

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Microbiologie

كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم الميكروبيولوجيا

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Ecologie et Environnement
Spécialité : Ecologie Microbienne

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

**Analyse bibliographique sur les actinobactéries
halophiles et leurs pouvoirs antibiotique**

Présenté par : BOUFEDCHE Ranya
AKACHAT Assala

Le 21/06/2023

Jury d'évaluation :

Président : BENHIZIA Yacine (Prof. – UFM. Constantine 1).

Encadrant : KITOUNI Mahmoud (Prof. – UFM. Constantine 1).

Examineur : OULMI Lamia (MCB - UFM. Constantine 1).

Année universitaire
2022 – 2023

Table des matières

Liste des tableaux.....	I
Liste des figures	II
ملخص	III
Résumé	IV
Abstract	V
Introduction	1

Chapitre 1 : Généralités sur les actinobactéries

1. Généralité	3
2. Historique	3
3. Ecologie	4
4. Classification des actinobactéries	5
5. Caractéristiques	8
5. 1. Caractéristiques morphologiques	8
5. 2. Caractéristiques physiologiques	9
5. 2. 1. Le pH	9
5. 2. 2. L'oxygène	9
5. 2. 3. La température	9
6. Cycle de vie	9

Chapitre 2 : Les actinobactéries des écosystèmes hypersalins

1. Les actinobactéries halophiles.....	11
1. 1. Définition de l'halophile et l'halotolérance.....	11
1. 2. Caractéristiques des actinobactéries halophiles.....	12
1. 3. Taxonomie.....	12
2. Mécanisme d'halotolérance	15
2. 1. Adaptation à la salinité par accumulation de KCl (Salt in).....	15
2. 2. Adaptation à la salinité par synthèse des solutés compatibles.....	15
3. Importance des actinobactéries halophiles	17
2. 1. Dans le domaine médical.....	17
2. 2. Dans le domaine agronomique	18

Chapitre 3 : Les antibiotiques produits par les actinobactéries

1. Historique	20
2. Définition	20
3. Classification des antibiotiques	21
3. 1. Classification selon leur origine	21
3. 2. Classification selon leurs compositions chimiques	21
3. 3. Classification selon leur spectre d'action	21
3.4. Classification selon leur mode d'action.....	21
3.5. Classification par familles	22
3.5.1. β -lactamines	22
3.5.2. Les aminosides.....	23
3.5.3. Les macrolides	23
3.5.4. Les quinolones et fluoroquinolones	23
3.5.5. Les tétracyclines.....	25
4. Le mode d'action des antibiotiques	25
4.1. Antibiotiques agissant sur la paroi.....	26
4.2. Antibiotiques actifs sur la membrane cytoplasmiques	26
4.3. Antibiotiques actifs sur la synthèse des protéines	26
4.4. Antibiotiques actifs sur la synthèse des acides nucléiques.....	27
5. Mécanisme de résistance aux antibiotiques	27
5.1. La résistance bactérienne.....	27
5.2. Les mécanismes de résistance aux antibiotiques.....	28
5.2.1. L'inactivation enzymatique	28
5.2.2. Modification de la cible	28
5.2.3. Le blocage de la pénétration dans la cellule	28
5. 3. Les antibiotiques produits par les actinobactéries halophiles.....	28
Conclusion et perspectives	33
Références bibliographiques	Erreur ! Signet non défini.

Liste des tableaux

Tableau 1 : La distribution de quelque genre des actinobacteries dans la nature.....	04
Tableau 2 : Classification des actinobacteries.....	06
Tableau 3 : Classification des microorganismes en fonction de leur comportement au NaCl.....	12
Tableau 4 : Classification des bactéries halotolérantes.....	13
Tableau 5 : Diversité taxonomique des actinomycètes halophiles.....	14
Tableau 6 : Quelques substances thérapeutiques isolées d'actinomycètes halophiles.....	18
Tableau 7 : Classification d'après le spectre d'action des antibiotiques.....	22
Tableau 8 : Classification des aminosides.....	24
Tableau 9 : Les principaux macrolides.....	24
Tableau 10 : Les cyclines naturelles et les cyclines semi-synthétiques.....	26
Tableau 11 : Quelques antibiotiques qui inhibe la production des protéines.....	28
Tableau 12 : Composés antimicrobiens d'actinomycètes halophiles et halotolérants.....	32

Liste des figures

Figure 1 : Distribution des actinobacteries dans la nature.....	05
Figure 2 : Classification phylogénétique (séquençage de l'ARNr 16S) des actinobacteria.....	08
Figure 3 : Micromorphologie de quelques espèces d'actinomycètes appartenant à différents genres	09
Figure 4 : Cycle de développement de genre streptomyces sur milieu solide.....	11
Figure 5 : Les stratégies d'adaptation des bactéries halophiles en général et les actinomycètes halotolérante en particulier.....	17
Figure 6 : Chronologie de la découverte des principales classes d'antibiotiques.....	21
Figure 7 : Structure des différentes classes d'antibiotiques à noyau β -lactame.....	24
Figure 8 : Principales classes et structure des quinolones.....	26
Figure 9 : Mécanismes d'action des antibiotiques	27

ملخص

تستضيف البيئات شديدة الملوحة مجتمعات ميكروبية مختلفة، من بينها البكتيريا الشعاعية الملحية أو المتحملة للهالة هي من بين الكائنات الحية الدقيقة التي تمكنت من مقاومة الظروف القاسية لهذه البيئة وخاصة الضغط الاسموزي، وذلك بفضل تطوير آليات التكيف المختلفة. حظيت هذه البكتيريا باهتمام خاص لأنها مسؤولة عن إنتاج العديد من المستقلبات الثانوية التي يمكن استخدامها في مختلف المجالات الطبية والزراعية والتكنولوجيا الحيوية. في عملنا، تمكنا من تسليط الضوء على النشاط المضاد للبكتيريا الشعاعية الملحية وإمكاناتها كمصدر طبيعي مهم للمضادات الحيوية الجديدة لزيادة الكفاءة في مكافحة البكتيريا المقاومة للأدوية. ومع ذلك، لا تزال الدراسات حول هذا الموضوع محدودة، لذلك ينبغي إيلاء المزيد من الاهتمام بها.

الكلمات المفتاحية : الشعاعية المحبة للملوحة، المضادات الحيوية، مضادات البكتيريا، البيئة المالحة.

Résumé

Les environnements hypersalins hébergent diverses communautés microbiennes, parmi lesquelles les actinobactéries halophiles ou halotolérantes font partie des microorganismes qui arrivent à résister aux conditions extrêmes de cet environnement et surtout à la pression osmotique et ce grâce au développement de différents mécanismes d'adaptations. Ces bactéries ont retenu une attention particulière car ils sont responsables de la production de nombreux métabolites secondaires utilisables dans divers domaines médicaux, agricoles et biotechnologiques. Dans notre travail, nous avons pu mettre en évidence l'activité antibactérienne des actinobactéries halophiles et leurs potentiels comme source naturelle importante de nouveaux antibiotiques pour une plus grande efficacité dans la lutte contre les bactéries résistantes aux médicaments. Cependant, les études sur ce sujet sont encore limitées, il convient donc d'y prêter plus d'attention.

Mots clés: actinobactéries halophiles, antibiotiques, potentiel antibactérienne, environnement saline.

Abstract

Hypersaline environments host various microbial communities, among which halophilic or halotolerant actinobacteria are among the microorganisms that manage to resist the extreme conditions of this environment and especially osmotic pressure, thanks to the development of different adaptation mechanisms. These bacteria have received particular attention because they are responsible for the production of many secondary metabolites that can be used in various medical, agricultural and biotechnological fields. In our work, we were able to highlight the antibacterial activity of halophilic actinobacteria and their potentials as an important natural source of new antibiotics for greater efficiency in the fight against drug-resistant bacteria. However, studies on this topic are still limited, so more attention should be paid to it.

Keywords: halophilic actinobacteria, antibiotics, antibacterial potential, saline environment.

Les microorganismes occupent une place importante dans nos vies et sont à l'origine des applications biotechnologiques actuelles (Smaoui, 2010). Ces microorganismes comprennent les actinobactéries qui sont des bactéries à coloration de Gram-positif, caractérisées par une teneur élevée en guanine et cytosine (C+G% supérieur à 55%), et par leur morphologie mycélienne. Ils peuvent habiter différents écosystèmes (sols, milieux aquatiques, air... etc.). Ils sont une riche source de métabolites secondaires avec des activités biologiques diversifiées, d'utilisation pratique étendue et à haute valeur commerciale (Chavan et al., 2013).

Parmi ces métabolites secondaires, les actinobactéries constituent une source cruciale d'antibiotiques, car elles peuvent synthétiser une multitude de structures chimiques (aminoglycosides, anthracyclines, glycopeptides, beta-lactamines, tétracyclines, macrolides, nucléosides etc.) qui sont utilisés pour diverses applications thérapeutiques (Ibrahimi, 2020).

En effet, l'évolution rapide de la résistance chez les micro-organismes pathogènes compromet l'efficacité des antibiotiques disponibles, ce qui à son tour exacerbe le besoin de trouver de nouveaux antibiotiques avec de nouvelles structures et fonctions (Jose et Jebakumar, 2013).

Les micro-organismes des habitats extrêmes ont récemment fait l'objet d'une grande attention. Ceci est principalement lié à la stabilité des macromolécules, et également au développement des composants moléculaires dans les systèmes vivants. Les microorganismes présents dans les habitats hypersalins ont suscité beaucoup d'attention, en raison de la production de différents composés naturels et leurs mécanismes d'adaptation aux environnements extrêmes (Santhaseelan et al., 2022). Parmi ces microorganismes, les actinobactéries halophiles qui occupent différents habitats hypersalins (déserts, marais salés, mines de sel, lacs, étangs). Ils présentent un intérêt particulier en raison de leur remarquable diversité métabolique, de leur activité biologique et de leurs applications biotechnologiques. Ces micro-organismes ont le potentiel de générer de nouveaux composés actifs tels que des antibiotiques, des osmorégulateurs, des enzymes, et autres, qui peuvent être exploités dans les domaines médicales, pharmaceutiques, agronomiques et alimentaires (Hozzein, 2015 ; Boudjelal, 2012).

L'objectif principal de notre travail est une revue bibliographique sur la capacité des actinobactéries halophiles, leurs mécanismes d'halotolérance, leur importance dans divers domaines et leurs pouvoirs antibiotiques.

Ce présent mémoire est divisé en trois chapitres :

- Dans le premier chapitre nous avons évoqué un aperçu général sur les actinobactéries (caractéristiques, taxonomie...),
- Le deuxième chapitre nous l'avons consacré aux mécanismes d'halotolérance et leur importance surtout dans les domaines pharmaceutique et agronomiques,
- En fin, dans le troisième chapitre, des rappels sur les antibiotiques (mode d'action, classification, et mécanismes de résistance) ainsi que les nouveaux antibiotiques produits par les actinobactéries halophiles sont détaillés.

1. Généralité

Les actinobactéries sont des bactéries à coloration de Gram positive avec des niveaux élevés de guanine et de cytosine (G+C) dans leur génome la plupart sont des saprophytes stricts mais certaines forment des associations parasitaire ou mutualistes avec des plantes et des animaux (Goodfellow et Williams, 1983 ; Tripathis et al., 2015). Ce sont des micro-organismes aérobies mais il y a des exceptions. Elles peuvent être hétérotrophes ou chimioautotrophes, mais la plupart sont chimiohétérotrophes (Ait Barka et al., 2016). Elles se développent lentement sous forme de filaments ramifiés (Nanjwad et al., 2010), avec un temps de génération moyen (2 à 3 heures) plus long que celle des autres bactéries (Kitouni, 2007). Les actinobactéries font partie des principaux phylums dans le domaine Bactéria (Tripathis et al., 2015).

Les actinobactéries sont des bactéries filamenteuses dont la croissance conduit à la formation des colonies constituées d'hyphes, filaments irradiant par croissance centrifuge tout autour du germe qui leur a donné naissance (Gottlieb, 1973 ; Lechevalier et Lechevalier, 1981). Cette structure morphologique les rapproche des champignons et explique également l'origine du nom "Actinomycètes" : deux noms grecs ; (*aktinos* = rayons) et (*mykês* = champignons), signifie « Champignons à rayons » ou « Champignons rayonnants » (Gottlieb, 1973).

En fait, ces micro-organismes présentent des similitudes avec les eubactéries et les champignons. Il existe également un certain nombre des formes transitionnelles entre les formes mycéliennes typiques et les formes unicellulaires ayant une faible capacité à former des mycéliums ramifiés (Dommergues et Mangenot, 1970).

De plus, les actinobactéries sont des micro-organismes très importants en raison de leur rôle dans la fertilisation des sols (Boudemagh, 2007) et leur grand intérêt biotechnologique, par leur aptitude à produire une variété de métabolites primaires et secondaires, utilisés actuellement dans divers domaines : la médecine, la pharmacie, l'industrie agroalimentaire, l'environnement et l'agriculture (Ait Barka et al., 2016).

2. Historique

D'après Waksman (1959), les actinobactéries ont été découverts pour la première fois par Ferdinand Cohn en 1875, puis Harz en 1878 décrivant un organisme parasite responsable de l'infection de la mâchoire d'une vache, qu'il nomma *Actinomyces bovis* (Bouaziz, 2018). L'historique des actinobactéries se divise en quatre périodes principales par Waksman :

La première s'étale de 1870 aux années 1990 ; qui a coïncidé avec la découverte de leur rôle en pathologie.

La deuxième période entre 1900 à 1919 ; elle concerne l'identification et l'étude des actinobactéries du sol, avec les travaux de Kreisky, Cohn, Waksman et Curtis.

La troisième période a commencé en 1919 jusqu'en 1940 ; ou une meilleure connaissance du germe a été obtenue grâce aux recherches de Waksman, Lieske et d'autres.

La dernière période ; c'est l'époque qui a vu naître la production d'antibiotiques par les actinobactéries. Cela a commencé en 1940 et le nom de Salman Waksman y est attaché (Boudemagh, 2007).

