الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Université Ferhat Abbas Sétif 1
Faculté des Sciences de la
Nature et de la Vie

جامعة فرحات عباس، سطيف1
كلية علوم الطبيعة و الحياة

DEPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE

N°...../SNV/**2025**

MÉMOIRE

Présenté par
Daoudi zineb
Douadi noussaiba
Gridi fatma

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER

Filière : Biologie
Spécialité : Microbiologie Appliquée

THÈME

Docking et étude de la prévalence des souches bactériennes cliniques résistantes aux aminoglycosides dans la région de Sétif

Soutenue publiquement le 12 juin 2025

DEVANT LE JURY

Elkolli Meriem	Pr. UFA Sétif 1	Président
Boussoualim Naouel	Pr. UFA Sétif 1	Promoteur
Krache Imane	MCA. UFA Sétif 1	Examinateur

REMERCIEMENTS

Avant toute chose, nous exprimons notre gratitude à Allah, Le Tout-Puissant, pour nous avoir accordé la force, la patience et la persévérance nécessaires à l'accomplissement de ce travail.

Nous tenons à adresser nos sincères remerciements aux membres du jury, Pr. Elkolli Meriem et Dr. Krache Imane, pour l'honneur qu'elles nous ont fait en acceptant d'évaluer notre mémoire et pour l'attention qu'elles y ont portée.

Nos remerciements les plus chaleureux vont à notre promotrice, Pr. Boussoualim Naouel, pour sa disponibilité, son accompagnement rigoureux, ses conseils précieux et son encadrement tout au long de cette étude.

Nous remercions également Mlle Kara Anfel pour ses conseils, son aide précieuse et son soutien tout au long de notre travail.

Enfin, nous exprimons notre reconnaissance à toutes les personnes, de près ou de loin, qui ont contribué à la réalisation de ce mémoire.

DEDICACES

"بسمِ اللهِ خالقي ومُيسّر أمري
وعِصمةُ أمري، لكَ كلُّ الحمدِ والامتنان"

أُهدي هذا النجاحَ لنفسي أولًا، ثم إلى كلِّ من سعى معي لإتمامِ هذه المسيرة، دُمتُم لي سندًا لا عمر له

إلى مَن قال الله تعالى فيهما:

(وَقُل رَّبِّ ارْحَمْهُمَا كَمَا رَبَّيَانِي صَغِيرًا)

إلى مَن دَعَمني بلا حُدودٍ، وأعطاني بلا مُقابِلٍ، إلى مَن عَلّمني أنَّ الدُّنيا كِفاحٌ، وسِلاحُها العِلمُ والمَعرفة، وإلى مَن غَرَسَ في رُوحي مَكارِمَ الأخلاقِ، داعِمي الأوَّل في مَسيرَتي، وقُوَّتي مِن بَعدِ الله

"والِدي الغالِي"

إلى مَن جَعَلَ اللهُ الجَنَّةَ تحتَ أقدامِها، إلى مَن كانَ دُعاؤُها سرَّ نجاحي، وحَنانُها بَلسَمَ جِراحي، قُدوَتي ومُعلّمتي الأُولى، وصَديقةَ أيّامي

"والِدَتي الحَنونَة"

إلى النُّورِ الذي شَعَّ ضِياؤهُ على قلبي ودربي وكُلِّ حياتي إلى مَن سَقَوا الفُؤادَ دومًا بطِيبِ

كلماتهم وعَطاياهم السَّخِيَّة وبوجودِهم استشعرتُ معنى أن يكونَ للمَرءِ وجهةٌ يستمدُّ منها بَهجتَهُ

وشَغفَ الحياة وأيقنتُ معهم أنّي حَظِيتُ بخيرِ أخواتٍ ورِفاقٍ وسَند

"أخَواتي الغالِيات"

