

Popular Democratic Republic of Algeria
Ministry of High Education and Scientific Research
Abbes Laghrou University, Khenchela
Faculty of Nature and Life Science
Department of Molecular and Cellular Biology



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة عباس لغرور خنشلة
كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم البيولوجيا الجزيئية و الخلية

Polycopié pédagogique

Bactériologie Moléculaire et Médicale

Cours destiné aux étudiants de Master I

Microbiologie Appliquée

Nom : BENREDJEM

Prénom : Lamia

Grade : M.C.B

Année: 2022/2023

Avant-propos

Ce polycopié pédagogique s'adresse aux étudiants de Master I Microbiologie Appliquée. Il vise à donner aux étudiants les bases fondamentales de la bactériologie d'intérêt médical.

Le but de ce cours est d'offrir un outil de travail et de référence pédagogique et scientifique sur les bactéries pathogènes de l'homme, la génétique et le génome bactérien, les agents anti-infectieux et les mécanismes de résistance, la physiopathologie et l'épidémiologie bactérienne ainsi que les différentes techniques de diagnostic bactériologique classiques et modernes

Contenu de la matière

Chapitre I. Bactéries pathogènes de l'homme

Chapitre II. Génétique et génome bactérien

Chapitre III. Agents antiinfectieux et mécanismes de résistance

Chapitre IV. Physiopathologie-épidémiologie des infections bactériennes

Chapitre V. Techniques essentielles de bactériologie médicale : approche classique et moléculaire

SOMMAIRE

	page
Introduction	1
Chapitre 1. Bactéries pathogènes de l'homme	
1. Bactéries transmises par voie aérienne	2
2. Bactéries transmises par l'eau et la nourriture	8
3. Bactéries transmises par les animaux	14
4. Bactéries transmises par contact direct	18
Chapitre 2. Génétique et génome bactérien	
1. L'ADN bactérien	27
2. Réplication de l'ADN	28
3. Transcription	30
4. Traduction	33
5. Les plasmides	36
6. Variations génétiques chez les bactéries	38
Chapitre 3. Agents anti-infectieux et mécanismes de résistance	
1. Les antibiotiques	43
2. Résistance bactérienne	54
3. Agents anti-infectieux non-antibiotique	60
Chapitre 4. Physiopathologie-épidémiologie des infections bactériennes	
1. La physiopathologie	64
2. Épidémiologie des infections bactériennes	76
Chapitre 5 : Techniques essentielles de bactériologie médicale : approche classique et moléculaire	
1. Approche classique	79
2. Techniques modernes	82
Bibliographie	85

INTRODUCTION

L'un des domaines les plus actifs et les plus importants de la microbiologie est la bactériologie médicale, qui traite des maladies humaines. Les microbiologistes médicaux étudient les agents causant des maladies infectieuses et les mesures pour leur contrôle et leur élimination.

À la fin du XIXe siècle, lorsque Pasteur et Koch développaient la théorie des germes sur la maladie, un agent pathogène était simplement défini comme un micro-organisme capable de provoquer une maladie chez un hôte. Les pionniers du domaine en plein essor de la microbiologie clinique ont montré que des maladies potentiellement mortelles telles que l'anthrax, la diphtérie, le tétanos et la tuberculose étaient causées par des pathogènes bactériens uniques. Ces agents pathogènes primaires étaient capables de provoquer des symptômes de maladie uniques chez un hôte sain, tels que définis par les postulats de Koch. De plus, des facteurs macromoléculaires (par exemple, des exotoxines, des endotoxines, des capsules) se sont avérés responsables de l'induction de ces symptômes spécifiques de la maladie. On pensait que ces facteurs dits de virulence étaient intrinsèquement présents dans les bactéries pathogènes mais pas présents dans les bactéries non pathogènes.

Le phénomène d'antibiorésistance constitue un problème majeur de santé publique dans le monde : en 2050, les maladies infectieuses résistantes aux antibiotiques seront la première cause de décès par maladie. Cette situation est en lien direct avec une utilisation massive et inappropriée des antibiotiques. Face à cette menace qui est maintenant bien installée, des alternatives thérapeutiques, des traitements anti-infectieux non antibiotiques, sont en cours de développement.

La microbiologie clinique évolue en réponse aux besoins cliniques et il y a eu de nombreux progrès dans ce domaine au cours de la dernière décennie. Par exemple, des systèmes utilisant des techniques de biologie moléculaire de détection et d'identification de bactéries résistantes ont été développés. Ces développements n'ont pas entraîné de changements significatifs dans la microbiologie elle-même, mais permettent plutôt de traiter plus d'échantillons par moins de personnel et offrent une reproductibilité intra- et inter-laboratoire accrue.

Chapitre 1. Bactéries pathogènes de l'homme

1. Bactéries transmises par voie aérienne

1.1. *Chlamydomphila pneumoniae*

La pneumonie à *Chlamydia* est causée par *C. pneumoniae*, parasite intracellulaire obligatoire (Figure 1). L'infection commence lorsque des bactéries de la morphologie du corps élémentaire (EB : Elementary Body) sont inhalées. Les EB se fixent et s'internalisent dans la cellule hôte par endocytose, et restent dans les corps d'inclusion, où ils se réorganisent pour former des corps réticulés (RB : Reticulate Body). Environ 8 à 10 heures après l'infection, les RB commencent la fission binaire et se répliquent pendant 20 à 25 heures. Ils se différencient ensuite en EB infectieux. La cellule hôte lyse et libère des EB 48 à 72 heures après l'infection (Figure 2).

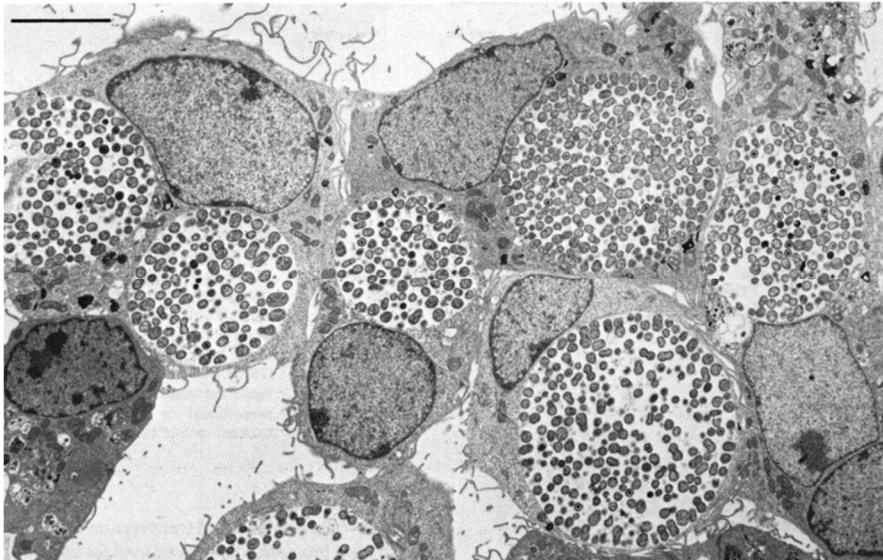


Figure 1. Micrographie de *Chlamydomphila pneumoniae* en culture tissulaire sous microscope électronique (cellules BGMK, Buffalo Green Monkey Kidney). Les EBs apparaissent sous forme de petits points sombres dans les inclusions. Barre, 5 μm (Carter *et al.*, 1991).

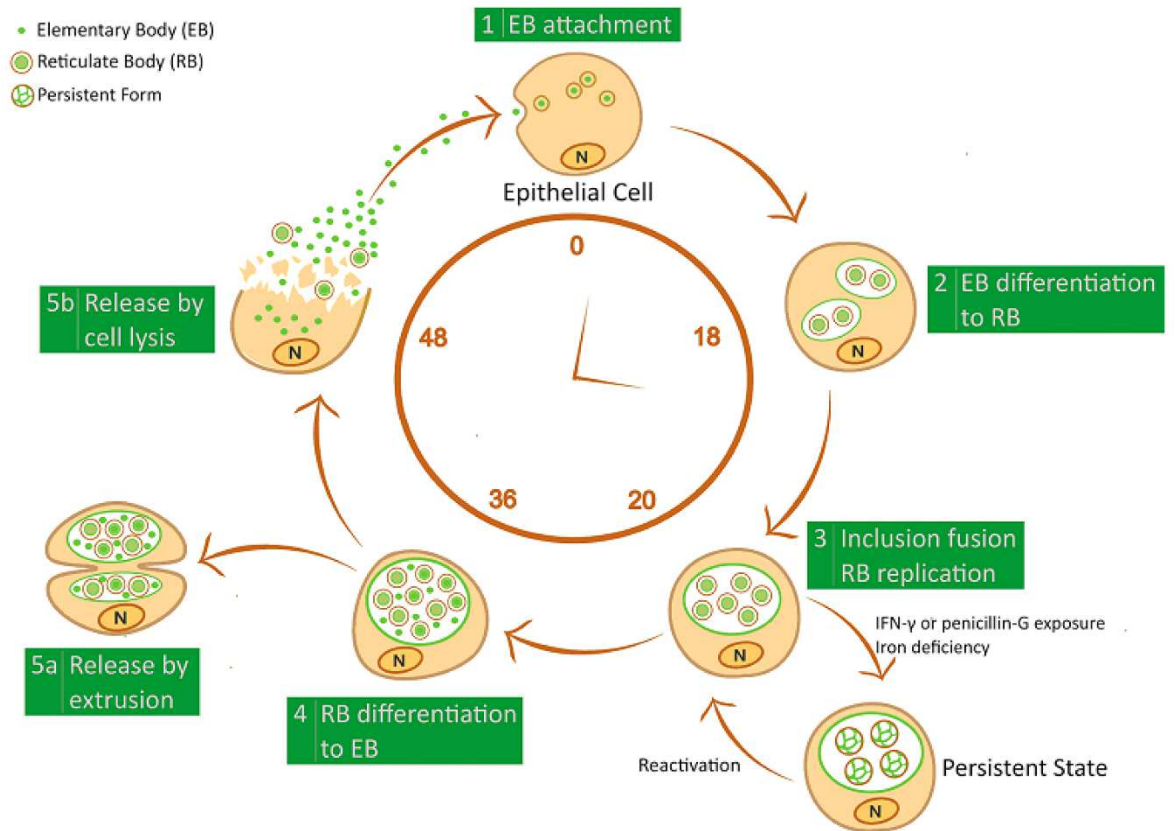


Figure 2. Representation schématique du cycle de développement de *Chlamydiae* (Di Pietro *et al.*, 2019).

Cliniquement, les infections sont généralement bénignes ; la pharyngite, la bronchite et la sinusite accompagnent généralement une atteinte des voies respiratoires inférieures. Les symptômes comprennent : fièvre, toux, mal de gorge, enrouement et douleur à la déglutition. Environ 5 à 10% de tous les cas de pneumonie et de bronchite chez l'adulte sont causés par *C. pneumoniae*, et environ 50% des adultes ont des anticorps contre cet agent pathogène, indiquant une exposition antérieure.

1.2. *Corynebacterium diphtheriae*

La diphtérie (grec *diphthera*, membrane; *-ia*, condition) est une maladie causée par la bactérie à Gram positif *C. diphtheriae* (Figure 3). Cette bactérie est bien adaptée à la transmission aérienne par les sécrétions nasopharyngées car elle est très résistante à la dessiccation.

Le gène *tox* qui code pour la toxine diphtérique se trouve sur un prophage. Lors de la colonisation des voies respiratoires supérieures (ou rarement des plaies cutanées), *C. diphtheriae* libère la toxine diphtérique, qui pénètre dans le système circulatoire et est

Chapitre 1. Bactéries pathogènes de l'homme

distribuée dans tout le corps. Il peut causer la destruction des tissus cardiaques, rénaux et nerveux en inhibant la synthèse des protéines.

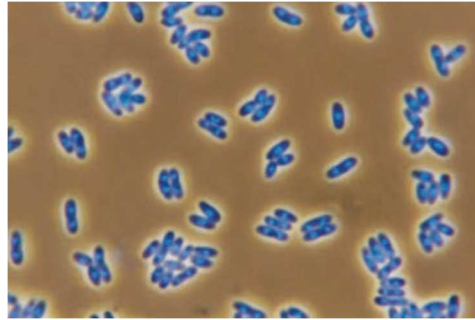


Figure 3. *Corynebacterium diphtheriae* (Willey *et al.*, 2023).

Les signes et symptômes typiques de la diphtérie comprennent un écoulement nasal épais contenant à la fois du mucus et du pus, une pharyngite, de la fièvre, de la toux et une paralysie de la gorge et des muscles respiratoires. Le signe essentiel de la diphtérie est une pseudomembrane épaisse et grisâtre sur le pharynx et la muqueuse respiratoire constituée de cellules hôtes mortes et de bactéries *C. diphtheriae*. La plupart des cas actuels de diphtérie concernent des personnes de plus de trente ans qui ont une immunité affaiblie et vivent dans des zones tropicales.

1.3. *Legionella*

Legionella est l'agent causal de la maladie du légionnaire et de la fièvre de Pontiac. Les deux syndromes se caractérisent initialement par une anorexie, des malaises, des myalgies et des céphalées. Dans les 24 h, une fièvre s'ensuit avec des frissons. Une toux non productive peut survenir et des douleurs abdominales et de la diarrhée sont observées chez de nombreux patients. Cette maladie a un taux de mortalité de 15% dans les cas hospitalisés. La fièvre de Pontiac n'est pas associée à une pneumonie ou à la mort. Les patients guérissent spontanément en deux à cinq jours.

Les légionelles sont des bacilles à Gram négatif peu colorés qui nécessitent de la cystéine et d'autres nutriments spécifiques lorsqu'ils sont cultivés sur des milieux de laboratoire artificiels. Au moins 40 espèces de *Legionella* provoquent des maladies, mais l'espèce pathogène la plus importante est *L. pneumophila*. Le réservoir est principalement aquatique. La bactérie survit pendant des mois dans l'eau du robinet et l'eau distillée.

1.4. Bactéries causant la méningite

La méningite (du grec *meninx*, membrane ; *-itis*, inflammation) est une inflammation des méninges du cerveau ou de la moelle épinière.

Diverses bactéries peuvent causer la méningite. Chez les adultes et les enfants de plus de deux ans environ, les agents bactériens les plus courants sont *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* et *Haemophilus influenzae* de sérotype b. La méningite chez les nourrissons est le plus souvent causée par les streptocoques du groupe B (*S. agalactiae*), *Listeria monocytogenes* et *Escherichia coli*. La méningite bactérienne peut également être le résultat d'une infection à *Mycobacterium tuberculosis*, *Nocardia asteroides* et *Staphylococcus aureus*.

Les sources immédiates de la bactérie responsable de la méningite sont les sécrétions respiratoires des porteurs. *N. meningitidis*, souvent appelée méningocoque, est un habitant normal du nasopharynx humain. Le processus pathologique est initié par la colonisation médiée par les pili des bactéries pathogènes du nasopharynx. Les bactéries traversent l'épithélium nasopharyngé et la barrière hémato-encéphalique (généralement par endocytose) pour pénétrer dans le système nerveux central. Souvent, *N. meningitidis* envahit également la circulation sanguine (méningococcémie).

Les symptômes habituels de la méningite comprennent les syndromes méningés : vomissements, maux de tête, léthargie, confusion, photophobie et raideur de la nuque. Si les bactéries se sont propagées dans la circulation sanguine, une éruption violette caractéristique, évoluant rapidement, se développe avec un choc septique et une perte de coagulation sanguine normale (coagulation intravasculaire disséminée). Si elles ne sont pas traitées, la méningite méningococcique et la méningococcémie sont mortelles.

Un autre agent de la méningite est *H. influenzae* de sérotype b (Hib), une bactérie à Gram négatif. La transmission se fait par inhalation de gouttelettes émises par des individus ou des porteurs infectieux. Le Hib infecte les muqueuses, entraînant une sinusite, une pneumonie, une bronchite et une épiglottite chez les jeunes enfants non vaccinés. En plus d'avoir accès au LCR, il peut se diffuser dans le sang et provoquer une bactériémie.

1.5. *Mycobacterium tuberculosis*

La tuberculose est principalement transmise par inhalation de gouttelettes d'aérosol exhalées par des hôtes infectés et elle est hautement contagieuse. *M. tuberculosis* (Figure 4) utilise le système de défense de l'hôte pour son propre bénéfice. Certaines souches de *M. tuberculosis* sont plus virulentes que d'autres car elles présentent une transmissibilité accrue et un taux de mortalité et de morbidité plus élevé chez les patients infectés. Malgré l'utilisation généralisée d'un vaccin vivant atténué et de différents antibiotiques, l'incidence de la tuberculose augmente et nécessite donc le développement de nouveaux vaccins et médicaments.

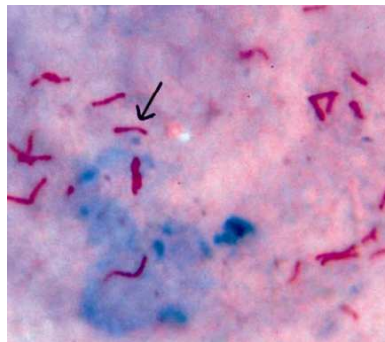


Figure 4. Microphotographie de *Mycobacterium tuberculosis* à la coloration Ziehl-Neelsen; magnification, X 2250 (Dubey *et al.*, 2012).

1.6. Les mycoplasmes

La pneumonie bactérienne est le plus souvent causée par *S. pneumoniae*. Si les symptômes de la pneumonie sont différents de ce qui est habituellement observé, la maladie est appelée pneumonie atypique. La pneumonie atypique est le plus souvent causée par deux agents, *C. pneumoniae* et *L. pneumophila*, ainsi que *Mycoplasma pneumoniae* (Figure 5).

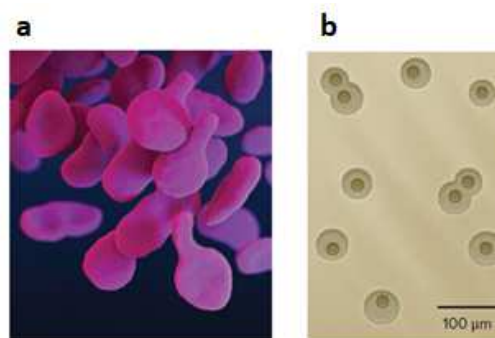


Figure 5. Cellules et colonies de *Mycoplasma*. (a) les cellules de *M. genitalium* sont pleomorphes. (b) apparence d'œuf au plat des colonies de mycoplasmes (Willey *et al.*, 2023).

Chapitre 1. Bactéries pathogènes de l'homme

La transmission de *M. pneumoniae* implique un contact étroit et des gouttelettes en suspension dans l'air. Les mycoplasmes colonisent initialement les voies respiratoires supérieures et se déplacent ensuite vers les voies respiratoires inférieures, où ils se fixent aux cellules de la muqueuse respiratoire. *M. pneumoniae* libère une toxine appelée toxine du syndrome de détresse respiratoire acquis par la communauté (CARDS). Cela déclenche la formation de vacuoles dans les cellules hôtes, ainsi que la libération de niveaux élevés de cytokines qui médient les réponses allergiques (IL-4, IL-13). L'activité de la toxine CARDS explique l'accumulation d'éosinophiles et la respiration sifflante. Les symptômes comprennent également des maux de tête, une faiblesse, une faible fièvre et une toux caractéristique prédominante. La maladie et ses symptômes persistent généralement pendant des semaines. Le taux de mortalité est inférieur à 1 %.

1.7. *Bordetella pertussis*

La Pertussis (du latin *per*, intensif ; *tussis*, toux), également appelée coqueluche, est causée par la bactérie à Gram négatif *Bordetella pertussis*. Ces bactéries colonisent l'épithélium respiratoire pour produire une maladie caractérisée par de la fièvre, des malaises, une toux incontrôlable et une cyanose (couleur bleuâtre de la peau résultant d'une oxygénation inadéquate des tissus).

La transmission de la maladie se produit par inhalation de la bactérie dans les gouttelettes libérées par une personne infectée. La période d'incubation est de 7 à 14 jours. Une fois à l'intérieur des voies respiratoires supérieures, les bactéries colonisent les cils de l'épithélium respiratoire à travers des structures de type fimbriae appelées hémagglutinines filamenteuses qui se lient aux récepteurs du complément sur les phagocytes. De plus, certains des composants de la toxine coquelucheuse contribuent à l'adhérence aux cils.

B. pertussis produit plusieurs toxines, dont la toxine coquelucheuse (PTX) est la plus importante. L'augmentation résultante des niveaux intracellulaires d'AMPc accélère la sécrétion de mucine et modifie le transport de l'eau, affectant l'équilibre électrolytique. D'autres toxines comprennent la cytotoxine trachéale et la toxine dermonécrotique, qui détruisent le tissu épithélial. En travaillant ensemble, la PTX, la toxine adényl cyclase et la cytotoxine trachéale incitent les cellules sécrétoires des voies respiratoires à produire de l'oxyde nitrique, qui tue les cellules ciliées voisines, inhibant l'élimination des bactéries et du mucus. La sécrétion de mucus épais entrave également l'action ciliaire. La respiration

devient si difficile que la toux est suivie d'un bruit de coqueluche lorsque les patients essaient de reprendre leur souffle.

1.8. Les streptocoques (Group A)

Les principaux streptocoques pathogènes sont β -hémolytiques. On les divise en différents groupes suivant la nature de l'antigène C (polysaccharide de la paroi). De tous les groupes (A à R), le plus important chez l'homme, est le groupe A ou *Streptococcus pyogenes* (Figure 6). Les streptocoques de ce groupe sont responsables d'angines, d'infections de tissus mous, ainsi que d'autres infections sévères. Ces infections peuvent être à l'origine de complications importantes, telles que le rhumatisme articulaire aigu ou la glomérulonéphrite dite post-streptococcique.



Figure 6. *Streptococcus pyogenes* (Willey *et al.*, 2023).

2. Bactéries transmises par l'eau et la nourriture

2.1. *Salmonella*

Salmonella est un très grand groupe de bactéries à Gram négatif en forme de bâtonnet comprenant plus de 2 000 sérotypes connus appartenant à la famille des *Enterobacteriaceae*. Tous ces sérotypes sont pathogènes pour l'homme et peuvent provoquer une gamme de symptômes allant d'une gastro-entérite légère à une maladie grave ou à la mort. Les salmonelles sont capables d'infecter une grande variété d'animaux à sang froid et à sang chaud.

La fièvre typhoïde, causée par *S. typhi*, et la fièvre paratyphoïde, causée par *S. paratyphi*, ne se trouvent normalement que chez l'homme, bien que *S. paratyphi* soit trouvée chez les animaux domestiques en de rares occasions. Étant donné que la voie de transmission est

féco-orale, tout aliment ou eau contaminé par des matières fécales peut transmettre l'organisme à un nouvel hôte.

2.2. *Escherichia coli*

E. coli est un bâtonnet à Gram négatif présent dans le tractus gastro-intestinal de tous les animaux à sang chaud et est généralement considéré comme un organisme inoffensif. Cependant, plusieurs souches sont capables de provoquer des gastro-entérites ; parmi ceux-ci figurent les *E. coli* entérotoxigènes (ETEC), entéropathogènes (EPEC), entéroinvasifs (EIEC) ou entérohémorragiques (EHEC). Ils sont regroupés selon leurs mécanismes de pathogénèse (Figure 7). Tous les *E. coli* se propagent par la voie de transmission féco-orale.

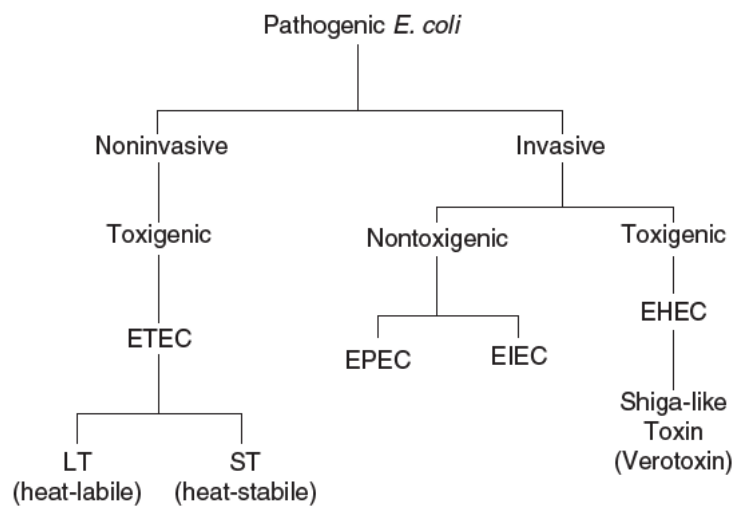


Figure 7. Mécanismes de pathogénicité des souches d'*E. coli* (Gerba, 2000).

Les ETEC sont une cause majeure de diarrhée du voyageur, et c'est aussi une cause importante de diarrhée chez les nourrissons et les enfants dans les pays moins développés. Après une période d'incubation de 10 à 72 h, des symptômes tels que crampes, vomissements, diarrhée (peut être abondante), prostration et déshydratation apparaissent. La maladie dure généralement moins de trois à cinq jours. La maladie est causée par deux toxines, l'une la toxine thermolabile et l'autre la toxine thermostable.

Les EPEC est la plus ancienne catégorie reconnue d'*E. coli* causant la diarrhée chez les nourrissons de moins d'un an. Les symptômes comprennent une diarrhée aqueuse avec du mucus, de la fièvre et une déshydratation. La diarrhée peut être sévère et prolongée avec un taux de mortalité élevé (jusqu'à 50%). Les humains, les bovins et les porcs peuvent être

Chapitre 1. Bactéries pathogènes de l'homme

infectés par cet organisme. Ainsi, les aliments impliqués dans les épidémies sont le bœuf et le porc crus.

La maladie causée par EIEC ressemble beaucoup à celle causée par *Shigella*. La maladie commence par de fortes crampes abdominales, des selles liquides et de la fièvre. La maladie est généralement spontanément résolutive sans complications connues. Ce type d'*E. coli* porte un plasmide qui lui permet d'envahir les cellules tapissant le tractus gastro-intestinal, entraînant une forme bénigne de dysenterie.

Les EHEC sont composés par un sérotype spécifique connu sous le nom d'*E. coli* O157:H7. Cet organisme produit deux toxines appelées vérotoxines I et II. Ces toxines sont étroitement apparentées ou identiques à la toxine produite par *Shigella dysenteriae*. La production de toxines dépend de la présence d'un prophage. Un plasmide code pour un nouveau type de fimbriae qui permettent à l'organisme d'adhérer à la muqueuse intestinale et d'initier la maladie. La maladie comprend généralement des crampes sévères et une diarrhée, qui est initialement aqueuse mais devient grossièrement sanglante.

La maladie est généralement spontanément résolutive et dure en moyenne huit jours. Cependant, certaines victimes, en particulier les très jeunes, développent un syndrome hémolytique et urémique (SHU), entraînant une insuffisance rénale et une anémie hémolytique. Cette maladie peut entraîner une perte permanente de la fonction rénale. Chez les personnes âgées, le SHU plus deux autres symptômes, la fièvre et les symptômes neurologiques, constitue le purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT). Cette maladie peut avoir un taux de mortalité chez les personnes âgées pouvant atteindre 50 %. La plupart des épidémies sont associées à des hamburgers insuffisamment cuits ou crus. Le lait cru, les jus de fruits non pasteurisés et les légumes contaminés par les déchets de vaches ont également été mis en cause. Des épidémies d'origine hydrique impliquant à la fois des eaux souterraines non désinfectées et des eaux récréatives se sont également produites.

2.3. *Shigella*

Quatre espèces ont été décrites : *S. dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii* et *S. sonnei*. *S. dysenteriae* provoque la maladie la plus grave et *S. sonnei* provoque les symptômes les plus légers. L'organisme se trouve souvent dans l'eau polluée par les eaux usées humaines et est transmis par voie féco-orale.

Chapitre 1. Bactéries pathogènes de l'homme

Shigella est associée à certains aliments tels que les salades, les crudités, le lait et les produits laitiers et la volaille. Après un délai d'apparition de 12 h à une semaine, des symptômes de douleurs abdominales, de crampes, de diarrhée et de vomissements peuvent survenir. Les organismes se multiplient dans les cellules du tractus gastro-intestinal et se propagent aux cellules voisines, entraînant la destruction des tissus. Certaines infections sont associées à des ulcérations, des saignements rectaux, une déshydratation drastique et des taux de mortalité pouvant atteindre 10 à 15 %. Les nourrissons, les personnes âgées et les infirmiers sont les plus susceptibles.

2.4. *Campylobacter*

Campylobacter jejuni est un bâtonnet incurvé (Figure 8) à Gram négatif. Il est relativement fragile et sensible aux agressions environnementales (notamment une teneur en oxygène de 21 %, le dessèchement, l'échauffement, le contact avec des désinfectants ou des conditions acides).



Figure 8. Des bactéries de *Campylobacter jejuni* adhérées au mucus via des flagelles (Haddock *et al.*, 2010).

Les infections à *C. jejuni* provoquent une diarrhée accompagnée de fièvre, des douleurs abdominales, des nausées, des maux de tête et des douleurs musculaires.

La maladie survient généralement 2 à 5 jours après l'ingestion d'aliments ou d'eau contaminés. La maladie dure généralement de 7 à 10 jours. Bien que n'importe qui puisse être infecté par *C. jejuni*, les enfants de moins de cinq ans et les jeunes adultes (15 à 29 ans) sont plus fréquemment infectés. On pense que pratiquement toutes les eaux de surface contiennent *Campylobacter*.

