



N°1977/18

Année : 2017 – 2018

## THESE

Présentée en vue de l'obtention du

### DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

**KOUADIO KOFFI ETIENNE**

**MOLECULES A ACTIVITE ANTI-QUORUM SENSING DANS  
LA PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS A *Pseudomonas  
aeruginosa***

*Soutenue publiquement le 06 Décembre 2018*

#### COMPOSITION DU JURY :

Président : Monsieur MONNET DAGUI, Professeur Titulaire  
Directeur : Monsieur YAPI ANGE DESIRE, Maître de Conférences Agrégé  
Assesseurs : Madame KOUAKOU SIRANSY GISELE, Professeur Titulaire  
Monsieur CABLAN MIAN N'DEDEY ARSHER, Maître-assistant

***ADMINISTRATION ET PERSONNEL  
ENSEIGNANT DE L'UFR SCIENCES  
PHARMACEUTIQUES ET  
BIOLOGIQUES***

## I. HONORARIAT

Directeurs/Doyens Honoraires :	Professeur RAMBAUD André
	Professeur FOURASTE Isabelle
	Professeur BAMBA Moriféré
	Professeur YAPO Abbé †
	Professeur MALAN Kla Anglade
	Professeur KONE Moussa †
	Professeur ATINDEHOU Eugène

## II. ADMINISTRATION

Directeur	Professeur KONE-BAMBA Diénéba
Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie	Professeur IRIE-N'GUESSAN Amenan
Sous-Directeur Chargé de la Recherche	Professeur Ag DEMBELE Bamory
Secrétaire Principal	Madame NADO-AKPRO Marie Josette
Documentaliste	Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert
Intendant	Monsieur GAHE Alphonse
Responsable de la Scolarité	Madame DJEDJE Yolande

## III. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

### 1- PROFESSEURS TITULAIRES

M. ABROGOUA Danho Pascal	Pharmacie Clinique
Mmes AKE Michèle	Chimie Analytique, Bromatologie
ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.	Biochimie et Biologie Moléculaire
MM. DANO Djédjé Sébastien	Toxicologie
GBASSI K. Gildas	Chimie, Physique Générale
INWOLEY Kokou André	Immunologie
Mme KONE BAMBA Diéneba	Pharmacognosie
M. KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique

Mme	KOUAKOU-SIRANSY Gisèle	Pharmacologie
MM.	MALAN Kla Anglade	Chimie Analytique, Contrôle de Qualité
	MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie
	MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	SAWADOGO Duni	Hématologie
M.	YAVO William	Parasitologie – Mycologie

## 2- MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M.	AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	AKE-EDJEME N'guessan Angèle	Biochimie et Biologie Moléculaire
MM.	AMARI Antoine Serge G.	Législation
	AMIN N'Cho Christophe	Chimie Analytique
	BONY François Nicaise	Chimie Analytique
	DALLY Laba Ismael	Pharmacie Galénique
	DEMBELE Bamory	Immunologie
	DJOHAN Vincent	Parasitologie -Mycologie
Mme	IRIE-N'GUESSAN Amenan	Pharmacologie
M.	KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme	KOUAKOU-SACKOU Julie	Santé Publique
MM.	KOUASSI Dinard	Hématologie
	LOUKOU Yao Guillaume	Bactériologie-Virologie
	OGA Agbaya Stéphane	Santé Publique et Economie de la Santé
	OUASSA Timothée	Bactériologie-Virologie
	OUATTARA Mahama	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
Mmes	POLNEAU-VALLEE Sandrine	Mathématiques-Statistiques in memorium
	SANGARE TIGORI Béatrice	Toxicologie
MM.	YAPI Ange Désiré	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
	ZINZENDORF Nanga Yessé	Bactériologie-Virologie

**3- MAITRES ASSISTANTS**

MM.	ADJAMBRI Adia Eusebé	Hématologie
	ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Pharmacognosie
Mmes	ABOLI-AFFI Mihessé Roseline	Immunologie
	AKA ANY-GRAH Armelle Adjoua S.	Pharmacie Galénique
	ALLA-HOUNSA Annita Emeline	Santé Publique
M.	ANGORA Kpongbo Etienne	Parasitologie - Mycologie
Mmes	AYE-YAYO Mireille	Hématologie
	BAMBA-SANGARE Mahawa	Biologie Générale
	BARRO-KIKI Pulchérie	Parasitologie – Mycologie
	BLAO-N’GUESSAN Amoin Rebecca J.	Hématologie
MM.	CABLAN Mian N’Dédey Arsher	Bactériologie-Virologie
	CLAON Jean Stéphane	Santé Publique
Mmes	DIAKITE Aïssata	Toxicologie
	DONOU-N’DRAMAN Aha Emma	Hématologie
M.	EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
Mme	FOFIE N’Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
M.	KASSI Kondo Fulgence	Parasitologie-Mycologie
Mme	KONAN-ATTIA Akissi Régine	Santé Publique
M.	KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mmes	KONATE Abibatou	Parasitologie-Mycologie
	KOUASSI-AGBESSI Thérèse	Bactériologie-Virologie
MM.	KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
	KPAIBE Sawa André Philippe	Chimie Analytique
	MANDA Pierre	Toxicologie
	N’GUESSAN Alain	Pharmacie Galénique
Mme	VANGA ABO Henriette	Parasitologie-Mycologie

M. YAYO Sagou Eric Biochimie et Biologie Moléculaire

#### 4- ASSISTANTS

MM. ADIKO Aimé Cézaire	Immunologie
AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
Mmes AKOUBET-OUAYOGODE Aminata	Pharmacognosie
ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille	Législation
APETE Sandrine	Bactériologie-Virologie
BEDIAKON-GOKPEYA Mariette	Santé Publique
MM. BROU Amani Germain	Chimie Analytique
BROU N'Guessan Aimé	Pharmacie Clinique
COULIBALY Songuigama	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
MM. DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
DJATCHI Richmond Anderson	Bactériologie-Virologie
DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
Mme KABLAN-KASSI Hermance	Hématologie
MM. KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
KACOU Alain	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacologie
KOFFI Kouamé	Santé Publique
KONAN Jean Fréjus	Biophysique
Mme KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie Moléculaire
MM. KOUAHO Avi Kadio Tanguy	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
KOUAME Jérôme	Santé Publique
Mme KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde	Bactériologie-Virologie
MM. LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
MIEZAN Jean Sébastien	Parasitologie-Mycologie
N'GBE Jean Verdier	Toxicologie

N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
Mmes N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Pharmacie Galénique
N'GUESSAN-AMONKOU Anne Cynthia	Législation
ODOH Alida Edwige	Pharmacognosie
SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie Moléculaire
SICA-DIAKITE Amelanh	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
TANOH-BEDIA Valérie	Parasitologie-Mycologie
M. TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mme TUO Awa	Pharmacie Galénique
M. YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale
Mme YAPO-YAO Carine Mireille	Biochimie

## 5- CHARGEES DE RECHERCHE

Mmes ADIKO N'Dri Marcelline	Pharmacognosie
OUATTARA N'gnôh Djénéba	Santé Publique

## 6- ATTACHE DE RECHERCHE

M. LIA Gnahoré José Arthur	Pharmacie Galénique
----------------------------	---------------------

## 7- IN MEMORIUM

Feu KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire
Feu OUATTARA Lassina	Professeur Titulaire
Feu COMOIE Léopold	Maître de Conférences Agrégé
Feu POLNEAU-VALLEE Sandrine	Maître de Conférences Agrégé
Feu GUEU Kaman	Maître-Assistant
Feu ALLADOUM Nambelbaye	Assistant
Feu COULIBALY Sabali	Assistant
Feu TRAORE Moussa	Assistant
Feu YAPO Achou Pascal	Assistant

#### IV. ENSEIGNANTS VACATAIRES

##### 1- PROFESSEURS

MM.	DIAINE Charles	Biophysique
	OYETOLA Samuel	Chimie Minérale

##### 2- MAITRES DE CONFERENCES

MM.	KOUAKOU Tanoh Hilaire	Botanique et Cryptogamie
	YAO N'Dri Athanase	Pathologie Médicale

##### 3- MAITRE-ASSISTANT

M.	KONKON N'Dri Gilles	Botanique, Cryptogamie
----	---------------------	------------------------

##### 4- NON UNIVERSITAIRES

MM.	AHOUSSE Daniel Ferdinand	Secourisme
	COULIBALY Gon	Activité sportive
	DEMPAH Anoh Joseph	Zoologie
	GOUEPO Evariste	Techniques officinales
Mme	KEI-BOGUINARD Isabelle	Gestion
MM.	KOFFI ALEXIS	Anglais
	KOUA Amian	Hygiène
	KOUASSI Ambroise	Management
	N'GOZAN Marc	Secourisme
	KONAN Kouacou	Diététique
Mme	PAYNE Marie	Santé Publique



***COMPOSITION DES  
DEPARTEMENTS DE L'UFR  
SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET  
BIOLOGIQUES***

**I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE**

Professeur	LOUKOU Yao Guillaume	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeurs	OUASSA Timothée	Maître de Conférences Agrégé
	ZINZENDORF Nanga Yessé	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CABLAN Mian N'Dédey Arsher	Maître-Assistant
	KOUASSI AGBESSI Thérèse	Maître-Assistant
	APETE Sandrine	Assistante
	DJATCHI Richmond Anderson	Assistant
	DOTIA Tiepordan Agathe	Assistante
	KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde	Assistante
	LATHRO Joseph Serge	Assistant

**II. BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE**

Professeur	MONNET Dagui	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	HAUHOUOT ép. ATTOUNGBRE M.L.	Professeur Titulaire
	AHIBOH Hugues	Maître de Conférences Agrégé
	AKE-EDJEME N'Guessan Angèle	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KONAN Konan Jean Louis	Maître-Assistant
	YAYO Sagou Eric	Maître-Assistant
	KONE Fatoumata	Assistante
	SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Assistante
	YAPO-YAO Carine Mireille	Assistante

**III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE**

Professeur	SAWADOGO Duni	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	INWOLEY Kokou André	Professeur Titulaire
	DEMBELE Bamory	Maître de Conférences Agrégé
	KOUASSI Dinard	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ABOLI-AFFI Mihessé Roseline	Maître-Assistant
	ADJAMBRI Adia Eusèbe	Maître-Assistant
	AYE-YAYO Mireille	Maître-Assistant
	BAMBA-SANGARE Mahawa	Maître-Assistant
	ADIKO Aimé Cézaire	Assistant
	DONOU-N'DRAMAN Aha Emma	Maître-Assistante
	KABLAN-KASSI Hermance	Assistante
	KABRAN Tano K. Mathieu	Assistant
	KOUAME Denis Rodrigue	Maître -Assistant
	N'GUESSAN-BLAO A. Rebecca S.	Assistante
	YAPO Assi Vincent De Paul	Assistant

**IV. CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE**

Professeur	MALAN Kla Anglade	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	AKE Michèle	Professeur Titulaire
	GBASSI Komenan Gildas	Professeur Titulaire
	AMIN N'Cho Christophe	Maître de Conférences Agrégé
	BONY Nicaise François	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KPAIBE Sawa André Philippe	Maître-Assistant
	BROU Amani Germain	Assistant
	TRE Eric Serge	Assistant

**V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE**

Professeur	OUATTARA Mahama	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeur	YAPI Ange Désiré	Maître de Conférences Agrégé
Docteur	COULIBALY Songuigama	Assistant
	KACOU Alain	Assistant
	KOUAHO Avi Kadio Tanguy	Assistant
	N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Assistant
	SICA-DIAKITE Amelanh	Assistante

**VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE**

Professeur	MENAN Eby Ignace H.	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	YAVO William	Professeur Titulaire
	DJOHAN Vincent	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ANGORA Kpongbo Etienne	Maître-Assistant
	BARRO KIKI Pulchérie	Maître-Assistant
	KASSI Kondo Fulgence	Maître-Assistant
	KONATE Abibatou	Maître-Assistant
	VANGA ABO Henriette	Maître-Assistant
	MIEZAN Jean Sébastien	Assistant
	TANOI-BEDIA Valérie	Assistante

**VII. PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE, COSMETOLOGIE, GESTION ET LEGISLATION PHARMACEUTIQUE**

Professeur	KOFFI Armand A.	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeurs	AMARI Antoine Serge G.	Maître de Conférences Agrégé
	DALLY Laba Ismaël	Maître de Conférences Agrégé

Docteurs	AKA ANY-GRAH Armelle A.S.	Maître-Assistant
	N'GUESSAN Alain	Maître-Assistant
	ALLOUKOU-BOKA P.-Mireille	Assistante
	LIA Gnahoré José Arthur	Attaché de recherche
	NGUESSAN Kakwokpo Clémence	Assistante
	N'GUESSAN-AMONKOU A. Cynthia	Assistante
	TUO Awa	Assistante

#### **VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOGRAMIE**

Professeur	KONE BAMBA Diénéba	Professeur Titulaire Chef de Département
Docteurs	ADJOUGOUA Attoli Léopold	Maître-Assistant
	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Maître-Assistant
	ADIKO N'Dri Marcelline	Chargée de recherche
	AKOUBET-OUAYOGODE Aminata	Assistante
	ODOH Alida Edwige	Assistante

#### **IX. PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE ET PHYSIOLOGIE HUMAINE**

Professeur	ABROGOUA Danho Pascal	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	KOUAKOU SIRANSY N'Doua G.	Professeur Titulaire
	IRIE N'GUESSAN Amenan G.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	AMICHIA Attoumou M.	Assistant
	BROU N'Guessan Aimé	Assistant
	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Assistant
	EFFO Kouakou Etienne	Maître-Assistant
	KAMENAN Boua Alexis	Assistant

KOUAKOU Sylvain Landry

Assistant

**X. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, STATISTIQUES  
ET INFORMATIQUE**

Professeur GBASSI Komenan Gildas

Professeur Titulaire

Chef de Département

Docteur KONAN Jean-Fréjus

Assistant

**XI. SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE**

Professeur KOUADIO Kouakou Luc

Professeur Titulaire

Chef de Département

Professeurs DANO Djédjé Sébastien

Professeur Titulaire

OGA Agbaya Stéphane

Maître de Conférences Agrégé

KOUAKOU-SACKOU J.

Maître de Conférences Agrégé

SANGARE-TIGORI B.

Maître de Conférences Agrégé

Docteurs CLAON Jean Stéphane

Maître-Assistant

MANDA Pierre

Maître-Assistant

DIAKITE Aïssata

Maître-Assistante

HOUNSA-ALLA Annita Emeline

Maître-Assistante

KONAN-ATTIA Akissi Régine

Maître-Assistante

OUATTARA N’Gnôh Djénéba

Chargée de Recherche

BEDIAKON-GOKPEYA Mariette

Assistant

KOFFI Kouamé

Assistant

NGBE Jean Verdier

Assistant

## *DEDICACES*

☐ ☐ *Je dédie cette thèse à ...* ☐

*À L'ÉTERNEL DIEU TOUT-POISSANT*

*Mon Père, mon rocher, ma forteresse, mon bouclier; de tout mon être je te remercie ; ce travail je ne peux que te le dédier puisque c'est essentiellement ton œuvre ; c'est par toi que j'ai pu le produire. Je n'ai été que l'instrument par lequel tu as parlé. Aujourd'hui, ce que je te dédie, en plus de ma vie, c'est ce diplôme que tu m'as permis d'obtenir. Merci d'être avec moi tous les jours de ma vie, merci pour ton amour infiniment grand ; merci mon Père.*

*A mon père, KOUADIO KOUAKOU*

*Papa, tu as été pour moi d'un grand soutien lors de ce périlleux parcours pour l'obtention de ce diplôme. Ta compréhension, ta patience et ton affection sans failles m'ont aidé à avancer.*

*Je voudrais te dédier tout particulièrement ce travail.*

*Reçois-le en reconnaissance de tous les sacrifices que tu as consentis pour moi et pour tout l'amour que tu m'as porté.*

*Que le Dieu tout-Puissant t'accorde Santé et Longévité.*

*À ma mère, KOFFI AFFOUE*

*Aucun mot ne saurait remercier à sa juste valeur, l'être qui a consacré sa vie à notre éducation. Tes qualités humaines dont j'ai hérité m'ont aidé dans l'accomplissement de ce travail. Aussi puisse-t-il être la concrétisation de tes inlassables efforts. Nous nous battons pour que là où tu es en ce moment, tu en sois fière.*

*A mes sœurs,*

*Vous avez toujours cru en moi et m'avez soutenu tout au long de ces années.*

*Je vous aime très fort !*

*Que Dieu vous bénisse au-delà de vos espérances!*



***A mes oncles et tantes***

*Ce travail est le vôtre. Merci pour votre soutien et votre confiance en moi. Votre présence a toujours été un réel réconfort et a suscité beaucoup d'espoir pour moi. Je vous remercie du fond du cœur et vous dédie ce travail. Pour votre affection, vos prières.*

***A BLEINDOU MALAN ETIENNE***

*Mon compagnon de lutte, nous nous sommes toujours soutenus dans les épreuves. Ta présence à mes côtés et ton amitié sont précieuses à mon cœur. C'est pourquoi je te dédie cette thèse.*

*Dieu te bénisse et te comble de joie.*

***A vous mes amis***

*Je crois que si Dieu a permis que nos chemins se croisent, cela ne peut être en vain. Je me souviendrai toujours de ces bons moments passés ensemble.*

*Que Dieu vous bénisse.*

## REMERCIEMENTS

*Au Professeur YAPI ANGE DESIRE*

*Cher Maître, je voudrais vous exprimer mes remerciements les plus sincères.*

*Vous m'avez accepté et adopté dans le cadre de ce travail, et j'ai été honoré de travailler à la lumière de vos connaissances.*

*Votre rigueur, votre ardeur au travail, votre sens du détail et de l'originalité, de même que votre compréhension, vos conseils et votre disponibilité, ont été pour moi un leitmotiv.*

*Vous m'avez enseigné des valeurs qu'il n'est possible d'apprendre qu'auprès d'un maître sage.*

*Toutes vos qualités ont conforté l'estime que j'avais pour vous.*

*Merci pour les directives et les conseils pendant les travaux,*

*Merci d'avoir dirigé ces travaux,*

*J'espère avoir répondu à vos attentes.*

*Au Docteur KACOU ALAIN*

*Un immense et profond merci pour votre aide et pour le temps que vous avez consacré à la réalisation de ce travail. Que Dieu puisse vous offrir la belle et grande carrière que vous méritez.*

*À toute l'équipe du département de chimie organique et thérapeutique.*

*Merci pour votre soutien et votre collaboration.*

*À Docteur KIE DANIELLE*

*Mes sincères remerciements pour votre disponibilité et surtout pour vos conseils.*

*A mon aîné Dr N'GORAN Thierry,*

*Vos conseils, vos encadrements et vos prières ont été pour moi un stimulant tout au long de mes études. Merci pour l'appui durant ce parcours.*

*A monsieur KOFFI ADJOUMANI,*

*Merci infiniment pour ta bonté, ton soutien et tous ces conseils prodigués qui ont motivé l'achèvement de ce travail.*

*A la 32<sup>ème</sup> promotion des "Pharmaciens" de Côte d'Ivoire (PHARMA 32), ma promotion  
Grand merci à tous les amis de la promotion.*

*Que DIEU trace pour nous les sillons d'un lendemain meilleur.*

*A tous les étudiants de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques,  
Merci pour nos relations qui ont toujours été cordiales.*

*Au personnel administratif et technique de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et  
Biologiques,*

*Je vous témoigne ma reconnaissance et celle de tous les étudiants de cette UFR pour votre  
grande contribution à notre formation.*

*A tous ceux que j'ai involontairement omis de citer...*

*Sachez que je vous porte dans mon cœur, je vous remercie infiniment pour vos prières.*

**A NOS MAITRES ET  
JUGES**

## A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

### Monsieur le professeur MONNET DAGUI

- *Professeur titulaire de Biochimie clinique et générale à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques*
- *Chef du département de Biochimie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan à l'Université Félix Houphouët-Boigny*
- *Chef de service de la Pharmacie du CHU de Cocody*
- *Directeur du Certificat d'Etude Spécialisé (CES) de Biochimie et de Biologie moléculaire*
- *Pharmacien biologiste des hôpitaux à l'Institut Pasteur d'Abidjan-Cocody*
- *Membre de plusieurs sociétés savantes*
- *Ancien Directeur de la Pharmacie de la Santé Publique (PSP)*
- *Ancien Directeur de l'Ecole Préparatoire des Sciences de la Santé (EPSS)*

*Cher Maître,*

*C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury de thèse. Nous avons eu le privilège de bénéficier de vos qualités d'enseignant méticuleux et rigoureux, durant notre parcours universitaire. Vous avez toujours suscité notre admiration. Nous vous prions de trouver ici, cher Maître, l'expression de notre profonde gratitude. Que la grâce de DIEU soit sur vous.*

## **A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE**

### **Monsieur le professeur YAPI ANGE DESIRE**

- *Maître de conférences agrégé de chimie thérapeutique à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan*
- *Docteur de l'université de Montpellier I*
- *Ancien chef de service de la pharmacie du CHU de Yopougon*
- *Ancien Directeur de la pharmacie et du médicament*
- *Directeur général de la Nouvelle Pharmacie de la Santé Publique (NPSP)*
- *Lauréat du prix de recherche 2003 du ministère de la recherche scientifique (Côte d'Ivoire)*
- *Membre de la société ouest-africaine de chimie (SOACHIM)*
- *Membre du réseau africain des pharmaciens hospitaliers*

#### ***Cher Maître,***

*Pour vos qualités scientifiques et humaines qui font de vous un grand Maître ; Pour m'avoir apporté votre aide à la rédaction de cette thèse ; Pour la rigueur de votre personne alliée à un sens élevé pour le travail bien fait ; Pour le temps accordé à l'accomplissement de ce travail ; Nous ne saurons jamais trouver assez de mots pour vous témoigner notre reconnaissance. Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance ainsi que l'expression de nos remerciements, de notre infinie gratitude et de notre admiration Que DIEU vous bénisse*

## A NOTRE MAITRE ET JUGE

### **Madame le Professeur KOUAKOU SIRANSY GISELE**

- *Professeur titulaire en pharmacologie Publique à l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques ;*
- *Titulaire d'une thèse de doctorat unique en pharmacologie de l'université Félix Houphouët-Boigny ;*
- *Titulaire d'un DEA en physiologie animale ;*
- *Membre de la Société Française de la Pharmacologie et de la thérapeutique ;*
- *Pharmacien hospitalier au CHU de Cocody ;*
- *Ancien interne des hôpitaux ;*
- *Membre de la Société Française d'Ethnopharmacologie ;*
- *Membre de la Société de Pharmacologie et de Toxicologie du Burkina Faso ;*
- *Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie.*

***Cher maître,***

*Nous avons été sensibles à vos qualités d'enseignante doublées de vos qualités humaines. Nous admirons la simplicité, le calme et l'enthousiasme avec lesquels vous nous avez toujours reçus et conseillés. Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre reconnaissance pour le grand honneur que vous nous faites d'être comptée parmi nos juges. Que DIEU vous bénisse.*



## A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

**Monsieur le Docteur CABLAN MIAN N'DEDEY ARSHER**

- *Maître-Assistant, chef Bioclinique au département de Bactériologie-Virologie de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques*
- *Chef-Adjoint du Laboratoire de Biologie Médicale et de Microbiologie Industrielle et Alimentaire au Laboratoire National de la Santé Publique*
- *Chef des unités d'Hématologie, Immunologie et de Microbiologie Industrielle au Laboratoire National de la Santé Publique*
- *Pharmacien-biologiste*
- *Titulaire de Diplôme d'Etude Approfondies en Biologie Humaine et Tropicale Option Bactériologie-Virologie, de Certificats d'Etudes Spécialisées en : Biochimie Clinique, Hématologie Biologie, Bactériologie-Virologie, Parasitologie Médicale et Technique, Immunologie générale et Médicale*
- *Ancien Interne des hôpitaux.*
- *Membre de l'Observatoire de la Résistance des Microorganismes de Côte d'Ivoire (ORMICI)*
- *Membre de la Société Ivoirienne de Pathologies Infectieuses et tropicales (SIPIT)*
- *Membre de l'American Society for Microbiology (ASM)*

