne santé. L'infection causée par *C.albicans* est communément appelée candidose. La candidose peut être classée en deux catégories en fonction de la gravité de la maladie (Ruhnke *et al*, 2002 ; Sobel et Sonnenborn, 2009).

La candidose vaginale (CVV) est assez courante chez les femmes, et certaines d'entre elles ont des occurrences répétées de cette infection, connue sous le nom de candidose vaginale récurrente

(CVVR). Cependant, il provoque des infections systémiques, potentiellement mortelles pour les patients gravement malades chez lesquels le taux de mortalité est d'environ 30% (Soll *et al*, 1988).

Historiquement, *C.albicans* est connu depuis 400 av. J.-C., quand le célèbre médecin grec Hippocrate a identifié une infection microbienne qu'il a qualifiée de « muguet », qui est causé par cet agent pathogène. Cependant, il n'a pas été étudié comme aucun autre organisme modèle jusqu'à la fin du XXe siècle et les premières études portaient principalement sur l'identification des souches de *C.albicans* (Anderson *et al*, 1985).



Figure 2 : *Candida albicans* en 3D sur fond coloré (Kon, 2017)

2-1- Classification

Cette espèce de levure appartient selon Berkhout (1923), aux :

Règne : *Fungi*,

Division : *Ascomycota*,

Classe : *Saccharomycetes*,

Ordre : *Saccharomycetales*,

Famille : *Saccharomycetaceae*,

Genre : *Candida*,

Espèce : *Candida albicans*

2-2-Cycle de vie

Candida albicans est une levure non capsulée, non pigmentée et aérobie. Cette levure diploïde, dont le matériel génétique se répartit en huit chromosomes (Chu *et al*, 1993), se reproduit de façon asexuée par bourgeoisements multilatéraux d'une cellule mère (le blastospore), formant ainsi des colonies blanches crémeuses (Graser *et al*, 1996).

Sous certaines conditions environnementales extrêmes en termes de milieu et de température, *Candida albicans* peut aussi former des chlamydospores, qui sont des structures terminales ou latérales arrondies. Elles sont formées par épaissement du thalle, mesurent deux fois la taille du blastospore et possèdent une paroi plus épaisse. Les chlamydospores sont la forme de résistance de *Candida albicans* et participent à l'identification du champignon en laboratoire. Elles sont rarement mises en évidence *in vivo* (Cole *et al*, 1991).

Les cellules de levure en herbe sont attachées aux surfaces et se développent horizontalement pour former la couche basale. Ensuite, des cellules hyphales sont produites et forment la couche supérieure. Ensuite, avec la sécrétion ultérieure, les biofilms seront recouverts par une matrice extracellulaire composée principalement de glucides et de protéines (Anaul *et al*, 2012).

2-3-Génome

La souche SC5314 de *Candida albicans* a été utilisée pour le séquençage complet du génome en raison de son utilisation répandue dans le monde entier pour l'analyse moléculaire et génétique (Guillaum *et al*, 1984 ; Fonzi et Irwin, 1993).

Généralement, le génome de *C.albicans* est assez dynamique et de nombreuses troncatures, translocations et autres événements mutationnels se produisent plus fréquemment que d'autres microbes. Cependant, le génome de la souche de séquençage SC5314 s'est révélé assez stable, avec huit chromosomes distincts dupliqués, allant de 1030 à 3200 kb (Bulter *et al*, 2009).

La taille du génome de *C.albicans* est estimée à 14,3 Mo. Il contient environ 6107 gènes codant pour les protéines (Bulter *et al*, 2009).

Les données d'annotation de gènes disponibles dans la CGD montrent que les fonctions de seulement 22,97% (1403 gènes) des gènes ont été vérifiées expérimentalement, tandis que 77,03% (4705 gènes) des gènes restent non caractérisés chez *C.albicans* et leurs fonctions ont été attribuées sur la base d'une analyse de séquence. En outre, 152 gènes / ORF sont encore dans la catégorie douteuse pour laquelle aucune preuve expérimentale n'est disponible et semble impossible à distinguer des séquences non codantes (Inglis *et al*, 2012).

2-4-Pathogénicité

La pathogénicité de *C.albicans* dépend de deux facteurs principaux. L'un est le statut immunitaire de l'hôte et l'autre est lié aux facteurs de virulence de cet agent pathogène.

En gros, les facteurs microbiens contribuant à la pathogénicité sont l'adhésion à la cellule hôte, la sécrétion d'enzymes hydrolytiques, le phénotype dimorphique (levure en forme filamenteuse ou en

hyphes), la commutation phénotypique, la modulation du système immunitaire de l'hôte et la formation de biofilm sur des surfaces biotiques et abiotiques (Naglik *et al*, 2003).

2-5-Résistance aux médicaments

La résistance aux médicaments de *C.albicans* pose un défi de taille à la communauté de *Candida* et sa compréhension réside dans la détermination de différents paramètres responsables de ce phénomène. Des efforts rigoureux sont déployés à cet égard et plusieurs mécanismes ont été proposés pour travailler à la résistance aux médicaments chez cet agent pathogène. Par exemple, *C.albicans* devient résistant à de nombreux médicaments antifongiques tels que la flucytosine, le fluconazole, l'amphotéricine B et la caspofongine, couramment utilisés pour traiter les infections fongiques (Cannon *et al*, 2007). Plusieurs études ont montré que les mutations qui affectent l'absorption de flucytosine ou sa conversion intracellulaire s'avèrent être des causes majeures de résistance à ces médicaments (Dodgson *et al*, 2004).

Des mutations dans le gène *ERG11*, qui code pour la lanostérol 14 α -déméthylase, peuvent affecter la liaison des médicaments azolés à cette enzyme, ce qui entraîne une résistance accrue des cellules aux médicaments. De même, la surexpression du gène *ERG11* et d'autres gènes *ERG* impliqués dans la voie de biosynthèse de l'ergostérol augmente la résistance aux médicaments. La surexpression de ces gènes est principalement causée par une mutation activatrice de leur régulateur, Upc2 (Dunkel *et al*, 2008).

De plus, chez *C.albicans*, la multirésistance aux médicaments dépend de deux types de pompes d'efflux, les transporteurs de cassettes de liaison à l'ATP et les principaux facilitateurs. Ce sujet a fait l'objet d'un examen approfondi (Morschhäuser *et al*, 2010).

3-*Escherichia coli*

E.coli est une bactérie bacille à coloration Gram négative, aérobie-anaérobie facultative, non-sporulée, sous-dominante du microbiote intestinal de l'Homme et des animaux (Figure 3). C'est une bactérie versatile qui comprend, à la fois, des bactéries commensales du tube digestif, des bactéries pathogènes et des bactéries adaptées à l'environnement (Tenaillon *et al*, 2010).

Les *E. coli* uropathogènes (ECUP) sont responsables d'environ 80% des infections du tractus urinaire. La diversité des souches d'ECUP ainsi que leurs facteurs de virulences peuvent varier selon la région géographique. Ces facteurs de virulence permettent à *E.coli* de coloniser le système urinaire (Maris, 2016).

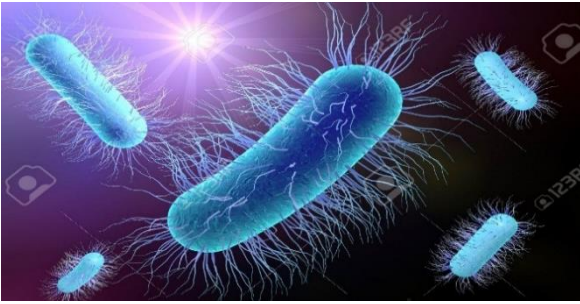


Figure 3 : *Escherichia coli* en 3D sur fond coloré (Kon, 2017)

3-1-Classification

L'espèce *Escherichia.coli* fait partie du (ISO, 2001 in Baliere, 2016) :

Genre : *Escherichia*,

Famille : *Enterobacteriaceae*,

Classe : *Gamma-proteobacteria*,

Ambranchement : *proteobacteria*,

Règne : *Bacteria*.

En plus de l'espèce *E. coli*, il existe au sein du genre *Escherichia* cinq autres espèces : *E. albertii*, *E. blattae*, *E. fergusonii*, *E. hermannii* et *E. vulneris*. Chaque espèce présente des caractéristiques biochimiques spécifiques qui permettent de les différencier (ISO, 2001 in Baliere, 2016).

3-2-Cycle de vie

La pathogénèse de ces bactéries se fait par étapes. Tout d'abord elles colonisent une muqueuse, puis elles se multiplient et causent des dommages à l'hôte tout en essayant d'évader ses défenses (Kaper *et al*, 2004 in Maris, 2016). La multiplication se fait par division binaire initiée par un grossissement cellulaire et un doublement de tous les constituants suivis d'une division cellulaire qui donne naissance à deux cellules filles identiques à la cellule mère dans un temps de génération de 20 minutes.

3-3-Génome

E.coli est l'espèce bactérienne la plus étudiée à ce jour. C'est au sein de cette espèce qu'il existe le plus de génomes disponibles, entièrement séquencés et annotés : environ 3 690 génomes de *E.coli* étaient disponibles dans GenBank, en Novembre 2015. *E.coli* K12 MG1655, dont le génome a été totalement séquencé en 1997 (Blattner *et al*, 1997) est la souche la plus étudiée. L'ensemble des gènes de l'espèce *E.coli* constitue le pan-génome de cette espèce bactérienne où actuellement plus de 18 000 gènes ont été

répertoriés (Van Elsas *et al*, 2011). Le nombre de gènes présent chez *E.coli* varie d'une souche à l'autre en fonction de l'acquisition ou de la délétion de certains gènes.

3-4-Résistance aux médicaments

La résistance aux aminoglycosides, céphalosporines, fluoroquinolones et sulfamides est disséminée chez les *E.coli* isolées des animaux et des humains et peut compromettre l'efficacité thérapeutique (Hammerum, 2009). Elle est codée par des gènes sur des chromosomes ou par des plasmides tels que *strb*, *aph(6)-I*, *aac3*... ou bien elle apparaît spontanément à cause des mutations ponctuelle qui entraînent des substitutions d'acides aminés tels que *gyrB*, *gyrA*, *marC* etc... (Hammerum, 2009).

E.coli a une grande diversité ainsi qu'une pathogénicité, sont dues à l'insertion de matériel génétique, que ce soit sous forme d'îlot de pathogénicité, de transposon, de bactériophage ou de plasmide. Ce matériel génétique incorporé peut contenir des gènes impliqués dans la virulence (Maris, 2016).

4-*Enterococcus faecalis*

Une bactérie entérocoque Gram positif, anaérobies facultatifs, non-sporlée, se présentant de manière isolée, en paires ou en courtes chaînes (Figure 4) (Nannin et Murray, 2006 in ASPC, 2010) elle fait partie de la flore normale du tractus gastro-intestinal, des voies génitales féminines, et (dans une moindre mesure) de la cavité orale (Sweet et Gibbs, 2009 in ASPC, 2010). Elle représente constamment le deuxième ou troisième agent le plus fréquent dans les infections des voies urinaires (à l'origine d'environ 16 % d'origine nosocomiale) (Teixeira *et al*, 2007 IN ASPC, 2010).



Figure 4 : *Enterococcus faecalis* en 3D sur fond coloré (Kon, 2017)

4-1-Classification

L'espèce *Enterococcus faecalis* appartient au (Andrewes et Horder, 1906 ; Schleider et Kilpper-Balz, 1984) :

Genre : *Enterococcus*,

Famille : *Enterococcaceae*,

Ordre : *Lactobacillales*,

Classe : *Bacilli*,

Embranchement : *Firmicute*,

Règne : *Bactéria*.

Avant 1984, alors que les entérocoques étaient membres du genre *Streptococcus*, *E.faecalis* était classé sous le taxon *Streptococcus faecalis* (Andrewes et Horder, 1906 ; Schleider et Kilpper-Balz, 1984).

4-2-Cycle de vie

La particularité d'*E.faecalis* est sa multiplication dans les milieux hostiles. En effet, elle est capable de croître dans un milieu hypersalé et un pH allant de 4.5 à 9.6 et peut résister à un traitement thermique de 63C° pendant 30 min (Horaus et Le-Bouguene, 1989 ; Francois-Ngo et Mainardi, 1998 in Douida et Abdelhakem, 2017). Sa multiplication est réalisée par scissiparité par l'allongement de la cellule et le doublement de tous ses constituants pour une division équilibrée suivie d'une naissance de deux cellules filles identiques à la cellule mère.

4-3-Pathogénicité

Bactérie pathogène courante car responsable d'environ 10 % des maladies nosocomiales (Ooreka Santé, 2019). Les infections des voies urinaires à entérocoques sont plus susceptibles d'être contractées à l'hôpital ou dans des établissements de soins de longue durée, et sont donc plus susceptibles de résister à de nombreux antibiotiques (Hidron *et al*, 2008). Bactérie opportuniste peut devenir pathogène pour des personnes immunodéprimées ou présentant déjà une pathologie chronique comme le diabète (Oorek Santé, 2019).

4-4-Résistance aux médicaments

La pénicilline présente un bactériostatique pour les *E.faecalis*, ceci du fait de la faible affinité des pénicillines pour les protéines de liaison aux pénicillines (PLP) qui interviennent dans la synthèse de la paroi des entérocoques et rend la molécule d'antibiotique peu efficace, et tolère aux β -lactamines car ces germes ne sont tués que par des concentrations minimales bactéricides (CMB). Une résistance exceptionnelle à l'amoxicilline et des résistances naturelles aux sulfamides, aux aminosides, aux macrolides, aux quinolones et aux vancomycines, codées par des gènes des chromosomes ou des plasmides et aussi par acquisition de cette résistance (Stucki *et al*, 2014).

La séquence complète des gènes d'*E.faecalis groESL* contenant les gènes *groES* 285 pb, espaceur 57 pb et *groEL* 1626 pb (Teng *et al*, 2001), et possède cinq plasmides parmi eux le plasmide conjugatif pAM373 de 36,7 kb (De-Boever *et al*, 2000).

5-*Proteus mirabilis*

Proteus mirabilis, une bactérie en forme de bâtonnet à Gram négatif (Figure 5), est connue pour sa production d'uréase et sa capacité distinctive à se différencier en cellules d'essaims allongées et à son motif caractéristique de motilité à l'œil de bœuf sur des plaques de gélose (Adeolu *et al* ,2016).



Figure 5 : *Proteus mirabilis* en 3D sur fond coloré (Kon, 2017)

5-1-Classification

P. mirabilis appartient à la classe des *gammaprotéobactéries* et est reconnu depuis longtemps comme membre de l'ordre des *Enterobacteriales*, famille des *Enterobacteriaceae*. Cependant, un groupe a récemment créé un arbre phylogénétique reconstitué basé sur des protéines centrales partagées, des protéines ribosomales et quatre protéines d'analyse de la séquence multilocale, et a proposé de reclassifier l'ordre des *Enterobacteriales*, plaçant *Proteus* dans une nouvelle famille : *Morganellaceae* (Adeolu *et al* ,2016).

5-2-Cycle de vie

Lorsque *P.mirabilis* est ajouté à la surface d'une gélose, les bactéries se développent sur place pendant un certain temps (qui varie en fonction du milieu, de l'humidité et de la température), se différencient en cellules plus noires et progressent en population. Hauser a noté pour la première fois en 1885 (Williams, 1978). La capacité de *P.mirabilis* à essaimer en tant que groupe organisé. La réplication de l'ADN sans cloisonnement a lieu pendant la formation des cellules en essaim, ce qui donne de très longues cellules polyploïdes. À des intervalles définis, les bactéries cessent de se déplacer et reviennent à un morphotype (consolidation) plus court. Après un certain temps, les bactéries se différencient de nouveau en cellules de l'essaimeur. Nous annonçons la séquence complète du génome de la souche *Proteus mirabilis*, un

système modèle pour l'auto-reconnaissance. Cet agent pathogène opportuniste contient un seul chromosome circulaire (3 846 754 pb) (Williams, 1978).

5-3-Pathogénicité

P.mirabilis est capable de provoquer des infections symptomatiques des voies urinaires, y compris la cystite et la pyélonéphrite, et est présent dans les cas de bactériurie asymptomatique, en particulier chez les personnes âgées et les patients atteints de diabète de type 2 (Papazafiropoulou *et al* 2010 ; Matthews *et al* 2011). Clairement, *P.mirabilis* possède un arsenal impressionnant de facteurs de virulence.

L'uréase est une caractéristique essentielle de cette espèce, mais la bactérie exprime également un nombre surprenant de fimbriae et d'autres adhésines. La fimbria la plus étudiée est la fimbria de type *Proteus* (RM / P) résistant au mannose, dont l'expression est variable en phase. L'opéron *mrp* code également une protéine non structurale, MrpJ, qui réprime directement la synthèse des flagelles, bloquant ainsi la motilité pendant que la bactérie adhère, et les flagelles eux-mêmes contribuant à la pathogénèse. De plus, une variété de toxines et de protéases puissantes composent la virulence. Similaire à d'autres membres des *Enterobacteriaceae*, *P.mirabilis* comporte de nombreux systèmes de sécrétion, y compris les types I, III, IV, V et VI (Chelsie *et al*, 2018).

5-4-Résistance aux médicaments

Proteus mirabilis présente une plus grande fréquence de résistance (> 50%) aux médicaments suivants : L'ampicilline, Amoxicilline-acide clavulanique, cétocefème, l'acide nalidixique, l'enrofloxacin, triméthoprime-sulfaméthoxazole et à la gentamicine. Donc *P.mirabilis* est résistante à plusieurs antibiotiques utilisés dans les traitements des infections humaines (Matheus *et al*, 2019).

6-*Klebsiella pneumoniae*

Les bactéries appartenant à l'espèce *Klebsiella pneumoniae* sont des bacilles à Gram négatif (Figure 6), immobiles, non sporulés, anaérobies facultatifs et appartiennent à la famille des *Enterobacteriaceae* (El Fertas-Aissani *et al*, 2012 ; Srinivasan *et al*, 2012).



Figure 6 : *Klebsiella pneumoniae* en 3D sur fond coloré (Kon, 2017)

6-1-Classification

Selon la classification de la 2^{ème} édition de Bergy's manuel l'espèce *Klebsiella pneumoniae* appartiennent au (George et al, 2004) :

Domaine : *Bactéria*,

Phylum : *Proteobacteria*,

Classe : *Gammaproteobacteria*,

Ordre : *Entérobactériale*,

Famille : *Enterobacteriaceae*,

Genre : *Klebsiella pneumoniae*.

6-2-Cycle de vie

Après 24 heures d'incubation à 37°C sur des milieux non sélectifs et des milieux sélectifs lactosés pour *Klebsiella pneumoniae* les colonies sont rondes, grandes de 3 à 4 mm de diamètre et d'aspect muqueux à cause de la présence de capsule (Joly et Reynaud, 2002). *Klebsiella pneumoniae* est une espèce pathogène opportuniste (Brisse, 2004). Elle est fréquemment rencontrée dans la nature : eaux de surface, du sol, du bois et des végétaux (El Fertas-Aissani et al, 2012). Elle est présente dans le tube digestif de l'homme et des animaux, et elle est commensale des voies respiratoires (Joly et Reynaud, 2002).

6-3-Génome

Dans une espèce bactérienne, il existe généralement un ensemble de gènes conservés parmi tous les membres. Cet ensemble de gènes est considéré comme le génome central. Chez *K.pneumoniae*, on estime actuellement que le génome central, défini comme étant présent dans plus de 95% des isolats, comprend environ 2 000 gènes (Holt et al, 2015) Les gènes qui varient entre les isolats sont appelés génome accessoire. Cela inclut les gènes codés chromosomiquement et les gènes sur les plasmides. Étant donné que les génomes de *K.pneumoniae* comprennent généralement entre 5 000 et 6 000 gènes, cela signifie que la majorité du génome est composée de gènes accessoires. Les gènes du génome accessoire peuvent contribuer à des processus spécifiques, tels que la fixation de l'azote (Fouts et al, 2008). Ils peuvent également coder des facteurs de virulence spécifiques. Le génome accessoire contient également des gènes codant pour divers mécanismes et enzymes résistants aux antibiotiques. Les gènes accessoires peuvent être acquis en raison du transfert horizontal de gènes entre espèces bactériennes, comme en témoigne la présence d'îlots génomiques et d'éléments génétiques mobiles dans de nombreux isolats. (Bi et al, 2015).

6-4-Pathogénicité

Les *K.pneumoniae* sont l'agent responsable de plusieurs types d'infections chez l'homme, notamment les infections des voies respiratoires, des voies urinaires et sanguines (Podschun et Ullmann, 1998). Les facteurs de virulence de *K. pneumoniae* sont codés par des gènes à la fois dans les génomes central et secondaire. Les facteurs de virulence établis chez *K. pneumoniae* comprennent la capsule, le lipopolysaccharide, les sidérophores et les pili (Podschun et Ullmann, 1998). Les espèces de *Klebsiella* ont été identifiées comme la troisième cause majeure d'IASS aux États-Unis (9,9%) derrière *Clostridium difficile* et *Staphylococcus aureus* (Magill *et al*, 2014). *K. pneumoniae* provoque des infections graves, notamment une pneumonie, des infections urinaires et des infections sanguines (Magill *et al*, 2014).

6-5-Résistance aux médicaments

Les Centres de contrôle des maladies et de prévention estiment que plus de deux millions de personnes contractent chaque année des infections dues à des microorganismes résistants aux antibiotiques aux États-Unis. Environ 23 000 personnes infectées meurent (CDC, 2014). On pense que de nombreux facteurs contribuent à la propagation de la résistance aux antibiotiques, notamment l'utilisation inappropriée d'antibiotiques dans les soins de santé et l'agriculture et l'absence de nouveaux traitements antimicrobiens (CDC, 2014). *K.pneumoniae* est l'une des nombreuses bactéries qui ont connu une augmentation spectaculaire de la résistance aux antibiotiques au cours des dernières décennies. *K.pneumoniae* présente plusieurs mécanismes de résistance aux antibiotiques, la résistance aux β -lactames ayant le plus grand impact sur l'efficacité du traitement. La colonisation par *K.pneumoniae* résistant aux antibiotiques a été associée à une infection ultérieure par cette dernière chez les patients hospitalisés, bien que la progression de la colonisation à l'infection soit mal comprise. Le génome accessoire joue un rôle central dans la résistance aux antibiotiques chez *K. pneumoniae*. Ses gènes de résistance basés sur les plasmides réduisent rapidement le nombre de thérapies d'antibiotiques efficaces contre ce pathogène (Rebekah *et al*, 2018).

II-Antibiotiques et antibiorésistance

L'utilisation non raisonnée des antibiotiques (posologie insuffisante, mise en œuvre tardive, ou un arrêt précoce du traitement) peut sembler être à la base d'une sélection de souches résistantes à ces molécules ce qui implique l'inefficacité et l'absence de réponses aux traitements d'une part, et la présence et la persistance du germe d'autre part et l'acquisition de la résistance chez plusieurs souches qui peut se développer à la multirésistance.

1-Antibiotiques

Les antibiotiques sont des molécules fortement utilisées en médecine humaine et animale car ils permettent, à travers différents mécanismes, le contrôle du développement de populations bactériennes. L'efficacité thérapeutique des antibiotiques dépend de nombreux facteurs dont la réponse immunitaire de l'hôte, la diffusion de la molécule *in vivo*, ainsi que la sensibilité des bactéries à l'antibiotique. Ce dernier facteur est un point essentiel à prendre en considération car la résistance aux antibiotiques est devenue une réelle menace remettant en cause l'efficacité du traitement antibiotique.

Le terme d'antibiotique a été proposé par Vuillemin (1889) : "principe actif d'un organisme vivant qui détruit la vie des autres pour protéger sa propre vie". On appelle « Antibiotique » toute substance naturelle d'origine biologique élaborée par un organisme vivant, substance chimique produite par synthèse ou substance semi synthétique obtenue par modification chimique d'une molécule de base naturelle ayant les propriétés suivantes : activité antibactérienne, activité en milieu organique, bonne absorption et bonne diffusion dans l'organisme, et interférence directe avec la prolifération des micro-organismes à des concentrations tolérées par l'hôte (Vuillemin, 1889).

1-1-Historique

L'étymologie du mot : elle nous vient du mycologue Jean-Paul Vuillemin, qui en 1889, introduit le terme "*antibiose*" (du grec *anti* : "contre" et *bios* : "la vie") ; une idée selon laquelle l'interaction biologique entre deux ou plusieurs organismes porte préjudice au moins à l'un d'entre eux (Philippon, 2010).

En 1928 que Fleming permet d'élucider cette notion en contaminant involontairement des cultures de staphylocoques par des souches de *Penicillium notatum* (Philippon, 2010). La difficulté à isoler et purifier la substance chimique ici, - la pénicilline - complique l'avancée des recherches de Fleming. Ce n'est que 10 ans plus tard que ses travaux sont récupérés par Florey et Chain permettant ainsi l'isolement d'un sel sodique de pénicilline. La réalisation de tests sur diverses espèces animales afin de vérifier l'innocuité du traitement, permet l'investissement d'un industriel Américain, Pfizer, et la production à grande échelle de la pénicilline dès 1943 (Chatellet, 2007 ; Philippon, 2010).

Les antibiotiques provenant de microorganismes présents naturellement dans le sol, qui leur confère un rôle écologique d'inhibition de la croissance de compétiteurs. Ils présentent un effet bactéricide (élimination des bactéries) ou bactériostatique (limitation de leur croissance). La plupart des antibiotiques sont des produits naturels, élaborés à l'aide d'une espèce de bactéries ou champignons. De nos jours, ils sont synthétisés et quotidiennement utilisés afin de réduire les infections bactériennes en médecine humaine et vétérinaire (Martínez, 2008).

1-2-Classification

Les antibiotiques sont généralement classés selon leur origine, nature ou action (Puyt, 1996) :

-L'origine : naturelle (synthétisés par des bacilles, des champignons ou encore des bactéries filamenteuses du genre *Streptomyces*) ou synthétique (issus en partie ou en totalité du génie chimique).

-La nature chimique : présence de différents dérivés d'acides aminés (hétérosidiques ou polycycliques).

-L'activité : antibactérienne, antifongique ou antimétabolique.

-Le site d'action spécifique à chacun (Mangin, 2016) :

- ❖ Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne (β -lactamines, glycopeptides, fosfomycine).
- ❖ Inhibition de la synthèse protéique (aminosides, cyclines, phénicolés, acide fusidique, macrolides, oxazolidinones, mupirocine, synergistines).
- ❖ Action sur la synthèse des acides nucléiques (quinolones, nitroimidazolés, rifamycines, sulfamides triméthoprim).
- ❖ Action sur les membranes (polymyxines, daptomycine).

-Le spectre antibactérien : il représente l'ensemble des bactéries sur lesquelles l'antibiotique est actif et permet de prévoir son potentiel ainsi que ses limites (Mangin, 2016) :

- ❖ Les antibiotiques à spectre large sont efficaces sur un grand nombre de types d'agents pathogènes. Ainsi, l'antibiotique sera actif sur une grande partie de tous les Cocci et tous les bacilles. Ils sont utilisés lorsque la bactérie n'est pas identifiée et que la pathologie peut être due à différents types d'agents pathogènes.
- ❖ Les antibiotiques à spectre étroit sont efficaces sur un nombre limité d'agents infectieux leur permettant de cibler une pathologie en particulier.

-Les modalités d'action (Mangin, 2016) :

- ❖ Un effet bactériostatique provoque une inhibition réversible de la croissance de l'organisme cible.
- ❖ Un effet bactéricide entraîne la mort de celui-ci.

1-3-Mécanismes d'action

Les antibiotiques peuvent avoir différents mécanismes d'action, soit en inhibant la synthèse de la paroi bactérienne lors de la multiplication cellulaire, soit en modifiant la structure de la membrane cellulaire directement, soit en bloquant la synthèse protéique dans les ribosomes, soit, enfin en bloquant la synthèse protéique en empêchant la réplication de l'ADN bactérien (Figure 7).

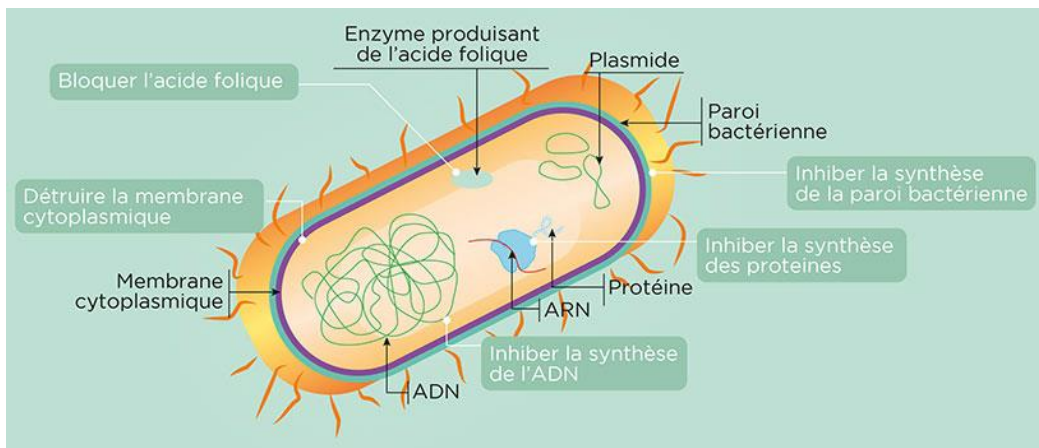


Figure 7 : Mécanismes d'action des antibiotiques (Koulikoff, 2018)

- Action au niveau de la paroi bactérienne (Prouillac et Djelouadji, 2016 in Brisson, 2018) :

L'antibiotique restreint la biosynthèse de peptidoglycane. Par exemple, les β -lactamines inhibent les transpeptidases limitant la formation des mailles de la paroi. La bactérie devient alors très fragile.

- Action au niveau de la membrane (Prouillac et Djelouadji, 2016 in Brisson, 2018) :

L'antibiotique fait des trous dans la membrane responsable de fuites cellulaires (par exemple : les polypeptides).

- Action au niveau des processus cytoplasmiques (Prouillac et Djelouadji, 2016 in Brisson, 2018) :

-La synthèse des protéines : l'antibiotique se fixe sur les ribosomes bactériens et inhibe la synthèse des protéines (par exemple : tétracyclines, aminosides, phénicolés, macrolides, lincosamides).

-La synthèse des acides nucléiques : l'antibiotique inhibe la synthèse de l'acide folique qui participe à la formation du tétrahydrofolate (cofacteurs de la synthèse d'acides aminés et de bases puriques). C'est le cas des sulfamides et triméthoprimes.

1-4-Modalités d'action

L'étude de la courbe d'inhibition de la croissance bactérienne par un antibiotique permet de définir deux zones d'activité. Lorsque l'antibiotique limite la croissance bactérienne mais que le nombre de bactéries issues de la multiplication est équivalent à celui des bactéries tuées par l'antibiotique, ce dernier agit par stabilisation de la population bactérienne et il est alors qualifié de bactériostatique. A contrario, si le nombre de bactéries issues de la multiplication est inférieur au nombre de bactéries tuées alors l'antibiotique agit par diminution de la population bactérienne et il est alors qualifié de bactéricide. Dans ce cas, il est possible de définir la Concentration Minimale Bactéricide ou CMB correspondant à la

concentration pour laquelle moins de 1 bactérie sur 1000 survit après 18 heures de contact avec l'antibiotique (Enriquez, 2007).

L'efficacité des antibiotiques bactéricides dépend de deux facteurs : la concentration dans le sérum (l'antibiotique est alors « concentration dépendant ») et le temps pendant lequel l'antibiotique sera présent dans le sérum (l'antibiotique est alors dit « temps dépendant ») (Enriquez, 2007).

1-5-Consommation mondiale d'antibiotique

De plus en plus les antibiotiques sont utilisés et font de moins en moins d'effets. Un rapport s'alarme de l'usage massif de ces médicaments à travers le monde (Figure 8).

