

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE D'EL-OUED
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE



MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de Licence Académique

Filière: Biochimie

Spécialité : Biochimie

THEME

*Influence des interactions moléculaires sur la
résistance aux substances antimicrobiennes*

Présenté par : Dirigé par :

✚ ABBASSI Nedjoua LAICHE Ammar Touhami (MAB)
✚ BENHAMED Khouloud
✚ ZEHANI Dalila
✚ ZROUG Hadda

Année universitaire 2013/2014

Remerciement

*Avant tout nous remercions Dieu tout puissant de nous
avoir donné la patience et le courage pour réaliser ce
mémoire.*

Nous tenons à remercier particulièrement notre encadreur
M Laiche Ammar Touhami

*Pour sa sympathie, confiance, patience et l'incalculable aide
pour la mise en œuvre de ce travail de recherche.*

*Nous remercions les membres du jury d'avoir accepté
d'examiner ce travail.*

*Et on n'oublie pas les personnels de l'Université
d'El-oued et faculté des sciences de la nature et de la vie
travailleurs et professeurs.*

*En fin, nous remercions tous ceux qui nous ont aidés
réaliser ce mémoire de près ou de loin.*

SOMMAIRE

Introduction générale	
Chapitre I: Généralités sur les micro-organismes	
Introduction	2
I.1. Historique	2
I.2. Définition	4
I.3. Différents groupes microbiens	4
I.3.1. Les bactéries	4
I.3.1.1. Caractéristique générale	5
I.3.1.2. Différents types bactériens	5
I.3.1.3. Rôle des bactéries	7
I.3.2. Champignons	8
I.3.2.1. Caractères généraux	8
I.3.2.2. Classe des champignons	9
I.3.2.3. Le rôle des champignons	10
I.3.3. Les algues	10
I.3.3.1. Caractères généraux des Algues	11
I.3.3.2. Systématique d'algue	12
I.3.3.3. Le rôle des algues	12
I.4. Biodiversité	13
Chapitre II: Substances Anti –microbiennes	
II.1. Généralité	15
II.2. Définition d'antimicrobien	15
II.3. Classification des substances antimicrobiennes	16
II.3.1. Les Antibiotiques	16
II.3.1.1. Origine des antibiotiques	16
II.3.1.2. Les classifications des antibiotiques	17
II.3.1.2.1. Selon les structures chimiques	17
II.3.1.2.2. Selon leur importance en santé humaine	18
II.3.1.3. Mode d'action d'un antibiotique	19
II.3.1.3.1. Inhibiteurs de la synthèse de la paroi	20
II.3.1.3.2. Inhibiteurs de la synthèse protéique	20
II.3.1.3.3. Inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques et de leurs précurseurs	21
II.3.2. Les extraits végétaux	22
II.3.2.1. Types des extraits	23
II.3.2.2. Modèle du mode d'action des extraits	23
II.3.3. Les toxiques	24

II.3.3.1. Les type des toxines	24
II.3.3.1.1. Mycotoxine	24
II.3.3.1.2. Toxines bactériennes.....	24
II.3.3.1.3. Phycotoxines	25
II.3.4. Autres substances antimicrobiennes	25
II.3.4.1. Les antiseptiques	25
II.3.4.1.1. Définition	25
II.3.4.1.2. Spectre d'activité des familles d'antiseptique.....	26
II.3.4.1.3. Mode d'action des antiseptiques	26
II.3.4.2. Antifongique	27
II.3.4.2.1. Définition	27
II.3.4.2.2. Structure chimique	27
II.3.4.2.3. Mode d'action des antifongiques.....	28
II.3.4.2.3.1. Activité antifongique	28
II.3.4.2.3.2. Caractéristiques de l'activité antifongique	28
II.3.4.3. Antiparasitaires	28
II.4. Efficacité antimicrobienne	28
Chapitre III : La résistance aux substances antimicrobiennes	
III.1. Généralités	30
III.2. Définition de la résistance	30
III. 3. Type des résistances	30
III.3.1. La résistance aux antibiotiques.....	31
III.3.1.1. Origines de la résistance aux antibiotiques	31
III.3.1.2. Diffusion de la résistance	31
III. 3.1.3. Types de résistances aux antibiotiques.....	31
III.3.1.3.1. La résistance naturelle	31
III.3.1.3.2. La résistance acquise	32
III.3.1.4. Les mécanismes de résistance	32
III.3.1.4.1. Diminution de la concentration intracellulaire en antibiotiques.....	33
III.3.1.4.2. Dégradation et modification enzymatique des antibiotiques.....	33
III.3.1.4.3. Altération des cibles cellulaires des antibiotiques.....	35
III.3.2. La résistance aux antiseptiques.....	36
III.3.2.1. La résistance naturelle ou intrinsèque	36
III.3.2.2. La résistance acquise	37
III. 3.2.3. Résistance acquise chromosomique	37
III. 3.2.4. Résistance acquise extra-chromosomique.....	37
III.3.3. La résistance aux antifongiques	37

III.4. Utilisation appropriée des antimicrobiens	38
III.4.1. Utilisation prudente des antimicrobiens en médecine humaine	38
III.4.2. Utilisation prudente des antimicrobiens en médecine vétérinaire	39
III.5. Fonction de résistance d'antimicrobiens	39
Chapitre IV : Interactions entre les microorganismes et transfert des gènes	
Introduction	41
IV.1. Définition des interactions microbienne.....	41
IV.2. Types des interactions moléculaires inter-espèces	41
IV.2.1. Le parasitisme.....	41
IV.2.2. La compétition.....	42
IV.2.3. La symbiose.....	42
IV.2.4. Le biofilm	43
IV.3. Transfert de gènes de résistance	44
IV.4. Supports génétiques et mobilité de la résistance	46
IV.4.1. Les supports génétiques.....	46
IV.4.1.1. Le chromosome	46
IV.4.1.2. Les plasmides	46
IV.4.1.2.1. Les plasmides conjugatifs	47
IV.4.1.2.2. Les plasmides non-conjugatifs	48
IV.4.1.3. Les éléments transposables et les intégrons	48
IV.4.1.3.1. Une séquence d'insertion	49
IV.4.1.3.2. Transposons composites.....	49
IV.4.1.3.3. Transposons non composites.....	49
IV.4.1.3.4. Les transposons mobilisables	50
IV.4.2. Le transfert horizontal de gènes de résistance	50
IV.4.2.1. La transformation ou compétence naturelle	51
IV.4.2.2. La transduction	51
IV.4.2.3). La conjugaison bactériennes	52
Conclusion.....	54
Références bibliographiques.....	55
Résumé et mots-clés	

LISTE DES TABLEAUX

Numéro	Titre	Page
Tableau I	Morphologie des principaux micro-organismes.	04
Tableau II	Différentes classes taxonomiques de micro algues.	12
Tableau III	Principales familles d'antibiotiques utilisées chez les humains.	18
Tableau IV	Mode d'action des principales classes d'antibiotiques.	22
Tableau V	Types d'extraits végétaux.	23
Tableau VI	Propriétés des toxines bactériennes.	25
Tableau VII	Spectre d'activité des principales familles d'antiseptiques.	26
Tableau VIII	Structure de base schématisée des différents types d'éléments transposables.	49

LISTE DES FIGURES

Numéro	Titre	Page
Figure 01	Observations microscopiques d'Antonie van Leeuwenhoek.	02
Figure 02	Structure générale d'une bactérie	05
Figure 03	Différentes formes de bactérie.	06
Figure 04	Les différences entre bactérie Gram+ et Gram-.	07
Figure 05	Exemples des champignons a : <i>Penicillium</i> . b : levures.	08
Figure 06	Différentes algues de la Réunion (Source : ARVAM).	11
Figure 07	<i>Penicillium notatum</i> .	17
Figure 08	Principaux cibles et modes d'action des antibiotiques.	19
Figure 09	Structure chimique des principaux polyènes antifongiques.	27
Figure 10	Types de résistance chez les bactéries.	32
Figure 11	Illustration schématique des principales pompes bactériennes d'efflux.	33
Figure 12	Mode d'action des β -lactamases à sérine (a) et des métallo- β -lactamases (b) contre l'amoxicilline	34
Figure 13	Macrolide inactivé par action d'un macrolide estérase.	34
Figure 14	Différents mécanisme des résistances aux antibiotiques.	36
Figure 15	Développement d'un biofilm bactérien sur une surface.	43
Figure 16	Différents modes d'acquisition des gènes de résistance (R) aux antibiotiques chez les bactéries.	45
Figure 17	Représentation schématique des différents mécanismes de transfert horizontal de gène.	46
Figure 18	Les plasmides conjuguatifs.	48
Figure 19	Acquisition de cassette de gène par un intégron de classe 1.	50
Figure 20	Transfert génétique horizontal.	51
Figure 21	Conjugaison bactérienne.	54

LISTE DES ABREVIATIONS

µg/ml: Microgramme par millilitre.

ADN: Acide désoxyribonucléique.

AFC:Antimicrobiens comme facteurs de croissance.

ARN: Acide ribonucléique.

ARNm: Acide ribonucléique messenger.

ARNt: Acide ribonucléique transporteur.

ATP: Adénosine triphosphate.

CMI:Concentrations minimales inhibitrices.

CTN:TransposonConjugatifs.

Da: Dalton.

DKP: Dicétopipérazines.

Dtr:DNA Transfer and réplication.

IR:inversées répétées.

Inc:Incompatibilité.

IS:les séquences d'insertion.

HE:Huile essentielle.

Mpf:Mating pair formation.

MTn:TransposonMobilisable.

Ori:Origine.

PH:Potentiel hydrogène.

Pb: paire de bas.

S:Agents sédimentations.

SARV:*Staphylococcus aureus* résistantes à la vancomycine.

Tra:Transfère.

UDP:Uridinediphosphate.

UE: Union européenne.

Résumé

Titre : Influence des interactions moléculaires sur la résistance aux substances antimicrobiennes.

Les interactions entre les populations microbiennes peuvent être négatives (compétition, amensalisme), positives (commensalisme, mutualisme), ou positives pour l'un et négatives pour l'autre population (parasitisme ou prédation).

Ces interactions provoquent l'échange et le transfert des gènes entre les microorganismes, tels que ceux de la résistance aux substances antimicrobiennes (antibiotiques, antifongique, antiseptiqueetc.).

La transmission d'éléments génétiques mobiles, comme les plasmides et les transposons, favorise également l'acquisition des résistances par les bactéries. ces éléments transposables sont capables d'être transférés d'un site donneur vers un site cible.

Mots clés : Interactions. Gènes. Antimicrobiens. Résistance. Microorganismes.

الملخص

العنوان: تأثير التفاعلات الجزيئية على مقاومة المواد المضادة للميكروبات.

التفاعلات بين الفصائل الميكروبية قد تكون سلبية (تنافس، تساعب) إيجابية (التعايش ، تبادل المنافع)، أو إيجابية لأحد وسلبية على الفصائل الأخرى (الافتراس أو التطفل) .

هذه التفاعلات تسبب تبادل ونقل الجينات بين الكائنات الحية الدقيقة، مثل مقاومة المواد المضادة للميكروبات (المضادات الحيوية، مضاد للفطريات، مطهرات الخ).

تحويل العناصر الوراثية المتنقلة مثل البلازميدات و ترانسبوزونات، تفضل أيضا اكتساب المقاومة من قبل الجراثيم هذه العناصر المتنقلة قادرة على نقلها من موقع المانحة إلى موقع الهدف.

الكلمات المفتاحية : التفاعلات الجينات مضادات الميكروبات المقاومة الكائنات الحية الدقيقة.

INTRODUCTION

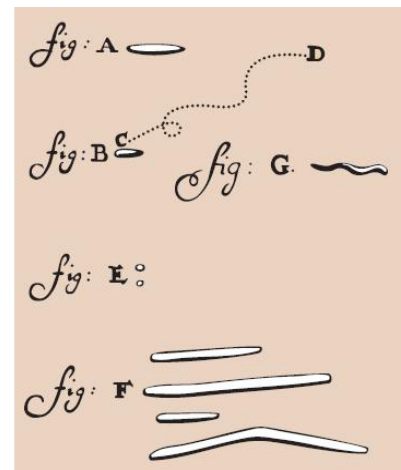
GENERALE

Introduction

Comme toute espèce vivante, nous prélevons de notre environnement tout ce dont nous avons besoin pour vivre (l'air que nous respirons, l'eau, la nourriture...). Nous dépendons donc entièrement de notre environnement. Nous sommes en interaction permanente avec les milieux terrestres ou aquatiques et la grande diversité d'animaux, de végétaux et micro-organismes qui les composent (Courchamp F., 2009). Les micro-organismes jouent un rôle plus important avec une grande diversité de groupes (bactéries, champignons et algues microscopiques...).

I.1) Historique:

Le marchand et scientifique amateur hollandais Antonie van Leeuwenhoek est probablement le premier à observer des microorganismes vivants à travers des lentilles grossissantes. En levant son microscope à la lumière, Leeuwenhoek parvient à observer des êtres vivants invisibles à l'œil nu. Il place le spécimen sur la pointe réglable d'une aiguille et il l'examine à travers une minuscule lentille presque sphérique montée dans un cadre de laiton. Le plus fort grossissement possible avec ces microscopes est d'environ 300 fois. Il examine ainsi de l'eau de pluie, un liquide dans lequel des grains de poivre ont macéré, ses propres selles et de la matière qu'il a prélevée en se grattant les dents. Entre 1673 et 1723, il fait parvenir une série de lettres à la Royal Society of London décrivant les « animalcules » qu'il a vus à l'aide de son microscope. Ses dessins détaillés des « animalcules » observés permettront plus tard d'établir qu'il s'agit de bactéries et de protozoaires (figure 1).



a) Leeuwenhoek à son microscope b) Réplique de microscope c) Dessins de bactérie Les lettres représentent diverses formes de bactéries. C-D

le parcours observé d'un microbe.

Figure (01): Observations microscopiques d'Antonie van Leeuwenhoek (Thierry J., 2006).

Après la découverte par Leeuwenhoek du monde jusque-là « invisible » des microorganismes, la communauté scientifique de l'époque commence à s'intéresser aux origines de ces minuscules êtres vivants. Jusqu'à la deuxième moitié du XIX^e siècle, beaucoup de scientifiques et de philosophes croient que *certaines êtres vivants peuvent être engendrés « spontanément » à partir de la matière non vivante*. Ce processus hypothétique, appelé théorie de la génération spontanée, était ardemment défendu depuis Aristote. **(Thierry J., 2006)**.

Pour beaucoup de scientifiques, les animalcules découverts par Leeuwenhoek constituent un nouvel argument en faveur de leurs croyances. Ces petits organismes, jusque-là invisibles, sont assez simples pour être engendrés spontanément par la matière inerte. La notion de génération spontanée des microorganismes semble même se confirmer en 1745 avec la découverte de l'Anglais John Needham : en versant des liquides nutritifs préalablement chauffés (bouillons de poulet ou de maïs) dans des bouteilles qu'il refermait hermétiquement, il a constaté que des microorganismes se mettaient à y pulluler peu de temps après que les liquides eurent refroidi **(Thierry J., 2006)**.

Depuis 1857, Pasteur combattait l'idée défendue par de nombreux scientifiques, les partisans de la génération spontanée croyant que les matières en fermentation ou en putréfaction pouvaient "spontanément" donner naissance à de nouveaux êtres vivants.

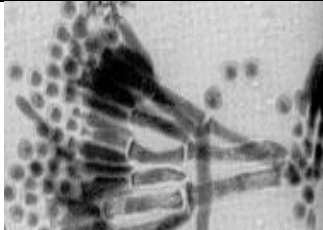
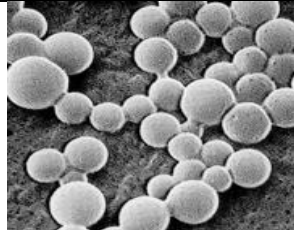
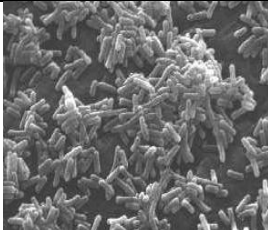
Pasteur, lui, était convaincu qu'aucun micro-organisme ne pouvait être présent dans un milieu de culture, tel que ses ballons, sans y avoir été apporté. Les microbes sont partout, notamment dans l'air. En 1862, l'Académie des Sciences offre un prix à celui qui éluciderait ce problème, vieux de plusieurs siècles. Il n'en fallait pas moins pour que Pasteur recherche à défendre sa théorie sur les origines de la vie **(Pierre dedet J., 2007)**.

En effet, depuis ses études de la fermentation, il était convaincu que rien ne naissait spontanément, pas même les êtres microscopiques qui sont des êtres vivants. Pendant quatre ans, il multiplie les expériences avec des ballons remplis de bouillon de culture. Ses travaux réduisirent à néant la doctrine de la génération spontanée. En fondant le principe même de la microbiologie, Pasteur ouvre la voie à la pratique de l'asepsie, pour éviter les contaminations microbiennes que ce soit dans le domaine médical, chirurgical, agro-alimentaire **(Pierre dedet J., 2007)**.

I.2) Définition :

Un micro-organisme fait partie d'un groupe large et extrêmement divers d'organismes. Ces organismes sont regroupés sur la base d'une seule propriété : ils sont si petits qu'ils ne sont visible , qu'au microscope .ce mot de micro-organisme et donc utilisé par désigner les bactéries, les mycètes unicellulaires(levures)ou filamenteux(moisissures), les protozoaires, certaines algues, les micro-organismes peuvent être considérés comme des organismes simples(Tableau I)(Baudry C et BrezellecH., 2006).

TableauI:Morphologie des principaux micro-organismes(Gassier J et Morel-Haziza C., 2008).

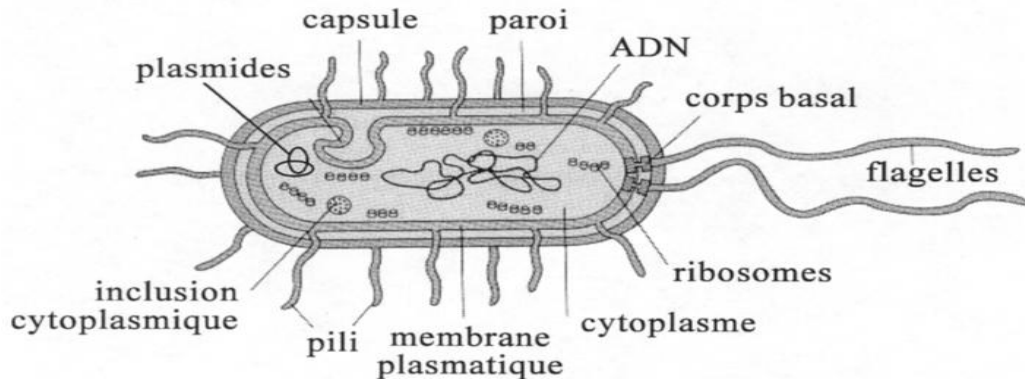
Protozoaire	Champignons		Bactérie
	Moisissure	Levure	
			
<i>Plasmodium falciparum</i>	<i>Penicilliumnotatum</i>	<i>Saccharomyces Cerevisiae</i>	<i>Bacillus sp</i>

I.3)Différents groupes microbiens:

I.3.1)Les bactéries:

Les bactéries appartiennent au vaste ensemble des microbes qui comprennent également les virus, les champignons et les parasites. Les bactéries sont constituées d'une seule cellule dépourvue d'un vrai noyau. Elles contiennent un seul chromosome qui se présente sous forme d'un long filament d'ADN pelotonné sur lui-même. On trouve dans le cytoplasme de petits fragments d'ADN circulaires, les plasmides (Figure 02).

