



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère De l'Enseignement Supérieur et De la Recherche Scientifique



UNIVERSITE ABBES LAGHROUR - KHENCHELA
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE MOLECULAIRE ET CELLULAIRE

MEMOIRE

Présenté pour l'obtention du diplôme de
MASTER ACADEMIQUE
Domaine : **Sciences de la Nature et de la Vie**
Filière : **Sciences Biologiques**
Option : **Microbiologie appliquée**

Thème

**Effet de la combinaison des huiles essentielles
et antibiotiques sur l'activité antibactérienne
contre la souche *d'acinetobacter baumannii* :
synthèse bibliographique**

Présenté par :
Melle Hassad Amel
Mme Boumaraf Nedjma

Jury de soutenance :

Président :	Dr Hanane Mellal	M.C.B Univ. Abbès Laghrou-Khenchela.
Examineur :	Dr Massinisa Yahia	M.C.A Univ. Abbès Laghrou-Khenchela.
Encadreur :	Dr Anis Bertella	M.C.B Univ. Abbès Laghrou-Khenchela.

2022-2023

Remerciements

Nous remercions ALLAH le tout puissant de nous avoir accordé la volonté, la patience et le courage de mener à bon terme ce mémoire de fin d'études.

Au terme de ce travail, il nous tient à cœur d'adresser nos remerciements les plus distingués aux personnes qui ont contribué de près ou de loin à ce que ce travail soit à la hauteur.

Nos remerciements vont particulièrement à:

Dr Hanane Mellal président du jury d'avoir trouvée le temps de lire attentivement notre travail et de nous avoir honorée de sa présence durant notre soutenance

Dr Massinissa Yahia examinateur d'avoir trouvé le temps de lire attentivement notre travail et de nous avoir honoré de sa présence durant notre soutenance

Notre promoteur **Dr Anis Bertella** pour ses conseils, sa disponibilité permanente, ainsi que sa patience.

Un très grand Merci à **Hassad Rami -Berdouk Zakaria** et **Groun Faiza** qui nous ont beaucoup aidés.

Dédicace

Je dédie ce mémoire à mes chers parents qui ont été toujours à mes côtés et m'ont toujours soutenus .En signe de reconnaissance, qu'ils trouvent ici, l'expression de ma profonde gratitude pour tous ce qu'ils ont consenti d'efforts et de moyens pour me voir réussir dans ma vie. Que dieu vous procure bonne santé et longue vie.

A mon adorable nièce Rital et mes chers neveux Chaythe et Laythe.

A ma chère sœur Abir et mes frères Rami et Hamza.

A mes très chers amis Fatima zahra et Belaid qui ont cru en moi et qui m'ont soutenue dans les moments les plus difficiles de ma vie au cours de la préparation de ce mémoire.

A mes copines Soumia et Meriem.

A toute l'équipe de laboratoire de biologie moléculaire de l'université

Abbés laghrour

A mon binôme Nedjma, sans qui ce travail n'a pas été possible.

Hassad Amel

Dédicace

Je dédie ce mémoire à mes très chers parents qui m'ont toujours soutenus, et qui ont tout sacrifié pour mes études, tout le mérite leurs revient. Qu'ils trouvent ici ma sincère reconnaissance et mon amour.

A mon mari Chafik Saoudi.

A mes enfants : Massil - Melissa - Melina

A mes chères frères : Hilal - Med elamir - Oussama - Akram.

A mes belles sœurs

A mon binôme Amel, sans qui ce travail n'a pas été possible.

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

Nedjma Boumaraf

Abréviation :

Ad : additif

S : synergie

I : indifférent

A : antagoniste

FICI: concentration inhibitrice fractionnaire indice

MIC: concentration minimale inhibitrice

EuHN : *Eucalyptus camaldulensis* originaire de Herceg Novi

EuB : *Eucalyptus camaldulensis* originaire de Bar

AML : amoxicilline

AMC : amoxicilline +acide clavulanique

CTX : cefotaxime

IMP : imipenème

GN : gentamicine

TE : tétracycline

CIP : ciprofloxacine

SXT : triméthoprime-sulfaméthoxazole

IZc : diamètre de la zone d'inhibition de la combinaison huile essentielle-antibiotique (mm)

Liste de figures :

Figures	Page
Fig.1. L'Appareil d'extraction type clevenger.	7
Fig.2. Montage d'entraînement à la vapeur d'eau.	8
Fig.3. Hydrodistillation assistée par micro-ondes.	9
Fig.4 . Sites d'action des huiles essentielles sur la cellule bactérienne.	13
Fig.5 . Cibles des principaux antibiotiques.	19
Fig.6. Illustration de la méthode d'aromatogramme sur boite de pétri.	24
Fig.7. Représentation graphique du protocole de micro-dilution de bouillon recommandé par CLSI.	25
Fig.8. Courbe d'isobole montrant les différentes interactions entre huile essentielle et antibiotique.	27

Liste de tableaux

tableau	page
Tab.I. Classification des principaux antibiotiques et leur cible.	16
Tab.II. Classification des antibiotiques selon leur site d'action.	18
Tab.III. Les huiles essentielles et leurs composants volatiles modulant l'activité des antibiotiques contre l' <i>Acinetobacter baumannii</i> .	29

Résumé

Acinetobacter baumannii est un pathogène nosocomial opportuniste émergent, des souches d'*Acinetobacter.b* multirésistantes (MDR) ont été signalées dans le monde entier. Notre travail est une synthèse analytique des études qui ont démontré le pouvoir des huiles essentielles ou leurs composants en combinaisons avec les antibiotiques conventionnels à moduler la sensibilité des souches multirésistantes d'*Acinetobacter.b*. Les interactions synergiques sont particulièrement discutées en référence aux mécanismes d'action possibles par lesquels les constituants des huiles essentielles interagissent avec les antibiotiques dont le mécanisme principal est la déstabilisation de la membrane bactérienne. Notre travail révèle que les huiles et leurs composants volatils améliorent l'efficacité des antibiotiques contre les souches multirésistantes d'*Acinetobacter.b*, étant des candidats promoteurs pour le développement de nouvelles thérapies.

Mots clés :

Acinetobacter baumannii, souches multirésistantes, huiles essentielles, les antibiotiques, interaction synergique.

Abstract

Acinetobacter baumannii is an emerging opportunistic nosocomial pathogen, *Acinetobacter* strains multidrug-resistant diseases (MDR) have been reported world wide. Our work is an analytical synthesis of studies that have demonstrated the power of essential oils or their components in combination with conventional antibiotics to modulate the sensitivities of multidrug-resistant strains of *Acinetobacter.b*. Synergistic interactions are particularly discussed with reference to the possible mechanisms of action by which the constituents of essential oils interact with antibiotics, the main mechanism of which is the destabilization of the bacterial membrane. Our work reveals that the oils and their volatile components improve the effectiveness of antibiotics against multidrug-resistant strains of *Acinetobacter.b*. being promoter candidates for the development of new therapies.

Keywords

Acinetobacter baumannii, multi-resistant strains, essential oils, antibiotics, synergistic interaction

ملخص

Acinetobacter baumannii هو أحد مسببات الأمراض التي تنتج عن طريق البكتيريا الممرضة، وقد تم تسجيل تواجد عدة سلالات *Acinetobacter* مقاومة للمضادات الحيوية (RDM) في جميع أنحاء العالم. في عملنا هذا ملخص تحليلي للدراسات التي أثبتت قوة الزيوت العطرية أو مكوناتها عند دمجها مع المضادات الحيوية التقليدية لتعديل حساسية السلالات المتعددة المقاومة لبكتيريا *Acinetobacter*. تتم مناقشة التفاعلات التأزيرية بشكل خاص مع الإشارة إلى آليات العمل الممكنة التي تتفاعل من خلالها مكونات الزيوت العطرية مع المضادات الحيوية التي تتمثل آليتها الرئيسية في زعزعة استقرار الغشاء البكتيري. يكشف عملنا أن الزيوت ومكوناتها المتطايرة تعمل على تحسين فعالية المضادات الحيوية ضد البكتيريا المتعددة سلالات مقاومة من *Acinetobacter*، كونها مرشحة لتعزيز تطوير علاجات جديدة.

الكلمات المفتاحية :

Acinetobacter baumannii، متعددة المقاومة، زيوت أساسية، مضادات حيوية، التفاعل التأزيري.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

Introduction	1
--------------------	---

PARTIE I : BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : LES HUILES ESSENTIELLES

1. Définition des huiles essentielles	4
2. Propriétés physico-chimiques des HE.....	5
3. Méthodes d'extraction des huiles essentielles.....	6
3.1. La distillation.....	6
A. Hydrodistillation.....	6
B. Hydro-diffusion.....	7
C. Entraînement à la vapeur d'eau.....	7
3.2. Extraction à froid	8
3.2.1. L'extraction par micro-ondes.....	8
4. Composition chimiques.....	9
4.1. Terpénoïdes	9
4.1.1. Les monoterpènes.....	9
4.1.2. Les sesquiterpènes	10
4. 2. Les composés aromatiques	10
5. Activités biologiques des Huiles Essentielles	10
5.1. Activité antimicrobienne	11
5.2. Activité antibactérienne	11
5.3. Activité antifongique.....	11
5.4. Activité antivirale	11
5.5. Activité antioxydante.....	12
5.6. Activité antiparasitaire.....	12
5.7. Activité anti-inflammatoire.....	12
6. Mode d'action des HE sur les bactéries.....	13

CHAPITRE II : LES ANTIBIOTIQUES

1 .Définition des antibiotiques	15
2. Classification	15

3. Mode d'action.....	17
A. Action Sur la paroi bactérienne.....	17
B. Action Sur la membrane cytoplasmique.....	17
C. Action Sur l'ARN des ribosomes.....	17
D. Action Sur l'ADN de la bactérie.....	18
E. Les antibiotiques inhibiteurs du métabolisme intermédiaire	18
4. La résistance aux antibiotiques	19
4.1. La résistance naturelle.....	19
4.2. La résistance acquise.....	19

CHAPITRE III : LES BACTERIES OPPORTUNISTES

Les bactéries opportunistes	20
1. <i>Escherichia coli</i>	20
2. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	21
3. <i>Staphylococcus aureus</i>.....	21
4. <i>Acinetobacter baumannii</i>.....	22

PARTIE II : SYNTHESE ET ANALYSE

CHAPITRE I : METHODOLOGIE DE TRAVAIL

1. Objectif de travail	23
2. Méthodologie de travail	23
3. Evaluation de l'activité antimicrobienne	23
A. Méthode de diffusion sur disque/Aromatogramme sur un milieu solide.....	23
B. Détermination de la concentration minimale inhibitrice CMI.....	25
C. Evaluation de l'interaction huile essentielle-antibiotique.....	25
1-Technique du damier.....	26
2-Méthode des disques.....	27

CHAPITRE II : DISCUSSION

Les huiles essentielles et leurs composants volatiles modulant l'activité des antibiotiques contre l' <i>Acinetobacter baumannii</i> (tableau).....	29
1. L'huile essentielle de coriandre	36
2. L'huile essentielle de myrte et de bois de rose.....	37
3. Les huiles essentielles d' <i>Aniba rosaeodora</i> , <i>Melaleuca alternifolia</i> , <i>Origanum vulgare</i> et <i>Pelargonium graveolens</i>	37
4. L'huile essentielle d'immortelle.....	38
5. L'huile essentielle d'eucalyptus.....	38
6. L'huile essentielle de <i>Zingiber cassumura</i>	39
7. L'huile essentielle de <i>Mentha puelgium</i> (Fliou) et <i>Artemisia herba alba</i> (Echih).....	39
8. L'huile essentielle de <i>Mentha piperita</i>	40
9. L'huile essentielle d' <i>Origanum vulgare</i>	41
10. L'huile essentielle de <i>Citrus limon</i> et <i>Cinnamomum zeylanicum</i>	41
11. L'huile essentielle de <i>Salvia chorassanica</i> et <i>Artemisia khorassanica</i>	42
Conclusion.....	43

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Introduction

Les maladies infectieuses sont la deuxième cause de mortalité dans le monde, étant responsables d'environ 15 millions de décès chaque année, ce taux de mortalité est dû principalement à la résistance aux antibiotiques (**Aelenei et al., 2016**)

L'utilisation inappropriée et irrationnelle des antibiotiques ainsi que l'initiation empirique de l'antibiothérapie avant que les tests de sensibilité ne soient connus, ont favorisé l'émergence et la propagation de souches microbiennes mono et multirésistantes. La résistance à toutes les classes des antibiotiques a été décrite cependant seulement quelques nouvelles classes à la fois efficaces et peu toxiques ont été découvertes depuis les années 1970 malgré les dépenses mondiales colossales consacrées à ces recherches ,ce qui entraine un besoin urgent et constant de développement et de production de nouveaux agents antimicrobiens ou stratégies de traitement (**Kon et Rai, 2013**). Les bactéries multirésistantes MDR sont devenues très répandues et très menaçantes à l'échelle mondiale, en particulier dans les infections nosocomiales, parmi les agents étiologiques les plus fréquents de ces infections *l'Acinetobacter baumannii* vient en quatrième position après *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* et *Klebsiella pneumoniae* (**Aelenei et al., 2016**), quoique les infections à *Acinetobacter baumannii* ont montré récemment une augmentation significative de la mortalité par rapport à celles à *Pseudomonas aeruginosa* (**Knezevic et al., 2016**). Les infections dues aux bactéries MDR prolongent la durée de séjour à l'hôpital et augmentent par la suite le cout des soins de santé.

Acinetobacter.b est un coccobacille aérobie à Gram -, pléomorphe, non mobile, non fermentaire.il est responsable des infections de la peau, des tissus mous, et des brulures (**Aleksic et al., 2014**). Il est considéré comme étant un agent étiologique de diverses infections ,notamment les bactériémies ,les méningites secondaires ,les infections des voies urinaires et respiratoires et des plaies (**Aelenei et al., 2016**).

Acinetobacter.b est un agent pathogène d'alerte rouge, sa pathogénicité est dû à sa grande capacité à adhérer et à former des biofilms sur les surfaces biotiques et abiotiques. Ses mécanismes de multirésistance comprennent des mécanismes enzymatiques (production de β -lactamase y compris les sérines et métallob- β -lactamases responsables de la résistance aux carbapénèmes, enzymes modifiant les aminoglycosides) et non enzymatique (altération des protéines de la membrane externe, pompes à efflux protéines de liaison à la pénicilline, canaux poriniques, ADN gyrase et topoisomérase iv) (**Aelenei et al., 2016**).

