

République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة 8 ماي 1945 قالمة
Université 8 Mai 1945 Guelma
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la terre et de l'Univers



Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Spécialité/Option : Biochimie Appliquée
Département : Biologie

Les bactériocines comme substituts aux traitements antibiotiques

Présenté par :

ALLOUI Rania

BOUCHAHDANE Wiam

KAOUR Sabah

BEKKOUCHE Chaima

Devant le jury composé de :

Présidente	SOUIKI L.	Professeur	Université 8 mai 1945 Guelma
Examineur	MEZROUA E.	M.C.B	Université 8 mai 1945 Guelma
Encadreur	MOKHTARI A.	M.C.B	Université 8 mai 1945 Guelma

Juin 2022

Sommaire

Liste des tableaux	
Liste des Figures	
Liste d'abréviation	
Remerciement	
Dédicace	
Résumé	
Introduction	1
<i>Etude bibliographique</i>	
1. Historique des Antibiotiques	2
2. Définition de l'antibiotique.....	2
3. Mécanisme d'action des antibiotiques.....	3
3.1. Action sur la paroi	3
3.2. Action sur la membrane cytoplasmique.....	5
3.3. Action sur l'ADN	6
3.4. Action sur la synthèse protéique	8
3.5. Antibiotiques agissant sur le métabolisme intermédiaire	9
4. Les effets chimio-thérapeutiques et vétérinaires des antibiotiques.....	10
5. La résistance aux antibiotiques	11
5.1. Notion de spectre antibactérien.....	11
5.2. Origines et causes de la résistance bactérienne.....	12
5.3. Génétique de la résistance bactérienne	13
6. L'impact de la médecine vétérinaire.....	16
7. La multi résistance.....	17
8. Les Bactériocines.....	17
9. Rôle des bactériocines.....	18
10. Nomenclature des bactériocines.....	18
11. Classification des bactériocines.....	19
11.1 Classification des bactériocines selon le mode d'action et la structure.....	20
11.2 Classification des bactériocines selon l'origine microbienne.....	22

11.2.1 Les bactériocines produites par les bactéries Gram positif	22
11.2.2 Les bactériocines produites par les bactéries Gram négatif	24
12. Les mécanismes d'action des bactériocines	24
12.1. Les lantibiotiques.....	24
12.2. Les bactériocines de classe II	25
12.3. Les bactériocines de classe III.....	26
13. Biosynthèse des bactériocines et régulation	26
14. La production des bactériocines	30
14.1 Sécrétion des bactériocines.....	31
14.1.1 Le peptide leader.....	31
14.1.2 Transporteur de type ABC	32
14.1.3. Transport par le système général de sécrétion	32
14.2. Régulation de l'expression	34
15. Applications et intérêts	36
15.1 Applications alimentaires	36
15.2. Applications médicales.....	37
16. Contraintes d'utilisation et de mise sur le marché	38
Conclusion.....	40
Références bibliographiques.....	42

Liste des tableaux

Tableau 1: Antibiotiques agissant sur la paroi.	4
Tableau 2: Antibiotiques agissant sur la membrane cytoplasmique.	6
Tableau 3: Antibiotiques agissant sur la synthèse des acides nucléiques.....	7
Tableau 4: Antibiotiques agissant sur la synthèse protéique.....	8
Tableau 5: Antibiotiques agissant sur la synthèse de l'acide folique.	9
Tableau 6: Mécanisme de résistance des principales classes d'antibiotiques.	13
Tableau 7: Alignement des séquences des peptides leaders des bactériocines de la sous-classe IIa sur la base du motif double glycine C-terminal	30

Liste des Figures

Figure 1: Mode d'action des antibiotiques.....	3
Figure 2: Classification universelle des bactériocines reprise avec quelques modifications.	20
Figure 3: Séquence et structure de lantibiotiques de la classe IA (Nisine), IB (Mersacidine) et d'un lantibiotique « deux-peptides» (Lacticine 3147A1 et A2)	21
Figure 4: Régulation de la production, modification post-traductionnelles et auto-immunité de la nisine	27
Figure 5: Organisation des clusters des gènes impliqués dans la biosynthèse de certains lantibiotiques.	28
Figure 6: Aperçu schématique du mécanisme proposé pour la production de bactériocinesde la classe Ia.....	29
Figure 7: Mécanisme de transport et de maturation des pré-bactériocines de la sous-classe IIa possédant un peptide leader	30
Figure 8: systèmes de transport et de maturation des prébactériocines de bactéries lactiques.....	32
Figure 9: schéma simplifié du système général de sécrétion Sec.....	33
Figure 10: Exemple de « quorum-sensing » chez <i>Carnobacterium maltaromaticum</i> (Modifié d'après www.rsc.org).....	34

Liste d'abréviation

ABC transporteur :	ATP binding cassette transporteur
ABRI :	Acinetobacter résistant à l'imipénème
ARN :	Acide ribonucléique
ATB :	Antibiotiques
ADN :	Acide désoxyribonucléique
ARNm :	Acide rébonucléique messenger
BMR :	Bactéries multi-résistances aux antibiotiques
BHR :	Bactéries hautement résistantes
BPR :	Bactéries pan-résistance
BL :	Bactéries lactiques
BTR :	Bactéries toto-résistance
CMI :	Concentration minimale inhibitrice
Cbn BM1 :	Carnobactériocine BM1
cbnB2 :	Carnobactériocine B2
DHF :	Tétrahydrofolique
DHPS :	Dihydroptéroate synthétase
EBLSE :	Entérobactéries productrices de Béta-lactamines à spectre étendu
E. coli :	Escherichia coli
FDA :	Food and drug administration
E.faecalis :	Enterococcus faecalis
Ent :	Entéroïne
FDA :	Food and drug administration
FhuA :	Récepteur aux ferrichromes
FNLDV :	Phényl –alanine –asparagine –leucine –aspartate –valine
FQ :	Fluoroquinolones

G + : Gram positif
G - : Gram négatif
GyrA : Gyrase A
GyrB : Gyrase B
ImB2 : Protéine d'immunité
KDA : Kilo dalton
MEP : Membrane fusion protein
MccM : sidérophores-microcines M
MccH47 : sidérophores-microcines H47
MLS : Macrolides lincosamidesstreptogramines
NIS : Nisine
OmpF : Protéine de membrane externe F
OMS : Organisation mondiale de la santé
PLP : Protéine de liaison à la pénicilline
PA-1 : Pédiocine
SARM : Souche de *S. aureus* multi-résistantes à la méthicilline
SEC : Sécrétion
SRP : Signal recognition particle
S. mutans : streptocoques mutans
S. pneumoniae : *Streptococcus pneumoniae*
TDR : Test diagnostic rapide
TonB : Protéine TonB
Trna : transfer Acide ribonucléique

Remerciements

Ce travail est le fruit de la combinaison d'efforts de plusieurs personnes, Nous tenons à exprimer toutes nos gratitudes au Dieu Tout Puissant, de nous avoir donné, la santé, le courage et la patience pour réaliser notre travail dans les meilleurs conditions

Nos remerciements s'adressent premier lieu à madame Pr. souiki d'avoir accepté de présider ce jury et monsieur Dr. Mezroua d'avoir accepté d'examiner ce présent travail.

- ✓ *Nous remercions vivement notre encadronneur monsieur Dr. mokhtari qui nous a fait preuve d'une grande patience et qui nous a donné une grande aide dans la réalisation de ce travail ces conseils ces orientations et son encouragement ainsi que son soutien scientifique nous ont permis de mener à bien la réalisation de ce travail.*
- ✓ *Nous ne serons pas comment remercier nos familles qui nous ont aidés et qui étaient toujours patients et compréhensifs envers nous. Ils ont su nous mettre sur rails et nous encourager d'avantage.*

Encore une fois mille mercis.



Dédicace

Je dédie ce modeste travail réalisé grâce à l'aide de Dieu Tout Puissant.

A ma très chère mère BEDOUH Nacira

Tu présentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de la tendresse et l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de m'encouragerait de prier pour moi.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, Te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon très chère père Aziz

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour
Toi papa. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce*

Travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

A mes très chères Sœurs et frères

*Les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous mes sœurs : **Imane, Malek** et mes frères : **Hamdi, Anis**, mon petit prince **Wassim** Je vous dédie ce travail
avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.*

Et toute la famille ALLOUI et BEDOUH

*A ceux que j'aime beaucoup, qui m'ont toujours soutenus et étaient toujours à mes côtés, mes amis spécialement : **Aya, Nesrine, Hiba, Wiam, Chaima, Sabah, Hanna, Yasmine**.*

Rania



Dédicace

*Je dédie le fruit d'années d'efforts Pour le chef-d'œuvre merveilleux de Dieu de tout fatigué de la
paume des mains, les gens qui méritent mon respect et mon amour.*

*A mes très chers parents qui m'ont toujours soutenus, et qui ont tout sacrifié pour mes études,
tout le mérite leurs revient. Qu'ils trouvent ici ma sincère reconnaissance.*

A ma chère mère

*À la chose la plus précieuse que j'ai, à ceux qui m'enseignent les principes de la science et de la
connaissance*

A ma chère Grand- mère

A mon cher frère et ma chère sœur

A Toute ma famille

A mes chers amis et à tous ceux qui me sont chers.

CHAIMA



Dédicace

Al Hamdoulillah, qui m'a donné la force de réaliser ce modeste travail synonyme de concrétisation de formation, de labeur et d'efforts, je dédie le fruit de ma patience, de ma persévérance :

*A ma raison de vivre et ma fleur de vie ma mère «**Hadda**» symbole d'amour d'affection de bienveillance, pour sa patience, ses sacrifices, sa conscience, ses conseils qui ont éclairé mon chemin.*

*A mon père «**Abd elhak**» en reconnaissance de tout ce qu'il a fait pour moi tout au long de ma vie.*

*A mes frères et mes sœurs : «**Mehdi, Youcef, Oussama, Somia, Loubna et lamis** » symbole d'ambiance et de gaieté qui je les souhaite une vie pleine de bonheur et une carrière pleine de gloire.*

*A Les fils de ma sœur: **Anes et djomana.***

A toute ma famille petite et grande.

A tous mes amis Et toute personne qui occupe une place dans mon cœur.

Sabah



Dédicace

*A mes parents qui ont été toujours à mes côtés pour me soutenir et me donner le courage pour
terminer mes études*

Merci beaucoup papa et maman je vous aime beaucoup.

A mes chers frères

walid qui m'a beaucoup aidé dans la vie et ma soutenu

A mes chères petite sœurs

Wafa et asma

A tout la famille

bouchahdane

A tous mes amis

Wiam



Résumé

Les bactériocines sont des molécules peptidiques antimicrobienne, synthétisée par voie ribosomiques. Elles sont produites aussi bien par les bactéries de Gram (+) que par les bactéries de Gram (-) et leur intérêt réside dans leur effet antimicrobien à spectre large ou étroit et d'autre part dans leur sûreté pour la santé humaine. Les bactériocines différent entre elle par leur structure, leurs mode d'action et par leurs taille, ou il existe 4 classe, à savoir : classe I, classe II, classe III, classe IV. Le mode d'action des bactériocines qui différent de celui des antibiotiques conventionnels permet d'envisager leur utilisation comme agents thérapeutiques naturels alternatifs aux ATB dans le traitement des infections dues à des bactéries qui sont devenues résistantes aux traitements conventionnels. Les bactériocines peuvent être appliquées dans plusieurs domaines comme le domaine médical et le domaine alimentaire.

الملخص:

Les bactériocines : هي جزيئات بيببتيدية مضادة للميكروبات يتم تركيبها عن طريق الريبوزومات. تنتجها كل من البكتيريا ذات Gram(-) وايضا البكتيريا ذات Gram(+) وتكمن اهتماماتها في تأثيرها المضاد للميكروبات على النطاق الواسع او الضيق ومن جهة اخرى في سلامتها على صحة الانسان.

Les bacteriocines تختلف عن بعضها ب: بنيتها.طريقة عملها وبحجمها .حيث نميز 4 اقسام وهي: القسم I, القسم II القسم III, القسم IV,طريقة عمل les bacteriocines تختلف عن المضادات الحيوية التقليدية حيث تسمح بالنظر في استعمالها كعوامل علاجية طبيعية بديلة للمضادات الحيوية في علاج الالتهابات التي تسببها البكتيريا التي اصبحت مقاومة للعلاجات التقليدية. Les bacteriocines يمكن تطبيقها في العديد من الميادين ك الميدان الطبي والميدان الغذائي....

Abstract

The bacteriocines are antimicrobial peptidic molecules, that are synthesized ribosomically and produced by Bacteria the Gram (+) and by Bacteria the Gram (-). Its importance is that the Bacteriocines are antimicrobial, they can destroy all kinds of Microbes that threaten Human health. Bacteriocines differ from one to another for their structure, functionality and size. They can be divided into 4 types: class I, class II, class III and class IV.

In contrast to conventional antibiotics, bacteriocines allow the possibility of applying them as an alternative natural therapeutic agent for antibiotics, as a treatment for the infections caused by bacteria which become resistant against conventional treatments. Bacteriocines can be applied in many fields like medicine and nutrition.

Introduction

Introduction

Les bactéries sont dites multi-résistantes suite à une accumulation des résistances naturelles et acquises, elles ne sont sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques et sont donc résistantes à plusieurs antibiotiques ou classes pharmacologiques d'antibiotiques (**Ahmad et al. 1999 ; Jones 2001**). L'émergence de la résistance aux antibiotiques conventionnels ces dernières années a orienté la recherche vers l'étude de nouveaux agents antimicrobiens, le mode d'action des bactériocines qui diffèrent de celui des antibiotiques conventionnels permet leur utilisation comme agents thérapeutiques naturels alternatifs aux antibiotiques dans la prévention et/ ou le traitement des infections dues à des bactéries devenues résistantes aux traitements conventionnels (**Mkrtchyan et al., 2010 ; Dicks et al., 2011**).

Les bactériocines produites par des bactéries à Gram négatif sont principalement représentées par les colicines et les microcines. D'autre part, les bactéries à Gram positif peuvent produire des bactériocines notamment les bactériocines issue des bactéries lactiques (**Morisset, 2003**). En effet, La production de substances inhibitrices de type bactériocine a été mise en évidence chez des souches de *Lactococcus (Lc.) lactis* avec la nisine, de *Bacillus (B.) subtilis* avec la subtiline (**Bradley, 1967**), de *Streptococcus (St.) pyogenes* avec la streptococcine A-FF2. (**Tagg et Wannamaker, 1976**).

L'application des bactériocines dans le domaine médical est une approche intéressante elles sont bénéfiques pour le traitement et la prévention de diverses maladies infectieuses causées par des agents pathogènes oraux, entériques et urogénitaux (**Stahl et al. 2004**). De nos jours les bactériocines sont aussi utilisées comme alternatives des additifs chimiques cancérigènes dans les industries agro-alimentaires pour augmenter la durée de conservation des denrées (**Efsa, 2017**). Elles sont considérées comme des conservateurs naturels et efficaces dans l'inhibition des agents indésirables et altérants les aliments (**Rodgers, 2001 ; Rodgers, 2003**).

L'objectif de cette recherche bibliographique est de présenter les bactériocines dont l'intérêt réside d'une part dans leur effet antimicrobien à spectre large ou étroit et d'autre part dans leur sûreté pour la santé humaine. Pour réaliser cette étude nous suivrons Le document qui présente les antibiotiques, leurs mécanismes d'action et les types de résistances développées par les bactéries afin de neutraliser l'action des agents antibactériens. Nous aborderons aussi une description des bactériocines qui sont considérées comme des substances anti bactériennes, leur classification et leur mode de production et de régulation.

Etude bibliographique

1. Historique

L'histoire des antibiotiques est vieille de seulement soixante-dix ans au regard du premier succès mondial de la *pénicilline*. Les différents travaux commencent tout d'abord par la thèse du Dr Duchesne (médecin militaire) en 1887 qui met en évidence une concurrence biologique entre des moisissures et des bactéries. Puis, en 1928 le Dr Fleming (bactériologiste) redécouvre par hasard la pénicilline au retour de ses vacances en observant sur des boîtes de pétri à l'abandon une moisissure qui détruit des *staphylocoques* (bactéries responsables de multiples infections des plus banales aux plus graves) ; il identifie cette moisissure comme étant un *penicillium*.

En 1939, le Dr Chain (chimiste) et le Dr Florey (clinicien) s'associent pour former le groupe d'Oxford afin de reprendre les travaux du Dr Fleming. Ils arrivent à fabriquer la pénicilline à échelle industrielle à partir de septembre 1943. Cette avancée est alors considérée comme un miracle dans un monde en guerre comme l'illustre cette campagne publicitaire qui vante les mérites de la *pénicilline* donnée aux soldats britanniques et américains notamment (" GRACE A LA PENICILLINE IL RENTRERA CHEZ LUI "). Alexander Fleming, Ernst Chain et Howard Florey auront le prix Nobel en 1945 témoignant de l'importance de cette découverte.