Lorsqu'une cellule bactérienne est placée dans un milieu convenable qui assure ses besoins nutritifs, elle va se multiplier en se divisant en deux. Leur multiplication se fait par fission binaire (une bactérie donne deux bactéries filles), d'où une multiplication exponentielle. Le temps de génération varie de 20 min. à 24 h ou plus, selon l'espèce considérée (Petignat C; Dominique B ; Bally F et Valaisans H., 2006).



Figure(02):Structure générale d'une bactérie(PetignatC; Dominiques B ; Bally F et Valaisans H.,2006).

I.3.1.1) Caractéristique générale :

Elle est caractérisée par l'absence de mitochondrie, de réticulum endoplasmique, d'appareil de golgi et d'appareil mitotique. Elle est constituée de plusieurs éléments : les enveloppes, les constituants internes, les appendices et une structure particulière appelée spore (Gaussen H., et al., 2000).

- a) **Membrane cytoplasmique :** le cytoplasme est entouré d'une membrane riche en lipides et en protéine, elle est très mince, dans cette membrane est condensé l'appareil mitochondrial, plasmide et autres organites.
- b) **Capsule :** certaines bactéries possèdent une capsule, représentant la partie la plus externe de leur surface. Elle manque ou elle est rudimentaire chez d'autres.
- c) **Cils ou flagelles :** certaines bactéries sont ciliées et mobiles, d'autres à ciliées et immobiles. Le cil est un organe facultatif ; il est onduleux en général, implanté par un granule basal à la surface du cytoplasme et visible seulement en microscopie électronique.

I.3.1.2) Différents types bactériens:

Les bactéries sont omniprésentes, elles vivent dans notre organisme et dans notre environnement, on peut les observer sur des préparations réalisées à partir de milieux très diversifiés: aliments, sol, eaux, flores humaines et animales (Figarella J., Leyral G., Terret M., 1957).

a) Selon la morphologie :

L'observation de frottis colorés réalisés à partir de souches pures de collections montre qu'elles se présentent, selon leur identité, sous des formes variées qui constituent un des critères de leur identification (Figarella J., Leyral G., Terret M., 1957).

a.1) Les coques :

Elles sont presque sphériques, soit individuelles, soit par paire (diplocoques), soit en chaîne quand les cellules restent attachées après plusieurs divisions cellulaires (streptococcies, entérocoques, lactococcus) ou soit en grappe de raisins (staphylocoques)(Figarella J.,Leyral G., Terret M., 1957).

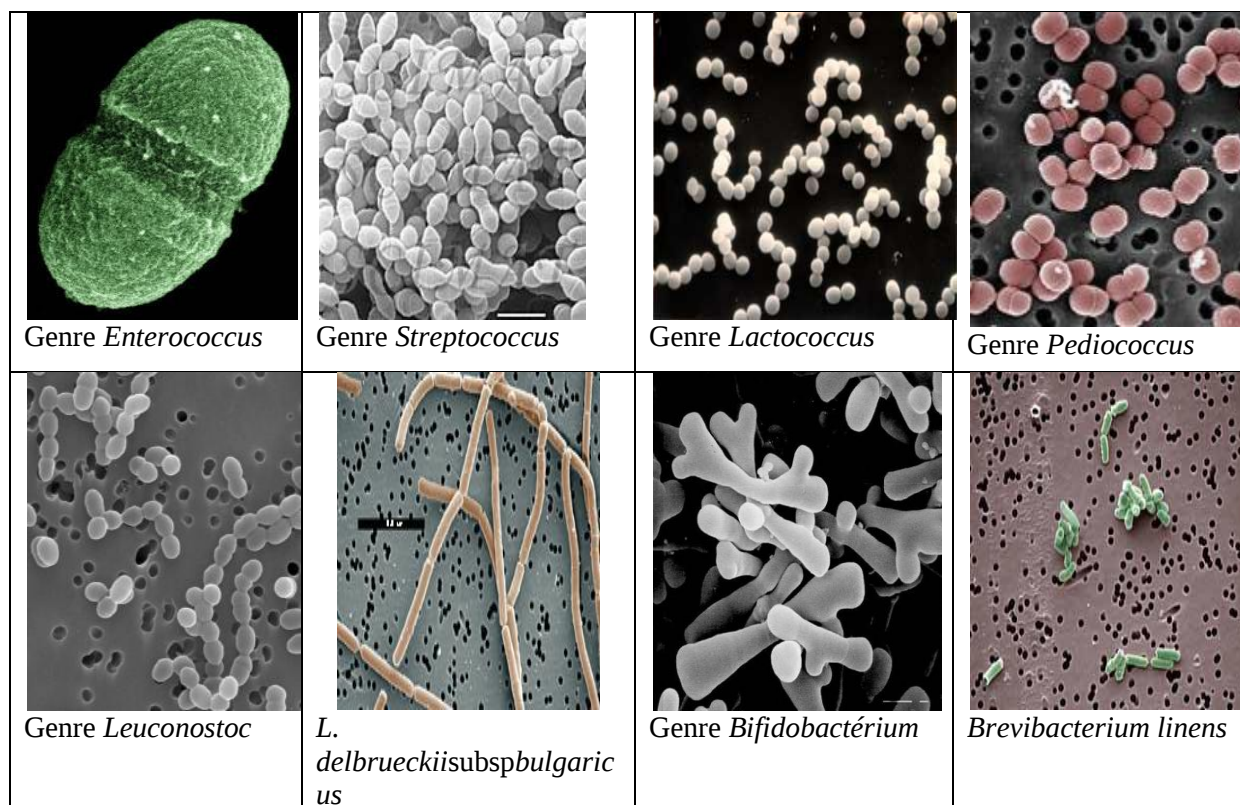
a.2) Les bacilles :

Les bacilles peuvent présenter des formes et des arrangements très divers,l'exemple type en est le coccobacilles, vibrion(Figarella J.,Leyral G., Terret M., 1957).

a.2.1) Coccobacilles : courts et larges. à des extrémités varie selon les espèces et peuvent être plates, arrondies ou bifurquées. Sont souvent solitaires mais peuvent former des chaînes après plusieurs divisions cellulaires(Figarella J.,Leyral G., Terret M., 1957).

a.2.2)Vibrions : bâtonnets incurvés comme des virgules.

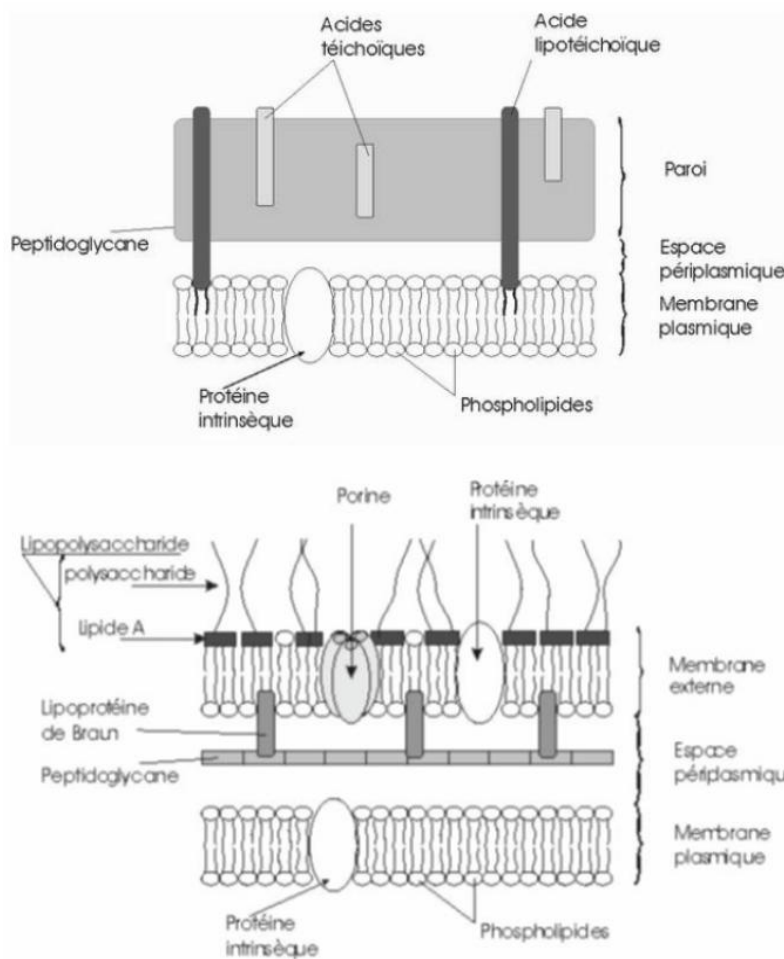
Beaucoup de bactéries ont une forme de long bâtonnet tordue en spirale ou hélice : spirale (quand sont rigides) ou spirochète (quand sont flexibles)(Figure 03)(Figarella J.,Leyral G., Terret M., 1957).



Figure(03) : Différentes formes des bactéries (Hade A.,2002).

b) selon la coloration de Gram :

Est une coloration différentielle Elle permet de classer les bactéries. En Gram⁺ et en Gram⁻, avec une paroi plus fine et plus perméable à la décoloration, perdent la couleur violette (Figure 04)(Lasheras A et Monnin D., 2008).



Gram⁺

Gram⁻

Figure (04): différences entre bactérie Gram⁺ et Gram⁻(Bernard R., 2007).

I.3.1.3) Rôle des bactéries:

La bactérie joue un rôle considérable dans la nature. Dans le sol et les eaux, la plupart des grands cycles biologiques "cycle du carbone, l'azote, du soufre, du phosphore ...etc"(Gaussen H., et al., 2000).

En outre, elles ont joué aux périodes géologiques un rôle prépondérant dans la formation des charbons, des pétroles et des hydrocarbures gazeux, du soufre, dans la réduction

des sulfates et des nitrates. Les bactéries telluriques, jouant un rôle dans les cycles microbiologiques du sol (Gaussen H., *et al.*, 2000).

I.3.2) Champignons:

Les Champignons ou *Mycophytes* (*myco*= champignon, leur étude constitue la mycologie) sont des Thallophytes qui se distinguent fondamentalement des Algues par l'absence de chlorophylle et de toute ébauche de plastides. Incapables de photosynthèse, ils sont hétérotrophes et doivent consommer des molécules organiques déjà élaborées. Ils se classent parmi les *consommateurs* comme les animaux (Figure 05) (Chaudé roland J; El maarouf H., François B., 2008).

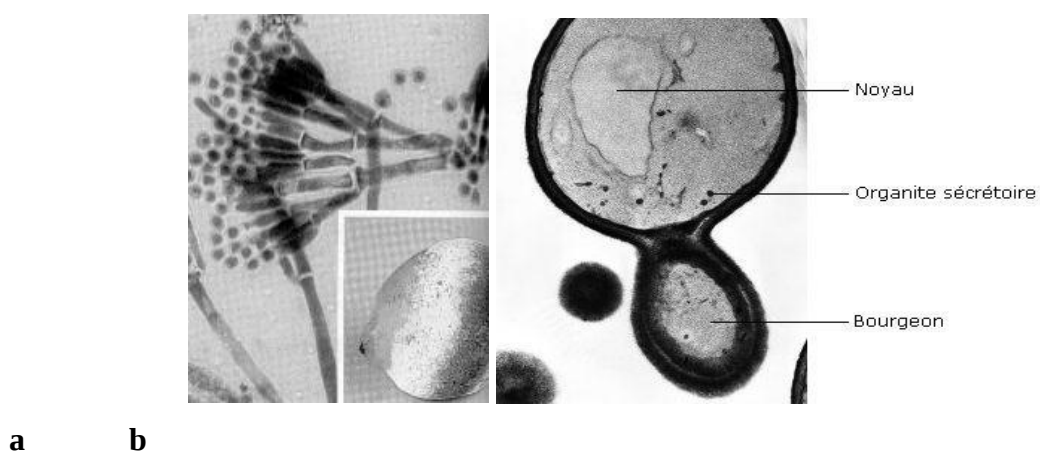


Figure (05): Exemples de champignons a : *Penicillium* (Chaudé roland J; El maarouf H; François B., 2008). b : *Saccharomyces Cerevisiae* (Breuil M., 1997).

I.3.2.1) Caractères généraux :

Les champignons représentent l'un des plus importants groupes d'organismes sur terre et jouent un rôle clé dans un grand nombre d'écosystèmes. Ce sont des organismes eucaryotes à mode de reproduction sexuée ou asexuée. Les spores produites peuvent avoir un rôle dans la dispersion des champignons, mais peuvent également jouer un rôle dans la survie de l'organisme lorsque les conditions environnementales deviennent défavorables. Leur mode de nutrition se fait par absorption en libérant dans un premier temps des enzymes hydrolytiques dans le milieu extérieur. Ces organismes sont dépourvus de chlorophylle et sont tous hétérotrophes ; le glycogène est le polysaccharide de réserve principal. Tous les champignons ont une paroi constituée de chitine, polysaccharide très résistant constitué de résidus N-acétylglucosamine (Calvez T., 2009).

D'un point de vue structural, on trouve une grande variété de champignons. Ils sont classés en deux grandes catégories : la forme levure unicellulaire et la forme mycélienne

pluricellulaire constituée d'hyphes. Certaines espèces ont la capacité d'adopter les deux formes, levure et mycélienne, tandis que d'autres sont restreintes à l'une ou l'autre. La forme levure apporte un avantage pour la croissance dans les milieux où la pression osmotique est forte, car, cela diminue la surface de l'organisme. La forme mycélienne permet au champignon d'avoir une croissance radiale importante et de coloniser rapidement un milieu. Cette forme mycélienne assure donc une surface maximale de contact et permet une exploration et une recherche de nutriments dans les trois dimensions (Calvez T., 2009).

D'un point de vue métabolique les champignons sont des chimiohétérotrophes, c'est à dire qu'ils utilisent du carbone organique comme source d'énergie. Ce sont des organismes aérobies pour la grande majorité, mais certaines levures peuvent être aéro-anaérobie et participer à des processus fermentaires (Calvez T., 2009).

I.3.2.2) Classe des champignons:

L'identification des champignons est fondée principalement sur des critères morphologiques. Les champignons pathogènes appartiennent à deux groupes morphologiquement distincts - les filamenteux ou moisissures (pluricellulaire) et les unicellulaires ou levures. Les moisissures se développent à l'échelle microscopique sous forme de filaments ramifiés. Leur unité cellulaire de base est appelée hyphe. Les hyphes se multiplient au niveau de leurs extrémités, formant ainsi une masse emmêlée appelée mycélium. Les levures sont des organismes unicellulaires. Elles sont ovoïdes ou sphériques et possèdent une paroi cellulaire rigide; La plupart des levures se divisent par bourgeonnement (Horus M., 2003).

Les mycoses sont dues principalement à des champignons cosmopolites, très répandus dans la nature comme saprophytes inoffensifs habituellement, qui ne deviennent qu'occasionnellement pathogènes, lorsque des conditions favorables se présentent dans l'organisme hôte. Grâce à une adaptation parasitaire à 37°C, ils deviennent pathogènes : ce sont les champignons opportunistes comme les levures *candida* et *cryptococcus neoformans*, agents des candidoses et de la cryptococcose, ou comme les moisissures des genres *Aspergillus*, *fusarium* ou *mucor* agents de l'aspergillose, la fusariose ou la mucormycose. Les champignons sont classés selon :

a) les modes de vie :

1) Certains sont *saprophytes* et se nourrissent de matières organiques mortes ; ce sont des *détritivores* qui dégradent des substrats très variés. Ils participent à l'élaboration de l'humus et des sols.

2) Les *parasites* s'accroissent aux dépens d'autres cellules vivantes. Ils causent des dégâts considérables notamment aux plantes cultivées.

3) Une dernière catégorie est *symbiotique*, c'est-à-dire qu'elle établit avec une autre espèce un équilibre à bénéfices réciproques.

b) La reproduction :

1) Les champignons siphonnés comportant les *Chytridiomycètes* encore aquatiques et les *Zygomycètes* dont la plupart vivent sur le sol – certains sont parasites – la croissance de leur mycélium est rapide et la reproduction sexuée se fait par fusion de gamétocytes.

2) Les champignons septes ont un mycélium formé de filaments cloisonnés et sont appelés *Septomycètes* (*septum* = cloison). Ils comportent deux classes, les *Ascomycètes* et les *Basidiomycètes* dont les formes les plus évoluées élaborent des appareils de fructifications massifs de formes caractéristiques constituant les « champignons » au sens courant du terme (Hours M., 2003).

I.3.2.3) Le rôle du champignon:

Le champignon joue un rôle plus important dans l'économie humaine, ils ont des rôles positifs (agroalimentaires notamment avec les levures), médicaux (en particulier avec les antibiotiques), les champignons peuvent s'avérer dangereux pour l'homme (il sont à l'origine des mycoses), les animaux, les plantes (Calvez T., 2009).

I.3.3) Les algues:

Les algues sont des organismes simples, le plus souvent unicellulaires, dont la taille est si petite que, dans bien des cas, on ne peut les voir qu'au microscope. Elles n'ont pas de racine et la grande majorité d'entre elles sont vertes car elles contiennent une concentration importante d'un pigment vert nommé *chlorophylle*. Toutefois, on retrouve également dans la nature des algues brunes, rouges, orangées ou jaunes (figure 06). Il existe aussi quelques algues visibles à l'œil nu (ex.: algues filamenteuses) et d'autres qui ressemblent à des plantes aquatiques (Hade A., 2002).



Figure (06): Différentes formes d'algues (Source : ARVAM) (Turquet J., Zubia M., 2003).

I.3.3.1) Caractères généraux des Algues :

L'ensemble des Algues répondant à la définition ci-dessus a été divisée en un certain nombre de grands groupes très distincts les uns des autres et sans liens phylétiques étroits, dont on trouvera (Gaussen H., *et al.*, 2000).

Ce sont tout d'abord les Algues rouges ou *Rhodophytes*, puis un certain nombre d'embranchements renfermant des algues à plastides de couleur jaune, dorée ou brune : *pyrrophytes*, *chryophytes* et *phéophytes*, que l'on peut grouper, en raison de leurs caractères communs, en un grand ensemble, celui des *chromophytes*; en fin, les Algues vertes ou *chlorophytes*, à plastides colorés en vert franc. Les Algues vertes possèdent avec les plantes supérieures un certain nombre de caractères cytologiques et biochimiques communs et l'on peut les considérer comme appartenant au même grand phylum que ces dernières, celui des *chlorophytes* (Gaussen H., *et al.*, 2000).

La distinction entre les divers embranchements d'algues repose sur des caractères de nature très diverse, d'ordre cytologique et biochimique ainsi que sur des différences de structure et de mode de reproduction (Gaussen H., *et al.*, 2000).

I.3.3.2) Systématique d'algue:

Les microalgues sont très rarement regroupées en fonction de leur métabolisme énergétique ou encore en fonction de leur habilité à synthétiser les métabolites nécessaires, mais plutôt en fonction de leurs propriétés morphologiques. Il existe donc différentes classes taxonomiques de microalgues (Tableaux II) dont les principales sont les cyanophycées, les chrysophycées, les rhodophycées, les euglenophycées, les chlorophycées et les bacillariophycées (Cantin I., 2010).

