

13.4. 2001

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'enseignement supérieur

et de la recherche scientifique

Centre universitaire Jijel

Institut des sciences de la nature



وزارة التعليم العالي و البحث

العلمي

المركز الجامعي جيجل

معهد علوم الطبيعة

Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme
d'études supérieures en biologie
moléculaire et cellulaire
Option : Microbiologie

08/03

Thème

*Interaction entre les
antibiotiques et les flavonoïdes*

Membres de Jury :

- M^{me} BAHRI Fethia : *Président*
- M^{me} ROULA Sadjia : *Encadreur*
- M^r LAHOUEL Mesbah : *Examinateur*

Présenté par :

- BENHAMADA Wahiba
- BOULKOUR Soraya
- FAFA Widad



Promotion 2000-2001

N° d'ordre

Mis favorite
Doubt

الهدايا

مع كل تحياتي، اهدي هذا العمل المتواضع إلى كل من أحب:

- الأم الحنون: التي أمدتني من نور قلبها، و مهدت لي كل سبل النجاح بدعائها

- الأب الكريم: الذي غذى عقلي بالعلم، و تفانى في تنوير قلبي بكل جميل.

- أخواتي العزيزات: جنات، لبنى، ريحة و مريم

- اخوتي الأعزاء: محمد، حمزة، خالد و عمر

- الجدة الغالية و كل العائلة.

- كل صديقاتي و أخص بالذكر: وهيبه، صورية، حنان و زينة

- كل من ساهم في مساعدتي من قريب أو بعيد لإنجاز هذا العمل.

إلى كل هؤلاء أهدي ثمرة عملي:

عرفانا، تقديرا، حبا و تبيحلا.

وفاة

DEDICACES

Avec mon grand amour et mes profonds sentiments
je dédie ce mémoire :

- A ma très chère mère, pour son amour et sa tendresse, qui est à l'origine de mon espoir infini dans mes études et dans ma vie.
- A mon père qui m'a toujours encourager pour continuer mes études et réaliser mes butes.
- Ames chers frères : Ammar et Haroun.
- A ma sœur Samia et son petit bébé Abdelfetah qui me manque beaucoup, aussi à mes petites sœurs Nabila, Aziza et Farida.
- A ma grande mère.
- Ames tentes, mes oncles et leurs enfants.
- A mes chères amies qui m'ont accompagné pendant mes études spécialement : Widad, Soraya, Ouzina, Hanane, Houda, Amel et Messaouda.
- Ames collègues (microbiologistes et biochimistes) de la promotion 2000 - 2001.
- Enfin, je dédie ce mémoire à tous ceux qui m'aiment et surtout, surtout ceux que j'aime.

WAHIBA

DEDICACES

Je dédie ce modeste travail :

- **A ma mère**, symbole de tendresse, mélodie d'amour et d'espairs.
- **A mon père**, pour son aide et sa vaillance et qui ma soutenu durant mes études.
- A la mémoire de mes grands pères et mes grandes mères que dieu le tout puissant l'accord en son vaste paradis.
- **A mes chères sœurs**, Nadjet, Soumia et son marie Moad et leurs futur enfant, je leurs souhaite tout le bonheur du monde.
- **A mes chère frères**, Fouâd, Sofiane et sa femme Patricia et la petite miniante Sabrina, que j'aime énormément et à Farouk et sa fiancé Souâd.
- A mes tentes, mes oncles et leurs enfants, surtout à mon oncle Zahir .
- **A mes ~~amis~~ intimes**, Widad, Wahiba, Hanane.
- **A mes ~~amis~~**, Amel, Wazia, Monira, Radia, Houda et Mèriem (Same).
- Sous, oublier mes collègues de la 4^{ème} année biochimie et microbiologie promotion 2001 surtout, Ilham, Massika et Samia.

SORAYA

REMERCIEMENTS

Nous tenons à exprimer nos remerciements à :

- A notre Encadreur M^{me} Roula Sadjia pour son aide et ses encouragements.
- A M^r Lahouel Mesbah pour ses conseils efficaces.
- A M^r Kbiech Mohamed pour son aide
- A M^{elle} Lamia pour son assistance pendant la durée de notre travail.
- A tous les personnels du laboratoire d'hygiène spécialement M^r Lounis, M^r Zabayo aussi les personnels du laboratoire d'institué Rachid et Yahya.
- A Mr. Moâd et Mr. mokhtar qui m'ont aidé dans l'établissement de ce memoire.
- A tous les enseignants de la biologie.
- Enfin à tous qui ont nous aide de pré ou de loin pour réaliser ce mémoire.

SOMMAIRE

I-	INTRODUCTION	3
II-	ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE	
II-1	Les antibiotiques	4
II-1-1	Pharmacologie générale des antibiotiques	4
II-1-1-1	Définition et découverte	4
II-1-1-2	Origine	4
II-1-1-3	Cibles bactériennes	5
a-	Antibiotiques actifs sur la paroi bactérienne	5
b-	Antibiotiques actifs sur la synthèse protéique	5
c-	Antibiotiques actifs sur le métabolisme des acides nucléiques et de leurs précurseurs	6
d-	Antibiotiques inhibiteurs de voies métaboliques	6
e-	Antibiotiques anti-anaérobies	6
II-1-1-4	Paramètres pharmacodynamiques	7
a-	Antibiotiques bactériostatiques ou bactéricides	7
b-	Implication clinique	7
II-1-1-5	Résistance des bactéries	7
a-	Génétique moléculaire	8
b-	Mécanisme de résistance	8
b1-	Inhibition enzymatique de l'antibiotique	8
b2-	Altération de la pénétration de l'antibiotique dans la Bactérie	8
b3-	Altération de la cible bactérienne	9
II-1-2	Classification des antibiotiques	9
II-1-2-1	Les bêta lactames	10
II-1-2-2	Les aminosides	15
II-1-2-3	Les phénicoles	16
II-1-2-4	Les tétracyclines	17
II-1-2-5	Les quinolones	19
II-1-2-6	Les macrolides	21
II-1-2-7	Les lincosamides	23
II-1-2-8	Les sulfamides	23
II-1-2-9	Autres antibiotiques	24
II-1-3	Utilisations thérapeutiques des antibiotiques	25
II-1-3-1	Bases du choix d'un antibiotique	25
a-	L'agent pathogène	25
b-	Facteurs liés aux antibiotiques	25
c-	Le site d'infection	26
d-	L'état physiologique du patient	26
II-1-3-2	Traitement des infections	26
II-1-3-3	Association des antibiotiques	29

II-2 Les flavonoides	30
II-2-1 Définition et découverte	30
II-2-1-1 Définition	30
II-2-1-2 Découverte	30
II-2-2 Les propriétés des flavonoides	31
II-2-3 Origine des flavonoides	32
II-2-3-1 Origine végétale	32
II-2-3-1 Origine animale	32
II-2-4 Etude chimique des flavonoides	33
II-2-4-1 Structure générale et classification	33
a- Structure générale	33
b- Classes des flavonoides	33
b1- Les flavonones	34
b2- Les flavones	34
b3- Les flavonols et flavonediols	34
b4- Flavonols	34
b5- Leuco-anthocyanes	34
b6- Chalcones et aurons	34
b7- Les anthocyanes	35
b8- Les anthocyanidines	35
b9- Rotenone et rotenoïdes	36
II-2-4-2 Biosynthèse des flavonoides	37
II-2-5 Application des flavonoides	38
II-3 Généralités sur les bactéries gram positives et les bactéries gram négatifs ..	39
II-3-1 Bacilles gram négatifs	40
II-3-1-1 Famille des enterobacteriaceae	40
a- Eschérichia coli	40
b- Klebsiella	41
c- Enterobacter	41
d- Proteus	41
e- Citrobacter	42
II-3-1-2 Famille des pseudo-monadaceae	42
II-3-2 Cocci gram positifs	43
a- Staphylococcus aureus	43
b- Staphylococcus épidermidis	43
II-3-3 Bacilles gram positifs	43
III- MATERIELS ET METHODE	
III-1 Objectif	44
III-2 Matériels et réactifs	44
III-2-1 Préparation de la solution des flavonoides	44
III-2-2 Préparation des suspensions bactériennes	45
III-2-3 L'antibiogramme	46
IV - RESULTATS	47
V - DISCUSSION	54
VI -CONCLUSION	55
VII - ANNEXES	56
VIII - BIBLIOGRAPHIE	59

Introduction

I- INTRODUCTION :

Antibiotique est devenu un mot du langage courant, même si bien des personnes qui l'utilisent n'en saisissent pas toujours précisément le sens, l'antibiotique est associé intimement à la médecine puisque c'est lorsqu'on est frappé par diverses maladies que le praticien fait appel à ce type de médicament même si les antibiotiques ont des applications en dehors du domaine médical, en dépit de tout, l'antibiotique apparaît de nos jours, pour la plus part des patients, comme un médicament banal, mais la spécificité anti bactériennes explique l'échec de ces molécules contre les infections non bactériennes, qu'elle soit fongiques, parasitaires ou virales, de plus on aurait tout de croire que toutes les bactéries peuvent être terrassé par les antibiotiques, les médecins hospitaliers sont confrontés tous les jours à des échecs, soit parce que la souche infectieuse n'est pas sensible à la panoplie d'antibiotique à leur disposition, soit parce que l'antibiotique ne peut atteindre le foyer infectieux, tout cela explique que des traitement par antibiotique peuvent échouer, même sur des bactéries, devant ce problème, les chercheurs ont dirigés vers l'association des antibiotiques , pour augmenter la zone d'inhibition de la pousse bactérienne, la découverte des flavonoïdes et la connaissance de leurs propriétés dans la protection des plantes contre les infections microbiennes, laisse l'espace à ces anti oxydants de l'utilise comme un agent anti microbien et pour les moisissure par exemple qui possèdent une sensibilité pour les flavonoïdes.

- Notre travail consiste à étudier l'activité des flavonoïdes en association avec les antibiotiques contre diverses souches bactériennes.

Analyse
Bibliographique

II-1. ANTIBIOTIQUES :

II-1-1. Pharmacologie générale des antibiotiques :

II-1-1-1. Définition et découverte des antibiotiques :

Les antibiotiques sont des métabolites secondaires produits par des micro-organismes, et ayant le pouvoir d'inhiber ou de détruire d'autres micro-organismes, sans affecter l'hôte (cellule eucaryotes), leur intérêt économique provient de l'utilisation médicale pour lutter contre les maladies infectieuses.

La pénicilline, première antibiotique à usage clinique, est produite par *Penicillium notatum* et sa découverte fortuite résulte de l'observation par Fleming Alexander (1881- 1955) du pouvoir inhibiteur d'une colonie de ce champignon, vis-à-vis de *Staphylococcus aureus* (bactéries) responsables de la formation de pus) lors d'une contamination accidentelle d'une plaque de pétri par ce champignon, il est vrai que les conditions climatiques contribuèrent également au bon déroulement de cette découverte, en effet, la boîte fut contaminée lors d'une période froide ce qui permit aux moisissures de proliférer tandis que le développement des bactéries était bloqué. (14)

II-1-1-2. Origine des antibiotiques :

- Origine naturelle :

Parmi les 10 000 antibiotiques d'origine naturelle recensés dans le monde :

- 20% proviennent de champignons : *Penicillium*, *Cephalosporium*, *Aspergillus*. (14)
- 70% proviennent d'actinomycètes microfilmants dont le genre *Streptomyces* est un producteur majeur d'antibiotiques : tétracyclines, aminoglycosides. Entre 1988 et 1992, 1000 nouveaux agents anti-infectieux issus des actinomycètes ont été isolés. (14)
- 10% proviennent des bactéries (non actinomycètes), en particulier des genres *Bacillus* et *Pseudomonas*. La bacitracine utilisée pour certains traitements locaux en est un exemple. (14)

2- Antibiotiques de synthèse :

Sulfamides, Métronidazole, Isoniazide, Acide nalidixique (1962) et les Fluoroquinolones, Pénèmes (1976).

3- Antibiotiques de semi-synthèse :

4- Dans le futur :

La biotechnologie permettra :

- L'exploitation des mutations pour une sur production d'antibiotiques.
- La génération de nouveaux antibiotiques.
- L'hybridation par ingénierie génétique et transformation de l'ADN. (11)

II-1-1-3. Cibles bactériennes des antibiotiques :

Pour pouvoir être utilisable en pratique clinique un antibiotique doit se caractériser par une action spécifique sur les germes visés, sans perturber le fonctionnement des cellules eucaryotes (hôte), un antibiotique devra donc idéalement affecter une voie métabolique absente ou peu active chez les eucaryotes mais essentielle aux procaryotes, ou atteindre une cible spécifique aux procaryotes.

Les antibiotiques actuels peuvent se diviser en 5 groupes, en fonction de leur cible pharmacologique. (11)

a- Antibiotiques actifs sur la paroi bactérienne :

Les cellules eucaryotes animales ne possèdent pas de paroi, les bactéries par contre sont entourées d'une coque en peptidoglycane, polymère de sucres réticulé par des ponts de nature peptidique.

Plusieurs classes d'antibiotiques prennent pour cible des enzymes intervenant dans la synthèse de cette paroi, dans cette catégorie nous trouvons :

- Les β lactames qui inhibent la transpeptidase intervenant dans la synthèse de cette paroi.
- Les glycopeptides, qui se lient à un intermédiaire de synthèse.
- Quelques molécules d'intérêt mineur (Fosfomycine, Cycloserine, Bacitracine, Acide fusidique, Polymexine et dans une certaine mesure la Néomycine). (11)

b- Antibiotiques actifs sur la synthèse protéique :

Les ribosomes procaryotes ne sont pas constitués des mêmes protéines que les ribosomes eucaryotes, et ont d'ailleurs des coefficients de sédimentation

[70 s pour les ribosomes procaryotes, (50 s pour la sous unité lourde et 30 s pour la sous unité légère) et 80 s pour les ribosomes eucaryotes (60 s pour la sous

unité lourde et 40 s pour la sous unité légère)], il existe des inhibiteurs la fixation d'un nouvel acide aminé sur la chaîne en croissance du site A vers le site P (Macrolides, Lincosamides, Streptogramines).

Il y à aussi des inhibiteurs de la sous unité 30 s qui empêchent la liaison des aminoacyl – ARN_t aux ribosomes (tétracycline, aminoglycosides). (11)

c- Antibiotique actifs sur le métabolisme des acides nucléiques et de leurs précurseurs :

On distingue les antibiotiques actifs d'une part sur la synthèse des ARN et d'autre part, sur la synthèse des ADN ou de leur précurseurs

Les inhibiteurs de l'ADN polymérase sont représentés des ansamycines, tandis que les inhibiteurs de l'ADN gyrase regroupent les quinolones, ces deux familles d'antibiotiques doivent leur spécificité d'action aux différences qui existent entre les enzymes procaryotes et eucaryotes et qui permettent la reconnaissance spécifique d'un type de cible exclusivement les sulfamides agissent sur la synthèse de l'acide folique, un cofacteur de la synthèse des bases puriques et pyrimidiques à incorporer les acides nucléiques, leur spécificité d'action provient du fait que les eucaryotes ne synthétisent pas d'acide folique.

Les diaminopyridines inhibent la réduction de l'acide folique en tirant parti de la différence de sensibilité de la dihydrofolate réductase bactérienne par comparaison avec l'enzyme des cellules eucaryotes.(11)

d- Antibiotique inhibiteurs de voies métaboliques :

Chez les procaryotes, le métabolisme procède de voies très variées, car ils ont acquis une capacité d'adaptation à la vie dans des milieux nutritifs et des conditions de servie très différents des eucaryotes. Malgré ce fait, le nombre de molécules d'antibiotiques agissant à ce niveau et utilisables en clinique est très réduit.(11)

e- Antibiotiques anti-anaérobies :

Certaines bactéries sont capables de vivre en anaérobie en utilisant des voies d'oxydoréduction indépendantes de l'oxygène et peuvent atteindre des niveaux de potentiel rédox nettement plus bas que chez les eucaryotes, ceci permet l'activation métabolique spécifique de certaines molécules, comme les

nitroimidazoles, et leur confère un effet particulier sur ces organismes (et d'autres par asites anaérobies).(11)

II-1-1-4. Paramètres pharmacodynamiques des antibiotiques :

a- Antibiotiques bactériostatique ou bactéricides :

Les antibiotiques peuvent être distingués sur la base du type d'activité qu'ils exercent.

Un antibiotique bactériostatique arrête la croissance des bactérie.

Un antibiotique bactéricide tue les bactéries

La distinction entre les deux types d'activité peut se faire en comparant entre la CMI (concentration minimale inhibitrice) et la CMB (concentration minimale bactéricide) un antibiotique peut être considéré comme bactéricide lorsque sa CMB est sensiblement égale à sa CMI, un antibiotique que dont la CMB est très supérieure à la CMI, de telle sorte que sa concentration au site d'infection en vivo ne permet pas d'atteindre la valeur de la CMB, sera considéré comme bactériostatique.(11)

b- Implication clinique :

Un antibiotique bactériostatique ne peut à lui seul éradiquer une infection, en empêchant la prolifération bactérienne, il facilite simplement la destruction des germes par les défenses de l'hôte.