Au lendemain de la seconde guerre mondiale, la découverte des antibiotiques va révolutionner la médecine et véhiculer une image "de remède miracle". Mais ce "miracle " est en passe de disparaître devant un usage abusif et désordonné, qui a pour effet d'augmenter la résistance des bactéries aux antibiotiques et donc de restreindre leur efficacité (**Ait-Mouhoub, 2015**).

2. Définition de l'antibiotique

Le mot antibiotique (du grec anti : « contre », et bios : « la vie ») est utilisé pour définir une substance d'origine naturelle ou synthétique, utilisée contre les infections d'origine bactérienne. On peut ajouter à cette définition générale que l'antibiotique possède la capacité de tuer les bactéries (effet bactéricide) ou d'inhiber leur multiplication (effet bactériostatique). Certains antibiotiques peuvent, en fonction de leur concentration, être bactéricides ou bactériostatiques (**McDermott et Rogers DE, 1982**). D'un point de vue médical, il est nécessaire que l'antibiotique exerce sa toxicité de façon élective envers les bactéries, au moins aux doses employées afin de ne pas provoquer de trop nombreux effets indésirables. Globalement, en moins d'un siècle, les antibiotiques ont augmenté l'espérance

de plus de dix ans, soit plus qu'aucun autre médicament (McDermott et Rogers DE, 1982).

3. Mécanisme d'action des antibiotiques

Les antibiotiques peuvent être classés en fonction de leur mode d'action sur les bactéries. Les bactéries sont des organismes parmi les plus simples du monde vivant, ils sont unicellulaires et dénués de noyau (« procaryotes »). Le cytoplasme est le milieu interne à la cellule, il contient le patrimoine génétique (ADN circulaire) et les éléments de la synthèse protéique. Il est séparé de l'extérieur par une membrane plasmique et une paroi cellulaire. Les antibiotiques agissent généralement sur un des éléments de la structure bactérienne (figure 01) (Hagop, 2006). Les antibiotiques peuvent agir sur la paroi bactérienne, la membrane cytoplasmique, l'ADN, la synthèse protéique et le métabolisme intermédiaire.

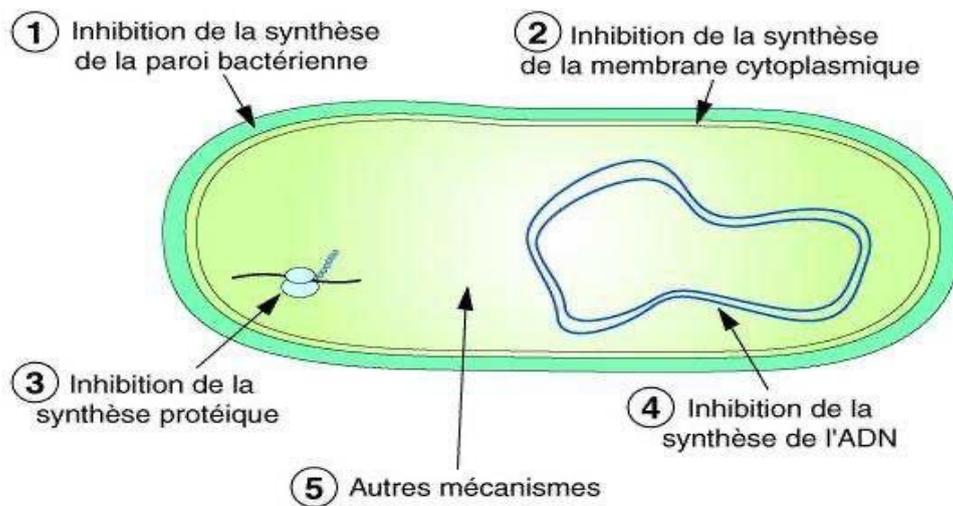


Figure 1: Mode d'action des antibiotiques (Hagop, 2006).

3.1. Action sur la paroi

Certains antibiotiques agissent par le blocage des étapes de fabrication de la paroi bactérienne, cette dernière est un composant essentiel qui joue un rôle dans le maintien de la forme des bactéries et la protection de celle-ci contre la pression osmotique (Elboujnoui, 2020).

Le tableau 01 présente quelques types d'antibiotiques qui ont pour cible la paroi bactérienne.

Tableau 1: Antibiotiques agissant sur la paroi (Nauciel et Vildé, 2005).

Famille	Groupe	Exemple d'antibiotique	Mode d'action
β-lactamines	Pénames	Ampicilline Amoxicilline Carbénicilline	Ils agissent sur la synthèse du peptidoglycane en inhibant les protéines liant la pénicilline (PLP). Les PLP ont une activité transpeptidasique, carboxypeptidasique et transglycodasique.
	Pénèmes	Imipénème Méropénème Ertapénème	L'inhibition des PLP aboutit à l'inhibition de la formation des ponts pentacycliques
	Oxapénames ou Clavams (acide Clavulanique)	Amoxicilline Acide clavulanique Ticarcilline Acide Clavulanique	Responsables de la structure réticulée de la paroi. On obtient ainsi des formes rondes ou filamenteuses qui aboutissent à la lyse bactérienne
	Céphèmes	Céfazoline Céfoxitine Céftriaxone	
	Monobactames	Aztréonam	

Glyco-peptides		Vancomycine Teicoplanine	Ils bloquent la polymérisation du peptidoglycane en se fixant sur la partie D-Ala-D-Ala terminale des peptides impliqués dans la phase de polymérisation du peptidoglycane
Non classé		Fosfomycine	Elle se fixe sur une enzyme impliquée dans la formation de l'acide N-acétylmuramique qui est l'un des précurseurs du Peptidoglycane

3.2. Action sur la membrane cytoplasmique

Certains antibiotiques se comportent comme des surfactants, ce qui leur permet de s'insérer entre les phospholipides membranaires externes. Par conséquent la perméabilité membranaire augmente d'une façon anormale provoquant une fuite des électrolytes et une désorganisation de la structure de la membrane ce qui entraîne la mort de la bactérie. Les antibiotiques qui fonctionnent selon ce mode d'action sont toxiques, cela est dû à la ressemblance entre la membrane des cellules procaryotes et celles des eucaryotes (El boujnoui, 2020).

Le tableau 02 présente quelques types d'antibiotiques qui ont pour cible la membrane cytoplasmique.

Tableau 2: Antibiotiques agissant sur la membrane cytoplasmique.

Famille	Antibiotiques	Mode d'action
polymixines	Polymixine B colistine	Elles se fixent sur les phospholipides, et perturbent ainsi les transferts transmembranaires de nutriments et inhibent les phosphorylations oxydatives du métabolisme énergétique (Fauchère et Avril, 2002).

3.3. Action sur l'ADN

Les antibiotiques qui fonctionnent selon ce mode d'action se fixent sur l'ADN et bloquent la progression de l'ADN polymérase sur L'ADN bactérienne cela empêche le phénomène de réplication nécessaire pour former des nouvelles bactéries **(Elboujnoui, 2020).**

Le tableau 03 présente quelques types d'antibiotiques qui ont pour cible la synthèse des acides nucléiques.

Tableau 3: Antibiotiques agissant sur la synthèse des acides nucléiques.

Famille	Antibiotiques	Mode d'action
Quinolones et Fluoroquinolons	Acide nalidixique, Acide pipémidique, Acide oxolinique Fluméquine.	Ils agissent sur deux enzymes impliquées dans cette synthèse: ADN gyrase (cible principale des BGN) il forme un complexe ADN Gyrase Quinolones qui va bloquer la progression de l'ADN polymérase bactérienne au cours de la réplication ADN topo-isomérase IV L'interaction entre l'ADN, quinolone et topo-isomérase stimule la coupure de l'ADN et inhibe la relégation. (Hooper, 2002).
	Péfloxacin Ofloxacin Norfloxacin Ciprofloxacin	
Rifamycines	Rifamycine Rifamycine SV	Inhibition de la transcription de l'ADN en ARNm par inhibition de l'ARN polymérase. (Nauciel et Vildé, 2005).
Nitrofuranes	Nitrofurantoïne Furazolidone	Elles agissent directement sur l'ADN provoquant diverses lésions (coupures et substitution de bases (Nauciel et Vildé, 2005).

	Nifuroxazide	
--	--------------	--

3.4. Action sur la synthèse protéique

Dans ce mode d'action, les antibiotiques inhibent la synthèse protéique de la bactérie en bloquant le fonctionnement des ribosomes. Cela se fait par la fixation de ces antibiotiques sur l'une des deux sous-unités (30S et 50S) ribosomales, ce qui entraîne l'inhibition de la formation de la chaîne polypeptidique. Des effets toxiques peuvent être observés pour les antibiotiques qui fonctionnent selon ce mode d'action à cause de la similitude existante entre les ribosomes mitochondriaux et les ribosomes bactériens (El boujnouni, 2020).

Le tableau 04 présente quelques types d'antibiotiques qui ont pour cible la synthèse protéique

Tableau 4: Antibiotiques agissant sur la synthèse protéique.

Famille	Antibiotiques	Mode d'action
Aminosides	Streptomycine Kanamycine Gentamicine	Ils se fixent sur la sous unité 30S du ribosome ou ils s'interfèrent avec la synthèse des protéines (Singleton, 2005).
Macrolides-lincosamides-streptogramines (MLS)	Spiramycine Lincomycine Pristinamycine	Ils agissent au niveau de la S/unité 50S du ribosome. Ils inhibent la croissance de la chaîne polypeptidique en formation (Yala <i>et al.</i> , 2001)
Tetracyclines	Chloramphénicol Thiamphénicol	Inhibition de la peptidyl-transférase, en se fixant sur la sous-unité 50S du ribosome bactérien (Wareham et Wilson,

		2002)
Phénicolés	Chloramphénicol Thiamphénicol	Inhibition de la peptyl-transférase, en se fixant sur la sous-unité 50S du ribosome bactérien (Wareham et Wilson 2002)
Oxazolidinones	Linézolide	Ils se fixent sur la sous unité ribosomale 50S et empêche sa liaison à la sous unité 30S (Nauciel et Vilde, 2005)

3.5. Antibiotiques agissant sur le métabolisme intermédiaire

Dans ce mode d'action les antibiotiques se comportent comme des inhibiteurs compétitifs d'une voie de synthèse métabolique ce qui entraîne le blocage de cette voie. A titre d'exemple les sulfamides interviennent comme des inhibiteurs compétitifs de la voie de synthèse de l'acide folique, ce dernier est un cofacteur de la synthèse ultérieure des bases puriques et pyrimidiques qui sont les unités de base de l'ADN et de l'ARN cela se manifeste par un effet bactériostatique empêchant la multiplication bactérienne (**El Boujnouni, 2020**).

Le tableau 05 présente quelques types d'antibiotiques qui ont pour cible le métabolisme de synthèse du folate.

Tableau 5: Antibiotiques agissant sur la synthèse de l'acide folique.

Famille	Antibiotiques	Mode d'action
	Sulfaméthoxazole ;	Inhibent la synthèse des folates, agissent en compétition avec le PABA pour le site actif, la dihydroptéroate synthétase (DHPS) qui catalyse une réaction essentielle à la synthèse de l'acide tétrahydrofolique (DHF) Nécessaire à la production des

Sulfamides	Sulfaméthizole ; Sulfaguanidine ;	purines et pyrimidines pour la synthèse de l'acide nucléique (Lambert, 1995).
2-4 diaminoptéridine	Trimethoprim	Inhibent la synthèse des folates, en se fixant sur la dihydrofolate réductase (Veysier, 1999).
Sulfamides+ Trimethopme	Sulfaméthoxazole + Trimethoprim (Cotrimoxazole)	Agit sur les deux enzymes précédentes (Veysier, 1999).

4. Les effets chimio-thérapeutiques et vétérinaires des antibiotiques

Le rapport bénéfice/risque de l'utilisation des antibiotiques en tant que médicaments chez l'homme et l'animal autorise la réduction de manière spectaculaire la morbidité et la mortalité de nombreuses maladies infectieuses d'étiologie bactérienne (**Polard, 2006**). Ces substances sont des agents chimio-térapeutiques avec des propriétés caractéristiques qui orientent leurs utilisations dans des circonstances précises. On distingue dans un premier lieu les propriétés antibactériennes qui sont capable de détruire les bactéries avec une dose plus élevé (effet bactéricides) soit d'arrêter la multiplication avec faible dose (effet bactériostatique). En second, les propriétés pharmacocinétiques (le spectre d'activité) qui correspondent aux taux sériques, demi-vie d'élimination, taux de fixation aux protéines, diffusion tissulaire. Enfin, la toxicité correspond à la toxicité aigüe, toxicité chronique (**Larpen et Sanglier, 1989**).

En médecine vétérinaire, l'utilisation des ATB contre certaines infections respiratoires ou digestives dans le cas de l'animale mammite telle que la vache ou encore chez les veaux, présente des sujets de maladies, qu'il faut prévenir ou traiter pour assurer leur bonne santé. Les viandes mises sur le marché ne présentant aucun risque pour la santé du consommateur peuvent être commercialisé ou abattus si ses viandes viennent des animaux malades. Les ATB peuvent être utilisés comme additif alimentaire, c'est-à-dire ajouté à faible dose dans l'alimentation animale. Cela peut avoir un effet préventif sur certaines infections bactériennes et modifier la composition de la microflore intestinale qui va permettre une meilleure

assimilation de ses aliments et une augmentation de la vitesse de croissance de ses animaux. D'autre part, les ATB peuvent présenter des inconvénients comme les β -lactamines qui provoquent des réactions d'hypersensibilité immédiate ou croisées, en plus des maladies pseudo-sériques. Les fluoro-quinolones ont des effets sur les tendons, la peau et la fonction cardiaque. Toutefois, les macrolides sont la cause principale des troubles gastro intestinaux (Polard, 2006).

5. La résistance aux antibiotiques

5.1. Notion de spectre antibactérien

Le spectre d'activité d'un antibiotique se définit comme l'ensemble des espèces de bactéries sensibles à un antibiotique, ce spectre peut être modifié selon que la souche ait acquis ou non une résistance. La résistance naturelle est une caractéristique ubiquitaire de l'espèce, elle peut être due à l'absence de la cible, son inaccessibilité pour l'antibiotique, ou encore à la production naturelle d'un mécanisme de défense. Ainsi certaines espèces bactériennes produisaient déjà des pénicillinases bien avant la découverte de la *pénicilline* (Olivier, 2017).

En plus de cette résistance naturelle, certaines bactéries sont capables d'acquérir une résistance et de s'adapter à la toxicité des antibiotiques : on parle alors de résistance acquise. L'utilisation des antibiotiques va sélectionner des mutations génétiques aléatoires apportant une résistance et un avantage à la souche bactérienne en présence de l'antibiotique. Certaines bactéries échangent spontanément ces gènes de résistances avec d'autres bactéries proches.

Ainsi, l'apparition actuelle de souches ayant des résistances acquises est une adaptation à l'utilisation des antibiotiques. Certaines espèces de bactéries sont capables de

Développer rapidement des résistances vis-à-vis des antibiotiques, c'est-à-dire qu'ils seront moins efficaces aux concentrations atteignables en thérapeutique (Olivier, 2017).

On distingue plusieurs niveaux de résistance aux antibiotiques : Résistance naturelle (systématique),

- Résistance courante rencontrée désormais habituellement pour l'espèce considérée,
- Multi résistance (BMR : bactéries multi résistantes aux antibiotiques) : ces souches expriment alors une résistance envers plusieurs antibiotiques simultanément,
- Haute résistance (BHR : bactéries hautement résistantes) : expression de gènes de

résistance de haut niveau pour un ou une famille d'antibiotique,

- Et Pan-résistance ou toto-résistance (BPR ou BTR) : résistance à tous les antibiotiques.

L'utilisation d'antibiotiques à large spectre est pourvoyeur d'émergence de bactéries résistantes du fait du relargage dans l'environnement et de son impact négatif sur la flore bactérienne commensale. Les dommages induits sur la flore bactérienne par utilisation d'antibiotiques à large spectre et très large spectre peuvent également être à l'origine d'un déséquilibre pathologique (candidose à *Candida albicans*, diarrhées à *Clostridium difficile*). D'une façon plus indirecte, elle engendre à moyen terme la sélection de mutants résistant à l'antibiotique utilisé. Le sujet devient alors porteur de souches résistantes, qui peuvent être responsables d'une infection ou être disséminées dans l'environnement et l'entourage (Olivier, 2017).

