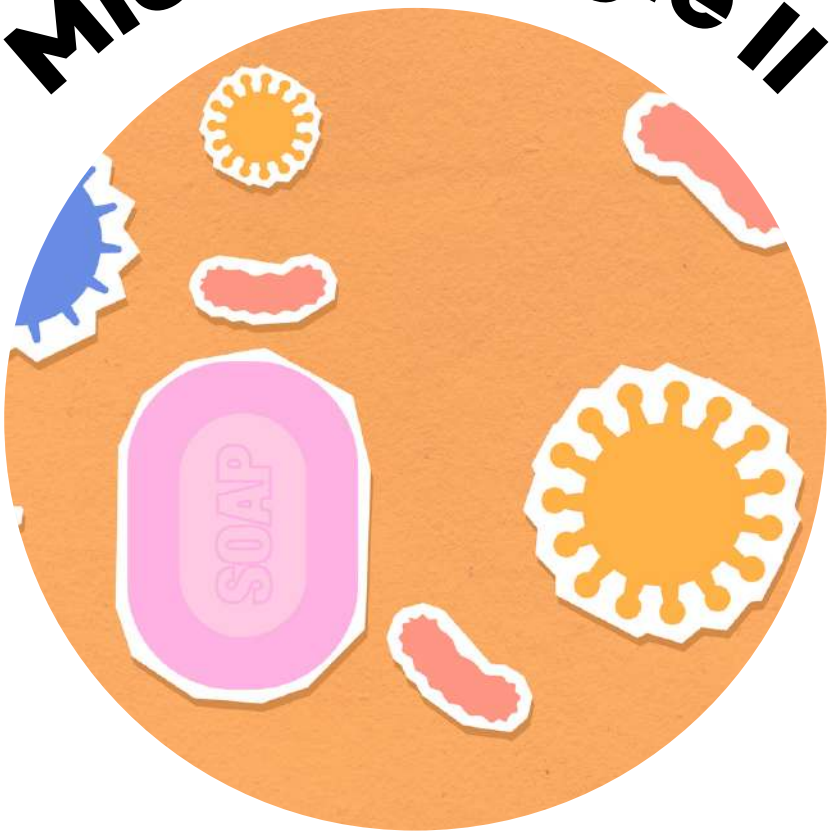
@Mohamed_Nahli

BIOLOGIE MAROC
www.biologie-maroc.com

Microbiologie II



SCIENCES DE LA VIE

Shop

• Cahiers de Biologie + Lexique
• Accessoires de Biologie

Etudier

Visiter Biologie Maroc pour étudier et passer des QUIZ et QCM enligne et Télécharger TD, TP et Examens résolus.

Emploi

• CV • Lettres de motivation • Demandes...
• Offres d'emploi
• Offres de stage & PFE

UNIVERSITE MOULAY ISMAIL
FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

Module: Microbiologie II

Semestre S6

Parcours:

Environnement et

Biologie cellulaire et Moléculaire

Responsable: Pr A. BELHAJ

Année universitaire 2019 - 2020

- Il est à signaler que l'enzyme Lux I n'engendre la synthèse que d'un seul type d'HSL; En outre, chaque espèce bactérienne produit des HSL qui lui sont spécifiques. Cependant, *Pseudomonas aeruginosa* est capable de produire deux types d'HSL différents. En effet, cette espèce bactérienne possède deux types d'enzymes de synthèse désignées LasI et RhlI.

- N. B : Les Acyl-homosérines-lactones (AHSL) sont synthétisées à partir de la S-adénosyl-méthionine (SAM) et de molécules spécifiques porteuses d'acides gras (acyl-carriers) par des enzymes de type LuxI dont la spécificité décide de la longueur du résidu acyl (More MI et coll. 1996. Science, 272:1655-1658).

- Les fonctions régulées par le quorum sensing chez les bactéries sont multiples, on peut citer entre autres :

* la virulence, le pouvoir pathogène;

* la production d'antibiotiques (Ex : *Chromobacterium violaceum*);

* le transfert conjugatif de plasmides (ex: Agrobacterium,….) et,

* l'acquisition du phénomène de la compétence (capacité d'une bactérie à absorber une molécule d'ADN libre dans son environnement).

Remarque *:*

Chromobacterium violaceum est un coccobacille à Gram négatif, anaérobie facultatif, non sporulé, présent naturellement dans l'eau et le sol. Il produit un antibiotique naturel appelé ***violacéine***, qui pourrait avoir des applications contre des cancers, notamment celui du côlon.

1.2) Détection de la production des HSL:

* Principe général

La souche bactérienne *Chromobacterium violaceum* CVO26 permet de déceler la production d'Homosérines lactones (HSL). En effet, si une souche donnée produit des HSL, ces dernières diffusent dans l'Agar et activent l'expression de gènes qui gouvernent la synthèse d'un pigment: la violacéine; il y a alors apparition dans le milieu d'une coloration violette facilement perceptible à l'oeil nu.

* Technique de mise en évidence

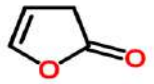
A partir d'une culture de 24 h en milieu Luria-Bertani (L-B) liquide, une ansée de la souche CVO26 est inoculée par une strie rectiligne sur le milieu L-B gélosé, et une ansée de culture de la souche à tester est inoculée dans le même milieu (sans qu'il y ait contact entre les deux inoculums), mais de manière perpendiculaire par rapport à la souche de CVO26. L'incubation est réalisée à 30°C pendant 24h.

1.3) Relation quorum sensing - Biofilm

❖ **Constat 1**: Des travaux de recherche ont rapporté que la structure d'un biofilm, formé par une souche défectueuse dans la production d'HSL, est **plate et non différenciée** en raison de l'**absence** de formation de micro-colonies. En revanche, les bactéries sont plus nombreuses, plus compactes et distribuées d'une manière uniforme. En outre, ce type de structure **est sensible** aux biocides tel que le SDS. L'expression des gènes liés au *quorum sensing* semble donc être cruciale pour la différenciation en une structure de type biofilm.

❖ **Constat 2**: Peter Steinberg, au début des années 1990, s'est étonné de voir la capacité de l'algue marine *Delisea pulchra* à rester libre de toute colonisation bactérienne dans des eaux pourtant infestées de bactéries.

. Staffan Kjelleberg *et coll.* (1999) (University of Göteborg (Suède)) ont pu démontrer que la molécule, appelée furanone, qui prévient la contamination de l'algue *Delisea pulchra*, a une structure très proche des HSL et se comporte comme un antagoniste des HSL.



Furanone: $C_4H_4O_2$

Il ressort de ces constatations que:

- La formation de biofilms est dépendante du quorum sensing,
- la conception d'inhibiteurs de type "furanone" inhiberait la formation de biofilms et aiderait donc à lutter efficacement contre d'éventuelles infections nosocomiales .

2) Interactions inter espèces microbiennes

Certains microorganismes appartenant à des espèces différentes établissent entre eux des interactions notamment lorsque les conditions nutritionnelles deviennent délicates ou font défaut. Les microorganismes concernés par ces interactions sont principalement les bactéries et les champignons.

Nous passerons en revue quelques types d'interactions microbiennes qui peuvent se dérouler dans l'environnement et notamment au niveau du sol. En effet, ce dernier représente le siège du déroulement de plusieurs types d'interactions microbiennes.

Les interactions entre microorganismes du sol sont nombreuses ; elles peuvent être aussi bien positives que négatives vis-à-vis des microorganismes eux-mêmes. Cependant, celles qualifiées de négatives semblent présenter un intérêt bien particulier pour l'équilibre de la microflore du sol; ce type d'interactions se manifeste essentiellement par des phénomènes de compétition et d'amensalisme.