En cas d'infection grave et ou à inoculum important et chez tous les patients dont les défenses immunitaires sont déficientes, ou préférera un antibiotique bactéricide.(11)

II-1-1-5. Résistance des bactéries aux antibiotiques :

La résistance aux antibiotique apparaît comme un événement normal de l'évolution des micro organismes.

Elle est toutes fois favorisée par l'usage des antibiotiques qui exercent une pression de sélection en privilégiant la croissance de souches résistantes ou en induisant l'expression de phénotypes inductibles. (11)

a- Génétique moléculaire :

La variabilité génétique peut être le fait de différents mécanismes, suivant la taille de l'élément génétique modifié ou son origine, on distinguera principalement :

- **Les mutations ponctuelles** qui vont conduire à la production d'une cible altérée ne liant plus l'antibiotique. (14)

- **Les réarrangements d'un segment d'ADN** par un processus d'insertion, de duplication, de délétion ou encore de transposition.

Ils peuvent déprimer l'expression d'un gène ou donner naissance à un gène conférant la résistance par l'un des mécanismes détaillés plus loin, ces réarrangements sont indépendamment du reste du chromosome.(14)

- **L'acquisition d'ADN étranger :** sous la forme de plasmide, bactériophages ou transposons, ce type de résistance est particulièrement préoccupant car il permet une dissémination rapide du gène entre bactéries d'un même type conduisant à la prolifération de souches difficiles à éradiquer, mais aussi entre espèces différentes, compromettant à long terme le succès des traitements antibiotiques.(14)

b- Mécanismes de résistance aux antibiotiques :

On peut les classer en 3 groupes :

b1- Inhibition enzymatique de l'antibiotique :

Ce mode de résistance implique l'inactivation de l'antibiotique par un enzyme bactérien, exemple : les β -lactamase catalysent l'hydrolyse du cycle B-lactame.(14)

b2- Altération de la pénétration de l'antibiotique dans la bactérie :

- Altération des membranes bactériennes :

La membrane externe des bactéries Gram négatif peut constituer une barrière à la pénétration des antibiotiques en effet, le passage de petites molécules hydrophiles n'est possible que grâce à la présence de porines qui forment des canaux aqueux à travers cette membrane, En revanche, des molécules trop volumineuses ou insuffisamment hydrophiles ne pourront emprunter cette voie d'accès et ne pénétreront que modestement dans les bactéries.(14)

Toute mutation affectant une porine va perturber la pénétration de l'antibiotique dont elle permet l'entrée, il existe ainsi des défauts de pénétration des β lactames principalement, mais aussi des aminoglycosides, du chloramphénicol ou des quinolones. (14)

La membrane interne porte elle aussi des transporteurs susceptibles de favoriser la pénétration des antibiotiques, ainsi les aminoglycosides polycationiques et donc très hydrophiles nécessitent l'intervention d'un transporteur anionique actif pour rejoindre leur cible intracellulaire, un traitement au long cours par un aminoglycoside peut induire une résistance réversible par altération du système de transport. (41)

b3- Altération de la cible bactérienne :

- Altération de la cible ribosomiale : Les antibiotiques qui agissent sur la synthèse protéique peuvent voir leur activité par une mutation de leur site de fixation sur le ribosome bactérien.

- Altération des précurseurs de la paroi : Les glycopeptides doivent leur action antibiotique à leur liaison aux extrémités D-ala-D-ala des chaînes pentapeptidiques des précurseurs de peptidoglycane, des souches d'entérocoques ont développé un ensemble de gènes conduisant à la production d'une série d'enzyme permettant la synthèse de peptidoglycan du départ d'un précurseur caractérisé par une extrémité D-ala-D-lac à la quelle les glycopeptides ne se lient plus.

- Altération d'enzymes cibles : Les antibiotiques inhibiteurs d'enzyme sont rendus inactifs lorsqu'une mutation de l'enzyme cible y empêche leur liaison. (11)

II-1-2. CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES

Il existe de nombreuses classifications en ce qui concerne les antibiotiques, elles sont fondées sur la formule chimique, le site d'action, l'origine, le mode d'administration, la répartition dans l'organisme....

L'usage dans le milieu médicale a fait ressortir huit familles d'antibiotiques fondées des analogies structurales. (3)

II-1-2-1. Les β - lactames :

Depuis la découverte de la pénicilline par Fleming en 1929, de nombreuses β - lactames (pénicillines et céphalosporines) ont été obtenue, d'abord par fermentation puis par hémi- synthèse, tout ces antibiotique présentent un mode d'action commun, mais se distinguent par le spectre, la sensibilité aux mécanismes de résistance, la pharmacocinétique ou la tolérance.

Les β – lactamines inhibent la synthèse de la paroi bactérienne ces composés n'agissent donc que sur des bactéries se multipliant activement. (14)

Structure chimique :

Les B – lactames forment un groupe homogène sur le plan biochimique puisqu'elles sont caractérisées chimiquement par un cycle B-lactame on distingue plusieurs groupes de produits en fonction de la nature du cycle qui lui est accolé.(figure1)

- Péname (cycle à 5 pièces soufré) : toutes les pénicillines.
- Clavame (cycle à 5 pièces oxygène) : inhibiteurs de B-lactamases
- Carbapénème (cycle à 5 pièces insaturé) : imipénem et produits apparentes.
- Céphème (cycle à 6 pièces insaturé soufré) : céphalosporines
- Oxacéphème (cycle à 6 pièces insaturé oxygéné) : Le latamoxef (seul produit commercialisé dans ce groupe)
- Monobactame :constituées par un cycle azétidine (amine cyclique à 4 pièces) substituée par une fonction SO₃ : Laztréonam (est le seul composé commercialisé dans ce groupe). (14)

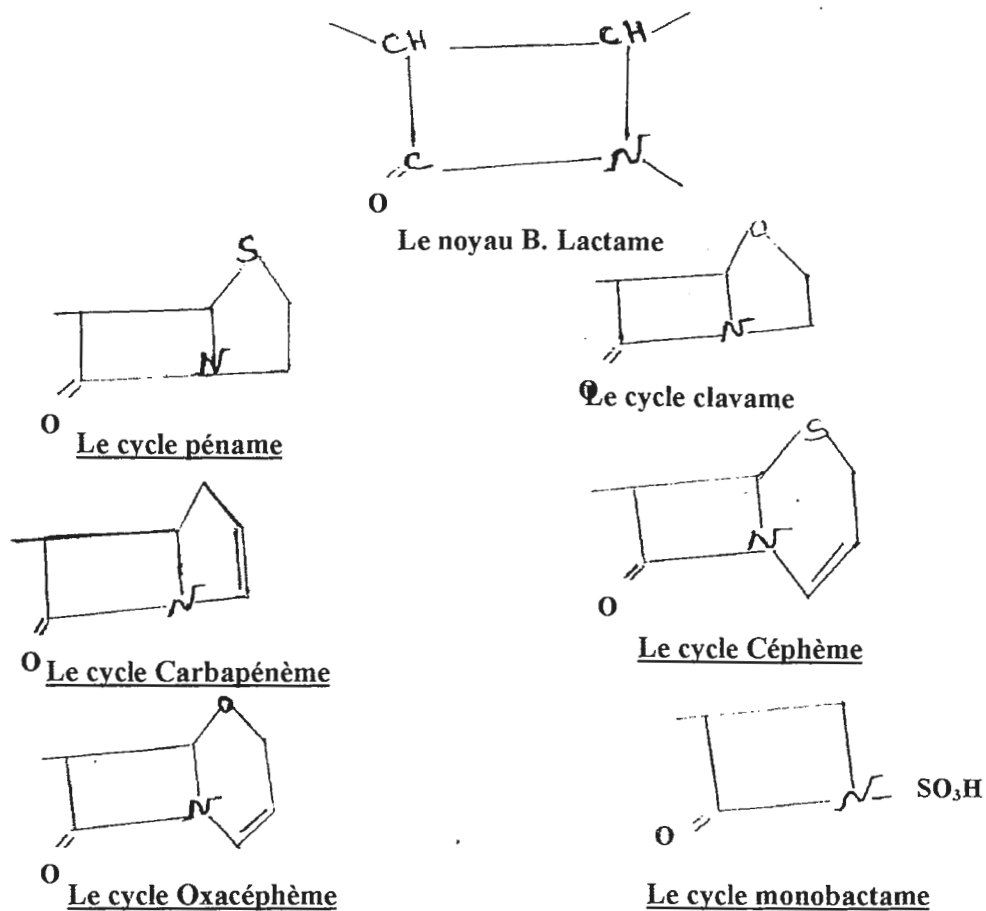


Figure 1 : Structure chimique de composés à cycle B. Lactame (14)

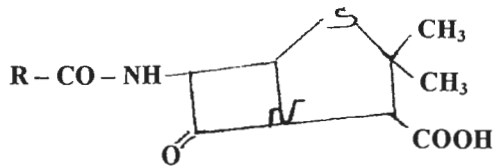
Les recherches ultérieures ont permis de classer les B-Lactames en deux groupes principaux selon la structure du cycle : Les pénicillines et les céphalosporines .

- Les pénicillines :

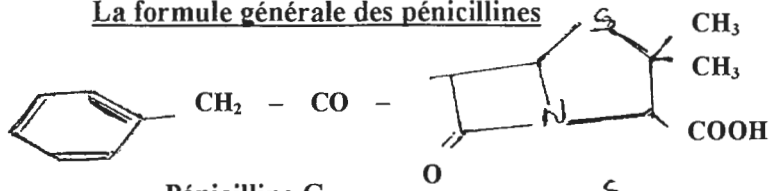
Structure chimique :

Les pénicillines ont en commun un noyau constitué par l'accolement de deux cycles : un cycle B – lactame et un cycle thiazolidine, ce noyau et l'acide 6 – amino penicillanique ; c'est par le radical R que les pénicillines se différencient.

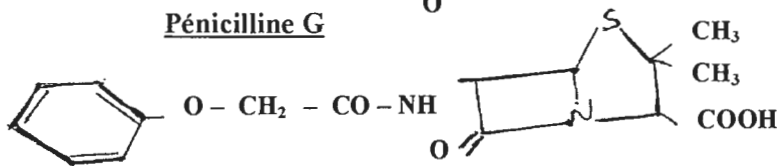
(figure 2) (14)



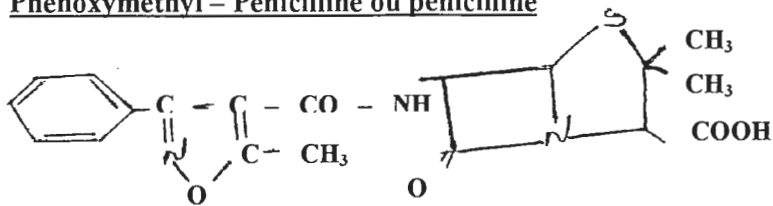
La formule générale des pénicillines



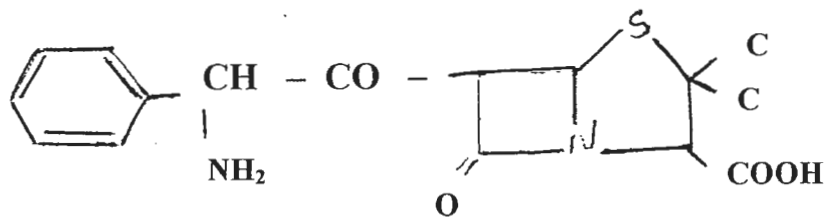
Pénicilline G



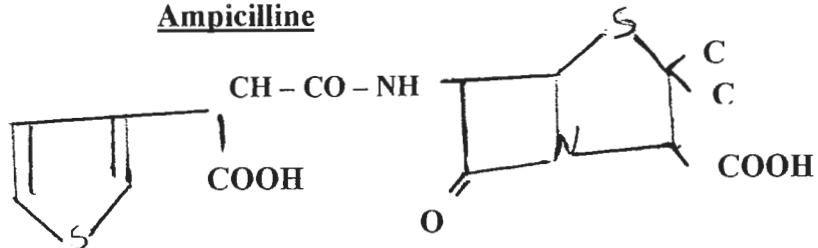
Phénoxyéthyl - Pénicilline ou pénicilline



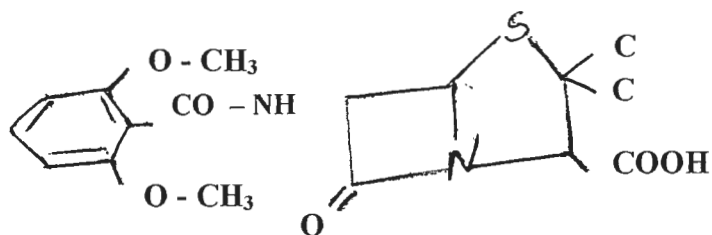
Oxacilline



Ampicilline



Ticarcilline



Méthicilline

Figure 2 : Structure de différentes pénicillines (10)

Les Céphalosporines :

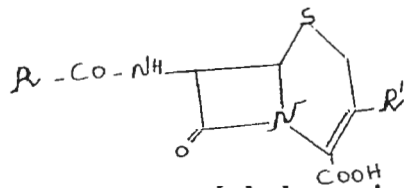
- Structure chimique :

Les céphalosporines sont des produits hémi-synthétiques dérivés de la céphalosporine C ; antibiotique naturel isolé d'un champignon filamenteux : Céphalosporidium.

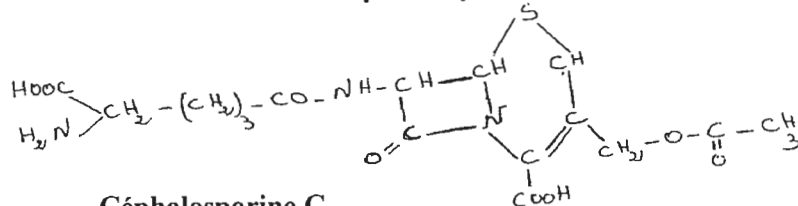
Les céphalosporines ont pour noyau commun (l'acide 7 amino – céphalosporanique) . par rapport a l'acide 6 –amino- pénicillanique . Tout les dérivés ont un noyau commun sur lequel sont fixés deux noyaux R et R'. (figure3)

- La classification des céphalosporines repose davantage sur leur spectre d'action de plus en plus large que sur une structure commune ; on répertorie de façon quelque peu arbitraire en générations successives : (figure3)

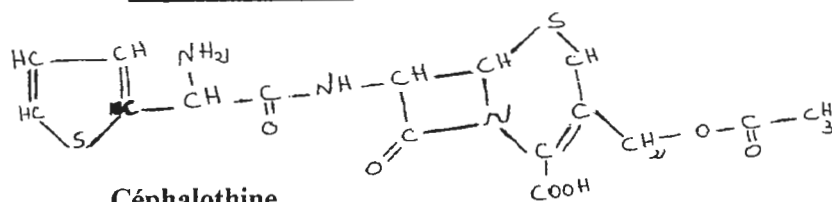
- 1^{ère} génération : céfadroxyle ; céphaloridine ; céphalothine.
- 2^{ème} génération : céfamandole ; céfotiam ; céfoxitine ; céfuroxime.
- 3^{ème} génération : céftriaxone ; céfopérazone ; latamoxef.
- 4^{ème} génération : céfépime ; cefpirome (IA).