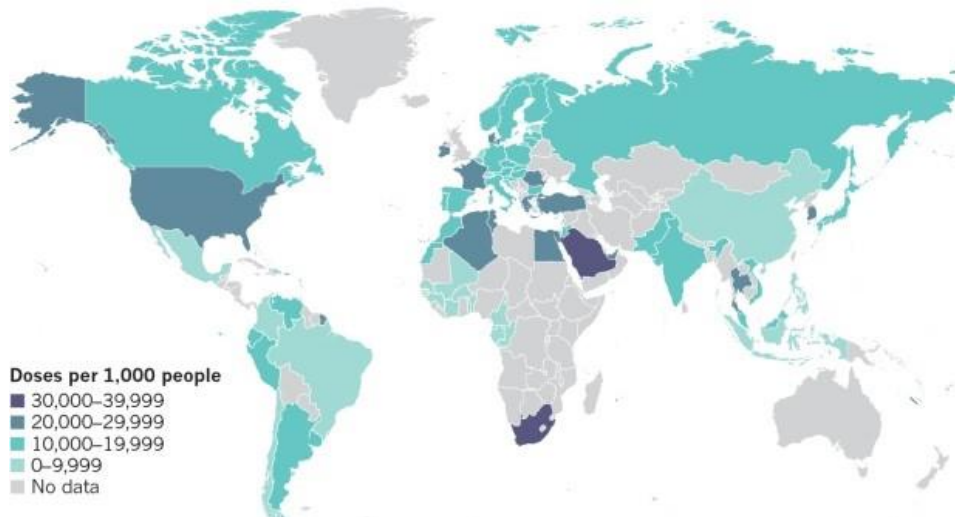


Figure 8 : Consommation mondiale d'antibiotiques (Herve, 2015)

Sur le front de la lutte antibactérienne, la France est un très mauvais élève, c'est l'un des enseignements du dernier rapport du CDDEP (Center for Disease Dynamics, Economics and Policy), ONG (Organisation non gouvernementale) américaine basée à Washington. Synthétisant des données générales de la littérature scientifique ainsi que d'autres plus régionales, l'étude dessine pour la première fois un tableau mondial, pays par pays, de la consommation d'antibiotiques. Elle confirme que plus on s'en sert, moins ces médicaments sont efficaces parce qu'ils favorisent l'apparition de résistances chez les bactéries. A l'échelle du globe, la consommation d'antibiotiques a grimpé de 30% entre 2000 et 2010, avec de grandes disparités d'un pays à l'autre (Figure 8) (Herve, 2015).

Il paraît que la surconsommation des antibiotiques sera la cause principale de la mortalité humaine dans le monde bien avant le cancer. La prise anarchique des antibiotiques causera en 2050 plus de 10 millions de mortalité. La figure 9 représente des chiffres très lourds de la consommation des antibiotiques dans le monde, l'Asie en première position, l'Afrique est en deuxième position, ensuite

l'Amérique latine et puis l'Europe, l'Amérique du nord et l'Océanie en dernier, et donne une perspective de mortalité causée par ces chiffres qui favorisent le phénomène de l'antibiorésistance.

Mortalité attendue en 2050 par antibiorésistance: 10 millions par an et première cause de mortalité humaine

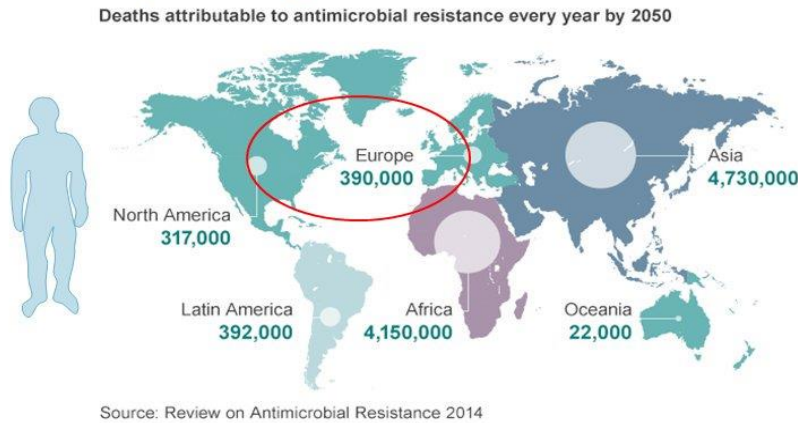


Figure 9 : Perspectives 2050 (Toutain, 2014)

2-Antibiorésistance

Peu après la découverte des antibiotiques, Fleming découvrait les risques potentiels liés à leur utilisation : la sélection de souches bactériennes résistantes. Une définition consensuelle de Ferron reprend les différentes priorités mises en avant par les chercheurs, scientifiques et praticiens. Cette définition indique qu'une bactérie est résistante à un antibiotique lorsqu'elle supporte des concentrations inhibitrices de cet antibiotique supérieures aux concentrations que l'on peut obtenir dans l'organisme sans atteindre les doses toxiques (Ferron, 1994).

C'est en comparant un ensemble de gènes vieux de 30 000 ans codant des résistances aux β -lactamases, aux tétracyclines et aux antibiotiques glycopeptidiques avec des gènes plus récents que des chercheurs ont pu mettre en évidence la similarité, la complexité et l'ancienneté des origines de ces mécanismes de résistances (D'costa *et al.*, 2011).

Il faut donc comprendre que la résistance est une réponse physiologique des bactéries à tout usage d'antibiotique, réponse liée à des gènes de résistance qui existaient bien avant la découverte et l'utilisation des antibiotiques (AFSSA, 2006).

2-1-Historique

Staphylococcus aureus est la bactérie résistante la plus connue en milieu clinique. La pénicilline était initialement efficace contre ce microorganisme. Dans les années 1950 des souches résistantes produisant de la pénicillinase ont augmentées (Yoneda *et al.*, 2004).

Dans les années 1980, il a été constaté que certaines des espèces de *Haemophilus influenzae* produisaient de la β -lactamase, devenant ainsi résistantes à l'ampicilline (Yoneda *et al*, 2004).

Bien que *Pseudomonas aeruginosa* soit intrinsèquement résistant à de nombreux agents antimicrobiens, et devient multirésistante. Cependant, étant donné que la plupart des souches sont devenues résistantes aux antibiotiques dans les années 1999 (Yoneda *et al*, 2004).

2-2-Différentes mesures de la résistance aux antibiotiques

Toutes les bactéries ne réagissent pas de la même manière face à un antibiotique donné. Il nous est alors possible de mesurer la réponse d'une souche bactérienne face à un ou plusieurs antibiotiques particuliers. Pour ce faire, il existe plusieurs techniques :

-Le Calcul de la CMI (Concentration Minimale Inhibitrice) et de la CMB (Concentration Minimale Bactéricide) sont des tests statiques permettant de mesurer biologiquement *in vitro* la résistance d'une bactérie. Des indicateurs sont calibrés et standardisés pour des conditions de culture précises afin de pouvoir comparer les valeurs des souches étudiées en limitant les biais (AFSSA, 2006).

-La réalisation d'un antibiogramme dont l'interprétation repose sur l'évaluation de la CMI en fonction du diamètre d'inhibition. Il permet de classer les souches selon les trois groupes Sensibles (S), Intermédiaires (I) et Résistantes (R) (Puyt, 1996).

-Le calcul de l'aire sous la courbe (ASC) est un test dynamique reposant sur l'évolution de la population bactérienne au cours du temps. Il étudie la cinétique de bactéricidie de l'antibiotique sur la souche et l'effet post antibiotique, c'est à dire le temps pendant lequel la population continue de décroître après disparition de l'antibiotique dans le milieu (AFSSA, 2006).

-L'approche pharmacocinétique/pharmacodynamique (PC/PD) permet d'étudier les indicateurs *in vivo* de l'efficacité de l'antibiotique. Les indicateurs sont plus ou moins intéressants en fonction de la famille de l'antibiotique (rapport concentration sérique maximale (C_{max}) / CMI, le temps au-dessus de la CMI, ASC24h / CMI avec l'ASC calculée sur 24h à l'état d'équilibre) (AFSSA, 2006 ; Bousquet *et al*, 2012).

-Le recours à l'étude moléculaire par PCR (Polymerase Chain Reaction) permettant de mettre en évidence l'acquisition de gènes de résistance ou les mutations des gènes impliqués dans la résistance bactérienne (AFSSA, 2006).

2-3-Origines

L'antibiorésistance est donc une réponse physiologique de la bactérie. Cette réponse peut être naturelle ou acquise au cours du temps.

2-3-1- Résistance naturelle

Certaines bactéries sont naturellement résistantes à des antibiotiques. On dit que cette résistance est innée ou naturelle. Leur patrimoine génétique leur permet de se défendre grâce à plusieurs techniques. La résistance peut être due à la structure de la bactérie (par exemple, les mycoplasmes par leur absence de paroi sont insensibles aux β -lactamines) ou à l'impossibilité pour l'antibiotique de pénétrer dans la cellule (les bactéries gram négatives grâce à leur membrane externe sont insensibles à la vancomycine). Ces résistances sont retrouvées dans l'ensemble des souches d'une même famille d'antibiotiques et représentent donc le spectre d'activité naturel des familles et sous-familles d'antibiotiques (Scott, 2009 ; Guerin, 2010).

2-3-2- Résistance acquise

Plus inquiétante, la résistance acquise entraîne la résistance à un ou plusieurs antibiotiques auxquels la bactérie était sensible auparavant. Cette résistance peut survenir *via* une mutation (directement sur le chromosome bactérien) ou plus fréquemment par acquisition de matériel génétique mobile (plasmide, transposon, intégron ...) permettant dans les deux cas de contourner l'effet délétère de l'antibiotique (Scott, 2009 ; Guerin, 2010).

En général, les mutations permettent aux bactéries de se doter d'une résistance à un antibiotique ou une famille d'antibiotique, alors que, *via* un plasmide, elles peuvent acquérir simultanément une résistance pour plusieurs antibiotiques ou plusieurs familles d'antibiotiques. Dans toute population bactérienne, il existe une faible fraction de germes (1%) ayant une tolérance phénotypique aux antibiotiques. Cette résistance adaptative est due à un phénomène épigénétique. Ces germes particuliers sont appelés persistants ou dormants. Il a été démontré que ces cellules jouent un rôle dans le caractère récalcitrant des biofilms aux antibiotiques et de la difficulté à traiter certaines maladies chroniques comme la tuberculose (Lewis, 2001 ; Keren *et al*, 2004).

2-4-Supports de la résistance

La résistance est codée par des gènes de résistance existants chez les microorganismes, ces gènes se localisent, soit sur l'ADN chromosomique, soit sur l'ADN extra-chromosomique (Fosseprez, 2013) :

Chromosomique : Par mutation génétique affectant un gène de structure ou de régulation. Ce phénomène est rare (10 à 20%), il se fait de manière spontanée et reste stable dans le temps, sa transmission se fait de manière verticale expliquant qu'il soit spécifique d'un antibiotique ou d'une famille.

Extra-chromosomique : Par acquisition de gènes de résistance. Ce phénomène est plus fréquent (80 à 90%) ; les éléments génétiques sont mobiles et portés par des plasmides, des intégrons ou des

transposons pouvant se transmettre de manière horizontale aux autres bactéries par simple contact ou bactériophagie, expliquant qu'il puisse toucher plusieurs familles d'antibiotiques et entraîner une multirésistance.

2-5-Actions et mécanismes

Différents mécanismes sont responsables de cette résistance présents dans la figure ci-dessous :

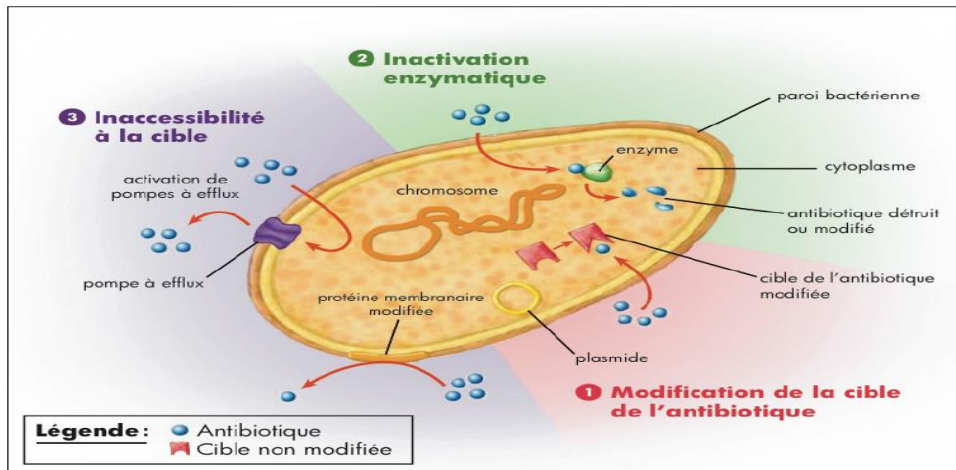


Figure 10 : Mécanismes de résistance aux antibiotiques

(<https://www.britannica.com/science/antibiotic-resistance/images-videos/media/1027479/129670>, 2009)

2-5-1-Modification de la cible d'antibiotiques

Cette modification peut être soit directement due à une modification de la structure de la cible soit due à une modification de la voie de synthèse de cette cible pour lui conférer une nouvelle structure tridimensionnelle. Ce mécanisme va jouer sur différents composants cellulaires. Prenons l'exemple des macrolides qui agissent en se fixant aux ribosomes des bactéries. Pour contourner cet effet, une mutation génétique permet de synthétiser un nouveau ribosome qui ne sera pas reconnu par l'antibiotique (Collectif, 2008 ; Scott, 2009 ; Guerin, 2010).

Ce mécanisme est globalement utilisé contre la majorité des antibiotiques notamment chez les bactéries Gram négatives qui, en modifiant les cibles des antibiotiques, développent un haut degré de résistance. Les antibiotiques d'une même famille ayant généralement la même cible, ce mécanisme confère aux bactéries une résistance croisée pour toutes les molécules de la même famille (Collectif, 2008 ; Scott, 2009 ; Guerin, 2010).

Cliniquement, cette résistance ne se traduit pas toujours par un échec thérapeutique. En effet, certaines familles d'antibiotiques conservent une efficacité car leur CMI n'est pas forcément proportionnellement augmentée (Collectif, 2008 ; Scott, 2009 ; Guerin, 2010).

2-5-2-Inactivation enzymatique de l'antibiotique

Consiste à détruire ou modifier l'antibiotique en l'empêchant alors de reconnaître sa cible. Ce mécanisme se rencontre surtout contre les bêta-lactamines, les macrolides, le chloramphénicol et les aminosides. Une résistance croisée est également possible mais moindre que pour le premier mécanisme (Collectif, 2008 ; Scott, 2009 ; Guerin, 2010).

2-5-3-Mécanisme d'efflux

Les bactéries sont pourvues de systèmes leur permettant d'expulser dans le milieu extérieur des métabolites ou composés toxiques étrangers comme les antibiotiques. Cet efflux actif nécessite de l'énergie sous forme d'ATP (Adénosine Tri Phosphate) ou d'un gradient électrochimique transmembranaire, utilisé par des pompes à efflux ou transporteurs actifs qui réduisent la concentration intracellulaire de l'antibiotique limitant l'accès à sa cible (Muylaert et Mainil, 2012).

2-5-4-Diminution de la perméabilité de la membrane

Ce mode de résistance se rencontre chez les bactéries à Gram négatif du fait de leur enveloppe externe plus complexe. En effet, l'antibiotique ne peut pénétrer au niveau intracellulaire que par l'intermédiaire de canaux protéiques transmembranaires, les porines. Ce phénomène passif laisse traverser plus facilement les molécules de petites tailles, neutres et hydrophiles. Toute modification de ces porines (mutation des gènes codants, perte, diminution de leur calibre ou de leur expression) confère un bas niveau de résistance vis-à-vis de nombreux antibiotiques. Ce mécanisme de résistance peut s'appliquer sur plusieurs familles d'antibiotiques quand elles empruntent la même porine ou être spécifique lorsque le canal est propre à une famille (Muylaert et Mainil, 2012 ; Mangin, 2016).

2-5-5-Protection de la cible

Ce mode de résistance est bien connu pour la famille des tétracyclines et a été plus récemment décrit pour les quinolones et fluoroquinolones. Il s'opère grâce à un encombrement stérique du ribosome par production de protéines qui délogent les tétracyclines de leur cible ou par synthèse de protéines qnr (Quinolone Resistance) qui se fixent sur la topoisomérase, cible des fluoroquinolones, réduisant leur affinité pour celle-ci (Muylaert et Mainil, 2012 ; Mangin, 2016).

2-5-6-Piégeage de l'antibiotique

Lorsque l'inactivation de l'antibiotique ou la diminution de l'affinité pour la cible n'est pas possible, la bactérie peut être contrainte de séquestrer l'agent antibactérien. Une surproduction de la cible ou la synthèse d'une autre cible avec une affinité pour l'antibiotique permet de diminuer sa concentration libre sur la cible. Ce mécanisme s'observe chez des souches de *S.aureus* de sensibilité diminuée aux glycopeptides qui présentent par ailleurs une modification de leur peptidoglycane augmentant l'épaisseur de la paroi bactérienne où l'antibiotique se retrouve piégé (Muylaert et Mainil, 2012 ; Mangin, 2016).

2-6-Transmission et évolution de la résistance bactérienne

2-6-1-Transmission par mutation (Transmission verticale)

De manière rare et spontanée, des mutations chromosomiques peuvent avoir lieu au niveau du génome bactérien. Si une de ces mutations permet l'acquisition d'une résistance à un antibiotique, celui-ci en créant une pression antibactérienne révèle cette résistance. Si la mutation est viable, elle est alors transmise aux cellules filles par reproduction bactérienne. La transmission est alors exclusivement héréditaire et ne concerne généralement qu'un seul antibiotique. C'est le cas par exemple des *E.coli* dont la mutation du gène codant la protéine S12 du ribosome leur confère une résistance à la streptomycine (Perrot, 1998 ; AFSSA, 2006 ; Scott, 2009).

Néanmoins, cette mutation n'est un avantage pour la bactérie que si elle est en présence d'antibiotique. En effet, les mutants sont souvent plus fragiles et perdent leur virulence. On parle de coût biologique qui serait dû à une synthèse supplémentaire de protéines a priori non essentielles en absence d'antimicrobien (Perrot, 1998 ; Giguere *et al*, 2007 ; Collectif, 2008).

Cette transmission verticale représente moins de 20% de la résistance rencontrée en clinique. Il a été montré que l'apparition de ces mutations n'est pas dépendante de la présence ou de l'absence d'antibiotique ; néanmoins, même accompagnée de ce coût biologique, la bactérie développe très fréquemment des mutations compensatrices permettant de réduire ce fardeau et de retrouver sa compétitivité (Ferron, 1994 ; Collectif, 2008 ; Maurin, 2013).

2-6-2-Transmission par transfert de matériel génétique (Transmission horizontale)

Cette transmission *via* des gènes de résistance *via* du matériel génétique mobile met en jeu trois types de transferts : la transduction, la transformation et la conjugaison.

2-6-2-1-Transformation

Correspond au transfert passif d'ADN d'une bactérie à une autre. Ce type de transfert est le plus limité car il est partiel (moins de 1% du génome bactérien transféré), nécessite une bactérie receveuse dite en état de compétence et seules les espèces bactériennes proches en sont capables. La fréquence d'apparition de ce transfert est de l'ordre de 10^{-4} à 10^{-6} . Toutefois, s'il y a transfert, la bactérie receveuse acquiert alors de nouveaux caractères génétiques stables et transmissibles (AFSSA, 2006).

2-6-2-2-Transduction

Correspond au transfert de matériel génétique d'un virus bactériophage à une bactérie receveuse. Pour être recombinant, le matériel transmis par le bactériophage doit être issu d'une autre bactérie à l'origine. Ainsi, la bactérie receveuse peut intégrer et acquérir des gènes nouveaux comme des gènes de résistance aux antibiotiques. Il existe un transfert du matériel génétique du virus directement à la bactérie que l'on appelle conversion et qui peut également donner de nouveaux caractères intéressants pour la bactérie comme par exemple la sécrétion de la toxine diphtérique ou la sécrétion de la toxine érythrogyne du Streptocoque A (AFSSA, 2006 ; Maurin, 2013).

Le transfert par transduction est un peu plus efficace que par transformation mais moindre que la conjugaison, en effet la fréquence d'apparition de ce phénomène approche les 10^{-6} et représente un échange d'à peu près 1 à 2% du génome bactérien (AFSSA, 2006 ; Maurin, 2013).

2-6-2-3-Conjugaison

Peut-être chromosomique ou extra-chromosomique. Ce dernier, contrairement à la conjugaison chromosomique qui permet le transfert d'ADN entre bactéries de même espèce, correspond au transfert le plus efficace et le plus répandu. Il permet de transférer un plasmide sur lequel se trouve un gène appelé facteur F. Ce dernier a la capacité de coder la biosynthèse d'un pili sexuel permettant l'accolement de la bactérie donneuse à la bactérie receveuse et de mobiliser le fragment d'ADN entre les deux bactéries. Le plasmide transféré peut alors être recombinant c'est à dire qu'il s'intègre au chromosome de la bactérie réceptrice grâce à des transposons ou rester libre dans le cytoplasme et peut à son tour être transmis à d'autres bactéries (AFSSA, 2006 ; Maurin, 2013).

Le transfert *via* des plasmides concerne souvent plusieurs familles d'antibiotiques et a un fort pouvoir de dissémination ce qui rend ce mécanisme inquiétant en clinique (Andremont, 2000 ; Davison *et al*, 2000 ; Collectif, 2008).

Malgré un coût biologique, équivalent à celui des mutations chromosomiques et desservant la multiplication de la souche bactérienne, le plasmide peut transférer en même temps des gènes de virulence. Ainsi, les bactéries recombinées, en plus d'être multirésistantes, peuvent être plus virulentes

et donc plus efficaces. Une réversibilité est possible car ces plasmides peuvent être spontanément perdus par la bactérie et le nombre de copies de ceux-ci est régulé par des phénomènes dépendants (Smith et Lewin, 1993). Ces mécanismes contrôleraient un temps la dissémination des résistances. Néanmoins, une fois que la résistance est apparue, et de par son fort pouvoir de dissémination, il est très difficile de s'en débarrasser au sein d'une population (Neely et Holder, 1999 ; AFSSA, 2006).

Cette transmission horizontale représente plus de 80% des résistances rencontrées en clinique (Ferron, 1994 ; Maurin, 2013).

2-7-Phénomène de tolérance aux antibiotiques

Il correspond à une augmentation très marquée de la CMB de l'antibiotique vis-à-vis du germe, alors que son effet bactériostatique semble peu ou pas touché. Les souches tolérantes cessent de se développer en présence d'un antibiotique : elles ne prennent pas d'expansion mais elles ne sont pas tuées. Normalement, l'effet du médicament sur les bactéries tolérantes est suffisant pour stopper leur développement et permettre au système immunitaire de l'organisme de les éliminer. Cependant, lorsque la durée du traitement est trop courte, les cellules tolérantes sont capables de proliférer à nouveau. La tolérance est souvent un précurseur de la résistance (Parlement du Canada, 2008 ; Calgagno, 2011).

2-8-Persistance des germes

Il y a persistance du germe dans l'organisme, même en présence de l'antibiotique. En effet lors d'un traitement antibiotique, une petite fraction des cellules bactériennes, dites persistantes, ne sera pas tuée. La persistance étant réversible, ces cellules persistantes de Gram+ ou Gram-, utilisant les mécanismes impliqués dans l'antibiorésistance (Tableau 1), pourront revenir dans un état normal une fois le traitement antibiotique terminé. Elles auront alors la capacité de se multiplier et de générer une nouvelle infection. Ce mécanisme de résistance implique la perte ou la diminution structurelle ou fonctionnelle d'un gène, alors le métabolisme bactérien diminue, et les antibiotiques ciblant en général une étape du métabolisme ont peu d'effet (Calgagno et Lacroix, 2011 ; Cordonnier, 2013).

Tableau 1 : Mécanismes de résistance des bactéries Gram+ et Gram- (Aubert, 2009)

	Perméabilité	Modification cible	Efflux	Inactivation ATB
Gram +	/	++	+	+
Gram -	++	+	+	+++

2-9-La multirésistance

Nous avons vu qu'une bactérie pouvait développer des résistances de manière indépendante à la présence d'antibiotique dans le milieu. Seulement, l'utilisation de ces derniers peut être un facteur de l'augmentation de cette résistance par sélection des germes résistants. Ainsi, une bactérie résistante à un antibiotique peut devenir, à terme multirésistante (Neely et Holder, 1999). Les bactéries qui développent plusieurs résistances sont souvent classées en trois catégories (Falagas et Karageorgopoulos, 2008 in Coustès, 2016) :

-Les bactéries multirésistantes MDR (multidrugresistant = bactéries multirésistantes).

-Les XDR (extensively drug-resistant = bactérie hautement résistantes) qui résistent à tous les antibiotiques exceptés un ou deux.

-Les PDR (pandrugresistant = bactéries pan-résistantes) qui sont résistantes à tous les antibiotiques.

Au sens littéral du terme, une bactérie multirésistante est une bactérie résistante à plus d'un antibiotique mais aucune définition standardisée n'a encore été définie par la communauté médicale. Les définitions les plus répandues définissent la bactérie multirésistante aux antibiotiques comme, une bactérie résistante à 3 familles d'antibiotiques ou plus (Magiorakos *et al*, 2012), aussi comme, une bactérie résistante à 1 ou plusieurs familles d'antibiotiques clés (Siegel *et al*, 2007), cette définition est souvent utilisée pour les souches bactériennes d'une grande importance en santé publique. Leur résistance est très souvent accompagnée de phénomènes de résistances croisées ou de co-résistances. Une bactérie résistante à un antibiotique particulier. Cette définition regroupe les *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline (SARM), les bactéries possédant une β -lactamase à spectre étendu (BLSE) et les Entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) (Magiorakos *et al*, 2012).

2-9-1-Phénomènes contribuant à la multirésistance

2-9-1-1-Résistance croisée

Correspond à l'acquisition de résistances à d'autres membres d'une classe d'antibiotiques présentant des mécanismes d'action similaires à l'antibiotique de cette même classe contre lequel la bactérie était déjà résistante. La conséquence de cette résistance est la sélection croisée. Cela implique que n'importe quel antibiotique de la classe peut sélectionner dans le milieu des bactéries résistantes à tous les autres antibiotiques de cette classe alors même qu'elles n'ont jamais été exposées à ces molécules. On peut prendre l'exemple des β -lactamases à spectre étendu (BLSE) qui confèrent une résistance croisée aux β -lactamines et aux céphalosporines (Neely and Holder, 1999).

2-9-1-2-Co-résistance

Correspond à l'acquisition de résistances à plusieurs antibiotiques de classes différentes. Cela est principalement dû au fait que les plasmides échangés sont généralement porteurs de plusieurs résistances. C'est le cas de la co-résistance d'*E.coli* aux céphalosporines, pénicillines, au chloramphénicol, aux tétracyclines et aux fluoroquinolones. De la même manière que pour la sélection croisée, l'utilisation d'un antibiotique auquel la bactérie résiste va permettre la co-sélection de toutes les résistances portées par le même plasmide (AFSSA, 2006).

Il est très important de garder en tête que la diffusion et l'acquisition de résistances sont indépendantes de l'utilisation d'antibiotique(s) mais que l'utilisation de ce dernier, sans connaître le statut de sensibilité des germes, peut rapidement entraîner la sélection de souches multirésistantes (AFSSA, 2006).

III-Analyse bioinformatique

En expliquant les pratiques qui sont derrière cette résistance et pour comprendre tout ça, il y a des éléments de commerce et de thérapie plus les éléments génétiques et moléculaires d'où l'analyse *in silico*.

1-Bioinformatique et banques de données

Au cours de ces trente dernières années, la récolte de données en biologie a connu un boom quantitatif grâce notamment au développement de nouveaux moyens techniques servant à comprendre l'ADN et d'autres composants d'organismes vivants. Pour analyser ces données, plus nombreuses et plus complexes aussi, les scientifiques se sont tournés vers les nouvelles technologies de l'information. L'immense capacité de stockage et d'analyse des données qu'offre l'informatique leur a permis de gagner en puissance pour leurs recherches. Et la rencontre entre la biologie et l'informatique, c'est ce qu'on appelle la bioinformatique. Celle-ci couvre des disciplines des sciences de la vie telles que la génomique, la protéomique et la biologie des systèmes (Hof, 2013).

La bioinformatique sert à stocker, traiter et analyser de grandes quantités de données de biologie. Le but est de mieux comprendre et mieux connaître les phénomènes et processus biologiques. Grâce à ces nouvelles connaissances ainsi acquises, les chercheurs ont la possibilité de faire de nouvelles découvertes scientifiques. Des découvertes qui peuvent par exemple améliorer la qualité de vie de personnes malades grâce à la mise en place de nouveaux traitements médicaux plus efficaces (Hunault et Jaspard, 2010).

La bioinformatique fournit des bases de données centrales, accessibles mondialement, qui permettent aux scientifiques de présenter, rechercher et analyser de l'information. Elle propose des logiciels d'analyse de données pour les études de données et les comparaisons, et fournit des outils pour la modélisation, la visualisation, l'exploration et l'interprétation des données (Selon une définition de l'Institut Suisse de Bioinformatique) (Hof, 2013).

Les fichiers contenant l'information biologique sous la forme de séquences est l'élément central autour duquel les banques de données se sont constituées à l'origine. On peut distinguer (Jaspard et Hunault, 2016) :

-Les bases de données généralistes : elles correspondent à une collecte des données la plus exhaustive possible et qui offrent un ensemble plutôt hétérogène d'informations.

-Les bases de données spécialisées : elles correspondent à des données plus homogènes établies autour d'une thématique et qui offrent une valeur ajoutée.

-Les banques de données généralistes : elles sont indispensables à la communauté scientifique car elles regroupent des données et des résultats essentiels dont certains ne sont plus reproduits dans la littérature scientifique, dont on trouve NCBI "*National Center for Biotechnology Information*".

2- National Center for Biotechnology Information (NCBI)

Le Centre national d'information sur la biotechnologie (NCBI), une division de la Bibliothèque nationale de médecine (NLM=National Library Medical) située aux États-Unis (The NCBI Handbook, 2018).

L'institut national de la santé National, est un chef de file dans le domaine de la bioinformatique, il étudie les approches informatiques des questions fondamentales en biologie, et fournit des informations en ligne sur les informations biomédicales et la bioinformatique. Le NCBI héberge environ 40 bases de données en ligne sur la littérature et la biologie moléculaire (Figure 11), y compris PubMed, PubMed Central et GenBank, qui servent des millions d'utilisateurs dans le monde entier (The NCBI Handbook, 2018). Disponible sur le site : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>.

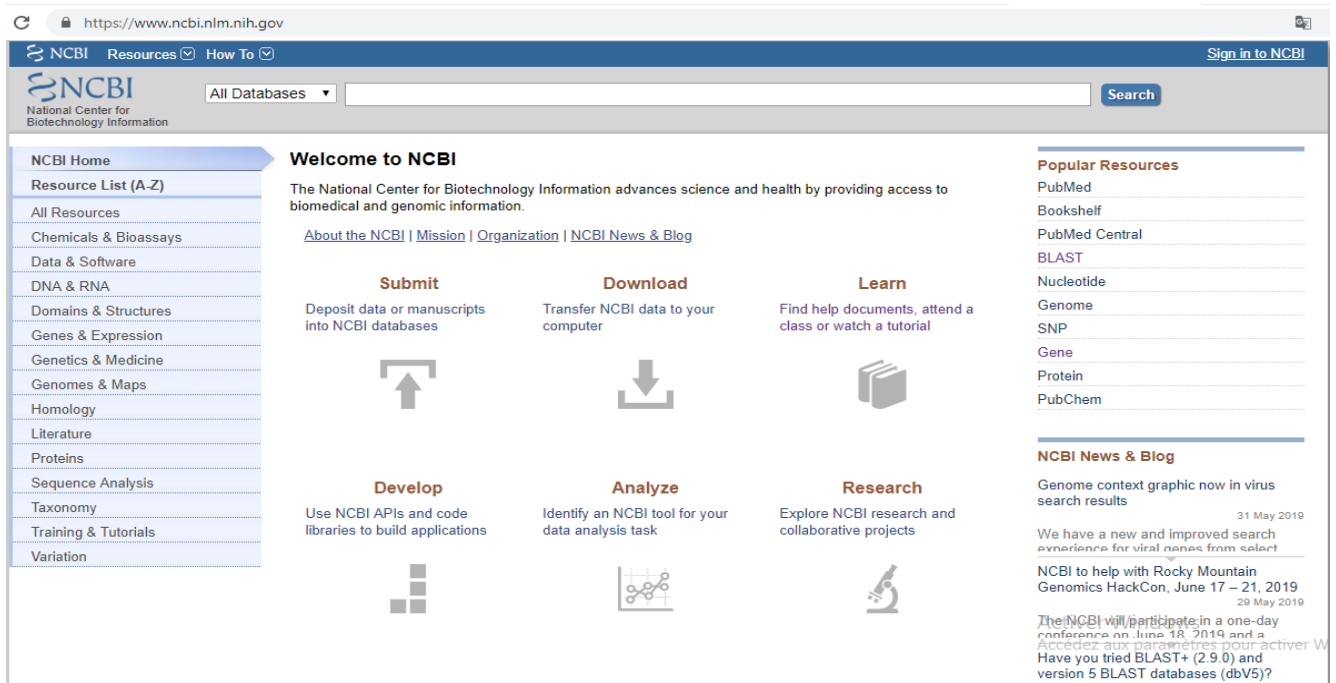


Figure 11 : Page d'accueil de la banque de données NCBI

Les bases de données et les ressources sont organisées ici en sept domaines de concepts : littérature, génomes, variation, santé, gènes et expression génique, nucléotide, protéines et petites molécules et dosages biologiques (The NCBI Handbook, 2018). Trois catégories supplémentaires englobent les outils, l'infrastructure et les métadonnées (The NCBI Handbook, 2018).