2-1) Compétition

Définition et Historique:

C'est une Interaction entre deux espèces microbiennes A et B de telle manière que toutes les deux soient défavorisées en raison d'une compétition pour un même substrat.

Il a longtemps été considéré que certaines espèces bactériennes n'avaient d'actions nocives que pour l'Homme, les animaux ou les plantes. Actuellement, il est admis que les bactéries se combattent entre elles dans le but de se stabiliser dans un biotope, de le coloniser ou d'avoir un accès privilégié aux nutriments qu'il renferme.

En effet, dans leur environnement, les bactéries ne vivent pas seules, elles cohabitent plus ou moins facilement avec d'autres espèces, la plupart d'entre elles sont en compétition pour des éléments nutritifs. Elles sont souvent associées sous forme de biofilms. C'est le cas de *Pseudomonas aeruginosa* et *Agrobacterium tumefaciens*. Ces deux espèces bactériennes sont à Gram négatif et utilisent des systèmes de régulation de type quorum-sensing dans le phénomène de compétition.

Des travaux de recherche ont montré que *P. aeruginosa* utilise le quorum-sensing pour être compétitif vis-à-vis de *A. tumefaciens*. En effet, *P. aeruginosa* sécrète des facteurs de virulence incluant des exoprotéases, sidérophores, exotoxines et lipases régulés par le quorum-sensing ; cet arsenal de synthèse réprimerait l'activité de *A. tumefasciens* et lui dégraderait ses exo-produits afin d'être utilisés comme source de nutriments par *P. aeruginosa*.

De plus, ces travaux ont montré qu'en biofilms, *P. aeruginosa* recouvre les micro-colonies de *A. tumefaciens*, grâce à la mobilité faisant intervenir des pili de type-IV, flagelle et des surfactants (rhamnolipides) synthétisés et régulés par le système quorum-sensing.

Dans le but d'identifier les mécanismes moléculaires impliqués dans le phénomène de compétition bactérienne, des travaux de recherche ont été entrepris par un groupe de chercheurs Européens et Américains.

Ainsi, leurs travaux ont permis d'aboutir aux déductions et résultats suivants :

Certaines espèces bactériennes sont capables d'utiliser un complexe de nature protéique pour tuer leurs congénères et améliorer ainsi leur accès aux nutriments ou coloniser efficacement une niche écologique.

A ce propos, un **contact direct de cellule à cellule est nécessaire** pour aboutir à un tel phénomène. Suite à ce contact, la bactérie qualifiée de « tueuse » anéantie la bactérie cible par **injection d'une ou plusieurs toxines** (Figure 7).

En utilisant différentes souches tueuses mutantes, les chercheurs ont pu identifier un système, connu sous le nom de « **Système de sécrétion de Type VI** (SST6), impliqué dans le phénomène de compétition.

Le **SST6** est un complexe multi-protéique composé de **13 à 15** protéines (en fonction des espèces bactériennes) qui s'assemble au sein de la cellule tueuse ; ce système requiert des protéines dites "accessoires" (au nombre de 4) pour son activation. Il est constitué de deux sous-complexes :

- Le premier sous complexe ressemble à la queue contractile des bactériophages et,
- le deuxième, ancre le premier à l'enveloppe de la bactérie.

Les deux sous complexes agissent comme un dispositif d'injection de toxines ou d'autres effecteurs.

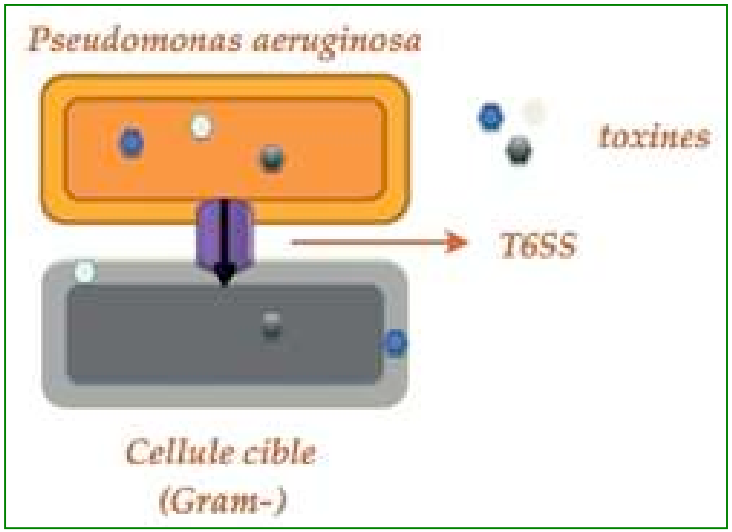


Figure 7 : **Schéma représentant le dispositif d'injection des toxines via SST6 après contact entre deux bactéries différentes**

Afin de mieux comprendre le fonctionnement de SST6 et des protéines accessoires dans les interactions inter-bactériennes, les chercheurs ont construit des mutants de l'espèce *P. aeruginosa* délétés des gènes *tagQ*, *tagR*, *tagS* et *tagT* responsables de la synthèse des protéines accessoires (*Figure 8*) ; Ils ont alors remarqué que les systèmes de sécrétion dans ces bactéries mutantes sont correctement assemblés mais incapables de sécréter leur toxines, ce qui suggère que ces protéines ont un rôle dans la régulation de l'activation du SST6.

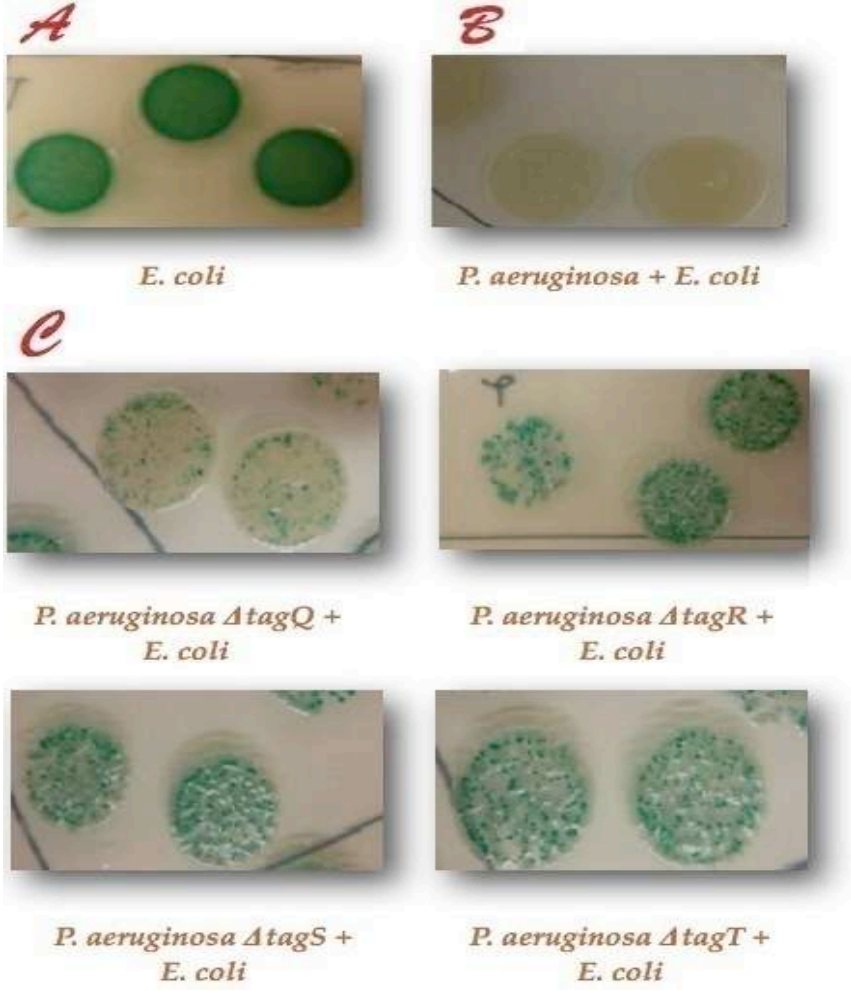


Figure 8 : Tests de compétition entre P. aeruginosa et Escherichia coli

A) Mono-culture de *Escherichia coli* (colonies colorées).

