

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE AKLI MOHAND OULHADJ – BOUIRA  
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET DES SCIENCES DE LA TERRE  
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Réf : ...../UAMOB/F.SNV.ST/DEP.BIO/20

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDES**  
**EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME MASTER**

**Domaine : SNV      Filière : Sciences Biologiques**  
**Spécialité : Biochimie Appliquée**

**Présenté par :**

**Melle MAALEM Soumia & Melle RAFA Messaouda**

*Thème*

**Recherche d'effet synergique entre les huiles essentielles  
extraites à partir de deux plantes aromatiques locales  
(*Eucalyptus globulus L* et *Pistacia lentiscus*) et certains  
antibiotiques**

**Soutenu le : 30 / 09 / 2020**

**Devant le jury composé de :**

*Nom et Prénom*

*Grade*

**Mr KADRI Nabil**

**MCA**

**Univ. de Bouira**

**Président**

**Mme MEDBOUA Chafia**

**MCB**

**Univ. de Bouira**

**Examinatrice**

**Mr ADRAR Nabil**

**MAA**

**Univ. de Bouira**

**Promoteur**

**Année Universitaire : 2019/2020**

## Avant - propos

L'objectif de notre travail consiste à évaluer l'activité antibactérienne des HEs extraites à partir des feuilles de deux plantes aromatiques et locales (*Eucalyptus globulus* (*E. globulus*) et *Pistacia lentiscus* (*P. lentiscus*)), cette activité est testée sur trois bactéries pathogènes pour l'homme (*S. aureus*, *E. coli* et *salmonella sp*), d'autre part ce mémoire a un autre objectif basé sur la recherche de l'effet synergique entre ces HEs et certains ATBs.

Notre travail comporte deux parties : une partie bibliographique contient des généralités sur les points essentielles en relation avec le thème et la deuxième partie contient un côté pratique sur la préparation des plantes utilisées, ainsi que l'extraction des HEs.

Malheureusement, nous n'avons pas pu compléter notre partie pratique qui consisterait de la détermination de l'activité antibactérienne de ces HEs ainsi que la recherche de l'effet synergique entre ces HEs et certains antibiotiques à cause de l'épidémie de COV19, donc notre mémoire a été par conséquent, réorienté en bien prononçant son aspect théorique qui traite les moyens de la lutte contre la résistance bactérienne et certains exemples qui ont été déjà réalisés sur la synergie des huiles essentielles avec les antibiotiques .

## *Remerciements*

*Avant toute chose, nous tenons à remercier Dieu, le tout puissant,  
Pour nous avoir donné la force, la patience et la santé pour terminer  
cette année d'étude.*

*Au terme de ce travail nous tenons à remercier en premier lieu notre  
Promoteur Mr **ADRAR Nabil**, de nous avoir proposé le sujet de ce  
mémoire et pour l'effort fournis, pour ses orientations, ses  
encouragements, sa patience, sa confiance et surtout pour les conseils  
qu'il nous a prodigué.*

*Nous tenons également à remercier tous les membres de notre jury  
d'avoir acceptés d'évaluer notre travail :*

*A Mr **KADRI Nabil** qui nous a fait l'honneur de présider notre jury.*

*A Madame **MEDBOUA Chafia** d'avoir accepté d'examiner notre  
travail.*

*Nos remerciements s'étendent également à tous nos enseignants  
durant les années des études*

*Enfin, nous tenons à remercier tous ceux qui, de près ou de loin, ont  
contribué à la réalisation de ce travail.*

*Soumia & Messaouda*





## *Dédicace*

*Le cœur plein de joie, je dédie ce modeste travail à :*

*A ma famille, elle qui m'a doté d'une éducation digne, son amour a fait de moi ce que je suis aujourd'hui :*

*Particulièrement à Mes très chers parents : Saïdia & Saïd pour leur endurance, leur amour, leurs sacrifices et leurs encouragements.*

*A mes sœurs (Fahima, Dida, Amira et Nour) et mes frères (Ahcen, Abdo, Madjid, Karim et fatah), qui m'avez toujours soutenu et encouragé durant ces années d'études.*

*A mes très chères amies : Chaïma, Khadidja, Dalale, Louïza et Taouse.*

*A tous mes camarades de la promotion master 2 : Biochimie Appliquée*

*A mon binôme Messaouda.*



*Maalem Soumia.*



## *Dédicace*

*Le cœur plein de joie, je dédie ce modeste travail à :*

*A ma famille, elle qui m'a doté d'une éducation digne, son amour a fait de moi ce que je suis aujourd'hui :*

*Particulièrement à Mes très chers parents : **RAFA Mohamed**  
& **BOUTÉLDJA SADJIA** pour leur endurance, leur amour,  
leurs sacrifices et leurs encouragements.*

*A mes sœurs (Fatima et Sabrina) et mes frères (Mohamed,  
Ahcen, Omar, Bodjamaa, Belkacem et mon cher frère Saïd),  
qui m'avez toujours soutenu et encouragé durant ces  
années d'études.*

*A mes très chères amies : Dahmani Sara, Alem Asia,  
Hamdani Asma, Moali Noura, Bagdad Louiza, Mesbah  
khadidja.*

*A tous mes camarades de la promotion master 2 : Biochimie  
Appliquée*

*A mon binôme Soumia.*



*Rafa Messaouda.*

## **Liste des abréviations**

**ADN** : Acide Désoxyribonucléique

**ADP** : Adénosine Diphosphate

**ARN** : Acide Ribonucléique

**ARNm** : Acide Ribonucléique messenger

**ARNt** : Acide Ribonucléique de transfert

**ATB** : Antibiotique

**BFP** : Bundle Forming Pili

**BLSEs** :  $\beta$ -lactamases à spectre étendu

**BMR** : Bactéries Multirésistantes

**CA-SFM** : Comité de l'antibiogramme de société française de microbiologie

**CAT** : Chloramphénicol Acétyltransférase

**CMB** : Concentration Minimale Bactéricide

**CMI** : Concentration Minimale Inhibitrice

**CNF** : Facteur Cytotoxique Nécrosant

**DCL** : Dèsoxychlorate Citrate

**EAEC** : *E.coli* Entéroagrégative

**EHEC** : *Escherichia coli* entérohémorragiques

**EIEC** : *Escherichia coli* entéro-invasive

**EMB** : gélose éosine bleu de méthylène

**EPEC** : *E.coli* entéro-pathogènes

**ExPEC** : *E. Coli* pathogènes extra-intestinaux.

**FICI** : Indice de Concentration Inhibitrice Fractionnaire

**H<sub>2</sub>S** : Sulfate d'hydrogène

**HE** : Huile essentielle

**Hep-2**: Humain epithelial Cell line type 2.

**IL-6** :Interleukine 6

**InPEC** : *E.coli* pathogène intestinale

**LEE**: Locus of Enterocyte Effacement.

**LPS** : lipopolysaccharides

**LT** : Toxine thermosensible

**NaCl** : Chlorure de sodium.

**NMEC** : *E.coli* associées à la méningite néonatale

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PLP** : protéines liant les pénicillines

**PVL** : Leucocidine de panton – Valentine

**QRDR** : Quinolone résistance determining regions

**SARM** : *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méricilline

**SCCmec** : Staphylococcal Cassette Chromosome mec

**SCN** : Staphylococcus à Coagulase Négative

**SHU** : Syndrome urémique hémolytique

**SPI**: Salmonella Pathogène Island

**SPV**: Plasmide salmonella virulence

**SS**: Salmonella-shigilla

**ST**: Toxine thermostable

**TNF- $\alpha$** : Tumor Necrosis Factor

**TSI:** Triple sugar iron

**TSST-1:** Toxic Shock Syndrome Toxin-1

**UPEC :** *E.coli* uropathogène

**Liste des figures**

<b>Figure 1 :</b> Photographie d'une branche d' <i>Eucalyptus globulus</i> de la region de l'Akhalaria.....	04
<b>Figure2 :</b> Photographie de <i>Pistacia lentiscus</i> de la region de l'Akhalaria.....	06
<b>Figure 3 :</b> Le mode d'action des huiles essentielles sur les cellules bactériennes.....	09
<b>Figure 4 :</b> La méthode d'aromatogramme.....	10
<b>Figure5 :</b> Schéma de la morphologie de la bactérie <i>E. coli</i> .....	14
<b>Figure 6:</b> Colonies de l'espèce <i>S.aureus</i> sur une plaque de gélose au sang (2–3 mm de diamètre).....	26
<b>Figure 7 :</b> Le mode d'action des antibiotiques sur les bactéries .....	36
<b>Figure 8 :</b> Les différents mécanismes de résistance aux antibiotiques.....	39
<b>Figure 9:</b> Le montage utilisé pour l'extraction de l'HE d' <i>E.globulus</i> .....	50
<b>Figure 10:</b> Le procédé de séparation de l'HE d' <i>E.globulus</i> par décantation.....	50
<b>Figure 13 :</b> Histogramme de rendement des HEs d' <i>E.globulus</i> et <i>P.lentiscus</i> obtenus par hydrodistillation.....	52

**Liste des tableaux**

<b>Tableau I :</b> Le degré de sensibilité bactérienne en fonction de diamètre des zones d'inhibitions .....	10
<b>Tableau II :</b> La concentration des composés majoritaires de l'HE des feuilles d' <i>Eucalyptus globulus</i> .....	11
<b>Tableau III :</b> Caractéristiques biochimiques d' <i>Escherichia coli</i> .....	15
<b>Tableau IV :</b> Les différentes pathologies intestinales provoquées par <i>Escherichia coli</i> .....	17
<b>Tableau V:</b> Caractéristiques biochimiques de <i>Salmonella enterica</i> sous-espèce <i>enterica</i> et <i>Salmonella bongori</i> .....	23
<b>Tableau VI :</b> Les Caractéristiques biochimiques de <i>Staphylococcus aureus</i> .....	27
<b>Tableau VII :</b> Les différents facteurs de virulence chez <i>Staphylococcus aureus</i> .....	28
<b>Tableau VIII :</b> Chronologie de la découverte des antibiotiques.....	32
<b>Tableau IX :</b> Les principales familles des antibiotiques et leurs cibles.....	35
<b>Tableau X :</b> les différents mécanismes de résistance acquise d' <i>Escherichia coli</i> aux antibiotiques .....	40
<b>Tableau XI :</b> Mécanismes de résistances aux antibiotiques chez <i>Staphylococcus aureus</i> .....	42
<b>Tableau XII:</b> Les différents mécanismes de résistance aux antibiotiques chez <i>Salmonella</i> .....	43
<b>Tableau N° XIII:</b> La combinaison entre l'HE extraite à partir les feuilles d' <i>Ocimum gratissimum</i> et l'ampicilline.....	47
<b>Tableau N° XIV :</b> La combinaison entre l'HE extraite à partir des feuilles <i>origanum vulgare</i> et certains antibiotiques.....	48
<b>Tableau N° XV :</b> Exemples sur la synergie entre les huiles essentielle et les antibiotiques .....	48

**Liste des abréviations**

**Liste des figures**

**Liste des tableaux**

**Introduction ..... 01**

**Synthèse bibliographique**

**Chapitre I : Etat de l’art des plantes aromatiques étudiées**

I.1. <i>Eucalyptus globulus</i> .....	03
I.1.1. Définition.....	03
I.1.2. Classification.....	03
I.1.3. Description botanique.....	04
I.1.4. Utilisation traditionnelle.....	04
I.2. <i>Pistacia lentiscus</i> .....	05
I.2.1. Définition.....	05
I.2.2. Classification.....	05
I.2.3. Description botanique.....	05
I.2.4. Utilisation traditionnelle.....	06
I.3. les huiles essentielles.....	07
I.3.1. Définition.....	07
I.3.2. Localisation.....	07
I.3.3. Extraction des huiles essentielles.....	07
I.3.3.1. Extraction par hydrodistillation.....	07
I.3.3.2. Extraction par entraînement à la vapeur d’eau.....	07
I.3.3.3. Extraction par micro-ondes .....	08
I.3.4. Activité antibactérienne des huiles essentielles .....	08
I.3.5. Méthodes de détermination de l’activité antibactérienne des huiles essentiels.....	09
I.3.5.1. Aromatogramme.....	09
I.3.5.3. Méthode de dilution .....	10
I.3.5.4. Méthode de micro-atmosphère.....	11
I.3.6. Huile essentielle d’ <i>Eucalyptus globulus</i> .....	11
I.3.6.1. Composition chimique.....	11
I.3.6.2. Activité antibactérienne.....	11

I.3.6.3. Propriétés physicochimiques.....	11
I.3.7. Huile essentielle de <i>Pistacia lentiscus</i> .....	12
I.3.7.1. Composition chimique.....	12
I.3.7.2. Activité antibactérienne.....	12
I.3.7.3. Propriétés physico-chimiques.....	12
<b>Chapitre II: Généralités sur les bactéries pathogènes ciblées</b>	
II.1. <i>Escherichia coli</i> .....	13
II.1.1. Définition.....	13
II.1.2. Classification.....	13
II.1.3. Caractéristiques.....	14
II.1.3.1. Caractéristiques morphologiques.....	14
II.1.3.2. Caractéristiques de culture.....	14
II.1.3.3. Caractères biochimiques .....	15
II.1.3.4. Caractères Antigéniques.....	15
II.1.4. Facteurs de virulence d’ <i>E.coli</i> .....	16
II.1.5. Pathogénéicité d’ <i>Escherichia coli</i> .....	17
II.1.5.1 Pathologies intestinales.....	17
II.1.5.2.Pathologies extra-intestinaux.....	20
II.3. <i>Salmonelles</i> .....	20
II.3.1. Définition.....	20
II.3.2. Classification.....	21
II.3.2. Caractéristiques.....	21
II.3.3.1. Caractéristiques morphologiques .....	21
II.3.3.2. Caractéristiques de culture.....	22
II.3.3.3. Caractéristiques biochimiques.....	22
II.3.3.4. Caractéristiques antigéniques.....	23
II.3.4. Facteurs de virulence.....	24
II.3.4.1.Facteurs de virulence non spécifiques.....	24
II.3.4.2. Facteurs de virulence spécifiques.....	24
II.3.5. Pathogénéicité de <i>salmonella</i> .....	25
II.2. <i>Staphylococcus aureus</i> .....	25
II.2.1. Définition.....	25
II.2.2. Classification.....	26

---

II.2.3. Caractéristiques.....	26
II.2.3.1. Caractéristiques morphologiques.....	26
II.2.3.2. Caractéristiques de Culture.....	27
II.2.3.3. Caractéristiques biochimiques.....	27
II.2.4. Facteurs de virulence de <i>Staphylococcus aureus</i> .....	28
<b>Chapitre III. Antibiotique et les moyennes de la lutte contre la résistance bactérienne</b>	
III.1. Antibiotiques.....	31
III.1.1. Définition.....	31
III.1.2. Historique.....	31
III.1.3. Classification des Antibiotiques.....	33
III.1.4. Mécanisme d'action des antibiotiques.....	33
III.1.4.1. Action sur la paroi bactérienne.....	33
III.1.4.2. Action sur la membrane cytoplasmique.....	34
III.1.4.3. Action sur le système de synthèse des acides nucléiques.....	34
III.1.4.4. Action sur le système nécessaire à la synthèse des protéines.....	34
III.1.4.5. Action sur les voies métaboliques.....	34
III.2. Résistance bactérienne.....	36
III.2.1. Définition.....	36
III.2.2. Méthodes de mesure de la résistance bactérienne.....	36
III.2.2.1. Calcul de la CMI (concentration minimale inhibitrice).....	36
III.2.2.2. Calcul de la CMB (concentration minimale bactéricide).....	37
III.2.2.3. Réalisation d'un antibiogramme.....	37
III.2.3. Origine de la résistance.....	37
III.2.3.1. Résistance naturelle ou innée.....	37
III.2.3.2. Résistance acquise.....	37
III.2.4. Mécanismes de résistance bactérienne aux antibiotiques.....	38
III.2.4.1. Altération des cibles des antibiotiques.....	38
III.2.4.2. Modification enzymatique de l'antibiotique.....	38
III.2.4.3. Imperméabilité membranaire.....	38
III.2.4.4. Système d'efflux.....	38
III.2.5. Résistance d' <i>E. coli</i> aux antibiotiques.....	39
III.2.5.1. Résistance aux $\beta$ -lactamines.....	39

III.2.5.2. Autres résistances acquise d' <i>E.coli</i> aux antibiotiques.....	40
III.2.6. Résistance de <i>S.aureus</i> .....	41
III.2.6.1. Résistance au $\beta$ -lactamines.....	41
III.2.6.2. Résistance à la méticilline.....	41
III.2.6.3. Autres résistances de <i>S.aureus</i> .....	42
III.2.7. Résistance des <i>Salmonella</i> aux antibiotiques.....	43
III.3. Effet synergique.....	45
III.3.1. Définition.....	45
III.3.2. Mécanisme d'action.....	45
III.3.2. Méthodes de mesure de l'effet synergique.....	46
III.3.3.1. Diffusion sur milieu solide.....	46
III.3.3.2. Microdilution en milieu liquide.....	46
III.3.4. Exemples sur l'effet synergique entre les huiles essentielles et les antibiotiques .....	47
III.3.4.1. La synergie entre l'huile essentielle extraite à partir des feuilles d' <i>Ocimum gratissimum</i> et l'ampicilline.....	47
III.3.4.2.Effet synergique entre l'huile essentielle extraite à partir <i>origanum vulgare</i> et certains antibiotiques contre <i>Escherichia coli</i> producteur de $\beta$ -lactamase...	48
III.3.5.3. Autres exemples de synergie entre les huiles essentielle et les antibiotiques .....	48

## **PARTIE PRATIQUE**

### **Chapitre I. Matériels et méthodes**

I.1. Extraction des huiles essentielles.....	49
I.1.1. Echantillons.....	49
I.1.1.1. Origine géographique.....	49
I.1.1.2. Préparation de deux plantes.....	49
I.1.2. Protocole d'extraction des huiles essentielles.....	49
I.1.2.1. Extraction des huiles essentielles d' <i>Eucalyptus globulus</i> .....	49
I.1.2.2. Extraction des huiles essentielles de <i>Pistacia lentiscus</i> .....	51
I.1.3. Rendement d'extraction.....	51

**Chapitre II. Résultats et discussions**

II.1.Extraction des huiles essentielles.....	52
II.1.1.Caractères sensorielles.....	52
II.1.2. Rendement en huiles essentielles.....	52
<b>Conclusion.....</b>	<b>53</b>

**Références bibliographiques**

**Annexes**

---

# *Introduction*

---

## **Introduction**

Les bactéries sont des microorganismes omniprésents dans notre vie quotidienne (**Fan et al, 2019**), Où on peut les trouver dans les sols, les eaux douces, marines ou saumâtres, dans l'air, la croûte terrestre, les aliments souillés, sur la peau et à l'intérieur de l'intestin animal etc (**FAUGIER, 2010**). Il a été estimé que le nombre total des bactéries sur terre est situé entre  $10^7$  et  $10^9$  espèces bactériennes, dont le nombre des espèces pathogènes pour l'homme est situé 500 et 1000 bactéries pathogènes, ces dernières sont responsables des plusieurs maladies qui portent le nom des infections bactériennes et affectent toutes les personnes, quel que soit leur âge (**GOARANT, 2010**).

Après la découverte de la pénicilline, les microbiologistes ont poursuivi les recherches afin de découvrir des nouvelles classes d'antibiotiques (ATBs) où ils ont découverts la streptomycine, le chloramphénicol, des tétracyclines et les macrolides dans les années 1950. Ils ont trouvés que ces ATBs possèdent deux effets, dont il y a ceux qui inhibent la croissance des bactéries (bactériostatiques) et d'autres tuent ces bactéries nommées ATBs bactéricides (**ZIAI, 2014**). Selon des études américaines, le nombre de décès provoqué par les infections bactériennes est diminué de 10% depuis les premières commercialisations des ATBs (**Dodds, 2016**) mais malheureusement, après avoir utilisé ces ATBs pour soigner les infections bactériennes, certaines espèces bactériennes ont montrés une résistance naturelle (**ZIAI, 2014**) et d'autres une résistance acquise, qui est acquis par ces bactéries sous l'influence de la pression d'ATB (**MULLER, 2017**).

La résistance aux ATBs est un problème majeur de santé publique et de nombreuses organisations internationales, ainsi que pour les agences locales, en particulier lorsque des bactéries multirésistantes (BMRs) apparaissent comme : *Staphylococcus aureus*(*S.aureus*), *Salmonella Sp* et *Escherichia coli*(*E.coli*) ( **DURAND, 2018**), Selon un rapport conjoint du Centre européen de prévention des maladies et de l'Agence européenne de contrôle des médicaments, le nombre d'infections associées aux BMRs augmente considérablement, atteignant 52000 patients en 2007 (**RAGHU, 2016**). Dans le même contexte une étude menée par la Santé Publique en 2012 en France sur les BMRs a révélé que le nombre de cas infectés par ces bactéries atteignait 158 000 cas alors que le nombre de décès atteignait 12500 décès (**MULLER, 2017**), Parce qu'ils n'ont pas trouvés un antibiotique efficace pour ces BMRs. La résistance bactérienne aux antibiotiques est devenue une véritable préoccupation pour les scientifiques, Ce phénomène a orienté les chercheurs vers des alternatives naturelles pour

traiter les patients touchés par les infections bactériennes en utilisant la médecine traditionnelle et diverses plantes naturelles (TOURE, 2015).

Les plantes médicinales jouent un rôle essentiel dans la prévention et le traitement des différentes maladies, soit en utilisant la plante entière ou ses principes actifs, tels que les huiles essentielles (HEs). Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), plus de 80% de la population mondiale utilise régulièrement des médicaments traditionnels pour répondre aux besoins de santé primaires. De plus, plus de 50% des nouveaux médicaments développés et approuvés pour la commercialisation sont directement dérivés de produits à base de plantes modifiés ou des ingrédients actifs de ceux-ci comme les HEs. La valeur marchande mondiale estimée des plantes et des suppléments à base de plantes ayant atteint environ  $10^7$  milliards de dollars en 2017 (WANG *et al*, 2020).