3. Ecologie

Les actinobactéries sont des microorganismes qu'on trouve dans la plupart des niches écologiques (tableau 1). Principalement d'origine terrestre, ces bactéries peuvent coloniser des nombreux habitats : air, eau, poussière de maison, foin et paille, pollen de plantes, engrais et nombreux autres substrats (Bjoudjelal, 2012). Elles peuvent être également des habitants des sols ou des milieux aquatiques. Comme elles peuvent être des agents pathogènes des végétaux ou des animaux, des gastro-intestinaux, ou des symbiotes végétaux, mais elles sont plus nombreuses dans le sol par rapport à d'autres milieux, en particulier dans les sols alcalins et les sols riches en matière organique, où elles représentent une part importante de la population microbienne. Les actinobactéries peuvent se trouver à la surface du sol et à plus de 2 m de profondeur (Ait Barka et al., 2016). En effet elles sont responsables d'odeur caractéristique du sol (Zaitlin et Watson, 2006).

Tableau 1 : La distribution de quelques genres des actinobactéries dans la nature (Goodfellow et Williams, 1983).

Genre	Habitats
<i>Actinomadura</i>	Sol
<i>Actinoplanes</i>	Sol, eau, litière
<i>Frankia</i>	Nodules des racines
<i>Microbispora</i>	Sol
<i>Micromonospora</i>	Sol, eau
<i>Nocardia</i>	Sol, eau
<i>Rhodococcus</i>	Sol, eau, fumière, litière
<i>Saccharomonospora</i>	Matériaux auto-chauffants
<i>Streptomyces</i>	Sol, eau, litière
<i>Streptosporallgium</i>	Sol
<i>Thermomonospora</i>	Matière en décomposition et fermentation

De plus, les actinobactéries ont des capacités incroyables à survivre dans des conditions extrêmes telles que les sols désertiques chauds et sec, les sols polaires gelés et les sols hautement contaminé avec les métaux lourds, les lacs extrêmement alcalins et les lacs salés (Kitouni, 2007).

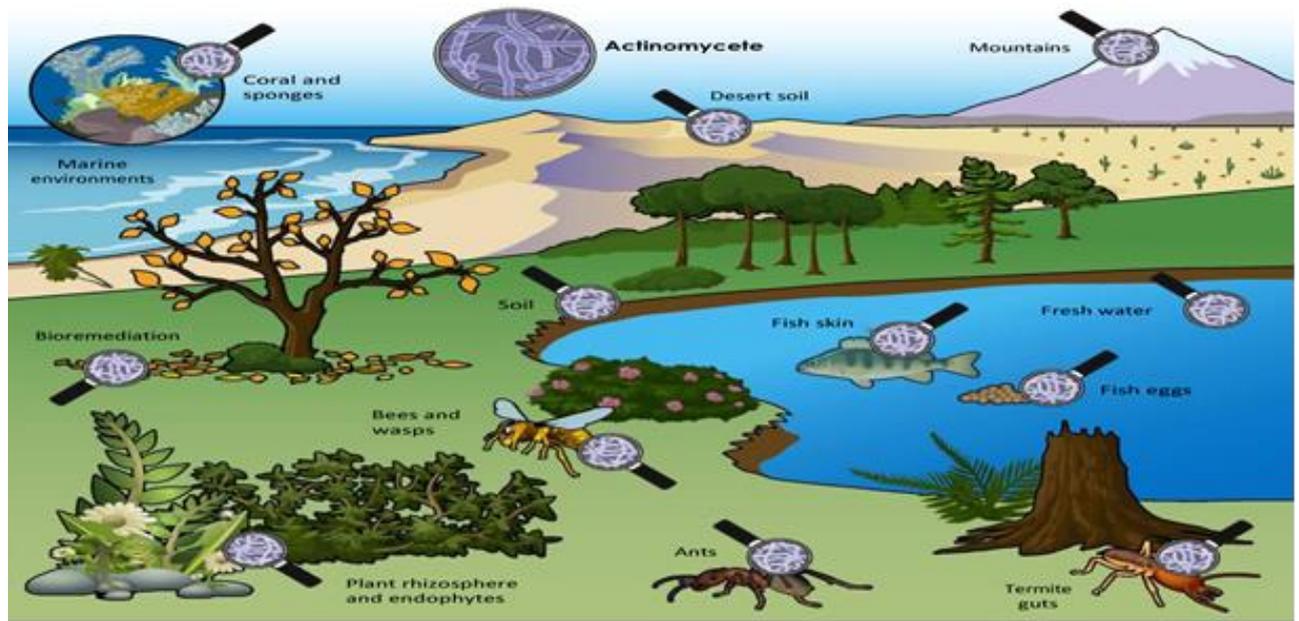


Figure 1 : Distribution des actinobactéries dans la nature (Van Der Meij et al., 2017).

4. Classification des actinobactéries

Les actinobactéries sont l'une des plus grandes unités taxonomiques parmi les 18 grandes lignées actuellement reconnues dans le domaine bactérien, comprenant 6 classes, 22 ordres, 54 familles, 250 genres et 3000 espèces.

L'ordre des actinobactéries, créé par Buchanan en 1917, appartient à ce groupe des procaryotes (Law et al., 2020). Cette taxonomie est basée sur l'arbre ARNr 16S. Par conséquent, ce phylum est divisé en six classes (tableau 2) : Rubrobacteria, Thermoleophilia, Coriobacteria, Acidimicrobiia, Nitrospirae et Actinobacteria (Ludwig et al., 2012 ; Law et al., 2020).

Les actinobactéries appartiennent au règne des procaryotes ; à la division des Firmicutes et à la classe des Actinobacteria, contenant l'ordre des Actinomycetales (Larpen, 2000). L'ordre des Actinomycetales est subdivisé en 13 sous-ordres et 42 familles (Figure 2). Grâce à l'hybridation ADN-ADN, le séquençage de l'ADN ribosomique 16 S et la détermination du coefficient de Chargaff (G+C%), toute la phylogénie des actinobactéries est retracée (Lamari, 2006).

Tableau 2 : Classification des actinobactéries selon le « Bergey's Manual de Systematique Bactériologic » (2012).

Domaine	Bacteria		
Phylum	Actinobacteria		
Classe	Nitriliruptoria	Acidimicrobiia	Actinobacteria
	Rubrobacteria	Coriobacteria	Thermoleophilia
Ordre	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Actinomycetales</i> - <i>Streptomyetales</i> - <i>Actinopolysporales</i> - <i>Bifidobacteriales</i> - <i>Catenulisporales</i> - <i>Corynebacteriales</i> - <i>Frankiales</i> - <i>Glycomycétales</i> - <i>Jianeasporiales</i> - <i>Kineosporiales</i> - <i>Micrococcales</i> - <i>Micromonosporales</i> - <i>Propionibacteriales</i> - <i>Pseudonocardiales</i> - <i>Streptosporangiales</i> 		
Famille	<i>Actinomycetaceae</i>	<i>Streptomycetaceae</i>	
Genre	<ul style="list-style-type: none"> <i>Trueprella</i> <i>Varibaculum</i> <i>Actinobaculum</i> 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Kitasatospora</i> <i>Streptoverticillium</i> 	

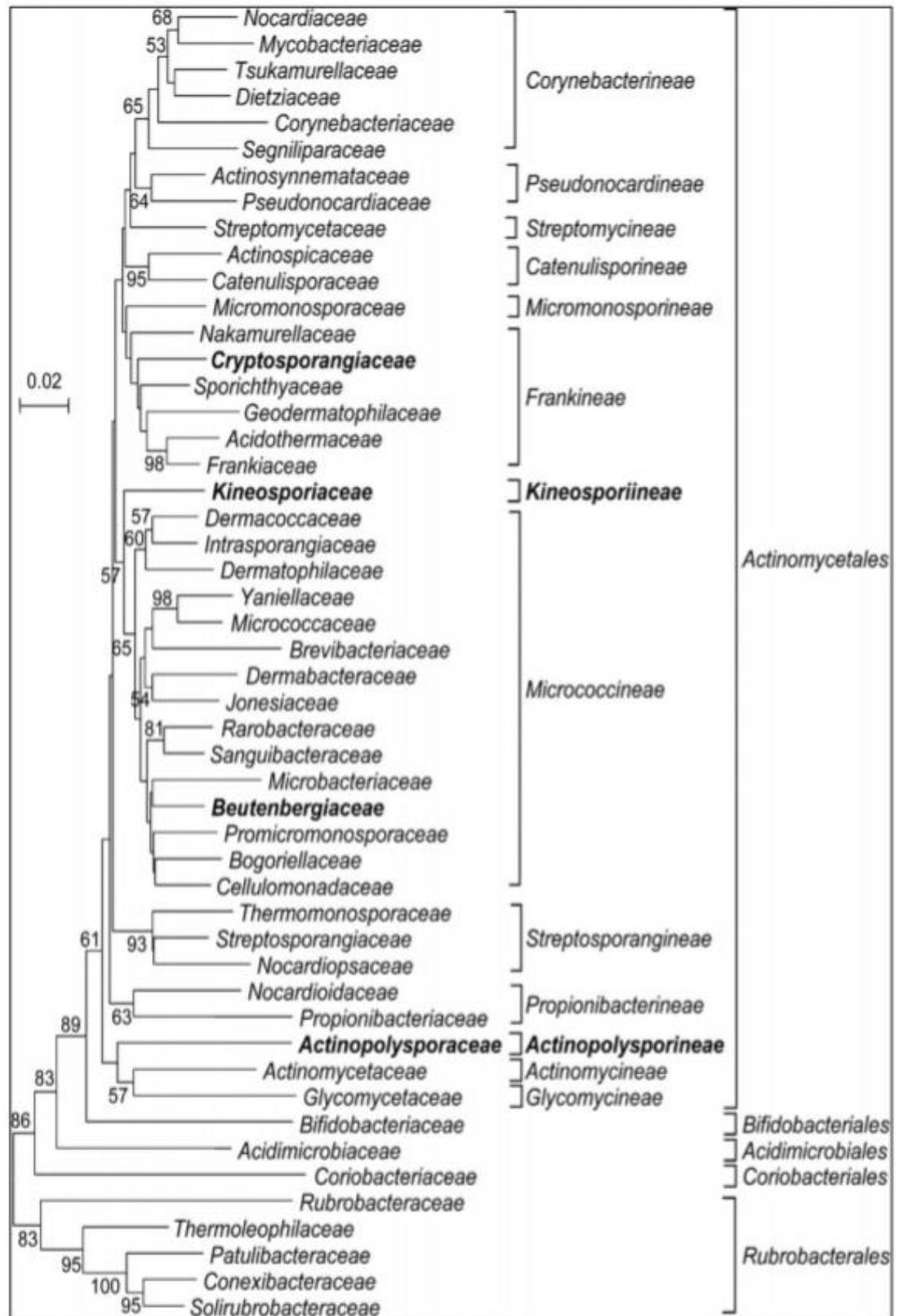


Figure 2 : Classification phylogénétique (séquençage de l'ARNr 16S) des Actinobacteria (Zhi, 2009).

5. Caractéristiques

5. 1. Caractéristiques morphologiques

Les actinobactéries classiques ont un mycélium radial bien développé. Ici, selon les différences de morphologie et de fonction, le mycélium peut être divisé en mycélium de substrat et mycélium aérien, indiquant une morphologie commune des actinobactéries (Li et al., 2016). Certains actinomycètes peuvent former des structures complexes telles que des spores, des chaînes de spores, des sporanges et des sporangiospores. Les modèles de croissance et structure du mycélium du substrat, l'emplacement des spores, le nombre, la structure de surface des spores, la forme des sporanges sont des caractéristiques morphologiques importantes pour la classification des actinobactéries (Li et al., 2016).

Certains actinobactéries forment des structures spécifiques telles que des sclérotés (*Chainia*), des synnema (*Actinosynnema*), des vésicules porteuses de spores (*Frankia*) ou des vésicules sans spores (au sein des sporanges) (Ait Barka et al., 2016).

Sur milieux solides, les actinobactéries forment des colonies très spécifiques. Cela provient de l'accumulation d'hyphes ramifiés plutôt que de cellules comme dans les bactéries non filamenteuses. Le diamètre des colonies varie entre 1 et 10 mm. L'aspect des colonies est compact, sec, lisse, rugueux, aux contours lisses ou concaves. Les colonies sont souvent colorées (jaune, violet, blanc, blanc cassé, rose, gris, etc.) (Perry et al., 2004).

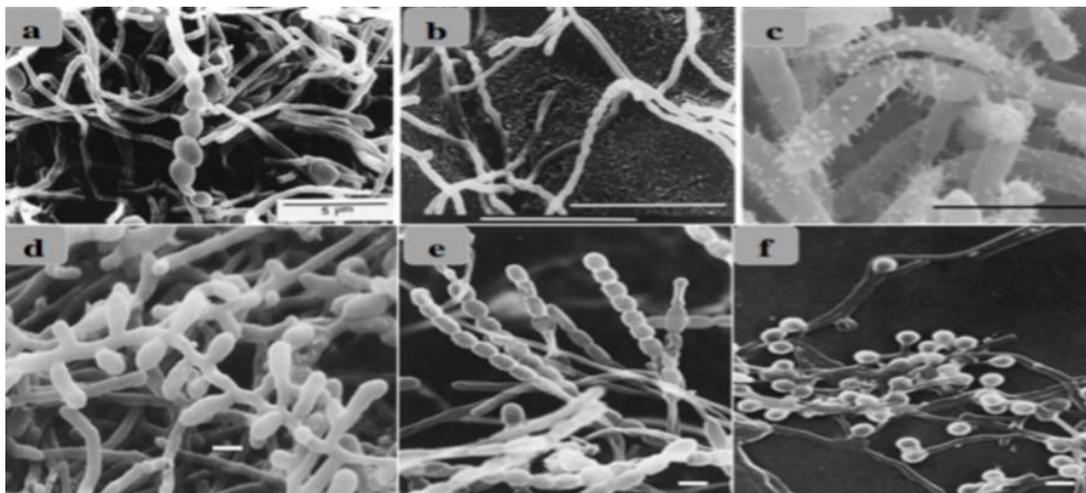


Figure 3: micromorphologie de quelques espèces d'actinobactéries appartenant à différents genres (Boudjelal, 2012).

Les observations ont été effectuées au microscope électronique à balayage :

(a). *Saccharopolysporainterjecta* SANK 60983 (miyadoh et al., 2002).

(b). *Nocardiopsislucentensis* ATCC 51300 (yassin et al., 1993).

(c). *Pseudonocardiaspinosa* KCTC 9991T (Miyadoh et al., 2002).

(d). *Saccharomonospora viridis* IFO12207 (Miyadoh et al., 2002).