INTRODUCTION

En raison de la résistance croissante d'*Acinetobacter.b*, des médicaments encore plus anciens (ex polymyxine B) sont à nouveau utilisés contre elle malgré leurs effets secondaires importants (**Knezevic et al., 2016**), ainsi que des combinaisons d'antibiotiques (colistine ou imipénème et rifampicine). Compte tenu de ces faits, il est impératif de trouver de nouvelles solutions c'est à dire des traitements ou des stratégies alternatifs (**Aelenei et al., 2016**). Les produits à base de plantes sont considérés comme agents alternatifs afin de remplacer les antibiotiques conventionnels et les antimicrobiens synthétiques. Pour les développer, de nombreuses études sur l'activité antimicrobienne des extraits des plantes et des huiles essentielles ont été menées.

Les huiles essentielles ont été largement utilisées depuis l'antiquité pour leurs propriétés déjà conservées dans la nature antibactériennes, antifongiques et insecticides. À l'heure actuelle, environ 3000 huiles essentielles sont connues dont 300 sont commercialisés dans différents domaines ; alimentaire, agronomique, sanitaire et pharmaceutique (**Rosato et al., 2010**)

Les huiles essentielles sont des métabolites secondaires dérivés de plantes aromatiques de nature très complexes, volatiles, caractérisées par une forte odeur, elles contiennent environ 20 à 60 composants à des concentrations très différentes en fonction du type d'extraction et du nombre de molécules extraites, composées de deux groupes d'origine biosynthétique différents ; les terpènes et terpénoïdes et l'autre groupe constitué de constituants aliphatiques et aromatiques ; tous caractérisés par un faible poids moléculaire (**Queiroga et al., 2011**).

Leurs profils biologiques sont le résultat d'une synergie de toutes les molécules présentes dans l'huile ou bien reflètent uniquement celles des principales molécules présentes au niveau le plus élevé, ce qui explique la difficulté d'établir une cible biologique spécifique impliquée dans leur mécanisme d'action, pour ces raisons aucune résistance particulière aux huiles essentielles n'a été décrite (**Rosato et al., 2010**).

Actuellement, les huiles essentielles ne peuvent pas remplacer les antibiotiques dans le traitement des infections systémiques sévères en raison d'une part de l'absence de formes pharmaceutiques cliniquement applicables et d'une autre part du niveau modeste d'efficacité clinique. Cependant, des études ont été réalisées *in vitro* et *in vivo* pour le traitement des infections locales comme le cas de l'huile essentielle de *Melaluca alternifolia*, sous forme de gel à 5%, qui a montré son efficacité dans le traitement de l'acné vulgaire légère à modérée chez 60 patients dans un essai clinique randomisé en double aveugle (**Kon et Rai, 2013**). Les huiles essentielles végétales représentent une source prometteuse et ont suscité un regain d'intérêt pour leurs propriétés antimicrobiennes, elles peuvent avoir aussi des activités anti-inflammatoires, antioxydantes et immunostimulantes ainsi qu'une activité suppressive de

INTRODUCTION

cancer, ce qui les rend comme des agents prometteurs pour le traitement de différents types d'infections (**Sienkiewicz et al., 2017**). La résistance aux ATB et aux huiles essentielles peut être surmontée avec plus de succès par leur application combinée. Les traitements combinés d'antibiotiques conventionnels et huiles essentielles peuvent augmenter l'activité des deux classes d'antimicrobiens, diminuer les effets secondaires et toxiques des doses thérapeutiques utilisées des antibiotiques et par conséquent moduler la sensibilité des bactéries multirésistantes MDR aux antibiotiques conventionnels (**Rosato et al., 2018**)

Dans ce travail, une combinaison des antibiotiques conventionnels et un certain nombre d'huiles essentielles sur des souches multirésistantes d'*Acinetobacter baumannii* (souche de référence *Acinetobacter.b19606* et des isolats cliniques) a été étudié en montrant des effets synergiques, additifs, indifférents ou antagonistes, par conséquent cette nouvelle approche de thérapie combinée est très prometteuse et nécessite une attention particulière pour y faire face.

Ce travail contient deux parties, la première est purement bibliographique qui englobe trois chapitres : les huiles essentielles, les antibiotiques et les bactéries pathogènes opportunistes ; une deuxième partie de synthèse et d'analyse qui englobe deux chapitre : une méthodologie de travail et une discussion des résultats des différentes études sélectionnées

Enfin, une conclusion générale rassemblant l'essentiel des résultats et leurs perspectives.

PARTIE I :

BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : LES HUILES ESSENTIELLES

Le terme huile essentielle remonte au XVI^e siècle et dérive du médicament *Quinta essentia*, nommé par Paracelsus von Hohenheim de Suisse. Les huiles essentielles ou «essences» doivent leur nom à leur inflammabilité.

1. Définition des huiles essentielles

De nombreux auteurs ont tenté de donner une définition des huiles essentielles. L'Agence Française de Normalisation **AFNOR (NT75-006, février 2006)** donne la définition suivante : «L'huile essentielle est le produit obtenu à partir d'une matière première végétale, soit par distillation à la vapeur d'eau, soit par des procédés mécaniques à partir de l'épicarpe de citrus, ou distillation «à sec». L'huile essentielle est ensuite séparée de la phase aqueuse par des moyens physiques. Cette définition englobe les produits obtenus toujours à partir de matières premières végétales, mais utilisant d'autres méthodes d'extraction, telle que l'utilisation de solvants non aqueux ou l'absorption à froid. Ainsi, nous pouvons définir quatre types de produits **(Dhifi et al., 2016)**.

Les huiles essentielles sont définies comme des mélanges chimiques hydrophobes, volatils et très concentrés ; extraits de plantes ; Le terme « essentielles » dérive de la nature des huiles les plus aromatiques. **(Lubbe et al., 2011)**.

Toutes les parties des plantes aromatiques peuvent contenir des huiles essentielles comme suit :

- Fleurs, bien sûr, y compris : orange, rose, lavande et le bouton floral (clou de girofle).
- Feuilles, le plus souvent, y compris : *eucalyptus*, menthe, thym, feuille de laurier Sarriette.
- Sauge, aiguilles de pin et organes souterrains des arbres, par exemple, racines (vétiver).
- Rhizomes (gingembre, drapeau sucré).
- Graines (carvi, coriandre).
- Fruits, y compris : fenouil, anis, épicarpe agrumes.
- Bois et écorce, y compris : cannelle, bois de santal, bois de rose **(Dhifi et al., 2016)**.

2. Propriétés physico-chimiques des HE

Les huiles essentielles possèdent des propriétés physiques communes qui peuvent varier en fonction de leur composition chimique.

- A température ambiante, les huiles essentielles sont liquides, sauf la **Myrrhe** et le **Santal** qui peuvent être visqueuses et la **Rose**, le **Camphrier** qui peuvent être cristallisées à plus faible température (10°C), sans aucune altération chimique en indiquant une très bonne qualité de produit (**Couic-Marinier, 2015**).
- Elles sont volatiles, ce qui explique leur caractère odorant qui permet leur entraînement à la vapeur d'eau. Ce caractère les différencie aussi des huiles grasses dites «fixes» (huile de noisette, huile d'avocat, huile d'olive, etc.) (**Djazer, 2014**).
- Elles sont en général solubles dans les solvants organiques courants et dans les matières grasses. Leur solubilité dans l'eau est quasiment nulle (**Vangelder, 2018**).
- Les Huiles Essentielles sont plus légères que l'eau (densité < 1) et non miscibles, très peu solubles, pour la plupart insolubles dans l'eau. Cependant certaines ont une densité supérieure à celle de l'eau telle que l'huile essentielle de girofle, de cannelle, de carotte, de Sassafras (**Kang, 2011**).
- Elles sont actives sur la lumière polarisée et ont un indice de réfraction très élevé.
- Le pouvoir rotatoire et l'indice de réfraction sont deux constantes physiques caractéristiques de chaque huile essentielle (**Baudoux, 2017**).
- La plupart des huiles essentielles ont une couleur jaune presque imperceptible.
- Elles foncent au cours de leurs vieillissements « oxydation ». Dans certains cas extrêmes les huiles essentielles vieilles et oxydées présentent un risque toxique important.
- Elles sont altérables, sensibles à l'oxydation, mais ne rancissent pas. Elles ont tendance à se polymériser pour former des produits résineux. Ce qui conduit à la modification de leur odeur, leur point d'ébullition augmente. Elles sont de conservation limitée (**Yabrir, 2018**).
- Leur conservation doit se faire à l'abri de la lumière (flacons en verre fumé) et de l'humidité (**Couic-Marinier et Lobstein, 2013**).
- Pour d'autres, Elles peuvent être colorées, ce qui leur permet en plus de leurs propriétés déjà évoquées de transmettre de l'énergie électromagnétique par émission de photons suivant leur couleur des UV en passant par les couleurs :

- Bleu (Cannelle, Patchouli, Camomille matricaire)
- Bleu foncé (Tanaisie)
- Rougeâtre (Cannelle, une variété de Thym)
- Rouge sang (certaines Sarriettes)
- Orange (Sarriette des montagnes)
- Rose (Gaulthérie odorante)
- Vert émeraude (Inule odorante)
- Vert pâle (Bergamote, Absinthe)
- Jaune pâle (Sauge sclarée, Romarin officinal) (**Couic-Marinier, 2015**)

3. Méthodes d'extraction des huiles essentielles

Différentes méthodes sont mises en œuvre pour l'extraction des essences végétales, cette diversité est due à la variété des matières et à la sensibilité considérable de leurs certains constituants. Le choix de méthode la mieux adaptée se fait en fonction de la nature de la matière végétale à traiter, des caractéristiques physico-chimiques de l'essence à extraire et de l'usage de l'extrait. L'extraction est un processus délicat qui doit permettre de conserver des produits volatils extrêmement sensibles tout en préservant la qualité de l'huile essentielle (**Bierre, 2016**).

Il existe plusieurs méthodes d'extraction parmi ces méthodes :

3.1. La distillation

Il existe trois différents procédés qui utilisent le principe de la distillation : hydro distillation, hydro-diffusion et l'entraînement à la vapeur d'eau.

A. Hydrodistillation

L'hydrodistillation proprement dite, est la méthode normée pour l'extraction d'une huile essentielle. Le principe consiste à immerger directement la matière végétale à traiter dans un ballon rempli d'eau qui est ensuite porté à ébullition (**Fig.1**). Les vapeurs hétérogènes vont se condenser sur une surface froide et l'huile essentielle sera alors séparée par différence de densité (**Bouchekrit, 2018**).

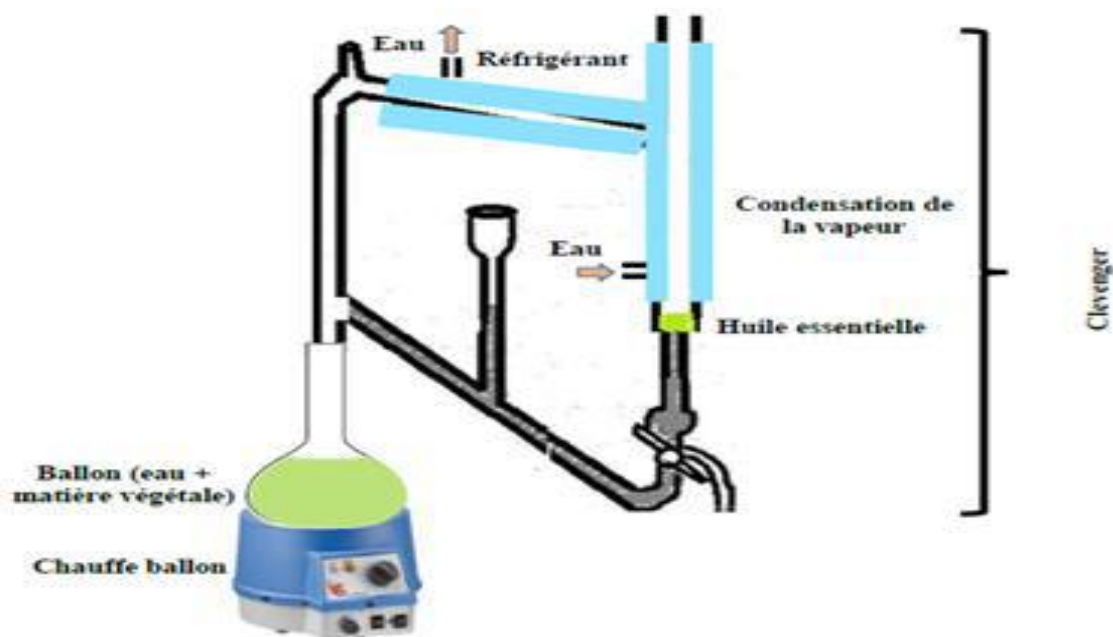


Fig.1 :L'Appareil d'extraction type clevenger (Bouчекrit, 2018).

B. Hydro-diffusion

Est une Co-distillation descendante. Cette technique relativement récente, consiste à faire passer la vapeur d'eau à travers une matrice végétale du haut vers le bas et à pression réduite. Son avantage est traduit par l'amélioration qualitative et quantitative de l'huile essentielle (Bousbia, 2011)

C. Entraînement à la vapeur d'eau

A la différence de l'hydrodistillation, cette technique ne met pas en contact direct l'eau et la matière végétale à traiter. Le principe de la distillation à la vapeur d'eau consiste à faire passer à travers la plante à une température adéquate pour détruire les cellules végétales, libérer les molécules aromatiques et les entraîner dans un serpentin de refroidissement (Fig.2). Les vapeurs refroidies retournent à l'état liquide formant un mélange «eau + huile essentielle». Recueillies dans un essencier, l'huile essentielle et l'eau se séparent par simple différence de densité. L'absence de contact direct entre l'eau et la matière végétale, puis entre l'eau et les molécules aromatiques évite certains phénomènes d'hydrolyse ou de dégradation pouvant nuire à la qualité de l'huile (Lamamra, 2018).

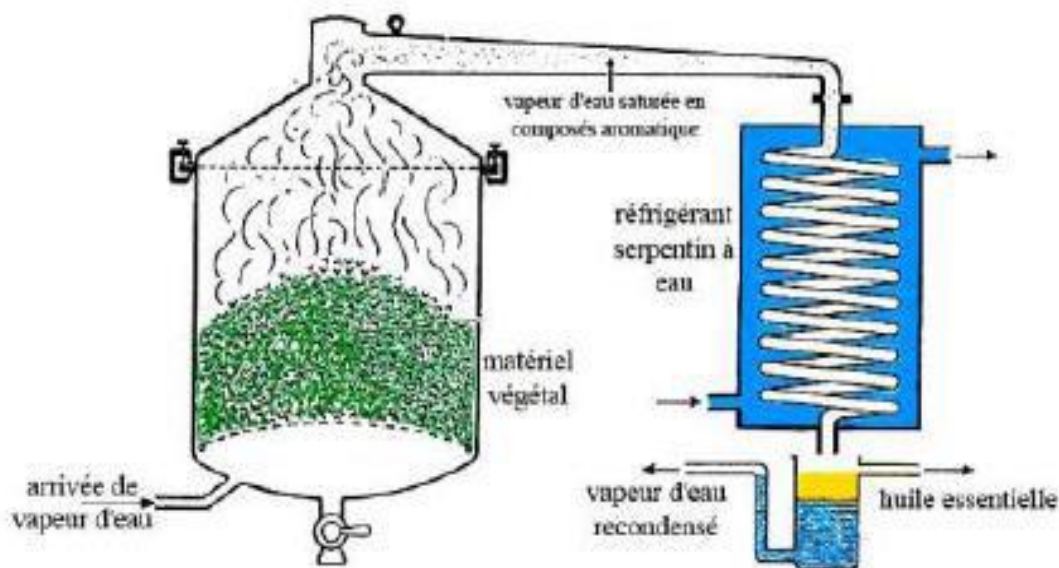


Fig.2 : Montage d'entraînement à la vapeur d'eau (Lamamra, 2018).