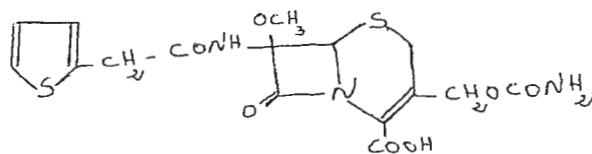
Structure commune aux céphalosporine



Céphalosporine C



Céphalothine



Céfoxitine

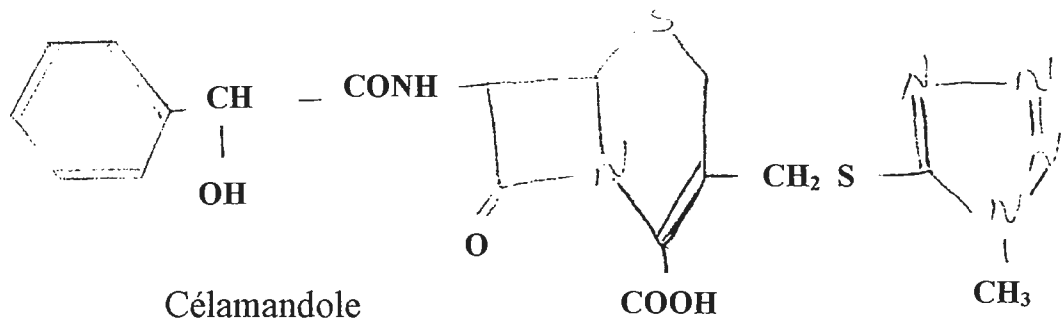


Figure 3 : Structure de différents céphalosporines (2,6)

Autres antibiotiques à cycle B- Lactame :

En plus des pénicillines et céphalosporines il existe une variété, d'autres antibiotiques possédant un cycle B-lactame dans leur structure. on trouve parmi ces antibiotique : (figure 4)

- L'acide clavulanique contient un cycle B-lactame et un cycle oxazolidine.
- Les thiénamycines sont synthétisées à partir d'acétyl COA ,l'acide glutamique, de cystéine et d'éthanolamine.
- Les nocardicines sont synthétisées à partir d'homosérine, de serine et d'hydroxy-phénylglycine. (10)

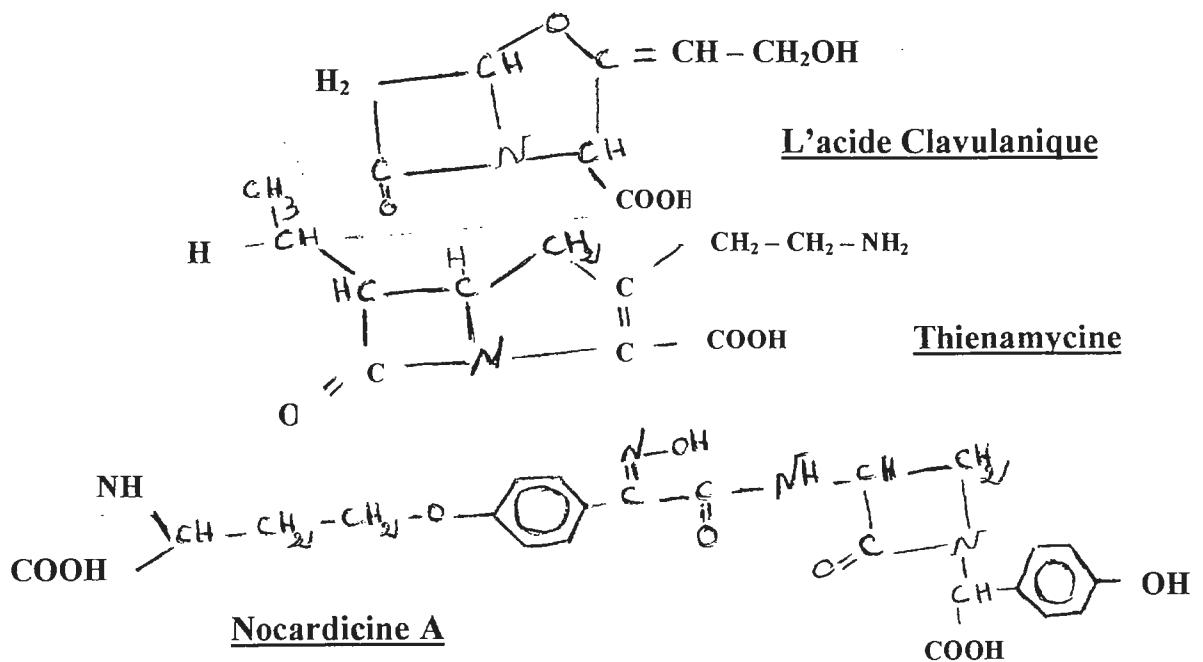


Figure 4 : Structure d'autres antibiotiques à cycle B. Lacame (10)

II-1-2-2- Les aminosides ou aminoglycosides :

Les aminosides sont parmi les antibiotiques les plus rapidement bactéricides. les premières aminosides découverts ont été des molécules naturelles produites par des souches de *Streptomyces* : (Streptomycine, néomycine, Kanamycine). ou d'*Actinomyces* : (gentamicine, sisomicine).à partir de ces dérivés naturels, des produits synthétiques (Amikacine, Isépamicine) ont été conçus dans le but d'obtenir des molécules insensibles a l'inactivation par les bactéries devenues résistante aux aminosides naturels (3)

- Structure chimique :

Les aminosides sont des molécules polaire et polycationique. Leur structure de base commune comporte un aminocyclitol : (Déoxystreptamine, streptidines ,actinamides).ils agissent en générale en inhibant la synthèse des protéines .

Les aminosides naturels peuvent être classés d'une part en fonction de la nature de leur aminocyclitol et d'autre part des sucres qui le substituent .(figure5)

- Streptomycine.

- Kanamycines A et B, Amikacine (dérivé de la Kanamycine A), Tobramycine, Dibékacine.

- Gentamycine (commercialisée)

- Gentamycine B (non commercialisée), Isépamicine.

- Sisomicine, Nétilmicine. (14)

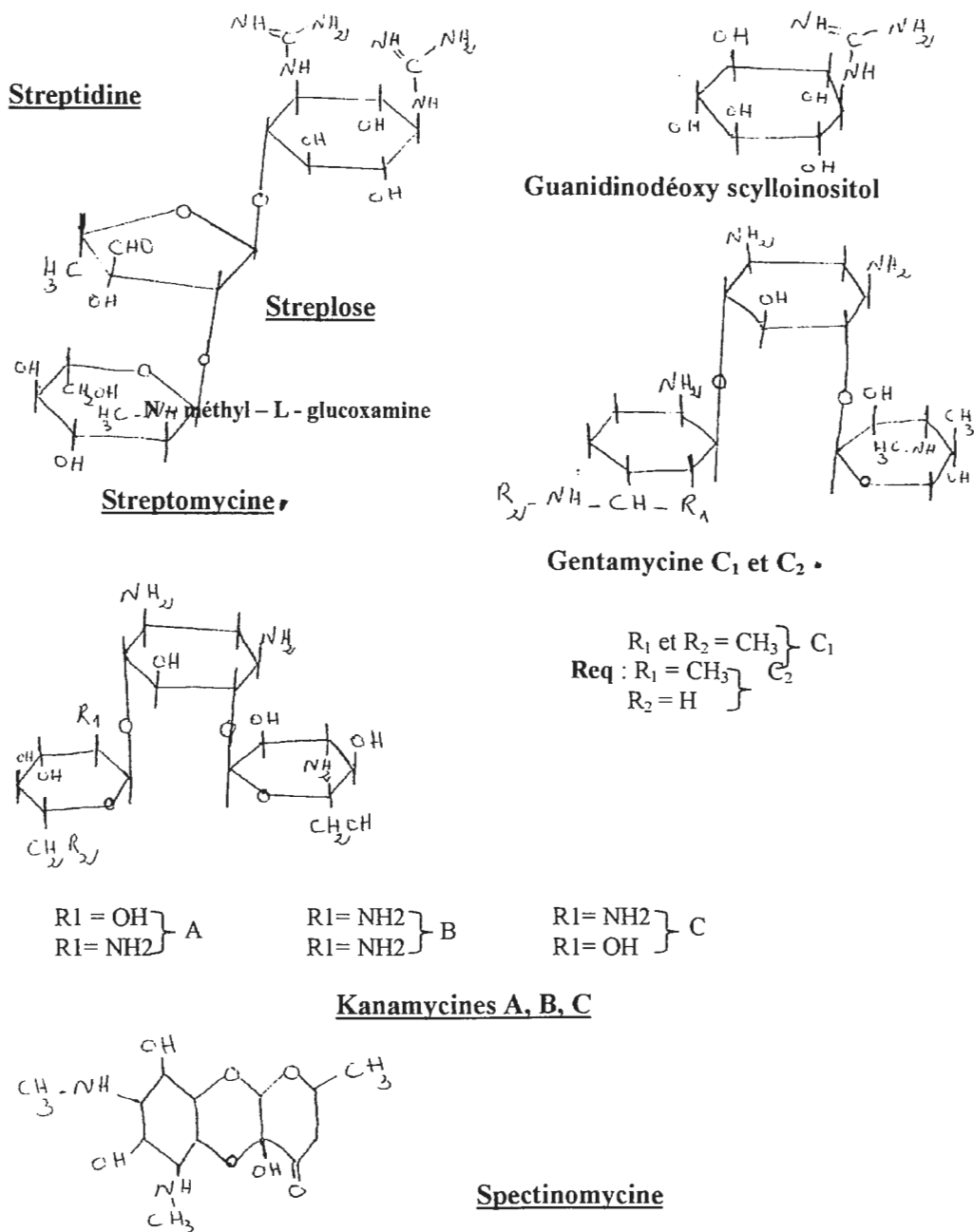


Figure 5 : Antibiotiques aminoglycosidiques (40)

II -1-2-3. Phénicoles :

Les phénicoles sont des antibiotiques potentiellement utiles en raison de leur large spectre et de leur bonne pénétration dans le système nerveux centrale, mais dont l'usage est actuellement limité par leur toxicité médullaire. (14)

Structure chimique :

Les phénicoles sont des dérivés de l'acide dichloroacétique porteurs aussi d'un phényle substitué, le groupement dichloro-acétamide est certainement important pour

l'activité antibiotique à l'heure actuelle, deux molécules sont en usage clinique : le chloramphénicol, réservé à l'usage topique en raison de sa toxicité et le

- Le chloramphénicol antibiotique à noyau nitrobenzénique, produit par *Streptomyces venezuelae*, peut être obtenue également par synthèse chimique, cet antibiotique possède un large spectre chez les bactéries, il est actif par blocage de la synthèse des protéines au niveau du transfert des amino-acides entre l'ARN soluble et le ribosome. (1A)

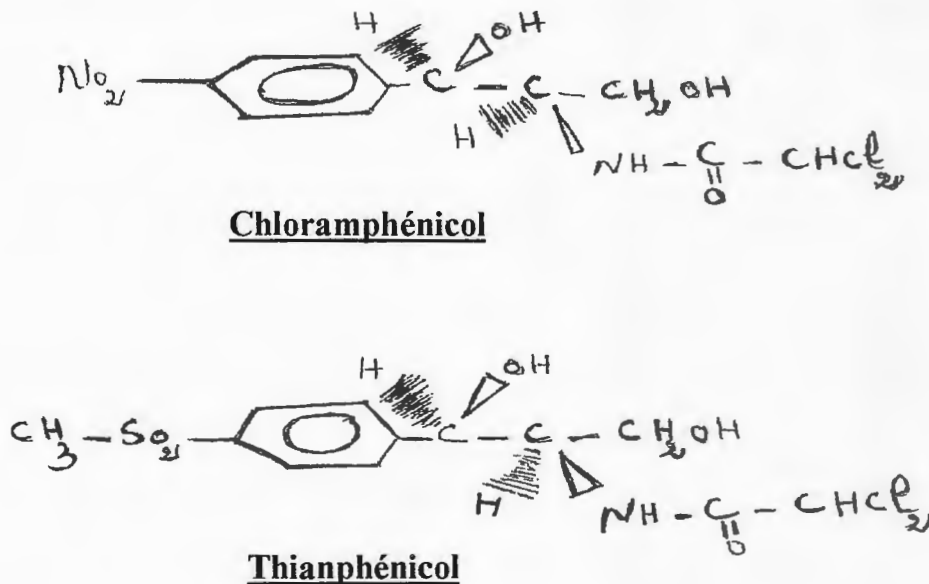


Figure 6 : Structure chimique de deux composés appartient aux phénicoles (1A)

II-1-2-4. Les tétracyclines :

Les tétracyclines sont des antibiotiques isolés pour la plupart de souches de *Streptomyces*, mais souvent produits aujourd'hui par héli-synthèse, antibiotiques bactériostatiques à très large spectre, elles voient leur usage limité aujourd'hui par l'émergence de résistances.

Les tétracyclines se distinguent entre elles plus par leurs propriétés pharmacocinétiques que par leur activité anti-bactérienne, l'intérêt des cyclines résulte du fait qu'elle puissent agir à l'intérieur des cellules eucaryotes, peu d'antibiotiques sur le marché ont cette propriété, donc les tétracyclines sont des antibiotiques très utile pour atteindre les bactéries intracellulaire (*Brucella*, *Pasteurelle* et *Chlamydia*). (1A)

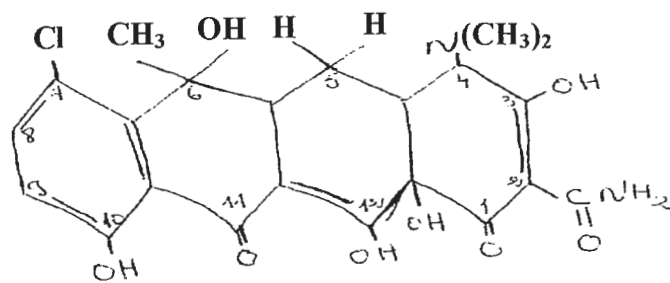
Structure chimique :

Les tétracyclines doivent leur nom à leur structure tétracycline comme (noyau naphtacénecarboxamide), sur laquelle viennent se greffer des substituants en position 5,6,7, les tétracyclines possèdent un caractère amphipathine par la présence de cycles lipophiles d'une part et de substituants hydrophiles d'autre part.

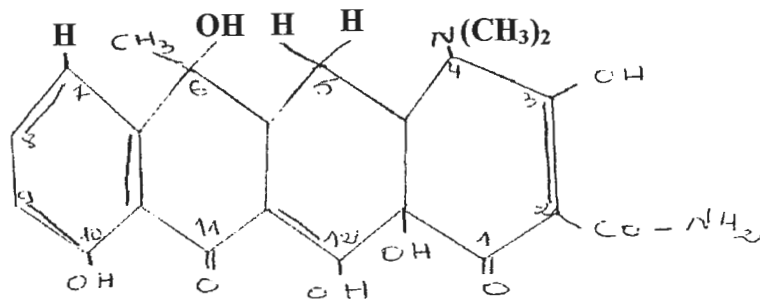
On distingue deux générations dans la famille des tétracyclines :

- Les tétracyclines de première génération : chlortétracycline, oxytétracycline, tétracycline, déméclocycline.
- Les tétracyclines de deuxième génération : doxycycline, minocycline.

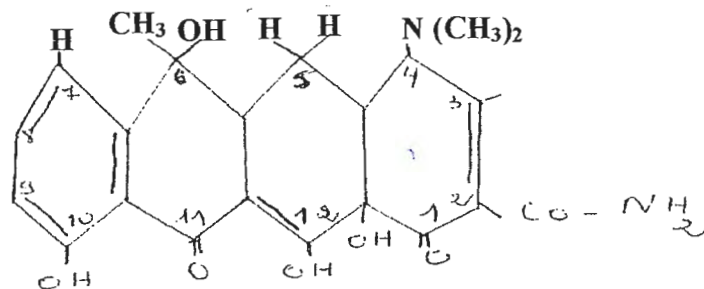
(10) (figure 7).



Chlortétracycline (auréomycine)



Tétracycline



Oxytétracycline (terramycine)

Figure 7 : Structure de quelques tétracyclines (10)

II-1-2-5. Les quinolones :

Les quinolones sont des antibiotiques de synthèse chimique.

En effet, dans les années 50, les chercheurs s'étaient aperçus de l'activité bactéricide d'un produit secondaire obtenu lors de la synthèse de la chloroquine : la 7 chloroquine.

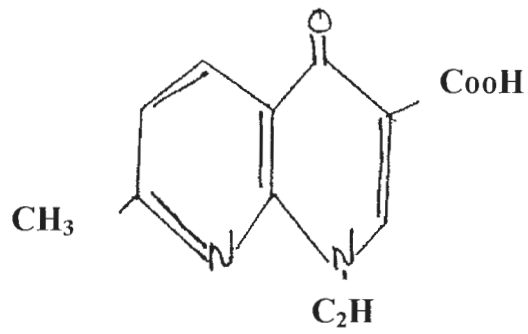
- En 1962, la première quinolone directement dérivée de la 7 chloroquinole vit le jour : L'acide nalidixique.
- Rapidement, d'autres dérivés furent synthétisés, tels l'acide oxolinique et la cinoxacine. Ce n'est que dans les années 80 que virent le jour les fluoroquinolone, après incorporation d'un atome de fluor en position 6. Les quinolones actuelles dérivent d'acides carboxyliques hétérocycliques.(1A)

Structure chimique :

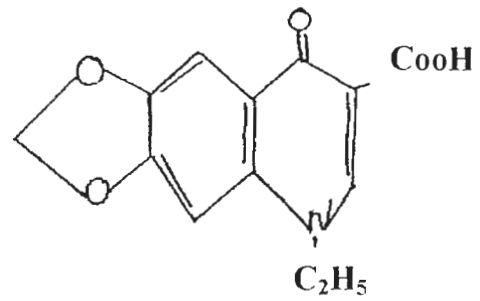
Tout les quinolones possèdent un cycle pyridine dont l'azote peut être diversement substitué, présentant une fonction cétone en 4 et un groupement carboxylique en 3.

Ce cycle est accolé à un autre cycle aromatique variable : benzène, pyridine, pyrimidine.