***Cher Maître,***

*Votre accord spontané à juger ce modeste travail nous ravi. Nous sommes honoré de vous compter parmi les membres de notre jury. Votre amabilité, votre disponibilité et votre rigueur dans le travail méritent toute admiration.*

## SOMMAIRE

ABREVIATIONS .....	XXVII
LISTE DES FIGURES .....	XXVII
LISTE DES TABLEAUX .....	XXX
INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE : GENERALITES .....	6
CHAPITRE I : QUORUM SENSING .....	7
I-GENERALITE .....	8
1-Origin et découverte.....	8
2-Définition et rôle du <i>Quorum sensing</i> .....	8
II-MECANISME DU QUORUM SENSING .....	11
1-Quorum sensing chez les bactéries Gram négatif .....	12
2-Quorum sensing chez les bactéries Gram positif.....	13
III-DIFFERENTS TYPES DE QUORUM SENSING.....	15
1-Quorum sensing de type 1 : Les autoinducteurs de types 1 N-Acyl Homosérine Lactones (AHLs) .....	15
2-Quorum sensing de type 2 : les Autoinducteurs de type 2.....	16
3-Quorum sensing de type 3 : Les peptides .....	17
4-Autres systèmes de communication intercellulaire .....	18
IV-LES FAMILLES DE PROTEINES DE TYPE LuxI ET LuxR.....	19
1-Familles de protéines de type LuxI.....	19
2-Familles de protéines de type LuxR .....	21
V-PHENOTYPES CONTROLES PAR LE QUORUM SENSING .....	22
VI-ETUDE DES INHIBITEURS DU QS.....	24
CHAPITRE II : PSEUDOMONAS AERUGINOSA.....	25
I-HABITAT.....	26
II-CARACTERE BACTERIOLOGIQUE .....	26
III-CARACTERE BIOCHIMIQUE .....	28
IV-POUVOIR PATHOGENE.....	29

V-MECANISME DE L'INFECTION: PATHOGENIE.....	29
VI-FACTEURS DE VIRULENCE.....	30
VII-QUORUM SENSING CHEZ <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i> .....	32
DEUXIEME PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE .....	35
CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES .....	36
I-MATERIEL .....	37
II-METHODE .....	38
CHAPITRE II : RESULTATS .....	41
I-PRESENTATION DES ARTICLES RETENUS .....	42
II- IDENTIFICATION DES CHEFS DE FILE MOLECULAIRES ACTIFS SUR LE QUORUM SENSING DE <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i> .....	60
III-RELATION STRUCTURE-ACTIVITE DES MOLECULES SELECTIONNEES .....	64
CHAPITRE III : DISCUSSION.....	67
CONCLUSION .....	74
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	76
ANNEXE .....	87

## ABREVIATIONS

**ACP:** Acyl Carrier Protein

**ADH+:** Arginine-déshydrogénase

**ADN:** Acide désoxyribonucléique

**AHL:** Acyl Homoserine lactone

**AI:** Autoinducteur

**EPS:** Substance polymérique Extracellulaire

**HAI-1:** Harveyi autoinducteur-1

**HHQ :** 4-hydroxy-2-heptylquinoline

**LDC:** Lysine-décarboxylase

**LPS:** Lipopolysaccharide

**ODC:** Ornithine-decarboxylase

**OMS:** Organisation Mondiale de la Santé

**ONPG:** Orthonitrophényl-galactose

**PQS:** Pseudomonas quinolone Signal

**PqsR :** Récepteur du Pseudomonas Quinolone Signal

**QS:** Quorum sensing

**QSI:** Inhibition du quorum sensing

**RSA :** Relation structure activité

**SAH:** S-Sadénosylhomocystéine

**SAM:** S-adenosylmethionine

**SRH:** S-ribosylhomocystéine

**TCZ-C8:** 5-octylidenethiazolidine-2,4-dione

**TDA:** Tryptophane-desaminase

<b>3-oxo-C12-HSL:</b>	N-(3-oxododecanoyl)-L-homoserine lactone
<b>3-oxo-C6-HSL:</b>	N-(3-oxohexanoyl)-L-homoserine lactone
<b>3-oxo-C8-HSL:</b>	N-(3-oxooctanoyl)-L-homoserine lactone
<b>C10-HSL:</b>	N-decanoyl-L-homoserine lactone
<b>C12-HSL:</b>	N-dodecanoyl-L-homoserine lactone
<b>C14-HSL:</b>	N -tetradecanoyl-L-homoserine lactone
<b>C4-HSL:</b>	N-butyryl-L-homoserine lactone
<b>C6-HSL:</b>	N-hexanoyl-L-homoserine lactone
<b>C7-HSL:</b>	N-heptanoyl-L-homoserine lactone
<b>C8-HSL:</b>	N-octanoyl-L-homoserine lactone

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Les différentes étapes de la formation d'un biofilm bactérien .....	11
Figure 2 : Structure générale d'une AHL.....	12
Figure 3 : Différentes structures d'AHLs (cas à six carbones). ....	16
Figure 4 : Biosynthèse d'autoinducteur de type-2. ....	17
Figure 5 : Structure du <i>Pseudomonas</i> quinolone signal.....	18
Figure 5 : Schéma général de la biosynthèse d'AHL par une protéine homologue de LuxI. .	21
Figure 6 : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : (a) colonies sur gélose ordinaire, (b) coloration de Gram (x1000) (c) Observation au microscope électronique à balayage d'un biofilm à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	27
Figure 7: Mécanisme moléculaire du Quorum sensing chez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	34
Figure 8: DiaGramme en flux de la sélection des articles.....	42
Figure 9: DiaGramme des articles par année de publication .....	43
Figure 10: DiaGramme en camembert des articles par région de publication .....	44
Figure 11: DiaGramme en flux de la sélection des molécules .....	61
Figure 12: Présentation des modulations chimiques sur le noyau quinolone .....	73

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Phénotypes sous contrôle du QS chez les bactéries et pathogènes.....	23
Tableau II: Présentation des tests anti-quorum sensing .....	24
Tableau III : Principaux facteurs de virulence de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : leurs modes d'action et leurs conséquences cliniques.....	32

## INTRODUCTION



*Pseudomonas aeruginosa* est une bactérie Gram négatif opportuniste identifiée comme étant un agent étiologique des infections chroniques chez les patients immunodéprimés et chez les personnes atteintes de mucoviscidose [1;2]. Le traitement des infections causées par cette bactérie est très difficile en raison de sa grande résistance aux antibiotiques et le développement de nouvelles souches résistantes [3;4].

Cette raison a conduit l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) à inscrire en 2017 cette bactérie dans le groupe le plus critique des agents pathogènes résistant aux antibiotiques. Ce groupe comportait des bactéries multirésistantes qui représentent une menace particulière dans les hôpitaux, les maisons de retraite ou pour les patients dont les soins imposent d'utiliser des dispositifs comme des respirateurs ou des cathéters sanguins [5].

Sur le plan épidémiologique, *Pseudomonas aeruginosa* occuperait la deuxième et la cinquième place des bactéries responsables d'infections nosocomiales respectivement en Europe et Aux Etats-Unis [6]. Elle serait responsable de 10 % à 15 % de l'ensemble des infections nosocomiales, une fréquence supérieure étant rapportée chez certaines catégories de patients à haut risque telles que les pathologies broncho-pulmonaires chroniques (notamment la mucoviscidose), immunodépression (neutropénie, syndrome d'immunodéficience acquise), grands brûlés, patients hospitalisés en réanimation [7-9]. En Côte d'Ivoire, les études menées en mai et juin 2014 sur l'infection nosocomiale au service de pneumologie du CHU de Cocody ont permis de révéler une prévalence du portage des germes chez les patients de 36,5 % au niveau nasal et de 12,5 % au niveau digestif. Chez le personnel de soin, la prévalence était de 25 % au niveau nasal et de 4,69 % au niveau digestif. *Pseudomonas aeruginosa* était retrouvé dans les prélèvements digestifs et représentait 12,5 % chez les patients et 4,69 % chez le personnel de soin. Parmi les patients, 58,5 % recevaient une antibiothérapie, 54,17 % avaient un cathéter veineux [10].

Au niveau biologique, le processus infectieux à *Pseudomonas aeruginosa* est caractérisé par une colonisation progressive des muqueuses. Puis au stade de l'infection, un biofilm peut se constituer et conduire au développement de nombreux facteurs de virulence dont la mise en place accrue assombrit le pronostic vital du patient infecté [2]. Le biofilm constitue ainsi un facteur de gravité et contribue à la pathogénèse de *Pseudomonas aeruginosa*. Le biofilm correspond à un amas structuré de cellules bactériennes enrobées d'une matrice polymérique et attachés à une surface [11;12].

La particularité de la vie en biofilm est qu'elle confère aux bactéries qui s'y rassemblent plusieurs propriétés que leurs homologues en conditions planctoniques ne possèderaient pas. En occurrence, la tolérance vis-à-vis des agents antimicrobiens, aux antibiotiques, la stabilité, la protection contre les facteurs environnementaux tels que la déshydratation, la salinité, l'exposition aux rayons ultraviolet, la phagocytose par d'autres organismes tels que les protozoaires [13;14]. Partant de ce fait, l'inhibition du biofilm bactérien pourrait réduire la virulence développée par les bactéries au cours des processus infectieux à *Pseudomonas aeruginosa* et améliorer ainsi le pronostic vital des patients.

En plus, les bactéries organisées en biofilm produisent des substances extracellulaires de protection. Ces substances permettent la circulation d'eau, d'oxygène, de nutriments et de petites molécules signalétiques [15] encore appelées autoinducteurs, utilisées par les bactéries pour communiquer entre elles grâce à un système de communication. Ce système se nomme le quorum sensing (QS) [16].

Le Quorum sensing est le mécanisme de communication utilisé par les bactéries Gram négatif comme positif pour réguler l'expression de divers gènes, de manière synchronisée et dépendante de la densité cellulaire [17;18]. Il est impliqué dans de nombreux processus physiologiques incluant l'émission de bioluminescence [19;20], la motilité [21], la production de pigment [22], la production de facteurs de

virulence [23] et tout particulièrement la formation et le maintien du biofilm [24;25].

Chez *Pseudomonas aeruginosa*, la production de facteurs de virulence, le développement et le maintien du biofilm sont régulés par le quorum sensing. Les deux systèmes de QS de *Pseudomonas aeruginosa* à l'heure actuelle identifiés, à savoir les systèmes Las et Rhl reposent sur les molécules signalétiques de type N-acyl homosérine lactone (AHL) [2].

Les AHLs sont généralement produites par une enzyme, une synthase et diffusent passivement à travers la membrane cellulaire. Lorsque leur concentration atteint un seuil critique dans le milieu extérieur, généralement à densité cellulaire élevée, les AHLs pénètrent dans la cellule, se fixent et activent les récepteurs intracellulaires spécifiques. Les récepteurs ainsi activés se lient aux promoteurs de gènes cibles et régulent leur transcription [17]. Ainsi, inhiber la mise en place du biofilm passe par l'inhibition du QS.

Sur cette base et compte tenu de la sévérité du pronostic vital le plus souvent assombri des infections à *Pseudomonas aeruginosa*, nous nous sommes orienté au cours du présent travail vers la réalisation d'une étude bibliographique dont l'objectif général est de proposer pour synthèse et évaluation biologique ultérieure, des profils chimiques moléculaires originaux susceptibles d'inhiber le QS et partant, de favoriser la destruction du biofilm facteur d'aggravation des infections à *Pseudomonas aeruginosa*.

Pour atteindre cet objectif général, nous nous sommes fixé 3 objectifs spécifiques qui sont :

- Recenser en première approche les molécules anti-quorum sensing déjà identifiés comme tel à partir de 2 équations pertinentes de recherche;

- Sélectionner quelques chefs de file moléculaires anti-quorum sensing actifs sur le quorum sensing de *Pseudomonas aeruginosa* par application de critères objectifs de sélection;
- Collecter les informations relatives aux variations structurales autour des chefs de file identifiés afin de connaître les relations structure-activités qui en découlent.

Les profils chimiques proposés à l'issue de notre travail pourront faire secondairement l'objet de synthèse et d'évaluation de leur activités anti QS dans des études ultérieures menées au sein du Département de Chimie Organique et Chimie thérapeutique de l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques.

## **PREMIERE PARTIE : GENERALITES**

## CHAPITRE I : QUORUM SENSING

## I- GENERALITE

### 1- Origine et découverte

Les bactéries ont longtemps été considérées comme des organismes avec une faible capacité d'interagir entre elles. C'est seulement au début des années 1970 que cette notion a été contestée avec la découverte et la description d'un système de communication chez la bactérie marine *Vibrio fischeri* [26].

### 2- Définition et rôle du *Quorum sensing*

#### 2.1- Définition du *Quorum sensing*

Le Quorum Sensing est un ensemble de mécanismes régulateurs qui contrôlent l'expression coordonnée de certains gènes bactériens en réponse à l'augmentation de la densité de la population bactérienne [27]. Cette expression a été introduite la première fois par Fuqua et coll., qui ont découvert un système de régulation de type quorum sensing contrôlant le transfert conjugatif du plasmide Ti chez la bactérie phytopathogène *Agrobacterium tumefaciens* en présence d'un métabolite produit par la tumeur de la plante cible [28].

#### 2.2- Notion d'autoinducteur

Les autoinducteurs sont de petites molécules de signal chimique, diffusibles et produites par les bactéries qui possèdent un système de régulation de type QS. Leur concentration externe augmente en fonction de la densité cellulaire. La concentration seuil des autoinducteurs est détectée comme un signal par les bactéries, qui en réponse expriment certains gènes et donc certains phénotypes ou comportements bactériens [29]. Ce système signal-réponse va permettre aux bactéries de synchroniser leur comportement et d'agir comme des organismes multicellulaires [30;31]. La notion d'autoinducteur (AI) a été introduite la première fois par Kaplan et coll. dans le modèle de régulation de la

luminescence chez *Vibrio fischeri* [32]. Les AI sont généralement produits par une protéine homologue de LuxI de *Vibrio fischeri* [33]. Les autoinducteurs du QS sont spécifiques au type de Gram des bactéries et à chaque espèce [34].

### 2.3- Rôle du *Quorum sensing*

Le *quorum sensing* joue un important rôle dans le comportement des colonies de population bactérienne. Il coordonne les comportements, ou certaines actions entre bactéries de la même espèce en fonction de la densité de leur population [35].

Par exemple, les bactéries opportunistes comme *Pseudomonas aeruginosa* peuvent croître dans l'organisme hôte sans effets pathogènes. Mais quand elles atteignent une certaine concentration (le quorum), elles deviennent virulentes et leur nombre suffit à dépasser l'hôte, leur permettant par exemple de former un biofilm, qui constitue le début de la maladie [36].

### 2.4- Exemple de fonction régulée par le *Quorum sensing*

Les fonctions régulées par quorum sensing sont très diverses chez les bactéries. Elles incluent :

- La virulence, le pouvoir pathogène (ex : chez *Pectobacterium carotovorum*) [37];
- Le transfert conjugatif de plasmides (ex : chez *Agrobacterium tumefaciens*) [28];
- La production d'antibiotiques ou d'antifongiques (ex : chez *Chromobacterium violaceum*) [22];
- La formation du biofilm (ex : chez *Pseudomonas aeruginosa*) [2], etc.



## **2.4.1- Biofilm**

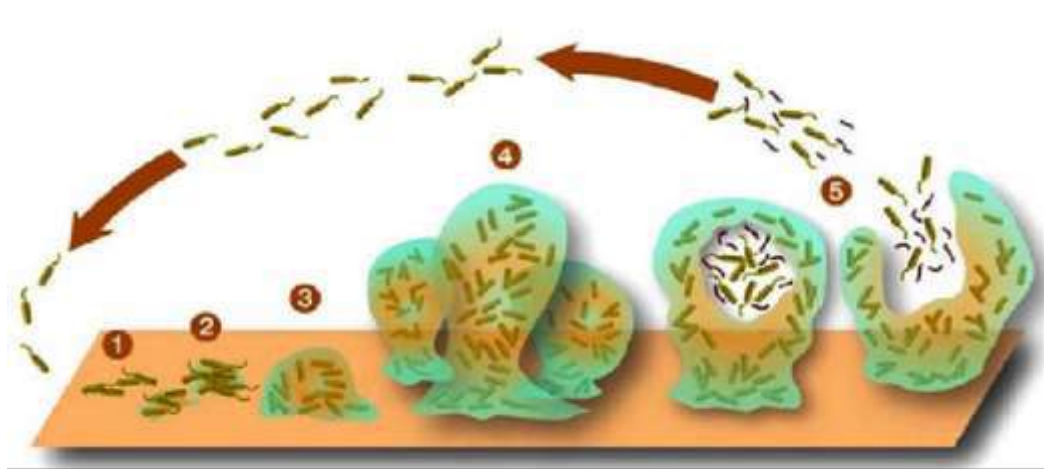
### **2.4.1.1- Définition**

Un biofilm est une communauté multicellulaire plus ou moins complexe, souvent symbiotique, de micro-organismes (bactéries, champignons, algues ou protozoaires), adhérant entre eux et à une surface, et marquée par la sécrétion d'une matrice adhésive et protectrice [38]. Le biofilm confère aux bactéries qui le composent, des propriétés spécifiques de morphologie, de croissance, de communication entre les cellules et de résistances aux biocides, distinctes de celles des bactéries planctoniques [39].

### **2.4.1.2- Mode de développement d'un biofilm**

L'observation directe des biofilms par microscope, ainsi que les nombreuses études génétiques réalisées sur les biofilms, ont conduit à un modèle de développement en cinq étapes. Après le conditionnement très rapide de la surface, les bactéries se déplacent dans le milieu liquide grâce à la force du flux, à la gravitation et/ou aux mouvements de leurs flagelles. Lorsque les bactéries sont au voisinage d'une surface, des forces d'attraction physico-chimiques interviennent et conduisent à une interaction réversible avec la surface. Dans un second temps, au fur et à mesure que les cellules se divisent, le nombre de bactéries associées à la surface augmente et l'adhésion devient irréversible. Cette transition vers une adhésion irréversible correspond à la synthèse de structures à la surface de la bactérie, qui s'accompagne d'une profonde modification du profil d'expression des gènes [40;41]. Les bactéries forment alors des amas à la surface et produisent des substances polysaccharides extracellulaires (EPS). La troisième étape est caractérisée par la formation de microcolonies composées à la fois des bactéries initiales qui se divisent et de bactéries qui s'attachent sur le biofilm en formation. Enfin, le stade de maturation correspond au développement des microcolonies et à la structuration du biofilm: les

microcolonies se développent en piliers d'épaisseur variable au sein desquels les cellules sont englobées dans la matrice extracellulaire. Les espaces séparant les microcolonies deviennent les canaux du biofilm à l'intérieur desquels les fluides nutritifs peuvent circuler. Certaines bactéries peuvent se détacher du biofilm mature et rentrer dans la phase de dissémination. Cette dernière étape permet la colonisation de nouvelles surfaces.



**Figure 1 : Les différentes étapes de la formation d'un biofilm bactérien [15]**

- (1) Attachement initial des cellules à la surface (2) Attachement irréversible des cellules et production d'EPS (3) Développement précoce de l'architecture du biofilm. (4) Maturation du biofilm (5) Dispersion des cellules du biofilm.

## II- MECANISME DU QUORUM SENSING

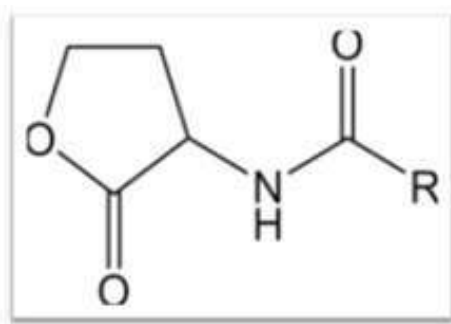
Le système QS est rencontré à la fois chez les bactéries Gram négatif et positif [42]. Chez les bactéries Gram négatif, il implique la sécrétion de petites molécules dérivées d'acides gras, alors que chez les bactéries Gram positif, il est basé sur la production de dérivés peptidiques [28]. Chez les bactéries Gram négatif, en plus des dérivés d'acide gras, certains dipeptides tels que les dicétopipérazines [43] et les quinolones [44] ont été décrits comme étant des molécules du QS. Il existe un autre

type de molécules du QS détecté aussi bien chez les bactéries Gram négatif comme positif. Il s'agit l'autoinducteur de type 2 (AI-2) [45].

Trois composants majeurs sont impliqués dans le mécanisme du QS chez les bactéries. Il s'agit de l'autoinducteur et d'un couple de protéines, dont une synthase et un récepteur [30]. Le QS est à l'origine de l'expression de plusieurs types de gènes en l'occurrence les gènes codant pour l'émission de la bioluminescence, la sporulation, la compétence, la production d'antibiotique, la sécrétion de facteurs de virulence, la production de pigments et la formation de biofilm [46].

### 1- Quorum sensing chez les bactéries Gram négatif

Le premier système QS a été découvert et décrit par Nealson et coll. en 1970, chez la bactérie marine *Vibrio fischeri* [26]. Le système QS décrit chez *Vibrio fischeri*, basé sur l'émission de la bioluminescence est considéré comme le modèle du QS chez la plupart des bactéries Gram négatif [47]. Le mécanisme QS le plus décrit est celui des bactéries Gram négatif. Il implique la production et la réponse à de petites molécules inductrices appartenant à la famille des Acyl Homosérine Lactones (AHL) [48].



**Figure 2 : Structure générale d'une AHL [15]**

Les AHLs sont synthétisées par une protéine homologue de LuxI et sortent des cellules par simple diffusion pour les courtes chaînes d'AHLs ou par transport actif pour les longues chaînes. Lorsque leur concentration atteint un seuil critique, elles entrent dans les cellules et se fixent à un récepteur homologue de LuxR. Le complexe AHL-LuxR active la transcription de gènes spécifiques [17]. Selon certains auteurs, il existerait une grande spécificité entre les récepteurs et leurs AHLs apparentées [30,45]. En absence d'AHL, le récepteur de type LuxR se dégrade rapidement. Inversement, la fixation de l'AHL au récepteur stabilise celui-ci contre la protéolyse [49].

Un grand nombre de bactéries Gram négatif possède des protéines de type LuxI-LuxR et de ce fait, communique avec des signaux AHLs. C'est l'exemple, de *Pseudomonas aeruginosa* et *Pseudomonas aureofaciens*, *Agrobacterium tumefaciens*, *Erwinia carotovora*, *Erwinia stewartii*, *Enterobacter agglomerans*, *Serratia liquefaciens*, *Yersinia enterocolitica*, *Chromobacterium violaceum*... [50;51].

## 2- Quorum sensing chez les bactéries Gram positif

Les bactéries Gram positif utilisent des dérivés peptidiques comme signaux de communication. Le signal peptidique est produit par une protéine précurseur et est excrété en dehors de la cellule par transport actif. Lorsque sa concentration extracellulaire atteint un niveau de stimulation minimale, le signal peptidique est détecté par deux composants membranaires histidine kinases qui jouent le rôle de récepteurs [52]. L'interaction du récepteur avec le ligand peptidique initie une cascade de phosphorylation qui aboutit à celle de la protéine régulatrice. La série de phosphorylation active donc un récepteur qui vient se fixer à l'ADN et régule ainsi la transcription des gènes cibles [53]. Tout comme chez les bactéries Gram négatif,

ce type de système QS est aussi régulé de façon dépendante de la densité cellulaire [54].