(e). *Microtetraspora roseola* JCM 3323 (Miyadoh et al., 2002).

(f). *Micromonosporasp.* SF 2259 (Miyadoh et al., 2002).

5. 2. Caractéristiques physiologiques

Il existe des facteurs physiologiques affectant la croissance des actinobactéries en particulier (le pH, l'oxygène, la température etc.).

5. 2. 1. Le pH

La majorité des actinobactéries sont des bactéries neutrophiles, ils ont une croissance maximale lorsque le pH est compris entre 7 et 8. Certaines souches ont une croissance à des valeurs de pH inférieures à 4 (MC. Kinney, 2004), c'est le cas des bactéries acidophiles comme le genre *Streptacidiphilus* (Wang et al., 2006).

5. 2. 2. L'oxygène

On peut classer les actinobactéries en deux groupes selon leur utilisation de l'oxygène (Messaoudi, 2013) :

- Les formes fermentatives anaérobies, représentées par le genre des *Actinomyces* qui sont commensales obligatoires des cavités naturelles de l'homme et des animaux, ils font partie de la flore de veillons.
- Les oxydatives aérobies, telles que les *Streptomyces* qui sont abondantes dans le sol.

5. 2. 3. La température

Généralement les actinobactéries sont mésophiles, la température optimale de croissance et comprises entre 25 à 30 °C, mais certaines espèces peuvent croître à des températures comprises entre 55 et 65 °C (Rangaswami et al., 2004).

6. Cycle de vie

Comme les eucaryotes multicellulaires, les actinobactéries possèdent un cycle de vie complexe qui est le résultat de trois processus physiologiques majeurs : la croissance végétative, la différenciation cellulaire puis la mort (Tighidet, 2010 ; Danilenko et al., 2005).

Le modèle de croissance des actinobactéries implique généralement un cycle de vie complexe. La plupart des actinobactéries forment des réseaux d'hyphes septaux et ramifiés à la fois sur la surface et sur le substrat, formant des tapis d'hyphes denses (mycélium végétatif ou de substrat). Chez de nombreuses actinobactéries, le mycélium végétatif se développe vers le haut, formant un mycélium aérien qui donne à la colonie un aspect écailleux. En général, le mycélium aérien forme des chaînes de spores par septa. Lorsqu'ils arrivent à maturité, ils sont libérés dans l'environnement (exospores). Si la spore est à l'intérieur d'un sporange, on peut l'appeler sporangiospore. Ces spores peuvent avoir des formes très différentes (Prescott et al., 2018).

A l'extrémité de mycélium aérien se forme des spores asexuées à paroi fine appelées conidies ou conidiospores. Ces spores naissent par séptation du mycélium primaire habituellement en réponse à un stress de l'environnement (manque de nutriments). Si les spores sont localisées dans des sporanges, on les appelle des sporangiospores, généralement ces spores ne sont pas résistantes à la chaleur, mais résistent bien à la dessiccation et ont de ce fait une importante valeur adaptative, les actinobactéries sont immobiles, hormis pour les spores de certains genres (*Actinoplanes* etc.) (Prescott et al., 2010).

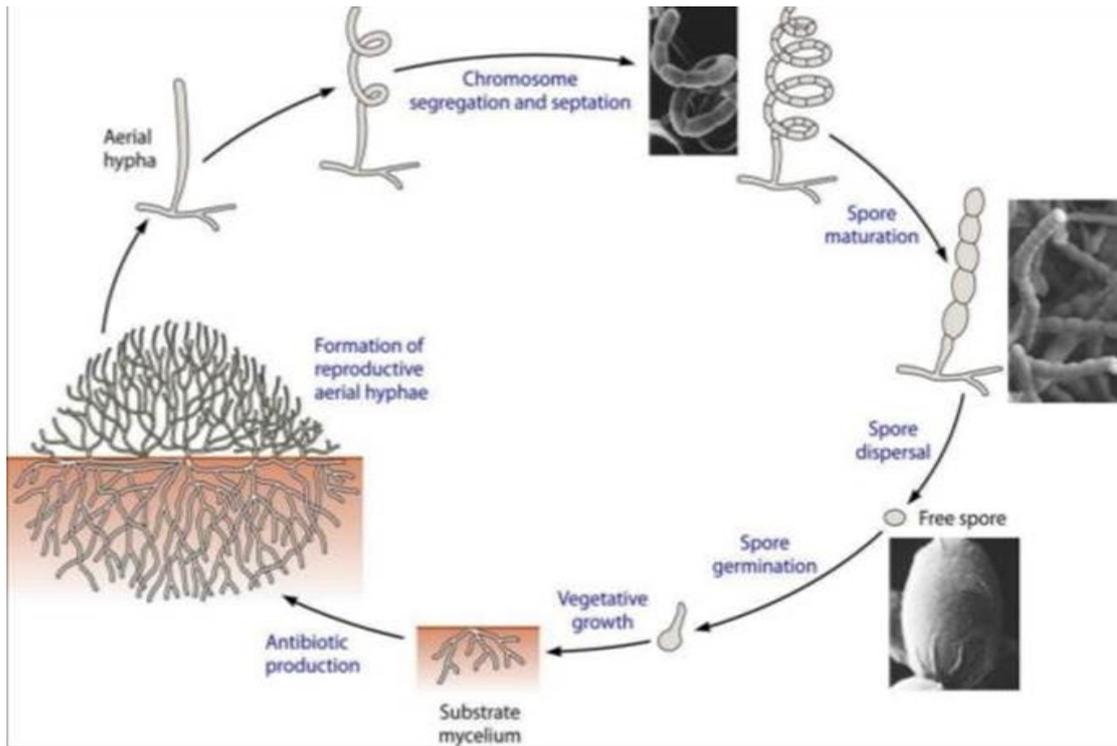


Figure 4 : Cycle de développement de genre *Streptomyces* sur milieu solide (Ait Barka et al., 2016).

1. Les actinobactéries halophiles

1. 1. Définition de l'halophile et l'halotolérance

La présence des actinobactéries dans des environnements salins et leur résistance à une salinité élevée ont été signalées pour la première fois par Gochnauer en 1975, il y a plus de 50 ans (Tresner et al., 1968 ; Gottlieb, 1973 ; Hamedi et Mohammadipanah, 2013).

Les microorganismes halophiles présentent une grande diversité phylogénétique. On les trouve dans trois domaines du vivant : les archées, les bactéries et les eucaryotes (Oren, 2002).

Les bactéries halophiles se différencient des bactéries halotolérantes. En fait, le terme « halophile » fait référence aux micro-organismes qui nécessitent la présence de sel (NaCl) dans le milieu pour se développer. D'autre part, le terme "tolérant au sel" signifie que les micro-organismes tolèrent différentes concentrations de sel pendant la croissance. Les bactéries qui nécessitent moins de 1 % de sel pour une croissance optimale ne sont pas considérées comme des halophiles (Boudjelal, 2012).

Le plus grand genre halophile et halotolérant des actinobactéries c'est *Nocardiopsis* (31 espèces signalées, dont 16 sont halophiles). Les espèces les plus résistantes sont *Actinopolyspora algeriensis*, une nouvelle actinobactérie halophile isolée des sols sahariens de la région de Bamendil (province de Ouargla, sud algérien) qui peut croître à une concentration de 32% de NaCl (p/v) et *Actinopolyspora mzabensis*, une souche isolée des sols sahariens de la région du M'Zab (Ghardaïa) dont la croissance est optimale entre 10 à 28% de NaCl (p/v). Tandis qu'*Actinopolyspora halophila*, *Actinopolyspora egyptensis* (isolée du sol d'un lac salin égyptien de la région Qaroun), ont montré une exigence en NaCl de 15 à 20 % (p/v) pour une croissance optimale (Hamedi et al., 2015). Le tableau suivant synthétise les différentes classes des microorganismes halophiles et halotolérants.

Tableau 3 : Classification des microorganismes en fonction de leur comportement au NaCl (Kushner, 1978).

Groupe	Concentration de NaCl (M)	Exemples
Nom halophile	< 0,2 (< 1,16%)	La plupart des eubactéries Les actinobactéries marines
Faiblement halophile	0,2 à 0,5 (1,16-2,9%)	<i>Nocardiopsis</i> ; <i>Saccharomonospora marina</i> <i>Nocardiopsis kunsanensis</i>
Modérément halophile	0,5 à 2,5 (2,9-14,5)	<i>Actinopolyspora alba</i> ; <i>Actinopolyspora erythraea</i>
Halophile extrême (Limité)	1,5 à 4,0 (8,7-23,2%)	<i>Actinopolyspora halophila</i> ; <i>Saccharomonospora halophila</i>
Halophile extrême	2,5 à 5,2 (14,5-30%)	<i>Halobacterium salinarium</i> ; <i>Halococcus morrhuae</i> .
Halotolérant	0 à 2,5 (0-14,5%)	<i>Nocardiopsis halotolerans</i> , <i>N. Nikkonnesis</i> .

1. 2. Caractéristiques des actinobactéries halophiles

Les actinobactéries font partie des micro-organismes qui ne sont pas facilement affectés par les facteurs environnementaux. En plus, ils se caractérisent par leur capacité à vivre et à s'adapter à des environnements extrêmes. D'après Zvyagintsev et al., (2007), dans les sols salin il y a une prédominance de *Streptomyces* halophiles, alcalophiles et halophiles parmi le groupe des actinobactéries. Ils poussent bien à des valeurs de pH de 8 à 9 avec des concentrations modérées de NaCl de 5 à 15%.

Parmi les actinobactéries halophiles, on distingue les espèces suivantes : *Nocardiopsis halophila*, *Nocardiopsis halotolerans*, *Nocardiopsis Kunsanensis*, *Nocardiopsis tropica*, *Nocardiopsis trehalosi*, *Nocardiopsis dassonvillei*, *Streptomonospora salina*, *Prauserella halophila*, *Prauserella alba* et *Actinopolyspora halophila* sont les mieux étudiées. Ils peuvent se développer dans des milieux contenant de 10 à 20%, voire 15 à 25% ou plus de NaCl (Zvyagintsev et al., 2007).

1. 3. Taxonomie

La diversité phylogénique des actinobactéries halophiles des environnements hyper salés a été étudiée par Hozzein, (2015) (tableau 5). Cette étude a révélé que les actinobactéries halophiles sont représentés par les familles suivantes : Nocardiaceae, Pseudonocardiaceae, Actinopolysporaceae (Guan et al., 2007 ; Ventosa et al., 2008), Glycomycoceae (Guan et al., 2009), et Streptomycetaceae (Deepika et Kannabiran, 2009). Les genres les plus courants sont *Actinopolyspora*, *Nocardiopsis* et *Streptomonospora* (Guan et al., 2007). *Haloactinospora*, *Haloglycomyces*, *Prauserella*, *Saccharomonospora*, *Saccharopolyspora*, *Streptomyces*, *Thermobifida*, *Amycolatopsis*, etc. méritent également d'être mentionnés.

Tableau 5 : Diversité taxonomique des actinobactéries halophiles (Hozzein, 2015).

Sous-ordre	Famille	Genre	Espèce
Actinopolysporineae	Actinopolysporaceae	<i>Actinopolyspora</i>	<i>A. halophila</i> ,
			<i>A. mortivallis</i> ,
			<i>A. xinjiangensis</i> ,
			<i>A. alba</i> and <i>A. erythraea</i> ,
			<i>A. algeriensis</i> ,
			<i>A. saharensis</i> ,
			<i>A. dayingensis</i> ,
			<i>A. righensis</i> ,
			<i>A. lacussalsi</i> and <i>A. mzabensis</i>
Corynebacterineae	Corynebacteriaceae	<i>Corynebacterium</i>	<i>C. halotolerans</i>
Glycomycineae	Glycomycetaceae	<i>Glycomyces</i>	<i>Glycomyces halotolerans</i>
Jiangellineae	Jiangellaceae	<i>Haloactinopolyspora</i>	<i>H. alba</i>
		<i>Jiangella</i>	<i>H. alkaliphila</i>
Micrococcineae	Bogoriellaceae	<i>Georgenia</i>	<i>Georgenia halophile</i>
	Cellulomonadaceae	<i>Cellulomonas</i>	<i>C. phragmiteti</i>
			<i>C. pakistanensis</i>
	Intrasporangiaceae	<i>Serinicoccus</i>	<i>S. marinus</i>
			<i>S. chungangensis</i>
			<i>S. profundi</i>
	Microbacteriaceae	<i>Microbacterium</i>	<i>M. halophilum</i>
			<i>M. halotolerans</i>
<i>M. sediminis</i>			

Tableau 5 : Diversité taxonomique des actinobactéries halophiles (Hozzein, 2015). (suite)

Sous-ordre	Famille	Genre	Espèce		
		<i>Salinibacterium</i>	<i>S. amurskyense</i>		
			<i>S. xinjiangense</i>		
	Micrococcaceae	<i>Arthrobacter</i>		<i>Arthrobacter halodurans</i>	
			<i>Kocuria</i>		<i>Kocuria halotolerans</i>
					<i>Kocuria marina</i>
		<i>Nesterenkonia</i>		<i>Nesterenkonia halobia</i>	
				<i>N. aethiopica</i>	
				<i>N. alba</i>	
				<i>N. flava</i>	
				<i>N. halophile</i>	
				<i>N. halotolerans, N. xinjiangensis</i>	
				<i>N. jeotgali</i>	
				<i>N. lacusekhoensis</i>	
			<i>N. lutea, N. sandarakina</i>		
		<i>N. suensis</i>			
Promicromonosporaceae	<i>Isoptericola</i>	<i>I. halotolerans</i>			
Ruaniaceae	<i>Ruania</i>	<i>R. albidiflava</i>			
	<i>Haloactinobacterium</i>	<i>H. album</i>			
Micromonosporineae	Micromonosporaceae	<i>Micromonospora</i>	<i>M. halophytica</i>		
			<i>M. halotolerans</i>		
Propionibacterineae	Nocardioidaceae	<i>Aeromicrobium</i>	<i>A. halocynthiae</i>		
			<i>Nocardioides</i>	<i>N. halotolerans</i>	
		<i>N. tritolerans</i>			
		<i>N. daedukensis</i>			

2. Mécanisme d'halotolérance

Les bactéries et les actinobactéries halophiles et halotolérantes utilisent divers mécanismes pour résister à la pression osmotique exercée par la très forte salinité de leur environnement (Oren, 2002). Il s'agit notamment de deux stratégies principales ; la première stratégie basée sur l'accumulation de KCl (salt in) et la deuxième stratégie des solutés compatibles (Gontia-Mishra et al., 2017).