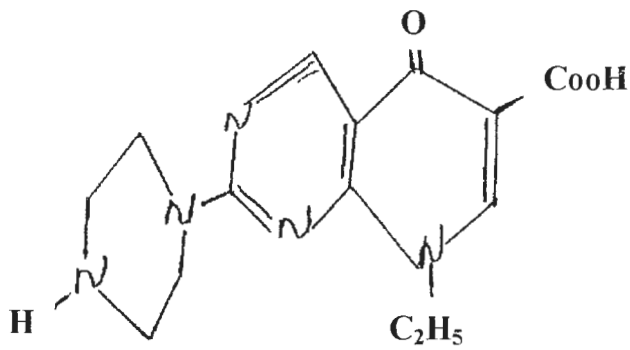
- On peut les classer en 4 classes :
 - Les dérivés de la quinoléine (comprenant les fluoroquinolones).
 - Les dérivés de la naphtyridine.
 - Les dirivés de la cinnoline.
 - Les dérivés de la pyrido-2-3 pyrimidine.(figure 8) (1A)



III- Acide Nalidixixique

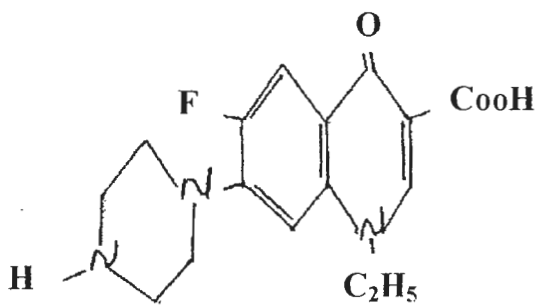


Acide oxolinique

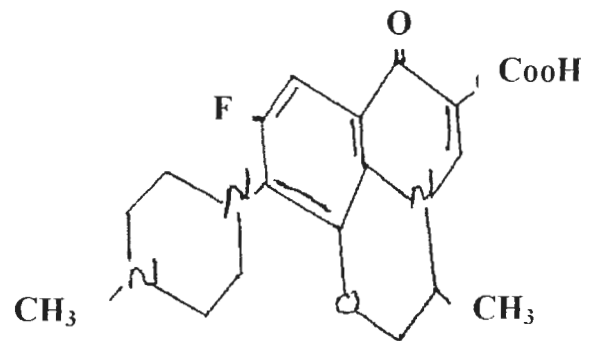


Acide pipédimique

Quinolones de première génération



IV- Norfloxacin



V- Ofloxacin

Les fluoroquinolones

Figure 08 : Structure de quinolones (3)

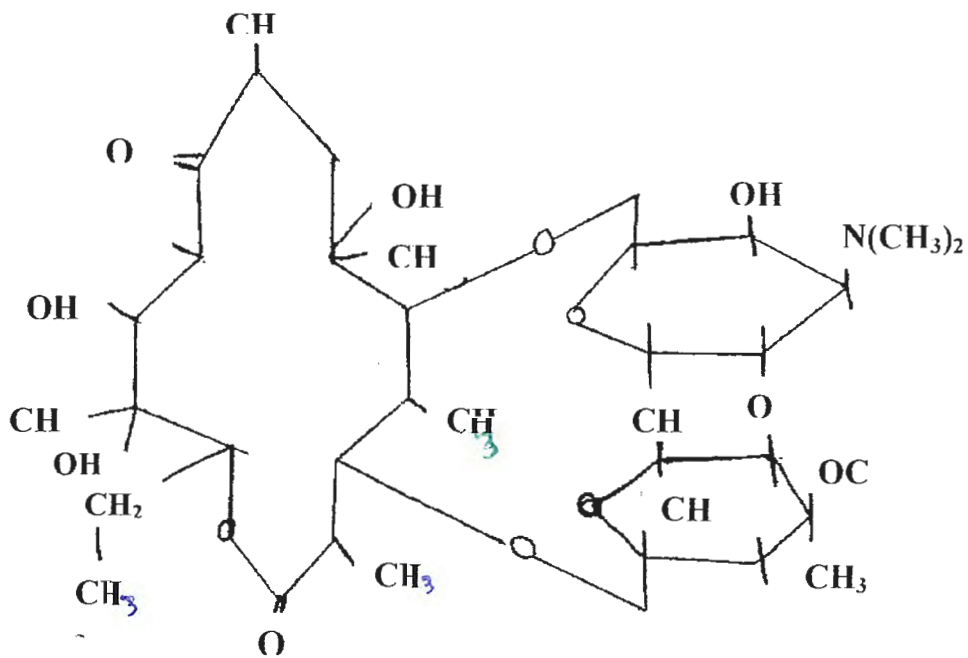
II-1-2-6. Les Macrolides :

Le premier macrolide fut isolé en 1950, les premiers macrolides sont d'origine naturelle (érythromycine, spiramycine, trioléandomycine). Des nouveaux dérivés semi-synthétiques de l'érythromycine (roxithromycine, clarithromycine, azithromycine, dirithromycine) présentent d'importantes différences dans leurs paramètres pharmacocinétiques et une diminution nette des interactions médicamenteuses. (14)

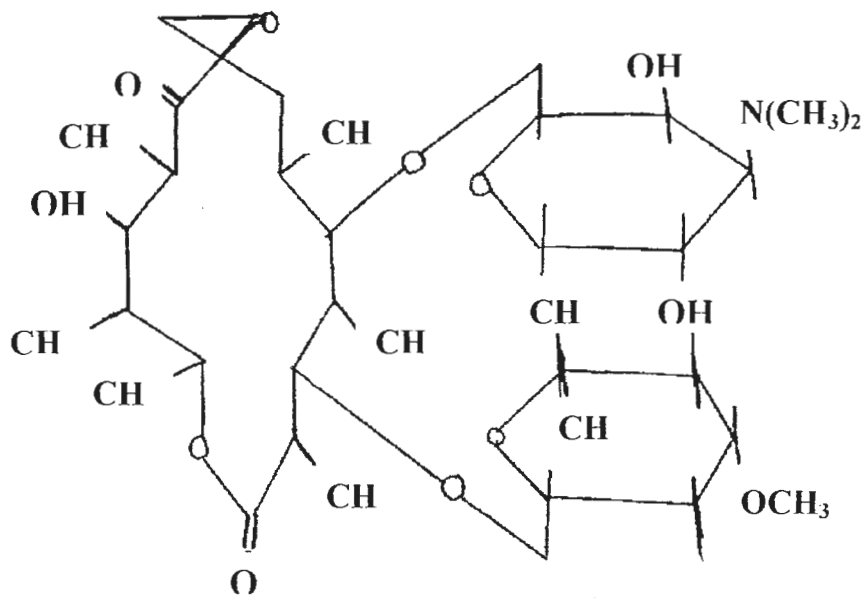
Structure chimique :

Tous les macrolides possèdent une structure chimique caractérisée par un macrocycle lactonique, ce dernier constitue la partie aglycone de la molécule sur laquelle se greffent des sucres neutres ou aminés. Les différences structurales sont liées, d'une part au nombre d'atomes constituant l'aglycone, d'autre part au nombre et à la nature des sucres. En raison de la présence d'une (et parfois de deux) amine(s), les macrolides sont des molécules basiques. Les macrolides sont classés en fonction de la taille de leur macrocycle :

- 14 atomes : érythromycine, oléandomycine, trioléandomycine, roxithromycine, dirithromycine, clarithromycine.
- 15 atomes : azithromycine
- 16 atomes : spiramycine, miocamycine (figure 9) (14)



Erythromycine A



Oleandomycine

Figure 9 : Structure de quelques macrolides (20)

II-1-2-7. Les lincosamides :

Les lincosamides représentés à l'heure actuelle par deux molécules la lincomycine et son dérivé 7-chloro – 7-déoxy, la clindamycine.

- La lincomycine a été obtenue en 1962 par purification, à partir d'un actinomycète : *Streptomyces. lincolnensis* provenant d'un échantillon de sol prélevé dans la région de Lin (Lincoln) dans le (Nebraska) aux Etats-Unis.(14)

Structure chimique :

Les lincosamides sont constitués d'un acide hygrique alkylé en position 4 est substitué via une fonction amide par un groupement 6-amino-thio-octopyranoside. Les lincosamides sont des inhibiteurs de la synthèse protéique qui se lient à la sous unité 50S des ribosomes bactériens.

En raison de leur site de fixation commun sur les ribosomes les lincosamides sont des antagonistes des macrolides.(érythromycine) et des phénicolés (chloramphénicol).

La clindamycine est un dérivé de la lincomycine, obtenue par voie chimique (14):

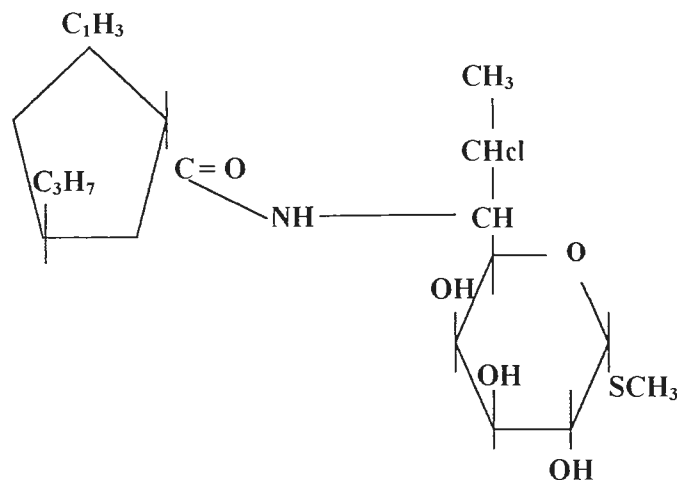


Figure 10 : Formule de la clindamycine (3)

II-1-2-8. Les sulfamides :

Les sulfamides sont des molécules bactériostatiques totalement de synthèse. Aujourd'hui, ils sont souvent combinés aux diaminopyridines, autres molécules bactériostatiques, afin d'augmenter leur activité et réduire le risque d'émergence de souches résistantes, il est à noter que l'association sulfamide-diaminopyridine est bactéricide.(14)

Structure chimique :

Les sulfamides sont des dérivés de l'acide para-aminobenzène sulfonique. dans lesquels sont indispensables à l'activité anti-bactérienne la présence d'une fonction amine libre et d'un soufre substituant directement le benzène. Les sulfamides se distinguent par leur demi-vie plasmatique : on les classera en dérivés à demi-vie :

- Courte (<10 heures) : Sulfisomide, Sulfafurazol, Sulfadimidine, Sulfacarbamide.
- Moyenne (10 – 20 heures) : Sulfaméthoxazol, Sulfaphénazol, Sulfadiazine, Sulfamoxole.
- Longue (> 20 heures) : Sulfadiméthoxine, Sulfapérazine, Sulfamérazine.
- Ultralongue (> 10 heures) : Sulfadoxine.(14)

II-1-2-9. Autre antibiotiques :

Il existe d'autres antibiotiques difficiles à classer, soit parce qu'ils possèdent une formule chimique originale, soit parce que leur utilisation est très marginale, comme s'est le cas d'antibiotiques trop dangereux à utiliser à l'intérieur de l'organisme mais pouvant être employés en application externe.(3)

- **Groupe des polypeptides :** Ce groupe comprend des molécules possédant une structure cyclique à base d'acides aminés (10 pour la bacitracine) compte tenu de leur toxicité, l'usage par voie intramusculaire ou intraveineuse est exceptionnel. On trouve dans ce groupe les polymixines (polymixine B et Colistine) et la Bacitracine.(3)
- **Groupe de phosphonopeptides :** Ce groupe comprend la fosfomycine, antibiotique original par sa structure chimique extrêmement simple. Cet antibiotique est réputé non toxique et son administration s'effectue par voie parentérale, la prise par voie orale étant inopportune. Cet antibiotique est utilisé contre les bacilles G⁻ de toutes sortes.(3)
- **Groupe de Nitrofuranes :** Les nitrofuranes ne présentent une concentration thérapeutique que dans le rein et l'urine, ce qui limite leur usage aux infections localisées à ces niveaux.
Les nitrofuranes possèdent en commun un noyau furane substitué en position 5 par une fonction nitro indispensable à l'activité antibiotique.(14)

- **Groupe Nitroimidazoles :** Les 5 Nitroimidazoles sont des dérivés semi-synthétiques de l'azomycine produite par les streptomyces. Leur action antibactérienne a été découverte fortuitement, car les dérivés de l'imidazole étaient avant tout considérés comme anti-parasitaires. En réalité les 5 nitroimidazoles sont spécifiquement dirigés contre les organismes anaérobies (ce qui inclut certains protozoaires). Il faudra donc régulièrement leur associer avec d'autres antibiotiques pour éliminer les germes aérobies potentiellement présents.(14)

- **Groupe Synergistine :** Les synergistines sont des antibiotiques bien actifs (notamment sur les *staphylocoques*) et très bien tolérés. Ces avantages se sont heurtés longtemps au manque d'une forme galénique assurant une concentration plasmatique adéquate.

Les synergistines sont des antibiotiques apparentés aux macrolides.(14)

- **L'acide fusidique :** C'est le seul produit antibiotique utilisé en thérapie qui possède une structure stéroïde. *Staphylococcus aureus* est particulièrement sensible à cet antibiotique. Toutes fois on l'associe le plus souvent à une

B – lactamine pour le traitement des infections sévères à inoculum bactérien important afin d'éviter la prolifération de variants résistants toujours possibles.(3)

- **II-1-3. Utilisations thérapeutiques des antibiotiques :**

II-1-3-1. Bases des choix d'un antibiotique :

a) L'agent pathogène :

La responsabilité de l'agent pathogène est parfois évidente. C'est le cas lorsque le produit pathologique est naturellement stérile (urine par exemple) et que l'examen microscopique a clairement identifié l'agent infectieux est juste soupçonné parce que la flore commensale est riche (les selles, par exemple) ou parce que les isolements sont difficiles à réaliser le choix de l'antibiotique sera alors plus délicat.(3)

b) Facteur lié aux antibiotiques :

Tous les antibiotiques n'ont pas la même accessibilité, soit du fait du prix du médicament, soit parce qu'il faut éviter l'émergence des résistances, il est donc indispensable d'utiliser avec discernement les antibiotiques.(14)

c) Le site d'infection :

Il faut que l'antibiotique soit choisi de façon à ce qu'on en retrouve une concentration suffisante dans le site d'infection, il faudra choisir une voie d'administration adéquate et un antibiotique à bonne diffusion tissulaire. (3)

d) L'état physiologique du patient :

Il faut tenir compte des tolérances propres au patient, mais il faut aussi penser aux patients aux défenses immunitaires réduites (exemple : les granulopénique). Il est indispensable d'utiliser pour eux des antibiotiques à action bactéricide rapide, alors qu'une action bactériostatique est le plus souvent suffisante pour un patient aux défenses immunitaires correctes, l'antibiotique empêche le développement du foyer infectieux, et de ce fait, les défenses immunitaires ont le temps de se mettre en jeu pour éliminer l'agent infectieux. (3)

II-1-3-2. traitement des infections :

Généralement les infections traitées par les antibiotiques sont :

- Infections du système nerveux central
- Infections de la peau et des tissus mous
- Infections oculaires
- Infections des voies respiratoires supérieures
- Infections des voies respiratoires inférieures
- Infections cardio-vasculaires
- Infections musculosquelettiques
- Infections gastro-intestinales
- Infections des voies urinaires
- Infections des génitales
- Septicémies (7)

Les deux tableaux (1 et 2) ci dessous montrent respectivement le type d'infection et l'organisme en cause en déterminant à chaque fois l'antibiotique utilisé comme traitement de choix.

Infection	Antibiotique
Pharyngite	Benzathine – Pénicilline G – Pénicilline V
Endocardite bactérienne	
<i>S. viridans</i>	Pénicilline / streptomycine
<i>S. faecalis</i>	Pénicilline / aminoside
<i>S. aureus</i>	Flucloxacilline
Méningite	Pénicilline G, Ceftriaxone
Infection urinaire non compliquée	Amoxicilline, cotrimoxazole
Infection urinaire compliquée	Amoxicilline, cotrimoxazole
Gonorrhée uréthrale et anale	Amoxicilline, probenicide procaine
	pénicilline G, céphalosporine
Pharyngée	Tétracycline
Syphilis :	
De moins d'un an	Benzathine – pénicilline G
De plus d'un an	Benzathine – pénicilline G
Tuberculose pulmonaire	Streptomycine, rifampicine
Bronchique	Pénicilline G
Angine	Pénicilline V
Méningite	Ampicilline, amoxicilline
Pneumopathie aiguë	Erythromycine
Brucellose	Doxycycline
Infection digestive	Rifampicine

Tableau 1 : Traitement des différentes infections (7)

	Organisme	Traitement de choix
Cocci et bacilles gram positifs	Cocci gram positif	
	Staphylocoque doré	Pénicilline G, Méthicilline, nafcilline, oxacilline, céphalosporine (1 ^{ère} génération)
	Streptocoques	Pénicilline G
	Coccigram négatif	
	<i>Neisseria</i>	Pénicilline G, streptomycine ou céphalosporine (3 ^{ième} génération)
Bacilles gram positif	Bacilles gram positif	
	<i>B. anthracis</i>	Pénicilline G
	<i>Clostridia</i>	Pénicilline G
	<i>C. diphtheriae</i>	Erythromycine
	<i>Listeria</i>	Pénicilline G ou Ampicilline
bacilles gram négatif	Bacilles gram négatif entérique	
	Enterobactériaceae	Variable, particulièrement nouvelles céphalosporines (2 ^{ième} et 3 ^{ième} génération) ou aminoglycosides.
	<i>B. frugilis</i>	Chloramphénicol, clindamycine métronidazole, nouvelle pénicilline céfoxitine, moxalactam.
	<i>Campylobacter. fetus</i>	Erythromycine
	<i>Salmonella</i>	Ampicilline, chloramphénicol TMP – SMX
	<i>Shigella</i>	TMP – SMX
	Autres bacilles gram négatif	
	<i>Bordetella. pertussis</i>	Erythromycine
	<i>Brucella</i>	Tétracycline +/- streptomycine
	<i>Haemophilus. influenzae</i>	Variable

	<i>Pasteurella. mutocida</i>	Pénicilline G
	<i>Pseudomonas. aeruginosa</i>	Nouvelle pénicilline + aminoglycoside
	Autres espèces	
	<i>Actinomycètes</i>	Pénicilline G
	<i>Chlamydiae</i>	Tétracycline ou erythromycine
	<i>Mycoplasma</i>	Tétracycline ou erythromycine
	<i>Rickettsiae</i>	Tétracycline ou chloramphénicol
	<i>Spirochetes</i>	Pénicilline G ou tétracycline

Tableau 2 : Traitement des infections causées par cocci et bacilles Gram Positifs et les infections causées par des bacilles Gram négatifs(3)

II-1-3-3. Association des antibiotiques :

L'association de plusieurs antibiotiques pour traiter une infection grave est une stratégie courante et souvent efficace.