L'un des systèmes de régulation à base de peptides parmi les plus décrits est le système Agr chez *Staphylococcus aureus* qui utilise une stratégie à deux phases pour déclencher une infection chez l'homme. En effet, à faible densité cellulaire, la bactérie se contente de sécréter des facteurs protéiques qui favorisent l'attachement et la colonisation des surfaces. Lorsque sa densité cellulaire est élevée, elle réprime la sécrétion des facteurs protéiques et se lance dans la sécrétion de protéases et de toxines qui sont sans doute nécessaires à l'établissement de l'infection [55]. Des systèmes de régulation similaires, basés sur l'utilisation de peptides, ont été décrits chez plusieurs bactéries Gram positif. Ainsi, le développement de la compétence génétique chez *Bacillus subtilis* et *Streptococcus pneumoniae*, le transfert de plasmides de conjugaison chez *Enterococcus faecalis* ainsi que la production de peptides antimicrobiens chez plusieurs différentes espèces de bactéries Gram positif sont régulés par des peptides phéromones [56].

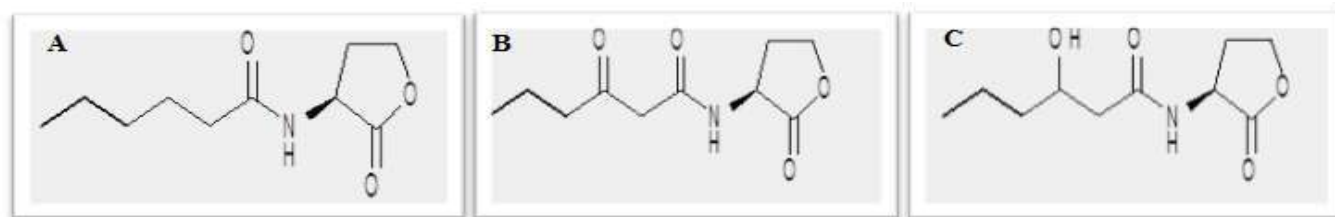
### III-DIFFERENTS TYPES DE QUORUM SENSING

Bien que plusieurs systèmes de régulation de type QS impliquant diverses molécules signalétiques ont été identifiés à ce jour, les plus connues sont les acyl homosérine lactones chez les bactéries Gram négatif et la signalisation à base de peptides, rencontrés chez plusieurs espèces Gram positif. Il existe cependant un troisième système de signalisation retrouvé aussi bien chez les espèces Gram négatif que positif. Il s'agit du système de signalisation AI-2 [57]. De plus, un autre type de signal dénommé AI-3, a été décrit chez les bactéries pathogènes entériques telles que *Escherichia coli* et *Salmonella thyphimurium* [58;59].

#### 1- Quorum sensing de type 1 : Les autoinducteurs de types 1 N-Acyl Homosérine Lactones (AHLs)

Les AHLs sont de petites molécules chimiques composées d'un groupement lactone et d'une chaîne acyle latérale, qui varie selon la longueur et selon la présence ou non d'un groupement substitué (oxo ou hydroxy), sur le carbone en position 3 [28]27. Elles sont synthétisées par des protéines synthases, qui sont des enzymes appartenant à la famille des protéines de type LuxI [33].

Le nombre de carbone de la chaîne acyle des AHLs synthétisées naturellement peut varier de 4 à 18. Selon Waters et coll., ces différences seraient cruciales pour la spécificité de la signalisation [30]. Il existe aussi un autre niveau de différence dans la structure des AHLs qui se situe dans le degré d'activité des isomères des AHLs. En effet, certains isomères d'AHLs seraient plus ou moins actifs par rapport à d'autres. McClean et coll. en 1997, ont montré que l'isomère (D) de la 3-oxo-C6-HSL était 60 fois moins actif que l'isomère (L) [22]. Dans tous les cas, le cycle lactone est conservé dans tous les signaux AHLs identifiés à ce jour [22].



**Figure 3 : Différentes structures d’AHLs (cas à six carbones) [15]**

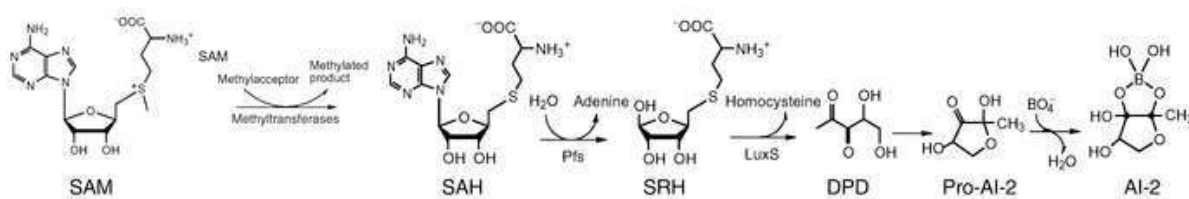
(A) Chaîne latérale non substituée (C<sub>6</sub>-HSL) (B) Chaîne latérale substituée avec un groupement oxo sur le carbone en position 3 (3-oxo-C<sub>6</sub>-HSL) (C) Chaîne latérale substituée avec un groupement hydroxy sur le carbone en position 3 (3-OH-C<sub>6</sub>-HSL).

## 2- Quorum sensing de type 2 : les Autoinducteurs de type 2

L’autoinducteur (AI-2) est un diester de furanosyl borate. Il est considéré comme le signal universel de la communication inter bactérienne, pour avoir été identifié aussi bien chez les bactéries Gram négatif comme positif [60]. Il a été décrit pour la première fois chez *Vibrio Harveyi*, chez qui il contrôle la synthèse de la bioluminescence [36]. *Vibrio harveyi* produit deux autoinducteurs nommés Harveyi Autoinducteur-1(HAI-1) et AI-2. Le premier signal, HAI-1 est une AHL, bien qu’il ait été montré que sa synthèse ne dépend pas de l’enzyme type LuxI. Il s’agit de la 3-OH-C<sub>4</sub>-HSL. Le second autoinducteur, AI-2 est un furanosyl-borate diester [45].

La synthèse de l’AI-2 est dirigée par le produit du gène LuxS qui est largement conservé chez les bactéries Gram négatif et positif [60]. De nombreuses espèces se sont révélées posséder un homologue du gène LuxS, bien que le mécanisme de signalisation n’ait pas été complètement défini dans la plupart de ces systèmes [61]. C’est le cas des bactéries entériques *Escherichia coli* et *Salmonella*, qui utilisent l’AI-2 plutôt que les AHLs [62]. Le récepteur impliqué dans ce type de signalisation chez les bactéries Gram négatif est LuxP, qui appartient à la grande famille des protéines périplasmiques, qui se lie à divers ligands [60].





**Figure 4 : Biosynthèse d'autoinducteur de type-2[2]**

L'utilisation de S-adénosylméthionine (SAM) comme donneur de méthyle produit la S-adénosylhomocystéine (SAH). L'enzyme Pfs convertit SAH en S-ribosylhomocystéine (SRH). LuxS est responsable de la conversion de SRH en homocystéine et 4,5-dihydroxy-2,3-pentanedione) DPD. DPD se réarrange spontanément en plusieurs furanones ou proñAI-2. L'addition d'un Borate au proñAI-2 forme l'autoinducteur actif AI-2.

D'autres types de signalisation, entrant dans le système QS ont été identifiés à nos jours, aussi bien chez les bactéries Gram négatif que celles Gram positif. Il s'agit des quinolones identifiées à ce jour chez *Pseudomonas aeruginosa* [44], de l'AI-3 décrit chez les bactéries pathogènes entériques [59], des dicétopipérazines isolées chez plusieurs espèces du genre *Pseudomonas* telles que *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas alcaligenes* ainsi que d'autres bactéries comme *Proteus mirabilis*, *Enterobacter agglomerans*, *Vibrio vulnificus* [43].

### 3- Quorum sensing de type 3 : Les peptides

Les oligopeptides sont des molécules de signalisation de cellule à cellule, couramment rencontrées chez les bactéries Gram positif. Ce sont des molécules intracellulaires qui interagissent avec des récepteurs membranaires, afin d'éviter la dégradation par des peptidases intracellulaires. Contrairement aux AHLs, les peptides ne sont pas diffusibles à travers la membrane, d'où la nécessité d'un transport actif par des transporteurs spécialisés d'oligopeptides situés sur la membrane cellulaire [63]. Tout comme dans le cas des AHLs, la signalisation par



les peptides est dépendante de la densité cellulaire. En plus, les peptides possèderaient également une spécificité pour un récepteur donné [30;63].

#### 4- Autres systèmes de communication intercellulaire

Il existe de nombreuses autres molécules permettant une communication intercellulaire. Chez les bactéries Gram négative, on trouve le "PQS" (Pseudomonas Quinolone Signal), présent chez les bactéries du genre *Pseudomonas* [64], le "DSF" (difusible factor) présent chez le phytopathogène *Xyllela* [65], ou l'ester méthylique du 3-hydroxypalmitate chez un autre phytopathogène, *Ralstonia solanacearum*.

##### 4.1- Pseudomonas quinolone Signal

Chez *Pseudomonas aeruginosa*, il existe une communication intra-espèce assuré par une molécule inductrice qui est la 2-heptyl-3-hydroxy-4 (1H) –quinolone. Cette molécule est connue sous le nom de Pseudomonas Quinolone Signal (PQS) [44]. PQS interagit avec le régulateur de transcription Pseudomonas quinolone signal récepteur (PqsR) et contrôle la production de facteurs de virulence, tels que la pyocyanine, l'élastase et l'acide cyanhydrique, ainsi que la formation de biofilms [66].

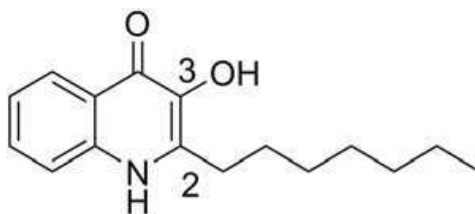


Figure 5: Structure du Pseudomonas quinolone signal [44].

#### IV- LES FAMILLES DE PROTEINES DE TYPE LuxI ET LuxR

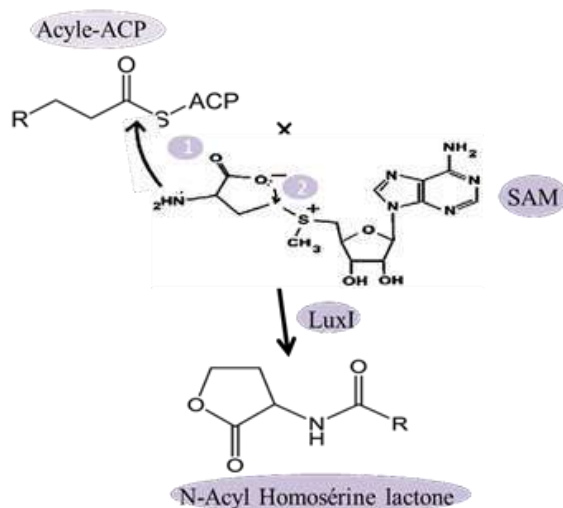
La découverte selon laquelle les AHLs sont produites par plusieurs bactéries suggère que ces bactéries pourraient contenir des protéines homologues de LuxI et LuxR. En fonction du groupe de bactéries, il peut exister une homologie ou une différence dans la structure moléculaire de ces deux protéines. A ce jour, il a été démontré que les homologues de LuxI des entérobactéries sont peu distincts de ceux des non-entérobactéries. Cependant, il n'y a pas de différences évidentes entre les membres de la famille des homologues de LuxR [33].

##### 1- Familles de protéines de type LuxI

Les protéines de type LuxI sont des enzymes qui catalysent la biosynthèse des AHLs à partir de deux substrats qui sont la S-adénosylméthionine (SAM) et la protéine transporteuse de groupement acyle (acyl-ACP). La réaction commence par la formation d'une liaison amide entre la chaîne latérale acyle de l'acyl-ACP et le groupement amine du fragment homocystéine de la SAM (1), suivie de la lactonisation de l'intermédiaire ligaturé de la SAM et la libération de la méthylthioadénosine (2) [52]. Plusieurs études ont montré l'implication d'homologues de LuxI dans la biosynthèse de différentes AHLs. Il est cité en exemple LuxI chez *Vibrio fischeri*, impliqué dans la synthèse de la 3-oxo- C6-HSL [67;68], RhII et LasI chez *Pseudomonas aeruginosa*, qui sont respectivement impliqués dans la synthèse de la C4-HSL et de la 3-oxo- C12-HSL [69;70] et TraI chez *Agrobacterium tumefaciens*, impliqué dans la synthèse de la 3-oxo-C8-HSL [71]. Les protéines de type LuxI sont, en général, longues d'environ 190 à 230 acides aminés et partagent une identité de 30 à 35% de paires de bases. Chez la plupart d'entre-elles, dix résidus conservés se regroupent au niveau de l'acide aminé 110 dans l'extrémité N-terminale [48]. Ils dirigent l'aspect commun du mécanisme

enzymatique, c'est-à-dire la reconnaissance de la SAM et l'ACP [48]. Sept d'entre eux portent des chaînes latérales chargées et sont absolument nécessaires pour diriger la réaction, car leur mutation empêche totalement la catalyse de la réaction. Une mutation au niveau des trois autres résidus réduit l'efficacité de la réaction ; ce qui montre bien qu'ils jouent un rôle moins essentiel par rapport aux sept premiers [72]. Chaque protéine LuxI produit le signal correct avec une grande fidélité. Il existe cependant certaines protéines LuxI qui produisent plusieurs AHLs, même s'il n'est pas prouvé qu'elles soient toutes biologiquement actives [22]. Il n'existe pas de corrélation simple entre l'AHL synthétisée et le degré d'identité de séquence entre les différentes protéines de type LuxI.

Selon qu'une même molécule AHL soit produite de façon majoritaire ou minoritaire par différentes bactéries, elle est synthétisée par différentes protéines homologues de LuxI. En effet, selon McClean et coll., les genres *Agrobacterium*, *Yersinia*, *Pseudomonas*, *Serratia* et *Photobacterium* qui produisent de façon minoritaire la C6-HSL, ont toutes un homologue de LuxI différent de celui de *Chromobacterium violaceum* qui la produit de façon prédominante [22].



**Figure 6 : Schéma général de la biosynthèse d'AHL par une protéine homologue de LuxI.**  
[15]

- (1) Liaison amide entre la chaîne latérale acyle de l'acyl-ACP et le groupement amine de la SAM
- (2). Lactonisation de l'intermédiaire ligaturée de la SAM et libération de la méthylthioadénosine.

## 2- Familles de protéines de type LuxR

LuxR est une protéine essentiellement cytoplasmique. Cependant, il arrive parfois qu'elle présente un caractère faiblement membranaire, associée à d'autres protéines (protéines membranaires périphériques) [52;56]. Elle est constituée de deux domaines. Le domaine N-terminal, impliqué dans la liaison de l'AHL et le domaine C-terminal, qui est nécessaire à la fixation à l'ADN et à l'activation de la transcription [73]. Tous les homologues fonctionnels de LuxR possèdent un motif "helixturn-helix" au niveau de leur extrémité carboxyle qui est nécessaire pour la liaison à l'ADN. Chez *Vibrio fischeri*, la poche de liaison des AHLs forme une sorte de sandwich  $\alpha$ - $\beta$ - $\alpha$  qui coordonne l'interaction avec le ligand. En absence de fixation d'autoinducteur à l'extrémité N-terminal de la protéine, celui-ci inhibe immédiatement la liaison de l'ADN par le domaine C-terminal [74]. Cette observation a été aussi effectuée pour la protéine TraR d'*Agrobacterium tumefaciens*. En effet, en absence de l'autoinducteur 3-oxo-C8-HSL, TraR est

insoluble et est sujet à la protéolyse. Cependant en présence de la 3-oxo-C8-HSL, TraR est soluble et stable [75]. La majeure partie des protéines membres de la famille de LuxR fonctionnent en tant qu'activateurs transcriptionnels des AHLs. Il existe cependant une sous-famille de récepteurs qui semble fonctionner comme des répresseurs transcriptionnels [48].

Le principe de la répression transcriptionnelle est similaire à celui des activateurs. Il consiste en une accumulation d'AHLs et à l'expression des gènes cibles, sauf que cette fois-ci, le mécanisme est différent. En effet, en l'absence de l'AHL, le récepteur se lie à l'ADN, et les gènes sont transcrits. En présence de l'AHL, le récepteur est dissocié de l'ADN et la transcription des gènes cibles est réprimée [48]. C'est l'exemple la bactérie *Pantoea stewartii* subsp. *stewartii*, chez qui le récepteur EsaR agit en tant que répresseur de la synthèse d'exopolysaccharides en présence de la 3-oxo-C6-HSL [76;77]. Des répresseurs transcriptionnels auraient aussi été identifiés chez *Erwinia carotovora* [78].

## V- PHENOTYPES CONTROLES PAR LE QUORUM SENSING

Plusieurs espèces de bactéries ont été identifiées comme possédant un système QS, à travers les différents types de signaux. Nous pouvons citer entre autres, *Vibrio fischeri*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Erwinia carotovora*, *Agrobacterium tumefaciens*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Bacillus subtilis*, *Vibrio harveyi*. [52]

Le Tableau suivant résume des phénotypes contrôlés par le QS à travers les différents types de signaux qui peuvent exister.

**Tableau I : Phénotypes sous contrôle du QS chez les bactéries et pathogènes[15]**

Signaux QS	Homologues LuxI/LuxR	Bactéries	Processus contrôlé par le QS
<b>AHLs</b>			
3-oxo-C6-HSL	LuxI/LuxR	<i>Vibrio fischeri</i> MJ-1	Bioluminescence
3-OH-C4-HSL (HAI-1)	LuxM	<i>Vibrio harveyi</i> MAV	Bioluminescence
3-oxo-C10-HSL	VanI/VanR	<i>Vibrio anguillarum</i> NB10	Virulence
C4-HSL	RhlI/RhlR	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> PAO1	Virulence
3-oxo-C6-HSL	ExpI/ExpR	<i>Erwinia carotovora</i> SCC3193	Virulence, production d'exoenzymes
3-oxo-C12-HSL	LasI/LasR	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> PAO1	Virulence
3-oxo-C8-HSL	Tral/traR	<i>Agrobacterium tumefaciens</i> R10	Transfert conjugatif
C4-HSL, (C6-HSL)	Ahyl/AhyR AsaI/AsaR	<i>Aeromonas hydrophila</i> A1 <i>Aeromonas salmonicida</i> MT1326	Biofilm et exoprotéases
C6-HSL	CviI/CviR	<i>Chromobacterium violaceum</i> 12472 ou 31532	Production de violacéine et enzyme
C4-HSL	SwrI/SwrR	<i>Serratia marcescens</i> MG1	Essaimage
C6-HSL; 3 oxo-C6-HSL; C8-HSL	YenI/YenR YpsI/YpsR	<i>Yersinia enterocolytica</i> 90/54 ; <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> III (pIB1)	Motilité, Agrégation
<b>Oligopeptides</b>			
AIP groupes (I, II, III et IV)	AgrBDCA	<i>Staphylococcus aureus</i> RN6911	Virulence
ComX et CSF	Inconnu	<i>Bacillus subtilis</i>	Compétence, sporulation
DKPs	Inconnu	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> PAO1	Communication inter-espèces
<b>AI-2</b>			
Diester de furanosyl borate (AI-2)	LuxS/LuxP	<i>Vibrio harveyi</i> BB170	Luminescence Virulence
Cholera autoinducteur 1 CAI-1	CqSA	<i>Vibrio cholerae</i> El Tor C6706str2	Virulence
<b>Autres</b>			
$\gamma$ - butyrolactones	Facteur-A (ArpA)	<i>Streptomyces griseus</i>	Biosynthèse d'ATB

## VI- ETUDE DES INHIBITEURS DU QS

La mise évidence de l'activité anti-quorum sensing des molécules inhibitrices se fait à l'aide de test. Le tableau suivant résume l'ensemble de ces tests.

**Tableau II: Présentation des tests anti-quorum sensing**

METHODE UTILISEE	TEST UTILISE	MODE OPERATOIRE	ELEMENT QUANTIFIE	BACTERIE UTILISE	SYSTEME CONCERNE	TYPE D'AUTOINDUCTEUR	CIBLE
Diffusion sur gélose	Test d'inhibition de la violacéine	Culture sur gélose Mesure du diamètre de diffusion	violacéine	<i>Chromobacterium violaceum</i> 12472	Acyl Homosérine lactone	C6-HSL	CvR
	Quantification de la violacéine	Culture lecture	violacéine	<i>Chromobacterium violaceum</i> CV026	Acyl Homosérine lactone	C6-HSL	CvR
	Test anti-biofilm	Culture Analyse microscopique lecture	biofilm	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> PAO1 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> PA14 <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Chromobacterium violaceum</i>	QS DE type 2 Acyl Homosérine lactone	AI-2 C12-AHL C6-HSL	lasR luxN
	Test de dégradation de AHLs	Culture Centrifugation du mélange Séparation par chromatographie lecture	Autoinducteur	<i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas fluorescens</i>	Acyl Homosérine lactone	C4-AHL C12-AHL	rhlR lasR
Spectrophotométrie	Test de quantification de la PQS	Culture Centrifugation du mélange Séparation par chromatographie lecture	PQS	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas</i> Quinolone Signal	2-heptyl-3-hydroxy-4-ql PqsR	
	Test de détermination de HHQ extracellulaire	Culture Séparation par centrifugation lecture	HHQ	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas</i> Quinolone Signal	5,6,7,8-tétradeutéro-2-heptyl-4 (1H)-quinolone	PqsR
	Test de biopyranine	Culture lecture	Pyogranine	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> PA14	Acyl Homosérine lactone	C4-AHL C12-AHL	rhlR lasR
	Test de production de rhamnolipide	Culture lecture	Rhamnolipide	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Acyl Homosérine lactone	C4-AHL	rhlR
Informatique	Test de l'élastase	Culture lecture	Elastase	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> PAO1	Acyl Homosérine lactone	C4-AHL	rhlR
	Docking moléculaire		l'affinité in silico entre le ligand et le récepteur	<i>Chromobacterium violaceum</i> CV026 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Acyl Homosérine lactone <i>Pseudomonas</i> Quinolone Signal	C6-HSL O6DHL C4-AHL C12-AHL	CvR lasI lasR PqsE

## CHAPITRE II : PSEUDOMONAS AERUGINOSA



*Pseudomonas aeruginosa* ou bacille pyocyanique est une bactérie du genre *Pseudomonas*. Commensal du tube digestif mais peu abondant chez le sujet sain, il occasionne de nombreuses infections chez les sujets fragilisés. Il est à l'origine des infections nosocomiales [79;80].

## **I- HABITAT**

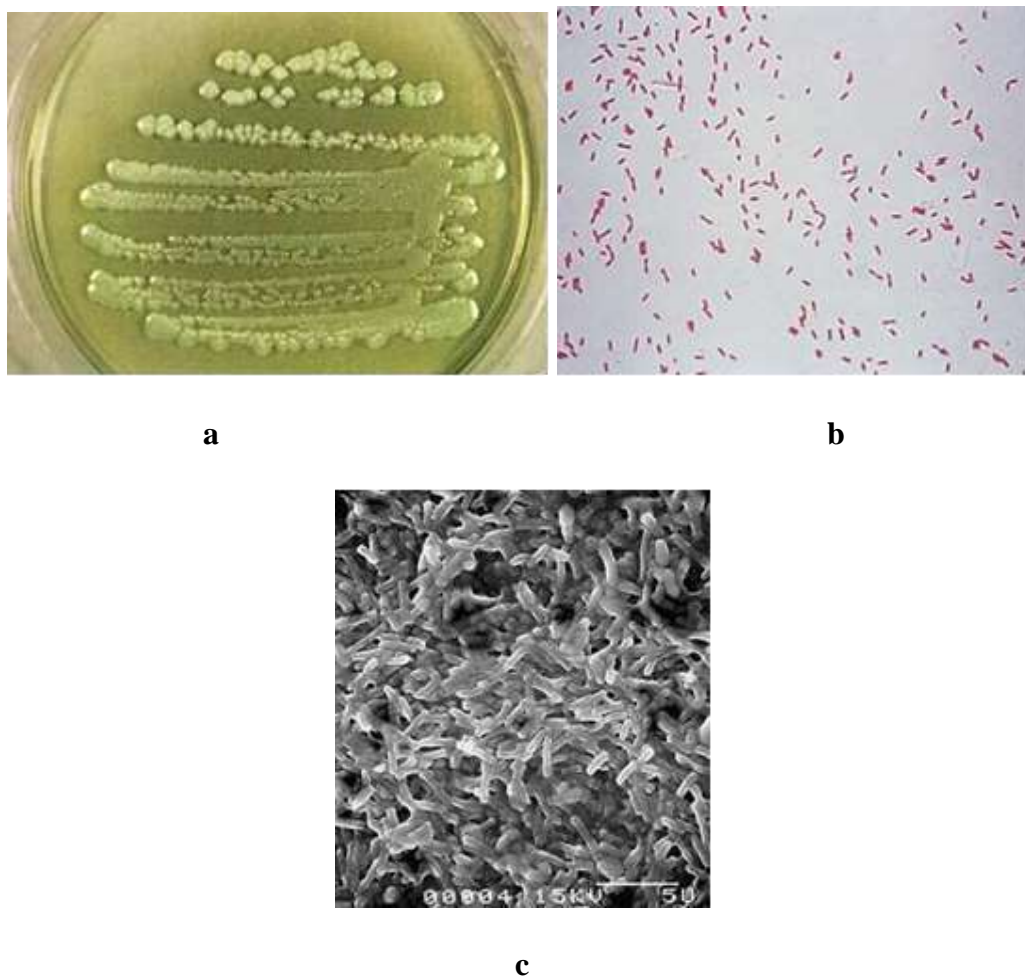
Les *Pseudomonas* vivent dans l'eau, le sol humide et sur les végétations. Ils peuvent être saprophytes. Ce sont des germes commensaux du tube digestif humain et de certains animaux [79].