B) Test de compétition entre *E. coli* et une souche sauvage de *P. aeruginosa*. Toutes les colonies de E. coli sont tuées.

C) Dans ces tests de compétition, les quatre mutants de délétion de *P. aeruginosa* Δ*tagQ*, Δ*tagR*, Δ*tagS* et Δ*tagT*, sont mis en culture en présence de *E. coli*. Leur capacité à injecter une toxine dépendante du SST6 est évaluée au travers de ce test visuel.

- Il a été montré par la suite que le gène *taqQ* code pour une lipoprotéine TagQ localisée sur la membrane externe de *P. aeruginosa;* TagQ est indispensable pour l'ancrage de la protèine TagR, cette dernière est un acteur clef dans l'activation du SST6, sur cette même membrane.
- En outre, des approches biochimiques ont permis de montrer que TagS et TagT forment un transporteur ABC transmembranaire, lui aussi indispensable à l'activation du SST6.
- Ces études ont permis de suggérer que les protéines considérées comme accessoires pour le système de sécrétion SST6 participent très probablement à une voie de signalisation trans-membranaire qui favorise la mise au point du dispositif d'injection dans des conditions environnementales appropriées.

Remarques :

* *Les transporteurs ABC (*ABC signifiant *ATP Binding Cassette) correspondent à des protéines transmembranaires dont le rôle est le transport unidirectionnel de part et d'autre de la membrane cytoplasmique de diverses substances (ions, stérols, macromolécules...) en utilisant l'énergie fournie par l'hydrolyse de l'ATP.*

* **Le moteur du système SST6 est la (ou les) protéine(s) ABC. Une protéine ABC se compose de deux domaines :**

- **Le domaine cytoplasmique NBD (Nucleotide binding Domain)**
- **Le domaine TMD (TransMembrane Domain) Caractéristique des protéines ABC.**

Le domaine NBD est très conservé dans l'évolution. Il correspond au domaine catalytique permettant de fournir l'énergie nécessaire au système. Contrairement aux domaines NBDs, les domaines TMDs des protéines ABC sont plus sujets à l'évolution et permettraient ainsi la spécificité de la sécrétion; ils permettraient l'ancrage de la protéine ABC à la mb interne.

En outre, les différentes études menées sur ces protéines ABC démontrent un fonctionnement en homodimère. En effet, les deux monomères des TMDs forment un pore permettant le passage spécifique de la protéine sécrétée grâce à l'énergie issue des domaines NBD.

2-2) Amensalisme

* Définition

C'est une interaction biologique entre deux espèces différentes, en ce sens qu'une espèce A inhibe le développement d'une autre B sans tirer de profit.

** Exemples:*

- *Pseudomonas fluorescens* produit, in situ, des phénazines qui inhibent le développement du champignon pathogène *Gaeumannomyces graminis* sur les racines de Blé.

- *Penicillium sp*., produit de la **pénicilline** pour inhiber la croissance des bactéries avoisinantes. A ce propos, la synthèse des antibiotiques résulte de relations amensales entre les champignons et les bactéries.

- *Lactobacillus reuteri* synthétise une substance, **la reuterine**, lui permettant de limiter, le développement des bactéries voisines. Ainsi, au niveau du **tractus gastro-intestinal**, la synthèse de **reuterine**, améliore l'aptitude de *L. reuteri* à limiter la croissance de *E. coli.*

Il est à signaler que *L. reuteri* est une bactérie lactique de la famille des Lactobacillaceae. Elle est naturellement présente dans **le tractus gastro-intestinal**, dans la **cavité buccale** et sur la **muqueuse vaginale** des humains et d'autres animaux. Elle est préférentiellement anaérobie, tout en étant aérotolérante, acidophile et uniquement fermentative.

De même que pour le phénomène de compétition, la production des substances inhibitrices dans le cas de l'amensalisme est contrôlée par le système de Q.S.

2-3) Proto-coopération

Définition

C'est une interaction bénéfique pour deux espèces microbiennes en présence. A titre d'exemple, *Streptococcus thermophilus* et *Lactobacillus bulgaricus* sont des bactéries lactiques utilisés dans la fabrication du yaourt. Leur interaction, en milieu laitier, est bénéfique au développement des deux espèces. A ce propos, *L. bulgaricus* présente une activité protéolytique plus élevée que celle de *S. thermophilus*, qui lui permet de libérer des **acides aminés** (valine, histidine, glycine, leucine, isoleucine, méthionine) et des **di-peptides** qui stimulent la croissance de *S. thermophilus* (Bracquart et al., 1978, Courtin et al., 2004, Rajagopal et al., 1990).

La forte activité protéolytique de *L. bulgaricus* fait intervenir une protéase de paroi indiquée « PrtB » (Courtin et al., 2002). *S. thermophilus* possède aussi une protéase « PrtS » mais son activité est moindre par rapport à celle de « PrtB ».

D'un autre côté, *S. thermophilus* stimule la croissance de *L. bulgaricus* en produisant certains métabolites tels que l'acide formique, le CO2, l'acide pyruvique et l'acide folique.

- L'acide formique est nécessaire à la synthèse des bases puriques, précurseurs pour la synthèse des acides nucléiques (Suzuki et al., 1986).

- Le CO2 produit par *S. thermophilus* est issu de la décarboxylation de l'urée catalysée par l'uréase (Tinson et al., 1982). Cette uréase permet aussi de fournir de l'ammoniaque pour la synthèse de la glutamine (Monnet et al., 2005).

- **L'acide pyruvique et l'acide folique stimulent aussi l'activité de *L. bulgaricus.***

D'autres facteurs sont impliqués dans la régulation de cette interaction. On peut citer l'acide lactique, considéré comme le facteur qui détermine le rapport entre streptocoques et lactobacilles. En effet, l'acidité du milieu inhibe la croissance de *S. thermophilus* alors que celle de *L. bulgaricus* ne s'arrête qu'autour de pH 4,4. Il a été établi, qu'outre le pH, la température de culture et le niveau relatif d'inoculation des deux espèces modifient la dynamique d'évolution des équilibres de populations (Béal et al., 1991). Cependant, en fin de fermentation, les streptocoques dominent quasi systématiquement. En effet, *S. thermophilus* est toujours le principal bénéficiaire de la proto-coopération.

2-4) Phénomènes de « Quorum-Quenching »

Dans les biotopes où les éléments nutritifs font défaut, certaines espèces bactériennes peuvent entrer en compétition entre elles, en ce sens qu'elles peuvent déclencher des **réactions interférant avec le quorum-sensing** d'une autre espèce. Ce phénomène connu sous l'appellation de quorum-quenching consiste en la synthèse d'acyls homo-serines lactonases, AiiA, qui clivent les cycles lactone des HSL et rendent ainsi ces dernières inactives pour la traduction du signal.

Le cas le plus étudié concerne la compétition de *Bacillus* avec des bactéries Gram-.

A ce propos, des phénomènes de « quorum quenching » ont été décrits notamment dans le cas du couple formé par *Bacillus thuringiensis et Erwinia carotovora*. Ainsi, une puissante enzyme de *Bacillus thuringiensis* dégradant les HSL, l'AiiA, a été rapportée ; elle atténue efficacement la virulence des bactéries par le phénomène de QQ.