2.5. *Yersinia*

Yersinia enterocolitica (Figure 9) et *Y. pseudotuberculosis* sont de petites bactéries à Gram négatif en forme de bâtonnet. Les deux organismes ont souvent été isolés chez des animaux tels que des porcs, des oiseaux, des castors, des chats et des chiens. Seul *Y. enterocolitica* a été détectée dans des sources environnementales et alimentaires telles que les étangs, les lacs, la viande, la crème glacée et le lait.

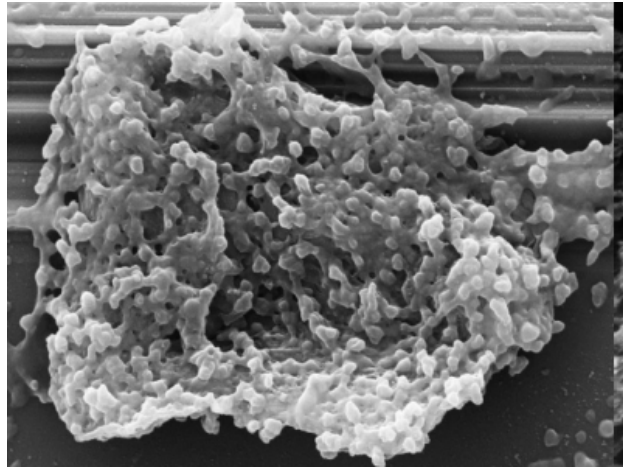


Figure 9. Micrographie de biofilm de *Yersinia enterocolitica* au microscope électronique 5000 x (Taufiq & Darah, 2020).

Les symptômes commencent généralement 24 à 48 h après l'ingestion d'aliments ou de boissons contaminés. Des symptômes comprennent une gastro-entérite accompagnée de diarrhée et/ou de vomissements. Cependant, la fièvre et les douleurs abdominales sont les symptômes caractéristiques. Les infections à *Yersinia* imitent l'appendicite, mais la bactérie peut également provoquer des infections d'autres sites tels que les plaies, les articulations et les voies urinaires.

2.6. *Vibrio*

Le genre à Gram négatif *Vibrio* contient plus d'un membre pathogène pour l'homme. Le membre le plus célèbre du genre est toujours *V. cholerae*. Le choléra se transmet par l'ingestion d'aliments et d'eau contaminés par des matières fécales.

V. cholerae séroroupe O1 comprend deux biovars, cholerae (classique) et El Tor, dont chacun comprend des organismes des sérotypes Inaba et Ogawa. Une entérotoxine similaire est élaborée par chacun de ces organismes, de sorte que les tableaux cliniques soient

Chapitre 1. Bactéries pathogènes de l'homme

similaires. L'infection asymptomatique est beaucoup plus fréquente que la maladie, mais les cas bénins de diarrhée sont également fréquents. Dans les cas graves non traités, la mort peut survenir en quelques heures et le taux de létalité sans traitement peut dépasser 50 %. Cela est dû à une diarrhée aqueuse abondante appelée selles d'eau de riz. L'apparence de l'eau de riz est due à la desquamation de la muqueuse intestinale et des cellules épithéliales. Avec un traitement approprié, le taux de mortalité est inférieur à 1 %.

L'homme est le seul hôte naturel connu, bien que des réservoirs environnementaux puissent exister, apparemment en association avec des copépodes ou du phytoplancton.

2.7. *Staphylococcus aureus*

L'intoxication alimentaire staphylococcique est causée par l'ingestion d'aliments mal stockés ou cuits (le jambon, les viandes transformées, la salade de poulet, les pâtisseries, les sauces crémeuses et même la crème glacée). *S. aureus* (Figure 10) produit des entérotoxines stables à la chaleur. Les entérotoxines staphylococciques (SE) sont principalement produites par *S. aureus*, bien que d'autres staphylocoques en produisent. Treize SE différentes ont été identifiées ; SE A, B, C1, C2, C3, D et E sont les plus courantes.

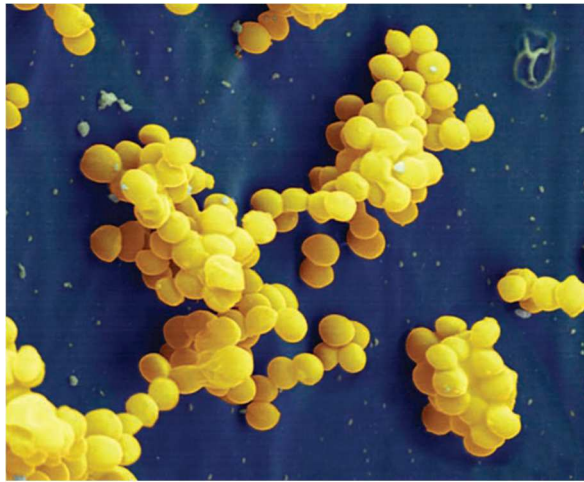


Figure 10. Cocci de *Staphylococcus aureus* disposés en grappes de raisin (Willey *et al.*, 2023).

Les symptômes typiques comprennent des douleurs abdominales sévères, des crampes, de la diarrhée, des vomissements explosifs et des nausées. L'apparition des symptômes est rapide (généralement 1 à 6 heures après la consommation d'aliments) et dure généralement moins de 24 heures. Le taux de mortalité par intoxication alimentaire staphylococcique est négligeable chez les personnes en bonne santé.

3. Bactéries transmises par les animaux

3.1. *Bacillus anthracis*

L'anthrax (du grec *anthrax*, charbon) est une maladie animale hautement contagieuse causée par *Bacillus anthracis*, bactérie à Gram positif formant des endospores. *B. anthracis* est présente dans le monde entier et peut être transmise à l'homme par contact direct avec des animaux infectés (bovins, caprins, ovins) ou leurs produits, en particulier les peaux. Les endospores de *B. anthracis* restent viables dans le sol et les produits animaux pendant des décennies.

Il existe trois formes de maladie du charbon : l'anthrax cutané, l'anthrax pulmonaire et l'anthrax gastro-intestinal. Dans le charbon pulmonaire, les endospores (1 à 2 µm de diamètre) sont inhalées et englouties par les macrophages alvéolaires. Cela provoque initialement des symptômes grippaux qui évoluent rapidement. Les symptômes du charbon gastro-intestinal surviennent généralement après l'ingestion de viande insuffisamment cuite contenant des endospores et comprennent des nausées, des vomissements, de la fièvre et des douleurs abdominales. L'anthrax cutané produit une lésion appelée escarre, caractérisée par un tissu noir et nécrotique avec une inflammation minimale des tissus environnants. *B. anthracis* porte deux plasmides codant pour des facteurs de virulence. Un plasmide a des gènes impliqués dans la synthèse de sa capsule qui inhibe la phagocytose, et l'autre porte des gènes pour la synthèse de l'exotoxine de l'anthrax. Sans traitement antibiotique et traitement de soutien, les taux de mortalité approchent 100 % pour le charbon pulmonaire et gastro-intestinal, et entre 20 et 50 % pour le charbon cutané.

3.2. *Brucella melitensis*

La brucellose est causée par des coccobacilles à Gram négatif, *Brucella melitensis*. Ces bactéries sont généralement transmises par la consommation de produits animaux contaminés ou par des écorchures de la peau lors de la manipulation de mammifères infectés (bovins, ovins, caprins, porcins et, rarement, chiens). La voie la plus courante est l'ingestion de produits laitiers contaminés ou non pasteurisés. Cependant, les nourrissons peuvent être infectés par le lait maternel de leur mère ; la transmission sexuelle de la brucellose a également été signalée.

Chapitre 1. Bactéries pathogènes de l'homme

La brucellose, sous sa forme aiguë (8 semaines après son apparition), se présente sous la forme de symptômes pseudo-grippaux non spécifiques. Dans la forme ondulante (ascendante et descendante), les symptômes comprennent les fièvres cycliques, l'arthrite et l'inflammation des testicules. Les symptômes neurologiques surviennent dans jusqu'à 5 % des cas. Dans la forme chronique (1 an après le début). La mortalité est faible, inférieure à 2 %. Cependant, il est connu pour déclencher un avortement spontané, un accouchement prématuré et la mort du fœtus.

3.3. *Chlamydomphila psittaci*

La psittacose est une maladie infectieuse mondiale des oiseaux qui est transmissible à l'homme. La maladie est reconnue chez de nombreux oiseaux, des perroquets, des perruches, les pigeons, les poulets, les canards et les dindes.

La psittacose est causée par *Chlamydomphila psittaci*. Les humains contractent cette maladie soit en manipulant des oiseaux infectés, soit en inhalant des excréments d'oiseaux séchés contenant des *C. psittaci* viables. L'incubation est généralement de 5 à 19 jours. Après avoir pénétré dans les voies respiratoires, les bactéries sont transportées vers les cellules du foie et de la rate. Les bactéries se multiplient dans ces cellules et envahissent ensuite les poumons, où elles provoquent une inflammation, une hémorragie et une pneumonie. Une endocardite (inflammation du muscle cardiaque), une hépatite et des complications neurologiques peuvent parfois survenir (Figure 11). Avec un traitement par doxycycline ou tétracycline, le taux de mortalité est d'environ 2 %.

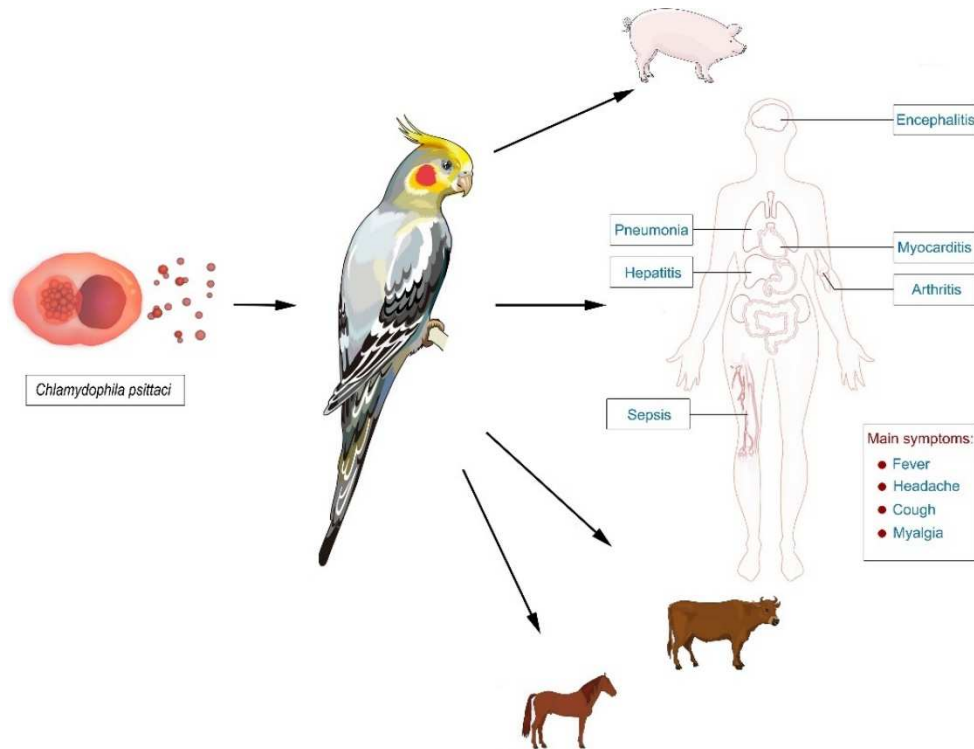


Figure 11. Épidémiologie de la psittacose et sa manifestation chez les personnes infectées (Duan *et al.*, 2022).

3.4. *Coxiella burnetii*

Le Q dans la fièvre Q signifie "requête" (query) car la cause de la fièvre était longtemps inconnue. On sait maintenant que la maladie est causée par la γ -protéobactérie *Coxiella burnetii*. Bien qu'il s'agisse d'un agent pathogène intracellulaire, *C. burnetii* survit à l'extérieur des cellules hôtes en formant des corps résistants semblables à des endospores. Cette bactérie infecte à la fois les animaux sauvages et le bétail. Les bovins, ovins et caprins sont les principaux réservoirs. La transmission humaine se fait principalement par inhalation de poussières contaminées par des bactéries provenant d'excréments ou d'urine d'animaux séchés, ou par la consommation de lait non pasteurisé. Les organismes sont résistants à la chaleur, au séchage et à de nombreux désinfectants courants. Ces caractéristiques permettent aux bactéries de survivre pendant de longues périodes dans l'environnement. La maladie peut survenir sous forme épidémique chez les travailleurs des abattoirs et sporadiquement chez les éleveurs et les vétérinaires (Figure 12).

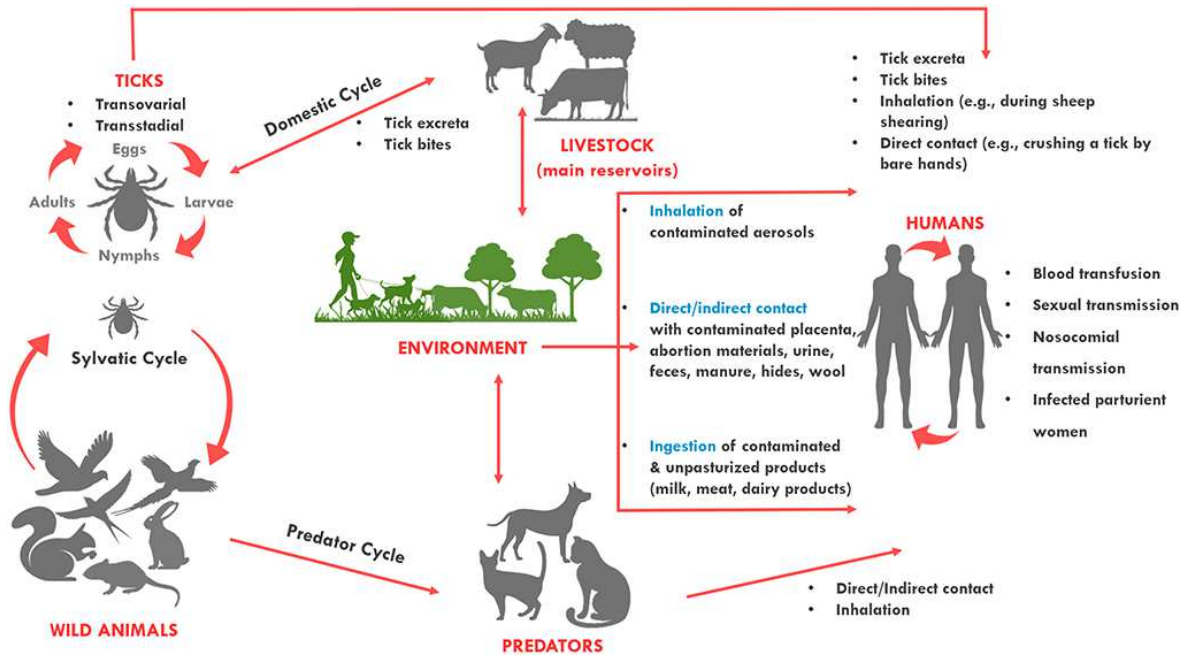


Figure 12. Voies de transmission de *Coxiella burnetii* (Celina & Cerný, 2022).

Chez l'homme, la fièvre Q est une maladie aiguë caractérisée par l'apparition soudaine de maux de tête sévères, de malaises, de confusion, de maux de gorge, de frissons, de sueurs, de nausées, de douleurs thoraciques, de myalgies et d'une forte fièvre. Elle est rarement mortelle, mais l'endocardite survient dans environ 10 % des cas. Cinq à 10 ans peuvent s'écouler entre l'infection initiale et l'apparition de l'endocardite. Pendant cet intervalle, les bactéries résident dans le foie et peuvent provoquer une hépatite. Le taux de mortalité est d'environ 4 %.

3.5. *Francisella tularensis*

La bactérie à Gram négatif *Francisella tularensis* cause la tularémie. Elle peut être transmise aux humains par la piqûre d'arthropodes (tiques et mouches à chevreuil), le contact direct avec des tissus infectés (lapins), l'inhalation de bactéries en aérosol ou l'ingestion d'aliments ou d'eau contaminés (Figure 13). Cependant, la tularémie se transmet le plus souvent par contact avec des animaux infectés. Après une période d'incubation de 2 à 10 jours, il provoque une maladie qui ressemble à la peste mais qui est moins grave. Le patient développe une lésion ulcéreuse primaire au site de l'infection, puis les ganglions lymphatiques grossissent et une forte fièvre se développe. Sans traitement, la tularémie a un taux de mortalité de 30 à 60 %.

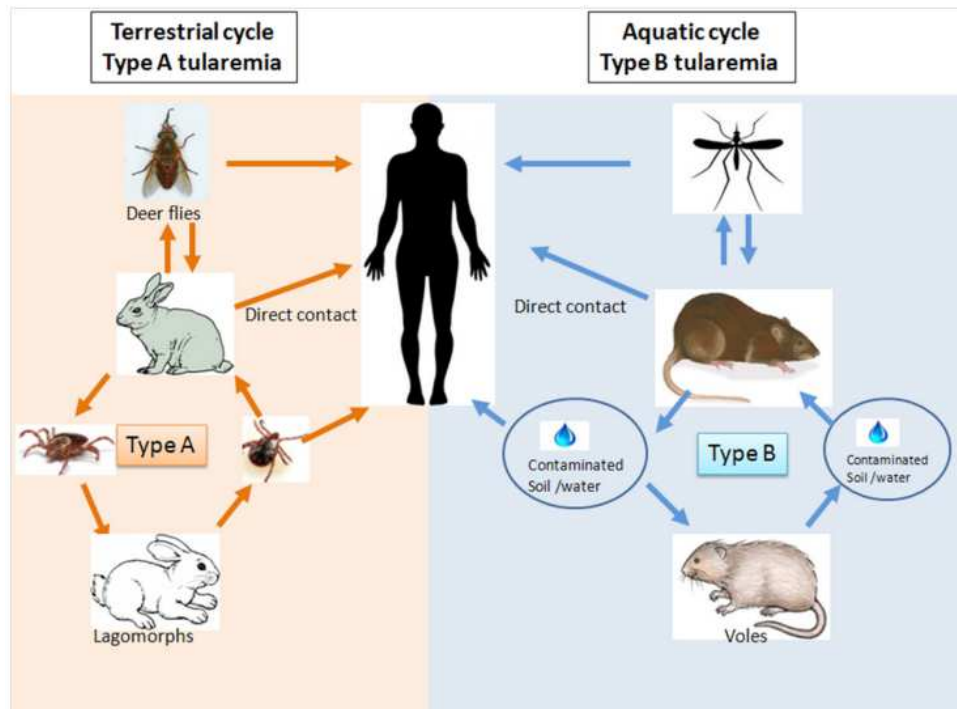


Figure 13. Transmission de la tularémie à l'homme par les tiques et cycle de vie de *F. tularensis* dans la nature (Dinc *et al.*, 2017).

4. Bactéries transmises par contact direct

4.1. *Clostridium*

Clostridium perfringens, *C. novyi* et *C. septicum* sont des bâtonnets à Gram positif formant des endospores qui peuvent produire une infection nécrosante du muscle squelettique appelée gangrène gazeuse (du grec *gangraina*, putréfaction des tissus) une myonécrose clostridienne (du grec *myo*, muscles ; *necrosis*, décès) ; cependant, *C. perfringens* est la cause la plus fréquente. Elle a un temps de doublement extraordinaire de seulement 8 à 10 minutes chez l'hôte humain où tous ses besoins nutritionnels sont satisfaits. Cela rend le diagnostic et le traitement rapides de la gangrène critiques.

Les clostridies sont présentes dans le sol du monde entier et font également partie du microbiote normal du gros intestin humain. La contamination des tissus lésés par des spores provenant du sol contenant ces clostridies est le moyen de transmission habituel. Si les spores germent dans le tissu anoxique, les bactéries végétatives sécrètent plusieurs toxines, dont l' α -toxine (une lécithinase), qui décompose le tissu musculaire en perturbant les membranes cellulaires, provoquant ainsi la lyse cellulaire. Ces bactéries sécrètent également de la

collagénase qui dégrade le collagène de l'hôte pour libérer des acides aminés qu'elle consomme. De plus, *C. perfringens* sécrète une enzyme qui permet l'utilisation de l'acide sialique, présent à la surface de nombreuses cellules hôtes, comme source de carbone et d'azote. La croissance entraîne souvent une accumulation de gaz (principalement H₂ et CO₂ à la suite de la fermentation) et des produits de dégradation toxiques du tissu musculaire squelettique.

Les manifestations cliniques de la gangrène gazeuse comprennent une douleur intense, un œdème, un drainage et une nécrose musculaire. Le traitement nécessite une ablation chirurgicale extensive de tous les tissus morts et une thérapie antimicrobienne avec un β-lactame et un macrolide.

4.2. Streptocoques du groupe B

Streptococcus agalactiae (Figure 14), ou streptocoque du groupe B (SGB), est une bactérie à Gram positif qui provoque des maladies chez les personnes âgées et les adultes immunodéprimés, ainsi que chez les nouveau-nés. Chez les nouveau-nés, elle provoque une méningite, une bactériémie et une pneumonie. Le SGB peut également se développer chez les nourrissons âgés d'une semaine à trois mois (maladie d'apparition tardive). La mortalité infantile due à la maladie à SGB est d'environ 5 %. Les bébés qui survivent à la maladie à SGB, en particulier ceux atteints de méningite, peuvent avoir des handicaps permanents, comme une perte auditive ou visuelle ou des troubles du développement.

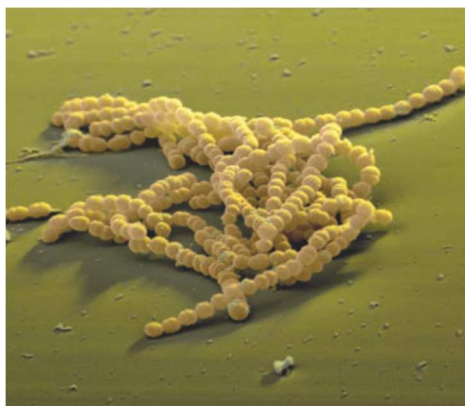


Figure 14. Micrographie de *Streptococcus agalactiae* observée par microscopie électronique à balayage (Willey *et al.*, 2023).

4.3. *Mycobacterium leprae*

La lèpre (du grec *lepros*, squameuse, galeuse, rugueuse), une maladie de la peau causée par *Mycobacterium leprae*, peut être gravement défigurante.

Les seuls réservoirs d'importance avérée sont les humains et les tatous. La transmission de la lèpre est plus susceptible de se produire lorsque les individus sont exposés pendant des périodes prolongées à des individus infectés qui excrètent un grand nombre de *M. leprae*. Les sécrétions nasales sont probablement le matériel infectieux des contacts familiaux.

La période d'incubation de la lèpre est d'environ 3 à 5 ans mais peut être encore plus longue et la maladie progresse lentement. La bactérie envahit les cellules nerveuses périphériques et cutanées et se reproduit comme un parasite intracellulaire obligatoire. On le trouve le plus souvent dans les cellules de Schwann qui entourent les axones nerveux périphériques et dans les phagocytes mononucléaires. Le premier symptôme est généralement une éruption cutanée légèrement pigmentée de plusieurs centimètres de diamètre.

Environ 75 % de tous les individus atteints de cette lésion précoce guérissent spontanément parce qu'ils développent une réponse immunitaire à médiation cellulaire efficace. Dans le cas contraire, l'une des deux formes distinctes de la maladie survient : la lèpre tuberculoïde ou lépromateuse.

La lèpre tuberculoïde est une forme bénigne et non évolutive de lèpre associée à une réaction d'hypersensibilité de type retardé aux antigènes à la surface de *M. leprae*. Elle se caractérise par des nerfs endommagés et des régions de la peau qui ont perdu la sensation et sont entourées d'une bordure de nodules.

Les personnes atteintes qui ne développent pas d'hypersensibilité ont une forme évolutive implacable de la maladie, appelée lèpre lépromateuse (progressive), dans laquelle un grand nombre de *M. leprae* se développent dans les cellules de la peau, en particulier dans les extrémités où la température est légèrement plus froide. Les bactéries tuent les tissus cutanés, entraînant une perte progressive des traits du visage, des doigts, des orteils et d'autres structures. De plus, des nodules défigurants se forment sur tout le corps.

4.4. *Helicobacter*

Helicobacter pylori (Figure 15) est une bactérie à Gram négatif, micro-aérophile en forme de spirale observée dans le tissu biopsié d'un ulcère de l'estomac.

Chapitre 1. Bactéries pathogènes de l'homme

L'infection à *H. pylori* est connue pour être contagieuse. Même si la voie de transmission réelle n'est pas claire, on suppose qu'elle se transmet d'une personne à l'autre par voie orale-orale ou féco-orale, car la bactérie a été isolée des matières fécales, de la salive et de la plaque dentaire de certaines personnes infectées.

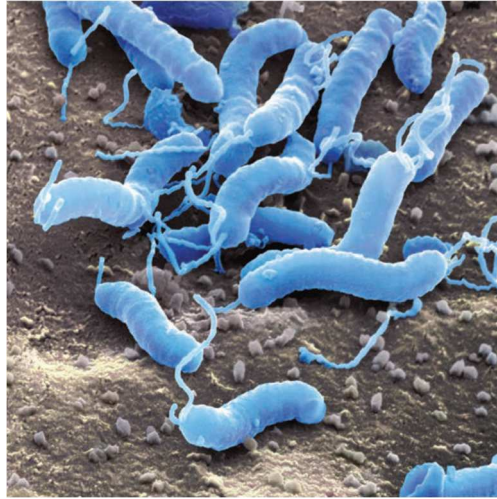


Figure 15. Micrographie d'*Helicobacter pylori* observée par microscopie électronique à balayage (Willey *et al.*, 2023).

H. pylori utilise de nombreux facteurs de virulence pour provoquer la gastrite. Elle est capable de surmonter l'environnement hostile de l'estomac en se réfugiant dans une couche de mucus qui protège l'épithélium de l'estomac de ses propres acides et enzymes digestives. La bactérie produit une enzyme qui diminue la viscosité du mucus, cela lui permet de s'y déplacer et de s'associer à l'épithélium de l'estomac. La bactérie produit en plus une enzyme qui assure un pH proche de la neutralité autour d'elle pendant qu'elle migre vers la couche de mucus.

Arrivée d l'épithélium, *H. pylori* produit une protéine qui est transloquée dans le cytoplasme des cellules épithéliales. Cette protéine, désignée CagA, interfère avec la signalisation de la cellule hôte d'une manière telle qu'elle en change la structure et provoque finalement une prolifération cellulaire. Une seconde protéine, VacA, interfère avec la prolifération cellulaire et contribue à la réponse inflammatoire. Une réponse inflammatoire chronique au niveau de l'épithélium provoque une gastrite et peut aboutir à un ulcère qui, lui-même dans les cas les plus graves, aboutit à une perforation de l'estomac, à des saignements et éventuellement à la mort.

4.5. *Chlamydia trachomatis*

La chlamydiose est provoquée par *C. trachomatis* (Figure 16), un parasite intracellulaire obligatoire. La bactérie est transmise par rapport vaginaux, anaux ou oraux avec une personne infectée.

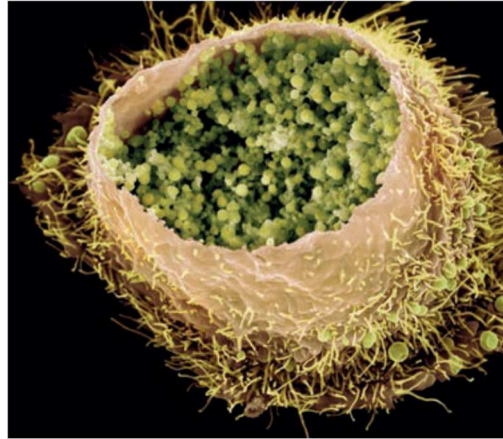


Figure 16. Micrographie d'une cellule humaine infectée par *Chlamydia trachomatis* (sphères vertes) observée par microscopie électronique à balayage (Willey *et al.*, 2023).

Les conséquences d'une infection par la chlamydiose dans l'organisme de la femme sont extrêmement graves. Elle peut provoquer la maladie inflammatoire pelvienne et aboutir à la stérilité et parfois à la mort. L'infection du système reproducteur masculin et féminin par *Chlamydia* peut provoquer des maladies cardiaques. Les chlamydias produisent un peptide semblable à un peptide synthétisé dans le muscle cardiaque. En essayant de combattre l'infection, le système immunitaire de l'organisme identifie ce peptide et réagit avec lui. La ressemblance des peptides bactérien et cardiaque entraîne une confusion pour le système immunitaire, et les cellules T s'attaquent aux fibres musculaires cardiaques, provoquant l'inflammation du cœur.

4.6. *Neisseria gonorrhoeae*

La gonorrhée (du grec *gono*, graine ; *rhein*, couler) est une maladie sexuellement transmissible (MST) aiguë, infectieuse, des muqueuses des voies génito-urinaires, des yeux (Figure 17-c), du rectum et de la gorge.

Provoquée par la bactérie *Neisseria gonorrhoeae* (Figure 17-a-b), elle peut se transmettre par les rapports sexuels ou par tout autre contact sexuel impliquant des échanges de fluides

corporels. Elle peut aussi passer de la mère à l'enfant au niveau de l'utérus lors de l'accouchement.