3.2. Extraction à froid

La pression à froid est le moyen le plus simple mais aussi le plus limité. Cette technique d'extraction est utilisée pour obtenir des essences d'agrumes contenues dans les zestes (Bousbia, 2011). Son principe consiste à rompre mécaniquement les poches à essences. L'HE est séparé par centrifugation ou décantation. Il existe des machines qui brisent les poches par dépression et recueillent directement l'huile essentielle, ce qui évite les dégradations liées à l'action d'eau (Deschepper, 2017).

3.2.1. L'extraction par micro-ondes

C'est un procédé utilisant les micro-ondes et les solvants transparents aux micro-ondes pour extraire de façon rapide et sélective des produits chimiques de diverses substances. Le matériel végétal est immergé dans un solvant transparent aux micro-ondes de manière à ce que seul le végétal soit chauffé. Les micro-ondes vont chauffer l'eau présente dans le système glandulaire et vasculaire de la plante, libérant ainsi les produits volatils qui passent dans le solvant (non chauffé). On filtre et on récupère ensuite l'extrait. L'extraction par micro-ondes a le grand avantage de réduire le temps d'extraction à quelques secondes (Fig.3).

Ce procédé, très rapide et peu consommateur d'énergie, livre un produit qui est le plus souvent de qualité supérieure à celle du produit d'hydrodistillation traditionnelle (Lamamra, 2018).

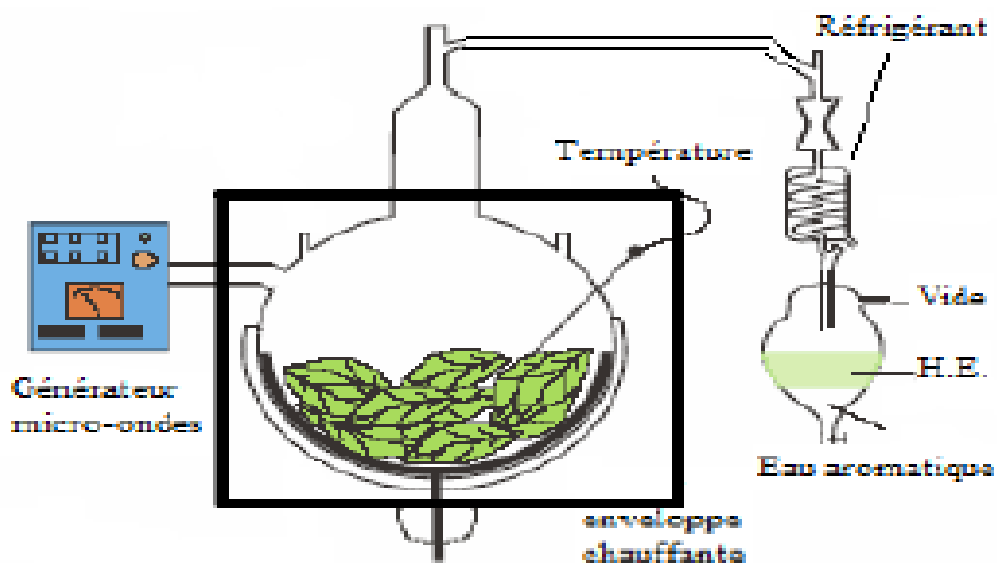


Fig.3 : Hydrodistillation assistée par micro-ondes (Boucekrit, 2018).

4. Composition chimiques

Les huiles essentielles sont des substances complexes qui contiennent plusieurs centaines de composants, cependant on peut les regrouper en familles de substances chimiques. Ce sont des molécules connues et chimiquement définies qui confèrent aux huiles essentielles leurs propriétés thérapeutiques.

Elles varient en fonction de différents facteurs, incluant le stade de développement des plantes, les organes prélevés, la période et la zone géographique de récolte (Toure, 2015).

Les méthodes d'analyse chimique ont permis d'identifier les composants des huiles essentielles, qui sont répartis en deux groupes caractérisés par des origines biologiques et génétiques distinctes : le groupe des terpénoïdes et le groupe des composés aromatiques (Bekhachi *et al.*, 2010).

Les principaux constituants des huiles essentielles sont les suivants :

4.1. Terpénoïdes

Et divisé en monoterpènes et sesquiterpènes.

4.1.1. Les monoterpènes

Selon (Kaloustian *et al.* 2012) sont des hydrocarbures aliphatiques, saturés ou insaturés.

Ils peuvent être non cycliques (myrcène, ocimène) ou cycliques (pinènes, camphène) et même aromatiques (p-cymène).

Il existe de nombreux dérivés possédant une ou plusieurs fonctions. Ils sont considérés comme des composés terpéniques ou terpénoïdes :

- Alcools acycliques (linalol), monocycliques (menthol), bicycliques (bornéol)
- aldéhydes (citral ou mélange de néral et de géraniol)
- Cétones (menthone, camphre)-Esters (acétate de linalyle)

- Ethers ou oxydes (1,8-cinéole ou eucalyptol)
- Phénol (thymol, carvacrol)
- Peroxydes (ascaridole)

4.1.2. Les sesquiterpènes

Forment le deuxième groupe le plus fréquent dans les huiles essentielles, après les monoterpènes. Ils sont formés à partir de la combinaison de trois unités d'isoprène, en leur donnant la formule moléculaire C₁₅H₂₄. Les sesquiterpènes peuvent être linéaires, ramifiés ou cycliques (**Bertella, 2020**).

4. 2. Les composés aromatiques

Les composés aromatiques dérivent du phénylpropane (C₆-C₃).ils sont moins fréquents que les terpènes. Cette classe comprend des composés odorants comme la vanilline, l'eugénol, l'anéthole, l'estragol. Ils sont fréquemment rencontrés dans les huiles essentielles d'Apiaceae (anis, fenouil, persil, etc.) et sont caractéristiques de celles de la vanille, de l'estragon, du basilic, du clou de girofle (**Ouis, 2015**).

Ils se distinguent entre eux par :

- *Le nombre et la position des groupements hydroxyle et métoxy.
- *La position de la double liaison de la chaine latérale, allylique ou propénylique.
- *Le degré d'oxydation de la chaine aliphatique (alcool, aldéhyde, cétone ou acide)

5. Activités biologiques des Huiles Essentielles

Les huiles essentielles sont des molécules volatiles extraites de plantes, notamment celle médicinales. En raison de leurs activités biologiques diverses et bénéfiques, elles sont utilisées dans l'industrie pharmaceutique et exploitées dans le traitement de nombreuses maladies. Parmi les activités biologiques des huiles essentielles : l'activité antioxydante, antibactérien, antivirale, antifongique, Anti-inflammatoire, anticancéreux, cicatrisante et antispasmodique (**Dhifi et al., 2016**).

5.1. Activité antimicrobienne

Les égyptiens de l'antiquité utilisaient des plantes aromatiques (et les huiles essentielles qu'ils contiennent) lors de l'embaumement (**Properzi et al., 2013**).

Les activités antimicrobiennes des huiles essentielles de diverses espèces végétales ont déjà été étudiées. Par exemple, les activités antimicrobiennes des huiles essentielles de *C. cyminum*; *Geranium macrorrhizum* ; *Hypericum maculatum*; clou de girofle et acétate d'eugényle (**Mehdizadeh et Moghaddam, 2018**).

5.2. Activité antibactérienne

Les huiles essentielles et leurs composants sont très efficaces pour contrôler la propagation des agents bactériens, en inhibant leur croissance et leur reproduction.

Certaines de ces huiles empêchent la croissance des bactéries résistantes et multirésistantes aux antibiotiques.

De plus ; ces huiles agissent plus efficacement sur les bactéries à gram-positif que sur les bactéries à gram-négatif, et cela est lié à la structure de leur paroi cellulaire (peptidoglycane) (**Guinoiseau, 2010**).

Parce que la structure de la paroi cellulaire des bactéries à gram-positif permet aux molécules hydrophobes de pénétrer dans les cellules facilement et agissent à la fois sur la paroi cellulaires et dans le cytoplasme (**Nazzaro et al., 2013**).

5.3. Activité antifongique

Les huiles essentielles et leurs composants ont un effet protecteur contre les champignons.

Grace à une étude en laboratoire portant sur plusieurs agents fongiques pathogènes pour l'humain, animal et agricole. Il a été découvert qu'ils ont une grande sensibilité aux huiles essentielles. En raison de leur utilisation en médecine et dans l'industrie, c'est ce qui fait des huiles essentielles un sujet d'intérêt (**Bertella, 2020**).

Les huiles essentielles ont également un effet contre les champignons responsables de la détérioration des aliments notamment. Tels que : *Aspergillus*, *Mucor*, *Microsporoum*, *Penicillium*, *Eurotuim*, *Deberyomyces*, *Pichia*, *Zygosaccharomyces* et *Candida* (**Cosentiro et al., 2003**).

5.4. Activité antivirale

D'après les bibliographies, les huiles essentielles possèdent une forte activité antivirale contre plusieurs virus à ADN et à ARN (**Wani et al., 2021**). Les HE ou leurs constituants combattant les infections virales semblent être un traitement prometteur. Bien que d'autres études soient

nécessaires pour analyser les propriétés biologiques des HE et élucider leur mécanisme d'action, l'utilisation des HE dans le traitement des maladies virales a été confirmée par de nombreuses études au cours des dernières décennies (**Böhme et al., 2014**).

Des études récentes ont démontré un fort ancrage moléculaire entre les composés bioactifs présents dans l'huile essentielle d'*Eucalyptus* principalement le 1,8-cinéole, l'eucalyptol et l'enzyme protéase SARS-CoV-2 Mpro, qui joue un rôle fondamental dans la médiation de la réplication et de la transcription virales, suggérant ainsi que l'huile essentielle d'*Eucalyptus* a un potentiel inhibiteur contre le Coronavirus (**Mieres-Castro et al., 2021**).

5.5. Activité antioxydante

L'activité antioxydante des huiles essentielles est une autre propriété biologique de grand intérêt car elle peut préserver les aliments des effets toxiques des oxydants. De plus, les huiles essentielles pouvant également piéger les radicaux libres et peuvent jouer un rôle important dans la prévention de certaines maladies (**Mohammad et al., 2017**).

5.6. Activités antiparasitaires

Ce sont les phénols qui présentent l'action la plus puissante contre les parasites, suivis par les alcools monoterpéniques. Certains oxydes comme l'ascaridol sont très spécifiques de la lutte antiparasitaire.

Enfin les cétones ont une activité antiparasitaire bien établie, mais leur utilisation doit se faire avec précautions car ils présentent une certaine neurotoxicité. Cette action est renforcée par l'association cétones/lactones dans l'HE (**Laurent, 2017**).

5.7. Activité anti-inflammatoire

L'inflammation est une réponse biologique complexe des tissus vasculaires contre des agents agressifs tels que pathogène, irritants ou cellules endommagées (**de Cassia da Silveira E Sa et al., 2014**)

Cette réponse inflammatoire entraîne une augmentation de la perméabilité cellulaire, de l'afflux de leucocytes, une explosion oxydative et la libération de cytokines ; telles que les Interleukines et TNF. Il stimule également l'activité de nombreuses enzymes (oxygène, peroxydes, composés d'oxyde nitrique.....).

Plus récemment, les huiles essentielles ont été utilisées pour traiter les maladies inflammatoires comme les rhumatismes, les allergies et l'arthrite (**Dhifi et al., 2016**)

6. Mode d'action des HE sur les bactéries

Leur spectre d'action est très étendu, car elles agissent contre un large éventail de bactéries, y compris celles qui développent des résistances aux antibiotiques. Cette activité est par ailleurs variable d'une huile essentielle à l'autre et d'une souche bactérienne à l'autre (Kalemba, 2003 ; Oussou, 2009 ; Avlessi, 2012). Elles peuvent être bactéricides ou bactériostatiques (Oussou *et al.*, 2009). Leur activité antibactérienne dépend principalement de leur composition chimique, et en particulier de la nature de leurs composés volatils majeurs (Sipailiene *et al.*, 2006; Oussou, 2009).

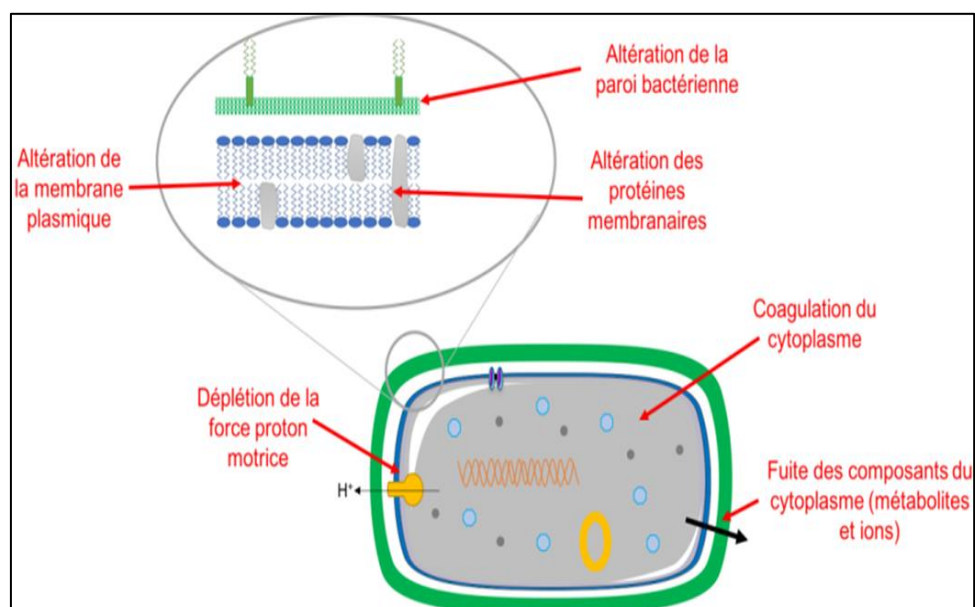


Fig.4 : Sites d'action des huiles essentielles sur la cellule bactérienne
(Site 01)

Contre les bactéries, les HE ont des mécanismes d'action, décrits en 2017 par Bouyahya et Chouan, qui diffèrent de ceux des antibiotiques. Elles peuvent agir :

- **Via une action primaire sur la paroi :**

Les membranes des cellules bactériennes sont faites de couches lipidiques. Les HE, par leur caractère lipophile, ont des affinités avec ces membranes. Elles s'y accumulent entre les phospholipides, désorganisent la membrane, perturbent le transport transmembranaire et entraînent des fuites des ions intracellulaires causant la mort de la bactérie.