Les biologistes ont cherchés d'autres méthodes pour surmonter les mécanismes de résistance bactérienne, ils ont trouvés une nouvelle stratégie basée sur la combinaison des ATBs avec des autres substances comme les HEs (HEMAISWARYA *et al*, 2008). Des études récentes ont montré que l'association des ATBs avec des HEs améliore l'efficacité de ce médicament car l'utilisation de ces huiles peut empêcher l'action des pompes à efflux responsable de l'excrétion de l'ATBs hors de la cellule bactérienne (VALCOURT, 2016).

L'objectif de notre travail consiste à faire une simple analyse bibliographique sur la synergie entre les HEs extraites à partir des plantes aromatiques avec certains ATBs sur des souches bactériennes pathogènes pour l'homme (*E.coli*, *Salmonella*, *S.aureus*).

Notre travail comporte deux parties : une partie bibliographique contient des généralités sur les points essentiels en relation avec le thème et la deuxième partie contient un côté pratique sur la préparation des plantes utilisées, ainsi que l'extraction des HEs.

*Synthèse bibliographique*

---

***Chapitre I***

*Etat de l'art de deux plantes  
aromatiques étudiées*

---

## Chapitre I : Etat de l'art de deux plantes aromatiques étudiées

Parmi les 800,000 à 1.500.00 espèces végétales, 10% seulement sont dites aromatiques, selon les botanistes. Elles sont presque exclusivement de l'embranchement des spermatophytes, rassemblées dans un nombre restreint de familles comme : les Myrtaceae et les Poaceae (SENOUCI, 2016).

Ces plantes sont caractérisées par des teneurs en essences végétales variées, qui peuvent être rencontrées dans tous les organes végétaux (FOUDIL-CHERIF, 2005).

### I.1. *Eucalyptus globulus* L

#### I.1.1. Définition

L'*E.globulus* représente un arbre forestier d'origine Australienne (MARQUE, 2008), il est introduit en 1863 en Algérie, ce type d'arbre s'adapte à tous les climats et caractérisé par une croissance rapide et peuvent atteindre 30 à 35 mètre (m) (MARQUE, 2008).

#### I.1.2. Classification

Le genre *Eucalyptus* a été baptisé en 1788 par le botaniste Français HERITIER, le terme *Eucalyptus* dérivé du grec : Eu= bien ; Kalypto= couvert (FOUDIL-CHERIF, 2005).

L'étude taxonomique décrite par VORDOIJIK en 1965 et BECHKOK a permis de déterminer la systématique suivant :

**Embranchement** : Spermatophyte.

**Sous-embranchement** : Angiospermes.

**Classe** : Dicotylédones.

**Famille** : Myrtacées.

**Genre** : *Eucalyptus*

**Espèce** : *Eucalyptus globulus*

Le genre d'*Eucalyptus* représente environ 800 espèces à ce jour, le plus connu est l'*Eucalyptus globulus* qui est décrit par LABILLARDIER en 1799-1800 (FOUDIL-CHERIF, 2005).

### I.1.3. Description botanique

L'*Eucalyptus* (**figure1**) est un grand arbre qui peut dépasser 100 m (TRAORE et al, 2013), possède un tronc lisse comprend une écorce à la base foncée et rugueuses (KOZIOL, 2015).

Elle comprend des jeunes feuilles bleuâtre, oppose, et des feuilles adultes verte sombre, alterne (MARQUE, 2008).

Les fleurs naissent à l'aisselle des feuilles de couleur blanc crème. Les fruits d'*E.globulus* sont des grosses capsules de couleur glauque (GOETZ et GHEDIRA, 2012).



**Figure 1** : Photographie d'une branche d'*Eucalyptus globulus* de la région de l'Akhdoria

### I.1.4. Utilisation traditionnelle

En Italie, Algérie et en Sardaigne, l'*E.globulus* est utilisé pour lutter contre les moustiques qui provoquent la malaria, il possède le pouvoir antimalarique. Les plantations d'*E.globulus* ont été utilisées pour désinfecter l'atmosphère par son essence volatile (GOETZ et GHEDIRA, 2012).

Au XIXe siècle les feuilles l'*eucalyptus* était considéré comme antipyrétique (PAL SINGH et al, 2012), antalgique des Céphalées, ces feuilles sont utilisées traditionnellement par voie orale et usage locale en cas de rhume et de nez bouché (GOETZ et GHEDIRA, 2012).

## I.2. *Pistacia lentiscus*

### I.2.1. Définition.

Le genre botanique *Pistacia* ou *Pistachiers* regroupe neuf (9) espèces d'arbustes appartenant à la famille des Anacardiacees d'origine asiatique ou méditerranéenne (BOUGHERARA MERZOUGUI, 2015), quatre espèces sont très connus en Algie: *Pistacia lentiscus*, *Pistacia terebinthus*, *Pistacia vera* et *Pistacia atlantica* (DJEDAIA, 2017).

*Pistacia lentiscus* est un arbre connu sous l'appellation de Darou en arabe (BAMMOU et al, 2015); lentisque ou arbre au mastique en français, c'est un arbre spontané qui pousse sur tout le bassin méditerranéen il se trouve dans tout type de sol mais préfère les terrains siliceux (DJEDAIA, 2017).

### I.2.2. Classification

L'espèce du *P.lentiscus* appelé aussi *lentiscus vulgaris cupani*, le nom *Pistacia* vient de grec Pistake et *lentiscus* vient du latin signifier visqueux, l'espèce *Pistacia lentiscus* est classée comme suit (BENHAMMOU, 2006)

**Embranchement :** Spermaphytes.

**Classe :** Dicotylédone.

**Ordre :** Sapindales

**Famille :** Anacardiacees.

**Genre :** *Pistacia*

**Espèces :** *Pistacia lentiscus*

### I.2.3. Description botanique

L'espèce du *P. lentiscus* (figure 2) est un arbuste de taille de 1 à 3 m, il peut cependant attendre la taille d'un arbre lorsqu'il est dans des sites humides (BOUGHERARA MERZOUGUI, 2015),.

*P. lentiscus* se distingue des autres pistachiers par :

Les feuilles composées, sont paripennés terminent par une paire de folioles (BENHAMMOU, 2006)

Les fleurs sont unisexuées et sans pétales, les fleurs males sont de couleur rouge foncé et les fleurs femelles sont de couleur vert jaune (DJEDAIA, 2017).

Les fruits de *P. lentiscus* sont petites drupes arrondies d'environ 5 mm, d'abord sont rouge qui noircissement en murissant (BENHAMMOU, 2006).



**Figure 2 :** Photographie de *Pistacia lentiscus* de la region l'Akhdaria.

#### I.2.4. Utilisation traditionnelle

Les espèces du genre *Pistacia* occupent une importante place dans la médecine traditionnelle, ce genre est utilisé depuis l'antiquité où les anciens égyptiens ont utilisés le *P. lentiscus* pour l'embaumement (BENHAMMOU, 2006).

Les feuilles de *P. lentiscus* sont connues par leur pouvoir antiparasitaire qui permet d'éloigner les charançons dans des tas de blé. Elles sont également utilisées pour chasser la mauvaise haleine ainsi que l'odeur de la sueur (BAMMOU et al, 2015).

Les feuilles de *P. lentiscus* sont employées pour traiter le mal de ventre et de l'intestin, et pour combattre l'hypertension artérielle (BAMMOU et al, 2015). En Iran, elles sont très utilisées depuis longtemps pour préparer du *chewing gum* (BENHAMMOU, 2006).

### I.3. Les huiles essentielles

### **I.3.1. Définition**

Les huiles essentielles ou les essences végétales sont des liquides volatiles, réfringentes, proches des huiles et caractérisées principalement par une odeur. Elles se forment en tant que sous-produits de métabolisme secondaire des plantes (NICOLAS *et al*, 2012).

La teneur en HEs atteint son maximum en temps stable, chaud et ensoleillé, ces conditions sont donc optimales pour la récolte (NICOLAS *et al*, 2012).

### **I.3.2. Localisation**

Les essences végétales sont présentes dans différentes parties de la plante : dans l'écorce, les racines, les fruits et les feuilles mais la composition chimique peut varier d'un organe à l'autre (FOUDIL-CHERIF, 2005).

Les HEs peuvent se rencontrer dans les organes sécréteurs, spécialement différenciés, parmi eux : les poils sécréteurs externes chez les labiacées et les poils sécréteurs internes chez les myrtacées, elles peuvent se localiser aussi dans les canaux sécréteurs chez les conifères (FOUDIL-CHERIF, 2005).

### **I.3.3. Extraction des huiles essentielle**

L'extraction des HEs des plantes fraîches ou séchées se fait par hydrodistillation, par entraînement à la vapeur d'eau ou par d'autres moyens d'extraction (NICOLAS *et al*, 2012).

#### **I.3.3.1. Extraction par hydrodistillation**

Au cours d'extraction des huiles essentielles par hydrodistillation le matériel végétal est immergé dans l'eau distillée, ce mélange hétérogène est ensuite bouilli (OUIS, 2015). L'huile est volatilisée puis condensée dans le réfrigérant. Etant donné que les principaux composés volatils des HEs sont insolubles dans l'eau, l'HE peut être séparée par décantation (Annexe 1) (BENOUALI, 2016),.

#### **I.3.3.2. Extraction par entraînement à la vapeur d'eau**

La seule distillation préconisée par la pharmacopée français car elle minimise les altérations hydrolytiques. Le matériel végétal entier ou broyées est déposé dans un alambic traversé par courant de vapeur d'eau. Les vapeurs d'eau traversée les plaques perforées entraînent l'HE, Ensuite se condense dans le condenseur. A la sortie de l'alambic le vase

florentin permet de séparer l'eau de l'HEs grâce à la différence de densité (**Annexe 2**) (**ZHIRI et BAUDOUX, 2008**)

### **I.3.3.3. Extraction par microondes**

Dans l'extraction assistée par microonde, le matériel végétal chauffé par microonde dans une enceinte close dans laquelle la pression est réduite. Les composés volatils sont entraînés par vapeur d'eau formée à partir de l'eau propre de la plante, ensuite récupérées par procédé classique de condensation, refroidissement et de décantation (**Annexe 3**) (**BENOALI, 2016**).

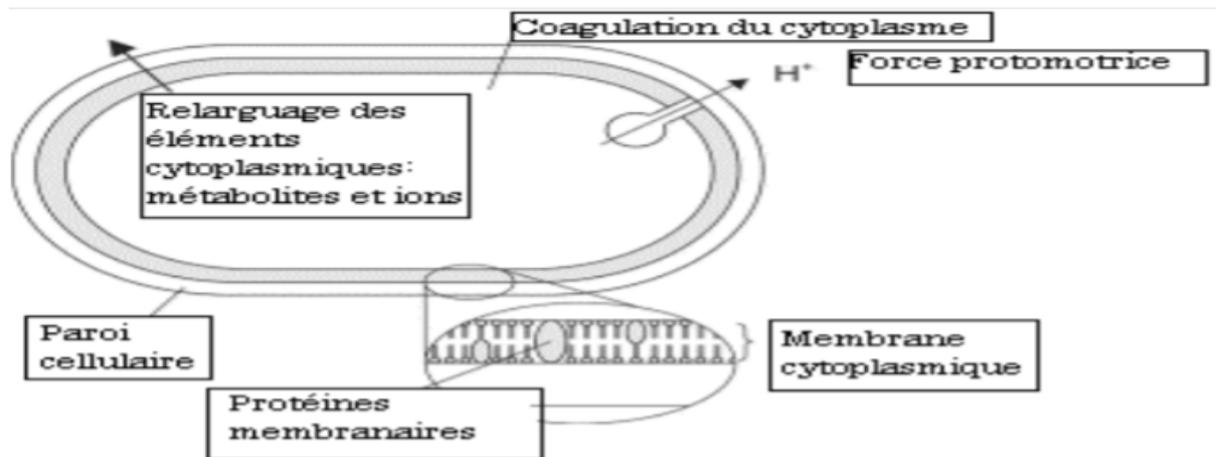
### **I.3.4. Activité antibactérienne des huiles essentielles**

L'activité antibactérienne des HEs est connue depuis des siècles (**CAMPO et al, 2000**), mais leur mode d'action sur les cellules bactériennes n'est pas clairement élucidée, ce dernier dépend des caractéristiques des différents composants actifs en particulier leur propriété hydrophobe, cette propriété facilite leur pénétration dans la double couche phospholipidique de la membrane bactérienne (**Figure 3**) (**LABIOD, 2016**), ce mode d'action dépend aussi de type de microorganismes où on trouve que des bactéries Gram négatif sont plus résistantes aux HEs par rapport aux bactéries Gram positif grâce à la structure de leur membrane cellulaire externe (**El AMRI et al, 2014**), d'une manière générale, le mode d'action des HEs comporte trois étapes (**LABIOD, 2016**).

Les HEs attaquent la paroi bactérienne ce qui provoque l'augmentation de la perméabilité et la perte des constituants cellulaires (ions ...) ainsi que la coagulation des protéines.

L'acidification de l'intérieur de la cellule qui induit l'inhibition de la production de l'énergie cellulaire ainsi que la synthèse des composants de structure (**ABDELLI, 2017**).

Les HEs détruisent le matériel génétique et conduisant à la mort de la bactérie, ce mode d'action est illustré dans la figure N° 3 (**ABDELLI, 2017**).



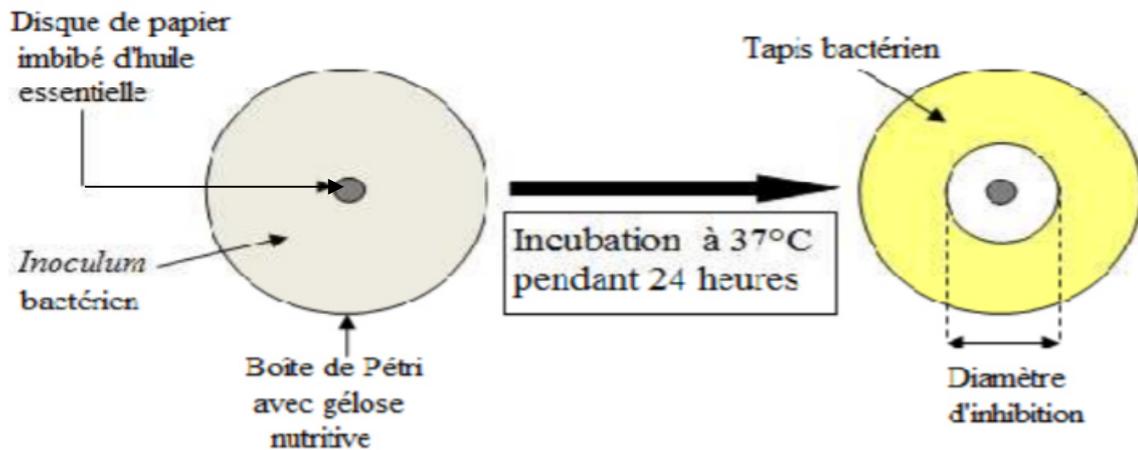
**Figure 3 :** Le mode d'action des huiles essentielles sur les cellules bactériennes (ABDELLI, 2017).

### I.3.5. Méthodes de détermination de l'activité antibactérienne des huiles essentielles

Pour détecter l'activité antimicrobienne des HEs, les biologistes ont développé plusieurs méthodes qui sont basées sur le même principe, ces méthodes sont simples, rapides, reproductibles et peu coûteuses (KLANČNIK, 2010). Les résultats sont influencés par l'insolubilité des constituants des HEs dans les milieux aqueux, de leur volatilité et de la nécessité de les tester à de faibles concentrations (LAKHDAR, 2015).

#### I.3.5.1. Aromatogramme

Cet examen est équivalent à un antibiogramme où les antibiotiques sont remplacés par des essences préalablement sélectionnées et reconnues, elle est utilisée pour mesurer le pouvoir antibactérien des huiles essentielles *in vitro* (LAKHDAR, 2015), la technique consiste à utiliser des disques de papier 6 millimètre (mm) (cellulose) imprégnés avec des quantités données d'HEs, puis déposer sur une gélose préalablementensemencée par le germe à tester (DEBREIL, 2008) et laisser sécher pendant 15 min, puis incubés à 37 °C pendant 24 h (BACHIR ET BENALI, 2012), Après l'incubation le diamètre des zones d'inhibition des HEs est mesuré par un pied à coulisse ou une règle en mm (LABIOD, 2016), la figure N° 4 présente les différentes étapes à suivre pour réaliser un aromatogramme .



**Figure 4:** La méthode d'aromatogramme (ZAIBET, 2016)

Pour cette méthode la sensibilité des germes à tester est évaluée par la mesure de diamètre des zones d'inhibition à l'aide d'un pied à coulisse, la lecture des résultats est montrée dans le tableau N° I (LABIOD, 2016).

**Tableau I:** le degré de sensibilité bactérienne en fonction de diamètre des zones d'inhibitions (LABIOD, 2016).

Diamètre d'inhibition	Sensibilités
$d \leq 8\text{mm}$	Non sensible (résistance)
$d$ entre 9mm et 14mm	Sensible(+)
$d$ 15 mm et 19 mm	Très sensible (+++)
$d \geq 20$ mm	Extrêmement sensible (++++)

### I.3.5.2. Méthode de dilution

Cette technique est utilisée pour les bactéries qui ont présenté une sensibilité aux HEs par les méthodes de diffusions (aromatogramme et diffusion en puits), le principe de cette technique est basé sur la préparation d'une série des dilutions d'une gamme de concentration en huile essentielle à laquelle une suspension bactérienne est inoculée, Après incubation et lecture des résultats qui sont exprimés en  $\mu\text{l/ml}$  ou  $\text{mg/ml}$  et représente la concentrations la plus faible de l'HE qui inhibe la croissance de la bactérie testée ou le CMI (MNAYER, 2014).

#### I.3.5.4. Méthode de micro-atmosphère

Cette technique consiste à cultiver le germe à tester sur une gélose appropriée puis un disque imprégné avec une quantité donnée de l'HE est déposée au centre géométrique du couvercle de la boîte de pétri et non plus au contact avec la gélose (LABIOD,2016), la boîte de pétri est immédiatement fermée et placée renversée (ZAIBET,2016) après incubation l'HE s'évapore dans l'atmosphère de la boîte et les résultats sont présentés par la croissance ou non de l'inoculum puis mesurées par un pied à coulisse (LABIOD ,2016).

#### I.3.6. Huile essentielle d'*Eucalyptus globulus*

##### I.3.6.1. Composition chimique

Selon LOBSTEIN et al (2017) l'HE d'*E.globulus* contient un composé majoritaire qui est nommé le  $\alpha$  1.8-Cineole et d'autres composées qui sont mentionnés dans le tableau N° II.

**Tableau II** : La composition chimique de l'HE d'*E.globulus* (LOBSTEIN et al, 2017).

La composition chimique	La concertation %
1,8- Cinéole	70%
Limonène	15%
$\alpha$ -Pinène	10%
<i>B</i> -Pinène	1,5 %
$\alpha$ –Phellandrène	1,5%
Sabinène	0, 3%
Camphre	0,1

##### I.3.6.2. Activité antibactérienne des HEs d'*E.globulus*

Les essences végétales issues d'*E.globulus* sont utilisés comme des agents naturels dans la conservation des aliments grâce à son effet antibactérien sur les microorganismes tels que *S. aureus*, *Salmonella Sp* (KOZIOL, 2015).

##### I.3.6.3. Propriétés physico-chimiques.

L'HE d'*E.globulus* possède un aspect liquide, limpide presque incolore à jaune claire (RAYNAUD, 2006), Elle est caractérisé par :

### 1. Densité relative à 20°C

La densité relative des HEs est le rapport de masse d'un certain volume d'huile à 20°C et la masse d'un volume égale d'eau distillé à 20°C (RAYNOUD, 2006) .

Cette densité relative est située entre 0.905 à 0.925 chez l'*E.globulus* (RAYNOUD, 2006)

### 2. L'indice de réfraction à 20°C

L'indice de réfraction est mesuré à l'aide d'un refractomètre à la température ambiante puis ramené à 20°C (RAYNOUD, 2006) .

Cet indice de réfraction est situé entre 1.460 à 1.466 chez l'espèce d'*E.globulus* (RAYNAUD, 2006).

#### I.3.7. Huile essentielle de *Pistachier lentisque*

##### I.3.7.1. Composition chimique

La composition chimique de l'HE du *P. lentisque* donnée par BENHMMOU en 2006 de différentes stations de la région de Tlemcen par GS-MS a démontrée la présence majoritaire des monoterpènes hydrocarbonés :  $\alpha$ - pinène, limonène,  $\beta$ -pinène et le sabinène, des monoterpènes oxygénés : Terpinén-4-ol, acétate de bomyle. Des sesquiterpènes hydrocarbonés : Caryophyllène et germacrène.

##### I.3.7.2. Activité antibactérienne

L'étude de BENHAMMOU en 2006 a démontré une activité antibactérienne des huiles essentielles de *P.lentiscus* de la région de Tlemcen sur des différentes souches bactériennes, elle présente une très forte activité antibactérienne contre *S.aureus*, *Listéria monocytogenése* et *Salmonella typhi*.

##### I.3.7.3. Propriétés physico-chimiques

L'huile essentielle de *P.lentiscus* est un liquide limpide, incolores à jaune caractérisée par un indice de réfraction à 20°C entre 1.475-1.485 et une densité à 20°C entre 0.850-0.875(CARDENAS, 2017).

## *Chapitre II*

---

# *Généralités sur les bactéries pathogènes ciblées*

---

## Chapitre II: Généralités sur les bactéries pathogènes ciblées

Les bactéries pathogènes constitue une petite partie dans la population bactérienne (DUSART, 2005) .Parmi ces bactéries, la famille des entérobactéries qui comporte plusieurs genres et espèces, parmi elles une vingtaine dites pathogènes, par exemples : *E.coli*, les *Salmonelles*, *Citobacter*, *Entérobacter*. On trouve aussi le genre de *Staphylococcus* qui comporte plusieurs espèces pathogènes comme : *S.aureus* (SOMIPE, 2017).