Le concept des banques de données bioinformatiques, nécessite la conjugaison du savoir des biologistes, informaticiens, physiciens et chimistes, et des biostatisticiens qui permettent de concevoir des programmes d'analyse statistique, que ce soit pour des analyses exploratoires, de compréhension, de comparaison ou de classement, structurelle et/ou fonctionnel. Pour ce fait, un langage mathématique mis en œuvre sous forme d'opérations logiques successives qui se base sur le calcul des probabilités, c'est l'algorithme.

2-1-BLAST

Basic Local Alignment Search Tool, c'est un logiciel d'analyse de données propre à NCBI, cet algorithme est un programme qui fournit une méthode de recherche heuristique utilisée en bio-informatique. Il permet de trouver les régions similaires entre deux ou plusieurs séquences de nucléotides ou d'acides aminés juxtaposées, et de réaliser un alignement de ces régions homologues (Altschul *et al*, 2019). L'alignement se fait soit de façon globale, ou de façon locale.

Il peut être modifié en fonction de la nature de la séquence d'entrée (selon son format), et de la base de données utilisée, on trouve Blastn, Blastp, BLASTx, tBlastn, tBlastx...

3-1-1-Algorithmes ClustalW2

C'est un programme de réalisation d'alignement multiple disponible en ligne mais non téléchargeable. A partir d'un ensemble de séquences (taxons), l'algorithme mesure les meilleures identités ayant (score d'alignement). Il fait ressortir la meilleure paire de séquences ayant le meilleur score d'alignement, puis passe à la troisième séquence qui présente le meilleur score d'alignement par rapport à la paire déjà alignée. L'algorithme ClustalW2 continue toutes les comparaisons pour finir avec la dernière séquence à inclure dans l'alignement multiple (Tagu et Risler, 2010 in Saib et Habibatni, 2014).

3-1-2-MEGA X

Molecular Evolutionary Genetics Analysis (analyse de génétique évolutive moléculaire), est un logiciel qui fournit des outils comprenant un vaste répertoire de programmes pour assembler des alignements de séquences, déduire des arbres de l'évolution, estimer des distances et des diversités génétiques, déduire des séquences ancestrales, calculer des temps et tester la sélection (Kumar *et al*, 2016). Au cours des 25 dernières années, l'utilisation de MEGA dans l'analyse évolutive a été citée dans plus de cent mille études dans divers domaines de la biologie.

MEGA X ne nécessite ni logiciel de virtualisation ni d'émulation et offre une expérience utilisateur uniforme sur toutes les plateformes, il a également été mis à niveau afin d'utiliser plusieurs cœurs informatiques pour de nombreuses analyses d'évolution moléculaire, il est disponible en deux interfaces (graphique et ligne de commande) et peut être téléchargé gratuitement sur www.megasoftware.net (Kumar *et al*, 2018).

2-2-FASTA

Fast Alignment, c'est un format de fichier texte utilisé pour stocker des séquences biologiques de nature nucléique ou protéique sur NCBI. Ces séquences sont représentées par une suite de lettres codant pour des acides nucléiques ou des acides aminés selon la nomenclature IUPAC (International union of pure and applied chemistry) (Lipman et Pearson, 2019).

Une fois les calculs terminés, le traçage de dispositions des unités taxonomiques opérationnelles (UTO) est réalisé, c'est le phylogramme.

2-3-Méthodes de construction de phylogramme

Plusieurs méthodes ont été développées pour construire l'arbre phylogénique à partir d'un ensemble de données (phénotypiques ou génotypiques) mesurées ou observées sur un ensemble d'individus. De

manière globale, les méthodes de construction phylogénétique peuvent être divisées en (Tableau 2) (The NCBI Handbook, 2018) :

Tableau 2 : Méthodes de construction de phylogramme (The NCBI Handbook, 2018)

Types de données	Méthodes	Algorithme de classification
Caractères	Parcimonie Maximum de vraisemblance	Pas d'algorithme
Distances	Minimum d'évolution Carrés moyens	UPGMA Neighbor-Joining (NJ)

2-3-1-UPGMA

Unweighted Pair Group Method with Arithmetic Mean (méthode du groupe de paires non pondérées avec moyenne arithmétique) est le nom d'un algorithme destiné à la construction d'un arbre phylogénétique. Cette méthode permet la transformation d'une matrice de distances (entre différents organismes, populations, ou séquences de nucléotides) en un arbre enraciné (Wikipédia, 2015).

2-3-2-Neighbor-Joinin (NJ)

Neighbor-Joining (voisin se joindre) est une méthode heuristique largement utilisée pour la reconstruction phylogénétique à partir d'une matrice de distance. Il a été appliqué à de nombreux jeux de données biologiques. NJ est reconnue par la construction rapide de phylogénies proches de l'optimum lorsque le nombre de taxons n'est pas trop important (Cuadros et al, 2007 IN Guilherme et al, 2019). C'est un procédé basé sur le calcul de distances qui expriment les différences génétiques entre les séquences comparées en mesurant le pourcentage de mutation entre toutes ces paires de séquences (Kitouni, 2007 in Saib et Habibatni, 2014). Le principe de cette méthode consiste à rechercher des paires d'unités taxonomiques opérationnelles (UTO = voisins) qui minimisent la longueur totale de la branche à chaque étape du regroupement des UTO (Shaito et Nei, 1987).

Chapitre II :

Matériels et méthodes

1-Enquêtes

Les enquêtes se sont effectuées dans deux hôpitaux, l'établissement d'hôpital public de Sidi Ghilas qui a été créé en vertu du décret exécutif n° 140/07 du 19/05/2007 relatif à la création et à l'organisation d'établissements de santé publics des hôpitaux en 1984. Le nom complet de l'hôpital est Lakhdar Bouchmaa, et est le résultat de la division du secteur de la santé Cherchell selon le décret 140/07 et se compose des services : de médecine interne, de gynécologie, de neurochirurgie, de chirurgie orthopédique et orthopédique, de chirurgie générale, service de pédiatrie, d'urgence médicale, d'oncologie du cancer, de chirurgie, de néphrologie et d'hématologie, de radiologie, suite post-opérations, et des laboratoires, et une pharmacie. Le deuxième établissement est l'hôpital public de Cherchell qui a été créé en vertu du décret exécutif n° 140/07 du 19/05/2007 est sous le nom de : Malek El Berkani. Il se compose des services suivants : service d'urgence médicale, de gynécologie, de radiologie, et un laboratoire.

Aussi, nous avons collecté des données sur la vente et le mode d'achat des médicaments dans deux officines pharmaceutiques localisées à proximité de ces deux hôpitaux.

1-1-Hôpitaux

Des données provenant des services concernés des hôpitaux de Cherchell et de Sidi Ghiles, résument les résultats des analyses microbiologiques réalisées en 2017, 2018 et le premier trimestre de l'année 2019 en ce qui concerne les germes responsables des infections gynécologiques qui touchent les femmes selon les tranches d'âge de moins de 30ans, entre 30 et 40ans, entre 40 et 50ans, entre 50 et 60ans et plus de 60ans.

1-2-Pharmacies

Notre enquête s'est prolongée au niveau de deux pharmacies représentatives localisées à proximité des hôpitaux, qui concernent les chiffres exacts du nombre de boîtes d'antibiotiques vendues sous ordonnances et prescrits de la part d'un médecin (gynécologue) et aussi le nombre de boîtes vendues sans ordonnances et sans prescriptions. Ces informations concernent le volume commercialisable des familles et des catégories d'antibiotiques bien déterminées et la manière de leurs commercialisations dans les années 2017, 2018 et le premier trimestre de l'année 2019.

2-Test de sensibilité des germes aux antibiotiques

L'étude a été réalisée dans le laboratoire d'analyses de l'hôpital de Sidi Ghiles.

2-1-Protocole

2-1-1-Prélèvements

Les prélèvements (urogénitaux) ont été effectués dans le laboratoire de l'hôpital.

2-1-2-Isolement et identification

Pour réaliser l'identification des souches, l'analyse se fait en trois 3 jours :

-1^{er} jour : La collecte des échantillons : les urines.

-Réalisation des cultures : les cultures ont été réalisées par un ensemencement des urines sur le milieu gélose nutritive (GN) à 37°C pendant 24 heures.

-2^{ème} jour : Après incubation, les boîtes positives (contenant des colonies bactériennes, à ne pas les confondre avec celle qui sont contaminées) passent pour le test de l'antibiogramme pour déterminer la sensibilité aux antibiotiques.

- La sensibilité aux antibiotiques a été déterminée par la méthode de diffusion des disques en milieu solide (Antibiogramme) et par la méthode de dilution en milieu gélosé, Mueller-Hinton (Figure 12).



Figure 12 : Milieu de culture gélosé Mueller-Hinton

2-1-3-Etude des caractères biochimiques des souches (Galerie api 20E)

-Allocation parent isolé 20 éléments : c'est une version miniaturisée et standardisée des techniques biochimiques conventionnelles pour l'identification des bactéries à Gram négatif, dont les entérobactéries (Figure 13).



Figure 13 : Galerie API20E (n°7 avant incubation et n°430 après incubation)

-Elle comporte 20 microtubes contenant des substrats sous forme déshydratée.

-Au-dessous de chaque tube, un sigle indique la nature du test.

-Ces microtubes ont été inoculés avec une suspension bactérienne effectuée en eau physiologique (milieu 'Suspension medium').

-Les réactions produites pendant la période d'incubation (18h-24h à 37C°) se traduisaient par des virages colorés spontanés ou révélés par l'addition de réactifs.

-Noter finalement les résultats obtenus sur la fiche de lecture, et identifier selon le catalogue de l'API20E.

2-1-4-Antibiogramme

L'antibiogramme permet de déterminer le phénotype de résistance d'un germe aux antibiotiques et les CMI d'un groupe d'antibiotiques vis-à-vis d'un germe isolé chez un patient. C'est un test qui a pour but de prédire la sensibilité d'un germe à un ou plusieurs antibiotiques connus dans une optique essentiellement thérapeutique. Il sert également à la surveillance épidémiologique de la résistance bactérienne et à l'identification bactérienne par la mise en évidence de résistances naturelles ou acquises.

Protocole :

-Prélever une colonie parfaitement isolée à l'aide d'une pipette Pasteur boutonnée.

-Dissocier la colonie dans un tube contenant 10 mL d'eau physiologique stérile et homogénéiser soigneusement la suspension.

-Prélever 1 mL de la suspension obtenue et le transférer dans un deuxième tube contenant 10 mL d'eau physiologique en homogénéisant soigneusement la suspension.

-A l'aide d'une pipette Pasteur, inonder la surface d'une boîte de Pétri contenant la gélose de Muller-Hinton avec 2 à 4 mL de la suspension. Enlever soigneusement l'excès de liquide.

-Sécher les boîtes de Pétri à température ambiante.

-Appliquer les disques de papier buvard imprégnés des antibiotiques à tester à l'aide d'un distributeur de disque ou d'une pince (Figure 14).

-Dès l'application des disques, les antibiotiques diffusent de manière uniforme si bien que leurs concentrations sont inversement proportionnelles à la distance du disque.

-Incuber 18 à 24h à 37°C.

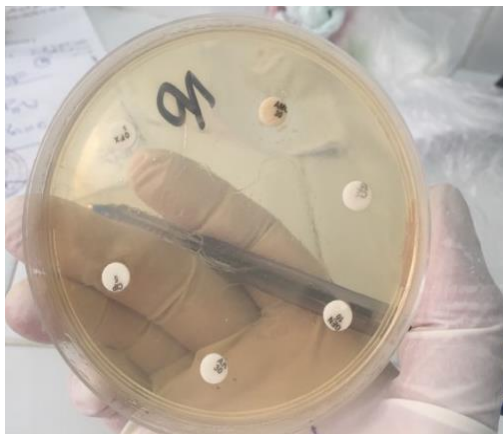


Figure 14 : Disposition des disques d'antibiotiques dans les boîtes de Pétriensemencées

-Les antibiotiques utilisés sont des antibiotiques destinés aux bactéries Gram- (Figure 15) :

Amoxicilline Clavulanic Acid (AMC), Gentamicine (GEN), Ciprofloxacin (CIP), Ofloxacin (OFX), Cefazolin (CZ), Ceftazidime (CAZ) et Amikacin (AK).



Figure 15 : Les différents antibiotiques testés

-3^{ème} jour : La lecture : les disques s'entourent de zones d'inhibition circulaires correspondant à une absence de culture. Les différents diamètres des zones d'inhibition obtenus autour des disques d'antibiotiques ont été mesurés (Figure 16), et l'interprétation en bactérie Sensible (S) Intermédiaire (I)

ou Résistante (R) a été effectuée selon les critères définis d'après les recommandations du comité de l'antibiogramme.

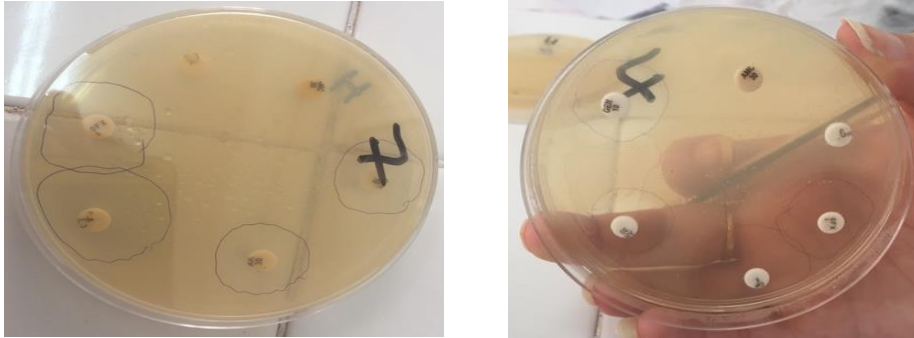


Figure 16 : Les différents diamètres de zones d'inhibition autour des disques d'antibiotiques

3-Analyse *in silico*

3-1-Espèces bactériennes et gènes impliqués dans la résistance

Les cinq espèces retenues dans cette étude ont été sélectionnées sur la base de la disponibilité de leurs séquences nucléotidiques soumises dans la banque de données nucléotidiques Genbank hébergée sur le portail du National Center for Biotechnology Information (NCBI). Ces espèces et leurs gènes qui codent pour l'antibiorésistance sont (Tableau 3) :

Tableau 3 : Les espèces bactériennes et les gènes impliqués dans la résistance

Espèces bactériennes	Gènes impliqués dans la résistance
<i>Chlamydia trachomatis</i>	rpIF CAMP
<i>Escherichia coli</i>	strB aph(6)-I gyrA marC
<i>Enterococcus faecalis</i>	rpIF
<i>Proteus mirabilis</i>	emrB CAMP
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Ble aacC3 blaKPC-2

3-2-Etapes d'analyse *in silico*

La méthode de travail consiste à introduire en ligne sur l'interface NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) les mots clés à rechercher selon les domaines génomiques pour avoir des renseignements sur ces espèces.

Les résultats obtenus par cette analyse reposent sur des bases de données obtenues d'après des études *in vivo* ou *in vitro*, en utilisant des modèles mathématiques plus élaborés, et donnent des réponses plus complètes sous forme d'arbres phylogéniques construits selon différentes méthodes (Figure 17).

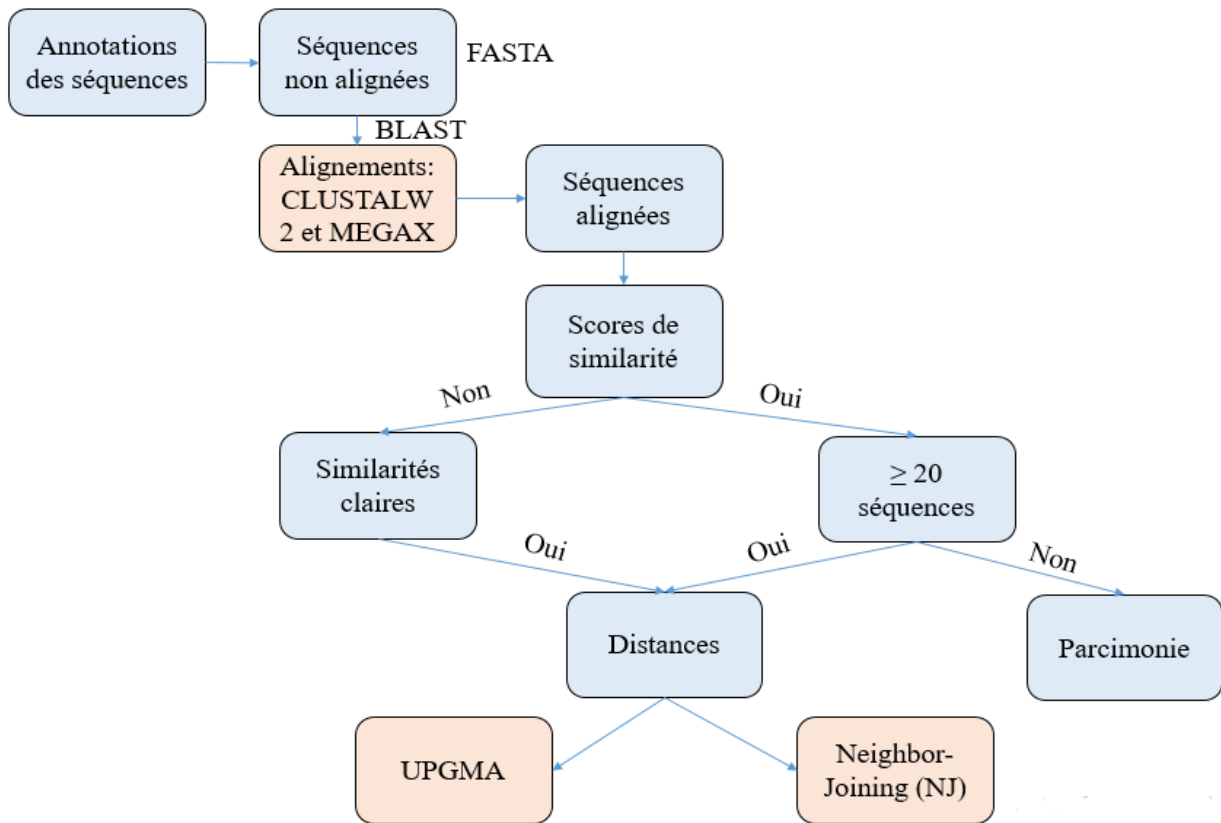


Figure 17 : Etapes d'analyse *in silico*

Annotations des séquences *in silico* permettent de connaître par prédiction les fonctionnalités biologiques, les spécificités microbiologiques, et surtout les fonctionnalités génétiques exprimant des activités microbiologiques recherchées. Les séquences nucléotidiques sont présentées sous format FASTA, permettant leurs alignements (alignement multiple dans notre étude) par le programme BLAST, basé sur ces deux logiciels ClustalW2 et MEGA X, qui donnent un algorithme de calcul des scores de similarités et des degrés d'homologies et d'identités, pour des identifications et des prédictions de structures et de fonctions de propriétés des séquences de gènes étudiés. Afin d'établir des arbres de distances (les phylogrammes) mesurés par les logiciels UPGMA et NJ prenant en considération les scores de similarités par le maximum de ressemblance, ou le minimum de différence.

Chapitre III :

Résultats et discussions

Résultats et discussions

1-Infections gynécologiques

1-1-Origines des infections

Nos enquêtes ont été effectuées au niveau de deux hôpitaux différents (Cherchell et Sidi Ghiles), les résultats des enquêtes obtenus nous ont permis d'identifier que généralement les origines des infections gynécologiques sont des mycoses, d'autres groupes bactériens sont impliqués aussi dont la dominance est celle des *Chlamydia trachomatis* en premier lieu et d'autres groupes bactériens (*E. coli*, *E. faecalis*, *P. mirabilis* et *K. pneumoniae*). Le tableau ci-dessous montre le nombre des germes impliqués dans les infections gynécologiques :

Tableau 4 : Nombre des infections gynécologiques par année

	<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>E.coli, E.faecalis, P.mirabilis et K.pneumoniae</i>	<i>Candida albicans</i>
2017	98	30	93
2018	149	135	437
Premier trimestre du 2019	28	41	51
Total	275	176	581

1-1-1-Chlamydia trachomatis

-Hôpital de Sidi Ghiles

Pas de résultats pour l'année 2017 à l'hôpital de Sidi Ghiles (Les analyses gynécologiques ne s'effectuèrent pas dans leur laboratoire), aussi pour l'année 2019 car nous avons les 3 premiers mois qui n'étaient pas significatifs, du coup nous nous sommes basés sur les résultats de l'année 2018 :

Nous avons enregistré les fréquences d'infections par *Chlamydia trachomatis* durant l'année 2018 et qui étaient moyennes à fortes chez les femmes âgées entre 30 et 50 ans (23,60%), très fortes pour celles

qui sont entre 50 et 60 ans (37,08%). Les fréquences sont très faibles chez les femmes qui ont l'âge inférieur à 30 ans et supérieur à 60 ans (Figure 18).

-Hôpital de Cherchell

Pour les trois années : 2017, 2018, et le premier trimestre du 2019, de fortes fréquences d'infections par *Chlamydia trachomatis* ont été mentionnées pour les tranches d'âges situées entre 40 à 50 ans et moyennes entre 40 à 50 ans.

Les fréquences sont beaucoup plus réduites chez les femmes moins de 30 ans et supérieurs à 60ans (Figure 18).

Sur la base des résultats obtenus, nous avons constaté une certaine concordance entre les résultats des deux hôpitaux malgré il s'agit de deux services différents et éloignés.

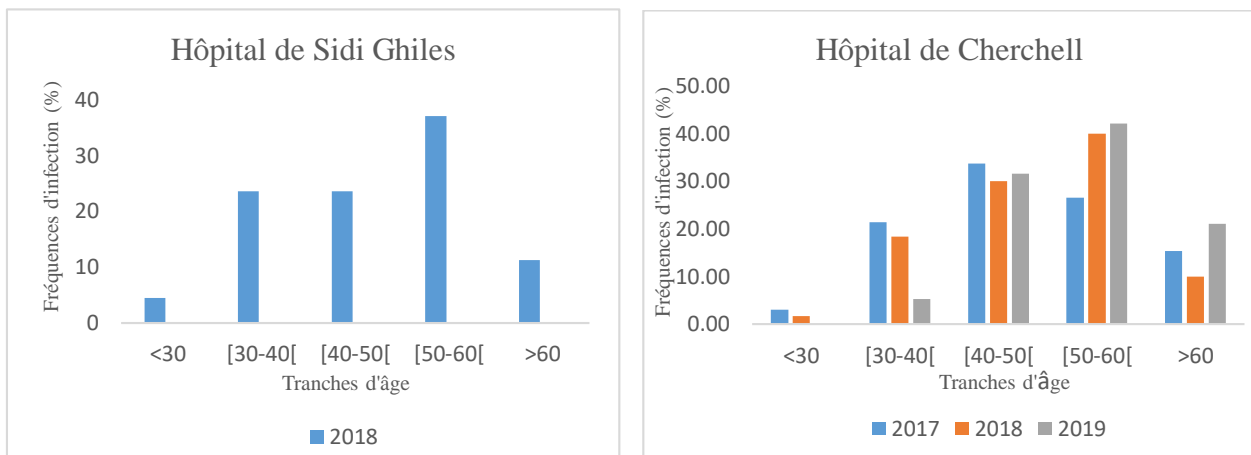


Figure 18 : Fréquences de *Chlamydia trachomatis* selon l'âge

1-1-2-Bactéries

-Hôpital de Sidi Ghiles

Pas de résultats pour l'année 2017 dans l'hôpital de Sidi Ghiles (Les analyses gynécologiques ne s'effectuèrent pas dans leur laboratoire).

En 2018 : Les fréquences les plus importantes ont été enregistrées pour les deux tranches d'âge 30 à 40 ans (37,74%) et 40 à 50 ans (16,98%) (Figure 19).

En 2019 : Fortes fréquences enregistrées également pour les tranches d'âge 30 à 40 ans (40%) et entre 40 à 60 ans les fréquences sont entre (20 à 28%). Les infections disparaissent pour les âges en dessous de 30 ans et en dessus de 60ans (Figure 19).

-Hôpital de Cherchell

Pour les trois années : 2017, 2018, et le premier trimestre du 2019, de fortes fréquences d'infections ont été mentionnées pour les tranches d'âges situées entre 30 à 50 ans.

Les fréquences sont beaucoup plus réduites chez les femmes moins de 30 ans et supérieurs à 60ans (Figure 19).

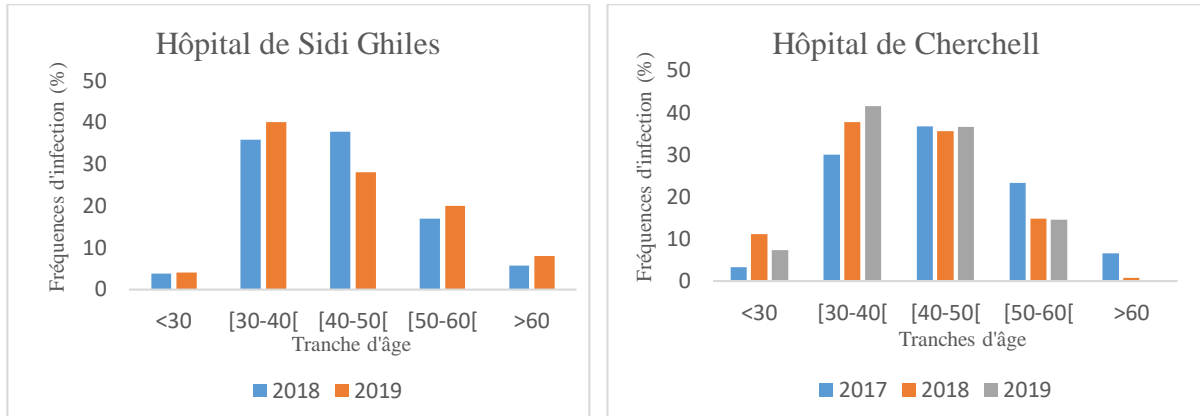


Figure 19 : Fréquences d'*E.coli*, *E. faecalis*, *P. mirabilis* et *K. pneumoniae* selon l'âge

1-1-3-Candida albicans

-Pas de résultats enregistrés dans les archives de l'année 2017dans l'hôpital de Sidi Ghiles.

Comparativement aux infections bactériennes, nous avons les fréquences des mycoses qui sont plus élevées (44,86% ; 55,56%) mais toujours en suivant la même allure, c'est-à-dire maximum d'infections dans la tranche d'âge 30 à 50 ans et très faibles en dessous de 30 ans et en dessus de 60 ans (Figure 20).

Nous avons constaté que les infections gynécologiques dépendent donc des tranches d'âges, moins de 30 ans et supérieurs à 60 ans, où il y a une régression de l'activité. Par contre très forte activité chez les autres tranches d'âges, quel que soit le type de germe, bactérien ou fongique.

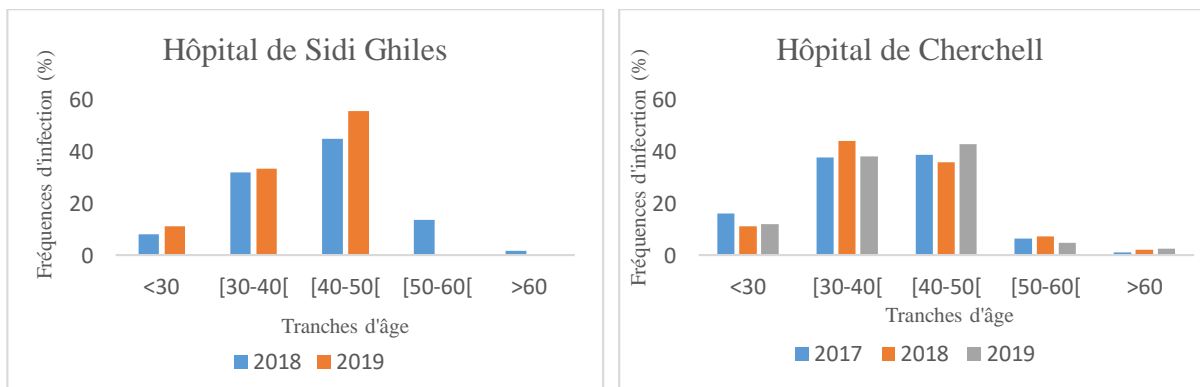


Figure 20 : Fréquences de *Candida anlbicans* selon l'âge

1-2-Consommation des antibiotiques

Nous remarquons dans un premier temps qu'on n'a pas les mêmes allures des deux histogrammes, ce qui signifie une différence dans le mode de vente dans les deux pharmacies (Figure 21).

Le nombre de boîtes d'antibiotiques vendus dans la pharmacie 2 est très élevé (jusqu'à 6000 boîtes par an) à cause d'une vente sans ordonnance, par rapport à la pharmacie 1 (2500 boîtes) dont la vente est sous prescription médicale (ordonnance obligatoire).

Malgré la différence du mode de vente entre les deux pharmacies, nous avons constaté une similarité aux niveaux des fréquences de la vente des antibiotiques dans les 3 années (2017, 2018, et les trois premiers mois du 2019) : On note que Lexin était l'antibiotique le plus vendu dans les deux pharmacies et durant les 3 années. Cela est due à sa disponibilité dans les pharmacies, son prix, ou son efficacité, suivi de Clamoxyl en pharmacie 1 et Cedrox en pharmacie 2 qui sont des antibiotiques de la même famille (β -lactamine).

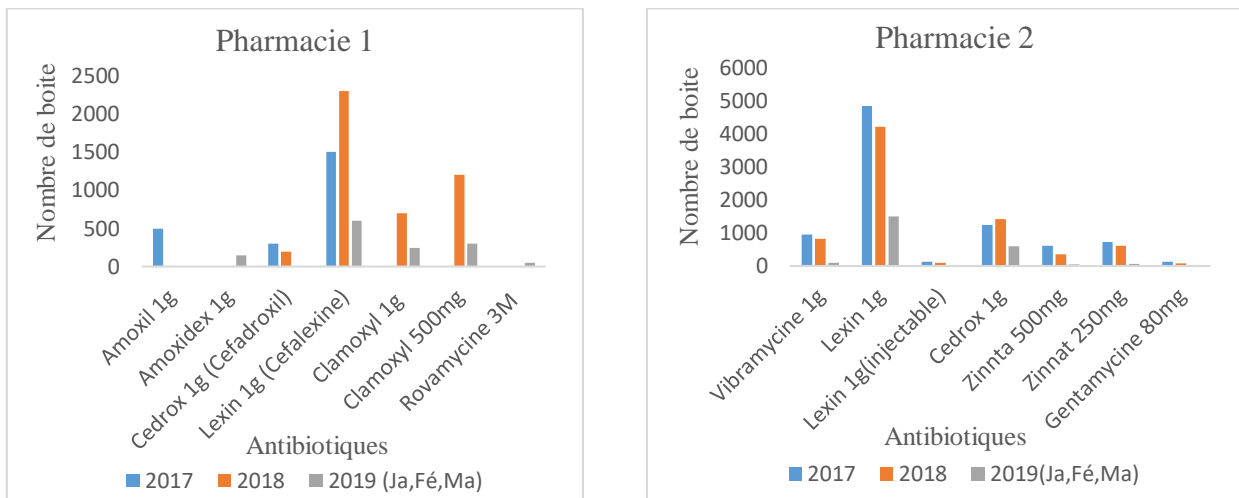


Figure 21 : Les antibiotiques vendus

Nous avons constaté que la vente d'antifongiques n'est pas du tout significative en la comparant avec celle des antibiotiques (maximum 30 contre 6000 boîtes d'antibiotiques vendus par an) malgré le nombre d'infections fongiques signalé dans les résultats précédents (Figure 22).