Figure 17. La gonorrhée. (a) Coloration de Gram de *Neisseria gonorrhoeae* (diplocoques) à l'intérieur des neutrophiles. (b) *N. gonorrhoeae* au microscope électronique. (c) Ophtalmie gonococcique du nouveau-né chez un nourrisson d'une semaine (Willey *et al.*, 2023).

4.7. *Treponema pallidum*

La syphilis, MST très destructrice, a autrefois été dominante, mais est aujourd'hui moins répandue grâce aux tests sanguins et aux antibiotiques. Elle est provoquée par un spirochète, *Treponema pallidum*, transmis au cours des rapports sexuels ou par contact direct avec un chancre ouvert dû à la syphilis. La bactérie peut aussi se transmettre au cœur, aux yeux et au système nerveux du bébé.

Introduite dans le corps, la maladie progresse par quatre stades. Le premier, ou stade primaire, est caractérisé par l'apparition de chancre, petites plaies indolores, passant souvent inaperçues. Le chancre ressemble à une cloque et survient à l'endroit où la bactérie a pénétré dans l'organisme, environ trois semaines après l'exposition. Ce stade de la maladie est très contagieux et l'individu infecté peut involontairement transmettre la maladie à d'autres personnes. Cette lésion se cicatrise sans traitement après quatre semaines environ, faisant croire à une guérison, mais la bactérie reste dans l'organisme.

Le second stade de la syphilis, ou syphilis secondaire, est marqué par une éruption, des douleurs à la gorge et des plaies à la bouche. À ce stade, la bactérie peut se transmettre par baiser ou par contact avec une lésion ouverte. C'est à ce moment que la maladie entre dans son troisième stade, une période de latence. Cette période de latence ne montre pas de symptômes et peut durer des années. À ce stade, la personne n'est plus infectieuse, mais les bactéries restent dans l'organisme et s'attaquent aux organes internes.

Chapitre 1. Bactéries pathogènes de l'homme

Le stade final est le plus débilant, quand les dommages provoqués au troisième stade par les bactéries deviennent apparents. À ce stade, les malades souffrent de maladies cardiaques, de déficiences mentales et de dommages nerveux.

4.8. Les staphylocoques

Les staphylocoques sont des habitants normaux des voies respiratoires supérieures, de la peau, de l'intestin et du vagin. Les staphylocoques font partie d'un groupe de bactéries à Gram positif invasives connues sous le nom de cocci pyogéniques (producteurs de pus). Ces bactéries provoquent diverses maladies suppurées (formant du pus) chez l'homme (par exemple, furoncles, anthrax, abcès, impétigo).

L'espèce à coagulase positive *S. aureus* est l'agent pathogène humain le plus important de ce genre, tandis que les staphylocoques à coagulase négative sont moins virulents.

Les facteurs de virulence sont des exotoxines, et d'autres sont des enzymes supposées être impliquées dans l'envahissement.

L'exemple classique d'une lésion staphylococcique est l'abcès localisé d'une pustule bombée. Lorsque *S. aureus* s'établit dans un follicule pileux, il en résulte une nécrose tissulaire. La coagulase est produite et forme une paroi de fibrine autour de la lésion qui limite la propagation bactérienne. Au centre de la lésion, la liquéfaction du tissu nécrotique se produit. Le tissu nécrotique central se draine et la guérison finit par se produire. Cependant, la bactérie peut se propager par la lymphe ou le sang à d'autres parties du corps.

4.9. *Clostridium tetani*

Le tétanos (du grec *tetanus*, étirer) est causé par *Clostridium tetani*, une bactérie anaérobie, à Gram positif formant des endospores. Ces derniers se trouvent couramment dans le sol et la poussière, ainsi que dans les matières fécales de nombreux animaux de ferme et des humains. La transmission à l'homme se produit par une rupture de la peau, qui permet l'entrée des endospores de *C. tetani*. Si la tension en oxygène est suffisamment basse, les endospores germent et libèrent la neurotoxine tétanospasmine.

La tétanospasmine est une endopeptidase qui clive sélectivement la synaptobrevine, protéine membranaire de la vésicule synaptique. Cela empêche la libération de neurotransmetteurs inhibiteurs (acide γ -aminobutyrique et glycine) au niveau des synapses des nerfs moteurs de

la moelle épinière. Le résultat est une stimulation incontrôlée des muscles squelettiques (paralysie spastique).

Une deuxième toxine, la tétanolysine, est une hémolysine qui aide à la destruction des tissus. Au début de l'évolution de la maladie, la tétanospasme provoque une tension ou des crampes et une torsion des muscles squelettiques entourant la plaie et une raideur des muscles de la mâchoire. Avec une maladie plus avancée, il y a un trismus (« tétanos »), une incapacité à ouvrir la bouche à cause du spasme des muscles masticateurs. Les muscles faciaux peuvent avoir des spasmes, produisant l'expression caractéristique connue sous le nom de *risus sardonicus* (Figure 18-a). Les spasmes ou les contractions des muscles du tronc et des extrémités peuvent être si graves qu'il y a une rigidité semblable à une planche, des convulsions douloureuses et une inclinaison arrière du dos (opisthotonos, Figure 18-b). La mort résulte d'une insuffisance respiratoire causée par des spasmes du diaphragme et des muscles respiratoires intercostaux.

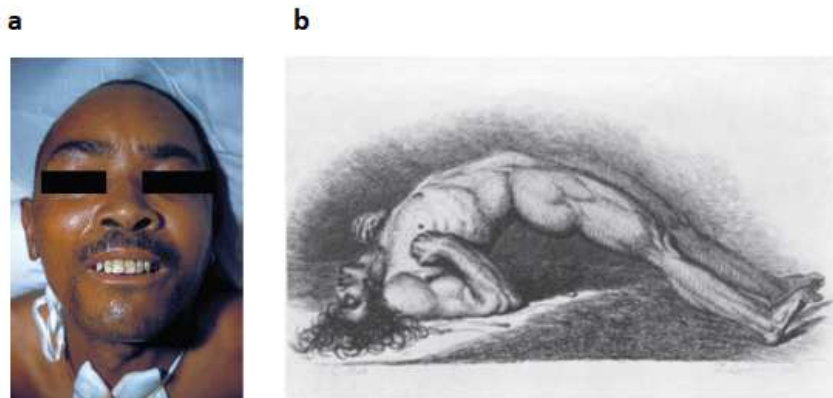


Figure 18. Le bilan du tétanos. (a) Un patient atteint de tétanos avec *risus sardonicus*. (b) Le portrait de Sir Charles Bell (vers 1821) d'un soldat blessé lors de la guerre de la Péninsule en Espagne montre un opisthotonus résultant du tétanos (Willey *et al.*, 2023).

4.10. *Chlamydia trachomatis* (sérovarys A–C)

Le trachome (du grec *trachome*, rugosité) est une maladie hautement contagieuse causée par les sérovarys A–C de *Chlamydia trachomatis*. C'est la plus grande cause de cécité dans le monde : le trachome est responsable de 2,5 millions de personnes ayant une déficience visuelle et de 1,2 million de personnes qui ont perdu la vue. La maladie active chez les adultes de plus de vingt ans est trois fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes en raison du contact mère-enfant.

Chapitre 1. Bactéries pathogènes de l'homme

Le trachome est transmis par contact avec des objets inanimés tels que du savon et des serviettes, par contact main-œil ou par des mouches. La maladie commence brusquement par une conjonctive enflammée (Figure 19). Cela conduit à un exsudat cellulaire inflammatoire et à des follicules nécrotiques. La maladie guérit généralement spontanément. Cependant, en cas de réinfection ou d'infections secondaires par d'autres microbes, une vascularisation de la cornée, la formation d'un pannus (lambeau tissulaire) et une cicatrisation de la conjonctive peuvent survenir. Si le tissu cicatriciel s'accumule sur la cornée, la cécité en résulte.

La prévention et le contrôle du trachome dépendent de l'éducation sanitaire, de l'hygiène personnelle et de l'assainissement, y compris l'accès à l'eau potable.



Figure 19. Le trachome. Des nodules rouges inflammatoires couvrant les conjonctives (Willey *et al.*, 2023).

4.11. *Brucella*

La brucellose est une infection des animaux transmissible à l'homme (anthropozoonose). Chez l'être humain, on l'appelle encore fièvre de Malte, fièvre ondulante ou mélitococcie.

Les bactéries responsables de la brucellose sont des *Brucella* dont il existe 3 variétés pathogènes pour l'homme : *B. melitensis*, *B. abortus* bovis et *B. abortus* suis. Ce sont des coccobacilles à Gram négatif, aérobies et non sporulés. Ils se multiplient dans les cellules rendant ainsi quasi-impossible d'obtenir une stérilisation totale et d'affirmer la guérison définitive.

Le principal réservoir de la brucellose est constitué des animaux d'élevage. La brucellose provoque principalement un avortement chez l'animal, l'homme n'en est qu'un hôte accidentel.

Chapitre 2. Génétique et génome bactérien

1. L'ADN bactérien

1.1. Structure de l'ADN

La structure fondamentale de l'ADN est une structure en double hélice : deux brins d'ADN simples et antiparallèles enroulés l'un autour l'autre sous la forme d'une double hélice (Figure 20.b). Les brins d'ADN simples consistent en une longue chaîne de sous-unités répétitives, appelées nucléotides. Ces derniers sont composés de trois parties : un sucre à cycle de cinq carbones, nommé ribose, un groupe phosphate et une base nucléotidique (adénine, guanine, cytosine et thymine) (Figure 20.a).

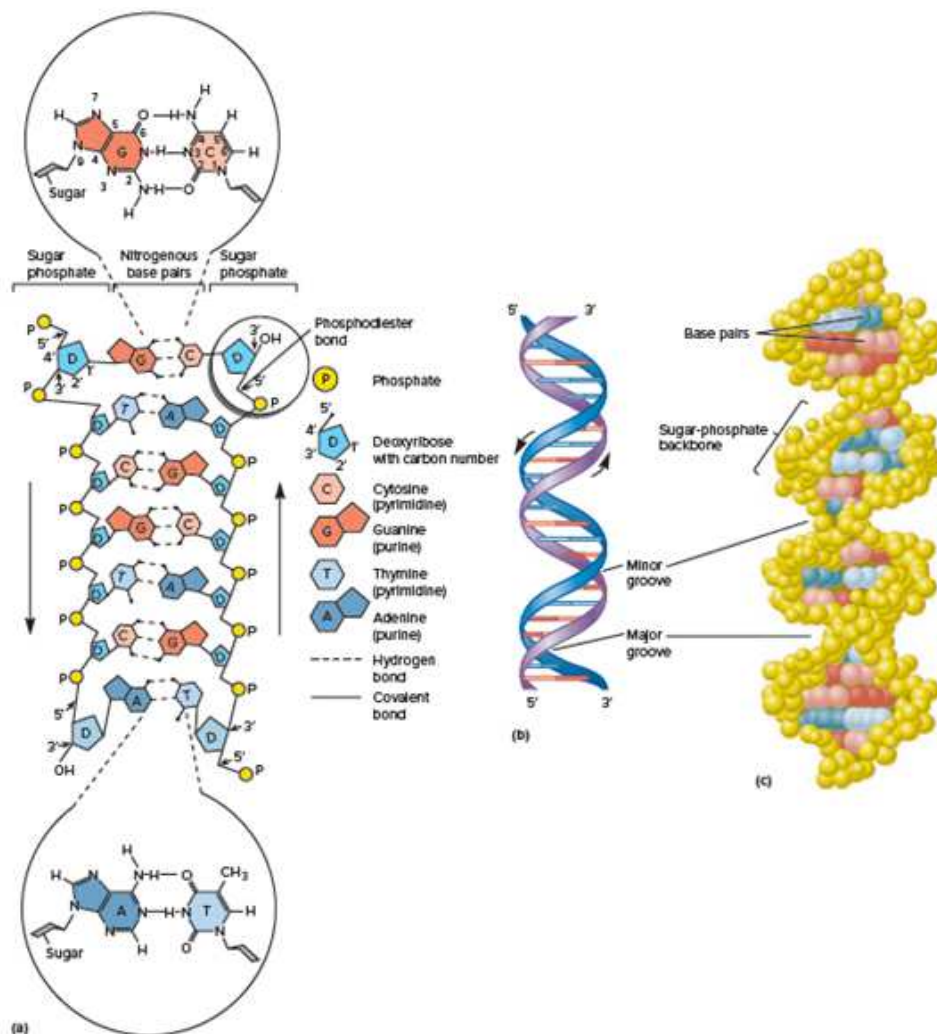


Figure 20. Schéma de l'ADN et la composition d'une sous-unité de nucléotide. (a) un modèle schématique non hélicoïdal, (b) la disposition antiparallèle, (c) un modèle de remplissage d'espace (Wiley *et al.*, 2023).

1.2. Organisation de l'ADN dans les cellules

Dans de nombreuses bactéries, le chromosome est une seule molécule d'ADN double brin fermée de manière covalente (circulaire) qui code l'information génétique sous une forme haploïde. Cependant, un certain nombre d'espèces de bactéries ont un chromosome linéaire : *Borrelia burgdorferi*, certain nombre d'espèces de *Streptomyces*, dont *S. lividans*, *S. coelicolor* et *S. avermitilis*. La taille de l'ADN varie de 500 000 à plusieurs millions de paires de bases (pb) codant de 500 à plusieurs milliers de gènes selon les organismes. L'ADN chromosomique est présent dans les cellules sous une forme hautement condensée et organisée appelée nucléoïde. Le nucléoïde isolé contient 80% d'ADN, 10% de protéines et 10% d'ARN.

2. Réplication de l'ADN

Lors de la réplication de l'ADN, une molécule parentale d'ADN bicaténaire est convertie en deux molécules filles identiques. Chaque brin peut servir de matrice pour la production du brin opposé. La réplication de l'ADN chromosomique commence en un seul endroit, l'origine de réplication. La synthèse de l'ADN a eu lieu à la fourche de réplication, là où l'hélice de l'ADN est déroulée et où les brins individualisés sont répliqués.

L'ADN est antiparallèle, cela signifie qu'un seul brin, appelé brin principal, peut être synthétisé en continu. Sur l'autre brin dit retardé, l'ADN est synthétisé de manière discontinue sous forme de fragments d'Okazaki, dans le sens opposé à celui du mouvement de l'hélicase.

Les enzymes du replisome appelées ADN polymérases catalysent la synthèse de l'ADN dans le sens 5'-3'. Le mécanisme de réplication comporte trois étapes (Figure 21).

1) Initiation

- La réplication du chromosome circulaire d'*E. coli* commence au niveau d'une unique origine de réplication (oriC) : cette dernière comprend une séquence nucléotidique répétée spécifique, site de fixation de la protéine DnaA, protéine tétramérique qui est le facteur d'initiation de la réplication.
- Un complexe initial se forme, une sorte de nucléosome avec un superenroulement négatif de l'ADN autour d'un cœur de nombreuses protéines DnaA. la formation de ce complexe entraîne, en présence d'ATP, l'ouverture de la double hélice, faisant apparaître les ébauches des 2 fourches de réplication.

Chapitre 2. Génétique et génome bactérien

- La protéine DnaB, protéine à activité hélicase, se lie à chaque ébauche de fourche de réplication sur le brin matrice du brin discontinu pour progresser dans le sens 5'-3'. L'activité hélicase sépare l'ADN double brin en ADN simple brin.
Au fur et à mesure de la progression de chaque fourche de réplication, le désenroulement de l'ADN par hélicase introduit devant la fourche des supertours positifs qui sont annulés par les supertours négatifs introduits par l'ADN gyrase, une topoisomérase de type II.
- Au fur et à mesure que les régions d'ADN simple brin se forment, des tétramères de protéine SSB (Single Stand Binding protein, protéine fixant l'ADN simple brin) se lient aux simples brins pour prévenir leur réassociation.
- L'addition de la protéine DnaG à activité primase complète le complexe d'initiation. Hélicase et primase forment le primosome. Il y a 1 primosome par fourche de réplication. Chaque primosome synthétise, dans le sens 5'-3', 2 amorces, petites molécules d'ARN d'une trentaine de nucléotides de long, l'une sur le brin continu, l'autre sur le brin discontinu. Une fois les premières amorces synthétisées, le primosome se dissocie du brin matrice du brin continu mais reste associé au brin matrice du brin discontinu.

2) Elongation

L'ADN polymérase III se fixe à la fois sur le brin matrice du brin continu et sur le brin matrice du brin discontinu et ajoute par son activité polymérase un désoxynucléotide monophosphate (dNMP) à l'extrémité 3' de l'amorce d'ARN. Puis elle avance et ajoute à l'extrémité 3' de ce nucléotide le dNMP suivant. Les amorces d'ARN sont éliminées et remplacées par de l'ADN par l'ADN polymérase I. L'ensemble primosome, ADN poly III et gyrase forme le réplisome.

3) Terminaison

La réplication du chromosome circulaire d'*E. coli* se termine lorsque les 2 fourches se rejoignent en un site de terminaison diamétralement opposé à l'origine de réplication. Cette région comprend des séquences spécifiques d'arrêt de réplication, appelées Ter, sites de fixation de la protéine Tus. Les complexes Ter-Tus bloquent les fourches, mettant fin à la réplication.

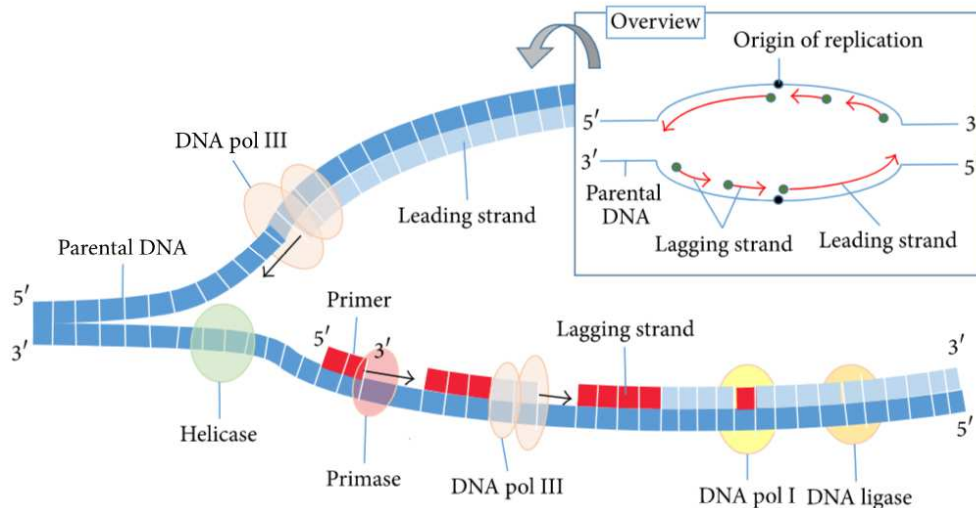


Figure 21. Réplication de l'ADN bactérien (Mohamad Zulkufli *et al.*, 2016).

3. Transcription

La synthèse de l'ARN dirigée par l'ADN est appelé transcription. Il y a trois sortes d'ARN dans la cellule bactérienne : l'ARN messager, l'ARN ribosomal et l'ARN de transfert. L'ARN ribosomale (ARNr) fait partie intégrante des ribosomes, l'ARN de transfert (ARNt) intervient aussi dans la synthèse des protéines et l'ARN messager (ARNm) transmet l'information codée de l'ADN aux ribosomes. La figure 22 représente la structure d'un gène bactérien et son produit ARNm.

Un seul brin du gène dirige la synthèse de l'ARNm au cours de la transcription. Ce brin est appelé brin transcrit (ou brin matrice), et le brin d'ADN complémentaire est désigné comme le brin sens car il a la même séquence nucléotidique que celle de l'ARNm.

L'ARNm est synthétisé de l'extrémité 5' vers l'extrémité 3'.

Chez les bactéries, c'est une ARN polymérase unique qui transcrit tous les types d'ARN. Cet enzyme et un facteur d'initiation σ (sigma) se lient à l'ADN au niveau du promoteur.

Le site de départ de la transcription (indiqué +1 dans la figure 22) représente le premier nucléotide dans l'ARNm synthétisé à partir du gène.

La séquence de tête comprend une région appelée la séquence de Shine-Dalgarno qui est importante dans l'initiation de la transcription. En aval de la séquence de tête, se trouve la partie la plus importante du gène, la région codante.

La région codante se termine par une séquence qui, lorsqu'elle est transcrite, est un codon stop. Ce dernier signale la fin de la protéine et arrête le ribosome pendant la traduction. Le

Chapitre 2. Génétique et génome bactérien

codon stop est immédiatement suivi par la séquence de queue, qui est transcrite mais non traduite. La séquence de queue contient des séquences qui préparent l'ARN polymérase à se détacher du brin matrice. En effet, juste au-delà de la séquence de queue se trouve le terminateur. Ce dernier est une séquence qui indique à l'ARN polymérase d'arrêter la transcription.

Le facteur de transcription sigma est crucial dans le processus d'initiation. En tant qu'élément de l'holoenzyme de l'ARN polymérase, il aide au positionnement de l'enzyme noyau sur le promoteur. Les promoteurs bactériens présentent plusieurs traits caractéristiques. Deux traits d'importance particulière sont une séquence de six bases (souvent TTGACA) située environ 35 bases avant (en amont) le point de départ de la transcription, et une séquence TATAAT, ou boîte de Pribnow, qui se situe habituellement 10 paires de bases environ, en amont du point de départ de transcription. Ces régions s'appellent respectivement -35 et -10.

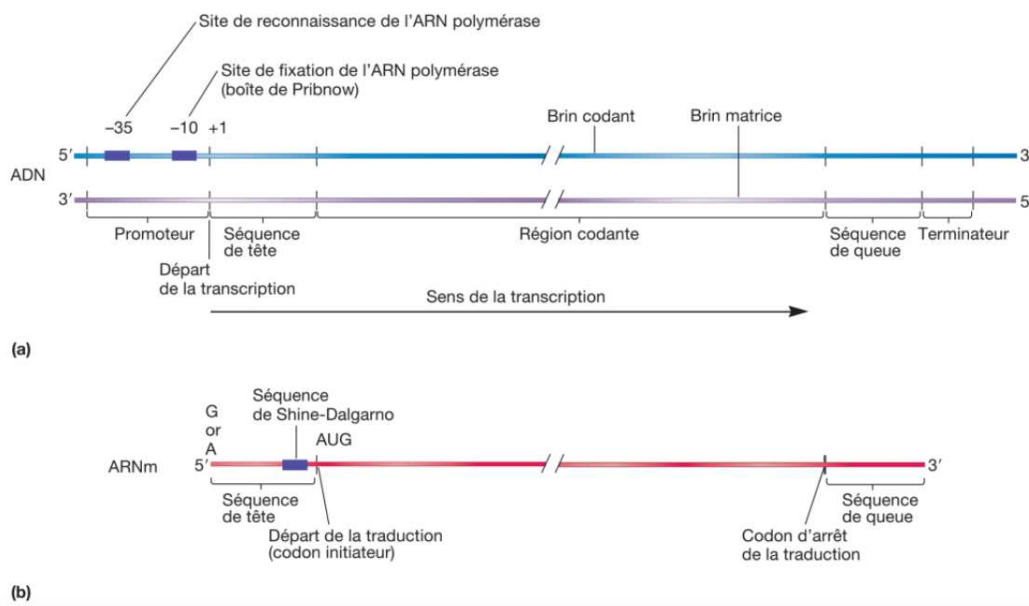


Figure 22. La structure d'un gène bactérien et son produit ARNm. (a) l'organisation d'un gène, (b) ARNm produit (Willey *et al.*, 2023).

Les étapes de la transcription

La transcription fait intervenir trois processus séparés : l'initiation, l'élongation et la terminaison qui ensemble sont souvent dénommées cycle de transcription (Figure 23).

a. Initiation

L'ARN polymérase et le facteur sigma forment ensemble l'holoenzyme de l'ARN polymérase. Une fois liée au promoteur, l'holoenzyme déroule l'ADN sur une vingtaine de bases autour du site de départ puis catalyse la réaction de formation de la première liaison phosphodiester entre le groupement 3'-hydroxyle du premier nucléotide mis en place et le groupement 5'-phosphate du suivant. Sans se déplacer sur l'ADN, il catalyse ensuite la réaction de formation de la liaison phosphodiester suivante, et ainsi de suite jusqu'à ce qu'une longueur d'environ 10 paires de bases soit atteinte. Le facteur sigma est libéré.

b. Elongation

Le départ du facteur sigma permet à l'ARN polymérase d'avancer sur le brin codant, ajoutant les nucléotides monophosphates (NMP) à l'extrémité 3'-OH de la chaîne d'ARN en cours de synthèse. La région d'ADN déroulée, sur une vingtaine de paires de base, est appelée bulle de transcription.

L'ARN en cours d'élongation et le brin matrice d'ADN forment un hétéroduplex sur une dizaine de paires de base. Au fur et à mesure de la progression de l'ARN polymérase, l'ARN nouvellement synthétisé se sépare du brin d'ADN tandis que la double hélice se forme.

c. Terminaison

- **La terminaison ρ -indépendante**

La transcription se termine lorsque l'ARN polymérase passe par une région d'arrêt (dite site de terminaison) qui comprend 2 séquences spécifiques, la seconde étant la répétition inversée de la première, suivies d'une série de paires de bases TA.

- La course de l'ARN polymérase est ralentie : d'une part parce que les 2 séquences inversées, riches en paires de bases GC, se dissocient moins facilement, et d'autre part parce qu'elles sont transcrites en 2 séquences complémentaires permettant la formation dans l'ARN d'une structure secondaire en boucle et tige ou épingle de cheveux, appelée terminateur ;

- La série de paires de bases TA est transcrite en une suite de U faiblement appariées avec les A du brin matrice (2 doubles liaisons hydrogène), ce qui facilite le détachement de l'ARN et la libération de l'ARN polymérase.

- **La terminaison ρ -dépendante**

La transcription se termine lorsqu'une protéine, le facteur ρ (rho), se lie, en arrière de l'ARN polymérase, à un site spécifique de l'ARN. Le facteur ρ se lie à l'ARN et déroule l'hétéroduplex ARN-ADN matrice dans la bulle de transcription, ce qui détache l'ARN et l'ARN polymérase de l'ADN.

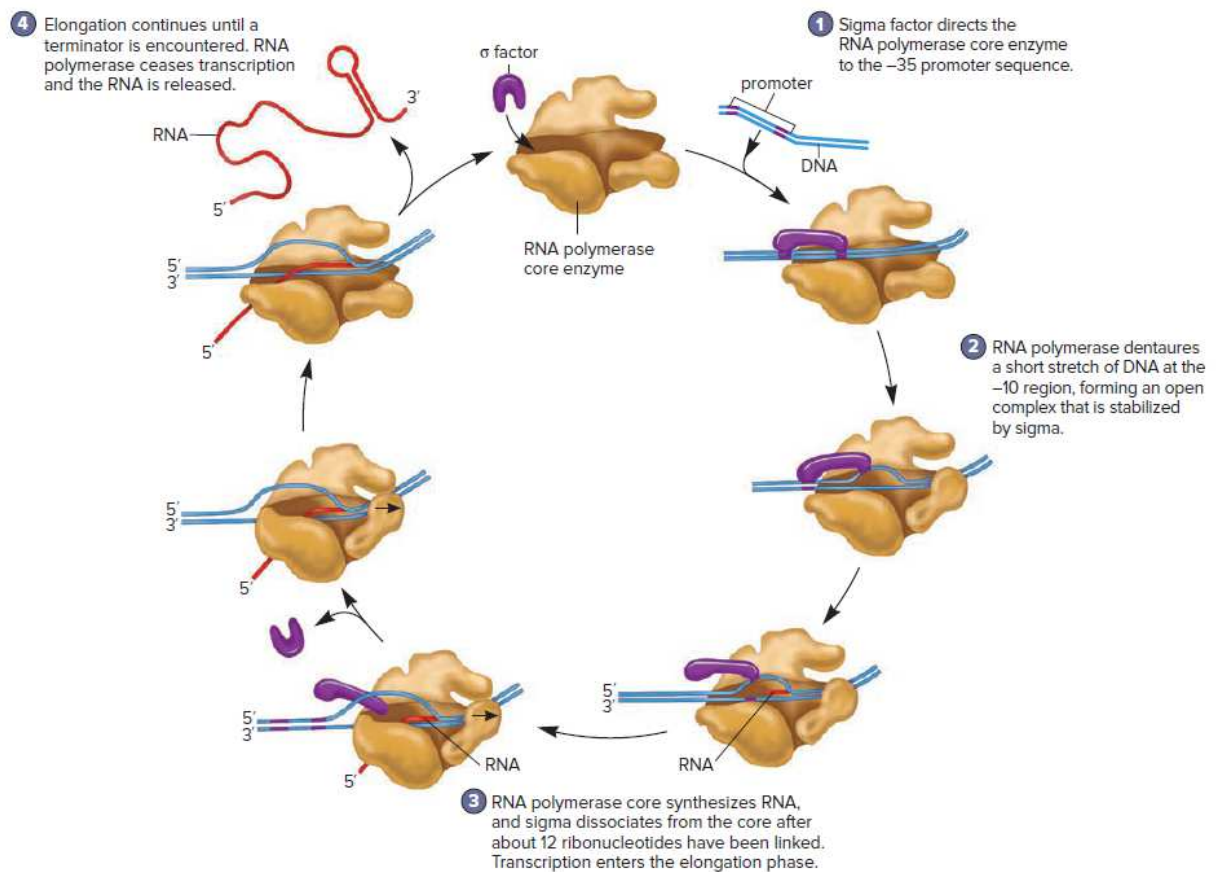


Figure 23. Cycle de la transcription bactérienne (Willey *et al.*, 2023).