• **Via une action sur les acides gras membranaires :**

Grace au caractère hydrophobe des HE, une altération de la synthèse des acides gras insaturés est induite, entraînant une altération structurelle de la membrane et conduisant à la rupture membranaire puis à la mort de la cellule. Les composés phénoliques de type thymol, carvacrol et eugénol sont les plus efficaces.

• **Via une action intracellulaire :**

Lorsque les HE ont pénétré la bactérie, elles peuvent inhiber la division des cellules (effet du cinnamaldéhyde sur *Bacillus cereus*), inhiber les toxines bactériennes (effet du carvacrol sur *Bacillus cereus*) ou encore altérer la chaîne respiratoire et conduire à la réduction de l'ATP intracellulaire, l'insuffisance d'énergie cause alors la mort de la cellule (HE d'origan contre *Listeria monocytogenes* et *Staphylococcus aureus*).

• **Via une action sur le Quorum Sensing :**

Dans la nature les bactéries ne sont pas isolées les unes des autres comme on peut l'observer en laboratoire mais s'organisent sous la forme d'un biofilm qui les protège. Lorsque les bactéries sont suffisamment nombreuses, elles communiquent grâce au "Quorum sensing" : une sécrétion de substances, tel un signal, qui induit la production du biofilm. Pour agir sur les bactéries il faut donc commencer par rompre ce biofilm ou inhiber sa formation : sans biofilm la bactérie se retrouve alors exposée et plus vulnérable. De nombreuses HE ont le pouvoir d'inhiber la synthèse du précurseur de ces auto-inducteurs : clou de girofle, lavande, romarin, thym avec comme molécules actives l'eugénol, le carvacrol ou le thymol par exemple.

CHAPITRE II : LES ANTIBIOTIQUES

1 .Définition des antibiotiques

Les ATBs (du grec anti : « contre », et bios : « la vie » (**Site 02**) sont des substances naturelles d'origine biologique élaborées par un organisme vivant, substances chimiques produites par synthèse ou substances semi synthétiques obtenues par modification chimique d'une molécule de base naturelle ayant une activité antibactérienne.

Ils sont capables d'inhiber spécifiquement la croissance des bactéries (effet bactériostatique) ou de les détruire (effet bactéricide) sans nuire à l'organisme (**Jean pierre, 2007 ; Lai M, 2013**).

Les antibiotiques sont des agents antimicrobiens qui sont utilisés pour traiter les maladies infectieuses et sont utiles pour augmenter l'espérance de vie (**Rehman et al., 2019**)

Il existe deux catégories d'antibiotiques :

- les antibiotiques à effet bactériostatique qui inhibent la croissance bactérienne en ralentissant puis arrêtant la multiplication,
- les antibiotiques bactéricides qui lysent les bactéries, la notion de bactériostase est actuellement remise en cause à la suite de diverses expériences ayant démontrées qu'en augmentant la dose, un antibiotique bactériostatique peut avoir des effets bactéricides. Mais pour ces antibiotiques, in vivo, la dose efficace et la dose toxique sont peu éloignées, leur utilisation en médecine humaine ne peut se contenter que de leur effet bactériostatique. (**Boulahbal, 2006**)

2. Classification

La classification des facteurs antibiotiques implique des difficultés marquées. Deux types de classification sont possibles : selon la structure et les caractéristiques chimiques, ou selon les propriétés biologiques et la source. (**Korzybski et al., 1967**)

Le tableau suivant (**Tab. I**) résume les principales classes d'antibiotiques et leur cible :

Tab.I. Classification des principaux antibiotiques et leurs cibles (Munck, 2014 ; Boulahbal, 2006 ; Garau *et al.*, 1997)

Classe d'antibiotiques	Exemple		Cible
Bêta-lactamines	-Pénicillines (ampicilline)	-Pénicillines G -Pénicillines V -Pénicillines à action semi retard -Pénicillines M -Pénicillines A	Synthèse de la paroi cellulaire
	-Céphalosporines (céfotaxime)	-De 1ère génération -De 2ème génération -De 3ème génération -De 4ème génération	
	-Carbapénèmes (méro-pénème)	-Doripenem -Imipenème -Meropenem	
Quinolones	Acide nalidixique, Ciprofloxacine		Gyrase/ topo isomérase IV
Aminoglycosides	Streptomycine, Gentamicine, Amikacine		Sous-unité ribosomale 30S / membrane cellulaire
Macrolides	Erythromycine, Azithromycine		Tunnel de sortie des peptides dans la sous-unité ribosomique 50S
Tétracycline	Tétracycline, Tigecycline		Liaison de l'ARNt dans la sous-unité ribosomique 30S
Oxazolidinones	Linezolide		Centre de peptidyl transférase dans le ribosomal 50S sous-unité
Phenicil	Chloramphénicol		Centre de peptidyl transférase dans le ribosomal 50S sous-unité
Lincosamide	Clindamycine, Lincomycine		Tunnel de sortie des peptides dans la sous-unité ribosomique 50S
Sulfonamides	Sulfaméthoxazole		synthèse du tétrahydrofolate
Benzylpyrimidine	Triméthoprime		synthèse du tétrahydrofolate
Rifamycines	Rifampicine		ARN polymérase
Nitroimidazoles	Metronidazole		Domages généraux à l'ADN
Nitrofuranes	Nitrofurantoïne		Domages généraux à l'ADN
Lipopeptide	Daptomycine		Membrane cellulaire
Glycopeptides	Vancomycine		Synthèse de la paroi cellulaire

3. Mode d'action

Les antibiotiques peuvent avoir 2 modes d'action :

* Action bactériostatique : Ils empêchent le développement des bactéries ou germes microbiens.

* Action bactéricide : Ils détruisent les bactéries ou les germes microbiens en agissant sur la paroi, l'ADN, la membrane cytoplasmique et la synthèse de protéines.

L'antibiotique à action bactéricide, comme par exemple les β -lactamines, peut agir de deux manières :

- Ciblée, ce qui signifie qu'il ne détruit qu'un seul type de bactéries
- A large spectre, c'est à dire qu'il détruit plusieurs types de bactéries.

Les antibiotiques agissent, en général, à un niveau précis des structures bactériennes (**Site 03**)
Ils peuvent agir sur 5 parties différentes de la structure de la bactérie (**Fig.5**).

A. Action Sur la paroi bactérienne

Inhibition de la synthèse de la paroi. Ces antibiotiques agissent sur des cibles extérieures de la cellule (paroi) et ne sont actifs que sur les germes qui sont en croissance. Les cellules au repos ne sont pas perturbées par l'action des antibiotiques et de leurs molécules.

Leur action peut être comparée à celle effectuée sur un ballon de baudruche : si on le presse en son centre, celui-ci s'allongera jusqu'à un certain point, mais après il explosera.

De même, les antibiotiques bloquent la synthèse du peptidoglycane, la cellule s'allonge sans faire de paroi et ainsi explose sous l'effet de la pression osmotique interne. Les β -lactamines agissent suivant ce mode d'action (**Mehdi. 2008**).

B. Action Sur la membrane cytoplasmique

Ils agissent sur les membranes lipidiques, la membrane externe d'abord, puis la membrane cytoplasmique. La fixation de l'antibiotique va désorganiser la structure de ces membranes et les rendre perméable, ce qui aboutit à la mort rapide de la bactérie (**Mehdi. 2008**).

C. Action Sur l'ARN des ribosomes

En inhibant la synthèse des protéines, pour constituer de bonne cible Ils agissent en se fixant sur la sous unité 30S, à concentration sub-thérapeutique, ils entraînent des erreurs de lecture, à dose thérapeutique, ils inhibent l'élongation de la chaîne peptidique en bloquant le complexe d'initiation. En plus en diminuant l'AMP (Adénosine Mono Phosphate) cyclique intracellulaire, ils perturbent la barrière de perméabilité de la membrane cytoplasmique, ce qui

conduit à la fuite vers l'extérieur des constituants intracellulaires, les aminosides et les phenicoles agissent selon ce mode d'action (Mehdi. 2008).

D. Action Sur l'ADN bactérien

En inhibant la synthèse ou même le fonctionnement des acides nucléiques de différentes façons selon les familles d'antibiotiques soit par :

1. inhibition de la réplication de l'ADN
2. inhibition de la transcription / ARN polymérase
3. diminution de la synthèse des précurseurs nucléotidiques (Site 04)

E. Les antibiotiques inhibiteurs du métabolisme intermédiaire

Par inactivation d'enzymes impliqués dans la synthèse des purines et de certains acides aminés essentiels (Lavigne. 2007).

Tableau .II. Classification des antibiotiques selon leur site d'action (Labaci. 2020)

mode d'action	Antibiotiques
Inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire	- β -lactamines -Glycopeptides
Modification de la perméabilité de la membrane cytoplasmique	Polymyxines
Inhibition de la synthèse protéique	-Aminosides -Macrolides -Tétracyclines -chloramphénicol
Inhibition de la synthèse des acides nucléiques	-Rifampicine -Quinolones
Inhibition des voies métaboliques de l'acide folique	-Sulfamides -Triméthoprim

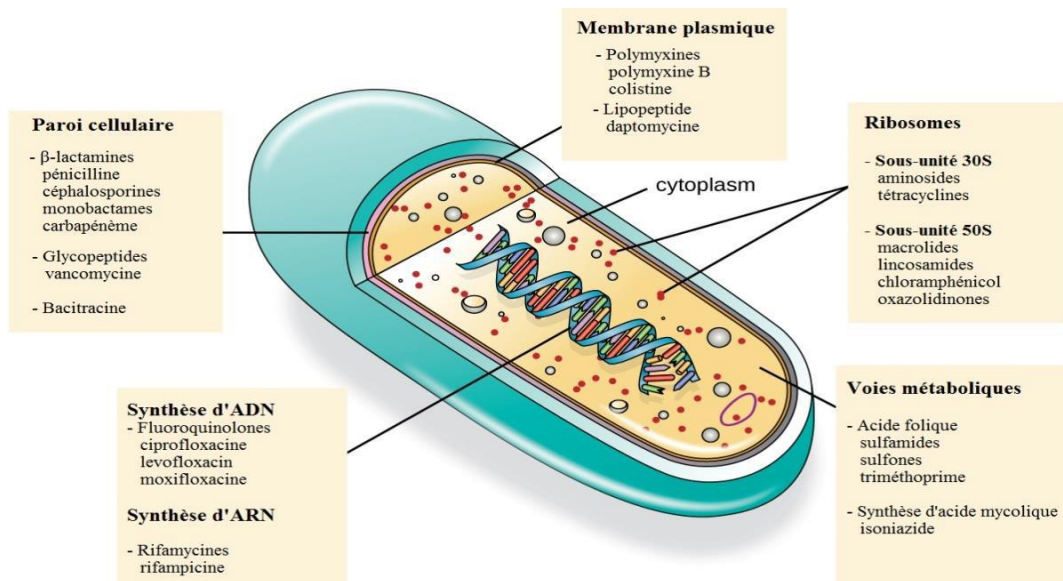


Fig.5 : Cibles des principaux antibiotiques (**Parker et al., 2016**)

4. La résistance aux antibiotiques

La résistance aux antibiotiques est un phénomène général observé pour toutes les espèces bactériennes rencontrées chez l'homme. De plus, on peut assister à des multirésistances : une bactérie peut être résistante à plusieurs familles d'antibiotiques. Les bactéries ont un grand pouvoir d'adaptation qui leur permet d'acquérir de nouvelles propriétés (modification de leur génome ou information génétique nouvelle) leur permettant de résister aux antibiotiques.

On distingue la résistance naturelle et la résistance acquise :

4.1. La résistance naturelle

Elle concerne toutes les souches d'une espèce bactérienne et préexiste à l'usage des antibiotiques. Cette résistance est chromosomique et a un caractère permanent transmissible aux cellules filles lors de la réplication bactérienne (**Normak, 2002**).

4.2. La résistance acquise

Elle ne concerne qu'une partie des souches d'une espèce bactérienne normalement sensible et apparaît à la suite de l'utilisation des antibiotiques. L'acquisition d'un nouveau mécanisme de résistance résulte :

- Soit d'une mutation survenant sur le chromosome bactérien.
- Soit de l'acquisition d'une information génétique provenant d'une bactérie déjà résistante (**Goossens, 2006**).

CHAPITRE III :
LES BACTERIES
OPPORTUNISTES

Bactéries pathogènes opportunistes :

Sont des bactéries qui ne causent habituellement pas de maladies mais qui peuvent devenir pathogènes lorsque les mécanismes de défense de l'homme sont altérés (rupture de la barrière cutanéomuqueuse ou altération du système immunitaire).

Multitude de bactéries pathogènes opportunistes issues de la multitude des réservoirs bactériens Flore commensale (microbiote) de l'homme : peau, muqueuse oropharyngée, muqueuse vaginale, tube digestif. Environnement : eau, sol, végétaux ou autres êtres vivants (animaux).

1. *Escherichia coli*

Également appelée colibacille (bacille du colon) ou *E. coli*, est une espèce type de la tribu Escherichieae, qui possède les caractères bactériologiques classiques de la famille des Entérobactériacées.

Sous forme de bâtonnet à extrémités arrondies ; elle mesure au plus 2 à 3µm de long pour 0,5µm de large. Elle est entourée de nombreux et longs cils péritriches, d'où une relative mobilité cohérente (16 µm/seconde).

Le germe est à Gram négatif et on ne décèle pas de spores même si parfois on croit observer une forme de pseudo-résistance apparentée à une pseudo-capsule.

Pouvoir pathogène

- Infections extra-intestinales
- Infections urinaires : la majorité des infections urinaires est due à *E. coli*.
- Infections abdominales : ce sont des cholécystites, péritonites ou salpingites.
- Infections méningées : les méningites néonatales sont souvent graves.
- Les bactériémies consécutives à une infection localisée peuvent évoluer vers un choc septique.
- Souches *E. coli* aujourd'hui rarement rencontrées dans les pays développés, mais elles sont une cause majeure de diarrhées sévères chez les jeunes enfants des pays en voie de développement.
- Souches d'*E. coli* entérohémorragiques productrices de vérotoxines responsables de cas épidémiques ou sporadiques de colites hémorragiques (**Fauchere et Avril, 2002**), (**Bugnicourt, 1995**).