2. 1. Adaptation à la salinité par accumulation de KCl (Salt in)

Le fait que les membranes biologiques sont perméables, donc les micro-organismes halophiles ou halotolérants doivent maintenir leur cytoplasme au moins isoosmotique avec leur environnement ; généralement cela nécessite l'expulsion des ions de sodium du cytoplasme autant que possible. Ce mécanisme qui est basé principalement sur un système antiporteurs Na^+ / H^+ (Oren, 2002).

Ce système consiste à un remplacement partiel du sodium (Na^+) cellulaire par du potassium (K^+). Le courant cationique doit être compensé par un nombre égal d'anions. Le mouvement des anions tels que les ions chlorure est lié à l'énergie du potentiel de membrane qui pénètre par un symport $\text{Na}^+ / \text{Cl}^-$ (Saker, 2015).

Les organismes qui accumulent de grandes quantités de sel (principalement du KCl) dans le cytoplasme subissent un nouveau stress cellulaire (le stress salin). Cependant, les organismes halophiles semblent ignorer cette stress car leurs protéines membranaires ne sont pas seulement solubles et fonctionnelles (stables, actives et flexibles) à de telles salinités, mais en plus, elles se dénaturent aussi une fois la concentration en KCl réduite (Saker, 2015).

Grâce à leurs propriétés d'hydrolyser deux ATP pour trois molécules de KCl accumulées, ce système est plus économique en énergie que la stratégie du soluté compatible (Gontia-Mishra et al., 2017).

2. 2. Adaptation à la salinité par synthèse des solutés compatibles

Cette stratégie est basée sur l'expulsion de sodium vers l'environnement externe avec l'accumulation des solutés compatibles dans le cytoplasme des micro-organismes halophiles (Boudjelal, 2012).

Le terme soluté compatible a été utilisé pour la première fois en 1972 et a été défini comme un soluté qui, à concentration élevée, permet à une enzyme de fonctionner efficacement. Cette

définition a ensuite été étendue pour permettre à tous les processus cellulaires essentiels de fonctionner efficacement (Cimerman et al., 2018).

Les actinobactéries halophiles utilisent cette stratégie dans la régulation de la concentration de sel dans le cytoplasme d'une cellule. Ceci est réalisé en équilibrant le potentiel osmotique avec des solutés osmotiques compatibles. Des exemples de ces solutés comprennent des polyols comme le glycérol, des sucres et leurs dérivés comme le tréhalose et le saccharose, des acides aminés et leurs dérivés comme la proline et le glutamate, et des amines quaternaires comme la glycine bêtaïne (Gontia-Mishra et al., 2017).

L'accumulation des solutés compatibles protège les cellules et leur permet de se développer. Les solutés peuvent être prélevés dans l'environnement ou synthétisés dans la cellule, empêchant la perte d'eau cellulaire et la plasmolyse. En raison de la haute perméabilité à l'eau de la membrane plasmique, le déséquilibre imposé entre la pression de turgescence et le gradient de pression osmotique à travers la paroi cellulaire bactérienne est transitoire (Purohit et al., 2014).

En effet, la biosynthèse de ces solutés compatible est énergétiquement plus coûteuse que la stratégie « salt-in » (Oren, 1999) par conséquent, ces micro-organismes ont tendance à accumuler des solutés, y compris des sels, s'ils sont disponibles dans leur environnement (Kempf et Bremer, 1998).

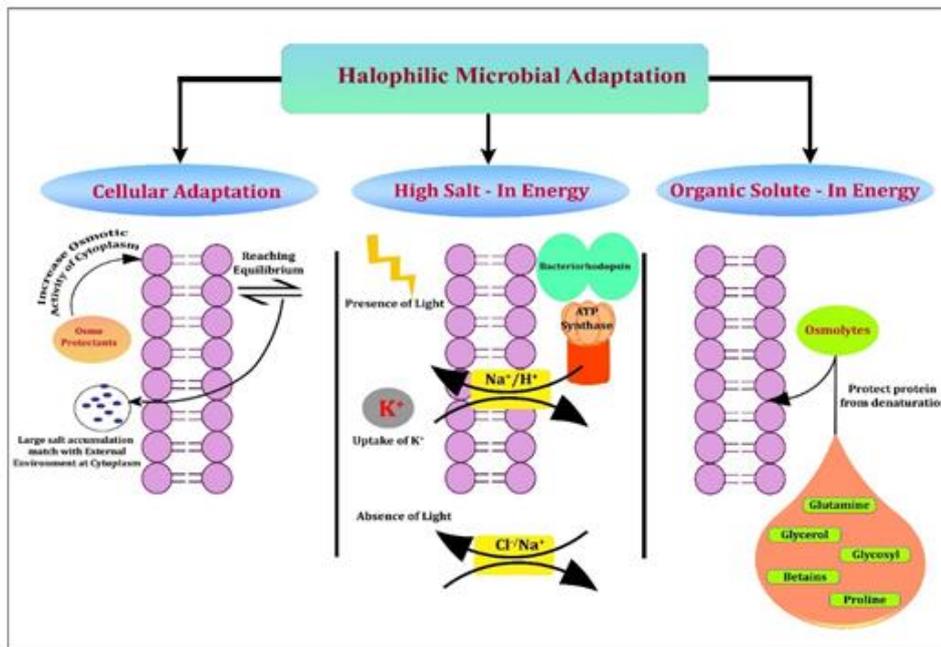


Figure 5 : Les stratégies d'adaptation des bactéries halophiles en général et les actinobactéries halotolérantes en particulier (Santhaseelan et al., 2022).

3. Importance des actinobactéries halophiles

Les actinobactéries sont les procaryotes à plus forte valeur économique et biotechnologique. D'autre part, il a été démontré que les micro-organismes halophiles et halotolérants ont un grand potentiel de diversité métabolique. Ces deux faits font des actinobactéries halophiles et halotolérants une source précieuse utilisée à des fins biotechnologiques (Hamedi et Mohammadipanah, 2013). Elles sont actuellement utilisées dans divers domaines : médecine, pharmacie, industrie alimentaire, environnement et agriculture (Ait Barka et al., 2016).

2. 1. Dans le domaine médical

Les actinobactéries halophiles jouent un rôle principale dans le domaine médical ; car elles sont la source d'environ la moitié des substances bioactives, qui sont des métabolites secondaires, notamment des antibiotiques, des médicaments anticancéreux, des immunosuppresseurs et des enzymes (Lam, 2006) et aussi des substance antitumorales, anti-inflammatoires, antioxydants, antipaludiques et anticancéreux comme le salinosporamide A et la lodopyridone (Arasu et al., 2016).

Les enzymes produits par les actinobactéries servent comme catalyseur pour divers processus de biosynthèse, y compris la bioremédiation. A côté des enzymes, les halophiles peuvent également fournir des chromoprotéines très sensibles qui agissent comme une sonde neurologique bio-informatique et sensible à la lumière. Ces chromoprotéines ont été utilisées dans le traitement de la cécité (Busskamp et al., 2010).

L'ectoïne et l'hydroxyectoïne obtenues à partir des actinobactéries halophiles sont utilisées commercialement comme agents protecteurs et stabilisants pour les cellules de mammifères. L'ectoïne issue de la fermentation de *Halomonas boliviensis* réduit les dommages de l'ADN causés par la lumière visible et les UV (Arasu et al., 2016).

De plus, les neurotoxines sont également des métabolites d'actinobactéries à potentiel biotechnologique, par exemple comme anticancéreux, analgésiques et aussi utilisés en anesthésiologie (Hamedi et Mohammadipanah, 2013).

Tableau 6 : Quelques substances thérapeutiques isolées d'actinobactéries halophiles (Arasu et al., 2016).

Substance	Source	Activité biologique
1-Hydroxy-1-norresistomycine	<i>Streptomyces chinaenensis</i>	Anticancéreux antitumoral
3,6-Disubstituted indoles	<i>Streptomyces</i> sp.	
Chinikomycines	<i>Streptomyces</i> sp.	
Caprolactones	<i>Streptomyces</i> sp.	
IB-00208	<i>Actinomadura</i> sp.	
Lodopyridone	<i>Saccharomonospora</i> sp.	
Marinomycines A-D	<i>Marinispora</i>	
Mechercharmycines	<i>Thermoactinomyces</i> sp.	
Salinosporamide A	<i>Salinispora tropica</i>	
ZHD-0501	<i>Actinomadura</i> sp.	
1,8-Dihydroxy-2-ethyl-3-methylanthraquinone)	<i>Streptomyces</i> sp.	
Arenicolides	<i>Salinispora arenicola</i>	
Acide aureolique	<i>Streptomyces</i> sp.	
Aureoverticillactame	<i>Streptomyces aureoverticillatus</i>	
Butenolides	<i>Streptoverticillium luteoverticillatum</i>	
Chalcomycine	<i>Streptomyces</i> sp.	
Daryamides	<i>Streptomyces</i> sp.	
Elaiomycines B et C	<i>Streptomyces</i> sp.	
Glyciapyrroles	<i>Streptomyces</i> sp.	
Mitomycine C	<i>Streptomyces lavendulae</i>	
Piericidines	<i>Streptomyces</i> sp.	
Staurosporinone	<i>Streptomyces</i> sp.	
Cyclomarines	<i>Streptomyces</i> sp.	anti- inflammatoire
	<i>Salinispora</i> <i>Arenicola</i>	
Salinamides A et B	<i>Streptomyces</i> sp.	Antioxydant
Dermacozines A-G	<i>Dermacoccus</i>	
Actinosporines C-D	<i>Actinokineospora</i> sp.	Antipaludéen
Trioxacarcin A, B et C	<i>Streptomyces ochraceus</i>	
		<i>Streptomyces bottropensis</i>

2. 2. Dans le domaine agronomique

Dans le domaine agronomique ; les actinobactéries jouent un rôle important comme décomposeurs dans les systèmes terrestre. Ils contribuent grandement au recyclage des nutriments et la transformation des matières organiques complexes difficiles à dégrader pour d'autres microorganismes (Zaitlin et Watson, 2006). Ils ont des activités favorisant la croissance des plantes

par la libération de substances telles que l'acide indole acétique et les sidérophores (Koul et al., 2022).

En effet, la fertilité du sol doit beaucoup aux actinobactéries, en particulier les *Streptomyces* spp, qui jouent un rôle vital dans l'amélioration des éléments nutritifs. Ces espèces bactériennes non seulement synthétisent les sidérophores et solubilisent le phosphate et produisent également une gamme d'enzymes, telles que l'amylase, la chitinase, la cellulase, l'invertase, la lipase, la kératinase, la peroxydase, la pectinase, la protéase, la phytase et la xylanase. Ces enzymes sont responsables de la décomposition des nutriments complexes en formes minérales simples (Vurukonda et al., 2018).

De plus, les actinobactéries du genre *Frankia* vivant en symbiose avec les racines de nombreux arbres comme les aulnes ; ces arbres forment des nodules au niveau des racines ; où l'azote est fixé grâce à cette bactérie (Cotin-Galvan, 2014).

Le contrôle biologique microbien peut être réalisé à l'aide de streptomycètes, qui ont le potentiel d'inhiber et d'éliminer les phytopathogènes bactériens et fongiques. Ces organismes agissent contre les agents pathogènes avant qu'ils ne puissent infecter leur hôte, ce qui en fait une solution prometteuse pour la lutte biologique (Vurukonda et al., 2018).

L'augmentation de la salinité des sols est une préoccupation mondiale (Jha et al., 2012). Car elle affecte la production agricole, que ce soit morphologiquement ou physiologiquement et aussi les processus biochimiques (Dutta et Bandopadhyay, 2022). Pour résoudre ce problème, l'utilisation des bactéries halotolérantes ou halophiles et les PGPR sont les principales stratégies par lesquelles la culture en sols salins peut être améliorée (Gontia-Mishra et al., 2017).

En plus de leur rôle dans le contrôle biologique des phytopathogènes ces bactéries halotolérantes sont utilisées pour améliorer la croissance des plantes par la synthèse des hormones de croissance comme la cytokine et aussi la production des biostimulants et la fabrication des biofertilisants (Dutta et Bandopadhyay, 2022).

1. Historique

Les antibiotiques sont l'une des modalités thérapeutiques les plus importantes qui ont révolutionné la médecine humaine. La découverte des antibiotiques représente la plus grande avancée thérapeutique de la fin du XXe siècle (Muller, 2017). Le premier était la pénicilline, découverte par Alexander Fleming en 1928 (Veysiére, 2019).

En 1897, le médecin français Ernest Duchene, dans un article intitulé "Contribution à l'étude de la compétition vitale entre les micro-organismes et l'antagonisme des champignons et des bactéries", a rapporté que les champignons (*Penicillium glaucum*) avaient un effet neutralisant (Sadikalay, 2018).

La découverte du premier antibiotique a été publiée grâce aux travaux d'Alexander Fleming. En 1928, il remarque que des colonies de *Penicillium notatum* inhibent la croissance des staphylocoques. Il a donc isolé une substance antibactérienne produite par le champignon et l'a appelée "pénicilline". Bien qu'il ait découvert les propriétés antibiotiques de la substance, il n'a pas été en mesure de la purifier. En 1939, Ernest Chain (biochimiste) et Howard Flory (pharmacien) obtiennent avec succès de la pénicilline pure. En 1945, Ils ont reçu le prix Nobel de physiologie et médecine pour leur découverte de la pénicilline et de ses propriétés curatives dans diverses infections (Sadikalay, 2018).