Un mutant déficient en la synthèse des AiiA a été utilisé pour étudier le rôle de ces dernières au niveau de systèmes racinaires de plantes. Le mutant AiiA ne montre pas d'activité détectable de dégradation des HSL et il est moins efficace dans la suppression de la Pourriture mole de la pomme de terre causée par *Erwinia carotovora.*

N.B: De même que pour les bactéries, les plantes qui expriment une HSL-lactonase engendrent aussi une résistance à l'infection par *E. carotovora,* et ce, en déclenchant le QQ.

Deux phénomènes de quenching peuvent être distingués:

*** Le premier, de nature enzymatique conduit à la dégradation des signaux ;**

*** le second, chimique, implique des molécules dites « QS inhibitors » (QSI) qui interfèrent avec la reconnaissance des signaux par les récepteurs bactériens.**

C) Interactions Microorganismes- Homme

1) Microorganismes commensaux et Commensalisme

Les microorganismes commensaux, et tout particulièrement les bactéries, sont des microorganismes qui vivent des déchets se trouvant à l'extérieur de nos tissus (cas de la peau, des muqueuses de la bouche, de la gorge et du reste du système digestif). Ils sont parfaitement adaptés pour survivre dans de tels biotopes.

L'avantage des microorganismes commensaux **est double** :

* **d'une part, ils stimulent de façon continue notre système de défense** et nous permettent de développer notre immunité, et

* **d'autre part, ils occupent les places disponibles au niveau de nos muqueuses** accessibles, (nez, bouche, pharynx, intestin, cavité vaginale, etc…), ce qui empêche que des microorganismes indésirables ne viennent s'y fixer.

Les bactéries à caractère commensal peuvent être réparties **en 4 types de flores** (flore cutanée, respiratoire, génitale et digestive).

* **Flore cutanée** : Elle est variable en qualité et en quantité et comprend des germes Gram+ non pathogènes (**Staphylocoques à coagulase négative**, **Corynébactéries**) et des germes potentiellement pathogènes ; ces derniers peuvent provenir, entre autres, de la bouche, du rhinopharynx,….. : c'est le cas notamment de ***Staphylococcus aureus***.

* **Flore des voies respiratoires supérieures** : Elle est très variable et abondante notamment au niveau du rhinopharynx. Elle contient de nombreux germes opportunistes tels que:

. Staphylocoques (orifices narinaires en particulier),
. Streptocoques (dont *S.pneumoniae*),
. Haemophilus,
. Neisseria (éventuellement *Neisseria meningitidis* dont le portage est transitoire).

* **Flore génitale** : **Elle joue un rôle de protection chez la femme. Elle comprend notamment des lactobacilles acidophiles ou bacilles de Döderlein (*Lactobacillus acidophilus vaginalis, L. fermentum, L. plantarum, L. brevis, L. casei, L. cellobiosus, L. leichmanii, L. delbrueckii et L. salivarius)* qui, par leur sécrétion acide (acide lactique), entretiennent un pH bas qui limite la flore commensale. Cette dernière est réduite aux :**

. Streptocoques (Streptocoque B essentiellement),

. Corynébactéries,

. Bifidobacterium.

* **Flore digestive** : **Elle est la plus importante des flores commensales. Elle varie en fonction des différentes parties du tube digestif :**

- **Au niveau de la bouche, il y a abondance des streptocoques, la présence éventuelle d'entérobactéries et d'anaérobies.**

- **Au niveau de l'estomac, il ya une flore très pauvre du fait de son acidité.**

- **Au niveau de l'intestin grêle, il ya aussi une flore pauvre en raison du péristaltisme et de l'abondance des sécrétions.**

- Au niveau du colon, la flore microbienne est en revanche extrêmement variée et abondante. Elle comprend des anaérobies stricts (99,9 %), notamment les Genres: Bacteroïdes, Bifidobactérium, Clostridium, viennent ensuite les Entérobactéries (*E. coli*, Proteus, *Klebsiella spp*...), Entérocoques et Staphylocoques. Cette flore est habituellement stable et limite la prolifération d'espèces pathogènes telles que les Salmonelles, Shigelles ou Campylobacter.

2) Microorganismes et Risques Infectieux

Le risque infectieux peut être défini comme étant toute « contamination microbiologique pouvant éventuellement entraîner une maladie infectieuse ».

Le risque infectieux se concrétise à travers un processus qui se déroule en trois étapes successives :

*** Contamination:**

Elle se traduit par la présence d'un micro-organisme en faible nombre et qui n'engendre pas de manifestation clinique décelable.

*** Colonisation :**

Elle se caractérise par un début de multiplication de l'agent infectieux sans qu'il y ait de manifestation clinique décelable.

*** Infection :**

Elle se caractérise par la présence d'une espèce microbienne, en grand nombre, associée à des manifestations cliniques et/ou biologiques. Cependant, elle peut être parfois asymptomatique. Le processus peut s'arrêter à l'étape de contamination ou de colonisation et alors aucune infection ne se développera.

2-1) Facteurs favorisant le risque infectieux

Divers facteurs peuvent favoriser le risque infectieux, il s'agit notamment de :

*** la nature de l'inoculum, sa concentration, sa durée de survie et son degré de virulence (cas du *Vibrio cholerae*) ;**

*** la distance entre la source de contamination et la personne exposée ;**

*** la durée d'exposition. Une durée d'environ 5 heures dans le même espace est nécessaire pour qu'un risque de transmission par *M. tuberculosis* se réalise, si le contact n'est pas proche ;**

*** la réceptivité de la personne exposée (Une personne déjà immunisée naturellement ou par une vaccination montrera une réceptivité faible ou nulle) ;**

*** défenses immunitaires de la personne exposée (immunité non spécifique) ;**

*** mouvements de l'air.**

2-2) Evolution du risque infectieux

Plusieurs espèces bactériennes constituent une source potentielle d'infection et peuvent donc engendrer une maladie infectieuse. Cependant, l'évolution de l'infection diffère selon l'espèce bacterienne, en ce sens qu'on distingue :

- **des espèces se multipliant à l'intérieur des cellules des tissus infectées (cas de : *Shigella dysenteriae*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*,..) et,**

- **des espèces se multipliant à l'extérieur de ces cellules (Salmonella spp, *Vibrio cholerae*).**

Il est à noter que l'envahissement et la multiplication des microorganismes au sein des cellules hôtes correspondent au phénomène de parasitisme.

Dans ce paragraphe, nous traiterons des infections avec quelques bactéries à caractère parasitaire et non parasitaire.

2-2-1) Risques dû à des bactéries à caractère parasitaire

Il existe une grande diversité de bactéries pathogènes à caractère parasitaire et donc à croissance intra-cellulaire (*Listeria monocytogenes, Legionella pneumophila,..*).

Lors de leur parasitisme, ces bactéries suivent une évolution qui peut se résumer ainsi :

2-2-1-1) Mécanisme général du parasitisme

Le parasitisme intracellulaire passe par les étapes suivantes :

- **Pénétration du germe pathogène dans la cellule,**
- **survie intracellulaire,**
- **multiplication intracellulaire,**
- **dissémination d'une cellule à l'autre et,**
- **Sortie des pathogènes intracellulaires.**

2-2-1-1-1) Pénétration dans la cellule

La pénétration implique une interaction spécifique entre une molécule réceptrice de la membrane cytoplasmique de la cellule hôte (glycolipides, glycoprotéines...) et une structure moléculaire exprimée à la surface du microorganisme parasite (bactérie par exemple).

Cette interaction va orienter les germes vers certains types de cellules tels que: macrophages, polynucléaires, cellules épithéliales, endothéliales, parenchymateuses. Il y a une sorte de spécificité hôte - germes pathogènes ; Il s'ensuit alors une phagocytose induite. Ainsi, la cellule-hôte va phagocyter activement le microorganisme.