5.2. Origines et causes de la résistance bactérienne

La résistance aux antibiotiques est aussi ancienne que les antibiotiques eux-mêmes, et pour partie antérieure à leur utilisation par l'Homme. La majorité des antibiotiques est dérivée de composés naturels produits par des micro-organismes qui sont en concurrence depuis des millions d'années avec des bactéries. Il s'ensuit que les bactéries exposées à ces antibiotiques ont alors dû développer des mécanismes de résistance, parfois contre les antibiotiques qu'elles même produisent. Ces gènes de résistances sont donc aussi vieux que les bactéries elles-mêmes, dont l'expression est maintenant favorisée par l'utilisation à grande échelle des antibiotiques (Drancourt, 2016). Des mutations ponctuelles peuvent se surajouter à ces gènes ancestraux, créant alors de nouveaux gènes de résistance. La biologie moléculaire a permis de retrouver sur des échantillons préhistoriques humains des gènes d'antibiorésistance. En 2016, une étude de Michel Drancourt, met en évidence des gènes de résistances aux β -lactamines, aux macrolides, aux glycopeptides et aux tétracyclines à partir de tartre dentaire fossilisé (Drancourt, 2016).

De manière générale, la résistance aux antibiotiques résulte donc d'une évolution par sélection naturelle, les bactéries résistantes transmettent alors à leur descendance leurs gènes de résistance, produisant rapidement une souche de bactéries résistantes, pouvant transmettre ces gènes de résistance de manière horizontale. Ainsi l'utilisation des antibiotiques est rapidement suivie de l'apparition des premières souches résistantes (Drancourt, 2016). Ces processus semblent cependant s'être accélérés depuis l'avènement de l'antibiothérapie en

médecine, cela pour plusieurs raisons :

- L'utilisation massive des antibiotiques depuis les années 30, expose les bactéries pathogènes et commensales à une très forte pression de sélection.
- L'utilisation en médecine vétérinaire et dans l'industrie agroalimentaire pour une croissance accélérée des animaux d'élevage, l'animal devenant alors un réservoir de bactéries antibiorésistantes.
- La mondialisation accélère les mouvements autant des hommes, que des produits issus de l'industrie agroalimentaire (**White Zhao et al ., 2001**).

5.3. Génétique de la résistance bactérienne

Le matériel génétique d'une bactérie est constitué d'un chromosome unique et d'un ou de plusieurs plasmides facultatifs. Les gènes de résistance sont portés par du matériel génétique qui peut être chromosomique ou plasmidique, dans ce cas on parle de gènes extra chromosomiques (Tableau 06). Les bactéries se multiplient par scissiparité, ce qui implique que dans une lignée, le transfert est total pour les gènes chromosomiques et partiel pour les plasmides (**Olivier, 2017**).

La résistance chromosomique résulte d'une mutation, à la fois rare et aléatoire, transmissible à toute la lignée et permanente (**Menasri, 2019**). Elle n'est pas provoquée par la présence de l'antibiotique mais elle provoque un avantage sélectif en sa présence. La probabilité de deux mutations simultanées est très faible, cette indépendance des mutations constitue un des meilleurs arguments pour justifier l'association des antibiotiques (**Olivier, 2017**). Les résistances chromosomiques ne concernent en général qu'un antibiotique ou une famille d'antibiotiques.

Tableau 6: Mécanisme de résistance des principales classes d'antibiotiques (**Dellit et al., 2007; Avorn et al., 2011**).

Antibiotiques	Résistance Chromosomique	Résistance extra Chromosomique
Aminosides	Diminution de la perméabilité, Modification de la cible	Inactivation par acétyl transférases.

	(protéine S12 sous-unité 30S)	
B-lactamines	Diminution de la perméabilité, Diminution de l'affinité des PLP Diminution de	Inactivation par diverses b- lactamases ou carbapénémase.
	La synthèse des PLP Inactivation enzymatique par des céphalosporinases.	
Bétalactamines est inhibiteurs de bétalactamase	Inactivation par des céphalosporinase chromosomiques.	Inactivation par blactamases Hyperproduction et b- lactamases résistantes auxinhibiteurs.
Glycopeptides		Modification de la cible, Diminution de l'affinité, 6genes de résistance identifiés (VanA, VanB ,etc)
Macrolides		Méthylation du ribosome bactérien (ARN23S).
Choromphénicol	Diminution de la perméabilité.	Efflux actif, Inactivation par acétyltransférases.

Quinolones	Modification de la cible ADN gyrase ou topoisomérase IV (gène gyrA, gyrB ou par C) par mutation spontanée, Diminution de la perméabilité.	
Rifampicine	Modification de la cible (ARN polymérase ADN dépendant).	
Sulfamides	Diminution de la perméabilité, Modification par mutation de la dihydroptéroate synthétase.	Diminution de la perméabilité, Modification par mutation de ladihydroptéroate synthétase
Tétracyclines	Diminution de la perméabilité.	Efflux actif spécifique.
Triméthoprime	Diminution de la perméabilité, Mutation par de dihydrofolate réductase.	Dihydro folater éductase additionnelle insensible au triméthoprime.

La résistance plasmidique est de loin la plus fréquente. Les gènes plasmidiques sont additionnels et leur modification impacte donc moins le fonctionnement normal de la bactérie. Les plasmides de résistances sont transférables en bloc, mais ils peuvent évoluer grâce à l'insertion de nouveaux gènes de résistance, pouvant provenir d'une espèce éloignée. Cette résistance se traduit par la production des enzymes spécifiques pour inhiber ou bloquer l'activité de l'antibiotique (Yvon, 2009). Les résistances plasmidiques peuvent quant à elles concerner plusieurs antibiotiques, voire plusieurs familles d'antibiotiques. Les plasmides peuvent transférer plusieurs gènes de résistances en une seule fois et l'utilisation d'un seul antibiotique peut sélectionner des bactéries résistantes à d'autres antibiotiques. Elles représentent le mécanisme de résistance le plus répandu, soit 80 % des résistances acquises

(Olivier, 2017). Si une population bactérienne peut acquérir de novo une résistance et la transmettre à sa descendance (transfert vertical), elle peut également l'acquérir d'une autre bactérie, appartenant à sa propre espèce ou bien d'une espèce différente. On parle alors de transfert horizontal. Il existe 4 modes principaux de transfert horizontal de matériel génétique :

- **La transformation** : il s'agit de l'absorption de matériel génétique émit par une bactérie donatrice vers une bactérie réceptrice. L'intégration au génome se fait après absorption à travers la paroi bactérienne. La transformation naturelle peut s'observer chez un nombre limité d'espèces bactériennes à Gram positif (*Streptococcus* et *Bacillus*) ou à Gram négatif (*Neisseria*, *Branhamella*, *Acinetobacter*, *Haemophilus*). Il s'agit du mode historique de résistance à la *pénicilline* décrite pour le pneumocoque: le gène codant pour une pénicillinase aurait été transmis au pneumocoque à partir d'une autre espèce de streptocoque oro-pharyngé (*Streptococcus viridans*).
- **La conjugaison** : il s'agit de la transmission de matériel génétique par le biais d'un « pili-sexuel », permettant le contact d'une bactérie « mâle » à « femelle ». De nombreuses espèces sont capables de conjugaison, notamment les entérobactéries telles qu'*Escherichia coli*. Ce mode de transmission transfère généralement des plasmides, le transfert est total de façon que plusieurs gènes de résistances peuvent être transmis en bloc.
- **La transduction** : il s'agit d'un transfert de matériel génétique après infection par un bactériophage vecteur.
- **La transposition** : elle peut permettre de transférer des gènes de résistance par l'intermédiaire de transposons, structures génétiques mobiles. Toutefois elle permet essentiellement la répllication ou la réactivation de gènes endormis. Les gènes des transposons sont répliqués et insérés dans des zones spécifiques de l'ADN, avec pour conséquence une dé-répression de gènes de résistances déjà présents mais non exprimés. Ainsi l'exposition d'une souche initialement résistante peut induire l'expression d'une résistance cachée (Olivier, 2017).

6. L'impact de la médecine vétérinaire

Les animaux sont aussi des gros consommateurs d'antibiotiques et leur utilisation sélectionne et dissémine dans l'environnement des bactéries résistantes. Ces antibiotiques appartenant aux mêmes classes que celles utilisées en médecine humaine, cette utilisation est responsable de résistances qui peuvent être croisées. D'après l'OMS, au moins 50 % des

antibiotiques produits dans le monde sont en effet destinés aux animaux. Aux Etats- Unis, ces médicaments sont utilisés de façon systématique comme facteurs de croissance (**Olivier, 2017**). Une pratique interdite en Europe depuis 2006, avec notamment 5 promoteurs de croissance (zinc, bacitracine, spiramycine, tylosine, virginiamycine et olaquinox) interdits dans l'alimentation animale. L'OMS, dès 2003, a officiellement incité les éleveurs à ne plus utiliser d'antibiotiques comme facteur de croissance et à en user prudemment en thérapeutique (**Kapp, 2003**). Or, comme chez l'Homme, cette surconsommation d'antibiotiques dans les élevages est également responsable de l'apparition de résistances : les bactéries multi résistantes issues des élevages peuvent se transmettre à l'Homme directement ou via la chaîne alimentaire(**Olivier, 2017**).

7. La multi résistance

L'efficacité remarquable des antibiotiques s'est accompagnée de leur utilisation massive et répétée en santé humaine et animale. Ce phénomène a généré une pression de sélection conduisant à l'apparition de résistances. La mauvaise utilisation des antibiotiques, passant par des traitements trop courts ou trop longs, parfois mal dosés, est très souvent accusée de générer des résistances (**Nathan et Cars, 2014**). Ponctuelles au départ, ces résistances sont devenues fréquentes et préoccupantes, certaines souches multirésistantes font maintenant partie de l'écologie bactérienne à prendre en compte. Des patients sont actuellement porteurs à long termes d'une ou plusieurs de ces bactéries multirésistantes (**Cattoen, 2015**). D'autres sont même devenues toto-résistantes, c'est-à-dire résistantes à tous les antibiotiques disponibles. Ce dernier cas est heureusement rare, mais le phénomène est en augmentation. Il place alors les cliniciens dans une impasse thérapeutique : dans ce type de situation, ils ne disposent d'aucune solution pour lutter contre l'infection (**Delacour et al., 2011**).

8. Les Bactériocines

Selon Daw et Falkiner, les bactériocines sont des peptides ou protéines antimicrobiennes synthétisées par voie ribosomique, naturellement produites par des bactéries à Gram négatif et le plus souvent par des bactéries à Gram positif telle que les bactéries lactiques (BL). Elles ont une activité inhibitrice ou bactéricide contre des bactéries phylo-génétiquement proches de la souche productrice mais surtout contre des pathogènes. L'exemple des bactériocines produites par les bactéries lactiques qui forment

un groupe hétérogène de peptides antimicrobiens, se distinguent par leur poids moléculaire, leurs propriétés chimiques, leur structure et leur mode d'action (**Dortu et Thonart, 2009**). Les bactériocines sont l'un des nombreux mécanismes de défense naturels que les bactéries utilisent pour concurrencer les micro-organismes dans le même environnement (**Chikindas et al., 2018**).

9. Rôle des bactériocines

Pour être aussi répandue chez les bactéries, la production de bactériocine doit jouer un rôle important. Le premier et probablement le plus évident est celui de donner un avantage compétitif à la bactérie productrice contre les bactéries sensibles à la bactériocine. Le spectre d'action étroit des bactériocines suggère que leur production permet de tuer des bactéries semblables (fratricidie) ou phylogénétiquement proches, qui consomment probablement les mêmes éléments nutritifs du milieu. Ainsi, il a été suggéré que les bactériocines permettent la colonisation ou la défense de niches écologiques spécifiques (**Dobson et al., 2012**). Cette production pourrait être particulièrement importante dans des milieux à forte densité microbienne comme le tractus intestinal. Il a notamment été montré que la production d'une bactériocine par une souche d'*E. faecalis* lui permet de coloniser l'intestin de la souris en remplaçant les entérocoques commensaux (**Kommineni et al., 2015**).

Chez les bactéries naturellement compétentes comme *S. pneumoniae* et *S. mutans*, la production de bactériocine est couplée au développement de la compétence naturelle (**Shanker and Federle, 2017**). Il a été proposé que l'expression coordonnée des bactériocines et de la compétence permet de tuer les bactéries cibles, libérer leur ADN dans le milieu et ainsi d'acquérir de nouveaux gènes potentiellement bénéfiques (**Kreth et al., 2005; Salvadori et al., 2019**). Lorsque les gènes codant pour des bactériocines sont localisés sur des plasmides ou des transposons, il est possible que celles-ci jouent un rôle dans le maintien de ces éléments génétiques. En effet, au sein d'une population bactérienne contenant un plasmide codant pour la bactériocine et sa protéine d'immunité, toute bactérie perdant le plasmide devient sensible à la bactériocine et est donc tuée si la bactérie se trouve dans des conditions où la bactériocine est produite (**Heng et al., 2007**).

10. Nomenclature des bactériocines

La nomenclature des bactériocines est relativement simple. De la même manière que la terminaison "ase" est associée à la dénomination d'enzyme, le suffixe «ine» est

utilisé afin de dénoter une activité bactériocinogène (**Kaiser et Montville, 1993**). Certaines bactériocines tirent leur nom de la souche productrice, d'autres ont été nommées en termes généraux, comme par exemple les "colicines" produites par les coliformes (**Ecker, 1992 ; Klaenhammer, 1988 ; Kozak et al., 1978**). Il faut savoir qu'un groupe de bactérie, peut produire plus d'une bactériocine (**Klaenhammer, 1993**).

11. Classification des bactériocines

Les bactériocines diffèrent entre elles par leur structure primaire, leur structure tridimensionnelle, leur mode d'export et leur mécanisme d'action (**Makhloufi, 2011**). Cette grande différence a rendu leur classification assez difficile et plusieurs classifications ont été proposées. Les classifications des bactériocines proposées jusqu'à présent ne prennent en compte que les bactériocines produites par les bactéries à Gram positif et les bactéries à Gram négatif. Par contre, la classification en fonction des organismes producteurs prend en compte tous les microorganismes producteurs (bactéries à Gram positif, bactéries à Gram négatif) de peptides antimicrobiens assimilables aux bactériocines (**Essodolom et al., 2016**).

D'un autre côté, **Klaenhammer** a proposé de classer les bactériocines en quatre principales classes en se basant sur leurs structures primaires et tridimensionnelles et sur leurs modes d'action (**Makhloufi, 2011**).

- La classe I : regroupant les bactériocines modifiées post-traductionnellement appelées lantibiotiques ;
- la classe II : renfermant les bactériocines non modifiées et thermo-résistantes appelées « pediocin-like » ;
- la classe III : renferme les bactériolysines qui sont des protéines thermosensibles pourvues d'activité enzymatique ;
- La Classe IV : dans laquelle se trouvent les bactériocines complexes ;

On y trouve des sous-classes à l'intérieur des classes I et II (Figure 02). Les bactériocines appartenant à la classe IV dans la classification de **Klaenhammer (1993)** n'étant pas clairement caractérisées.

En 2002, **Diep et Nes**, ont proposé la classification de Klaenhammer sans la classe IV. Par la suite, Une nouvelle classification des bactériocines a été proposée par **Cotter et al. (2005)** et regroupe les bactériocines en trois classes : les lantibiotiques, les non-lantibiotiques et les bactériolysines. En effet, ils ont subdivisé les lantibiotiques en pediocin-like two peptides, bactériocines circulaires et des bactériocines non modifiées et non « pediocin-like ».

Ils ne prennent pas en compte les peptides thermolabiles de haut poids moléculaires car selon eux, ils seraient plutôt considérés comme des enzymes à cause de leur potentielle activité enzymatique (Figure 02).

De toutes les classifications de bactériocines proposées, les classes I et II sont communément admises. Cependant, selon certains auteurs, les bactériocines circulaires constituent soit la classe IV, soit la classe IIc (**Heng et al., 2007**). Une nouvelle classification des bactériocines proposée par **Heng et Tagg (2007)** est considérée comme universelle car elle prend en compte les bactériocines produites par les bactéries Gram positif et les bactéries Gram négatif. Cette classification divise les bactériocines en quatre classes avec des sous-groupes. On a la classe des lantibiotiques, la classe des peptides non-modifiés, la classe des protéines de haut poids moléculaire et la classe des peptides cycliques (Figure 02).