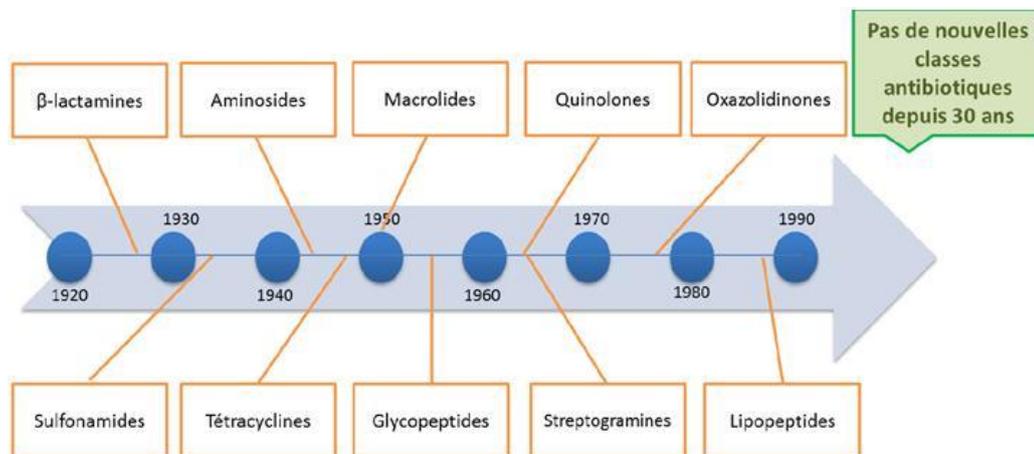


Figure 6: Chronologie de la découverte des principales classes d'antibiotiques (Muller, 2017).

2. Définition

Les antibiotiques (du grec *anti*, signifiant « anti » et *bios*, signifiant « vie ») sont des composés chimiques produits par des micro-organismes (bactéries, champignons) ou synthétiques (molécules équivalentes à des dérivés d'antibiotiques naturels). Ils ont pour effet d'inhiber la croissance des bactéries (effet bactériostatique) ou de les détruire de manière ciblée (effet bactéricide) (Sadikalay, 2018).

Les actinomycètes sont des producteurs bien connus de métabolites bioactifs, avec plus de 10000 agents antimicrobiens à usage clinique (Demain, 2009).

3. Classification des antibiotiques

Les antibiotiques peuvent être classés selon plusieurs critères : origine, composition chimique, leur mode d'action et spectre d'action. Parmi toutes ces classifications possibles, la classification la plus courante est celle par famille (Yala et al., 2001).

3. 1. Classification selon leur origine

Les antibiotiques peuvent être produit de synthèse (issus du génie chimique), mais la plupart sont produits de façon naturelle par des microorganismes (par des champignons, des bacilles ou *Streptomyces*) (Opatowski, 2020).

3. 2. Classification selon leurs compositions chimiques

Très variable, elle repose souvent sur une structure de base (ex : cycle β -lactame) (Yala et al., 2001).

3. 3. Classification selon leur spectre d'action

Le spectre d'activité d'un antibiotique est la liste des espèces sur lesquelles il est actif (Guindo, 2007).

Tableau 7 : Classification d'après le spectre d'action des antibiotiques (Boudjelal, 2012).

spectre d'action	Les antibiotiques
spectre très large	Céphalosporines Tétracyclines Chloramphénicol
spectre large	rifampicine Streptomycine Fosfomycine
spectre moyen	Pénicilline Erythromycine Lincomycine Novobiocine
spectre étroit (sur les bactéries) spectre étroit (sur les champignons)	Vancomycine, polymyxines cycloheximide, amphotéricine B et nystatine

3.4. Classification selon leur mode d'action

Selon Sadikalay, (2018) les principales cibles des antibiotiques sont :

- L'inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne, exemples : β -lactamines, glycopeptides, fosfomycine.
- L'inhibition de la synthèse protéique bactérienne, exemples : tétracyclines, macrolides, aminosides, phénicolés, acide fusidique, oxazolidinone.
- L'inhibition de la synthèse des acides nucléiques, exemples : quinolones, fluoroquinolones, rifampicine.
- L'inhibition de la synthèse de la membrane cytoplasmique, exemples : colimycine, daptomycine.

3.5. Classification par familles

On distingue cinq classes principales d'antibiotiques pour certaines divisées en sous classes :

3.5.1. β -lactamines

Ils Constituent la famille d'antibiotiques la plus importante, tant par le nombre et la diversité des molécules utilisables que par leurs indications thérapeutiques (Livermore, 1995). Au sein de cette famille on retrouve les sous-familles elle-même subdivisée en sous-groupes, cette famille se caractérise par la présence d'un cycle de β -lactame associée à des cycles et des chaînes latérales variables (Gadou, 2019).

Ils sont divisés en trois groupes :

- Groupe I : il comporte le cycle β lactame et un cycle thiazoline (ex : spectre étroits peni M et peni V),
- Groupe II : il comporte un cycle lactame et un cycle dihydrothiazine (ex : spectres larges peni A),
- Groupe III : il comporte un noyau limité au cycle β lactame (ex : céphalosporines, etc.).

En plus de ces trois groupes, il existe des inhibiteurs de β lactamases tels que l'Augmentin composé d'amoxicilline et d'acide clavulanique et qui agit sur les bactéries productrices de pénicillinase (Yala et al., 2001).

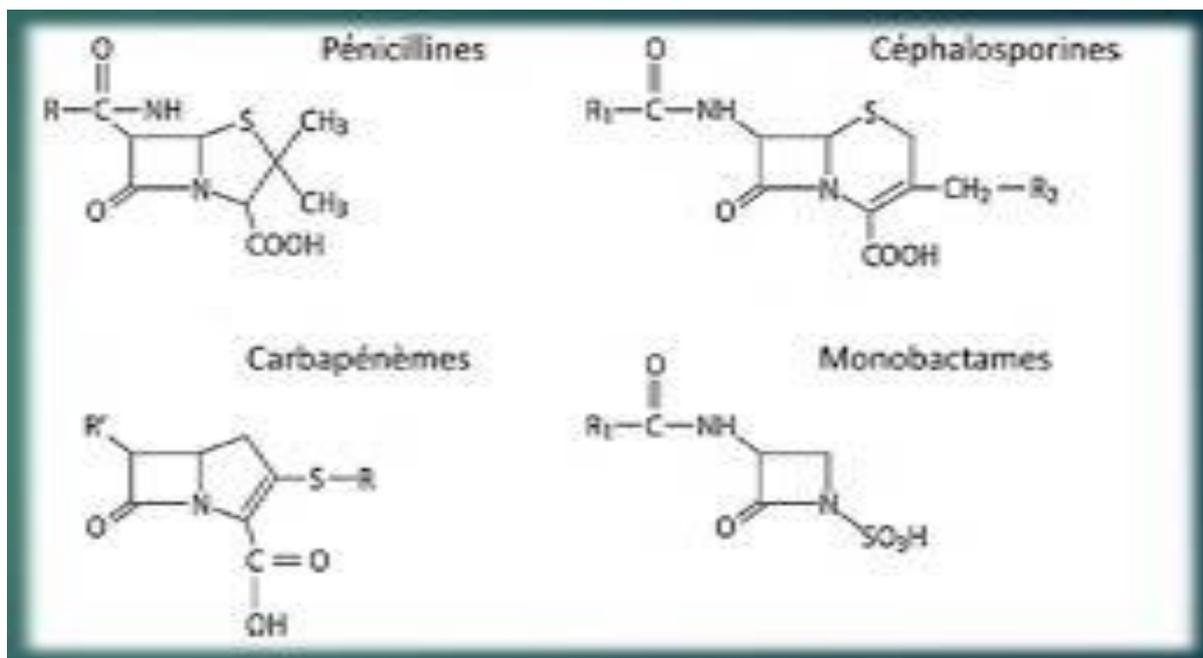


Figure 7 : Structure des différentes classes d'antibiotiques à noyau β -lactame (Kitouni, 2007).

3.5.2. Les aminosides

Ce sont des petites molécules, polarisées, très hydrosolubles et peu lipophiles. Ils peuvent être divisés en deux groupes : naturels et semi-synthétiques.

Tableau 8 : Classification des aminosides (Gallet, 2019).

Origine naturelle (bactéries)		Origine semi-synthétique
<i>Streptomyces</i> (mycine)	<i>Actinomyces</i> (micine)	
Streptomycine	Gentamicine	Amikacine
Tobramycine	(Sisomycine)	Netilmicine
Néomycine		Isepamicine
Kanamycine		

3.5.3. Les macrolides

Les macrolides sont constitués d'un noyau lactone à 14, 15 ou 16 atomes de carbone.

Tableau 9 : Les principaux macrolides (Bégué et Astruc, 1999).

Les noyaux lactone	Les antibiotiques
C14	Erythromycine Oléandomycine Roxithromycine Clarithromycine
C15	Azithromycine
C16	Josamycine

3.5.4. Les quinolones et fluoroquinolones

Les quinolones sont l'une des classes d'antibiotiques les plus importantes découvertes ces

dernières années et l'une des classes d'antibiotiques les plus utilisées en médecine avec un large spectre d'activité (Hooper et Rubinstein, 2003).

Les fluoroquinolones sont des dérivées de la quinolone par modification chimique, plus précisément par ajout d'un atome de fluor, lui conférant un plus large spectre que les quinolones (Sadikalay, 2018).

Ils sont utilisés pour lutter contre les infections bactériennes. L'origine entièrement synthétique des quinolones en fait de véritables antimicrobiens de synthèse, contrairement aux antibiotiques dont l'origine remonte à des produits naturels (Millanao et al., 2021). En gros, on peut classer les quinolones en fonction de la gamme de leur spectre antibactérien et de la nature fluorée ou non fluorée de leur squelette (Ball, 2000) :

- Les quinolones de première génération : l'acide nalidixique et l'acide oxolinique,
- Les quinolones de deuxième génération qui sont des fluoroquinolones comme la ciprofloxacine, la norfloxacine, l'ofloxacine et la fluméquin,
- Les fluoroquinolones de troisième génération qui comprennent la gatifloxacine, la grepafloxacine, la levofloxacine, la moxifloxacine ou la sparfloxacine, la danofloxacine, l'enrofloxacine, la difloxacine, l'orbifloxacine, l'ibafloxacine ou la marbofloxacine,
- Les fluoroquinolones de quatrième génération : la gémifloxacine et la trovafloxacine.

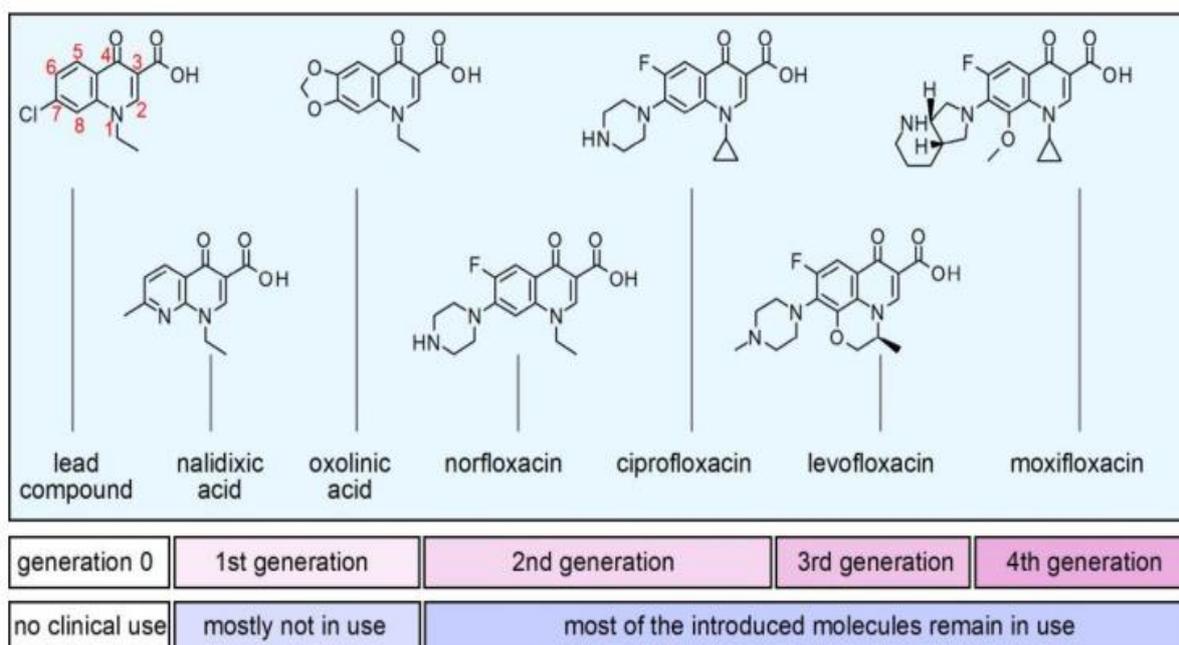


Figure 8 : Principales classes et structure des quinolones (Millanao et al., 2021).

3.5.5. Les tétracyclines

Les molécules de tétracycline consistent en un noyau tétra cyclique fusionné linéaire auquel divers groupes fonctionnels sont attachés (Chopra et Roberts, 2001). Ils sont bactériostatiques et pénètrent bien dans les cellules. Ces molécules présentent une grande homogénéité. On distingue les cyclines naturelles et les cyclines semi-synthétiques (tableau 10) (Yala et al., 2001) :

Tableau 10 : Tétracycline naturelles et semi-synthétiques (Yala et al., 2001)

Cyclines naturelles	Cyclines semi-synthétiques
Chlortétracycline (Auréomycine) Tétracycline base (Tetracyne)	Oxytétracycline (Terramycine), Doxycycline (Vibramycine), Minocycline (Mynocine).

En plus de ces cinq classes, les glycopeptides ou lipoglycopeptides (vancomycine, teicoplanine, dalbavancine), les fosfomycines, les lipopeptides (daptomycine), les polymyxines, le phénicol, l'acide fusidique, les oxazolidinones, les quinolones, la mupirocine, les sulfamides, la triméthrine, les nitrates, les médicaments sont également trouvés contre la tuberculose (Veysièrre, 2019).

4. Le mode d'action des antibiotiques

Les antibiotiques agissent de manière spécifique sur les bactéries, en bloquant une ou des étapes essentielles de leur développement. Chaque antibiotique possède un mode d'action permettant d'agir sur une cible particulière de la cellule. Il peut ainsi agir sur un niveau précis de la cellule bactérienne par inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne, de la membrane cytoplasmique, de la synthèse protéiques et inhibition de la synthèse d'acide nucléique (Veysièrre, 2019).