Tableaux II: Les différentes classes taxonomiques de micro algues (Cantin I., 2010).

Micro algue	Nutrition	Caractère	Habitats
Cyanophycées (algues bleues-vertes)	*Forme d'amidon et d'huiles.	*Petites tailles 10 µm ou moins. *ne possédant aucun noyau.	* eaux fraîches *eaux salées * eaux saumâtres et sols.
Chrysophycées (algues dorées)	*Le mode de nutrition de ces algues est très varié.	*Représentée par 150 genres et environ 800 espèces.	*Les eaux douces.
Rhodophycées (algues rouges)	*Acides gras.	*Près de 4 000 espèces d'algues rouges.	*Les eaux saumâtres et salées.
Euglenophycées	*Une nutrition complexe	*Plus de 800 espèces d'euglenophycées.	*Les eaux saumâtres et douces.
chlorophycées (algues vertes)	*L'amidon et l'huile	*Un métabolisme photo autotrophe. *photo hétérotrophe et chemohétérotrophe.	*Tous les types d'habitat

I.3.3.3) Le rôle des algues :

L'importance des algues dans le milieu aquatique est due à leur situation à la base du cycle biologique existant dans l'eau. Elles constituent le point de départ de la chaîne alimentaire qui aboutit aux peuplements piscicoles exploités par l'homme. Utilisant l'énergie lumineuse, elles sont, quelques bactéries mises à part, les seuls organismes qui synthétisent des hydrates de carbone et de la matière organique à partir des éléments minéraux dissous dans le milieu. Une bonne connaissance du plancton végétal existant permet donc une appréciation sur la qualité de l'eau et sa valeur pour la production piscicole. Deux éléments doivent pour cela être pris en considération: la biomasse algale présente et sa vitesse de formation. (Iltis A., 1971).

Une partie des algues est consommée par les phytoplanctophages : zooplanctons, vers, crustacés, alevins et certaines espèces de poissons adultes ; quant aux algues non consommées,

les substances qui les composent redeviennent, dans la plupart des cas, disponibles dans le cycle biologique de l'eau (Iltis A., 1971).

I.4) Biodiversité:

Les micro-organismes très diversifiés sont partout; dans l'air, l'eau, la terre, dans nos intestins... Mal connus, souvent identifiés comme néfastes car quelques-uns sont à l'origine de maladies (choléra, diarrhées, tétanos, intoxications alimentaires...), beaucoup sont cependant essentiels à la vie. Certains aident à la digestion, d'autres sont nécessaires pour fabriquer les aliments de notre quotidien, comme les produits fermentés à base de lait (yaourt, fromage), de chou (choucroute), d'orge (bière), de blé (pain) ou de raisin (vin). Ainsi, la levure de boulanger, constituée par des champignons unicellulaires microscopiques, nommés « *saccharomyces cerevisiae* », permet de faire gonfler le pain et les brioches. Dans d'autres conditions, elle permet la fermentation alcoolique, à l'origine de la bière (Frank B., 2009).

II.1) Généralité :

Les premières substances antimicrobiennes ont été découvertes il y a plus d'un siècle et elles se sont avérées d'une importance majeure pour contrer les maladies infectieuses. L'usage de ces substances est incontournable et essentiel, tant en médecine humaine que vétérinaire. Cependant, presque tous les microorganismes ciblés par les agents antimicrobiens possèdent la capacité d'y devenir résistants. Dans ce contexte, des lignées microbiennes résistantes (anti-biorésistantes dans le cas des antibiotiques) apparaissent régulièrement et il est reconnu qu'un usage accru, prolongé ou inapproprié des produits antimicrobiens est un facteur de risque d'apparition de cette résistance(Chevalier P., 2012).

En ce qui concerne plus particulièrement la médecine vétérinaire, les produits antimicrobiens sont notamment utilisés pour les mêmes raisons que chez les humains, soit à des fins curatives. Ils sont aussi employés à des fins prophylactiques, des traitements visant à prévenir l'apparition ou la dissémination d'une infection dans un élevage ou un troupeau, qu'il reçoit alors ces traitements de manière préventive. Les agents antimicrobiens vétérinaires peuvent aussi être utilisés pour favoriser la croissance des animaux (agents antimicrobiens comme facteurs de croissance — AFC), ces derniers recevant alors des antibiotiques à très petites doses durant une période plus ou moins longue, habituellement durant la phase de croissance active(Chevalier P., 2012).

II.2) Définition d'antimicrobien :

Le terme « antimicrobien » décrit une « substance qui tue ou inhibe la croissance des microorganismes tels que les bactéries, les champignons, les parasites... ». Malgré cette définition élargie, les auteurs de certains documents mentionnent que « l'emploi du terme antimicrobien ne fait référence qu'aux médicaments ciblant les bactéries », donc des antibiotiques. Lorsque les bactéries sont la seule cible visée, il est aussi possible d'utiliser le terme « antibactérien » le champ d'action d'un agent antimicrobien peut être caractérisé selon :

- ✓ son spectre d'action, c'est-à-dire la variété ou la gamme de microorganismes auxquels il s'attaque.
- ✓ Sa structure chimique (les classes d'antibiotiques).
- ✓ son mode d'action. Si le spectre d'action d'un agent antimicrobien est vaste, il est alors dit à large spectre, sinon il sera à spectre étroit. Un agent antimicrobien qui limite ou empêche le développement des bactéries sans les tuer est qualifié de «

bactériostatique » (ou fongistatique dans le cas des champignons et des moisissures); s'il tue les bactéries, il est qualifié de « bactéricide »(Chevalier P., 2012).

II.3) Classification des substances antimicrobiennes :

Il existe plusieurs classes des substances antimicrobiennes comme les antibiotiques, les antiseptiques...etc.

II.3.1)Les Antibiotiques :

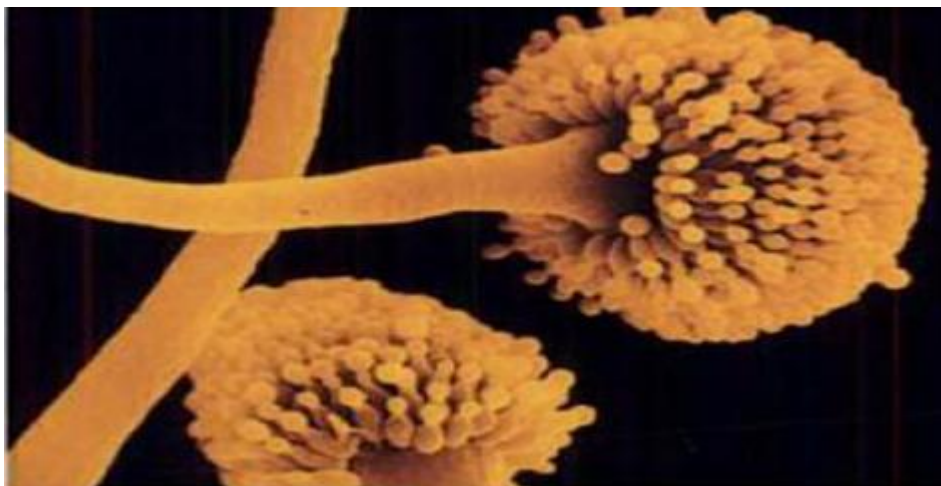
Le terme « antibiotique » (issu des termes grecs *anti*, signifiant « contre » et *bios*, « vie ») a été créé à la fin du 19e siècle. Il désignait initialement toute substance faisant preuve « d'antagonisme », en faible concentration, envers les organismes vivants en général.

Au milieu du 20e siècle, la définition a été restreinte à toute substance d'origine naturelle produite par un microorganisme (habituellement une bactérie ou une moisissure) capable d'inhiber la croissance ou de détruire d'autres microorganismes. Depuis, de nombreuses molécules antibiotiques ont été synthétisées ou modifiées en laboratoire(Chevalier P., 2012).

II.3.1.1)Origine des antibiotiques:

La pénicilline, premier antibiotique à usage clinique, est produite par *Penicillium notatum*(Figure07)et sa découverte fortuite résulte de l'observation par Fleming du pouvoir inhibiteur d'une colonie de ce champignon vis-à-vis de *S. aureus* lors d'une contamination accidentelle d'une plaque de Pétri.On a longtemps cru que la production d'antibiotiques par des champignons était un moyen pour ceux-ci de se protéger contre l'infection bactérienne. Sans nier ce rôle potentiel, on sait maintenant que les microorganismes en général produisent de nombreuses molécules à action pharmacologique très variable.Cette production de molécules sans intérêt apparent résulterait d'une potentialité des microorganismes d'essayer" des synthèses très variées (métabolites secondaires), jusqu'au moment où une des molécules obtenues leur confère un avantage dans le milieu où ils se développent. Cette notion a été mise à profit avec succès pour isoler de sources naturelles variées un très grand nombre de molécules d'intérêt majeure en médecine.

Au départ de molécules naturelles, cependant, des modifications chimiques sont souvent apportées pour améliorer l'activité et/ou modifier des paramètres pharmacocinétiques essentiels. Aujourd'hui, la plupart des antibiotiques en usage clinique sont donc obtenus par semi-synthèse (récemment, cependant, les progrès de la chimie ont permis de réaliser dans des conditions économiques satisfaisantes la synthèse totale de plusieurs d'entre eux)(Françoise VB., Tulkens P., 2007).



Figure(07):*Penicilliumnotatum*(Françoise VB., Tulkens P., 2007).

II.3.1.2)Les classifications des antibiotiques:

Plusieurs types de classification sont selon la structure chimique et selon leur importance en santé humaine(**Chevalier P., 2012**).

II.3.1.2.1) Selon les structures chimiques:

Il est courant de classer les antibiotiques en grandes classes (ou familles), basées sur la similitude de leur structure chimique. Cette similitude reflète habituellement un mode d'action apparenté, bien que des différences existent à l'intérieur d'une même classe. Par ailleurs, les antibiotiques peuvent être « naturels », semi-synthétiques ou synthétiques. Les premiers sont obtenus par des procédés de fermentation par diverses espèces de, notamment des moisissures et des bactéries. Les antibiotiques semi-synthétiques sont dérivés d'antibiotiques naturels, mais obtenus par une modification de leur structure en laboratoire. Les antibiotiques utilisés aujourd'hui appartiennent principalement à une douzaine de grandes familles chimiques (une vingtaine en incluant des groupes mineurs) (Tableau III), lesquelles se divisent en groupes et sous-groupes(**Chevalier P., 2012**).

Tableaux III :Principales familles d’antibiotiques utilisés chez l’homme(Chevalier P., 2012).

Famille d’antibiotiques	Exemple de sous-groupes et de composés	Indications habituelles
β-lactamines	Pénicillines : pénicillines, aminopénicillines, carboxypénicillines,	Infections diverses
Aminosides	Streptomycine, néomycine, gentamicine, kanamycine	Infections sévères, systémiques et septicémies.
Macrolides	Érythromycine, azithromycine	Infections diverses
Lincosamides	Lincomycine, clindamycine	
Quinolones (dont les fluoroquinolones)	Il y a quatre générations de fluoroquinolones avec spectres différents 1 ^{re} génération : acide nalidixique 2 ^e génération : ciprofloxacine 3 ^e génération : lévofloxacine (Levaquin) 4 ^e génération : trovafloxacine	Infections diverses, surtout tissulaires difficilement accessibles.
Glycopeptides (antibiopeptidiques)	Vancomycine, gramicidine, téicoplanine	Traitement des infections réfractaires aux autres antibiotiques.
Ansamycines (Rifamycines)	Rifampicine, rifamycine B	Notamment à titre d’antituberculeux et antilépreux.
Amphénicoles	Chloramphénicol	Usages limités, surtout oculaires.
Streptogramines	Quinupristine- dalfoprastine	Infections diverses, surtout par les bactéries à Gram négatif*
Nitroimidazoles	Métronidazole	Sites difficiles d’accès, comme infections profondes causées par bactéries anaérobies
Tétracyclines	Chlortétracycline, oxytétracycline	Utilisation limitée à cause de la résistance microbienne importante
Sulfamides	Souvent utilisés en association avec le triméthoprime	Infections urinaires notamment (sulfaméthoxazole/triméthoprime).
Polypeptides	Bacitracine	Usage topique.

II.3.1.2.2) Selon leur importance en santé humaine:

Il faut rappeler qu’une bonne part de la résistance aux antibiotiques, chez les humains, est d’abord attribuable aux usages faits en médecine humaine. Cela étant, la transmission de l’antibiorésistance depuis les animaux d’élevage (par le biais, par exemple, de bactéries résistantes se retrouvant dans les aliments ou l’environnement) est possible(Chevalier P., 2012).

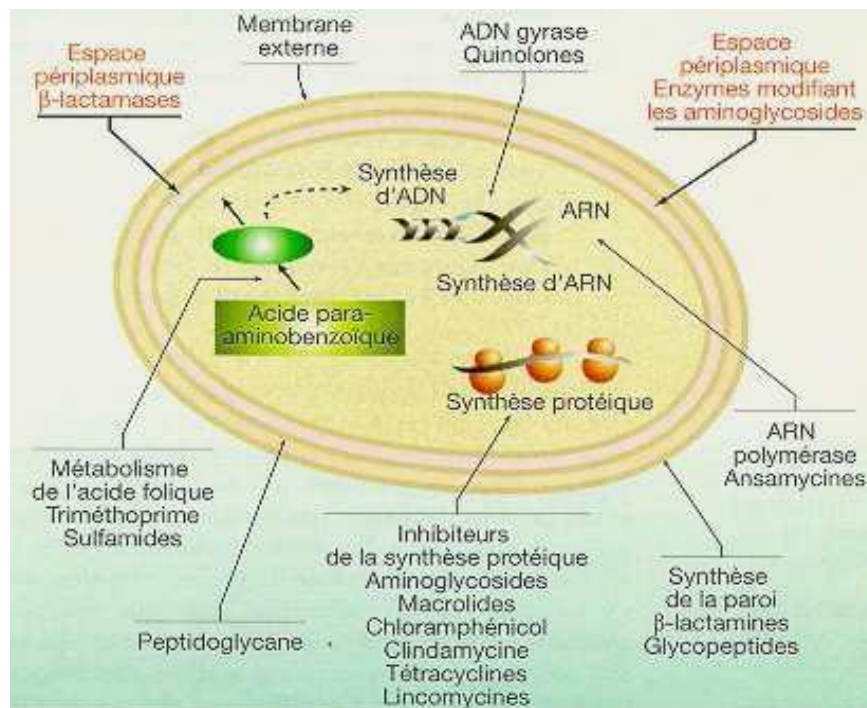
À cet égard, plusieurs classifications permettant de souligner l'importance plus particulière de certains antibiotiques ont été proposées. Ces classifications mettent en relief le lien entre l'importance clinique de certains agents antimicrobiens en médecine humaine et leur usage vétérinaire (Chevalier P., 2012).

II.3.1.3) Mode d'action d'un antibiotique:

La diversité et la complexité des molécules antibactériennes rendent nécessaire leur classification. Les antibiotiques peuvent être classés selon leurs modes d'action sur les agents infectieux, en fonction des microorganismes qu'ils inhibent ou bien selon leurs structures chimiques. En utilisant ce dernier moyen de classement, nous pouvons distinguer plusieurs familles, elles-mêmes divisées en plusieurs classes à savoir, les aminoglycosides, les β -lactamines, les céphalosporines, les chloramphénicol, les glycopeptides, les lincomycines, les macrolides, les quinolones, les sulfamides, les tétracyclines, les antibiotiques peptidiques, les dérivés de dicétopipérazines, les peptides cycliques, etc (Smaoui S., 2010).

Les antibiotiques doivent tuer ou inhiber les micro-organismes sans détruire nos cellules.

En effet, pour pouvoir être utilisable en pratique clinique, un antibiotique doit se caractériser par une action spécifique sur les germes visés sans perturber le fonctionnement des cellules de l'hôte. Comme le montre la figure 08, le mode d'action des antibiotiques varie d'une classe à une autre. On distingue des antibiotiques (Smaoui S., 2010).



Figure(08): Principaux cibles et modes d'action des antibiotiques (Smaoui S., 2010).

II.3.1.3.1) Inhibiteurs de la synthèse de la paroi:

De nombreux antibiotiques inhibent la synthèse du peptidoglycane, composant essentiel de la paroi des bactéries à Gram+ et à Gram-. La synthèse de la paroi bactérienne comporte trois étapes successives : la première qui se passe à l'intérieur de la bactérie, consiste en la formation des unités de base, l'UDP-N-acétyl-glucosamine et l'UDP-N-acéthylmuramyl-pentapeptide. La deuxième étape permet le passage par un système de transporteurs lipidiques à travers la membrane cytoplasmique de ces deux précurseurs et leur addition pour former une molécule de disaccharide-penta peptide. Au cours de la troisième étape, cette molécule s'intègre au peptidoglycane préexistant et, à ce stade, deux enzymes essentielles interviennent : une transglycosylase qui permet l'attachement des disaccharides-pentapeptides entre elles aboutissant à la formation des chaînes polysaccharidiques, et une transpeptidase qui réticule les chaînes entre elles par formation d'une liaison peptidique entre l'alanine-4 d'un disaccharide –pentapeptide et le peptide d'une chaîne voisine (Smaoui S., 2010).

Chacune de ces trois étapes peut être perturbée par l'action des antibiotiques. Par exemple, les β -lactames inhibent la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane (Smaoui S., 2010).

II.3.1.3.2) Inhibiteurs de la synthèse protéique:

Plusieurs antibiotiques agissent au niveau du cycle des ribosomes et la biosynthèse des protéines des microorganismes. Dans cette classe on peut citer :

- Les phénicols, qui se fixent sur le ribosome au niveau du site aminoacyl. Ils inhibent l'élongation de la chaîne peptidique ce qui arrête le mouvement des ribosomes le long de l'ARNm.
- Les tétracyclines, qui se fixent sur le ribosome au niveau du site aminoacyl et aussi au niveau du site peptidyl. La conséquence est l'arrêt de la fixation du nouvel aminoacyl-tRNA sur le ribosome et un arrêt de l'élongation des chaînes peptidiques.
- L'acide fusidique, qui en se liant au site aminoacyl, bloque l'adjonction d'un nouvel acide aminé dans la chaîne peptidique en formation (blocage de la translocation).
- Les aminosides agissent sur divers métabolismes cellulaires dont la synthèse des protéines. Ils pénètrent dans le cytoplasme par un mécanisme actif nécessitant de l'énergie (systèmes de transporteurs d'électrons et ATP). Ces antibiotiques sont des inhibiteurs de la traduction. En effet, ils provoquent des erreurs de lecture du message porté par l'ARNm ce qui engendre plusieurs perturbations : altération fonctionnelle de la membrane cytoplasmique, blocage des systèmes de sécrétion et de respiration, etc.

- Les macrolides inhibent la synthèse protéique en se fixant sur la sous-unité 50S du ribosome. Les macrolides empêchent la translocation et par suite l'incorporation des aminoacides (Smaoui S., 2010).