2-2-1-1-2) Survie intracellulaire

Après phagocytose des bactéries, elles sont séquestrées dans des phagosomes où sont déclenchés des mécanismes germicides puissants liés à la production de métabolites toxiques, des radicaux libres oxygénés,... et à la fusion phagolysosomale qui déverse dans les phagosomes des enzymes lysosomiales.

On distingue des microorganismes qui survivent dans le phagosome et d'autres qui survivent dans le cytoplasme.

. **Survie dans le phagosome :**

Certains germes pathogènes peuvent résister dans le phagolysosome, résultant de la fusion entre les lysosomes et le phagosome, il s'agit d'un environnement fortement acide : C'est le cas des Coxiella dans une cellule endothéliale.

D'autres bactéries inhibent la fusion phagosome-lysosome : c'est le cas des Chlamydia, Legionnella, Mycobacterium.

Dans l'un ou l'autre des cas, ces germes microbiens sont résistants aux métabolites toxiques synthétisés par la cellule hôte et ne sont pas digérés par les enzymes lysosomiales.

. **Survie dans le cytoplasme:**

Certaines bactéries échappent au phagosome après leur entrée en détruisant la membrane vacuolaire qui les entoure. C'est le cas de *Listeria monocytogenes* qui détruit la vacuole de phagocytose par des exotoxines (la listériolysine O et des phospholipases), des *Shigella spp* par une hémolysine et des Rickettsia par une phospholipase.

2-2-1-1-3) Multiplication intracellulaire

Quelque soit le mécanisme de survie, que ce soit dans les phagosomes ou dans le cytoplasme, les bactéries vont se multiplier et éventuellement disséminer d'une cellule à l'autre avant de détruire la cellule qui les a hébergés.

La multiplication intracellulaire est plus ou moins importante suivant la cellule considérée et le microorganisme considéré. A titre d'exemple, certaines bactéries atteignent des concentrations intracellulaires très élevés de 10^2 à 10^3 bactéries par cellule: C'est le cas des Rickettsia (multiplication cytoplasmique) et des Coxiella ou des Chlamydia (multiplication intraphagosomale).

D'autres en revanche, n'atteignent que des nombres relativement faibles (de 5 à 40 bactéries par cellule) : C'est le cas de *Listeria monocytogenes* et de *Mycobacterim tuberculosis*.

2-2-1-1-4) Dissémination :

*** Certains pathogènes à multiplication cytoplasmique (Listeria, Shigella, Rickettsia) sont capables de disséminer de cellules à cellules, en utilisant leur capacité de polymériser l'actine et de se mouvoir à l'intérieur de la cellule-hôte.**

Ces bactéries sont propulsées au sein d'évaginations et passent de cellules à cellules sans être exposées au milieu extracellualire.

Dans les cellules adjacentes ainsi infectées, les bactéries sont encloses dans une double membrane d'où elles sortiront à nouveau pour recommencer leur cycle de multiplication.

* D'autres bactéries vont diffuser de cellules à cellules du fait de la multiplication des cellules infectées elles-mêmes. Ainsi les Chlamydia ou les Coxiellae qui se multiplient dans plusieurs vacuoles différentes dans une même cellule vont, au cours de la division cellulaire, parasiter les cellules-filles et ainsi contribuer la pérennisation de l'infection.

* Enfin, la plupart des microorganismes vont être libérés dans l'espace extracellulaire par éclatement de la cellule infectée.

2-2-1-2) Exemples de pathologies dues à des bactéries à caractère parasitaire

2-2-1-2-1) Shigellose

La shigellose est une infection de l'intestin due à des bactéries appartenant au genre Shigella.

Le genre Shigella comprend 4 espèces (*S. dysenteriae, S. flexneri, S. boydii, S. sonnei*), regroupant plus d'une trentaine de sérotypes.

Les Shigella sont capables de provoquer la maladie par leur aptitude à coloniser le gros intestin, à pénétrer et à se diviser dans les cellules intestinales.

*** Biotope**

Les Shigella ne font partie d'aucune flore commensale chez l'homme, elles sont toutes pathogènes et spécifiques des tubes digestifs. Elles sont éliminées par les selles et se retrouvent dispersées dans les sols et les eaux où elles ne survivent que peu de temps.

*** Caractères morphologiques et biochimiques**

Ce sont des bacilles à Gram négatifs, immobiles ; dépourvus de spores et de capsules. Ils sont **Uréase -, Désaminase- , Lysine décarboxylase-, H_2S- , Acétoïne- , Citrate- .**

*** Pouvoir pathogène**

Elles sont responsables des **Shigelloses** (infections intestinales spécifiquement humaines), qui sont des **dysenteries bacillaires** transmises par l'eau de boisson et les aliments souillés par les selles des malades ou porteurs chroniques. Il s'agit d'infections intestinales localisées essentiellement au niveau du gros intestin où les germes se multiplient en provoquant une inflammation de la muqueuse se traduisant par une **diarrhée glaireuse et sanguinolente**. Les déterminants du pouvoir invasif sont portés par un plasmide (pInv).

La présence de sang et de glaire dans les selles du malade atteint de diarrhée subite est donc un bon indice. Pour établir un diagnostic définitif il faut isoler Shigella dans les selles.

L'espèce la plus mise en cause est *Shigella dysenteriae* ou *bacille de Shiga.* *Shigella dysenteriae* est responsable de formes graves dans les régions tropicales (Asie et Amérique Centrale). C'est la seule Shigelle qui sécrète une exotoxine.

Les autres espèces de *Shigella* sont également responsables de diarrhées aigües. En revanche, leurs infections sont généralement plus bénignes et s'accompagnent de symptômes atténués.

2-2-1-2-2) Listeriose

La listériose est une maladie causée par l'espèce bactérienne *Listeria monocytogenes*. Elle est transmise essentiellement par l'alimentation. Elle se manifeste entre autres, par une méningite, encéphalite, septicémies, et infections des voies génitales femelles (avortement).

* **Biotope :**

Listeria monocytogenes **peut occuper plusieurs biotopes, en ce sens qu'on peut l'isoler de l'eau, du sol ou des végétaux. Elle est capable de résister au froid et peut se développer à 4°C, c'est à dire à la température d'un réfrigérateur. Elle possède de grandes capacités de résistance dans le milieu extérieur (1 à 2 ans dans le sol et plusieurs années si le prélèvement est conservé en réfrigération). L'environnement est principalement contaminé par les excrétas d'animaux sains et malades : 10 à 30% des bovins, ovins, porcins et poulets hébergent naturellement cette bactérie dans leur tube digestif.**

* **Caractères morphologiques et biochimiques**

Listeria monocytogenes **est un bacille à Gram-positif, mobile par une ciliature péritriche,**

- **Aéro-anaérobie facultatif,**
- **catalase +,**
- **ne produit pas de sulfure d'hydrogène,**
- **se développe à 4 °C et même jusqu'à −2 °C,**
- **pousse en présence de nalidixine.**

* Pouvoir pathogène

L'infection se contracte notamment en consommant des **aliments contaminés**.

De nombreuses personnes peuvent être exposées à **Listeria**, mais peu contracteront la listériose.

La listeriose touche particulièrement **les personnes âgées** et celles dont **les défenses immunitaires sont fragilisées** (**Nouveau-né, femmes enceintes, personnes atteintes de SIDA,…**)

Au cours du processus infectieux, *L. monocytogenes* peut franchir trois barrières :

1. La barrière intestinale :

En cas d'une entrée par voie digestive, la bactérie ingérée dans une nourriture quelconque peut **traverser la paroi intestinale** et induire divers symptômes tels que :

Vomissements, nausées, crampes, diarrhée, violents maux de tête, et fièvre persistante.