4. Traduction

Un grand nombre de protéines sont impliquées dans la traduction. 20 aminoacyl-ARNt synthétases (aaRS) et méthionyl-ARNt formyltransférase (MTF) assemblent l' aminoacyl-ARNt, les substrats de la traduction. Trois facteurs d'initiation (IF1, IF2, IF3)

Chapitre 2. Génétique et génome bactérien

aident à préparer le ribosome pour la traduction d'un message génétique. Aidés par le facteur d'élongation EF-Ts, les facteurs d'élongation EF-Tu et EF-G dirigent la croissance d'une chaîne peptidique naissante, qui est catalysée par le ribosome. Lorsque la traduction d'une protéine est terminée, trois facteurs de terminaison (RF1, RF2, RF3) guident la libération de la protéine traduite du ribosome. Ensuite, l'action conjointe du facteur de recyclage du ribosome (RRF) et de l'EF-G peut diviser les sous-unités et laisser le ribosome dans un état dans lequel les facteurs d'initiation peuvent à nouveau le préparer pour la traduction du message suivant. Dans une voie alternative appelée "mode de balayage 70S", le ribosome 70S peut se réinitier sans se diviser en sous-unités.

Il existe trois principaux sites de liaison des ARNt sur le ribosome bactérien : le site A (site accepteur), le site P (site peptidyle) et le site E (site de sortie).

La traduction ribosomale d'un message génétique en une protéine peut être divisée en quatre phases : initiation, élongation, terminaison et recyclage (Figure 24).

a) Initiation

Les facteurs d'initiation IF1, IF2 et IF3, l'ARNt initiateur (fMet-ARNt^{fMet}) et l'ARNm se lient à la petite sous-unité ribosomale (30S). La grande sous-unité ribosomique se rejoint alors et les facteurs d'initiation se dissocient.

b) Elongation

Le facteur d'élongation EF-Tu ajoute un aminoacyl-ARNt au site ribosomal A. Si le codon d'ARNm exposé au site A et l'anticodon de l'ARNt correspondent, l'ARNt est logé dans le site A et le facteur EF-Tu se dissocie. Le ribosome facilite la formation de liaisons peptidiques, transférant l'acide aminé ou le peptide attaché au site P-ARNt à l'acide aminé attaché à l'ARNt du site A, prolongeant la chaîne peptidique naissante d'un acide aminé. Le facteur d'élongation EF-G favorise alors la translocation des deux molécules d'ARNt liées au ribosome du site A au site P et du site P au site E, respectivement. Simultanément, l'ARNm subit une translocation et EF-G se dissocie. EF-Tu peut maintenant ajouter le prochain ARNt au site A et l'ARNt du site E est éjecté. Dans le cas où un ribosome est bloqué après une translocation défectueuse, EF4 peut rétrotransloquer l'ARNt des sites P et E vers les sites A et P.

c) **Terminaison**

Si un codon stop est exposé au site A, un facteur de libération de classe I (RF1 ou RF2) libère la protéine traduite et est ensuite retiré du ribosome à l'aide de RF3, un facteur de libération de classe 2. Le ribosome peut maintenant entrer soit dans la phase de recyclage, soit dans le mode d'initiation du balayage 70S.

d) **Recyclage**

Par l'action combinée du facteur de recyclage du ribosome (RRF), EF-G et IF3, les sous-unités ribosomiques sont dissociées et l'ARNt et l'ARNm sont éliminés, préparant ainsi le ribosome pour une nouvelle initiation de liaison 30S.

e) **Initiation du balayage 70S**

Les ARNm bactériens sont souvent polycistroniques, codant pour plusieurs gènes à la suite. Après la terminaison, le ribosome peut scanner l'ARNm à la recherche d'un autre signal d'initiation à proximité du codon d'arrêt et se réinitier sans dissociation des sous-unités.

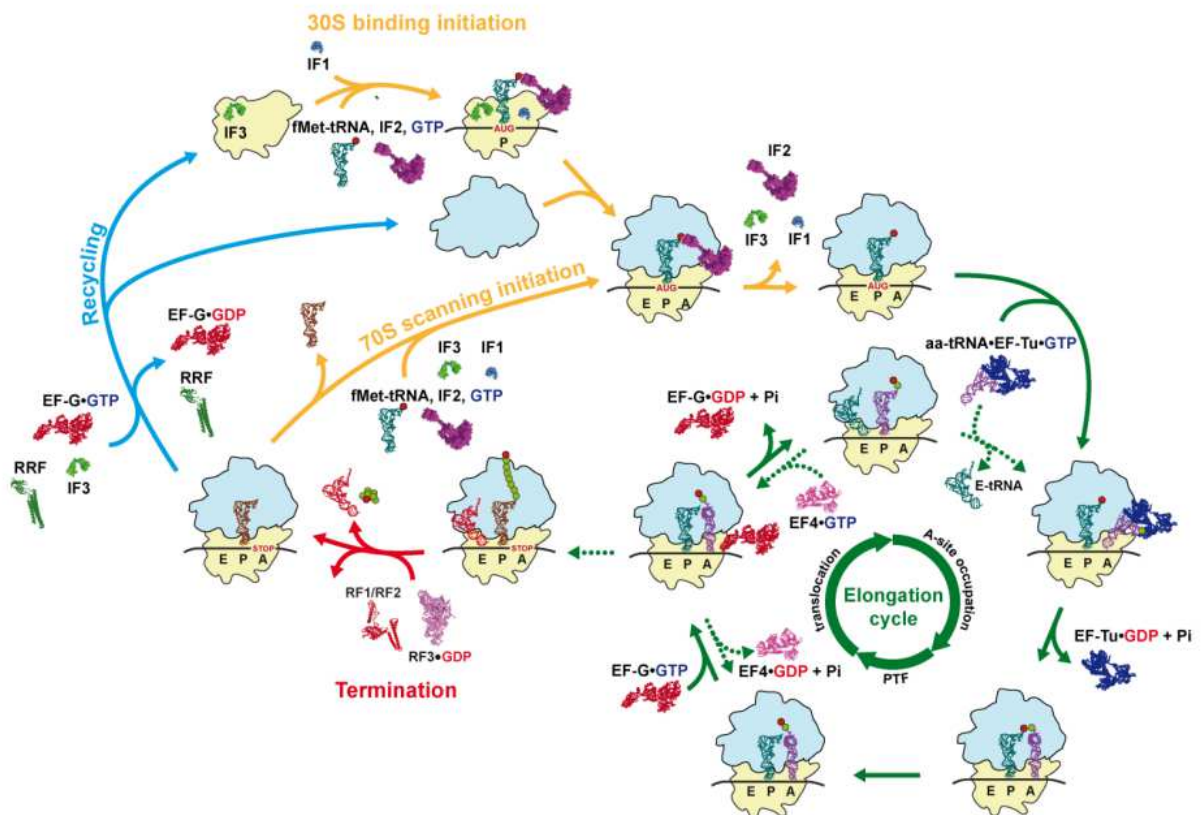


Figure 24. La traduction bactérienne (Achenbach, 2015).

5. Les plasmides

5.1. Définition

Les plasmides (Figure 25) sont des substances d'ADN extra-chromosomiques. Ce sont des réplicons, variant de moins de 5 à plus de plusieurs centaines de kpb. Les plasmides sont des molécules d'ADN circulaires et double brin qui codent pour des traits qui ne sont pas essentiels à la viabilité bactérienne. Ils sont capables de se répliquer indépendamment des chromosomes bactériens. Les plasmides peuvent également être intégrés aux chromosomes bactériens, ces derniers sont appelés épisomes. Les plasmides sont présents à la fois dans les bactéries à Gram positif et à Gram négatif.

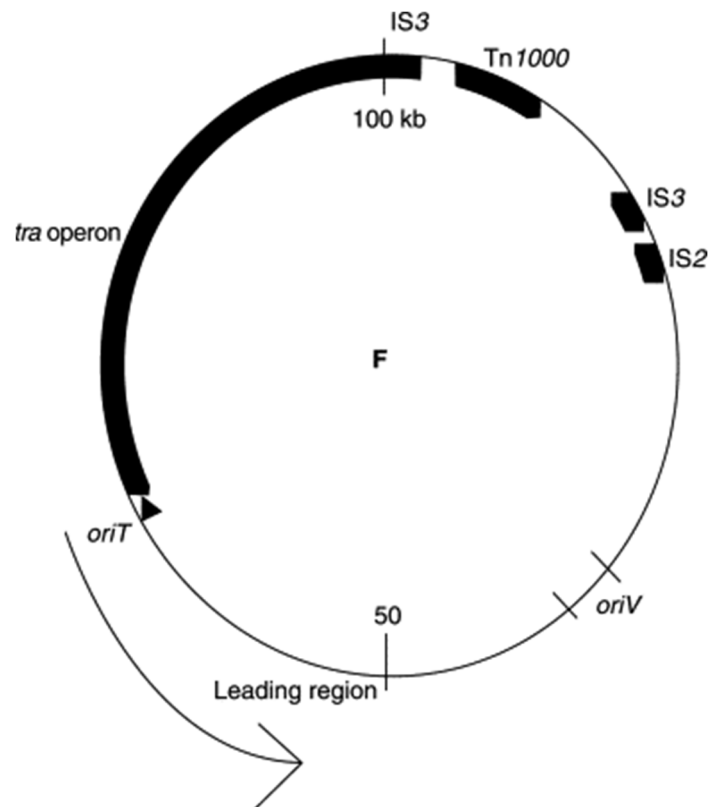


Figure 25. Structure du Facteur F. tra operon code pour les fonctions requises au transfert conjugatif ; IS2, IS3 et Tn 1000, des éléments transposables ; oriV, origine de réplication, la flèche représente la direction de transfert (Rosenberg & Hastings, 2001).

5.2. Types de plasmides

Les plasmides bactériens sont classés en fonction de deux critères : la transmissibilité et le nature.

5.2.1. Transmissibilité des plasmides

- **Plasmides transmissibles**

Ceux-ci sont volumineux et contiennent plus d'une dizaine de gènes responsables de la synthèse des pilus sexuels et des enzymes nécessaires à leur transfert. Habituellement, l'une des trois copies des plasmides est présente dans une cellule. Ces plasmides peuvent être transférés d'une cellule à une autre par un processus appelé conjugaison.

- **Plasmides non transmissibles**

Ceux-ci ne peuvent pas être transférés d'une cellule à l'autre car ils ne contiennent pas les gènes de transfert. Ils sont inférieurs à 7,5 kpb, sont généralement non conjugatifs et ont un nombre élevé de copies (10 à 60 par chromosome). Ils dépendent de leur hôte bactérien pour fournir certaines fonctions nécessaires à la réplication et sont répartis de manière aléatoire entre les cellules filles lors de la division.

5.2.2. Nature des facteurs

Selon la nature des facteurs, les plasmides sont des types suivants :

- **Le facteur F**

Le plasmide F également appelé facteur F, est un facteur de transfert qui contient l'information génétique indispensable au contrôle du processus d'accouplement de la bactérie lors de la conjugaison.

Le plasmide F d'*E. coli* est le prototype des plasmides de fertilité chez les bactéries à Gram négatif. Des souches d'*E. coli* avec un plasmide F extra-chromosomique sont appelés F+ et fonctionnent comme des donneurs, tandis que les souches dépourvues du plasmide F sont F- et se comportent comme des receveurs. Les fonctions de conjugaison du plasmide F sont déterminées par un cluster d'au moins 25 gènes de transfert (tra). Ces gènes déterminent (a) l'expression des pili, et (b) la synthèse et le transfert d'ADN pendant l'accouplement.

- **Le facteur R**

Les facteurs de résistance, également appelés facteurs R, sont des plasmides extra-chromosomiques. Ils sont circulaires avec ADN double brin. Ils sont responsables de la propagation de la multirésistance aux médicaments parmi les bactéries. Ils portent les gènes d'une variété d'enzymes qui peuvent détruire les antibiotiques et modifier le système de transport membranaire.

Le facteur R se compose de deux éléments : le facteur de transfert de résistance (RTF) et le déterminant de la résistance (r). Le RTF est responsable du transfert de conjugaison, tandis que chaque déterminant r porte une résistance à l'un des nombreux antibiotiques.

Les facteurs R sont présents dans deux tailles : grands plasmides (poids moléculaire de 60 millions) et petits plasmides (poids moléculaire de 10 millions). Les grands plasmides sont des facteurs R conjugatifs qui contiennent de l'ADN supplémentaire pour coder le processus de conjugaison. Les petits plasmides ne contiennent que les gènes r non conjugatifs.

En plus de la résistance aux antibiotiques, le facteur R peut également porter des gènes de résistance aux ions métalliques et à certains bactériophages, par exemple les endonucléases de restriction qui dégradent l'ADN des bactériophages infectants.

- **Le facteur Col**

Le facteur Col est un plasmide qui ressemble au facteur F en favorisant la conjugaison, conduisant à l'auto-transfert, et aussi parfois au transfert de segments de chromosomes. Le facteur Col code pour la production de colicines qui sont des substances de type antibiotique qui sont spécifiquement et sélectivement mortelles pour d'autres bactéries entériques.

La diphthéricine et la pyocyanine produites par *C. diphtheriae* et *Pseudomonas pyocyanea*, respectivement, sont des substances similaires aux colicines.

6. Variations génétiques chez les bactéries

Les modifications du patrimoine génétique des bactéries ont une grande importance en bactériologie médicale, car elles peuvent entraîner des modifications de leur pouvoir pathogène ou de leur sensibilité aux antibiotiques. Ces modifications du génome peuvent relever de plusieurs mécanismes.

6.1. Mutations

Le mécanisme le plus souvent en cause est la substitution d'un nucléotide par un autre, au moment de la réplication de l'ADN. Des mutations peuvent aussi être liées à des délétions ou bien à l'insertion dans un gène d'un ou plusieurs nucléotides supplémentaires (Figure 26). La fréquence des mutations ayant une traduction phénotypique est de l'ordre de 10^6 à 10^7 pour un caractère donné. La probabilité de voir survenir simultanément des mutations intéressant deux gènes différents est égale au produit des probabilités de mutation pour chacun des gènes, c'est-à-dire qu'elle sera de l'ordre de 10^{12} à 10^{14} . Cette notion explique l'intérêt des associations d'antibiotiques lorsque la résistance aux antibiotiques est due à des mutations. Les modifications du patrimoine génétique engendrées par les mutations sont transmises à la descendance (transmission verticale). Certaines mutations sont réversibles (à faible fréquence).

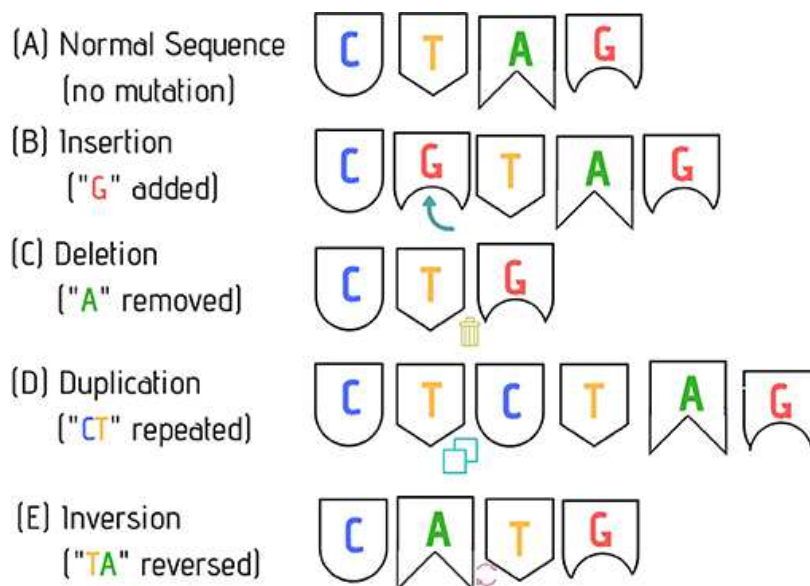


Figure 26. Types de mutations (Slote *et al.*, 2019).

6.2. Transposition

La présence d'éléments génétiques transposables est très fréquente chez les bactéries. Les éléments transposables sont des séquences d'ADN de longueur variable, flanquées par des séquences répétées inversées (IR) (Figure 27). L'appariement de ces séquences inversées leur permet d'être excisées. Une fois excisé l'élément transposable peut être réinséré en un site variable du chromosome bactérien (ou d'un plasmide) sans qu'une homologie de séquence soit nécessaire. Les éléments transposables les plus simples ne contiennent que le

gène codant une transposase assurant le phénomène de transposition. On les désigne sous le nom d'éléments IS (Insertion sequences). D'autres éléments, appelés transposons, contiennent des gènes supplémentaires (Figure 27). Ces gènes sont souvent des gènes de résistance aux antibiotiques.

La transposition permet donc des réarrangements génomiques. Certains transposons ont des sites d'insertion préférentiels, d'autres peuvent s'insérer pratiquement n'importe où. Il arrive souvent que le transposon se duplique au moment de la transposition, de sorte qu'une copie demeure au site initial et que l'autre s'insère en un autre point. Il en résulte une duplication des gènes contenus dans le transposon. Certains transposons, dit conjugatifs, ont la capacité de passer d'une bactérie à l'autre.

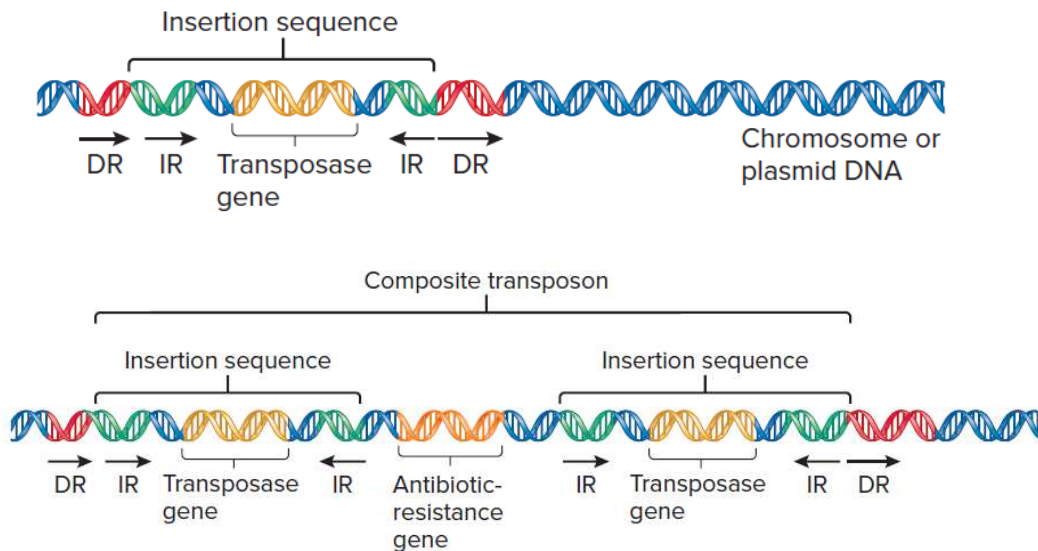


Figure 27. Éléments transposables chez les bactéries (Willey *et al.*, 2023).

6.3. Transfert de matériel génétique

Du matériel génétique peut parfois être transféré d'une bactérie à une autre (transmission horizontale). Ce transfert peut s'opérer par trois mécanismes différents : transformation, transduction et conjugaison (Figure 28).

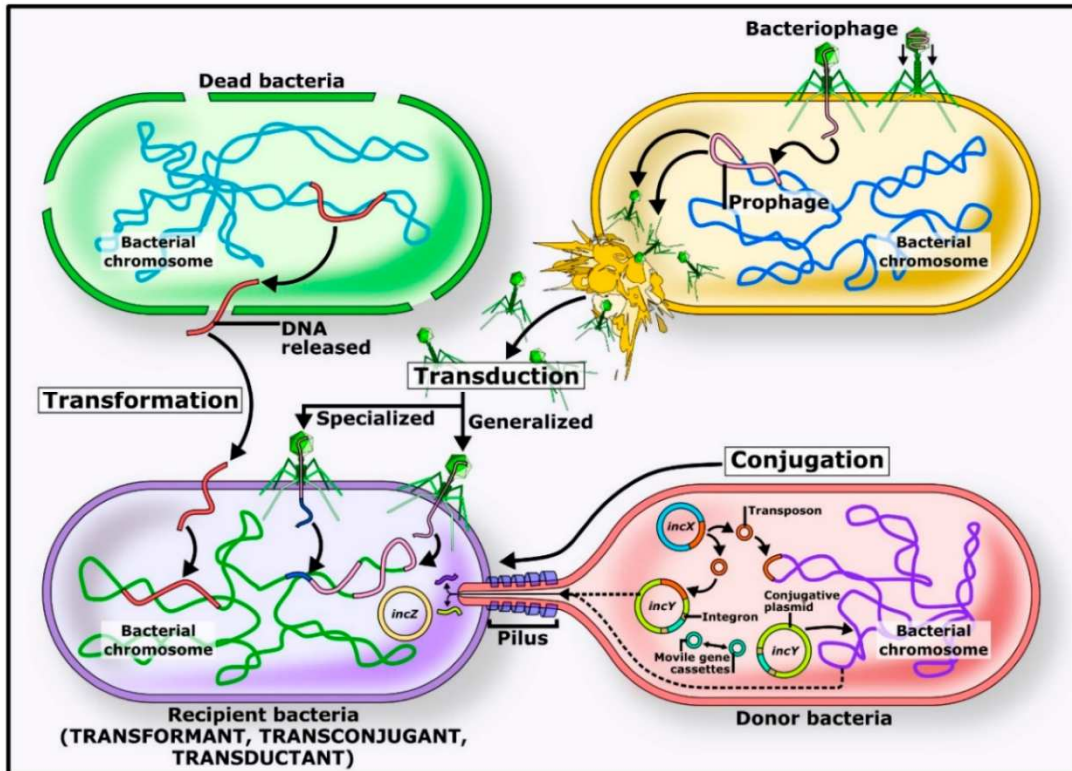


Figure 28. Mécanismes impliqués dans le transfert horizontal de gènes (Bello-López *et al.*, 2019).

6.3.1. Transformation

Des fragments d'ADN bactérien (pouvant être libérés lors de la lyse bactérienne) peuvent pénétrer dans d'autres bactéries et s'intègre par recombinaison dans leur ADN. Ce processus ne s'observe que dans certaines espèces bactériennes, appartenant notamment aux genres *Streptococcus*, *Neisseria*, *Haemophilus*. Il faut en outre que la bactérie recevant le fragment d'ADN soit dans un état particulier, dit de compétence. L'échange de matériel génétique par transformation ne s'effectue qu'entre bactéries de même espèce ou entre espèces apparentées, car des homologues de séquences sont nécessaires au processus de recombinaison.

6.3.2. Transduction

La transduction est un mécanisme dans lequel le transfert d'ADN est médié par la répllication indépendante de bactériophages, des virus bactériens qui peuvent emballer des segments d'ADN hôte dans leur capsid et l'injecter dans un nouvel hôte lorsqu'un stimulus environnemental déclenche la lyse cellulaire. Lorsque cela se produit, le nouveau matériel

Chapitre 2. Génétique et génome bactérien

génétiq ue injecté dans la cellule infectée par le virus peut être recombinié avec l'ADN chromosomique, générant soit un cycle lytique, soit un cycle lysogénique. Les bactériophages peuvent faciliter le transfert d'autres éléments génétiques mobiles au sein de leurs génomes, tels que la pathogénicité ou les îlots génomiques, et les transposons d'autres espèces bactériennes, en raison de leur topologie génétique, avec l'action d'enzymes spécialisées. Ce type d'événements fait de la recombinaison un événement normal qui peut contribuer à la structure en mosaïque des phages et à la polyvalence de leur contenu génomique.

6.3.3. Conjugaison

La conjugaison est l'une des voies les plus actives de transfert de gènes, et elle est responsable de la propagation de différents gènes de résistance aux antibiotiques dans la famille des Enterobacteriaceae, les plasmides conjugatifs étant les éléments génétiques mobiles les plus étudiés.

Contrairement à la transformation et à la transduction, la conjugaison nécessite un contact direct cellule-cellule, avec l'interaction d'une structure hautement spécialisée appelée pilus. Cette interaction cellule-cellule se traduit par le transfert unidirectionnel de matériel génétique (de la cellule donneuse à la cellule receveuse). Ce transfert s'effectue avec la formation d'un pont ou pore conjugatif qui permet la communication entre le cytoplasme cellulaire des deux cellules. Une fois que la cellule réceptrice a acquis le nouveau matériel génétique, elle acquiert également les caractéristiques génétiques et phénotypiques (codées dans le plasmide). Si le plasmide porte des structures, telles que des transposons, des intégrons ou des séquences d'insertion qui contiennent une résistance antimicrobienne codée, la situation devient plus complexe en raison de la résistance acquise à plusieurs médicaments dans ces sous-structures.

Chapitre 3. Agents anti-infectieux et mécanismes de résistance

Chapitre 3. Agents anti-infectieux et mécanismes de résistance

1. Les antibiotiques

1.1. Définition

Les antibiotiques sont des molécules naturelles (produites par des bactéries et des champignons), synthétiques ou semi-synthétiques capables d'inhiber la croissance (bactériostatique, fongistatique) ou de tuer les bactéries et les champignons (bactéricide, fongicide).

1.2. Spectre d'activité

Selon leur structure, leur cible d'action et leurs propriétés pharmacocinétiques, les antibiotiques sont actifs sur les bactéries à Gram positif ou à Gram négatif (spectre étroit) ou sur les deux à la fois (spectre large).

1.3. Classification

Il existe plusieurs types de classification.

1.3.1. Selon leur effet sur la croissance et la survie des bactéries

Les antibiotiques sont classés en deux groupes ; bactériostatique et bactéricide (Tableau 1).

- Antibiotique bactéricide ; ils tuent les cellules bactériennes à une concentration définie et pratiquement réalisable.
- Antibiotiques bactériostatiques ; inhibent la croissance des bactéries mais ne tue pas les cellules bactériennes à une concentration définie et pratiquement réalisable.

Les antibiotiques bactériostatiques peuvent également tuer les cellules bactériennes s'ils sont utilisés à une concentration élevée. De même, les antibiotiques bactéricides peuvent également se comporter comme bactériostatiques si la concentration utilisée est trop faible.

Chapitre 3. Agents anti-infectieux et mécanismes de résistance

Tableau 1. Antibiotiques bactériostatiques et bactéricides (Nemeth *et al.*, 2015; Patil & Patel, 2021).

Classes d'antibiotiques à action	
Bactériostatique	Bactéricide
Macrolides	B lactames
Sulfamides	Combinaisons de Beta-lactamases et inhibiteurs de beta-lactamases
Tétracyclines	Aminoglycosides
Lincosamides	Nitroimidazoles
Glycylcyclines	Fluoroquinolones
Oxazolidinones	Glycopeptides
Streptogramines	Lipopeptides
Acide fusidique	Nitrofuranes
	Polymixines
	Epoxide
	Pleuromutiline

1.3.2. Selon la couverture microbienne

Ceux qui agissent contre les *S. aureus* résistants à la méticilline (SARM), contre les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV), contre les mycobactéries (qui causent la lèpre et la tuberculose), contre les *Pseudomonas aeruginosa*, etc. Un inconvénient de ce type de classification est que de nombreux antibiotiques sont efficaces contre plusieurs espèces microbiennes.

1.3.3. Selon la structure

Les antibiotiques sont regroupés par famille en fonction de leur similitude de structure chimique, qui se traduit par plusieurs groupes : les β -lactamines (comprenant les sous-classes des carbapénèmes, des céphalosporines, des monobactames et des pénicillines), les aminoglycosides, les macrolides, les oxazolidinones, les polypeptides, les quinolones, les rifamycines, les sulfamides, les streptogramines et tétracyclines et, des classes séparées : chloramphénicol, clindamycine, daptomycine, fosfomycine, léfamuline, métronidazole, mupirocine, nitrofurantoïne et tigécycline. Les principales structures chimiques des antibiotiques sont représentées dans le tableau 2 et la figure 29.

Chapitre 3. Agents anti-infectieux et mécanismes de résistance

Tableau 2. Principales structures chimiques des antibiotiques (Demoré *et al.*, 2018).