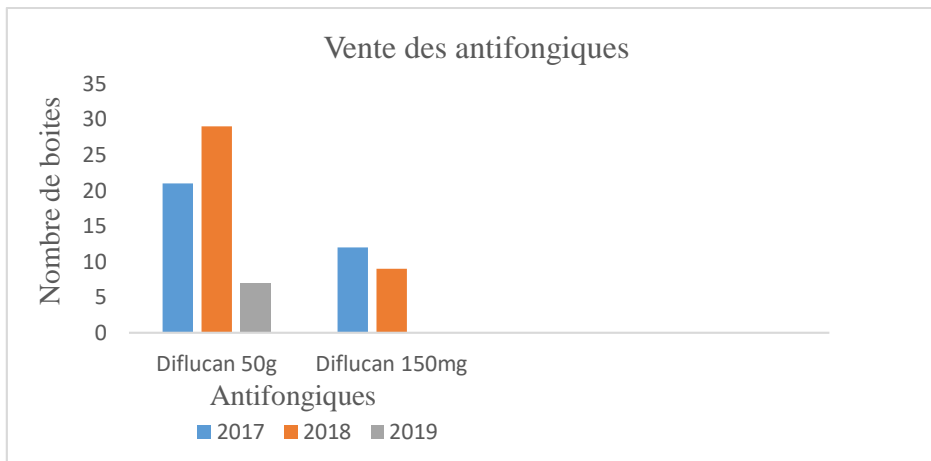


Figure 22 : Les antifongiques vendus

1-3-Discussion

Dans les deux différents hôpitaux, nous avons enregistré les mêmes germes pathogènes qui provoquent des infections uro-génitales affectant les femmes de différentes tranches d'âge. Nous avons obtenu diverses fréquences à partir des histogrammes établis. Ces pathogènes peuvent être des microorganismes présents normalement dans l'organisme des malades développant une pathogénicité, mais aussi peuvent être des microorganismes acquis dans le milieu hospitalier c'est-à-dire sont d'origine nosocomiale (cas de *Chlamydia trachomatis* dans cette étude), vu que l'hôpital de Sidi Ghiles possède plusieurs services spécialisés (gynécologie, neurochirurgie, oncologie du cancer...), il favorise donc la transmission de germes entre les patients soit par voie directe ou indirecte, par contact directe ou bien par l'intermédiaire des outils de l'hôpital. Il faut prendre en considération aussi la localisation de ces hôpitaux et leur environnement (température, humidité etc...) qui jouent un rôle qui favorise la persistance des germes.

Les infections uro-génitales ont été fortement signalées chez les femmes de la tranche d'âge 30 à 60 ans, dont les fréquences étaient très élevées, cela s'explique par le plein d'activité des germes favorisée par différents facteurs (femmes mariées, enceintes, en plein allaitement...). Les plus faibles fréquences ont été signalées chez les femmes inférieures à 30 ans, qui peut être due à l'absence de l'activité gynécologique au sens propre du terme, et aussi chez les femmes dont l'âge est supérieur à 60 ans à cause des problèmes de ménopause.

Il est essentiel de citer que la favorisation, la transmission et la persistance de ces germes peuvent être causées par les problèmes hygiéniques dans les établissements de santé ou aux domiciles des patientes, la mauvaise application de mesures barrières d'hygiène visant la prévention de la transmission des agents infectieux, qui concerne l'ensemble des précautions d'hygiène des mains, le port de gants, de masques, aussi éviter les contacts entre les patients, de l'environnement à un patient etc...

En outre, l'existence des pathogènes et leur persistance chez une malade malgré sa prise d'antibiotiques: Ce phénomène se traduit par l'absence de réponse de ce germe à cet/ces antibiotique(s) et sa tolérance, cela s'explique, d'une part par la résistance de ce germe à cet/ces antibiotique(s) c'est-à-dire que ce dernier ne peut pas agir sur le microorganisme de façon à l'éliminer (bactéricide) ou bloquer son développement (bactériostatique), à cause de la capacité du germe à réagir contre cet antibiotiques, et faire face à ses propriétés par les mécanismes de la résistances aux antibiotiques. On cite la modification de la cible de l'antibiotique, l'inactivation enzymatique de l'antibiotique, mécanisme d'efflux, diminution de la perméabilité de la membrane, protection de la cible de l'antibiotique et son piégeage (Collectif, 2008 ; Scott, 2009 ; Guerin, 2010 ; Muylaert et Mainil, 2012). D'autre part cela est due à la mauvaise consommation des antibiotiques dans le cas d'une prise de ce dernier contre un germe qui n'a aucune réponse à cette famille du médicament, ou si le microorganisme est un champignon (*Candida albicans* dans notre étude). Au lieu de prendre des antifongiques qui agissent directement et spécifiquement contre les mycoses. La prise des antibiotiques à long terme et avec une forte posologie, sert donc au développement de la résistance bactérienne aux antibiotiques et ne deviennent plus efficaces même pour un autre traitement contre des bactéries.

L'administration des antibiotiques, leurs prescriptions par les médecins, leurs ventes aux niveaux des pharmacies, et leurs consommations par la population en général et pas seulement par les malades font l'objet de l'inconscience qui expose un immense problème de multirésistance aux antibiotiques. La prise de ces derniers pour un simple mal de tête, pour des gripes d'origines virales, et sans la consultation ni la prescription du médecin (automédication), et en situation plus grave la vente des antibiotiques sans ordonnances médicales par les pharmacies (la 2^{ème} pharmacie dans cette étude) rend la vente des antibiotiques une affaire purement commerciale et économique et non pas celle de la santé publique.

Des chiffres de 6000 boîtes d'antibiotiques et plus sont enregistrées par an et très peu de boîtes d'antifongiques, maximum 29 boîtes par an (la 2^{ème} pharmacie) alors qu'il n'y a pas de vente d'antifongiques enregistrée dans (la 1^{ère} pharmacie). Les résultats obtenus montrent que la dominance des infections gynécologiques sont généralement causées par des mycoses (*Candida albicans*) qui ne subissent donc pas de traitement et la présence du germe est pour toujours, nous posons donc dans ce cas la problématique du diagnostic.

En comparant les fréquences d'infections par rapport au volume d'antibiotiques commercialisé, il apparaît clairement l'excès et même la surutilisation de ces médicaments. Ceci signifie qu'il n'y a pas de relation thérapeutique entre le diagnostic et le traitement.

2-Test de sensibilité aux antibiotiques

En analysant les résultats, nous avons remarqué qu'il y'a au moins 2 à 3 cas de résistance par rapport aux antibiotiques existants, même dans le cas d'un maximum de sensibilité il y'a au moins deux cas de résistance (Ceftazidime (CAZ) est majoritairement sensible mais résistant aux 2 souches : *E. Coli* et *E.faecalis*), donc clairement nous sommes très loin d'un cas de sensibilité parfaite, ce qui veut dire même s'il y'a très peu de résistance, il y'a une prédisposition à la développer plus particulièrement chez les agents infectieux *E. coli*, *Klebsiella* etc... (Tableau 5). Les données montrent que l'antibiotique révélant le plus est l'AMC (Amoxyline).

Tableau 5 : Résultats de test de l'antibiogramme

	AK	CIP	AMC	OFX	CZ	GEN	CAZ
<i>E.coli</i> (boîtes 89, 50, 19, 207 et autres)	I	R	I	R	R	S	R
<i>K.pneumoniae</i> (boîtes 54, 188, 368 et autres)	R	S	R	S	S	R-I	S
<i>E.faecalis</i> (boîtes 10, 430, 13, 22 et autres)	R	R	R	R	R	R	R
<i>P.mirabilis</i> (boîtes 55, 21, 24, 11 et autres)	R	R	R	R	S	R	S
<i>Citrobacter ssp</i> (boîtes 4, 237, 465, 176...)	R	S	R	S	R	S	S
<i>Shigella ssp</i> (boîtes 7, 36, 178...)	S	S	R	S	R	S	S

-S : sensible : forte probabilité de succès thérapeutique

-R : résistante : faible probabilité de succès thérapeutique

-I : intermédiaire : sensible à forte posologie, la probabilité de succès thérapeutique est uniquement dans le cas d'un traitement par voie systémique avec une posologie forte ou lorsque l'antibiotique se concentre au site de l'infection.

Discussion

Le tableau 5 montre clairement qu'on est dans une situation de résistance aux antibiotiques (24 cas de résistance aux antibiotiques), aussi il montre la famille de l'antibiotique qui présente le plus de résistance qui appartient à la famille des β -lactamine qui inhibent la production de la paroi cellulaire, et qui sont des inhibiteurs sélectifs de la synthèse de peptidoglycanes. L'étape initiale consiste en la fixation de celle-ci à des récepteurs cellulaires appelés « protéines liant la pénicilline ». Une fois qu'un antibiotique β -lactamine s'est lié à ces récepteurs, la réaction de transpeptidation est inhibée et la synthèse des peptidoglycanes est bloquée. Il en résulte une lyse bactérienne (Annexe I).

3-Etude *in silico*

3-1-Chlamydia trachomatis

Dans la base de données de la banque NCBI plusieurs études qui se sont intéressées à la souche de *Chlamydia trachomatis* dont nous avons 15 469 articles publiés dans PubMed et 17 754 articles publiés dans PubMed Central et autres. 11 722 gènes étudiés et décrits dont 165 de son génome a été assemblé et 118 687 nucléotides.

Literature		Genes	
Bookshelf	827	Gene	11,722
MeSH	31	GEO DataSets	480
NLM Catalog	156	GEO Profiles	99,747
PubMed	15,469	HomoloGene	0
PubMed Central	17,754	PopSet	201

Parmi les gènes étudiés nous avons les gènes de résistances aux antibiotiques tels que rpIF et CAMP :

-La figure 23 montre l'arbres phylogénétiques obtenu par l'UPGMA (a) puis par le Neighbor Joining (b) à partir de l'analyse du gène rpIF qui se localise dans 5 souches appartenant uniquement à l'espèce *Chlamydia trachomatis* telles que : *Chlamydia trachomatis* E/11023, *Chlamydia trachomatis* RC-F(s), *Chlamydia trachomatis* RC-F(s), *Chlamydia trachomatis* 434/Bu, *Chlamydia trachomatis* tet9 et *Chlamydia trachomatis* RC-J/971 dont les pourcentages de similarité sont à 100%, 99,46% et 99.28%.

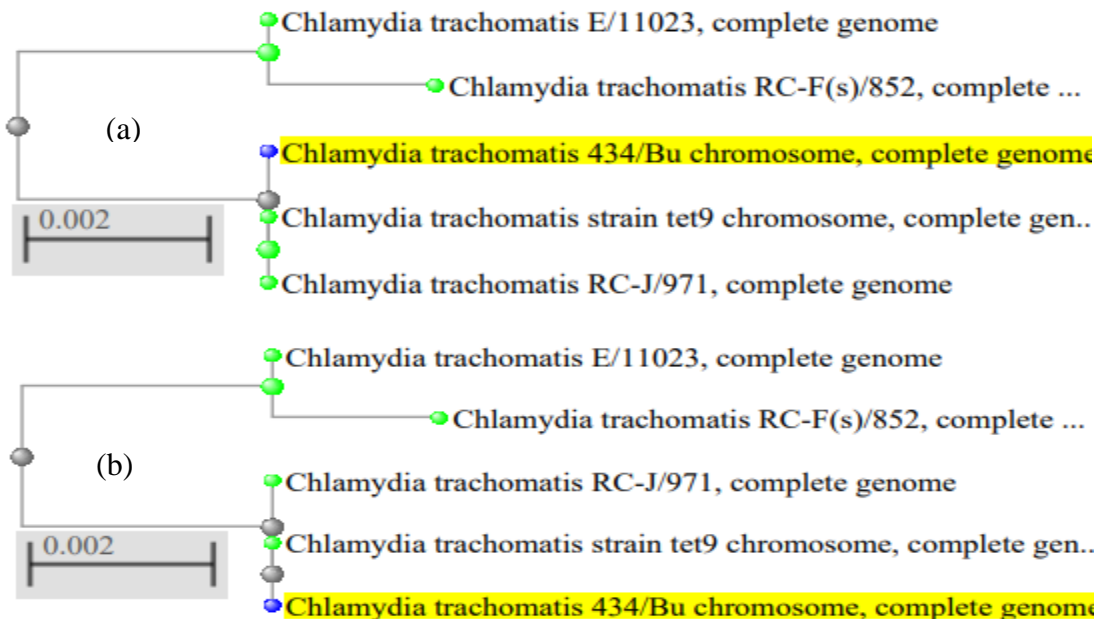


Figure 23 : Arbres phylogénétiques du gène rpIF chez l'espèce *Chlamydia trachomatis*

-Le gène CAMP analysé par UPGMA (a) et NJ (b) qui code pour l'antibiorésistance chez l'espèce *C.trachomatis* est associé à plusieurs autres espèces telles que : *Homo sapiens*, *Propithecus coquereli*, *Chlorocebus sabaueus* et *Gorilla gorilla* dont les pourcentages de similarité sont à 100%, 98,09%, 87,88% et 71,16% (Figure 24).

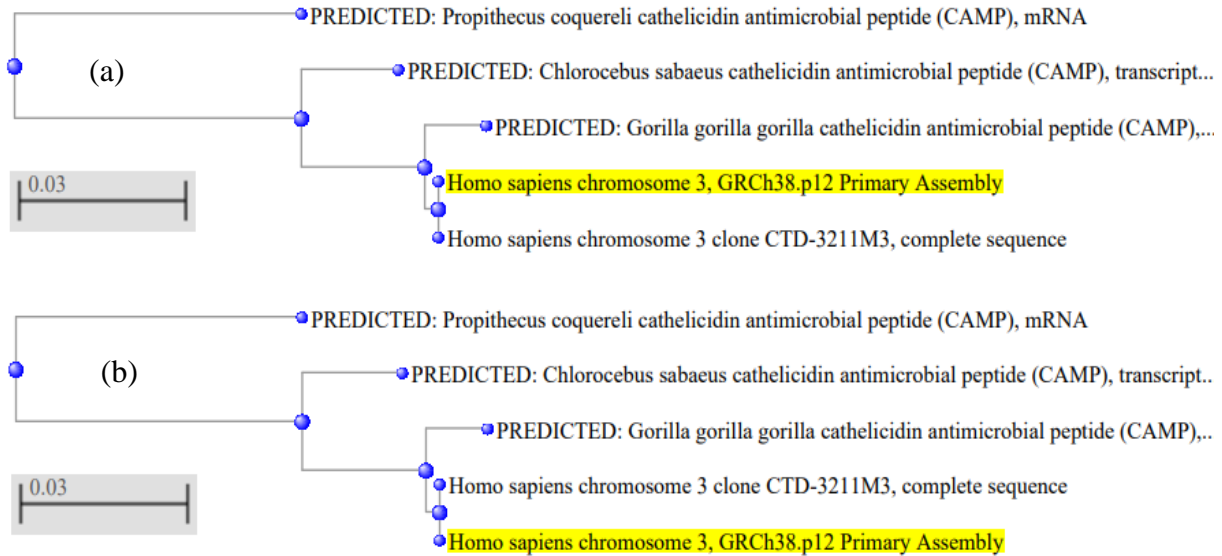


Figure 24 : Arbres phylogénétiques du gène CAMP chez *C.trachomatis*

3-2-Escherichia coli

E.coli est l'espèce bactérienne la plus étudiée à ce jour. C'est au sein de cette espèce qu'il existe le plus de génomes disponibles, entièrement séquencés et annotés. Dans la base de données de la banque NCBI on a 393 529 articles publiés dans PubMed et 515 598 articles publiés dans PubMed Central et autres. 114 149 gènes étudiés et décrits dont 18 323 de son génome a été assemblé et 15 301 212 nucléotides.

Literature	Genes
Bookshelf	Gene
MeSH	GEO DataSets
NLM Catalog	GEO Profiles
PubMed	HomoloGene
PubMed Central	PopSet
	UniGene

Les quatre gènes (strB, aph(6)-I, gyrA et marC) analysés dans notre étude impliqués dans l'antibiorésistance (parmi environ 110 gènes de résistances) chez *E.coli* ont montré qu'ils sont spécifiques à cette espèce et ses différentes souches mais on les trouve aussi chez quelques autres espèces proches d'*E.coli*.

-La figure 25 montre les arbres phylogénétiques du gène *strB* spécifiques à l'espèce *E.coli* et qui se trouve chez ses différentes souches suivantes : *Escherichia coli* O104 :H4, *Escherichia coli* C600, *Escherichia coli* WCHEC96200 et aussi à l'espèce *Acinetobacter baumannii* dont les pourcentages de similarité sont tous à 100%.

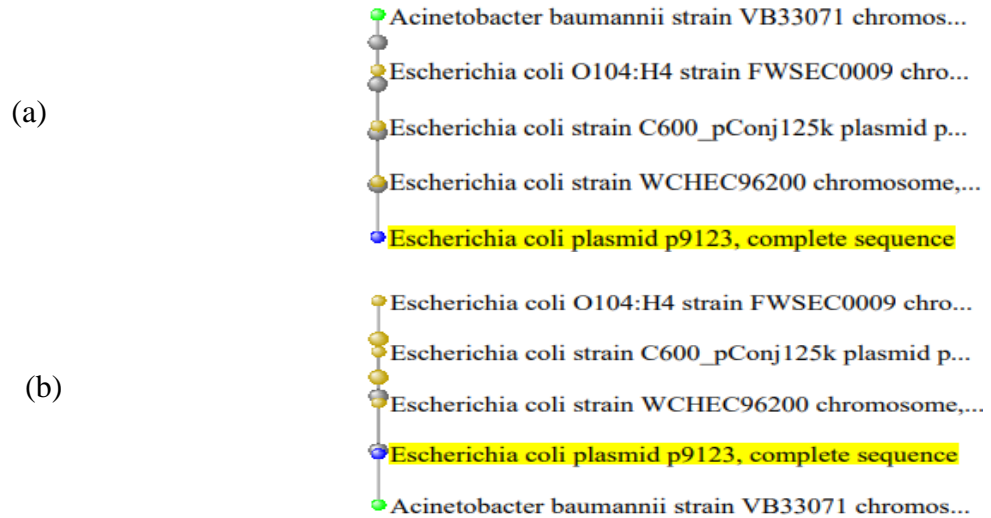


Figure 25 : Arbres phylogénétiques du gène *strB* chez *E.coli*

-Le gène *aph(6)-I* étudiés par la méthode UPGMA (a) et la méthode NJ (b) résulte les arbres phylogénétiques de la (figure 26) qui montre que ce gène appartient aux souches de *E.coli* suivantes *Escherichia coli* strain YSP8-1, *Escherichia coli* M629-2, *Escherichia coli* E2863 et à l'espèce *Acinetobacter baumannii* dont le pourcentage de similarité est de 100%.

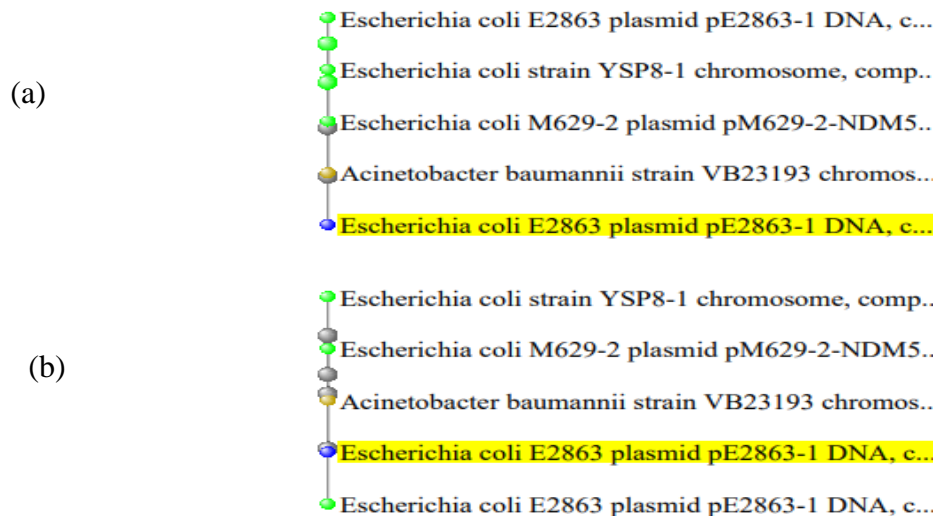


Figure 26 : Arbres phylogénétiques du gène *aph(6)-I* chez *E.coli*

-Le gène *gyrA* code pour la résistance aux antibiotiques spécifiquement chez les souches de l'espèce *E.coli* suivantes *Escherichia coli* strain *MT102*, *Escherichia coli* strain *tolC-*, *Escherichia coli* strain *FORC-031*, *Escherichia coli* str.*K-12* et *Escherichia coli* strain *NRRLB-1109* avec un pourcentage de similarité de 100% (Figure 27).

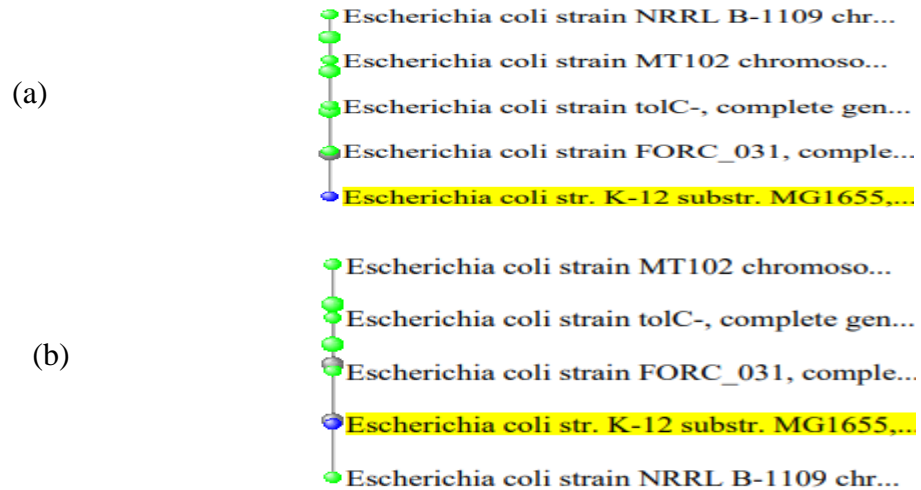


Figure 27 : Arbres phylogénétiques du gène *gyrA* chez *E.coli*

-La même analyse effectuée au gène *marC* chez l'espèce *E.coli* a montré des arbres phylogénétiques (Figure 28) qui donne les pourcentages de similarité de 100%, 99,40%, 98% et 97,90% entre les souches suivantes qui appartiennent à la même espèce *Escherichia coli* strain *MCJCHV-1*, *Escherichia coli* *DSM30083*, *Escherichia coli* *JAI39*, *Escherichia coli* *AR-0013* et *Escherichia coli* strain *SMS-3-5*.

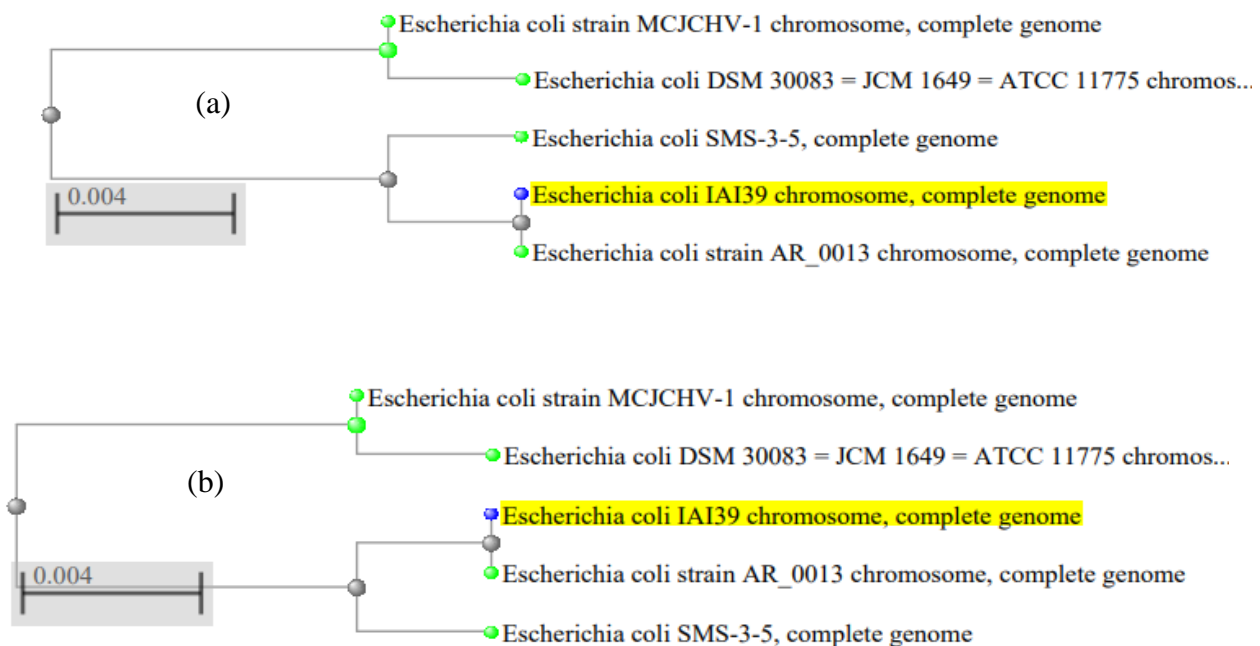


Figure 28 : Arbre phylogénétique du gène *marC* chez l'espèce *Escherichia coli*

3-3-Enterococcus faecalis

Sur la banque de donnée NCBI nous ne trouvons qu'un seul gène de résistance aux antibiotiques qui est complètement séquencé et étudié, mais les travaux sur cet organisme sont poussés vu son pouvoir pathogène dont nous avons 23 795 articles publiés sur le PubMed Central 15 608 articles sur le PubMed, 8 214 gènes et plus de 319 8162 protéines.

Literature	Genes
Bookshelf	Gene
258	8,214
MeSH	GEO DataSets
47	635
NLM Catalog	GEO Profiles
23	0
PubMed	HomoloGene
15,608	0
PubMed Central	PopSet
23,795	409

-C'est le même cas des autres espèces employées dans cette étude qui ont différents gènes résistants aux antibiotiques et qui appartiennent uniquement aux différentes souches de la même espèce, le gène *rplF* appartient aux différentes souches *Enterococcus faecalis* FC, *Enterococcus faecalis* 110, *Enterococcus faecalis* V583 et *Enterococcus faecalis* sorialis de l'espèce *E.faecalis* avec un pourcentage de similarité de 100% (Figure 29).

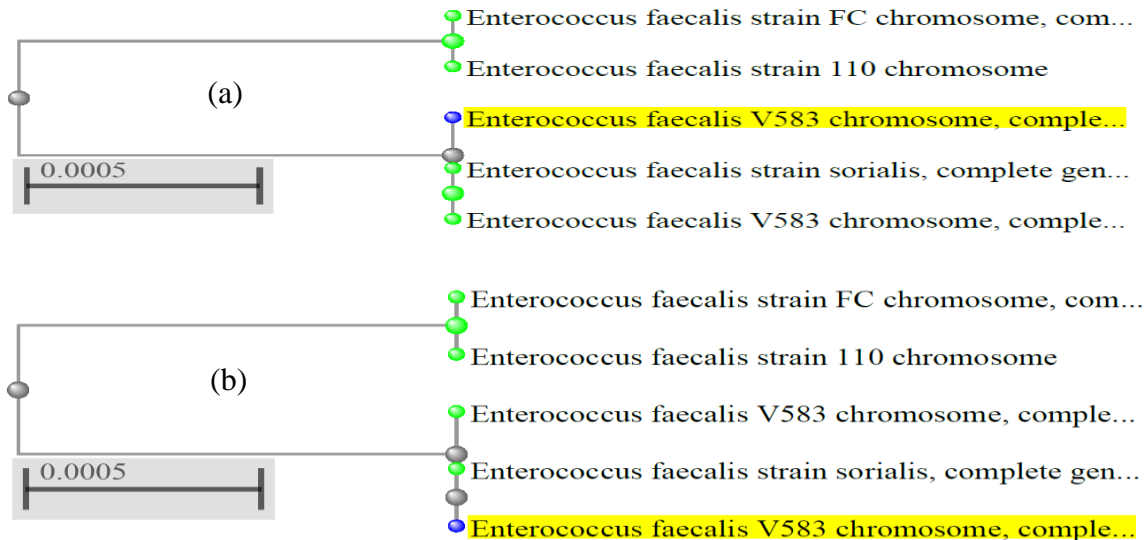


Figure 29 : Arbres phylogénétiques du gène *rplF* chez *E.faecalis*

3-4-Proteus mirabilis

Sur la banque de donnée NCBI nous trouvons plus de 13 421 articles publiés sur *Proteus mirabilis* dont 6 356 dans PubMed et 13 440 dans PubMed Central, aussi 4 596 gènes étudiés et séquencés.

Literature		Genes	
Bookshelf	96	Gene	4,596
MeSH	16	GEO DataSets	113
NLM Catalog	28	GEO Profiles	0
PubMed	6,356	HomoloGene	0
PubMed Central	13,440	PopSet	204

-L'analyse *in silico* de l'espèce *Proteus mirabilis* a donné les arbres phylogénétiques (Figure 30) qui montrent la localisation du gène *emrB* résistant aux antibiotiques qui est spécifique à la même espèce *P. mirabilis* et appartient à ses différentes souches telles que *Pantoea agglomerans* et *Proteus mirabilis* dont le pourcentage de similarité est de 100%.

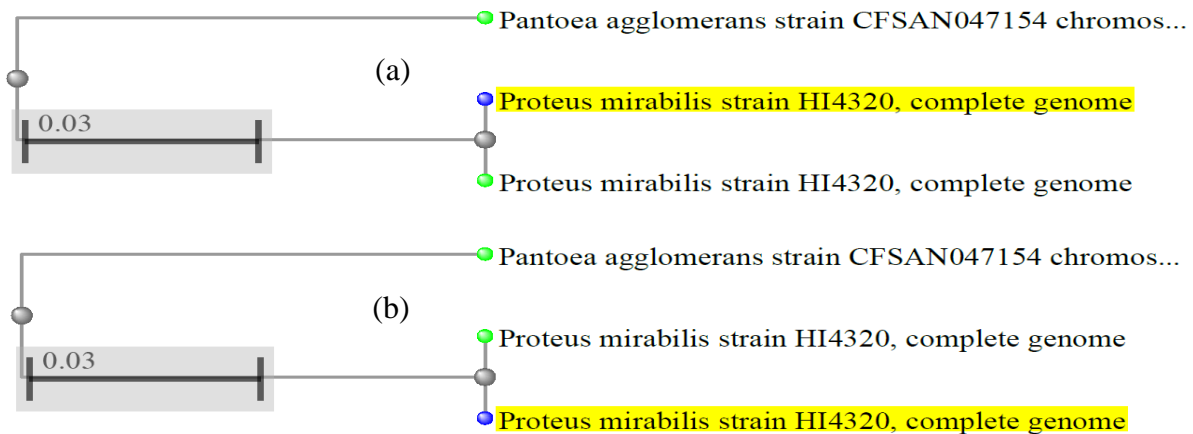


Figure 30 : Arbre phylogénétique du gène *emrB* chez *P.mirabilis*

-Le gène CAMP étudié chez l'espèce *P.mirabilis* avec les deux méthodes UPGMA (a) et NJ (b) qui nous ont donné ces arbres phylogénétiques (Figure 31) appartient à différentes espèces telles que *Proteus mirabilis*, *Marmota flaviventris*, *Chlorocebus sabaesus*, *Pan paniscus* et *Homo sapiens* dont les pourcentages de similarité sont de 100%, 35%, 17% et 5%.