## **II-CARACTERE BACTERIOLOGIQUE**

### **1- Morphologie**

*Pseudomonas aeruginosa* est un bacille à Gram négatif de 1 à 3  $\mu\text{m}$  de long et de 0.5 à 1  $\mu\text{m}$  de large, non sporulé, très mobile grâce à un cil polaire [79].

La membrane externe contient des porines dont le nombre et la taille, susceptibles de varier conditionnent la perméabilité aux antibiotiques. La structure du lipopolysaccharide (LPS) de cette membrane est également très hétérogène [79].



**Figure 7 : *Pseudomonas aeruginosa*: (a) colonies sur gélose ordinaire, (b) coloration de Gram (x1000) (c) Observation au microscope électronique à balayage d'un biofilm à *Pseudomonas aeruginosa* [2]**

## 2- Culture

Ils poussent sur milieu ordinaire en aérobiose et dégagent une odeur aromatique caractéristique. La température optimale de croissance est 30°C mais les souches d'origine humaine réputées pathogènes, supportent des températures plus élevées. Ils se développent jusqu'à 41°C, contrairement aux souches de l'environnement. Une odeur caractéristique de fleur de seringa s'exhale des cultures [79]. Un milieu

sélectif contenant un dérivé d'ammonium quaternaire : le cétrimide et de l'acide nalidixique permet l'isolement de *Pseudomonas aeruginosa* [79].

### 3- Pigments

*Pseudomonas aeruginosa* produit deux pigments qui diffusent dans le milieu de culture : la pyocyanine et la pyoverdine [79].

**La pyoverdine** : c'est un pigment jaune vert fluorescent, soluble dans l'eau et insoluble dans le chloroforme. Il est mis en évidence dans le milieu de King B. Il est inhibé par le Na<sup>+</sup>.

**La pyocyanine** : Bleue, soluble dans l'eau et le chloroforme. La seule espèce pouvant la synthétiser est le *Pseudomonas aeruginosa*. Elle est mise en évidence par le milieu de King A. Elle est inhibée par le Na<sup>+</sup> [79].

## III- CARACTERE BIOCHIMIQUE

*Pseudomonas aeruginosa* n'est pas capable de fermenter les sucres mais peut les attaquer (le glucose en particulier) par voie oxydative, entraînant une acidification du milieu. Les milieux pour l'Etude de la Voie d'Attaque des Glucides (MEVAG) ou de Hugh et Leifson sont spécialement destinés à mettre cette propriété en évidence. Comme la plupart des *Pseudomonas*, *Pseudomonas aeruginosa* possède une oxydase [79].

D'autres caractères sont utiles pour le diagnostic d'espèce :

Indole-;

Urée -;

TDA- (tryptophane-désaminase);

H<sub>2</sub>S-;

Gélatine+;

ONPG - (orthonitrophényl-galactose);

Nitrate-réductase +;

LDC- (Lysine-décarboxylase);

ODC - (Ornithine-décarboxylase);

ADH+ (Arginine-deshydrogénase) [79].

*Pseudomonas aeruginosa* est capable d'utiliser de nombreux substrats carbonés comme seule source de carbone et d'énergie : glucose, acide lactique, acide acétique, arginine, mannitol, citrate, malonate ... La réalisation d'un test d'assimilation des substrats carbonés ou auxanogramme est utile pour reconnaître l'espèce et différencier les biotypes [79].

#### **IV- POUVOIR PATHOGENE**

Le *Pseudomonas* est une bactérie opportuniste incriminée dans :

- Les infections pulmonaires : Mucoviscidose;
- Les infections uro-génitales;
- Les infections ostéo-articulaires;
- Les infections oculaires : Fente purulente de l'œil;
- Les infections ORL : Otite maligne des diabétiques et otite externe des plongeurs;
- Les infections méningées;
- L'entérite;
- L'endocardite à *Pseudomonas*.

La source de contamination est l'eau et l'environnement hospitalier à une concentration de  $10^7$ /ml [79].

## V- MECANISME DE L'INFECTION : PATHOGENIE

Pour que *Pseudomonas aeruginosa* devienne pathogène, l'organisme doit présenter une rupture de la barrière de protection, autrement dit une plaie au niveau de la peau ou des muqueuses. Cette rupture de la barrière de protection de l'organisme est secondaire à un traumatisme, une brûlure, une intervention chirurgicale, une intubation endotrachéale, un cathéter urinaire [80].

Sont sensibles à une infection par *Pseudomonas aeruginosa* : les individus présentant une défense immunitaire affaiblie (à la suite d'une prise prolongée d'antibiotiques, de médicaments entraînant une baisse de la qualité et du nombre des globules blancs), une diminution des gammaglobulines (variété de protéines participant aux défenses immunitaires de l'organisme) ou encore les personnes âgées ou présentant un diabète ou une autre pathologie (cancer, sida, mucoviscidose) [80].

Le plus souvent, *Pseudomonas aeruginosa* se fixe par l'intermédiaire d'une colonisation sur la peau, superficiellement mais aussi sur une muqueuse. On assiste ensuite à une invasion bactérienne qui, au départ, est localisée puis qui a tendance à envahir les tissus sous-jacents et enfin à gagner la circulation sanguine où ces bactéries sont responsables de septicémies et quelquefois de décès. Mais l'infection ne se généralise pas obligatoirement, elle reste quelquefois localisée ou se diffuse directement aux structures voisines [80].

*Pseudomonas aeruginosa* fabrique d'autre part une endotoxine (pouvant participer à la septicémie) [80].

## VI- FACTEURS DE VIRULENCE

De manière générale, la fonction des facteurs de virulence de *Pseudomonas aeruginosa* est de permettre le déplacement et l'adhésion sur les cellules de la bactérie, de conduire à la mort cellulaire des cellules épithéliales, des macrophages

et des neutrophiles, d'inhiber des processus immunitaires de défense ainsi que d'activer la réponse inflammatoire entraînant la formation de lésions tissulaires [1].

Ainsi on distingue les facteurs de virulence cellulaires et les facteurs de virulence sécrétés

Les facteurs de virulence cellulaires joueront un rôle important dans l'adhésion et le déplacement de la bactérie. Ce sont : les pilis, flagelles, les lipopolysaccharides et les substances extra polymériques [1].

Les facteurs de virulence sécrétés interviennent dans la dissémination de la bactérie au niveau des tissus et dans l'atténuation des défenses de l'hôte. Ce sont : Les lectines solubles, les exotoxines A, les élastases, les phospholipase C, Les toxines sécrétées *via* le système de sécrétion de type III et la pyocyanine [1].

**Tableau III : Principaux facteurs de virulence de *Pseudomonas aeruginosa* : leurs modes d'action et leurs conséquences cliniques [1]**

<b>Facteurs de virulence</b>	<b>Mécanisme de virulence</b>	<b>Effet pathogène induit</b>
Lipopolysaccharide (LPS)	Stimulation de la production de cytokines	Choc
Pili	Adhésion aux cellules épithéliales respiratoires	Pathogénicité respiratoire
Flagelle	Adhésion aux mucines Mobilité : rôle dans l'internalisation	Diffusion bactérienne
Alginate	Provoque le phénotype muqueux Adhésion aux cellules trachéales Inhibition de la phagocytose, de l'action des antibiotiques et de la réponse immunitaire	Pathogénicité respiratoire Résistance aux défenses de l'hôte (phagocytose) et aux antibiotiques Responsable du caractère mucoïde des souches
Exotoxine A	Inhibition des synthèses protéiques des cellules cibles	Mort cellulaire : nécrose tissulaire Rôle important dans la virulence
Exoenzyme S	Effet cytotoxique Prolifération des LT	Nécrose tissulaire Entraîne des lésions du glycopeptide, de la vimentine et des IgG et IgA
Exoenzyme U	Rôle antiphagocytaire	Lésions des cellules épithéliales Responsable de bactériémie voire de choc septique
Rhamnolipide	Effet détergent	Hydrolyse du surfactant
Elastases (LasA+LasB)	Dégradation de l'élastine, de la fibrine, de l'interféron, du complément et du collagène	Destruction des tissus contenant de l'élastine Rôle important dans la virulence
Protéase alcaline	Protéolyse	Rôle dans les infections cornéennes
Pyocyanine + Pyoverdine	Action bactéricide sur les autres bactéries Augmentation de la libération d'élastase Inhibition des battements des cils Captage du fer Induisent la synthèse de radicaux libres	Favorise l'émergence du bacille pyocyanique Diminution de la clairance des bacilles Rôle dans la survenue de vascularite d'artères pulmonaires.
Lectines solubles	Inhibition des battements ciliaires des cellules pulmonaires	Pathogénicité respiratoire Rôle dans l'infection chronique
Phospholipase C	Effet cytolytique local	Lyse des cellules cibles (atélectasie pulmonaire) Rôle dans l'infection aiguë et chronique.

## VII- QUORUM SENSING CHEZ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

*Pseudomonas aeruginosa* est un pathogène opportuniste de l'homme, des animaux et des plantes. L'une des raisons de sa pathogénicité est qu'elle produit de nombreux facteurs de virulence tels que les exoprotéases, des lipases et des sidérophores. Chez *Pseudomonas aeruginosa*, plusieurs facteurs de virulence sont contrôlés par le QS [80]81. En effet, selon Bauer et collaborateurs, le nombre de gènes et de protéines sous la régulation du QS chez *Pseudomonas aeruginosa* serait estimé entre 5 et 20%. Ces différents facteurs extracellulaires sont produits après qu'une population critique de bactéries soit atteinte [65].

Deux systèmes de régulation du QS ont été à ce jour bien identifiés chez *Pseudomonas aeruginosa*. Il s'agit du système LasI/3-oxo-C12-HSL/LasR et du système RhII/C4-HSL/RhlR [24].

LasI produit la 3-oxo-C12-HSL. LasR est le régulateur transcriptionnel qui nécessite un niveau suffisant de la 3-oxo-C12-HSL pour activer un certain nombre de gènes de virulence, dont *lasB*, *toxA*, *lasI*, *rhlI* et *rhlR* [82;83]. Le gène *lasB* coderait pour l'élastase [84]. Ces différents gènes cibles seraient activés par différentes concentrations de 3-oxo-C12-HSL. [83]. RhII dirige la synthèse de la C4-HSL, tandis que RhlR est le régulateur transcriptionnel qui se lie à la C4-HSL pour activer l'expression d'une seconde classe de gènes tels que le gène *rpoS*, impliqué dans la production en phase stationnaire du facteur sigma  $\sigma$  [85], la pyocyanine, les rhamnolipides, l'élastase et les protéases LaSA [86]. L'induction de la transcription de *lasI* par LasR induit une boucle d'autorégulation positive. Celle de *rhlI* et *rhlR* par LasR signifierait que le système *rhl* nécessite un système *las* déjà actif. [84].

La figure suivante donne une bonne illustration de ce mécanisme.



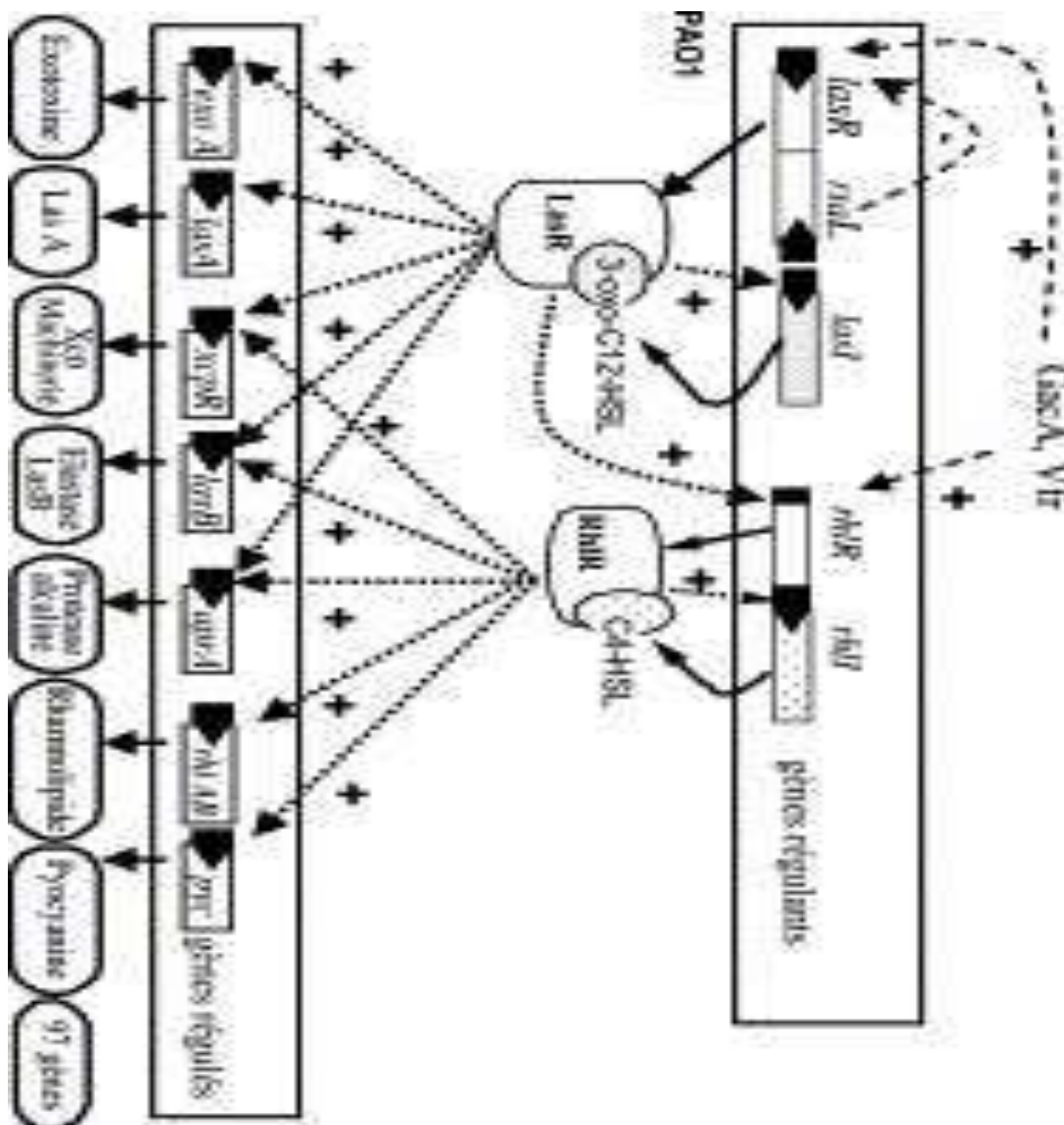


Figure 8 : Mécanisme moléculaire du Quorum sensing chez *Pseudomonas aeruginosa* [2]

## **DEUXIEME PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE**

## CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES

## **I- MATERIEL**

Notre étude bibliographique a eu pour cadre le Département de Chimie Thérapeutique et Chimie Organique de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny dans la période allant de Avril 2016 à Février 2017.

### **1- Type d'étude**

Il s'agit d'une étude de type bibliographique au cours de laquelle une revue systématique de la littérature a été menée.

### **2- Matériel d'étude**

Le matériel d'étude était constitué par des livres scientifiques, des articles de revues scientifiques et de thèses.

### **3- Critère d'inclusion**

Une sélection initiale à partir des titres, résumés, objectifs et conclusions des documents référant, a été réalisée pour identifier potentiellement les plus pertinents relativement au sujet traité.

### **4- Critère de non-inclusion**

Tous les documents ne traitant pas de notre axe de recherche ont été retirés de l'étude.

### **5- Critère d'exclusion**

Tous les documents traitant de notre axe de recherche mais ne fournissant pas d'informations relatives à la structure moléculaire des principes actifs ou d'évaluation de ces molécules ont été exclus au cours du processus de sélection des sources documentaires.

## **6- Outils de recherche**

### **❖ Outils de références immédiates :**

Vidal et Dorosz 2017

### **❖ Moteurs de recherches :**

-Bases de données :

✓ Pubmed / Medline,

✓ Pubchem

-Plateformes de ressources :

✓ Hinari,

✓ Science direct (Elsevier)

## **II-METHODES**

### **1- Définition des mots clés**

#### **❖ Quorum sensing :**

Le Quorum Sensing est un ensemble de mécanismes régulateurs qui contrôlent l'expression coordonnée de certains gènes bactériens en réponse à l'augmentation de la densité de la population bactérienne [16;87].

#### **❖ Inhibiteur :**

Toute substance capable de diminuer, de ralentir, d'arrêter un mécanisme physiologique ou l'activité d'une substance organique intervenant au cours d'une réaction chimique telle qu'une enzyme et sans prendre part à cette réaction est qualifiée d'inhibiteur.

#### **❖ Molécule :**

Une molécule est un ensemble d'atomes (au moins deux) identiques ou non, unis les uns aux autres par le biais de liaisons chimiques.

## 2- Equation de recherche

Deux équations de recherche ont été utilisées au cours de cette étude. Ce sont :

- **Equation 1:** "quorum sensing"[MeSH Terms] AND "antagonists and inhibitors"[MeSH Subheading]

**Signification:** Ensemble des documents abordant les sujets relatifs aux antagonistes et inhibiteurs du quorum sensing.

- **Equation 2:** "quorum sensing"[MeSH Terms] AND "chemical synthesis"[MeSH Subheading]

**Signification:** Ensemble des documents abordant les sujets relatifs aux synthèses des molécules antagonistes du quorum sensing.

## 3- Critères d'analyse des documents

Au cours de notre recherche, les documents retenus ont été analysés en fonction des points suivants :

- Nombre d'articles retenus;
- Année de publication;
- Origine.

## 4- Critères de sélection des molécules

Au cours de ce présent travail de recherche, nous nous sommes fixés des critères de sélection des molécules afin d'affiner nos résultats. Ces critères sont les suivants :

- **Activité avérée sur le quorum sensing de *Pseudomonas aeruginosa***

Les molécules sélectionnées doivent avoir démontré une action directe ou indirecte sur le quorum sensing de *Pseudomonas aeruginosa*. En d'autres termes, les molécules sélectionnées doivent avoir démontré une activité sur un au moins des systèmes du quorum sensing que possède *Pseudomonas aeruginosa* même si l'évaluation n'a pas été faite sur *Pseudomonas aeruginosa*.

➤ **Spécificité dans l'action anti-quorum sensing**

A travers ce critère, nous sélectionnerons les molécules à activité anti-quorum sensing stricte c'est-à-dire ne pas présenter d'activité antibactérienne susceptible d'entraîner une pression de sélection.

➤ **Disponibilité des études de relations structure-activité autour des profils chimiques des chefs de file identifiés**

La perspective de l'étude bibliographique étant de proposer des profils chimiques à préparer et à évaluer, leur conceptualisation doit s'appuyer sur une analyse exhaustive des études pharmaco-chimiques existantes.

➤ **Accessibilité démontrée par voie de synthèse chimique**

Ce critère fait appel aux possibilités de préparation des chefs de file identifiés à activité anti quorum sensing stricte par voie de synthèse moléculaire.

Les résultats issus de ces critères seront présentés à l'aide d'un diagramme en flux.

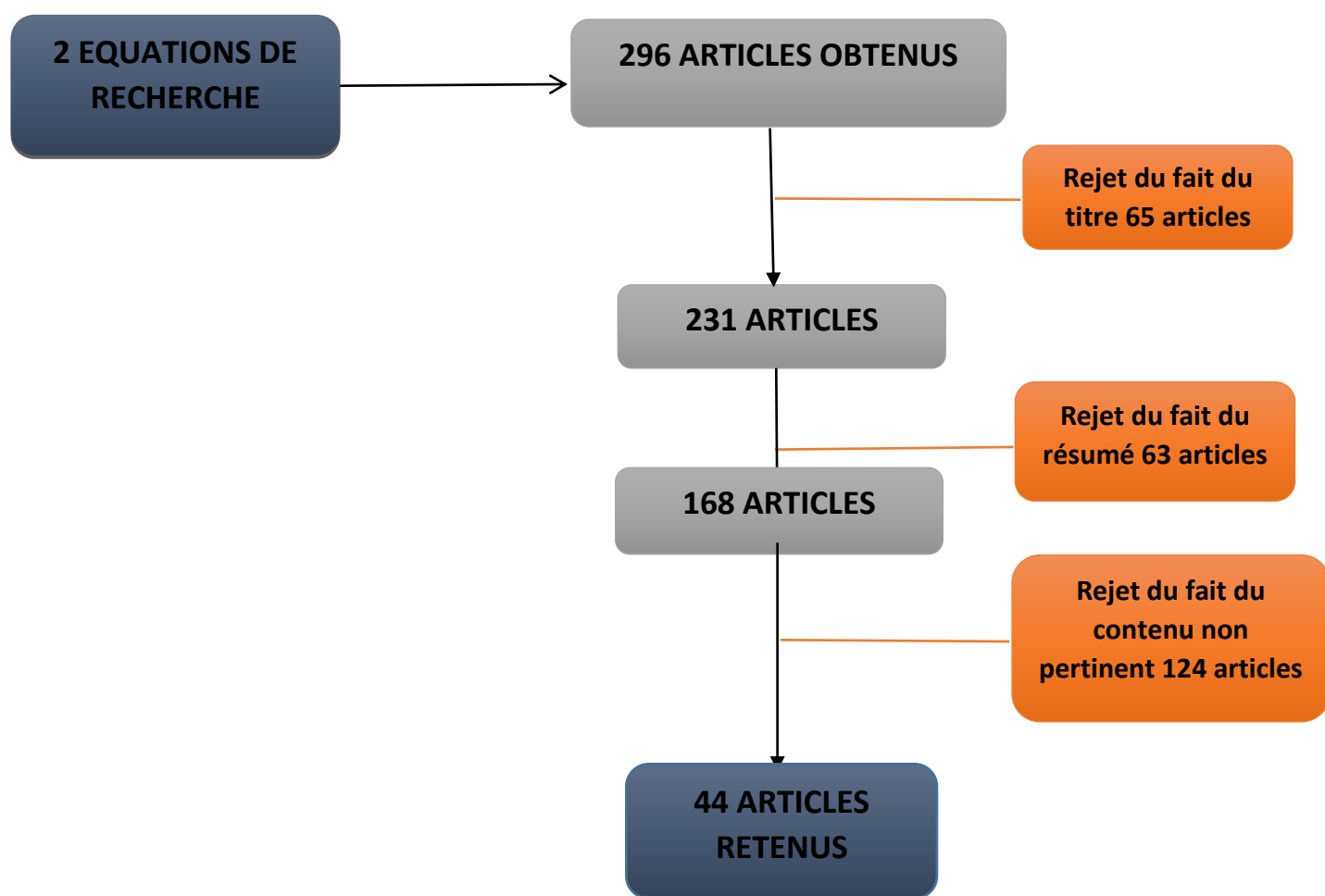
## CHAPITRE II : RESULTATS



## I- PRESENTATION DES ARTICLES RETENUS

### 1-Nombre d'articles retenus

Nous avons obtenu 296 articles à la suite de nos recherches. Ces articles sont classés dans le diagramme de flux suivant :



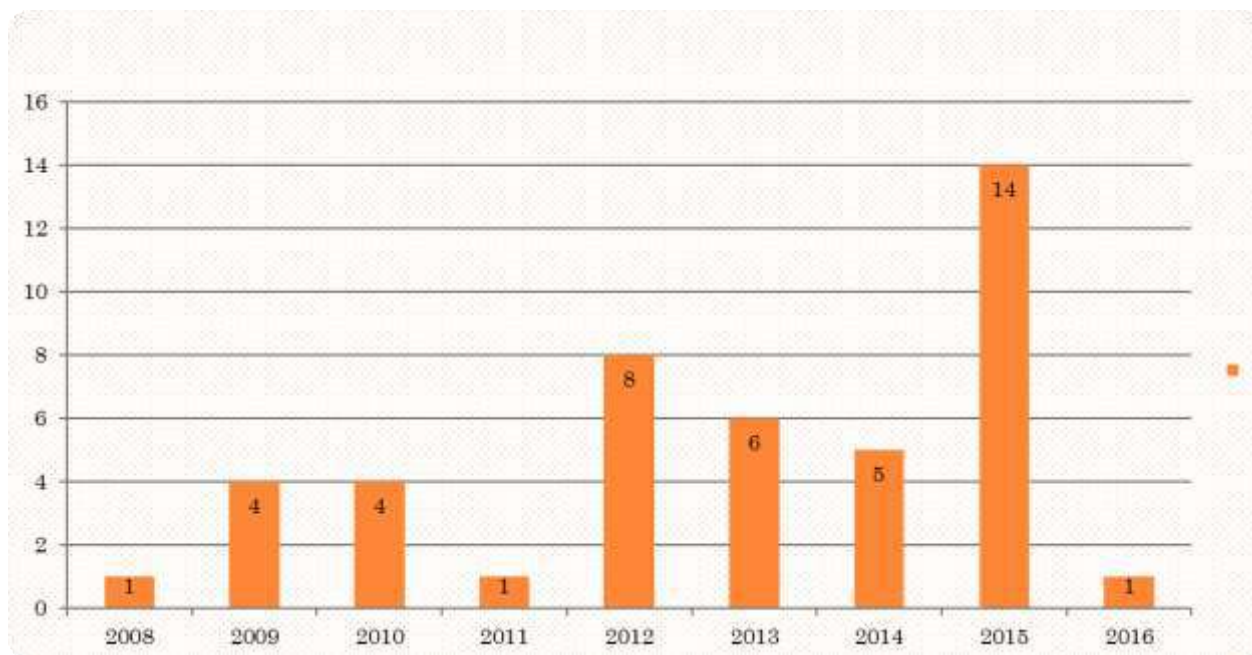
**Figure 9 : Diagramme en flux de la sélection des articles**

**NB :** Le rejet du fait du titre et le rejet du fait du résumé répondent à l'application des critères de non-inclusion. Tandis que le rejet du fait du contenu non pertinent fait suite à l'application des critères d'exclusion.