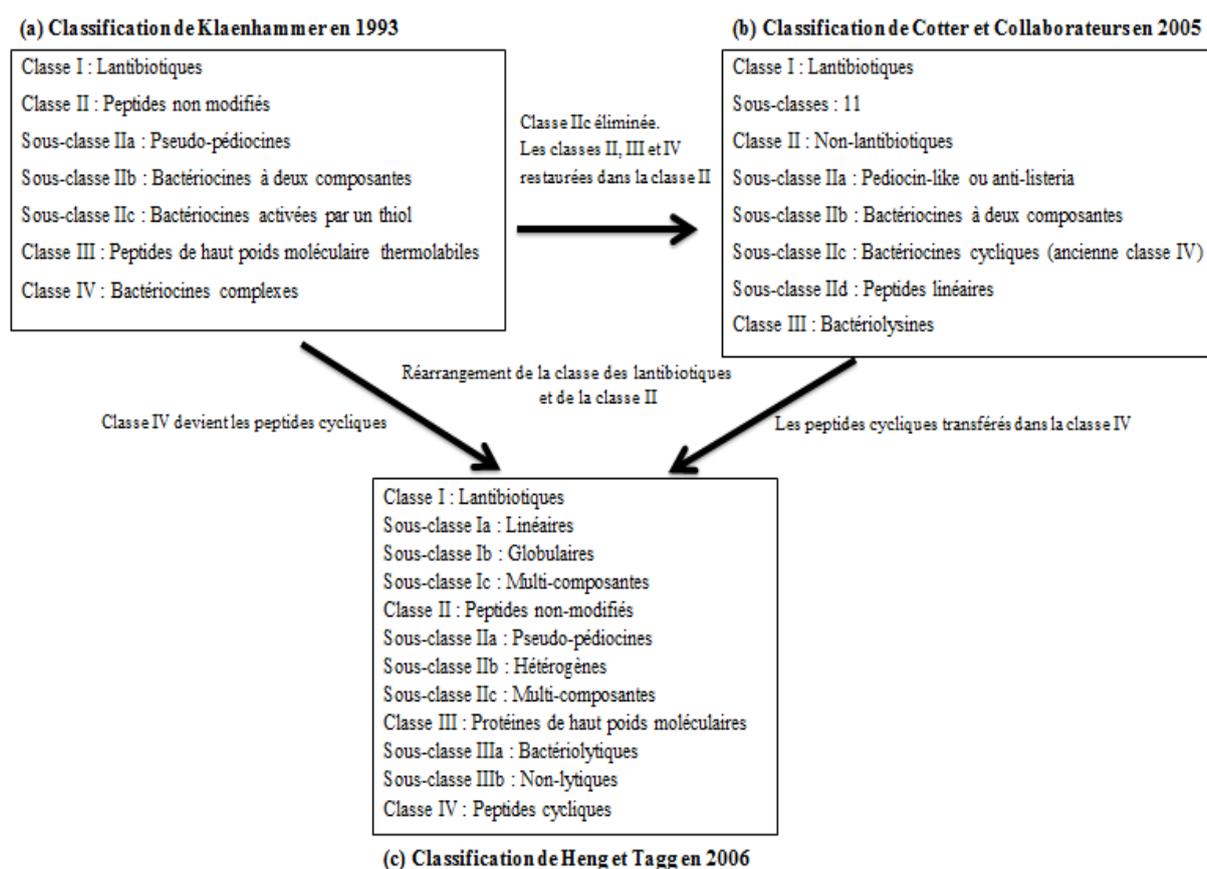


Figure 2: Classification universelle des bactériocines reprise avec quelques modifications. (a) Classification proposée par Klaenhammer (1993), (b) Classification proposée par Cotter et al. (2005) et (c) Classification proposée par Heng et Tagg (2006).

11.1 Classification des bactériocines selon le mode d'action et la structure

Selon Klaenhammer (1993), les bactériocines sont réparties en quatre classes :

- **Classe I :** Dans cette classe on retrouve les lantibiotiques qui sont des peptides de taille inférieure à 5 kDa, stables à la chaleur et qui contiennent des acides aminés inhabituels soufrés formés post-traductionnellement, tel que : la lanthionine, la B-méthyl lanthionine, la déhydrobutyrine et la déhydroalanine. Ils peuvent être subdivisés en deux types :
 - ✓ **La classe Ia :** Qui comprend des peptides cationiques hydrophobes allongés contenant jusqu'à 34 acides aminés (McAuliffe *et al.*, 2001 ; Twomey *et al.*, 2002). Commela nisine A produite par *Lc. Lactis* (Essodolom *et al.*, 2016) ;
 - ✓ **La classe Ib :** Cette classe comprend les peptides globulaires chargés négativement ou sans charge nette et contenant jusqu'à 19 acides aminés (McAuliffe *et al.*, 2001 ; Twomey *et al.*, 2002). Par exemple La mersacidine produite par *B. subtilis*.

Certains lantibiotiques sont par ailleurs constitués de deux peptides agissant ensemble pour avoir une activité comme la lacticine3147. Les séquences et structures d'un lantibiotique de chaque type se présentent à la (figure 03) (Dortu et Thonart, 2009).

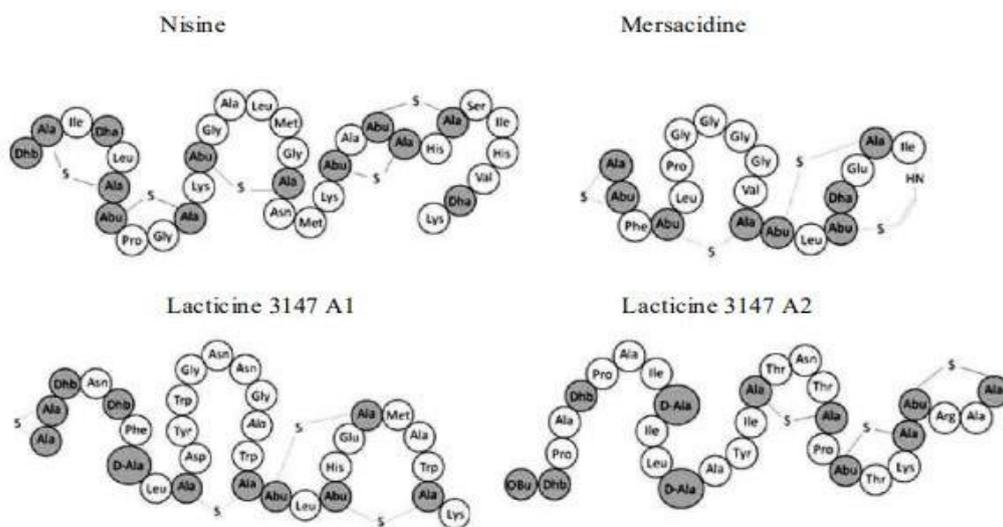


Figure 3: Séquence et structure de lantibiotiques de la classe IA (Nisine), IB (Mersacidine) et d'un lantibiotique « deux-peptides » (Lacticine 3147A1 et A2) (Dortu et Thonart, 2009).

- **Classe II :** Cette classe comprend des peptides de taille inférieure à 10 kDa, stables à la chaleur, ne contenant pas d'acides aminés modifiés. Leur point isoélectrique varie entre 8 et 10. Elle est divisée en trois sous-classes.
 - ✓ **La sous-classe IIa:** Cette classe contient entre 27 et 48 acides aminés, ces

bactériocines ont tous une partie N-terminale hydrophobe contenant la séquence consensus YGNGV, ainsi, qu'un pont disulfure et une partie C-terminale moins conservée, hydrophobe ou amphiphile cette partie détermine la spécificité d'action de la bactériocine (Fimland *et al.*, 2000 ; Richard *et al.*, 2006). Elles ont une activité contre *L. monocytogenes*. Certaines bactériocines de cette sous-classe contiennent également un deuxième pont disulfure dans leur domaine C-terminal qui semble être important dans la stabilisation de la structure tertiaire. Il semble par ailleurs qu'il leur confère une meilleure activité antimicrobienne, une meilleure résistance à l'exposition à des hautes températures et un spectre d'action plus large (Fimland *et al.*, 2000 ; Drider *et al.*, 2006 ; Richard *et al.*, 2006) Par exemple la mésetéricine Y 105 produite par *Ln. mesenteroides* Y 105 (Hécharde *et al.*, 1992).

- ✓ **La sous-classe IIb** : Les bactériocines qui appartiennent à cette classe ayant besoin de deux peptides pour avoir une activité. Deux types de bactériocines de classe IIb peuvent être distingués : le type E (Enhancing) ou la fonction d'un des deux peptides est d'augmenter l'activité de l'autre et le type S (Synergy) ou les deux peptides sont complémentaires. Comme l'entéroline L 50A produite par *E. faecium* L50 (Essodolom *et al.*, 2016).
- ✓ **La sous-classe IIc** : Elle contient les bactériocines ne pouvant pas être classées dans les autres sous-classes (Dortu et Thonart, 2009). Comme la divergicine A produite par *C. divergens* LV13 (Essodolom *et al.*, 2016).
- **Classe III** : Les bactériocines qui appartiennent à cette classe sont des protéines de taille supérieure à 30 kDa et sensibles à la chaleur. La structure et le mode d'action de ces bactériocines diffèrent complètement des autres bactériocines produites par les bactéries lactiques, cette classe ne contient que quatre bactériocines : l'helveticin J produite par *Lb. helveticus* A, l'enterolysin A produite par *E. faecium*, la zoocin A produite par *S. zooepidemicus* et la millericin B produite par *S. milleri* (Nilsen *et al.*, 2003).
- **Classe IV** : Elle inclut des peptides requérant une partie carbohydratée ou lipidique pour avoir une activité. Aucune bactériocine de cette classe n'a été décrite (Dortu et Thonart, 2009).

11.2 Classification des bactériocines selon l'origine microbienne

11.2.1 Les bactériocines produites par les bactéries Gram positif

Les bactériocines produites par les bactéries Gram (+) sont les plus nombreuses et les

plus diversifiées (Verma *et al.*, 2014). Elles ne sont pas actives sur la souche productrice mais sur des souches phylo-génétiquement proches. Les bactériocines produites par les bactéries lactiques (bactéries Gram(+)) sont les plus étudiées grâce à leur rôle joué par ces dernières dans les aliments. On peut classer les bactériocines produites par les bactéries Gram positif en plusieurs classes selon leur taille, leur activité et leurs structures.

- **Les bactériocines de classe I :** Cette classe regroupe tous les peptides thermorésistants subissant des modifications post-traductionnelles et contenant certains acides aminés inhabituels. Elle se subdivise en lantibiotiques, labyrinthopeptines et sactibiotiques.
 - ✓ **Les lantibiotiques (Classe Ia) :** sont des petits peptides subissant de nombreuses modifications post-traductionnelles et contiennent de la lanthionine et/ou β -méthyllanthionine, déhydroalanine et la déhydrobutyrine (Essodolom *et al.*, 2016). On distingue les lantibiotiques à une composante (exemple la nisine) et à deux composantes (exemple : la lacticine 3147) (Essodolom *et al.*, 2016).
 - ✓ **Les labyrinthopeptines (Classe Ib) :** contient la biotine dans leur structure (Meindl *et al.*, 2010). On a les labyrinthopeptines A1 et A2 produites par *Actinomadura namibiensis* (Essodolom *et al.*, 2016).
 - ✓ **Les sactibiotiques (Classe Ic) :** possèdent un soufre lié au carbone α du peptide d'où leur structure cyclique (Essodolom *et al.*, 2016).
- **Les bactériocines de la Classe II ou les bactériocines sans modifications :** Les bactériocines appartenant à la classe II possèdent uniquement des acides aminés standards. On distingue :
 - ✓ **Les bactériocines ressemblant à la pédiocine (Classe IIa) :** sont thermo et pH-résistantes, possèdent un pont disulfure indispensable à l'activité, un motif consensus (YGNGVX1CX2K/NX3X4-C avec X = n'importe quel acide aminé) à leur partie N-terminale et sont toutes actives contre les espèces de *Listeria* (Feng *et al.*, 2009).
 - ✓ **Les bactériocines à deux composantes (Classe IIb) :** fonctionnant en synergie c'est-à-dire la présence des deux peptides est requise pour obtenir l'effet antimicrobien optimal (Nissen-Meyer *et al.*, 2011).
 - ✓ **Les bactériocines de Classe IIc :** sont majoritairement cationiques et relativement hydrophobes, thermorésistantes, résistantes à de nombreuses protéases ayant leurs parties N-terminale et C-terminale liées par une liaison covalente (Nissen-Meyer *et al.*, 2009).

- **Les bactériolysines :** Les bactériolysines sont de grandes protéines, thermolabiles à activité antimicrobienne. Leur mécanisme d'action est différent de celui des autres bactériocines parce qu'elles agissent en hydrolysant la paroi bactérienne des cellules sensibles. Leur production peut être létale à la cellule productrice parce que elle ne possède pas toujours le gène d'immunité (Cotter *et al.*, 2005).

11.2.2 Les bactériocines produites par les bactéries Gram négatif

En 2005, on a isolée la première bactériocine à partir d'*Escherichia coli*, une bactérie Gram négatif (De Zamaroczy et Chauleau, 2011), on distingue :

- **Les colicines :** Elles sont produites par des souches d'*E. coli* en conditions de stress et sont létales pour l'organisme producteur et toutes les cellules voisines reconnues par cette dernière (Rebuffat, 2011). Les colicines du groupe A sont codées par de petits plasmides et excrétés dans le milieu extérieur, et utilisent un récepteur relié au système membranaire Tol (Rebuffat, 2011).
- **Les microcines :** Les microcines sont produites dans des conditions de stress nutritif (Duquesne *et al.*, 2007; Rebuffat, 2011). On peut distinguer deux classes :
 - ✓ Les microcines de classe I sont des peptides subissant de nombreuses modifications post-traductionnelles conduisant soit à une cyclisation (Microcine B17), soit à une adénylation (Microcine C7/C51), soit à une structure en lasso (Microcine J25) (Duquesne *et al.*, 2007).
 - ✓ Les microcines de classe II sont produits par les *Enterobacteriaceae* et actifs contre ces derniers (Duquesne *et al.*, 2007). On a les microcines de la classe IIa caractérisées par l'absence de modification post-traductionnelle.
 - ✓ les microcines de la classe IIb qui sont des polypeptides linéaires transportant en Cterminal un sidérophore (hautement conservé utilisé dans la reconnaissance) ajouté après la traduction de la protéine (Essodolom *et al.*, 2016).

12. Les mécanismes d'action des bactériocines

Le siège d'activité des bactériocines est la membrane cellulaire, raison pour laquelle les bactériocines n'ont pas d'activité contre les bactéries Gram-. Cependant, les mécanismes d'action des bactériocines sur la membrane sont variés.

12.1. Les lantibiotiques

Les lantibiotiques interagissent avec la membrane cellulaire par des interactions électrostatiques ou par liaison à des récepteurs spécifiques tels que le lipide II, un précurseur

de peptidoglycanes. Suite à cette liaison, les lantibiotiques peuvent former des pores larges et non spécifiques dans la membrane cytoplasmique, ce qui va causer l'efflux rapide des petits composés cytoplasmiques tels que les ions, les acides aminés, l'ATP, etc. Cette augmentation de la perméabilité membranaire va conduire à la dissipation des deux composantes de la force proton motrice, à la cessation rapide des activités cellulaires et à la mort de la cellule. L'interaction avec le lipide II permet d'augmenter la stabilité des pores formés et de réduire la concentration du lantibiotique nécessaire à la formation des pores, mais peut également conduire à l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire (**McAuliffe et al., 2001 ; Twomey et al., 2002 ; Bauer et al., 2005 ; Patton et al., 2005**). Les lantibiotiques de type A dissipent la force proton-motrice par formation de pores et interfèrent avec la synthèse des peptidoglycanes alors que la plupart des lantibiotiques de type B agissent par inhibition de la synthèse des peptidoglycanes. Néanmoins, certains forment également des pores dans la membrane des cellules cibles (**Bauer et al., 2005; Patton et al., 2005**).

La nisine, un lantibiotique de type A, interagit avec le lipide II au niveau du MurNAc tandis que la mersacidine, un lantibiotique de type B, interagit avec le GlcNAc du lipide II (**Willey et al., 2007**). Les lantibiotiques composés de deux peptides comme la lacticine 3147 agissent également par formation de pores dans la membrane des cellules cibles (**McAuliffe et al., 2001**). La lacticine 3147 a un spectre d'action large. Le peptide A1 a une activité qui est plus élevée en présence du peptide A2. Il a été récemment proposé que la lacticine 3147 A1 agit en se liant au lipide II, inhibant la synthèse des peptidoglycanes et permettant à la lacticine 3147 A2 de former un pore dans la membrane de la cellule cible (**Morgan et al., 2005 ; Wiedemann et al., 2006**).

12.2. Les bactériocines de classe II

Le mécanisme d'action supposé des bactériocines de classe IIa est l'interaction de la bactériocine avec la membrane ou un récepteur spécifique, la « mannose perméase». Pour ensuite former un pore dans la membrane de la cellule, ce qui induit la perméabilisation de la membrane, la dissipation des deux composantes de la force proton motrice et la mort de la cellule (**Dalet et al., 2000; Héchard et al., 2001; Gravesen et al., 2002; Arous et al., 2004; Vadyvaloo et al., 2004; Bauer et al., 2005**). Le mécanisme de formation des pores n'est pas connu, même si l'hypothèse la plus courante est l'association de différentes molécules de la bactériocine (**Ennahar et al., 2000 ; Fimland et al., 2000 ; Diep et al., 2007**).