### II.1. *Escherichia coli*

#### II.1.1. Définition

*E .coli* a été découverte pour la première fois lorsque l'allemand Theodore Escherich isola ces microorganismes lors de cas de diarrhée chez un nourrisson en 1885 (SHULMAN et al, 2007), Après cela les chercheurs ont continués les recherche afin de connaitre et trouver le maximum des propriétés sur ce microorganisme .*E .coli* est une bactérie commensale à l'homme et de nombreux animaux elle se trouve dans le tube digestif des animaux à sang chaud (MIIHLDORFER et al, 1996 ; GWIDA et al, 2019 ),parmi ces animaux on trouve les carnivores, les omnivores, herbivores, les oiseaux. Elles sont capables de survivre dans de nombreux habitats écologiques différents notamment dans le sol, l'eau, les sédiments et dans les aliments contaminés (YAO, 2019).

#### II.1.2. Classification

La taxonomie d'*E.coli* d'après (YAO, 2019).

**Règne :** Procaryote

**Domaine :** Bacteria

**Phylum :** proteobactéria

**Classe :** Gammaprobactéria

**Ordre :** Enterobacteriale

**Famille :** Enterobactériaceae

**Tribou :** Escherichiae

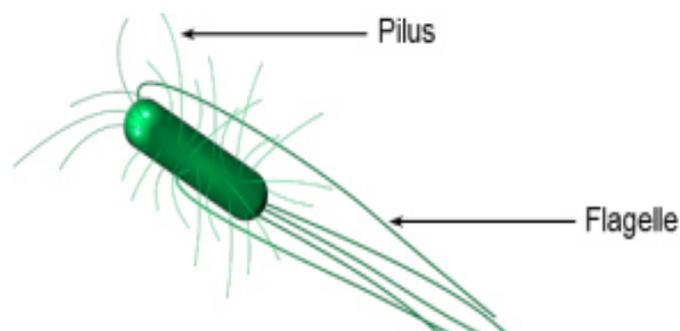
**Genre :** *Escherichia*

**Espèce :** *Escherichia coli*

### II.1.3. Caractéristiques

#### II.1.3.1. Caractéristiques morphologiques

*E. coli* est un bacille Gram négatif mesurant environ 1 à 3 Micromètre ( $\mu\text{m}$ ) de long sur 0,5 à 1  $\mu\text{m}$  de diamètre est une bactérie asporulée, parfois capsulée et mobile grâce à la présence d'une ciliature pèritriche (YAO, 2019) (figure 5).



**Figure 5 :** Schéma de la morphologie de la bactérie *E. coli*(BOULADE, 2019).

#### II.1.3.2. Caractéristiques de culture

*E.coli* est une bactérie aéro-anaérobie facultatif capable de croître dans des milieux ordinaires à base de peptone ou d'extrait de viande (YAO, 2019), leur pH optimal est situé entre 7,2 et 7,4 (GADOU, 2019), Sa température optimale de croissance est de 37°C. Macroscopiquement et après une incubation de 24h/37°C sur un milieu gélose EMB *E.coli* forme des colonies rondes, homogènes, lisses, plus ou moins brillantes et à bord régulier (DIASSANA, 2018).

### II.1.3.3. Caractères biochimiques

Les différents caractères biochimiques sont résumés dans le tableau III (DIASSANA, 2018 ; YAO, 2019).

**Tableau III:** Caractéristiques biochimiques d'*E.coli* (DIASSANA, 2018 ; YAO, 2019).

Les caractères biochimiques	Aspect
Oxydase	-
Catalase	+
Urèase	<b>Absence</b>
Tryptophane désaminase	<b>Absence</b>
Indole	+
Citrate comme seule source de carbone	-
H <sub>2</sub> S à partie TSI	-
Réduction de nitrate en nitrite	+
Fermentation de glucose	+
Fermentation de lactose, arabinose	+
Fermentation de mannitol, mannose	+
Fermentation d'inositol	+

+ : positive ; - : négative ; H<sub>2</sub>S : sulfate d'hydrogène ; TSI : triple sugar iron gélose.

### II.1.3.4. Caractères Antigéniques

Comme toutes les entérobactéries, *E.coli* possède trois antigènes majeurs : Antigène flagellaire H, Antigène somatique O et l'antigène capsulaire K (YAO, 2019).

#### ➤ Antigène somatique O

C'est un composant des lipopolysaccharides (BIRAN et al, 2020), localisé sur la membrane externe d'*E.coli*, il est composé d'unités répétées des sucres (2 à 7 sucres). Les gènes qui codent pour les enzymes responsables de la synthèse de l'antigène O sont situés au niveau du locus rfb (MISZCZYCHA, 2013).

➤ **l'antigène flagellaire H**

C'est un constituant du flagelle, de nature protéique (la flagilline) facilite la mobilité d'*E.coli*, il est généralement codé par le gène fli C (DIALLO, 2013).

➤ **l'antigène capsulaire K**

Encore appelé antigène de surface, il se trouve chez les souches les plus pathogènes (YAO, 2019), est un polysaccharide acide qui a été divisé en trois antigènes A, B et L, Il masque les antigènes somatiques (DIALLO, 2013).

#### **II.1.4. Facteurs de virulence d'*E.coli***

Au cours du processus infectieux les souches pathogènes d'*E.coli* ont acquis de nombreux déterminants de pathogénicité ou bien des facteurs de virulence (YAO, 2019).

➤ **Les adhésines**

Ce sont des éléments structuraux composés de deux domaines distincts (lectine et pili de type Ig), situées à l'extrémité du pili et elles déterminent l'antigène d'adhésion et favorisent le contact entre la bactérie et les cellules hôtes (YAO, 2019).

➤ **Les invasives**

Elles sont observées dans le cas des méninges néo-natales, dans lesquelles les bactéries pénètrent à l'intérieur de la cellule hôte afin de traverser une barrière épithéliale et/ou endothéliale par transcytose (YAO, 2019).

➤ **Les toxines**

Parmi les toxines secrétées par les souches appartenant au genre *E.coli* nous citons : Les entérotoxines thermolabiles (LT) et thermostables (Sta et Stb) qui provoquent des diarrhées aqueuses, Les cytotoxines Stx1 et Stx2 qui sont responsables de colites hémorragiques ou de syndrome urémique hémolytique (SHU) conduisant à une diarrhée accompagnée de sang. Ainsi que des shigatoxines, les alphas hémolysines et le facteur cytotoxique nécrosant (CNF) (YAO, 2019).

### ➤ Systèmes de capture de fer

Ils sont utilisés par *E. coli* pour capter le fer des organismes hôtes, ces systèmes sont soit sous forme complexés aux ions citrates (système fec) dans les fluides de l'organisme, soit liés à l'hème de l'hémoglobine (système chu), soit par la sécrétion des molécules appelées sidérophores ces dernières sont capables de soustraire les ions Fe<sup>+++</sup> aux transporteurs physiologiques et de l'acheminer à la bactérie via un récepteur spécifique (YAO, 2019).

#### II.1.5. Pathogénéicité d'*Escherichia coli*

Les souches de la bactérie *E.coli* sont des habitants normaux du tractus gastro-intestinal des humains et de nombreux animaux ,certaines souches ont acquis des gènes de virulence spécifiques qui leur permettent de provoquer des infections intestinales et extra-intestinales (KHAIRY,2019), Selon le type des maladies engendrées et les facteurs de virulences associés les *E.coli* pathogènes sont divisés en deux catégories à savoir : les souches *E.coli* pathogènes intestinaux (inPEC) et les souches *E. coli* pathogènes extra-intestinaux (ExPEC) (MANNING, 2005).

##### II.1.5.1. Pathologies intestinales

**Tableau IV:** Les différentes pathologies intestinales provoquées par *E.coli* (KERN-BENAIBOUT, 2006 ; VIEIRA et al ,2007 ; DUFOUR, 2015 ; UM, 2016 ; BALIÈRE, 2017 ; YAO, 2019).

Classes	Définition	Signes cliniques	Facteurs de pathogénéicité
<b>Les <i>E. Coli</i> entérotoxinogènes (ETEC)</b>	Sont trouvés chez : les nourrissons et les enfants dans les pays en voie de développement, chez les voyageurs et chez les animaux d'élevages. (YAO, 2019).	Des diarrhées aqueuses (DUFOUR, 2015).	Des entérotoxines à savoir : des toxines thermosensibles (LT) et des toxines thermostables (ST) (DUFOUR, 2015).

<p align="center"><b>Les <i>E. Coli</i> Entéropathogènes (EPEC)</b></p>	<p>Sont caractérisés par une adhésion spécifique entre la cellule bactérienne et la surface de l'entérocyte <b>(BALIÈRE, 2017)</b>. touchent les enfants en bas âge &lt; 3ans <b>(YAO, 2019)</b></p>	<p>Des diarrhées persistantes, Gastro-entérites infantiles, lésions histologiques traduites par l'effacement des microvillosités intestinales <b>(YAO, 2019)</b>.</p>	<p>Des gènes bfpA codant pour des pili BFP (Bundle Forming Pili) responsable du phénomène de pré-adhésion des <i>EPEC</i> avec l'entérocyte, ainsi que des gènes <i>eae</i> codant une protéine de la membrane externe de 94 KDa responsable de la fixation étroite de la bactérie à la bordure en brosse des entérocytes et une destruction de celle-ci <b>(BALIÈRE, 2017)</b>.</p>
<p align="center"><b>Les <i>E. Coli</i> entéro-invasive (EIEC)</b></p>	<p>Il apparait pour la première fois en 1971 <b>(VIEIRA et al ,2007)</b>. Cette infection touche le mucus du colon <b>(YAO, 2019)</b>.</p>	<p>Diarrhées aqueuses et parfois dysenterie (selles contenant du sang et du mucus) <b>(BALIERE, 2019)</b>. Des ulcérations de la muqueuse du gros intestin <b>(KERN-BENAIBOUT, 2006)</b>.</p>	<p>La pathogénécité des souches (EIEC) repose sur : leur pouvoir invasif grâce à la présence des gènes <i>mxi</i> et <i>spa</i> codent pour un appareil de sécrétion de type III qui sécrète des protéines IpaB, IpaC et IpaD qui sont des effecteurs du phénotype invasif chez ces souches. Il y a aussi le gène <i>sen</i> qui code pour un</p>

			entérotoxine de 63KDa responsable des diarrhées aqueuses chez les personnes atteintes ( <b>KERN-BENAIBOUT, 2006</b> ).
<b>Les <i>E. Coli</i> entérohémorragiques (EHEC)</b>	Chez les enfants et les adultes ( <b>UM, 2016</b> )	Des troubles plus ou moins sévères allant d'une simple diarrhée à des colites hémorragiques et des syndromes hémolytiques et urémiques ( <b>UM, 2016</b> )	Des gènes stx, codant pour les Shigatoxines (induire des lésions de l'endothélium vasculaire, intestinal et rénal), Il ya aussi des îlots de pathogénéicité appelé « Locus of Enterocyte Effacement » (LEE), qui contient des gènes codant pour des protéines causant des lésions d'attachement et d'effacement dans le côlon ( <b>UM, 2016</b> ).
<b>Les <i>E. Coli</i> Adhésion diffusion(DAEC)</b>	Sont des souches pathogènes pour l'homme, Ils forment des lésions diffuses sur cellules Hep-2 ( <b>KERN-BENAIBOUT, 2006</b> )	Des diarrhées aqueuses contenant des mucus, ainsi que des infections urinaires ( <b>YAO, 2019</b> ).	Adhésine fimbriale et une protéine de membrane externe confère aux bactéries un phénotype d'adhésion sur les lignes cellulaire en culture de type Hep-2 ( <b>YAO, 2019</b> )

<p align="center"><b>Les <i>E.coli</i> Entéroagrégate (EAEC)</b></p>	<p>Ils sont trouvés dans les pays en voie de développement ainsi que dans les pays industriels(YAO, 2019).</p>	<p>Retard de croissance, diarrhée persistantes (YAO, 2019).</p>	<p>Entérotoxines Thermostables(EASTI) et une entérotoxine thermolabile(YAO, 2019).</p>
--	--	---	--

### II.1.5.2. Pathogènes extra-intestinaux

#### ➤ Les souches *E.coli* uropathogènes (UPEC)

Ces souches sont responsables de 75% des infections urinaires simples et de 65% des infections urinaires compliquées traduites par une obstruction des voies urinaires, Ces infections sont dues à la présence de nombreux facteurs de virulence membranaires ou sécrétés comme :les toxines ,les protéases ,la capsule...etc (PANTEL,2017).

#### ➤ Les souches *d'E.coli* associées à la méningite néonatale (NMEC)

Ces bactérie sont responsables de 80 % des cas de méningites néonatales (PANTEL, 2017), Ils sont transportées par voie hématogène (KAPER et al, 2004).

## II.3. Salmonelles

### II.3.1. Définition

Les Salmonelles sont des bactéries que l'on retrouve le plus souvent chez les animaux , ces microorganismes ont été découverts en 1880 par Ebert lorsqu' il observe des bacilles dans les ganglions lymphatiques abdominaux et dans la rate d'une patient atteint de la fièvre thyroïde, puis ce bacille est cultivé par Gaffky en 1884 (WRAY et al, 2000), par la suite Théobald Smith a isolé de l'intestin d'un cochon mort une bactérie qu'il pensait être la cause de choléra porcin .Bien que cette bactérie était isolée pour la 1<sup>er</sup> fois par T.Smith mais les salmonelles ont été nommés en l'honneur de vétérinaire Daniel Elmer Salmon qui est le chef de Smith (Daniel Elmer est le professeur de Smith) (ALMEID, 2018).

*Salmonella* est une bactérie ubiquitaire que l'on trouve partout notamment dans le tube digestif des vertébrés à sang chaud et froid, les reptiles et les crustacés. Elle peut survivre pendant plusieurs mois dans l'environnement, dans les aliments d'origine animal ou végétal, dans les fruits, les légumes, les poussières et dans les matières fécales des bovines (YAO, 2019).

### II.3.2. Classification

La taxonomie de *Salmonella* repose sur des aspects génétiques, biochimiques et sérologiques (ALMEIDA, 2018), où les bactériologistes ont divisé le genre *Salmonella* en deux espèces et chaque espèce divisée en sous-espèces, la 1ère espèce rare est nommé *Salmonella bongori* et le 2ème nommé *Salmonella enterica* espèce habituelle (MASTROENI et al, 2006).

**La taxonomie (YAO, 2019).**

**Règne :** Procaryote.

**Domaine :** Bacteria.

**Phylum :** Protobactéria.

**Classe :** Gamma protobactéria

**Ordre :** Enterobacteriale.

**Famille :** Enterobactériaceae.

**Genre :** *Salmonella*.

**Espèce :** *Salmonella enterica* et *Salmonella bongori*.

### II.3.3. Caractéristiques

#### II.3.3.1. Caractéristiques morphologiques

Les *Salmonelles* sont des bacilles à Gram négatif mesurant environ 2 à 3µm de long sur 0,6 à 0,8µm de diamètre. Ils sont souvent non sporulants et mobiles grâce à la présence des flagelles pètriques (WRAY et al, 2000). La paroi de ces bactéries est caractérisée par la présence d'une couche de peptidoglycane entouré par une membrane périplasmique et une membrane externe qui porte les flagelles, pili, glycocalyx et les lipopolysaccharides, cette structure est impliquée dans la résistance des salmonelles au pression osmotique dans l'environnement (KORSAK et al, 2004).

### II.3.3.2. Caractéristiques de culture

Les souches de *Salmonella* sont des bactéries aéro-anaérobie facultatives, mésophile et peu exigeantes, du point de vue nutritionnelles elles peuvent être cultivé sur un milieu minimum sans facteur de croissance (WRAY et al, 2000) à l'exception de quelques espèces comme *salmonella typhi*. Sa température optimale de croissance égale 37°C mais elles peuvent se multiplier dans une température qui se situe entre 2°C et 57°C et un pH situé entre 6,5 et 7,5 pour une croissance optimale et de 4,5 pour une croissance minimale (ROSSELIN, 2011). Ces microorganismes sont capables de survivre dans une activité d'eau égale 0,93 (ALMEIDA, 2018).

Sur un milieu ordinaire et après une incubation de 24h /37°C les colonies apparaissent blanchâtres, lisses, circulaires, Limités par un bord régulier et légèrement bombés (AIBO, 2010).

Dans les prélèvements microbiens, Il ya plusieurs milieu sélectifs utilisés comme :

**Milieu Hektoen** : Les colonies apparaissent vertes, transparentes au centre noir sauf pour *salmonella paratyphi A*.

**Mac Conky** : Les colonies lactose négatif.

**DCL (désoxycholate citrate lactose)** : Les colonies lactose négatif au centre noir sauf *Salmonella paratyphi A*.

**Gélose au sang** : Les colonies blanches non hémolytiques.

**SS (salmonella-shigilla)** : Les colonies lactose négatif (AIBO, 2010).

### II.3.3.3. Caractéristiques biochimiques

Il ya plusieurs caractères biochimiques qui permettent l'identification spécifique des espèces qui appartiennent au genre *Salmonella* au niveau de laboratoire, il ya des caractères qui sont en commun entre les espèces et les sous-espèces et il ya d'autre qui sont différents, le tableau ci-dessous présente quelques caractères en commun entre les deux espèces de genre *Salmonella* (YAO, 2019).

**Tableau V:** Caractéristiques biochimiques de *Salmonella enterica* sous-espèce *enterica* et *Salmonella bongori* (WRAY et al, 2000 ; KORSAK et al, 2004 ; BARROW ET METHNER, 2013 ; YAO, 2019).

Caractère	<i>Salmonella enterica</i>	<i>Salmonella bongori</i>
	sous –espèce : <i>enterica</i>	
Oxydase	–	–
Urèase	Absence	Absence
Tryptophane désaminase	Absence	Absence
Indole	–	–
Citrate comme seule source de carbone	+	+
H <sub>2</sub> S à partie TSI	+	+
Réduction de nitrate en nitrite	+	+
Fermentation de glucose	+	+
Fermentation de lactose	–	–
Fermentation de saccharose	–	–
Fermentation de sorbitol	+	–

TSI : triple sugar iron gélose ; H<sub>2</sub>S : sulfate d'hydrogène ; + : positive ; - : négative

#### II.3.3.4. Caractéristiques antigéniques

Selon l'espèce étudiée les salmonelles possèdent trois types d'antigènes qui sont les suivants :

##### 1. Antigène O (somatique)

C'est un polysaccharide thermostable localisé sur la surface de lipopolysaccharides où on peut trouver plusieurs antigènes O sur la même surface. Chaque antigène est composé de 5-6 unités de sucres qui sont liés par des liaisons covalentes (ALMEIDA, 2018).

## 2. Antigène H (flagellaire)

Il est composé de sous-unité d'une protéine appelé la flagilline, Il est localisé sur les flagelles (MONTIL *et al* ,1992), ces antigènes sont sensibles à la température, à l'alcool et à l'acidité, Il ya des espèces qui élaborent deux types de flagelles (antigène dit diphasique) et d'autres avec un seul flagelle (antigène dite monophasique) (ALMEIDA, 2018).

## 3. Antigène Vi (capsulaire)

C'est un polysaccharide capsulaire, peut masquer l'antigène O, Il est localisé sur la surface de *Salmonella typhi* et *Salmonella paratyphi* seulement, ces antigènes sont impliquées dans la pathogénéicité (ALMEIDA, 2018).

### II.3.4. Facteurs de virulence

Les bactéries qui appartenant au genre *Salmonella* possèdent plusieurs facteurs de virulence qui jouent un rôle important dans le processus infectieux et dans les différentes interactions de ce microorganisme avec les cellules hôtes, ces facteurs peuvent être spécifiques ou bien non spécifiques (TOE, 2018).

#### II.3.4.1. Facteurs de virulence non spécifiques

Ils sont impliqués dans le processus d'attachement de la bactérie avec la cellule hôte, dans la persistance et la colonisation intestinale et systémique et dans le franchissement de mucus, Parmi ces facteurs on distingue : les lipopolysaccharides (LPS), le pili et le flagelle (TOE, 2018).

#### II.3.4.2. Facteurs de virulence spécifiques

Sont représentés par des ilots de pathogénéicité et par des plasmides de virulence (TOE, 2018).

### 1. Les îlots de pathogénéicité

Il ya plus de 20 îlots de pathogénéicité chez les salmonelles, leurs taille varie de 10 à100 kilobase (kb), ce sont des gènes qui contribuent à la virulence de *salmonella* appelés *salmonella* pathogenicity Island (SPI), Ils sont composés principalement par : les systèmes de sécrétions de type III(TTSS), les effecteurs secrétés par les TTSS, des fimbriae ou bien des

pilis de petite taille et un système de captation de fer (TOE, 2018), Parmi ces îlots on distingue :

Le SPI-1 qui code pour la synthèse de TTSS-1, ce dernier facilite la pénétration de *Salmonella* dans les cellules non phagocytaires, Il est aussi impliqué dans les différentes interactions de cette bactérie avec la barrière épithéliale intestinale de la cellule hôte et dans la réaction inflammatoire de cette dernière. L'autre îlot nommé SPI-2 code pour la synthèse de TTSS-2 qui facilite la pénétration de *Salmonella* dans les organes profonds comme la rate et le foie, Ce TTSS-2 permet aux *Salmonella* de survivre dans les phagosomes des macrophages ainsi que dans les vacuoles des cellules non phagocytaires (MASTROENI et MASKELL, 2006 ; TOE, 2018).

## 2. Plasmides de virulence

Ce sont des plasmides nécessaires à la multiplication des bactéries, ne sont pas présents chez tous les sérotypes de *salmonella*, contenant des gènes de virulence, leur taille est de (50-90 kb), possèdent tous une région commune de 7.8 kb nommé spv (plasmide salmonella virulence), parmi ces plasmides on trouve PSLT qui un plasmide auto-transmissible chez *Salmonella enterica* sérotypes thyphyrum LT2 (DIEN, 2018).