2. *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas est un bacille à Gram négatif non fermentant, aérobic strict dont la principale espèce représentant du genre est *P.aeruginosa*. C'est un pathogène opportuniste responsable fréquemment d'infections nosocomiales d'origine exogène et d'origine endogène. Bacille à Gram négatif à extrémité effilée ou arrondie, régulier, fins, très Mobile par ciliature polaire, aérobic stricte. **(Site 03)**

Pouvoir pathogène

- Infections communautaires : oculaires (lentilles,...), ORL, cutanées, endocardites, ostéo-arthrites et septicémies (toxicomanes, ...), entérites et suppurations diverses : abcès ...
- Infections associées aux soins : pneumopathies, infections urinaires, infections postopératoires, ostéo-articulaires ; oculaires ; ORL, méningées, cutanées (sur escarres et brûlures), endocardites et septicémies. **(Site 03)**

3. *Staphylococcus*

Les Staphylocoques sont des cocci à Gram positif très résistants dans le milieu extérieur.

Staphylococcus aureus (le staphylocoque à coagulase positive) qui possède un potentiel de pathogénicité important, impliqué dans les infections communautaires et nosocomiales. Immobiles, regroupés en amas (grappe de raisin +++), entétrade ou en diplocoques. **(Site 03)**

Pouvoir pathogène

- Infections suppuratives superficielles ou profondes : peau, tissu mou, muscle, os, tractus respiratoire, valves cardiaque, tractus urinaire, infection sur matériel étranger.
- Toxi-infection : dues à la synthèse de différentes toxines par certaines souches.
- TSST-1 (toxine du choc toxique staphylococcique)
- Entérotoxines ; responsables des toxi-infections alimentaires ou d'entérocrites après sélection d'une souche productrice d'entérotoxines par antibiothérapie.
- La virulence des *S.aureus* explique en partie la gravité des infections invasives même lorsque la souche est sensible à tous les antibiotiques.
- Il faut distinguer les infections à *S.aureus* rapidement évolutive, des infections à SCN, moins virulentes, Le plus souvent en cause lors d'infections sur matériel étranger. **(Site 03)**

4. *Acinetobacter baumannii*

Les bactéries du genre *Acinetobacter* sont des coccobacilles Gram -, non mobiles, à métabolisme aérobie strict, catalase positive et oxydase négative. Les espèces de ce genre peuvent différer par d'autres caractéristiques microbiologiques. (Camilli, 2022).

Pouvoir pathogène

- Si le genre *Acinetobacter* comprend de nombreuses espèces, c'est la bactérie *A. baumannii* qui est responsable de la majorité des infections chez l'homme. Cet agent seul est en effet retrouvé dans 85 à 90% des cas de bactériémie dues à *Acinetobacter*, les autres espèces pathogènes du complexe *A. baumannii* ayant une moins grande incidence clinique.
- Il est depuis longtemps établi que les espèces d'*Acinetobacter* autres qu'*A. baumannii* comportent de nombreux réservoirs extrahospitaliers : on les retrouve dans l'environnement, dans les sols ou encore parmi la flore commensale de l'Homme. Concernant *A. baumannii*, sa principale localisation est le milieu hospitalier, qu'il s'agisse d'hôpitaux civils ou d'hôpitaux militaires provisoires déployés en zone de guerre. Cette bactérie est en effet responsable de nombreuses infections nosocomiales de différents types. Elle peut être la cause de véritables épidémies dans les hôpitaux, entraînant la fermeture de services de soins intensifs pour en nettoyer l'intégralité des équipements d'adhésion et de survie sur diverses surfaces, telles les muqueuses respiratoires, urinaires ou gastro-intestinales mais aussi le matériel médical, comme les cathéters intraveineux, les sondes urinaires ou encore les respirateurs artificiels (Camilli, 2022).
- Cette résistance dans l'environnement lui vient de plusieurs mécanismes, comme la résistance à la dessiccation ou encore la capacité à former des biofilms, permettant ainsi une meilleure protection aux agressions du milieu extérieur ainsi qu'une résistance accrue aux antibiotiques. La transmission manuportée est également souvent mise en cause dans les infections en milieu hospitalier (Camilli, 2022).

PARTIE II :
SYNTHESE ET
ANALYSE

CHAPITRE I :

METHODOLOGIE

DE TRAVAIL

1. Objectif de travail

Notre travail est une synthèse bibliographique, son but est de collecter le maximum d'informations, portant sur les études ayant démontrées le pouvoir des huiles essentielles ou leurs composants en combinaison avec les antibiotiques conventionnels à moduler la sensibilités des souches multirésistantes d'*Acinetobacter baumannii* en se référant à des articles scientifiques publiés.

2. Méthodologie de travail

On a commencé par une recherche bibliographique sur trois moteurs de recherche puissants : Google Scholar, World Wide Science, SNDL et le site privé pirate Sci-Hub. Environ 70 articles scientifiques ont été collectés, après une lecture guidée et une analyse approfondie pendant plus d'un mois, dix-sept huiles essentielles ont été retenues. Un tableau contenant les informations suivantes : nom scientifique de l'huile essentielle, source végétale, constituant majeur de cette huile, souche bactérienne et antibiotiques utilisés, méthode d'analyse suivie par les auteurs, type d'interaction et la référence de l'article scientifique sur lequel la sélection de ces informations était faite, a été établi.

Les huiles essentielles retenues dans ce travail, en combinaison avec un panel d'antibiotiques conventionnels étaient testées sur différentes souches d'*Acinetobacter baumannii* multirésistants.

3. Evaluation de l'activité antimicrobienne

- Souches de référence résistantes d'*Acinetobacter baumannii* : ATCC 19606, ATCC BAA747, LMG 1025 et LMG 1040
- Isolats cliniques d'*Acinetobacter baumannii*.

Afin de déterminer la sensibilité de certaines souches utilisées dans ces études, certains auteurs ont démontré la sensibilité d'*Acinetobacter.b* vis-à-vis de l'huile essentielle étudiée en utilisant la méthode de diffusion sur disque ou Aromatogramme dont le principe est le suivant :

A. Méthode de diffusion sur disque/Aromatogramme sur un milieu solide

C'est une méthode qui permet de déterminer la sensibilité des différentes espèces bactériennes vis à vis d'un extrait donné.

La méthode de l'aromatogramme consiste à utiliser des boîtes de Pétri contenant un milieu gélosé convenable, déjà solidifié et inoculé de la souche microbienne testée dont la turbidité est de 0.5 McFarland.

Des disques en papier wattman de 6mm de diamètre, préalablement imprégnés d'huile essentielle sont alors placés en surface de la gélose. Les boîtes de pétri seront incubées à 37° pendant 18h (Faci et Mennad, 2022).

L'activité antibactérienne des huiles essentielles est déterminée en fonction du diamètre de la zone transparente autour du disque appelée *zone d'inhibition*, Selon (Ponce *et al.*, 2003) :

- Un diamètre <8mm indique une souche non sensible,
- Un diamètre entre 8–14 mm souches sensibles,
- Un diamètre entre 15–19 mm souches très sensibles,
- Un diamètre >20mm souche extrêmement sensible.

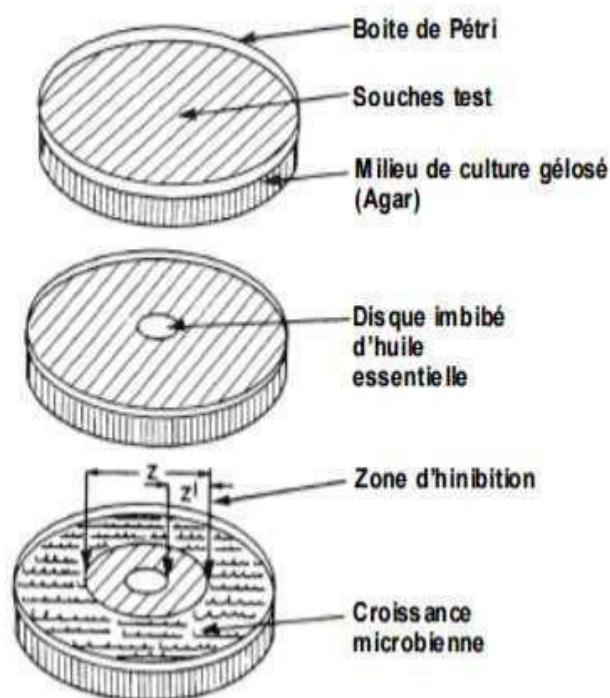


Fig.6. Illustration de la méthode d'aromatogramme sur boîte de pétri

(Boukhatem *et al.*, 2014)

Avant d'évaluer le type d'interaction observé lors des combinaisons des huiles essentielles avec les antibiotiques standards contre les souches d'*Acinetobacter baumannii*, une détermination de la concentration minimale inhibitrice des deux antimicrobiens est obligatoire selon tous les auteurs des articles scientifiques étudiés dans ce travail.

B. Détermination de la concentration minimale inhibitrice CMI

La CMI est définie comme étant la concentration la plus faible de la substance antimicrobienne qui inhibe la croissance des micro-organismes (**Edition, 2012**), la détermination de la CMI des extraits de plantes vis-à-vis des souches étudiées est réalisée selon la technique de micro-dilution en bouillon sur plaque de micro titration de 96 puits (**CLSI, 2009**).

Le principe de cette technique est basé sur la préparation d'une série de dilutions d'une gamme de concentration en huile essentielle à laquelle une suspension bactérienne est inoculée. Après 24 h d'incubation à 37°C, la lecture se fait par observation de la microplaque à l'œil Nu, soit l'utilisation d'un indicateur de viabilité cellulaire (colorant résazurine) (**Elshikh et al., 2016**).

La CMI du composé testé est déduite à partir du premier puit de la gamme ne présentant pas de dépôt ou trouble.

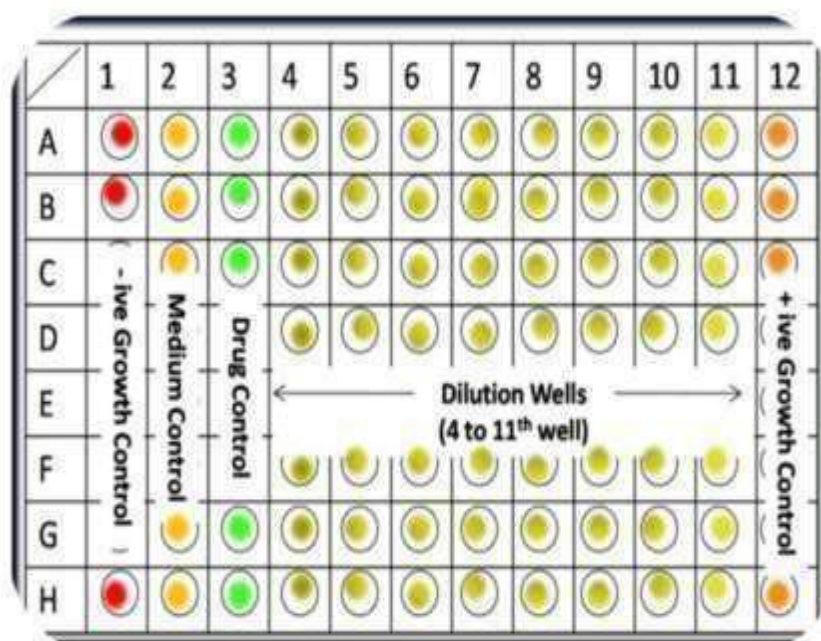


Fig.7. Représentation graphique du protocole de micro-dilution de bouillon recommandé par CLSI (**Pandey et al., 2016**)

C. Evaluation de l'interaction huile essentielle-antibiotique

Une des deux techniques suivantes ont été utilisés dans les études partagées dans notre travail afin d'étudier les types d'interactions dans les combinaisons huile essentielle-antibiotique :

- Technique du damier
- Méthode des disques

1. Technique du damier

C'est la technique la plus utilisée *in vitro* pour tester la synergie entre les substances antimicrobiennes, appelée ainsi parce que les concentrations d'une substance sont disposées horizontalement et l'autre verticalement dans une plaque de micropuits (**Pillai *et al.*, 2005**). La technique en damier décrite par (**White *et al.*, 1996**) permet d'évaluer l'action synergique de l'huile essentielle avec des médicaments sélectionnés. Les dilutions doubles en série de chaque antibiotique et d'autres agents ont été mélangées dans chaque puit d'une plaque de microtitrage à 96 puits, la CMI est évaluée comme mentionné ci-dessus.

Les résultats du test en damier sont interprétés en traçant un isobogramme ou en calculant l'indice de concentration fractionnelle inhibitrice (FICI) pour les deux agents antimicrobiens à fin d'évaluer le type d'interaction entre l'huile essentielle et l'antibiotique.

- FICI : est désigné comme la concentration la plus faible dans laquelle l'huile essentielle et l'antibiotique qui sont en combinaison peuvent inhiber la croissance bactérienne, sa détermination est basée sur la formule suivante :

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

La combinaison des deux composés est considérée selon (**Chouhan *et al.*, 2017**)

Comme se suit :

- ❖ **Synergique** : lorsque la valeur FICI est $\leq 0,5$
- ❖ **Additif** : quand $0,5 < FICI < 1$
- ❖ **Indifférent** : quand $1 < FICI < 4$
- ❖ **Antagonistes** : quand $FICI > 4$

Un facteur de modulation FM peut être calculé pour désigner le nombre de fois où l'huile essentielle peut réduire la CMI de l'antibiotique utilisé selon la formule suivante (**Wei et Yang, 2017**)

$$FM = \frac{CMI \text{ de l'ATB seul}}{CMI \text{ de l'ATB en combinaison}}$$

- La méthode isobole :

Une isobole est une courbe « iso-effet » dans laquelle une combinaison de constituants est représentée par un graphique dont les axes représentent les doses inhibitrices des agents individuels (**Rosato et al., 2012**)

- ❖ Si les agents n'interagissent pas la courbe de l'isobole sera une ligne droite.
- ❖ Si l'effet est additif la courbe de l'isobole sera une ligne concave indiquant ainsi que les agents du mélange sont synergiques.
- ❖ Si l'effet est antagoniste l'inverse se produit une ligne convexe se produira montrant un antagoniste (**Fig 8**).