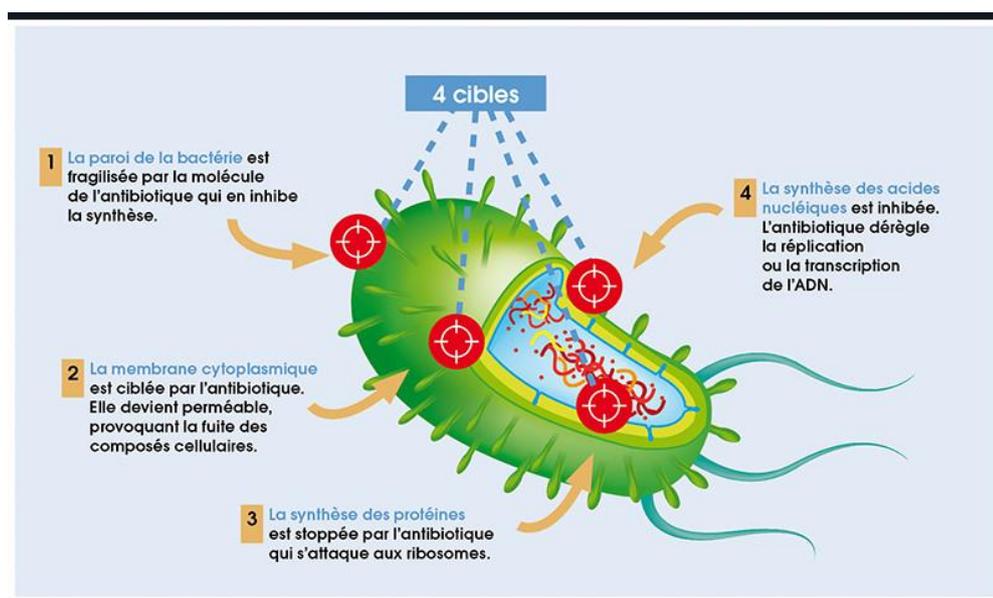


Figure 9 : Mécanismes d'action des antibiotiques (Marin, 2018).

4.1. Antibiotiques agissant sur la paroi

La principale cible des antibiotiques au niveau de la paroi bactérienne est le peptidoglycane (Green, 2003). Il est constamment réarrangé à cause d'un équilibre dynamique fragile entre l'activité de synthèse par le PLP (une protéine qui lie la pénicilline) et l'hydrolyse par l'autolysine (Martin, 2019).

Les β -lactamines (pénicillines, céphalosporines) sont capables de se lier aux PLP par liaison covalente en raison de la similitude structurelle avec la conformation étendue du dipeptide terminal d-Ala² du fragment peptidique du peptidoglycane et d'inhiber leur activité. L'équilibre entre lyse et synthèse du peptidoglycane est alors rompu, les bactéries deviennent ainsi incapables de résister à la pression osmotique exercée sur leur membrane plasmique et meurent par lyse osmotique (Martin, 2019 ; Rohrer et Berger, 2003).

4.2. Antibiotiques actifs sur la membrane cytoplasmiques

Les membranes cellulaires sont composées de bicouches lipidiques recouvertes des protéines. Ces dernières constituent une barrière qui isole les microorganismes de l'environnement extérieur tout en permettant l'échange par transport passif ou actif. Elles constituent également le siège de la respiration et de la phosphorylation oxydative. De plus, les ribosomes sont situés à la partie interne de cette membrane (Allain, 2023).

Du fait de sa grande importance, la membrane est très ciblée. Les antibiotiques peuvent agir sur cette membrane de deux manières : en perturbant sa structure, ou en formant un canal dans la membrane, entraînant une fuite de composés cellulaires. Ce processus se retrouve dans l'action des polymyxines, par exemple (Opatowski, 2020). La polymyxine B et E : lysent les membranes cellulaires bactériennes. Ceux-ci ressemblent à des tensioactifs lipophiles qui affectent la partie lipopolysaccharide des bactéries Gram-négatives pour perturber les membranes (Uddin, 2021).

La daptomycine : progressivement intégrée dans la membrane, entraîne la fuite de potassium qui entraîne une dépolarisation rapide avec un dysfonctionnement cellulaire conduisant à la mort cellulaire (Veyssiere, 2019).

4.3. Antibiotiques actifs sur la synthèse des protéines

Les antibiotiques agissant sur la synthèse des protéines sont spécifiquement plus actifs sur les ribosomes, qui sont un complexe de protéines et d'ARN (Veyssiere, 2019).

Tableau 11 : Quelques antibiotiques qui inhibe la production des protéines (Veyssiere, 2019).

Les antibiotiques	Leur effet sur la synthèse des protéines
Les aminosides	Créent une mauvaise reconnaissance du codon de l'ARN messenger (ARNm) par l'ARN de transfert (ARNt) chargé, conduisant à des erreurs de traduction.
Les macrolides	En raison de leur taille imposante ils se placent au début du tunnel de sortie du peptide en formation et bloquent ainsi la chaîne peptidique. Le ribosome se dissocie du peptide en formation.
Les cyclines et tigécycline	Inhibe la synthèse des protéines en se liant à la sous unité 16S, près du site de décodage (= site « A »). Ceci bloque l'accès au site « A » pour l'ARNt.
Le linézolide	Crée une liaison à la sous-unité l'ARNr 23S, au niveau du site de décodage (= site « A »). Cela induit un mauvais positionnement de l'ARNt au site « A » et bloque la traduction.

4.4. Antibiotiques actifs sur la synthèse des acides nucléiques

Les antibiotiques qui ciblent les acides nucléiques sont actifs que ce soit sur l'ADN dans le cas de mitomycine et l'acide nalidixique qui inhibent respectivement la réplication de l'ADN (se lie aux deux brins d'ADN) et sa synthèse (en inhibant l'incorporation de thymine) et l'actinomycine qui bloque la transcription de l'ADN en ARN messenger (Boudjelal, 2012). Les quinolones inhibent la réplication de l'ADN par inhibition de l'ADN-gyrase ou topoisoméras II (sous-unité A), ou ciblent l'ARN par le blocage de la transcription de l'ARN par inhibition de l'ARN polymérase-ADN dépendant (sous-unité B) (Phillipon, 2006). Donc en inhibant la synthèse des acides nucléiques et même en fonctionnant de différentes manières selon la famille d'antibiotiques.

5. Mécanisme de résistance aux antibiotiques

5.1. La résistance bactérienne

La résistance bactérienne est maintenue même lorsque les antibiotiques perdent leur capacité à inhiber efficacement la croissance bactérienne. En d'autres termes, les bactéries continuent à se développer en présence de concentrations thérapeutiques d'antibiotiques (Larry et Bush, 2017).

A ce stade, à mesure que la sensibilité ou la résistance microbienne diminue, le même médicament doit être utilisé à des concentrations supérieures à la normale pour être efficace, une condition qui n'est pas toujours possible in vivo. La résistance aux antimicrobiens peut résulter d'un processus de

sélection naturelle, et la nature permet à toutes les bactéries d'avoir un certain degré de faible résistance (Larry et Bush, 2017).

L'émergence de la résistance aux antimicrobiens a été observée peu de temps après l'introduction de nouveaux antibiotiques.

On distingue la résistance naturelle et la résistance acquise :

- **La résistance naturelle** ou inhérente est une propriété présente chez toutes les bactéries d'une même espèce ou d'un même genre. Il limite le champ d'action des antibiotiques (Azmoun, 2016).
- **La résistance acquise** n'affecte que quelques souches d'une même espèce mais peut se propager (El Brahmi, 2013). C'est l'acquisition d'un facteur générique qui entraîne une réduction fatale de la susceptibilité moléculaire (Aboya Zhulu, 2013).

5.2. Les mécanismes de résistance aux antibiotiques

5.2.1. L'inactivation enzymatique

L'inactivation de l'antibiotique est accomplie par la production d'une enzyme capable d'hydrolyser ou d'inactiver l'antibiotique. Exemples les β -lactamases codées par des plasmides (Saadaoui, 2008).

5.2.2. Modification de la cible

La modification de la cible entraîne un changement quantitatif ou qualitatif de la cible d'antibiotique (El Boumari, 2017). Cela conduit à une affinité réduite pour le site d'action d'antibiotique (Konare, 2018). Cette inactivation se fait par des modifications de PLP (penicilline-binding protein), des modifications de précurseurs de peptidoglycanes, de topo isomérases, d'ARN polymérases ou d'enzymes impliquées dans la synthèse des folates et des modifications de facteurs d'élongation (Nasiel et wilde, 2005).

5.2.3. Le blocage de la pénétration dans la cellule

Les bactéries Gram-négatives sont plus résistantes aux antibiotiques que les autres bactéries. La structure de la paroi cellulaire limite l'absorption de nombreuses molécules lors de leur passage à travers des ouvertures appelées porines. Certains mutants ont des porines altérées qui empêchent les antibiotiques de pénétrer dans l'espace périplasmique et inactive les antibiotiques qui l'atteignent (Gerard et al., 2011).

5. 3. Les antibiotiques produits par les actinobactéries halophiles

En termes de valeur économique et biotechnologique, les actinobactéries sont considérés comme les procaryotes les plus précieux (Hamedi et al., 2013). La majorité des antibiotiques

cliniquement pertinents sont soit des substances naturelles, soit des composés semi-synthétiques qui ont été développés à partir de produits dérivés d'actinobactérie (Baltz, 2007).

En plus on estime que (53 %) des antibiotiques connus sont produits par des actinobactéries. Parmi ceux-ci, (40%) produit par le genre *Streptomyce*, cela indique que les actinobactéries sont de puissantes sources des antibiotiques (Choulet, 2006 ; Lam, 2006).

Cependant, le mécanisme de résistance des microorganismes pathogènes réduit l'efficacité des antibiotiques existants. En conséquence, la nécessité de rechercher de nouveaux antibiotiques est primordiale (Gontia-Mishra et al., 2017 ; Jose et Jebakumar, 2013).

En effet, il existe un grand potentiel inexploité de découverte de nouveaux métabolites secondaires bioactifs d'actinobactéries trouvés dans des habitats extrêmes (Gohel et al., 2015). Les actinobactéries halophiles abritent de nouveaux composés antibactériens, soulignant le rôle des environnements biocompétitifs avec des conditions uniques (pH, température, pression, oxygène, lumière, nutriments, salinité) dans la production d'antibiotiques (Gohel et al. 2015 ; Gontia-Mishra et al., 2017 ; Subramani et Aalbersberg, 2012).

Des études ont montré que les actinobactéries halophiles des habitats salins sont des puissantes sources du composé bioactif notamment les antibiotiques, enzymes etc. (Gohel et al., 2015).

Quelques exemples des antibiotiques produits par des actinobactéries halophiles :

Le *Salinispora arenicola*, une actinobactérie qui se développe dans des conditions halophiles extrêmes, a produit un nouveau composé antibactérien appelé Arenimycine. Ce composé fait partie de la classe d'antibiotiques benzo [α] naphthacène quinone et a été classé comme un nouvel antibiotique en raison de sa structure unique. La puissante activité antibactérienne de l'arénimycine a été démontrée contre une variété d'agents pathogènes humains résistants aux médicaments (Arasu et al., 2015).

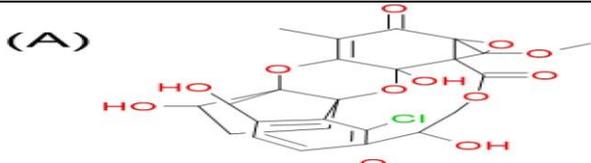
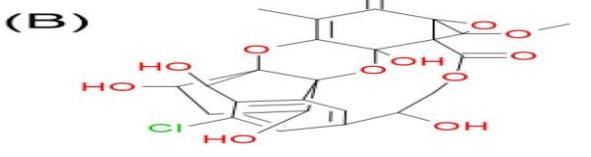
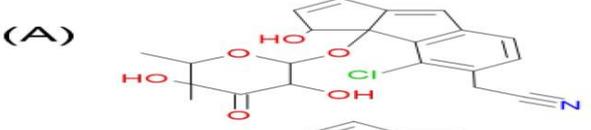
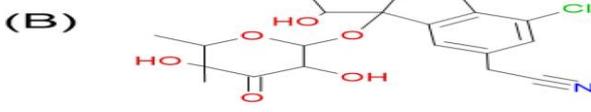
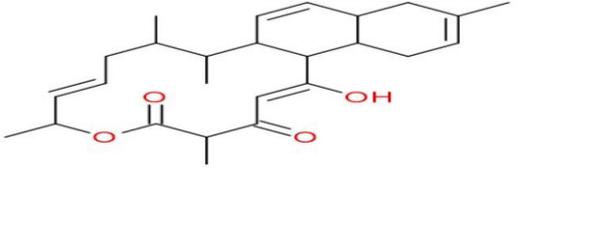
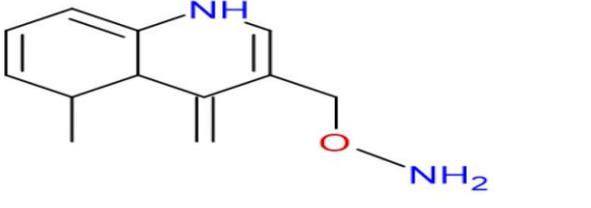
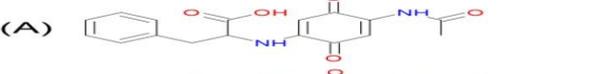
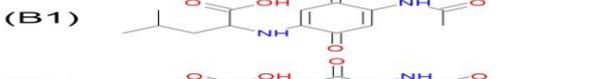
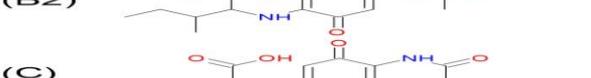
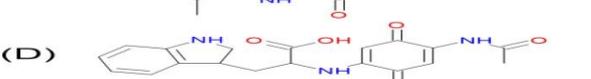
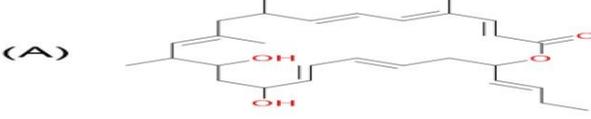
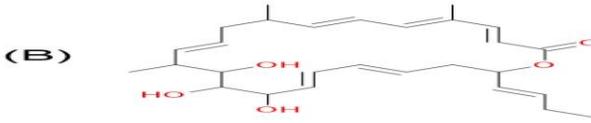
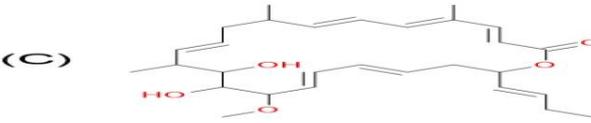
L'abyssomicine C est un autre exemple de nouveaux composés antibactériens extraits de l'actinobactérie halophile *Verrucospora* sp. Ce nouvel antibiotique polykétide polycyclique est un puissant inhibiteur de la biosynthèse de l'acide para-aminobenzoïque et, par conséquent, inhibe la biosynthèse de l'acide folique. De plus, il montre une activité puissante contre les bactéries Gram positives, incluant des bactéries multi résistantes (ex : *S. aureus* vancomycine résistant) (Mahyudin, 2008).