A la suite de notre analyse, nous avons retenu 44 articles pour poursuivre notre étude.

## 2- Années de publication

Un histogramme nous a permis de présenter le résultat suivant :

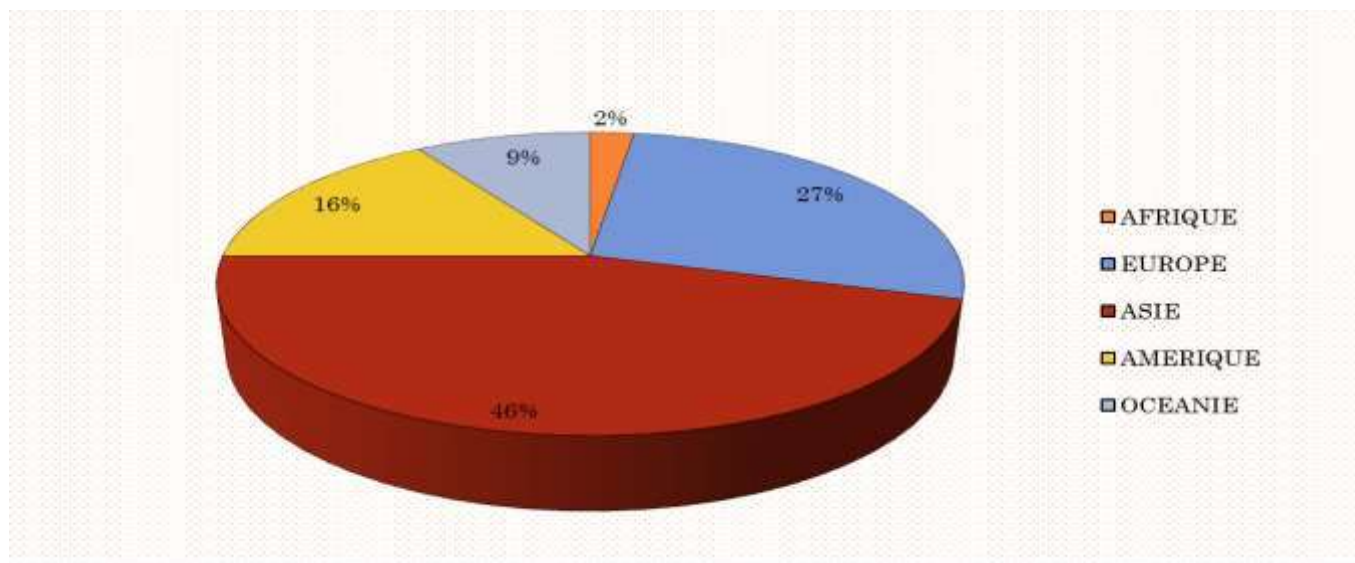


**Figure 10: Diagramme des articles par année de publication**

Les résultats nous montrent que la période allant de 2012 à 2015 constitue la période où l'on a observé plus de publication en rapport avec le sujet et pertinente au regard des critères que nous nous sommes donnés. Le pic de publication est intervenu au cours de l'année 2015.

### 3-Origines de publication

La présentation des articles en fonction de leur origine de publication s'est faite à l'aide du diagramme en camembert qui suit :



**Figure 11: Diagramme en camembert des articles par région de publication**

Ce diagramme montre que l'Asie est le continent d'où provient le plus d'articles abondant avec pertinence au regard des critères que nous nous sommes donnés pour notre étude. Par contre, l'Afrique en compte le moins.

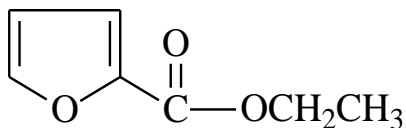
## I- MOLECULES RETENUES

### 1-Présentation et classification

C'est au total 49 molécules réparties en 17 classes chimiques qui ont été retenues.

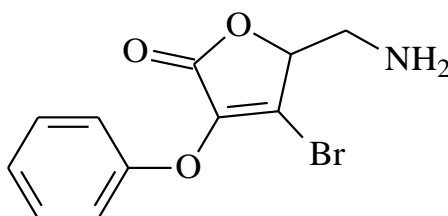
## 1.1- Dérives du furane

### ➤ Ester de furane

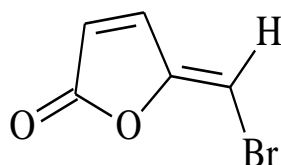


**COMPOSE 3** : 2-furaldéhyde-diéthylacétale

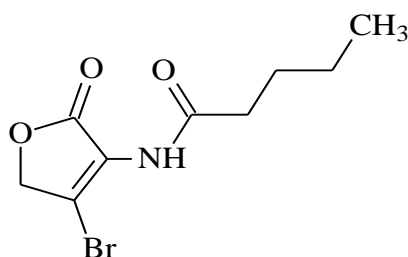
### ➤ 2-furanone



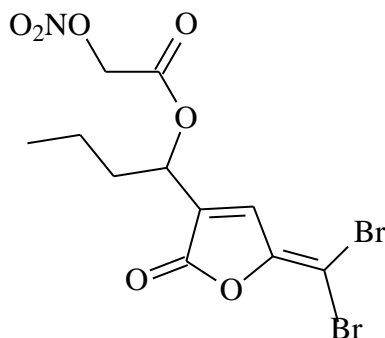
**COMPOSE 39**: compose F2



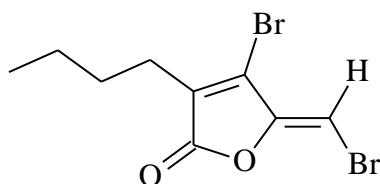
**COMPOSE 41**: (Z)-5-bromomethylene)furan-2(5H)-one



**COMPOSE 42** : “composé 8”

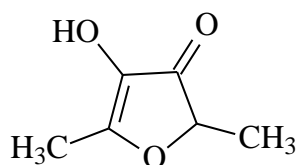


**COMPOSE 46:** 1-(5-(Dibromomethylene)-2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl)-butyl 2-(Nitrooxy)acetate



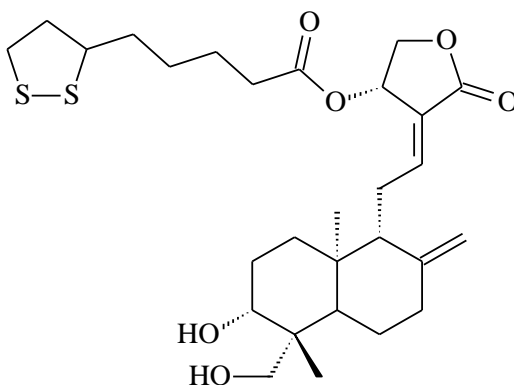
**COMPOSE 21:** (5Z)-4-bromo-5-(bromomethylene)- 2(5H)-furanone

➤ **3-furanone**

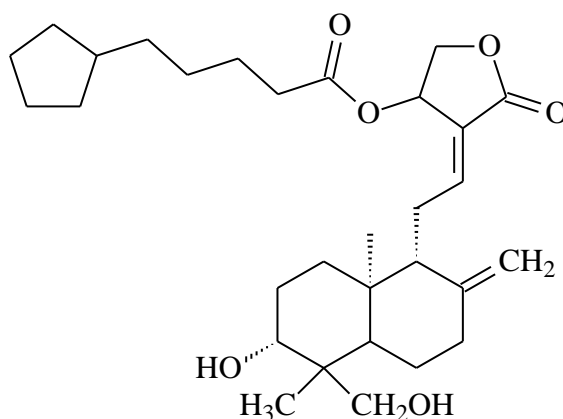


**COMPOSE 16:** 4-Hydroxy-2,5-Dimethyl-3(2H)-Furanone

➤ **Les dérivés des andrographolides**

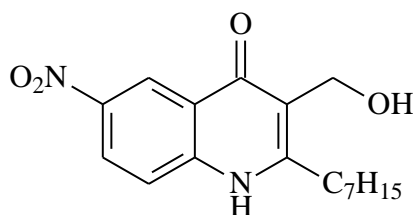


**COMPOSE 49:** 14-Alpha-lipoyl andrographolide

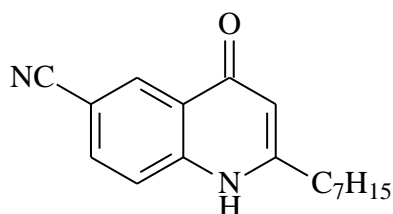


**COMPOSE 38 :** 14-(5-Cyclopentylvaleryl) andrographolide

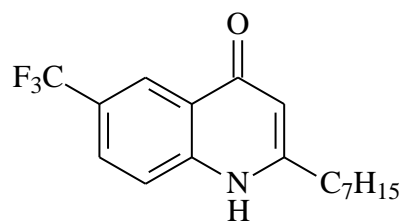
## 1.2- Dérivés de l'4-quinolone



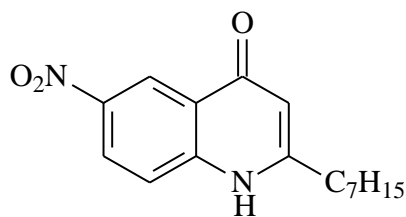
**COMPOSE 18:** 2-Heptyl-3-(hydroxymethyl)-6-nitroquinolin-4(1H)-one



**COMPOSE 31 :** 2-heptyl-dihydroquinoline-6-carbonitrile



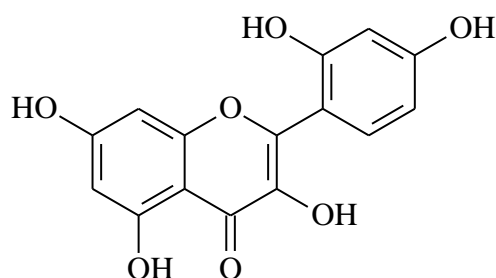
**COMPOSE 32** : 2-heptyl-6-(trifluorométhyle)quinolein-4(1H)-one



**COMPOSE 33**: 2-heptyl-6-nitroquinoleine-4(1H)-one

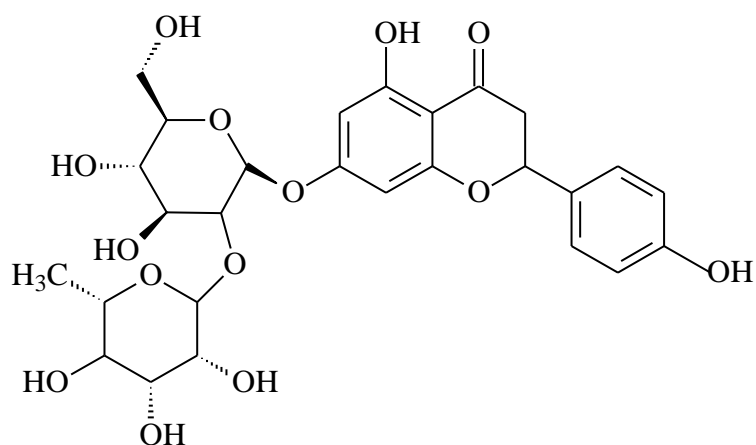
### 1.3- Dérivés flavonoïdes

#### ➤ Dérivé de flavonol



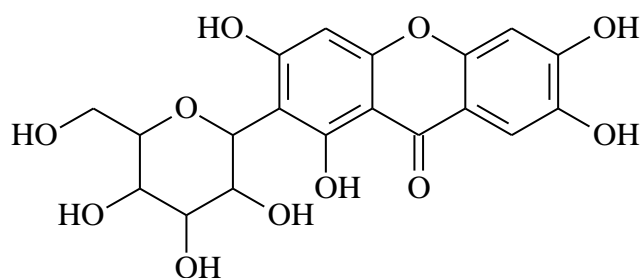
**COMPOSE 26:** morine

#### ➤ Dérivé de flavone



**COMPOSE 24:** Naringine

### 1.4- Dérivé xanthone ou dibenzo gamma-pyrone

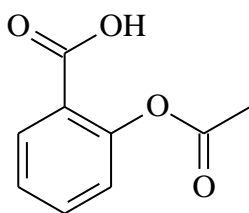


**COMPOSE 27:** Mangiferine



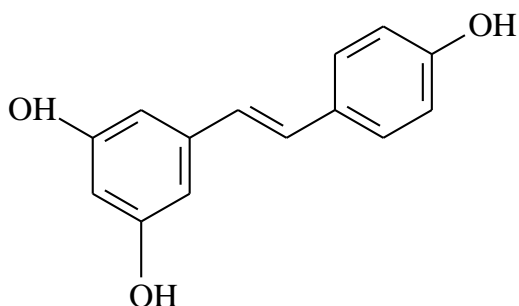
## 1.5- Dérivés du phénol et composés phénoliques

### ➤ Dérivés de l'acide phénol

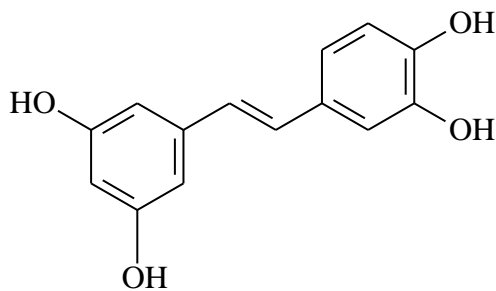


COMPOSE 15: Acide acetyl salicylique

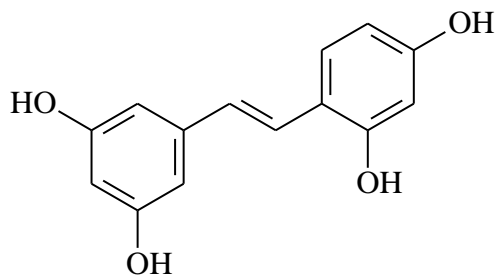
### ➤ Dérivés du résorcinol



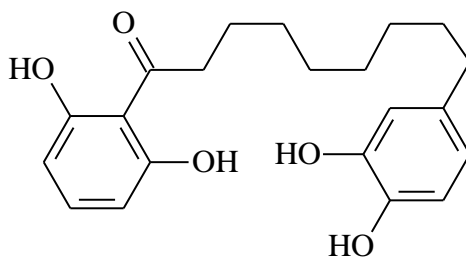
COMPOSE 4 : resvératrol



COMPOSE 5 : piceatannol

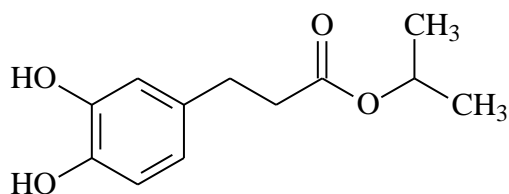


COMPOSE 6: oxyresvératrol

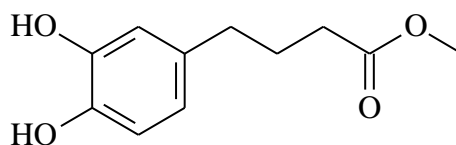


**COMPOSE 36:** Malabaricone C

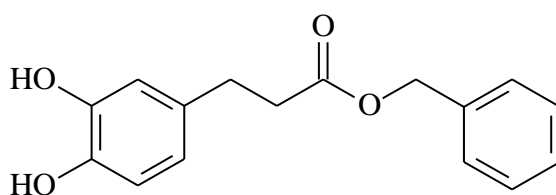
➤ **Dérivé du catéchol**



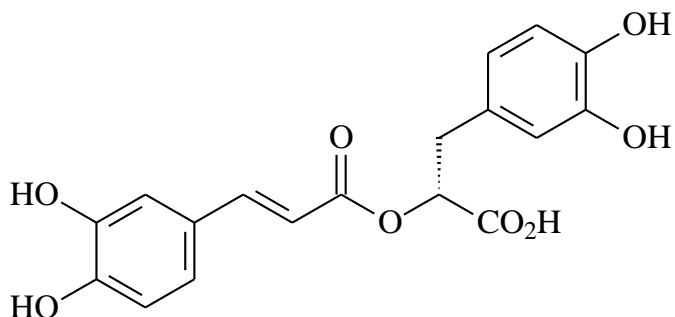
**COMPOSE 11:** Isopropyl 3-(3,4-dihydroxyphenyl)propanoate



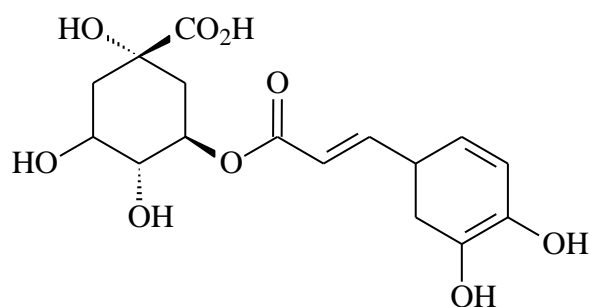
**COMPOSE 12:** Methyl 4-(3,4-dihydroxyphenyl) butanoate



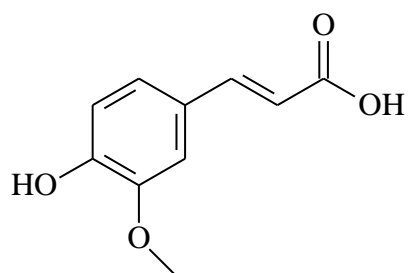
**COMPOSE 13:** Benzyl 3-(3,4-dihydroxyphenyl)propanoate