2. La barrière placentaire :

Listéria est capable de franchir la barrière placentaire et d'atteindre le foetus. A ce propos, deux protéines de surface de *L. monoctogenes* appelées **internalines** « InlA et InlB » sont capables de se fixer sur des **récepteurs spécifiques** (**E-cadhérine et C-Met**) **du placenta**, ce qui permet à la bactérie de le traverser et de se retrouver à l'intérieur des cellules (fausse couche).

3. La barrière hémato-encéphalique:

- Suite à son franchissement, une **septicémie** et/ou **une méningite** peuvent survenir.
- Dans le cas d'une septicémie, la présence d'une fièvre avec des frissons signe le passage de la bactérie dans le sang.
- Il est à signaler que la présence de *L. monocytogenes* au niveau de la flore vaginale de la mère peut être à l'origine de **méningites néo-natales**.

La période d'incubation d'une listériose sont variables (période entre la contamination et l'apparition des premiers signes de la maladie bactérienne), ils peuvent être de quelques jours à quelques mois.

2-2-2) Risques dus à des bactéries à caractère non parasitaire

2-2-2-1) Salmonelloses

Les salmonelloses sont des maladies provoquées par des entérobactéries du genre *Salmonella*. En pathologie humaine, les salmonelloses comprennent deux principaux types d'affections : **gastro-entérites** et **fièvres typhoïdes et paratyphoïdes**.

Les travaux récents de taxonomie, en particulier par hybridation de l'ADN, ont permis d'identifier trois espèces au sein du genre Salmonella :

***Salmonella bongori*, *Salmonella enterica* (ou *Salmonella choleraesuis*) et *Salmonella subterranea*.**

***Salmonella enterica* est la principale de ces espèces ; elle comprend six sous-espèces, dont la plus fréquente est *Salmonella enterica enterica*, elles-mêmes divisées en de nombreux sérovars (Enteritidis, Derby, Hadar, Infantis, Paratyphi, Typhi, Typhimurium, Virchow...).**

En l'an 2000, le Centre national de référence des *Salmonella* et *Shigella* de l'Institut Pasteur de Paris avait référencé 883 souches de *Salmonella* d'origine humaine.

Actuellement, plus de 2000 souches de salmonelles sont identifiées.

* Biotope ou Habitat

Les salmonelles peuvent survivre plusieurs semaines en milieu sec et plusieurs mois en zone humide. Elles se retrouvent donc fréquemment dans les milieux aquatiques pollués ; la contamination par les excréments d'animaux porteurs étant très importante. Les vertébrés aquatiques, notamment les oiseaux (Anatidés) et les reptiles (Chéloniens) sont d'importants vecteurs de salmonelles. Les volailles, les bovins et les ovins étant des animaux fréquemment contaminants; les salmonelles peuvent se retrouver dans les aliments, notamment les viandes et les œufs crus.

* Caractères morphologiques et biochimiques

Les Salmonelles sont des bacilles à Gram négatifs (entérobactéries), mobiles (ciliature péritriche), aéro-anaérobies facultatifs, oxydase -, nitrate réductase +, fermentative du glucose, lactose -, H_2S +, uréase -, tryptophane désaminase +, indole-, ne possédant pas la béta-galactosidase.

*** Pouvoir pathogène**

Il faut ingérer plusieurs bactéries pour qu'il y ait maladie (10^5 à 10^7 germes); car un bon nombre est éliminé par voie gastro-intestinale; Cependant, l'espèce *Salmonella typhi* est virulente même à très faible dose. Les bactéries pathogènes hébergent très souvent des plasmides conjugatifs qui participent à la virulence. Ces plasmides portent des gènes codant pour des facteurs de virulence. Pour *Salmonella*, ces plasmides codent un complexe protéique situé sur la paroi de la bactérie : c'est le complexe *pili-adhésine* qui permet à la bactérie d'adhérer sur des récepteurs hydrocarbonés situés à la surface de certaines cellules eucaryotes notamment les entérocytes.

Quatre sérotypes ou sérovars de salmonella sont adaptés à l'homme, qui en constitue le seul réservoir et chez qui ils provoquent une maladie spécifique. Ce sont *S. typhi* (*bacille d'Eberth*), *S. paratyphi A*, *S. paratyphi B* (*bacille de Schotmüller*) et *S. paratyphi C* (*bacille d'Hirschfeld*), accessoirement *S. sendai*.

Les germes pénètrent, même en nombre restreint, par voie digestive et après une incubation assez longue (jusqu'à 3 semaines), ils traversent la muqueuse intestinale et envahissent le tissu lymphoïde pré-intestinal (plaques de Peyer). De là, le germe passe avec la lymphe dans la circulation, ce qui détermine un état septicémique.

La libération d'endotoxine joue un rôle important dans la pathogénie, d'où le danger de l'administration d'une forte dose d'antibiotique qui risque de provoquer une lyse massive des bactéries.

Les symptômes de la maladie se caractérisent habituellement par une apparition brutale de fièvre, des douleurs abdominales, de la diarrhée, des nausées et parfois des vomissements.

La transmission des Salmonelles se fait surtout par l'eau de boisson contaminée; mais le contact direct ou les aliments peuvent également être en cause dans la propagation du germe. Le contrôle bactériologique strict des eaux de consommation ainsi que la surveillance du réservoir de germes (porteurs) sont à l'origine de la diminution spectaculaire des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes dans les pays à hygiène développée.

D) Interactions Microorganismes – végétal

*** Cas de la Symbiose**

La symbiose est une association intime, durable et à bénéfice mutuel entre deux organismes appartenant à des espèces différentes et parfois plus de deux. Les organismes sont qualifiés de symbiotes.

Exemple :

*** Une mycorhize est une symbiose entre les racines d'un végétal et un champignon.**

Les symbioses mycorhiziennes confèrent aux plantes une aptitude remarquable à utiliser certains éléments tels que le P, Zn, Cu... dans les sols qui en sont pauvres ou déficitaires.

*** La plupart des légumineuses peuvent réaliser des symbioses avec des bactéries de type *Rhizobium* (les rhizobia), leur permettant ainsi de pourvoir leurs besoins nutritionnels en azote. Ces bactéries comprennent plusieurs genres dont :**

Burkholderia, Azorhizobium, Bradyrhizobium, Blastobacter, Rhizobium et allorhizobium.

Une légumineuse peut parfaitement se développer sans la bactérie sur un sol stérilisé contenant, comme seule source d'azote, des nitrates ou sels ammoniacaux ; de même la bactérie peut proliférer sans légumineuse sur un milieu synthétique contenant une substance organique azotée (aminoacide, etc…) ; mais ni l'une ni l'autre, séparées, n'assimilent l'azote libre.

* **Principe général de la symbiose:**

Dans les conditions naturelles, les racines d'une légumineuse rencontrent, dans leur rhizosphère, l'espèce de *Rhizobium* qui convient. Cette dernière pénètre, en quelques heures, dans les racines de la plantule, par les poils absorbants ou par des blessures. Elle s'installe et se multiplie dans les cellules de l'écorce racinaire, qui réagissent en s'hypertrophiant : des galles (=bactériocécidies) se forment ainsi sur toute la longueur des racines, il s'agit des nodosités bactériennes.

La nodosité constitue une unité fonctionnelle capable de réaliser l'assimilation de l'azote libre.

Au niveau de la nodosité, un pigment rouge analogue à l'hémoglobine, la leghémoglobine, est élaboré par la légumineuse hôte (dans les cellules de l'hôte).

La leghémoglobine (ou LegHb) est une hémoprotéine fixatrice de dioxygène ; elle est présente chez les Fabacées ou légumineuse et a une structure très proche de l'hémoglobine. Elle permet de protéger un complexe enzymatique (nitrogénase/hydrogénase) des effets du dioxygène qui l'inactive et constitue une réserve d'oxygène pour les bactéries (activité aérobie). Elle n'est synthétisée que dans les nodosités, où elle peut représenter 40 % des protéines présentes.