### II.3.5. Pathogénicité de *Salmonella*

*Salmonella* est une bactérie pathogène pour les humains, leur pathogénicité dépend de trois facteurs : la dose infectante, le niveau d'immunité et le facteur de virulence qui influence la cellule hôte (YAO, 2019). Ce microorganisme provoque des salmonelloses qui sont traduites par : des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes dues à *S. Typhi*, *S. Paratyphi A*, *B*, des gastro-entérites (se manifestent par une fièvre, des vomissements et des diarrhées) et des septicémies c'est -à -dire la pénétration de *salmonella* dans la circulation sanguine puis l'envahissement de la barrière intestinale (JOHNSON, 2018) , Il ya aussi des complications extra-intestinales comme :les infections urinaires et pulmonaires ainsi que les méningites (MONTIL et al ,1992).

## II.2. *Staphylococcus aureus*

### II.2.1. Définition

L'espèce de *S.aureus* appelé le staphylocoque doré, est à la fois est une bactérie commensale et pathogène de l'homme et l'animal (MORGENE, 2018), Il a été observés par Pasteur en 1880 lors de l'étude microscopique d'échantillons de pus (MONTIL et al ,1992)

,Ces microorganismes sont des habitants normaux de la peau et des muqueuses de nombreuses espèces animales, y compris les humains, Ils sont aussi omniprésents dans l'environnement (le sol, l'eau, les aliments contaminés, l'air...) ( FETSCH ,2018).

### II.2.2. Classification

La taxonomie de *S.aureus* d'après (MORGENE ,2018).

**Règne:** Procaryote

**Phylum:** Firmicutes.

**Classe:** Bacilli.

**Ordre:** Bacillales.

**Famille :** Staphylococcaceae.

**Genre :** *Staphylococcus*.

**Espèce :** *Staphylococcus aureus*

### II.2.3. Caractéristiques de *S. aureus*

#### II.2.3.1. Caractéristiques morphologiques

*S. aureus* est une bactérie en forme de coque (sphérique) (figure6), et se regroupe généralement en amas souvent qualifié de grappes de raisin (PEREZ, 2013), Ces cocci mesurent de 0.5 à 1 µm de diamètre (KHUSAINOV, 2015), sont immobiles, non sporulés, parfois encapsulés et positif à la coloration de Gram (ALOU, 2018), Leur paroi épaisse est riche en peptidoglycane et en acide téichoïque (MORGENE, 2018).



**Figure 6:** Colonies de l'espèce *S.aureus* sur une plaque de gélose au sang (2–3 mm de diamètre) (ELLIOTT et al, 2011).

### II.2.3.2. Caractéristiques de Culture

*S.aureus* est une bactérie aérobie-anaérobie facultative et peu exigeante en culture (COUDERC, 2015), Elle est capable de croître dans des conditions hostiles (milieu hypersalé ou peu nutritif), Cette bactérie se développe entre 10 et 42 C° avec une température optimale de 37C° et un pH compris entre 7.4 et 7.6, les colonies peuvent être observées après 24 h d'incubations (MONTIL *et al* ,1992).

Plusieurs milieux sélectifs peuvent être utilisés pour l'isolement de *S.aureus* comme le milieu hypersalé de Chapman qui possède un teneur élevée en sel (7,5 %de NaCl) et le milieu Baird-Parker qui exploite la capacité de *S. aureus* à réduire le tellurite en tellure et les colonies apparaissant en noir (MONTIL *et al* ,1992).

### II.2.3.3. Caractéristiques biochimiques

Divers tests biochimiques sont utilisés pour identifier les colonies de *S. aureus*, Prenant en compte la production ou non des catalases, coagulases, phosphatases et oxydase ainsi que le métabolisme des sucres (BANGNOLI *et al* ,2017) , la plupart de ces caractéristiques sont résumés dans le tableau V.

**Tableau VI:** Caractéristiques biochimiques de *S.aureus* (MORGENE, 2018).

Enzyme		Métabolisme des sucres	
Positif	Négatif	Positif	Négatif
Catalase	Oxydase	Maltose	D-cellulose
Coagulase	Décarboxylase	Saccharose	D-oxydase
Hémolyse	B-galactosidase	D-mannitol	D-Arabinose
Phosphatase	Arylamidase	D-mannose	Raffinose
Alcalin	Ornithine	D-turanose	/
Thermonuclease	Pyrrolidanyle	/	/
B- glucosidase	/	/	/
Arginine dihydrolase	/	/	/

### II.2.4. Facteurs de virulence de *Staphylococcus aureus*

La pathogénicité de *S. aureus* est due à la présence de nombreux facteurs de virulence qui peuvent être produits et sécrétés par cette bactérie, ces facteurs donnent au *S. aureus* la capacité d'adhérer à la surface et envahir le système immunitaire des cellules hôtes (ACCARIAS, 2014), le tableau VI ci-dessus résume la plupart des ces facteurs.

**Tableau VI :** Les différents facteurs de virulence chez *S. aureus* (MONTIL et al, 1992 ; ACCARIAS, 2014).

/	Facteurs de virulences	Le rôle
Les constituants de l'enveloppe	La capsule Polysaccharidique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Améliore la résistance de <i>S. aureus</i> face au système immunitaire des cellules hôtes.</li> <li>• facilite l'adhérence de cette bactérie aux cellules épithéliales et endothéliales.</li> </ul>
	Le peptidoglycane	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Induit la production des cytokines et des chimiokines pro-inflammatoires par les monocytes et les macrophages (TNF-<math>\alpha</math>, IL-6...etc.).</li> </ul>
Les composants de surface	La protéine A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Est une protéine antigénique, leur poids moléculaire est de 42 KDa (MONTIL et al, 1992), Elle est produite lors de la phase exponentielle de croissance bactérienne.</li> <li>• Elle est impliquée dans la protection des <i>S. aureus</i> face à des agents antimicrobiens produits par les cellules immunitaires.</li> </ul>
	Les adhésines	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ce sont des protéines de surface favorisent l'attachement de <i>S. aureus</i> à certaines molécules de surface de la cellule hôte (fibronectine, la laminine et le collagène), ces protéines appelé « microbial surface component recognizing adhesive matrix molecules ».</li> </ul>

Les composants sécrétés	Les exoenzymes et protéines	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Staphylocoagulase</b> : est une protéine qui va se lier à une Fibrinogène dans le plasma, cet enzyme provoque la staphylothrombine qui va convertir le fibrinogène en fibrine. Ce qui entraîne la coagulation locale du plasma autour des <i>S.aureus</i> et les protègeant de la phagocytose.</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>La fibrinolysine</b> : est une protéine thermolabile et antigénique, elle induit la fibrinolyse après le métabolisme de la plasminogène en plasmine, Ce qui entraîne des saignements.</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hyaluronidase</b> : est une enzyme extracellulaire thermolabile sécrétée par <i>S.aureus</i>, elle est responsable de la dégradation de l'acide hyaluronique (dans le tissu conjonctif des cellules hôtes). Ce qui entraîne la dégradation des tissus conjonctifs (MONTIL et al, 1992)</li> </ul>
Les toxines	L' $\alpha$ - hémolysine (MONTIL et al, 1992)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• C'est une protéine thermostable et antigénique, possède la capacité de former des pores dans les membranes des cellules hôtes ce qui provoque la lyse de ces dernières.</li> </ul>
	Toxines à deux (2) composants	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dans ce cas <i>S.aureus</i> sécrète une toxine composée d'une protéine S et une protéine F, cette toxine responsable de la formation des pores dans les membranes des cellules hôtes et la dégradation de ces cellules . parmi ces toxines on retrouve : la leucocidine de panton – Valentine (PVL), les leucotoxines....etc.</li> </ul>

<b>Les toxines</b>	<b>Les entérotoxines (MONTIL et al ,1992).</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sont des protéines thermostables sécrétées par <i>S.aureus</i>, leur masse moléculaire comprise entre 27 800 et 34 100 dalton (Da), Elles provoquent des intoxications alimentaires chez les personnes qui consomment des aliments contaminés par cette bactérie.</li></ul>
	<b>Toxines du syndrome de choc Toxique 1 (TSST1)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Est une protéine extracellulaire considérée comme un superantigène, lorsqu'elle est sécrétée dans le sang, elle induit une grande réaction inflammatoire et une sécrétion importante de TNF-<math>\alpha</math> ce qui provoque un syndrome de choc toxique 1.</li></ul>

## *Chapitre III*

---

# *L'antibiotique et les moyennes de la lutte contre la résistance bactérienne*

---

## Chapitre III. L'antibiotique et les moyennes de la lutte contre la résistance bactérienne

Depuis que les bactéries ont été découvertes plusieurs scientifiques ont remarqué que certains microorganismes étaient capables d'inhiber d'autres, dont le découvert fortuit de la pénicilline par Fleming en 1928. Lorsque les ATBs sont apparus, le monde scientifique avait pensé que les maladies infectieuses pouvaient être complètement maîtrisées, mais après plus tard de nombreuses souches bactériennes sont devenues insensibles à un ou plusieurs antibiotiques, comme la résistance à la pénicilline qui est apparue pour la première fois en 1946 suivi par la résistance à la méticilline chez *S.aureus* en 1960(VALCOURT, 2016).

Ces nouvelles données doivent être pleinement prises en compte dans les prochaines réformes de santé publique, afin d'adapter et mettre des nouvelles stratégies pour lutter contre la résistance bactérienne parmi ces stratégies : L'association des HES aux ATBs (CHABENAT, 2017).

### II.1.Les Antibiotiques

#### III.1.1.Définition

Un antibiotique, du grec *anti* « contre », et *bios* « la vie » (MUYLAERT et al, 2012), est une substance d'origine naturelle (produite par certains microorganismes comme les bactéries et les champignons), synthétiques ou semi-synthétiques capables d'inhiber la croissance des bactéries (ATB dit bactériostatique) ou de les tuer (ATB dit bactéricide) (DEDET, 2007).

#### III.1.2.Historique

Le terme lutte antimicrobienne est apparu pour la première fois en 1877 par Pasteur Joubert, qui a montré qu'une injection des bactéries responsables de la maladie du charbon, *Bacillus anthracis* avec des bactéries communes, ces dernières empêchaient la première de se développer. Cette découverte génère l'idée de l'antibiose contre la symbiose ( DEDET, 2007 ; COUSTÈS ,2016 ), Après cela, plusieurs scientifiques ont poursuivi les recherches pour développer et découvrir le maximum d'ATBs, Ceci est indiqué dans le tableau ci-dessous.

Tableau VIII: Chronologie de la découverte des ATBs (SAGA et al, 2009 ; HNICH, 2017).

Année	Evénements
1903	Découverte de premier ATB anti-parasitaire (trypan Rod) par Paul Ehrlich.
1909	Paul Ehrlich à découvert le salvarsan (Anti-syphilitique).
1921	La synthèse d'un médicament antimicrobien peu toxique dérivé de l'arsenic appelé stovarsol par Ernest fourneau.
1928	Alexander Fleming a découvert la pénicilline.
1935	Gerhard Domagk a fabriqué un antimicrobien général appelé prontosil, Puis Jacques Trefoil (1897-1977) et Constantine Livadetti (1874-1953) ont expliqué l'activité antimicrobienne d'une substance dérivée de prontosil nommé sulfamide.
1939	L'obtention de la pénicilline pure par Ernst Chain et Howard Florey.
1940	Selman A. Waksman a isolé l'actinomycine.
1944	Waksman à découvert un ATB actif contre les bactéries Gram négatif, comme le bacille de koch appelé la streptomycine.
1945	Fleming, Flory et Chain reçoivent le prix Nobel dans la physiologie pour la découverte, l'isolement et l'emploi thérapeutique de la pénicilline.
1946	Début de la fabrication industrielle et la commercialisation des ATBs.
1949	La synthèse des tétracyclines qui bloquent la synthèse protéique chez les bactéries.
1965	La production des ATBs semi-synthétique ( $\beta$ -lactamines).
2000	La production du 1er ATB de nouvelle génération nommé le linézolide.
2017	Introduction en France de l'ATB ceftazidime-avibactam (ZAVICEFTA) qui est issue de l'association d'un $\beta$ -lactamine (céphalosporine) avec un inhibiteur des $\beta$ -lactamases nommé l'avibactam, l'ATB ZAVICETA est utilisé contre la majorité des Entérobactéries (WRIGHT et al, 2017).

### III.1.3. Classification des Antibiotiques

Les biologistes ont classés les ATBs selon leurs (COUSTÈS, 2016) :

**Structure chimique** : la présence de différents dérivés d'acides aminés dont on trouve les Beta lactamines (Oxacilline et Cloxacilline (groupe M) Ampicilline et amoxicilline...etc), les quinolones (Acides nalidixique et oxolinique), les Sulfamides (Sulfaguanidine, sulfadimidine, sulfadiméthoxine...).

**Leur origine** : il ya des ATBs naturelles, synthétiques ou semi-synthétiques.

**La cible au niveau des bactéries** : chaque ATB possède un ou plusieurs cibles spécifiques au niveau de la structure bactérienne, dont il ya des ATBs qui ciblent les ribosomes ou la paroi bactérienne et d'autres touchent la membrane cytoplasmique ou bien des autres organites nécessaires pour la survie des bactéries cibles.

**Le spectre d'activité** : c'est-a-dire les groupes bactériens ou espèces sensibles touchés (HNICH, 2017)

### III.1.4. Mécanisme d'action des antibiotiques

Les cibles bactériennes des ATBs diffèrent, selon le type d'ATB utilisé nous trouvons des ATBs qui inhibent la synthèse de la paroi cellulaire et certains d'autres inhibent la production des acides nucléiques ou bien des protéines, et autres perturbent les voies métaboliques (BOUTAL, 2017).

#### III.1.4.1. Action sur la paroi bactérienne

Certains ATBs affectant la synthèse d'un composant essentiel de la paroi bactérienne appelé le peptidoglycane en se fixant sur des enzymes appelées protéines de liaison à la pénicilline indispensables à la synthèse du peptidoglycane (LABROUSSE- EL ALAOU, 2011). Ces ATBs sont bactéricides et agissent seulement sur les bactéries en phase exponentielle de croissance, parmi ces ATBs on trouve la pénicilline (MEYER *et al*, 2004).

#### III.1.4.2. Action sur la membrane cytoplasmique

La famille des polymyxines sont des ATBs produits naturellement par des espèces de *Paenibacillus polymyxa* affectant la membrane cytoplasmique des bactéries en se fixant sur un constituant des lipopolysaccharides appelé le lipide A ,ce qui aboutit à la perméabilisation de la membrane externe(BOUTAL ,2017).

#### III.1.4.3.Action sur le système de synthèse des acides nucléiques

Il ya des ATBs qui inhibent la synthèse d'ADN en empêchant leur migration au moment de la division cellulaire par la formation des ponts entre les deux chaînes d'hélice d'ADN ,donc la réplication de cet ADN par L'ADN polymérase est devient impossible puisque l'étape de séparation de des doubles hélices est nécessaire parmi ces ATBs on trouve l'Actinomycine , cet antibiotique bloque aussi la transcription de l'ADN et la synthèse de l'ARN messager en inhibant la fonction de l'ARN polymérase (MEYER *et al* ,2004).

#### III.1.4.4.Action sur le système nécessaire à la synthèse des protéines

Il ya des ATBs qui inhibent la synthèse des protéines, en se fixant sur la sous –unité 50 S des ribosomes et empêchent la fixation du complexe acide aminé-ARNt sur ces ribosomes, donc la traduction est bloquée, parmi ces ATBs on trouve la famille des macrolides (MEYER *et al* ,2004).

#### III.1.4.5. Action sur les voies métaboliques

Le triméthoprim, est un ATB bactériostatique affecte le métabolisme de l'acide dihydrofolique en inhibant la dihydrofolate réductase qui est responsable de la réduction de l'acide dihydrofolique en acide tétrahydrofolique (cofacteur de la synthèse des bases puriques et pyrimidiques)(BOUTAL ,2017), Le tableau N°VIII présente les différentes familles d'ATBs classées selon les caractéristiques mentionnées précédemment, tandis que la Figure N° 07 présente les différentes modes d'actions des ATBs .

**Tableau IX** : les principales familles des antibiotiques et leurs cibles (SCHAECHTER et al, 1999 ; DOUARD, 2011 ).

Familles	Origine	Les molécules	La cible
<b><math>\beta</math>-lactamines</b>	Naturels et semi-synthétiques	Ampicilline, ceftriaxone, imipénème, aztréonam	Paroi bactérienne (biosynthèse des peptidoglycanes)
<b>Quinolones</b>	Synthétiques	Acide nalidixique, ciprofloxacine	Réplication de l'ADN
<b>Tétracyclines</b>	Naturels et semi-synthétiques	Tétracycline	Synthèse des protéines.
<b>Aminosides</b>	Naturels et semi-synthétiques	Gentamicine, kanamycine, streptomycine.	Synthèse des protéines.
<b>Phénicolées</b>	Naturels et semi-synthétiques	Chloramphénicol, florfénicol	Synthèse des protéines.
<b>Sulfamides</b>	Synthétiques	Sulfaméthoxazole	Synthèse de l'acide folique
<b>Pyrimidines</b>		Triméthoprime	Synthèse des acides nucléiques.
<b>Glycopeptides</b>	Naturels et semi-synthétiques	Vancomycine	Synthèse du peptidoglycane
<b>Macrolides</b>	Naturels et semi-synthétiques	Érythromycine	synthèse des protéines
<b>Lincosamides</b>		Clindamycine	synthèse des protéines
<b>Rifamycines</b>	Naturels et semi-synthétiques	Rifampicine	La Transcription
<b>Lipopeptide</b>	Naturels et semi-synthétiques.	Daptomycine	La membrane bactérienne

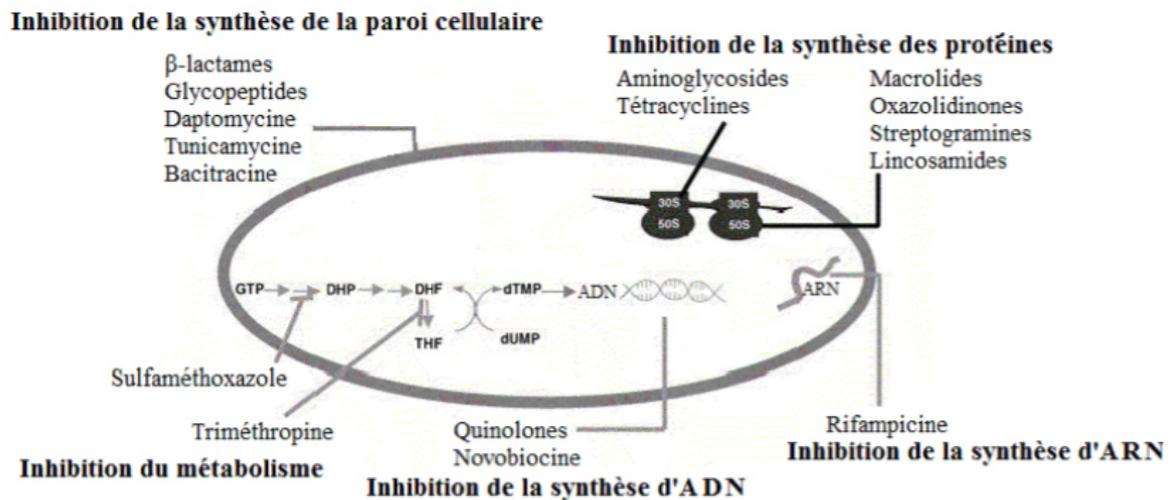


Figure 7: Le mode d'action des antibiotiques sur les bactéries (MEYER et al ,2004).

## III.2. Résistance bactérienne

### III.2.1. Définition

Une bactérie est dite résistante à un ATB donné lorsqu'elle supporte des concentrations inhibitrices de cet ATB supérieures aux concentrations que l'on peut obtenir dans l'organisme sans atteindre les doses toxiques (COUSTÈS, 2016). Autrement dit la résistance bactérienne est la capacité d'une souche bactérienne spécifique à poursuivre sa croissance sous l'influence d'un antibiotique spécifique à des concentrations obtenues *in vivo*, après administration de ce médicament aux doses recommandées (LABROUSSE- EL ALAOUI, 2011).

### III.2.2. Méthodes de mesure de la résistance bactérienne

La réponse d'une souche bactérienne face à un ou plusieurs antibiotiques est mesurée par plusieurs techniques a savoir :

#### III.2.2.1. Calcul de la CMI (concentration minimale inhibitrice)

C'est la plus faible concentration d'antibiotique qui inhibe la croissance d'une bactérie cultivée dans un milieu de croissance spécifique et en conditions de culture standardisées 18 à 24 heures d'incubation (MUYLEAERT et al, 2012), Ce paramètre explore l'effet bactériostatique seulement, leur principe est le suivant : des séries des tubes à essais contenant des concentrations croissantes d'ATB sont préparées, puis l'inoculum bactérien est distribué dans ces tubes, après cela ils sont incubés pendant 24 h à 37°C (JEHL et al ,2015).

### III.2.2.2. Calcul de la CMB (concentration minimale bactéricides)

C'est la plus petite concentration d'antibiotique qui ne laissant que 0,01% ou moins de survivants de l'inoculum initial après 18 heures de culture à 37°C. Ce paramètre explore l'effet bactéricide d'un ATB et elle est toujours supérieure à la CMI (JEHL *et al* ,2015).

### III.2.2.3. Réalisation d'un antibiogramme

C'est un test utilisé en biologie clinique pour mesurer la sensibilité et la résistance des bactéries aux ATBs (JEHL *et al* ,2015), leur interprétation repose sur le CMI en fonction de diamètre d'inhibition et il permet de classer les souches bactériennes en trois classes (S) : Sensible, (I) : Intermédiaire, (R) : Résistante (COUSTÈS, 2016).

## III.2.3. Origine de la résistance

### III.2.3.1. La résistance naturelle ou innée

Certaines bactéries sont résistantes naturellement à des ATBs spécifiques, cette résistance est due à plusieurs causes : la structure de la bactérie comme le cas des mycoplasmes qui sont insensibles aux Beta-lactames à cause de l'absence de la paroi cellulaire, ou bien l'ATB ne peut pas pénétrer dans la cellule cible par exemple la membrane externe des bactéries gram négatif empêche l'entrée des antibiotiques hydrophobes à l'intérieur de la cellule bactérienne ciblée. Cette résistance est liée aussi au patrimoine génétique de la bactérie, elle est propre à l'ensemble des souches de cette espèce et transmissible à la descendance (EL-ABDANI ,2016).