إلى صغيرَي قلبي،

زَهرَتَي العائلة، وفرحةَ الأيّام، ونَبضَ البَرَاءةِ الذي يُبهِجُ الأرواحَ ويُنعِشُ القلوب

لكما دُعائي بأن تكونَ دُروبُكما مغمورةً بالنُّور، وحياتُكما مليئةً بالنَّجاحات

"سَنَد وآدَم"

إلى رُفقاءِ الرُّوحِ الذين شاركوني خُطُواتِ هذا الطريق،

إلى مَن شَجَّعوني على المُثابرةِ وإكمالِ المسيرة،

إلى رُفقاءِ السنين، مُمتنَّةٌ لكم

"إيمان، فاطِمَة، كَوثَر"

ولله الشُّكرُ كُلُّهُ أن وفَّقني لِهٰذِه اللحظة، لم تكُنِ الرحلةُ قصيرةً، ولم تكُنِ الأمورُ يَسيرة،

ولكن بحولِ الله، ها أنا قد وصلتُ لمشارفِ التخرُّج

فالحمدُ للهِ ربِّ العالمين ....

"وَقُلِ اعمَلوا فَسَيَرَى اللَّهُ عَمَلَكُم وَرَسولُهُ وَالمُؤمِنونَ وَسَتُرَدّونَ إِلىٰ عٰلِمِ الغَيبِ وَالشَّهٰدَةِ فَيُنَبِّئُكُم بِما كُنتُم تَعمَلونَ"

نسيبة

الحمد لله حباً وامتنان على البدء والختام

(وَآخِرُ دَعْوَاهُمْ أَنِ الْحَمْدُ لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ)

لَمْ تَكُنِ الرِّحْلَةُ قَصِيرَةً، وَلَا الطَّرِيقُ مَحْفُوفًا بِالتَّسْهِيلَاتِ، لَكِنَّنِي فَعَلْتُهَا، فَالْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي يَسَّرَ الْبِدَايَاتِ، وَبَلَّغَنَا النِّهَايَاتِ بِفَضْلِهِ وَكَرَمِهِ .

بِكُلِّ حُبٍّ أُهْدِي ثَمَرَةَ نَجَاحِي وَتَخَرُّجِي
إِلَى النُّورِ الَّذِي أَنَارَ دَرْبِي، وَالسِّرَاجِ الَّذِي لَا يَنْطَفِئُ نُورُهُ، وَالَّذِي بَذَلَ جُهْدَ السِّنِينَ مِنْ أَجْلِ أَنْ أَعْتَلِيَ سُلَّمَ النَّجَاحِ،
إِلَى مَنْ أَحْمِلُ اسْمَهُ بِكُلِّ فَخْرٍ، وَإِلَى مَنْ حَصَدَ الْأَشْوَاكَ عَنْ دَرْبِي لِيُمَهِّدَ طَرِيقَ الْعِلْمِ .
لَطَالَمَا عَاهَدْتُهُ بِهَذَا النَّجَاحِ، هَا أَنَا أُتِمُّ وَعْدِي، وَأُهْدِيهِ إِلَيْكَ .

"والدي العزيز عمار "

إِلَى مَنْ عَلَّمَتْنِي الأَخْلَاقَ قَبْلَ الحروف إلى الْجِسْرِ الصَّاعِدِ بِي إِلَى الْجَنَّةِ،
إِلَى الْيَدِ الْخَفِيَّةِ الَّتِي أَزَالَتْ عَنْ طَرِيقِي الأَشْوَاكَ،
وَمَنْ تَحَمَّلَتْ كُلَّ لَحْظَةِ أَلَمٍ مَرَرْتُ بِهَا، وَسَانَدَتْنِي عِنْدَ ضَعْفِي وَهَزَلِي .