- La fixation d'azote se fait grâce à la nitrogénase, cet azote est réduit en ammonium, forme assimilable par les végétaux. En retour, ces derniers produisent et fournissent des molécules carbonées issues de la photosynthèse.

- La nodosité ou nodule est donc un nouvel organe produit par la plante hôte au sein duquel les bactéries, différenciées en bactéroïdes, fixent l'azote atmosphérique.

Pour permettre une activité optimale de la nitrogénase, enzyme irréversiblement inactivée par l'oxygène, la plante:

- maintient les nodules en condition de micro-oxygénation grâce au parenchyme nodulaire,
- la leghémoglobine transporte et tamponne la concentration d'oxygène indispensable à la respiration (Ott et al., 2005).

* **Mécanisme de formation et de fonctionnement des nodosités:**

La formation d'un nodule fonctionnel passe nécessairement par les étapes :

. Infection,

. Organogénèse,

. Fixation de l'azote.

✓ **L'infection chez les légumineuses, par les rhizobia contenues dans la rhizosphère, est faite généralement suite à une attraction non spécifique par chimiotactisme grâce à de nombreux composés exsudés par les plantes dans leur rhizosphère. Il s'ensuit l'attachement des bactéries à la surface des poils absorbants. Il a été suggéré que des lectines et/ou glucanes produites par les plantes à la surface des poils absorbants sont responsables de cet attachement en liant des polysaccharides de surface des rhizobia (Laus et al., 2006) ; ainsi, des mutants bactériens incapables de produire ces molécules ne peuvent pas s'attacher aux poils absorbants (Dickstein et al., 1988).**

Parmi les molécules exsudées par les racines des légumineuses, il y a aussi **les flavonoïdes;** ils participent à la communication moléculaire qui s'établit entre l'hôte et les bactéries. Leurs synthèse a lieu dans la plupart des organes des plantes et ont des rôles variés tels que : la défense contre des germes pathogènes, ou la signalisation symbiotique.

✓ **Organogénèse**: Lors de l'interaction rhizobium-légumineuse, **les flavonoïdes** induisent l'expression des gènes bactériens *nod*, nécessaires à la production de molécules symbiotiques essentielles à la nodulation: les facteurs Nod (NFs). Il a été démontré que **la lutéoline**, une flavone, est l'inducteur le plus efficace de la transcription des gènes *nod* chez *Sinorhizobium meliloti* .

Les protéines de type NodD, présentes de manière constitutive chez les rhizobia, sont des facteurs de transcription indispensables à l'activation des gènes *nod* par les flavonoïdes (Mulligan and Long, 1985; Hong et al., 1987; Fisher et al., 1988).

En outre, les gènes *nod* sont organisés en opéron et sont par conséquent régulés de manière coordonnée (Schultze and Kondorosi, 1998). L'induction des gènes *nod* chez les rhizobia varie selon la combinaison entre type de "flavonoïde inducteur" et type de "variant naturel de NodD" mis en présence (Zaat et al., 1989). Plus récemment, il a été proposé un mécanisme pour l'activation de NodD (*nod)* par les flavonoïdes; en ce sens que ces derniers provoqueraient un changement de conformation à l'endroit de liaison des protéines NodD sur l'ADN, permettant alors l'activation de la transcription de tel ou tel autre type de gènes *nod* (Chen et al., 2005).

- ✓ En définitive, la fixation symbiotique de l'azote améliore considérablement l'alimentation de la plante en azote, permettant ainsi une application nettement moindre d'engrais azoté lors de cultures de légumineuses.

Chapitre II : Antibiotiques et activités antibactériennes

Historique :

En septembre 1928, le Docteur Alexander Fleming, qui travaillait sur des cultures de staphylocoques, constate leur contamination par un champignon microscopique : *Penicillium notatum*. Ce genre de contamination n'était pas rare, et avant de se débarrasser des cultures devenues alors inutilisables, il a eu le réflexe de les examiner attentivement ; Il remarquait que les staphylocoques ne se développaient pas à proximité du champignon; il émettait alors l'hypothèse que ce dernier synthétise une substance qui inhibe le développement de la bactérie. Fleming publie sa découverte en 1929 et signale les possibilités thérapeutiques de la substance active de *Penicillium notatum* «la pénicilline» en ce sens qu'elle peut constituer, par applications ou en injections, un antiseptique efficace contre les microbes.

Mais la pénicilline était très difficile à extraire et à purifier en quantités appréciables et elle fut donc vite oubliée. Il a fallu attendre une dizaine d'années avant qu'elle ne revienne sur le devant de la scène.

L'antibiothérapie était et reste le moyen de défense majeur contre les infections microbiennes. Les traitements antibiotiques ont fait progresser l'espérance de vie de plus de dix ans, soit plus qu'aucun autre traitement médical. Cependant, l'usage généralisé, voire abusif de certains antibiotiques en traitement préventif, curatif ou dans l'alimentation animale, a introduit une pression de sélection qui a conduit au développement de populations de micro-organismes antibiorésistants et à une baisse générale de l'efficacité thérapeutique.

I) Les antibiotiques

A) Définition

. Les antibiotiques sont des substances chimiques produites par des bactéries du sol et certains champignons qui, à faibles concentrations, agissent sur d'autres bactéries sans être toxiques pour l'homme. Les premiers agents antibactériens utilisés chez l'homme ont été des colorants chimiques et les sulfamides.

. Le premier véritable antibiotique a été découvert en 1928 par Alexander Fleming et introduit en thérapeutique en 1941; c'est la célèbre pénicilline G produite par un champignon qui avait contaminé une culture de laboratoire.

. Le premier anti-tuberculeux efficace, la Streptomycine, a été découvert en 1943. C'est à ces grands médicaments suivis par de nouvelles familles d'antibiotiques que l'on doit l'immense succès thérapeutique de l'antibiothérapie.

* Les antibiotiques ont une **origine naturelle** s'ils sont extraits d'organismes vivants; ils peuvent aussi être obtenus par synthèse ou semi-synthèse.

* Les antibiotiques **synthétiques** sont obtenus soit **à partir de dérivés artificiels**, soit en **recréant des substances primitivement extraites de micro-organismes**.

* Les antibiotiques **semi-synthétiques** sont obtenus **en modifiant, au laboratoire,** une substance produite par un micro-organisme. Chaque antibiotique possède un mode d'action spécifique. En fonction de leur **concentration** et **du temps de contact** avec les bactéries, ils peuvent tuer les bactéries (**effet bactéricide**) ou ralentir leur croissance (**effet bactériostatique**).

Les antibiotiques n'ont aucune action sur les virus.

B) Principales classes d'antibiotiques

On définit plusieurs classes d'antibiotiques en fonction de **leur nature chimique**, de leur **mécanisme d'action** et de l'étendue de leur **spectre d'action**.

1) Les Aminosides ou Aminoglycosides

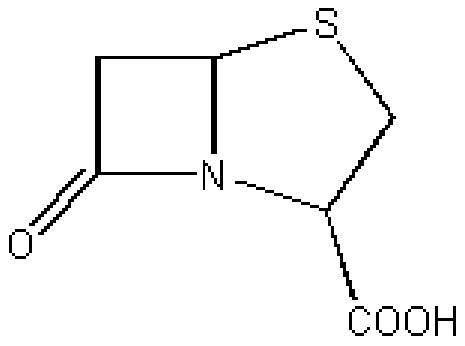
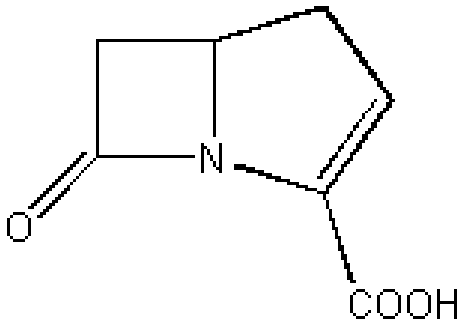
Ce sont des antibiotiques produits par des souches de *Streptomyces,* (on peut citer l'Exemple de : Streptomycine, Néomycine, Kanamycine, Tobramycine) ou d'*Actinomyces* (Gentamicine, Sisomicine).