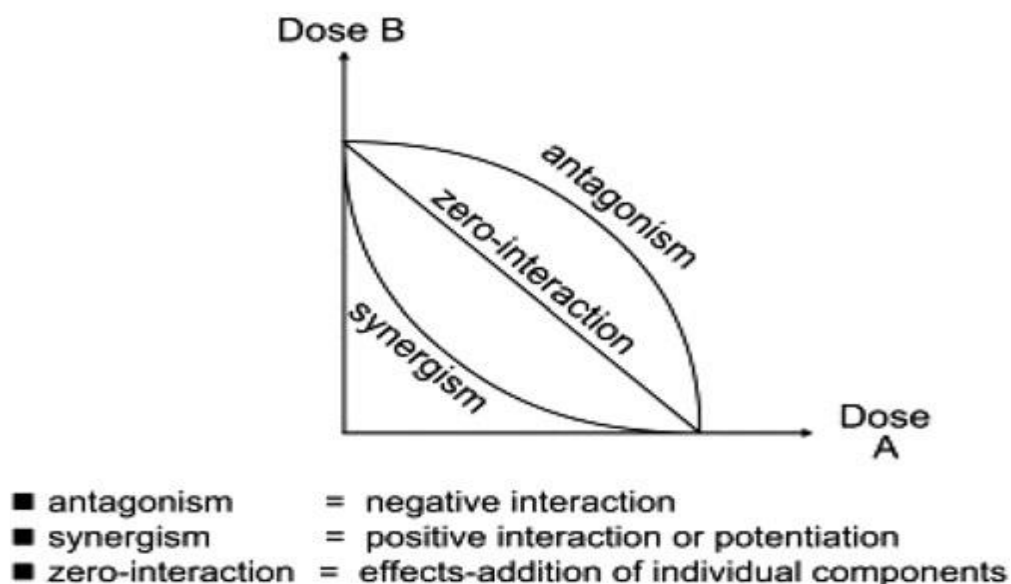


Fig.8. Courbes d'isobole montrant les différentes interactions entre huile essentielle et antibiotique (**Rosato et al., 2012**)

2. Méthode des disques

La méthode utilisée pour évaluer l'activité antibactérienne de l'association huile essentielle/antibiotique est celle de diffusion sur milieu solide.

Une suspension bactérienne avec une turbidité de 0.5 unités McFarland est étalée sur des boîtes contenant une gélose convenable (Mueller-Hinton agar MHA), pour évaluer l'effet synergique, des disques d'antibiotiques standards testés (de 6 mm de diamètre) ont été imprégnés individuellement d'huile essentielle et placés sur les boîtes de gélose inoculées,

Les boîtes sont laissées diffuser à 4°C pendant 2 h puis incubées à 37°C pendant 24 h ;

Après incubation, le diamètre des zones d'inhibition est mesuré en mm, Le résultat a été interprété selon (**Toroglu *et al.*, 2007**) comme suit :

- ❖ Une synergie si la zone d'inhibition de l'association > zone d'huile essentielle +zone de l'antibiotique correspondant.
- ❖ Additif si la zone d'inhibition de l'association = zone d'huile essentielle +zone de l'antibiotique correspondant.
- ❖ Antagonisme si la zone d'inhibition de l'association < zone d'huile essentielle +zone de l'antibiotique correspondant.

CHAPITRE II :

DISCUSSION

PARTIE II : SYNTHÈSE ET ANALYSE CHAPITRE II : DISCUSSION

Tab.III. Les huiles essentielles et leurs composants volatiles modulant l'activité des antibiotiques contre l'*Acinetobacter baumannii*

Huile essentielle	Source végétale	Constituant majeur	Souche <i>Acinetobacter baumannii</i>	Antibiotique	Méthode	Effet	Référence
Coriandre	<i>Coriandri fructus</i> (<i>Coriandrum sativum</i> L., Apiaceae, Coriander)	Linalol	LMG 1025	Céfopérazone	FICI=0.750	Ad	(Duarte et al.,2012)
				Chloramphénicol	FICI=0.312	S	
				Ciprofloxacine	FICI=0.281	S	
				Gentamicine	FICI=0.250	S	
				Pipéracilline	FICI=1	Ad	
				Tétracycline	FICI=0.312	S	
			LMG 1041	Céfopérazone	FICI=1	Ad	
				Chloramphénicol	FICI=0.047	S	
				Ciprofloxacine	FICI=0.375	S	
				Gentamicine	FICI=0.375	S	
				Pipéracilline	FICI=0.625	Ad	
				Tétracycline	FICI=0.185	S	
Myrte	<i>Myrti folium</i> (<i>Myrtus communis</i> L., Myrtaceae, Myrtle)	Linalol 22.27% Acétate de myrtényl 16.56% 1,8-Cinéole 13.25%	ATCC 19606 ATCC BAA747	Ciprofloxacine	FICI < 0.5	S	(Aleksic et al.,2014)
		Linalol 18.32% Acétate de myrtényl 18.009% 1,8-Cinéole 16.87%					
		Linalol 26.59% Acétate de myrtényl 18.48% 1,8-Cinéole 15.76%	22 isolats cliniques dont 3 multirésistants : Aba-6637 Aba-4914 Aba-5055	Polymyxine B	S		

Bois de rose	<i>Aniba lignum</i> (<i>Aniba rosaeodora</i> Ducke, Lauraceae, Rosewood)	Terpènes totaux : Linalol 60.1% Géranol 7.8 %	ATCC 19606	Gentamicine	FICI = 0.11	S	<i>(Rosato et al., 2010)</i>
Origan	<i>Origanum herba</i> (<i>Origanum vulgare</i> Linn., Lamiaceae, Oregano)	Phénols totaux : Cyménol (58.6%)	ATCC 19606	Gentamicine	FICI = 0.65	AD	
Arbre à thé	<i>Melaleuca folium</i> (<i>Melaleuca</i> <i>alternifolia</i> Cheel., Myrtaceae, Tea tree)	Terpènes totaux : Terpinen-4-ol 30.3% Caryophyllène 15% α -Terpineol 4.4%	ATCC 19606	Gentamicine	FICI = 0.5	S	
Géranium	<i>Pelargonii herba</i> (<i>Pelargonium</i> <i>graveolens</i> L., Geraniaceae, Geranium)	Terpènes totaux : Citronellole (47.3%) Géranol (9,1) Linalol (8.81%)	ATCC 19606	Gentamicine	FICI = 0.11	S	

Origan	<i>Origanum vulgare</i> (Oregano)	Carvacrol (71.0%) β-Caryophyllène 4.0% γ-Terpinène 4.5% p-Cymène 3.5% Thymol 3.0%	Ab-MDR 5	Polymyxine B	FICI=0.37 (FM=8)	S	(Amaral <i>et al.</i> , 2020)
			Ab-MDR 8		FICI=0.18(FM=16)	S	
Immortelle	<i>Helichrysi flos</i> (<i>Helichrysum italicum</i> (Roth) G. Don, Asteraceae, Immortelle)	Géraniole	ATCC 19606 Isolat clinique AB1	Chloramphénicol	FR (réduction de 8 fois la valeur de MIC)	S	(Lorenzi <i>et al.</i> , 2009)
Citron	<i>Citri pericarpium</i> (<i>Citrus limon</i> L. Burm. F., Rutaceae, Lemon)	Limonène	Isolat clinique A-06	Amikacine	FICI = 0.037	S	(Queiroga <i>et al.</i> , 2011)
				Gentamicine	FICI = 0.5	AD	
Imipénème	FICI = 2	I					
Méropénem	FICI = 2	I					
Cannelle	<i>Cinnamomi cortex</i> (<i>Cinnamomum zeylanicum</i> Nees, Lauraceae, Cinnamon)	Cinnamaldéhyde		Amikacine	FICI = 0.045	S	
				Gentamicine	FICI = 0.5	AD	
				Imipénème	FICI = 2	I	
				Méropénem	FICI = 1.5	I	

Eucalyptus	<i>Eucalypti folium</i> (<i>Eucalyptus camaldulensis</i> Dehnh., Myrtaceae, Longbeak eucalyptus)	Spathuléol 18.90% (EuHN)	Aba-4914 Aba-5055	Ciprofloxacine	FICI < 0.5	S		(Knezevic et al.,2016)	
			Aba-6673		FICI = 0.53	AD			
			Ab-4914	Gentamicine	FICI < 0.5	S			
		Aba-6673	FICI = 0.5		AD				
		Spathuléol 21.39% (EuB)	ATCC 19606 Aba-4914 Aba-5055	Polymyxine B	FICI < 0.5 TK	S			
Gingembre <i>cassumunar</i>	<i>Zingiber cassumunar roxb</i> (Zingiberaceae)	Sabinène (36–53%), Terpinène-4-ol (21–29%), γ-Terpinène (6–7%), et DMPBD (1–16%)	3Souches sensibles <i>d'Acinetobacter baumannii</i>	Pénicilline	IZc = 36.65±0.49	AML	S		(Boonyanugomol et al.,2017)
				Inhibiteurs de β-lactamase	IZc= 36.15±1.20	AMC	S		
				Céphèmes	IZc=40.85±1.63	CTX	S		
				Carbapénèmes	IZc=40.00±1.84	IMP	S		
				Aminoglycosides	IZc=36.75±1.06	GEN	S		
				Tétracyclines	IZc=46.50±2.12	TE	S		
				Fluoroquinolones	IZc=37.00±1.41	CIP	S		
				Inhibiteur des folates	IZc=37.00±1.41	SXT	S		
			6Isolats cliniques multirésistants (à partir du sang)	Pénicilline	IZc= 28.86±1.40	AML	A		
				Inhibiteurs de β-lactames	IZc= 27.85±1.46	AMC	A		
				Céphèmes	IZc=27.86±1.59	CTX	A		
				Carbapénèmes	IZc=28.33±1.97	IMP	A		
				Aminoglycosides	IZc=31.76±1.76	GEN	S		
				Tétracyclines	IZc=30.07±1.65	TE	S		
Fluoroquinolones	IZc=35.54±1.27	CIP		S					
Inhibiteur des folates	IZc=32.10±1.83	SXT	S						

La sauge	<i>Salvia chorassanica</i> (Lamiaceae)	/	Ac-b-77	Amikacine	FICI=0.37	S	(Fatemi et al.,2020)
			Ac-b-80		FICI=1	AD	
			Ac-b-82		FICI=0.17	S	
			Ac-b-85		FICI=0.37	S	
			Ac-b-85		FICI=0.37	S	
			Ac-i-99		FICI=0.182	S	
			Ac-b-130		FICI=0.31	S	
			Ac-b-77	Imipenème	FICI=0.175	S	
			Ac-b-80		FICI=0.53	S partielle	
			Ac-b-82		FICI=0.175	S	
			Ac-b-85		FICI=0.31	S	
			Ac-b-85		FICI=0.28	S	
			Ac-i-99		FICI=0.30	S	
			Ac-b-130		FICI=0.28	S	
Armoise de Khorassan	<i>Artemisia khorassanica</i> (Asteraceae)	/	Ac-b-77	Amikacine	FICI=0.625	S partielle	(Fatemi et al.,2020)
			Ac-b-80		FICI=0.31	S	
			Ac-b-82		FICI=0.37	S	
			Ac-b-85		FICI=0.24	S	
			Ac-b-85		FICI=0.31	S	
			Ac-i-99		FICI=0.24	S	
			Ac-b-130		FICI=0.185	S	
			Ac-b-77	Imipenème	FICI=0.27	S	
			Ac-b-80		FICI=0.18	S	
			Ac-b-82		FICI=0.31	S	
			Ac-b-85		FICI=0.37	S	
			Ac-i-99		FICI=0.18	S	
			Ac-i-124		FICI=0.31	S	
			Ac-b-130		FICI=0.31	S	

Menthe poivrée	<i>Mentha piperita.</i> (Lamiaceae)	Menthol 68% Isomenthone 9.48% Menthone 8.36% Limonène 1.85%	<i>Acinetobacter.b</i> ATCC 19606	Gentamicine	FICI= 0.46	S	(Rosato <i>et al.</i> ,2018)
				Ampicilline	FICI= 0.5	S	
Menthe pouliot	<i>Mentha puelgium</i> Labiatae, "Feliou"	Pulegone (74.8%) Menthol (10.0%)	<i>Acinetobacter.b</i> IRAB S3310	Ticarcilline	IZc =16.1±1.0	A	(Bekka-Hadji <i>et al.</i> ,2022)
				Piperacilline	IZc =14.0±2.0	A	
				Ticarcilline-acide clavulanique	IZc =27.5±1.3	S	
				Céfotaxime	IZc =17.0±2.0	A	
				Ceftazidime	IZc =22.7±1.5	S	
				Céfépime	IZc =24.5±0.9	S	
				Imipenème	IZc =24.8±0.3	S	
				Amikacine	IZc =34.0±1.0	S	
				Tobramicine	IZc =29.0±3.0	S	
				Ciprofloxacine	IZc =24.7±0.6	A	
Acide nalidixique	IZc =18.5±1.3	A					
Aztreonam	IZc =16.8±1.8	A					

Armoise Herbe blanche	<i>Artemisia herba alba</i> (Asteraceae, Echih en Arabe)	Camphre (32.0%) α -Thujone(13.7%) 1,8-Cinéole(9.8%) β -Thujone (5.0%) Bornéol (3.8%) Camphène (3.6%) p-Cymène (2.1%)	<i>Acinetobacter.b</i> IRAB S3310	Ticarcilline	IZc =9.6 ±2.1	I	(Bekka-Hadji <i>et al.</i> ,2022)
				Pipéracilline	IZc = 6.6±1.3	A	
				Ticarcilline–acide clavulanique	IZc =10.5±0.5	S	
				Céfotaxime	IZc =13.3±2.6	S	
				Ceftazidime	IZc =9.6±2.1	I	
				Céfépime	IZc =8.8±1.0	A	
				Imipénème	IZc =10.8±1.6	S	
				Amikacine	IZc =13.0±2.6	A	
				Tobramicine	IZc =17.0±2.0	A	
				Ciprofloxacine	IZc =15.3±1.0	A	
Acide nalidixique	IZc =10.3±1.5	S					
Aztréonam	IZc =9.5±3.3	A					

La combinaison entre les huiles essentielles et les antibiotiques offrent de nombreux avantages, notamment une augmentation d'activité antimicrobienne et réduction des effets toxiques des composants combinés. De nombreuses études se sont consacrées à la combinaison des antibiotiques à la fois au sein et entre les groupes mais des études sur les combinaisons entre les antibiotiques et autres agents antimicrobiens en particulier les huiles essentielles se font très rares. Le **(Tab.III)** résume les études qui ont été faites sur les combinaisons entre les huiles essentielles et les antibiotiques.

1. L'huile essentielle de Coriandre

L'huile essentielle de Coriandre (*Coriandrum sativum* L., Apiaceae) testée sur deux souches de référence d'*Acinetobacter baumannii* résistantes au chloramphénicol (LMG1025, LMG1041) a montré une activité synergique en combinaison avec chloramphénicol, ciprofloxacine et gentamicine ; et une autre additive en combinaison avec pipéracilline et céfoperazone **(Tab.III)**. L'huile essentielle de coriandre a boosté d'une façon spectaculaire la sensibilité de ces deux souches au chloramphénicol en diminuant la valeur de la concentration minimale inhibitrice MIC de chloramphénicol de 64 à 2ug/ml, FIC = 0.031 pour la souche LMG 1041 (facteur de modulation=31) et de 32 à 2ug/ml, FIC=0.062 pour la souche LMG 1025 (facteur de modulation=16) **(Duarte et al., 2012)**.