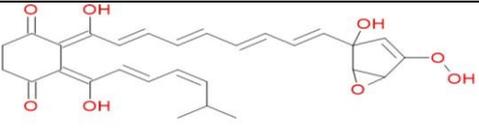
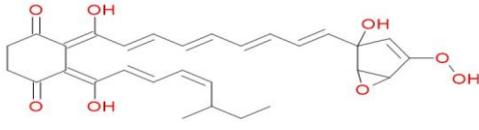
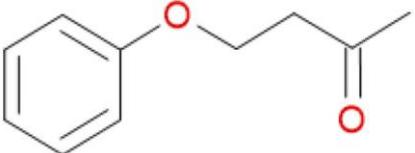
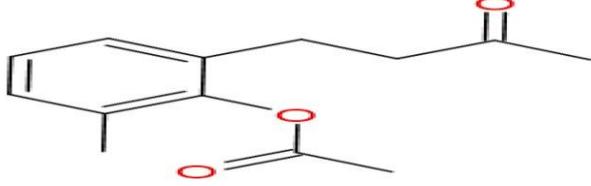
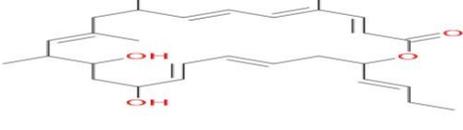
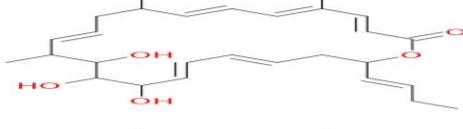
Issu du sol d'un lac salé situé dans le Sahara algérien, l'actinobactérie halophile connu sous le nom de *Nocardiosis* sp. HR-4 a été isolé. Ce micro-organisme particulier a montré une plus grande efficacité dans la lutte contre les bactéries résistantes aux médicaments en raison de sa production d'une substance naturelle nouvellement découverte connue sous le nom de 7-désoxy-8-O-

méthyltétangomycine. Cette substance s'est révélée particulièrement efficace contre le SARM (ATCC 43300) (Santhaseelan, 2022).

Tableau 12 : Composés antimicrobiens d'actinobactéries halophiles et halotolérants (Thompson et Gilmore, 2023).

Composés	Sources	Structure
Himalomycines	<i>Streptomyces</i> sp. B6921 (Sédiments, Océan Indien, îles Maurice)	
Abyssomicines B–D	<i>Verrucosipora</i> sp. AB-18-032 (Sédiment, Marin du Japon)	
Diazepinomicine	<i>Micromonospora</i> sp. DPJ12 (Isolé de <i>Didemnum proliferum</i>)	
Gutingimycine	<i>Streptomyces</i> sp.	
Lajollamycine	<i>Streptomyces nodosus</i> (NPS007994) (Sédiments marins, Californie)	

<p>Sporolides A et B</p>	<p><i>Salinispora tropica</i>, CNB-392 (Sédiments marins, Bahamas)</p>	<p>(A) </p> <p>(B) </p>
<p>Cyanosporasides A et B</p>	<p><i>Salinispora pacifica</i> CNS103</p>	<p>(A) </p> <p>(B) </p>
<p>Anthracimycine</p>	<p><i>Streptomyces</i> sp. CNH365 (Sédiments marins, Santa Barbara, Californie)</p>	
<p>Quinolone alcaloïde</p>	<p><i>Nocardiosis terrae</i> YIM 90022</p>	
<p>Abenquines A-D</p>	<p><i>Streptomyces</i> sp. DB634 (Désert d'Atacama, Chili)</p>	<p>(A) </p> <p>(B1) </p> <p>(B2) </p> <p>(C) </p> <p>(D) </p>
<p>Chaxalactines A-C</p>	<p><i>Streptomyces</i> sp. C34 (Désert d'Atacama, Chili)</p>	<p>(A) </p> <p>(B) </p> <p>(C) </p>

<p>Antibiotic A4 et A5</p>	<p><i>Saccharothrix</i> sp. SA198 (sol saharien)</p>	<p>(A) </p> <p>(B) </p>
<p>4-(4-hydroxyphenoxy)butane-2-one</p>	<p><i>Streptomyces</i> sp. TK-VL_333 (Algérie)</p>	
<p>Acide acetic -2-hydroxy- 6-(3-oxo-butyl)-phenyl ester</p>	<p><i>Streptomyces</i> sp. TK-VL_333 (Algérie)</p>	
<p>Chaxamycines A–D (1-4)</p>	<p><i>Streptomyces</i> sp. C34 (Laguna de Chaxa, Désert d'Atacama, Chili)</p>	<p>(A) </p> <p>(B) </p> <p>(C) </p>

Les actinobactéries représentent une source abondante de divers métabolites secondaires d'importance biologique et biotechnologique. Face de l'antibiorésistance accrue des bactéries au fil du temps la recherche et la découverte des nouvelles molécules est plus que nécessaire. Les actinobactéries isolées des environnements extrêmes, notamment les milieux hypersalins sont capables de produire des molécules innovantes et de servir de modèles bénéfiques pour le développement de nouveaux antibiotiques, c'est la raison pour laquelle ils suscitent de plus en plus d'intérêt.

Les actinobactéries halophiles sont caractérisées par leur capacité de développées des mécanismes d'adaptations qui leur permettent leur survie et leur prolifération dans des environnements difficiles. Ils sont également capable de générer une vaste gamme des métabolites secondaires et des substances biologiques actifs comme : l'arénimycine, l'abyssomicine C...etc. Ces molécules ont montré une grande efficacité dans la lutte contre les bactéries résistantes aux médicaments. De plus les enzymes et d'autres composés (des antioxydants, des anti-inflammatoires, des hormones de croissance...etc) sont également produites par ces bactéries et sont utilisés dans des nombreux domaines (pharmaceutique, médical, agricole et industriel).

Au terme de ce travail, nous pouvons conclure que les actinobactéries halophiles représentent une importante source naturelle d'antibiotiques et d'autres substances d'intérêt thérapeutique. Donc une plus grande attention devrait être accordée à ces bactéries en tant que source fiable de nouveaux composés antibactériens.

Aboya Moroh J.L. (2013). Résistance bactérienne et phytomolécules antimicrobiennes issues de *Morinda morindoides*. Agricultural sciences. Thèse de Doctorat. Université de Bretagne occidentale - Brest ; Université Félix Houphouët- Boigny. France. 214pp.

Ait Barka E. A., Vatsa P., Sanchez L., Gaveau-Vaillant N., Jacquard C., Klenk H-P., Clément C., Ouhdouch Y., Van Wezel G. P. (2016). Taxonomy, physiology, and natural products of Actinobacteria. *Microbiology and Molecular Biology Review*. 80: 1 – 43

Allain P., (2023). Pharmacorama [en ligne]. <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-paroi-membrane-micro-organismes/antibiotiques-agissant-membrane-plasmique-colistine/>

Arasu, M. V., Esmail, G. A., and Al-Dhabi, N. A. (2016). Hypersaline actinomycetes and their biological applications. In *Actinobacteria-Basics and Biotechnological Applications* (p. 229). IntechOpen.

Azman AS, Othman I, Velu SS, Chan KG, Lee LH. Mangrove rare actinobacteria: taxonomy, natural compound, and discovery of bioactivity. *Front Microbiol*. 2015 Aug 20 ; 6 : 856.

Azmoun S. (2016). Epidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques au CHU de Marrakech. Thèse de doctorat en Médecine. Université Cadi Ayyad de Marrakech. 117pp.

Badji, B., Zitouni, A., Mathieu, F., Lebrihi, A., et Sabaou, N. (2006). Antimicrobial compounds produced by *Actinomadura* sp. AC104 isolated from an Algerian Saharan soil. *Canadian journal of microbiology*, 52(4), 373-382.

Ball P., (2000) Quinolone generations: natural history or natural selection? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 46 : 17-24.

Baltz, R.H. (2007) Antimicrobials from Actinomycetes: Back to the Future, *Microbe* 2: 125-130.

Bégué, P. and J. Astruc (1999). *Pathologie infectieuse de l'enfant*, Masson 612 pages. Livermore D.M., 1995. Beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, 8:557-584.

Bouaziz S. (2018). Recherche de souches bactériennes locales productrices de substances antimicrobiennes : isolement, sélection, identification des souches actives et caractérisation partielle des substances bioactives. Thèse de doctorat. Université Kasdi Merbah-Ouargla. P : 4-13.

Boudemagh A. (2007). Isolement, à partir des sols Sahariens, de bactéries actinomycétales productrices de molécules antifongiques, identification moléculaire de souches actives. Thèse de doctorat en microbiologie appliquée. Université Mentouri, Constantine. p 144.

Boudjelal F. (2012). Taxonomie et antagonisme des actinomycètes halophiles d'origine saharienne et caractérisation des composés bioactifs sécrétés par *Actinoalloteichus* sp. AH97. Thèse de doctorat à l'Ecole Nationale Supérieure Agronomique d'El-Harrache, Alger, Algérie. 167 p.

Busskamp V, Duebel J, Balya D, Fradot M, Viney TJ, Siegert S, Groner AC, Cabuy E, Forster V, Seeliger M, Biel M, Humphries P, Paques M, Mohand-Said S, Trono D, Deisseroth K, Sahel JA,

- Picaud S, Roska B. (2010). Genetic reactivation of cone photoreceptors restores visual responses in retinitis pigmentosa. *Science*, 329: 413–417.
- Chavan D., Mulaje S., and Mohalkar R. (2013). A review on actinomycetes and their biotechnological application. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* 4(5): 1730-1742.
- Chopra I. And Roberts M., (2001). Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology and Epidemiology of Bacterial Resistance. *Microbiol Mol Biol Rev*, 65 (2), P232–260.
- Choulet. F. (2006). Evolution du génome des *Streptomyces* : transfert horizontal et variabilité des extrémités chromosomiques. Thèse de doctorat. Université Henri Poincaré, Nancy 1, pp210.
- Cotin-Galvan, L. (2014). Relation plante-hôte/*Frankia* dans les symbioses actinorhiziennes: cas particulier des souches non-isolables capables de sporuler in-planta (Doctoral dissertation, Université Claude Bernard-Lyon I). p314.
- Danilenko V. N., Mironov V. A., Elizarov S. M. (2005). Calcium as a Regulator of Intracellular Processes in Actinomycetes. *A Review App. Biochem. Microbiol.* 41(4): 319-329.
- Demain A. L. (2009). Antibiotics: natural products essential to human health. *Med. Res. Rev.* 29(6). 821-842.
- Dommergues, Y., and Mangenot, F. (1970). *Ecologie microbienne du sol* (No.631.461 DOM). Paris: Masson.
- Dutta B. And Bandopadhyay R. (2022). Biotechnological potentials of halophilic microorganisms and their impact on mankind. *Beni-Suef Univ. J. Basic. Appl. Sci*, 11. (N° 75), P2-16.
- EI Bouamri M.CH. (2017). Etude epidemio-moléculaire des Entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre élargi au CHU de Marrakech. Thèse de doctorat. Université Mohammed V-Rabat. 165pp.
- EI Brahim R. (2013). Profil épidémiologique et de résistance des bactéries multirésistantes au CHU Hassan II de Fés. Thèse de doctorat en médecine. Université sidi Mohamed Ben Abdellah. 112pp.
- Gadou V., (2019). Epidémiologie moléculaire des entérobactéries productrices de β lactamase à spectre élargi résistantes aux aminosides et aux fluoroquinolones dans le district d'Abidjan, Côte d'ivoire. Thèse Présentée pour l'obtention du Titre de Docteur : Biologie Fonctionnelle et Moléculaire. Côte d'ivoire : L'université Félix houphouet-biogy, p152.
- Gallet P., (2019). Pharmacocinétique et pharmacodynamique des aminosides dans la mucoviscidose, étude pédiatrique au CHU de Bordeaux. Thèse pour l'obtention du diplôme d'Etat de docteur en médecine : sciences médicales. France : Université de Bordeaux, P103.
- Gautier V., (2007). Caractérisation et expression des gènes codant pour les β -lactamases chromosomiques au sein des entérobactéries de l'environnement, Mémoire pour l'obtention du diplôme de l'Ecole Pratique des Hautes Etudes, Université Pierre et Marie Curie, Paris, France, 25 p.

Gerard J. T *et al.*, (2011). Introduction à la microbiologie 2eme Edit. Québec. Pearson. Edition du renouveau pédagogique INC.420-421 P.

Gohel D. S., Sharma A. K., Dangar K. G., Thakrar F. J and Singh S.P., (2015). Antimicrobial and Biocatalytic Potential of Haloalkaliphilic Actinobacteria. In: Maheshwari D. K. And Saraf M. Halophiles Biodiversity and Sustainable Exploitation. Springer International Publishing. Switzerland. P: 29-55.

Gontia-Mishra, I., Sapre, S., etand Tiwari, S. (2017). Diversity of halophilic bacteria and Actinobacteria from India and their biotechnological applications. Indian journal of Geo marine science. 46(8). 1575-1587.

Goodfellow, M., and Williams, S. T. (1983). Ecology of actinomycetes. Annual review of microbiology., 37(1), 189-216.

Gottlieb D., (1973). General considerations and implications of the actinomycetes. In: Actinomycetales: Characteristics and practical importance. Sakes G., Skinner FA. (Eds). Academic Press, New York. Pp.1–10.

Gras G., Choutet P., (2010). Prescription et surveillance des antibiotiques. La Revue du Praticien. 60: 573-579.

Green D. W., (2002). The bacterial cell wall as a source of antibacterial targets. Expert Opin. Ther. Targets 6, 1-19.

Guan T. W., Zhang L. L. M., Zhao Z. Y., Gong M. F. and He J. Z. (2007). Soil actinomycetes in Tarim basin desert saline-alkali habitat. J. Microbiol., 27, 80-84.