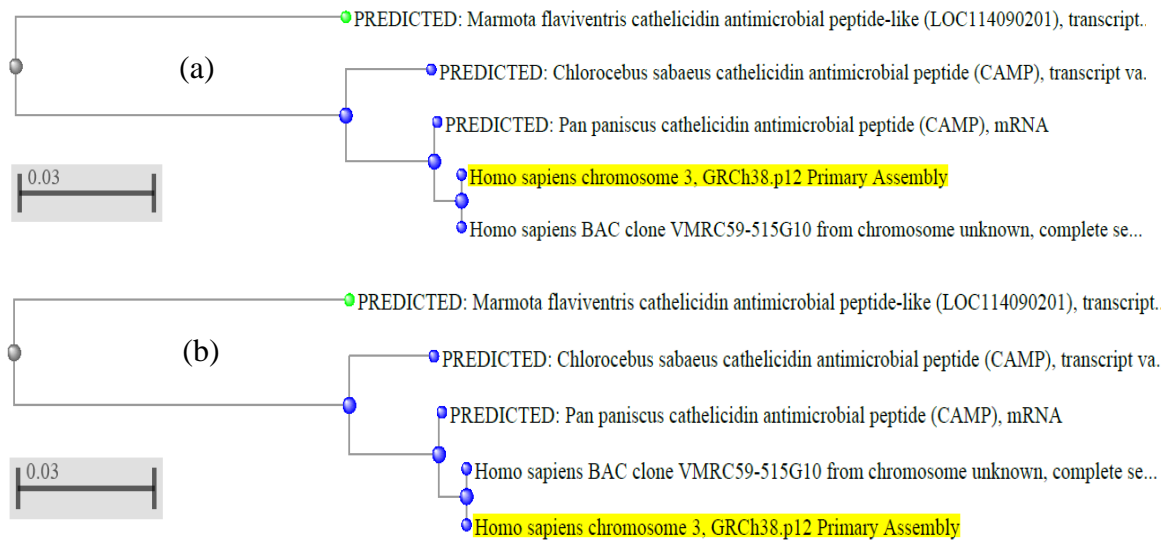


Figure 31 : Arbres phylogénétiques du gène CAMP chez *P.mirabilis*

3-5-Klebsiella pneumoniae

Vu son pouvoir pathogène, *Klebsiella pneumoniae* est largement étudiée, on trouve dans la banque de donnée NCBI 39 086 articles publiés dans le PubMed Central, et environ 43 988 gènes séquencés et étudiés, mais non seulement le pouvoir pathogène, *Klebsiella* possède une résistance intense aux médicaments principalement les antibiotiques et nous trouvons 23 307 articles sur PubMed, et 7 gènes complètement étudiés concernant la résistance aux antibiotiques.

Literature

Bookshelf	367
MeSH	67
NLM Catalog	24
PubMed	23,307
PubMed Central	39,086

Genes

Gene	43,988
GEO DataSets	442
GEO Profiles	0
HomoloGene	0
PopSet	748

Nous choisissons les gènes suivants : ble, aacC3 et blaKPC-2.

-Le gène ble analysé in silico a donné les arbres phylogénétiques (Figure 32) qui montrent sa localisation chez les différentes souches suivantes *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Salmonella enterica* CFSA231 et *Staphylococcus aureus* avec des pourcentages de similarité de 100% et 96%.

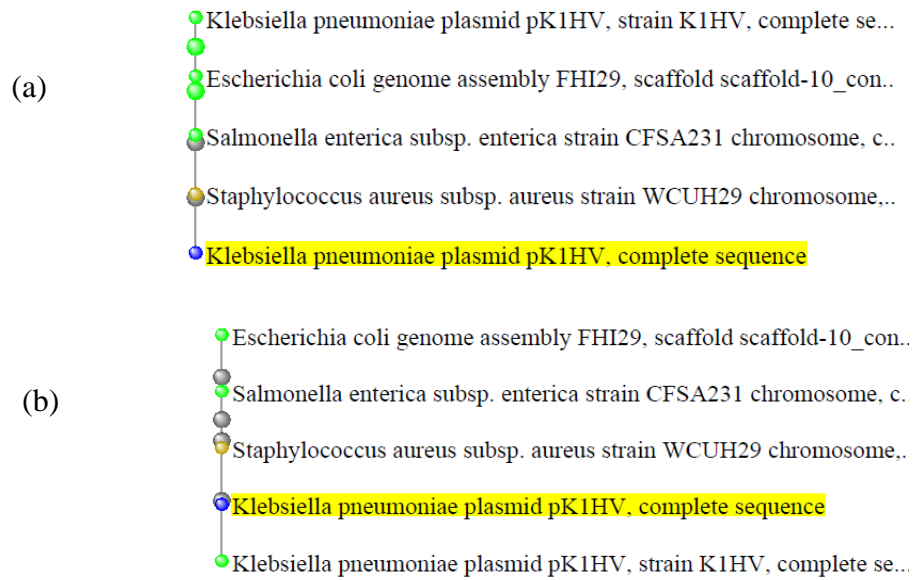


Figure 32 : Arbres phylogénétiques du gène ble chez *K.pneumoniae*

-De même les arbres phylogénétiques du aacC3 montre que ce dernier appartient aux différentes espèces *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae TA6363*, *Salmonella enterica CFSA1096*, *Escherichia coli EC-129* et *Pseudomonas aeruginosa* avec un pourcentage de similarité de 100% (Figure 33).

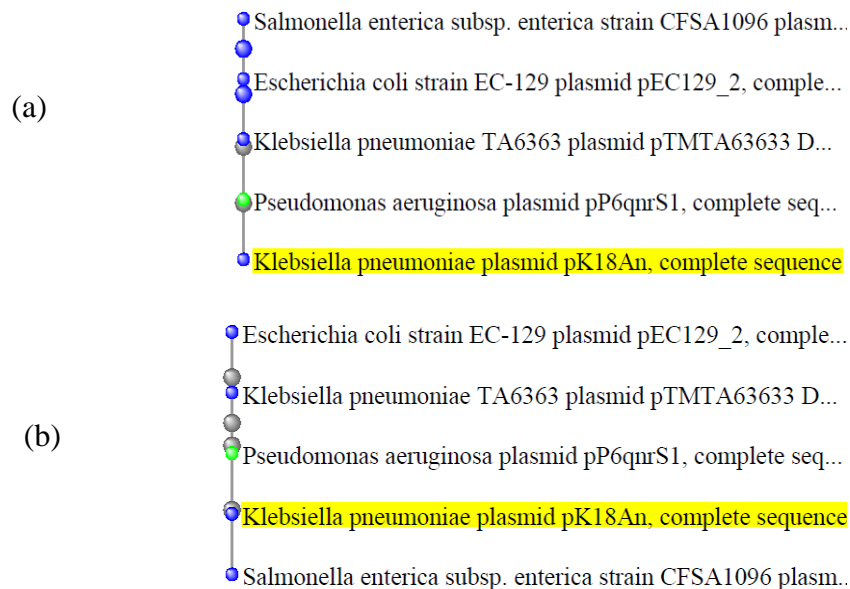


Figure 33 : Arbres phylogénétiques du gène aacC3 chez *K.pneumoniae*

-La figure 34 montre les arbres phylogénétiques du gène blaKPC-2 qui appartient aux différentes espèces telles que *Klebsiella pneumoniae* R1761, *Klebsiella pneumoniae* FCF1305, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii* et *Pseudomonas aeruginosa* avec un pourcentage de similarité de 100%.

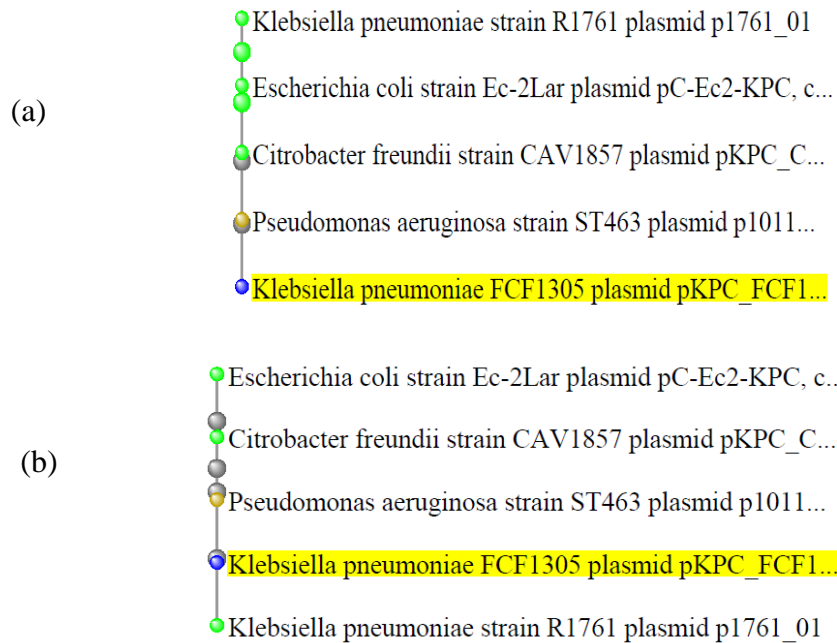


Figure 34 : Arbres phylogénétiques du gène blaKPC-2 chez *K.pneumoniae*

Discussion

L'objectif de cette étude est d'évaluer *in silico* les gènes impliqués dans le phénomène de l'antibiorésistance chez différentes espèces bactériennes, en identifiant leurs séquences et leurs cartes génétiques (Annexe II).

Les résultats ont montré deux cas concernant la localisation des différents gènes résistants aux antibiotiques :

Le premier cas montre que les gènes sont conservés uniquement chez une seule espèce et dispersés sur ses différentes souches (cas de *Chlamydia trachomatis*, *Enterococcus faecalis* et *E. coli*) : dans ce cas on constate que le gène est localisé sur un des chromosomes de l'ADN bactérien. La transmission peut être verticale alors.

La résistance chromosomique aux antibiotiques peut être due soit à des mutations soit à la présence naturelle de gènes de résistance. La résistance par mutation se transmet aux cellules filles verticalement. La fréquence d'apparition des mutations est de l'ordre de 10^{-6} à 10^{-10} par génération (Fosseprez, 2013).






Le second cas montre que les gènes ne sont pas conservés à une seule espèce mais on le trouve présent chez plusieurs autres espèces éloignées phylogénétiquement, voire même entre bactérie à Gram positif et Gram négatif. Donc ces gènes ne sont pas portés sur le support génétique « le chromosome » mais sur d'autres supports génétiques « plasmides » qui assurent un autre type de transmission, on parle de la transmission horizontale (cas de *Klebsiella pneumoniae*).

Le transfert horizontal est le principal mécanisme responsable de la dissémination des gènes de résistance au sein du monde bactérien et concerne 80 % des cas de résistance observés en médecine humaine. Ce mécanisme peut résulter de trois processus : la transformation qui implique le transport intracellulaire et la recombinaison d'un ADN libre, la transduction par laquelle l'ADN de l'hôte est encapsidé dans un bactériophage et la conjugaison, un mécanisme exigeant car dépendant d'un contact étroit entre les cellules (Fosseprez, 2013).

Un autre cas a été observé et qui était la localisation des gènes de résistance sur le chromosome mais ils se retrouvaient sur différentes espèces bactériennes (cas du gène trouvé chez *Proteus mirabilis*), ce phénomène s'explique par la localisation du gène sur autres supports génétiques hors le chromosome et le plasmide.

Ces supports génétiques peuvent être les éléments transposables et les intégrons. Les éléments transposables sont capables d'être transférés d'un site donneur vers un site cible, localisés ou non sur la même molécule d'ADN, plasmidique ou chromosomique. Ces fragments d'ADN ne peuvent généralement se répliquer, mais codent pour les déterminants de leur transposition. La transposition est un mécanisme d'évolution rapide qui consiste en l'insertion de gènes de taille définie au sein d'un génome sans aucune homologie. Les éléments transposables impliqués dans la résistance aux antibiotiques sont les suivants : les séquences d'insertion (SI), les transposons conjugatifs, les transposons mobilisables, les transposons composites ou les transposons non-composites dont les caractéristiques sont résumées dans le tableau ci-dessous (Tableau 6) :

Tableau 6 : Eléments génétiques de la transmission de l'antibiorésistance

Type d'éléments transposables	Définition	Structure schématisée
Séquence d'insertion (IS)	Élément codant pour une transposase, encadré de 2 séquences inversées répétées (IR)	
Transposon composite	Élément codant pour une résistance à un antibiotique, encadré de 2 éléments IS.	
Transposon non-composite	Élément codant pour une excisionase et porteur d'un ou plusieurs gènes accessoires.	
Transposon mobilisable (MTn)	Élément nécessitant la présence d'éléments conjugatifs pour transférer d'une cellule à une autre (plasmides, CTn)	
Transposon conjugatif (CTn)	Élément portant les gènes pour l'excision, le transfert conjugatif et l'intégration dans le génome de la cellule hôte. Ils portent également des gènes de résistance.	

4-Discussion générale

L'objectif de cette étude est double. Il s'agit dans un premier temps d'évaluer les connaissances et les comportements des populations bactériennes concernant les antibiotiques, mais aussi la consommation et l'utilisation de ces derniers par la population humaine, et d'évaluer la résistance bactérienne aux antibiotiques, d'identifier les facteurs socio-économiques qui sont associés aux recommandations médicales (administration des antibiotiques) et aux ventes pharmaceutiques (commercialisation des antibiotiques). Dans un second temps, il s'agit d'analyser les mécanismes de l'antibiorésistance à une échelle moléculaire par approche bioinformatique.

La problématique de l'antibiorésistance se pose avec insistance dans le monde et en Algérie, il s'agit d'une problématique à multiples effets, qui cause énormément de dégâts en matière de santé humaine, d'une part, notamment l'échec des traitements de certaines maladies infectieuses qui entraînent des hospitalisations, des décès, et l'augmentation de la facture du remboursement par la CNAS, d'autre part.

La Caisse nationale des assurances sociales (CNAS), a déclaré qu'elle a remboursé en 2016 des chiffres qui illustrent parfaitement le mésusage et la surutilisation des antibiotiques, dont l'indication est souvent injustifiée (180 milliards de dinars de traitement d'antibiotiques). Ces chiffres ne représentent que la CNAS, sans compter les dépenses de la Casnos et celles de l'automédication. Dit le directeur de la CNAS (El watan, 2017).

Il a été montré que l'augmentation du nombre de résistances était directement liée au taux d'utilisation d'antibiotiques (Van et Stobberinh, 2000 ; Vandaële, 2012). Si l'utilisation d'antibiotiques n'est pas le facteur déclenchant l'apparition des résistances, c'est bien elle qui permet de sélectionner les souches résistantes (Vandaële, 2012).

L'arrêt de l'utilisation d'un antibiotique diminue les résistances bactériennes à ce dernier, mais la disparition totale semble utopique. De plus, le phénomène de diminution des résistances peut prendre plusieurs années et il suffit qu'un autre antibiotique soit utilisé entre temps pour qu'un phénomène de co-sélection relance le processus rapide de dissémination (Neely et Holder, 1999 ; French, 2010 ; Vandaële, 2012). Nous avons vu qu'une utilisation des antibiotiques, qu'elle soit bonne ou mauvaise est à l'origine de cette sélection mais une mauvaise utilisation accélère dangereusement ce phénomène. En effet, un traitement trop tardif, une posologie trop faible, un spectre non adapté au germe traité ou un arrêt précoce du traitement sont autant de pratiques qui sélectionnent les souches résistantes et permettent une diffusion plus large. De plus, la présence d'antibiotiques va diminuer le nombre de souches bactériennes non résistantes qui régulaient alors la population résistante. Ainsi, les germes résistants se développent et la diffusion des résistances s'accroît (Neely et Holder, 1999 ; Vandaële, 2012).

Il faut préciser que cela est lié au fait que les mesures de prévention sont souvent négligées par les praticiens et les malades, que ce soit en milieu hospitalier, concernant les conditions d'hygiène et le lavage des mains. Ils sont prescrits sans preuve d'infections bactériennes. Il y a aussi le recours excessif à ces produits à large spectre alors que l'infection bactérienne n'est pas confirmée (El watan, 2017).

L'Automédication (l'emploi de médicaments sans prescription médicale) est un facteur qui complique l'antibiorésistance. L'automédication est très dangereuse, car elle peut fausser le diagnostic et même compliquer la maladie, surtout dans le cas d'association d'antibiotiques antagonistes incompatibles.

Les impacts de la résistance bactérienne sur la santé publique humaine sont multiples : les infections nosocomiales non-contrôlées qui sont principalement des septicémies, d'infections de sites opératoires dues à SARM (*Staphylococcus Aureus* Résistant à la Méthicilline), d'infections cardiaques dues à des entérocoques *E.faecalis* résistants à la vancomycine, ou encore d'infections de plaies dues à *Acinetobacter baumannii* résistant aux carbapénèmes. Les entérobactéries *Escherichia coli* font partis d'une des 8 bactéries multirésistantes les plus inquiétantes suivies par le Centre Européen pour la Prévention et le Contrôle des maladies (Buard, 2013). Des infections hors du milieu hospitalier causant dans cette dernière décennie, de nombreux cas d'épidémies à bactéries multirésistantes qui ont été constatés en dehors des milieux hospitaliers. En 2005, il a été estimé que les épidémies à SARM avaient causé 190 00 décès aux Etats-Unis. (Buard, 2013).

Dans ce contexte, la lutte contre l'antibiorésistance apparaît essentielle. Cette résistance ne peut pas être totalement éliminée, mais il est impératif de prendre des mesures afin de limiter ce phénomène. Différentes perspectives sont étudiées pour minimiser la résistance bactérienne aux antibiotiques. Le développement des échanges entre pays et continents joue un rôle majeur par sa contribution dans l'accroissement de la mondialisation du phénomène de résistance bactérienne et de bactéries multirésistantes. Une dimension européenne et internationale est donc primordiale à la lutte contre l'antibiorésistance. La gravité de cette menace d'ampleur mondiale a amené plusieurs organisations de santé, à placer la résistance bactérienne dans leur priorité. Dans les établissements de santé, des actions ont été initiées dès le début des années 1990, en matière de surveillance et de prévention de la transmission croisée des bactéries multirésistantes, avec notamment l'élaboration et la diffusion d'un certain nombre de recommandations (MTES, 2011).

Les antibiotiques sont mal utilisés contre les champignons, et ils renforcent la résistance des bactéries. Les infections à champignon sont trop souvent traitées par antibiotiques alors qu'elles ne répondent pas à ce traitement. Cela entraîne de nombreux décès et augmente la résistance des bactéries. Les antibiotiques, ce n'est pas automatique. Ça ne marche que pour les bactéries, et donc, pas contre les virus, ni les champignons. Selon les auteurs, les infections dues à des champignons sont sous diagnostiquées (Ledieu, 2017). Pour limiter cela il faut utiliser des antifongiques spécifiques pour les infections à champignons qui se diffèrent des antibiotiques.

Les antifongiques interfèrent avec le fonctionnement des cellules fongiques, et en fonction de leur cible cellulaire (Vincent, 2019). Ils sont plus au moins spécifiques, selon le constituant avec lequel ils interfèrent qu'il existe ou non dans les cellules humaines, ils seront des fongicides ou des fongistatiques, selon ce qu'ils provoquent : la lyse cellulaire ou inhibent la prolifération cellulaire, les cibles des antifongiques sont les suivantes : altération de la membrane plasmique : 1- interaction directe avec l'ergostérol membranaire, 2- inhibition synthèse ergostérol membranaire par inhibition 14a-lanostérol déméthylase mitochondriale ; altération du cycle cellulaire : 3- inhibition synthèse d'ARN et d'ADN fongique ; et/ou altération de la paroi fongique : 4- inhibition b-1,3-glucane synthétase (Vincent, 2019).

Notre enquête montre bien l'importante existence de mycose à l'origine de *Candida albicans* qui touche les différentes tranches d'âge, la comparer avec les ventes des antifongiques qui sont très peu consommés contrairement aux antibactériens, ce qui indique l'utilisation des antibiotiques à long terme sans aucun effet lors d'une infection fongique conduisant à la persistance de l'agent pathogène fongique et l'acquisition de la résistance des autres bactéries à ces antibiotiques.

L'analyse *in silico* effectuée nous a permis des montré d'une part, l'ampleur de la situation de l'antibiorésistanc. Des milliers de gènes impliqués dans la résistance aux antibiotiques ont été signalés

chez différentes espèces (*Chlamydia trachomatis*, *E coli*, *Klebsiella pneumoniae* ...etc). D'autre part, l'approche bioinformatique a identifié à travers la conception des arbres phylogénétiques, le mode de diffusion et transmission des gènes résistants aux antibiotiques.

Les gènes correspondants sont souvent adjacents et exprimés d'une façon coordonnée comme dans les intégrons. La co-sélection, c'est-à-dire la sélection d'un microorganisme résistant à un antibiotique lors d'une exposition à un autre agent antimicrobien, résulte des phénomènes de résistance croisée et de co-résistance. La présence de certains antibiotiques dans l'environnement peut parfois faciliter le transfert de gènes de résistance (Muylaert et Mainil, 2012).

Conclusion

Conclusion

L'antibiorésistance fait l'objet de nombreuses études, et de nombreux moyens ont été mis en œuvre afin de limiter son apparition et la propagation des bactéries résistantes, mais, jusqu'à présent, les efforts ne se révèlent pas assez efficace.

Notre étude nous a permis de mieux voir et comprendre un peu plus ce fléau universel de la résistance, malgré les difficultés que nous avons affrontées durant le recueil des informations et la collecte des données par rapport aux statistiques des fréquences d'infections gynécologiques aux hôpitaux et aussi le taux de vente de nombre de boîtes d'antibiotiques aux pharmacies.

Nos enquêtes ont mis en évidence la diversité des germes responsables des infections génitales féminines, avec une prédominance des mycoses dues principalement à *Candida albicans*, et également une fréquence importante des chlamydioses et des vaginoses représentées essentiellement par *Chlamydia trachomatis*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae* et *Proteus mirabilis*, qui touchent toute tranche d'âge. L'association entre les résultats des fréquences d'infections, l'utilisation des antibiotiques, et le test de l'antibiogramme, montre la dominance de la résistance, en raison de la complexité et la forte sollicitation des microorganismes de la thérapie à base d'antibiotiques, la mauvaise prescription, la manière de consommation et le non-respect du régime posologique de ces molécules antibactériennes, en raison du marché des médicaments et leurs commercialisations males dirigées, notamment de la famille des β -lactamines dont nous avons Lexin, Cedrox, Clamoxyl....

Nos analyses *in silico* reposant sur la biologie moléculaire et la bioinformatique, nous ont facilité un traçage de plus en plus performant des gènes de résistance tels que *rpIF*, *CAMP*, *strB aacC3*... et des souches porteuses, face à la complexité des mécanismes de transmission et de mobilisation de ces éléments génétiques entre ou au sein de la même espèce, ce qui a renforcé la propagation de l'antibiorésistance franchissant les frontières.

Une situation peu rassurante qu'un remède miracle assure un aboutissement, dans un avenir proche à notre combat contre ce phénomène, malgré la veillance des systèmes de surveillance et de préventions. Donc il est important de souligner et de faire comprendre aux, professionnels de la santé et à la population, que la résistance aux antibiotiques est l'affaire de tous, et que chacun peut contribuer à son niveau à des moyens afin de minimiser au maximum, et lutter contre cette grave menace.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

Adeolu M, Alnajar S, Naushad S, Gupta SR, 2016 - Genome-based phylogeny and taxonomy of the 'Enterobacteriales'. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology. 66.5575–5599pp.

AFSSA, 2006 - Usages vétérinaires des antibiotiques, résistance bactérienne et conséquences pour la santé humaine. Rapport du groupe de travail "Antibiorésistance". Maisons- Alfort : AFSSA, 214 p. Disponible sur <http://www.afssa.fr/Documents/SANT-Ra-ABR.pdf> . Consulté le 26-03-2019.

Agence de la santé publique du Canada, Direction de la réglementation des agents pathogènes, 2010 - Agents Pathogènes – Enterococcus faecalis et Enterococcus faecium. Disponible sur <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/biosecurite-biosurete-laboratoire/fiches-techniques-sante-securite-agent-pathogene-evaluation-risques/enterococcus-faecalis.html>. Consulté le 24-05-2019.

Anderson M, Odds F, 1985 - Adhérence de *Candida albicans* aux épithéliums vaginaux : signification de la forme morphologique et des effets du kétoconazole. *Mykosen*. 28(11). 531-540pp.

Andremont A, 2000. Impact des antibiotiques sur l'écologie de la résistance bactérienne : rôle du tube digestif. *Med Mal Infect*. 30(3). 178–184pp.

ANSES, Octobre 2013 - Les résistances aux insecticides, antiparasitaires, antibiotiques...Comprendre où en est la recherche. Disponible sur <https://www.anses.fr/fr/documents/CDLR-mg-Antibioresistance3.pdf>. Consulté le 01-04-2019.

Armbruster C, Mobley H et Pearson M, 2018 - Pathogenesis of *Proteus mirabilis* Infection. *EcoSal Plus*. (8)1. 10-1128pp. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5880328/>. Consulté le 03-05-2019.

Aubert G, 2009 - Mécanismes de résistance aux antibiotiques de *Pseudomonas aeruginosa*. Disponible sur https://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&cad=rja&uact=8&ved=0CDUQFjAC&url=http%3A%2F%2Freamed.ujfgrenoble.fr%2Fseminaires%2Farchives%2F2009%2Fjuin09%2F2mardi%2FAubert_Mecanismes_resistance_Pseudomonas_Aerug.ppt&ei=vCSOU7a4HaiW0QWR7YDoBA&usg=AFQjCNHYA96i2wDQg3Y7R5dzt3thUjsig&sig2=lqu7S6sAozWpthVQ6zBYg&bvm=bv.68191837,bs.1,d.bGQ. Consulté le 03-04-2019.

Barbosa, Teresa M, et Levy S, 2000 - The Impact of Antibiotic Use on Resistance. Drug resistance updates. 3.303-311pp. disponible sur <https://pdfs.semanticscholar.org/f69e/59fcc838975c544946aff5a2dcd1ad51bb56.pdf>. Consulté le 05-04-2019.

Barry C, Brickman T, Hackstadt T, 1993 - Hc1-mediated effects on DNA structure : a potential regulator of chlamydial development. *Mol Microbiol*. 9.273–283pp.

Bastidas R et Valdivia R, 2016 - Emancipating *Chlamydia* : Advances in the Genetic Manipulation of a Recalcitrant Intracellular Pathogen . *Microbiol Mol Biol Rev* .80(2).411–427pp.

Berkhout, 1923 – *Candida albicans*. Disponible sur https://fr.wikipedia.org/wiki/Candida_albicans. Consulté le 08-05-2019.

Bi D, Jiang X, Sheng Z, Ngmenterebo D, Tai C, Wang M, *et al*, 2015 - Mapping the resistance-associated mobilome of a carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strain reveals insights into factors shaping these regions and facilitates generation of a “resistance-disarmed” model organism. *J. Antimicrob. Chemother*. 70.2770–2774pp.

Bienvault P, 2019 – Vidéo : Comment réduire notre consommation d'antibiotiques ? La croix. Disponible sur <https://www.la-croix.com/Sciences-et-ethique/Sante/VIDEO-Comment-reduire-notre-consommation-dantibiotiques>. Consulté le 24-05-2019.

Biliere C, 2016 – Les *Escherichia coli* potentiellement pathogènes dans l'environnement littoral : Cas des stec et des epec. Thes.,Doct.,Micro.,Université de Bretagne occidentale.France.

Blattner F, Plunkett G, Perna N, Glasner J, Mayhew G, Gregor J, Davis N, Kirkpatrick H, Goeden M, Rose D, Mau B, Shao Y, 1997 - The Complete Genome Sequence of *Escherichia coli* K-12. *Science*. 277(5331).1453-1462pp.

Boggard A et Stobberingh E, 2000 – Epidemiology of resistance to antibiotics. Links between animals and humans. 14(4).327-335pp. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10794955>. Consulté le 30-04-2019.

Bohbot J, 2007 – Vaginose bactérienne. Extrait des mises à jour en Gynécologie Médicale. Collège nationale des gynécologues et obstétriciens français. Paris France. 141-147pp.

Bousquet-Melou A, Ferran A, Toutain P, 2012 - Impact du schéma posologique sur la résistance. *Bull. GTV*. 64.29–36pp.

Brisse S, Duijkeren E, 2004 - Identification and antimicrobial susceptibility of 100 *Klebsiella* animal clinical isolates. *Veterinary Microbiology* 105.307-312pp.

Brisson L, 2018 - Apprivoisement de l'hôte et domestication de sa flore commensale : antibiorésistance des *E. coli* isolées des fèces d'animaux sauvages captifs et non captifs. Thèse. Doc. Vété. Camp. Lyon. France.

Brunham C, Shen C, Gill R, Heidelberg F, Blanc O, Hickey K, Peterson J, Utterback T, Berry K, Basse S, Linher K, Weidman J, Khouri H, Craven B, Bowman C, Dodson R, Gwinn M, Nelson W, DeBoy R, Kolonay J, McClarty G, Salzberg L, Eisen J, Fraser M, 2000 - Séquences génomiques de *Chlamydia trachomatis* MoPn et *Chlamydia pneumoniae* AR39. *Nucleic Acids Res*. 28(6).1397-406pp.

Buard E, 2013 - Dynamiques des interactions espèces - espace : mise en relation des pratiques de déplacement des populations d'herbivores et de l'évolution de l'occupation du sol dans le parc de Hwange (Zimbabwe). Thèse. Doct. Université Panthéon-Sorbonne.Paris.France.203 p.

Butler G, Rasmussen M, Lin M *et al*, 2009 - Evolution de la pathogénicité et de la reproduction sexuée dans huit génomes de *Candida*. *La nature*. 459(7247).657-662pp.

Cannon R, Lamping E, Holmes A, et al, 2007 - La pharmacorésistance au *Candida albicans* est une autre façon de faire face au stress. *Microbiologie*. 153(10).3211-3217pp. Disponible sur <https://mic.microbiologyresearch.org/content/journal/micro/10.1099/mic.0.2007/010405-0#tab2>. Consulté le 05-04-2019.

CDC, 2014 - Antibiotic Resistance Threats in the United States. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention.

Chatellet M, 2007 - Modalités d'utilisation des antibiotiques en élevage bovin. The. Méd. Vét. Maisons-Alfort. France.

Chu W, Magee B et Magee P, 1993 - Construction of an SfiI macrorestriction map of the *Candida albicans* genome. *J Bacteriol*. (175)20.6637-6651pp. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC206775/?page=3>. Consulté 02-04-2019.

Cole G, Seshan K, Phaneuf M et Lynn K, 1991 - Chlamyospore-like cells of *Candida albicans* in the gastrointestinal tract of infected, immunocompromised mice. *Can J Microbiol*. 37.637-646pp.

Collectif, 2008 - Résistance des micro-organismes aux agents antibactériens. Le Manuel Vétérinaire Merck. 3rd ed française, Edition d'Après. 2053–2054pp.

Cordonnier M, 2013 - Un nouveau mécanisme de résistance des bactéries. Pour la science. Disponible sur http://www.pourlascience.fr/ewb_pages/a/actu-un-nouveau-mecanisme-deresistance-des-bacteries-30948.php. Consulté le 21-04-2019.

Corne M, 2008 - Passez en revue les *Chlamydia* en tant que symbiotes chez les eucaryotes. .Annu. Rev. Microbiol. 62.31-113pp.

Coustès T, 2016 - Loi d'avenir agricole, réglementation du médicament vétérinaire et lutte contre l'antibiorésistance. Thèse. Doc. Vété. Ecole nationale d'Alfort. Paris. France.

D'costa V, King C, Kalan L, Morar M, Sung W, Schwarz C, *et al*, 2011 - Antibiotic resistance is ancient. Nature. 477.457–461pp.

Davison H, Low J, Woolhouse M, 2000 - What is antibiotic resistance and how can we measure it. Trends Microbiol. 8.554–559pp.

De Boever E, Clewell D, Fraser C, 2000 - *Enterococcus faecalis* conjugative plasmid pAM373: complete nucleotide sequence and genetic analyses of sex pheromone response. Mol Microbiol. 37(6).41-1327pp. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10998166>. Consulté le 24-05-2019.

Delalande Adeline, 2017- La vaginose bactérienne : facteurs de risques endogènes/exogènes et infection au papilloma virus associée. Thèse. Doc. Farma. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Dodgson A, Dodgson K, Pujol C, Pfaller M, Soll D, 2004 - La résistance à la flucytosine spécifique au clade est due à un seul changement de nucléotide dans le gène *FUR1* de *Candida albicans*. *Agents antimicrobiens et chimiothérapie*. (48)6.2223-2227pp. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC415630/>. Consulté le 05-04-2019.

Donati M, Di Francesco A, D'Antuono A, *et al*. 2009 - *Chlamydia trachomatis* serovar distribution and other concurrent sexually transmitted infections in heterosexual men with urethritis in Italy. Eur J Clin Microbiol Infect. 28.523–526pp.

Douida Y et Abdelhakem S, 2017 - Isolement et caractérisation des souches d'entérocoques multirésistants en clinique au niveau d'EPH Mohamed Chaabani. Mém. Mast. Micro. Université de Béjaia. Algérie.

Dunkel N, Liu T, Barker K, Homayouni R, Morschhäuser J, Rogers P, 2008 - Une mutation à gain de fonction du facteur de transcription *Upc2p* provoque la régulation à la hausse des gènes de biosynthèse de l'ergostérol et une résistance accrue au fluconazole dans un isolat clinique de *Candida albicans*. *Cellule eucaryote*. 7(7).1180-1190pp.

El Fertas-Aissani R, Messai Y, Alouache S, Bakour R, 2012 - Virulence profiles and antibiotic susceptibility patterns of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from different clinical specimens. PATBIO. 3048. 8p.