"والدتي العزيزة سامية "

أُهْدِي تَخَرُّجِي إِلَى مُلْهِمَةِ نَجَاحِي،
مَنْ سَانَدَتْنِي بِكُلِّ حُبٍّ عِنْدَ ضَعْفِي، وَأَزَاحَتْ عَنْ طَرِيقِي الْمَتَاعِبَ، زَارِعَةً الثِّقَةَ وَالإِصْرَارَ فِي دَاخِلِي،
سَنَدِي وَالْكِتْفُ الَّذِي أَسْتَنِدُ عَلَيْهِ دَائِمًا، لَطَالَمَا كَانَتِ الظِّلَّ لِهَذَا النجاح

"اختي الغالية سجود "

إِلَى عَائِلَةِ أُمِّي وَأَبِي، مَنْبَعِ الْحُبِّ، وَسَنَدِ الْقَلْبِ، كُلُّ نَجَاحِي بَعْدَ فَضْلِ اللهِ، هُوَ لَكُمْ .

إِلَى أَصْحَابِ الْفَضْلِ الْعَظِيمِ، صَدِيقَاتِ الرِّحْلَةِ وَالنَّجَاحِ، إِلَى مَنْ وَقَفْنَ بِجَانِبِي كُلَّمَا أَوْشَكْتُ أَنْ أَتَعَثَّرَ،
لَكُنَّ الْأَثَرُ الْجَمِيلُ، وَالدَّعْمُ الصَّادِقُ، وَالذِّكْرَى الَّتِي لَا تَزُولُ .

"جميلة، شيماء، ايمان، نسيبة، كوثر "

وَأَخِيرًا،
مَنْ قَالَ: "أَنَا لَهَا"، نَالَهَا، وَأَنَا لَهَا، إِنْ أَبَتْ رَغْمًا عَنْهَا، أَتَيْتُ بِهَا .
أَسْأَلُ اللهَ أَنْ يُبَارِكَ هٰذَا الْمُنْجَزَ، وَأَنْ يَجْعَلَهُ لِي وَلِمَنْ أُحِبُّ سَبَبًا فِي الْخَيْرِ وَالتَّوْفِيقِ .
فَلَهُ الْحَمْدُ أَوَّلًا وَآخِرًا، وَظَاهِرًا وَبَاطِنًا، وَهُوَ نِعْمَ الْمَوْلَى وَنِعْمَ النَّصِيرُ .

فاطمة

Je dédie cet humble travail, avant tout, à Allah Tout-Puissant, qui m'a inspiré la patience et permis de mener à bien cette recherche.

Je remercie également ma chère famille, mes parents pour leurs prières, leur amour et leur soutien inestimables.

Je remercie tout particulièrement mes chères sœurs, mon véritable soutien, qui m'ont toujours accompagnée par leurs paroles, leurs prières et leur amour sincère.

À tous ceux qui m'ont soutenue, ne serait-ce que par un mot gentil, j'exprime ma plus profonde gratitude et ma plus profonde reconnaissance.