Elle se justifie par une série d'avantages non négligeables :

- L'élargissement du spectre anti-bactérien :
L'intérêt de l'élargissement est évident pour les infections sévères non documentées ou pour les infections plurimicrobiennes.
- L'augmentation de la bactéricide, la gravité d'une infection liée entre autres au terrain a un germe particulièrement résistant ou à un site difficile d'accès, nécessite un renforcement de l'action bactéricide, l'association ne se limite pas à un effet d'addition, mais correspond à une synergie.
Dans ce type de traitement on retrouve souvent les aminosides en association avec les B. Lactamines ou des fluoroquinolones.
- La prévention de l'émergence de souches résistantes : les antibiotiques sont connus pour sélectionner rapidement des mutants résistants. Il est donc préférable de les utiliser en association, c'est le cas de la fosfomycine de la rifampycine ou des quinolones, le meilleur exemple du bien fondé de ce mode de traitement est le traitement de la tuberculose.

- Diminution de la toxicité potentielle de chaque antibiotique de l'association en abaissant la posologie.
- Réduction de la durée du traitement, parmi les associations utilisées on peut citer :
 - Erythromycine-rifampicine dans les cas de legionellose sévères.
 - Tétracycline-rifampicine pour les brucelloses.
 - Vancomycine-fosfomycine pour les staphylocoques métilline résistants.
 - Céphalosporine de 3^{ième} génération amibacine-vancomycine, pour les fièvres chez les neutropéniques.
 - Céphalosporine de 3^{ième} génération fosfomycine pour les méningites nosocomiales sans germe retrouvé.(3)

II-2/ LES FLAVONOÏDES :

II-2-1- Définition et découverte :

II-2-1-1. Définition :

Le terme «flavonoïde» rassemble une très large gamme de composés naturels appartenant à la famille des polyphénols ou «anti-oxydant» trouvés dans les fruits et les légumes , aussi bien que dans les boissons populaires tel que le thé et le vin rouge.

Les flavonoïdes se trouvent généralement dans les vacuoles, parfois dans le cytoplasme ils sont responsables de la coloration jaune ou blanches de nombreuses fleurs (5) donc leur fonction principale semble être la coloration des plantes. même si leur présence est parfois masquée par leur présence sous forme «leuco» ce qui explique leur intérêt commercial dans l'industrie alimentaire, ce n'est que depuis quelques années que certaines propriétés pharmacologiques ont pu être mises en évidence et que leur étude à pris un nouvel essor.(4)

II-2-1-2 Découverte des flavonoïdes :

Les plus connus sont les citroflavonoïdes, ils se trouvent dans les écorces d'agrumes oranges citrons ou pample mousses.

La peau de l 'orange contient de minuscules vésicules baignant dans un tissu de soutien, appelé flavedo, qui doit sa couleurs jaune orangée au flavanones, en dessous de cette fine couche colorée se trouvé une seconde souche blanche appelée

albédo qui ne contient aucun flavanone soluble. c'est la couche externe des écorces d'orange, le blavedo qui à prêté son nom aux flavonoïdes.

Pendant que les botanistes proposaient une classification de cet immense casse-tête représenté par le groupe des flavonoïdes, la vitamine C était découverte en 1936, par A. Szent – Gyorgi, il a pu démontrer que les agrumes renferment outre l'acide ascorbique (vit. C) un autre facteur futisolé de l'écorce de citron sous le nom de citrine en 1937 et dènominé vitamine de perméabilité.

D'autres auteurs parleront de facteurs C1 (acide ascorbique) et de facteurs C2 (noyau carboné de la flavone commun à tous les flavonoïdes).

Enfin quelques années plus tard, les progrès de la biochimie permettaient de décrire leur structure moléculaire.

C'est ainsi que l'on à découvert que les flavonoïdes appartenaient biochimiquement à la famille des benzopyrones, celle ci étant scindée en deux sous classes.

- Les alpha benzopyrones.
- Les gamma benzopyrones, les phényls –2 gamma benzopyrones constituent à proprement parler les flavonoïdes, d'un point de vue structural, on distingue deux grandes familles, les flavones et les flavanes (1).

II –2-2. Les propriétés des flavonoïdes :

La fonction principale des flavonoïdes est de contribuer à la couleur des plantes, et notamment à celle des fleurs, c'est par la couleur de ses fleurs insectes et les oiseaux pollinisateurs, assurant par ce biais une étape fondamentale de sa reproduction une fois la pollinisation en flavonoïdes, changent de couleur pour éviter une seconde rencontre. qui leur serait néfaste, avec leurs pollinisateurs. (5)

Autres propriétés :

- Propriété intéressante dans le contrôle de la croissance et du développement des plantes en interagissant de manière complexe avec les divers hormones végétales de croissance.

Certains flavonoïdes jouent un rôle de phytoalexines c'est à dire de métabolite que la plante synthétise en grande quantité pour lutter contre une infection causé par des champignons ou par des bactéries.

En complément du rôle joué par les flavonoïdes dans la vie des plantes ,certains d'entre eux sont de bons antioxydants ,capables de protéger contre les effets néfastes des entités radicalaires oxygénés ,d'autre sont de bons inhibiteurs d'enzymes on a également signalé pour certains propriétés antibiotiques antivirales ou encore antistrogène .

- Plusieurs familles de flavonoïdes sont toxiques pour les insectes et les poissons, mais sont toxicité particulière pour les mammifères qui en ingèrent quotidiennement avec la ration alimentaire .

- Dans le domaine appliqué ,certains flavonoïdes sont utilisés comme anti-oxydant

pour la conservation des huiles comestibles et du lard ,en cosmétologie dans les shampooings colorants ,et dans certains préparations de plantes médicinales réputées pour avoir des propriétés anti-ulcérales .

De nos jours ,les propriétés des flavonoïdes sont largement étudiées dans le domaine médicale ou on leur reconnaît des activités anti-virales , anti-tumorales ,anti-inflammatoire ,anti-allergiques ,anti-cancéreuse. (5)

II-2-3. Origine des flavonoïdes :

II -2-3-1. Origine végétale :

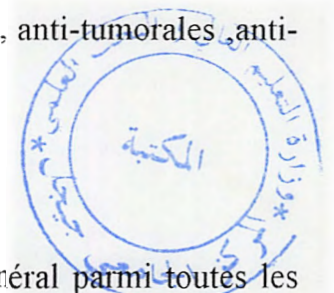
Les flavonoïdes sont présents d'une manière très général parmi toutes les plantes vasculaires (végétaux supérieurs), ou elles peuvent être localisées dans les divers organes, racines, tiges, feuilles, bois, pollens, graines, fleurs et fruits.

En générale, les principales classes contenant les flavonoïdes sont :

- Les aurantiacées : (écorces d'agrumes).
- Les rutacées : (rue, tomate, sarrasin).
- Les conifères : (ginago, biloba)
- Les oléacées : (cyprès frènes) (5.)

II-2-3-2 Origine animale :

Le monde animal est très concerné par les flavonoïdes, on trouve par exemple de la chrysin, de la quercétine de la galangine dans les propolis des abeilles ces insectes le fabriquent à partir des sécrétions des bourgeons de nombreux arbres comme le bouleau ,l'aune, l'épicéa, le sapin, le saule, l'orme et la modifient par leurs enzymes salivaires.(5)



II-2-4. Etude chimique des flavonoïdes :

II-2-4-1. Structure générale et classification :

a- Structure générale :

Le poids moléculaire des flavonoïdes est plus faible que celui des autres substances polyphénoliques en général, les flavonoïdes possèdent un squelette de base à quinze atomes de carbone constitué de deux cycles en C6 (A et B) reliés par une chaîne en C3 (C). (figure 11) (8)

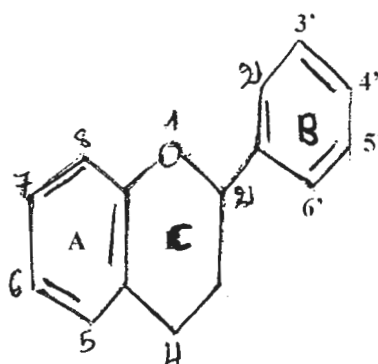


Figure 11 : Structure générale des flavonoïdes (8)

b- Classes des flavonoïdes :

Les flavonoïdes sont des substances très répandues à l'état naturel, structurellement, ils se répartissent en quinze familles de composés dont les plus importantes sont les suivantes :

- Flavones, Isoflavones, Isoflavannones.
- Flavonols, Chalcones, Aurones, Anthocyanes.
- Flavanones, Anthocyanidine, Catéchine (Catéchols).
- Flavannonols, Leuco-anthocyanes, Dihydroflavonols, Roténone et rotenoides.

Ces diverses substances se rencontrent à la fois sous la forme libre ou sous la forme de glycosides, et plus de deux cents d'entre elles ont été décrites à ce jour (la figure 12 détermine les principales classes des flavonoïdes et leurs variations structurales).

Parmi les flavonoïdes présentant le plus d'intérêt, nous citerons :

b1- Flavanones :

Les composés de ce groupe ont une double liaison de moins que les flavones dans leurs hétérocycle. (9)

Incolores, absorbent fortement dans l'UV et donnent aux pétales de nombreuses fleurs un aspect nacré dont les reflets sont ivoire ou crème. (6)

b2- Flavones :

Une flavone, sous forme de composé libre entre dans la composition de substance farineuse produite par la primevère farineuse (*primula, farinosa*), le chrysoériol et la lutéoline ont une structure de base de type flavone.(9)

b3- Flavanols (catéchines) et flavanediols :

Les flavane-3ol ou catéchines (ex : la Catéchine et l'épicatéchine) composent avec les flavones 3, 4 diols, les groupes des tanins condensés, peu ou pas du tout hydrolysables ; la dénomination plus ancienne de leuco-anthocyanes pour les flavanes 3, 4 – diols, souligne leurs relation avec d'autres dérivés, les anthocyanes. pigments importants des fleurs et des tissus. les flavane – 3 ols se forment à partir des flavanediols par une simple réaction non enzymatique en une étape. (9)

b4 – Flavonols :

Formellement, les flavonols sont dérivés des flavones par l'addition d'un nouveau groupe hydroxyle en position 3, mais leur biosynthèse emprunte une autre voie. On peut pratiquement rencontrer des glucosides de flavonols dans tous les tissus des plantes supérieures, certains, sous forme d'anthoxanthines confèrent leur couleur jaune pâle aux fleurs, il n'y a pas d'explication possible pour l'instant à cette répartition si curieusement étendue des glucosides de flavonols dans le règne végétal. (9)

b5- Leuco-anthocyanes :

Incolores, se rencontrent fréquemment dans les tiges et dans les feuilles, elles portent deux (2) hydroxyles sur la chaîne réunissant les deux noyaux benzéniques (flavane – 3 . 4 diol). (11)

b6- Chalcones et aurones :

Colorent certains fleurs en jaune, bien que la couleur jaune de la plupart des fleurs soit due à des caroténoïdes. (11)

b7- Anthocyanes :

Qui par suite de leur ionisation présentent des couleurs différentes pour les divers :

PH : du rouge - orange en milieu acide.

du bleu – mauve en milieu alcalin .La couleur dépend aussi du nombre d'OH non méthyles (la pelargonidine qui ne porte qu'un seul OH est rouge – orange, par contre la delphinidine à 3 OH est bleu – mauve)

En outre, la chélation éventuelle de ces anthocyanes avec les métaux ou leurs combinaison avec les peptides peut modifier la couleur.

De même, la présence de flavones, par un phénomène de CO – pigmentation peut changer de façon importante la coloration.

La formation des anthocyanes est favorisée par lumière et par les bases température et paraît être sous la dépendance du phytochrome (pigment photosensible intervenant dans les processus de développement, est une véritable chromo – protéine).

Les anthocyanes jouent chez les plantes à fleurs (angiospermes) un rôle évident d'attraction dans le mécanisme de pollinisation par les insectes. (1)

b8- Anthocyanidine :

Les anthocyanidines sont les aglycones des anthocyanes (glucosides), ces derniers sont les pigments vacuolaires rouges ou bleus de tous les végétaux (à l'exception de ceux qui contiennent des bétalaines).

Les aglycones se distinguent les uns des autres principalement par l'arrangement de substitution sur le cycle B, lors de l'établissement de la structure de la flavane (flavonoïde), les dérivés de l'acide cinnamique servant d'unités de base à ce cycle seraient déjà substitués spécifiquement (acide p-coumarique, l'acide caféique), lorsque le nombre de substitution augmente dans ces aglycones la coloration bleue devient plus intense (delphinidine), la méthylation des groupes hydroxyle conduit au contraire au rouge (paeonidine, malvidine) la liaison avec les unités glucidiques à lieu préférentiellement au niveau du groupe hydroxyle de la position 3. (9)

b9- Roténone et rotenoides :

Se sont des substances complexes pencyclique que l'on considère comme dérivant d'un noyau isoflavone. (4)

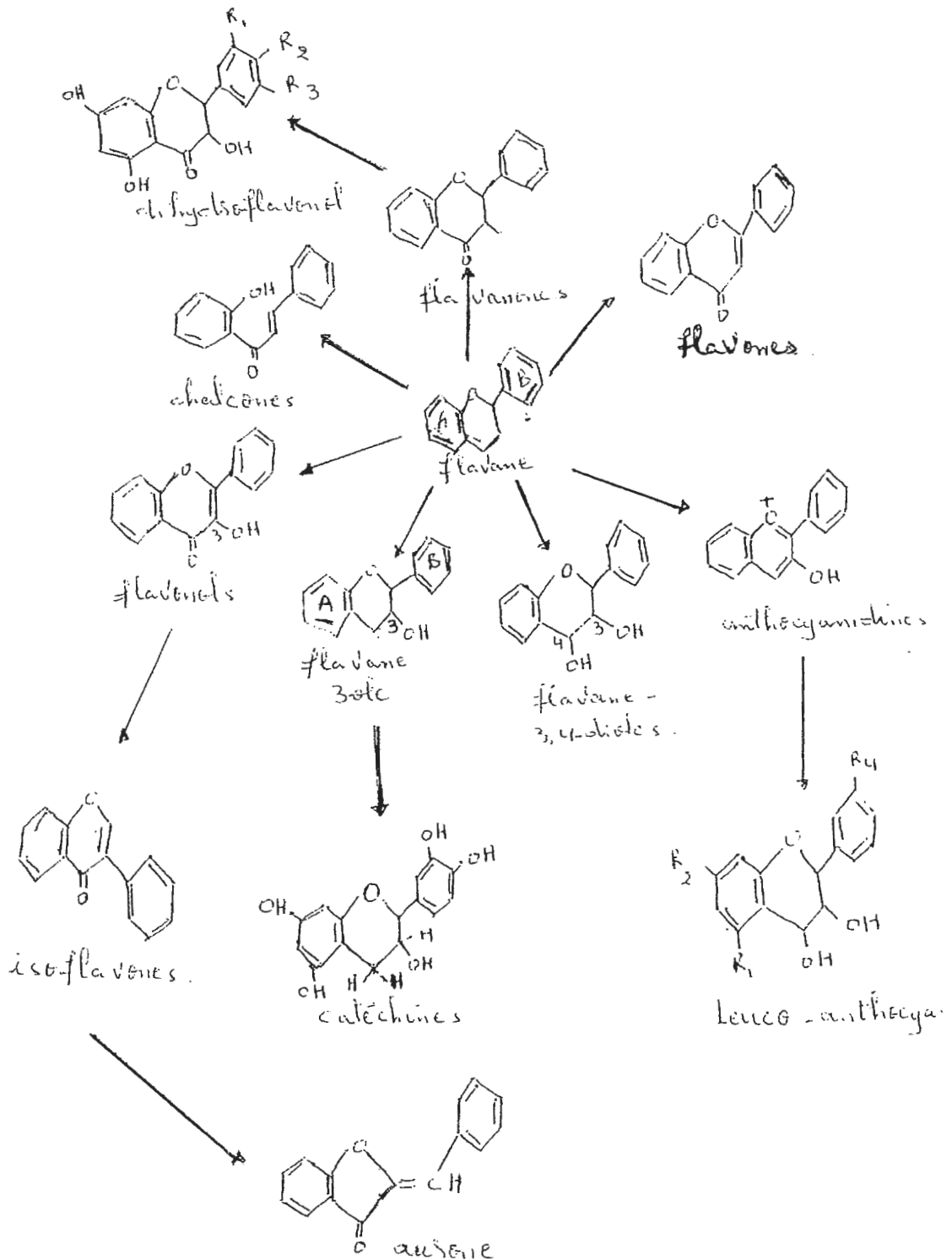


Figure 12 : Formation des sous-groupes dérivés de la flavane, avec les composés caractéristiques (9)