Famille/classe	Structure
β-lactames	Cycle bêta-lactame à quatre noyaux
Pénicillines ("pénames")	Le cycle bêta-lactame est relié à un cycle thiazolidine à cinq chaînons
Céphalosporines ("céphèmes")	Le cycle bêta-lactame est relié à un cycle dihydrothiazine à six chaînons
Carbapénèmes	Le cycle bêta-lactame est relié à un cycle carboxylique à cinq chaînons
Monobactames	Une structure β -lactame monocyclique, et le groupe sulfo latéral est lié à un atome d'azote
Macrolides	Cycle lactone macrocyclique de 12 à 16 membres décoré de sucres aminés (cladinose, désosamine)
Tetracyclines	Quatre anneaux réunis dans un système hydronaphtacène
Glycopeptides	Heptapeptide cyclique sur lequel viennent se greffer des sucres (mannose et glucosamine dans la teicoplanine ; glucose et vancosamine dans la vancomycine)
Fluoroquinolones	Quinolones (acide 3-quinoléine carboxylique avec pipérazine) contenant un substituant fluor
Aminoglycosides	Série d'aminocyclitols à liaison glycosidique (aglycone) - streptamine, 2-désoxystreptamine ou streptidine - et de sucres aminés tels que la D-glucosamine et la kanosamine (aglycone)

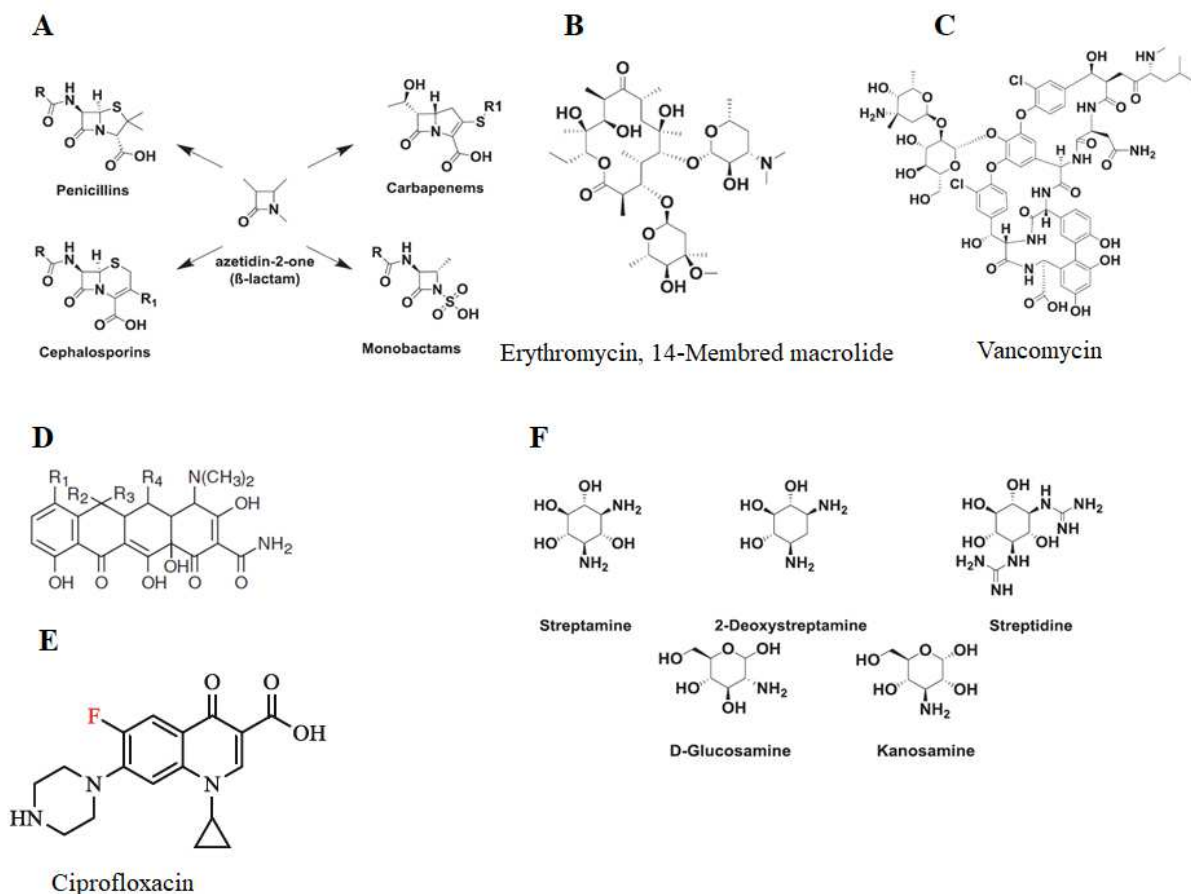


Figure 29. Principales structures chimiques des antibiotiques. A, β-lactamines ; B, Macrolides ; C, Tétracyclines ; D, glycopeptides ; E, Fluoroquinolones ; F, Aminoglycosides (Demoré *et al.*, 2018).

1.3.4. Selon la cible dans la cellule microbienne

Une autre méthode de classification est selon la cible de l'antibiotique dans la cellule microbienne. En conséquence, il existe six grandes classes d'antibiotiques : (1) ceux qui inhibent la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne, (2) ceux qui perturbent la membrane cellulaire, (3) ceux qui inhibent la synthèse des métabolites importants, (4) ceux qui inhibent la synthèse de l'ADN (réplication), (5) ceux qui inhibent la synthèse de l'ARN (transcription) et (6) ceux qui inhibent la synthèse des protéines (traduction). Les six cibles de la cellule qui sont affectées par les six classes d'antibiotiques sont présentées ci-dessous à la Figure 30.

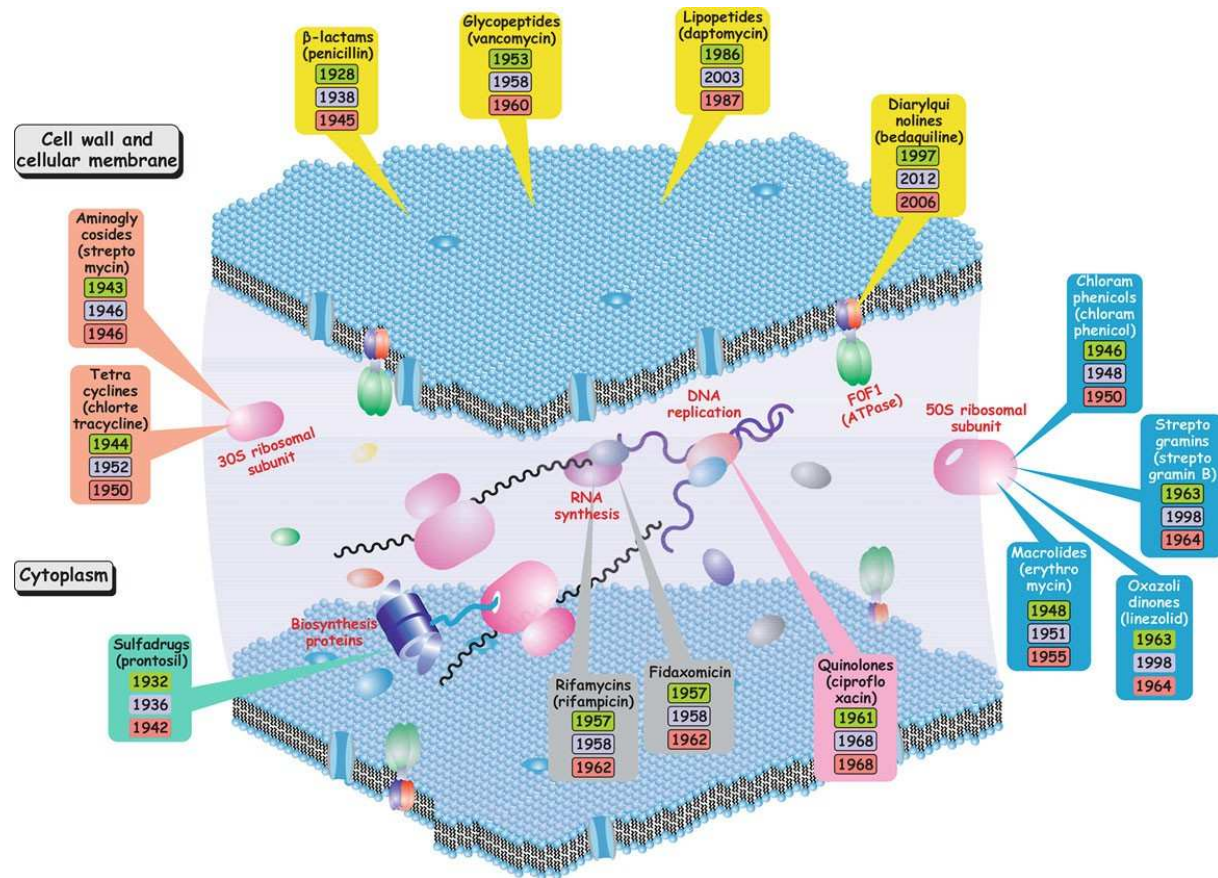


Figure 30. Différentes cibles des antibiotiques et chronologie des résistances. Les petits encadrés indiquent : (i) le haut est l'année de découverte, (ii) le milieu est l'année d'introduction sur le marché, et (iii) le bas est l'année de la première résistance observée. Les couleurs des grands encadres correspondant à la cible finale : protéines biosynthétiques (vert clair) ; membrane, paroi cellulaire ou protéine membranaire (jaune clair); unité ribosomique 50S (bleu); synthèse d'ADN (rose) et synthèse d'ARN (gris) (Barreiro & Barredo, 2021).

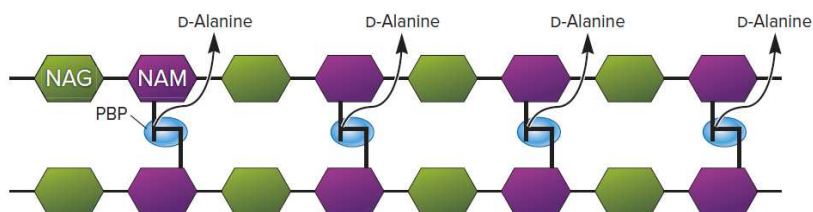
1.4. Antibiotiques qui inhibent la synthèse de la paroi cellulaire

1.4.1. Les β -lactamines

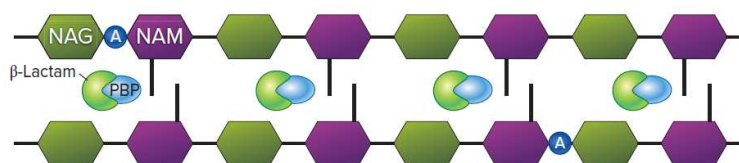
1.4.1.1. Les pénicillines

La plupart des pénicillines sont des dérivés de l'acide 6-aminopénicillanique et diffèrent les unes des autres par la chaîne latérale attachée au groupe amine.

Lorsque des unités de peptidoglycane sont ajoutées à une paroi cellulaire en croissance, la chaîne latérale peptidique d'une sous-unité de peptidoglycane doit être liée à la chaîne latérale peptidique d'une autre sous-unité dans un processus appelé transpeptidation (Figure 31.a). La structure des pénicillines ressemble aux deux acides aminés à l'extrémité de la chaîne latérale, appelée D-alanyl-D-alanine terminale. Cette similitude structurelle bloque la transpeptidase qui forme les liaisons croisées du peptidoglycane car l'enzyme se lie à la pénicilline au lieu de son véritable substrat (Figure 31.b). Ces transpeptidases sont souvent appelées protéines de liaison à la pénicilline (PBP : Protein Binding Penicillin). Parce que la formation de la paroi cellulaire est bloquée, une lyse osmotique se produit. Les pénicillines détruisent également les bactéries en activant leurs propres enzymes autolytiques. Ces enzymes décomposent normalement le peptidoglycane sur les sites de synthèse de la nouvelle paroi cellulaire. Ainsi, les pénicillines n'agissent que sur les bactéries en croissance.



(a) Sans médicament, les PBP.



(b) en présence de β -lactamines.

Figure 31. Action des β -lactamines. N-acétylglucosamine (NAG) ; Acide N-acétylmuramique (NAM) Protéine de liaison à la pénicilline (PBP) (Willey *et al.*, 2023).

Chapitre 3. Agents anti-infectieux et mécanismes de résistance

De nombreuses bactéries résistantes à la pénicilline produisent des enzymes pénicillinase qui inactivent l'antibiotique en hydrolysant une liaison dans le cycle β -lactame. Les pénicillinases font donc partie de la famille des enzymes β -lactamases.

Les pénicillines diffèrent les unes des autres de plusieurs manières. Les deux pénicillines naturelles, la pénicilline G et la pénicilline V, sont des médicaments à spectre étroit, efficaces contre de nombreux pathogènes à Gram positif. La pénicilline G doit être administrée par voie parentérale car elle est détruite par l'acide gastrique. La pénicilline V peut être administrée par voie orale car elle est plus résistante à l'acide gastrique.

Parmi les premières pénicillines semi-synthétiques figuraient les médicaments anti-staphylococciques nafcilline, oxacilline, dicloxacilline et méticilline. Alors que les pénicillines anti-staphylococciques conservent le spectre Gram positif étroit du composé parent, les aminopénicillines telles que l'ampicilline et l'amoxicilline ont une couverture plus large qui comprend de nombreux Gram négatives. La carbénicilline, une autre pénicilline semi-synthétique, a été développée pour cibler des bactéries à Gram négatif spécifiques, telles que *P. aeruginosa*. Les pénicillines à spectre étendu, notamment la pipéracilline, ont un spectre très large.

1.4.1.2. Céphalosporines

Les céphalosporines sont une famille d'antibiotiques initialement isolés en 1948 à partir du champignon *Cephalosporium*. Les céphalosporines inhibent également la réaction de transpeptidation lors de la synthèse des peptidoglycanes. Les céphalosporines de la génération précédente ont une meilleure couverture Gram positif que les générations ultérieures, qui sont plus efficaces contre un plus large éventail de Gram négatives.

1.4.1.3. Inhibiteurs de β -Lactamases

La méthode la plus efficace dont disposent les bactéries pour résister aux β -lactamines est la sécrétion de l'enzyme β -lactamase soit vers l'extérieur par des bactéries à Gram positif, soit dans l'espace périplasmique par des bactéries à Gram négatif. Afin de pallier le problème de la résistance, les scientifiques ont développé de nouveaux antibiotiques qui ne peuvent pas être dégradés par les β -lactamases.

Un exemple d'un tel antibiotique est la méticilline, qui est résistante à la dégradation par la β -lactamase. Cette propriété fait de l'antibiotique méticilline un antibiotique très efficace.

Chapitre 3. Agents anti-infectieux et mécanismes de résistance

Une autre stratégie que les scientifiques entreprennent pour la conception rationnelle de médicaments consiste à fabriquer des composés capables d'inhiber ou d'inactiver de manière permanente les enzymes qui détruisent les antibiotiques. Ces composés sont utilisés avec les antibiotiques afin d'empêcher la destruction de l'antibiotique par l'enzyme β -lactamase. Il existe trois inhibiteurs de la β -lactamase qui ont connu un succès clinique : l'acide clavulanique, le sulbactam et le tazobactam. Le premier est un éther lactame d'énol tandis que les deux derniers sont tous deux des dérivés sulfonylés du β -lactame.

L'acide clavulanique est un inhibiteur de β -lactamase produit par *Streptomyces clavuligerus*. Ce n'est pas un antibiotique, sa fonction principale est de contrecarrer l'effet des β -lactamases.

Certaines combinaisons populaires et réussies sont : Augmentin (contient de la pénicilline et de l'acide clavulanique), Timentin (contient de la ticarcilline et de l'acide clavulanique), Zosyn (contient de la pipéracilline et du tazobactam), Unasyn (contient de l'ampicilline et du sulbactam).

1.4.1.4. Carbapénèmes et monobactame

Les carbapénèmes et le monobactame, ont été développées au milieu des années 1980. Il existe quatre membres de la famille des carbapénèmes : l'imipénème, l'ertapénème, le méropénème et le doripénème ; mais un seul monobactame, l'aztréonam. Alors que les carbapénèmes sont efficaces contre un large spectre de bactéries, y compris de nombreuses bactéries anaérobies et anaérobies facultatives, le méropénème n'est actif que contre les bactéries à Gram négatif. Ces médicaments ne peuvent pas être pris par voie orale et sont utilisés pour traiter des infections complexes impliquant des bactéries résistantes aux antibiotiques. Les bactéries à Gram négatif produisent des enzymes β -lactamases appelées carbapénémases.

1.4.2. Vancomycine

La vancomycine est produite par la bactérie *Streptomyces orientalis*. Il se lie spécifiquement à la séquence terminale D-alanyl-D-alanine sur la partie pentapeptidique du peptidoglycane et bloque l'activité de la transpeptidase, mais elle se lie au substrat de l'enzyme plutôt qu'à l'enzyme elle-même.

Chapitre 3. Agents anti-infectieux et mécanismes de résistance

La vancomycine n'est bactéricide que pour les bactéries à Gram positif car elle ne peut pas pénétrer la membrane externe Gram négative. Les membres du genre *Staphylococcus* et certaines espèces des genres *Bacillus* (intoxication alimentaire), *Streptococcus* (angine streptococcique), *Enterococcus* (infections des voies urinaires), *Clostridium* et *Clostridioides* (gangrène et diarrhée débilante, respectivement) sont sensibles. Il est généralement administré par voie intraveineuse, mais il est pris par voie orale pour les infections à *Clostridioides difficile*. C'est un médicament important dans le traitement des infections staphylococciques et entérococciques résistantes aux antibiotiques. La résistance à la vancomycine constitue une grave menace pour la santé publique ; la vancomycine fait partie des médicaments de dernier recours en cas de *S. aureus* résistant aux antibiotiques.

1.5. Antibiotiques qui inhibent la synthèse des protéines

Ce groupe comprend le groupe MLS (macrolides, lincosamides, streptogramines), les aminoglycosides, les tétracyclines, le chloramphénicol, les oxazolidinones, les pleuromutilines, les mupirocines et les inhibiteurs de peptide déformylase.

1.5.1. Le groupe MLS

Les macrolides ainsi que les lincosamides et les streptogramines se lient à l'ARNr 23S de la sous-unité 50S des ribosomes bactériens. Ils empêchent ainsi le transfert du complexe peptidyl-ARNt du site P vers le site A, ce qui conduit à une inhibition de l'élongation de la chaîne peptidique.

Les macrolides sont des antibiotiques à spectre relativement large efficaces contre les bactéries à Gram positif, les mycoplasmes et certaines bactéries à Gram négatif. Ils sont utilisés chez les patients allergiques aux pénicillines et dans le traitement de la coqueluche, de la diphtérie, de la diarrhée causée par *Campylobacter* et de la pneumonie due aux infections à *Legionella* ou *Mycoplasma*. L'azithromycine a dépassé l'érythromycine, macrolide plus ancienne, en grande partie parce qu'elle a moins d'effets secondaires. Il est particulièrement efficace contre de nombreuses bactéries, dont la *C. trachomatis* sexuellement transmissible.

Chapitre 3. Agents anti-infectieux et mécanismes de résistance

Les lincosamides sont produits par le genre *Streptomyces*. Ils ont un large spectre d'activité contre les bactéries anaérobies et de nombreux cocci à Gram positif sont inhibés. Les lincosamides sont utilisés avec parcimonie, car ils peuvent favoriser la prolifération de *C. difficile*, la cause d'une infection diarrhéique pouvant mettre la vie en danger. La clindamycine est utilisée pour traiter les infections dentaires et certaines infections staphylococciques et streptococciques.

1.5.2. Aminoglycosides

Les aminoglycosides sont principalement produits par le genre *Streptomyces*. Plus des deux tiers des antibiotiques naturels cliniquement utiles, notamment la spectinomycine, la streptomycine, la néomycine, la tétracycline, le chloramphénicol sont produits par ce genre. Ils inhibent la synthèse des protéines en se liant à la sous-unité 30S du ribosome bactérien et sont généralement utilisés pour traiter certaines infections causées par des bactéries à Gram négatif. Cependant, comme ils peuvent être très toxiques, ils sont utilisés avec parcimonie.

1.5.3. Tétracyclines

Toutes les tétracyclines ont le même mécanisme d'action. Ils inhibent la synthèse des protéines en se liant à la sous-unité 30S du ribosome. Semblables aux aminoglycosides, les tétracyclines inhibent la liaison de l'ARNt amino-acyle au site A du ribosome. Les tétracyclines sont des antibiotiques à large spectre actifs contre la plupart des bactéries, y compris les pathogènes intracellulaires rickettsies, chlamydiae et mycoplasmes.

1.5.4. Oxazolidinones

Un nouvel agent introduit comme antibiotique au cours des 20 dernières années est l'oxazolidinone linézolide, qui a été découvert dans les années 1990 et approuvé pour une utilisation clinique en 2000. Il est principalement utilisé contre les bactéries à Gram positif. Il peut pénétrer dans le liquide céphalo-rachidien et est donc efficace contre l'infection à SARM du LCR.

Le linézolide fonctionne en se liant à l'ARNr 23S de la sous-unité 50S du ribosome et en empêchant l'initiation de la synthèse des protéines.

1.6. Antibiotiques qui inhibent la synthèse des acides nucléiques

1.6.1. Quinolones

Leurs cibles sont les topoisomérases de type II : ADN-gyrase et topoisomérase IV. Ils inhibent la transcription et la réplication de l'ADN en formant un complexe inséparable ADN-enzyme-quinolone, entraînant la mort rapide de la bactérie.

1.6.2. Nitroimidazoles : des antibiotiques qui coupent l'ADN

Le métronidazole agit contre les micro-organismes anaérobies ou microaérophiles, y compris les bactéries et les parasites. Le mécanisme d'action de métronidazole est différent de celui de la plupart des autres antibiotiques car il agit en dégradant l'ADN par une réaction chimique qui n'est pas catalysée par une enzyme. Le clivage de l'ADN ne peut avoir lieu que lorsque le médicament est d'abord réduit par une réaction qui ne peut avoir lieu que chez les bactéries anaérobies ou les protozoaires. Le mécanisme d'action réel n'a pas encore été complètement élucidé mais comprend l'inhibition de la synthèse de l'ADN et des dommages à l'ADN par oxydation, provoquant des cassures simple brin et double brin qui conduisent à la dégradation de l'ADN et à la mort cellulaire.

1.6.3. Rifamycines

Les rifampicines bloquent l'initiation de la transcription de l'ADN en se liant de manière covalente à la sous-unité β de l'ARN polymérase bactérienne. Elles inhibent la synthèse d'ARN en bloquant l'élongation de l'ARN lorsque le transcrit atteint une longueur de 2 à 3 nucléotides.

Les rifamycines ont été isolées pour la première fois en 1957 à partir de la bactérie du sol, *Amycolatopsis rifamycinica*. Les rifamycines inhibent à la fois les bactéries à Gram négatif et à Gram positif, y compris les bactéries intracellulaires obligatoires. C'est pour cette raison que la rifampicine est efficace dans le traitement des maladies mycobactériennes, telles que la tuberculose et la lèpre.

1.7. Antimétabolites : antibiotiques qui inhibent la synthèse des nucléotides

Un antimétabolite est un composé qui ressemble à un certain métabolite et interfère ainsi avec le métabolisme normal impliquant ce métabolite.

- **Sulfamides**

Ce groupe fonctionne en inhibant la biosynthèse de l'acide folique chez les bactéries. La structure des sulfonamides, ou sulfamides, ressemble à celle de l'acide para-amino-benzoïque (PABA), qui est un précurseur et fait partie intégrante de la structure de l'acide folique. Par inhibition de l'enzyme dihydroptéroate synthase (DHPS), ils inhibent la synthèse de l'acide folique qui participe à la synthèse du nucléotide dTMP, un composant essentiel de l'ADN.

- **Antimétabolites non sulfamides de l'acide folique**

Outre les sulfamides, d'autres analogues du PABA ont également été utilisés comme antibiotiques. Deux de ces antibiotiques sont le diaminodiphénylsulfone (Dapsone) pour la lèpre et l'acide para-amino-salicylique (PAS) pour guérir la tuberculose.

2. Résistance bactérienne

2.1. Définition

La résistance bactérienne est la faculté que possède une bactérie à pouvoir croître en présence d'un antibiotique.

2.2. Classification de la résistance aux antibiotiques

La résistance aux antibiotiques chez les bactéries peut être de deux types : intrinsèque et acquise.

2.2.1. Résistance intrinsèque

La résistance intrinsèque fait partie du patrimoine génétique. Elle est le plus souvent due à un manque d'affinité ou à une inaccessibilité de la cible pour l'antibiotique, par exemple la résistance naturelle des Enterobacteriaceae et *Pseudomonas* spp. aux macrolides, molécules trop grosses pour traverser via les porines ; ou des bactéries à Gram négatif

Chapitre 3. Agents anti-infectieux et mécanismes de résistance

résistantes à la vancomycine qui ne peuvent pas accéder au peptidoglycane. La production de β -lactamases est également observée naturellement chez certaines Enterobacteriaceae telles que *Klebsiella pneumoniae* (pénicillinase) ou *Enterobacter cloacae* (céphalosporinase).

2.2.2. Résistance acquise

Elle apparaît après utilisation de l'antibiotique, en réponse à la pression de sélection des bactéries résistantes et ne concerne que quelques souches d'une même espèce. La résistance acquise est due à une modification génétique qui peut être de 2 types :

- Chromosomique : par mutation ponctuelle affectant un gène de structure ou de régulation. Ce phénomène est rare (10 à 20%), il survient spontanément et reste stable dans le temps.
- Extra-chromosomique : par acquisition de gènes de résistance. Ce phénomène est plus fréquent (80 à 90 %) ; les éléments génétiques sont mobiles et portés par des plasmides, des intégrons ou des transposons qui peuvent être transmis horizontalement à d'autres bactéries par simple contact ou à des bactériophages, expliquant qu'il peut affecter plusieurs familles d'antibiotiques et conduire à des multirésistances.

Une même bactérie peut contenir plusieurs plasmides, comprenant eux-mêmes plusieurs gènes de résistance, ce qui explique le phénomène de résistance d'une bactérie à différentes familles d'antibiotiques, par exemple, *S. pneumoniae* à sensibilité réduite aux pénicillines et résistante aux macrolides, les entérobactéries résistantes à l'amoxicilline et à la pénicilline et *S. aureus* multi-résistante (MRSA).

2.3. Mécanismes de résistance

L'origine de la résistance aux antibiotiques peut être due à 6 paramètres différents :

- Inactivation de l'antibiotique par production des enzymes bactériennes ;
- La modification de la cible par la bactérie ;
- Le mécanisme d'efflux actif qui permet à certaines bactéries de synthétiser des canaux pour rejeter l'antibiotique à l'extérieur ;

Chapitre 3. Agents anti-infectieux et mécanismes de résistance

- Une diminution de la perméabilité membranaire à l'antibiotique qui ne peut donc plus atteindre sa cible ;
- Protection de la cible par encombrement stérique ribosomique ;
- Le piégeage de l'antibiotique par surproduction de la cible ou par la synthèse de molécules capables de la leurrer. Dans les deux cas, la molécule antibiotique est incapable d'interagir avec sa cible et donc d'exercer son activité.

Une même bactérie peut présenter plusieurs de ces mécanismes de résistance résumés dans la figure 32.

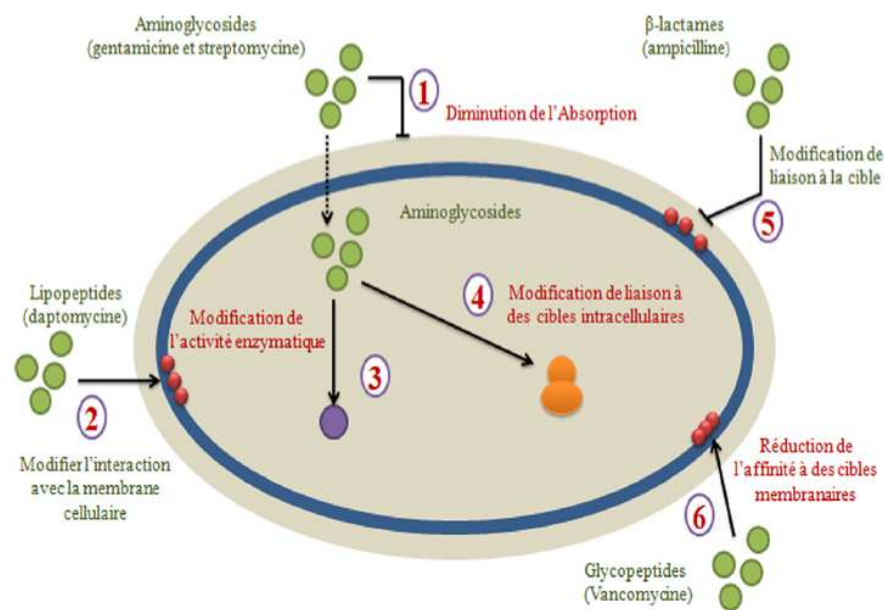


Figure 32. Schéma général des mécanismes de résistance aux antibiotiques (Bouyahya *et al.*, 2018).

2.3.1. Inactivation enzymatique de l'antibiotique

C'est l'un des mécanismes les plus répandus et les plus efficaces pour les bactéries, qui consiste à sécréter une enzyme capable d'inactiver l'antibiotique avant même qu'il ait pénétré dans la bactérie. Les antibiotiques concernés sont les β -lactamines, les MLS, les aminoglycosides et les phénoliques.

β -lactamines

La production de β -lactamases est le mécanisme le plus répandu de résistance aux β -lactamines ; il en existe plus de 300, d'origine plasmidique ou chromosomique, naturelle ou

Chapitre 3. Agents anti-infectieux et mécanismes de résistance

acquise. L'enzyme est une sérine (classe A, C et D) ou une métalloenzyme (classe B) qui hydrolyse les β -lactames en ouvrant le cycle β -lactame l'empêchant de se lier à sa cible, les PBP. Elles sont inactivées par l'acide clavulanique (inhibiteur des β -lactamases), à l'exception des céphalosporinases.

S. aureus et *Enterococcus* sont les agents pathogènes les plus susceptibles de produire des β -lactamases parmi les bactéries à Gram positif. Les bacilles à Gram négatif et surtout les entérobactéries sécrètent également de nombreux types d'enzymes, subdivisés en sous-groupes.