Elmoghazli R, 2018 – Profil microbiologique des infections vaginales. Thèse. Doct. Méd. Univer. Kaddi Ayad. Marrakech. Maroc. 120p.

El watan, 2017 – Le remboursement des antibiotiques coûte 10% de la facture globale de la CNAS. Disponible sur <https://www.elwatan.com/edition/actualite/le-remboursement-des-antibiotiques-coute-10-de-la-facture-globale-de-la-cnas-27-12-2017>. Consulté le 26-05-2019.

- Encyclopedia Britannica, 2009. Disponible sur <https://www.britannica.com/science/antibiotic-resistance/images-videos/media/1027479/129670>. Consulté le 22-04-2019.
- Enriquez B, 2007 - Les antibiotiques en médecine vétérinaire. Pharmacie et Toxicologie expérimentales et cliniques : notions générales sur les antibiotiques, les antibiotiques antibactériens, les antibiotiques antifongiques. Polycopié. Unité pédagogique de Pharmacie et Toxicologie. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort. France. 157p.
- Ferron A, 1994 - La résistance des bactéries aux antibiotiques, In Bactériologie Médicale. Chap76. Edi15. Paris. France. 12 p.
- Fleury M, 2018 - Antibiotiques : diminuer les prescriptions, le casse-tête des chercheurs. Pourquoi Docteur. Disponible sur <https://www.pourquoidocteur.fr/Articles/Question-d-actu/25668-Antibiotiques-tests-sanguins-inefficaces-reduire-prescriptions> . Consulté le 24-05-2019.
- Fonzi W, Irwin M, 1993 - Construction de souches isogéniques et cartographie génétique de *Candida albicans*. La génétique. 134(3).717–728pp.
- Fosseprez P, 2013 - Antibiothérapie en pratique de ville : Constat et réflexions sur le rôle du pharmacien d'officine dans la lutte contre l'antibiorésistance. Thèse. Doct. Pharm. Université de Lorraine. France. 135p.
- Fouts D, Tyler H, DeBoy R, Daugherty S, Ren Q, Badger J, *et al*, 2008 - Complete genome sequence of the N2-fixing broad host range endophyte *Klebsiella pneumoniae* 342 and virulence predictions verified in mice. PLoS Genet. 4(7). Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2453333/> . Consulté le 13-04-2019.
- French G, 2010 - The continuing crisis in antibiotic resistance. Antimicrob Agents. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21129629> . Consulté le 24-05-2019.
- Garrity G, Bell J et Lilburn T, 2004 - Taxonomic Outline of the Prokaryotes. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, Ed2. New York. USA. 1(399). Disponible sur http://141.150.157.80/bergeysoutline/online/bergeysoutline_5_2004.pdf. Consulté le 22-04-2019.
- Giguere S, Prescott J, Baggot J *et al*, 2007 - Antimicrobial therapy in veterinary medicine. Ed4. Blackwell Scientific Publications, Wiley-Blackwell, USA.
- Gillum A, Tsay E, Kirsch D, 1984 - Isolement du gène de *Candida albicans* pour l'orotidine-5'-phosphate décarboxylase par complémentation de mutations de *S. cerevisiae* *ura3* et *E. coli* *pyrF*. *Génétique moléculaire et générale*. 198(1).179-182pp.
- Graser Y, Volovsek M, Arrington J, Schonian G, Presber W, Mitchell T et Vilgalys R, 1996 - Molecular markers reveal that population structure of the human pathogen *Candida albicans* exhibits both clonality and recombination. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 93(22)12473-12477pp. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC38016/>. Consulté le 02-04-2019.
- Greub G. 2010 - International Committee on Systematics of Prokaryotes. Subcommittee on the taxonomy of the Chlamydiae : minutes of the inaugural closed meeting, Little Rock, AR, USA. Syst Evol Microbiol. 60(11).2691–2693pp. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21048221>. Consulté le 12-05-2019.
- Guerin-Faubleee V, 2010 - Les mécanismes de résistance des bactéries aux antibiotiques. Recueil des journées nationales. 37-50pp.
- Guilherme P, Araújo G, Walter M, Brigido M, Almeida N, 2019 – Live Neighbor-Joining. BMC Bioinformatics. 19(172). Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5956842/>. Consulté le 08-06-2019.

- Hammerschlag M, 2003 - Advances in the management of *Chlamydia pneumoniae* infections. *Expert Rev Anti-Infect Ther.* (1)493–503pp.
- Hammerum A et Heuer O, 2009 - Human Health Hazards from Antimicrobial-Resistant *Escherichia coli* of Animal Origin. *Clinical Infectious Diseases.* 48(7)916–921pp. Disponible sur <https://academic.oup.com/cid/article/48/7/916/325927>. Consulté le 24-05-2019.
- Harris S, Clarke I, Seth-Smith H, Solomon A, Cutcliffe L, Marsh P, Skilton R, Holland M, Mabey D, Peeling R, Lewis D, Spratt B, Unemo M, Persson K, Bjartling C, Brunham R, Vries H, Morre S, Speksnijder A, Bebear C, Clerc M, Barbeyrac B, Parkhill J, Thomson N, 2012 - Whole-genome analysis of diverse *Chlamydia trachomatis* strains identifies phylogenetic relationships masked by current clinical typing. *Nat Genet.* 44(4)413–419pp. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3378690/>. Consulté le 10-04-2019.
- Herve R, 2015 - Abus d'antibiotiques : et les pires pays sont.... *Sciences et Avenir.* Disponible sur https://www.sciencesetavenir.fr/sante/antibiotiques-la-france-est-un-tres-mauvais-eleve_28035 Consulté le 21-04-2019.
- Hidron A, Edwards J, Patel J, Horan T, Sievert D, Pollock D, Fridkin S and National Healthcare Safety Network Team and Participating National Healthcare Safety Network Facilities, 2008 - Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Annual Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention. *Infection Control and Hospital Epidemiology.* 29(11). 996-1011pp. Disponible sur <https://www.cambridge.org/core/journals/infection-control-and-hospital-epidemiology/article/antimicrobialresistant-pathogens-associated-with-healthcareassociated-infections-annual-summary-of-data-reported-to-the-national-healthcare-safety-network-at-the-centers-for-disease-control-and-prevention-20062007/E0D85737B3C8D0AAE376156187AC75E7> . Consulté le 24-05-2019.
- Hof N, 2013 - Qu'est-ce que la bioinformatique ?. *RTS Découverte.* Institut suisse de bioinformatique. Disponible sur <https://www.rts.ch/decouverte/sciences-et-environnement/4637771-qu-est-ce-que-la-bioinformatique-.html> . Consulté le 09/05/2019.
- Hogan R, Mathews S, Mukhopadhyay S, Summersgill J, Timms P, 2004 Chlamydial persistence: beyond the biphasic paradigm. *Infect Immun.* 72(4).1843–1855pp. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15039303>. Consulté le 02-04-2019.
- Holt K, Wertheim H, Zadoks R, Baker S, Whitehouse C, Dance D, *et al*, 2015 - Genomic analysis of diversity, population structure, virulence, and antimicrobial resistance in *Klebsiella pneumoniae*, an urgent threat to public health. *Proc. Natl. Acad. Sci U S A.* 112(27).3574–3581pp. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26100894>. Consulté le 22-04-2019.
- Hunault G et Jaspard E, 2010 - LEAPdb: a database for the late embryogenesis abundant proteins. *BMC Genomics* 11. 221. Disponible sur <http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/BIOINFORMATIQUE/7ModuleBioInfoJMGE/6BasesDonnees/1BasesDonnees.htm#Hautpage>. Consulté le 09-05-2019.
- Hybiske K, Stephens R, 2007 - Mechanisms of host cell exit by the intracellular bacterium *Chlamydia*. *Proc. Natl. Acad. Sci U S A.* 104(27).11430–11435pp. Disponible sur <https://www.pnas.org/content/104/27/11430>. Consulté le 15-05-2019.
- Inglis D, Arnaud M, Binkley J, *et al*, 2012 - La base de données du génome de *Candida* comprend plusieurs espèces de *Candida* : des outils de recherche et d'analyse multispécifiques avec des informations sur les gènes et les protéines organisées pour *Candida albicans* et *Candida glabrata*. *Recherche sur les acides nucléiques.* 40.667–674pp. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3245171/>. Consulté le 02-04-2019.

INRA-France, 2014 - Antimicrobial resistance. Disponible sur https://www.scoopnest.com/fr/user/Inra_France/836606264377503744-p-ltoutain-si-on-ne-fait-rien-l-antibioresistance-sera-la-1e-cause-de-mortalite-ds-le-monde-10-millions-de-morts-en-2050. Consulté le 21-04-2019.

Jaspard E et Hunault G, 2016 - sHSPdb: a database for the analysis of small Heat Shock Proteins. BMC Plant Biol. 16, 135. Disponible sur <http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/BIOINFORMATIQUE/7ModuleBioInfoJMGE/6BasesDonnees/1BasesDonnees.htm#Hautpage>. Consulté le 09-05-2019.

Joly B et Reynaud A, 2002 - Entérobactéries. Systématique et méthodes de diagnostic. 79-83pp. Disponible sur fac.umc.edu.dz/snv/faculte/biblio/mmf/2015/62-2015.pdf. Consulté le 14-03-2019.

Kabir A, Hussain M et Zulfiqar A, 2012 - *Candida albicans* : Un organisme modèle pour étudier les agents pathogènes fongiques. Microbiol ISRN. 538694. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3671685/> . Consulté le 02-04-2019.

Keren I, Shah D, Spoerin A, *et al*, 2004 - Specialized Persister Cells and the Mechanism of Multidrug Tolerance in *Escherichia coli*. Journal of Bacteriology. 186(24).8172-8180pp. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15576765>. Consulté le 02-05-2019.

Kon K, 2017 – Banque d'image. 123RF. Disponible sur https://fr.123rf.com/profile_drmicrobe.

Koulikoff F, 2018 - Résistance aux antibiotiques. Inserm. Disponible sur <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/resistance-antibiotiques>. Consulté le 04-04-2019.

Kumar S, Stecher G, Li M, Knyaz C et Tamura k, 2018 - MEGA X: Analyse de génétique évolutive moléculaire sur différentes plates-formes informatiques. Mol Biol Evol. 35(6).1547-1549pp. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5967553/> . Consulté le 09-06-2019.

Kumar S, Stecher G, Tamura K, 2016 - MEGA7 : Molecular Evolutionary Genetics Analysis Version 7.0 for Bigger Datasets. Mol Biol Evol. 33(7).1870-1874pp. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27004904>. Consulté le 09-06-2019.

Ledieu M, 2017 - Antibiotiques : mal utilisés contre les champignons, ils renforcent la résistance des bactéries. Top Santé. Disponible sur <https://www.topsante.com/medecine/medicaments/grandes-familles-de-medicaments/antibiotiques-mal-utilises-contre-les-champignons-ils-renforcent-la-resistance-d-615166>. Consulté le 21-04-2019.

Lewis K, 2001 - Riddle of Biofilm Resistance. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 45(4).999-1007pp. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11257008>. Consulté le 01-05-2019.

Lin J, Donegan S, Heeren T *et al*, 1998 - Transmission of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* among men with urethritis and their female sex partners. J Infect Dis. 178(6).1707–1712pp. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9815223>. Consulté le 12-04-2019.

Lindmeier C, 2017 - De nouvelles données révèlent l'existence de niveaux élevés de résistance aux antibiotiques dans le monde, Département de la Communication, OMS. Disponible sur <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2018/antibiotic-resistance-found/fr/>. Consulté le 21-04-2019.

Lipman D, Pearson W, 2019 – Fasta (format de fichier). Disponible sur -- [https://fr.wikipedia.org/wiki/FASTA_\(format_de_fichier\)](https://fr.wikipedia.org/wiki/FASTA_(format_de_fichier)). Consulté le 07-05-2019.

Magill S, Edwards J, Bamberg W, Beldavs Z, Dumyati G, Kainer M *et al*, 2014 - Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N. Engl. J. Med.* 370(13).1198–1208pp. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24670166>. Consulté le 29-03-2019.

Magiorakos A, Srinivasan A, Carey R *et al*, 2012 - Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria : an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin. Microbiol. Infect.* 18(3)268–281pp. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21793988>. Consulté le 26-03-2019.

Mai Huong L, 2014 - The factors affecting effectiveness of treatment in phages therapy. *Frontiers in Microbiology.* 5(51). Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3927074/>. Consulté le 22-04-2019.

Mangin L, 2016 - Antibiotiques et résistances : enquête sur les connaissances et les comportements du grand public. Thèse. Doct. Pharmacie. Université de Lorraine. France. 95p.

Manzoor A, Ovas A, Parveez G, Wani M, Athar A, 2018 - Heterocyclic Schiff base transition metal complexes in antimicrobial and anticancer chemotherapy. *Medchemcomm.* 9(3).409-436pp.

Maris S, 2016 – Caractérisation de souches d'*Escherichia coli* pathogènes urinaires provenant de Guadeloupe : Portrait de la diversité des facteurs de virulence présents. Mém. Mait. Micro. Université du Québec. Canada.

Matheus S, Sampaio A, Marielen S, Menck-Costa M, Koga V, Kobayashi R, Rocha L, 2019 - Genotypic and phenotypic profiles of virulence factors and antimicrobial resistance of *Proteus mirabilis* isolated from chicken carcasses : potential zoonotic risk , *Brazilian Journal of Microbiology*,

Mathilde C, 2016 - Identification et caractérisation d'un nouvel effecteur précoce de *Chlamydia trachomatis*, The. Doct. Micro. Unive.Pierre et Marie Curie. France.

Matthews S, Lancaster J, 2011- Urinary tract infections in the elderly population. *Am J Geriatr Pharmacother.* (9).286–309pp.

Maurin M, 2013 - Résistances aux antibiotiques. Polycopié. Disponible sur : http://umvf.cerimes.fr/media/ressWikinu/p2d1/maurin_max_3a_p02/index.htm. Consulté le 13-03-2019.

Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé, 2011 - Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. Disponible sur http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_antibiotiques_2011-2016_DEFINITIF.pdf. Consulté le 01-05-2019.

Morschhäuser J, 2010 - Régulation de la multirésistance aux champignons pathogènes. *Génétique fongique et biologie.* 47(2).94-106pp.

Moulder J, 1991 - Interaction of chlamydiae and host cells in vitro. *Microbiol Rev.* (55).143–190pp.

Muylaert A, Mainil J, 2012 - Résistances bactériennes aux antibiotiques : les mécanismes et leur « contagiosité ». 156(2).109-123pp. Disponible sur http://www.facmv.ulg.ac.be/amv/articles/2012_156_2_04.pdf. Consulté le 21-04-2019.

Naglik J, Challacombe S, Hube B, 2003 - *Candida albicans* ont sécrété des aspartyl protéinases dans la virulence et la pathogénèse. *Revue de microbiologie et de biologie moléculaire.* 67(3).400-428pp.

Neely A, Holder I, 1999 - Antimicrobial resistance. *Burns* 25(1).17–24pp. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10090379>. Consulté le 22-03-2019.

Newman L, Moran J, Workowski K, 2007 - Update on the management of gonorrhea in adults in the United States. *Clin Infect Dis.* 44(3).84–101pp. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17342672>. Consulté le 14-05-2019.

- OMS, 2014 - Rapport mondial de l'OMS sur la résistance aux antimicrobiens. Disponible sur <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/fr/>. Consulté le 25-03-2019.
- Ooreka Santé, 2019 – Enterococcus faecalis : Symptomes et traitements. Disponible sur <https://digestion.ooreka.fr/astuce/voir/509133/enterococcus-faecalis>. Consulté le 24-05-2019.
- Papazafiropoulou A, Daniil I, Sotiropoulos A, Balampani E, Kokolaki A, Bousboulas S, Konstantopoulou S, Skliros E, Petropoulou D, Pappas S, 2010 - Prevalence of asymptomatic bacteriuria in type 2 diabetic subjects with and without microalbuminuria. BMC Res Notes. 3(169). Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2894846/>. Consulté le 06-03-2019.
- Parlement du Canada, 2008 - La résistance aux antibiotiques. Disponible sur <http://www.parl.gc.ca/content/lop/researchpublications/prb9910-f.pdf>. Consulté le 09-04-2019.
- Peipert J, 2003 - Examiner la pratique clinique. Infections génitales à Chlamydia. Engl J Med. 349(25).2424-2430pp.
- Pennable T, 2019 – Le risque d'une ère post-antibiotique. L'actualité infirmière. Disponible sur <https://www.espaceinfirmier.fr/actualites/190522-le-risque-d-une-ere-post-antibiotiques.htm>. Consulté le 24-05-2019.
- Perrot V, 1998 - Une évolution sans doute réversible. La Recherche 314.68–69pp.
- Philippon A, 2010 - Résistance des bactéries aux antibiotiques. Cours de la Faculté Médecine de Paris Descartes. Disponible sur <http://cstvn.free.fr/Downloads/Philippon1.pdf>. Consulté le 13-05-2019.
- Podschn R, Ullmann U, 1998 - *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. Clin. Microbiol. Rev. 11(4).589–603pp. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9767057>. Consulté le 23-04-2019.
- Puyt J, 1996 - Bases bactériologiques de l'antibiothérapie, in : Antibiothérapie Vétérinaire. Quel Avenir ? 9–21pp.
- Quentin R, 2006 – Ecologie bactérienne vaginale : nature, exploration et prise en charge des déséquilibres. Extrait des mises à jour en Gynécologie et obstétrique. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Paris. France. 5-18pp.
- Rebekah M et Bachman M, 2018 - Colonization, Infection, and the Accessory Genome of *Klebsiella pneumoniae*. Front cell Infect Microbiol. 8(4). Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5786545/>. Consulté le 16-03-2019.
- Royal S, Vallaud-Belkacem N, Touraine M et Mandon T, 2016 – Maitrise de l'antibiorésistance : lancement du programme interministériel. 2p. Disponible sur https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/16_11_17_-_cp_antibioresistance.pdf. Consulté le 19-09-2019.
- Ruhnke M et Maschmeyer G, 2002 - La gestion des mycoses chez les patients atteints de maladie hématologique et de cancer - revue de la littérature. Revue européenne de recherche médicale. 7(5).227-235pp.
- Saib R et Habibatni I, 2014 – Analyses bioinformatique et phylogénétique des gènes nod et nif de *Rhizobium sp.* Mast. Microbio. Unive. Constantine 1. Algérie.
- Schleifer K, Kilpper-Balz R, 1984 - Transfer of *Streptococcus faecalis* and *Streptococcus faecium* to the genus *Enterococcus* nom. rev. as *Enterococcus faecalis* comb. nov. and *Enterococcus faecium* comb. nov. Int. J. Sys. Bacteriol. 34(1).31–34pp. Disponible sur <https://www.microbiologyresearch.org/docserver/fulltext/ijsem/34/1/ijjs-34-1-31.pdf?expires=1560522030&id=id&accname=guest&checksum=9A2B31721CBA2AED072D8BAEB052585C>. Consulté le 06-05-2019.

Shaito N et Nei M, 1987 - The neighbor-joining method : a new method for reconstructing phylogenetic trees. Mol Biol Evol. 4(4).406-425pp. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3447015> Consulté le 08-06-2019. Consulté le 08-06-2019.

Smith J, Lewin C, 1993 - Mechanisms of antimicrobial resistance and implication for epidemiology. Vet. Microbiol. 35(3-4).233–242pp. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8212509>. Consulté le 01-04-2019.

Sobel J, 1997 - Vaginite. New England Journal of Medicine. 337(26).1896-1903pp. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9407158>. Consulté le 09-05-2019.

Sobel J, Faro S, Force R, Foxman B, Ledger J, Nyirjesy P, Reed B et Summers P. 1998 - Vulvovaginal candidiasis: Epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. 178(2).203-211pp. Disponible sur [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(98\)80001-X/abstract](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(98)80001-X/abstract). Consulté le 19-06-2019.

Soll D, Staebell M, Langtimm C, Pfaller M, Hicks J, 1988 - Rao TVG. Multiple *Candida* strains in the course of a single systemic infection. Journal of Clinical Microbiology. 26(8).1448–1459pp. Disponible sur <https://jcm.asm.org/content/jcm/26/8/1448.full.pdf>. Consulté le 15-03-2019.

Soukhal A, 2018 – Hôpitaux : chaque année, 15% des patients en Algérie contracte des infections nosocomiales. Huffpost. Disponible sur https://www.huffpostmaghreb.com/entry/hopitaux-15-des-patients-contractent-des-infections-nosocomiales-chaque-annee_mg_5baa1b87e4b0181540e05f36. Consulté le 19-06-2019.

Srinivasan V, Vaidyanathan V, Mondal A, Rajamohan G, 2012 - Role of the Two Component Signal Transduction System CpxAR in Conferring Cefepime and Chloramphenicol Resistance in *Klebsiella pneumoniae* NTUH-K2044. PLoS One. 7(4). Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22496764>. Consulté le 24-03-2019.

Stamm L, 2010 - Global challenge of antibiotic-resistant *Treponema pallidum*. Antimicrob Agents Chemother. 54(2).583–589pp. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19805553>. Consulté le 02-04-2019.

Stamm W, Guinan M, Johnson C, *et al*, 1984 - Effect of treatment regimens for *Neisseria gonorrhoeae* on simultaneous infection with *Chlamydia trachomatis*. N Engl J Med. 310(9).545–549pp. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6363935>. Consulté le 22-03-2019.

Stephens R, Kalman S, Lammel C, Fan J, Marathe R, Aravind L, Mitchell W, Olinger L, Tatusov R, Zhao Q, Koonin E et Davis RW, 1998 - Genome sequence of an obligate intracellular pathogen of humans: *Chlamydia trachomatis*. Science. 282(5389).754–759pp. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9784136>. Consulté le 13-05-2019.

Stucki K, Nendaz M, Harbarth S, 2014 - Infections à Entérocoques : du plus simple au plus complexe... Rev,Med,Suisse. (446).1918-1923pp. Disponible sur <https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-446/Infections-a-enterocoques-du-plus-simple-au-plus-complexe>. Consulté le 24-05-2019.

Sullivan N, Septer A, Champs A, Wenren L, Gibbs K, 2013 - The Complete Genome Sequence of *Proteus mirabilis* Strain BB2000 Reveals Differences from the *P. mirabilis* Reference Strain. Genome Announc. 1(5). Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24009111>. Consulté le 20-03-2019.

Tenaillon O, Skurnik D, Picard B, Denamur E, 2010 - The population genetics of commensal *Escherichia coli*. Nature Reviews Microbiology. 8(3)207-217pp. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20157339>. Consulté le 25-03-2019.

Teng L, Hsueh P, Wang Y, Lin H, Luh K, Ho S, 2001 - Determination of *Enterococcus faecalis* *groESL* Full-Length Sequence and Application for Species Identification. J Clin Microbiol. 39(9).3326–3331pp. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC88339/>. Consulté le 24-05-2019.

The NCBI Handbook 2nd edition, 2018. NLM Citation : The NCBI Handbook [Internet]. 2nd edition. Bethesda (MD) : National Center for Biotechnology Information (US), 2013. (3)475p.

Toutain P, 2014, mortalité attendue en 2050 par l'antibiorésistance. Review on antimicrobial resistance. Disponible sur : www.scoopnest_France/836606264377503744-p-ltoutain. Consulté le 09-05-2019.

Van D, Stobberingh E, 2000 - Epidemiology of resistance to antibiotics. Links between animals and humans. Int J Antimicrob Agents. 14(4).327-335pp. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10794955>. Consulté le 26-04-2019.

Van E, Semenov A, Costa R, Trevor J, 2011 - Survival of *Escherichia coli* in the environment : fundamental and public health aspects. *The ISME Journal*. 5(2).173–183pp. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20574458>. Consulté le 31-03-2019.

Vandaele E, 2012 - Le lien entre l'usage d'antibiotiques et l'antibiorésistance est-il établi ?. Le point vétérinaire. (331).8–9pp. Disponible sur <https://www.lepointveterinaire.fr/publications/le-point-veterinaire/article-canin/n-331/le-lien-entre-l-usage-d-antibiotiques-et-l-antibioresistance-est-il-etabli.html>. Consulté le 02-04-2019.

Vincent R, 2019 – Antifongiques : Les points essentiels. Site du collège national de pharmacologie médicale. Disponible sur <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/category/antifongiques>. Consulté le 17-05-2019.

Walsh C, 2000 - Molecular Mechanisms That Confer Antibacterial Drug Resistance. *Nature*. 406(6797).775-781pp. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10963607>. Consulté le 05-05-2019.

Ward M, Ridgway G, Collier L, Balows A, Sussman A, 1999 - Chlamydia. *Microbiologie de Topley et Wilsons et infection microbienne*. Edition 9. New York. Oxford University. USA. Press Inc. 1331-1313pp.

Wikipédia, 2015. Disponible sur https://fr.wikipedia.org/wiki/Unweighted_pair_group_method_with_arithmetic_mean#cite_ref-1 Consulté le 08-06-2019.

Williams F, Schwarzhoff R, 1978 - Nature of the swarming phenomenon in *Proteus*. *Annu. Rev. Microbiol.* (32)101–122pp. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/360961>. Consulté le 30-04-2019.

Wittebole X, Roock S, Opal S, 2014 - A historical overview of bacteriophage therapy as an alternative to antibiotics for the treatment of bacterial pathogens. *Virulence*. 5(1).226-235pp. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23973944>. Consulté le 13-03-2019.

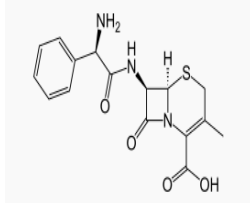
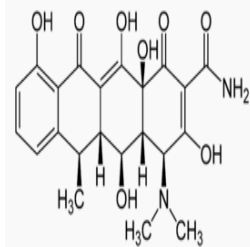
Yoneda N, Fujimoto Y, Uno M, *et al*, 2004 - Annual changes in drug sensitivity of gonococci derived from urethritis in men. *Jpn J Chemother*. 52(1).31–34pp.

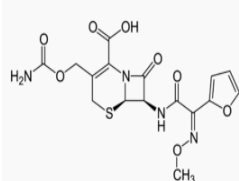
Ziai S, 2014 - La résistance bactérienne aux antibiotiques : Apparition et strategies de lutte. Thès. Doct. Pharmacie. Université de Limoges.France.146p.

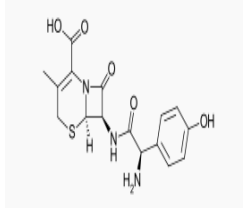
Annexes

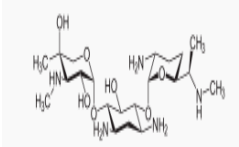
Annexe I

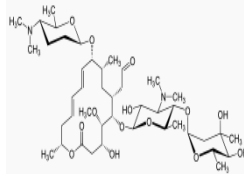
Composition des antibiotiques les plus consommés

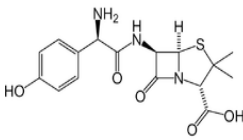
Antibiotiques	Définitions	Compositions	Principes actifs	Molécules biochimiques	Mécanismes d'action	Excipients
Lexin : Céfaléxine	<p>La céfaléxine est un antibiotique qui appartient à la famille des médicaments appelés <i>céphalosporines</i>. On l'utilise pour traiter certains types d'infections bactériennes. On utilise la céfaléxine le plus couramment pour traiter certaines infections de la gorge, de la peau, de l'oreille, de la vessie, des voies vaginales, des voies respiratoires et des os. Elle agit en tuant les bactéries responsables de l'infection. IL est disponible sous divers noms de marque ou sous différentes présentations.</p> <p>Il est offert sous forme de comprimé dosé à 500mg jusqu'à 1g, ou sous forme injectable à 1g.</p>	<p>La céfaléxine est un antibiotique antibactérien de la famille des β-lactamines du groupe des céphalosporines de première génération.</p>	Céfaléxine	<p style="text-align: center;">Céfaléxine</p> 	<p>Toutes les céphalosporines (antibiotiques β-lactamines) inhibent la production de la paroi cellulaire et sont des inhibiteurs sélectifs de la synthèse de peptidoglycane. L'étape initiale consiste en la fixation de celle-ci à des récepteurs cellulaires appelés « protéines liant la pénicilline ». Une fois qu'un antibiotique β-lactamine s'est lié à ces récepteurs, la réaction de transpeptidation est inhibée et la synthèse des peptidoglycane est bloquée. Il en résulte une lyse bactérienne.</p>	<p>Cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, povidone, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium et film de pellicule blanc.</p>
Vibramycine	<p>Elles procèdent à la fois de l'activité antibactérienne et des propriétés pharmacocinétiques de la doxycycline. Indications tenant compte à la fois de la</p>	<p>La doxycycline (DCI) est une molécule de la famille des cyclines utilisée comme médicament antibiotique. C'est une tétracycline semi-</p>	Doxycycline	<p style="text-align: center;">Doxycycline</p> 		<p>Magnésium stéarate (E572), Silice (E551) colloïdale anhydre, Cellulose microcristalline (E460), Cellulose</p>

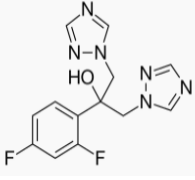
	<p>situation de cet antibiotique dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles et des connaissances actualisées sur la résistance des espèces bactériennes. Elles sont limitées aux infections suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - brucellose, pasteurelloses, infections pulmonaires, génito-urinaires et ophtalmiques à <i>Chlamydiae</i>, infections pulmonaires, génito-urinaires à mycoplasmes, rickettsioses, <i>Coxiella burnetii</i> (fièvre Q), gonococcie. 	<p>synthétique développée au début des années 1960 par Pfizer Inc, et commercialisée sous le nom vibramycine.</p>				<p>microcristalline (E460) déshydratée.</p>
Zinnat	<p>Il est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte et chez l'enfant, y compris chez le nouveau-né (dès la naissance) (voir rubriques <i>Mises en garde et précautions d'emploi</i> et <i>Propriétés pharmacodynamiques</i>). Pneumonie communautaire acquise Exacerbations aiguës de bronchite chronique Infections compliquées des voies urinaires, y compris pyélonéphrite</p>	<p>La céfuroxime est un antibiotique de la seconde génération des céphalosporines.</p>	Céfuroxime	<p>Céfuroxime</p>  <p>The image shows the chemical structure of Cefuroxime, a second-generation cephalosporin. It features a central beta-lactam ring fused to a five-membered dihydrothiazolidine ring. The dihydrothiazolidine ring has a methyl group at the 4-position and a furfuryl group at the 5-position. The beta-lactam ring has a carboxylic acid group at the 3-position and a side chain at the 2-position consisting of a methylene group, an oxygen atom, and a primary amide group.</p>	<p>Il inhibe la PLP, enzyme permettant la synthèse du peptidoglycane bactérien.</p>	

	<p>Infections des tissus mous : cellulite, érysipèle et infections des plaies</p> <p>Infections intra-abdominales (voir rubrique <i>Mises en garde et précautions d'emploi</i>)</p> <p>Prévention des infections en chirurgie gastro-intestinale (y compris oesophagienne), orthopédique, cardiovasculaire et gynécologique (y compris césarienne).</p>					
Cédrox	<p>Ils procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques du céfadroxil. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu le médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles. Elles sont limitées aux infections dues aux germes sensibles lorsque ces infections autorisent une antibiothérapie orale et à l'exclusion des localisations méningées, notamment : Angine, otite, bronchite aiguë, exacerbation de bronchite chronique,</p>	<p>C'est une molécule antibiotique bêta-lactamine de la classe des céphalosporines</p>	Céfadr oxil	<p>Céfadr oxil</p>  <p>The image shows the chemical structure of Cefadroxil, a first-generation cephalosporin. It features a six-membered beta-lactam ring fused to a five-membered thiazolidine ring. A methyl group is attached to the 2-position of the thiazolidine ring. The 3-position of the thiazolidine ring is substituted with a side chain containing a carboxylic acid group and a 4-hydroxyphenylamino group.</p>	<p>Il inhibe la PLP, enzyme permettant la synthèse du peptidoglycane bactérien</p>	<p>Noyau : Silice (E551) colloïdale anhydre, Sodium laurylsulfate (E487), Magnésium stéarate (E572), Macrogol 6000, Croscopolone (E1202), Povidone (E1201), Talc (E553b), Cellulose microcristalline (E460), Pelliculage : Talc (E553b), Titane dioxyde (E171), Hypromellose (E464).</p>

	infection urinaire non compliquée exceptée les prostatites et pyélonéphrites.					
Gentamicine	<p>Ils procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la gentamicine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu le médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens disponibles. Elles sont limitées :</p> <ul style="list-style-type: none"> -aux infections à bacilles Gram négatif définis comme sensibles, notamment dans leurs manifestations rénales et urologiques. <p>l'association de la gentamicine avec un autre antibiotique pourra être justifiée dans certaines infections à germes sensibles en se basant sur les données bactériologiques, en particulier dans leurs manifestation :</p> <p>Infection urologique à bacilles Gram -, infection rénale à bacilles Gram -, infection rénale, infection urologique, infection génitale,</p>	C'est un antibiotique de la famille des aminoglycosides utilisé pour traiter divers types d'infections bactériennes, en particulier celles provoquées par des bactéries à Gram négatif.	Gentamicine	<p>Gentamicine</p> 	Il agit en se liant à l'ARN ribosomique au site A du ribosome bactérien, qui est le site de décodage des codons de l'ARN messager. La fixation de la gentamicine augmente fortement le taux d'erreur de lecture par le ribosome, provoquant la synthèse de protéines anormales, dont l'accumulation est létale pour la cellule.	Parahydroxybenzoate de méthyle (E218), Parahydroxybenzoate de propyle (E216), Sodium métabisulfite (E223) Edétate disodique (E385), Eau pour préparations injectables .