II. 2.4.2 Biosynthèse des flavonoïdes :

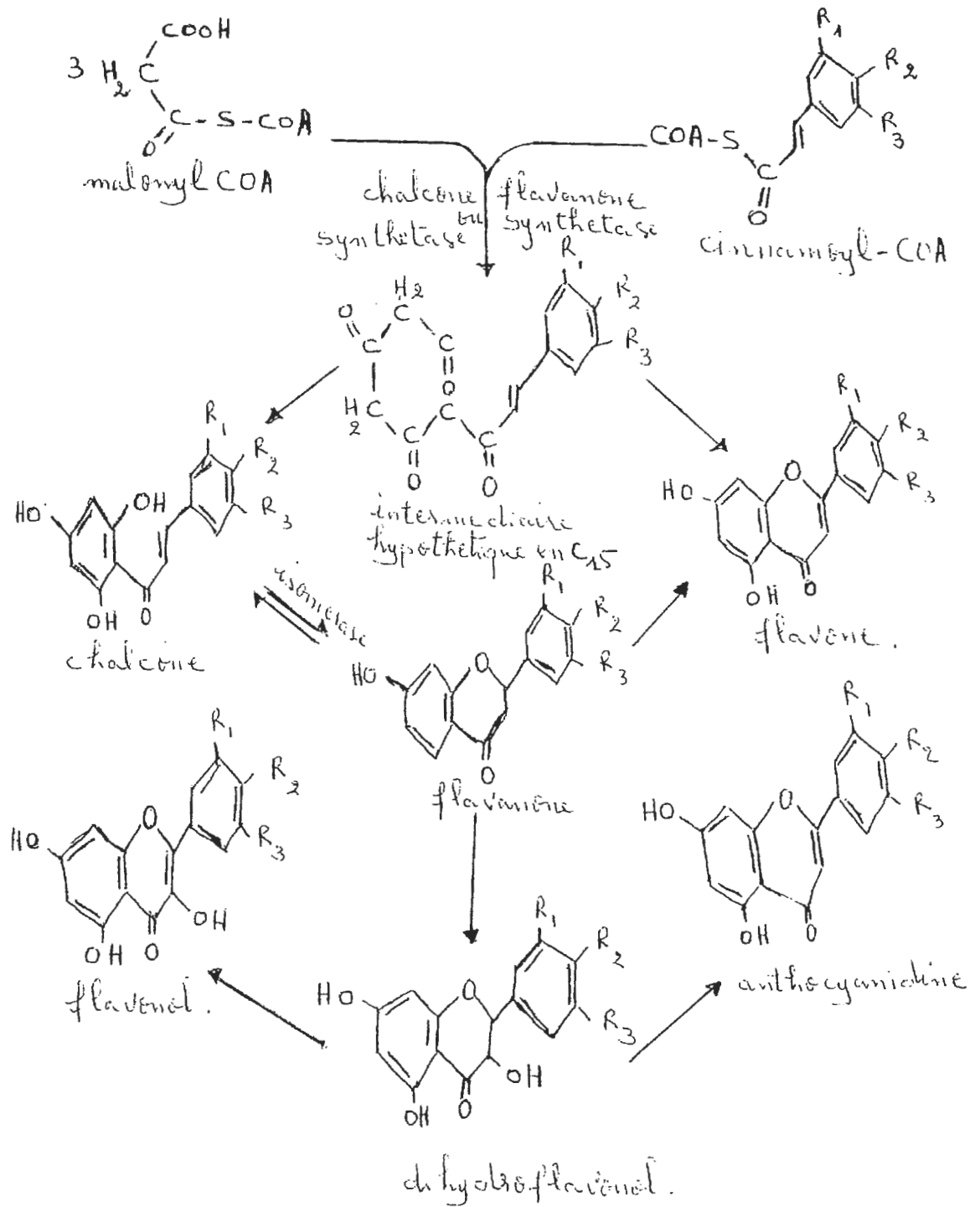


Figure 13 : Biosynthèse des dérivés de la flavane (9)

II-2-5 Application des flavonoïdes :

	Utilité	Planteau Autre Produit Naturel	Nom latin	Partie Utile	Commentaires
Système circulatoire	Circulation cérébral	Ginkgo	Ginkgo biloba	Feuille	Contient des flavonoïdes antioxydants, est vasodilatateur et fluidifie le sang, favorise la synthèse de la domapine et améliore ainsi la mémoire et la concentration.
	Microcircu- lation aux extrémités et en cas de couperose	Chrysan- thelle	Chrysan- thellun americanu	Plante entière	Contient des flavonoïdes et des saponosides améliorant la microcircula- tion au niveau des mains et des pieds
Système nerveux	Sommeil	Aubépine passiflore	Crategus Laerigata Possiflora Incarnata	Aubépine Sommité Fleurie Passiflore partie aérienne	La sommité fleurie d'aubépine contient des flavonoïdes tonicardiaques sédatif léger d'action plus longue que la racine de valériane, également sans accoutum ance ni assuétude à action comparable.
	Mémoire Concentrat- ion	Ginkgo	Ginkgo biloba	Feuille	Contient des flavonoïdes dont les flavones et flavonols anioxydant régule la perméabilité capillaire est vasodila- tateur et fluidifie le sang est donc favorable à la circulation cérébrale et périphérique, stimule en outre la synthèse de la dopamine.

Système urinaire	Dicirétique	Queue de cerise	Prunus Cerasus	Pédoncule Du fruit	Contient des flavonoïdes possédant des propriétés anti-inflammatoires urinaires
	Inflammato des voies urinaires	Bruyère	Erica cinerea	Fleur	Contient des flavonoïdes et des tanins dont les propriétés anti-inflammatoires sont utiles en cas d'infection des voies urinaires.
Système respiratoire ORL	Bourdonne-Ments d'oreille	Ginkgo	Ginkgo biloba	Feuille	Contient des flavonoïdes des dont les flavoner, flavonols antioxydants régule la perméabilité capillaire est vasodilatateur et fluidifie le sang est donc favorable cérébrale et périphérique.

Tableau 2' : Utilisation thérapeutique des Flavonoïde

II-3. Généralités sur les bactéries gram négatifs les

Bactéries gram positifs :

La différence entre les bactéries gram négatif et les bactéries gram positif est basée sur la structure de la paroi, la structure de la membrane externe des gram négatif et pratiquement indistinguable de celle d'une membrane typique « unit membrane », cependant sa composition chimique et ses fonctions sont différentes de celles de la membrane cytoplasmique (appelée « membrane interne » chez les bactéries gram négatifs .

Cette membrane externe contient des protéines, des lipopolysides et des phospholipides, elle a un aspect extérieur très irrégulier les parois de certaines bactéries gram négatives contiennent une troisième couche, la plus externe de structure fine très régulière.

Chez ces bactéries gram négatives, il existe donc un espace compris entre deux membranes, la « membrane externe » (couche externe de la paroi) et la membrane cytoplasmique « membrane interne » : cet espace est appelé « espace périplasmique » il renferme notamment des enzymes particuliers et des protéines associées au transport des solutés de l'extérieur ver l'intérieur

Chez les bactéries G \oplus on parle aussi d'espace périplasmique, c'est l'espace compris entre la membrane cytoplasmique et la paroi. (6)

II-3-1. Bacilles gram négatifs :

II-3-1-1. Famille des Enterobactériaceae :

Toutes les bactéries appartenant à la famille des Enterobactériaceae ont en commun les caractères suivants :

- Bacilles gram négatifs.
- Mobiles grâce à des cils péritriches ou immobiles.
- Asporulées
- Aérobie anaérobies facultatives.
- Cultivent facilement sur les milieux ordinaires à PH neutre à une température de 37°C
- Fermentent le glucose avec ou sans production de gaz.
- Réduisent les nitrates en nitrites
- Ne possèdent pas d'oxydase.

Parmi les bactéries de cette famille, on peut citer :

a- *Escherichia. coli* (E – coli)

Isolée par Escherich en 1885, *E – coli* est l'espèce bactérienne la plus étudiée pour des travaux de physiologie et de génétique .

Habitat : *E – coli* est l'une des espèces bactériennes les plus souvent rencontrées en pathologie humaine, c'est un hôte normale de l'intestin de l'homme et des animaux

Pouvoir pathogène : *E – coli* joue un rôle pathogène dans les infections urinaires, infections des biliaires et peut plus rarement être responsable de méningites, septicémies graves chez les nourrissons, certaines *E – coli* provoquent des gastro entérites infantiles (GEI) chez l'enfant moins de 18 mois.

On reconnaît aujourd'hui 4 types de souches responsables de diarrhées :

- Les souches entéro-patogènes ou “ Entéro-pathogenic E – coli”(E.P.E.C) responsables de diarrhées infantiles graves, ou toxiques survenant par épidémies dans des crèches ou des maternités.
- Les souches entérotoxigènes ou “Entéro-toxigenic *E – coli*” (E.T.E.C), responsables de diarrhées très liquides survenant dans pays en développement, ces

diarrhées s'observent principalement chez les voyageurs (Turista), elles sont souvent épidémique chez les enfants de ces pays.

- Les souches entéro-invasives ou "entéro-invasives *E - coli*" (E.I.E.C), elles sont isolées de syndromes dysentériques tant chez l'adulte que chez l'enfant, la présence de leucocytes dans les selles est le témoignage du processus invasif.
- Les souches entéro-hémorragiques ou "entéro-hemoragic colitis *E. - coli*" (E.H.E.C) : responsables d'épidémies de diarrhées aqueuses puis hémorragiques. (2)

b- *Klebsiella* : Les klebsiella sont des entérobactéries immobiles, généralement capsulées, et fermentent de nombreux glucides, leur vitalité est assez grande dans les produits pathologiques, dans les milieux extérieurs (sols, eaux , végétaux,...).

Habitat : ce sont des saprophytes des voies aériennes supérieures et digestives de l'hôte.

On trouve aussi dans les milieux extérieurs l'espace la plus souvent rencontrée est *Klebsiella pneumoniae*, elle est fréquente dans la flore fécale de l'homme et est souvent commensale de la peau des muqueuses et des voies respiratoires.

Pouvoir pathogène : *Klebsiella pneumoniae* est principalement isolée de branche pneumopathie, mais aussi d'infections urinaires hépato-bilières ou de pus divers, elle se transmette de malade à malade. (2)

c-*Enterobacter* : Les Enterobacter sont des enterobactériaceae voisines des klebsiella, mais elles sont mobiles et souvent résistantes aux antibiotiques.

Habitat : Les Enterobacter sont des saprophytes dans les milieux extérieurs (eaux, sols,...) et des commensaux du tube digestif de l'homme et des animaux.

Pouvoir pathogène : Les enterobacter pathogènes peuvent être responsables de septicémies et de méningites, d'infections néohathales et de suppurations divers. (2)

d-*Proteus* : Ces bactéries possèdent des enzymes permettant la des amination oxydative des acides aminés en corps cétoniques.

Habitat : Les Proteus sont extrêmement répandues dans l'environnement, ou les trouve partout sur le sol, dans les eaux d'égout, ce sont des hôtes habituels du tube digestif de l'homme et des animaux.

Pouvoir pathogène : Bactéries responsables d'infections urinaires, elles sont isolées de produits pathologiques variés, sécrétions trachéo-branchiques, brûlure, pus divers, des méningites à proteus ont été décrites chez les nourrissons.

Les proteus sont souvent présentes en grande quantité dans les salles en provoquant des diarrhées. (9)

c- Citrobacter : La première souche fut isolée en 1939 par Muller dans les selles de malade atteint de gastro-entérite, les Citrobacter sont des bacilles mobiles par cils péritriches acapsulés.

Habitat : Les Citrobacter sont des bactéries commensales du tube digestif de l'homme et des animaux à sang chaud, elles sont très répandues dans l'environnement et dans les eaux.

Pouvoir pathogène : Les Citrobacter sont occasionnellement responsables d'infections urinaires ou de suppurations diverses, ils peuvent provoquer aussi des gastro-entérites infantiles. (9)

II-3-1-2. Famille des pseudomonadaceae :

- Pseudomonas : Ce sont des bacilles gram négatifs aérobies strictes mobiles par une ciliature polaire, rarement immobiles, non sporules, ils donnent des colorations bleu ou jaune verdâtre lors d'une culture sur gélose.

Ce genre comprend un très grand nombre d'espèces, la plus part sont saprophytes, seule une espèce est pathogène pour l'homme : Pseudomonas aeruginosa ou bacille pyrocyanique

Habitat : Bactéries très répandues dans la nature (eaux, végétaux,...), certaines espèces peuvent vivre en commensale dans le tube digestif, dans la plaie, dans les muqueuses de l'homme et de divers animaux.

Pouvoir pathogène : Pseudomonas aeruginosa peut être responsable d'infections chez les immunodéprimés, infections oculaires, cutanées, otites, pulmonaires, urogénitales, méningées, infections ostéo-articulaire, septicémie... (9)

II-3-2. Cocci gram positif :

- **Staphylocoque** : Les staphylocoques ont été découvertes dans un pus par Pasteur en 1880. En 1883, Ogston a créé le nom de « *staphylocoque* » pour décrire ces grains (kokkos) groupés en amas irréguliers à la façon d'une grappe de raisin (staphylos), en 1884, Rosenbach a obtenu des cultures pures de ces bactéries, il a scindé le genre *Staphylococcus* en deux groupes selon que les colonies étaient blanches ou dorées.

Habitat : il s'agit de germer très répandus dans la nature (eaux, sols, air), les staphylocoques peuvent être trouvés particulièrement dans les fosses nasales antérieures

(*Staphylococcus aureus* 30 – 40%, *Staphylococcus epidermidis* (30 – 100%) de la peau (*S. epidermidis* 85 – 100%) et surtout les zones chaudes et humides de celle-ci (9))

a- Staphylococcus aureus : il peut être à l'origine d'infections cutanées superficielles ou profondes.

L'infection superficielle : se traduit par un onychia, ou une folliculite.

L'infection profonde : est représentée par des abcès intra-folliculaire de toute la gaine du poil appelées furoncles, ou par des infections des canaux des glandes sudoripares appelées thyréoadénites

Au niveau des muqueuses, *S. aureus* peut être impliqué dans des phlegmons, des amygdales, des otites... (9)

b- Staphylococcus epidermidis : Il peut être responsable d'infection de prothèses vasculaires ou articulaires, de valves cardiaques de valves de dérivations du LCR, comme il peut être à l'origine d'infection diverses particulièrement les immunodéprimés. (9)

II-3-3. Bacilles gram positifs :

- **Clostridium** : les *Clostridium* sont des bacilles gram positifs sporulés anaérobies strictes.

Habitat : la plupart des espèces de *Clostridium* sont des bactéries telluriques, mais sont également isolées dans l'intestin et les selles de l'homme et de divers animaux ainsi la présence de *Clostridium* dans les ou les aliments par exemple signe en générale une contamination fécale.

Pouvoir pathogène : Le pouvoir pathogène est lié à des toxines et ou à des activités enzymatiques, les *Clostridium* peuvent être responsables de tétanos, botulisme, entérites nécrosantes. (9)

Matériels
et
Méthodes

III-1. Objectifs :

Le choix d'un agent anti-microbien (antibiotique) pour traiter une infection, est basé sur son activité propre vis-à-vis de l'agent pathogène et sur ses caractéristique pharmacocinétique, ceci nécessite la recherche la détection et l'identification du micro-organisme responsable de l'infection, les tests mis en évidence au laboratoire doivent vérifier ou établir que l'agent anti-infectieux (flavonoïdes) à une activité sur les micro organismes considérés

Notre travail consiste à vérifier l'activité des antibiotiques en association avec les flavonoïdes sur des souche bactériennes variées.

III-2 Matériels et réactifs :

Nous avons procédé d'abord à la préparation de la solution des flavonoïdes ensuite à celle des suspensions bactériennes et enfin à la réalisation de l'antibiogramme.

III-2-1.Préparation de la solution des flavonoïdes :

Les flavonoïdes utilisés sont sous forme de comprimés enrobés (Daflon 500mg).

La solution est préparée de la façon suivante :

- Broyage d'une comprimé de daflon sous forme de poudre très fine.
- Dissociation de la poudre obtenue dans l'eau distillée (20 mg de la poudre dans 10 ml d'eau distillée), pour la préparation de la solution mère qui à comme concentration 2000ug/ml
- Les différents tests de dilution sont ensuite obtenus selon le protocole figurant dans le tableau N° 3.

III-1. Objectifs :

Le choix d'un agent anti-microbien (antibiotique) pour traiter une infection, est basé sur son activité propre vis-à-vis de l'agent pathogène et sur ses caractéristique pharmacocinétique, ceci nécessite la recherche la détection et l'identification du micro-organisme responsable de l'infection, les tests mis en évidence au laboratoire doivent vérifier ou établir que l'agent anti-infectieux (flavonoïdes) à une activité sur les micro organismes considérés

Notre travail consiste à vérifier l'activité des antibiotiques en association avec les flavonoïdes sur des souche bactériennes variées.