### III.2.3.2. Résistance acquise

Dans ce type de résistance les bactéries sont résistantes aux ATBs qui y étaient sensibles auparavant, cette résistance est la conséquence d'un événement génétique c'est -à-dire la présence des mutations dans le génome bactérien (mutation dans la structure des chromosomes) ou bien par l'acquisition d'un gène de résistance transporté sur un plasmide ou un transposon qui est venu d'un autre individu bactérien (MOROHI, 2014).

### III.2.4. Mécanismes de résistance bactérienne aux antibiotiques

Afin de se protéger de l'impact des antibiotiques, les bactéries ont développé et suivent certains mécanismes pour résister aux ATBs, ces mécanismes sont résumés ci-dessous.

#### III.2.4.1. Altération des cibles des antibiotiques

Il existe des bactéries qui ont la capacité de réaliser des modifications directement sur la structure de la cible des antibiotiques, ou bien ils modifient les voies de la synthèse de cette cible pour lui conférer une nouvelle structure tridimensionnelle afin de le rendre cette cible inconnue et insensible aux ATBs (MUYLAERT *et al*, 2012). Par exemple : une mutation génétique qui touche les gènes responsables de la synthèse des ribosomes spécifiques pour la fixation des ATBs appartenant à la classe des macrolides rendent cette cible insensible à l'action des macrolides (HNICH, 2017).

#### III.2.4.2. Modification enzymatique de l'antibiotique

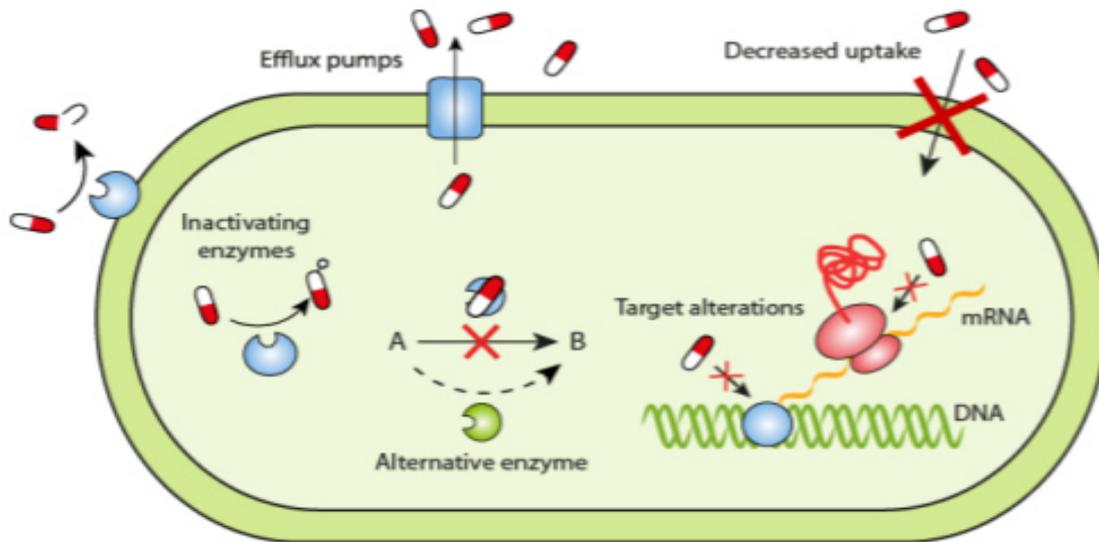
Dans ce cas les bactéries synthétisent des enzymes spécifiques pour la modification de l'antibiotique par des réactions d'hydrolyse, transfert de groupements chimiques (Acyl, phosphoryl, nucléotidyl, ADP-ribosyl, Glycosyl) ou bien des réactions d'oxydoréductions (OBERLE, 2012), ce mécanisme touche les bêta-lactamines, les macrolides, le chloramphénicol et les aminosides (MUYLAERT *et al*, 2012).

#### III.2.4.3. Imperméabilité membranaire

Dans la membrane externe des bactéries Gram négatif il ya des canaux hydrophile aqueux responsable de la pénétration des antibiotiques à l'intérieur de la cellule (LABROUSSE- EL ALAOUI, 2011). Ces bactéries peuvent rendre ce cible inaccessible et imperméable grâce à une mutation dans gènes qui codant pour la synthèse des porines membranaires ou bien par la réduction de nombre et de diamètre des portes d'entrée des ATBs, ce qui empêche le passage des ATBs dans le milieu intracellulaire (CARLE, 2009).

#### III.2.4.4. Système d'efflux

Ce système est responsable de la diminution des concentrations intracellulaires des antibiotiques, Il implique des composants normaux des cellules bactériennes appelés des pompes à efflux (protéines) qui rejettent l'ATB à l'extérieur de la cellule (CARLE, 2009).



**Figure 8:** Les différents mécanismes de résistances aux antibiotiques (VALCOURT, 2016).

### III.2.5. Résistance d'*E.coli* aux antibiotiques

#### III.2.5.1. Résistance aux $\beta$ -lactamines

La résistance d'*E.coli* aux  $\beta$ -lactamines est médiée par des enzymes nommées les  $\beta$ -lactamases qui sont classées selon leurs propriétés fonctionnelles et structurales en différents groupes et sous-groupes (VON BAUM ET MARRE, 2005), la première classification base sur : la capacité des  $\beta$ -lactamases à hydrolyser une ou plusieurs  $\beta$ -lactamines ( $\beta$ -lactamases à spectre étroit,  $\beta$ -lactamases à spectre modéré,  $\beta$ -lactamases à large spectre et  $\beta$ -lactamases à spectre étendu (BLSEs) , la 2<sup>ème</sup> classification fondée sur les caractéristiques moléculaires des  $\beta$ -lactamases dont on trouve : les  $\beta$ -lactamases de classe Ambler A (CTX-M), C (CMY) et les  $\beta$ -lactamases classe D (OXA) et la dernière classification se base sur les caractères biochimiques de ces enzymes et on distingue : Les groupes 1, 2, 4 : serine-  $\beta$ -lactamases et le groupe 3 : métallo- $\beta$ -lactamases, par exemple la résistance des bactéries face à l'action d'un antibiotique qui est incluse dans la famille des  $\beta$ -lactamines nommé la pénicilline ainsi que leur dérivés (Ampicilline Amoxicilline, acide clavulanique), se fait par une inactivation de ces ATBs par une modification enzymatique qui est médiée par des  $\beta$ -lactamases spécifiques pour chaque ATB comme les  $\beta$ -lactamases à large spectre et  $\beta$ -lactamases à spectre étendu (BLSEs) , ces BLSEs sont codées par les gènes *bla*CTX-M et *bla*CMY, *bla*P (1-3) (UM, 2016).

### III.2.5.2. Autres résistances acquise de *d'Escherichia coli* aux antibiotiques

*E. coli* résiste aussi aux autres familles d'antibiotiques, par différents mécanismes acquises, ces mécanismes sont mentionnés dans le tableau N° X.

**Tableau X:** les différents mécanismes de résistance acquise *d'Escherichia coli* aux antibiotiques (UM, 2016).

Familles des antibiotiques	Mécanisme de résistance
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les Céphalosporines (Céfalexine : C1G, C2G, C3G et C4G).</li> </ul>	Inactivation des ATBs par la production des $\beta$ -lactamases à spectre étendu (BLSEs) comme les céphalosporinases.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les Quinolones (Acide Nalidixique)</li> <li>• Les Fluoroquinolones (Ciprofloxacine et Enrofloxacin)</li> </ul>	<p>-Mutations sur les gènes chromosomiques <i>gyrA</i>, <i>gyrB</i>, <i>parC</i>, <i>parE</i> au niveau de l'ADN cible se qui provoque la réduction de la perméabilité membranaire et la surexpression des pompes à efflux.</p> <p>-La protection des cibles des ATBs via la production des protéines nommé Pentapeptide repeat protéines et codées par les gènes <i>qnr</i> (<i>qnrA</i>, <i>qnrB</i>, <i>qnrC</i>, <i>qnrD</i>, <i>qnrS</i>).</p> <p>-La production des enzymes nommée Aminoglycosides acetyl transferase qui vont inactiver la ciprofloxacine par une réaction d'acétylation.</p> <p>-Efflux des fluoroquinolones par la production des protéines qui jouent un rôle des pompes à efflux codée par les gènes <i>qepA</i>, <i>oqxA</i>, <i>oqxB</i>.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les tétracyclines</li> </ul>	<p>- L'efflux de l'ATB via la synthèse des pompes à efflux.</p> <p>- Inactivation de l'ATB via la production des enzymes spécifique codée par <i>3 tet</i>.</p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Les Aminoglycosides (Streptomycine, Kanamycine Gentamicine, Néomycine, Amikacine)</b></li> </ul>	<p>Modification enzymatiques des l'ATBs par la production des enzymes (denyltransférases et Nucleotidyltransférases (ANT/AAD), Acetyltransférases (AAC) et Phosphotransférases (APH) qui vont provoquer l'inactivation de l'ATBs cible.</p>
--	---

### III.2.6. Résistance de *Staphylococcus aureus*

#### III.2.6.1. Résistance au $\beta$ -lactamines

Les  $\beta$ - lactamines (les pénicillines, les céphalosporines et les carbapénèmes) sont des ATBs bactéricides pour *S.aureus*, affectant les différentes réactions impliquées dans la synthèse de la paroi bactérienne (synthèse des peptidoglycanes) à savoir : les réactions de transglycosylations et transpeptidations via l'acétylation des enzymes impliquées dans ces deux réactions (transglycosylations et transpeptidations), qui sont nommées protéines liant les pénicillines (PLP). Mais l'efficacité des  $\beta$  –lactamines est diminuée lorsqu'il apparait des souches résistantes à la pénicilline en 1942 (RIFFAUD, 2019).

Cette résistance est médiée par des gènes nommées les gènes blaZ qui codent pour un enzyme extracellulaire appelée le  $\beta$ -lactamase, synthétisée lorsque les staphylocoques sont exposés aux  $\beta$ □ lactamines, cette enzyme hydrolyse le cycle  $\beta$ -lactame de la pénicilline et des autres  $\beta$ □ lactamines (FETSCH, 2018).

#### III.2.6.2. Résistance à la méticilline

La méticilline est un antibiotique semi-synthétique dérivé de la pénicilline et résiste à l'action de pénicillinase (est un  $\beta$ -lactamase) (RIFFAUD, 2019). Utilisé pour le traitement des infections dues à *s.aureus*, mais après son utilisation il apparait des souches résistantes à la méticilline appelés SARM, cette résistance est due à la présence des gènes nommées *mecA* qui sont localisés sur un élément génétique mobile (chromosome) appelé (*SSCmec*), le gène *mecA* code pour une enzyme de liaison à la pénicilline 2a (PBP2a) qui une transpeptidase qui catalyse l'assemblage des peptidoglycanes (MARENNA, 2017).

Il existe d'autres gènes de résistance Mec (*mec B*, *mec C*) et des gènes de régulation (*mecRI* et *mec I*), le *mec RI* code pour une protéine membranaire impliqué dans la

transduction du signal et détectant la présence de l'ATB, alors que *mecI* est un répresseur de l'expression du gène *mec* en absence de méticilline (LIU *et al*, 2016).

### III.2.6.3. Autres résistances de *S.aureus*

*S. aureus* a également acquis des mécanismes de résistance qui lui permettent de garantir sa survie en cas d'utilisation d'autres antibiotiques (RIFFAUD, 2019) que nous n'avons pas mentionnées précédemment, ces mécanismes sont résumés dans le tableau XI.

**Tableau XI :** Mécanismes de résistances aux antibiotiques chez de *S.aureus* (FOSTER, 2017 ; RIFFAUD, 2019).

Antibiotiques	Cible d'antibiotique	Support génétique de la résistance	Mécanisme de la résistance
<b>Fluoroquinolones</b>	La Biosynthèse des acides nucléiques (ADN gyrase et Sous-unité C de la topoisomérase IV (parC)).	Chromosome : gènes parC et norA/B/C	Modification de la cible et efflux des ATBs avec les pompes NorA, NorB et NorC grâce à des mutations dans les gènes parC et norA/B/C.
<b>Cyclines</b>	La sous-unité 30S du ribosome, inhibiteurs de la traduction (sous unité 30S de ribosome).	Elément génétique mobile: pT181 intégré dans la SSCmecIII (tetK), Tn916 (tetO) et Tn1545 (tetM)	Efflux actif par la pompe TetK/L et protection de la cible avec les protéines TetO/M pour expulser l'ATB du site A du ribosome.
<b>Phénicolés</b>	Sous-unité 50S du ribosome	Elément génétique mobile : plasmide (cat) chromosome : norA 2	Inactivation de l'antibiotique par un chloramphénicol acétyltransférase (CAT) et efflux

			avec la pompe d'efflux multiple NorA.
<b>Acide fusidique</b>	Facteur d'élongation de la traduction EF-G (EF-G)	Chromosome : gène fusA codant EF-G ; EGM : plasmide gène fusB.	Mutation de la cible et acquisition d'une enzyme FusB libérant le ribosome de l'ATB.
<b>Glycopeptides (vancomycine)</b>	La paroi bactérienne	Le dipeptide D-Ala-D-Ala qui est situé à l'extrémité de peptidoglycane.	Une mutation qui provoque une surproduction de la cible D-Ala-D-Ala, ce qui bloque l'ATB dans le milieu extérieur.

### III.2.7. Résistance des *Salmonelles* aux antibiotiques

Les salmonelles sont des bactéries multirésistantes aux antibiotiques c'est-à-dire ils sont sensibles à un très petit nombre d'antibiotiques (ABBA *et al*, 2017).

Ces microorganismes possèdent une résistance naturelle aux classes d'ATBs suivantes : les polypeptides (bacitracine) ,les Glycopeptides (vancomycine) parce que leur membrane externe est imperméable à ces molécules (BERGERON,2009) et développent plusieurs mécanismes de résistance aux autres classes d'ATBs à savoir des mutations au niveau des gènes cibles comme l'ADN gyrase et la topoisomérase IV , une surexpression des pompes à efflux ,le changement dans l'enveloppe cellulaire .ces différents mécanismes acquis sont évoqués dans le tableau N°XI ( MARTINS *et al*, 2011).

**Tableau XII:** les différents mécanismes de résistance aux antibiotiques chez *Salmonella Sp*(MARTINS *et al*, 2011 ; TRAN DIEN, 2018)

Antibiotiques	Mécanisme de résistance
<b>Les fluoroquinolones</b>	modification de la cible via des mutations dans l'ADN gyrase et topoisomérase IV.
<b>B-lactamines et les aminosides</b>	L'hydrolyse de l'ATB par la synthèse des enzymes spécifique comme le cas des $\beta$ -lactamase ou bien <i>salmonella</i> réalise des modifications dans la structure de l'ATB pour obtenir une forme inactive.
<b>Tétracyclines</b>	Diminution de la concentration intracellulaire par des pompes à efflux qui sont codée par des gènes <i>tet(A)</i> , <i>tet(B)</i> , <i>tet(C)</i> , <i>tet(D)</i> .
<b>Quinolones et les fluoroquinolones</b>	La principale cible de ces ATBs est L'ADN gyrase et le topoisomérase IV, dans ce cas cette bactérie résiste face à l'impact de ces ATBs par des mutations dans des régions spécifiques aux quinolones, appelées QRDR (quinolone resistance determining regions), telles que les gènes <i>gyrA</i> , <i>gyrB</i> , <i>parC</i> et <i>parE</i> , codant pour l'ADN gyrase et le topoisomérase IV. ce qui induit une altération de la perméabilité cellulaire et des pompes à efflux.
<b>Aminoglycosides</b>	Une modification de la cible et inactivation enzymatique de l'ATB par la production des enzymes comme l'aminoglycoside-3'-O-adenyltransferase.

### III.3. L'effet synergique

#### III.3.1. Définition

La synergie entre les HEs et les ATBs a été rapportée dans plusieurs études, c'est une interaction positive créée quand l'association des deux agents, provoquent un effet inhibiteur supérieur à la somme de leurs effets individuels (CHOUHAN *et al*, 2017). Cette association est employée pour augmenter le spectre d'activité antimicrobienne, empêche l'apparition des mutants résistants et pour augmenter la vitesse de l'effet bactéricide (DENES *et* HIDRI, 2009).

L'association entre deux agents ne sera pas systématiquement synergique, il existe quatre types d'interaction (CHABENAT, 2017).

**Synergique** : Qui correspond à une association dont l'effet de cette association est supérieur à la somme des effets de chacun seul à la même concentration (CHABENAT, 2017).

$$\text{Effet [A+B]} > \text{Effet [A]} + \text{Effet [B]}$$

**Additive** : Qui correspond à une association dont l'effet est égal à la somme des effets de chacun seul à la même concentration (CHABENAT, 2017).

$$\text{Effet [A+B]} = \text{Effet [A]} + \text{Effet [B]}$$

**Indifférente** : qui correspond à une association dont l'effet est égal à celui le plus efficace à la même concentration (CHABENAT, 2017).

$$\text{Effet [A+B]} = \text{Effet [A]} \text{ ou } \text{Effet [B]}$$

**Antagoniste** : qui correspond à une association dont l'effet est inférieur à la somme des effets de chacun seul à la même concentration (CHABENAT, 2017).

$$\text{Effet [A+B]} < \text{Effet [A]} + \text{Effet [B]}$$

#### III.3.2. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action exact de la régression de l'antibiorésistance est généralement mal connu (CHABENAT, 2017), mais la plupart du temps l'association des HEs avec les ATBs a démontré que certains composés peuvent inhiber efficacement les pompes à efflux impliquées dans les mécanismes de résistance aux ATBs, Cela pourrait conduire à la

restauration de sensibilité aux ATBs ( LANGEVELD *et al*, 2014), Certains composés peuvent augmenter la perméabilité non spécifique des bactéries aux ATBs décuplant leurs potentiel antibactérien et prouvant la véritable action des HES dans la lutte contre les mécanismes de résistance bactérienne (CHABENAT, 2017).

### III.3.3. Méthodes de mesure de l'effet synergique « HES/ATBs »

#### III.3.3.1. Diffusion sur milieu solide

La méthode utilisée pour évaluer l'activité antibactérienne de l'association des HES/ATBs est celle de diffusion sur milieu solide, cette méthode est l'une des plus régulièrement utilisée afin de déterminer la sensibilité *in vitro* des bactéries à différentes substances, ce procédé réfère à l'antibiogramme, test de routine décrit par la Ca-SFM (comite de l'antibiogramme de société française de microbiologie) (CHABENAT, 2017).

L'étude de l'association des HES/ATBs sur milieu solide peuvent donner des résultats dementrants une indifférence lorsque les deux zones d'inhibition d'huile essentiel seul et l'association des HES/ATBs restent inchangées, des résultats d'antagonisme lorsque la zone d'inhibition des HES/ATBs moins important que celle de l'huile essentiel toute seule et enfin une synergie lorsque la zone d'inhibition des HES/ATBs est supérieur à celle de l'HE toute seule)(CHABENAT, 2017).

#### III.3.3.2. Microdilution en milieu liquide

L'étude de l'association des HES/ATBs par microdilution en milieu liquide a été utilisée pour déterminer le potentiel de synergie d'association des HES/ATBs à différentes concentrations, suivent le même procédé pour déterminer la CMI des HES (D'ARRIGO, *et al*. 2010).

Cette méthode permet de déterminer l'indice de concentration inhibitrice fractionnaire (FICI) selon la formule suivante (CHOUHAN *et al*, 2017):

$$\text{FICI} = \frac{\text{CMI de l'ATB en combinaison}}{\text{CMI de l'ATB seul}} + \frac{\text{CMI de l'HES en combinaison}}{\text{CMI de l'HE seule}}$$

L'étude de l'association des HEs/ATBs par microdilution en milieu liquide peuvent donner : **Synergie** : lorsque  $FICI < 0.5$  ; **Additive** : lorsque  $0.5 < FICI < 1$  ; **Indifférent** : Lorsque  $1 < FICI < 4$  ; **Antagoniste** : lorsque  $FICI > 4$  (CHOUHAN *et al*, 2017).

### III.3.4. Exemples sur l'effet synergique entre les huiles essentielles et les antibiotiques

Plusieurs études sur l'effet synergique entre les huiles essentielles et les antibiotiques ont été réalisées parmi elles :

#### III.3.4.1. La synergie entre l'huile essentielle extraite à partir des feuilles d'*Ocimum gratissimum* et l'ampicilline

Pour évaluer l'effet synergique entre l'HE extraite à partir des feuilles d'*Ocimum gratissimum* par hydrodistillation cinq souches bactériennes ont été utilisé dont trois souches à Gram positif (*Staphylococcus aureus* MTCC7443, *Micrococcus luteus* MTCC4821, *Bacillus subtilis* MTCC2389) et deux souches à Gram négatif (*Escherichia coli* MTCC2127, *Klebsiella pneumoniae* MTCC7172), ces souches ont été achetées auprès de l'Institute of Microbial Technologie. (SHARMA *et al*, 2020).

La méthode de microdilution en milieu liquide à été utilisée pour tester l'effet synergique de l'HE avec les antibiotiques, les résultats sont représentés dans le tableau ci-dessus :

**Tableau N° XIII:** La combinaison entre l'HE extraite à partir des feuilles d'*Ocimum gratissimum* et l'ampicilline (SHARMA *et al*, 2020).

Souches bactérienne	FICI	Interaction
<i>S. aureus</i>	0,48	Synergique
<i>Micrococcus luteus</i>	0,48	Synergique
<i>Bacillus subtilis</i>	0,58	Additive
<i>Escherichia coli</i>	0,58	Additive
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,58	Additive

### III.3.4.2. Effet synergique entre l'huile essentielle extraite à partir *origanum vulgare* et certains antibiotiques contre *Escherichia coli* producteur de $\beta$ -lactamase

L'étude qui a été faite par Mr SI et *al* en 2008 sur la synergie entre l'huile essentielle d'*origanum vulgare* et certains antibiotiques contre *Escherichia coli* producteur de  $\beta$ -lactamase a donné les résultats mentionnés dans le tableau N°XI :

**Tableau N° XIV :** La combinaison entre l'HE extraite à partir des feuilles *origanum vulgare* et certains antibiotiques (SI et *al*, 2008).