Guindo A. Y., (2007). Etude prospective de la prescription et de la consommation des antibiotiques dans le centre de sante de référence de la commune III du district de Bamako. Thèse Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie (Diplôme d'Etat): Pharmacie et d'Odontostomatologie. Bamako: Université de Bamako, P59.

Gunde-Cimerman, N., Plemenitaš, A., et and Oren, A. (2018). Strategies of adaptation of microorganisms of the three domains of life to high salt concentrations. FEMS microbiology reviews, 42(3), 353-375.

Hamedi, J., Mohammadipanah, F., et Ventosa, A. (2013). Systematic and biotechnological aspects of halophilic and halotolerant actinomycetes. Extremophiles, 17(1), 1-13.

Hooper, D. C. and E. Rubinstein (2003). Quinolone antimicrobial agents, American Society for Microbiology 485 pages.

Hozzein W. N. (2015). Biodiversity of Halophilic and Halotolerant Actinobacteria. In: Maheshwari D. K. And Saraf M. Halophiles Biodiversity and Sustainable Exploitation. Springer International Publishing. Switzerland. P : 1-28.

Ibrahimi, M (2020). Extraction et caractérisation de nouveaux antibactériens produits par les actinobactéries prédatrices d'origine marine. Thèse de doctorat : Biochimie, Biologie moléculaire. France : Uuniversité de poitiers, p195.

- Jose P. A. And Jebakumar S. R. D., (2013). Diverse actinomycetes from Indian coastal solar salterns-a resource for antimicrobial screening. *J. Pure Appl. Microbiol.* 7:2569–2575.
- K. Garima, S. Saurabh, E. Ashok (2018). Action and resistance mechanisms of antibiotics: a guide for clinicians *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.*, 34 (2018), pp: 46-50.
- Kempf B. Bremer E. (1998). Uptake and synthesis of compatible solutes as microbial stress responses to high-osmolality environments. *Arch. Microbiol.* 1998; 170:319–30.
- Kitouni M. (2007). Isolement de bactéries actinomycétales productrices d'antibiotiques à partir d'écosystèmes extrêmes. Identification moléculaire des souches actives et caractérisation préliminaire des substances élaborées. Thèse de doctorat en microbiologie appliquée. Université Mentouri, Constantine, P170.
- Konare S. (2018). Sensibilité aux antibiotiques des souches d'Entérobactéries isolée en 2016 au laboratoire de Biologie Médicale et Hygiène Hospitalière du CHU du Point. Thèse de doctorat en pharmacie. Université des Sciences des Techniques et des Technologies de Bamako. 99pp.
- Koul B.; Yakoob M. And and Shah M P. (2022). Agricultural waste management strategies for environmental sustainability. *Environmental Research*, 206 (112285).
- Kushner D. J. (1978). Life in high salt and solute concentrations: halophilic bacteria, In *Microbial life in extreme environments*. Kushner DJ. (Eds.). London: United Kingdom. Academic Press; p. 317-368.
- Lam KS (2006). Discovery of novel metabolites from marine actinomycetes. *Curr. OpinMicrobiol.* 9:245–251.
- Lamari L. (2006). Production de nouveaux antibiotiques du groupe des pyrrothines par une nouvelle espèce d'actinomycète, *Saccharothrix algeriensis*. Thèse de doctorat. Université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzo.
- Larparent, J. P. (2000). Introduction à la nouvelle classification bactérienne. Lavoisier. France.
- Larry M. B. (2017). Overview of Bacteria. Schmidt College of Medicine, Florida Atlantic University: Boca Raton, FL, USA
- Larsen H. (1986). Halophilic and halotolerant microorganisms. An overview and historical perspective. *FEMS. Microbiol. Le.*, 39, 3-7.
- Law, J. W. F., Letchumanan, V., Tan, L. T. H., Ser, H. L., Goh, B. H., and Lee, L. H.(2020). The rising of "modern actinobacteria" era. *Progress in Microbes & Molecular biology*, 3(1): a0000064. doi:10.3687/pmmb.a0000064
- Lechevalier H. A., Lechevalier M. P., (1981). Introduction to the order Actinomycetales. *In: The prokaryotes*, Starr M. P., H. Stolp, H. G. Truper, A. Ballows and H. G. Schlegel. Eds. Springer Verlag, Berlin. pp. 1915–1922.
- Lechevalier M. P. (1981). Ecological association involving actinomycetes. *In: Actinomycetes*. Shaal and Pulverer (Eds.). *Zbl. Bakt. Suppl.* 11: 159-166.

- Li, Q., Chen, X., Jiang, Y., & Jiang, C. (2016). Morphological identification of actinobacteria. *Actinobacteria-basics and biotechnological applications*, 59-86.
- Livermore D. M., (1995). beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol. Rev.*, 8 (4), p 557–584.
- Ludwig, W., Euzéby, J., Schumann, P., BuSse, H.J., Trujillo, M.E, Kämpfer, P., & Whitman, W.B. (2012). Road map of the phylum Actinobacteria. *In: Bergey's manual® of Systematic Bacteriology*. Springer, New York, pp 1-28.
- Maheshwar K. D. and Saraf M. (2015). Halophiles: Site Specific Bioinoculants for Sustainable Agriculture in Coastal Saline Soil. Springer International Publishing. P1-28.
- Mahyudin. N. A., (2008). Actinomycetes and fungi associated with marine invertebrates: a potential source of bioactive compounds. Thèse de doctorat, University of Canterbury (Nouvelle Zélande). pp 201.
- Marin J. S., (2018). Évitions l'abus d'antibiotiques !. *Profession Assistant(e) Dentaire*, p50-53.
- Martin E. C. Planet-Vie [en ligne]. (Page consultée le 6 / 12 / 2019) <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/microbiologie/bacteriologie/la-resistance-aux-antibiotiques>.
- Messaoudi O. (2013). Contribution à la caractérisation des souches d'actinomycètes productrice des métabolites antibactériennes isolée de la sebkha de Kendasa (Bechar). Thèse de Magister. Université Abou Bakr Belkaid-Tlemcen. P: 5.
- Millanao A. R., Mora A. Y., Villagra N. A., Bucarey S. A. And and Hidalgo A. A., (2021) Biological Effects of Quinolones: A family of Broad-Spectrum Antimicrobial Agents. *Molecules*, 26(23): 7153.
- Muller A., (2017). Bon usage des antibiotiques : résultats d'actions dans différents types d'établissements de santé. Thèse en vue de l'obtention du grade de docteur : Sciences de la vie et de la santé. Bourgogne-Franche-Comté : Université bourgogne franche-comte, p192.
- Mulvey, M. R. and A. E. Simor (2009). "Antimicrobial resistance in hospitals: how concerned should we be?" *CMAJ* 180(4): 408-15.
- Nanjwade B. K., Chandashekhara S., Prakash S., Goudanavar M. S., Fakirappa V. M. (2010). Production of antibiotics from soil isolated actinomycetes and evaluation of their antimicrobial activities. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 9:332 – 340.
- Nauciel C. et Vildé J. L. (2005). *Bactériologie médicale*. 2ème édition. Masson Paris. 257pp.
- Opatowski M., (2020). Résistance bactérienne aux antibiotiques, apport du système national des données de santé. Thèse de doctorat : santé publique – épidémiologie. Paris : Université Paris-Saclay, P89.
- Oren A. (1999). Bioenergetic aspects of halophilism. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 63:334-48.
- Oren A. (2002). Diversity of halophilic microorganisms environments, phylogeny, physiology and applications. *Lnd. Microbiol. Biotechnol*, 28, 56-63.

- Perry J. J, Staley J. T. et Lory S. (2004). Microbiologie. Dunod. 912p.
- Philippon A, Arlet G. (2006). Beta-lactamases of Gram negative bacteria: never-ending clockwork! Ann. Biol. Clin. (Paris), 64(1):37-51.
- Prescott L. M., Harley J. P., Klein D. A. (2010). Microbiologie. De Boeck Bruxelles. 2eme édition P: 1088. Press, London. 9-26. *Rodococcus aethrivorans* sp. Nov., a new species that contains methyl-t-butylether.
- Prescott L. M., Willey J. M., Sherwood L. M. ET Woolverton C. J. (2018). Microbiologie. De Boeck supérieur. France. 1120p.
- Purohit M. k., Raval V. H. and Singh S. P., (2014). Haloalkaliphilic Bacteria: Molecular Diversity and Biotechnological Applications. Parmar N. and Singh A., Geomicrobiology and Biogeochemistry. Springer Berlin, Heidelberg. P: 66-67.
- Rangaswami. G. Bagyaraj. D. J. Bagyaraj D.G. (2004). Agricultural Microbiology. PHI: New Delhi. P: 440.
- Rohrer S. and Berger-Bachi B., (2003). FemABX peptidyl transferases: alink between branched-chain cell wall peptide formation and beta-lactam resistance in gram positive cocci. Antimicrob. Agents Chemother. 47, 837-846.
- Saadaoui M. (2008). La fréquence des bactéries multirésistante à sa l'hôpital Hassan II de Settat. Thèse de doctorat en Pharmacie. Université Mohamed V-Rabat. 121pp.
- Sadikalay, S (2018). Influence des rejets humains et animaux sur la diffusion de l'antibiorésistance à l'homme, aux animaux et à l'environnement, en Guadeloupe. Thèse Présentée pour obtenir le grade de Docteur en Sciences : Microbiologie. Guadeloupe et Martinique : Université des antilles, p202.
- Saker, R (2015) Recherche de nouveaux taxons d'actinobactéries halophiles des sols sahariens et potentialités antagonistes. Thèse de doctorant : microbiologie. Sétif : Université Ferhat Abbas Sétif 1, p244.
- Santhaseelan H., Dinakaran VT., Dahms H-U., Ahamed JM., Murugaiah SG., Krishnan M., Hwang J-S., Rathinam AJ. (2022). Recent Antimicrobial Responses of Halophilic Microbes in Clinical Pathogens. Microorganisms, 10(2):417.
- Smaoui, S. (2010). Purification et Caractérisation de Biomolécules à partir de microorganismes nouvellement isolés et identifiés. Thèse de doctorat : Génie de Procédés et Environnement. Tunisie : Université de Toulouse, p251.
- Subramani R and Aalbersberg W (2012). Marine actinomycetes: an ongoing source of novel bioactive metabolites. Microbiol Res.; 167:571–580.
- Thompson T. P., Gilmore B. F. (2023). Exploring halophilic environments as a source of new antibiotics. Critical. Reviews in Microbiology, 1-30.

- Uddin T. M., Chakraborty A. J., Khusro A., Zidan R. M., Mitra S., Emran T. B., Dhama K., Ripon K. H., Gajdacs M., Sahibzada M. U. K., Hossain MD. J. And and Koirala N., (2021). Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects. *Journal of Infection and Public Health.*, 14(12), P1750-1766.
- Van der Meij, A., Worsley, S. F., Hutchings, M. I., & van Wezel, G. P. (2017). Chemecology of antibiotic production by actinomycetes. *FEMS Microbiology Reviews*, 41(3), 392–416.
- Ventosa A., Mellado E., Sanchez-Porro C. and Carmen Marquez M. (2008). Halophilic and halotolerant microorganisms from soils. *In: Microbiology of extreme soils*. Dion P. Nautiyal C.S. (Eds). *Soil Biol. Vol. 13 Springer-Verlag Berlin Heidelberg* pp 87-115.
- Veysiére A., (2019). La résistance aux antibiotiques des bactéries les plus communément rencontrées dans les infections communautaires. Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur : pharmacie. Bordeaux : université de bordeaux, p106.
- Vurukonda SSKP. ; Giovanardi D. And Stefani E. (2018). Plant Growth Promoting and Biocontrol activity of *Streptomyces* spp. As Endophytes. *Int. J. Mol. Sci.*, 19(N°4), P1-26.
- Wang L., Huang Y., Liu Z., Goodfellow M & Rodriguez C., (2006). *Sreptacidiphilusoryzae* sp. Nov. And actinomycete isolated from rice-field soil in Thailand. *In. J. Sys. Ev. Microbiol. Vol 56. P* : 1257-1261.
- Yala D., Merad A., Mohamedi D., OuarKorich M. (2001). Classification et mode d'action des antibiotiques. *Médecine du Maghreb*, 91. (1), P5-12.
- Zaitlin B., and Watson S.B., (2006). Actinomycetes in relation to taste and odour in drinking water: Myths, tenets and truths. 40 (9): 1741-1753.
- Zhi X. Y., Li W. J. and Stackebrandt E. (2009). An update of the structure and 16S RNA gene sequence-based definition of higher ranks of the class Actinobacteria, with the proposal of two new suborders and four new families and emended descriptions of the existing higher taxa. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 59, 589-608.
- Zvyagintsev, D. G., Zenova, G. M., Doroshenko, E. A., Gryadunova, A. A., Gracheva, T. A., et and Sudnitsyn, I. I. (2007). Actinomycete growth in conditions of lowmoisture. *Biology Bulletin*, 34(3), 242-247.

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Filière : Ecologie et Environnement

Spécialité : Ecologie Microbienne

Titre

Analyse bibliographique sur les actinobactéries halophiles et leurs pouvoirs antibiotique

Résumé

Les environnements hypersalins hébergent diverses communautés microbiennes, parmi lesquelles les actinobactéries halophiles ou halotolérantes font partie des microorganismes qui arrivent à résister aux conditions extrêmes de cet environnement et surtout à la pression osmotique et ce grâce au développement de différents mécanismes d'adaptations. Ces bactéries ont retenu une attention particulière car ils sont responsables de la production de nombreux métabolites secondaires utilisables dans divers domaines médicaux, agricoles et biotechnologiques. Dans notre travail, nous avons pu mettre en évidence l'activité antibactérienne des actinobactéries halophiles et leurs potentiels comme source naturelle importante de nouveaux antibiotiques pour une plus grande efficacité dans la lutte contre les bactéries résistantes aux médicaments. Cependant, les études sur ce sujet sont encore limitées, il convient donc d'y prêter plus d'attention.

Mot clés : actinobactéries halophiles, antibiotiques, potentiel antibactérienne, environnement saline.

Membre du jury : **Président** : **BENHIZIA Yacine**

Encadrant : **KITOUNI Mahmoud**

Examineur : **OULMI Lamia**

Présentée par : **BOUFEDCHE Ranya**
AKACHAT Assala

Année universitaire : **2022 -2023**