Lors d'une étude précédente **(Silva et al., 2011)**, il a été démontré que l'huile essentielle de coriandre augmente la perméabilité de la membrane cellulaire ce qui va altérer d'une façon systématique le potentiel membranaire, l'activité respiratoire et l'activité des pompes à efflux. L'huile essentielle de coriandre a montré un effet bactéricide très important contre *Acinetobacter baumannii* attribué à son constituant majeur *S-(+) Linalol* qui perturbe la charge négative de la membrane externe de cette bactérie. Selon **(Alves et al., 2016)**, Linalol **inhibe** aussi la formation des biofilms et disperse ceux déjà établis par *Acinetobacter baumannii* en modifiant son adhérence aux surfaces et en interférant avec le système Quorum Sensing.

Par ailleurs, une étude très récente réalisée par **(Öztürk et al., 2023)** a montré que l'huile essentielle de *Coriandrum sativum* a marqué un effet additif en combinaison avec chloramphénicol sur une souche d'*Acinetobacter baumannii* ATCC 19606, cependant son composant majoritaire « linalol » a marqué un effet indifférent (FICI=1.5).

2. L'huile essentielle de myrte et de bois de rose

Les huiles essentielles riches en linalol comme celle de myrte (*Myrtus communis* L., Myrtaceae) et de bois de rose (*Aniba rosaeodora* Ducke, Lauraceae) ont montré un effet synergique contre des souches de référence d'*Acinetobacter baumannii* (ATCC 19606, ATCC BAA747) et isolats multirésistants des plaies (Aba-6637, Aba-4914, Aba-5055) en combinaison avec des antibiotiques standards (ciprofloxacine, polymyxine B et gentamicine) (**Aleksic et al., 2014 ; Rosato et al., 2010**).

Cet effet synergique est dû probablement à leurs composant majeur *linalol* qui augmente la perméabilisation membranaire entraînant une pénétration accrue des antibiotiques à l'intérieur de la cellule facilitant ainsi leurs modes d'action. Comme l'huile essentielle de myrte et polymyxine B agissent sur la même cible (la membrane) leur combinaison est très promotrice pour la resensibilisation des isolats multirésistants d'*Acinetobacter baumannii*. En outre, il a été démontré que l'huile essentielle de myrte et ciprofloxacine ont des cibles différentes ; membrane et DNA (inhibe topo isomérase II et IV) respectivement, par conséquent, leur combinaison va réduire l'utilisation des concentrations élevées de ciprofloxacine minimisant ainsi ses effets indésirables pour les patients (**Aleksic et al., 2014**).

3. Les huiles essentielles d'*Aniba rosaeodora*, *Melaleuca alternifolia*, *Origanum vulgare* et *Pelargonium graveolens*

Lors de l'association des quatre huiles essentielles (*Aniba rosaeodora*, *Melaleuca alternifolia*, *Origanum vulgare* et *Pelargonium graveolens*) individuellement avec gentamicine, un effet synergique très puissant a été observé entre l'huile essentielle bois de rose /gentamicine et géranium/gentamicine contre une souche de référence d'*Acinetobacter baumannii* ATCC 19606 (FICI=0.11) avec une réduction importante de la valeur de la concentration minimale inhibitrice MIC de gentamicine en combinaison avec l'huile essentielle de géranium (de 4ug/ml à 0.24ug/ml, FM= 16) (**Rosato et al., 2010**).

L'effet synergique très puissant de l'huile essentielle d'*Aniba rosaeodora* et *Pelargonium graveolens* L. peut être attribué à leurs principaux composants qui sont de nature terpéniques linalol 60.1% et citronellol 47.3% respectivement (**Rosato et al., 2010**). Des études récentes de la littérature suggèrent que ces composants sont capables d'altérer les propriétés physicochimiques de surface (hydrophobicité et charge de surface), compromettre l'intégrité de la membrane cytoplasmique avec la fuite de k⁺ intracellulaire (**Lopez-romero et al., 2015**); ceci perturbe la membrane bactérienne et augmente la pénétration intercellulaire de la

gentamicine dont le mode d'action principal est d'inhiber la synthèse protéique en se liant à la sous-unité 30S ribosomale de la bactérie (**Langeveld et al.,2014, Rosato et al .,2010, Lopez-romero et al.,2015**).

4. L'huile essentielle d'immortelle

L'huile essentielle de *Helichrysum italicum* diminue la résistance au chloramphénicol des deux souches d'*Acinetobacter baumannii* (ATCC 19606 et AB1), elle a réduit de 8 fois la valeur de la concentration minimale inhibitrice CMI de chloramphénicol en combinaison (MIC de chloramphénicol seul = 32mg/litre et celle de chloramphénicol en combinaison =4mg/litre) tandis que phénylalanine-arginine β -naphtylamide (Pa β N) ,un inhibiteur puissant de la pompe à efflux la réduit de 2 fois uniquement (de 32 mg/litre à 16mg/litre). Des études ont démontré que l'huile essentielle de *Helichrysum italicum* contient des composés qui modulent la résistance aux antibiotiques chez plusieurs espèces de bactéries Gram négatives en ciblant les mécanismes d'efflux principalement *le géraniol* qui est considéré comme un puissant inhibiteur de la pompe à efflux (**Lorenzi et al.,2009, Li et al.,2014**).

5. L'huile essentielle d'eucalyptus

En Afrique, en médecine traditionnelle la gomme rouge obtenue à partir des incisions au niveau des troncs des arbres d'eucalyptus est utilisée pour traiter le mal de gorge, les diarrhées ainsi que pour la cicatrisation des plaies (**Doran et Wongkaev, 2008**). L'huile essentielle d'eucalyptus a été démontrée comme un bon agent antimicrobien contre les bactéries Gram positives et Gram négatives (**Lima et al., 2013**).

Les composants dominants de l'huile essentielle d'*Eucalyptus camaldulensis* appartiennent à deux classes chimiques différentes les monoterpènes (1,8-Cinéole 7.62%, Crypthone 7.59%, P-cymène 5.35%, β -Pinène3.27% et Terpinèn-4-ol 3.73%) et les sesquiterpènes oxygénés dont le composé majoritaire est *Spathulenol (18.90%)* ; ces composés sont responsables de l'activité antimicrobienne de l'huile essentielle d'*Eucalyptus camaldulensis*. L'huile essentielle d'*Eucalyptus camaldulensis* in vitro a montré un effet synergique puissant avec polymyxine B contre 22 souches testées d'*Acinetobacter baumannii* multi-résistantes (deux souches standards et 20 isolats de plaies) avec FICI < 0.5. Cet effet synergique observé lors de la combinaison de l'huile essentielle d'*Eucalyptus camaldulensis* et polymyxine B est probablement due au mode d'action similaire des deux agents antibactériens qui affectent les structures membranaires des cellules bactériennes (même cible) (**Knezevic et al., 2016**).

6. L'huile essentielle de *Zingiber cassumura*

L'huile essentielle de *Zingiber cassumura* roxb appartient à la famille des Zingiberaceae, elle est connue par ses propriétés antiinflammatoires, antifongiques et antibactériennes (**Chaiwongsaet *et al.*, 2012**), utilisée en médecine traditionnelle pour le traitement des tensions musculaires, inflammations, troubles de la peau (**Boonyanugomol *et al.*, 2017**).

L'huile essentielle de *Zingiber cassumura* roxb a montré un effet synergique (avec les aminoglycosides, fluoroquinolones, tétracyclines et les inhibiteurs des folates) et un autre antagoniste (avec pénicilline, céphèmes, carbapénèmes et les inhibiteurs des β -lactamases) contre la souche multirésistante d'*Acinetobacter baumannii* ; par contre un effet synergique a été observé avec ces 9 groupes d'antibiotiques standards contre la souche sensible d'*Acinetobacter baumannii*. Une activité antimicrobienne dose dépendante a été observée lors de l'exposition des deux souches d'*Acinetobacter baumannii* (sensible et multirésistante) à l'huile essentielle de *Zingiber cassumura* roxb (absence d'activité à des concentration de 0.05 et 0.5mg/ml tandis qu'une activité importante détectée à 5 et 10mg/ml) ; un changement de morphologie des cellules bactériennes d'*Acinetobacter baumannii* a été détecté après ce traitement (de la forme bâtonnet vers une forme coccoïde) cela peut être expliqué par une réponse adaptative au stress provoqué par les constituants de cette huile qui ciblent la membrane cellulaire. (**Boonyanugomol *et al.*, 2017**).

L'activité antimicrobienne puissante de l'huile de *Zingiber cassumura* roxb peut être expliquée par la co-activation de ses différents composants (qui sont classés comme des composés terpéniques (**Boonyanugomol *et al.*, 2017**), en concordance avec l'étude faite par (**Nazzaro *et al.*, 2013**) qui indiquait que les terpènes n'ont pas d'activité microbienne efficace quand ils sont utilisés comme des composés uniques.

7. L'huile essentielle de *Mentha puelgium* (Fliou) et *Artemisia herba alba* (Echih)

En médecine traditionnelle L'huile essentielle de *Mentha puelgium* (Fliou) est utilisée pour traiter les nausées, bronchites et colites ulcéreuses tandis que l'huile essentielle d'*Artemisia herba alba* (Echih) est utilisée pour traiter les troubles hépatiques, dyspepsies, aphtes, infections fongiques et piqûres d'insectes et scorpions (**Atoum *et al.*, 2006**).

L'huile essentielle de Feliou (*Mentha puelgium*) a un meilleur effet que l'huile essentielle d'Echih (*Artemisia herba alba*) en association avec les antibiotiques appartenant aux groupes de pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes et aminoglycosides.

L'huile essentielle de *Mentha puelgium* a montré un effet synergique puissant en association avec l'amikacine contre une souche d'*Acinetobacter baumannii* résistante à l'imipénème IRAB S3310 avec une augmentation de diamètre de zone d'inhibition de 19.3 mm (l'huile seule) à 34 mm (l'huile essentielle de Filou en association avec amikacine), tandis qu'un effet antagoniste a été observé avec NA, AT, CIP, CTX, PIP et TIC. La combinaison entre l'huile essentielle d'Elchih et NA/CTX/ IMP/ TCC a montré un effet synergique contre *Acinetobacter baumannii* IRAB S3310 dont l'interaction la plus forte a été observée avec céfotaxime (diamètre de zone d'inhibition = 13.0±2.6mm) par contre sa combinaison avec AK, AT, CIP, FEP, PIP et TOB a démontré un effet antagoniste (**Bekka-Hadji et al., 2022**).

L'activité antibactérienne de l'huile essentielle de *Mentha puelgium* contre *Acinetobacter baumannii* IRAB S3310 peut être attribuée à ses principaux composants *pulegone (74.8%) * et *menthol 10%*(**Teixeira et al., 2012**).

Les différentes activités observées pour les huiles essentielles de *Mentha puelgium* et *Artemisia herba alba* (synergie, antagonisme) peuvent être expliquées par le mode d'action de leurs différents composants avec les antibiotiques entraînant une compétition pour les différentes cibles ,un effet synergique multi-cibles peut se produire en impliquant d'autres facteurs (enzymes, substrats, métabolites et protéines, canaux ioniques, protéines de transport, ribosomes, ADN/ARN et mécanismes physicochimiques). En outre l'effet synergique observé lors de l'association des antibiotiques qui sont déjà inefficaces contre *Acinetobacter baumannii*, avec ces huiles essentielles peut être expliqué par le fait que certaines molécules de ces antibiotiques aident à conduire l'huile essentielle à sa cible (**Bekka-Hadji et al., 2022**).

8. L'huile essentielle de *Mentha piperita*

L'huile essentielle de *Mentha piperita* est connue par ses propriétés antivirales, antifongiques, antioxydantes et antibactériennes ; elle est utilisée largement en parfumerie industrielle, cosmétologie, nutrition (**Saharkhiz et al., 2012**).

Elle a montré un effet synergique très puissant en association avec gentamicine contre une souche de référence d'*Acinetobacter baumannii* ATCC 19606 avec une réduction promotrice de la valeur de la concentration minimale inhibitrice de gentamicine MICs à 1/16 lorsqu'elle est utilisée en combinaison avec l'huile essentielle (MIC gentamicine seul =8.00±2,31, MIC gentamicine en combinaison = 0.5±0.14 µg/ml, FICI=0.46) (**Rosato et al., 2018**).

Cet effet synergique est dû probablement à son composant principal Menthol (68%) ; un monoterpène oxygéné qui perturbe la fraction lipidique de la membrane plasmique altérant ainsi la perméabilité membranaire et provoquant une fuite des matériaux intracellulaires, l'antibiotique de ce fait sera capable d'interagir avec les sites intracellulaires responsables de son activité antimicrobienne (**Trombetta et al., 2005**).

9. L'huile essentielle d'*Origanum vulgare* :

L'huile essentielle d'*Origanum vulgare* a une activité antibactérienne, antifongique, antioxydante et anticancéreuse.

Elle montre une activité synergique contre deux souches multi-résistantes d'*Acinetobacter baumannii* (Ab-MDR 5 et Ab-MDR 8) en combinaison avec polymyxine B (antibiotique qui est utilisé comme dernier ressort pour traiter les infections à *Acinetobacter.b* multirésistant), avec un facteur de modulation FM de 8 et 16 respectivement. (**Amaral et al., 2020**).

Cette activité synergique puissante est attribuée à son composant principal carvacrol 71% qui est potentialisée par p-cymène (entraîne un gonflement de la membrane cytoplasmique grâce à sa nature hydrophobique) (**Rattanachaikunsopon et al., 2010 ; Burt et al., 2007**).

Le carvacrol est un composé phénolique de nature hydrophobique, il peut atteindre l'espace périplasmique de la cellule Gram négative en se servant des porines de la membrane externe (**Bnyan et al., 2014**). Il s'intègre entre les chaînes d'acide gras entraînant ainsi une déstabilisation membranaire (augmentation de la fluidité et la perméabilité membranaire, fuite ionique). Cette déstabilisation de la membrane bactérienne causées par l'huile essentielle d'*Origanum vulgare* va entraîner une apoptose de la cellule bactérienne (**Valcourt et al., 2015**).

10. L'huile essentielle de *Citrus limon* et *Cinnamomum zeylanicum*

L'huile essentielle de citron (*Citrus limon* L. Burm. F., Rutaceae) et cannelle (*Cinnamomum zeylanicum* Nees, Lauraceae) ont montré un effet synergique très puissant contre une souche isolée cliniquement d'*Acinetobacter baumannii* (A-06) en combinaison avec amikacine (FICI = 0.037 et 0.045 respectivement) ; un effet additif a été observé pour les combinaisons citron/gentamicine et cannelle/gentamicine par contre aucun changement d'effet n'a été observé pour les combinaisons citron/imipénème, cannelle/imipénème, citron/meropenème et cannelle/meropenème (**Queiroga et al., 2011**).