III-2 Matériels et réactifs :

Nous avons procédé d'abord à la préparation de la solution des flavonoïdes ensuite à celle des suspensions bactériennes et enfin à la réalisation de l'antibiogramme.

III-2-1.Préparation de la solution des flavonoïdes :

Les flavonoïdes utilisés sont sous forme de comprimés enrobés (Daflon 500mg).

La solution est préparée de la façon suivante :

- Broyage d'une comprimé de daflon sous forme de poudre très fine.
- Dissociation de la poudre obtenue dans l'eau distillée (20 mg de la poudre dans 10 ml d'eau distillée), pour la préparation de la solution mère qui à comme concentration 2000ug/ml
- Les différents tests de dilution sont ensuite obtenus selon le protocole figurant dans le tableau N° 3.

Dilution préparatoires			Concentrations		Numération des boîtes
Solution de flavonoïdes		Diluant Eau distillée	Intermédiaire en µg/ml	Finales 2 ml dans 18 ml de Muller hinton	
Volumes	Concentration µg/ml				
6,4 d'une Solution	A 2000 µg/ml	+3,6 ml	1280	128 µg/ml	10
2	1280	+2	640	64	9
1	1280	+3	320	32	8
0,5	1280	+3,5	160	16	7
0,5	1280	+7,5	80	8	6
2	80	+2	40	4	5
1	80	+3	20	2	4
0,5	80	+3,5	10	1	3
0,5	80	+7,5	5	0,5	2
2	5	+2	2,5	0,25	1

TABLEAU 3 : Préparation des dilutions de flavonoïdes en Gelose Muller hinton

III-2-2. Préparation des suspensions bactériennes :

a- Prélèvement des échantillons :

Les différents prélèvements (prélèvement vaginal, urinaire, selles, sang, pus, sperme) sur des malades hospitaliers ou personnes externes arrivent au laboratoire d'hygiène de Jijel dans des tubes à essai (urines) ou des écouvillons (prélèvement vaginal), ils sont ensuite réalisés dans des conditions de stérilité a fin d'éviter tout risque de contamination.

b- Isolement et identification :

- **Isolement** : Utilisation des milieux de culture sélectifs pour chaque type de germes :
 - Chapman : pour *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus épidermidis*.
 - Gélose BCP : pour les enterobacteries.

- **Identification :**

- La galerie biochimique : pour les enterobacteries .
- Test de coagulase : pour les Staphylocoque.
Coagulase (+) pour *Staphylococcus aureus*.
Coagulase (-) pour *Staphylococcus épidermidis*.
- Test d'oxydase : pour les *Pseudomonas*.

III-2-3. L'antibiogramme :

Technique de diffusion en gélose :

a- Principe : L'antibiogramme à pour but de déterminer la CMI (concentration minimale inhibitrice) d'une souche bactériennes vis-à-vis des divers antibiotiques.

b- Technique : Pour chaque souche nous prenons 12 boites de pétri une boite comme témoin contenant seulement la gélose Muller Hinton comme milieu de culture.

- Les 11 boites restant, on dépose dans chacune 2 ml de chaque dilution de flavonoïdes, puis on ajoute 18 ml de la gélose Muller Hinton.
- On laisse se solidifier.
- La souche à étudier est ensuiteensemencée par inondation, puis on dépose à la surface de la gélose les disque d'antibiotiques.
- A la fin nous avons 108 boitesensemencées par 9 souches différentes (chaque souche estensemencées dans 12 boites).
- Après 30 minutes de la diffusion de l'antibiotique on incube les boites à 37°C pendant 24 h.
- Après l'incubation, les boites sont examinées les disques sont entourés par des zones d'inhibition.

Résultats

L'étude pratique de l'association flavonoïdes, antibiotiques à permit de conclure les résultats présentés dans les deux tableaux (4 et 5) suivants :

1 – Bacilles gram négatif :

espace	Concentration de Flavonoïde En ug/ml	Antibiotique											
		0 (témoin)	2.5	5	10	20	40	80	160	320	640	1280	2000 (solution mère)
<i>E.-coli</i>	Céfalotine CF	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	Pénicilline P	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
	Triméthoprine APM	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	Ofloxacin XFO	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
	Oxacilline OX	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
	Pipéracilline PIP	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
<i>Entérobacter aérogiènes</i>	Sulfamide SSS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Chloramphénicol C	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Céfazoline CZ	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
	Colistine CS	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
	Gentamicine GM	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Tétracycline TE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Doxycycline DO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Acide nalidixique NA	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
	Furanes FT	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Colistine CS	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Sulfamide triméthoprine SXT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Spiramycine SP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Tobramycine TM	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15

Diamètre d'inhibition en mur

<i>Proteus mirabilis</i>	Chloramphénicol C	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22
	Céfaroxyne CXM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Acide nadixilique NA	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
	Pénicilline P	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Gentamicine GM	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21
	Tétracycline TE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Amoxicilline AMX	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Citrobacter diversus</i>	Amoxicilline AMX	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Pipéracilline PIP	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
	Céfaroxyne CXM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Rifampicine RA	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	Gentamicine GM	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
	Pénicilline P	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Triméthaprine IPM	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	Tobramycine TM	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
	Rifampicine RA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Acide nalidixique NA	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
	Pénicilline P	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Colistine CS	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
	Céfaloxyne CF	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tableau 4 : Sensibilité des bacilles à gram (-) en fonction des flavonoïdes en association avec les antibiotiques.

D'après ces résultats on remarque que la zone d'inhibition de la pousse bactérienne chez les bacilles à gram négatifs varie en fonction des différents antibiotiques utilisés contre la même souche, la sensibilité des bacilles à gram négatifs vis-à-vis à un antibiotique est la même quelque soit la concentration de flavonoïdes, on a déduit ça après une comparaison des résultats de l'antibiogramme entre la boîte témoin et les autres boîtes contenant chacune une telle concentration de flavonoïdes.

2- bacilles et cocci à gram positifs :

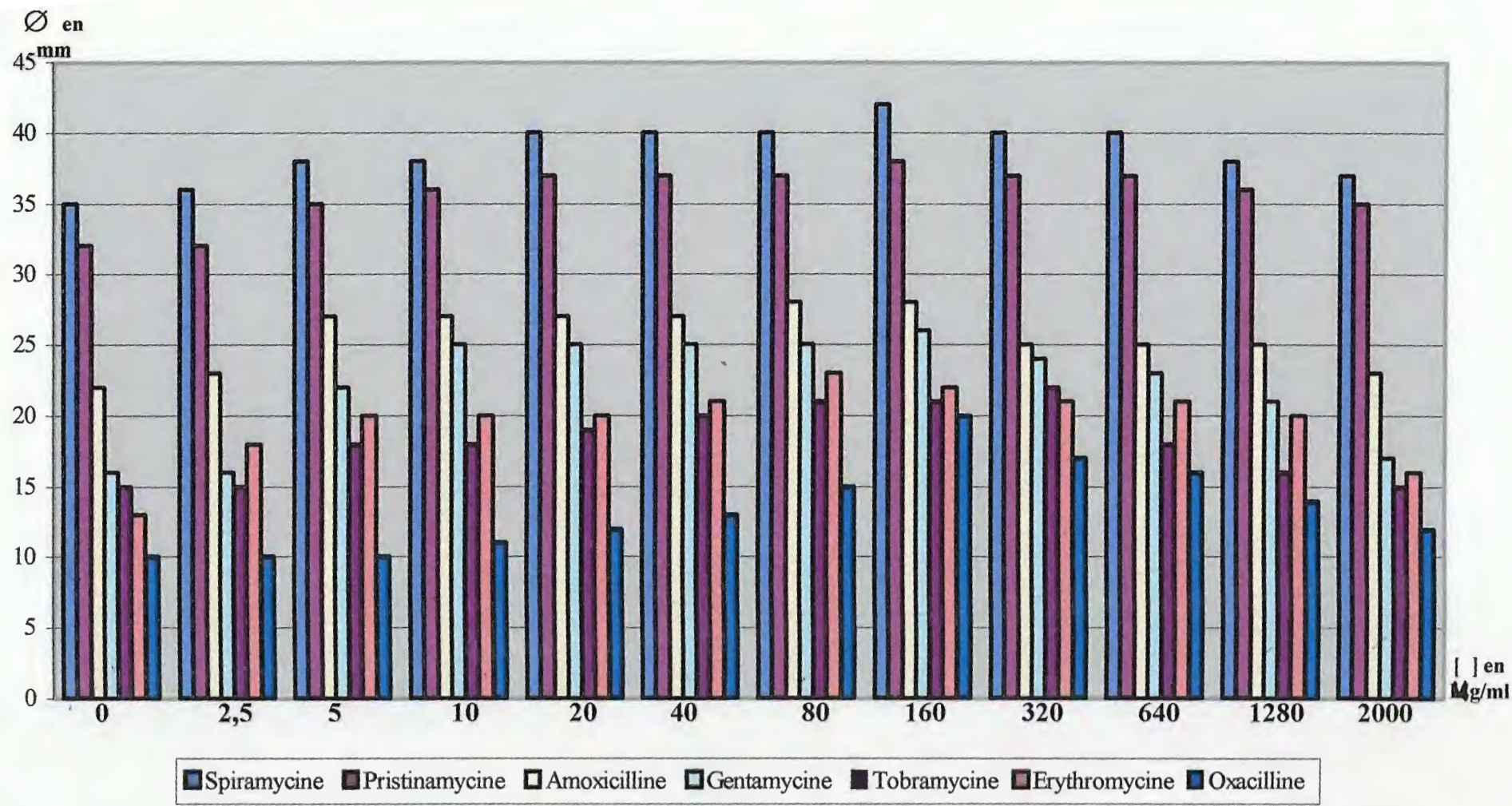
espace	Antibiotique	Concentration de Flavonoïde En ug/ml											2000 (solution mère)	Diamètre d'inhibition en mur
		0 (témoin)	2.5	5	10	20	40	80	160	320	640	1280		
<i>Staphylococcus aureus</i>	Oxacilline OX	10	10	10	11	12	13	15	20	17	16	14	12	
	Amoxicilline AMX	22	23	27	27	27	27	28	28	25	25	25	23	
	Erythromycine E	13	18	20	20	20	21	23	22	21	21	20	16	
	Pénicilline P	32	32	35	36	37	37	37	38	37	37	36	35	
	Spiramycine SP	35	36	38	38	40	40	40	42	40	40	38	37	
	Gentamycine GM	16	16	22	25	25	25	25	26	24	24	21	17	
	Tobramycine TM	15	15	18	18	19	20	21	21	21	22	16	15	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Spiramycine SP	30	33	36	38	38	40	38	36	34	32	31	30	
	Céfotaxine CTX	10	10	11	13	13	13	14	12	11	11	11	10	
	Rifampicine RA	38	38	38	41	41	41	42	40	40	38	38	38	
	Imipénème IPM	35	35	35	36	44	44	44	44	42	40	40	35	
	Streptomycine S	25	30	40	40	40	30	30	30	27	25	25	24	
	Pipéracilline PIP	15	15	15	15	19	20	20	20	17	17	16	15	
	Amoxicilline AMX	32	32	34	35	36	39	35	35	35	34	32	31	
<i>Clostridium</i>	Amoxicilline AMX	29	30	31	33	34	35	39	35	33	31	30	30	
	Imipénème IPM	25	25	29	35	38	41	45	45	42	40	34	26	
	Pénicilline P	26	29	30	31	31	32	36	34	32	30	29	27	
	Céfazoline CZ	22	23	24	26	26	27	30	30	28	24	24	23	
	Pristinamycine PT	24	26	26	27	27	30	31	32	27	27	25	24	
	Céfotaxine CTX	0	10	11	12	13	15	15	12	10	10	0	0	
	Acide oxolinique OA	30	31	32	36	40	40	40	36	30	29	28	28	

Tableau 5 : Sensibilité des bacilles et cocci à Gram positifs en fonction des flavonoïdes associés avec les antibiotiques.

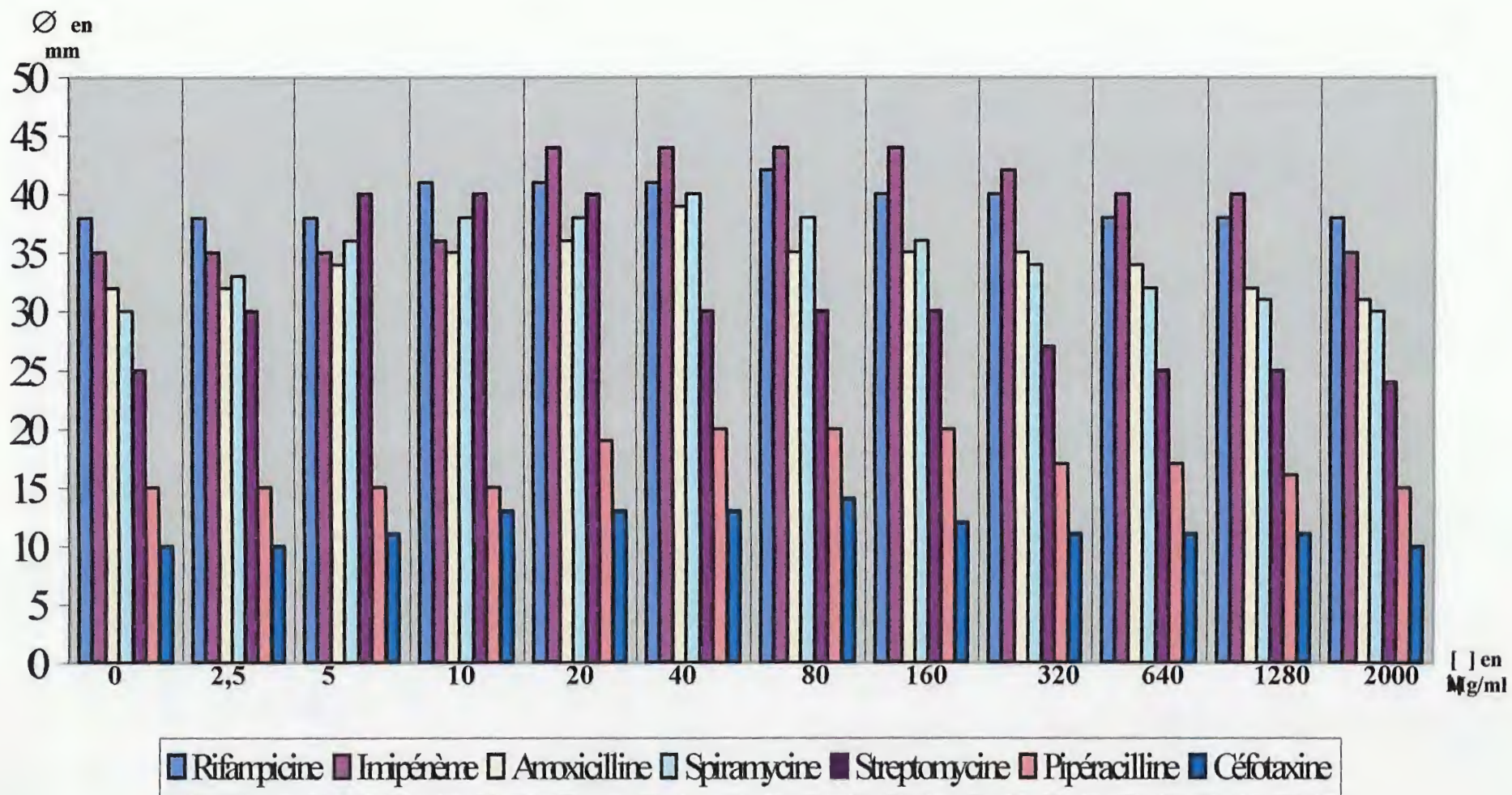
En remarque que la sensibilité des bactéries à gram positifs (cocci et bacilles) varie selon l'antibiotique et selon la concentration de flavonoïdes.

Le cas de *Staphylococcus aureus* (tableau 5) traite par l'antibiotique Tobramycine (TM) cet antibiotique provoque une zone d 'inhibition de diamètre 15 mm dans le cas témoin ce diamètre augmente avec la concentration de flavonoïdes jusqu'à une valeur déterminé (22 mm lors d'une concentration 320 µg/ml), ou elle va ensuite descend pour atteindre la valeur primaire (15 mm dans le cas de témoin).