Zineb

الملـخص

تشكل مقاومة المضادات الحيوية تحديًا عالميًا متزايدًا، مما يؤدي إلى تعقيد علاج العدوى. الأمينوغليكوزيدات، على الرغم من فعاليتها ضد الالتهابات الخطيرة، تتأثر أيضًا، مما يزيد من خطر حدوث المضاعفات والوفاة. تهدف هذه الدراسة إلى تحليل الملف الوبائي لـ 135 سلالة مقاومة للأمينوغليكوزيدات في سطيف بين عامي 2019 و2021 ودراسة تفاعلاتها مع الإنزيمات المسؤولة عن هذه المقاومة عن طريق الالتحام الجزيئي. تم إجراء اختبار المضادات الحيوية على 135 سلالة بكتيرية وفقًا لمعايير CLSI. تم تقييم مدى ضراوة السلالات من خلال الاختبارات الظاهرية، بما في ذلك إنتاج الأغشية الحيوية والإنزيمات؛ تم إجراء التحليل الإحصائي باستخدام برنامج SPSS. وأظهرت النتائج الوبائية غلبة المقاومة لدى النساء (55.6%)، مع وجود أغلبية الحالات لدى البالغين (68.1%). ومن الناحية السريرية، كانت التهابات المسالك البولية هي الأكثر شيوعًا (76.3%)، ومن الناحية البكتيرية، كانت الإشريكية القولونية هي البكتيريا الأكثر عزلًا (40.7%). وكشفت الاختبارات الظاهرية عن مقاومة عالية للعديد من المضادات الحيوية، بما في ذلك الأموكسيسيلين (83٪)، والأموكسيسيلين–حمض الكلافولانيك (80٪)، والسيفاليكسين (74.8٪)، والسيفكسيم (71.1٪)، وترايميثوبريم–سلفاميثوكسازول (74.8٪)، والجنتاميسين (72.6٪). وأظهرت الكلورامفينيكول (53.3%)، والإيميبينيم (47.4%)، والأميكاسين (47.4%)، والبابيبرسيلين–تازوباكتام (31.1%) معدلات حساسية عالية نسبيًا. تم ملاحظة مقاومة متعددة للأدوية لسبعة مضادات حيوية في 25.6% من الحالات، مع وجود ارتباطات متبادلة ملحوظة بين الجنتاميسين وبيتا لاكتامز (5 من 22). فيما يتعلق بعوامل الضراوة، كانت السلالات التي تتميز بانخفاض إنتاج الأغشية الحيوية هي الأكثر شيوعا (62.96%)، في حين تباين النشاط الأنزيمي بين السلالات. أخيرًا، فحصت دراسة الالتحام الجزيئي تفاعل أربعة أمينوغليكوزيدات مع بروتينات مرتبطة بالمقاومة، وكشفت المحاكاة أن الكانامايسين أظهر تقاربًا جيدًا للارتباط بأربعة إنزيمات مستهدفة: AAC (-8.2 كيلو كالوري/مول)، وAPH (-7.3 كيلو كالوري/مول)، وANT (-8.0 كيلو كالوري/مول) وS rRNA16 (-7.7 كيلو كالوري/مول)، مما يشير إلى إمكاناته للدراسات الحاسوبية المستقبلية. في الختام، تكشف الدراسة عن اختلافات كبيرة في مقاومة الأمينوغليكوزيد في سطيف، متأثرة بالعوامل الديموغرافية والسريرية والبكتيرية، وتسلط الضوء على إمكانات الأساليب الحاسوبية لتحسين الاستراتيجيات العلاجية.

الكلمات المفتاحية: مقاومة المضادات الحيوية، الأمينوغليكوزيدات، عوامل الضراوة، الدراسة الوبائية، الالتحام الجزيئي.