Nom de l'antibiotique	FICI	Résultats
Sarafloxacin	0,375	Synergique
Levofloxacin	0,5	Synergique
Doxycycline	0,375	Synergique

### III.3.5.3. Autres exemples de synergie entre les huiles essentielles et les antibiotiques

Il y a des autres études qui ont été déjà faites par plusieurs chercheurs, ces dernières sont résumées dans le tableau N° XI.

**Tableau N° XV :** Exemples sur la synergie entre les huiles essentielles et les antibiotiques (D'ARRIGO et *al*, 2010 ; ROSATO, 2010 ; MAHBOUBI et *al*, 2010).

Huiles essentielles	Antibiotiques	Bactéries testées	Effet	Références
<i>Melaleuca alternifolia</i>	Tobramycine	<i>E.coli</i> et <i>S. aureus</i>	Synergique	D'ARRIGO et <i>al</i> , 2010).
<i>Aniba rosaeodora</i>	Gentamicine	<i>E. coli</i> <i>Salmonella</i> <i>S. aureus</i> .	Synergique	(ROSATO,2010)
<i>Pelargonium graveolens</i> .	Gentamicine	<i>E. faecalis</i> , <i>E.coli</i> <i>Salmonella</i> <i>S. aureus</i>	Synergique	(ROSATO, 2010)
<i>Zataria multiflora</i>	Vancomycine	<i>S.aureus</i> résistant à la méticilline	synergique	(MAHBOUBI et <i>al</i> , 2010).

# **PARTIE PRATIQUE**

---

## **Chapitre I**

# **Matériels et méthodes**

---

## **Chapitre I. Matériels et méthodes**

### **I.1. Extraction des huiles essentielles**

#### **I.1.1. Les échantillons.**

Nous avons choisi d'extraire les deux huiles essentielles à partir des feuilles des plantes suivantes : *Eucalyptus globulus* et *Pistacia lentiscus*.

##### **I.1.1.1. Origine géographique :**

Les feuilles des deux plantes étudiées (*E.globulus* et *P.lentiscus*) ont été récoltées le 28 Février et 10 Mars 2020 respectivement à la commune de l'Akhdaria de la wilaya de Bouira (Algérie).

##### **I.1.1.2. la préparation des deux plantes**

Après la récolte, les feuilles des deux plantes ont été rincées avec l'eau afin de leur enlever toutes traces d'impuretés comme (poussière, terre...) et séchées à l'ombre et en plein air. Ensuite ces feuilles ont été découpées en petites morceaux.

### **I.1.2. Protocole d'extraction des huiles essentielles**

Les deux huiles essentielles ont été extraites par Hydrodistillation en utilisant un montage d'extraction de type Clevenger (**BEY-OULD SI SAID, 2014**) au niveau du laboratoire N°4 de notre université selon les protocoles suivants :

#### **I.1.2.1. Extraction des huiles essentielles d'*E.globulus***

Une quantité de 75g des feuilles d'*E.globulus* ont été mise en contact avec 500 ml de l'eau distillée dans un ballon de 1L (**BEY-OULD SI SAID, 2014**), avec quelque modification, le tout est placé dans un chauffe ballon jusqu'à l'ébullition pendant 1h45min. Le montage d'extraction est illustré dans la figure N° 9.



**Figure 9 :** Photographie du montage utilisé pour l'extraction de l'HE d'*E. globulus*

Les vapeurs d'eau se condensent dans le réfrigérant puis ils sont récupérés se forme des gouttelettes d'eau dans l'ampoule à décanter, Où nous avons obtenu deux phases, l'une nommée la phase aqueuse et l'autre nommée la phase organique (figure 10).



**Figure 10 :** Photographie du procédé de séparation de l'HE d'*E. globulus* par décantation.

➤ **La purification des huiles essentielles d'*E. globulus***

Afin d'éliminer les traces d'eau dans l'HE obtenue, les gouttelettes d'eau distillé ont été éliminés à l'aide d'une seringue, Ensuite cette HE est placée dans une petite flacon en verre qui est entouré du papier aluminium puis conserver à 4°C jusqu'à leur utilisation.

**I.1.2.2. Extraction des huiles essentielles de *Pistacia lentiscus***

L'extraction d'HE de *P. Lentiscus* a été effectuée par le même procédé d'extraction utilisé pour l'HE d'*E. globulus* pendant 1h45min.

Une quantité de 50g des feuilles de *Pistacia lentiscus* ont été mise en contacte avec 500 ml de l'eau distillée dans un ballon de 1L, jusqu'à l'ébullition (pendant 1h45min). L'HE de *P. lentiscus* est récupérée par décantation puis il est purifié et conserver à 4°C.

**I.1.3. Rendement d'extraction**

Le rendement des HEs est le rapport entre la masse de l'HE obtenue et la masse sèche du la matière végétale traiter, ce rendement est calculé par la formule suivante (BENHAMOU, 2006).

$$R = \frac{M}{M_0} \times 100$$

**R** : Rendement en HEs en %.

**M** : la masse en gramme des huiles essentiels.

**M 0** : la masse sèche en gramme du la matière végétale.

## *Chapitre II*

---

# *Résultats et discussions*

---

## Chapitre II. Résultats et Discussions

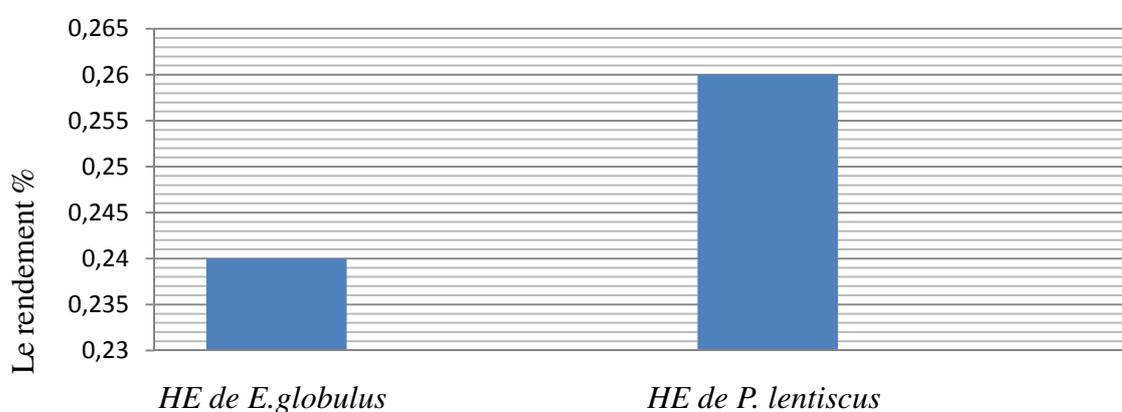
### II.1.Extraction des huiles essentielles

#### II.1.1.Caractères sensorielles

L'huile essentielle d'*Eucalyptus globulus* possède un aspect liquide, odeur très forte et une couleur jaunâtre (**Annexe N°4**), et celle de *Pistacia lentiscus* est incolore (**Annexe N° 5**).

#### II.1.2.Rendement en huiles essentielles

Le rendement en HE extraite à partir d'*Eucalyptus globulus* est égale 0,24%, et celui d'HE extraite à partir de *Pistacia lentiscus* est égale 0,26%, (Figure N°13).



**Figure 13:** Histogramme de rendement en HES extraites à partir d'*E.globulus* et *P.lentiscus* obtenu par hydrodistillation

D'après les résultats obtenus on observe que le rendement en HE extraite à partir de *P.lentiscus* est plus important par rapport au rendement en HE extraite à partir *E.globulus* cela est due à l'origine de la plante et au conditions de récolte des feuilles de deux plantes, *P.lentiscus* est une plante d'origine méditerranéenne, et les feuilles traitées sont des feuilles mûres (verte sombre), ce qui donne des conditions favorable pour extraire les HES de cette plante par rapport au *E.globulus*.

---

# *Conclusion*

---

## **Conclusion**

Les huiles essentielles sont des composés naturels, occupent une grande place dans le domaine thérapeutique grâce à leurs propriétés biologiques comme l'activité antibactérienne. Dans le but de combattre la résistance bactérienne aux antibiotiques et d'améliorer l'effet des ATBs et l'effet antibactérien des HEs sur différentes souches bactériennes pathogènes tels que *E.coli*, *Salmonella Sp* et *S.aureus*. Ce travail avait comme objectif de faire une recherche bibliographique sur d'effets synergiques entre certain HEs extrait des plantes aromatiques et certains ATBs.

Dans ce travail on a choisi deux plantes aromatiques très connues dans la médecine traditionnelle et thérapeutique en Algérie : *E.globulus* et *P.lentiscus* récoltées dans la wilaya de BOUIRA, commune de l'AKHDARIA.

Dans la première partie de ce travail on a fait une simple recherche bibliographique sur les points essentiels de notre thème avec quelques exemples d'études sur la synergie entre les HEs et certains ATBs.

Dans la deuxième partie on a réalisé une extraction par hydrodistillation des HEs d'*E.globulus* et *P.lentiscus*.

---

# Références bibliographiques

---

(A)

**ABBA, Hamadou ; SOMDA, Marius K ; ANTIPAS, Ban-bo Bebanto et al.** Prévalence et susceptibilité aux antibiotiques des souches de *Salmonella sp* non typhiques isolées de la viande de poulets au Tchad[en ligne]. In: *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 2017, vol. 11, n° 1, 107-117 p. Format PDF. Disponible sur : < <https://www.ajol.info/index.php/ijbcs/article/view/156651/146258>> (Consulté le 16/06/2020).

**ABDELLI, Wafae** .*Caractérisation chimique et étude de quelques activités biologiques des huiles essentielles de Juniperus phoenicea et de Thymus vulgaris*. [en ligne] Thèse de doctorat en Microbiologie Appliquée. Université Abdelhamid Ibn Badis – Mostaganem : Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, 2017, 214 p .Format PDF. Disponible sur : < <http://193.194.86.113/bitstream/handle/123456789/555/Th%C3%A8se%20ABDELLI%20Wafae.pdf?sequence=1&isAllowed=y> > (Consulté le 22/06/2020).

**ACCARIAS, Solène.** *Impact du phénotype des macrophages résidents sur la nature de la réponse inflammatoire précoce lors d'une infection par Staphylococcus aureus*. [en ligne] Thèse de doctorat en Immunologie et Maladies infectieuses, Université de Toulouse III-Paul Sabatier, 2014, 212 p. Format PDF. Disponible sur : < <http://thesesups.uns-tlse.fr/2649/1/2014TOU30273.pdf> > (Consulté le 12/04/2020).

**AIBO, Nimo Ibrahim.** *Evaluation du diagnostic biologique de la fièvre typhoïde au niveau de CHU GT, du CHU du point G, du l'inrspro, étude rétrospective sur ans (2007 -2008)*. [en ligne] Thèse de doctorat .Université de Bamako. Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie, 2010, 134 p. Format PDF. Disponible sur : < <http://www.keneya.net/fmpos/theses/2010/med/pdf/10M118.pdf> > (Consulté le 06/04/2020).

**ALMEIDA, María Belén Cevallos.** *Salmonella en filière porcine: dynamique d'infection, pouvoir colonisateur et virulence*. [en ligne] Thèse de doctorat en Microbiologie Parasitologie Virologie. Université de Rennes 1, 2018, 213 p. Format PDF. Disponible sur : < <https://ged.univ-rennes1.fr/nuxeo/site/esupversions/8e6ae2ae-8002-494d-894e-2066adc5c2f9?inline> > (Consulté le 06/04/2020).

**ALOU, DOLO.** *Sensibilité aux antibiotiques des souches de Staphylococcus aureus isolées par uroculture au CHU du point-G de 2004 à 2006*. [en ligne] Thèse de doctorat. Université

des sciences Techniques et des technologies de Bamako. Faculté de Pharmacie, 2018, 121 p. Format PDF. Disponible sur : < <http://www.keneya.net/fmpos/theses/2018/pharma/pdf/18P26.pdf> > (Consulté le 13/07/2020).

### (B)

**BACHIR, Raho G; BENALI, Mechaal.** Antibacterial activity of the essential oils from the leaves of *Eucalyptus globulus* against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* [en ligne]. In: *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2012, vol.2, n° 9, 739 p. Format PDF. Disponible sur : < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3609378/> > (Consulté le 23/06/2020).

**BAGNOLI, Fabio; RAPPUOLI, Rino; GRANDI, Guido.** *Staphylococcus aureus: microbiology, pathology, immunology, therapy and prophylaxis*. Springer.[en ligne]. Italy : GRANDI Guido, 2018, 543 p. Format PDF. Disponible sur : < <https://www.pdfdrive.com/staphylococcus-aureus-microbiology-pathology-immunology-therapy-and-prophylaxis-d187453666.html> > (Consulté le 07/07/2020). ISBN: 978-3-319-72063-0.

**BALIÈRE, Charlotte.** *Les Escherichia coli potentiellement pathogènes dans l'environnement littoral: cas des STEC et des EPEC*. [en ligne] Thèse de doctorat en Microbiologie. Université de Bretagne Occidentale, 2016, 180 p. Format PDF. Disponible sur : < <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01505750/document> > (Consulté le 26/03/2020).

**BAMMOU, Mohamed ; DAOUDI, Amine ; SLIMANI, Ikram et al.** Valorisation du lentisque «*Pistacia lentiscus* L.»: Étude ethnobotanique, Screening phytochimique et pouvoir antibactérien. [en ligne]. In : *Journal of applied biosciences*. 2015, vol. 86, p. 7966–7975-7966–7975. Format PDF. Disponible sur < <https://www.ajol.info/index.php/jab/article/view/115661/105231> > (consulte le 5/10/2020)

**BARROW, Paul A; METHNER, Ulrich.** *Salmonella in domestic animals*. CABI [en ligne]. 2nd Edition. Germany: BARROW Paul A, 2013, 460 p. Format PDF. Disponible sur : < <https://www.pdfdrive.com/salmonella-in-domestic-animals-e23165380.html> > (Consulté le 07/07/2020). ISBN: 978-1845939021.

**BENOUAL, Djilali.** *Séparation et analyse des biomolécules : Extraction et identification des huiles essentielles*. [en ligne]. Oran : université des sciences et de la technologie, cour,

2015-2016, 17p. Format PDF. Disponible sur :< [https://www.univ-usto.dz/faculte/fac-chimie/images/CHAPITRE\\_I\\_separation\\_et\\_analyses\\_des\\_biomolecules.pdf](https://www.univ-usto.dz/faculte/fac-chimie/images/CHAPITRE_I_separation_et_analyses_des_biomolecules.pdf)> (consulte le 3/10/2020).

**BERGERON, Nadia.** *Caractérisation phénotypique et génotypique d'isolats de Salmonella Typhimurium provenant de porcs sains ou septicémiques.* [en ligne] Thèse de doctorat en Microbiologie. Université de Montréal, 2009, 263 p. Format PDF. Disponible sur : < [https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/bitstream/handle/1866/3732/Bergeron\\_Nadia\\_2009\\_these.pdf?sequence=4&isAllowed=y](https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/bitstream/handle/1866/3732/Bergeron_Nadia_2009_these.pdf?sequence=4&isAllowed=y) > (Consulté le 13/06/2020).

**BIRAN, Dvora; ROSENSHINE, Ilan; RON, Eliora Z.** Escherichia coli O-antigen capsule (group 4) is essential for serum resistance[en ligne]. In : *Research in Microbiology*, 2020, 3758 p. Format PDF. Disponible sur : <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31982499/>> (Consulté le 05/07/2020).

**BOUGHERARA MERZOUGUI, Imène.** *Caractérisation physicochimique et biochimique d'un extrait de Pistacia Lentiscus et détermination de ses effets sur certains paramètres biologiques.*[en ligne] Thèse de Doctorat en Biochimie appliquée. Annaba : Université Badji Mokhtar, 2015, 98p. Format PDF. Disponible sur : < <https://biblio.univ-annaba.dz/wp-content/uploads/2016/09/These-Merzougui-Imene.pdf> > (consulte le 5/10/2020)

**BOULADE, Marine.** *Imagerie SPR optimisée en résolution pour l'étude et la détection de bactéries.*[en ligne] Thèse de doctorat en Biotechnologie, instrumentation, signal et imagerie pour la biologie, la médecine et l'environnement. Canada : Université de Sherbrooke, 2019, 208p. Format PDF. Disponible sur :< [https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02406099/file/BOULADE\\_2019\\_diffusion.pdf](https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02406099/file/BOULADE_2019_diffusion.pdf) > (Consulte le 5/10/2020).

**BOUTAL, Hervé.** *Développement et validation de tests de détection rapide de la résistance aux antibiotiques.* [en ligne] Thèse de doctorat en Immunologie et Biothérapies. Paris : Université Paris-Saclay, 2017, 245p. Format PDF. Disponible sur : < <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01715103/document> > (Consulté le 06/05/2020).

(C)

**CAMPO, Jose Del ; AMIOT, Marie-Joséphine et al.** Antimicrobien effect of rosemary extracts[en ligne]. In: *Journal of food protection*. 2000, vol. 63, n° 10, p. 1359-1368.

Disponible sur : < <https://meridian.allenpress.com/jfp/article/63/10/1359/168611/Antimicrobial-Effect-of-Rosemary-Extractjns>> (Consulté le 22/06/2020).

**CARDENAS, Jesus.** *Huile essentielle de lentisque pistachier.* [en ligne]. (2016 modifié le 27/01/2017) disponible sur : <<https://www.doctissimo.fr>> (Consulte le 13/06/2020).

**CARLE, Sylvie.** La résistance aux antibiotiques: un enjeu de santé publique important! [en ligne]. In : *Pharmactuel*, 2009, vol.42 .Disponible sur : < [https://pdfs.semanticscholar.org/5568/da80d272b95356147bd6b75aa1aa6dd9cb4c.pdf?\\_ga=2.41765729.2126544015.1596133656-2107121329.1594897110](https://pdfs.semanticscholar.org/5568/da80d272b95356147bd6b75aa1aa6dd9cb4c.pdf?_ga=2.41765729.2126544015.1596133656-2107121329.1594897110)> (Consulté le 18/06/2020).

**CHABENAT, Herve.** *Potentialité in vitro de 10 huiles essentielles, seules ou en association, dans le traitement des infections bactériennes cutanées.* [en ligne] Thèse d'état de doctorat en pharmacie. France : Université de Limogne, 2017, 137 p. Format PDF. Disponible sur : < <https://www.aurore.unilim.fr>> (Consulte 18/06/2020).

**CHOUHAN, Sonam ; SHARMA, Kanika ; GULERIA, Sanjay.** Antimicrobial activity of some essential oils—present status and future perspectives[en ligne ]. In : *Medicines*, 2017, vol. 4, no 3, p. 58.Format PDF. Disponible sur < [https://www.researchgate.net/publication/334319171\\_medicines\\_Antimicrobial\\_Activity\\_of\\_Some\\_Essential\\_Oils-Present\\_Status\\_and\\_Future\\_Perspectives](https://www.researchgate.net/publication/334319171_medicines_Antimicrobial_Activity_of_Some_Essential_Oils-Present_Status_and_Future_Perspectives) >

**COUDERC, Clotilde.** *Impact des antibiotiques sur l'histoire naturelle de la colonisation nasale par Staphylococcus aureus.* [en ligne] Thèse de doctorat en Épidémiologie. Université de pierre et Marie curie, 2015, 140 p. Format PDF. Disponible sur : < <https://documentation.ehesp.fr/memoires/theses/couderc.pdf> > (Consulté le 12/07/2020).

**COUSTES, Tristan.** *Loi d'avenir agricole, réglementation du médicament vétérinaire et lutte contre l'antibiorésistance.* [en ligne] Thèse de doctorat. Ecole Nationale Vétérinaire D'alfort : Faculté de médecine de Créteil, 2016, 106 p. Format PDF. Disponible sur : < <http://theses.vet-alfort.fr/telecharger.php?id=2096> > (Consulté le 10/06/2020).

(D)

**D'ARRIGO, Manuela; GINESTRA, Giovanna; MANDALARI, Giuseppina et al.** Synergism and postantibiotic effect of Tobramycin and Melaleuca alternifolia (tea tree) oil against Staphylococcus aureus and Escherichia coli [en ligne]. In: *Phytomedicine*. 2010, vol. 17, no 5, p. 317-322. Format PDF. Disponible sur : <

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0944711309001937> > (Consulté le 28/06/2020).

**DEBREIL, E. F. J. B.** *Les analyses bactériologiques du lait des infections mammaires bovines applicables au cabinet vétérinaire en pratique courante et leurs intérêts dans le traitement des mammites.* [en ligne] Thèse de doctorat. École Nationale Vétérinaire D'Alfort : Faculté de médecine de Créteil, 2008, 109 p. Format PDF. Disponible sur : < <http://theses.vet-alfort.fr/telecharger.php?id=1096> > (Consulté le 13/05/2020).

**DEDET, Jean-Pierre.** *La microbiologie, de ses origines aux maladies émergentes.* Dunod [en ligne]. Paris : 2007, 289 p. Format PDF. Disponible sur : < <https://www.pdfdrive.com/la-microbiologie-de-ses-origines-aux-maladies-emergentes-e159784675.html> > (Consulté le 07/07/2020). ISBN 978-2-10-050806-8.

**DENES, É ; HIDRI, Nadia.** Synergie et antagonisme en antibiothérapie [en ligne]. In : *Antibiotiques.* 2009, vol 11, n° 2, p. 106-115. Format PDF. Disponible sur : < <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1294550109000284#:~:text=La%20synergie%20et%20l'antagonisme,ou%20les%20d%C3%A9finitions%20%C3%A0%20retenir.> > (Consulté le 12/04/2020).