On trouve des pénicillinases à spectre étroit, généralement d'origine plasmidique, qui inactivent les amino-, carboxy- et uréido-pénicillines et réduisent l'activité de C1G et C2G. Les β -lactamases à spectre étendu ou élargi (BLSE) sont d'origine plasmidique, elles dérivent de TEM 3-36 et SHV 2-6 par mutation. Ils inactivent les pénicillines, principalement les céphalosporines et l'aztréonam. C'est le cas pour *K. pneumoniae* et *E. coli*.

Les céphalosporinases sont d'origine chromosomique et souvent inductibles, un stimulus externe est nécessaire à l'expression enzymatique moins fréquente.

Aminoglycosides

L'inactivation enzymatique des aminosides est le mécanisme de résistance le plus fréquent à cette famille. Il explique la résistance de 95% des souches d'*Acinetobacter* spp., 50% des souches de *P. aeruginosa* et 95% des souches de bactéries à Gram positif. Elle est conférée par 3 classes d'enzymes qui limitent l'interaction avec les ribosomes :

- Les aminosides phosphotransférases (APH) qui phosphorylent les groupes hydroxyles ;
- Les aminosides nucléotidyl-transférases ou O-adénylyle (ANT ou AAD) qui adénylent les groupements hydroxyle ;
- Les aminoside acétyltransférases (AAC) qui catalysent l'acétylation des groupes amino. Leur support peut être chromosomique mais les gènes de résistance sont souvent peu ou pas exprimés ; elle est majoritairement plasmidique.

2.3.2. Modification de la cible

Ce mécanisme de résistance est décrit pour la quasi-totalité des antibiotiques mais surtout pour les pénicillines, les glycopeptides et les MLS pour les Gram positives et pour les quinolones quel que soit le Gram. Lorsque la cible de l'antibiotique est modifiée ou remplacée, l'agent antibactérien perd son affinité pour celle-ci et ne peut plus exercer son activité au niveau de la bactérie. La modification peut avoir lieu par l'acquisition d'un nouveau matériel génétique codant pour une enzyme altérant la cible ou par une mutation au sein de la séquence nucléotidique de la cible elle-même.

- **Modification des PBPs**

Les β -lactamines voient leur affinité pour leur cible réduite par la synthèse de nouveaux PBP. Leur expression peut être due à l'acquisition d'un fragment d'ADN étranger ou par mutation du gène chromosomique les codant. Ce phénomène est observé aussi bien chez les bactéries à Gram négatif (*Neisseria* spp., *H. influenzae*) que chez les bactéries à Gram positif (*S. pneumoniae*) et en particulier chez les SARM où la résistance s'explique par l'hyperproduction d'un nouveau PBP de faible affinité (PLP2a) conduisant à une résistance croisée aux β -lactamines.

- **Altération des sites de liaison ribosomique**

Cette résistance est responsable d'un manque d'inhibition de la croissance bactérienne et de la synthèse des protéines. La modification de la protéine S12 de la sous-unité ribosomique 30S par substitution d'acides aminés est le siège de la résistance à la streptomycine chez *E. coli*, *S. pneumoniae* et *H. influenzae*.

La méthylation des résidus adénine de l'ARN 23S confère une résistance au MLS.

- **Altération de l'ADN-gyrase et de la topoisomérase**

Des mutations spontanées peuvent survenir dans les gènes codant pour ces 2 enzymes impliquées dans la réplication et la transcription chromosomiques, expliquant la résistance aux quinolones et aux rifamycines. Ils sont principalement décrits chez *E. coli* et *S. aureus*.

- **Altération des précurseurs de la paroi cellulaire bactérienne**

La famille des glycopeptides a une affinité pour les précurseurs de peptidoglycane avec le dipeptide D-Ala-D-Ala. La transformation de ce dipeptide en D-Ala-D-Lac ou D-

Chapitre 3. Agents anti-infectieux et mécanismes de résistance

Ala-D-Ser diminue leur affinité et rend la bactérie résistante. Ce mécanisme est codé par des gènes chromosomiques ou plasmidiques autotransférables et se retrouve chez *Enterococcus* spp. et quelques *S. aureus*.

- **Altération des enzymes cibles**

La modification de la dihydroptéroate synthétase pour les sulfamides conduit au développement d'une résistance.

2.3.3. Mécanisme d'efflux

Les bactéries sont équipées de systèmes leur permettant d'expulser dans le milieu extérieur des métabolites ou des composés toxiques étrangers comme les antibiotiques. Cet efflux actif nécessite de l'énergie sous forme d'ATP ou de gradient électrochimique transmembranaire, utilisé par des pompes d'efflux ou des transporteurs actifs qui réduisent la concentration intracellulaire de l'antibiotique limitant l'accès à sa cible. On distingue :

- Les pompes SDR (Specific Drug Resistance) qui confèrent un haut niveau de résistance et dont les gènes sont portés par des éléments génétiques mobiles. Ils expliquent un grand nombre de résistances et notamment celles aux tétracyclines (système Tet) observées chez les Gram négatives, aux MLS (systèmes MsrA) et aux phénicolis.
- Les pompes MDR (Multiple Drug Resistance) qui confèrent un faible niveau de résistance et dont les gènes sont généralement chromosomiques. Les principaux exemples sont le système MexAB-OprM chez *P. aeruginosa*, AcrAB-TolC chez *E. coli*, ou QacA chez *S. aureus*.

2.3.4. Diminution de la perméabilité membranaire

Ce mode de résistance se retrouve chez les bactéries à Gram négatif en raison de leur enveloppe externe plus complexe. En effet, l'antibiotique ne peut pénétrer à l'intérieur de la cellule bactérienne que par des canaux protéiques transmembranaires, les porines. Toute modification de ces porines (mutation de gènes codants, perte, diminution de leur calibre ou de leur expression) confère un faible niveau de résistance à de nombreux antibiotiques. Ce mécanisme de résistance peut s'appliquer à plusieurs familles d'antibiotiques lorsqu'ils utilisent la même porine ou être spécifique lorsque le canal est spécifique à une famille. Un

Chapitre 3. Agents anti-infectieux et mécanismes de résistance

exemple est la résistance acquise de *P. aeruginosa* à l'imipénème par perte de porines en carbapénèmes (OprD).

Ce mécanisme seul est peu efficace car dans la plupart des cas il suffit d'augmenter la concentration d'antibiotique pour y faire face, c'est pourquoi il est souvent associé à d'autres mécanismes (efflux actif, production de β -lactamases).

2.3.5. Protection de la cible

Ce mode de résistance est bien connu pour la famille des tétracyclines et a été décrit plus récemment pour les quinolones et les fluoroquinolones. Il agit grâce à l'encombrement stérique du ribosome par production de protéines Tet(M) et Tet(O) qui délogent les tétracyclines de leur cible ou par synthèse de protéines qnr (Quinolone Resistance) qui se lie à la topoisomérase, cible des fluoroquinolones, réduisant leur affinité pour celle-ci.

2.3.6. Piégeage de l'antibiotique

Lorsque l'inactivation de l'antibiotique ou la réduction de l'affinité pour la cible n'est pas possible, la bactérie peut être contrainte de séquestrer l'agent antibactérien. Une surproduction de la cible ou la synthèse d'une autre cible ayant une affinité pour l'antibiotique permet de diminuer sa concentration libre sur la cible. Ce mécanisme est observé chez des souches de *S. aureus* de sensibilité diminuée aux glycopeptides qui montrent également une modification de leur peptidoglycane augmentant l'épaisseur de la paroi bactérienne où l'antibiotique se retrouve piégé.

3. Agents anti-infectieux-non-antibiotique

3.1. Anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux sont des anticorps produits par un seul clone de lymphocytes B. Ils ne reconnaissent qu'un seul type de site antigénique, contrairement aux anticorps polyclonaux. Les anticorps monoclonaux agissent par des mécanismes antimicrobiens directs : neutralisation des toxines, interférence avec le pathogène, effet bactéricide et génération d'oxydants, et des mécanismes indirects via le fragment immunomodulateur (fragment cristallisable, Fc), tels que l'opsonisation et l'activation de la réponse innée, notamment du complément (Figure 33).

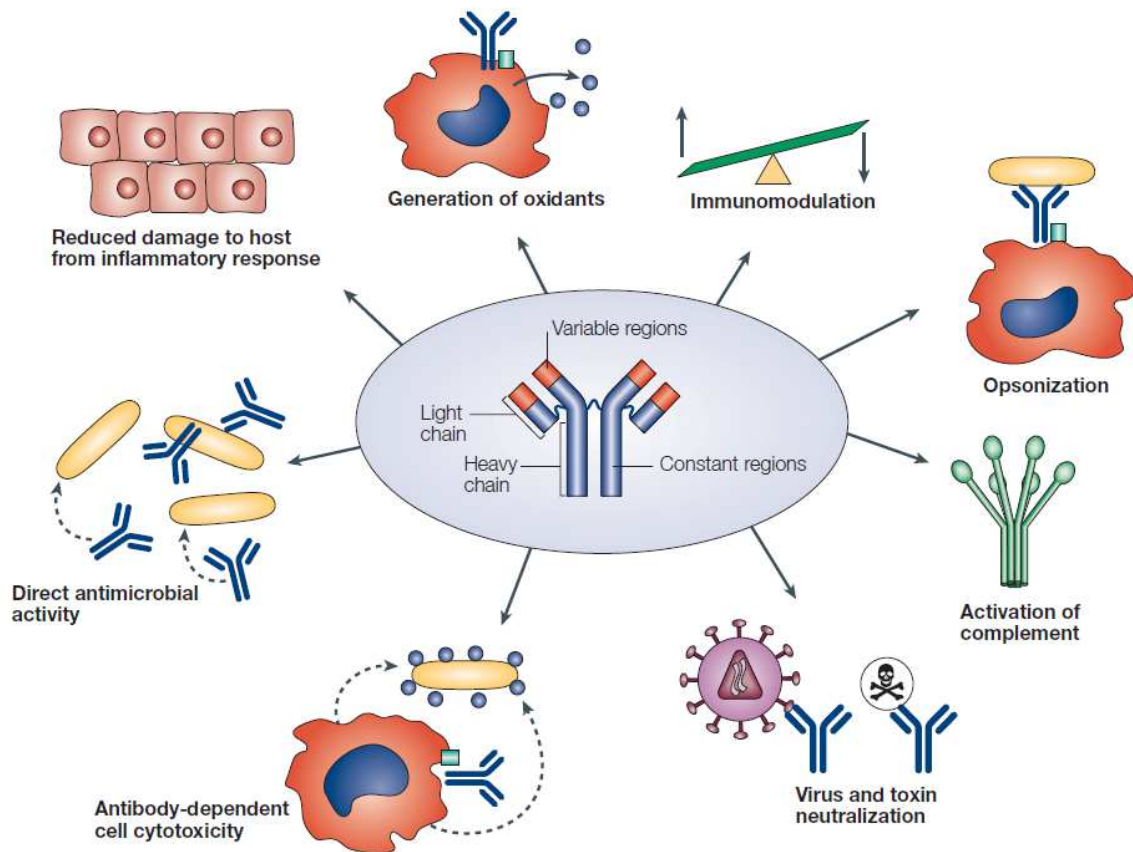


Figure 33. Les différents effets biologiques des anticorps (Casadevall *et al.*, 2004).

3.2. Inhibition du “quorum-sensing”

Le quorum-sensing (QS) est un mode de communication intercellulaire entre bactéries permettant une expression coordonnée de gènes, notamment les gènes de virulence en fonction de la densité bactérienne. Cette communication entre bactéries passe par la synthèse et la sécrétion de molécules de signalisation intercellulaires appelées auto-inducteurs (AI) qui constituent les signaux de communication. Le signal conduit à l'activation de gènes utiles au mode de vie en collectivité et surtout des facteurs de virulence de la bactérie.

La nature moléculaire des auto-inducteurs, de leurs récepteurs et des gènes cibles régulés varie selon les bactéries : peptides auto-inducteurs (AIP) de *S. aureus* parmi les oligopeptides de Gram positives, N-acyl homosérine lactones (AHL) des Gram négatives, y compris *P. aeruginosa*, et le signal de quinolone de *Pseudomonas* (PQS) spécifique de *Pseudomonas* sp.

Chapitre 3. Agents anti-infectieux et mécanismes de résistance

Le système QS participe à la formation du biofilm et à la virulence d'*Acenitobacter baumannii* via divers autoinducteurs, entraînant ainsi une résistance antimicrobienne. En revanche, les deux principaux mécanismes d'interférence QS, l'inhibition du quorum sensing et le quorum quenching (Figure 34), ont été développés pour inhiber la virulence des bactéries, réduisant ainsi la pression pour produire une résistance bactérienne aux médicaments.

L'inhibition du QS est en augmentation avec le criblage de divers composés ; de multiples possibilités sont ainsi proposées, parmi lesquelles les composés synthétisés par les micro-organismes marins, ceux synthétisés par les plantes et certaines enzymes produites par les cellules eucaryotes capables de dégrader les auto-inducteurs.

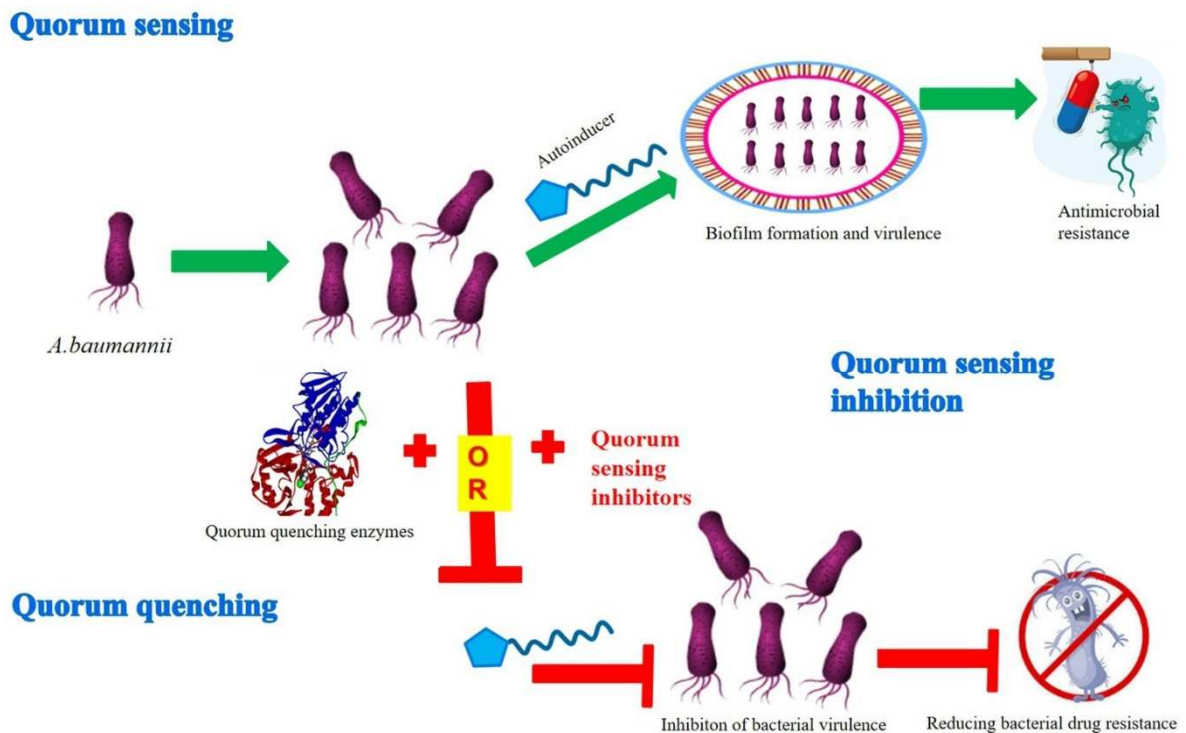


Figure 34. Mécanisme d'inhibition de quorum sensing chez *A. baumannii baumannii* (Zhong & He, 2021).

3.3. Les probiotiques

Les probiotiques sont connus pour renforcer l'immunité de l'hôte de différente manière : activation des macrophages locaux, augmentation de la présentation des antigènes aux lymphocytes B, production accrue d'immunoglobulines A sécrétoires, modulation des

Chapitre 3. Agents anti-infectieux et mécanismes de résistance

profils de cytokines et diminution de réponse immune aux antigènes alimentaires. Cette modulation peut être directe ou indirecte par modification de la composition de la flore microbienne naturelle de l'hôte. De même, les probiotiques favorisent également la réparation de la muqueuse lésée et améliorent la fonction de la barrière de la muqueuse par stimulation de la synthèse de protéines impliquées dans la formation des jonctions serrées. D'autres effets induits chez l'hôte sont indépendants d'une action sur le système immunitaire. Les bactéries probiotiques luttent contre l'implantation de bactéries pathogènes par : digestion des aliments disponibles dans la lumière intestinale ; production de substances antibiotiques naturelles comme la bactériocine ; changement du pH local, générant un milieu défavorable à la prolifération des bactéries pathogènes ; stimulation de la couche protectrice de mucine, empêchant l'adhésion de bactéries pathogènes. De plus, les probiotiques protègent l'hôte en dénaturant les toxines sécrétées par certains pathogènes. Enfin, ils favorisent la restauration de la flore intestinale après sa destruction au décours de diarrhées infectieuses ou de traitement antibiotique.

En thérapeutique humaine, les probiotiques ont vu leur bénéfice déjà établi dans un certain nombre de troubles gastro-intestinaux comme les diarrhées aiguës de l'enfant, l'entérocolite ulcéro-nécrosante du nouveau-né, la prévention de la colite à *Clostridium difficile*, et enfin, l'éradication d'*H. pylori*.

3.4. Les bactériophages

Les bactériophages peuvent influencer les réponses immunitaires innées et adaptatives en utilisant les réponses des cytokines et l'activité de phagocytose. En agissant sur la fermeté du microbiote, les bactériophages peuvent contrôler les fonctions immunologiques et métaboliques de l'intestin.

La plupart des bactériophages ne peuvent infecter que quelques souches bactériennes et, dans certaines situations, ils ne peuvent infecter qu'une seule souche bactérienne. Les bactériophages peuvent ainsi être appliqués de manière très ciblée avec peu de conséquences indésirables pour les autres bactéries ou l'hôte. De plus, la capacité du bactériophage à tuer les bactéries n'est pas entravée par la résistance aux antibiotiques. Ainsi, les bactériophages sont désormais considérés comme une thérapie de choix pour les infections dues à l'émergence de bactéries multirésistantes.

Chapitre 4. Physiopathologie- épidémiologie des infections bactériennes

Chapitre 4. Physiopathologie-épidémiologie des infections bactériennes

1. La physiopathologie

1.1. Définition

C'est l'étude des troubles du fonctionnement de l'organisme lorsqu'il est affecté par une maladie. L'organisme pathogène peut entraîner l'apparition de troubles cellulaires et métaboliques qui déterminent les signes et les symptômes d'une maladie.

Les microorganismes, tels que les bactéries, peuvent occasionner 3 types de lésions :

- Ils peuvent causer des lésions directes dans le voisinage immédiat de l'invasion ;
- Ils peuvent produire des toxines qui sont transportées par le sang et la lymphe ;
- Ils peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité (allergie) à l'hôte aux produits microbiens.

1.2. Les lésions directes

Une fois fixés aux cellules hôtes, les agents pathogènes activent leur métabolisme et se multiplient. Ex : des abcès.

Parfois, la lésion des cellules hôtes résulte non pas de l'attaque directe des microbes mais d'une forme de pollution par les déchets métaboliques produits par ces derniers. Les furoncles et les éruptions diverses (varicelle, scarlatine, dermatomycoses) sont des exemples de lésions sur la peau

Après une invasion localisée, les agents pathogènes peuvent quitter le premier site pour envahir d'autres tissus. Par exemple, certaines bactéries, telles que *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella* et *N. gonorrhoeae* peuvent forcer les cellules épithéliales hôtes à les englober par un processus qui se ressemble à la phagocytose. Elles peuvent par la suite être expulsées des cellules hôtes par un processus d'exocytose (phagocytose à rebours) qui leur permet d'aller vers d'autres cellules hôtes. Certaines bactéries peuvent aussi pénétrer les cellules hôtes en sécrétant des enzymes et en se servant de leur propre mobilité ; ces formes de pénétration peuvent elles-mêmes endommager les cellules hôtes.

1.3. Production des toxines bactériennes

Les toxines bactériennes sont des substances solubles qui altèrent le métabolisme normal des cellules de l'hôte. Elles caractérisent certaines maladies bactériennes et sont responsables des principaux signes et symptômes observés. On connaît plus de 300 variétés

Chapitre 4. Physiopathologie-épidémiologie des infections bactériennes

de toxines protéiques. Leur structure et leur activité biologique sont très variables. Il existe deux types de toxines bactériennes : endotoxines et exotoxines.

1.3.1. Les exotoxines

1.3.1.1. Caractéristiques

Ce sont des protéines thermolabiles produites par plusieurs bactéries à Gram positif et à Gram négatif. Ce sont des produits bactériens qui sont sécrétés dans les tissus et endommagent directement les tissus ou déclenchent des activités biologiques destructrices. Les exotoxines bactériennes sont de spécificité variable ; les unes agissent sur certains types de cellules uniquement, alors que les autres affectent une grande variété de cellules ou de tissus. Certaines bactéries fabriquent une seule toxine, d'autres une dizaine. Certaines toxines agissent localement et participent à la survie des bactéries, et détruisent les leucocytes, par exemple. D'autres aident les bactéries à diffuser dans les tissus de l'hôte en dégradant les protéines de la matrice du tissu conjonctif. Il existe encore d'autres toxines qui disséminent loin de leur lieu de synthèse. C'est le cas de la toxine diphtérique, qui est fabriquée dans la gorge mais agit à distance (Cœur, cerveau).

Les gènes codant pour ces protéines sont fréquemment codés sur des plasmides ou sur ADN de bactériophage. Certaines toxines importantes codées par des plasmides sont la toxine tétanique de *C. tetani* et les toxines LT et ST d'*E. coli* entérotoxigène. Les toxines codées par l'ADN du bactériophage sont les toxines du choléra, les toxines de la diphtérie et la toxine du botulisme.

Les exotoxines sont de bons antigènes, elles induisent la synthèse d'anticorps protecteurs appelés antitoxines. Certaines de ces antitoxines sont utiles dans l'invasion ou le traitement du botulisme, du tétanos et d'autres maladies. Les exotoxines traitées au formaldéhyde, à l'acide ou à la chaleur peuvent être transformées en anatoxine. Les anatoxines manquent de toxicité mais conservent leur antigénicité. Par conséquent, ceux-ci sont utilisés dans les vaccins protecteurs.

Les exotoxines sont l'une des substances les plus toxiques connues. Ils sont très puissants même en quantités infimes. La toxine botulique est la plus puissante, et il a été estimé que 3 kg de toxine botulique peuvent tuer toutes les personnes dans le monde.

Chapitre 4. Physiopathologie-épidémiologie des infections bactériennes

Généralement, il existe trois grands types d'exotoxines bactériennes qui diffèrent par leur structure et leur mode d'action principale (Figure 35) :

1. Des « superantigènes » qui stimulent le système immunitaire de l'hôte à des niveaux dangereux, potentiellement mortels ;
2. Des toxines qui attaquent la membrane cellulaire et endommagent ainsi les cellules eucaryotes ;
3. Des toxines bactériennes prises dans les cellules hôtes eucaryotes, qui modifient ensuite des molécules de substrat spécifiques dans le cytosol.

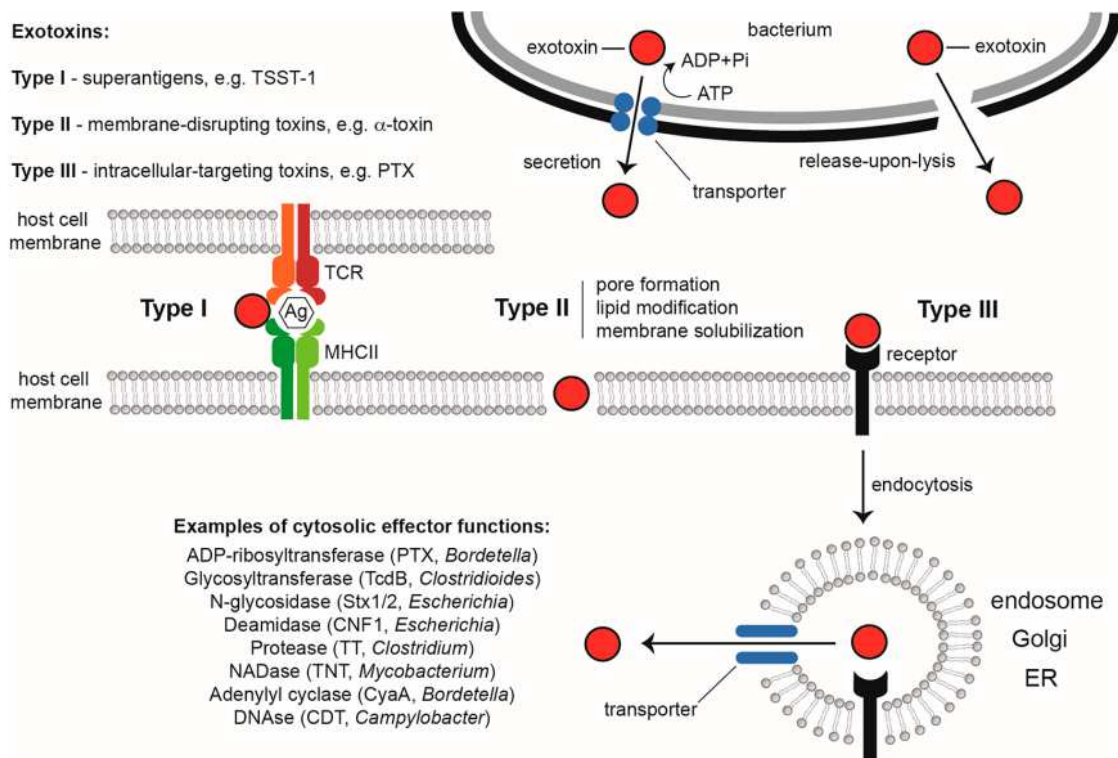


Figure 35. Classification des exotoxines selon le mécanisme d'action (Sakari *et al.*, 2022).

1.3.1.2. Superantigènes

Ces molécules, produites par divers agents pathogènes bactériens, dont *S. aureus* et *S. pyogenes*, sont plutôt uniques dans leur mode d'action. Les toxines superantigéniques sont généralement dépourvues de propriétés enzymatiques et elles ne sont pas internalisées ou intégrées dans la membrane d'une cellule hôte.

Chapitre 4. Physiopathologie-épidémiologie des infections bactériennes

Les superantigènes provoquent des effets délétères profonds en hyperstimulant le système immunitaire par des interactions avec les cellules présentatrices d'antigène et les cellules T. La conséquence en est le déclenchement d'une série de réactions qui peuvent conduire à une multiplication cellulaire excessive et au relargage de médiateurs de l'inflammation.

Le groupe des superantigènes des bactéries comprend des produits de mycoplasmes, les protéines M des streptocoques du groupe A et certaines toxines de bactéries à Gram positif. Leurs effets multiples sont résumés dans le tableau 3. Elles sont responsables d'un syndrome de choc toxique qui associe fièvre, rash, hypotension, desquamation et défaillances multiviscérales.

Tableau 3. Fonction des exotoxines pyrogènes de streptocoques et staphylocoques impliquées dans le syndrome de choc toxique (Du Cheyron *et al.*, 2009).

Activités de superantigènes
<ol style="list-style-type: none">1. Stimulation polyclonale de la prolifération des lymphocytes T après fixation aux récepteurs des lymphocytes CD4 et CD8 et aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (monocytes et macrophages)2. Production de cytokines à partir des lymphocytes TH1 et TH2 et induction de certains récepteurs de cytokines3. Induction dans certaines conditions de l'apoptose de lymphocytes T4. Synergie avec les toxines thiol-dépendantes (streptolysine O du streptocoque A)
Altérations de fonctions du système immunitaire
<ol style="list-style-type: none">1. Blocage du système réticulo-endothélial (altération des fonctions phagocytaires)2. Induction inappropriée de la prolifération et différenciation de lymphocytes B au repos pouvant entraîner la suppression de certaines classes d'immunoglobulines3. Induction d'un état de tolérance (animal)4. Altérations des réponses cellulaires spécifiques
Stimulation non spécifique de la prolifération des lymphocytes T (production d'IL-2 et TNF- β)
Effet pyrogène et induction du choc (expérimentation animale) Potentialisation du choc dû aux endotoxines des bactéries à Gram négatif (expérimentation animale)

Chapitre 4. Physiopathologie-épidémiologie des infections bactériennes

1.3.1.3. Les toxines qui attaquent la membrane cellulaire

Ces substances sont soit des enzymes qui dégradent des composés de la membrane des cellules soit des cytotoxines qui forment des pores dans la membrane cellulaire.

- Les enzymes en cause sont des collagénases, des hyaluronidases et des phospholipases bactériennes qui permettraient surtout l'extension des lésions tissulaires et agiraient comme cofacteurs de gravité.

Un exemple de phospholipase est la toxine alpha de *C. perfringens* qui hémolyse les globules rouges et induit un choc. Elle a aussi d'autres effets de dépression myocardique et de sensibilisation des polynucléaires. Les *Clostridium* produisent également des collagénases qui coopèrent avec les autres facteurs favorisant l'envahissement des tissus.