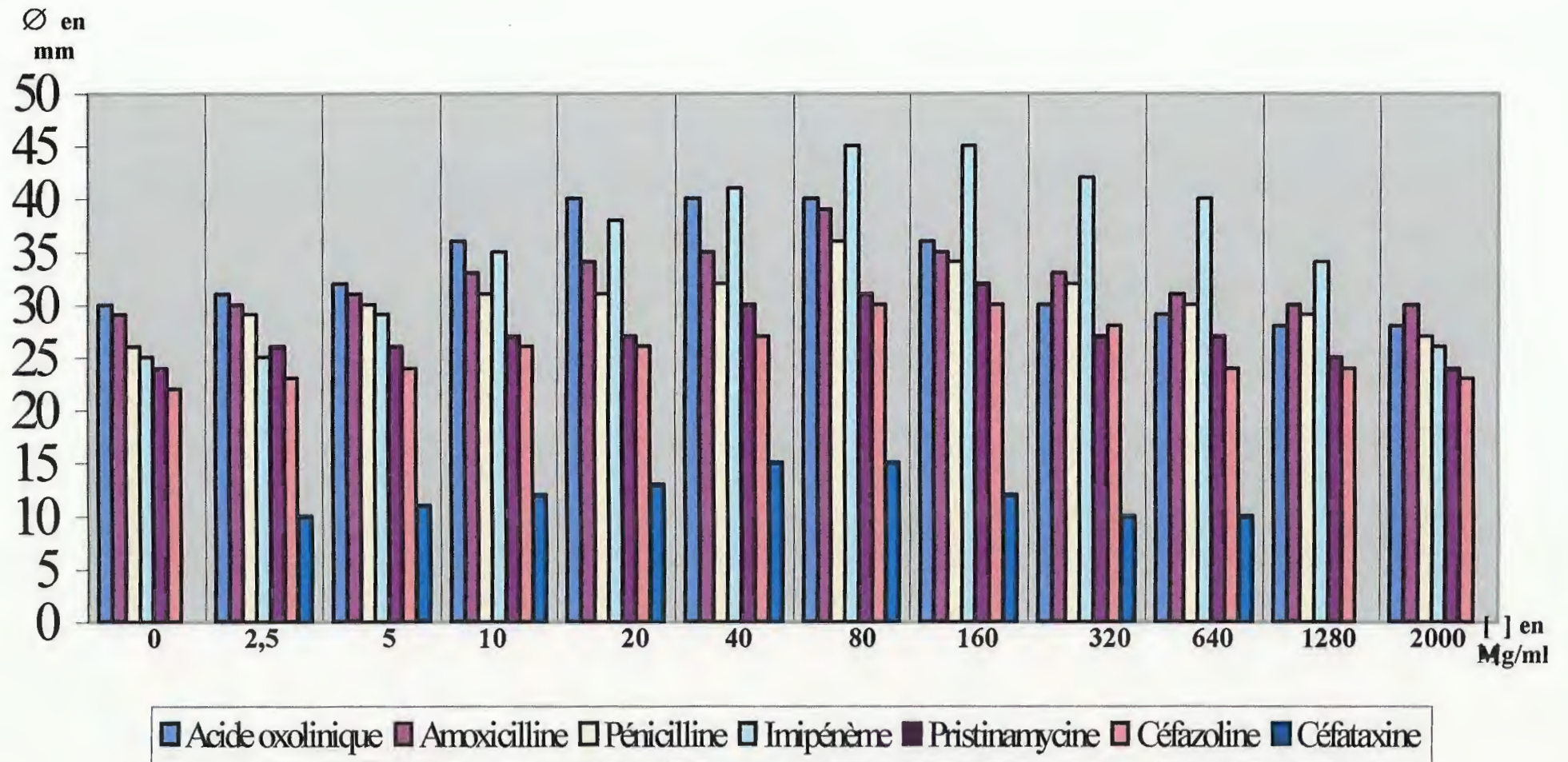
Ces résultats (de *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus épidermidis*, *Clostridium*) sont enregistrés dans les trois histogrammes suivants :



Histogramme 01 : Sensibilité de *Staphylococcus aureus* en fonction des flavonoïdes associés avec les antibiotiques



Histogramme 2 : Sensibilité de *Staphylococcus epidermidis* en fonction Des flavonoïdes associés avec les antibiotiques



Histogramme 3 : Sensibilité de *Clostridium* en fonction des flavonoïdes Associés avec les antibiotiques

Discussion

L'association des flavonoïdes avec les antibiotiques provoque un effet synergique chez les bactéries à gram positives, par contre elle n'apporte aucun effet sur les bactéries à gram négatives.

- La différence de la composition chimique entre les catégories de bactéries (gram positives et gram négatives), ces deux catégories contiennent en commun une structure de base qui est la peptidoglycane, en plus de ce dernier, les bactéries à gram négatives comprend 3 autres structures.

- Une couche phospholipidique.

- Un lipopolysaccharide.

- Lipoprotéine. (3)

- Mécanismes moléculaires de la diffusion membranaire qui sont différents chez les deux catégories de bactéries

- Chez les bactéries à gram négatives, l'enveloppe comprend deux membranes, la membrane interne et la membrane externe, cette dernière est une bicouche asymétrique ou s'insèrent de nombreuses protéines, parmi elles, les porines sont des protéines majoritairement et forment des pores permettant l'entrée de petits solutés hydrophyles, donc ces porines exercent une perméabilité sélective ce qui empêche ou diminue l'entrée de certains solutés à l'intérieur de la cellule bactérienne (flavonoïdes dans notre cas) .

- Par contre, chez les bactéries à gram positives il n'y a pas de sélection, les solutés hydrophyles suivent une diffusion simple à travers la membrane (du milieu extérieur vers le milieu intérieur), les flavonoïdes donc traversent facilement la membrane des bactéries à gram positives, une fois les flavonoïdes pénètrent, ils vont déclencher un effet sur les antibiotique (déjà pénétrés), ils contribuent à augmenter le diamètre de la sensibilité des bactéries à gram positive provoquant par conséquent un effet synergique.

Conclusion

L'interaction entre les antibiotique et les flavonoïdes constitue un nouveau domaine de recherche concernant l'amélioration des antibiotiques pour donner une forte efficacité contre les infections bactérienne puisque les flavonoïdes sont des métabolites synthétiser par les plantes et qui ont un effet contre les différents micro-organismes telle que les champignons et les bactéries.

On a pu prouvé l'activité des flavonoïdes in vitro sur les souches bactériennes utilisées dans notre travail.

Cette activité est remarquée seulement chez les bactéries gram positives par contre les flavonoïdes ne possèdent aucun effet contre les bactéries gram négatives, ce la peut être due à la composition chimique du paroi chez les deux catégories des bactéries.

Annexes

VII - ANNEXE :

- Annexe 1 :

1/ Composition du milieu Muller hinton : (en gramme par litre d'eau)

- Infusion de viande de bœuf 300 gr
- Hydrolysât de caséine 75,50 gr
- Amidon 1,50 gr
- Gélose 10 gr

2/ Composition du daflon (500 mg comprimés enrobés)

(expression de la composition par unité de prise)

- Principes actifs :

- Diosmine 450 mg à 90 %

- Hesperidine 50 mg.

Flavonoïdes exprimés en hespéridine 10%

- Principes non – actifs :

- Carboxyméthylamidon sodique excipient.

- Cellule microcristalline excipient.

- Gélatine excipient.

- Stéarate de magnésium excipient et enrobage.

- Talc excipient.

- Dioxyde de titane enrobage.

- Glycérol enrobage.

- Laurylsulfate de sodium enrobage.

- Macrogol 6000 enrobage.

- Hypromellose enrobage.

- Oxyde de fer jaune colorant (enrobage)

- Oxyde de fer rouge colorant (enrobage).

- **Annexe 2 :**

Coloration de gram : La coloration de gram permet de distinguer deux principaux groupes de bactéries : gram positif et gram négatif.

Technique de coloration :

- Placer la lame horizontalement sur un porte lame après fixation du frottis par la chaleur.
- Ajouter le violet de gentiane pendant une minute, rincer à l'eau.
- Ajouter du lugol pendant une minute, rincer à l'eau.
- Ajouter de l'alcool pendant 30 secondes rincer à l'eau.
- Ajouter la fuchine pendant une minute, rincer à l'eau.
- Sécher la lame et observer au microscope (objectif x 100) avec l'huile de cèdre.

Annexe 3 :

Liste d'antibiotiques

Ordre alphabétique

Nom commercial	Nom Chimique	Famille	Sous Famille	Groupe
Adiazine	Sulfadiazine	SULFAMIDE		
Amiklin	Amikacine	AMINOSIDE		
Ancotil	Flucytosine	ANTI FONGIQUE	FLUCYDOSINE	
		Augmentin	Amoxicilline	
Ac.clavulanique	BETA LACTAMINE		PENI CLASSIQUE	AMINO PENICILLINE gpe A
Axepim	Céfépime	BETA LACTAMINE	CEPHALOSPORINE	CEPHALOSPORINE 3 ^o général
Azactam	Aztréonam	BETA LACTAMINE	MONOBACTAM	
Bactrim	Sulfaméthoxazole	Triméthoprim	SULFAMIDE	
Bristopen	Oxacilline	BETA LACTAMINE	PENI CLASSIQUE	PENICILLINE gpe M
Bétamase	Subactam			
Ciflox	Ciprofloxacine	QUINOLONE	FLUOROQUINOLONE 2 ^o géné	
Claforan	Céfotaxime	BETA LACTAMINE	CEPHALOSPORINE	CEPHALOSPORINE 3 ^o général
Clamoxyl	Amoxicilline	BETA LACTAMINE	PENI CLASSIQUE	AMINO PENICILLINE grpe A
Claventin	Ticarcilline	Ac.clavulanique	BETA LACTAMINE	PENI CLASSIQUE
Colimycine	Colistine	POLYPEPTIDIQUE		
Cymevan	Ganciclovir azole	ANTIVIRAL	GANCICLOVIR	
Dalacine	Clindamycine	LINCOSANIDE		
Erythrocline	Lactobionate d'Erythr	MACROLIDE		
Flagyl	Métronidazole	NITRO IMIDAZOLE		
Fortum	Cefazidime	BETA LACTAMINE	CEPHALOSPORINE	CEPHALOSPORINE 3 ^o général
Fosfocine	Fosfomycine	FOSFOMYCINE		
Fucidine	Ac. fucidique	ACIDE FUSIDIQUE		
Fungizone	Amphotericine B	ANTI FONGIQUE	POLYENE	
Gentaline	Gentamicine	AMINOSIDE		
Kéfandol	Céfamandol	BETA LACTAMINE	CEPHALOSPORINE	CEPHALOSPORINE 2 ^o général
Kefzol	Céfazoline	BETA LACTAMINE	CEPHALOSPORINE	CEPHALOSPORINE 1 ^o général
Myambutol	Ethambutol	Isoniazide	ANTI TUBERCULEUX	
Nebcine	Tobramycine	AMINOSIDE		
Nétronimicine	Nétilmycine	AMINOSIDE		
Peflacine général	Pefloxacin	QUINOLONE	FLUORO QUINOLONE	FLUORO QUINOLONE 2 ^o
Pénicilline		BETA LACTAMINE	PENICILLINE	PENICILLINE grpe G
Pipérilline	Pipéracilline	BETA LACTAMINE	PENI CLASSIQUE	URÉIDO PENICILLINE
Rétrovir	Zidovudine	ANTI VIRAL		
Rifadine	Rifampicine	ANTI TUBERCULEUX		
Rimifon	Isoniaside	ANTI TUBERCULEUX		
Rocéphine	Ceftriaxone	BETA LACTAMINE	CEPHALOSPORINE	CEPHALOSPORINE 3 ^o général
Rovamycine	Spiramycine	MACROLIDE		
Targocid	Téicoplasmine	GLYCOPEPTIDE		
Tazocilline	Pipéracilline	Tazobactam	BETA LACTAMINE	
Thiophénicol	Thiamphénicol	PHENICOLE		
Tibéral	Ornidazole	NITRO IMIDAZOLE		
Ticarpen	Ticarcilline	BETA LACTAMINE	PENI CLASSIQUE	CARBOXY PENICILLINE
Tienam	Imipénème	BETA LACTAMINE	CARBAPENEME	
Totapen	Ampicilline	BETA LACTAMINE	PENI CLASSIQUE	PENICILLINE Grpe A
Triflucan	Fluconazole	ANTI FONGIQUE	IMIDAZOLE	
Vancocine	Vancomycine	GLYCOPEPTIDE		
Vibraveineuse	Doxycycline	TETRACYCLINE		
Zovirax	Aciclovir	ANTI VIRAL	ACICLOVIR	

Bibliographie

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Bactériologie clinique : H. Darbernat, F. Denis, J. Avril 1992, p : 149, 152, 154, 183 - 193, 9 - 11.
- 2- Biotechnologie : Sribanrené coordonnateur 3^{ème} édition paris 1988. P : 154 - 165
- 3- Eléments de microbiologie : Jean Paul Larpent , p. : 8, 9, 10.
- 4- Flavonoïds, Chemistry, Cardioprotective, effet ant dietary sources, biochem vol 7, J. Nutr 1996 February p. 97.
- 5 - Le Métabolisme secondaire et l'extraction de flavonoïdes chez une plante - la menthe- Hadjadj S., Labed H. 1993, p :15 - 17, 29.
- 6- Les antibiotiques : classification mode d'action utilisation thérapeutique : Thierry Eberlin édition 1994, p : 5 -9 -26, 97 -98 110 - 111.
- 7- Les Phlébotaniques de 1930 à nos jours en bref vol 54 n =° 4 - 473, P. Blanchemais on 2000 p : 1, 2
- 8- Médecine et maladies infectieuses 1^{er} et 2^{ème} partie édition 1984, H. H. Mollaret paris p : 760, 775
- 9- Metabolisme des végétaux : Physiologie et biochimie Gerhard Richter 1993 p : 331 - 338.
- 10-Pharmacologie et Pharmacothérapie anti infectieuse Françoise Van Bambebe, Drx Pharm, Paul Tulkens, Dr Méd 1997, p. : 1-3,5,10-15, 17, 26, 34, 35, 38, 48, 50, 54, 68, 72, 75.
- 11-Plante polyphenols vegetal tannins E. Haslam 1989, p. : 1, 13.

BIBLIOPGRAPHIE

- 1) Blanchemais . P, ~~Le~~ Les phlèbotaniques, vol 54 n° 4-473, (2000).
- 2) Darbenat . H, Denis. F, Bactériologie clinique, (Avril 1992).
- 3) Eberlin . T, Les antibiotiques : classification, mode d'action utilisation thérapeutique, (1994).
- 4) Hadjadj . S, Labeled . H, le métabolisme secondaire et l'extraction de flavonoides chez une plante – la menthe- (1993).
- 5) Haslam . E, plante polyphénols végétal tannins, (1989).
- 6) Larpent . J, Elément des microbiologie, (1985).
- 7) Mollaret . H, médecine et maladies infectieuses (1^{ère} et 2^{ème} partie), (1984).
- 8) Nutr . J. Flavonoids, Chemistry, Cardioprotective, effet ant directary sources, Biochem vol7, (1996).
- 9) Richter . G, Métabolisme des végétaux, (1993).
- 10) Sribanrené . C, Biotechnologie , 3ème édition Paris, (1988).
- 11) Van Bambebe. F, Pharmacologie et Pharmacothérapie–anti infectieuse, (1997).

- BENHAMADA Wahiba	Titre : L'interaction entre	Date de soutenance :
- BOULKOUR Soraya	Les antibiotiques et les	27/06/2001
- FAFA Widad	Flavonoïdes.	

Résumé :

L'étude de l'interaction entre les antibiotiques et les flavonoïdes constitue un nouveau domaine de recherche scientifique.

Dans notre travail, on a essayé d'étudier l'activité des antibiotiques en association avec les flavonoïdes et de connaître l'efficacité de cette association contre de nombreuses infections causées par plusieurs souches :

E. - coli, Enterobacter, Citrobacter, Klebsiella, notre travail a montré une augmentation de la zone d'inhibition de la pousse bactérienne, chez *S. auréus, S. épidermidis, Clostridium*, mais il n'apporte aucun effet sur les autres souches, ça peut être préalablement due aux mécanismes de la perméabilité membranaire.

Mots clés : Antibiotiques, Flavonoïdes, Souches bactériennes, Association antibiotiques-
Flavonoïdes

Résumé :

The study of interaction, between antibiotics and flavonoids, represent a new field of scientific research.

In our work, we have try to study, the activity of flavonoids, in association with antibiotic, as well as to know, the efficacy of this association, on multiple bacteria : *E.- coli, Enterobacter, Citrobacter, Klebsiella*, this study have showed a large zone of inhibition on bacterial growth, in *S. auréus, S. épidermidis, Clostridium*, don't, it have no effect on the other bacteria.

Perhaps, this is due to the membrane permeability, mechanisms.

ملخص

دراسة التداخل بين المضادات الحيوية و الفلافونويدات تشكل مجالا جديدا للبحوث العلمية.

في العمل الذي قمنا به حاولنا دراسة نشاط المضادات الحيوية يجمعها مع الفلافونويدات، و معرفة مدى فعالية هذا الاشتراك

ضد العديد من الإصابات التي تسببها الكثير من العزلات البكتيرية اشيريشياكولي، انتروباكتري، كلايسيليا بروتيسوس،

سيتروباكتري، بسودوموناس، س.أريوس، س.اييدرميديس، كلوستريديوم

هذا العمل أعطى كنتيجة زيادة قطر حساسية البكتيريا س.اوريسوس، س.اييدرميديس، كلوستريديوم و لكن لم يبين أي

تأثير على البكتيريا الأخرى.

هذا الاختلاف يمكن رده إلى آليات نفاذية الأغشية.

Encadreur : Mme. ROULA Sadjia.