**COMPOSE 23:** acide rosmarinique

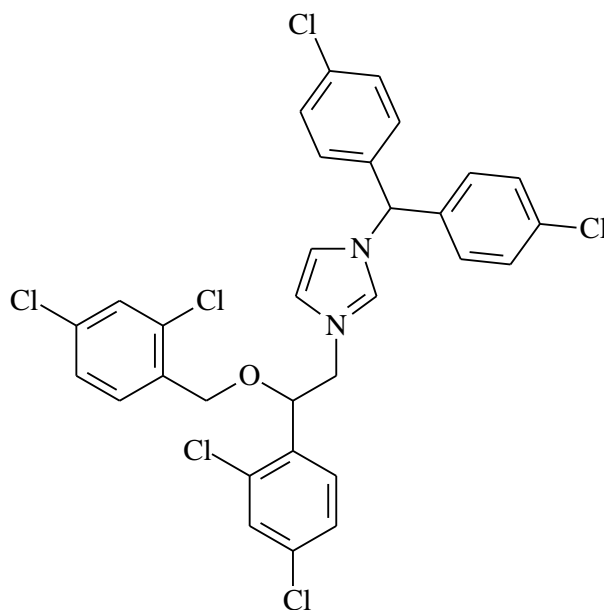


**COMPOSE 25 :** acide chlorogénique

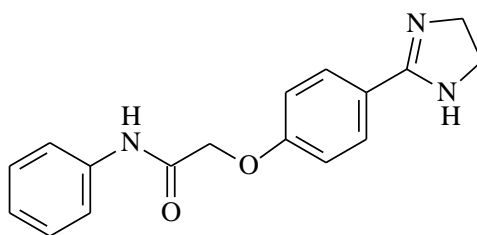


**COMPOSE 20:** acide anarcadique

## 1.6- Dérivés imidazolés

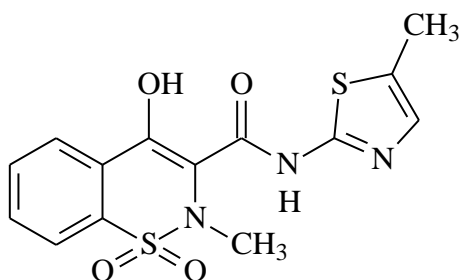


**COMPOSE 37:** calmidazolium

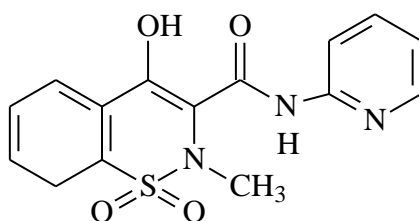


**COMPOSE 1 :** N-[Phenyl-2-(4''-imidazolin-2'''-yl)- phenoxy]-acetamide

## 1.7- Oxicams

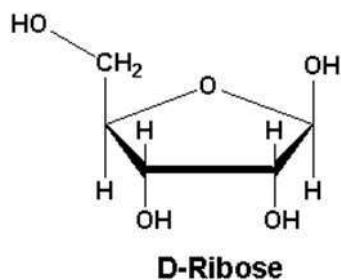


**COMPOSE 8:** Meloxicam

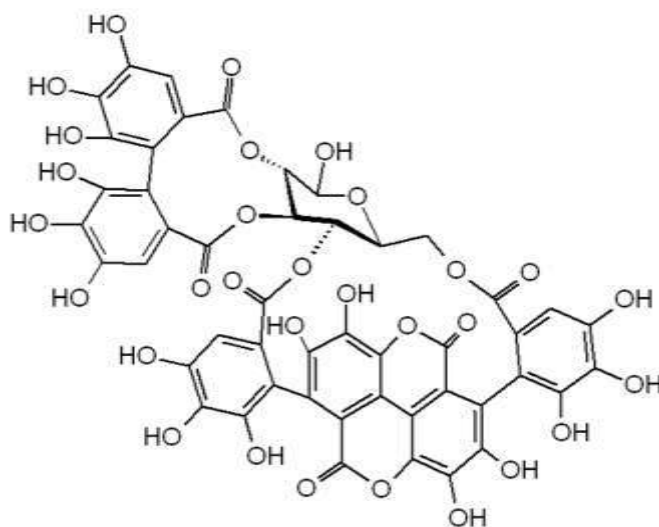


**COMPOSE 9:** Piroxicam

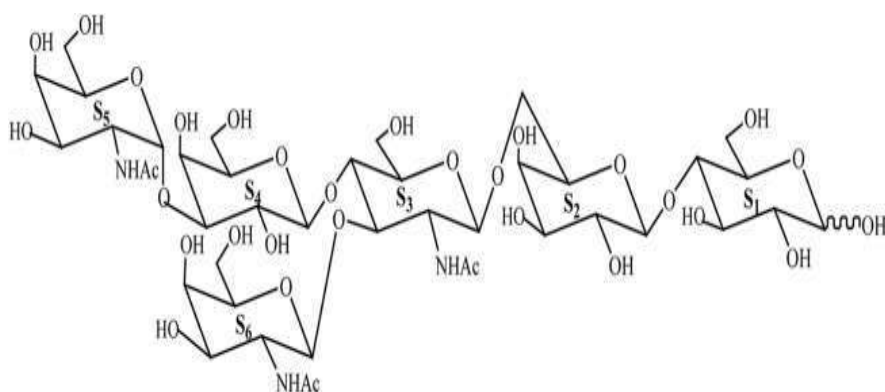
## 1.8- Ose et Polyoside



**COMPOSE 22:** D-ribose

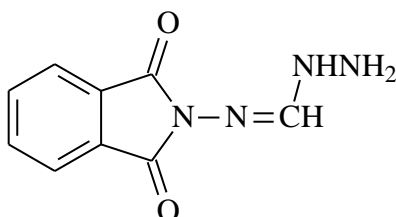


**COMPOSE 17:** Punicalagine

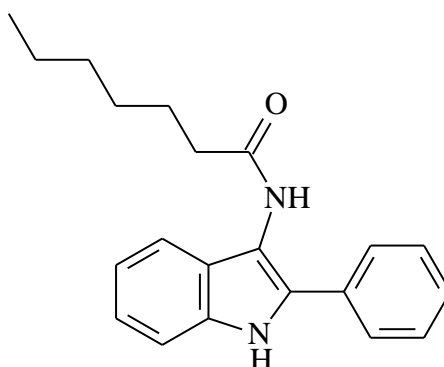


**COMPOSE 10:** Colostrum Hexasaccharide

## 1.9- Dérivés Indoliques

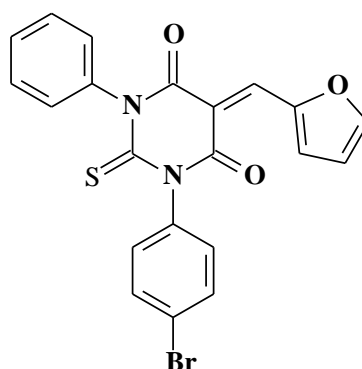


**COMPOSE 45:** 2-(hydrazinomethyleneamino)-3-isoindoline-1,3-dione



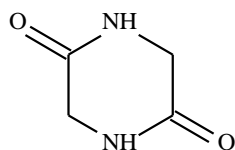
**COMPOSE 14:** N-(2-Phenyl-1H-indol-yl)hexanamide

## 1.10- Dérivé Pyrimidique



**COMPOSE 7:** 1-(4-bromophenyl)-5-(2-furylmethylene)-3-phenyl-2-thioxo-4,6-dihydropyrimidin-2-one

## 1.11- Dérivé de la Piperazine

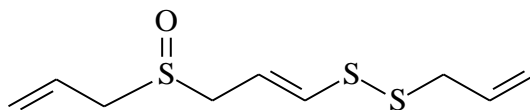


**COMPOSE 34:** 2, 5-Piperazinedione

\*

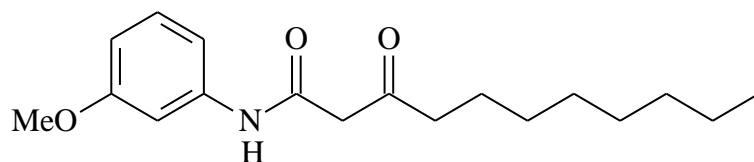
## 1.12- Composés Aliphatiques

### ➤ DERIVE DISSULFURE

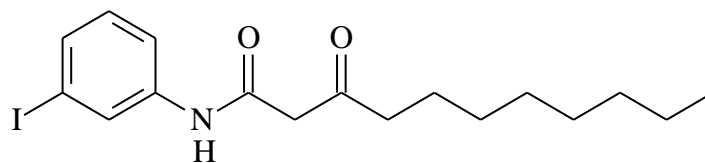


**COMPOSE 35:** ajoene

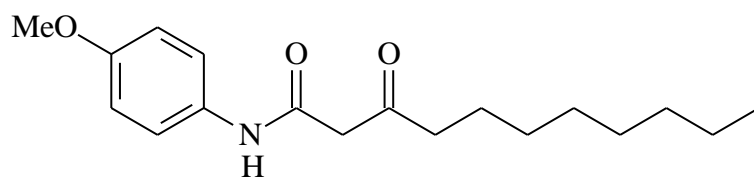
## 1.13- Arylamide Aliphatique



**COMPOSE 28:** N-(3-Methoxyphenyl)-3-oxododecanamide



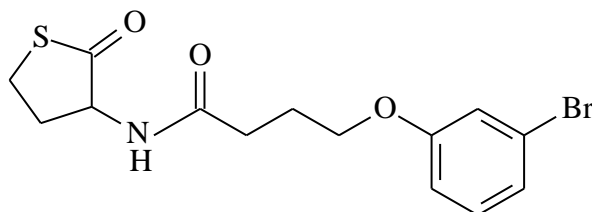
**COMPOSE 29:** N-(3-Iodophenyl)-3-oxododecanamide



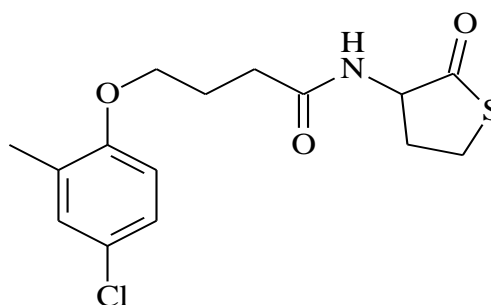
**COMPOSE 30:** N-(4-Methoxyphenyl)-3-oxododecanamide



### 1.14- Dérivés du Thiolactone

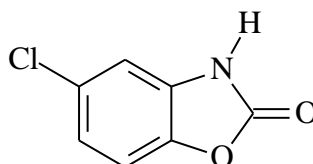


**COMPOSE 19:** meta-bromo-thiolactone (MBTL)



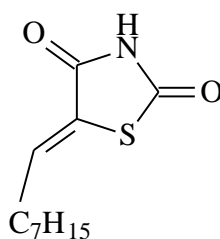
**COMPOSE 40:** compose " 4606-4237 "

### 1.15- Dérivé du Benzoxazole



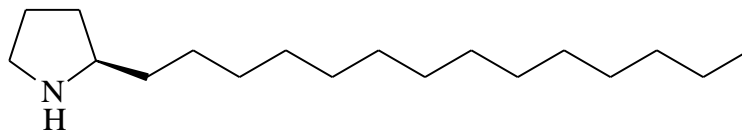
**COMPOSE 48:** 5-chloro-1,3-benzoxazol-2 (3 H) –one

### 1.16- Dérivé Thiazolidique

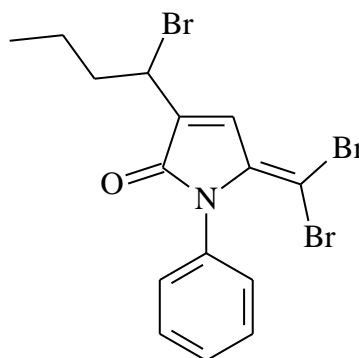


**COMPOSE 2 :** (z)-5-octylidenethiazolidine-2, 4-dione

### 1.17- Dérivé Pyrrolidine

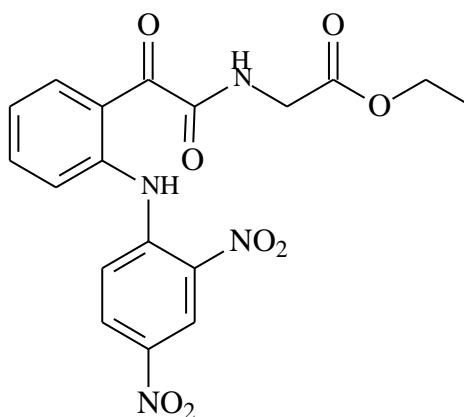


**COMPOSE 47:** (R)-Norbogaine



**COMPOSE 44:** 4-Bromo-3-(1-bromobutyl)- 5-(dibromomethylene)-1-phenyl-1H-pyrrol-2-one

### 1.18- Autres



**COMPOSE 43:** Ethyl (2-(2-((2,4-dinitrophenyl)amino)phenyl)-2 oxoacetyl)glycinate

### 2-Mode d'obtention

Nos recherches nous ont permis retenir 49 molécules dont 34 ont été obtenues par synthèses chimiques et 15 par extractions.

## **II- IDENTIFICATION DES CHEFS DE FILE MOLECULAIRES ACTIFS SUR LE QUORUM SENSING DE *PSEUDOMONAS AERUGINOSA***

La sélection des articles a permis d'identifier 49 composés à activité anti-QS. Afin d'atteindre l'objectif de proposition de chefs de file à activité anti-QS pour des travaux ultérieurs, une démarche de sélection a été appliquée. Celle-ci est résumée dans la figure suivante

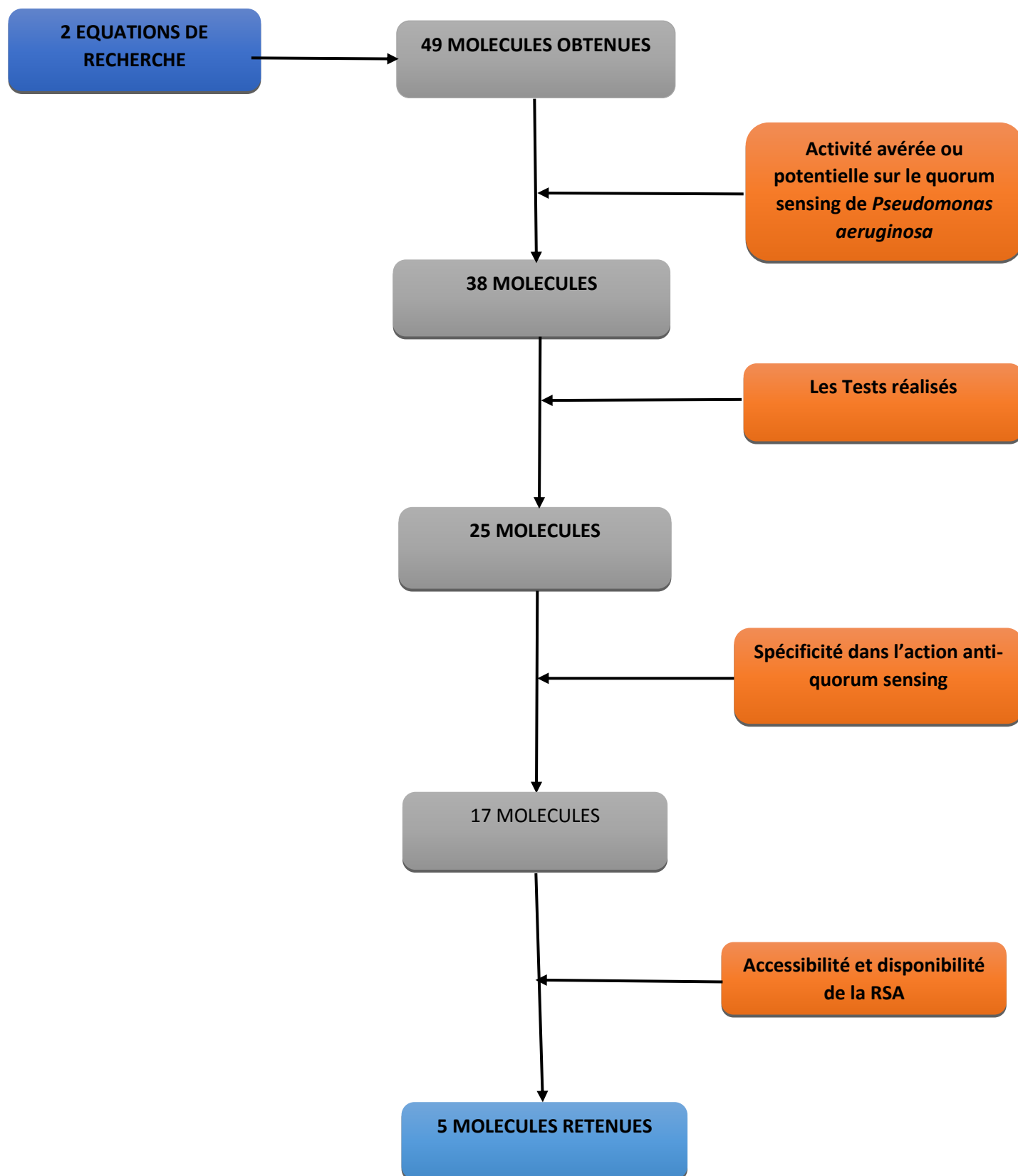
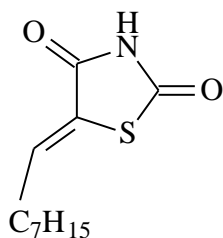
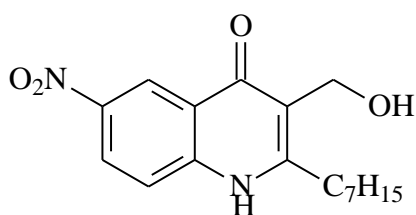


Figure 12: Diagramme en flux de la sélection des molécules

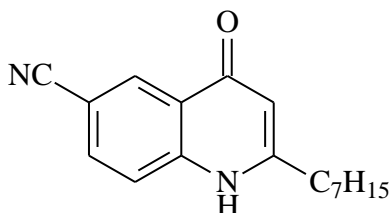
Ce diagramme répond à l'application des critères de sélection des molécules. Les 5 molécules obtenues après l'application des critères de sélection sont les suivantes :



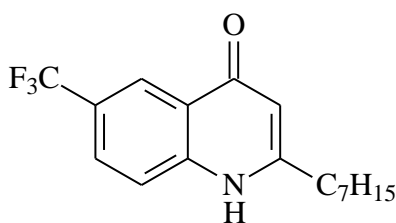
(z)-5-octyldienethiazolidine-2, 4-dione[88].



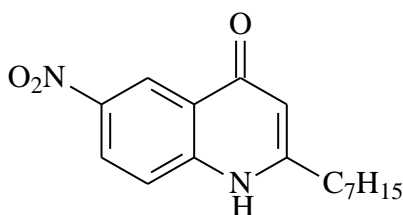
2-Heptyl-3-(hydroxymethyl)-6-nitroquinolin-4(1H)-one[89].



2-heptyl-dihydroquinoline-6-carbonitrile[90].



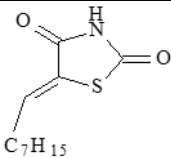
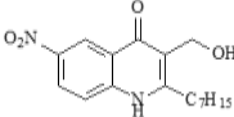
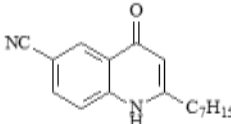
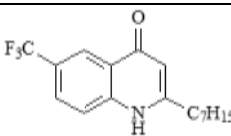
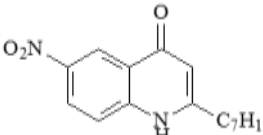
2-heptyl-6-(trifluorométhyle)quinolein-4(1H)-one[90].



2-heptyl-6-nitroquinoleine-4(1H)-one[90].

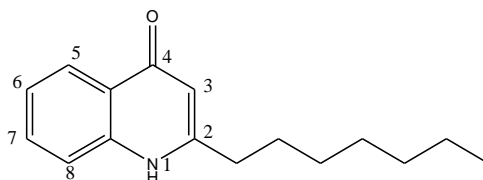
Le résumé des informations disponibles sur ces molécules est consigné dans le tableau suivant:

**Tableau IV : Présentation des molécules retenues et leur cible d'action.**

DENOMINATION	STRUCTURE CHIMIQUE	CIBLE	PRINCIPAUX EFFETS ANTAGONISTES
<b>(z)-5-octylidenethiazolidine-2, 4-dione (TZD-C8)</b>		<b><i>LasI</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inhibe la production du biofilm.</li> <li>- Réduit significativement la production des acylhomoserine lactone.</li> <li>- Interfère avec la voie de signalisation de PQS et de 3-oxo-C12 Homoserine lactone</li> </ul>
<b>2-Heptyl-3-(hydroxymethyl)-6-nitroquinolin-4(1H)-one</b>		<b><i>PqsR</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inhibe l'élastase</li> <li>- Inhibe la production de la pyocyanine</li> <li>- Inhibe la production de PQS</li> <li>- Inhibe la production de rhamnolipide</li> <li>- Inhibe la formation du biofilm</li> </ul>
<b>2-heptyl-dihydroquinoleine-6-carbonitrile</b>			
<b>2-heptyl-6-(trifluorométhyle)quinolein-4(1H)-one</b>			
<b>2-heptyl-6-nitroquinoleine-4(1H)-one</b>			

### III-RELATION STRUCTURE-ACTIVITE DES MOLECULES SELECTIONNEES

#### 1- Relations structures-activités en série des Quinolones



La structure générale de ces molécules tire sa base du 4-hydroxy-2-heptylquinoline (HHQ) plutôt que Pseudomonas Quinolone Signal (PQS) pour deux raisons. La première est due au fait que le groupement 3-hydroxy provoquerait des interactions avec les chaînes 4'-phosphate et acyle du lipide A du lipopolysaccharide (LPS) de la membrane externe de *Pseudomonas aeruginosa* [91]. Cette interaction est favorable à son incorporation dans une vésicule membranaire facilitant sa diffusion dans le milieu extérieur. Car PQS est hydrophobe et sans cette vésicule, sa diffusion dans le milieu extérieur est improbable [92].

La seconde repose sur le fait que le HHQ ne présente pas de propriété de chélation du fer ni de propriété pro-oxydante donc n'améliore pas la survie de la bactérie après sa stimulation par des agents stressants [92-93].

Ainsi, HHQ ne présentant pas ce groupement devrait posséder une plus faible tendance à l'association membranaire favorable à l'activité anti-QS. La cible de ces molécules est le récepteur du ligand naturel Pseudomonas Quinolone Signal [89-90]. Par ailleurs, PQS agirait comme un lien entre les systèmes de quorum sensing las et rhl [64].

Les objectifs de ces modulations étaient les suivants :

- Aboutir à un effet antagoniste élevé dépourvu d'effet agoniste partiel;
- Réduire les liaisons adverses;
- Améliorer la solubilité aqueuse et identifié le rôle putatif des principaux groupements des molécules ciblées.

Il ressort des modulations réalisées que :

Le groupement amino en position 1 est indispensable pour l'activité anti-QS. La N-alkylation conduit à la diminution de l'activité antagoniste [90].

La chaîne carbonée en position 2 est indispensable à la liaison et l'activation du PqsR. La longueur optimale de cette chaîne est de 6 ou 7 chaînons et doit être non ramifiée. Au-delà de 7 chaînons ou en-dessous de 6 chaînons, une perte d'activité antagoniste est observée [90]. L'introduction d'un atome d'oxygène dans cette chaîne à proximité ou à distance du noyau quinolone améliore la solubilité mais modère l'activité antagoniste. L'introduction d'un cycle ou noyau aromatique au niveau de cette chaîne entraîne une perte de l'activité antagoniste [89].

Les substituants en position 3 jouent un rôle critique pour la fonctionnalité du ligand [89-90]. L'introduction de l'hydroxyle conduit à des agonistes [6]. L'introduction d'un groupement ionisable dans cette position entraîne une bonne solubilité aqueuse. Cependant, l'effet semble meilleur avec la présence d'un hydroxy-méthyle [89].

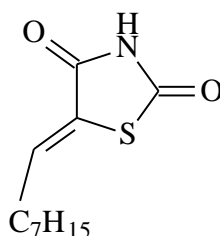
Le groupement carbonyle en position 4 est indispensable pour les interactions entre le ligand-récepteur. L'hypothèse d'un empilement intermoléculaire lié à l'interaction entre le groupement NH en position 1 et le groupement C=O en position 4, susceptible de contribuer à la mauvaise solubilité a été émise. Pour bloquer cette interaction, une O-méthylation de la fonction carbonyle a été réalisée. Les résultats de l'évaluation de la molécule en position 4 O-méthylé n'ont pas permis de confirmer cette hypothèse du fait de la perte d'activité malgré l'amélioration de l'hydrosolubilité [89].

En ce qui concerne la position 6, la présence d'un groupe électroattracteur a conduit à une forte potentialisation de l'effet antagoniste. En occurrence, cet effet est majoré pour le trifluorométhyle, le carbonitrile et le nitro. Mais, la présence d'un groupe électrodonneur entraîne une perte de l'activité antagoniste [90].



Il ressort des aménagements structuraux en position 7 et 8 en termes d'introduction de groupement OH, CH<sub>3</sub>OH, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CF<sub>3</sub> et F que ces modulations sont défavorables à une action anti-quorum sensing parce que la faible activité anti-quorum sensing qu'elle entraîne, est doublée d'une activité agoniste partielle [91]. Le remplacement de l'homocycle benzénique accolé à la gama-pyridone par une pyridine dont l'atome d'azote est en position initiale 6 entraîne une perte de l'activité antagoniste [90].

## 2-Relations structures-activités des Thiazolodines



Le noyau thiazolidinedione est un analogue structural du ligand naturel des AI-2. La cible moléculaire du (z)-5-octylidenethiazolidine-2,4-dione (TCZ-C8) est la LasI. LasI est une gène régulatrice du QS chez *Pseudomonas aeruginosa*. Son activation entraîne la production du 3-oxo-C12-HSL et l'activation de la seconde gène régulatrice RhII. Ainsi, l'inhibition du LasI constitue une stratégie idéale pour empêcher la production d'autoincteur chez *Pseudomonas aeruginosa* [88].

La (z)-5-octylidenethiazolidine-2,4-dione (TCZ-C8) interagit spécifiquement avec LasI de *Pseudomonas aeruginosa*. Il ressort des études des Relations structures activités effectuées que la TCZ-C8 se lie à la LasI par une liaison hydrogène [94]. Cette liaison se fait plus précisément entre les résidus Arg 30 et Ile117 de LasI et TCZ-C8. Concernant les modulations effectuées sur la chaîne alkylène, la longueur optimale serait de 8 chaînons. Au-delà de 8, il y aurait une baisse de l'activité antagoniste [88].

## CHAPITRE III : DISCUSSION

L'étude menée nous a permis de faire un état d'avancement des recherches à propos des inhibiteurs du quorum sensing de *Pseudomonas aeruginosa*. Plusieurs informations utiles et exploitables ont été recueillies au cours de ces recherches.

Cependant, nous avons été confrontés à des difficultés assimilables à des limites de nos recherches. Ces limites sont les suivantes :

- Manque de document portant sur le quorum sensing de *Pseudomonas aeruginosa* au sein de la bibliothèque de l'UFR sciences pharmaceutiques et biologiques de l'université Felix Houphouët Boigny;
- Certains articles portaient sur des plantes ayant des activités anti quorum sensing. Des fragments de totum de ces plantes ont été identifiés par chromatographie sur couche mince comme étant les parties actives. Cependant, les recherches menées n'ont pas fourni d'information sur la structure chimique moléculaire à l'origine de cette activité;

*Pseudomonas aeruginosa* est un agent pathogène opportuniste qui provoque des infections nosocomiales potentiellement mortelles [94]. Son éradication est difficile car il développe une résistance accrue aux antibiotiques qui est due à son biofilm et produit des facteurs de virulence qui sont à l'origine de sa pathogénicité [95-97].