	<p>infection septicémique, Infection endocarditique, infection méningée, infection respiratoire, infection articulaire, infection cutanée, staphylococcie maligne de la face, prophylaxie d'infection en chirurgie urologique, prophylaxie d'infection en chirurgie carcinologique ORL, prophylaxie d'infection post-opératoire en chirurgie digestive sous-mésocolique, prophylaxie d'infection en chirurgie gynécologique.</p>					
Rovamycine	<p>Ils procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la spiramycine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu le médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles. Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles :</p> <p>Infections cutanées :</p> <p>bénignes :</p>	<p>C'est un antibiotique et un antibactérien, de la classe des macrolides, composée d'un cycle central à 16 atomes. Elle est produite par la bactérie <i>Streptomyces ambofaciens</i> (actinomycètes).</p>	Spiramycine	<p>Spiramycine</p> 	<p>Il inhibe la synthèse protéique bactérienne par fixation au ribosome bactérien</p>	<p>Silice (E551) colloïdale anhydre, Magnésium stéarate (E572), Amidon de maïs gélifiable, Hydroxypropylcellulose (E463), Carboxyméthylcellulose sodique (E466) réticulé, Cellulose microcristalline (E460), Pellucilage : Méthylhydroxypropylcellulose (E464), Polyoxyéthyl</p>

	<p>impétigo, impétiginisation des dermatoses, ecthyma, dermohypodermite infectieuse (en particulier, érysipèle), érythrasma.</p> <p>Infections stomatologiques. Infections génitales non gonococciques. Chimio prophylaxie des rechutes du RAA en cas d'allergie aux bêta-lactamines. Toxoplasmose de la femme enceinte. Prophylaxie des méningites à méningocoque en cas de contre-indication à la rifampicine</p>					<p>èneglycol 6000, Titane dioxyde (E171)</p>
<p>Amoxil / Clamoxyl</p>	<p>Il est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte et l'enfant. Pathologies pour lesquelles ce médicament peut être prescrit : Sinusite bactérienne aiguë, Otite moyenne aiguë, Angine à streptocoque A bêta-hémolytique, Pharyngite à streptocoque, Exacerbation aiguë de bronchite chronique, Pneumonie communautaire, Cystite, Bactériurie au cours de la grossesse, Pyélonéphrite aiguë, Fièvre typhoïde, Fièvre</p>	<p>C'est un antibiotique β-lactamine bactéricide de la famille des aminopénicillines indiqué dans le traitement des infections bactériennes à germes sensibles. L'amoxicilline est l'antibiotique le plus couramment utilisé, notamment chez les enfants, car elle présente une bonne absorption par voie orale, un spectre d'action antimicrobien large et un coût faible. Il est produit par culture des champignons de l'espèce <i>Penicill</i></p>	<p>Amoxicilline</p>	<p>Amoxicilline</p>  <p>The image shows the chemical structure of Amoxicilline, a penicillin derivative. It features a central beta-lactam ring fused to a five-membered thiazolidine ring. A side chain is attached to the beta-lactam ring, consisting of a methylene group linked to a para-hydroxyphenyl ring. The thiazolidine ring has a methyl group and a carboxylic acid group attached to it.</p>	<p>Principalement, l'amoxicilline interrompt le processus de transpeptidation qui lie les peptidoglycannes de la paroi bactérienne. Les bêta-lactamines se lient et inactivent des cibles enzymatiques situées sur la paroi interne de la membrane bactérienne : les protéines de liaison des pénicillines, transpeptidases, carboxypeptidases, endopeptidases. L'inactivation des protéines BBP, A, 1BS, 2 et 3</p>	<p>Contenu de la gélule : Magnésium stéarate (E572), Enveloppe de la gélule : Gélatine, Erythrosine (E127), Titane dioxyde (E171), Indigotine (E132), Fer oxyde (E172) jaune, Encres d'impression : Gommelaques (E904), Titane dioxyde (E171)</p>

	paratyphoïde, Abscess dentaire, Infection articulaire, Eradication d' <i>Helicobacter pylori</i> en cas d'ulcère gastroduodéal, Maladie de Lyme, Prophylaxie de l'endocardite bactérienne.	<i>ium chrysogenum</i>			provoque la mort cellulaire. Les bêta-lactamines inactivent également des inhibiteurs endogènes des autolysines bactériennes.	
Diflucan : Antifongique	C'est un médicament antifongique utilisé dans le traitement des infections vaginales à levures causées par la levure appelée <i>Candida</i> . Il agit en freinant la croissance de <i>Candida</i> . Il commence généralement à agir dans la journée qui suit, mais il peut s'écouler 3 jours avant d'observer une amélioration des symptômes et jusqu'à 7 jours pour qu'ils disparaissent.		Fluconazole	<p style="text-align: center;">Fluconazole</p> 	Le fluconazole (DCI) est un médicament antifongique systémique, apparenté à la famille des imidazolés indiqué dans le traitement des candidoses cutanéomuqueuses et dans les mycoses liées au SIDA.	

Annexe II

Les gènes qui codent pour l'antibiorésistance chez les espèces étudiées, avec leurs localisations, leurs cartes génétiques et leurs séquences nucléotidiques.

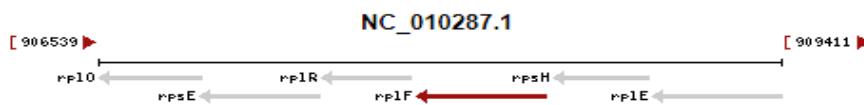
I-Chlamydia trachomatis

Parmi les gènes étudiés chez cette espèce nous avons les gènes de résistances aux antibiotiques tels que rpIF et CAMP :

rpIF : 50S ribosomal protein L6 [*Chlamydia trachomatis* 434/Bu]

Il se localise dans le locus CTL0776 dans la séquence génomique de 907871 à 908422 dont son code d'accèsion de Genbank NC_010287.1.

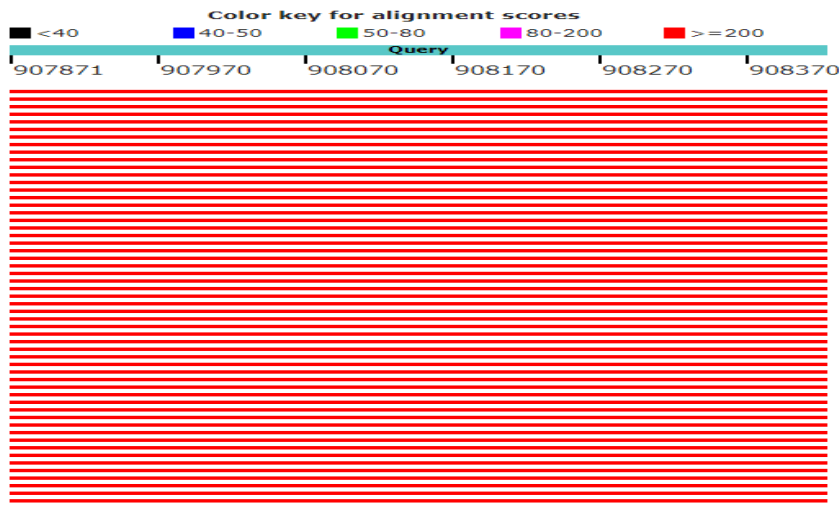
-La carte génétique :



Sa séquence nucléotidique en format FASTA est la suivante :

```
>NC_010287.1:c908422-907871 Chlamydia trachomatis 434/Bu chromosome, complete genome
ATGTCTCGTAAAGCTCGAGACCCTATTGTGCTTCCTCAAGGCGTAGAGGTCTCTATTCAAATGATGAAA
TCTCAGTAAAAGGTCCTAAAGGGTCTTTGACGCAGGTATTGGCTAAAGAAGTTGAGATTGCCGTTAAAGG
TAATGAGGTGTTTGTGCTCCTGCGGCTCACGTTGTAGACAGACCTGGTCGTATGCAAGGGCTTTATTGG
GCCTTAATAGCAAATATGGTCAAAGGTGTCCATACTGGATTTGAGAAGCGTTTAGAAATGATCGGAGTCG
GCTTCAGAGCTGCAGTACAAGGGTCCCTTGTAGATCTGTCAATAGGGGTTTCTCACCCCTACAAAAATGCC
TATTCCTACGGGATTAGAAGTCTCTGTTGAGAAAAACACATTGATCTCCATTAAGGTATCAATAAGCAG
TTAGTTGGAGAATTTGCGGCTTGTGTTTCGTGCAAAACGCCCTCCAGAACCATACAAAGGTAAAGGAATTC
GTTACGAAAACGAATATGTTTCGTGTAAGGCTGGGAAAGCAGCGAAAACCTGGTAAAAAATAG
```

Pour l'analyser on utilise le programme BLAST :



Puis on fait l'alignement des séquences sélectionnées :

GCTTCTGGGCTCTGAGAAATAAACTATGAGAGCAATTTCTCAGG

Nous utilisons le programme BLAST pour son analyse puis nous faisons l’alignement des séquences sélectionnées :

Range 1: 122486 to 124630		GenBank	Graphics	Next Match	Previous Match
Score	Expect	Identities	Gaps	Strand	
3962 bits(2145)	0.0	2145/2145(100%)	0/2145(0%)	Plus/Plus	
Query	48223347	GTCCCTGTGAAGCAATAGCCAGGGGCTAAAGCAAAACCCAGCCACACCTTGGCAGGCAGC			48223406
Sbjct	122486	GTCCCTGTGAAGCAATAGCCAGGGGCTAAAGCAAAACCCAGCCACACCTTGGCAGGCAGC			122545
Query	48223407	CAGGGATGGGTGGATCAGGAAAGGCCTTGGTGGGCCTTTCATCAGGCTCAGGC			48223466
Sbjct	122546	CAGGGATGGGTGGATCAGGAAAGGCCTTGGTGGGCCTTTCATCAGGCTCAGGC			122605
Query	48223467	ATAAAGGAGGCCTCCCTGTGGGCTAGAGGGAGGCAGACATGGGGACCATGAAGACCCAAAGG			48223526
Sbjct	122606	ATAAAGGAGGCCTCCCTGTGGGCTAGAGGGAGGCAGACATGGGGACCATGAAGACCCAAAGG			122665
Query	48223527	GATGGCCACTCCCTGGGGCGGTGGTCACTGGTGCCTGCCTGCTGGGCCCTGGTGAATGCTT			48223586
Sbjct	122666	GATGGCCACTCCCTGGGGCGGTGGTCACTGGTGCCTGCCTGCTGGGCCCTGGTGAATGCTT			122725
Query	48223587	CTGGCCATCATTTGCCAGGGCTCTCAGCTACAAGGAAGCTGTGCTTTCGTCATAGATGGC			48223646
Sbjct	122726	CTGGCCATCATTTGCCAGGGCTCTCAGCTACAAGGAAGCTGTGCTTTCGTCATAGATGGC			122785
Query	48223647	ATCAACCAGCGGTCCTCGGATGCTAACCTCTACCGCCCTCCTGGACCTGGACCCAGGCC			48223706
Sbjct	122786	ATCAACCAGCGGTCCTCGGATGCTAACCTCTACCGCCCTCCTGGACCTGGACCCAGGCC			122845
Query	48223707	ACCATGGTGAAGCTTTGGGGGACATTTGCTGCTGCTGGGCTGGGCTGGCCACGTTGTT			48223766
Sbjct	122846	ACCATGGTGAAGCTTTGGGGGACATTTGCTGCTGCTGGGCTGGGCTGGCCACGTTGTT			122905
Query	48223767	TCCTTCTGCTCTGCTGCACCTGCCAGGGAGGCAATCTCCCTTTTAAATGTTGCTCC			48223826
Sbjct	122906	TCCTTCTGCTCTGCTGCACCTGCCAGGGAGGCAATCTCCCTTTTAAATGTTGCTCC			122965
Query	48223827	GTGTTTTCCAGGGAAACCTTCTAGAGCTGTGTTCTCTCCAGCTTGGAGAGCTTCTGCTT			48223886
Sbjct	122966	GTGTTTTCCAGGGAAACCTTCTAGAGCTGTGTTCTCTCCAGCTTGGAGAGCTTCTGCTT			123025
Query	48223887	TATAAATCCCTGCTGGCCAGAGATACCTTCAACCCGACCCACCGCAGGTTTTGGGACTTC			48223946
Sbjct	123026	TATAAATCCCTGCTGGCCAGAGATACCTTCAACCCGACCCACCGCAGGTTTTGGGACTTC			123085
Query	48223947	TGCGAGCTCCAGGCATAGAAATGGGTTAATGGCTCAGGCAAGTACCTCTCTGCTTTTA			48224006
Sbjct	123086	TGCGAGCTCCAGGCATAGAAATGGGTTAATGGCTCAGGCAAGTACCTCTCTGCTTTTA			123145
Query	48224007	AGTCTCTTCTTACCACTGTTACCCACATAGGGAAAGAACTCTATCCAGACTTAAAGTTCC			48224066
Sbjct	123146	AGTCTCTTCTTACCACTGTTACCCACATAGGGAAAGAACTCTATCCAGACTTAAAGTTCC			123205

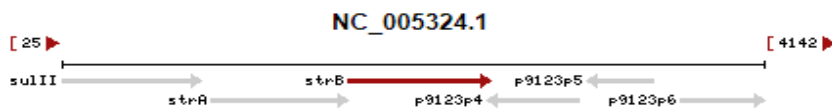
II-Escherichia coli

Parmi les gènes étudiés chez cette espèce, nous trouvons plusieurs gènes de résistances aux antibiotiques environs 110 gènes tels que : strB, aph(6)-I, gyrA et marC.

strB : streptomycin phosphotransferase [Escherichia coli]

Il se localise dans le locus p9123p3 dans la séquence génomique de 1704 à 2540 dont son code d’accession de Genbank NC_005324.1.

-La carte génétique :



Sa séquence nucléotidique en format FASTA est la suivante :

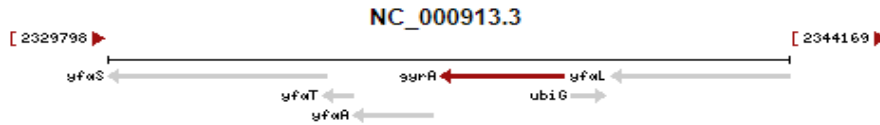
```
>NC_005324.1:1704-2540 Escherichia coli plasmid p9123, complete sequence
ATGTTTCATGCCGCTGTTTTTCTGCTCATTGGCACGTTTCGCAACCTGTTCTCATTGCGGACACCTTTT
CCAGCCTCGTTTTGAAAAGTTTTCATTGCCAGACGGGACTCCTGCAATCGTCAAGGGATTGAAACCTATAGA
AGACATTGCTGATGAACTGCGCGGGGCCGACTATCTGGTATGGCGCAATGGGAGGGGAGCAGTCCGGTTG
CTCGGTGCTGAGAACAATGATGTTGCTCGAATAGGTCGGGGAGCGAATGCTCTCTCACATCGTGTGCCG
AGCACGGCGACTACCAGGCCAGCGAAATTGCAGCGGAACATATGGCGAAGCTGTATGCCGCATCTGAGGA
ACCCCTGCCTTCTGCCCTTCTCCCGATCCGGGATCGCTTTCAGCTTTCAGCGGGCGCGCATGAT
CAAACGCGAGGTTGTCAAACCTGACTACGTCCACGCGGCGATTATAGCCGATCAAATGATGAGCAATGCCT
CGGAACCTGCGTGGGCTACATGGCGATCTGCATCATGAAAACATCATGTTCTCCAGTCGCGGCTGGCTGGT
GATAGATCCCGTCTGGTCTGGTGAAGTGGGCTTTGGCGCCGCAATATGTTCTACGATCCGGCTGAC
AGAGACGACCTTTGCTCGATCCTAGACGCATTGCACAGATGGCGGACGCATTCTCTCGTGCCTGGACG
TCGATCCGCGTGCCTGCTCGACCAGGCGTACGCTTATGGGTGCCTTTCGCGAGCTTGAACGCGGATGG
AGAAGAGGAGCAACGCGATCTAGCTATCGCGGCCGCGATCAAGCAGGTGCGACAGACGTCATACTAG
```

Un clic sur le programme BLAST pour analyser la séquence et faire son alignement avec les autres séquences sélectionnées :

gyrA : DNA gyrase subunit A [*Escherichia coli str. K-12 substr. MG1655*]

Il se localise dans le locus b2231 dans la séquence génomique de 2336793 à 2339420 dont son code d'accèsion de Genbank NC_000913.3.

-La carte génétique :



Sa séquence nucléotidique en format FASTA est la suivante :

```
>NC_000913.3:c2339420-2336793 Escherichia coli str. K-12 substr. MG1655, complete genome
ATGAGCGACCTTGCAGAGAAATTACACCGGTCAACATTGAGGAAGAGCTGAAGAGCTCCTATCTGGATT
ATGCGATGTCGGTCATTGTTGGCCGTGCGCTGCCAGATGTCGAGATGGCCTGAAGCCGGTACACCGTCG
CGTACTTTACGCCATGAACGTACTAGGCAATGACTGGAACAAAGCCTATAAAAAATCTGCCCGTGTCTGTT
GGTGACGTAATCGGTAAATACCATCCCCATGGTGACTCGGCGGTCTATGACACGATCGTCCGCATGGCGC
AGCCATTCTCGCTGCGTTATATGCTGGTAGACGGTCAGGGTAACTTCGGTTCTATCGACGGCGACTCTGC
GGCGCAATGCGTTATACGGAATCCGCTCTGGCGAAAATGCCCATGAACTGATGGCCGATCTCGAAAAA
GAGACGGTCGATTTCTGTTGATAACTATGACGGCACGGAAAAAATTCGGACGTCATGCCAACCAAAATTC
CTAACCTGCTGGTGAACGGTTCTTCCGGTATCGCCGTAGGTATGGCAACCAACATCCCGCCGCACAACCT
GACGGAAGTCATCAACGGTTGCTCTGGCGTATATTGATGATGAAGACATCAGCATTGAAGGGCTGATGGAA
CACATCCCGGGGCCGGACTTCCCGACGGCGGCAATCATTAACGGTCGTCGCGGTATTGAAGAAGCTTACC
GTACCGGTGCGCGCAAGGTGTATATCCGCGCTCGCGCAGAAGTGAAGTTGACGCCAAAACCGGTGCTGA
AACCATTATCGTCCACGAAATTCGGTATCAGGTAAACAAAGCGCGCCTGATCGAGAAGATTGCGGAACTG
GTAAAAGAAAAACGCGTGAAGGCATCAGCGCGCTGCGTGACGAGTCTGACAAAGACGGTATGCGCATCG
TGATTGAAGTGAACGCGATGCGGTGCGGTGAAGTTGTGCTCAACAACCTCTACTCCCAGACCCAGTTGCA
GGTTTCTTTCCGGTATCAACATGGTGGCATTGCACCATGGTCAGCCGAAGATCATGAACCTGAAAGACATC
ATCGCGCGTTTGTTCTGTCACCGCCGTGAAGTGGTGACCCGTCGACTATTTTTCGAACTGCGTAAAGCTC
CGGTCATGCGCCGACGCTGCAGAAGCGAAAACCTGCGCTGGTTGCTAATCCGTGGCAGCTGGGCAACGTT
GCCGCGATGCTCGAACGTGCTGGCGACGATGCTGCGCGTCCGGAATGGCTGGAGCCAGAGTTCCGGCGTGC
GTGATGGTCTGTACTACCTGACCGAACAGCAAGCTCAGGCGATTCTGGATCTGCGTTTTGCAGAACTGAC
CGGTCTTGAGCACGAAAAACTGCTCGACGAATACAAAGAGCTGCTGGATCAGATCGCGGAACTGTTGCGT
ATTCTTGGTAGCGCCGATCGTCTGATGGAAGTGATCCGTGAAGAGCTGGAGCTGGTTTCGTGAACAGTTTCG
GTGACAAACGTCGTACTGAAATCACCGCCAACAGCGCAGACATCAACCTGGAAGATCTGATCACCCAGGA
AGATGTGGTTCGTGACGCTCTCTCACAGGGCTACGTTAAGTATCAGCCGCTTTCTGAATACGAAGCGCAG
CGTCTGGCGGAAAGGTAATCTGCCGCACGTATTAAGAAGAAGACTTTATCGACCGACTGCTGGTGG
CGAACACTCACGACCATATCTGTGCTTCTCCAGCCGTGGTTCGCGTCTATTTCGATGAAAGTTTATCAGTT
GCCGGAAGCCACTCGTGGCGCGCGGTCGTCGATCGTCAACCTGCTGCCGCTGGAGCAGGACGAACGT
ATCACTGCGATCCTGCCAGTGACCGAGTTTGAAGAAGGCGTGAAGTCTTCATGGCGACCGCTAACGGTA
CCGTGAAGAAAACCTGCTCCTCACCGAGTTCAACCGTCTGCGTACCGCCGGTAAAGTGGCGATCAAACCTGGT
TGACGGCGATGAGCTGATCGGCGTTGACCTGACAGCGGCGAAGACGAAGTAATGCTGTTCTCCGCTGAA
GGTAAAGTGGTGCCTTTAAAGAGTCTTCTGTCCGTGCGATGGGCTGCAACACCACCGGTGTTCCGCGTA
TTCGCTTAGGTGAAGGCGATAAAGTCTCTCTGATCGTGCCTCGTGGCGATGGCGCAATCCTCACCGC
AACGCAAAACGGTTACGGTAAACGTACCGCAGTGGCGGAATACCCAACCAAGTCGCGTGGCAGCAAAGGG
GTTATCTCCATCAAGTTACCGAACGTAACGGTTTAGTTGTTGGCGCGGTACAGGTAGATGACTGCGACC
AGATCATGATGATCACCAGTACCGGTACGCTGGTACGTAACGCTGCTGCGTTTTCGAAATCAGCATCGTGGCCG
TAACCCAGGGCGTATCCTCATCCGTACTGCGGAAGATGAAAACGTAGTGGGTCTGCAACGTGTTGCT
GAACCGGTTGACGAGGAAGATCTGGATACCATCGACGGCAGTGGCGGGAAGGGGACGATGAAATCGCTC
CGGAAGTGGACGTTGACGACGAGCCAGAAGAATAA
```

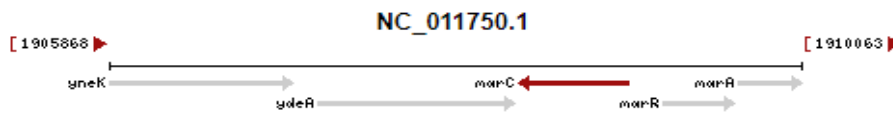
Le programme BLAST permet d'analyser cette séquence. Puis nous faisons son alignement avec d'autres séquences sélectionnées :

Range 1: 400626 to 403253		GenBank	Graphics	Next Match	Previous Match	
Score	Expect	Identities	Gaps	Strand		
4854 bits(2628)	0.0	2628/2628(100%)	0/2628(0%)	Plus	Minus	
Query	2336793	TTATTTCTTCTTGGCTCGTTCGTC	CAACGTC	CCCGGAGCGATTTCATCGT	CCCCCTTC	2336852
Sbjct	403253	TTATTTCTTCTTGGCTCGTTCGTC	CAACGTC	CCCGGAGCGATTTCATCGT	CCCCCTTC	403194
Query	2336853	CGCGGGCACGCGCGTCGATGGTAT	CCAGATCTTCCCTCGTCAACC	CGGTCAGCAACACGTTG		2336912
Sbjct	403193	CGCGGGCACGCGCGTCGATGGTAT	CCAGATCTTCCCTCGTCAACC	CGGTCAGCAACACGTTG		403134
Query	2336913	CAGACCCACTACGTTTTTTCATCT	CCGCGAGTACGGATGAGGAT	CACGCCCTGGGTGTTACG		2336972
Sbjct	403133	CAGACCCACTACGTTTTTTCATCT	CCGCGAGTACGGATGAGGAT	CACGCCCTGGGTGTTACG		403074
Query	2336973	GCCACCGATGCTGATTTCCGAAAC	CGGACGATACCAGCGTACC	CGGCATCGGTGATCAT		2337032
Sbjct	403073	GCCACCGATGCTGATTTCCGAAAC	CGGACGATACCAGCGTACC	CGGCATCGGTGATCAT		403014
Query	2337033	CATGATCTGGTCGCAGTCACTACT	ACCTGTACCGCGCCAACAAC	ATAACCGTTACGTTCCGGT		2337092
Sbjct	403013	CATGATCTGGTCGCAGTCACTACT	ACCTGTACCGCGCCAACAAC	ATAACCGTTACGTTCCGGT		402954
Query	2337093	AACCTTGTATGGAGATAACCCCTT	TCGTCGCACCGGACTTGGT	GGGTATTCGGCCACTGC		2337152
Sbjct	402953	AACCTTGTATGGAGATAACCCCTT	TCGTCGCACCGGACTTGGT	GGGTATTCGGCCACTGC		402894
Query	2337153	GGTACGTTTACCGTAACCGTTTTG	CGGTTGCGGTTGAGGAT	TGCGCCATCGCCACGAGG	CAC	2337212
Sbjct	402893	GGTACGTTTACCGTAACCGTTTTG	CGGTTGCGGTTGAGGAT	TGCGCCATCGCCACGAGG	CAC	402834
Query	2337213	GATCAGAGAGACGACTTTATCGCC	TTACCTAAGCGAATACCGCG	GAACACCCGGTGGTGT		2337272
Sbjct	402833	GATCAGAGAGACGACTTTATCGCC	TTACCTAAGCGAATACCGCG	GAACACCCGGTGGTGT		402774
Query	2337273	GCAGCCCATCGCACGGACAGAA	GACTCTTAAAGCGCACCACTT	ACCTTCAGCGGAGAA		2337332
Sbjct	402773	GCAGCCCATCGCACGGACAGAA	GACTCTTAAAGCGCACCACTT	ACCTTCAGCGGAGAA		402714
Query	2337333	CAGCATTACTTTCGTCCTTCG	CCGCTGGTACGGTCAAC	CGCCGTC	CAAC	2337392
Sbjct	402713	CAGCATTACTTTCGTCCTTCG	CCGCTGGTACGGTCAAC	CGCCGTC	CAAC	402654
Query	2337393	CAGTTTATCGCCACTTACCG	CGGACCGGACGAGC	GGTGAACCGTGGGAC	AGTTT	2337452
Sbjct	402653	CAGTTTATCGCCACTTACCG	CGGACCGGACGAGC	GGTGAACCGTGGGAC	AGTTT	402594
Query	2337453	CTTACCGTACCGTTAGCGGTC	CGCATGAAGACTTTCAC	CGCTTCAAAC	TCGGT	2337512
Sbjct	402593	CTTACCGTACCGTTAGCGGTC	CGCATGAAGACTTTCAC	CGCTTCAAAC	TCGGT	402534
Query	2337513	TGGCAGGATCGCAGTGTATAC	GTTTTCGTCCTGCTCC	AGCGGACGAGGTTG	ACCGAT	2337572
Sbjct	402533	TGGCAGGATCGCAGTGTATAC	GTTTTCGTCCTGCTCC	AGCGGACGAGGTTG	ACCGAT	402474

marC : multiple drug resistance protein MarC [*Escherichia coli* IAI39]

Il se localise dans le locus ECIAI39_1825 dans la séquence génomique de 1908348 à 1909013 dont son code d'accèsion de Genbank NC_011750.1.

-La carte génétique :



Sa séquence nucléotidique en format FASTA est la suivante :

```
>NC_011750.1:c1909013-1908348 Escherichia coli IAI39 chromosome, complete genome
ATGTTAGATTTGTTTAAAGCAATAGGCCCTGGGGCTGGTGGTGTACTACCGTTAGCTAACCCATTAACAA
CTGTCGCGTTATTTCTTGGCCTGGCAGGCAACATGAACAGTGTGACGTAATCGTCAGTCGTTGATGGC
CTCGGTGTACGTATTTGCCATCATGATGGTGGCGTATTACGCCGGGCAACTGGTGTATGGATACATTTGGC
ATTTTCGATTTCCCGGTCTGCGAATTGCAGGCGGCTTAATCGTCGCGTTTATCGGTTTTTCGGATGCTCTTTC
CGCAACAGAAAAGCGATTGATTCACCGGAAGCGAAAAGCAAGTCGGAAGAGCTGGAAGATGAACCCAGCGC
TAATATTGCTTTTGTACCCTGGCAATGCCAAGTACCGCCGGTCCGGGAACCATAGCGATGATTATTAGC
TCGGCGTCCACAGTGGTTCAGAGTTCAACCTTGTGCTGATGGGTACTGATGGTTGCGCCCGCGCTGATCT
TTTTCTGGTGGCGGTTATTTTGGGGAAGTCTACGAGCTCTGGCGCAATTTATGCGGCTGGTGGGTAA
GGGGGCATTGAAGCGATCTCCCGTCTGATGGGATTTCTGCTGGTATGTATGGGGGTGCAGTTTATTATT
AACGGCATCCTGGAAATCATTAACGTTACCACTAA
```

Nous cliquons sur le programme BLAST puis nous faisons l'alignement :

Range 1: 4043712 to 4044377		GenBank	Graphics	Next Match	Previous Match
Score	Expect	Identities	Gaps	Strand	
1230 bits(666)	0.0	666/666(100%)	0/666(0%)	Plus/Plus	
Features: thiamine-mono-phosphate kinase NAAT family transporter MarC					
Query	1908348	TTAGTGGTACGTTTTAATGATTTCCAGGATGCCGTTAATAATAAACTGCACCCCCATACA			1908407
Sbjct	4043712	TTAGTGGTACGTTTTAATGATTTCCAGGATGCCGTTAATAATAAACTGCACCCCCATACA			4043771
Query	1908408	TACCAGCAGGAAATCCCATCAGACGGGAGATCGCTTCAATGCCCCCTTAGCCACCAGCCG			1908467
Sbjct	4043772	TACCAGCAGGAAATCCCATCAGACGGGAGATCGCTTCAATGCCCCCTTAGCCACCAGCCG			4043831
Query	1908468	GATAAATGCGCCAGAGCTGCCGTAGACTTCCCCACAAAAATAACCGCCACCAGGAAAAAGAT			1908527
Sbjct	4043832	GATAAATGCGCCAGAGCTGCCGTAGACTTCCCCACAAAAATAACCGCCACCAGGAAAAAGAT			4043891
Query	1908528	CAGCGGGCGGCGCAACCATCAGTACCCCAATCAGCAAAGGTTGAACTCTGACGCACTGTGGA			1908587
Sbjct	4043892	CAGCGGGCGGCGCAACCATCAGTACCCCAATCAGCAAAGGTTGAACTCTGACGCACTGTGGA			4043951
Query	1908588	CGCCGAGCTAATAATCATCGCTATGGTTCCCGGACCCGGCGGTACTTGGCATTGCCAGTGG			1908647
Sbjct	4043952	CGCCGAGCTAATAATCATCGCTATGGTTCCCGGACCCGGCGGTACTTGGCATTGCCAGTGG			4044011
Query	1908648	TACAAAAGCAATAATAGCGCTGGGTTTATCTTCCAGCTCTTCCGACTTGCCTTTCGCTTC			1908707
Sbjct	4044012	TACAAAAGCAATAATAGCGCTGGGTTTATCTTCCAGCTCTTCCGACTTGCCTTTCGCTTC			4044071
Query	1908708	CGGTGAATCAATCGCTTCTGTGCGGAAAGAGCAATCCGAAAACCGATAAACCGCGACGAT			1908767
Sbjct	4044072	CGGTGAATCAATCGCTTCTGTGCGGAAAGAGCAATCCGAAAACCGATAAACCGCGACGAT			4044131
Query	1908768	TAAGCGCCCTGCAATTCGCAGACCGGGAAATCGAAATGCCAAAATGTATCCATCACCAGTTG			1908827
Sbjct	4044132	TAAGCGCCCTGCAATTCGCAGACCGGGAAATCGAAATGCCAAAATGTATCCATCACCAGTTG			4044191
Query	1908828	CCCCGCGTAATACGCCACCATCATGATGGCAAAATACGTACACCCGAGGCCATCAACGACTG			1908887
Sbjct	4044192	CCCCGCGTAATACGCCACCATCATGATGGCAAAATACGTACACCCGAGGCCATCAACGACTG			4044251
Query	1908888	ACGATACGTTACGTTACGCACTGTTTATGTTGCCGCCAGGGCAAGAAAATAACCGGACAGTTGT			1908947
Sbjct	4044252	ACGATACGTTACGTTACGCACTGTTTATGTTGCCGCCAGGGCAAGAAAATAACCGGACAGTTGT			4044311
Query	1908948	TAAATGGGTTAGCTAACCGTAACTAACACACACAGCCACCCAGCCCTATTTGCTTAAACAAATC			1909007
Sbjct	4044312	TAAATGGGTTAGCTAACCGTAACTAACACACACAGCCACCCAGCCCTATTTGCTTAAACAAATC			4044371
Query	1909008	TAACAT 1909013			
Sbjct	4044372	TAACAT 4044377			

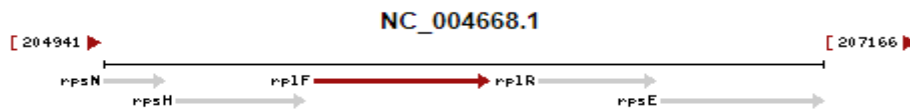
III-Enterococcus faecalis

Le seul gène de résistance aux antibiotiques trouvé sur la banque de données NCBI est nommé : rplF.

rplF : 50S ribosomal protein L6

Le gène se localise dans la séquence génomique NC_004668.1 de 205592 à 206128.