**DIALLO, Alpha Amadou.** *Escherichia coli pathogènes et résistantes aux antibiotiques dans les effluents d'origine humaine et animale: prévalence et caractérisation avant et après traitement épuratoire.* [en ligne] Thèse de doctorat en Microbiologie. Université de Toulouse III. 2013. 204 p. Format PDF. Disponible sur : < <http://thesesups.ups-tlse.fr/2112/1/2013TOU30162.pdf> > (Consulté le 23/05/2020).

**DIASSANA, Abraham.** *Identification des souches d'Escherichia coli dans les selles en rapport avec la malnutrition à dioro.* [en ligne] Thèse de doctorat. Université des Sciences Techniques et des technologies de Bamako : Faculté de pharmacie, 2018, 94 p. Format PDF. Disponible sur : < <http://www.kenya.net/fmpos/theses/2018/pharma/pdf/18P75.pdf> > (Consulté le 05/06/2020).

**DIEN, Alicia Tran.** *Génomique épidémiologique de Salmonella.* [en ligne] Thèse de doctorat en Sciences de la vie et de la santé. Institut des sciences et industries du vivant et de l'environnement : Institut Pasteur, 2018, 211 p. Format PDF. Disponible sur : < <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02006644/document> > (Consulté le 12/04/2020).

**DJEDAIA, Salah.** *Etude Physico-chimique et Caractérisation du fruit de la plante Lentisque ( Pistacia lentiscus).* [en ligne]Thèse de Doctorat en chimie Analytique et Physique. Annaba : Université Badji Mokhtar, 2017, 174 p. Format PDF. Thèse de doctorat.. Disponible sur : <<https://biblio.univ-annaba.dz/wp-content/uploads/2019/06/These-Djedaia-Salah.pdf> >( consulte le 03/10/2020).

**DODDS, David R.** Antibiotic resistance: A current epilogue [en ligne]. In : *Biochemical pharmacology*, 2017, vol.134, p.139-146. Format PDF. Disponible sur : <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27956111/>> (Consulté le 01/07/2020).

**DOUARD, Grégory.** *Mécanismes moléculaires impliqués dans le transfert horizontal de l'îlot génomique de multi-résistance aux antibiotiques Salmonella Genomic Island 1.* [en ligne] Thèse de doctorat en Sciences de la Vie et de la Santé. Université de François – Rabelais de Tours, 2011, 241 p. Format PDF. Disponible sur : <[http://www.applis.univ-tours.fr/theses/2011/gregory.douard\\_3568.pdf](http://www.applis.univ-tours.fr/theses/2011/gregory.douard_3568.pdf)> (Consulté le 14/06/2020).

**DUFOUR, Nicolas.** *Phagothérapie et pneumonies acquises sous ventilation mécanique à Escherichia coli: une approche thérapeutique possible? Aspects fondamentaux et éléments de faisabilité.* [en ligne] Thèse de doctorat en Microbiologie. Université de Paris 7, 2015, 265 p. Format PDF. Disponible sur : <<https://www.hal.inserm.fr/tel-01330223/> > (Consulté le 21/05/2020).

**DURAND, Guillaume.** *Incompatibilités de culture bactérienne.*[en ligne] Thèse de doctorat en Pathologies humaines-maladies infectieuses. Aix-Marseille: Faculté de médecine, 2018, 311 p. Format PDF. Disponible sur : <<https://www.theses.fr/fr/?q=Incompatibilit%C3%A9s+de+culture+bact%C3%A9rienne>. > (Consulté le 13/07/2020).

**DUSART, Jean.** Les bactéries en médecine. In : *Bactériologie pour la médecine, la biologie et les biotechnologies. 6eme édition, Paris, 2005, p311-312. ISBN: 2100488732.*

(E)

**EL ABDANI, Saïd.** *Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques et conseils en antibiothérapie.* [en ligne] Thèse de doctorat .Université Mohammed v-Rabat: Faculté De Médecine et de Pharmacie –Rabat, 2016, 192 P. Format PDF. Disponible sur : <<http://ao.um5.ac.ma/jspui/bitstream/123456789/14953/1/P-27-2016.pdf> > (Consulté le 12/06/2020).

**EL AMRI, J ; ELBADAoui, Kh ; ZAIR, T et al.** Étude de l'activité antibactérienne des huiles essentielles de *Teucrium capitatum* L et l'extrait de *Silene vulgaris* sur différentes souches testées [en ligne]. In : *Journal of Applied Biosciences*, 2014, vol. 82, p 7481-7492. Format PDF Disponible sur : < [https://www.researchgate.net/publication/285848135\\_Etude\\_de\\_l'activite\\_antibacterienne\\_de\\_s\\_huiles\\_essentielles\\_de\\_Teucrium\\_capitatum\\_L\\_et\\_l'extrait\\_de\\_Silene\\_vulgaris\\_sur\\_differe\\_ntes\\_souches\\_testees](https://www.researchgate.net/publication/285848135_Etude_de_l'activite_antibacterienne_de_s_huiles_essentielles_de_Teucrium_capitatum_L_et_l'extrait_de_Silene_vulgaris_sur_differe_ntes_souches_testees)> (Consulté le 24/06/2020).

**ELLIOTT, Tom; CASEY, Anna et al.** *Lecture Notes: Medical Microbiology and Infection*. [en ligne]. In: Blackwell Publishing Ltd. 5th Edition: John Wiley & Sons, 2011, 330 p. Format PDF. Disponible sur : < <https://www.pdfdrive.com/lecture-notes-medical-microbiology-and-infection-e165150574.html> > (Consulté le 09/07/2020). ISBN-13: 978-1-4443-3465-4.

**EYMARD, Sylvie.** *Mise en évidence et suivi de l'oxydation des lipides au cours de la conservation et de la transformation du chinchard (Trachurus trachurus):choix des procédés.* [en ligne] Thèse de doctorat en Génie des procédés. Université de Nantes, 2003, 217 p. Format PDF. Disponible sur : < <https://archimer.ifremer.fr/doc/2003/these-2.pdf> > (Consulté le 03/05/2020).

### (F)

**FAN, Chunlan; LI, Yanpeng; LIU, Pengxia et al.** Characteristics of airborne opportunistic pathogenic bacteria during autumn and winter in Xi'an, China [en ligne]. In : *Science of The Total Environment*. 2019, vol. 672, p. 834-845. Format PDF. Disponible sur : < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969719314111>> (Consulté le 28/06/2020).

**FAUGIER, Aurélie.** *Diversité bactérienne des sols: accès aux populations à effectifs minoritaires" the rare biosphere".* [en ligne] Thèse de doctorat. Lyon : École Centrale de Lyon, 2010,175 p. Format PDF. Disponible sur : < <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00502105v1/document>> (Consulté le 13/07/2020).

**FETSCH, Alexandra.** *Staphylococcus aureus.* [en ligne]. Academic Press, United states: 2018, 318 p. Format PDF. Disponible sur: < <https://www.pdfdrive.com/staphylococcus-aureus-e189575800.html>>. (Consulté le 07/07/2020). ISBN: 978-0-12-809671-0.

**FOSTER, Timothy J.** Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Current status and future prospects [en ligne]. In: *FEMS microbiology reviews*, 2017, vol. 41, n° 3, p. 430-449. Disponible sur : < <https://academic.oup.com/femsre/article/41/3/430/3608758>> (Consulté le 22/05/2020).

**FOUDIL-CHERFI, Yazid.** *Etude chimiotaxonomique des huiles essentielles de neuf espèces d'eucalyptus poussant en Algérie. Distribution énantiomérique de cinq monoterpènes par chromatographie multidimensionnelle.* [en ligne] Thèse de doctorat d'état en chimie. Alger : Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene, 2005, 117 p, Format PDF. Disponible sur : < <https://www.repository.usthb.dz> > (Consulté le 24/02/2020).

### (G)

**GADOU, Victoire.** *Epidémiologie moléculaire des entérobactéries productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre élargi résistantes aux aminosides et aux fluoroquinolones dans le district d'Abidjan, côté d'ivoire.* [en ligne] Thèse de doctorat en Biologie Fonctionnelle et Moléculaire. Abidjan : Université de Félix Houphouët-Boigny, 2019, 218 p, Format PDF. Disponible sur : <<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02417084> > (Consulté le 05/07/2020).

**GOARANT, Cyrille.** *Bactéries pathogènes, hôtes, et environnement: une approche multifactorielle pour l'étude de la leptospirose en Nouvelle-Calédonie.*[en ligne]Thèse de doctorat .Université Montpellier 2 ,2010. 84p. Format PDF. Disponible sur : < <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00495066/document> > (Consulté le 27/06/2020).

**GOETZ, Paul ; GHEDIRA, Kamel.** *Phytothérapie anti-infectieuse.*[en ligne.] Springer, paris : 2012, 383p. Format PDF. Disponible sur :< [updates@academia-mail.com](mailto:updates@academia-mail.com) > (Consulte le 07/010/2020) ISBN : 978-2-8178-0057-8

**GWIDA, Mayada; AWAD, Amal ;EL-ASHKER, Maged et al.** Microarray-based detection of resistance and virulence factors in commensal *Escherichia coli* from livestock and farmers in Egypt. [en ligne]. In: *Veterinary Microbiology*, 2020, vol. 240, p.108539. Disponible sur :<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378113519307515>>(Consulté 10/07/2020).

### (H)

**HEMAISWARYA, Shanmugam; KRUTHIVENTI, Anil Kumar ET DOBLE, Mukesh.** Synergism between natural products and antibiotics against infectious diseases [en ligne]. In : *Phytomedicine*, 2008, vol.15, n° 8, p. 639-652. Disponible sur : < <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0944711308001104>> (Consulté le 02/07/2020).

**HENRY, Isabelle.** *Epidémiologie analytique de Salmonella subsp. Enterica et de Campylobacter sp. Dans les élevages de poulets de chair à la Réunion. Investigation des sources infectieuses de Salmonella subsp. Enterica de la production à la transformation.* [en ligne] Thèse de doctorat en Microbiologie, Epidémiologie, Santé Publique Vétérinaire .Université de la Réunion, 2011,256 p. Format PDF. Disponible sur : <[http://agritrop.cirad.fr/562952/1/document\\_562952.pdf](http://agritrop.cirad.fr/562952/1/document_562952.pdf)> (Consulté le 11/05/2020).

**HNICH, Hajar.** *La Résistance bactérienne : mécanisme et méthodes de détection au laboratoire.* [en ligne] Thèse de doctorat .Maroc: faculté de médecine et de pharmacie, 2017, 149 p. Format PDF. Disponible sur : < [http://intranet.fmpusmba.ac.ma/cdim/mediatheque/e\\_theses/272-17.pdf](http://intranet.fmpusmba.ac.ma/cdim/mediatheque/e_theses/272-17.pdf)> (Consulté le 26/06/2020).

### (J)

**JEHL, F ; CHABAUD, A ; GRILLON, A.** L'antibiogramme: diamètres ou CMI? [en ligne]. In : *Journal des Anti-infectieux*, 2015, vol.17, n° 4, 125-139 p. Format PDF. Disponible sur : < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210654515000642>> (Consulté le 10/07/2020).

**JOHNSON, Douglas I.** *Bacterial pathogens and their virulence factors.* Springer [en ligne].USA : 2018, 451 p. Format PDF. Disponible sur : <<https://www.pdfdrive.com/bacterial-pathogens-and-their-virulencefactorse158243982.html>> (Consulté le 07/07/2020). ISBN : 978-3-319-67650-0.

### (k)

**KAPER, J. B; Nataro, J. P; Mobley, H. L.** Pathogenic Escherichia coli [en ligne]. In : *Nature reviews microbiology*, 2004.vol.2, n°2, 123 p. Format PDF. Disponible sur : < <https://www.nature.com/articles/nrmicro818>> (Consulté le 26/06/2020).

**KOZIOL, Nathalie.** *Huiles essentielles d'Eucalyptus globulus, d'Eucalyptus radiata et de Corymbia citriodora: qualité, efficacité et toxicité.* [en ligne] Thèse de doctorat en Pharmacie. Lorraine : Université de Lorraine, 2015, 129 p. Format PDF. Disponible sur < <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733789/document>> (Consulte le 5/10/2020).

**KERN-BENAIBOUT, Estelle.** *Escherichia coli potentiellement pathogènes pour l'homme: synthèse bibliographique sur le portage par les animaux domestiques et la transmission à l'homme par la contamination de l'environnement.* [en ligne] Thèse de doctorat .Université Paul-Sabatier de Toulouse, 2006, 153 p. Format PDF. Disponible sur : < <https://oatao.univ-toulouse.fr/1396/>> (Consulté le 26/03/2020).

**KHAIRY, Rasha M; MOHAMED, Ebtisam S; ABDEL GHANY, Hend M et al.** Phylogenic classification and virulence genes profiles of uropathogenic E. coli and diarrhegenic E. coli strains isolated from community acquired infections [en ligne]. In : *PLoS One*, 2019, vol. 14, n° 9. Format PDF. Disponible sur : < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31513642/>> (Consulté le 05/07/2020).

**KHUSAINOV, Iskander.** *Structural studies of the Staphylococcus aureus ribosome.* [en ligne].Biophysique et biologie structurale .Université de Strasbourg, 2015, p.150. Format PDF. Disponible sur : < <https://oatao.univ-toulouse.fr/1396/>> (Consulté le 26/03/2020).

**KLANČNIK, Anja ; PISKERNIK, Saša ; JERŠEK, Barbara et al.** Evaluation of diffusion and dilution methods to determine the antibacterial activity of plant extracts. [en ligne]. In : *Journal of microbiological methods*, 2010, vol.81, n° 2, p.121-126. Disponible sur: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20171250/>> (Consulté le 20/06/2020).

**KORSAK, N ; CLINQUART, A et DAUBE, G.** *Salmonella sp.* Dans les denrées alimentaires d'origine animale: un réel problème de santé publique.[en ligne]. In : *Ann. Méd. Vét*, 2004, vol. 148, p. 174-193. Disponible sur : < [http://www.facmv.ulg.ac.be/amv/articles/2004\\_148\\_4\\_03.pdf](http://www.facmv.ulg.ac.be/amv/articles/2004_148_4_03.pdf)> (Consulté le 26/03/2020).

(L)

**LABIOD, Ryma.** *Valorisation des huiles essentielles et des extraits de Satureja calamintha nepeta : activité antibactérienne, activité antioxydante et activité fongicide.* [en ligne]Thèse de doctorat en Biochimie appliquée. Université Badji Mohktar–Annaba: Faculté des Science, 2016, p.162. Format PDF. Disponible sur : < <http://www.univsoukahrass.dz/fr /publication /article/730>> (Consulté le 13/05/2020).

**LABROUSSE EL ALAOUI, Sonia.** *Évaluation des pratiques de prescriptions des antibiotiques dans les infections les plus courantes en médecine générale en région limousin.* [en ligne] Thèse de doctorat. Université de Limoges : Faculté de Médecine, 2011, p.170. Format PDF. Disponible sur :<

<http://aurore.unilim.fr/ori-oai-search/notice/view/unilim-ori-38247> > (Consulté le 23/05/2020).

**LAKHDAR, Leila.** *Evaluation de l'activité antibactérienne d'huiles essentielles marocaines sur *aggregatibacter actinomycetemcomitans*: Etude in vitro.* [en ligne] Thèse de doctorat en : Sciences Odontologiques .Faculté de médecine dentaire de Rabat : Centre d'études doctorales des sciences de la vie et de la santé, 2015, p183.01. Format PDF. Disponible sur : < <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/14825> > (Consulté le 21/06/2020).

**LANGEVELD, Wendy T; VELDHUIZEN, Edwin JA ET BURT, Sara A.** Synergy between essential oil components and antibiotics: a review [en ligne]. In: *Critical reviews in microbiology*, 2014, vol. 40, n° 1, p. 76-94. Format PDF. Disponible sur : < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23445470/>> (Consulté le 10/06/2020).

**LIU, Junyan; CHEN, Dingqiang; PETERS, Brian M et al.** Staphylococcal chromosomal cassettes mec (SCCmec): a mobile genetic element in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. [en ligne]. In : *Microbial pathogenesis*, 2016, vol. 101, p. 56-67. Format PDF. Disponible sur : < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27836760/#:~:text=The%20mobile%20genetic%20element%20staphylococcal,to%20the%20%CE%B2%2Dlactam%20antibiotics.>> (Consulté le 21/05/2020).

**LOBSTEIN, Annelise ; COUIC-MARINIER, Françoise ; KOZIOL, Nathalie.** Huile essentielle d'Eucalyptus globulus[en ligne]. In : *Actualités Pharmaceutiques*, 2018, vol. 57, no 573, p. 59-61.Format PDF. Disponible sur : < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370017305268> > (Consulté le 05/10/2020).

### (M)

**MAHBOUBI, M; BIDGOLI, F ; Ghazian.** Antistaphylococcal activity of *Zataria multiflora* essential oil and its synergy with vancomycin [en ligne].In: *Phytomedicine*, 2010, vol. 17, no 7, p. 548-550.Format PDF. Disponible sur : < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20171067/> > (Consulté le 27/06/2020).

**MANNING, Shannon D.** *Escherichia coli infections*. [en ligne]. Chelsea House Publishers .United States of America: Tara Koellhoffer, 2005, p 137. Format PDF. Disponible sur : < <https://www.pdfdrive.com/escherichia-coli-infections-deadly-diseases-and-epidemics-e186142167.html> > (Consulté le 07/07/2020).ISBN: 0-7910-8343-8.

**MARENNA, Alessandra.** *Staphylococcus aureus protein S1, an RNA chaperone involved in translation initiation and sRNA regulation*. [en ligne]Thèse de doctorat en Aspects Moléculaires et Cellulaires de la Biologie .Strasbourg. Université de Strasbourg : Ecole Doctorale 414 Science de la vie et de la santé Architecture et Réactivité de l'ARN-IBMC Strasbourg, 2017, p.209.Format PDF. Disponible sur : < <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02003492> > (Consulté le 21/05/2020).

**MARQUE, Gilles.** *Isolement et caractérisation chez l'Eucalyptus de gènes codants les facteurs de transcription CBF impliqués dans la réponse au froid*. [en ligne] Thèse de doctorat en Biosciences végétales. Toulouse : université Toulouse III- Paul Sabatier, 2008, p93, Format PDF. Disponible sur :< <https://www.theresups.ups-tlse.fr> > (Consulte le 16/03/2020).

**MARTINS, Marta; MCCUSKER, Matthew; AMARAL, Leonard et al.** Mechanisms of antibiotic resistance in Salmonella: Efflux pumps, genetics, quorum sensing and biofilm formation [en ligne]. In : *Letters in Drug Design & Discovery*, 2011, vol. 8, n° 2, p. 114-123. Format PDF. Disponible sur : < <https://www.eurekaselect.com/87325/article/mechanisms-antibiotic-resistance-salmonella-efflux-pumps-genetics-quorum-sensing-a>> (Consulté le 17/06/2020).

**MASTROENI, Pietro; MASKELL, Duncan.** *Salmonella Infections: Clinical, Immunological and Molecular Aspects*. [en ligne]. Cambridge University Press, 2006, p.402. Format PDF. Disponible sur : < <https://www.pdfdrive.com/salmonella-infections-clinical-immunological-and-molecular-aspects-advances-in-molecular-and-cellular-microbiology-e185645118.html>> (Consulté le 07/07/2020). ISBN 10-0-521-83504-6.

**MEKONNEN, AwolY; ITAYEW, Berhanu; TESEMA, Alemnesh et al.** In vitro antimicrobial activity of essential oil of Thymus schimperi, Matricaria chamomilla, Eucalyptus globulus, and Rosmarinus officinalis[en ligne]. In: *International journal of microbiology*, 2016, vol. 2016. Format PDF. Disponible sur : < <https://www.hindawi.com/journals/ijmicro/2016/9545693/> (Consulté le 04/10/2020).

**MEYER, A ; DEIANA, J ; BERNARD, A** .*Cours de microbiologie générale avec problèmes et exercices corrigés*. [en ligne]. Doin. France, 2004, p. 449. Format PDF. Disponible sur : < [https://drive.google.com/file/d/1U\\_DQQ0k2xv9Gud5fh3uyIN8DuqChG7Y6/view](https://drive.google.com/file/d/1U_DQQ0k2xv9Gud5fh3uyIN8DuqChG7Y6/view) > (Consulté le 08/07/2020). ISBN 1629-7954.

**MIHLDORFER, I; Blum, G; Donohue-Rolfe, A; et al**. Characterization of Escherichia coli strains isolated from environmental water habitats and from stool samples of healthy volunteers. [en ligne]. In : *Research in microbiology*.1996, vol.147, n°8, p.625-635. Format PDF. Disponible sur : < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0923250896840198>> (Consulté le 05/07/2020).

**MISZCZYCHA, Stéphane Dimitri**. *Croissance et survie des Escherichia Coli producteurs de Shiga Toxines (STEC) en fonction des technologies fromagères mettant en œuvre du lait cru*. [En ligne] Thèse de doctorat en Physiologie et génétique Moléculaire. Université de Blaise Pascal de Clermont-Ferrand, 2013, p.326. Format PDF. Disponible sur : < <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00874866/file/Miszczycha-2013CLF22349.pdf>> (Consulté le 21/05/2020).

**MNAYER, Dima**. *Eco-Extraction des huiles essentielles et des arômes alimentaires en vue d'une application comme agents antioxydants et antimicrobiens*. [en ligne] Thèse de doctorat en Chimie. Université d'Avignon et des Pays de Vaucluse, 2014, p.157. Format PDF. Disponible sur : < <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01271999/document> > (Consulté le 13/05/2020).

**MONTIL, H ; AVRIL, L ; DABERNAT, H et al**. Bactériologie clinique. MARKETING [en ligne]. 2<sup>nd</sup> édition .Paris: 1992, 522p. Format PDF. Disponible sur : < <https://www.pdfdrive.com/bacteriologie-clinique-2e-ed-e159810589.html> > (Consulté le 07/07/2020).ISBN 2-7298-9218-4.