Les bactériocines de classe IIb ont en général un spectre d'action inhibant une

large gamme de bactéries Gram+. Elles forment des pores et rendent la membrane perméable à différentes petites molécules, des cations monovalents ou des anions, ce qui dissipe une ou les deux composantes de la force proton motrice. Les ions transportés sont spécifiques de la bactériocine (**Oppegard et al., 2007**).

Les mécanismes d'interaction des deux bactériocines entre elles et avec la membrane cellulaire ne sont que très peu connus. Il a été montré qu'il n'y avait pas de liaison au même récepteur que pour les bactériocines de classe IIa (la «mannose perméase») (**Diep et al., 2007**). **Castellano et al. (2007)** ont récemment montré que les deux peptides composant la lactocine 705 ont des activités bien spécifiques. La lactocine 705 α interagit avec la surface de la membrane cellulaire et la déshydrate, ce qui permet à la lactocine 705 β de former des pores.

12.3. Les bactériocines de classe III

Le mode d'action de ces bactériocines diffère complètement des bactériocines des autres classes. En effet, l'entérolysine A, la zoocine A et la milléricine B agissent par l'hydrolyse des liens peptidiques des peptidoglycanes des cellules sensibles. La zoocine A a un spectre d'action étroit alors que l'entérolysine A et la milléricine B ont un spectre d'action large. L'helvéticine J a un mode d'action bactéricide (**Nilsen et al., 2003**).

13. Biosynthèse des bactériocines et régulation

Les gènes associés à la biosynthèse des bactériocines sont regroupés en opérons. Ils sont souvent associés à des éléments transférables tels que des transposons et des plasmides. Toutefois, plusieurs bactériocines ont des systèmes de production situés sur des chromosomes, c'est le cas par exemple de l'helvéticine J (**Joerger et Klaenhammer, 1986**) de l'entérocyne A, de la divercine V41, de la sakacine P, de la carnobactériocine B2, de la carnobactériocine BM1 et de la nisine (figure 04) (**Aymerich et al., 1996**). Les gènes impliqués dans la biosynthèse de la nisine (**Steen et al., 1991**) sont, quant à eux, intégrés sur le chromosome à partir d'un plasmide par l'intermédiaire de transposons (**Dodd et al., 1990; Hom et al., 1991; Cui et al., 2012**).

En général, les gènes impliqués dans les différentes biosynthèses sont situés à proximité les uns des autres. Ils codent pour les protéines suivantes (**Simon et Gorbach, 1987**) :

- protéines d'induction, celles qui reçoivent un signal de l'inducteur (externe à la cellule) et provoquent la transcription des gènes codant pour la biosynthèse de la

bactériocine ;

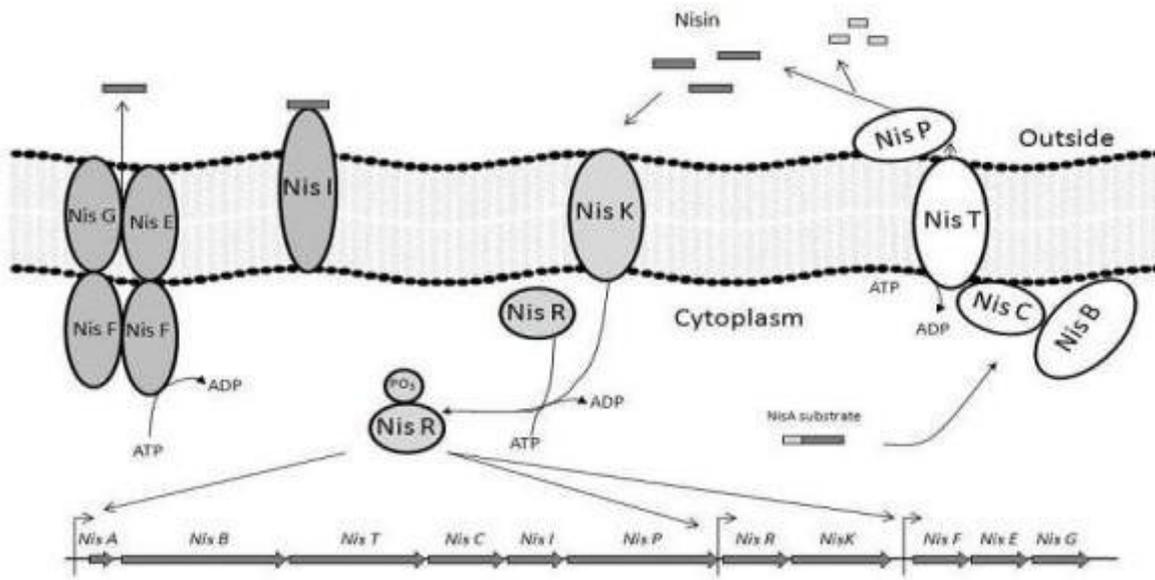


Figure 4: Régulation de la production, modification post-traductionnelles et auto-immunité de la nisine (Patton & Van Der Donk, 2005).

« Nis A substrate » est le prépeptide non biologiquement actif qui sera déshydraté par NisB et cyclisé par NisC avant sa translocation par l'ABC transporteur NisT et le clivage de la séquence signal par la protéase NisP. Ces modifications conduiront au peptide biologiquement actif. La nisine interagira avec l'histidine kinase NisK, ce qui induira la phosphorylation du régulateur de réponse NisR et l'activation de la transcription des gènes nécessaires à la production de la nisine. La protection de la cellule vis à vis de la nisine est réalisée par deux mécanismes : la lipoprotéine d'immunité NisI et l'ABC transporteur formé par NisG, NisE et NisF.

- la bactériocine, synthétisée sous une forme inactive nécessitant une maturation. La bactériocine est synthétisée en même temps que sa protéine d'immunité, permettant à la cellule productrice de résister à sa propre bactériocine ;
- protéines de transport de la bactériocine à l'extérieur de la cellule ;
- protéines de maturation, permettant le clivage d'un prépeptide inactif de la bactériocine ou alors des modifications post-traductionnelles dans le cas des antibiotiques.
- protéines de maturation, permettant le clivage d'un prépeptide inactif de la bactériocine ou alors des modifications post-traductionnelles dans le cas des antibiotiques.

Les opérons des lantibiotiques incluent un ou plusieurs cadres ouverts de lecture (ORFs) impliqués dans les modifications des acides aminés du peptide immature. L'ordre dans lequel se présentent les différents gènes n'est pas le même d'une bactériocine à une autre, comme le démontre la (figure 05). Il arrive également qu'une souche ne possède qu'une partie des gènes essentiels à l'expression d'une bactériocine et ne la produit pas. C'est le cas notamment, de la souche de *L. lactis* IL1403 qui possède les gènes d'exportation de actococcine A mais ne produit naturellement aucune bactériocine (Venema *et al.*, 1996).

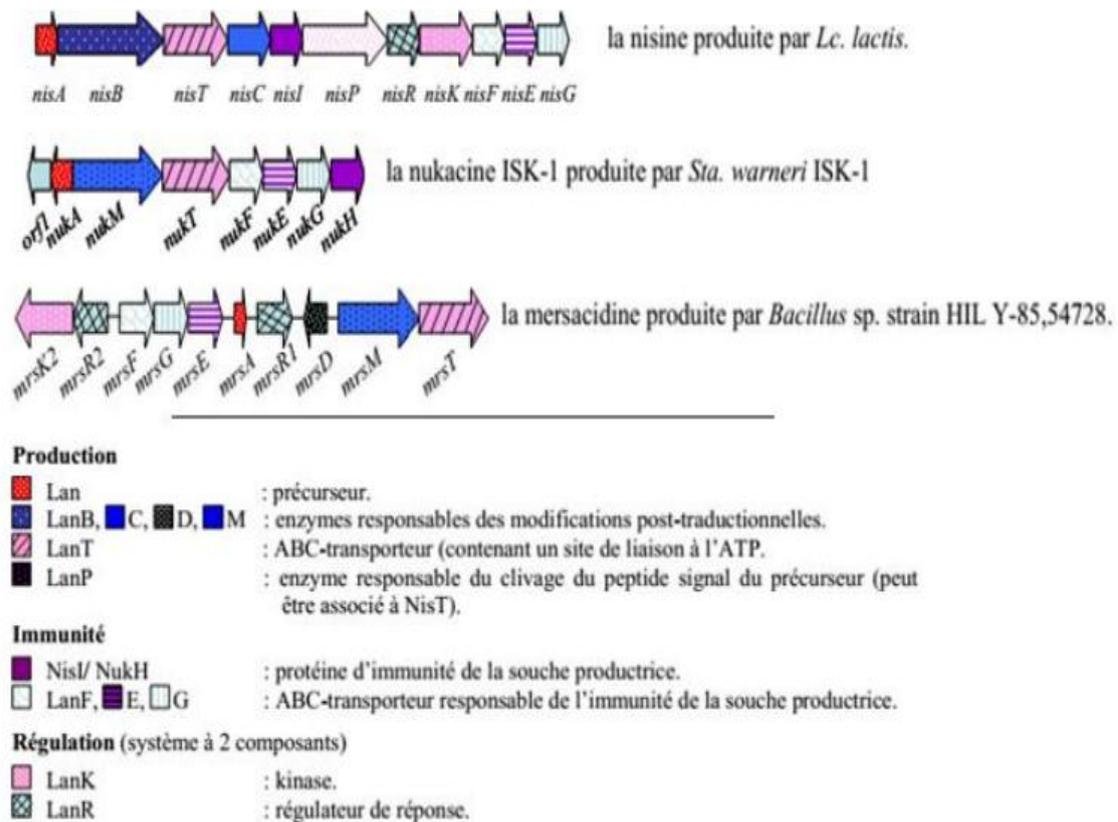


Figure 5: Organisation des clusters des gènes impliqués dans la biosynthèse de certains lantibiotiques (Hammi, 2017).

Les facteurs d'induction, qui sont inconnus pour la plupart des bactériocines, provoquent un signal chez une histidine-kinase située à la surface de la membrane. Celle-ci induit la phosphorylation d'un régulateur de réponse qui interagit directement avec les différents promoteurs présents sur l'opéron de la bactériocine. Ainsi, comme le montre la (figure 06), suite à l'induction, les bactériocines de la classe IIa sont synthétisées par voie ribosomique sous forme de pré-peptides (pré-bactériocine). Pour la nisine et la carnobactériocine 82, l'inducteur est la bactériocine elle-même, qui provoque sa propre

production (Kuipers *et al.*, 1995; Quadri *et al.*, 1997).

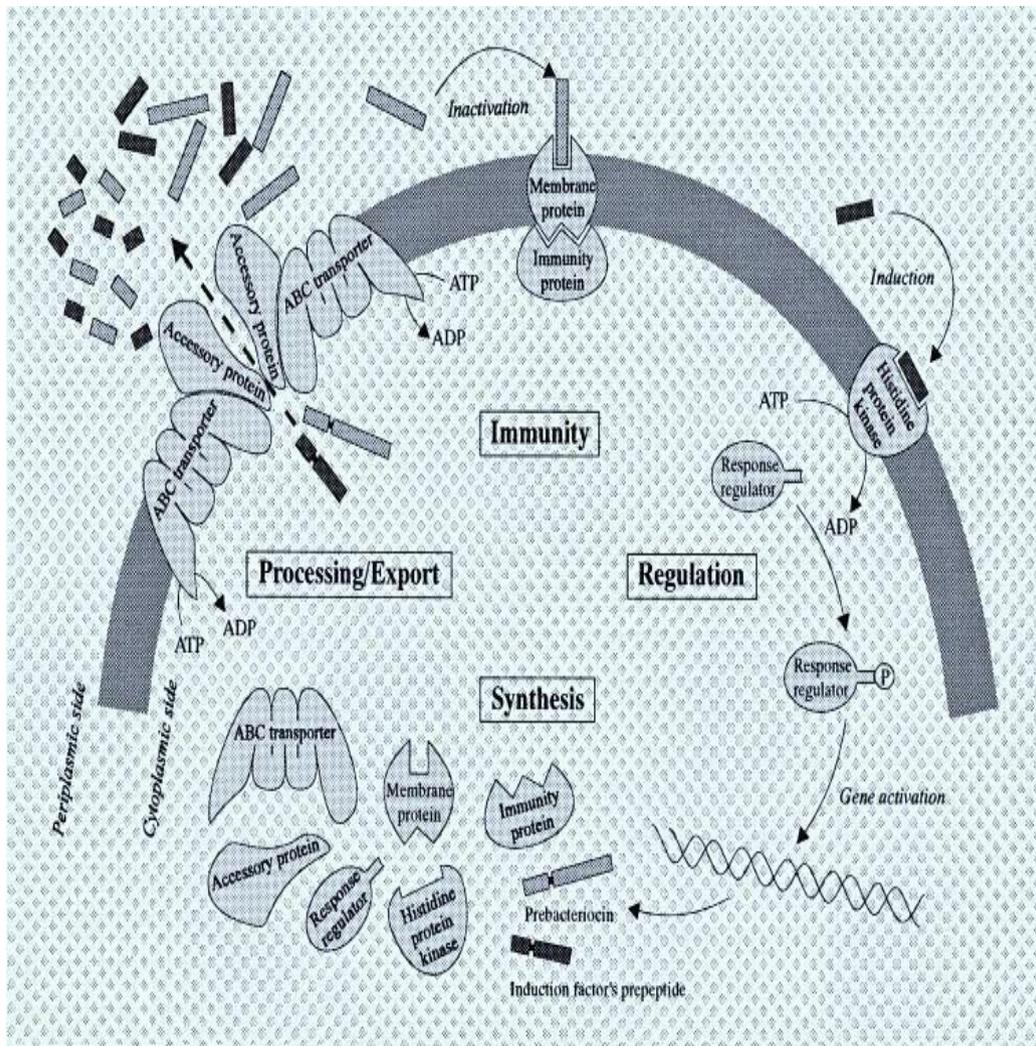


Figure 6: Aperçu schématique du mécanisme proposé pour la production de bactériocines de la classe Ia (Ennahar *et al.*, 2000).

Les bactériocines sont généralement synthétisées sous forme de pré-peptides inactifs, comprenant une séquence leader N-terminale. Cette dernière permet à la bactériocine de rester inactive dans la cellule productrice, facilite l'interaction avec le transporteur et joue vraisemblablement un rôle dans la reconnaissance par le mécanisme de modification dans le cas des lantibiotiques (Zacharof et Lovittb, 2012). La séquence leader est habituellement éliminée lors de l'exportation par le système de transport de bactériocines, soit de type transporteur ABC (ATP Binding Cassette), soit, moins fréquemment, par la voie de sécrétion générale (Sec) de la cellule (Cotter 2005 ; Zacharof et Lovittb, 2012) afin de libérer la bactériocines matures (figure 07) (Havarstein *et al.*, 1995; Ennahar *et al.*, 2000).

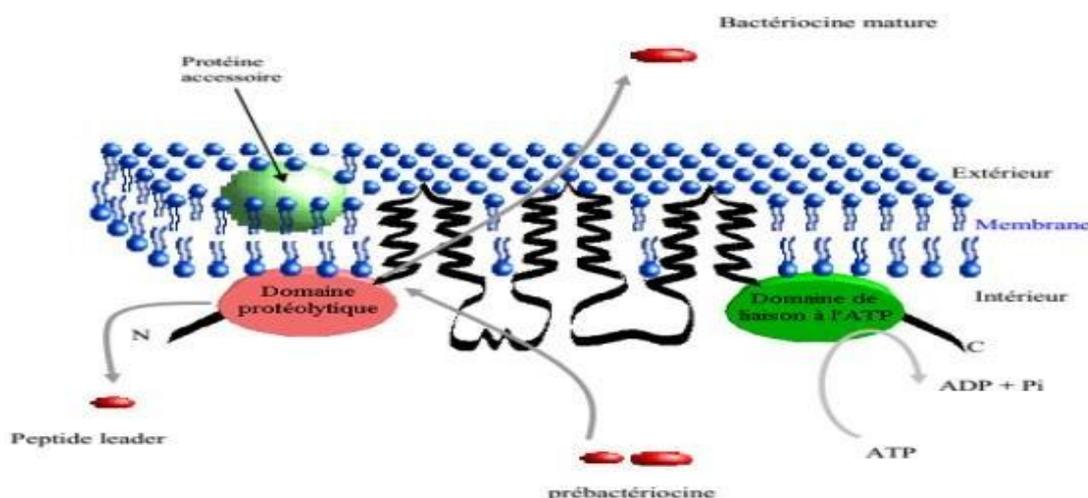


Figure 7: Mécanisme de transport et de maturation des pré-bactériocines de la sous-classe IIa possédant un peptide leader (Simon, 2001).