Ainsi, l'utilisation abusive des antibiotiques dans le traitement de ces infections a conduit à l'avènement de pression de sélection bactérienne. D'où l'émergence généralisée de résistance aux antibiotiques, et cela constitue un problème médical grave et urgent [90].

La production des facteurs de virulence, dont la formation de biofilm sont sous le contrôle du quorum sensing. [23;24].

Face à la résistance accrue de *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques du fait de l'incapacité de ceux-ci de traverser le biofilm et de son caractère potentiellement

infectieux dû aux facteurs de virulence qu'elle produit [1;90], une stratégie originale serait d'interférer dans le mécanisme qui concourt à la mise en place du biofilm et partant à la production des autres facteurs de virulence. En effet, la mise en place de molécule inhibitrice capable d'interagir avec le système du quorum sensing soit en empêchant la fixation des autoinducteurs sur leur récepteur, soit en empêchant leur production serait une alternative à la thérapie antibactérienne classique ; car celle-ci permettrait de réduire voire annihiler les effets négatifs de la pression de sélection bactérienne. De plus, elle permettrait de bloquer divers autres facteurs tels que la production de certaines toxines ou autres facteurs excrétés. Cette approche novatrice utilisant les inhibiteurs du quorum sensing viserait à réprimer la production des facteurs de virulence sans altérer directement la viabilité bactérienne. D'où l'intérêt de la présente étude. Dans cette perspective, nous nous sommes proposés de faire une étude bibliographique afin d'identifier le profil chimique des inhibiteurs du quorum sensing de *Pseudomonas aeruginosa* qui ont jusqu'à ce jour été découverts et proposer des options pharmaco-chimiques qui permettraient d'aboutir à de nouvelles alternatives thérapeutiques.

Deux équations ont été retenues pour mener ces recherches. *Pseudomonas aeruginosa* n'était pas inclus dans ces équations car plusieurs molécules inhibitrices ont été testées sur des bactéries ayant des systèmes de quorum sensing qui sont présents chez *Pseudomonas aeruginosa*. Ainsi, en ne l'incluant pas dans nos équations de recherche, nous avons obtenu de nombreux articles. Nos recherches nous ont permis de recenser 296 articles sur lesquels seuls 44 articles ont été jugés pertinents.

Relativement aux aspects bibliographiques, il ressort de l'analyse des 44 articles retenus que notre sujet d'étude est récent. En effet, c'est à partir de 2008 que nous avons commencé à recenser des documents pertinents. Ainsi, nous avons observé plus de publications dans la période allant de 2012 à 2015 avec un pic de publication en 2015. Le faible nombre d'articles recensé en 2016 pourrait être dû au fait que la

période d'investigation de notre étude a pris fin en juillet 2016. Nous aurions probablement eu plus d'articles si nous avions poursuivi l'investigation jusqu'à la fin de cette année. Il faut cependant noter que le nombre de publications sur le sujet du quorum sensing et d'éventuels inhibiteurs de ce système évolue de façon croissante d'années en années.

Au cours de notre travail, les articles recensés provenaient de tous les continents. La moitié des articles retenus venait du continent asiatique. Cela pourrait traduire que le thème de notre étude est d'un intérêt particulier pour les chercheurs de ce continent qui se livreraient donc à une recherche plus intensive dont découlerait un nombre plus élevé de publications. Cependant, nous avons constaté que le plus faible nombre d'articles publiés provenait du continent Africain. Ce faible nombre constituerait un retard sur les autres continents en matière de recherche, ce qui pourrait traduire un moindre intérêt pour cette thématique ou être le signe de difficulté en termes de plateau technique sur le continent Africain pour la réalisation de telles études.

L'analyse des 44 articles pertinents retenus nous a permis de faire ressortir 49 molécules à activités anti-quorum sensing. Ces molécules sont réparties en 17 grandes classes chimiques. Tenant compte de notre objectif général qui était de proposer des profils chimiques pour des études ultérieures de synthèse et évaluation d'activité anti quorum sensing, nous avons dans une seconde étape soumis les molécules obtenues aux critères de sélection des molécules qui sont l'accessibilité des molécules par voie de synthèse chimique, l'activité avérée sur le QS de *Pseudomonas aeruginosa*, la spécificité dans l'action anti-QS, la disponibilité des études de relations structure-activités autour des profils chimiques des chefs de file identifiés, ce qui nous a permis de retenir 5 molécules dont 4 appartiennent à la famille des Quinolones et 1 appartient à la famille des Thiazolidines.

Poursuivant notre démarche en série des quinolones, nous nous sommes attachés à identifier à travers les études de relations structure-activités les modulations chimiques ou stratégies favorables à un effet antagoniste du Récepteur du *Pseudomonas* Quinolone Signal (PqsR) tout en étant dépourvues d'un quelconque effet agoniste partiel. Nous nous sommes également intéressé aux modulations pouvant aboutir à des profils chimiques qui réduisent la probabilité d'une activité antibactérienne qui pourrait être sujette au développement de la pression de sélection. Enfin, nous nous sommes intéressé aux modulations chimiques permettant l'amélioration de la solubilité aqueuse des analogues de HHQ pour influencer favorablement leur coefficient de partage H/E et le rendre favorable à une diffusion aisée des candidats inhibiteurs du QS en réduisant ainsi la probabilité d'un recours à des vésicules biologiques de transport comme c'est le cas pour le ligand naturel, *Pseudomonas* Quinolone Signal (PQS).

A cet effet, en ce qui concerne la première démarche stratégique, il ressort des RSA effectuées que la présence de groupement amino en position 1, heptyl en position 2 et de groupement électroattracteur en position 6 seraient favorables à une bonne activité antagoniste anti quorum sensing. Cet antagonisme étant majoré lorsque le groupement électroattracteur en position 6 est soit le trifluorométhyle, ou le carbonitrile ou le nitro [89;90]. La seconde stratégie consistait éviter la substitution en position 3 par un groupement hydroxyle. La présence de ce groupement à cette position étant favorable à une activité pro-oxydante doublée d'une activité agoniste. Cette activité pro-oxydante pouvant être vectrice d'une activité antibactérienne, en *porta Fo* avec notre critère d'activité anti quorum sensing strict pour limiter la probabilité d'accroître le potentiel des molécules au développement de la pression de sélection bactérienne donc à la résistance aux antibiotiques [90;98]. La dernière stratégie portait sur l'amélioration de la solubilité aqueuse des analogues structuraux de HHQ. Celle-ci serait rendue possible par la présence d'un groupement ionisable

en position 3. Cette solubilité serait meilleure lorsque ce groupement est l'hydroxyméthyle [98].

Au terme de l'analyse exhaustive des modulations chimiques réalisées en série des Quinolones, nous avons fait le constat que les positions 4 et 5 n'ont pas fait à tort ou à raison, l'objet de variation chimique. Ainsi des modulations au niveau de ces positions pourraient éventuellement être proposées et évaluées afin de connaître leur impact sur l'activité anti-quorum sensing.

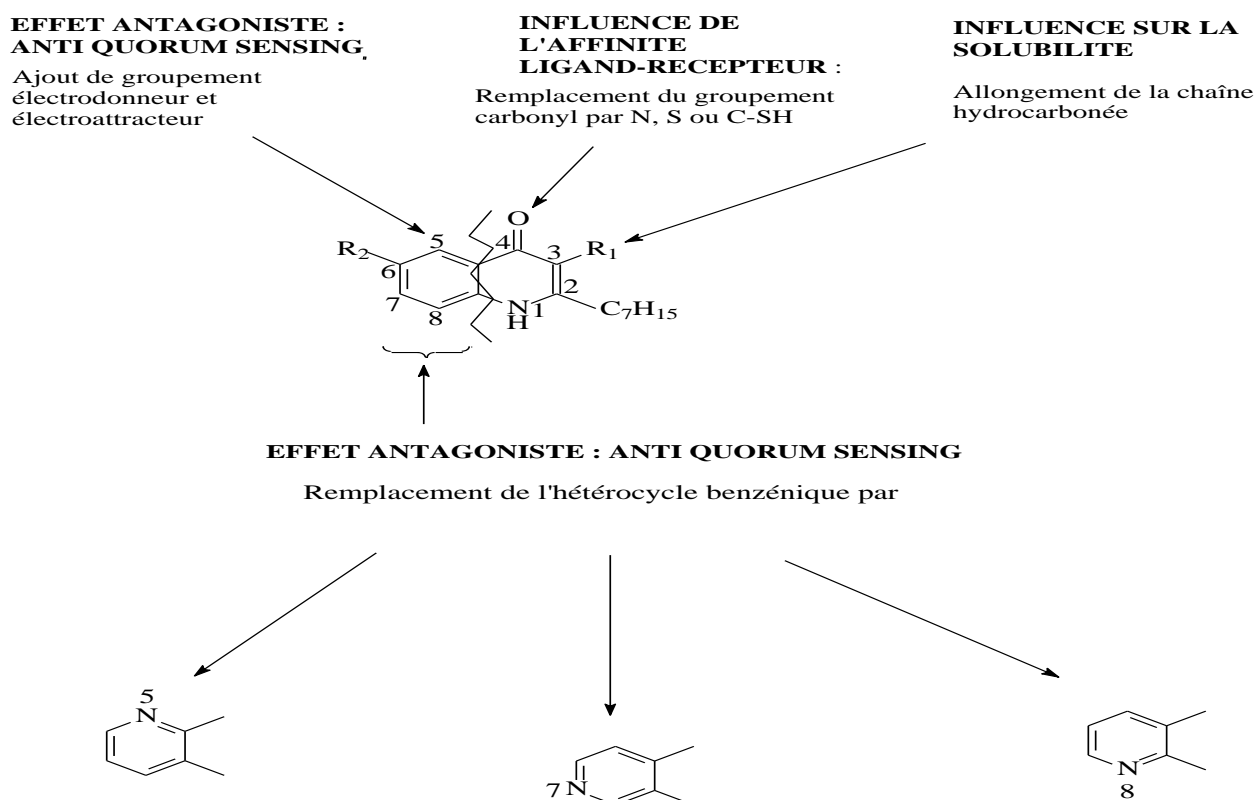
Les investigations en série chimique des Thiazolidines se sont effectuées autour de la (z)-5-octylidenethiazolidine-2,4-dione (TCZ-C8). La stratégie mise en place dans la série des Thiazolidines consistait à identifier à travers la RSA les modulations favorables à un effet antagoniste des LasI. La structure chimique des thiazolidine offre finalement très peu de possibilités de modulations chimiques, seule la chaîne alkylidène en position 5 fait l'objet de modulations.

Il ressort de ces études que la présence de cette chaîne alkylidène en position 5 de la TCZ-C8 est indispensable à l'activité antagoniste. La longueur optimale de cette chaîne est de 8 atomes de carbone. Au-delà de ce nombre ou en deçà, il y a perte de cette activité en faveur d'une activité agoniste [88].

Finalement, parmi les 2 familles, seules les molécules de la famille des quinoléines ont bénéficié d'une investigation pharmaco-chimique approfondie au regard des résultats des études de relations structure-activités disponibles.

C'est d'ailleurs cette raison qui nous a conduit à retenir les Quinolones comme profil type de futurs candidat-médicaments à proposer pour les études ultérieures. Les propositions de modulation chimique que nous faisons dans cette perspective devront faire l'objet d'évaluation dans les axes d'impact que sont l'activité antagoniste anti quorum sensing ou anti biofilm et celle de la solubilité. Ces modulations sont les suivantes :

- En position 3, l'allongement du chaînon de la chaîne hydrocarbonée par augmentation du nombre de carbone;
- En position 4, le remplacement du groupement carbonyle par l'atome d'azote ou le carbonitrile ou un groupement souffré (groupement thiol);
- L'ajout de groupement électroattracteur ou électrodonneur en position 5;
- Le remplacement de l'homocycle benzénique accolé à la gama-pyridine soit par une pyridine dont l'atome d'azote serait en position 5 ou 7 ou 8 initiale, soit par une pyrimidine.



**Figure 13: Présentation des modulations chimiques sur le noyau quinolone**



## CONCLUSION

L'infection à *Pseudomonas aeruginosa* constitue une cause majeure des infections chroniques chez les personnes immunodéprimées, les personnes atteintes de mucoviscidose ainsi que les personnes atteintes d'infection nosocomiale. La prise en charge de ces infections est difficile car *Pseudomonas aeruginosa* développe; de plus en plus, une forte résistance aux antibiotiques. Le présent travail bibliographique a permis de mettre en exergue le rôle d'acteurs clé joué par la constitution par ces bactéries en biofilm et la production subséquente d'autres facteurs de virulence dans les échecs thérapeutiques sous l'effet de la pression de sélection engendrée par une utilisation à grande échelle et parfois abusive des antibiotiques dans le cadre de la prise en charge des infections bactériennes. Nous avons pu également rapporter la présence de molécules autoinductrices et celle du système quorum sensing impliqué dans la production et la régulation du biofilm de *Pseudomonas aeruginosa*.

La pression de sélection exercée par les antibiotiques dont l'objectif est d'annihiler la croissance et partant la vitalité bactérienne apparaît donc comme un effet adverse et pernicieux limitant au long cours l'efficacité des antibiotiques. C'est pourquoi les nouvelles stratégies s'orientent de plus en plus vers l'inhibition de la production de facteurs de virulence des bactéries sans affecter leur vitalité et générer de la pression de sélection dont les effets adverses ont été explicités. Parmi ces stratégies, l'inhibition du quorum sensing semble être l'une des plus en vue.

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés au cours du présent travail à l'identification de profils chimiques moléculaires susceptibles d'inhiber le quorum sensing et partant de favoriser la destruction du biofilm facteur d'aggravation des infections à *Pseudomonas aeruginosa*. Les équations de recherches utilisées et les études de relations structures activités consultées nous ont permis de retenir finalement 4 molécules appartenant à la famille des Quinolones comme profils chimiques types des inhibiteurs du quorum sensing de *Pseudomonas aeruginosa* à partir desquels nous proposons pour la suite des travaux des modulations structurales originales dans le cadre du développement de molécules innovantes anti-infectieuses.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- 1- Ben Haj Khalifa Anis, Moissenet Didier, Vu Thien Hoang, Khedher Mohamed.**  
Les facteurs de virulence de *Pseudomonas aeruginosa* : mécanismes et modes de régulations. Ann biol clin. 2011 ; 69(4) : 393-403
- 2- Pouneh Khalilzadeh.**  
Formation de biofilm à *Pseudomonas aeruginosa*: évaluation d'inhibiteurs potentiels du quorum sensing. [Thèse en microbiologie]. [Toulouse]. Université Paul Sabatier (Toulouse III).2009; 328p
- 3- Livermore DM.**  
Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? Clin infect dis. 2002; 34: 634-640
- 4- X. Bertrand, G. Blasco, E. Belle, A. Boillot, G. Capellier, D. Talon.**  
Importance de la transmission croisée dans l'épidémiologie de *Pseudomonas aeruginosa* en service de soins intensifs. Annales françaises d'anesthésie et de réanimation. 2003; 22(6):505–509
- 5- OMS. Genève**  
L'OMS publie une liste de bactéries contre lesquelles il est urgent d'avoir de nouveaux antibiotiques. Communiqué de presse Genève. 2017; 1p. [consulté le 13/02/2018]  
<<http://www.who.int/fr/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>>
- 6- Savadogo Mamoudou, Dao Lassina, et Koueta Fla**  
Les infections à *Pseudomonas aeruginosa* au service des maladies infectieuses du CHU YO, Burkina Faso: à propos deux cas. Pan Afr Med J. 2015; 21:78.
- 7- Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP.**  
Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National nosocomial infections surveillance system. Crit care med.1999; 27: 887-92.
- 8- CDC NNIS System.**  
National nosocomial infections surveillance (NNIS) system report, data summary from October 1986- April 1998, issued June 1998. Am j infect control. 1998; 26: 522-33.
- 9- Emerson J, McNamara S, Buccat AM, Worrell K, Burns JL.**  
Changes in cystic fibrosis sputum microbiology in the United States between 1995 and 2008. Pediatr pulmonol 2010; 45: 363-70.
- 10- B. Ahui, K. Horo, B. Kouassi, V. Brou-Godé, M. Koffi, A. Koné, M. Ettien, E. Aka-Danguy.**  
Infection nosocomiale au service de pneumologie du chu de Cocody. Revue des maladies respiratoires. 2016 ; 33 : a228

- 11- **Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP.**  
Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*. 1999; 284:1318–1322.
- 12- **Hall-Stoodley L, Costerton JW, Stoodley P.**  
Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. *Nat rev microbiol*. 2004; 2:95–108.
- 13- **Yannick D. N. Tremblay, Skander Hathroubi, et Mario Jacques.**  
Les biofilms bactériens: leur importance en santé animale et en santé publique. *Can J Vet Res*. 2014. 78(2): 110–116.
- 14- **Mah TF. , O'toole GA.**  
Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents. *Trends in Microbiology*. 2001 ; 9(1): 34-39.
- 15- **Armande Mireille Aye.**  
Mise en évidence du système de communication "quorum sensing" impliquant les AHLs chez des bactéries marines isolées de la méditerranée. [Thèse en biochimie]. [Toulon]. Université de Toulon ; 2015. 276p
- 16- **Li YH. , Tian X.**  
Quorum sensing and bacterial social interactions in biofilms. *Sensors*. 2012; 12(3): 2519-2538.
- 17- **Fuqua W. C., Winans S. C., Greenberg E. P.**  
Quorum sensing in bacteria: the LuxR-LuxI family of cell density -responsive transcriptional regulators. *Journal of bacteriology*. 1994; 176(2): 269-275
- 18- **Withers H., Swift S., Williams P.**  
Quorum sensing as an integral component of gene regulatory networks in gram-negative bacteria. *Current opinion in microbiology*. 2001; 4(2): 186-193.
- 19- **Eberhard A., Burlingame A. L., Eberhard C., Kenyon G. L., Nealson K. H. & Oppenheimer N. J.**  
Structural identification of autoinducer of *Photobacterium fischeri* luciferase. *Biochemistry*. 1981; 20(9): 2444-2449.
- 20- **Visick K. L., Foster J., Doino J., Mcfall-Ngai M., Ruby E. G.**  
*Vibrio fischeri* Lux genes play an important role in colonization and development of the host light organ. *Journal of bacteriology*. 2000, 182(16): 4578-4586.
- 21- **Huber B., Riedel K., Hentzer M., Heydorn A., Gotschlich A., Givskov M., Molin S., Eberl L.**  
The cep quorum-sensing system of *Burkholderia cepacia* H111 controls biofilm formation and swarming motility. *Microbiology*. 2001; 147(9): 2517-2528.

- 22- **McClean KH., Winson MK., Fish L., Taylor A., Chhabra SR., Camara M., Daykin M., Lamb JH., Swift S., Bycroft BW., Stewart GS., Williams P.**  
Quorum sensing and *Chromobacterium violaceum*: exploitation of violacein production and inhibition for the detection of N-acylhomoserine lactones. Microbiology. 1997; 143(12): 3703-3711.
- 23- **de Kievit TR., Iglewski BH.**  
Bacterial quorum sensing in pathogenic relationships. Infection and immunity.2000; 68(9): 4839-4849.
- 24- **Davies DG. , Parsek MR., Pearson JP. Iglewski BH. Costerton JW. , Greenberg EP.**  
The involvement of cell-to-cell signals in the development of a bacterial biofilm. Science. 1998; 280 (5361): 295-298.
- 25- **Labbate Maurizio, Queck shu Yeong, Koh Kai Shyang, Rice Scott A., Givskov Michael, Kjelleberg Staffan.**  
Quorum sensing-controlled biofilm development in *Serratia liquefaciens* MG1. Journal of bacteriology.2004; 186(3): 692-698.
- 26- **Nealson Kenneth H., Platt Terry, Hastings Woodland.**  
Cellular control of the synthesis and activity of the bacterial luminescent system. Journal of bacteriology. Oct 1970; 104(1): 313-322.
- 27- **Fuqua W. C., Winans S. C.**  
A LuxR-LuxI type regulatory system activates Agrobacterium Ti plasmid conjugal transfer in the presence of a plant tumor metabolite. Journal of bacteriology. Mai 1994; 176(10): 2796-2806.
- 28- **Czajkowski R., Jafra S.**  
Quenching of acyl-homoserine lactone-dependent quorum sensing by enzymatic disruption of signal molecules. Acta Biochimica Polonica .2009; 56(1): 1-16.
- 29- **Henke Jennifer M, Bassler Bonnie L.**  
Bacterial social engagements. Trends in cell biology.2004; 14(11):648- 56
- 30- **Waters CM, Bassler BL.**  
Quorum sensing: cell-to-cell communication in bacteria. Annual review of cell and developmental biology.2005; 21(1): 319-346
- 31- **Bassler BL.**  
How bacteria talk to each other: regulation of gene expression by quorum sensing. Current opinion in microbiology.1999; 2(6): 582-587

- 32- **Kaplan H.B., Greenberg E.P.**  
Diffusion of autoinducer is involved in regulation of the *Vibrio fischeri* luminescence system. Journal of bacteriology.1985; 163: 1210-1214.
- 33- **Salmond GP., Bycroft BW., Stewart G.S., Williams P.**  
The bacterial 'enigma': cracking the code of cell-cell communication. Molecular microbiology.1995; 16(4): 615-624.
- 34- **Zhu P, Li M.**  
Recent progresses on ai-2 bacterial quorum sensing inhibitors. Curr med chem. 2012; 19(2):174- 86.
- 35- **Bucio-Cano A, Reyes-Arellano A, Correa-Basurto J, Bello M, Torres-Jaramillo J, Salgado-Zamora H, Curiel-Quesada E, Peralta-cruz J, Avila-Sorrosa A.**  
Targeting quorum sensing by designing azoline derivatives to inhibit the N-hexanoyl homoserine lactone-receptor CviR: synthesis as well as biological and theoretical evaluations. Bioorg med chem.2015; 23 (24), 7565-7577.
- 36- **Lidor O, Al-Quntar A, Pesci EC, Steinberg D.**  
Mechanistic analysis of a synthetic inhibitor of the *Pseudomonas aeruginosa* LasI quorum-sensing signal synthase. Sci Rep. 2015; 5:16569.
- 37- **Sneha S. Garge, Anuradha S. Nerurkar.**  
Attenuation of quorum sensing regulated virulence of *Pectobacterium carotovorum* subsp. Carotovorum through an AHL lactonase produced by *Lysinibacillus* sp. Gs50. Plos One. 2016; 11(12): e0167344.
- 38- **Mary Ellen Davey, George a. O'toole.**  
Microbial biofilms: from ecology to molecular genetics. Microbiol Mol biol rev. 2000; 64(4):847-67.
- 39- **Whiteley M, Banger MG, Bumgarner RE, Parsek MR, Teitzel GM, Lory S, Greenberg EP.**  
Gene expression in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. Nature. 2001; 413(6858):860-4.
- 40- **Schembri MA, Kjaergaard K, Klemm P.**  
Global gene expression in *Escherichia coli* biofilms. Mol. Microbiol.2003; 48(1):253-67.
- 41- **Beloin C, Valle J, Latour-Lambert P, Faure P, Kzreminski M, Balestrino D, Haagensen JA, Molin S, Prensier G, Arbeille B, Ghigo JM.**  
Global impact of mature biofilm lifestyle on *Escherichia coli* k-12 gene expression. Mol. Microbiol.2004; 51(3):659-74.