**MORGENE, Mohamed Fedy**. *Modélisation in vitro de la colonisation à Staphylococcus aureus; interactions avec l'infection à rhinovirus*. [en ligne] Thèse de doctorat en Biologie moléculaire et cellulaire .Lyon : Faculté de Médecine Jacques Lisfranc, Université de Saint-Etienne, 2018, p.261. Format PDF. Disponible sur : < <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02178370> > (Consulté le 26/03/2020).

## Références bibliographiques

---

**MOROH, Jean-Luc Aboya** .*Résistance bactérienne et phytomolécules antimicrobiennes issues de Morinda morindoides*. [en ligne] Thèse de doctorat en Microbiologie- biochimie. Université de Bretagne Occidentale, 2014, p.214. Format PDF. Disponible sur : < <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00935393/document> > (Consulté le 14/07/2020).

**MULLER, Allison**. *Bon usage des antibiotiques: résultats d'actions dans différents types d'établissements de santé*. [en ligne] Thèse de doctorat en Sciences de la vie et de la santé .Université de Bourgogne franche comte, 2017, p194. Format PDF. Disponible sur : < <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01842246/document> > (Consulté le 26/03/2020).

**MUYLAERT, Adeline ; MAINIL, Jacques**. Résistance bactériennes aux antibiotiques, les mécanismes et leur" contagiosité" [en ligne]. In : *Annales de Médecine vétérinaire*. Université de Liège, 2013. p. 109-123. Format PDF. Disponible sur : < [http://www.facmv.ulg.ac.be/amv/articles/2012\\_156\\_2\\_04.pdf](http://www.facmv.ulg.ac.be/amv/articles/2012_156_2_04.pdf)> (Consulté le 15/07/2020).

(N)

**NICOLAS, Blot ; GOUILIER, Jean-Bernard**. *Atlas illustre des plantes médicinales et cultivées*. Asie, 2012, p20. (INSBN : 978-2-8129-0590-2).

(O)

**OBERLE, Kenny**. *Devenir des antibiotiques et des populations d'Escherichia coli et d'Enterococcus spp. Dans les hydrosytèmes de surface*. [en ligne] Thèse de doctorat en Biologie. Université de Rouen, 2012, p.276. Format PDF. Disponible sur : < <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00828033/document> > (Consulté le 26/03/2020).

**OUIS, Naouel**. *Etude chimique et biologique des huiles essentielles de Coriandre, de Fenouil et de Persil*. [en ligne]Thèse de doctorat en chimie organique. Oran: Université d'Oran, 2015, 239p. Format PDF. Disponible sur : <<https://theses.univ-oran1.dz/document/11201551t.pdf> > (consulté le 05/10/2020)

(P)

**PANTAL, Alix**. *Multirésistance des entérobactéries aux antibiotiques et modulation de l'influx et de l'efflux membranaires chez Escherichia coli ST131*. [en ligne] Thèse de doctorat en Microbiologie. Université de Montpellier, 2015, p 244. Format PDF. Disponible sur : < [https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01346531/file/2015\\_PANTEL\\_archivage.pdf](https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01346531/file/2015_PANTEL_archivage.pdf) > (Consulté le 21/05/2020).

**PEREZ, Pascale.** *Typage de Staphylococcus aureus par MLVA: étude de faisabilité de la détection par HRM.* [en ligne] Thèse de doctorat en Biologie médicale. Université de Lorraine, 2013, p.132. Format PDF. Disponible sur : < <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733242> > (Consulté le 06/04/2020).

(R)

**RAGHU, Florence.** *Épidémiologie de la résistance chez les entérobactéries isolées sur les ECBU réalisés dans un service d'urgence.* [en ligne] Thèse de doctorat .Université Paris Diderot - PARIS 7 : Faculté de Médecine, 2016,81p. Format PDF. Disponible sur : < [http://www.bichat-larib.com/publications.documents/5064\\_RAGHU\\_These.pdf](http://www.bichat-larib.com/publications.documents/5064_RAGHU_These.pdf) > (Consulté le 30/06/2020).

**RAYNAUD, Jean.** *Prescription et conseil en aromathérapie.* [en ligne]. France : Tec & Doc Lavoisier. 2006, p.247. Format PDF. Disponible sur : < <https://www.unitheque.com/prescription-conseil-aromatherapie/tec-doc-inter-lavoisier/Livre/6227?fbclid=IwAR2lhqM-pdkXgew1LPloyN> > (Consulté le 26/05/2020). ISBN:9782743008734.

**RIFFAUD, Camille.** *Etude fonctionnelle et régulations croisées de systèmes toxine-antitoxine de type I exprimés par Staphylococcus aureus.* [en ligne] Thèse de doctorat en Biochimie, Biologie Moléculaire et Cellulaire. Université Rennes 1, 2019, p.271. Format PDF. Disponible sur : < <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02419414> > (Consulté le 12/04/2020).

**ROSATO, A ; PIARULLI, M ; CORBO, F et al.** In vitro synergistic action of certain combinations of gentamicin and essential oils [en ligne]. In: *Current medicinal chemistry*, 2010, vol. 17, no 28, p. 3289-3295. Format PDF. Disponible sur : < <https://pdfs.semanticscholar.org/a900/ca36ca8bd6606c4703e1df7c6c9ac4df99cb.pdf> > (Consulte le 5/10/2020)

**ROSSELIN, Manon.** *Identification et rôle des mécanismes d'invasion cellulaire indépendants du T3SS-1 chez Salmonella Enteritidis.* [en ligne] Thèse de doctorat en Sciences de la Vie et de la Santé, École doctorale santé, Sciences et Technologies. Université FRANÇOIS - RABELAIS DE TOURS, 2011, p.233.Format PDF. Disponible sur : < [http://www.applis.univ-tours.fr/theses/2011/manon.rosselin\\_3588.pdf](http://www.applis.univ-tours.fr/theses/2011/manon.rosselin_3588.pdf) > (Consulté le 12/04/2020).

(S)

**SAGA, Tomoo; YAMAGUCHI, Keizo.** History of antimicrobial agents and resistant bacteria. [en ligne]. In : *JMAJ*, 2009, vol. 52, n° 2, p. 103-108. Disponible sur : < [http://www.med.or.jp/english/pdf/2009\\_02/103\\_108.pdf](http://www.med.or.jp/english/pdf/2009_02/103_108.pdf)> (Consulté le 08/07/2020).

**SCHAECHTER, Moselio ; MEDOFF, Gerald et EISENSTEIN, Barry I.** *Microbiologie et pathologie infectieuse*. [en ligne]. De Boeck Supérieur, 1999, p.993, Disponible sur : < [https://drive.google.com/file/d/1buRKRK\\_ptMm0BwNgWWZ\\_VjPVsgCyMc4o/view](https://drive.google.com/file/d/1buRKRK_ptMm0BwNgWWZ_VjPVsgCyMc4o/view) > (Consulté le 07/07/2020). ISBN: 2-8041-1592-5.

**SENOUCI, Hanane.** *Activité antiparasite et antifongique des huiles essentielles et hydrolat de deux plantes médicinales Pistacia lentiscus et Marrubium vulgare contre les bioagresseurs d'olivier*. [en ligne] Mémoire de magistère : Biodiversité et Gestion Intégrée des écosystèmes. Tlemcen : Université de Tlemcen, 2016, 94p. Format PDF. Disponible sur : <<https://www.bibfac.univ.tlemcen.dz>> (Consulte le 16/06/2020).

**SHARMA, Kanika; GULERIA, Sanjay; RAZDAN, Vijay K et al.** Synergistic antioxidant and antimicrobial activities of essential oils of some selected medicinal plants in combination and with synthetic compounds [en ligne]. In : *Industrial Crops and Products*, 2020, vol. 154, p. 112569. Format PDF. Disponible sur : <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0926669020304854>> (Consulté le 05/10/2020)

**SHULMAN, S. T; Friedmann, H. C; Sims, R. H.** Theodor Escherich: the first pediatric infectious diseases physician? [en ligne]. In : *Clinical infectious diseases*. 2007, vol .45, n°8, p.1025-1029. Format PDF. Disponible sur : < <https://academic.oup.com/cid/article/45/8/1025/344528>> (Consulté le 06/07/2020).

**SI, Hongbin ; HU, Jinqiang ; LIU, Zhichang et al.** Antibacterial effect of oregano essential oil alone and in combination with antibiotics against extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* [en ligne]. In: *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 2008, vol. 53, no 2, p. 190-194. Disponible sur : < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18435748/>> (Consulté le 05/10/2020).

**SINGH, Harminder Pal ; KAUR, Shalinder; NEGI, Kirti et al.** Assessment of in vitro antioxidant activity of essential oil of *Eucalyptus citriodora* (lemon-scented Eucalypt; Myrtaceae) and its major constituents [en ligne]. In : *LWT-Food science and Technology*,

## Références bibliographiques

---

2012, vol. 48, no 2, p 237-241. Disponible sur : [https://www.researchgate.net/publication/267506246\\_Assessment\\_of\\_in\\_vitro\\_antioxidant\\_activity\\_of\\_essential\\_oil\\_of\\_Eucalyptus\\_citriodora\\_lemonscented\\_Eucalypt\\_Myrtaceae\\_and\\_its\\_major\\_constituents](https://www.researchgate.net/publication/267506246_Assessment_of_in_vitro_antioxidant_activity_of_essential_oil_of_Eucalyptus_citriodora_lemonscented_Eucalypt_Myrtaceae_and_its_major_constituents) >( Consulte le 05/10/2020)

**SOMIPE.** *Guides pratique des bactéries pathogènes.* [en ligne]. Maroc, édition 2017, 95 p, Format. PDF. Disponible sur : <<https://somipev.ma>> (Consulte le 16/06/2020).

### (T)

**TOE, Evelyne.** *Évaluation des facteurs de risques de bio contamination par Salmonella et Escherichia coli virulents de la chaîne alimentaire des légumes à Abidjan (Côte d'Ivoire).* [en ligne] Thèse de doctorat en Microbiologie et Biotechnologie des Aliments. Université Nangui Abrogoua, 2018, p.299. Format PDF. Disponible sur : < <https://hal.archives-ouvertes.fr/tel-02099115/document> > (Consulté le 03/06/2020).

**TOURE, Daouda.** *Études chimique et biologique des huiles essentielles de quatre plantes aromatiques médicinales de côte d'ivoire.* [en ligne] Thèse de doctorat en Biologie Humaine Tropicale. Abidjan : Université Félix Houphouët, 2015, p153. Format PDF. Disponible sur : < <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01222964/document> > (Consulté le 01/07/2020).

**TRAORE, N ; SIDIBE, L ; BOUARE, S et al.** Activités antimicrobiennes des huiles essentielles de Eucalyptus citriodora Hook et Eucalyptus houseana W. Fitzg. ex Maiden. [en ligne]. In : *International Journal of Biological and Chemical Sciences.* 2013, vol. 7, no 2, p. 800-804. Disponible sur < <https://www.ajol.info/index.php/ijbcs/article/download/92450/81897/0> > (consulte le 5/10/2020).

### (U)

**UM, Maryse Michèle.** *Escherichia coli entérohémorragiques et/ou résistantes aux antibiotiques: contamination des effluents d'origine bovine.* [en ligne] Thèse de doctorat en Microbiologie. Université de Toulouse 3 Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier), 2016, 218p. Format PDF. Disponible sur : < <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01581202/document> > (Consulté le 13/05/2020).

### (V)

## Références bibliographiques

---

**VALCOURT, Chantal.** *Contribution a l'étude du traitement de bactérie multirésistantes : association de composants aromatique d'huile essentiel nano-encapsulés avec des antibiotique.* [en ligne] Thèse de doctorat en pharmacologie expérimentales et clinique. France : Université d'Angers, 2016, 217p. Format PDF. Disponible sur <<https://www.tel.archives-ouvertes.fr>> (Consulte le 18/06/2020).

**VIEIRA, Nadia ; BATES, Sarah J ; SOLBERG, Owen D et al.** High prevalence of enteroinvasive Escherichia coli isolated in a remote region of northern coastal Ecuador. [en ligne]. In : *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 2007, vol.76, n°3, p.528-533. Format PDF. Disponible sur <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2396511/>> (Consulté le 05/07/2020).

**VON BAUM, Heike et MARRE, Reinhard.** Antimicrobial resistance of Escherichia coli and therapeutic implications. [en ligne]. In : *International Journal of Medical Microbiology*, 2005, vol. 295, n° 6-7, p. 503-511. Format PDF. Disponible sur : <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16238024/>> (Consulté le 28/06/2020).

(W)

**WANG, Wenle; XU, Jinfan; FANG, Huiyong et al.** Advances and challenges in medicinal plant breeding. [en ligne]. In : *Plant Science*, 2020, p.110573. Format PDF. Disponible sur : <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168945220301795>> (Consulté le 28/06/2020).

**WRAY, Cliffordb; WRAY, A.** *Salmonella in domestic animals.* [en ligne]. CABI Publishing, 2000, p.460. Format PDF. Disponible sur : <<https://www.pdfdrive.com/salmonella-in-domestic-animals-e185120020.html>> (Consulté le 07/07/2020).ISBN : 0 851992617.

**WRIGHT, Hugh; BONOMO, Robert A et PATERSON, David L.** New agents for the treatment of infections with Gram-negative bacteria: restoring the miracle or false dawn?. [en ligne]. In : *Clinical Microbiology and Infection*, 2017, vol. 23, no 10, p. 704-712.Format PDF. Disponible sur : <

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X17304950> > (Consulté le 09/10/2020)

### (Y)

**YAO, Kouamé René.** *Caractérisation phénotypiques et moléculaires de salmonella sp et Escherichia coli isolées chez les bovins dans le district d'Abidjan (côté d'Ivoire) : Impact biologiques de l'utilisation des antibiotiques.* [en ligne] Thèse de doctorat en Biologie Fonctionnelle et Moléculaire. Université de Félix Houphouët-Boigny, 2019. 241p . Format PDF. Disponible sur : <<https://hal.archives-ouvertes.fr/tel-02405713/document> > (Consulté le 26/03/2020).

### (Z)

**ZAIBET, Wafaa.** *Composition chimique et activité biologique des huiles essentielles de Daucus aureus (Desf) et de Reutera lutea (Desf.) Maire, et leur application comme agents antimicrobiens dans le polyéthylène basse densité (PEBD).* [en ligne] Thèse de doctorat en Génie des procédés pharmaceutiques .Université Ferhat Abbas-Sétif-1: faculté de technologie Département de génie des procédés, 2016, 119 p. Format PDF. Disponible sur : < <http://dspace.univ.setif.dz:8888/jspui/bitstream/123456789/1581/1/THESE%20DOCTORAT%20ZAIBET.pdf> > (Consulté le 22/06/2020).

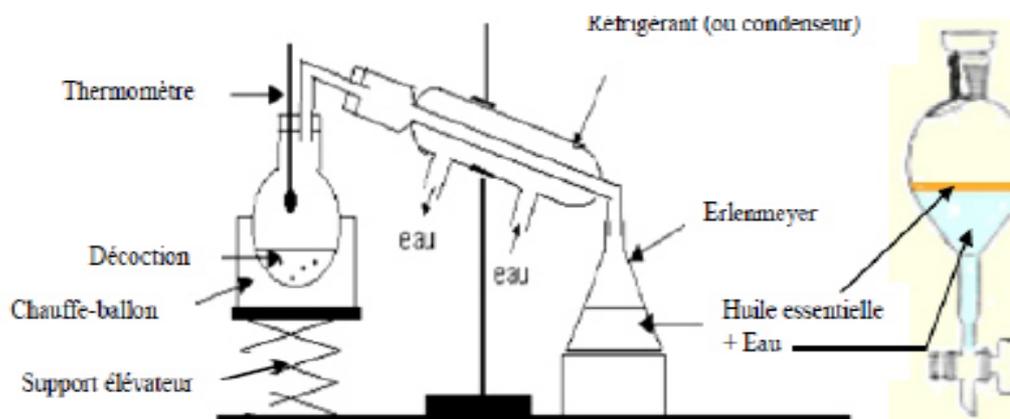
**ZHIRI, Abdesselam ; BAUDOUX, Dominique.** *Huiles essentielles chémotypées et leurs synergies.* [en ligne]. Luxembourg: Éditions Inspir, 2005. 84p. Format PDF. Disponible sur : <<http://www.docdeveloppementdurable.org/file/Huilesessentielles/HUILES%20ESSENTIELLES%20CH%3%89MOTYP%3%89ES-hect.pdf> > (Consulte le 5/10/2020). ISBN : 2-919905-27-9

**ZIAI, Sophie.** *La résistance bactérienne aux antibiotiques: apparition et stratégies de lutte.* [en ligne] Thèse de doctorat. Université de Limoges: Faculté de Pharmacie, 2014. 151 p. Format PDF. Disponible sur : < <https://aurore.unilim.fr/theses/nxfile/default/213d25df-8130-48fa-86a1-444877a0097e/blobholder:0/P20143344.pdf> > (Consulté le 28/06/2020).

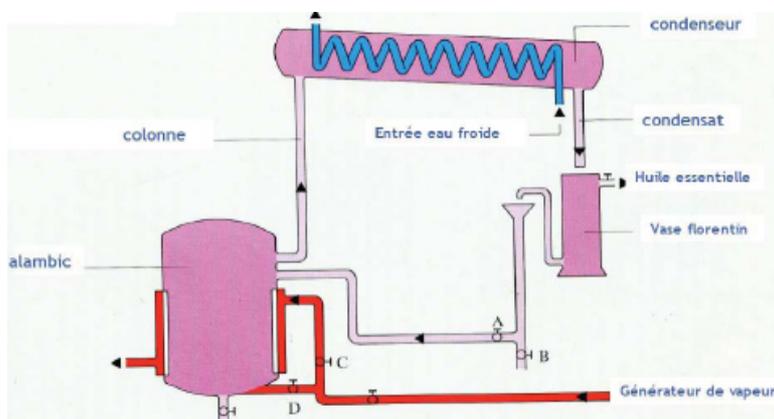
---

# **Annexes**

---



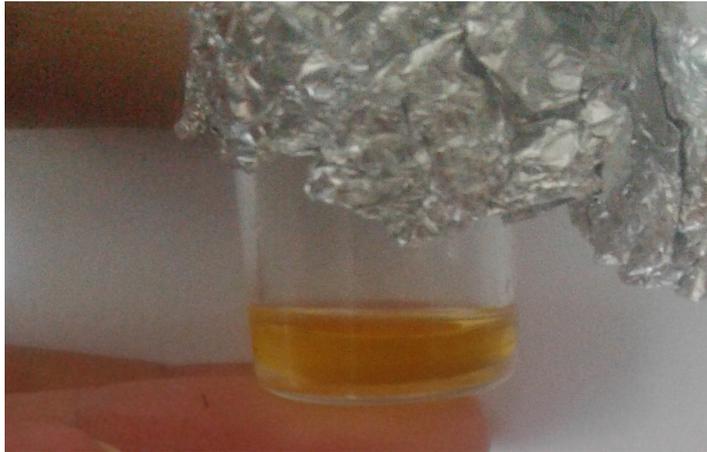
Annexe 1 : schéma de l'hydrodistillation



Annexe 2 : schéma d'entraînement à la vapeur d'eau



Annexe 3 : extraction par microonde



**Annexe N° 4** : l'huile essentielle d'*E.globulus L*



**Annexe N° 4** : l'huile essentielle de *P.lentiscus*

# Résumé

## Résumé

L'objectif de cette étude était d'étudier l'activité antibactérienne des huiles essentielles extraites à partir des feuilles de deux plantes aromatiques locales (*Eucalyptus globulus*, *Pistacia lentiscus*) et de rechercher d'éventuels effets synergiques avec certains antibiotiques sur des souches multirésistantes (*E.coli*, *S.aureus* et *Salmonella Sp*). Les huiles essentielles ont été extraites par hydrodistillation, avec un rendement meilleur pour *Pistacia lentiscus* que celui de *Eucalyptus globulus*. La partie microbiologique de ce mémoire a été réorientée en bien prononçant son aspect théorique qui traite les moyens de la lutte contre la résistance bactérienne ainsi que des exemples sur la synergie entre les huiles essentielles et les antibiotiques.

## Mots clés

Activité antibactérienne, huile essentielle, *E.globulus*, *P.lentiscus*, antibiorésistance, synergie, hydrodistillation.

## Abstract

The objective of this study was to study the antibacterial activity of essential oils extracted from the leaves of two local aromatic plants (*Eucalyptus globulus*, *Pistacia lentiscus*) and to investigate possible synergistic effects with certain antibiotics on multidrug-resistant strains (*E.coli*, *S. aureus* and *Salmonella Sp*). The essential oils were extracted by hydrodistillation, with a better yield for *Pistacia lentiscus* than that of *Eucalyptus globulus*. The microbiological part of the project was reoriented by clearly pronouncing its theoretical aspect which deals with the means of the fight against bacterial resistance as well as examples on the synergy between essential oils and antibiotics.

## Key words

Antibacterial activity, essential oil, *E.globulus*, *P.lentiscus*, Antibiotics resistance, synergy, hydrodistillation.

## ملخص

الهدف من هذا العمل هو دراسة النشاط المضاد للبكتيريا للزيوت الأساسية المستخرجة من أوراق نباتات عطرية محلية و تتمثل في شجرة الكاليتوس وشجرة الضرو والتحقق من تاثيراتها التآزرية مع بعض المضادات الحيوية ضد السلالات البكتيرية المقاومة التالية (العصيات القولونية ، المكورات العنقودية و السالمونيلا).

تم استخلاص الزيوت العطرية عن طريق التقطير المائي ، مع محصول أفضل لشجرة الضرو مقارنة بشجرة الكاليتوس . أما الجانب الميكروبيولوجي من هذه الأطروحة ، فقد تم إعادة توجيهه من خلال التصريح بجانبه النظري و ذلك عن طريق طرح بعض طرق قياس مقاومة البكتيريا للمضادات الحيوية وبعض الأمثلة حول التآزر بين الزيوت الأساسية والمضادات الحيوية.

## الكلمات المفتاحية

النشاط المضاد للبكتيريا ، الزيت العطري ، أوراق الكاليتوس ، أوراق الضرو ، مقاومة المضادات الحيوية ، التآزر ، التقطير المائي.