II.3.1.3.3) Inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques et de leurs précurseurs :

Dans cette classe, on trouve deux groupes d'antibiotiques. Un premier agit directement sur la synthèse des acides nucléiques, et un deuxième groupe intervient au niveau de leurs précurseurs de synthèse. Dans le premier groupe on peut distinguer :

- Les quinolones qui agissent sur les enzymes régulant la conformation de l'ADN telles que les topoisomérases (essentiellement l'ADN gyrase). L'arrêt de l'activité de ces enzymes bloque tout changement de conformation et toute synthèse d'ADN.
- Les nitroimidazoles sont des antibiotiques limités aux bactéries anaérobies. La condition nécessaire à l'activité de ces antibiotiques est la réduction partielle de leurs groupements NO₂.

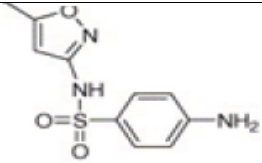
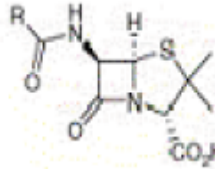
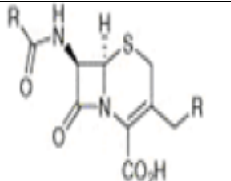
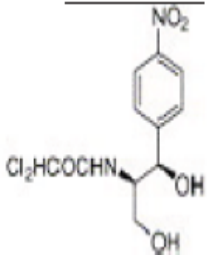
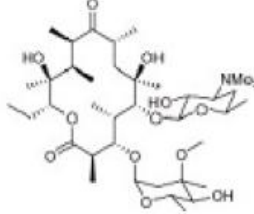
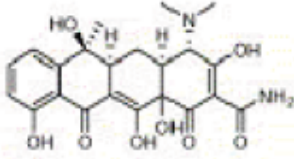
Les dérivés réduits se fixent sur l'ADN, notamment au niveau des régions riches en adénine et en thymine, provoquant ainsi des coupures des brins et le déroulement de l'ADN.

- Les nitrofuranes nécessitent la réduction préalable du groupement NO₂ pour leur action. Cette réduction est réalisée par les nitroréductases des bactéries aérobies. Les dérivés réduits réagissent de façon électrostatique avec l'ADN, provoquant ainsi des coupures, substitutions de bases et même un effet mutagène (Smaoui S., 2010).

Le deuxième groupe d'antibiotiques agit sur les précurseurs de synthèse des acides nucléiques qui sont les folates. Ces derniers et en particulier l'acide tétrahydrofolique jouent un rôle essentiel dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques. Pour ce deuxième groupe, on peut citer les sulfamides et les 2-4-diaminopyrimidines (Smaoui S., 2010).

Comme nous venons de le décrire, on distingue plusieurs classes d'antibiotiques qui diffèrent selon leur structure chimique mais également selon leur mode d'action (tableau IV). Plusieurs travaux de recherche ont été effectués sur les différentes classes d'antibiotiques. Dans ce qui suit, nous allons développer quelques aspects concernant la classe des antibiotiques peptidiques cycliques. Au sein de cette classe, on distingue les dipeptides cycliques appelés encore les dérivés dicétopipérazines (DKP) et les autres peptides cycliques. La classe d'antibiotiques peptidiques cycliques intéresse de plus en plus des laboratoires de recherche vu leurs intérêts thérapeutiques énormes et la possibilité d'obtention de nouvelles molécules hybrides à partir de ces deux classes par les moyens génétiques, le tableau suivant qui étudie quelque exemple (Smaoui S., 2010).

Tableau IV : Mode d'action des principales classes d'antibiotiques(Smaoui S., 2010).

Classe	Origine	Mode d'action	Exemple	Structures chimiques
Sulfamides	Synthétique	- Inhibent-la synthèse de l'acide folique	Sulfaméthoxazole	
β- Lactames de 1 ^{ère} génération	<i>Penicillium notatum</i>	Inhibent-la synthèse du peptidoglycanepar	Pénicilline	
β- Lactames de 2 ^{ème} génération	<i>Cephalosporum</i>	Inhibent-la synthèse du peptidoglycanepar	Céphalosporine	
Phénylpropanoïdes	<i>Streptomyces Venezuelae</i>	Se fixent sur l'ARN 23S de la sous-unité 50S du ribosome empêchant l'élongation du peptide au cours de la traduction	Chloramphénicol	
Macrolides	<i>Streptomyces Erythraeus</i>	Se fixent sur l'ARN 23S de la sous-unité 50S du ribosome empêchant l'élongation du peptide au cours de la traduction	Erythromycine	
Tétracyclines	<i>Streptomyces</i>	Bloquent la traduction en se fixant sur la sous-unité 30S du ribosome	Tétracycline	

II.3.2) Les extraits végétaux:

Les extraits végétaux sont des préparations obtenues par l'action extractive d'un solvant approprié sur une plante ou une partie de plante, le plus souvent sèche et broyée. Ils contiennent les composés de la plante solubilisés par le solvant utilisé. Pour une même plante, les méthodes de fabrication, les contraintes techniques de la galénique et les cadres légaux conduisent à différents types d'extraits possibles (Monnet J., 2003).

II.3.2.1)Types des extraits :

Les plantes médicinales sont utilisées depuis longtemps comme remèdes contre plusieurs maladies. A titre d'exemple, l'ail, le gingembre, la menthe, le thym, la sauge, le fenugrec, le genévrier, l'origan et l'absinthe sont utilisés comme antiseptiques, anti-inflammatoires, antiparasitaires et pour la stimulation de la digestion et le traitement de plusieurs maladies gastro-intestinales, donc il y a plusieurs types des extraits végétaux (Tableaux V). (Rhayour K., 2002).

Tableau V:Types d'extraits végétaux(Monnet J., 2003).

Typed'extraits	Forme	Solvant d'extraction	Rapport Drogue /extrait
Teinture	Liquide	Eau purifiée et éthanol	0,2 à 1/1
Extrait fluide	Liquide	Concentrée Eau purifiée et éthanol	1 0,5 à 1/ 1
Extrait sec	Sèche	Eau purifiée avec ou sans éthanol	4 à 6/ 1

II.3.2.2)Modèle du mode d'action des extrait :

Plusieurs théories sont proposées pour expliquer le mécanisme par lequel les huiles essentielles exercent leur activité antimicrobienne. La composition complexe des HE tend à prouver que cette activité serait due à plusieurs mécanismes d'action différents, liés à la nature chimique de ces composés (Hellal Z., 2010).

La plupart des mécanismes d'action sont attribués à l'interaction des composants des HE avec la membrane cellulaire. Les HE sont constituées de molécules lipophiles capables de pénétrer la double couche phospholipidique, leur accumulation entre les phospholipides entraîne alors un changement de conformation et un mauvais fonctionnement de la membrane cellulaire, perturbant ainsi le transport membranaires des substances nutritives. Les HE peuvent aussi perturber le gradient ionique de part et d'autre de la membrane cytoplasmique ce qui diminue la stabilité membranaire et perturbe aussi le transport membranaire. Mais certaines bactéries sont capables de contrebalancer cet effet par l'utilisation de la pompe ionique, dans ce cas la croissance ralentit grâce à l'épuisement de l'énergie de la pompe. Un mécanisme d'action proposé implique le groupement hydroxyle des phénols, comme le carvacrol, qui agirait comme un transporteur transmembranaire des cations et des protons monovalents, cet effet perturbe le gradient ionique et le fonctionnement membranaire des cellules microbiennes (Hellal Z., 2010).

II.3.3) Les toxiques :

Une toxine est définie comme une "substance toxique élaborée par un organisme vivant (bactérie, champignon vénéneux,...), auquel elle confère son pouvoir pathogène". Une biotoxine est un poison produit par les activités métaboliques de certains êtres vivants, plus particulièrement des bactéries. Les toxines produites par des champignons sont dénommées mycotoxines (Quillien J., 2002).

II.3.3.1) Les types des toxines :**II.3.3.1.1) Mycotoxine :**

Le terme mycotoxine vient du grec «mycos» qui signifie champignon et du latin «toxicum» qui signifie poison. Il désigne les substances chimiques toxiques produites par certaines moisissures qui se développent sur certaines denrées alimentaires, en particulier sur les céréales. Rappelons que toutes les moisissures ne sont pas toxiques. Certaines au contraire ont des effets bénéfiques avérés et peuvent être utilisées pour l'alimentation (fromages, salaisons) ou dans la fabrication d'antibiotiques (Françoise VB., Tulkens P., 2007).

II.3.3.1.2) Toxines bactériennes:

Plusieurs familles de bactéries sécrètent des bio-toxines (exotoxines) dans les tissus qu'elles colonisent: ce sont les *toxines vraies*. D'autres bactéries (Gram négatif) conservent en elles-mêmes la plus grande partie des composés toxiques, qui ne sont libérés que de la lyse cellulaire, sous l'action de moyens chimiques, physiques ou mécaniques (les endotoxines) (Tableau VI) (Françoise VB., Tulkens P., 2007).

Tableaux VI : Propriétés des toxines bactériennes (Sechet V., 1994).

Propriétés	Exotoxines	Endotoxines
Relation- cellule- toxine	Libérées principalement hors de la cellule	Font partie du corps cellulaire
Origine	Principalement bacilles Gram+	Bacilles Gram-
Solubilité	Oui	Non
Action de la chaleur	Thermolabiles (sauf entérotoxine staphylococcique)	Thermostables
Pouvoir toxique	Très élevé	Modéré
Pouvoir antigénique	Très élevé	Faible
Pouvoir vaccinant	Très élevé	Faible
Transformation en anatoxines	Oui	Non

II.3.3.1.3) Phycotoxines :

Les phycotoxines (du grec *phyco*=algues) constituent un groupe divers des substances toxiques produites partout dans le monde par un certain nombre de plantes aquatiques des eaux douces et marines. Toutes les plantes aquatiques ne produisent pas des toxines; parmi celles qui en fabriquent, au sein même d'un seul genre et d'une seule espèce, toutes ne produisent pas des toxines tout le temps ni dans toutes les circonstances (Stewart JE., Subba Rao D., 1996).

II.3.4) Autres substances antimicrobiennes :

Il existe plusieurs des antimicrobiennes par exemple antifongique, antiseptique, antiparasite...etc (Placet T., 2001).

II.3.4.1) Les antiseptiques :**II.3.4.1.1) Définition :**

Le mot antiseptique (du grec "anti" : contre et "septikos" dérivé de "sepein" : corrompre) a été utilisé pour la première fois par Pringle en 1750 pour qualifier une substance capable de prévenir la détérioration de la matière organique. Au milieu du XIX^e siècle, il s'applique à des produits capables de détruire les microbes pathogènes (Placet T., 2001).

II.3.4.1.2) Spectre d'activité des familles d'antiseptiques:

L'activité d'un antiseptique se mesure par la diminution du nombre de micro-organismes en fonction du temps. Elle est définie arbitrairement comme une réduction de 99 % des microorganismes. Pour les antiseptiques l'effet est en général obtenu en 1 à 2 min (Tableau VII) (Schorderet M., 1989).

Tableaux VII: Spectre d'activité des principales familles d'antiseptiques (Thomazeau P., 2000).

Famille	Spectre d'activité				
	GRAM+	GRAM-	Mycobactéries	Levures	Moisissures
Halogénés Chlorés (Dakin) Iodés (PVPI, alcool iodé...)	+	+	+	+	+
Biguanides Chlorhexidine	+	+	+	+/-	+/-
Alcools (éthanol à 70°, alcool isopropylique 60°)	+	+/-	-	+	+
Tensio-actifs ammoniums quaternaires (chlorure de benzalkonium...)	+	+/-	-	+	+/-

Diamidine(hexamidine)	+/-	-	-	-	-
Oxydants(eau oxygénée 3%)	+	+	-	+	+
Colorants	-	-	-	-	-
Carbanilides	-	-	-	-	-

II.3.4.1.3) Mode d'action des antiseptiques :

Les antiseptiques sont capables d'inhiber la croissance des micro-organismes (bactériostase, fongistase, virustase), ou d'avoir une action létale (bactéricidie, fongicidie, virucidie, sporiciidie). Certains antiseptiques et désinfectants présentent ces deux modes d'action en fonction des doses. D'autres ont toujours une action létale ou toujours une action bactériostatique ou fongistatique quelle que soit la concentration utilisée (Thomazeau P., 2000).

II.3.4.2) Antifongique :

II.3.4.2.1) Définition :

Les antifongiques ou antifungiques sont des molécules qui permettent de lutter contre les champignons, également appelés mycoses. Les mycoses infectent la peau, les muqueuses, les cheveux, les ongles. La plupart des champignons apprécient les zones de macération où ils aiment à se développer, car ce sont des milieux chauds et humides, favorables à leur développement. Certains antifongiques sont locaux sous forme de crèmes, pommades, shampooings ou poudres, quand la surface atteinte est accessible (Horde P., 2013).

II.3.4.2.2) Structure chimique :

Les polyènes sont des structures macrocycliques qui montrent une face hydrophobe par la présence de 4 à 7 doubles liaisons conjuguées, et une face rendue plus hydrophile par la présence de substituants hydroxyles et d'un cycle ester interne (figure 09). L'amphotéricine B, découverte en 1956, est un macrolide heptène contenant 7 doubles liaisons conjuguées en position trans et un 3-amino-3,6-didéoxymannose (mycosamine) lié au cycle principal par une liaison glycosidique. Le comportement amphotérique qui a donné son nom au produit vient de la présence d'un groupe carboxyle sur le cycle principal et d'un groupe amine primaire sur la mycosamine; ces groupes confèrent une solubilité dans l'eau à la molécule aux PH extrêmes. La cristallographie par rayon X a montré que la molécule est rigide et à une forme de bâtonnet,

avec les groupements hydroxyles hydrophiles de l'anneau macrolide se trouvant en face de la portion polyénique lipophile (François VB., Tulkens P., 2007).

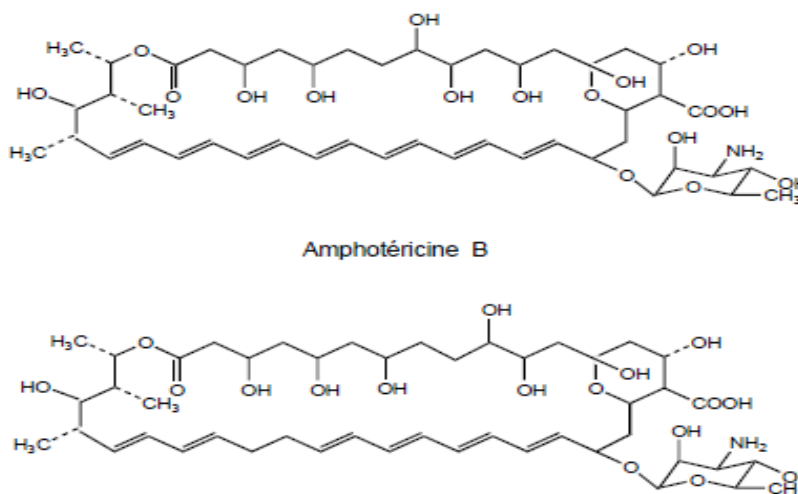


Figure (09): Structure chimique des principaux polyènes antifongiques (François VB., Tulkens P., 2007).

II.3.4.2.3) Mode d'action :

II.3.4.2.3.1) Activité antifongique :

Les polyènes antifongiques interagissent avec les stérols membranaires. Leur spécificité d'action est liée à leur plus grande affinité pour l'ergostérol (stérol de membranes des champignons) que pour le cholestérol (stérol des membranes des cellules de mammifères) (François VB., Tulkens P., 2007).

II.3.4.3.2) Caractéristiques de l'activité antifongique :

Les polyènes sont fongicides à haute concentration, mais fongistatiques aux doses thérapeutiques. Leur activité est inversement proportionnelle à la quantité de champignons présente, et directement fonction du temps de contact entre l'antifongique et le champignon et de l'acidité du milieu (l'adsorption au champignon étant favorisée en milieu acide). La combinaison avec la flucytosine est d'ailleurs envisagée dans le traitement des méningites cryptococciques. En revanche, la combinaison avec les antifongiques imidazolés est antagoniste (François VB., Tulkens P., 2007).

II.3.4.3) Antiparasitaires :

C'est une substance d'origine naturelle ou de synthèse capables de détruire différents organismes ayant un développement parasitaire elle regroupe les médicaments et les pesticides : insecticides, anthelminthiques, antifongiques, protozoocides (Klouz A., 2002).

II.4) Efficacité antimicrobienne:

Les plantes synthétisent plus de 100 000 petites molécules ($MM < 500$ Da) dotées pour la plupart d'une activité antibiotique. En général, cette activité est inférieure à celle exercée par les antibiotiques d'origine microbienne. Les concentrations requises pour exercer une activité antimicrobienne sont donc plus élevées pour les molécules isolées de plantes que pour celles issues de bactéries et de champignons. En effet, une molécule phytochimique est considérée comme « antimicrobienne » si elle inhibe la croissance des micro-organismes pour des concentrations minimales inhibitrices (CMI) comprises entre 100 $\mu\text{g/mL}$ et 1 000 $\mu\text{g/mL}$. Pour les antibiotiques d'origine microbienne, des CMI, variant de 0,01 $\mu\text{g/mL}$ à 10 $\mu\text{g/mL}$, suffisent à générer une activité inhibitrice. Le spectre d'action des antimicrobiens produits par les plantes est plus restreint que celui généré par les antibiotiques conventionnels. En effet, ces derniers possèdent une haute activité contre les bactéries Gram positives, mais demeurent peu actifs contre les bactéries Gram négatives et les levures (Guinoiseau E., 2010).

III .1)Généralités :

Les microbes résistants sont apparus quatre ans après que les sociétés pharmaceutiques se sont mises à produire en masse de la pénicilline, en 1943 ; *Staphylococcus aureus* est la première bactérie à s'être adaptée avec succès pour devenir résistante à cet antibiotique révolutionnaire. L'utilisation, et surtout l'usage inapproprié des antibiotiques constituent un facteur clé pour le développement de la résistance à ces médicaments. La principale cause en est l'utilisation exagérée (en particulier pour traiter des infections mineures ou non-bactériennes ou prolonger la prophylaxie au-delà de 24 heures) combinée à l'utilisation abusive (en raison d'un diagnostic erroné ou d'un manque d'informations sur d'autres traitements appropriés) et insuffisante (en raison du manque d'accès ou de moyens financiers pour suivre un traitement antibiotique jusqu'au bout, ou tout simplement parce que le traitement prescrit n'est pas suffisamment respecté) (Bakou A., 2011).

III.2) Définition de la résistance :

La résistance n'est pas un phénomène nouveau ; elle a été très vite reconnue comme une curiosité scientifique puis comme une menace à un traitement efficace des maladies. Toutefois, la mise au point de nouvelles familles d'antimicrobiens dans les années 50 et 60 et la modification de ces molécules tout au long des années 70 et 80 nous ont amenés à croire que nous pourrions toujours rester en avance d'une guerre. Mais au tournant du siècle, cette autosatisfaction n'est plus de mise. La filière des nouveaux médicaments s'épuise et les mesures incitatives à la mise au point de nouveaux antimicrobiens pour traiter les problèmes mondiaux de pharmacorésistance sont faibles (Anonyme., 2001).

III. 3) Types des résistances :

Il existe plusieurs types des résistances, dont certains sont très complexes, qui ne sont que le reflet de l'évolution et de l'adaptation du monde microbien envers les agresseurs que sont les antibiotiques (Weiss K., 2002).