La plupart des pré-bactériocines de classe II et certains pré-lantibiotiques possèdent une séquence leader N-terminal de type «double-glycine» (tableau 07), relativement conservée pour certains ce qui suggère que les transporteurs ABC et les protéines associées correspondantes sont également similaires (Ennahar *et al.*, 2000).

Tableau 7: Alignement des séquences des peptides leaders des bactériocines de la sous-classe IIa sur la base du motif double glycine C-terminal (Ennahar *et al.*, 2000).

Bactériocine	Peptide Leader
Sakacin/curvacin A	MNNVKELSMTELQTITGG
Carnobacteriocin BM1	MKSVKELNKKEMQQIIGG
Carnobacteriocin B2	MNSVKELNVKEMKQLHGG
Sakacin P	MEKFIELSLKEVTAITGG
Enterocin A	MKHLKILSIKETQLIYGG
Pediocin AcH/PA-1	MKKIEKLTEKEMANIIGG
Acidocin A	MISMISSHQTLDKELALISGG
Divercin V41	MKNLKEGSYTAVENTDELKSINGG
Leucocin A	MMNMKPTESYQLDNSALEQVVG
Mesentericin Y105	MTNMKSVEAYQQLDNQNLKVVGG

14. La production des bactériocines

Toutes les bactériocines sont produites par voie ribosomale dans le cytoplasme de la cellule productrice. Elles sont toujours synthétisées sous forme d'une molécule très peu active. Le peptide « signal » ou « leader », présent dans cette molécule, permet la sécrétion de la bactériocine dans le milieu extérieur.

14.1 Sécrétion des bactériocines

Les bactériocines de la sous-classe IIa, comme toutes les bactériocines, sont synthétisées sous forme d'un précurseur appelé prébactériocine ou préprobactériocine pour les lantibiotiques. Ce prépeptide est mûri pendant ou immédiatement après sa sécrétion dans le milieu extracellulaire. Par conséquent, c'est la prébactériocine qui est reconnue par le transporteur. Généralement, les bactériocines de la classe II, produites par des bactéries lactiques, sont excrétées par un transporteur spécifique dit de type I. Il existe quelques bactériocines sécrétées par le système général de sécrétion sec (dit de type II), qui n'est pas spécifique aux bactériocines. Les éléments nécessaires au transporteur de type II sont codés par des gènes situés dans l'opéron commun avec le gène de la bactériocine. Il est cependant possible que les gènes du transporteur se situent dans un opéron adjacent. Pour résumer, deux à trois partenaires sont impliqués dans la sécrétion de la bactériocine : le peptide leader, le transporteur (de type ABC ATP Binding Cassette ou du système général de sécrétion sec) et éventuellement un facteur accessoire associé à ce transporteur (Jasniewski, 2008).

14.1.1 Le peptide leader

Le peptide leader est indispensable pour la sécrétion de la bactériocine ; de plus, l'activité réduite du précurseur protège la bactérie contre l'action de sa propre bactériocine (Nes *et al.*, 1996). Pour les antibiotiques, le peptide leader pourrait être impliqué dans la maturation des probactériocines en leur conférant une conformation propice afin de faciliter la création des acides aminés rares. Toutefois, les peptides leaders ne sont jamais modifiés même lorsqu'ils possèdent des résidus sérine et thréonine (Weil *et al.*, 1990). Le peptide leader est clivé pendant ou immédiatement après la sécrétion, ce qui permet la libération de la bactériocine active dans le milieu extracellulaire (Figure 08).

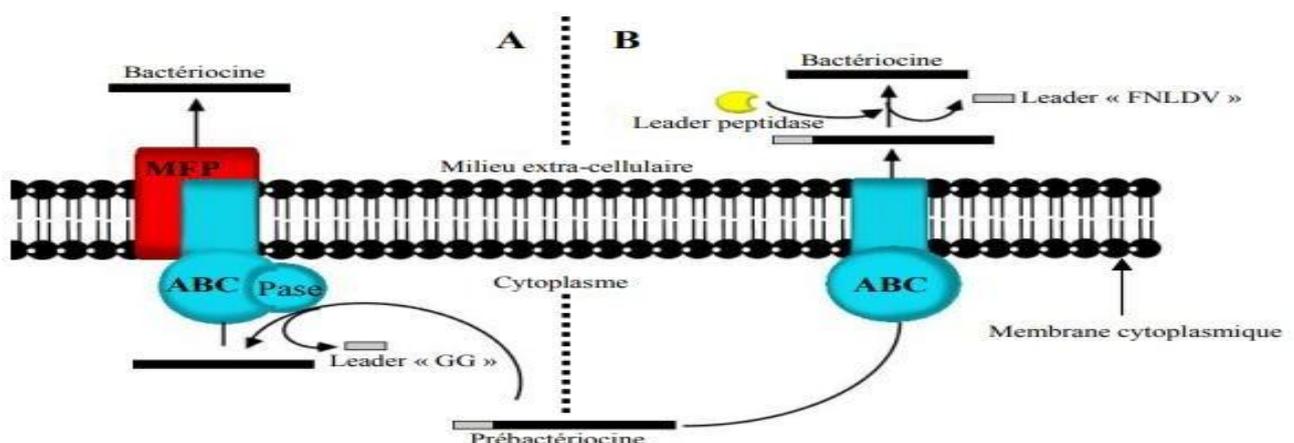


Figure 8: systèmes de transport et de maturation des prébactériocines de bactéries lactiques (**Wandersman, 1998**). (A) : avec un peptide leader de type « GG » ; (B) : avec un peptide leader de type « FNLDV » P_{ase} : peptidase clivant le peptide leader.

Il existe deux grandes familles de peptides leaders, le type « FNLDV » (phényl-alanine- asparagine-leucine-aspartate-valine) rencontré chez certaines bactériocines de la classe I, dont la nisine, et le type « GG » (pour double glycine) commun aux bactériocines de la classe II et à certains antibiotiques. L'étape de protéolyse est réalisée par une protéase spécifique pour les peptides leaders de type « FNLDV » ou directement par le transporteur ABC pour les peptides leaders de type « GG ». Les peptides leaders de type « FNLDV » sont généralement hydrophiles. Des résidus chargés sont fortement conservés dans la séquence consensus, comme l'aspartate (**McAuliffe et al., 2001**). La charge nette est généralement négative mais peut dans certains cas, être faiblement positive. Les extensions N-terminales de type « GG » possèdent généralement une charge nette négative. La séquence consensus rencontrée dans les prébactériocines de la classe II serait ELS_{xx} ELD_x IxGG alors qu'elle serait EVS_{xx} ELD_x IxGA pour les probactériocines de la classe I (**Nes et al., 1996 ; Ennahar et al., 2000b**).

14.1.2 Transporteur de type ABC

Le gène de structure code une prébactériocine ; celle-ci est reconnue par un transporteur spécifique formé grâce aux produits de deux gènes. Le premier code un transporteur ABC, le deuxième un facteur accessoire. Les bactériocines, quelle que soit leur classe d'appartenance, sont généralement secrétées par des transporteurs de type ABC (Figure 09) (**Nes et al., 1996 ; McAuliffe et al., 2001**). Ce transport actif permet de les sécréter dans le milieu extérieur via l'hydrolyse d'ATP. Ces transporteurs sont composés de quatre sous-unités identiques deux à deux. Concernant le transporteur des bactériocines de la classe II, il peut parfois être accompagné de un ou de deux facteurs accessoires, quelquefois appelés MFP pour «Membrane Fusion Protein». La fonction exacte de la MFP reste encore à déterminer.

14.1.3. Transport par le système général de sécrétion

Certaines bactériocines, appartenant à la classe II, notamment la divergicine A (**Worobo et al., 1995**), l'acidocine B (**Leer et al., 1995**) ou l'entérocyne P (**Cintas et al., 1997**) sont sécrétées via le système général de sécrétion (Secretion system complex, Sec) (Figure 09). Les sous-unités de la pré-protéine translocase bactérienne sont schématisées

(Figure 09, partie a). La translocase consiste en SecYEG, composé de protéines formant un pore de transport (jaune), complexé avec l'ATPase SecA (rouge), fournissant l'énergie. SecYEG peut s'associer avec le groupe auxiliaire de protéines SecDFYajC et YidC (vert). SecA, SecY et SecDFYajC sont connus pour former des oligomères, mais leurs états oligomériques dans l'holoenzyme n'ont pas encore été déterminés.

Lors du processus de sécrétion (Figure 09, partie b), les pré-protéines (ligne orange épaisse) à sécréter sont synthétisées avec un peptide signal (rectangle orange). Deux voies sont possibles (phase 1) : dans la première, les pré-protéines en cours de biosynthèse par le ribosome sont acheminées sur la translocase, via le SRP (bleu) (signal recognition particle) lié au ribosome ; il s'agit alors de translocation co-traductionnelle. Ceci se produit généralement pour des protéines membranaires ou comportant un peptide signal très hydrophobe. Dans la deuxième voie, l'acheminement vers la translocase peut se dérouler après la traduction quasi complète de la protéine ; il s'agit dans ce cas de translocation co- ou post-traductionnelle. Dans cette voie, SecB, une protéine chaperone tétramérique (rose) prend en charge la protéine à sécréter. Cette voie est empruntée par les protéines devant être sécrétées.

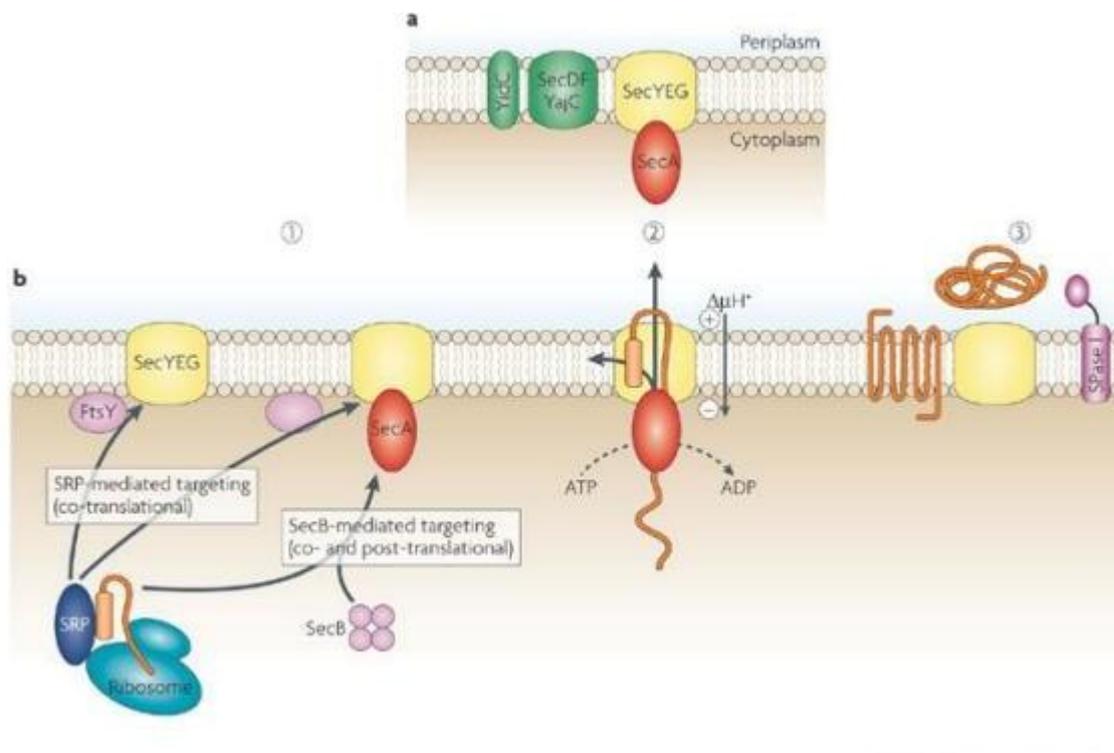


Figure 9: schéma simplifié du système général de sécrétion Sec (Xie *et al.*, 2008).

FtsY (rose) et SecA agissent respectivement comme des récepteurs pour SRP et SecB. Les deux itinéraires fusionnent ensuite au niveau de SecYEG/FtsY ou du complexe

avec SecYEG/SecA (étape 1). Certaines pré-protéines acheminées par SRP vers SecYEG sont trop polaires ; dans ce cas, SecA est également recrutée. Par souci de simplicité, SecYEG est présenté sans sous-unité auxiliaire. Les pré-protéines sont transférées par SecYEG (phase 2). Elles sont structurées lors de la traversée de la membrane cytoplasmique via SecYEG ou sont directement intégrées dans la bicouche lipidique après le clivage du peptide signal par le peptide signal peptidase (SPase I ; magenta) (phase 3). Le clivage du peptide signal des lipoprotéines nécessite une autre peptidase, SPase II (non montré). L'énergie du système est fournie par la fixation d'ATP sur SecA qui présente une activité ATPase et par la force protomotrice ($\Delta\Psi$ et ΔpH) dont les composants ne figurent pas sur le schéma.

14.2. Régulation de l'expression

L'induction de la production repose sur un mécanisme d'évaluation de la densité de la population productrice ou « quorum-sensing », la molécule inductrice étant soit un peptide-phéromone soit la bactériocine elle-même. Ce phénomène a été mis en évidence chez *Cmaltaromaticum* (Gursky *et al.*, 2006 ; Rohde *et al.*, 2006 ; van Belkum *et al.*, 2007) (Figure 10) et chez *E. faecium* (Cotter *et al.*, 2005).

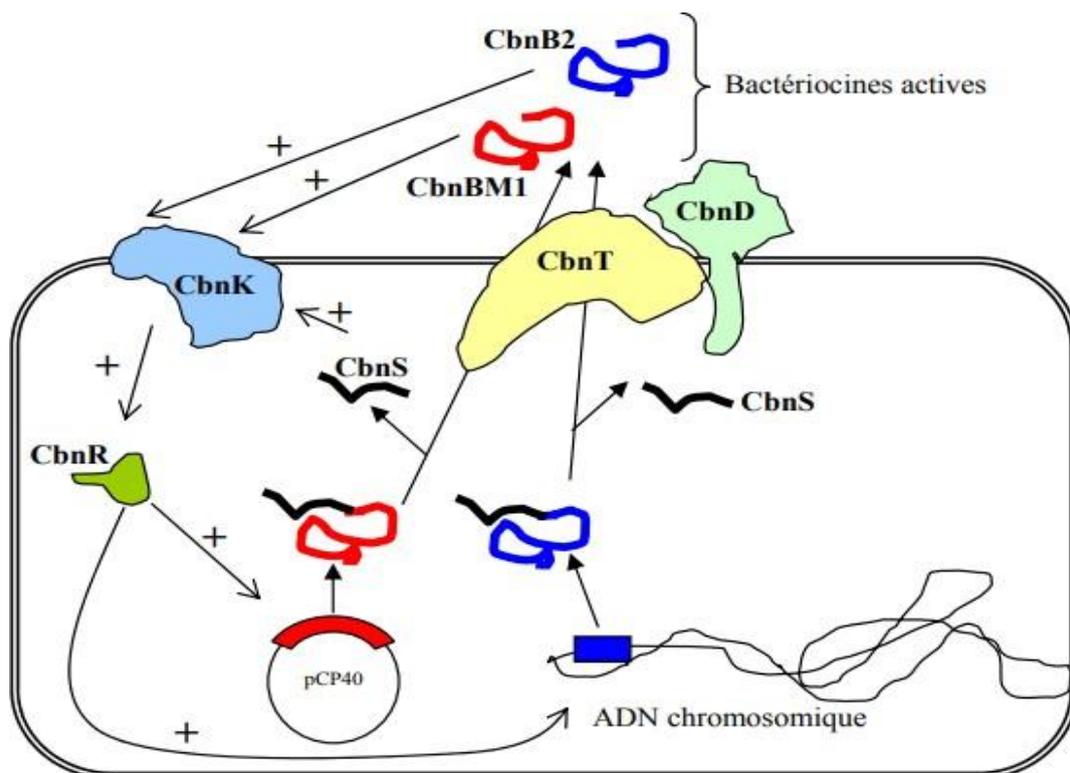


Figure 10: Exemple de « quorum-sensing » chez *Carnobacterium maltaromaticum* (Modifié d'après www.rsc.org) (Rohde *et al.*, 2006).