RESUME

La résistance aux antibiotiques constitue un défi mondial croissant, compliquant le traitement des infections. Les aminoglycosides, bien qu'efficaces contre les infections graves, sont également concernés, ce qui accroît les risques de complications et de mortalité. Cette étude vise à analyser le profil épidémiologique de 135 souches résistantes aux aminoglycosides à Sétif entre 2019 et 2021, et à étudier par docking moléculaire, leurs interactions avec les enzymes responsables de cette résistance. Un antibiogramme a été réalisé sur 135 souches bactériennes selon les normes CLSI. Des tests phénotypiques ont évalué la virulence des souches, notamment par la production de biofilm et d'enzymes, l'analyse statistique a été menée avec SPSS. Les résultats épidémiologiques ont montré une prédominance de la résistance chez les femmes (55,6%), avec une majorité de cas chez les adultes (68,1%). Cliniquement, les infections urinaires étaient les plus fréquentes (76,3%), et bactériologiquement, *Escherichia coli* a été la bactérie la plus fréquemment isolée (40,7%).
Les tests phénotypiques ont mis en évidence une résistance élevée à plusieurs antibiotiques, notamment l'amoxicilline (83 %), l'amoxicilline-acide clavulanique (80 %), la céfalexine (74,8 %), la céfixime (71,1 %), le triméthoprime-sulfaméthoxazole (74,8 %) et la gentamicine (72,6 %), La chloramphénicol (53,3 %), l'imipénème (47,4 %), l'amikacine (47,4 %) et la pipéracilline-tazobactam (31,1 %) ont quant à eux présenté des taux de sensibilité relativement. Une multirésistance à sept antibiotiques a été observée dans 25,6% des cas, avec des corrélations croisées marquées entre la gentamicine et les bêtalactamines (5 sur 22). Concernant les facteurs de virulence, les souches caractérisées par une faible production de biofilm étaient les plus fréquentes (62,96%), tandis que l'activité enzymatique variait selon les souches. Enfin, une étude de docking moléculaire a examiné l'interaction de quatre aminoglycosides avec des protéines liées à la résistance, les simulations ont révélé que la kanamycine présentait une bonne affinité de liaison avec quatre enzymes cibles : l'AAC (-8,2 kcal/mol), l'APH (-7,3 kcal/mol), I'ANT (-8,0 kcal/mol) et l'ARNr 16S (-7,7 kcal/mol), suggérant son potentiel pour des études futures *in silico*. En conclusion, l'étude révèle des variations significatives de la résistance aux aminoglycosides à Sétif, influencées par des facteurs démographiques, cliniques et bactériologiques, et met en lumière le potentiel des approches *in silico* pour optimiser les stratégies thérapeutiques.

Mots clés : Résistance aux antibiotiques, Aminoglycosides, facteurs de virulence, Profil épidémiologique, Docking moléculaire.

SUMMARY

Antibiotic resistance is a growing global challenge, complicating the treatment of infections. Aminoglycosides, although effective against serious infections, are also implicated, increasing the risk of complications and mortality. This study aimed to analyze the epidemiological profile of 135 aminoglycoside-resistant strains in Setif between 2019 and 2021, and to study using molecular docking, their interactions with the enzymes responsible for this resistance. Antibiograms were performed on 135 bacterial strains according to CLSI standards. Phenotypic tests assessed the virulence of the strains, particularly through biofilm and enzyme production. Statistical analysis was conducted using SPSS. The epidemiological results showed a predominance of resistance in women (55.6%), with a majority of cases in adults (68.1%). Clinically, urinary tract infections were the most common (76.3%), and bacteriologically, *Escherichia coli* was the most frequently isolated bacterium (40.7%). Phenotypic testing revealed high resistance to several antibiotics, including amoxicillin (83%), amoxicillin-clavulanic acid (80%), cephalexin (74.8%), cefixime (71.1%), trimethoprim-sulfamethoxazole (74.8%), and gentamicin (72.6%). Chloramphenicol (53.3%), imipenem (47.4%), amikacin (47.4%), and piperacillin-tazobactam (31.1%) exhibited relatively high susceptibility rates. Multidrug resistance to seven antibiotics was observed in 25.6% of cases, with marked cross-correlations between gentamicin and beta-lactam antibiotics (5 out of 22). Regarding virulence factors, strains characterized by low biofilm production were the most common (62.96%), while enzymatic activity varied among strains. Finally, a molecular docking study examined the interaction of four aminoglycosides with resistance-related proteins. Simulations revealed that kanamycin exhibited good binding affinity with four target enzymes: AAC (-8.2 kcal/mol), APH (-7.3 kcal/mol), ANT (-8.0 kcal/mol), and 16S rRNA (-7.7 kcal/mol), suggesting its potential for future *in silico* studies. In conclusion, the study reveals significant variations in aminoglycoside resistance in Setif, influenced by demographic, clinical, and bacteriological factors, and highlights the potential of *in silico* approaches to optimize therapeutic strategies.

Keywords: Antibiotic resistance, Aminoglycosides, Virulence factors, epidemiologic profile, Molecular docking.