III.3.1) La résistance aux antibiotiques :**III.3.1.1) Origines de la résistance aux antibiotiques:**

La résistance aux antibiotiques peut être fréquemment codée par le microorganisme au niveau chromosomique ou plasmidique. La plupart des bactéries résistantes aux molécules antimicrobiennes, contiennent des gènes de résistance situés sur les plasmides R, plutôt que sur des chromosomes. Les souches bactériennes possédant ce plasmide, peuvent produire des

enzymes qui modifient chimiquement ces antibiotiques par phosphorylation ou acétylation. La molécule modifiée perd alors son activité antibiotique) (Lammi S., 2011).

III.3.1.2) Diffusion de la résistance :

La résistance héréditaire aux agents antibactériens est souvent portée par des plasmides ou par des petits fragments d'ADN appelés transposons : qui se déplacent d'une région de la molécule d'ADN à une autre. Certains plasmides y compris les facteurs R, peuvent être transférés entre les cellules bactériennes. Ces derniers possèdent souvent des gènes de résistance à plusieurs antibiotiques. L'utilisation répandue des antibiotiques médicaux, vétérinaires et agricoles continue à fournir des conditions sélectives pour la diffusion des plasmides R avec des gènes de résistance aux antibiotiques, en sélectionnant et en favorisant les bactéries contenant ces plasmides (Lammi S., 2011).

III. 3.1.3) Types de résistances aux antibiotiques:

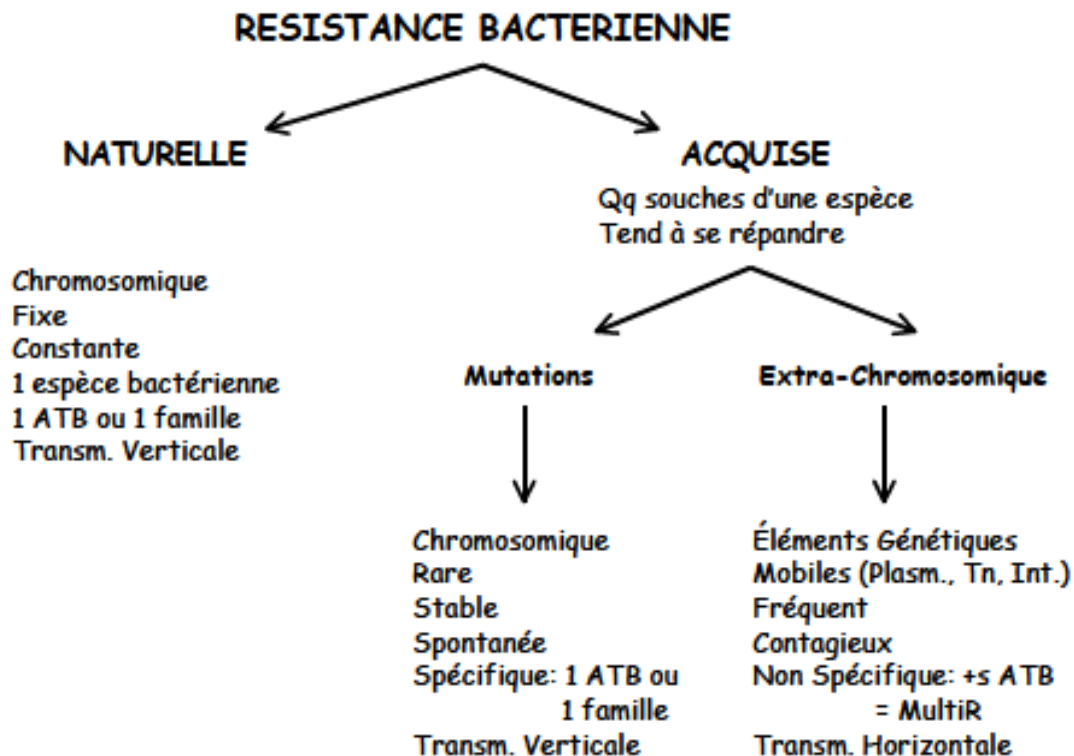
Une souche bactérienne est dite résistante à un antibiotique, quand elle est capable de se développer en présence d'une concentration élevée d'antibiotique (Lavigne J., 2007).

III.3.1.3.1) La résistance naturelle :

On parle de résistance naturelle lorsque toutes les souches d'une même espèce sont résistantes à un antibiotique. L'expression d'un caractère inné, partagé par l'ensemble de la communauté bactérienne, rend inappropriée l'utilisation de certains antibiotiques. Des particularités structurales de la paroi cellulaire, empêchant les antibiotiques d'accéder à leur cible, ou l'absence de cible sont autant de facteurs, qui conditionnent la résistance naturelle. Les bactéries du genre *Mycoplasma* illustrent ce dernier exemple. Le composant principal de la paroi des bactéries est le peptidoglycane, un réseau tridimensionnel d'acides aminés et de chaînes polysaccharidiques, constituées de N-acétylglucosamine (NAG) et d'acide N-acétylmuramique (NAM). Dépourvus de cet élément constitutif, les mycoplasmes présentent une résistance intrinsèque aux β -lactames, dont le mode d'action consiste en une inhibition de la synthèse du peptidoglycane (Guinoiseau E., 2010).

III.3.1.3.2) La résistance acquise :

C'est présent seulement dans certaines souches de l'espèce. Cette résistance résulte d'une modification génétique par mutation ou d'une acquisition de matériel génétique étranger. Les résistances mutationnelles sont chromosomiques, spontanées, rares (fréquence de 10^{-6} à 10^{-9}), stables et transmissibles uniquement de façon verticale (Moro J., 2013).



Figure(10) : Les types de résistance chez les bactéries (Lavigne J., 2007).

III.3.1.4) Les mécanismes de résistance:

Pour lutter contre l'action des antibiotiques, les bactéries ont élaboré plusieurs stratégies. Certaines ciblent directement les antibiotiques tandis que d'autres sont dirigées contre les mécanismes cellulaires, impliqués dans le transport de ces substances. Aux niveaux physiologique et moléculaire, la résistance bactérienne est la résultante de trois phénomènes : la diminution de la concentration intracellulaire en antibiotique par diminution de la perméabilité membranaire et/ou sur-activation de l'efflux bactérien, l'inactivation des antibiotiques par dégradation ou modification enzymatique et l'altération de leurs cibles cellulaires (Guinoiseau E., 2010).

III.3.1.4.1) Diminution de la concentration intracellulaire en antibiotiques :

Les bactéries sont capables de se protéger de l'action des antibiotiques en réduisant la concentration intracellulaire de ces derniers. Pour cela, leur absorption dans les cellules peut être limitée par une modification de la perméabilité membranaire. Pour les antibiotiques ayant pénétré dans le milieu intracellulaire, une deuxième option est envisageable : leur prise en charge par les pompes d'efflux membranaires, qui assurent leur exportation active hors des cellules (Guinoiseau E., 2010).

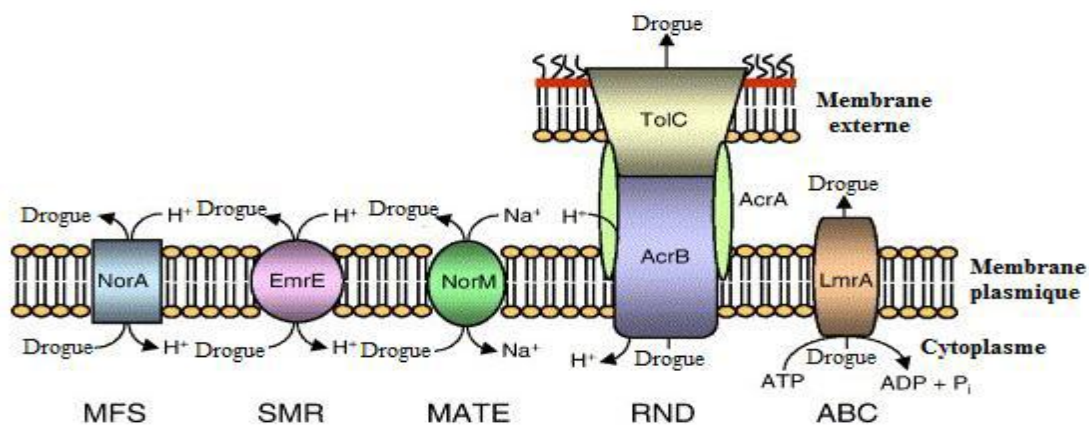


Figure (11) : Illustration schématique des principales pompes bactériennes d'efflux(Guinoiseau E., 2010).

III.3.1.4.2) Dégradation et modification enzymatique des antibiotiques :

Les bactéries peuvent synthétiser des enzymes capables de détruire ou de modifier les antibiotiques. Les réactions enzymatiques, conduisant à l'inactivation des antibiotiques, peuvent s'effectuer par hydrolyse, transfert de groupements chimiques ou oxydo-réduction.

De nombreux antibiotiques possèdent, dans leur structure, des liaisons chimiques sensibles à l'hydrolyse. Des enzymes du métabolisme bactérien ont évolué pour cliver ces liaisons, entraînant ainsi l'apparition de souches résistantes. Les β -lactamases, qui clivent le noyau β -lactame des pénicillines et des céphalosporines, font partie de ces enzymes. Pour exercer leur action, les β -lactamases à sérine requièrent la présence d'un résidu de sérine à un niveau de leur site catalytique, tandis que les métallo- β -lactamases nécessitent l'intervention d'un ou plusieurs ions métalliques, comme le zinc Zn^{2+} (Guinoiseau E., 2010).

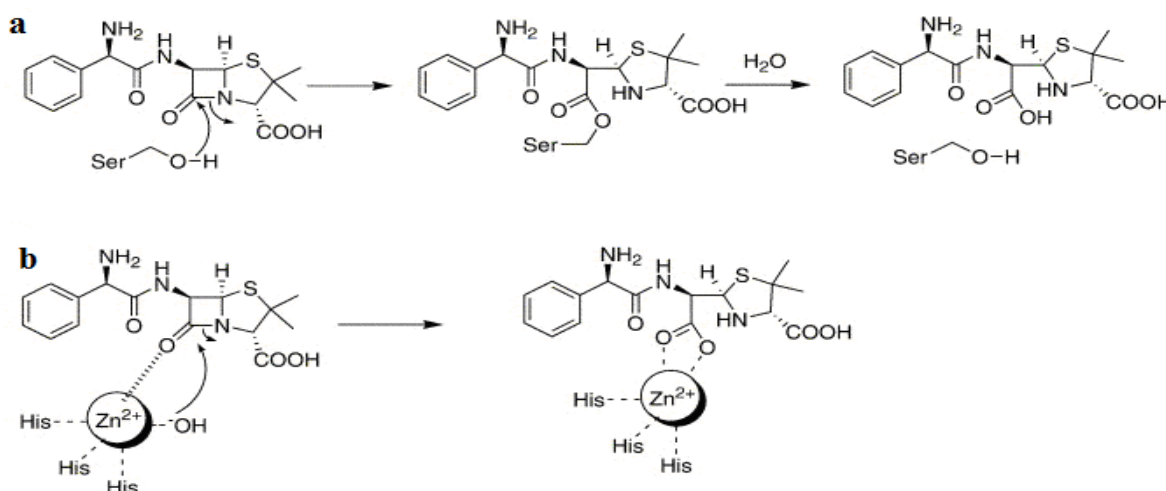


Figure (12) : Mode d'action des β -lactamases à sérine (a) et des métallo- β -lactamases (b) contre l'amoxicilline(Guinoiseau E., 2010).

Certaines β -lactamases sont qualifiées de β -lactamases à spectre étendu (BLSE) car elles provoquent simultanément la résistance aux β -lactames de première, deuxième et troisième générations, ainsi qu'à l'aztréoname. La présence de BLSE est souvent liée à des taux de morbidité et de mortalité élevés. À côté des β -lactamases, d'autres enzymes, comme certaines estérases, participent à l'inactivation des antibiotiques. Les macrolides sont cyclisés grâce à une liaison ester et sont rendus inactifs par les macrolide estérases, qui clivent cette liaison fonctionnelle. Les gènes, qui codent pour la synthèse de ces enzymes sont situés sur des éléments mobiles du génome, ce qui implique une grande diffusion de ce mode de résistance (Guinoiseau E., 2010).

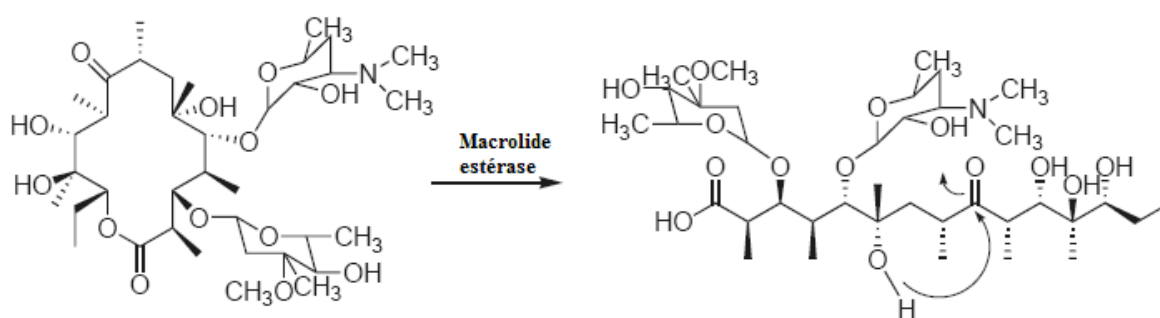


Figure (13) : Macrolide inactivé par action d'une macrolide estérase (Guinoiseau E., 2010).

Les antibiotiques peuvent également être inactivés par ajout de groupements chimiques au cours de réactions d'acétylation, de phosphorylation, de glycosylation, de nucléotidylation ou de ribosylation. Les enzymes impliquées dans ce type de mécanisme forment le groupe le plus vaste des enzymes de résistance. Elles ont généralement besoin de co-substrats, tels que l'ATP ou l'acétyl-CoA, présents dans le cytoplasme. L'inactivation des antibiotiques ne se produira donc qu'après leur pénétration dans la bactérie. Ainsi, les aminoglycosides acétyltransférases (AAC) ajoutent un groupement acétyle sur les fonctions amine ou hydroxyle des aminoglycosides. Cette modification diminue l'affinité de ces derniers pour leur cible, à savoir la sous-unité 30S des ribosomes (Guinoiseau E., 2010).

Les aminoglycosides sont aussi la cible des aminoglycosides kinases, qui empêchent leur liaison à leur cible, en catalysant le transfert d'un groupement phosphate sur une fonction hydroxyle. Les modifications par nucléotidylation, ribosylation ou glycosylation se retrouvent souvent chez les bactéries productrices d'antibiotiques. En développant ces mécanismes de résistance, elles sont capables de se protéger de l'action de ces derniers (Guinoiseau E., 2010). Les modes de résistance par hydrolyse et par modification enzymatique sont les plus répandus mais de nouvelles voies d'inactivation des antibiotiques apparaissent.

Ainsi, l'activité d'enzymes oxydo-réductrices a été décelée dans les mécanismes de résistance développés par certaines bactéries. Ces mécanismes sont comparables au processus de détoxication des mammifères, catalysé par les cytochromes P-450. Développés par certaines bactéries. Ces mécanismes sont comparables au processus de détoxication des mammifères, catalysé par les cytochromes P-450 (Guinoiseau E., 2010).

III.3.1.4.3) Altération des cibles cellulaires des antibiotiques :

La modification de la cible d'un antibiotique est un mécanisme commun de résistance. Elle est la conséquence d'une mutation spontanée au niveau d'un gène bactérien ou de l'acquisition du gène de résistance, par conjugaison, transduction ou transformation. Les changements occasionnés doivent inhiber l'action des antibiotiques tout en maintenant la fonction cellulaire de la cible. La biosynthèse du peptidoglycane est assurée par une transpeptidase. L'acquisition d'une transpeptidase modifiée confère la résistance à la méthicilline et aux autres β -lactames, à de nombreuses bactéries. Cependant, cette modification doit être compensée par des changements cellulaires. Ainsi, pour que la synthèse du peptidoglycane se déroule correctement, la composition et la structure de ce dernier doivent être légèrement modifiées, ce qui implique la mise en jeu de nombreux autres gènes bactériens. Les enzymes impliquées dans la réplication, comme l'ADN gyrase, et la transcription, comme l'ARN polymérase, sont respectivement prises pour cibles par les fluoroquinolones et la rifampicine. Des mutations, au niveau des gènes codant pour ces enzymes, ont été mises en évidence chez *Helicobacter pylori* et *Mycobacterium tuberculosis* (Guinoiseau E., 2010).

La modification peut toucher la structure de la cible mais aussi sa concentration. Les cibles de la vancomycine sont les sous-unités constitutives du peptidoglycane. L'épaississement de la paroi, observé chez des souches de *S. aureus* résistantes à la vancomycine (SARV), serait responsable de l'inactivation de cet antibiotique. En effet, l'augmentation du nombre de cibles piégerait les molécules de vancomycine, les rendant ainsi inefficaces contre ce type de bactéries (Guinoiseau E., 2010).

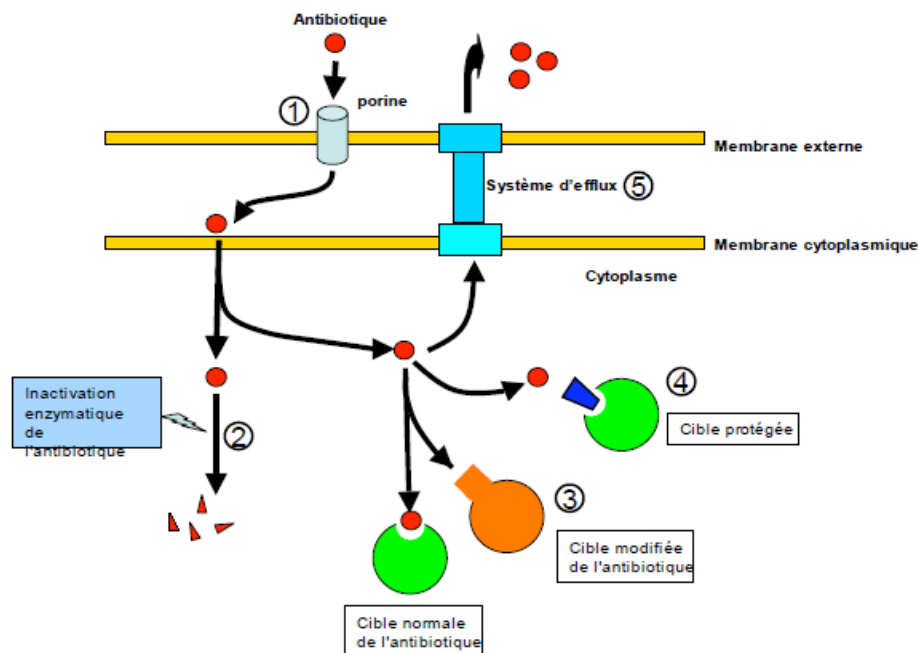


Figure (14) : Différents mécanismes des résistances aux antibiotiques (Guinoiseau E., 2010).