Les carnobactériocines BM1 (Cbn BM1) et B2 (Cbn B2) sont produites respectivement à partir du chromosome bactérien et du plasmide pCP40. Après l'étape de traduction, les deux prébactériocines sont sécrétées par un même transporteur ABC, CbnT associé à CbnD. Les deux prébactériocines sont maturées lors du transport réalisé par ce complexe et le peptide signal (CbnS) est clivé. Les deux carnobactériocines alors actives, présentes dans le milieu extérieur, peuvent se fixer sur un « senseur », la protéine kinase CbnK. Le peptide signal présent dans le cytoplasme peut également interagir avec ce « senseur ». Les protéines kinases, activées par les bactériocines ou le peptide signal, recrutent et phosphorylent la protéine régulatrice CbnR. Cette dernière, étant phosphorylée, peut se fixer sur les opérateurs des opérons et recruter l'ARN polymérase pour augmenter l'expression des gènes codant ces bactériocines. Bien qu'il existe des bactériocines de la classe II qui ont une activité de phéromone, la présence d'un peptide d'induction est très fréquente. Ce peptide présente des caractéristiques physico-chimiques très proches de celles des bactériocines. Il peut agir à des concentrations très faibles, de l'ordre de 10^{-17} M (Cotter *et al.*, 2005).

Dans le cas de l'entéroccine A, produite par *E. faecium* (O'Keeffe *et al.*, 1999), la bactériocine ne joue pas le rôle de la phéromone. La production de l'entéroccine A implique un système à trois composantes (Cotter *et al.*, 2005). Le gène codant la bactériocine (entéroccine A, EntA) et celui codant le facteur d'induction (entéroccine F, EntF) sont co-transcrits à partir du promoteur Pent. Ces deux protéines sont alors transportées par un transporteur putatif de type ABC (EntT) couplé à une protéine accessoire (EntD). Comme pour les autres bactériocines, les deux autres composantes du système sont une histidine kinase fixée dans la membrane (EntK) qui détecte le peptide inducteur extracellulaire (EntF) et une protéine régulatrice intracytoplasmique (EntR). La transduction du signal est réalisée par la phosphorylation d'EntR par EntK. Une fois phosphorylée, EntR active le promoteur Pent permettant ainsi d'augmenter l'expression de l'opéron de l'entéroccine A.

Chez *Lactobacillus plantarum* C11, la plantaricine A induit sa propre production ainsi que celle de deux autres bactériocines, les plantaricines EF et JK (Diep *et al.*, 1996). L'inducteur est toujours reconnu par un système composé de deux entités, une histidine kinase membranaire et un régulateur de la réponse cytoplasmique. Généralement, l'inducteur est un peptide spécifique ; ce dernier n'est pas modifié et est synthétisé sous la forme d'un prépeptide avec un peptide leader contenant le motif «GG». Le peptide-

phéromone est mûr puis sécrété par le même transporteur que celui de la bactériocine du même locus.

15. Applications et intérêts

15.1 Applications alimentaires

Plusieurs travaux ont permis de montrer l'efficacité des bactériocines ou de souches productrices de bactériocines dans différentes matrices alimentaires. En **1998a**, **Ennahar et al.**, ont montré que *L. monocytogenes*, présente dans le fromage Munster, était inhibée par l'addition de *L. plantarum* WHE 92, une souche productrice de pédiocine PA-1. La même souche de *L. monocytogenes* a également été inhibée par l'enterocine 81 produite par *E. faecium* WHE 81 (**Izquierdo et al., (2009)**), en utilisant cette même souche d'*Enterococcus faecium* WHE 81, comme culture de surface au début de la maturation du fromage Munster ont également empêché le développement de *L. monocytogenes*. De même, il a été démontré que la pédiocine PA-1 incorporée dans un film d'emballage permet de réduire significativement la charge initiale de *L. monocytogenes* sur la surface de la viande (**Woraprayote et al., 2013**).

De leur côté, **Ananou et al., 2010**) en additionnant l'entéroisine AS-48 sous forme lyophilisée à du lait écrémé, ont pu inhiber la prolifération de *L. monocytogenes* et réduire progressivement la population de *S. aureus*. Récemment, **Martinez et al. (2015)** ont montré l'inhibition de la croissance de deux souches de *L. monocytogenes* dans un fromage à tartiner en utilisant la souche *L. sakei* sp. *sakei* 2a, présentant une bonne capacité bactériocinogénique et probiotique ainsi d'une adaptation à la matrice laitière testée. Cette même souche, encapsulée dans des nano-vésicules liposomiques et introduite dans du lait de chèvre a retardé la croissance de *L. monocytogene* pendant plusieurs jours (**Malheiros et al., 2016**). De leur côté, **Casburi et al., (2016)**, en utilisant la souche *L. curvatus* 54M16, une souche multi-productrice de bactériocines (les sakacines X, T et P), ont montré une activité inhibitrice permettant l'amélioration de la qualité sanitaire de saucisses fermentées traditionnelles. En effet, ces trois sakacines ont permis l'inhibition des souches pathogènes testées telles que *L. monocytogenes* et *Bacillus cereus*. Cependant, aucune bactérie à Gram négatif n'a montré de sensibilité à ces bactériocines.

L'utilisation de la technologie des barrières Hurdle Technology qui consiste en une combinaison de bactériocines avec d'autres méthodes de conservation des aliments a donné des résultats prometteurs (**Milles et al., 2011**). En effet, cette technologie permet

de minimiser le développement des souches résistantes, dans la mesure où les peptides antimicrobiens ont un effet additif ou synergique lorsqu'ils sont utilisés conjointement avec des traitements physiques par exemple (**Galvez et al., 2008 ; Mills et al., 2011**). Ainsi, un traitement à haute pression hydrostatique combiné à l'utilisation de bactériocines a montré d'importants dommages de la membrane cytoplasmique de la population microbienne cible (**Galvez et al., 2007**). En outre, les bactériocines ont une plus grande possibilité de cibler les agents pathogènes à Gram négatif en présence des agents chélatants. Ainsi, l'application de la nisine avec de l'EDTA a inhibé efficacement *E.coli*, *Salmonella spp* et *L. monocytogenes* (**Ukuku et al., 2009**). Plusieurs autres travaux des applications alimentaires des bactériocines combinées à d'autres barrières chimiques ont été réussis, telles que : la nisine Z combinée au thymol pour inhiber *L. monocytogenes* (**Ettayebi et al., 2000**), l'enterocine AS-48 combinée avec de NaCl pour inhiber *S. aureus* (**Ananou et al., 2004**).

15.2. Applications médicales

En 2014, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a estimé que 25 000 décès annuels en Europe sont attribués à l'émergence progressive de bactéries multi-résistantes aux antibiotiques (**Tattevin et al., 2014**). Compte tenu de l'importance de ce problème, les recherches s'intensifient en direction de substances dotées d'activités antibactériennes capables d'aider à la lutte contre les souches multi-résistantes. A ce titre, les bactériocines produites par les bactéries lactiques semblent être des molécules de choix (**Nettles et Barefoot, 1993**). Leur activité antimicrobienne importante in vitro et in vivo, la variété des spectres d'activité qu'elles offrent, leur faible toxicité, et la capacité de certains probiotiques à en produire in vivo chez l'homme font que les peptides antimicrobiens peuvent constituer une alternative aux antibiotiques (**Cotter et al., 2013**). Ainsi, des tests in vivo effectués chez des chiens ont montré l'inhibition par la nisine de biofilms de *Staphylococcus* ou de *Streptococcus* responsables des infections de plaques dentaires et des gingivites (**Howell et al., 1993; Tattevin et al., 2014**).

Les souches de *S. aureus* multi-résistantes à la méthicilline (SARM) constituent depuis longtemps un problème majeur, en raison d'infections nosocomiales cutanées (**Taylor et al., 1992**). Or, plusieurs bactériocines ont montré des effets bactéricides contre ces SARM, notamment, la lacticine 3147 (**Galvin et al., 1999**) et la mersacidine (**Sass et al., 2008**). Il s'agit là d'une voie de recherche prometteuse, bien qu'une récente étude ait démontré que les staphylocoques ont pu développer des

mécanismes de résistance pour échapper à l'activité bactéricide de ces peptides antimicrobiens (Joet Otto, 2015). Une autre étude a permis de prévenir le développement de listériose chez des patients à risque, par l'administration d'un probiotique, *L. salivarius UCC118*, produisant la bactériocine UCC118 de classe IIb (Cotter *et al.*, 2013).

16. Contraintes d'utilisation et de mise sur le marché

Les bactériocines présentent ainsi un potentiel non négligeable aussi bien pour Les Industries agro-alimentaires que pour celles de la santé. Cependant, leurs applications se heurtent encore à certaines difficultés techniques, notamment, la composition et les propriétés physico-chimiques de l'aliment. En effet, la structure des bactériocines et leur activité sont sensibles à des changements de pH, à l'adsorption sur les constituants de la matrice alimentaires ou encore aux traitements physiques de l'aliment, notamment le chauffage (Devlieghere *et al.*, 2004 ; Galvez *et al.*, 2007; Dortu et Thonart, 2009). Ainsi, la nisine perd son activité au-dessus d'un pH 7 (Deegan *et al.*, 2006). D'autre part, les bactéries cibles peuvent former des biofilms sur des matrices alimentaires solides, ce qui les rend plus résistantes aux bactériocines (Schöbitz *et al.*, 2003; Dortu et Thonart, 2009). Enfin, une autre contrainte réside dans l'absence d'une réglementation commune pour l'application des bactériocines et la difficulté d'obtenir une autorisation pour les applications industrielles (Freire, 2010). La nisine a été commercialisée pour la première fois en Angleterre en 1953, puis incluse en 1983 dans la liste européenne des additifs alimentaires sous le numéro E234 (European Economic Community, 1983 ; Milles *et al.*, 2011). C'est à ce jour, la seule bactériocine légalement commercialisée comme conservateur alimentaire (Cotter *et al.*, 2005; De Arauza *et al.*, 2009).

Pour les applications médicales des bactériocines, aucune autorisation de leur mise sur le marché en tant que médicament n'a encore été obtenue, en raison de plusieurs contraintes (Tattevin *et al.*, 2014). En effet, les peptides antimicrobiens sont rapidement dégradés par les protéases du tube digestif, leur administration par voie orale risque donc d'être inefficace. Nair & Laurencin (2007) ont proposé la formulation de bactériocines entourée d'un film polymérique sous forme de nanoparticules afin de contourner ce problème.

Conclusion

Conclusion

La majorité des antibiotiques est dérivée de composés naturels produits par des micro-organismes qui sont en concurrence depuis des millions d'années avec des bactéries. Les antibiotiques peuvent agir sur la paroi bactérienne, la membrane cytoplasmique, l'ADN, la synthèse protéique et le métabolisme intermédiaire. L'utilisation d'antibiotiques à large spectre est pourvoyeur d'émergence de bactéries résistantes du fait du relargage dans l'environnement et de son impact négatif sur la flore bactérienne commensale. Les dommages induits sur la flore bactérienne par utilisation d'antibiotiques à large spectre et très large spectre peuvent également être à l'origine d'un déséquilibre pathologique (candidose à *Candida albicans*, diarrhées à *Clostridium difficile*). Les gènes de résistance sont portés par du matériel génétique qui peut être chromosomique ou plasmidique, dans ce cas on parle de gènes extra chromosomiques.

Ce phénomène de résistances est devenu un problème de santé public majeur, il est devenue urgent de rechercher de nouvelles substances bioactifs capable de se substitué aux antibiotiques. Les bactériocines sont des peptides antimicrobiens qui sont synthétisées par voies ribosomale et produits par des bactéries gram positifs et négatifs. Ces bactériocines permettent en effet de lutter efficacement contre les différentes bactéries indésirables, pathogènes, d'altération ou résistantes aux antibiotiques. Les bactériocines diffèrent entre elles par leur structure primaire, leur structure tridimensionnelle, leur mode d'export et leur mécanisme d'action. Les bactériocines sont réparties en quatre classes :

- La classe I : regroupant les bactériocines modifiées post-traductionnellement appelées lantibiotiques ;
- la classe II : renfermant les bactériocines non modifiées et thermo-résistantes appelées « pediocin-like » ;
- la classe III : renferme les bactériolysines qui sont des protéines thermosensibles pourvues d'activité enzymatique ;
- La Classe IV : dans laquelle se trouvent les bactériocines complexes ;

Les gènes associés à la biosynthèse des bactériocines sont regroupés en opérons. Ils sont souvent associés à des éléments transférables tels que des transposons et des plasmides. Les bactériocines sont généralement synthétisées sous forme de pré-peptides inactifs, comprenant une séquence leader N-terminale. La séquence leader est habituellement éliminée lors de l'exportation par le système de transport de bactériocines,

soit de type transporteur ABC (ATP Binding Cassette), soit, moins fréquemment, par la voie de sécrétion générale (Sec) de la cellule.

A ce jour, vu la rigidité des lois réglementant la mise sur le marché d'une substance destinée à l'alimentation humaine, seule la nisine est autorisée comme conservateur alimentaire. Néanmoins, l'utilisation de souches productrices de bactériocines, notamment les bactéries lactiques, qui jouissent du statut GRAS, est très prometteuse. Elles possèdent des propriétés qui les placent comme substances sans danger pour l'homme de par leur sensibilité aux protéases du tube digestif et l'absence de toxicité. La résistance aux traitements thermiques et aux variations de pH (pour quelques-unes), l'activité bactéricide et l'absence de résistance croisée avec les antibiotiques font des bactériocines des candidats potentiels pour des applications alimentaires.

Références Bibliographiques

Références Bibliographiques

A

Ahmad, M., Urban, C., Mariano, N., Bradford, P. A., Calcagni, E., Projan, S. J., Et Rahal, J. J. (1999). Clinical characteristics and molecular epidemiology associated with imipenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Clinical Infectious Diseases*, 352-355. In: Chemchem, Anfel; Merabet, Ines; Haddad, Sara. 2021. Bactériocines: nouvelles approches d'alternatives aux antimicrobiennes conventionnelles.

Ait-Mouhoub, S. (2015). L'automédication aux antibiotiques en médecine générale : étude quantitative auprès de patients. Thèse de doctorat. Université de Picardie Jules Verne Faculté de Médecine d'Amiens, France.

Ananou, S., Munoz, A., Martinez-Bueno, M., Gonzalze-tello, p., Galvez, A., Maqueda, M., Valdivia, E. (2010). "Evaluation of an *Enterocin* AS-48 enriched bioactive powder obtained by spray drying." *Food Microbiol* 27 (1): 58-63.

B

Barbosa, M.S., S.D Todorov., C.H Jurkiewicz., B.D.G.M, Franco. (2015). «Bacteriocin production by *Lactobacillus curvatus* MBSa2 entrapped in calcium alginate during ripening of salami for control of *Listeria monocytogenes*.» *Food Control* 47: 147-153.

Bradley, D. E. (1967). Ultrastructure of bacteriophage and bacteriocins. *Bacteriol Rev.* 31, 4, 230-314. In: Chemchem, Anfel; Merabet, Ines; Haddad, Sara. 2021. Bactériocines: nouvelles approches d'alternatives aux antimicrobiennes conventionnelles.

C

Casaburi, A, V Di Martino, P Ferranti, L Picariello, et F Villani. (2016). «Technological properties and bacteriocins production by *Lactobacillus curvatus* 54M16 and its use as starter culture for fermented sausage manufacture. » *Food Control* 59: 31-45.

Chikindas, M. L., Weeks, R., Drider, D., Chistyakov, V. A., & Dicks, L. M. (2018). Functions and emerging applications of bacteriocins. *Current Opinion in Biotechnology*, 49, 23-28

Cotter, PD., P, Ross et C, Hill. (2013). «Bacteriocin - a viable alternative to antibiotics» *Nature Reviews Microbiology* 11: 95-105

Cotter PD., Hill C., Ross P. (2005). Bacteriocins: developing innate immunity for food. *Nature Reviews Microbiology*, 3(10): 777-788. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro1273>

D

Dany, morisset. (2003). Etude des relations structure /fonction d'une bactériocine anti-listeria, méésentéricine y105. Université de pottiers, 220p.

De Arauza, L.J, A.F Jozalaa, P.G Mazzolab, et T.C.V Penna. (2009). «Nisin biotechnological production and application» *Trends Food SciTechnol* 20: 146-154.

Daw, M. A., & Falkiner, F. R. (1996). Bacteriocins: nature, function and structure. *Micron*, 27(6), 467-479.

Dicks, L. M. T., Heunis, T. D. J., Van Staden, D. A., Brand, A., Noll, K. S., & Chikindas, M. L. (2011). Medical and personal care applications of bacteriocins produced by lactic acid bacteria. In : *Prokaryotic Antimicrobial Peptides*, Springer, New York, NY, 391-421.

Dortu, C., & Thonart, P. (2009). Les bactériocines des bactéries lactiques: caractéristiques et intérêts pour la bioconservation des produits alimentaires. *Biotechnologie, Agronomie, Société et Environnement*, 13(1), 349-356.