La streptokinase des streptocoques du groupe A catalyse la conversion du plasminogène en plasmine, dissout les caillots et va ainsi favoriser la diffusion tissulaire des bactéries. De plus, cette enzyme est responsable d'une production de bradikinine par une activation indirecte de collagénases et protéases.

- L'autre classe de toxines détruisent la membrane en s'y insérant pour former des pores protéiques. Ces canaux rendent la membrane plus perméable, l'eau pénètre dans le cytoplasme, et les cellules commencent à gonfler. Au bout d'un moment, la cellule finit par éclater. Même à des concentrations trop faibles pour provoquer la lyse, les fonctions cellulaires peuvent être sévèrement atteintes par les petites perturbations de la perméabilité membranaire, responsables de la fuite de potassium, ion indispensable à la synthèse protéique et à la survie de la cellule. De faibles quantités de ce type de toxine vont donc inhiber efficacement la fonction des phagocytes, première ligne de défense de l'hôte.

La toxine α des staphylocoques est un exemple de toxine élaborant des pores homogènes. Parmi les conséquences spécifiques de l'action de cette toxine, l'agrégation des plaquettes et le rétrécissement des petits vaisseaux sanguins, aboutissant à la nécrose tissulaire.

La streptolysine O (O pour oxygène labile) du streptocoque forme des pores hétérogènes. Elle se lie au cholestérol de la membrane des cellules. Le diamètre des canaux qui en résultant peut mesurer jusqu'à 30 nm, les agrégats sont assez gros pour

Chapitre 4. Physiopathologie-épidémiologie des infections bactériennes

être facilement visibles en microscopie électronique et on peut mettre en évidence les pores à la fois sur le feuillet interne et sur le feuillet externe de la membrane.

Pour des raisons inconnues, la streptolysine O lyse les hématies mais pas les polynucléaires neutrophiles ou les macrophages. Cela entraîne des dommages au niveau du contenu cytoplasmique et conduit à la mort cellulaire. De plus les enzymes lysosomiales libérées lors de la destruction des polynucléaires neutrophiles lisent le tissu environnant.

1.3.1.4. Toxines agissant sur des cibles intracellulaires

Le groupe des toxines à cible intracellulaire (toxines AB) contient de nombreuses toxines de structures différentes qui n'ont en commun qu'une seule caractéristique générale: elles sont composées de deux domaines généralement identifiés par "A" et "B". Le domaine A est la partie active de la toxine ; il a généralement une activité enzymatique et peut reconnaître et modifier une molécule cible dans le cytosol des cellules eucaryotes. Le domaine B est généralement le porteur de la sous-unité A ; il lie le récepteur à la surface cellulaire et facilite la translocation de A à travers la membrane cytoplasmique. Dans de nombreux cas, le domaine B assure la translocation du domaine A dans le cytosol par la formation de pores dans les membranes cellulaires.

En suivant l'endocytose médiée par les récepteurs, les toxines de type AB exploitent les voies normales de circulation des vésicules dans les cellules. Un type de toxine s'échappe des premiers endosomes acidifiés (EE) dans le cytosol, ils sont donc appelés « toxines à court voyage ». En revanche, les « toxines à long voyage » empruntent une voie rétrograde des endosomes précoces (EE : Early Endosome) aux endosomes tardifs (LE : Late Endosome), au réseau trans-Golgi (TGN : Trans-Golgi Network) et à l'appareil de Golgi dans le réticulum endoplasmique (ER) d'où les domaines A se transloquent dans le cytosol pour modifier des substrats spécifiques (Figure 36).

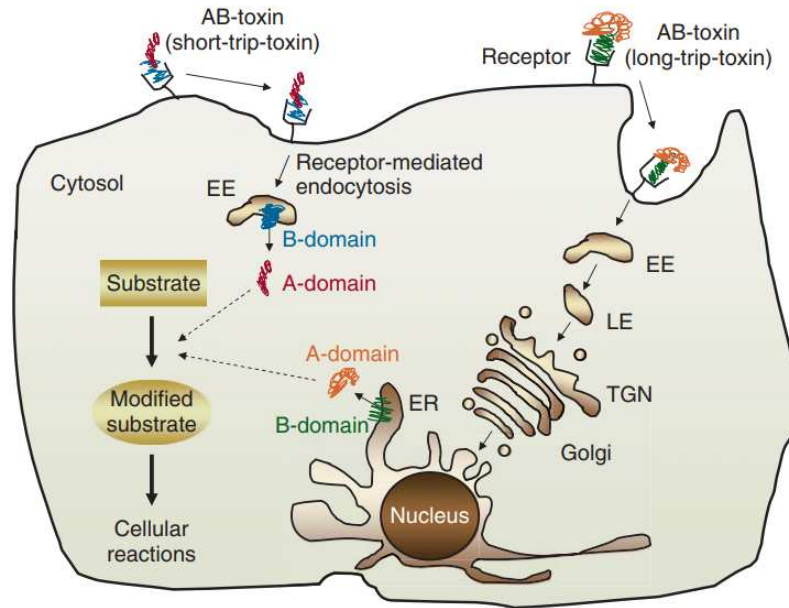


Figure 36. Mode d'action des exotoxines bactériennes de type AB (Barth & Stiles, 2010).

Trois propriétés importantes caractérisent le mode d'action de toute toxine de type AB : sélectivité, spécificité et puissance. En raison de leur sélectivité vis-à-vis de certains types de cellules et de leur spécificité pour les molécules de substrat cellulaire, la plupart des exotoxines individuelles sont associées à une maladie distincte. En raison de leur nature enzymatique, le placement de très peu de molécules du domaine A dans le cytosol provoquera normalement un effet cytopathique. Par conséquent, les exotoxines bactériennes de type AB, qui comprennent les puissantes neurotoxines de *C. tetani* et *C. botulinum*, sont les substances les plus toxiques connues à ce jour. Cependant, les toxines individuelles de type AB peuvent varier considérablement en termes de composition de sous-unités et d'activité enzymatique.

- **La toxine diphtérique**

Par son activité catalytique, le fragment A de la toxine diphtérique (DT) cible le facteur 2 d'élongation de la traduction eucaryote (EF2) pour l'ADP-ribosylation dépendante du NAD^+ . La modification post-traductionnelle résultante de EF2 par la DT inhibe la fonction d'élongation essentielle de EF2 lors de la synthèse protéique *de novo* et conduit finalement à la mort cellulaire (Figure 37).

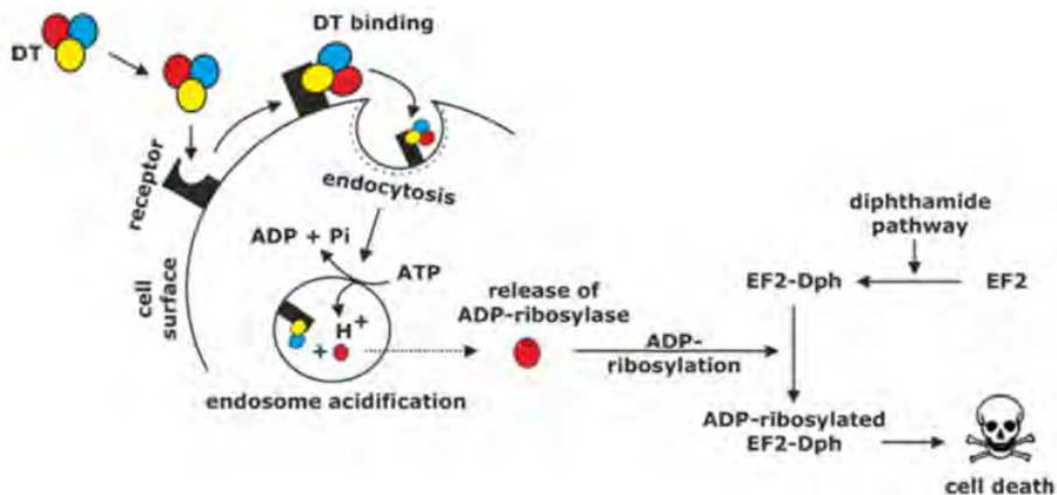


Figure 37. Principe de l'intoxication des cellules cibles eucaryotes par la DT (Uthman *et al.*, 2012).

- **La toxine du cholera**

Le choléra résulte de l'absorption, par voie orale, du vibrion cholérique contaminant l'eau ou les aliments. Après passage dans l'estomac, les vibrions qui ont survécu se fixent au niveau de la partie proximale de l'intestin grêle, traversent la couche de mucus et adhèrent aux entérocytes grâce à leurs pili. Ils sécrètent alors la toxine cholérique, qui est la principale toxine produite par le vibrion cholérique. La capture des vibrions par les cellules M permet d'induire chez l'hôte une réponse immunitaire se traduisant par la synthèse d'anticorps vibriocides et d'anticorps dirigés contre la toxine cholérique. Les 5 sous-unités B se fixent sur le ganglioside GM1, récepteur spécifique de la toxine cholérique exposé à la surface des entérocytes, formant un canal par lequel la sous-unité A va pénétrer dans la cellule par la voie des endosomes. La sous-unité A est clivée en 2 polypeptides, A1 de 21,8 kd et A2 de 5,4 kd. Le peptide A1 reste exposé à la surface de l'endosome et phosphoryle, par ADP-ribosylation, la sous-unité α d'une protéine G activatrice, entraînant une production constante d'AMPc (Adénosyl monophosphate cyclique). Le maintien à un niveau élevé de l'AMPc, qui est un messager intracellulaire essentiel dans le métabolisme, augmente la phosphorylation de protéines kinase AMPc-dépendantes, provoquant l'altération des transports ioniques membranaires à l'origine de la diarrhée. Il se produit une augmentation très importante des pertes en ions Cl^- par les canaux chlore situés à la surface apicale des entérocytes, couplée à un arrêt de l'absorption d'ions Na^+ et Cl^- par les entérocytes. Ce

Chapitre 4. Physiopathologie-épidémiologie des infections bactériennes

dérèglement ionique entraîne une perte massive d'eau et d'électrolytes dans la lumière intestinale, aboutissant à la diarrhée caractéristique du choléra (Figure 38).

Le volume d'eau éliminé peut atteindre 15 L par jour, ce qui explique la gravité de la déshydratation. Le compartiment extracellulaire est d'abord touché par cette déshydratation, avec une diminution des volumes intravasculaires. Ensuite, l'atteinte du compartiment intracellulaire affecte les fonctions cellulaires. Lorsque le volume intravasculaire diminue de plus de 20 %, l'hypotension et le manque de perfusion des organes vitaux entraînent la mort.

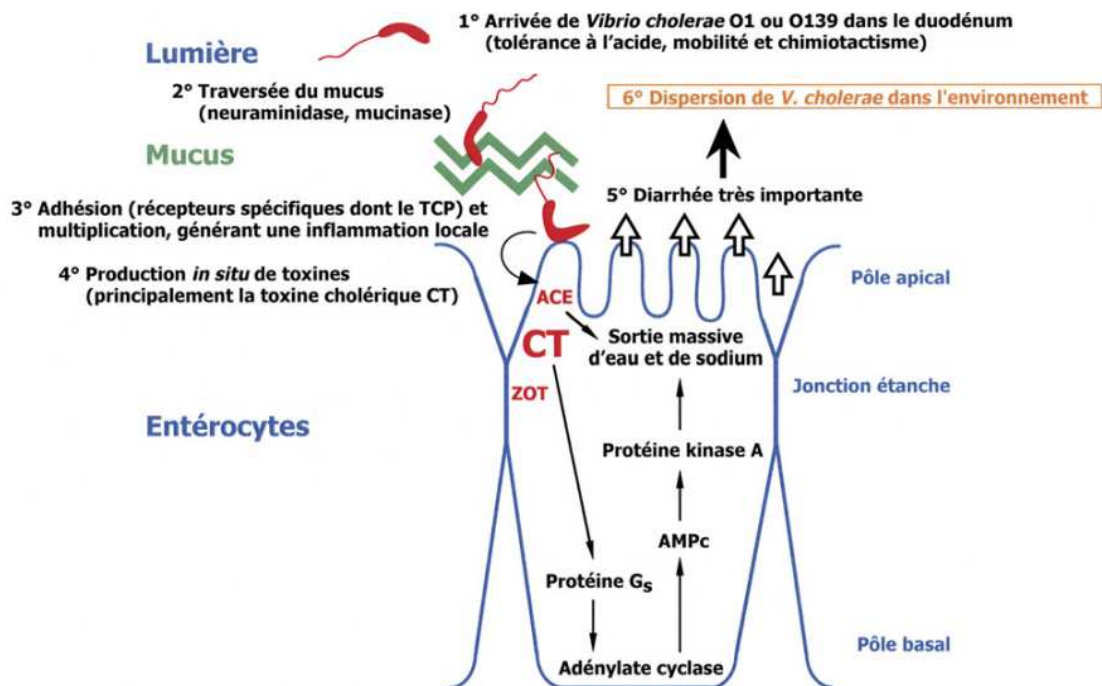


Figure 38. Représentation simplifiée de la physiopathologie du choléra (Fournier & Quilici, 2007).

- **La toxine botulinique**

La toxine botulinique est produite par *Clostridium botulinum*. Elle exerce son action à la jonction neuromusculaire (point de contact d'une cellule nerveuse et d'une cellule musculaire) et bloque la transmission au muscle des influx en provenance de la cellule nerveuse. Elle suscite cet effet en se liant à la cellule nerveuse et en inhibant la libération d'un neurotransmetteur appelé acétylcholine (Figure 39). Il en résulte une paralysie caractérisée par l'absence de tonus musculaire (paralysie flasque). *C. botulinum* synthétise plusieurs types de toxines botuliniques de puissances variables.

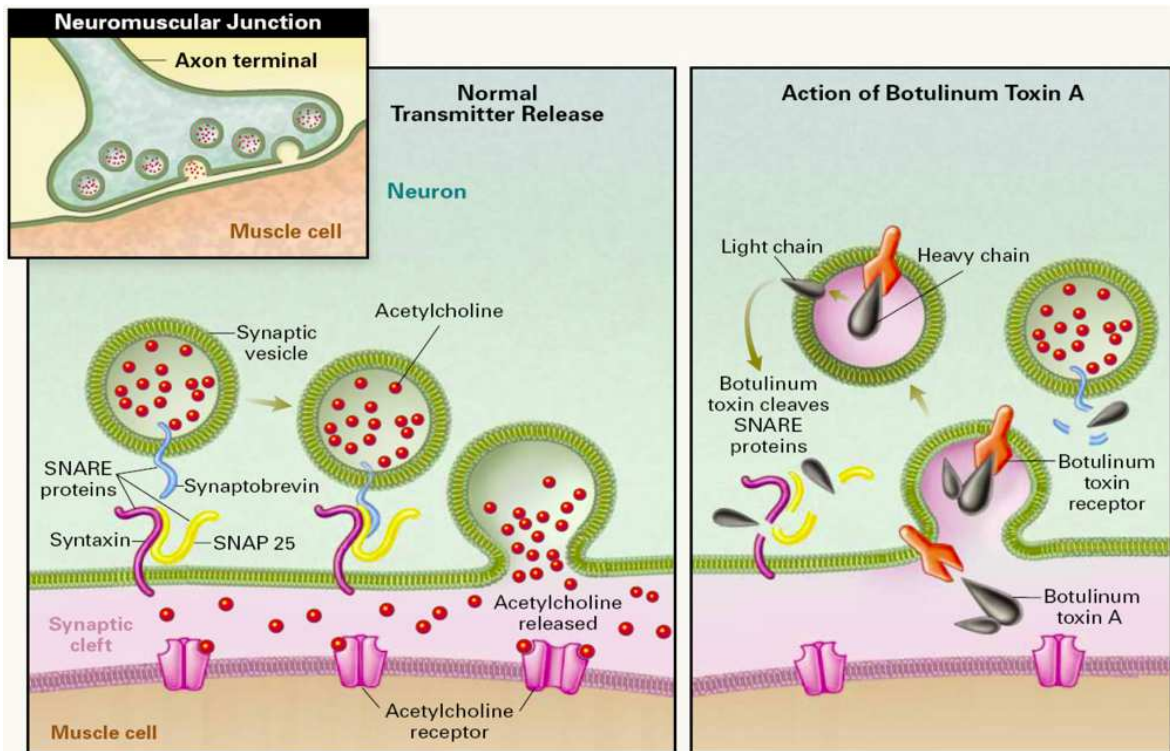


Figure 39. Mécanisme d'action de la neurotoxine botulique (Čapek & Dickerson, 2010).

1.3.2. Les endotoxines

1.3.2.1. Caractéristiques

Les endotoxines correspondent aux lipopolysaccharides (LPS) de la membrane externe des bactéries à Gram négatif. Celles-ci forment une partie intégrale de la paroi cellulaire et sont libérées après la lyse des bactéries. Les gènes qui codent les enzymes qui produisent le LPS sont présents sur le chromosome bactérien.

Les endotoxines sont stables à la chaleur et elles sont libérées de la surface des cellules bactériennes par désintégration de la paroi cellulaire. Ils sont faiblement antigéniques et n'induisent pas, ou induisent faiblement, des anticorps protecteurs. Leur émission n'est donc pas neutralisée par les anticorps protecteurs.

Le LPS bactérien est composé de trois parties : un glycophospholipide appelé lipide A, un core constitué de sucre, d'éthanolamine ou de phosphate, et l'antigène O, qui est une longue chaîne latérale de sucres spécifiques d'espèce, souvent rares (Figure 40). De ces constituants de la molécule, celui qui est actif est le lipide A, les autres jouant un rôle de transporteurs.

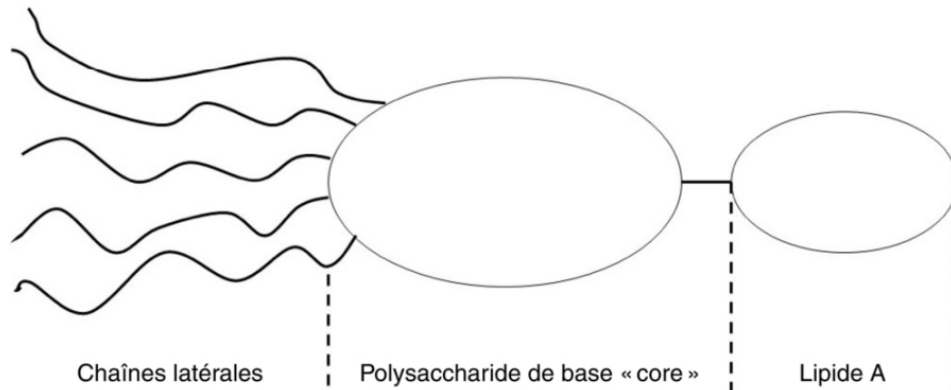


Figure 40. Représentation schématique du LPS des bactéries à Gram négatif (Du Cheyron *et al.*, 2009).

1.3.2.2. Les effets majeurs des endotoxines

Les endotoxines à faible concentration induisent une réponse protectrice telle que la vasodilatation, de la fièvre et l'activation de l'immunité et de la réponse inflammatoire. Cependant, les endotoxines ont une concentration très élevée, comme on le voit dans le sang des patients atteints de septicémie bactérienne à Gram négatif, provoquant un syndrome de choc endotoxique. Toutes les endotoxines produisent généralement le même effet généralisé de fièvre et de choc.

L'endotoxine agit sur quatre types de cellules cibles : les phagocytes mononucléés (monocytes du sang périphérique, macrophages de la rate, moelle osseuse, alvéoles pulmonaires, cavité péritonéale, cellules de Kupffer), les polynucléaires neutrophiles, les plaquettes, et les lymphocytes B. Ces cellules portent probablement des récepteurs spécifiques de l'endotoxine.

1.3.2.3. Le choc endotoxique (choc infectieux)

On l'appelle encore choc septique ou choc toxi-infectieux. Il s'agit d'une anoxie brutale des tissus par incapacité d'utilisation de l'oxygène, en rapport avec une infection bactérienne, et ce, indépendamment de tout trouble des échanges gazeux (hématose).

Ces endotoxines entraînent l'activation de système du complément, des monocytes et des macrophages qui libèrent des cytokines (TNF, interleukines 1, ...). Ces activations ont pour conséquence :

- L'activation du système de la coagulation ;
- L'apparition d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë ;

Chapitre 4. Physiopathologie-épidémiologie des infections bactériennes

- Une toxicité sur les cellules des parois vasculaires entraînant une fuite de liquide et une vasodilatation, avec pour conséquence une hypovolémie ;
- La défaillance circulatoire aigue lors du choc infectieux est le résultat de l'hypovolémie et d'une difficulté de fonctionnement des ventricules cardiaques.

Le choc infectieux se déroule en deux phases :

1) La phase hyperkinétique (le choc chaud)

Il existe une augmentation des besoins énergétiques, notamment en oxygène, lors d'une infection ainsi qu'une altération de l'extraction tissulaire de l'oxygène.

Lors d'un choc septique, une cascade d'évènements est déclenchée par des substances portées par les germes :

Par exemple, le lipide A libéré se fixe sur une protéine plasmatique (LBP pour lipopolysaccharide binding protein) et ce complexe LPS-LBP se fixe ensuite sur le récepteur CD14 situé sur les macrophages. Il induit la libération de cytokines (TNF...). Ces cytokines vont à leur tour permettre la mise en route des systèmes de la coagulation, de l'inflammation, une vasodilatation, une hypotension artérielle, une défaillance des organes ...

Ces réactions débutent dans les tissus, au niveau du foyer initial de l'infection. Mais lorsque les germes gagnent la circulation générale, la réaction immunitaire devient violente et généralisée.

Lors de la première phase d'un choc infectieux, il y a une vasodilatation artérielle et une hypovolémie (par vasodilatation et fuite liquidienne à partir des capillaires).

Il y a alors :

- Diminution des résistances périphériques (RP) ;
- Augmentation du débit cardiaque (en réponse à la diminution des résistances pour garder une pression artérielle normale) ;
- Diminution des pressions de remplissage du ventricule gauche (la pression veineuse centrale, PVC, diminue).

2) La phase hypokinétique (le choc froid)

L'état septique entraîne une insuffisance cardiaque (par acidose notamment), qui génère à son tour une libération d'adrénaline (réaction adrénérique). Cette catécholamine engendre une augmentation des résistances périphériques et des pressions de remplissage du

Chapitre 4. Physiopathologie-épidémiologie des infections bactériennes

ventricule gauche. Ces phénomènes réactionnels impliquent une diminution de débit cardiaque et une forte diminution de la tension artérielle. La pression veineuse centrale est alors effondrée.

La diminution du débit cardiaque produit une ischémie :

- Reins (déclenchant une insuffisance rénale aigue, dite fonctionnelle, avec oligo-anurie, élévation de l'urée et de la créatinine plasmatique) ;
- Poumons (syndrome de détresse respiratoire aigüe) ;
- Cerveau (perturbations neuropsychiques à type d'agitation et de confusion)
- Foie (ictère, élévation des aminotransférases ASAT et ALAT et signes d'insuffisance hépatocellulaire) ;
- Tube digestif (diarrhée) ;
- Désordres biologiques touchant l'hémostase (thrombopénie et coagulation intraveineuse disséminée, CIVD), l'équilibre glycémique (hyperglycémie en dehors de tout diabète), les lactates sanguins.

2. Épidémiologie des infections bactériennes

2.1. Définitions

- **Épidémiologie**

C'est la science qui étudie la distribution, le moment et la fréquence de l'apparition des maladies infectieuses, de même que leur mode de propagation au sein d'une population. Un épidémiologiste s'intéresse aussi aux méthodes de lutte contre les maladies, les techniques employées comprennent l'utilisation de médicament et de vaccination.

- **Maladie sporadique**

C'est une maladie qui survient occasionnellement ou à intervalles irréguliers dans une population humaine, par exemple, la méningite bactérienne.

- **Maladie endémique**

C'est une maladie qui maintient une fréquence constante et faible à un intervalle modérément régulier (du grec *endemos*, habitant le même peuple) (par exemple, le rhume). Les maladies hyperendémiques augmentent progressivement en fréquence au-delà du niveau

Chapitre 4. Physiopathologie-épidémiologie des infections bactériennes

endémique mais pas jusqu'au niveau épidémique (par exemple, le rhume pendant les mois d'hiver).

- **Une épidémie**

Est l'apparition soudaine et inattendue d'une maladie, généralement dans un segment limité d'une population (par exemple, la consommation de produits contaminés). Une épidémie (du grec *epidemios*, sur le peuple), d'autre part, est une maladie affectant de nombreuses personnes à la fois. La première personne identifiée avec une maladie épidémique spécifique est appelée le cas index. Exemple : une épidémie de choléra.

- **Une pandémie (greek pan, all)**

Est une augmentation de l'occurrence de la maladie au sein d'une grande population dans au moins deux pays du monde. Habituellement, les maladies pandémiques se propagent entre les continents. Le taux d'attaque est le nombre proportionnel de cas qui se développent dans une population exposée à un agent infectieux.

2.2. Méthodes épidémiologiques

Les épidémiologistes utilisent principalement trois types de méthodes pour analyser la fréquence d'une maladie : des méthodes descriptives, analytiques et expérimentales.

2.2.1. L'épidémiologie descriptive

S'intéresse à la collecte de données relatives à la fréquence de la maladie étudiée. Les données pertinentes comprennent généralement des informations sur les individus atteints, de même que sur le lieu et le moment où la maladie est apparue. Les recherches de Snow sur les causes de la poussée épidémique de cholera à Londres relevaient de l'épidémiologie descriptive.

Les études épidémiologiques sont le plus souvent rétrospectives (c.-à-d. qu'elles ont lieu après la fin d'une poussée épidémique). En d'autres termes, l'épidémiologiste tente de trouver la cause et la source d'une maladie.

Chapitre 4. Physiopathologie-épidémiologie des infections bactériennes

2.2.2. L'épidémiologie analytique

Porte sur l'analyse d'une maladie donnée afin d'en déterminer la cause probable. Il existe deux méthodes pour effectuer ce genre d'étude.

- La méthode de cas-témoin : consiste à rechercher les facteurs préalables à la maladie. L'épidémiologiste compare 2 groupes d'individus, le premier atteint de la maladie et l'autre sain. Par exemple : on forme 2 groupes, l'un souffrant de méningite et l'autre non, dont les membres appartiennent à la même catégorie d'âge, au même sexe et à une même classe socio-économique, et qui réside en un même lieu.
- La méthode des cohortes : consiste à étudier 2 populations dont l'une a été en contact avec l'agent responsables d'une maladie et l'autre non (chaque population est appelée cohorte).

2.2.3. L'épidémiologie expérimentale

On pose d'abord une hypothèse ayant trait à une maladie donnée, puis on réalise des expériences avec un groupe d'individus pour vérifier l'hypothèse.

Ex : on suppose qu'un médicament est efficace contre une maladie donnée.

**Chapitre 5. Techniques essentielles
de bactériologie médicale :
approche classique et moléculaire**

Chapitre 5. Techniques essentielles de bactériologie médicale : approche classique et moléculaire

1. Approche classique

Le déroulement de l'examen cyto-bactériologique se décompose en plusieurs étapes qui sont prises en compte dans le résultat final de l'analyse (Figure 41).

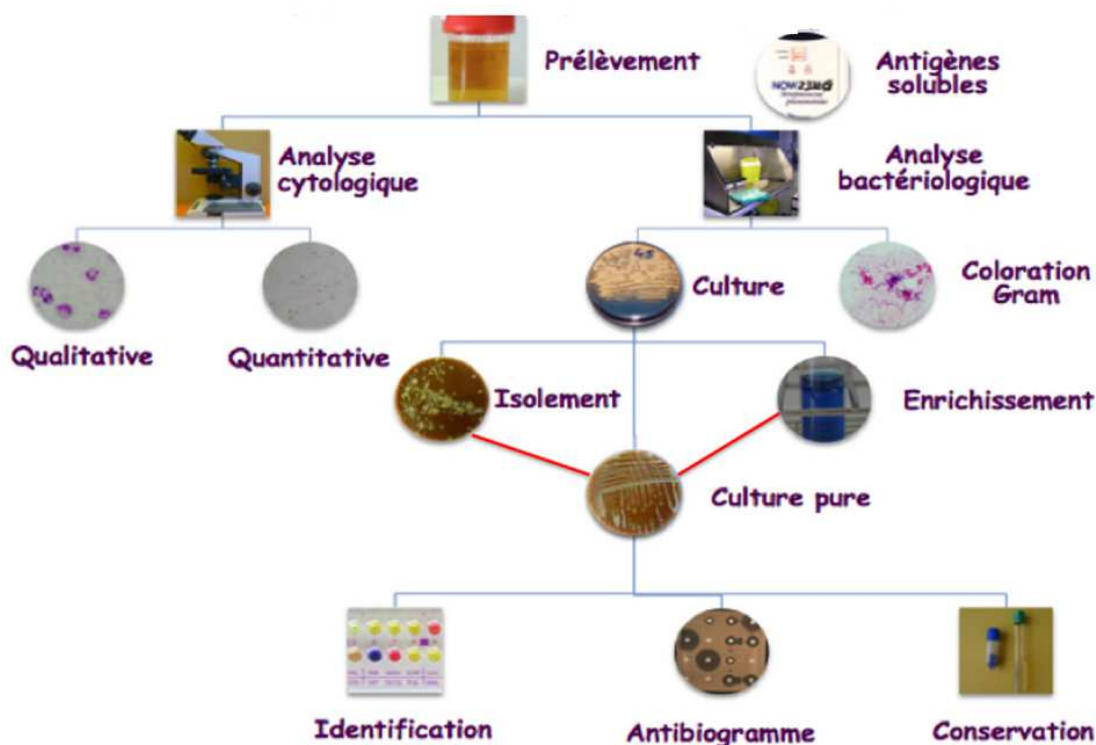


Figure 41. Les étapes de l'analyse bactériologique (Martin & Ploy, 2014).