III.3.2) La résistance aux antiseptiques :

L'élément majeur de la résistance est la paroi de la cellule bactérienne. En effet, la majorité des antiseptiques et désinfectants exercent leur action essentiellement au niveau de la membrane cytoplasmique et doivent donc traverser la paroi. Chez les souches devenues résistantes, ces mécanismes de passage sont altérés.

Ainsi, les mycobactéries, dont la membrane externe est très épaisse, sont plus résistantes que les bactéries à Gram négatif, elles-mêmes plus résistantes que les bactéries à Gram positif (Placet., T2001).

III.3.2.1) La résistance naturelle ou intrinsèque :

La résistance naturelle est un caractère inné, stable, de l'espèce ou de la souche bactérienne, elle détermine le spectre d'activité des antiseptiques et des désinfectants (Placet., T2001).

III.3.2.2) La résistance acquise :

La fréquence des résistances acquises aux antiseptiques et désinfectants est nettement inférieure à la fréquence des résistances acquises aux antibiotiques (Placet., T2001).

III. 3.2.3) Résistance acquise chromosomique :

La résistance chromosomique peut être obtenue expérimentalement en faisant cultiver certaines espèces bactériennes (bacilles à Gram négatif : *Serratiamarcescens*, *Providenciastuartii*, *Klebsiellapneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*) en présence de concentrations sublétales de produit (chlorhexidine, ammoniums quaternaires, peroxyde d'hydrogène, formol, polyvinylpyrrolidone iodée ou PVPI)(Placet., T2001).

III. 3.2.4) Résistance acquise extra-chromosomique :

Le caractère de résistance à un ou plusieurs antibactériens est porté par un plasmide, petit fragment d'ADN indépendant du chromosome, transmissible d'une bactérie à l'autre et héréditaire. Quelques gènes de résistance aux antiseptiques sont connus :

- **gène *qac*(quaternary ammonium compound)**:Code pour la résistance aux ammoniums quaternaires. Cette résistance peut être associée à une résistance à la chlorhexidine.
- **gène *mer***:Code pour la résistance aux dérivés mercuriels. Il s'agit d'une résistance très fréquente. Dans la pratique, le problème se pose lorsque les bactéries sont résistantes à des concentrations proches ou supérieures de la concentration d'emploi. Une diminution de la concentration du produit peut entraîner l'émergence d'une résistance des bactéries. Les circonstances de réduction de l'activité des antiseptiques et désinfectants sont nombreuses : matières organiques, substances interférentes, vieillissement du produit(Placet., T2001).

III.3.3) La résistance aux antifongiques :

Les résistances aux antifongiques peuvent être naturelles (primaires, caractère d'espèce ; par exemple, *C. kruzei* et fluconazole) ou acquises (secondaires, caractère de souche, résultant de mutations et de la surexpression de certains gènes). La 5- fluorocytosine est une pyrimidine fluorée d'origine synthétique dont la cible est l'enzyme (arrêt de la synthèse d'ADN et de la synthèse protéique). Les résistances à la 5-fluorocytosine sont dues à des phénomènes de mutation, inactivation ou, au contraire, surexpression des différentes enzymes impliquées dans le processus métabolique aboutissant à la toxicité(ThierryN., 1982).

La cible des antifongiques azolés est la voie de biosynthèse de l'ergostérol. En bloquant la C14 méthylase (CYP51 codée par le gène *ERG11*), responsable de la transformation du lanostérol en ergostérol, les azolés provoquent une accumulation de stérols méthylés toxiques et une altération membranaire(ThierryN., 1982).

Les résistances peuvent être dues à une surproduction de lacible (surexpression ou amplification génique de *ERG11*), une modification de la cible (mutations ponctuelles du gène *ERG11*), une activation des pompes d'efflux dont la fonction est d'évacuer les substances toxiques des cellules, ou enfin un « *by-pass* » métabolique : la cellule résiste en utilisant une voie métabolique alternative ou en bloquant par mutation la voie de biosynthèse qui conduit au métabolite toxique. Les résistances observées en pratique peuvent résulter d'une accumulation d'événements génétiques indépendants (Thierry N., 1982).

La cible de l'amphotéricine B est également l'ergostérol. Les résistances sont dues à un phénomène de disparition de la cible en 2 étapes : blocage par mutation de la voie de biosynthèse de l'ergostérol, puis remplacement de l'ergostérol par d'autres stérols « viables ».

La caspofungine est un lipopeptide d'origine naturelle dont la cible est le complexe protéique de la β -(1,3)-D-glucane synthase. Des résistances par mutation du gène codant pour la sous-unité Fks1 du complexe glucane synthase ou par surexpression de glucane synthase ont été observées. Le rôle possible des pompes d'efflux a aussi été évoqué (Thierry N., 1982).

La fréquence des résistances acquises aux antifongiques semble relativement stable chez les souches cliniques de levures, ce qui semble indiquer que la pression de sélection antifongique à l'hôpital est bien gérée. En revanche, l'émergence d'espèces de champignons filamenteux résistantes à certains antifongiques (*Fusarium*, *Scedosporium*, *Zygomycètes*...) pose la question du rôle de la pression de sélection antifongique exercée dans l'environnement (Thierry N., 1982).

III.4) Utilisation appropriée des antimicrobiens :

L'utilisation appropriée des antimicrobiens est essentielle pour réduire et prévenir la résistance aux antimicrobiens et constitue la clé de voûte des initiatives dans ce domaine, tant en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire. Les antimicrobiens ne devraient être utilisés que s'ils sont nécessaires et conformément aux meilleures pratiques (Anonyme 2011).

II.4.1) Utilisation prudente des antimicrobiens en médecine humaine :

La résistance aux antimicrobiens est directement liée à la façon dont les patients et les prescripteurs utilisent les agents antimicrobiens. L'utilisation inappropriée de ces agents (pour de mauvaises raisons ou de façon incorrecte) entraîne l'apparition et la sélection de microbes résistants aux médicaments. Les conseils donnés au patient par le médecin ou le pharmacien en vue d'une utilisation appropriée ou prudente des antimicrobiens sont déterminants pour réduire les taux de résistance aux antimicrobiens (Anonyme 2011).

III.4.2) Utilisation prudente des antimicrobiens en médecine vétérinaire :

L'utilisation inappropriée des antimicrobiens thérapeutiques chez les animaux, en particulier le sous-dosage, peut favoriser le développement de la résistance aux antimicrobiens. Afin que les médicaments soient administrés aux animaux au stade thérapeutique approprié uniquement, des efforts sont déployés pour garantir l'application des règles en vigueur relatives aux médicaments vétérinaires et aux aliments médicamenteux pour animaux, mais dans les limites de la révision actuelle des actes juridiques. Dans le secteur vétérinaire, une coopération a été instaurée entre les parties prenantes (industrie de la santé animale, vétérinaires et éleveurs) pour encourager l'utilisation prudente des antimicrobiens (Anonyme 2011).

III.5) Fonction de résistance d'antimicrobiens:

La résistance aux antimicrobiens s'amplifie, mettant en péril notre capacité à traiter certaines des maladies infectieuses les plus mortelles. Des maladies comme la tuberculose que l'on pensait avoir vaincue, sont plus difficiles à traiter au fur et à mesure que les médicaments perdent de leur efficacité, réduisant progressivement l'arsenal thérapeutique disponible. Les maladies infectieuses sont responsables de 45 % des décès dans les pays à faibles revenus et de quasiment un décès prématuré sur deux dans le monde. Et la plupart de ces décès (90 % environ) sont imputables à six maladies seulement : les infections respiratoires aiguës (en particulier la pneumonie), les maladies diarrhéiques, le VIH/SIDA, la tuberculose, le paludisme et la rougeole. Aujourd'hui, la résistance aux antimicrobiens remet en cause notre capacité à traiter efficacement au moins quatre de ces infections : les infections respiratoires aiguës, les maladies diarrhéiques, le paludisme et la tuberculose. Les toxi-infections alimentaires sont également en hausse, ce qui contribue à renforcer les préoccupations soulevées par la pharmacorésistance d'agents pathogènes comme *Salmonella* et *Campylobacter*. Dans un même temps, des maladies tropicales comme la leishmaniose et la trypanosomiase humaine africaine, qui sévissent dans les communautés pauvres et marginalisées, deviennent de plus en plus difficiles à traiter lorsque les malades sont également infectés par le VIH. Le médicament habituel (et parfois le seul) perd progressivement son efficacité (Placet., T2001).

Introduction

Les micro-organismes fonctionnent en tant que populations ou assemblages d'organismes similaires, et en tant que communautés, ou mélanges de populations microbiennes différentes. Ces microorganismes ont évolué tout en interagissant avec le monde inorganique et avec les organismes supérieurs, et ils jouent des rôles largement bénéfiques et vitaux. Les organismes responsables de maladies ne constituent qu'un composant mineur du monde microbien. Lorsqu'ils interagissent avec d'autres organismes et avec leur environnement, les micro-organismes contribuent aussi au fonctionnement des écosystèmes, c'est-à-dire des communautés biologiques autorégulées et de leur environnement physiques. Connaître ces interactions est important pour comprendre les contributions microbiennes au monde naturel et les rôles des micro-organismes dans les processus pathologiques (Bacq CM., Dusart J., 2000).

IV.1) Définition des interactions microbienne :

La communauté microbienne dans l'environnement tout en conservant les interactions de ces populations avec les microorganismes environnants. Ces interactions peuvent être liées à des facteurs physicochimiques (interactions trophiques), ou à de véritables systèmes de communication intercellulaires.

IV.2) Types des interactions moléculaires inter-espèces :

L'expression « écologie microbienne » est aujourd'hui utilisée d'une façon générale pour décrire la présence des micro-organismes et leur contribution, par leurs activités, aux endroits où on les trouve (Bacq CM., Dusart J., 2000). Les interactions entre les populations microbiennes peuvent être reconnues comme des interactions négatives (compétition, amensalisme), positives (commensalisme, synergique et mutualisme), ou positives pour l'un et négatives pour l'autre population (parasitisme ou prédation) (Djigal D., 2003).

IV.2.1) Le parasitisme:

Le parasitisme est l'une des interactions microbiennes les plus complexes, la frontière entre parasitisme et prédation s'avérant difficile à établir. Il s'agit d'une relation où l'un des deux partenaires tire profit de l'autre, et où l'hôte est habituellement lésé. Cela peut comprendre un prélèvement de nourriture sur l'hôte ; et/ou l'installation physique dans ou l'hôte sur. Dans le parasitisme, parasite et hôte coexistent en association jusqu'à un certain degré. Selon l'équilibre établi entre les deux organismes, cette coexistence peut varier et passer d'une

relation parasite stable à une relation pathogène qui être considérée comme une prédation(**Bacq CM., DusartJ., 2000**).

IV.2.2)La compétition :

La compétition s'installe lorsque différents micro-organismes d'une population ou d'une communauté cherchent à s'approprier une même ressource, qu'il s'agisse d'occuper un endroit physique, ou de consommer un aliment limitant particulier(**Bacq CM., DusartJ., 2000**).

La compétition a été étudiée par E.F. Gause qui, en 1934, l'a décrite comme le principe de l'exclusion compétitive. Gause découvrit que si deux ciliés entraient en compétition trop directe pour une même ressource, une des deux populations de protozoaires était exclue dans les chimiosats. On peut voir les micro-organismes, dotés de systèmes de transport d'affinité différente, entrer en compétition pour un aliment limitant. Ceci peut conduire à l'exclusion de la croissance la plus lente, dans un ensemble de conditions données. Si on modifie le taux de dilution, la population qui précédemment était la plus lente à croître peut devenir prédominante. Souvent, deux populations microbiennes, qui paraissent semblables, coexistent néanmoins. C'est qu'il y a, dans les caractéristiques des microorganismes ou de leurs microenvironnements, une subtile différence qui rend cette coexistence possible(**Bacq CM., DusartJ., 2000**).

IV.2.3)La symbiose :

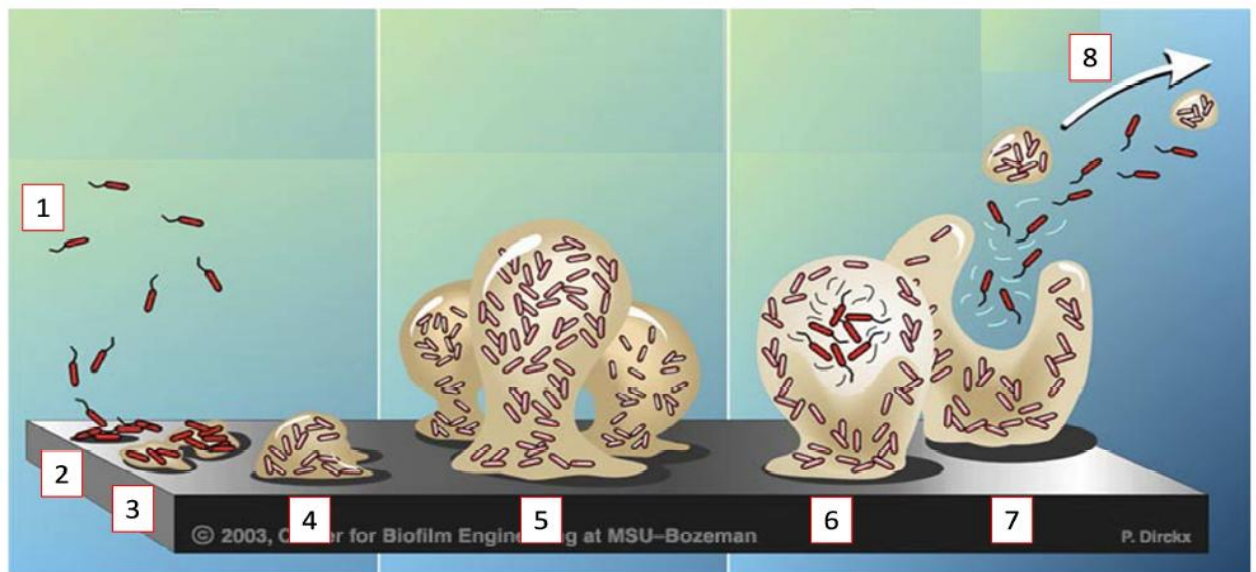
Il faut insister sur le fait que les interactions symbiotiques n'existent pas indépendamment. Chaque fois qu'un microorganisme interagit avec d'autres qui vont influencer d'autres parties de l'écosystème(**Francis M., Marc AS., 2009**).

La majorité des champignons et des bactéries du sol est hétérotrophe: ils assurent leurs besoins carbonés aux dépens de matière déjà morte (saprotrophie) ou de tissus vivants qu'ils tuent (nécrotrophie). Certains, enfin, établissent des relations avec des phototrophes sur lesquels ils prélèvent de la matière organique sans les tuer (biotrophie). Dans ce dernier cas, la relation entre les deux organismes est appelée symbiose. Si les symbioses sont parfois parasitaires, et donc profitables au seul micro-organisme, d'autres sont mutualistes, la bactérie ou le champignon associé contribuant en retour à l'alimentation hydrominérale, voire à la protection, de son partenaire. Le mutualisme désigne donc un constat physiologique : deux

organismes, symbiotiques ou séparés dans l'espace, établissent des relations réciproquement profitables (Francis M., Marc AS., 2009).

IV.2.4) Le biofilm :

Dans la nature, les biofilms sont en général hétérogènes, c'est-à-dire formés de plusieurs microorganismes : bactéries, levures, algues unicellulaires, etc.... Les biofilms bactériens pathogènes qui se développent sur des surfaces sont à l'origine de problèmes sanitaires graves en milieu hospitalier et industriel (contamination des implants, légionellose dans les canalisations d'eau, etc...) qui justifient la recherche active actuellement développée pour remédier au problème. Suite à l'adhésion bactérienne, les bactéries peuvent proliférer et changer de mode de vie, formant une « communauté bactérienne », appelé biofilm bactérien (Figure 15), présent sur toutes les surfaces de notre quotidien. Dans le biofilm, elles renforcent leur protection vis-à-vis des agents extérieurs et peuvent devenir par exemple beaucoup plus résistantes aux antimicrobiens (Bulard E., 2012).



1. Diffusion des bactéries vers la surface, 2. Attachement des bactéries à la surface-1^{ère} étape de la colonisation bactériennes de la surface-étape réversible, 3. Adhésion des bactéries –début de la formation de la matrice extracellulaire (en ocre)-adhésion irréversible, 4. Développement des bactéries, 5. Formation de micro-colonies bactériennes, 6. Formation du biofilm bactérien et différenciation des bactéries au sein du biofilm, 7. Libération de bactéries planctoniques, 8. Transport des bactéries vers de nouvelles surfaces.

Figure (15) : Développement d'un biofilm bactérien sur une surface (Bulard E., 2012).

Les bactéries adhérentes à la surface commencent d'abord par se multiplier (*étape 2*). A partir d'une certaine densité bactérienne, les bactéries vont excréter des polysaccharides, des protéines, de l'ADN ou des lipides (*étapes 3 – 4*). Ces différents composants vont former une matrice extracellulaire qui les relie entre elles et leur permet de « communiquer » : des micro-colonies bactériennes se forment. Cette matrice est bien organisée : des canaux aqueux vont être créés afin d'apporter les différents nutriments ou l'oxygène aux bactéries par des diffusions sous l'effet de gradients de concentration. Ces canaux permettent également de faire circuler des molécules de signalisation (appelées « quorum sensing ») pouvant alerter les bactéries d'une « attaque extérieure » : les bactéries sont alors dans la capacité de réaliser des mutations physiologiques les prémunissant de l'agent attaquant. De plus, du matériel génétique pouvant accroître la résistance des cellules contre des hôtes hostiles peut aussi diffuser dans ces canaux. Enfin, les différentes micro-colonies vont se réunir pour former ce qu'on appelle le biofilm mature, communément appelé biofilm bactérien (*étape 5 – 6*). En constant changement, l'état métabolique des bactéries dépend de leur localisation au sein du biofilm : les bactéries peuvent reprendre leur état planctonique afin de coloniser d'autres milieux (*étape 7*). (Bulard E., 2012).

Différents processus physico-chimiques sont impliqués lors des différentes étapes de la maturation du biofilm. Par exemple, lors du développement du biofilm, la capacité des bactéries à excréter les composants nécessaires à la formation de la matrice extracellulaire joue un rôle important pour le caractère irréversible de l'adhésion et pour la cinétique de formation du biofilm (Bulard E., 2012).