- 42- Parker CT., Sperandio V.**  
Cell-to-cell signalling during pathogenesis. *Cellular microbiology*.2009; 11(3): 363-369.
- 43- Campbell Jennifer, Lin Qi, Geske Grant D., Blackwell Hellen. E.**  
New and unexpected insights into the modulation of LuxR-type quorum sensing by cyclic dipeptides. *Acs chemical biology*.2009;4(12): 1051-1059.
- 44- Pesci Everett, Milbank Jared, Pearson James, Mcknight Susan, Kende Andrew, Greenberg E., Iglewski Barbara.**  
Quinolone signaling in the cell-to-cell communication system of *pseudomonas aeruginosa*. *Proceeding of national academy of sciences*.1999; 96(20): 11229 - 11234.
- 45- Bassler BL.**  
Small talk: cell-to-cell communication in bacteria. *Cell*.2002; 109(4): 421-424.
- 46- Rutherford ST., Bassler BL.**  
Bacterial quorum sensing: its role in virulence and possibilities for its control. *Cold spring harbor perspectives in medecine*. Nov 2012; 2(11).
- 47- Nealson K.H., Hastings J.W.**  
Bacterial bioluminescence: its control and ecological significance. *Microbiological reviews*.1979; 43(4): 496-518.
- 48- Fuqua C., Greenberg E.P.**  
Listening in on bacteria: acyl-homoserine lactone signalling. *Molecular cell biology*.2002; 3: 685-695.
- 49- Dobretsov S., Teplitski M., Paul V.**  
Mini-review: quorum sensing in the marine environment and its relationship to biofouling. *Biofouling*.2009; 25(5): 413-427.
- 50- Whitehead N.A., Barnard AM., Slater H., Simpson NJ., Salmond GP.**  
Quorum-sensing in gram-negative bacteria. *Fems microbiology reviews*.2001;25(4): 365-404.
- 51- Winson MK., Camara M., Latifi A., Foglino M., Chhabra S.R., Daykin M., Bally M., Chapon V., Salmond G.P. & Bycroft B.W**  
Multiple n-acyl-l-homoserine lactone signal molecules regulate production of virulence determinants and secondary metabolites in *pseudomonas aeruginosa*. *Proceedings of the national academy of sciences*.1995; 92(20): 9427-9431.
- 52- Miller M.B. & Bassler B.L.**  
Quorum sensing in bacteria. *Annual review of microbiology*.2001; 55(1): 165-199



- 53- Lazazzera Beth. A. & Grossman Alain D.**  
The ins and outs of peptide signaling. Trends in microbiology.1998; 6(7): 288-294.
- 54- Kleerebezem M., Quadri L.E., Kuipers O.P. & de Vos W.M.**  
Quorum sensing by peptide pheromones and two-component signal-transduction systems in gram-positive bacteria. Molecular microbiology.1997; 24(5): 895-904.
- 55- Lyon G.J. & Novick R.P.**  
Peptide signaling in staphylococcus aureus and other gram-positive bacteria.2004; peptides 25(9): 1389-1403.
- 56- Lazazzera BA., Solomon JM. & Grossman AD.**  
An exported peptide functions intracellularly to contribute to cell density signaling in b. Subtilis. Cell .1997; 89(6): 917-925.
- 57- Parsek MR. & Greenberg EP.**  
Sociomicrobiology: the connections between quorum sensing and biofilms. Trends in microbiology.2005; 13(1): 27-33
- 58- Kendall MM. & Sperandio V.**  
Quorum sensing by enteric pathogens. Current opinion in gastroenterology.2007; 23: 10-15.
- 59- Lasarre B. & Federle MJ.**  
Exploiting quorum sensing to confuse bacterial pathogens. Microbiology and molecular biology reviews.2013 77(1): 73-111.
- 60- Chen X., Schauder S., Potier N., Van Dorsselaer A., Pelczar I., Bassler BL. & Hughson FM.**  
Structural identification of quorum-sensing signal containing boron. Letters to nature.2002; 415: 545-549.
- 61- Bassler BL., Wright M. & Silverman MR.**  
Multiple signalling systems controlling expression of luminescence in vibrio harveyi: sequence and function of genes encoding a second sensory pathway. Molecular microbiology.1994; 13(2): 273-286.
- 62- Bauer Wolfgang D., Mathesius Ulrike & Teplitski Max**  
Eukaryotes deal with bacterial quorum sensing. Asm news.2005; 71(3): 129-135.
- 63- Sturme Marck. H.J., Kleerebezem Michiel, Nakayama Jiro, Akkermans Antoon D.L., Vaughan Elaine. E. & de Vos Willem. M.**  
Cell to cell communication by autoinducing peptides in gram-positive bacteria. Antonie van Leeuwenhoek.2002; 81(1-4) 233-243

- 64- Mcknight SL, Iglewski BH, Pesci EC.**  
The *Pseudomonas* quinolone signal regulates rhl quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. J bacteriol.2000; 182(10):2702-8
- 65- Michael Ionescu, Kenji Yokota, Elena Antonova, Angelica Garcia, Ellen Beaulieu, Terry Hayes, Anthony T. Iavarone, Steven e. Lindow.**  
Promiscuous diffusible signal factor production and responsiveness of the *Xylella fastidiosa* Rpf system. Mbio.2016; 7(4): e01054-16.
- 66- H. Cao, G. Krishnan, B. Goumnerov, J. Tsongalis, R. Tompkins, L.G. Rahme,**  
A quorum sensing-associated virulence gene of *Pseudomonas aeruginosa* encodes a LysR-like transcription regulator with a unique self-regulatory mechanism, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 98 (2001) 14613e14618.
- 67- Hanzelka BL. & Greenberg EP.**  
Quorum sensing in *Vibrio fischeri*: evidence that s-adenosylmethionine is the amino acid substrate for autoinducer synthesis. Journal of bacteriology.1996; 178(17): 5291-5294.
- 68- Schaefer A.L., Val D.L., Hanzelka B.L., Cronan J.E. & Greenberg E.P.**  
Generation of cell-to-cell signals in quorum sensing: acylhomoserine lactone synthase activity of a purified *Vibrio fischeri* LuxI protein. Proceedings of the national academy of sciences.1996; 93 (18): 9505-9509.
- 69- Parsek Matthew R., Val Dale L., Hanzelka Brian L., Cronan John. E. & Greenberg E.P.**  
Acyl homoserine-lactone quorum-sensing signal generation. Proceedings of the national academy of sciences.1999; 96(8): 4360-4365.
- 70- Pesci E.C. & Iglewski B.H.**  
The chain of command in *Pseudomonas* quorum sensing. Trends in microbiology.1997; 5(4): 132-134.
- 71- Moré ML., Finger LD., Stryker JL., Fuqua C., Eberhard A. & Winans SC.**  
Enzymatic synthesis of a quorum-sensing autoinducer through use of defined substrates. Science.1996; 272(5268): 1655-1658
- 72- Parsek MR., Schaefer AL. & Greenberg EP.**  
Analysis of random and site-directed mutations in rhlI, a *Pseudomonas aeruginosa* gene encoding an acylhomoserine lactone synthase. Molecular microbiology.1997 26(2): 301-310.
- 73- Choi SH. & Greenberg EP.**  
The c-terminal region of the *vibrio fischeri* LuxR protein contains an inducer-independent lux gene activating domain. Proceedings of the national academy of sciences. 1991. 88(24): 11115-11119.

**74- Stevens A.M., Dolan K.M. & Greenberg E.P.**

Synergistic binding of the vibrio fischeri LuxR transcriptional activator domain and RNA polymerase to the lux promoter region. Proceedings of the national academy of sciences.1994. 91 (26): 12619-12623

**75- Zhu Jun & Winans Stephen C.**

The quorum-sensing transcriptional regulator TraR requires its cognate signaling ligand for protein folding, protease resistance, and dimerization. Proceedings of the national academy of sciences.2001; 98(4): 1507-1512.

**76- Minogue TD., Trebra M. Wehland-von, Bernhard F. & Bodman Von SB.**

The autoregulatory role of EsaR, a quorum-sensing regulator in *Pantoea stewartii* ssp. *stewartii*: evidence for a repressor function. Molecular microbiology.2002. 44(6): 1625-1635.

**77- Von Bodman Susanne Beck, Majerczak Doris R. & Coplin David L.**

A negative regulator mediates quorum-sensing control of exopolysaccharide production in *Pantoea stewartii* subsp. *stewartii*. Proceedings of the national academy of sciences.1998. 95 (13): 7687-7692.

**78- Andersson RA., Eriksson AR., Heikinheimo R., Mäe A., Pirhonen M., Kõiv V., Hyttiäinen H., Tuikkala A. & Palva ET.**

Quorum sensing in the plant pathogen *Erwinia carotovora* subsp. *carotovora*: the role of ExpR(ecc). Molecular plant-microbe interactions.2000. 13(4): 384-393.

**79- O. Dauwalder**

Cours-*Pseudomonas aeruginosa* [internet].[consulté le 10/12/2016]  
< <http://spiralconnect.univ-lyon1.fr/webapp/course/course.html?id=1676760&viewMode=edit&idChapter=1676760>>

**80- Didier Filopon.**

Mécanisme de régulation impliqués dans la pathogénicité de *Pseudomonas aeruginosa*: système de sécrétion de type III, épigénèse et quorum sensing. [Thèse en immunologie]. [Grenoble]. Université Joseph Fourier- Grenoble I; 2005. 180p

**81- Parsek MR. & Greenberg EP.**

Acyl-homoserine lactone quorum sensing in Gam negative bacteria: a signaling mechanism involved in associations with higher organisms. Proceedings of the national academy of sciences.2000. 97 (16): 8789-8793.

**82- Pearson JP., Gray KM., Passador L., Tucker KD., Eberhard A., Iglewski BH. & Greenberg, EP.**

Structure of the autoinducer required for expression of *Pseudomonas aeruginosa* virulence genes. Proceedings of the national academy of sciences.1994. 91(1): 197-201.

- 83- Seed PC., Passador L. & Iglewski BH.**  
Activation of the *Pseudomonas aeruginosa* LasI gene by LasR and the *Pseudomonas* autoinducer PAI: an autoinduction regulatory hierarchy. *Journal of bacteriology*.1995.177 (3): 654-659.
- 84- Pearson JP., Pesci EC. & Iglewski b. H.**  
Roles of *Pseudomonas aeruginosa* las and rhl quorum-sensing systems in control of elastase and rhamnolipid biosynthesis genes. *Journal of bacteriology*.1997. 179(18): 5756-5767.
- 85- Whiteley Marvin, Lee Kimberly M. & Greenberg E. P.**  
Identification of genes controlled by quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. *Proceedings of the national academy of sciences*.1999. 96(24): 13904-13909.
- 86- Brint JM. & Ohman DE.**  
Synthesis of multiple exoproducts in *Pseudomonas aeruginosa* is under the control of RhlR-RhlI, another set of regulators in strain pao1 with homology to the autoinducer-responsive LuxR-LuxI family. *Journal of bacteriology*.1995. 177(24):7155-7163.
- 87- Swift S., Downie JA., Whitehead NA., Barnard AM., Salmond GP., and Williams P.**  
Quorum sensing as a population-density-dependent determinant of bacterial physiology. *Adv. Microb. Physiol.* 2001; 45, 199–270.
- 88- O. Lidor, Al-Quntar A., Pesci EC & Steinberg D.**  
Mechanistic analysis of a synthetic inhibitor of the *Pseudomonas aeruginosa* LasI quorum-sensing signal synthase. *Scientific reports*. 2015; 5:16569
- 89- Cenbin Lu, Benjamin kirsch, Christine K. Maurer, Johannes C. de Jong, Andrea Braunshausen, Anke Steinbach, Rolf W. Hartmann.**  
Optimization of anti-virulence PqsR antagonists regarding aqueous solubility and biological properties resulting in new insights in structure-activity relationships *European journal of medicinal chemistry*. 2014; 79, 173-183.
- 90- Cenbin Lu C., Benjamin Kirsch, Christina Zimmer, Johannes C. de Jong, Claudia Henn, Christine K. Maurer, Mathias Müsken, Susanne Haussler, Anke Steinbach and Rolf W. Hartmann.**  
Discovery of antagonists of PqsR, a key player in 2-alkyl-4-quinolone-dependent quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. *Chemistry & biology*. 2012; 19, 381– 390.
- 91- Mashburn-Warren, I., Howe, j., garidel, p., richter, w., steiniger, f., roessle, m., brandenburg, k., and whiteley, m.**  
Interaction of quorum signals with outer membrane lipids: insights into prokaryotic membrane vesicle formation. *Mol. Microbiol.* 2008; 69, 491–502.
- 92- Bredenbruch Florian, Nimtze Manfred, Wray Victor, Morr Michael, Müller Rolf and Haussler Susanne.**  
Biosynthetic pathway of *Pseudomonas aeruginosa* 4-hydroxy-2-alkylquinolines. *J. Bacteriol.* 2005; 187, 3630–3635.

- 93- **Diggle SP, Matthijs S., Wright VJ., Fletcher MP., Chhabra SR., Lamont IL., Kong X., Hider RC., Cornelis P, Camara M. and Williams P.**  
*s*The *Pseudomonas aeruginosa* 4-quinolone signal molecules HHQ and PQS play multifunctional roles in quorum sensing and iron entrapment. Chem. Biol. 2007; 14, 87–96.
  
- 94- **Vandeputte OM, Kiendrebeogo M, Rajaonson S, Diallo B, Mol A, El Jaziri M and Baucher M.**  
 Identification of catechin as one of the flavonoids from *Combretum albiflorum* bark extract that reduces the production of quorum sensing controlled virulence factors in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. Appl environ microbiol. 2010; 76: 243–253.
  
- 95- **Stewart PS, Costerton JW.**  
 Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. Lancet. 2001; 358(9276):135-8.
  
- 96- **Su HC., Ramkissoon K., Doolittle J., Clark M., Khatun J. Secrest A., Wolfgang MC, Giddings MC**  
 The development of ciprofloxacin resistance in *Pseudomonas aeruginosa* involves multiple response stages and multiple proteins. Antimicrob. Agents chemother. 2010; 54:4626–4635.
  
- 97- **Juan C., Zamorano L., Perez JL., Ge Y., Olivier A., Spanish Group for Pseudomonas, Spanish Network for Research in Infection Diseases.**  
 Activity of a new antipseudomonal cephalosporin, CXA-101 (FR264205), against carbapenem resistant and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical strains. Antimicrob. Agents chemother. 2010; 54, 846–851.
  
- 98- **Haussler Susanne and Becker Tanja.**  
 The pseudomonas quinolone signal (PqsR) balances life and death in *Pseudomonas aeruginosa* populations. Plos pathog. 2008 ; 4, e1000166.

## ANNEXE

**MOLECULES A ACTIVITE ANTI-QUORUM SENSING DANS LA PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS A *Pseudomonas aeruginosa***

	Quantification de la violacéine	Docking moléculaire	Test anti-biofilm	Degradation de AHLs	Quantification de la PQS	Test de la pyocyanine	Rhamnolipid Production	Test de l'elastase	Determination de HHQ extracellulaire	Test d'inhibition de la violacéine	Test de la bioluminescence bacterienne
<b>COMPOSE</b>	cp1, cp3, cp4, cp5, cp6, cp10, cp20, cp36, cp40	cp1, cp2, cp3, cp8, cp9, cp14, cp23, cp24, cp25, cp26, cp27, cp42, cp44	cp2, cp3, cp7, cp10, cp15, cp16, cp19, cp21, cp22, cp23, cp24, cp25, cp26, cp27, cp36, cp40, cp41, cp46, cp49	cp16, cp10	cp2, cp18, cp31, cp32, cp33	cp4, cp5, cp6, cp7, cp16, cp18, cp19, cp20, cp21, cp 28, cp29, cp30, cp31, cp32, cp33, cp34, cp36, cp43	cp3, cp16, cp20, cp31, cp32, cp33, cp40	cp3 ,cp7, cp16, cp20, cp23, cp24, cp 25, cp31, cp32, cp33, cp34	cp11, cp12, cp13	cp4, cp5, cp6, cp10, cp14, cp15, cp17, cp20, cp39, cp43, cp44, cp45, cp46	CP40, cp41
<b>PRINCIPE</b>	Consiste à mesurer la densité optique de la violaceine produite par <i>C.violaceum</i>	Consiste à déterminer l'affinité in silico entre le ligand et le récepteur	Consiste à déterminer la présence de biofilm dans un milieu de culture	Consiste à mesurer la quantité d'AHLs produit	Consiste à mesurer la densité optique du PQS produit	C'est un test d'inhibition du facteur de virulence qui consiste à mesurer la densité optique de la pyocyanine	C'est un test d'inhibition du facteur de virulence qui consiste à mesurer la densité optique de rhamnolipide	C'est un test d'inhibition du facteur de virulence qui consiste à mesurer la densité optique de l'élastase,	Consiste à mesurer la densité optique du HHQ ,	Consiste à le diamètre d'inhibition de la bactérie par la molécule inhibitrice	Consiste à mesurer la densité optique de lumière émise par <i>V. harveyi</i> .
<b>MATERIEL</b>	Spectrophotomètre/ inhibiteur / bactérie biosenseur / Lecture à 577 nm	Ordinateur /ligand cocrystallisé / inhibiteur	spectrophotomètre / bactérié/inhibiteur/lecteur à 570nm	HPTLC/densitometre/ inhibiteur	spectrophotomètre /Chromatographe/ bactérié/inhibiteur/lecteur à 325nm	spectrophotomètre / bactérié/inhibiteur/lecteur à 530nm	spectrophotomètre / bactérié/inhibiteur/lecture à 560nm	spectrophotomètre / bactérié/inhibiteur/lecture à 570nm	spectrophotomètre /Chromatographe/ bactérie/inhibiteur/lecture à 600nm	disque de diffusion/bactérie biosenseur / molécule inhibitrice	Spectrophotomètre/ bactériebiosenseur/ molécule inductrice

**MOLECULES A ACTIVITE ANTI-QUORUM SENSING DANS LA PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS A *Pseudomonas aeruginosa***

METHODE UTILISE	Methode spectrophotometrique	modelisation + minimisation de l'energie	Methode spectrophotometrique	Methode densitometrique	Methode spectrophotometrique	Methode spectrophotometrique	Methode spectrophotometrique	Methode spectrophotometrique	Methode spectrophotometrique	mesure du diametre de diffusion	Methode spectrophotometrique
SYSTEME CONCERNE	Acyl Homosérine Lactone	Acyl Homosérine Lactone/ Pseudomonas Quinolone Signal	QS DE type 2/ Acyl Homosérine Lactone	Acyl Homosérine Lactone	Pseudomonas Quinolone Signal	Acyl Homosérine Lactone	Acyl Homosérine Lactone	Acyl Homosérine Lactone	Pseudomonas Quinolone Signal	Acyl Homosérine Lactone	QS DE type 2/ Acyl Homosérine Lactone
BACTERIE TESTEE	Chromobacterium violaceum CV026	Chromobacterium violaceum CV026/ P. aeruginosa	P. aeruginosa PAO1/P. aeruginosa PA14/ S. aureus / S. epidermidis / C. violaceum	E.coli/ P. fluorescens,	P. aeruginosa	P. aeruginosa PA14	P. aeruginosa	P.aeruginosa PA01	P. aeruginosa	C. violaceum 12472	S. epidermidis- V. harveyi BB170, V. harveyi BB960,
CIBLE	CivR	CivR/ LasI/ LasR/ PqsE	LasR/ LuxN	rhIR/LasR	PqsR	rhIR/LasR	rhIR	rhIR	HHQ	CivR,	LuxN
TYPE D'AUTOINDUCTEUR	C6-HSL	C6-HSL / OdDHL/C4-AHL et C12-AHL	AI-2,C12-AHL	C4-AHL et C12-AHL	2-heptyl-3-hydroxy-4-quinolone	C4-AHL et C12-AHL	C4-AHL et C12-AHL	C4-AHL et C12-AHL	5,6,7,8-tetradeutero-2-heptyl-4 (1H) -quinolone	C6-HSL,C4-AHL et C12-AHL	AI-2/ 3OH-C4-HSL



## RESUME

### Introduction

*Pseudomonas aeruginosa* est une bactérie impliquée dans de nombreuses infections telles que les infections nosocomiales, les infections chroniques chez les patients immunodéprimés et chez les personnes atteintes de mucoviscidose. L'identification du système de quorum sensing comme étant à l'origine des infections recrudescentes ainsi que les échecs des antibiothérapies de cette bactérie, a conduit les recherches à opter pour d'autre type de traitement comme alternative aux thérapies actuelles qui sont souvent sujettes au phénomène de pression de sélection. Ainsi les traitements à base de molécules anti-quorum sensing semblaient être une nouvelle alternative. C'est dans ce contexte que nous avons décidé de faire une revue de la littérature afin d'identifier les profils chimiques moléculaires susceptibles d'inhiber le quorum sensing et partant de favoriser la destruction du biofilm facteur d'aggravation des infections à *Pseudomonas aeruginosa* sans affecter la viabilité bactérienne.

### Matériel et Méthode

Pour atteindre notre objectif, nous avons mené une étude de type bibliographique. Notre méthodologie s'est construite en quatre étapes :

- Recherche documentaire à partir d'équations pertinentes de recherche;
- Sélection d'articles et ouvrages selon des critères d'inclusion, d'exclusion et de non inclusion;
- Exploitation des articles en fonction des critères d'analyse des documents permettant d'identifier les profils chimiques ayant démontré une activité anti-quorum sensing sur *Pseudomonas aeruginosa*;
- Exploitation des relations structures-activités autour des profils chimiques identifiés conduisant à des aménagements structuraux susceptibles de conduire à de nouveau candidat-médicament actif sur le quorum sensing de *Pseudomonas aeruginosa*.

### Résultat

44 articles ont été retenus pour l'étude. L'exploitation de ces articles nous a permis faire ressortir le caractère récent de la thématique notamment depuis 2008 ainsi que de la provenance majoritairement du continent Asiatique des études. L'exploitation des articles en fonction des critères a permis de retenir en première approche 49 molécules réparties en 17 grandes familles chimiques. La perspective pharmaco-chimique de notre étude ainsi que l'affinement du screening réalisé à travers l'application du critère ultime d'activité stricte et démontrée sur le quorum sensing de *Pseudomonas aeruginosa* sans effet antibactérien a finalement conduit à 5 molécules appartenant à 2 familles qui sont les Thiazolidines et les Quinolones.

De l'exploitation des études de relations structures-activités autour de ces molécules, il ressort que peu de pharmaco-modulations sont envisageable dans la série des Thiazolidines faisant dès lors des Quinolones le profil chimique type des candidats-médicaments à activité démontrée sur le quorum sensing de *Pseudomonas aeruginosa*. Au vu de leur profil chimique, ces molécules se révèlent être des analogues structuraux du ligand naturel *Pseudomonas* Quinone Signal. Les variations structurales réalisées autour de ces Quinolones ont permis de réduire leur lipophilie et d'améliorer leur interaction avec le ligand naturel sans activé le quorum sensing. Il s'agit donc d'une application du concept de faux substrat utilisé en pharmaco-chimie. La non exhaustivité des variations structurales sur le profil chimique nous a permis de proposer quelques aménagements structuraux potentiellement susceptibles de moduler l'effet anti-quorum sensing.

### Conclusion

La résistance aux antibiotiques par *Pseudomonas aeruginosa* ainsi que la gravité des infections qu'elle engendre a conduit à la recherche de nouvelle alternative de traitement. C'est ainsi que les molécules à activité anti-quorum sensing ont vu le jour. L'étude bibliographique que nous avons conduite à ce sujet nous a permis d'identifier *Pseudomonas* Quinone Signal comme source de développement des variations structurales à suggérer dans ce travail. Les molécules issues de ces variations structurales seront proposées comme profil type de candidat médicament anti-quorum sensing dénué d'effet antibactérien qui pourront être mise à profil dans la prise en charge des infections à *Pseudomonas aeruginosa*. Les optimisations de ce prototype naturel (PQS), lors des études ultérieures selon le voies pharmaco-chimiques recommandées à l'issue de notre travail, pourront constituer des avancées importantes dans la recherche de candidat-médicament innovants à activité anti quorum sensing pour la prise en charge des infections à *Pseudomonas aeruginosa*.

**Mots clés :** Quorum sensing, Inhibiteurs, Molécules