1.1. Analyses microscopiques

L'examen microscopique en bactériologie peut être effectué sans coloration de l'échantillon par observation directe entre lame et lamelle (technique de l'état frais), ou bien après coloration de l'échantillon, ou encore après réaction d'immunofluorescence. Cet examen renseigne sur la présence de bactéries confirmant l'origine bactérienne d'une infection (morphologie, propriétés tinctoriales particulières après coloration de Gram ou coloration de Ziehl-Neelsen). Ainsi, cet examen oriente sur une famille de bactéries ou un genre bactérien, permettant d'adapter ou de modifier une antibiothérapie.

Parallèlement à l'analyse bactériologique, une étude cytologique quantitative et qualitative est réalisée sur des prélèvements liquides normalement stériles (urines, liquides de ponction). L'étude cytologique est importante pour apprécier la réaction cellulaire. Cette analyse nécessite une observation au microscope et des hématimètres (Lemaury, Malassez...).

Chapitre 5. Techniques essentielles de bactériologie médicale : approche classique et moléculaire

L'analyse cytologique qualitative nécessite pour certaines analyses une définition précise des éléments figurés. Pour cela, il est nécessaire d'effectuer une coloration au MGG (May-Grünwald-Giemsa) à partir d'un frottis après cyto centrifugation de préférence (LCR, liquide articulaire, liquide d'ascite, etc.).

1.2. Mise en culture

L'étape de mise en culture est une étape essentielle permettant de visualiser et d'isoler de façon la plus exhaustive possible les différentes colonies bactériennes présentes dans l'échantillon biologique, afin de permettre une identification et un antibiogramme directement. La plupart des bactéries isolées en pratique médicale se développent sur des milieux de composition plus ou moins complexes. Les milieux utilisés sont soit des milieux d'isolement solides en boîte de Petri soit des milieux d'enrichissement liquides qui permettent une croissance optimale. Des géloses sélectives peuvent être utilisées dans des situations particulières notamment pour la recherche de certaines bactéries (bactéries entéro pathogènes dans les selles ou dépistage d'un portage de *S. aureus* par exemple). Des géloses sélectives, contenant un système d'identification chromogène basé sur la mise en évidence d'une activité enzymatique propre à l'espèce recherchée, ont été mises au point à la fin des années 1980.

1.3. Identification bactérienne

L'identification bactérienne a longtemps reposée sur l'utilisation de galeries biochimiques associant de 20 à 40 caractères. Le choix de la galerie était fait après prise en considération des tests d'orientation comme l'aspect des colonies (pigmentation, hémolyse), les exigences culturales (milieu, atmosphère), la morphologie des bactéries après coloration de Gram et des tests rapides d'orientation sur colonies (oxydase, catalase, uréase, etc.).

1.4. Étude de la sensibilité aux antibiotiques

Des tests de sensibilité aux antibiotiques sont effectués pour déterminer l'agent antibiotique approprié à utiliser pour une souche bactérienne particulière isolée à partir d'échantillons cliniques.

Chapitre 5. Techniques essentielles de bactériologie médicale : approche classique et moléculaire

La sensibilité aux antibiotiques peut être réalisée par deux méthodes : tests de diffusion sur disque et tests de dilution.

Les tests de diffusion sur disque sont les méthodes les plus couramment utilisées dans un laboratoire pour déterminer la sensibilité des isolats de bactéries aux antibiotiques. Dans cette méthode, comme son nom l'indique, des disques imprégnés de concentrations connues d'antibiotiques sont placés sur une plaque de gélose qui a été inoculée avec une culture de la bactérie à tester. La plaque est incubée à 37°C pendant 18-24 h. La sensibilité à l'antibiotique particulier est déterminée en mesurant la zone d'inhibition de la croissance bactérienne autour du disque (Figure 42).

Des tests de dilution sont effectués pour déterminer la concentration minimale inhibitrice (CMI) de l'agent antimicrobien. La CMI est définie comme la concentration la plus faible de l'agent antimicrobien qui inhibe la croissance des organismes.

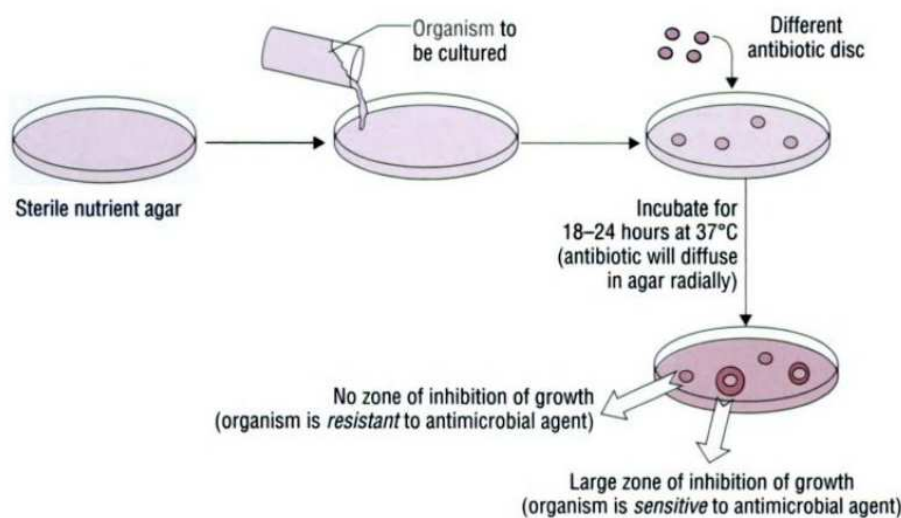


Figure 42. Test de sensibilité aux antibiotiques par la méthode de diffusion sur disque
(Parija, 2009).

1.5. Les analyses sérologiques

La recherche d'anticorps spécifiques dirigés contre les agents infectieux, présents dans le sérum du patient, reste un outil utile pour le diagnostic microbiologique indirect en maladies infectieuses. Les anticorps sont des protéines relativement stables qui montrent une excellente spécificité et une forte affinité vis-à-vis de leur antigène. La réaction

Chapitre 5. Techniques essentielles de bactériologie médicale : approche classique et moléculaire

d'immunofluorescence indirecte est l'une des techniques sérologiques la plus couramment utilisée en routine, elle est sensible, spécifique et adaptable.

2. Techniques modernes

Les dernières techniques disponibles pour la microbiologie clinique sont représentées dans la figure 43.

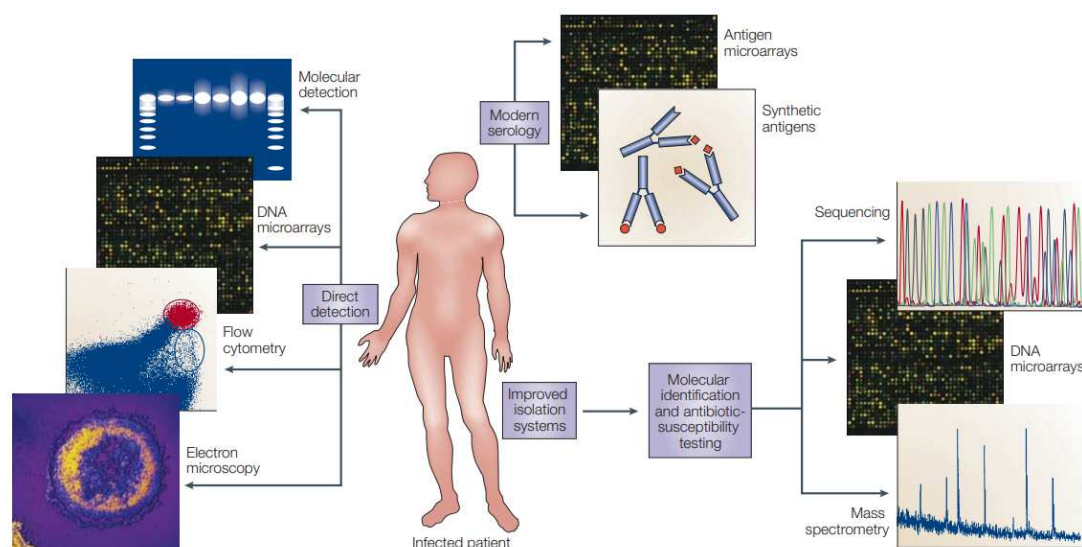


Figure 43. Techniques modernes utilisées dans le diagnostic des maladies infectieuses (Raoult *et al.*, 2004).

2.2. Détection moléculaire

Les techniques de première génération permettaient de détecter un seul pathogène à la fois ; actuellement, elles sont standardisées et automatisées. Largement employées, la PCR et la RT-PCR présentent non seulement une sensibilité de détection élevée, mais permettent également d'identifier rapidement les agents pathogènes incriminés ainsi que les microorganismes échappant aux méthodes conventionnelles. L'apport de la PCR quantitative en temps réel ou real-time PCR a été considérable. Elle est rapide (30-40 minutes) et offre la possibilité de quantifier et d'identifier les produits de PCR dans un système fermé limitant les risques de contamination. Actuellement, le développement récent des tests moléculaires multiplexés ou PCR multiplex autorise la détection simultanée de

Chapitre 5. Techniques essentielles de bactériologie médicale : approche classique et moléculaire

divers agents infectieux responsables d'infections virales, bactériennes, parasitaires, fongiques ou mixtes.

2.3. Puces à ADN

Les puces à ADN se composent de nombreuses sondes qui sont discrètement situées sur un substrat solide, tel que le verre. Les sondes peuvent être des produits de PCR ou des oligonucléotides et les « cibles » peuvent être des produits de PCR, de l'ADN génomique, de l'ARN total, de l'ARN amplifié (ARNa), de l'ADN complémentaire, de l'ADN plasmidique, des suspensions bactériennes ou des échantillons cliniques.

Lorsque la PCR est utilisée pour détecter l'ADN dans des échantillons cliniques, les puces à ADN peuvent ensuite être utilisées pour identifier les produits amplifiés par hybridation à un réseau composé de sondes spécifiques à l'agent pathogène. En utilisant des amorces à large spectre, telles que celles qui amplifient le gène de l'ARNr 16S, une seule PCR peut être utilisée pour détecter simultanément plusieurs agents pathogènes.

2.4. Puces d'antigènes pour la sérologie

Les tests capables de détecter simultanément des anticorps spécifiques contre plusieurs agents pathogènes ont une large application dans le diagnostic des maladies infectieuses. Le test d'immunofluorescence indirecte (IFA) est couramment utilisé pour détecter les anticorps contre les agents infectieux car il est facile à utiliser, sensible et spécifique. Récemment, les réseaux de protéines ont été utilisés pour développer des tests de fluorescence comparatifs pour mesurer les concentrations de protéines et d'anticorps spécifiques dans des solutions complexes. La fluorescence spécifique est détectée par microscopie confocale à balayage et est quantifiée à l'aide de courbes d'étalonnage internes. Une puce à antigène pour la maladie de Lyme a été décrite.

2.5. La spectrométrie de masse

Des spectromètres de masse fondés sur la technologie MALDI-TOF (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation-Time-Of-Flight) utilisant des bactéries entières et permettant l'identification bactérienne au rang d'espèce par comparaison des pics protéiques obtenus avec les banques de données. Ces solutions d'identification présentent l'intérêt

Chapitre 5. Techniques essentielles de bactériologie médicale : approche classique et moléculaire

majeur d'être très rapides (quelques minutes) et de pouvoir tester très facilement plusieurs colonies d'une même boîte.

2.6. La microscopie électronique

Les microscopes électroniques sont maintenant de plus en plus utilisés dans les laboratoires de microbiologie clinique. Ils sont utiles pour le dépistage rapide d'échantillons cliniques de routine, tels que des échantillons de selles. La microscopie électronique a été utilisée pour identifier rapidement *B. anthracis* lors de la récente attaque de lettres à l'anthrax aux États-Unis.

2.7. Cytométrie en flux

Presque tous les micro-organismes peuvent être détectés directement dans des échantillons cliniques par cytométrie en flux (Flow Cytometry, FCM). Les bactéries peuvent être détectées sous forme de particules dans des échantillons liquides (le sang, l'urine, la bile, le liquide de lavage bronchique et même les matières fécales) en cas de bactériémie et de bactériurie, et peuvent également être identifiées à l'aide d'anticorps polyclonaux ou monoclonaux recouverts de molécules fluorescentes. Des cytomètres en flux conçus spécifiquement pour l'analyse d'urine sont désormais disponibles dans le commerce et déterminent simultanément les concentrations de bactéries, de globules rouges et blancs et de cellules squameuses.

Bibliographie

- Achenbach, J. (2015). *Through the mirror: Translation with D-amino acids* [Doctoral dissertation, Technischen Universität Berlin]. <https://doi.org/10.13140/RG.2.1.3154.9285>
- Adapa, D. (2018). A review on common pathogenic microorganisms and their impact on human health. *Electronic Journal of Biology*, 14(1), 50–58.
- Barreiro, C., & Barredo, J. L. (2021). *Antimicrobial therapies methods and protocols*. Springer Nature. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1358-0>
- Barth, H., & Stiles, B. G. (2010). 5.06 Protein toxins from bacteria. In H. W. Liu & L. Mander (Eds.), *Comprehensive Natural Products II* (pp. 149–173). Elsevier. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-008045382-8.00113-1>
- Bello-López, J. M., Cabrero-Martínez, O. A., Ibáñez-Cervantes, G., Hernández-Cortez, C., Pelcastre-Rodríguez, L. I., Gonzalez-Avila, L. U., & Castro-Escarpulli, G. (2019). Horizontal gene transfer and its association with antibiotic resistance in the genus *Aeromonas* spp. *Microorganisms*, 7(9), 363. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7090363>
- Bhattacharjee, M. (2022). *Chemistry of antibiotics and related drugs*. Springer Nature Switzerland AG. <https://doi.org/DOI 10.1007/978-3-319-40746-3>
- Bouyahya, A., Bakri Y., Et-Touys, A., Talbaoui, A., Khouchlaa, A., Charfi, S., Abrini, J. & Dakka, N. (2017). Resistance to antibiotics and mechanisms of action of essential oils against bacteria. *Phytothérapie*, 16(S1), S173-S183. <https://doi.org/10.3166/phyto-2019-0147>.
- Čapek, P., & Dickerson, T. J. (2010). Sensing the deadliest toxin: technologies for botulinum neurotoxin detection. *Toxins*, 2(1), 24–53. <https://doi.org/10.3390/toxins2010024>
- Carter, M. W., al-Mahdawi, S. A., Giles, I. G., Treharne, J. D., Ward, M. E. & Clark, I. N. (1991). Nucleotide sequence and taxonomic value of the major outer membrane protein gene of *Chlamydia pneumoniae* IOL-207. *The Journal of General Microbiology*, 137(3), 465-75. <https://doi.org/10.1099/00221287-137-3-465>.
- Casadevall, A., Dadachova, E., & Pirofski, L. A. (2004). Passive antibody therapy for infectious diseases. *Nature Reviews Microbiology*, 2, 695–703. <https://doi.org/10.1038/nrmicro974>

- Celina, S. S. & Cerný, J. 2022. *Coxiella burnetii* in ticks, livestock, pets and wildlife: A mini-review. *Frontiers in Veterinary Science*, 11(9), 1068129. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.1068129>.
- Demoré, B., Grare, M., & Duval, R. (2018). Chapitre 42: Généralités sur les antibiotiques par voie systémique et principes d'utilisation. In Association Nationale des Enseignants de Pharmacie Clinique, S. Limat, A. Dupuis, F. Fagnoni, B. Demoré, C. Fernandez, G. Aulagner, & G. L. Cazin (Eds.), *Pharmacie clinique et thérapeutique* (pp. 753–790). Elsevier Masson.
- Di Pietro, M., Filardo, S., Romano, S. & Sessa, R. (2019). *Chlamydia trachomatis* and *Chlamydia pneumoniae* interaction with the host: latest advances and future prospective. *Microorganisms*, 7, 140. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7050140>.
- Dinc, G., Demiraslan, H., & Doganay, M. (2017). Unexpected Risks for Campers and Hikers: Tick-Borne Infections. *International Journal of Travel Medicine and Global Health*, 5(1), 5-13. <https://doi.org/10.15171/ijtmgh.2017.02>.
- Du Cheyron, D., Goursaud, S., & Daubin, C. (2009). Définition de l'agression, défaillance multiviscérale. In *Réanimation médicale*. Elsevier.
- Duan, Z., Gao, Y., Liu, B., Sun, B., Li, S., Wang, C., Liu, D., Wang, K., Zhang, Y., Lou, Z., Xie, L. & Xie, F. (2022). The application value of metagenomic and whole-genome capture Next-Generation Sequencing in the diagnosis and epidemiological analysis of psittacosis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 6, 12, 872899. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.872899>.
- Dubey, D., Rath, S., Sahu, M. C., Debata, N. K. & Padhy, R. N. (2012). Antimicrobials of plant origin against TB and other infections and economics of plant drugs-Introspection. *Indian Journal of Traditional Knowledge*, 11, 225-33.
- Fournier, J. M., & Quilici, M. L. (2007). Cholera. *Presse Medicale*, 36(4), 727–739. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2006.11.029>
- Gerba, C. P. (2009). Environmentally Transmitted Pathogens. In *Environmental Microbiology* (pp. 445–484). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-370519-8.00022-5>

- Haddock, G., Mullin, M., MacCallum, A., Sherry, A., Tetley, L., Watson, E., Dagleish, M., Smith, D. G. E. & Everest, P. (2010). *Campylobacter jejuni* 81-176 forms distinct microcolonies on in vitro-infected human small intestinal tissue prior to biofilm formation. *Microbiology (Reading)*, 156(Pt 10), 3079-3084. <https://doi.org/10.1099/mic.0.039867-0>.
- Kipnis, E., Dessein, R., Faure, K., Guery, B. (2013). Les thérapeutiques infectieuses non antibiotiques. In *Infectiologie en réanimation. Références en réanimation. Collection de la SRLF* (pp. 121–134). Springer, Paris. https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0389-0_8
- Löfmark, S., Edlund, C., & Nord, C. E. (2010). Metronidazole is still the drug of choice for treatment of anaerobic infections. *Clinical Infectious Diseases*, 50, S16-23. <https://doi.org/10.1086/647939>
- Mangin, L. (2016). *Antibiotiques et résistances : enquête sur les connaissances et les comportements du grand public* [Thèse de Doctorat, Université de Lorraine]. <http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>
- Martin, C., & Ploy, M. C. (2014). Automation in bacteriology. *Journal Des Anti-Infectieux*, 16(3), 122–130. <https://doi.org/10.1016/j.antinf.2014.08.001>
- Masignani, V., Pizza, M., & Rappuoli, R. (2013). Bacterial toxins. In E. Rosenberg, E.F. DeLong, S. Lory, E. Stackebrandt, & F. Thompson (Eds.), *The Prokaryotes–Human Microbiology* (pp. 499–554). Springer-Verlag Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-30144-5_84
- Mohamad Zulkufli, N. L., Turaev, S., Mohd Tamrin, M. I., & Messikh, A. (2016). Generative power and closure properties of Watson-Crick grammars. *Applied Computational Intelligence and Soft Computing*, 2016, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2016/9481971>
- Moussard, C., & Mougín, C. (2005). *Biologie moléculaire Biochimie des communications cellulaires*. De Boek.
- Nadeem, S. F., Gohar, U. F., Tahir, S. F., Mukhtar, H., Pornpukdeewattana, S., Nukthamna, P., Moula Ali, A. M., Bavisetty, S. C. B., & Massa, S. (2020). Antimicrobial resistance: more than 70 years of war between humans and bacteria. *Critical Reviews in Microbiology*, 46(5), 578–599. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2020.1813687>

- Nauciel, C., & Vildé, J. L. (2005). *Bactériologie médicale*. Masson.
- Nemeth, J., Oesch, G., & Kuster, S. P. (2015). Bacteriostatic versus bactericidal antibiotics for patients with serious bacterial infections: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 70(2), 382–395. <https://doi.org/10.1093/jac/dku379>
- Parija, S. C. (2009). *Textbook of Microbiology & Immunology*. Elsevier.
- Patil, S.-M., & Patel, P. (2021). Bactericidal and bacteriostatic antibiotics. In V. Neri, L. Huang, & J. Li (Eds.), *Infections and sepsis development*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.99546>
- Pebret, F. (2003). *Maladies infectieuses*. Heures de France.
- Raoult, D., Fournier, P. E., & Drancourt, M. (2004). What does the future hold for clinical microbiology? *Nature Reviews Microbiology*, 2(2), 151–159. <https://doi.org/10.1038/nrmicro820>
- Raven, h, Johnson, G.-B., Mason, K., Losos, J.-B., & Duncan, T. (2020). *Biologie* (5th ed.). De Boeck Superieur.
- Redgrave, L. S., Sutton, S. B., Webber, M. A., & Piddock, L. J. V. (2014). Fluoroquinolone resistance: Mechanisms, impact on bacteria, and role in evolutionary success. *Trends in Microbiology*, 22(8), 438–445. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2014.04.007>
- Robinson, A., & Van Oijen, A. M. (2013). Bacterial replication, transcription and translation: Mechanistic insights from single-molecule biochemical studies. *Nature Reviews Microbiology*, 11, 303–315. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2994>
- Sakari, M., Laisi, A., & Pulliainen, A. T. (2022). Exotoxin-targeted drug modalities as antibiotic alternatives. *ACS Infectious Diseases*, 8(3), 433–456. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.1c00296>
- Schaechter, M., Medoff, G., & Eisenstein, B. I. (1999). *Microbiologie et pathologie infectieuse* (2nd ed.). De Boeck.
- Slote, C. L., Luu, A., George, N. M. & Osier, N. (2019). Ways You Can Protect Your Genes From Mutations With a Healthy Lifestyle. *Frontier Young Minds*, 7, 46. <https://doi.org/10.3389/frym.2019.00046>

Taufiq., M. M. J. & Darah, I. (2020). Antibacterial and antibiofilm activities of crude extract of *Lasiodiplodia pseudotheobromae* IBRL OS-64 against foodborne bacterium, *Yersinia enterocolitica*. *Journal of Pharmaceutical Research*, 32(14), 87-102. <https://doi.org/10.9734/JPRI/2020/V32I1430609>.

Uthman, S., Liu, S., Giorgini, F., Stark, M., Costanzo, M., & Schaffrath, R., (2012). Diphtheria disease and genes involved in formation of diphthamide, key effector of the diphtheria toxin. In R. Kumar (Eds.), *Insight and Control of Infectious Disease in Global Scenario* (pp. 333–356). INTECH Open Access Publisher, Rijeka, Croatia. <https://doi.org/10.5772/31680>

Willey, J. M., Sandman, K. M., & Wood, D. H. (2023). Prescott's Microbiology (12th ed.). McGraw Hill.

Zhong, S., & He, S. (2021). Quorum sensing inhibition or quenching in *Acinetobacter baumannii*: The novel therapeutic strategies for new drug development. *Frontiers in Microbiology*, 12, 558003. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.558003>

TABLE DES MATIÈRES

	page
Introduction	1
Chapitre 1. Bactéries pathogènes de l'homme	
1. Bactéries transmises par voie aérienne	2
1.1. <i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	2
1.2. <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	3
1.3. <i>Legionella</i>	4
1.4. Bactéries causant la méningite	5
1.5. <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	6
1.6. Les mycoplasmes	6
1.7. <i>Bordetella pertussis</i>	7
1.8. Les streptocoques (Group A)	8
2. Bactéries transmises par l'eau et la nourriture	8
2.1. <i>Salmonella</i>	8
2.2. <i>Escherichia coli</i>	9
2.3. <i>Shigella</i>	10
2.4. <i>Campylobacter</i>	11
2.5. <i>Yersinia</i>	12
2.6. <i>Vibrio</i>	12
2.7. <i>Staphylococcus aureus</i>	13
3. Bactéries transmises par les animaux	14
3.1. <i>Bacillus anthracis</i>	14
3.2. <i>Brucella melitensis</i>	14
3.3. <i>Chlamydomphila psittaci</i>	15
3.4. <i>Coxiella burnetii</i>	16
3.5. <i>Francisella tularensis</i>	17
4. Bactéries transmises par contact direct	18
4.1. <i>Clostridium</i>	18
4.2. Streptocoques du groupe B	19
4.3. <i>Mycobacterium leprae</i>	20

4.4. <i>Helicobacter</i>	20
4.5. <i>Chlamydia trachomatis</i>	22
4.6. <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	22
4.7. <i>Treponema pallidum</i>	23
4.8. Les staphylocoques	24
4.9. <i>Clostridium tetani</i>	24
4.10. <i>Chlamydia trachomatis</i> (sérovars A–C)	25
4.11. <i>Brucella</i>	26

Chapitre 2. Génétique et génome bactérien

1. L'ADN bactérien	27
1.1. Structure de l'ADN	27
1.2. Organisation de l'ADN dans les cellules	28
2. Réplication de l'ADN	28
3. Transcription	30
4. Traduction	33
5. Les plasmides	36
5.1. Définition	36
5.2. Types de plasmides	37
5.2.1. Transmissibilité des plasmides	37
5.2.2. Nature des facteurs	37
6. Variations génétiques chez les bactéries	38
6.1. Mutations	38
6.2. Transposition	39
6.3. Transfert de matériel génétique	40
6.3.1. Transformation	41
6.3.2. Transduction	41
6.3.3. Conjugaison	42

Chapitre 3. Agents anti-infectieux et mécanismes de résistance

1. Les antibiotiques	43
1.1. Définition	43

1.2. Spectre d'activité	43
1.3. Classification	43
1.3.1. Selon leur effet sur la croissance et la survie des bactéries	43
1.3.2. Selon la couverture microbienne	44
1.3.3. Selon la structure	44
1.3.4. Selon la cible dans la cellule microbienne	46
1.4. Antibiotiques qui inhibent la synthèse de la paroi cellulaire	48
1.4.1. Les β -lactamines	48
1.4.1.1. Les pénicillines	48
1.4.1.2. Céphalosporines	49
1.4.1.3. Inhibiteurs de β -Lactamases	49
1.4.1.4. Carbapénèmes et monobactame	50
1.4.2. Vancomycine	50
1.5. Antibiotiques qui inhibent la synthèse des protéines	51
1.5.1. Le groupe MLS	51
1.5.2. Aminoglycosides	52
1.5.3. Tétracyclines	52
1.5.4. Oxazolidinones	52
1.6. Antibiotiques qui inhibent la synthèse des acides nucléiques	53
1.6.1. Quinolones	53
1.6.2. Nitroimidazoles : des antibiotiques qui coupent l'ADN	53
1.6.3. Rifamycines	53
1.7. Antimétabolites : antibiotiques qui inhibent la synthèse des nucléotides	54
2. Résistance bactérienne	54
2.1. Définition	54
2.2. Classification de la résistance aux antibiotiques	54
2.2.1. Résistance intrinsèque	54
2.2.2. Résistance acquise	55
2.3. Mécanismes de résistance	55
2.3.1. Inactivation enzymatique de l'antibiotique	56
2.3.2. Modification de la cible	58
2.3.3. Mécanisme d'efflux	59
2.3.4. Diminution de la perméabilité membranaire	59

2.3.5. Protection de la cible	60
2.3.6. Piégeage de l'antibiotique	60
3. Agents anti-infectieux non-antibiotique	60
3.1. Anticorps monoclonaux	60
3.2. Inhibition du “quorum-sensing”	61
3.3. Les probiotiques	62
3.4. Les bactériophages	63

Chapitre 4. Physiopathologie-épidémiologie des infections bactériennes

1. La physiopathologie	64
1.1. Définition	64
1.2. Les lésions directes	64
1.3. Production des toxines bactériennes	64
1.3.1. Les exotoxines	65
1.3.1.1. Caractéristiques	65
1.3.1.2. Superantigènes	66
1.3.1.3. Les toxines qui attaquent la membrane cellulaire	68
1.3.1.4. Toxines agissant sur des cibles intracellulaires	69
1.3.2. Les endotoxines	73
1.3.2.1. Caractéristiques	73
1.3.2.2. Les effets majeurs des endotoxines	74
1.3.2.3. Le choc endotoxique (choc infectieux)	74
2. Epidémiologie des infections bactériennes	76
2.1. Définitions	76
2.2. Méthodes épidémiologiques	77
2.2.1. L'épidémiologie descriptive	77
2.2.2. L'épidémiologie analytique	78
2.2.3. L'épidémiologie expérimentale	78

Chapitre 5 : Techniques essentielles de bactériologie médicale : approche classique et moléculaire

1. Approche classique	79
1.1. Analyses microscopiques	79
1.2. Mise en culture	80

1.3. Identification bactérienne	80
1.4. Étude de la sensibilité aux antibiotiques	80
1.5. Les analyses sérologiques	81
2. Techniques modernes	82
2.2. Détection moléculaire	82
2.3. Puces à ADN	83
2.4. Puces d'antigènes pour la sérologie	83
2.5. La spectrométrie de masse	83
2.6. La microscopie électronique	84
2.7. Cytométrie en flux	84
Bibliographie	85