Diep. D.B., Nes. I.F. (2002). Ribosomally synthesized antibacterial peptides in Gram positive bacteria. *Current Drug Targets*. 3(2): 107-122. doi:

<http://dx.doi.org/10.2174/1389450024605409>.

Deegan, L.H, P.D Cotter, et C Hill. (2006). «Bacteriocins: biological tolls for bio-preservation and shelf-life extension.» *Int Dairy J*16 (2006): 1058-1071.

Devlieghere, F, L Vermeiren, et J Debevere. (2004). «New preservation technologies: possibilities and limitations.» In *Dairy J* 14: 273-285.

Dobson, A., Cotter, P.D., Ross, R.P., and Hill, C. (2012). Bacteriocin Production: a Probiotic Trait? *Appl Environ Microbiol* 78, 1–6. In : Proutière, A. (2020). Biosynthèse, mécanisme d'action et régulation d'une bactériocine sécrétée par *Streptococcus gallolyticus*. Thèse de doctorat. Université de Paris.

Dortu, C and P, Thonart. (2009). "Les bactériocines des bactéries lactiques: caractéristiques et." *Biotechnol. Agron. Soc. Environ* 13: 143-154.

Duquesne S, Destoumieux-Garzón D, Peduzzi J, Rebuffat S. (2007). Microcins, gene-encoded antibacterial peptides from enterobacteria. *Natural Product Reports*, 24(4): 708-734. doi: <http://dx.doi.org/10.1039/b516237h>.

E

Ecker, K. F. (1992). Bacteriocins and food applications. *Dairy Food Environ .Sanit.* 12: 204-209. In: Dahmani, O., Demdoun, S and Djaidja, S. (2010). Etude bibliographique des bactériocines. Mémoire de Master. UNIVERSITE DE M'SILA, Algérie.

Efsa, A. (2017). Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food. Scientific opinion on the re-evaluation of potassium nitrite (E 249) and sodium nitrite (E 250) as food additives. *European Food Safety Authority Journal*, 15 (6), 4786, 13-37.

Ennahar S., Sashihara T., Sonomoto K. &Ishizaki A., (2000). Class IIa bacteriocins :biosynthesis, structure and activity. *FEMS Microbiol. Rev.*, 24, 85-106.

Essodolom, taole ; Aly, Savadogo ; Cheikna, zongo ; Francois, tapsoba ; Simplicie, D.karou et Alfred, S.traore. (2016). Les peptides antimicrobiennes d'origine microbienne : cas des bactériocines. Article. Available online in http://www.ifg_dg.org.

F

Freire, R. (2010). ProyectoBioemprende, financiado por el programa POCTEP (Programa de Cooperação Transfronteiriça Espanha-Portugal 2007-13. Informe Bioconservação de Alimentos.

G

Galvez, A, H.; Abriouel, R.L.; Lopez, et N Ben Omar. (2007). « Bacteriocin-base de strategies for food bio-preservation. » In *J Food Microbiol* 120: 51–70.

Galvez, A, R.L Lopez, H Abriouel, E Valdivia, et N Ben Omar. (2008). «Application of bacteriocins in the control of foodborne pathogenic and *spoilagebacteria*.» *Crit Rev Biotechnol* 28: 125–152.

Galvin, M., C, Hill., and R.P Ross. (1999). "Lacticin 3147 displays activity in buffer against Gram positive bacterial pathogens which appearing sensitive in standard plate assays ." *Lett Appl Microbiol*: 28 355-358.

Gbassi, G.K, T Vandamme, S Ennahar, et E Marchioni. (2009). «Microencapsulation of *Lactobacillus plantarum* spp in an alginate matrix coated with whey proteins.» *Int J Food Microbiol*: 129 103–105

Guinane, C.M, P.D Cotter, C Hill, et R.P Ross. (2005). «Microbial solutions to microbial problems; lactococcal bacteriocins for the control of undesirable biota in food .» *J Appl Microbiol* 98: 1316-1325.

H

Heng, N.C.K., Wescombe, P.A., Burton, J.P., Jack, R.W., and Tagg, J.R. (2007). The Diversity of Bacteriocins in Gram-Positive Bacteria. In *Bacteriocins*, P.D.M.A. Riley, and D.M.A. Chavan, eds. (Springer Berlin Heidelberg), pp. 45–92. In : Proutière, A. (2020). Biosynthèse, mécanisme d'action et régulation d'une bactériocine sécrétée par *Streptococcus gallolyticus*. Thèse de doctorat. Université de Paris.

Howell, T.H, J.P Fiorellini, P Blackburn, S.J Projan, J de la Harpe, et R.C Williams. (1993). «The effect of a mouthrinsebased on nisin, a bacteriocin, on developing plaque and gingivitis in beagle dogs.» *J Clin Periodontol* : 20 335-339.

I

Izquierdo, E. (2009). «Les protéines bactériennes en tant que biomarqueurs de l'activité probiotique.» thèse de l'Université de Strasbourg.

J

Joo, H.S, et M Otto. (2015). «Mechanisms of resistance to antimicrobial peptides in *staphylococci*. » *Biochim Biophys Acta* :1848 3055–3061

Jones, R. N. (2001). Résistance patterns among nosocomial pathogène: trends over the past few years. *Chest*, 119(2), 397S-404S. In : Chemchem, Anfel; Merabet, Ines; Haddad, Sara. 2021. Bactériocines: nouvelles approches d'alternatives aux antimicrobiennes conventional.

K

Kaiser, A. L. and Montville, T. J. (1993).The influence of pH and growths rate on production of the bacteriocin , bavaricin MN , in batch and continuous fermentation . *J. ApplL .Bacteriol* .,75 : 536-540. In Dahmani, O., Demdoun, S and Djaidja, S. (2010). Etude bibliographique des bactériocines. Mémoire de Master. UNIVERSITE DE M'SILA, Algérie.

Kim, Y.M., H.D Paik, and D.S Lee. (2002). "Shelf-life characteristics of fresh oysters and ground beef as affected by bacteriocin coated plastic packaging film. *Journal of the Science of Food Agric*: 82 998-1002.

Klaenhammer, T. R. (1988).Bacteriocins of lactic acid bacteria. *Biochimie.*, 70 : 337-349. In Dahmani, O., Demdoun, S and Djaidja, S. (2010). Etude bibliographique des bactériocines. Mémoire de Master. UNIVERSITE DE M'SILA, Algérie.

Klaenhammer, T. R. (1993).Genetics of bacteriocins produced by lactic bacteria . *FEMS Microbiol .Reviews.*,12 : 39-86. In Dahmani, O., Demdoun, S and Djaidja, S. (2010). Etude bibliographique des bactériocines. Mémoire de Master. UNIVERSITE DE M'SILA, Algérie.

klaenhammer, Tood.R. (1993). génétique des bactériocines produites par les bactéries lactiques. North carolina state University, Raleigh, NC 27695-7624, Etats-unis.

Kommineni, S., Bretl, D.J., Lam, V., Chakraborty, R., Hayward, M., Simpson, P., Cao, Y., Bousounis, P., Kristich, C.J., and Salzman, N.H. (2015). Bacteriocin production augments niche competition by *Enterococci* in the mammalian GI tract. *Nature* 526, 719–722. In : Proutière, A. (2020). Biosynthèse, mécanisme d'action et régulation d'une bactériocine sécrétée par *Streptococcus gallolyticus*. Thèse de doctorat. Université de Paris.

Kozak, W., Bardowski, J. and Dobežanski, W. T. (1978) .Lactostrepcins-acid bacteriocins produced by Lactic *streptococci*. *J. Dairy Res.*, 45: 247-257.

Kreth, J., Merritt, J., Shi, W., and Qi, F. (2005). Coordinated bacteriocin production and competence development: a possible mechanism for taking up DNA from neighbouring species. *Mol Microbiol* 57, 392–404. In : Proutière, A. (2020). Biosynthèse, mécanisme d'action et régulation d'une bactériocine sécrétée par *Streptococcus gallolyticus* . Thèse de doctorat. Université de Paris.

L

Larpent J.P., Sanglier J.J., (1989). Biotechnologie des antibiotiques. Masson Paris Milan Barcelone Mexico.p .1 :21 :104 :106. In : Bessaàd, Noura et sadaoui, Kelthoum.2017. Contribution à l'étude comparative des activités antibactériennes de deux extraits bruts d'antibiotique et de l'huile synthétisés par des *Streptomyces sp* isolés des sols de la zone Abd-El-Malek Ramadan (Mostaganem).

Leroy, F, T De Winter, T Adriany, P Neysens, et L De Vuyst . (2006). «Sugars relevant for sourdough fermentation stimulate growth of and bacteriocin production by *Lactobacillus amylovorus* DCE 471.» Int J Food Microbiol : 112 102-111.

M

Makhloufi K.M. (2011). Caractérisation d'une bactériocine produite par une bactérie lactique *Leuconostoc pseudomesenteroides* isolée du boza. PhD Thesis, Université Pierre et Marie Curie-Paris VI, Paris, p. 228.

Malheiros, P.S., I.M Cuccovia., and B.D.G.M Franco. (2016). "Inhibition of *Listeria monocytogenes* in vitro and in goat milk by liposomal nanovesicles containing bacteriocins produced by *Lactobacillus sakei* subsp. *sakei* 2a." Food Control: 63 158-164.

Martinez, R.C.R, et al. "Bacteriocin production and inhibition of *Listeria monocytogenes* by *Lactobacillus sakei* subsp. *sakei* 2a in a potentially symbiotic cheeses pread." Food Microbiol 48 (2015): 143-152.

Mauriello, G, D Ercolini, A La Storia, A Casaburi, et F Villani. (2004). «Development of polythene films for food packaging activated with an antilisterial bacteriocin from *Lactobacillus curvatus* 32Y.» J Appl Microbiol: 97 314-322.

Meindl K, Schmiederer T, Schneider K, Reicke A, Butz D, Keller S, Gühring H, Vértesy L, Wink J, Hoffmann H. (2010). Labyrinthopeptins: à new class of carbacyclic lantibiotics. *Angewandte Chemie International Edition*, 49(6): 1151-1154. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/anie.200905773>.

Milles, S, I.C Stanton, C Hill, and R.P Ross. (2011). "New Developments and Applications of Bacteriocins and Peptides in Foods." *Annu. Rev. Food Sci. Technol* :2 299-329.

Mkrtchyan, H., Gibbons, S., Heidelberger, S., Zloh, M., & Limaki, H. K. (2010). Purification, characterisation and identification of acidocin LCHV, an antimicrobial peptide produced by *Lactobacillus acidophilus* nVEr 317/402 strain Narine. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 35(3), 255-260. In : Chemchem, Anfel; Merabet, Ines; Haddad, Sara. 2021. Bactériocines: nouvelles approches d'alternatives aux antimicrobiennes conventional.

Montville, T.J, and K Winkowski. (1997). Biologically based preservation systems and probiotic bacteria. Washington: In *Food Microbiology: Fundamentals and Frontiers*.

Muñoz, a., Ananou, S., Galvez, A., Valdivia, E. (2007). "Inhibition of *Staphylococcus aureus* in dairy products by *Enterocin AS-48* produced in situ and ex situ: Bactericidal synergism with heat." In *Dairy J* 17: 760-769.

N

Narsaiah, K, (2015). «Effect of bacteriocin incorporated alginate coating on shelf-life of minimally processed papaya (*Caricapapaya L.*). » *Postharvest Biol Techno* 100: 212–218.

Nettles, C.G, and S.F Barefoot. "Biochemical and genetic characteristics of bacteriocins of food-associated lactic acid bacteria." *J Food Prot* 56 (1993): 338-356.

Nissen-Meyer J, Rogne P, Oppegard C, Haugen H, Kristiansen P. (2009). Structure-function relationships of the non-lanthionine-containing peptide (class II) bacteriocins produced by gram-positive bacteria. *Current Pharmaceutical Biotechnology.* 10(1): 19-37. doi: <http://dx.doi.org/10.2174/138920109787048661>.

O

Olivier, Legrand. (2017). Implication du pharmacien hospitalier dans la prise en charge des infections à bactéries multi-résistantes: revue de pertinence des prescriptions de piperacilline /tazobactam et épargne des antibiotiques à large spectre au centre hospitalier d'aubagne. Thèse de doctorat, Université d'Aix.

P

Polard E., (2006). La pharmacovigilance des antibiotiques ; exemples de quelques effets indésirables rapportés avec les betalactamines, les fluoroquinolones, les macrolides et les cyclines.

R

Rodriguez, J.M, M.I Martinez, and J Kok. (2002). «Pediocin PA-1, a wide-spectrum bacteriocin from lactic acid bacteria." *CritRev Food SciNutr* 42: 91–121.

Ross, R.P, C Stanton, G.F Fitzgerald, and A Coffey. (2000). "Novel cultures for cheese improvement." *Trends Foods Sci Techno: 11* 96-104.

Rodgers, S. (2001). Preserving non-fermented refrigerated foods with microbial cultures—a review. *Trends in Food Science & Technology*, 12(8), 276-284.

Rodgers, S. (2003). Potential applications of protective cultures in cook-chill catering. *Food control*, 14(1), 35-42.

Rebuffat S. (2011). Bacteriocins from Gram- Negative Bacteria: A Classification? In Prokaryotic Antimicrobial Peptides: From genes to applications, Drider D, Rebuffat S (eds). Springer: New York; 55-72. In : Essodolom, taole ; Aly, Savadogo ; Cheikna, zongo ; Francois, tapsoba ; Simplicie, D.karou et Alfred, S.traore. (2016).

S

Salvadori, G., Junges, R., Morrison, D.A., and Petersen, F.C. (2019). Competence in *Streptococcus pneumoniae* and Close Commensal Relatives: Mechanisms and Implications. Front Cell Infect Microbiol 9, 94. In : Proutière, A. (2020). Biosynthèse, mécanisme d'action et régulation d'une bactériocine sécrétée par *Streptococcus gallolyticus* . Thèse de doctorat. Université de Paris.

Sass, P, A Jansen, C Szekat, V Sass, H.G Sahl, and G Bierbaum. (2008). "The lantibiotic mersacidin is a strong inducer of the cell wall stress response of *Staphylococcus aureus*." BMC Microbiol: 8 186.

Schillinger, U, R Geisen, and W.H Holzapfel. (1996)."Potential of antagonistic microorganisms and bacteriocins for the biological preservation of foods ." *Trends Food Sci Technol* 71: 58-64.

Schöbitz , R, V Suazo, M Costa, and L Ciampi. (2003). "Effects of a bacteriocin-like inhibitory substance from *Carnobacterium piscicola* against human and salmonisolates of *Listeria monocytogenes*." In J Food Microbiol: 84 237-244.

Shanker, E., and Federle, M.J. (2017). Quorum Sensing Regulation of Competence and Bacteriocins in *Streptococcus pneumoniae* and *mutans*. Genes (Basel) 8, 15. In : Proutière, A. (2020). Biosynthèse, mécanisme d'action et régulation d'une bactériocine sécrétée par *Streptococcus gallolyticus* . Thèse de doctorat. Université de Paris.

Stahl, C. H., Callaway, T. R., Lincoln, L. M., Lonergan, S. M., & Genovese, K. J. (2004). Inhibitory activities of colicin against *Escherichia coli* strains responsible for postweaning diarrhea and edema disease in swine. Antimicrobial agents and chemotherapy, 48.

Stiles, M.E. (1996). "Bio-preservation by lactic acid bacteria." *Antonie van Leeuw* 70 : 331-340.

T

Tattevin, P, A., Lorleach, and M Revest. (2014). "Innovative treatments for multidrug-resistant bacteria." *Bull Acad Natle Méd* 198: 439-45.

Taylor, G.D, P Kibsey, T Kirkland, E Burroughs, and E Tred (1992). get "Predominance of *staphylococcc* alorganisms in infections occurring in a burns intensive care unit." *Burn* 18: 332-335.

U

Ukuku DO, H Zhang, L Huang. (2008)." Growth parameters of *Escherichia coli* O157:H7, *Salmonella spp.*, *Listeria monocytogenes*, and aerobic mesophilic bacteria of applecideramendedwithnisin-EDTA". *Food borne Pathog Dis.* 6 (2009): 487–94.

W

Woraprayote, W., Kingcha, Y., Amonphanpokin, P., Krenate, J., Zendo, T., Sonomoto, K., Benjakul, S., Visessanguan, W. (2013). "Anti-listeria activity of poly(lacticacid)/sawdust particle bio-composite film impregnated with pediocin PA-1/AcH and its use in raw slice dpork." In *J Food Microbiol* 167 : 229-235.

Y

Yvon, M. (2009). Une histoire de la résistance aux antibiotiques: à propos de six Bactéries. p 40.