Les antibiotiques provenant du genre *Streptomyces* s'ecrivent avec un "y": mycine alors que les antibiotiques provenant du genre *Actinomyces* s'écrivent avec un "i":micine.

2) Les β-lactamines

Ce sont des molécules dont la structure repose sur un cycle ß-lactame. Il existe plusieurs familles de composés appartenant aux β Lactamines ; elles diffèrent en fonction de la nature du cycle adjacent:

- Pénicillines
- Carbapénèmes
- Céphalosporines
- Monobactames (ß-lactames monocycliques)
- Inhibiteurs de ß-lactamases

Noyau pénam (pénicillines)	Carbapénème
	

a) Les Pénicillines comportent 5 groupes :

* **Pénicillines G (voie parentérale) et V (voie orale)**

* **Pénicillines M (Méticilline, Oxacilline).**

* **Pénicillines A (Aminopénicillines)**

* **Carboxy-pénicillines (Ticarcilline), réservées à l'usage hospitalier, qui outre le spectre de l'ampicilline agissent sur les entérobactéries hospitalières et les pseudomonas ticarcilline-sensibles.**

* **Uréido-pénicillines (Mezlociline, Pipéracilline), de spectre analogue à la ticarcilline. Elles sont réservées à l'usage hospitalier.**

b) Les Carbapénèmes:

Elles comprennent plusieurs antibiotiques dont :

Imipénème et Tiénam. Ces antibiotiques sont réservés à des infections sévères résistantes (usage exclusivement hospitalier)

c) Les Céphalosporines: On distingue celles :

*** de 1ère génération (C1G): *Kéflin, Kéforal, Oracefal,***

*** de 2ème génération (C2G): *Kéfandol, Méfoxin,***

Les C1G et C2G orales sont utilisées pour les infections ORL et pulmonaires communautaires.

*** de 3ème génération (C3G): *Fortum, Oroken, Rocephine, Cefizox, Claforan*,**

L'activité des C3G est efficace sur les staphylocoques dorés méti-S.

*** de 4ème génération (C4G); elles n'existent que sous forme injectable. Leur spectre est très large et inclue les bactéries à Gram positif et les bactéries à Gram négatif *(ex: Apexim).***

d) Les Monobactames: (Aztréonam). Ils sont réservés aux infections hospitalières sévères.

e) Les inhibiteurs des ß lactamases : Ce sont des β-lactamines sans activité antibiotique notable; ils se fixent de façon irréversible aux β-lactamases bactériennes ce qui protège les β-lactamines de l'inactivation et les rend efficaces sur des bactéries productrices de β-lactamases de type pénicillinase (cas de l'acide clavulanique, tazobactam, sulbactam).

L'acide clavulanique est associé à l'amoxicilline (Augmentin) ou à la ticarcilline (Claventin). Les deux autres produits sont réservés à l'usage hospitalier.

3)Les Macrolides

Les macrolides sont constitués par un macrocycle porteur d'une fonction lactone sur laquelle viennent se greffer deux ou plusieurs sucres dont l'un est aminé. En raison de la présence d'une et parfois de deux amines, les macrolides sont des molécules basiques.

L'Erythromycine est un composé de type macrolide, isolé de *Streptomyces erythreus*. D'autres composés sont semi-synthétiques : Azithromycine, Clarithromycine, Roxithromycine...

4) Les Oligosaccharides

Ce sont des antibiotiques interagissant avec la grande sous-unité du ribosome bactérien et inhibant ainsi la synthèse protéique (ex: Evernimicine produite par *Micromonospora carbonacea)*

5) Les Phénicolés

Ce sont des antibiotiques potentiellement utiles en raison de leur large spectre et de leur bonne pénétration dans le système nerveux central, mais dont l'usage est actuellement limité en raison de leur **toxicité médullaire**.

Les phénicolés sont **des dérivés de l'acide dichloroacétique**. Deux molécules seulement sont utilisées en clinique : **le chloramphénicol**, réservé à l'usage topique en raison de sa toxicité et **le thiamphénicol**.

6) Les Polypeptides

Parmi les principaux antibiotiques, on peut citer :

* **La bacitracine** : c'est un **complexe d'antibiotiques polypeptidiques** produit par ***Bacillus subtilis*** et ***Bacillus licheniformis***.

La bacitracine commerciale est constituée d'un mélange d'au moins neuf bacitracines ; la bacitracine A étant le constituant principal de cette mixture.

La bacitracine peut montrer une certaine néphrotoxicité et elle est utilisée aujourd'hui sous forme de pommade ou de gouttes, dans les infections cutanées ou oculaires, souvent en association avec une polymyxine et/ou la néomycine.

* Glycopeptides (Ex: Vancomycine)

* Polymyxines et Colistine

La colistine ou polymyxine E est un antibiotique bactéricide qui agit en se liant aux phospholipides de manière à désorganiser la membrane cellulaire des bactéries GRAM-. Les bactéries GRAM+ sont résistantes.

7) les Quinolones

Les quinolones sont des antibiotiques de synthèse chimique. En 1962, la première quinolone, directement dérivée de la 7-chloroquinoline, vit le jour : l'acide nalidixique; il est indiqué pour le traitement des infections du tractus urinaire par certains bacilles Gram (-).

Les quinolones ont pour cible les topoisomérases IV ainsi que l'ADN-gyrase bactérienne (enzyme de la classe des topoisomérases de type II).

8) Les Rifamycines

Les rifamycines sont des composés appartenant aux ansamycines.

Les ansamycines constituent une famille de composés chimiques dont les représentants peuvent être classés en deux groupes :

- les ansamycines de type naphtalène
- les ansamycines de type benzénique

Les ansamycines de type naphtalène regroupent des composés montrant une activité antibactérienne ou antivirale alors que les ansamycines de type benzénique comportent des molécules à activité antitumorale.

9) Sulfamides et Diaminopyridines

*Les sulfamides (ou sulphonamides) sont des dérivés de l'acide para-aminobenzène sulfonique (ou acide para-aminobenzoïque).Ce sont des molécules bactériostatiques totalement de synthèse.

* Les Diaminopyridines sont aussi des molécules bactériostatiques.

L'association Sulfamide - Diaminopyridine est bactéricide.

10) LesTétracyclines

- Ce sont des antibiotiques isolés de souches de *Streptomyces ;* ils doivent leur nom à leur structure tétracyclique commune (noyau naphtacène-carboxamide).

- Aujourd'hui, ils sont obtenus par hémisynthèse.

- Les tétracyclines inhibent la synthèse protéique en empêchant la liaison de l'aminoacyl-ARNt à la sous unité 30 S du ribosome bactérien. Ce sont des composés bactériostatiques à très large spectre. Néanmoins, leur usage est aujourd'hui limité par l'émergence de résistances.

Bon courage

LIENS UTILES ☝

Visiter :

1. https://biologie-maroc.com
   - Télécharger des cours, TD, TP et examens résolus (PDF Gratuit)

2. https://biologie-maroc.com/shop/
   - Acheter des cahiers personnalisés + Lexiques et notions.
   - Trouver des cadeaux et accessoires pour biologistes et géologues.
   - Trouver des bourses et des écoles privées

3. https://biologie-maroc.com/emploi/
   - Télécharger des exemples des CV, lettres de motivation, demandes de ...
   - Trouver des offres d'emploi et de stage