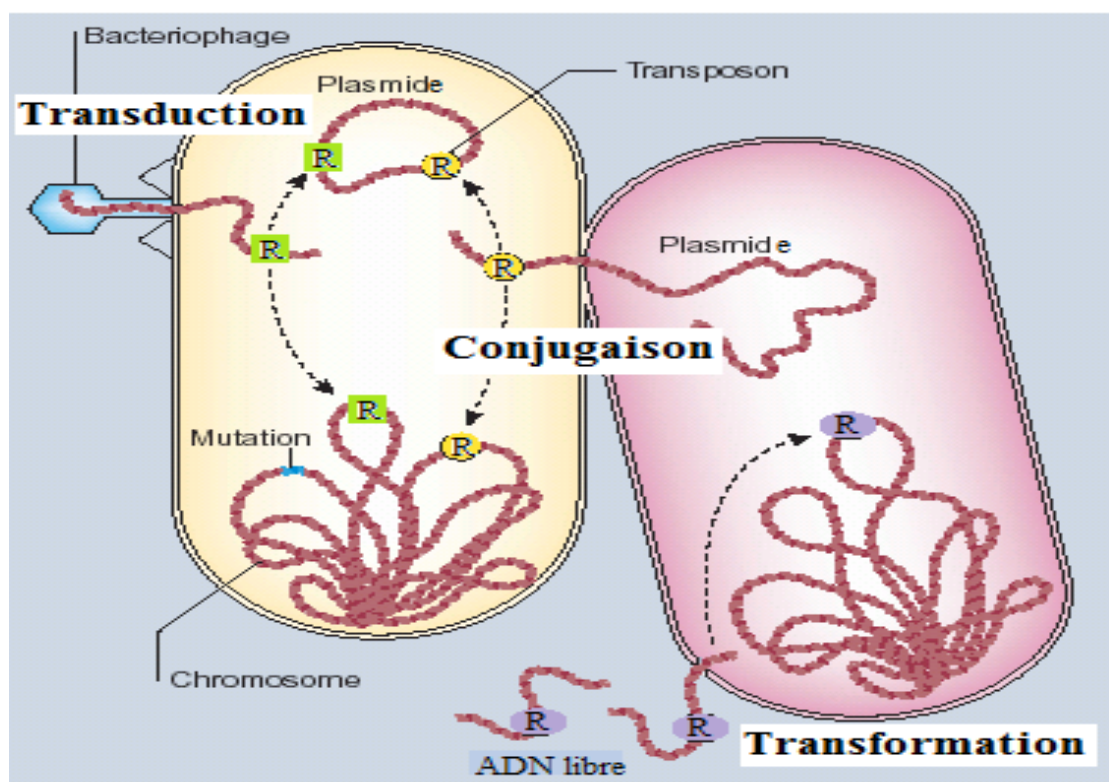
IV.3) Transfert de gènes de résistance :

La résistance acquise survient lorsque, seules, quelques souches d'une même espèce, normalement sensibles à un antibiotique, deviennent résistantes. Cette résistance peut être acquise par mutation ou par transfert de gènes (Stéphanie F., 2009).

La résistance acquise par mutation est aussi qualifiée de résistance chromosomique. Le phénomène de mutation est conditionné par l'utilisation des antibiotiques. Ces derniers ne sont pas des agents mutagènes mais ils contribuent à sélectionner, de manière spontanée, des mutants résistants au sein d'une population bactérienne. En éliminant les bactéries sensibles, les antibiotiques permettent aux mutants résistants de se multiplier plus facilement (Stéphanie F., 2009).

La cause principale de l'évolution et de l'extension des résistances aux antibiotiques est leur prescription à grande échelle en thérapeutique humaine. Ces prescriptions sont souvent mal ciblées, comme dans les cas d'infections virales, ou incorrectement dosées. L'utilisation

d'antibiotiques, nécessitant de longues périodes de traitement ou à large spectre d'action, est aussi un facteur de risque pour la propagation des résistances. La transmission d'éléments génétiques mobiles, comme les plasmides et les transposons, favorise également l'acquisition des résistances par les bactéries. Elle peut s'effectuer par transduction, conjugaison ou transformation. La dissémination des gènes de résistance aux antibiotiques peut s'effectuer au sein d'une même espèce mais aussi d'une espèce bactérienne à l'autre. Ainsi, les souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la vancomycine (SARV) auraient acquis ce caractère suite au transfert plasmidique de l'opéron *vanA*, réalisé par conjugaison avec *Enterococcus faecalis* (figure 16) (Stéphanie F., 2009).

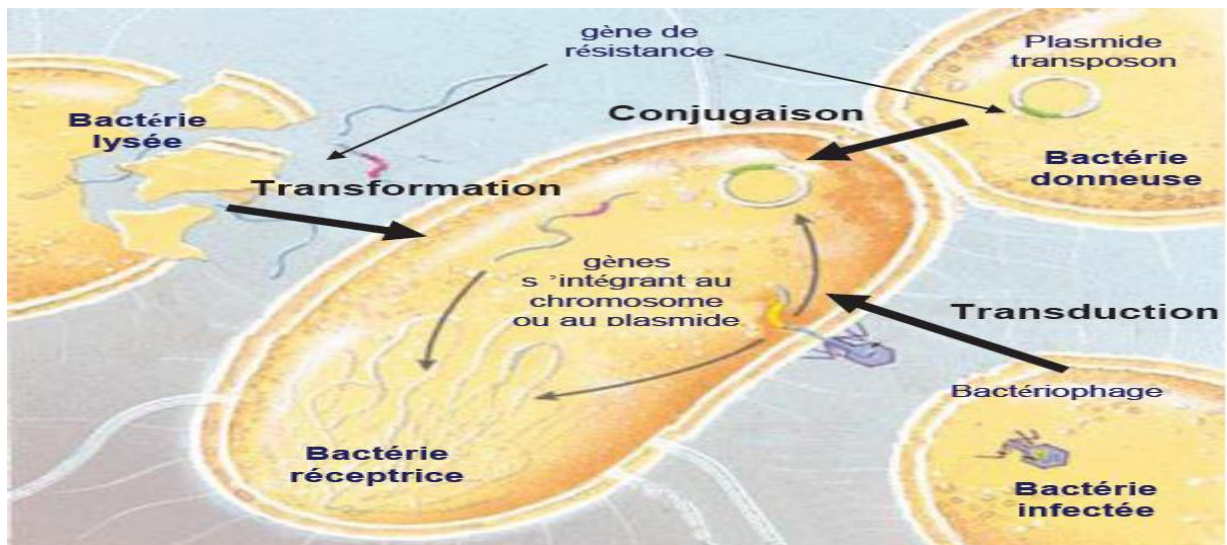


Figure(16): Les différents modes d'acquisition des gènes de résistance (R) aux antibiotiques chez les bactéries (Stéphanie F., 2009).

IV.4) Supports génétiques et mobilité de la résistance:

Les supports génétiques des gènes de résistances capables de se répliquer et d'être transmis aux cellules filles sont le chromosome et le plasmide (Figure 17). D'un point de vue général, les gènes de résistance sont toujours portés par ces structures génétiques dans la bactérie. Le chromosome et les plasmides sont également le support de diverses structures génétiques comme les transposons et les intégrons capables de véhiculer les gènes de

résistance soit au niveau intra-cellulaire (transposons, cassette de gène des intégrons) ou inter-cellulaire (plasmide, transposons) (Muller D., 2004).



Figure(17) :Représentation schématique des différents mécanismes de transfert horizontal de gène(Stéphanie F., 2009).

IV.4.1) Les supports génétiques:

IV.4.1.1) Le chromosome:

La résistance chromosomique aux antibiotiques dont les β -lactamines, 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. La fréquence d'apparition des mutations est de l'ordre de 10^{-6} à 10^{-10} par génération. Le chromosome peut également être le support de structures génétiques intégrées comme les plasmides, transposons ou intégrons (Muller D., 2004).

IV.4.1.2) les plasmides :

Ce sont des structures d'origine bactérienne dont la nature nucléotidique rappelle l'ADN. Ils sont bicaténaires, circulaires (surenroulés) et extra chromosomiques. Leur taille (2 à 5 Kb) est nettement inférieure à celle du chromosome bactérien mais leur nombre est très grand (plusieurs centaines de copies car se multiplient vite à cause de leur petite taille). Leur réplication se fait indépendamment de l'ADN chromosomique ; ce sont des réplicons. Les plasmides sont transférables d'une bactérie F⁺ vers une autre F⁻ pendant le phénomène de la conjugaison et peuvent supporter jusqu'à 9 Kbp d'ADN exogène (Muller D., 2004).

Les plasmides se caractérisent par leur type et origine de réplication (*OriV*), leur nombre de copies, leur compatibilité entre plasmides, leur mobilisation, leur spécificité d'hôte et leur origine de transfert (*OriT*). La notion de spécificité de l'hôte des plasmides est très importante dans le transfert de gènes entre espèces bactériennes et se détermine par sa capacité

de réplication dans différentes espèces et genres bactériens. En effet, les plasmides isolés de bactéries à Gram négatif ne se répliquent pas chez les bactéries à Gram positif. Toutefois il existe des plasmides comme le réplicon RK2 isolé chez des bactéries à Gram négatif, capable de se transférer et de se répliquer dans plus de 30 espèces bactériennes dont certaines bactéries à Gram positif voire même des levures (Muller D., 2004).

Plusieurs systèmes de classifications des plasmides dont celui basé sur les groupes d'incompatibilité (Inc) sont apparus dans les années 1970. Dans ce système, deux plasmides appartenant au même groupe d'incompatibilité ne peuvent coexister dans la même bactérie et s'excluent mutuellement. Chaque groupe d'incompatibilité implique également une sélectivité du spectre d'hôte et contribue à la capacité de diffusion des plasmides.

Les plasmides sont également classés selon leur transférabilité par conjugaison. Ainsi les plasmides peuvent être conjuguatifs ou non-conjuguatifs (Muller D., 2004).

IV.4.1.2.1) Les plasmides conjuguatifs :

Généralement de grande taille sont autotransférables et possèdent toute l'information génétique dont la fonction *Tra* codée par les gènes *tra*, nécessaire à leur propre transfert d'une bactérie à une autre. Parmi les gènes *tra*, la composante Dtr (DNA transfer and replication) impliquée dans le transfert du plasmide se distingue de la composante Mpf (Mating pair formation) indispensable à la formation du pilus sexuel liant les cellules donneuses et receveuses (Figure 18) (Stéphanie F., 2009).

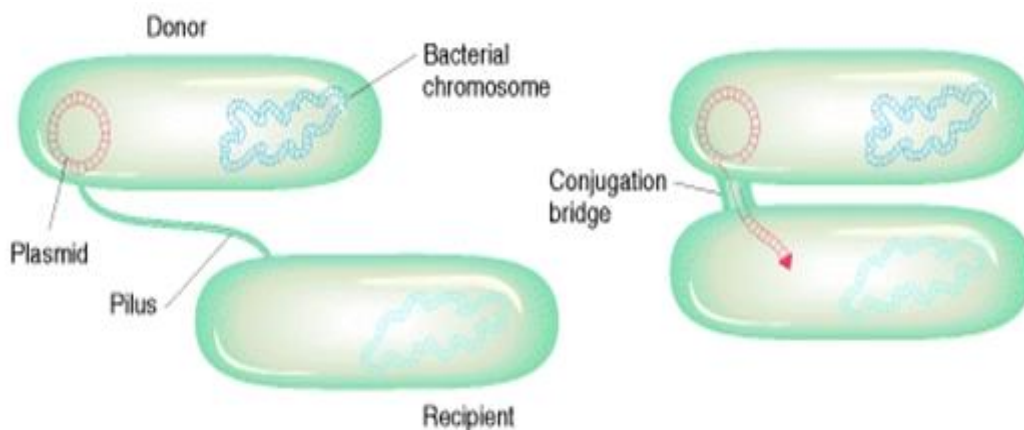


Figure (18) : Les plasmides conjuguatifs (Stéphanie F., 2009).

IV.4.1.2.2) Les plasmides non-conjuguatifs :

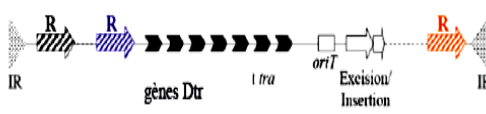
Peuvent être divisés en plasmides mobilisables ou non. Les plasmides mobilisables contiennent une origine de transfert et la composante Dtr. Ils peuvent être transférés à une autre cellule uniquement par mobilisation d'un autre plasmide présentant la fonction Mpf. Lorsque les plasmides sont non mobilisables, seule leur intégration avec un plasmide conjuguatif permettra le transfert par conjugaison à une autre cellule (Stéphanie F., 2009).

IV.4.1.3) 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 (Stéphanie F., 2009).

Les éléments transposables impliqués dans la résistance aux antibiotiques sont les suivants : les séquences d'insertion (IS), les transposons conjugatifs, les transposons mobilisables (Stéphanie F., 2009).

Tableau VIII : Structure schématisée de base des différents types d'éléments transposables (Stéphanie F., 2009).

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 excision 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	

IV.4.1.3.1) Une séquence d'insertion :

Les IS sont les éléments transposables les plus simples. Elles ne contiennent que les informations génétiques nécessaires à leur transposition et sont donc considérées comme phénotypiquement cryptiques (Stéphanie F., 2009).

IV.4.1.3.2) Transposons composites:

Deux IS suffisamment proches l'un de l'autre peut agir de concert et mobiliser le segment d'ADN qu'elles encadrent. Ces structures sont appelées transposons composites. Les IS peuvent être en orientation directe ou inverse (Stéphanie F., 2009).

Les deux IS, en sens inverse et suffisamment proches sont capables de coopérer pour former un nouveau transposon composite (Stéphanie F., 2009).

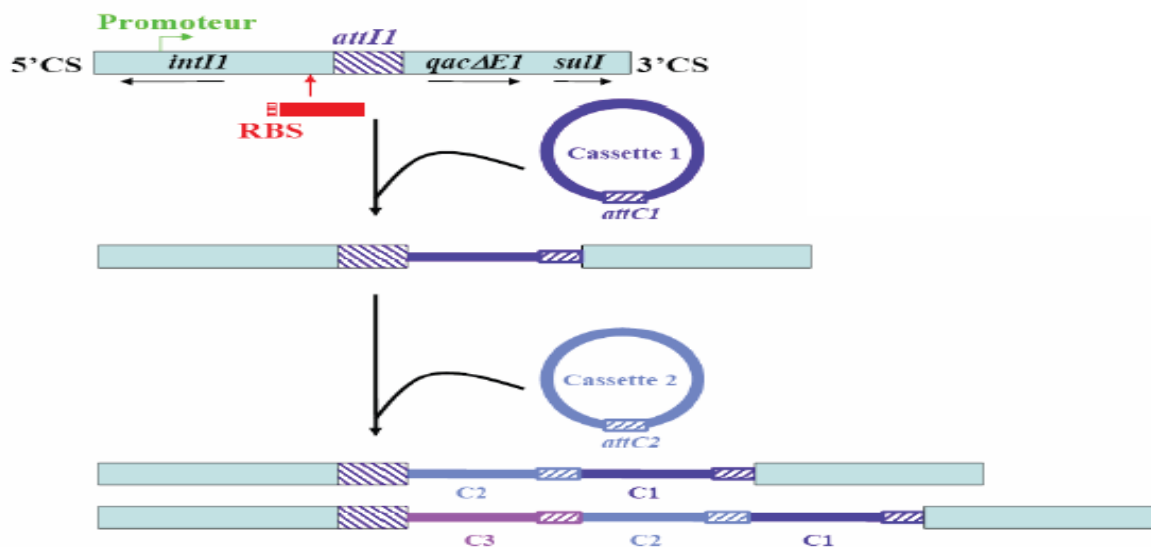


Figure (19) : Acquisition de cassette de gène par un intégron de classe 1 (Stéphanie F., 2009).

IV.4.1.3.3) Les transposons non composites :

Les transposons non composites se caractérisent par l'absence d'IS à leurs extrémités. La plupart d'entre eux sont apparentés par leur transposase et par leurs séquences terminales de 35 à 48 pb, répétées en orientation inverse et reconnues par la transposase. Ces transposons ont des tailles variables. Ils contiennent des informations génétiques essentielles à la transposition et des informations dites « auxiliaires » qui peuvent être des gènes cataboliques ou des gènes de résistance aux antibiotiques (Stéphanie F., 2009).

IV.4.1.3.4) Les transposons mobilisables :

Se distinguent des transposons conjugatifs par l'absence des fonctions nécessaires à leur propre transfert. Ces fonctions sont apportées par des plasmides ou transposons conjugatifs. Les transposons mobilisables identifiés chez *Clostridium perfringens* contiennent une recombinase à sérine (résolvase) qui produit l'excision et l'intégration du Tn4451, Tn4452 conférant une résistance au chloramphénicol (Stéphanie F., 2009).

IV.4.2) Le transfert horizontal de gènes de résistance :

Lorsque la résistance aux antibiotiques est inhérente à une espèce bactérienne, la dissémination de la résistance s'opère principalement par une diffusion clonale de la bactérie résistante (transfert vertical). A l'opposé, la résistance acquise par mutation ponctuelle, par hyperproduction d'un gène déjà présent ou par acquisition de gènes de résistance exogènes peut être transférée verticalement (à la descendance) ou horizontalement (aux autres lignées bactériennes). Ce transfert peut s'effectuer entre bactéries très éloignées phylogénétiquement, voire même entre bactérie à Gram positif et Gram négatif. 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. Pour être efficace, le transfert horizontal nécessite la présence de supports génétiques autonomes capables de se répliquer et de s'exprimer dans la cellule réceptrice (Stéphanie F., 2009).

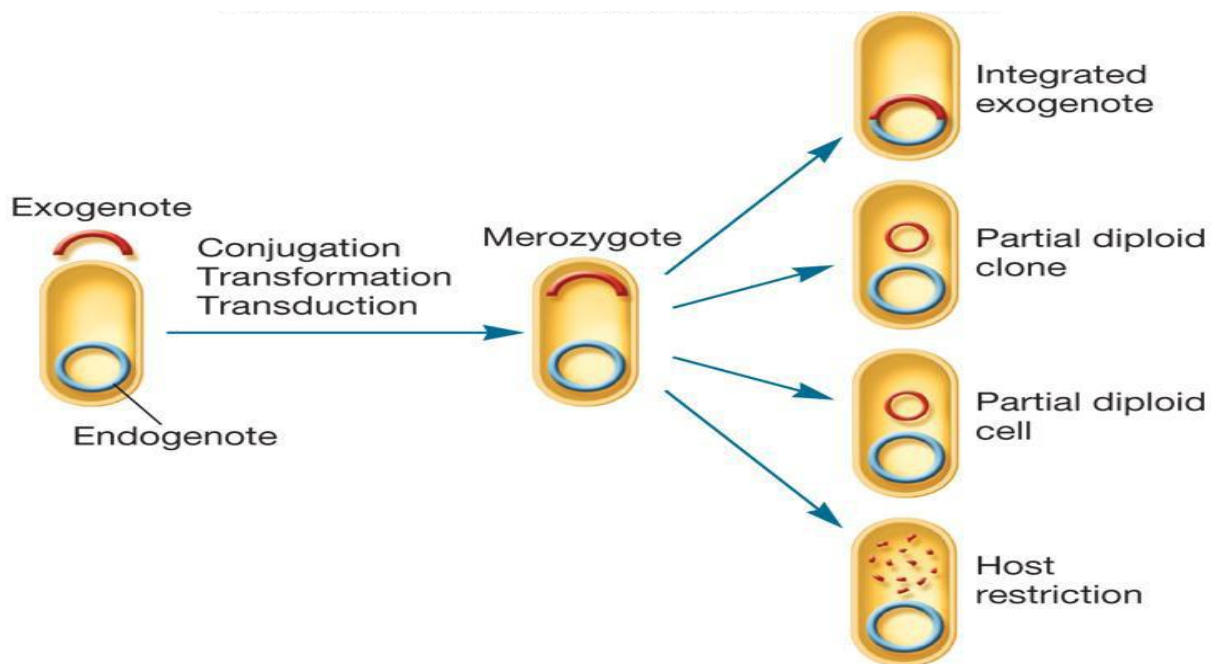


Figure (20) : Transfert génétique horizontal (Muller D., 2004).