-La carte génétique :



La succession des séquences nucléotidiques par le format FASTA donne :

```
>NC_004668.1 : 205592-206128 Enterococcus faecalis V583 chromosome, complete genome
GTGAGCCGTATTGGTAATAAAGTTGTTGTTCTTCCTGCTGGTGTGAAATCAAGCAAGACGGAAACAACA
TTACAGTTAAAGGACCTAAAGGTGAATTAACACGCGAATTTTCTTCTGATATCAAAATGAACATCGAAGG
AAACGAAGTGACATTCATTCGTCCAAACGATTCAAAAGAAATGAAAACAATCCACGGAACAACCTCGTGCA
AACTTCAACAACATGGTTGTTGGTGTTCCTGAAGTTTCCAAAAGCACTTGAACCTATCGGGGTCCGAT
ACCGTGCCCAAGTACAAGGCAACAAATTAACTTTAAACGTTGGTTATTCTCATCCTGTCGAAATGACAGC
ACCAGAAGGCGTAACATTTGAAGTACCTGCCAACACACAAGTTATCGTTAAAGGCATCAACAAAGAAGTT
GTTGGTGAATTAGCTGCTAACATCCGTGGCGTTCGTCTCCAGAACCCTATAAAGGCAAAGGGATTTCGCT
ATGTTGGTGAATTTGTACGCCGTAAAGAAGGTTAAACTGGTAAATAA
```

Nous lançons le programme BLAST et nous obtenons les alignements suivants :

Score	Expect	Identities	Gaps	Strand
992 bits(537)	0.0	537/537(100%)	0/537(0%)	Plus/Plus
Query 205592	GTGAGCCGATATTGGTAATAAAGTTGTTGTTCTTCCCTGCTGGTGTGAAATCAAGCAAGAC			205651
Sbjct 321351	GTGAGCCGATATTGGTAATAAAGTTGTTGTTCTTCCCTGCTGGTGTGAAATCAAGCAAGAC			321410
Query 205652	GGAAACAAACATTACAGTTAAAGGACCTAAAGGTGAATTAACACGCGAATTTCTTCTGAT			205711
Sbjct 321411	GGAAACAAACATTACAGTTAAAGGACCTAAAGGTGAATTAACACGCGAATTTCTTCTGAT			321470
Query 205712	ATCAAAAATGAACATCGAAGGAAAAAGGACATTCATTTCGTCCTCAAAACGATTCAAAAAGAA			205771
Sbjct 321471	ATCAAAAATGAACATCGAAGGAAAAAGGACATTCATTTCGTCCTCAAAACGATTCAAAAAGAA			321530
Query 205772	ATGAAAAACAATCCACGGGAACAACCTCGTGCAAAACCTCAACAACATGGTTGTTGGTGTCT			205831
Sbjct 321531	ATGAAAAACAATCCACGGGAACAACCTCGTGCAAAACCTCAACAACATGGTTGTTGGTGTCT			321590
Query 205832	GAAAGTTTCCAAAAAGCACCTTGAACCTATCGGGGTCGGATACCGTGCCTCAAGTACAAGGC			205891
Sbjct 321591	GAAAGTTTCCAAAAAGCACCTTGAACCTATCGGGGTCGGATACCGTGCCTCAAGTACAAGGC			321650
Query 205892	AACAAAATTAACCTTAAACGTTGGTTATTTCTCATCCTGTCGAAAATGACAGCACCAGAAGGC			205951
Sbjct 321651	AACAAAATTAACCTTAAACGTTGGTTATTTCTCATCCTGTCGAAAATGACAGCACCAGAAGGC			321710
Query 205952	GTAACATTTGAAGTACCTGCGAACACACAAGTTATCGTTAAAGGCATCAACAAGAAGTT			206011
Sbjct 321711	GTAACATTTGAAGTACCTGCGAACACACAAGTTATCGTTAAAGGCATCAACAAGAAGTT			321770
Query 206012	GTTGGTGAATTAGCTGCTAACATCCGTGGCGTTTCGTCTCCAGAACCTTATAAAGGCCAAA			206071
Sbjct 321771	GTTGGTGAATTAGCTGCTAACATCCGTGGCGTTTCGTCTCCAGAACCTTATAAAGGCCAAA			321830
Query 206072	GGGATTTCGCTATGTTGGTGAATTTGTACGCCGTAAGAAGGTAAAACTGGTAAATAA			206128
Sbjct 321831	GGGATTTCGCTATGTTGGTGAATTTGTACGCCGTAAGAAGGTAAAACTGGTAAATAA			321887

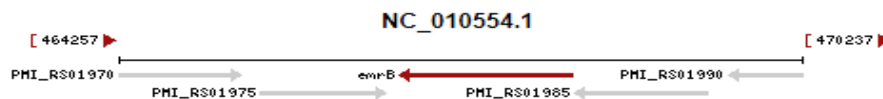
IV-Proteus mirabilis

Parmi les gènes résistants aux antibiotiques on trouve : emrB et CAMP.

emrB : multidrug efflux MFS transporter subunit EmrB (Proteus mirabilis)

Le gène se localise dans la séquence génomique NC_010554.1 de 466701 à 468218.

-La carte génétique :



La séquence nucléotidique complète en format FASTA est la suivante :

```
>NC_010554.1 : c468218-466701 Proteus mirabilis strain HI4320, complete genome
GTGATTAAAGAACCCTTACAAGGAGGAAACTTGCTATAATGACCATCGCACTTGCCTGGCCACTTTTA
TGCAAGTTCTCGATTCAACAATCGCTAACGTAGCCATCCCACAAATAGCGGGTAACTTAGGTGCATCAA
TTCTCAAGGCACCTGGGTTATTACCTCATTGGTGTGCAAAATGCTATCTCAATTCCTATTACTGGCTGG
CTGGCAAAACGTATTGGTGAAGTACGCCCTTTTATGTGGTCAACAGCACTATTTGCCTTAACATCATGGC
TGTGTGGTATTTCTCAAAGTTTAGAAATGCTGATCTTTTCCGTGTAAGTTTCAAGTTTAGTGCAGGCC
CTTAATTCCGTTATCACAAAGTTTGCATTGAATAACTATCCACCAGCAAAACGCAATATGGCATTAGCG
TTATGGTCCGTTACCATTTGTCGTTGCACCTATTTTAGGCCCTATTTTAGGTGGCTATATCAGTGATAATT
ACCATTGGGGATGGATCTTCTTTATTAACGTACCTTTTGGTGTGTTAATTATTATGTGCATCTCAAATAC
ATTAGCGGGTCGCGAAACCAAACGGAATTAACCAATAGATACCATTGGTCTCGTACTATTGGTGGTT
GGTGTGGTGCACACTACAGATCATGCTTGATCAAGGTAAGAGCTGGATTGGTTTAAATCAACTGAAATTA
TTGTACTTACTATTATTGCTGTAGTGGCGTTAAGTTTCTTAATTGTGTGGGAGTTAACTGACGAACACCC
TGTTATTGATCTTTCTCTGTTTAAAGTCGCAATTTCACTATTGGCTGTTTAAACCCTTAGTCTCGCTTAT
ATGATCTATTTCCGTTACTATTGTGTTGCTCCCTCTCCTGTTGCAAGAAGTCTTTGGTTATACCGCAACAT
GGGCGGGTTTAGCTGCAGCCTCTGTTGGTTTATTACCGCTGATCATTACCAATCATCGGAAAATTTGG
TGGAAAAGTTCGACTTACGCTATATCATTAGCTTTAGCTTTATTATGTTTGCAGGATGTTTTTATTGGCGA
GCTTATACTTTTGAACCCGGAATGGATTTTGGCCACAGTTGCTTGGCCACAATTCTGGCAAGGTTTAGGTG
TAGCATGTTTCTTTATGCCATTAACCACGATGACTTTATCGGGATTACCTCCGGAGAAAATGGCCTCGGC
ATCCAGTTTATCTAATTTTTTAAGAACCTTAGCGGGTGAATTTGGCGCGTCATTAACGACAACAATTTGG
ACACAAAGGGAGTCATTACATCATGAAACCTTTGTTGAAAAAATTAATCCACTCGATCCCGATGCACAAT
TGGCTTTTCAACAGATGAGAGAATTTGGGGCTTTCTGATGAACAAACCTCGGCTTATTTAGCTAAAACAAT
CACTGAACAAGGTCTGATTATTTTACGCGAATGAAATTTCTGGCTAGCGGAGGAATATTCATTTTAAATG
CTGGTGGTTGTTTGGTTTGCATAACCGCCATTTCTACCGGGTAAATAA
```

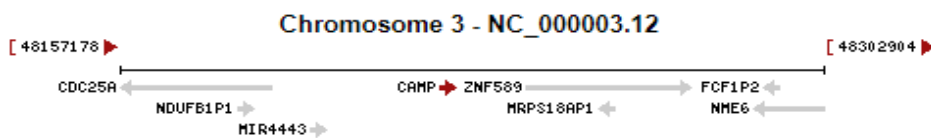
Pour faire l'alignement avec d'autres séquences sélectionnées nous utilisons le programme BLAST :

Score	Expect	Identities	Gaps	Strand
2804 bits(1518)	0.0	1518/1518(100%)	0/1518(0%)	Plus/Plus
Query 466701	TTATTTACCCGGTGAGAAATGGCGGTTTAGCAAACCAAACCAACCAGCATTAAAAATGAA			466760
Sbjct 466701	TTATTTACCCGGTGAGAAATGGCGGTTTAGCAAACCAAACCAACCAGCATTAAAAATGAA			466760
Query 466761	TATTCCTGCCGCTAGCCAGAAAAATTTTCATTTCGCTGAAATAATCAGACCTTGTTCAGTGAT			466820
Sbjct 466761	TATTCCTGCCGCTAGCCAGAAAAATTTTCATTTCGCTGAAATAATCAGACCTTGTTCAGTGAT			466820
Query 466821	TGTTTTAGCTAAATAAGCCGAGGTTTGTTCATCAGAAAAGCCCCAATTCCTCATCTGTTG			466880
Sbjct 466821	TGTTTTAGCTAAATAAGCCGAGGTTTGTTCATCAGAAAAGCCCCAATTCCTCATCTGTTG			466880
Query 466881	AAAAGCCAATTGTGCATCGGGATCGAGTGGATTAATTTTTCAACAAAGGTTTCATGATG			466940
Sbjct 466881	AAAAGCCAATTGTGCATCGGGATCGAGTGGATTAATTTTTCAACAAAGGTTTCATGATG			466940

CAMP : cathelicidin antimicrobial peptide

Le gène se localise sur le chromosome 3 sur l'emplacement 3p21.31 dans la séquence génomique NC_000003.12 de 48223347 à 48225491.

-La carte génétique :



La séquence nucléotidique complète en format FASTA est la suivante :

```
>NC_000003.12:48223347-48225491 Homo sapiens chromosome 3, GRCh38.p12 Primary
Assembly
GTCCTGTGAAGCAATAGCCAGGGGCTAAAGCAAACCCAGCCACACCCTGGCAGGCAGCCAGGGATGGG
TGGATCAGGAAGGCTCCTGGTTGGGCTTTTGCATCAGGCTCAGGCTGGGCATAAAGGAGGCTCCTGTGGG
CTAGAGGGAGGCAGACATGGGGACCATGAAGACCCAAAGGGATGGCCACTCCCTGGGGCGGTGGTCACTG
GTGCTCCTGCTGCTGGGCCCTGGTGATGCCTCTGGCCATCATTTGCCAGGTCCTCAGCTACAAGGAAGCTG
TGCTTCGTGCTATAGATGGCATCAACCAGCGGTCTCGGATGCTAACCTCTACCGCCTCCTGGACCTGGA
CCCCAGGCCACGATGGTGAGCTTTGGGGGACATTCGTCTGCTCTGGCTGGGCTTGGCCACGTGTTGT
TCCTTCTGCTCCTGCTGCATGCCAGGAGGGCAGATCTCCCCCTTAAATGTGGTCCCCTGTTTTCCA
GGGAACCTTCTAGAGCTCGTGTCTCTCCAGCTCGAGAGCTTCTGCGCTTATAATTCCTGCTGTGGCAG
AGTACCTTACCCCGACCCACGCAGGTTTTGGGACTTCTGCGAGCTCCAGGCACTAGAATGGGGTCAT
TGGCTCTGGGCAGTGACCTCCTCTGCTTTAAGTCTCTTCTGTACCACGTTACCCACATAGGGAAGAAGT
CTATCCAGACTTTAGGTTCCAGTGGGCATGTCTTGTCCCCCAGGAAGCCCCCTGACTTCCCTTGCCCCA
CCCCAGAGTGGGAGGGGCTCCTTGTAGAGCTCATCTGAGGCTGCTCCTACTCACTGTTACCTAGGAG
GGTAGGAATGGCTCAGTCTCCTCCCCCAATGCCCCAGTGCCAAGCCAGCACCCAGTGCCCGTGCAC
ATCAGGTACTGTGGAAGCCCTGCCCTCTGGTGGGGAGGTCATGGACACAAATCAGAAAATACAAGAATG
GGCTCCCCATTTCTCCTCTGACTAGGATGGGGACCCAGACACGCCAAAGCCTGTGAGCTTACAGTGA
AGGAGACAGTGTGCCCCAGGACGACACAGCAGTCAACAGAGGATTGTGACTTCAAGAAGGACGGGGTGAG
GCTGGGGGCTGGGGGTGTTGGTGGGTGCCCTCCAAGGAGCTGAACAGGGGGCACCTGGGGAATATTTCCC
ACTGGGATGTGGCTGGGAGGTCATGGCAAATGGTTTTCAAGTTTGACCTTGAGCTTCTCCTTTCCAGCTGG
TGAAGCGGTGTATGGGGACAGTGACCCCAACCAGGCCAGGGGCTCCTTTGACATCAGTTGTGATAAGGT
GAGTGGGCTGTTCTGGGATGCAGGGGCTGATGGGGGCATAGAGTGTGGACCATCCAATGGGTCAATTAAC
TACTCCCCCAACCCAGGACAGAGAAAGCCCCCTCTACCCAGGGCTCTTCCCCAAACCTGAGTTCCATCTC
CAGGGCCGGCTCTGGAATCCCTTAGAGCGGTAGATCTCCAAGTGTAGCCCTTCTGGGGACTCGTTAGAT
ATGCAAATTTCTCAGGCCCTACTCAGACCTACTCAGACAGACTCTGGGTAGGGCCAGAAATTCGATATTT
GATAAGCTTTCCAGGAGATTCGGCTTCTGTAAAGTTTGAGAGCCACTGTCTAAGAGTACTCAGCTCTCA
GCCCTGTGTTTCCATCTCAGTGTGCTGGGCTGGGCTGTGTGACCCTGCAGAGCCCCTCACTACTCTCCGG
GACTCTGTTTTCTCATCTTTTTTATTGGGTGTAGGGATTCAATCACATGCTTCAAAGGTCACAGCCAGAGG
TTGAACTGGGGCCCCAAAGCTCCTGCGGGGGCCACGAAGAGGGGCGTCTAGGTGGGGAGGGGCTTTGGA
TTGACCTGGGTACATCCCCGACAAGGAACCTGTTTCTTCTGTACACAACCCAGGATAACAAGAGATT
TGCCCTGCTGGGTGATTTCTTCCGGAAATCTAAAGAGAAGATTGGCAAAGAGTTTAAAAGAATTGTCCAG
AGAATCAAGGATTTTTTGCAGGAATCTTGTACCCAGGACAGAGTCTAGTGTGTGCCCTACCCTGGCTCAG
GCTTCTGGGCTCTGAGAAATAAACTATGAGAGCAATTTCTCAGG
```

Nous faisons l'alignement avec le programme BLAST :

Score	Expect	Identities	Gaps	Strand
3962 bits(2145)	0.0	2145/2145(100%)	0/2145(0%)	Plus/Plus
Query 48223347		GTCCTGTGAAGCAATAGCCAGGGGCTAAAGCAAACCCAGCCACACCCCTGGCAGGCAGC		48223406
Sbjct 122486		GTCCTGTGAAGCAATAGCCAGGGGCTAAAGCAAACCCAGCCACACCCCTGGCAGGCAGC		122545
Query 48223407		CAGGGATGGGTGGATCAGGAAGGCTCCTGGTTGGGCTTTTGCATCAGGCTCAGGCTGGGC		48223466
Sbjct 122546		CAGGGATGGGTGGATCAGGAAGGCTCCTGGTTGGGCTTTTGCATCAGGCTCAGGCTGGGC		122605
Query 48223467		ATAAAGGAGGCTCCTGTGGGCTAGAGGGAGGCAGACATGGGGACCATGAAGACCCAAAGG		48223526
Sbjct 122606		ATAAAGGAGGCTCCTGTGGGCTAGAGGGAGGCAGACATGGGGACCATGAAGACCCAAAGG		122665
Query 48223527		GATGGCCACTCCCTGGGGCGGTGGTCACTGGTGCCTCTGCTGCTGGCCCTGGTGATGCCT		48223586
Sbjct 122666		GATGGCCACTCCCTGGGGCGGTGGTCACTGGTGCCTCTGCTGCTGGCCCTGGTGATGCCT		122725
Query 48223587		CTGGCCATCATTGCCCAAGTCCCTCAGCTACAAGGAAGCTGTGCTTCGTGCTATAGATGGC		48223646
Sbjct 122726		CTGGCCATCATTGCCCAAGTCCCTCAGCTACAAGGAAGCTGTGCTTCGTGCTATAGATGGC		122785
Query 48223647		ATCAACCAGCGGTCTCCGGATGCTAACCTCTACCAGCCTCCTGGACCTGGACCCAGGCC		48223706
Sbjct 122786		ATCAACCAGCGGTCTCCGGATGCTAACCTCTACCAGCCTCCTGGACCTGGACCCAGGCC		122845
Query 48223707		ACGATGGTGAAGCTTTGGGGGACATTTCTGCTCTGCTCTGGCTGGGCTTGGCCACGTGTTGT		48223766
Sbjct 122846		ACGATGGTGAAGCTTTGGGGGACATTTCTGCTCTGCTCTGGCTGGGCTTGGCCACGTGTTGT		122905

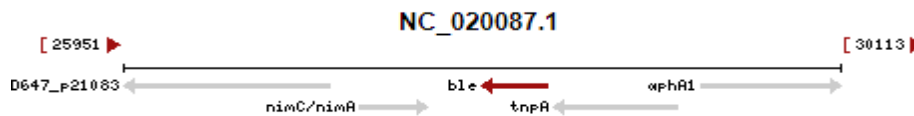
V-Klebsiella pneumoniae

Parmi ses gènes de résistances, nous analysons les gènes suivants : ble, aacC3 et blaKPC-2.

ble : bleomycin resistance

Il se localise sur le plasmide pK1HV dans la séquence génomique NC_020087.1 de 28029 à 28403.

-La carte génétique :



La succession des séquences nucléotidiques par le format FASTA donne :

```
>NC_020087.1 : c28403-28029 Klebsiella pneumoniae plasmid pK1HV, complete
sequence
TTGCAACAGTGCCTTAAAAAGAGTATAGGTTTTTATTGCGATAAACTAGGTTTCACTTTGGTTCACCATG
AAGATGGATTTCGCAGTTCTAATGTGTAATGAGGTTCCGGATTCATCTATGGGAGGCAAGTGATGAAGGCTG
GCGCTCTCGTAGTAATGATTCACCGGTTTTGTACAGGTGCGGAGTCGTTTATTGCTGGTACTGCTAGTTGC
CGCATTTAAGTAGAGGGAATTGATGAATTATATCAACATATTAAGCCTTTGGGCATTTTGCACCCCAATA
CATCATTTAAAGATCAGTGGTGGGATGAACGAGACTTTGCAGTAATTGATCCCGACAACAATTTGATTAG
CTTTTTTCAACAAATAAAAAGCTAA
```

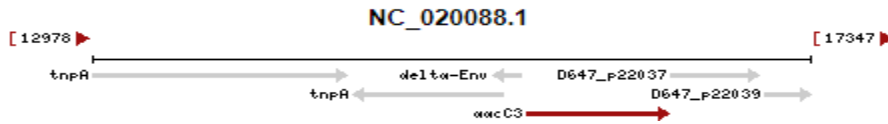
Nous lançons le programme BLAST afin d'obtenir les alignements :

Score	Expect	Identities	Gaps	Strand
693 bits(375)	0.0	375/375(100%)	0/375(0%)	Plus/Plus
Query 28029		TTAGCCTTTTATTTGTAAGGAAAGCTAATCAAAATTTGTTGCGGGATCAAATACGGCAA		28088
Sbjct 28029		TTAGCCTTTTATTTGTAAGGAAAGCTAATCAAAATTTGTTGCGGGATCAAATACGGCAA		28088
Query 28089		GTCCTGTGAAGCAATAGCCAGGGGCTAAAGCAAACCCAGCCACACCCCTGGCAGGCAGC		28148
Sbjct 28089		GTCCTGTGAAGCAATAGCCAGGGGCTAAAGCAAACCCAGCCACACCCCTGGCAGGCAGC		28148
Query 28149		CCTAATATGTTGATATAAATTCATCAAATCCCTCTACTCAAATGCGGCAACTAGCAGTACC		28208
Sbjct 28149		CCTAATATGTTGATATAAATTCATCAAATCCCTCTACTCAAATGCGGCAACTAGCAGTACC		28208
Query 28209		AGCAATAAACGACTCCGCACTTGTACAAACCGGTGAATCATTACTACGAGAGCGCCAGCT		28268
Sbjct 28209		AGCAATAAACGACTCCGCACTTGTACAAACCGGTGAATCATTACTACGAGAGCGCCAGCT		28268
Query 28269		TTCACTCACTTCCCTCCCATAGATGAAATCCGAAACCTCAATACACAATAGAACTGCGAATCC		28328
Sbjct 28269		TTCACTCACTTCCCTCCCATAGATGAAATCCGAAACCTCAATACACAATAGAACTGCGAATCC		28328
Query 28329		ATCTTCAATGGTGAACCAAAGTGAACCTTAGTTTTATCGCAATAAAAACCTATACCTTTTTT		28388
Sbjct 28329		ATCTTCAATGGTGAACCAAAGTGAACCTTAGTTTTATCGCAATAAAAACCTATACCTTTTTT		28388
Query 28389		AAGGCACCTGTTGCAA 28403		
Sbjct 28389		AAGGCACCTGTTGCAA 28403		

aacC3 : aminoglycoside N(3')-acetyltransferase III, belongs appartient à la famille antibiotique N-acetyltransferase

Il se localise sur le plasmide pK18An dans la séquence génomique NC_020088.1 de 15618 à 16478.

-La carte génétique :



La succession des séquences nucléotidiques par le format FASTA donne :

```
>NC_020088.1 : 15618-16478 Klebsiella pneumoniae plasmid pK18An, complete
sequence
ATGCATACGCGGAAGGCAATAACGGAGGCGCTTCAAAAACCTCGGAGTCCAAAACCGGTGACCTCTTGATGG
TGCATGCCCTCACTTAAAGCGATTGGTCCGGTTCGAAGGAGGAGCGGAGACGGTCGTTGCCGCGTTACGCTC
CGCGGTTGGGCCGACTGGCACTGTGATGGGATACGCGTCGTGGGACCGATCACCCCTACGAGGAGACTCTG
AATGGCGCTCGGCTGGATGACGAAGCCCCGCCGTACCTGGCTGCCGTTTCGATCCCCTAACAGCCGGGACTT
ACCGTGGGTTCCGGCTGCTGAATCAATTTCTGGTTCAAGCCCCCGGCGCGGGCGCAGCGCGCACCCCGA
TGCATCGATGGTCGCGGTTGGTCCGCTGGCTGAAACGCTGACGGAGCCTCACGAACCTCGGTACAGCCTTG
GGGAAGGATCGCCCGTCGAGCGGTTTCGTTCCGCTTGGCGGGAAGGCCCTGCTGTTGGGTGCGCCGCTAA
ACTCCGTTACCGCATTCGACTACGCCGAGGCGGTTGCCGATATCCCCAACAAACGGTGGGTGACGTATGA
GATGCCGATGCTTGGAAAGAGACGGTGAAGTCGCTTGGAAAACGGCATCGGATTACGATTCAAACGGCATT
CTCGATTGCTTTGCTATCGAAGGAAAGCCGGATGCGGTTGAAACTATAGCAAATGCTTACGTGAAGCTCG
GTCGCCATCGAGAAGGTGTCGTGGGCTTTGCTCAGTGCTACCTGTTTCGACGCGCAGGACATCGTGACGTT
CGCGTACCTATCTTGAGAAGCATTTCCGAACCACTCCGATCGTGCCTCCGCACGAGGCCGTCGAGCGC
TCTTCCGAGCCTTCAGTTAG
```

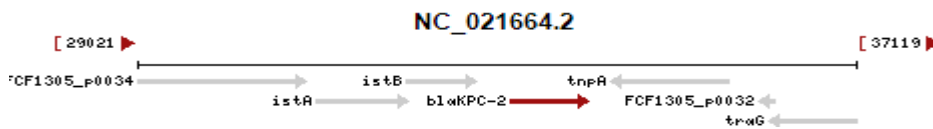
Nous lançons le programme BLAST afin d'obtenir les alignements :

Score	Expect	Identities	Gaps	Strand
1591 bits(861)	0.0	861/861(100%)	0/861(0%)	Plus/Minus
Query 15618	ATGCATACGCGGAAGGCAATAACGGAGGCGCTTCAAAAACCTCGGAGTCCAAAACCGGTGAC	15677		
Sbjct 205990	ATGCATACGCGGAAGGCAATAACGGAGGCGCTTCAAAAACCTCGGAGTCCAAAACCGGTGAC	205931		
Query 15678	CTCTTGATGGTGCATGCCCTCACTTAAAGCGATTGGTCCGGTTCGAAGGAGGAGCGGAGACG	15737		
Sbjct 205930	CTCTTGATGGTGCATGCCCTCACTTAAAGCGATTGGTCCGGTTCGAAGGAGGAGCGGAGACG	205871		
Query 15738	GTCGTTGCCGCGTTACGCTCCGCGGTTGGGCCGACTGGCACTGTGATGGGATACGCGTCG	15797		
Sbjct 205870	GTCGTTGCCGCGTTACGCTCCGCGGTTGGGCCGACTGGCACTGTGATGGGATACGCGTCG	205811		
Query 15798	TGGGACCGATCACCCCTACGAGGAGACTCTGAATGGCGCTCGGCTGGATGACGAAGCCCGC	15857		
Sbjct 205810	TGGGACCGATCACCCCTACGAGGAGACTCTGAATGGCGCTCGGCTGGATGACGAAGCCCGC	205751		

blaKPC-2 : Beta-lactamase

Le gène se localise sur le plasmide pKPC_FCF13/05 dans la séquence génomique NC_021664.2 de 33218 à 34099.

-La carte génétique :



La succession des séquences nucléotidiques par le format FASTA donne :

```
>NC_021664.2:33218-34099 Klebsiella pneumoniae FCF1305 plasmid pKPC_FCF13/05,
complete sequence
ATGTCACGTGATCGCCGTCTAGTTCGTGCTTGTCTCTCATGGCCGCTGGCTGGCTTTTCTGCCACCG
CGTGACCAACCTCGTCGCGGAACCATTCGCTAAACTCGAACAGGACTTTGGCGGCTCCATCGGTGTGTA
CGCGATGGATACCGGCTCAGGCGCAACTGTAAGTTACCGCGCTGAGGAGCGCTTCCCACTGTGCAGCTCA
TTCAAGGGCTTTCTTGCTGCCGCTGTGCTGGCTCGCAGCCAGCAGCAGGCCGGCTTGTGGACACACCCA
TCCGTTACGGCAAAAATGCGCTGGTTCGGTGGTACCCATCTCGGAAAAATATCTGACAACAGGCATGAC
GGTGGCGGAGCTGTCCGCGGCCGCCGTGCAATACAGTGATAACGCCGCCGCAATTTGTTGCTGAAGGAG
TTGGGCGGCCCGCCGGGCTGACGGCCTTCATGCGCTCTATCGGCGATAACCAGTTCGGTCTGGACCGCT
GGGAGCTGGAGCTGAACTCCGCCATCCAGGCGATGCGCGGATACTCATCGCCGCGCGCCGTGACGGA
AAGCTTACAAAACCTGACACTGGGCTCTGCACTGGCTGCGCCGACGCGGCAGCAGTGTGTTGATTGGCTA
```

AAGGGAAACACGACCGGCAACCACCGCATCCGCGCGGCGGTGCCGGCAGACTGGGCAGTCGGAGACAAAA
 CCGGAACCTGCGGAGTGTATGGCACGGCAAATGACTATGCCGTCGTCTGGCCCACTGGGCGCGCACCTAT
 TGTGTTGGCCGTCTACACCCGGGCGCCTAACAAGGATGACAAGCACAGCGAGGCCGTCATCGCCGCTGCG
 GCTAGACTCGCGCTCGAGGGATTGGGCGTCAACGGGCAGTAA

Nous lançons le programme BLAST pour l'alignement des séquences sélectionnées :

	Score 1629 bits(882)	Expect 0.0	Identities 882/882(100%)	Gaps 0/882(0%)	Strand Plus/Plus
Query	33218		ATGTCAC TGTATCGCCGCTAGTTC TCTGCTGTCCTTGTCTCTCATGGCCGCTGGCTGGCTTT		33277
Sbjct	184512		ATGTCAC TGTATCGCCGCTAGTTC TCTGCTGTCCTTGTCTCTCATGGCCGCTGGCTGGCTTT		184571
Query	33278		TCTGCCACCGCGCTGACCAACCTCGT CGCGGAACCA TTCGCTAAACTCGAACAGGACTTT		33337
Sbjct	184572		TCTGCCACCGCGCTGACCAACCTCGT CGCGGAACCA TTCGCTAAACTCGAACAGGACTTT		184631
Query	33338		GGCGGCTCCATCGGTGTGTACGCGATGGATACCGGCTCAGGCGCAACTGTAAGTTACCGC		33397
Sbjct	184632		GGCGGCTCCATCGGTGTGTACGCGATGGATACCGGCTCAGGCGCAACTGTAAGTTACCGC		184691
Query	33398		GCTGAGGAGCGCTTCCCAC TGTGCAGCTCATTCAAGGGCTTTTCTTGCTGCCGCTGTGCTG		33457
Sbjct	184692		GCTGAGGAGCGCTTCCCAC TGTGCAGCTCATTCAAGGGCTTTTCTTGCTGCCGCTGTGCTG		184751
Query	33458		GCTCGCAGCCAGCAGCAGGCCGGCTT GCTGGACACACCCATCCGTTACGGCAAAAAATGCG		33517
Sbjct	184752		GCTCGCAGCCAGCAGCAGGCCGGCTT GCTGGACACACCCATCCGTTACGGCAAAAAATGCG		184811