Le transfert horizontal 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 en capsid dans un bactériophage et la conjugaison, un mécanisme exigeant car dépendant d'un contact étroit entre les cellules (Stéphanie F., 2009).

IV.4.2.1) La transformation ou compétence naturelle :

Il s'agit d'un mécanisme d'acquisition d'ADN libre par certaines espèces bactériennes capables au cours de leur cycle cellulaire de présenter un état physiologique (état de compétence) nécessaire à la fixation et l'absorption d'ADN par ces bactéries. Dans la bactérie réceptrice, l'ADN exogène subit une recombinaison génétique afin d'être intégré de façon stable au génome et d'être transmis aux cellules filles. Les espèces telles que *S.pneumoniae*, *Neisseriaspp*, *Acinetobacterspp*. Présentent un haut niveau de transformation naturelle. Le risque d'acquisition de matériel génétique exogène en termes de sécurité sanitaire et alimentaire concerne essentiellement l'acquisition d'ADN étranger provenant des organismes génétiquement modifiés utilisés dans l'alimentation (Stéphanie F., 2009).

Cependant, qu'il s'agisse de plantes ou de bactéries génétiquement modifiées comme *Lactococcuslactis*, aucune absorption d'ADN par les bactéries du tractus intestinal n'a été mise en évidence (Stéphanie F., 2009).

Des études récentes ont montré que de faibles concentrations de certains aminosides ou fluoroquinolones (molécules très utilisées en médecine vétérinaire chez les volailles et poissons d'élevage) peuvent induire de façon très efficace l'état de compétence chez *S. pneumoniae* sans tuer les bactéries. Le stress induit par les antibiotiques augmenterait ainsi le taux d'échange génétique y compris celui des gènes conférant la résistance. Toutefois, la transformation naturelle a ses limites. En effet, outre le peu d'espèces naturellement compétentes, l'ADN exogène doit, pour s'intégrer dans le génome, présenter une séquence très similaire avec l'ADN de la cellule réceptrice. Dans le cas contraire, l'ADN ne sera rapidement dégradé. De ce fait, la transformation jouerait un rôle limité dans le transfert horizontal de gènes de résistances (Stéphanie F., 2009).

IV.4.2.2) La transduction :

La transduction est un transfert d'ADN bactérien par l'intermédiaire de bactériophage. Les gènes bactériens sont incorporés dans une capsid du phage suite à des erreurs commises au cours du cycle du virus. Le virus transportant ces gènes les injecte alors dans une autre

bactérie, complétant le transfert. Il existe deux types de transduction : la transduction généralisée et la transduction spécialisée (Bagnis C., Chabannon C., Mannoni P., 1996).

La transduction généralisée a lieu au cours du cycle lytique d'un phage virulent ou tempéré et transfert n'importe quelle partie du génome bactérien (Bagnis C., Chabannon C., Mannoni P., 1996).

Dans la transduction spécialisée ou restreinte, la particule transductrice ne porte que certaines parties spécifiques du génome. Elle résulte d'une erreur dans le cycle, lysogène. Ainsi seuls les gènes proches du site d'intégration du prophage peuvent être encapsidés et transférés à une autre bactérie. Les phages ont été décrits dans de nombreuses espèces bactériennes comme *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pseudomonas*, les entérobactéries ...etc. Bien que la transduction ait été mise en évidence dans le tractus digestif, l'impact de la transduction dans le transfert horizontal de gènes de résistance au sein des bactéries intestinales n'a jamais été évalué (Bagnis C., Chabannon C., Mannoni P., 1996).

IV.4.2.3) La conjugaison bactériennes:

Le premier mécanisme est celui de la conjugaison où les organismes mettent au point un système qui leur permet de s'échanger du matériel génétique pour s'adapter à leur environnement. On peut observer ce phénomène lorsqu'une bactérie entre en contact avec un antibiotique hostile. Certains gènes subissent des mutations pour résister à l'antibiotique. Ces gènes sont par la suite transmis à d'autres bactéries. Le processus est le suivant : deux cellules entrent en contact et s'échangent une partie de leur matériel génétique via le cytoplasme. Ce mécanisme est particulièrement important entre des organismes d'une même espèce, mais il peut également avoir lieu entre des organismes faisant partie d'espèces différentes (Bagnis C., Chabannon C., Mannoni P., 1996).

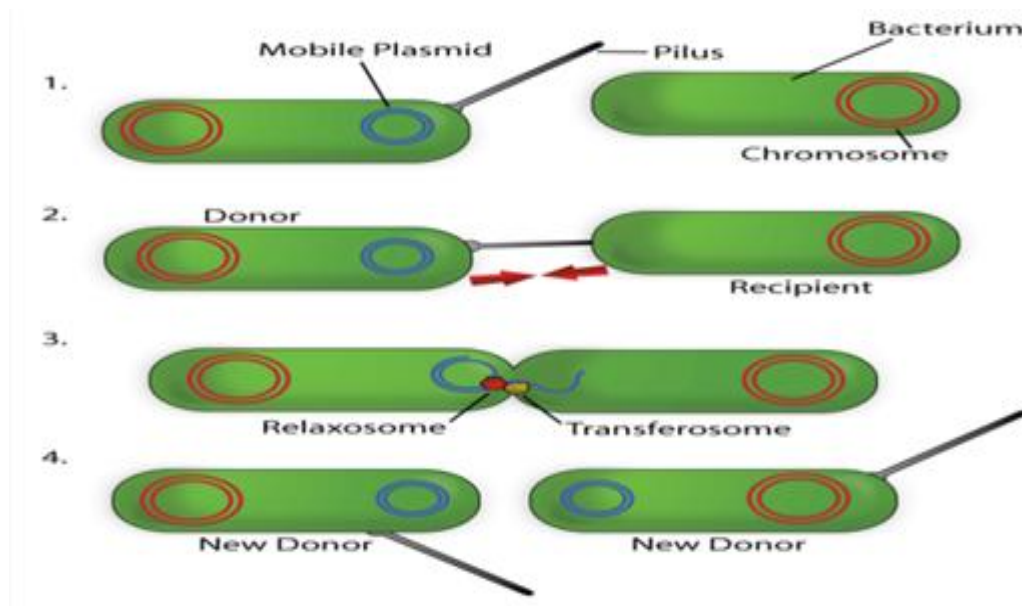


Figure (21) : Conjugaison bactérienne (Stéphanie F., 2009).

Les interactions vitales entre les microorganismes tels que, la symbiose, le parasitisme, la compétition et la communauté du biofilm, présentent un aspect direct d'échange moléculaire. Ces échanges se font soit par transformation, conjugaison ou par transduction.

Le transfert des gènes de résistance aux agents antimicrobiens est inclus dans ce type de interactions. Cela est fonction des microorganismes existants (bactérie-bactérie ou bactérie-virus) et de ces besoins environnementaux et génétiques. L'acquisition de nouveau caractère (y compris la résistance) est un processus plus ou moins répandue dans le monde microbien, elle est sensiblement affectée par le type des microorganismes et ces interactions.

Conclusion

L'utilisation appropriée des antimicrobiens est essentielle pour réduire et prévenir la résistance et constitue la clé de voûte des initiatives dans ce domaine, tant en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire. Les antimicrobiens ne devraient être utilisés que s'ils sont nécessaires et conformément aux meilleures pratiques.

La résistance aux antimicrobiens est l'un des problèmes de santé publique mondiaux les plus graves. Un microorganisme unicellulaire pathogène, et le sens où il est synonyme du mot « microorganisme » est considéré comme vieillissant. L'expression « agents pathogènes » désigne à la fois des organismes microscopiques et des organismes visibles à l'œil nu, tels les arthropodes et les vers, capables de causer des maladies.

Les micro-organismes sont présents partout où règne la vie. Cela inclut des habitats tels que le sol, l'eau, les animaux et les plantes. De plus, les microbes vivent généralement en communautés, c'est-à-dire qu'ils partagent les ressources d'un habitat commun, ce qui implique nécessairement des mécanismes d'interaction.

Cette étude présente une initiative de comprendre aussi bien les mécanismes génétiques microbiens et ses relations vitales en communauté. L'utilisation des substances antimicrobiennes augmente les interactions entre les différents groupes microbiens en modifiant leur mode de vie par acquisition de nouveaux gènes exogènes tels que celui de la résistance.

L'étude de l'influence des interactions moléculaires des microorganismes en fonction des différents regroupements microbiens permet d'expliquer, en partie, les mécanismes par lesquels se fait le transfert des gènes de résistance aux substances antimicrobiennes.

Ce travail devra être suivi par des études complémentaires visant à :

- Déterminer expérimentalement l'influence de ces interactions sur le transfert des gènes de la résistance à ces agents.
- Proposer des solutions réalisables et pratiques sur les problèmes de la résistance des microorganismes.
- Mettre l'action sur les données statistiques enregistrées, au niveau des services hospitaliers, sur les bactéries résistantes aux antibiotiques.

Référence:

- 1) **Anonyme (2011).** Communication de la commission au parlement Européen et au conseil- Plan d'action pour combattre les menaces croissantes de la résistance aux antimicrobiens. Ed CE, Paris. P5-6 (17).
- 2) **Anonyme (2001).** Stratégie mondiale OMS pour la maîtrise de la résistance aux antimicrobiens. Ed WHO/CDS/CSR/DRS, Genève. 2001. P1(10).
- 3) **Bacq clberg CM., Dusart J. (2000).** Microbiologie (prescott, harley, klein). 2^{ème} Ed de boeck, France. P595 (1101).
- 4) **Bagnis C., Chabannon C., Mannoni P., (1996).** Transfert de gènes dans les cellules hématopoïétiques : obscur objet du désir de voir et de manipuler la vraie cellule souche ? Ed MIS, Franc. P156.
- 5) **Bakou A., (2011).** Plan d'action stratégique européen sur la résistance aux antibiotiques. Ed OMS, Europe. p1(13).
- 6) **Baudry Ch., Brezelle Ch. (2006).** Microbiologie immunologie exercice d'application. Ed wolteris kluwer, France. p11-17.
- 7) **Bernard R. (2007)** .Résistance à la bacitracine chez *Bacillus subtilis*. Thèse de doc : Microbiologie et Biotechnologies. Aix-Marseille II : La méditerranée. P 104.
- 8) **Breuil M., (1997).** Dictionnaire des sciences de la vie et de la terre. 1^{er} Ed Nathan, Paris. p 26.
- 9) **Brücker G., Farret D., (2000).** Antiseptiques et désinfectants. Ed C.CLIN, Paris. P87.
- 10) **Cantin I., (2010).** La production de biodiesel à partir des microalgues de métabolisme hétérotrophe. Ed Québec, Canada. P50.
- 11) **Bulard E., (2012).** L'adhésion bactérienne sondée à l'échelle moléculaire. Thèse doc: Physique. Paris: PARIS-SUD. P 21 (185).
- 12) **Chaurde roland J., EL maaroul H. et Bauteou Erancios B. (2008).** Atlas biologie végétale1. Ed DUNOD, Paris. p8.
- 13) **Chevalier P., (2012).** L'usage des substances antimicrobiennes en production animale : position des experts et des gouvernements. Ed Québec, Canada. P 1-9 (60).
- 14) **Colvez T., (2009).** Diversité et fonctions écologiques des champignons en écosystème hydrothermal marin profond. Thèse magister: Biologie. Rennes 1/ONRS. P 9-11.
- 15) **Courchamp F., (2009)** .La biodiversité comprendre pour mieux .vol:7, n°23, Ed CNRS, France. p23.

- 16) **Djigal D., (2003).** Interactions entre la communauté microbienne du sol (bactéries et champignons mycorhiziens) et les nématodes bactérivores: effet sur la nutrition minérale et la croissance de différentes plantes. Thèse doc:Biologie végétale. DAKAR. P19 (166).
- 17) **Figarella J., Leyral G. et Terret M. (1957)** .Microbiologie générale et appliquée. Ed Jacques Lanore (LT), Paris. P 20-22.
- 18) **Francis M., Marc AS., (2009).** Micro-organismes symbiotiques. Ed CNRS, Paris. P1.
- 19) **Françoise VB., Tulkens P. (2007).** Syllabus national belge de pharmacologie et pharmacothérapie anti-infectieuse section 1: pharmacologie générale des antibiotiques. Ed ULB, Paris. P1-178 (199).
- 20) **Frank B., (2009).** L'écologie pour les males first. Ed DUNOD, Paris. P39.
- 21) **Gassier J., Morel-Haziza C., (2008).** Biologie microbiologie nutrition alimentation. N° 61250. Ed S.A.S, Paris. P216.
- 22) **Gaussen H et all., (2000).** botanique anatomie -cycle évolutifs systématique. Ed MASSON C^{ie}, Paris. 32p.
- 23) **Guinoiseau E., (2010).** Molécules antibactériennes issues d'huiles essentielles: séparation, identification et mode d'action. Thèse doc: Biochimie- Biologie moléculaire. Corse. P 8-17 (143).
- 24) **Hade A., (2002).** Les connaitre pour mieux les protéger. Ed FIDES, Paris. p360.
- 25) **Hella Z., (2010).** Contribution à l'étude des propriétés antibactériennes et antioxydants de certaines huiles essentielles extraites des *citrus*. Application sur la sardine (*Sardina pilchardus*). Thèse magister: Biologie. Tizi-Ouzou: MM, P78.
- 26) **Horde A., (2013).** Réalisé en collaboration avec des professionnels de la santé et de la médecine. Ed DUNOD, Paris.P1.
- 27) **Hours M., (2003).** Etat des connaissances sur les micro-organismes dans la filière déchets. Ed RECOROD, Paris. P 19-20 (124).
- 28) **Jacqueline G., Ctherine marel H., (2008).** Biologie microbiologie nutrition alimentation. Ed SAS, France. p 216.
- 29) **Klouz A., (2004).** Antiparasitaires-mécanisme d'action. Ed DURS, Tunis. P 2 (81).
- 30) **Lammi S., (2011).** Recherche de substances à activités antimicrobiennes (antibactériennes et anticandidoses) produites par des souches levuriennes isolées des sols sahariens. Thèse magister: Microbiologie appliquée. Constantine. P66.
- 31) **Lasheras A., Monnin D, (2008).** Micro- organisme et Noies de transmission. Ed DUNOD. Paris, P 2-3.
- 32) **Monnet J., (2008).** Le Natural Product Designer extraits végétaux pour la Phytothérapie. Ed AMI, France. P4.

- 33) **Moroh J., (2013)** .Résistance bactérienne et phytomolécules antimicrobiennes issues de *Morinda morindoides* thèse. Thèse doc: Microbiologie- Biochimie. France: SICMA. P30 (213).
- 34) **Muller D., (2004)**. Analyse génétique et moléculaire du stress arsenic de souches bactériennes isolées d'environnements contaminés par l'arsenic. Thèse doc. ULP. P165.
- 35) **Petignat Ch., Dominiques B., Bally F. Valaisans H., (2006)**. Microbiologie pathogènes de l'infection. Ed SAS. P6.
- 36) **Pierre dedet J., (2007)**. La microbiologie de ses origines aux maladies émergentes. Ed DUNOD, Paris. p13.
- 37) **Placet T., (2001)**. Le bon usage des antiseptiques-groupe de travail. Ed CCLIN, Paris. P52.
- 38) **Quillien J., (2002)**. Les mycotoxines. Ed INRA, France. n°3:11-13.
- 39) **Rhayour K., (2002)**. Etude du mécanisme de l'action bactericide des huiles essentielles sur *Escherichia Coli*, *Bacillus Subtilis* et sur *Mycobacterium phlei* et *Mycobacterium fortuitum*. Thème Doc: Biologie cellulaire et moléculaire appliquée à l'environnement et la santé. Ed SABA .P161.
- 40) **Sechet V., (1994)**. Recherche de microorganismes toxigènes associés aux dinoflagellés responsables d'intoxication diarrhéique sur les côtes françaises. Ed IFRFMR, Paris. P44.
- 41) **Smaoui S., (2010)**. Purification et caractérisation de biomolécules à partir de microorganismes nouvellement isolés et identifiés. Thèse doc: Environnement. Toulouse. P 5-8 (181).
- 42) **Stéphanie F., (2009)**. Transfert d'un gène de résistance aux β -lactamines bla_{cTx-M-9} entre *Salmonella* et entérobactéries de la flore intestinale humaine: impact d'une antibiothérapie. Thèse doc: Environnement. RENNES 1. P184.
- 43) **Stewet JE., Subba Rao D., (1996)**. les phycotoxines : physiologie et production Ed DNOD, Paris p55.
- 44) **Thierry J., (2006)**. Boifilms et infection. Ed CNRS, France. p11-12.
- 45) **Thierry N., (1982)**. Mécanismes de résistance aux antifongiques chez les levures appartenant au genre *Candida*. Ed DUNOD, Paris. 1p. Cite par sanglard D *et al* (2002).
- 46) **Thomazeau P., (2000)**. Le bon usage des antiseptiques. Ed CCLIN, Paris. P 30 (52).
- 47) **Tltis A., (1971)**. Algues nouvelle des mares du Kanem. Ed REV, Tchad. P54-55.
- 48) **Turguet J., Zubia M., (2003)**. Les micro-algues la biotechnologie de demain. Ed ARVAM, Paris. P1.

- 49) **Weiss K., (2002).** La résistance bactérienne –La nouvelle guerre froide. Vol 37, n°03. Ed FMOQ, Paris. P41.
- 50) **Yakhlef G., (2010).** Etude de l'activité biologique des extraits de feuilles de *thymus vulgaris* l et *laurus nobilis*. Thème magister: Biochimie appliquée. Batna: El Hadj Lakhdar, P110.

Résumé

Titre : Influence des interactions moléculaires sur la résistance aux substances antimicrobiennes.

Les interactions entre les populations microbiennes peuvent être négatives (compétition, amensalisme), positives (commensalisme, mutualisme), ou positives pour l'un et négatives pour l'autre population (parasitisme ou prédation).

Ces interactions provoquent l'échange et le transfert des gènes entre les microorganismes, tels que ceux de la résistance aux substances antimicrobiennes (antibiotiques, antifongique, antiseptiqueetc.).

La transmission d'éléments génétiques mobiles, comme les plasmides et les transposons, favorise également l'acquisition des résistances par les bactéries. Ces éléments transposables sont capables d'être transférés d'un site donneur vers un site cible.

Mots clés : Interactions. Gènes. Antimicrobiens. Résistance. Microorganismes.

الملخص

العنوان: تأثير التفاعلات الجزيئية على مقاومة المواد المضادة للميكروبات.

التفاعلات بين الفصائل الميكروبية قد تكون سلبية (تنافس،تساغب) إيجابية (التعايش ، تبادل المنافع)، أو إيجابية لأحد وسلبية على الفصائل الأخرى (الاقتراس أو التطفل) .

هذه التفاعلات تسبب تبادل ونقل الجينات بين الكائنات الحية الدقيقة، مثل مقاومة المواد المضادة للميكروبات (المضادات الحيوية، مضاد للفطريات، مطهرات الخ).

تحويل العناصر الوراثية المتنقلة مثل البلازميدات و ترانسبوزونات، تفضل أيضا اكتساب المقاومة من قبل الجراثيم هذه العناصر المتنقلة قادرة على نقلها من موقع المانحة إلى موقع الهدف.

الكلمات المفتاحية : التفاعلات. الجينات. مضادات الميكروبات. المقاومة. الكائنات الحية الدقيقة.