Cet effet synergique peut être expliqué d'un côté par l'hydrophobicité des huiles essentielles et d'un autre côté par le pouvoir de perméabilisation de la membrane cellulaire de certains composants augmentant ainsi la pénétration de l'amikacine dont le mode d'action est d'inhiber la synthèse protéique en se liant à la sous-unité 30S ribosomale de la bactérie (Queiroga *et al.*, 2011 , Langeveld *et al.*, 2014).

Lors d'une étude faite par (Gill *et al.*, 2004), Il a été démontré que le cinnamaldehyde, composant majeur de l'huile essentielle de *Cinnamomum zeylanicum* , peut entraîner entre autres une perte de la force motrice des protons et une inhibition de la glycolyse.

11. L'huile essentielle de *Salvia chorassanica* et *Artemisia khorassanica*

Salvia chorassanica(Lamiaceae) et *Artemisia khorassanica* (Asteraceae) sont connues par leurs propriétés thérapeutiques et sont utilisées en médecine traditionnelle comme un antiseptique pour *Salvia chorassanica* ; antifongique et anti malaria pour *Artemisia khorassanica* (Polat *et al.*, 2010 ; Kordali *et al.*, 2005).

L'huile essentielle de *Salvia chorassanica* et *Artemisia khorassanica* ont montré in vitro un effet synergique avec l'imipénème contre 7 isolats d'*Acinetobacter baumannii* multirésistants avec une valeur de FICI qui varie entre 0.17 et 0.53. La présence des gènes *adeI* et *adeB* chez les isolats testés d'*Acinetobacter baumannii* a été démontrée par une PCR ; ces gènes sont responsables de la multirésistance d'*Acinetobacter baumannii* aux différents antibiotiques par l'activation des pompes à efflux.

L'effet synergique puissant est dû à la capacité de l'huile essentielle de *Salvia chorassanica* ou *Artemisia khorassanica* d'inhiber les pompes à efflux soit par inhibition compétitive /non compétitive, soit en diminuant l'expression des gènes d'efflux *adeB* et/ou *adeI* ; ainsi l'huile essentielle de *Salvia chorassanica* ou *Artemisia khorassanica* réduisent la résistance bactérienne à l'imipénème en augmentant sa concentration à l'intérieure de la cellule (Fatemi *et al.*, 2020).

CONCLUSION

CONCLUSION

Conclusion

L'utilisation potentielle de combinaisons huiles essentielles/composants volatils avec les antibiotiques contre *Acinetobacter.b* a été documentée par plusieurs publications ,dans ce travail, 17 huiles essentielles ont été étudiés en combinaisons avec des antibiotiques conventionnels contre *Acinetobacter.b* multirésistant à fin d'évaluer le type d'interaction engendré suite à cette combinaison qui peut être d'ordre synergique ,additif ou antagoniste. Par exemple, l'huile essentielle d'*Helichrysum italicum* a montré qu'il réduisait efficacement la résistance des souches d'*Acinetobacter.b* au chloramphénicol (**Lorenzi et al., 2009**), un autre effet synergique a été démontré entre les huiles essentielles de *Salvia chorassanica* et *Artemisia khorassanica* avec l'imipénème et l'amikacine (**Narges et al., 2020**).

Cependant un effet antagoniste a été observé lors de la combinaison de l'huile essentielle de *Mentha puelgium* avec ticarcilline, pipéracilline et ciprofloxacine (**Fahima et al., 2022**).

Les mécanismes de ces effets observés lors de la combinaison des huiles essentielles avec les antibiotiques sont très complexes et encore mal compris car ils impliquent de multiples interactions entre les composants de l'huile essentielle d'une part et les constituants de l'antibiotique d'une autre part ce qui rend plus difficile le développement d'une résistance bactérienne par rapport à une thérapie à cible unique.

Les huiles essentielles peuvent avoir des effets antibactériens différents de ceux de leur composants majoritaires, ce qui suggère des interactions synergiques, additives, ou antagonistes entre ses constituants et également une contribution non négligeable des composants mineurs à l'activité antimicrobienne. Par ex : linalol un composant majoritaire de l'huile essentielle de *Coriandrum sativum* a montré un effet indifférent en combinaison avec chloramphénicol sur une souche de référence d'*Acinetobacter.b* ATCC 19606, cependant un effet additif a été observé lors de l'utilisations de l'huile essentielle *Coriandrum sativum* en combinaison avec cet antibiotique (**Gözde et al., 2023**).

En conclusion les huiles essentielles et leurs composants peuvent améliorer l'activité des antibiotiques contre *Acinetobacter.b* multirésistant, en perturbant principalement la membrane bactérienne, modifiant sa perméabilité facilitant ainsi la pénétration des antibiotiques qui peuvent de ce fait agir sur leurs cibles. L'inhibition des pompes à efflux, l'inhibition enzymatique, la réduction de la synthèse de l'ATP, l'ADN et l'altération des voies métaboliques sont d'autres mécanismes par lesquels les huiles essentielles/leurs composants peuvent agir en synergie avec les antibiotiques contre les souches MDR d'*Acinetobacter.b*.

CONCLUSION

Dans l'ensemble, les résultats des essais in vitro de cette thérapie combinée sont très prometteur pour le développement de nouvelles formules efficaces contre les bactéries multirésistantes. Cependant d'autres études in vitro et in vivo sont nécessaires pour évaluer la biodisponibilité, l'efficacité et la toxicité de ces combinaisons avant l'approbation de leur application commerciale en tant que nouvelle thérapie alternative. A l'heure actuelle un autre défi s'impose ; la production de formes pharmaceutiques cliniquement applicable de ces antimicrobiens combinés, avec un potentiel efficace pour une utilisation dans les infections locales et systémiques.

Une autre alternative à l'utilisation des antibiotiques dans le traitement antimicrobien est la thérapie combinée bactériophage-huile essentielle, qui a montré son grand potentiel pour faire face aux bactéries MDR dans certain nombre d'études.

L'action simultanée de l'huile essentielle et bactériophage sur la membrane cellulaire entraine sa destruction et sa lyse bactérienne Les données publiées à ce jour ont démontré que les combinaisons bactériophages-huile essentielle peuvent améliorer les propriétés antibactériennes des deux composants, cependant il y a un manque significatif d'études sur ce sujet.

REFERENCES

REFERENCES

- Aelenei, P., Miron, A., Trifan, A., Bujor, A., Gille, E., & Aprotosoiaie, A. (2016). Essential Oils and Their Components as Modulators of Antibiotic Activity against Gram-Negative Bacteria. *Medicines*, 3(3), 19. <https://doi.org/10.3390/medicines3030019>
- Aleksic, V., Mimica-dukic, N., Simin, N., Stankovic, N., & Knezevic, P. (2014). Phytomedicine Synergistic effect of *Myrtus communis* L . essential oils and conventional antibiotics against multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* wound isolates. *European Journal of Integrative Medicine*, 21(12), 1666–1674. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2014.08.013>
- Alves, S., Duarte, A., Sousa, S., & Domingues, F. C. (2016). Study of the major essential oil compounds of *Coriandrum sativum* against *Acinetobacter baumannii* and the effect of linalool on adhesion , biofilms and quorum sensing. 32(2), 155–165.
- Amaral, S. C., Pruski, B. B., de Freitas, S. B., Allend, S. O., Ferreira, M. R. A., Moreira, C., Pereira, D. I. B., Junior, A. S. V., & Hartwig, D. D. (2020). *Origanum vulgare* essential oil: antibacterial activities and synergistic effect with polymyxin B against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Molecular Biology Reports*, 47(12), 9615–9625. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05989-0>
- Atoum, M., Al-Charchafchi, F., Modallal, N. (2006). Biological activity and antimutagenicity of Water Soluble Phytotoxins from *Artemisia herba alba* Asso. *Pak. J. Biol. Sci.*9 :1774–1778
- Avlessi F., Alitonou G.A., Djenontin T.S., Tchobo F., Yèhouéno B., Menut C. & Sohounhloué D. (2012). Chemical composition and Biological activities of the Essential oil extracted from the Fresh leaves of *Chromolaena odorata* (L. Robinson) growing in Benin. *ISCA Journal of Biological Sciences*, 1(3) : 7-13.
- Baudoux, D. (2017) .Aromathérapie. Collection : Les nouveaux chemins de la santé, Éditeur : Dunod . p. 37 -38
- Bekka-Hadji, F., Bombarda, I., Djoudi, F., Bakour, S., & Touati, A. (2022). Chemical Composition and Synergistic Potential of *Mentha pulegium* L. and *Artemisia herba alba* Asso. Essential Oils and Antibiotic against Multi-Drug Resistant Bacteria. *Molecules*, 27(3). <https://doi.org/10.3390/molecules27031095>
- Bertella, A. (2020). Etude de l'activité antimicrobienne et anti oxydante des huiles essentielles d'*Artemisia herba-alba*, *Artemisiacompestriset* *Rosmaunistournefortu*. Thèse de doctorat, Univ Ahmed Ben Bella Oran.
- Bierre, A.A. (2016). L'aromatherapieadaptie aux pathologies dermatologiques au comptoir. Thèse de doctorat en pharmacie, Faculté de pharmacie, Lorraine.
- Bnyan, I. A., Abid, A. T., & Obied, H. N. (2014). Antibacterial Activity of Carvacrol against Different Types of Bacteria. 13–17.
- Böhme, K., Barros-Velázquez, J., Calo-Mata, P., & Aubourg, S. P. (2014). Antibacterial, antiviral and antifungal activity of essential oils : Mechanisms and applications. In *Antimicrobial compound*. Springer, Berlin, Heidelberg. pp. 51-81.

- Boonyanugomol, W., Kraisriwattana, K., Rukseree, K., Boonsam, K., & Narachai, P. (2017). In vitro synergistic antibacterial activity of the essential oil from *Zingiber cassumunar* Roxb against extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* strains. *Journal of Infection and Public Health*, 10(5), 586–592. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2017.01.008>
- Boucekrit, M. (2018). Etude de la composition chimique et de l'activité biologique des huiles essentielles de deux apiaceae *Elaeose linumasclepium* (L.) Bertol. Et *Margotiagummifera* (Desf.) Lange. Thèse Doctorat en Sciences. Spécialité : biologie végétale.
- Boulahbal, F. (2006). Microbiologie s1 clinique. Office des publications universitaires.
- Bousbia, N. (2011). Extraction des huiles essentielles riches en anti-oxydants à partir de produits naturels et de co-produits agroalimentaires. Académie d'Aix-Marseille université d'avignon et des pays de vaucluse. École doctorale éd. 306, sciences des procédés, sciences des aliments.
- Burt, S. A., Zee, R. Van Der, Koets, A. P., Graaff, A. M. De, Knapen, F. Van, Gaastra, W., Haagsman, H. P., & Veldhuizen, E. J. A. (2007). Carvacrol Induces Heat Shock Protein 60 and Inhibits Synthesis of Flagellin in *Escherichia coli* O157 : H7 □. 73(14), 4484–4490. <https://doi.org/10.1128/AEM.00340-07>
- Chaiwongsa, R., Ongchai, S., Boosing, P.(2012).Active compound of *Zingiber cassumu-nar* Roxb:down-regulates the expression of genes involved in joint erosion in a human synovial fibroblast cell line. *Afr J Tradit Complement Altern*.10 :40–8.
- Chouhan, S., Sharma, K., Guleria,S. (2017). Antimicrobial activity of some essential oils present status and future perspectives.vol. 4, no 3, p. 58
- Clinical and Laboratory Standards Institute- CLSI.(2009). Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibly Test for Bacteria that Grow Aerobically.Approved Standard, 29 :1-65.
- Cosentiro, S., Barra, A., Pisano B., Cabizza, M., Pirisi, F. M., and Palnas, F. (2003).Composition and antimicrobialproperties of SardinianJuniperus essential oilsagainstfood borne pathogenes and spoilagemicroorganisms. *Food Protect*, 66, 1288-1291.
- Couic-Marinier, F ., Lobstein A. (2013). Les huiles essentielles à l'officine, n° 525, p.21.
- Couic-Marinier, F. (2015). Chimie des huiles essentielles, aromathérapie, phytothérapie
- Deschepper, R. (2017). Variabilité de la composition des huiles essentielles et intérêt de la notion de chémotype en aromathérapie. Aix Marseille université- Faculté de pharmacie
- De Cassia da Silveira E Sa, R., Andrade, L. N., Dose Reis Barreto de Oliveira, R., & de Sousa, D. (2014). A review on anti-inflammatoryactivity of phenylpropanoids found in essential oils. *Molecules*, 19(2), 1459-1480.
- Dhifi, W., Bellili, S., Jazi S., Bahloul, N., & Mnif, W. (2016). Caractérisation chimique des huiles essentielles et investigation de certaines activités biologiques : un examen critique. *Médicaments* 3 (4): 25-31.

- Djazer, H. (2014). Extraction et analyse physico- chimique et effet antimicrobien des huiles essentielles et de l'extrait méthanolique du Romarin «*osmarinus officinalis*. L de deux régions Blida-Djelfa. Mémoire de Master Phytopharmacie, Biotechnologie .Université de Blida. (98 pages). p. 26, 28.
- Doran, J.C., Wongkaev, W.(2008).*Eucalyptus scamaldulensis* Dehnh.In:Louppe,D.,Oteng Amoako,A.A.,Brink,M.(Eds.),*Plant Resources of Tropical Africa*7(1):Timbers 1.PROTA Foundation,Wageningen,Netherlands;Bachkuys Publisher,Leiden Netherlands; CTA, Wageningen,Netherlands.
- Duarte, A., Ferreira, S., Silva, F., & Domingues, F. C. (2012). Phytomedicine Synergistic activity of coriander oil and conventional antibiotics against *Acinetobacter baumannii*. *European Journal of Integrative Medicine*, 19(3–4), 236–238. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2011.11.010>
- Edition, A.S.N. (2012), CLSI document M07-A9. Wayne. Clinical and Laboratory Standards Institute. (USA). 32(2). 18-20
- Elshikh, M., Ahmed, S., Funston, S., Dunlop, P., McGaw, M., Marchant, R., & Banat, I.M. (2016). Resazurin-based 96-well plate microdilution method for the determination of minimum inhibitory concentration of biosurfactants. *Biotechnology letters*.38, 1015
- EUCAST. (2000). Terminology relating to methods for the determination of susceptibility of bacteria to antimicrobial agents. European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (EUCAST) definitive document E. Def 1.2,503–508, CMI, Vol. 6.
- Fatemi, N., Sharifmoghadam, M. R., Bahreini, M., Khameneh, B., & Shadifar, H. (2020). Antibacterial and Synergistic Effects of Herbal Extracts in Combination with Amikacin and Imipenem Against Multidrug-Resistant Isolates of *Acinetobacter*. *Current Microbiology*, 77(9), 1959–1967. <https://doi.org/10.1007/s00284-020-02105-0>
- Garau, J., Wilson, W., Wood, M. and Carlet, J. (1997). Fourth-generation cephalosporins : A review of in vitro activity, pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical utility. *Clinical Microbiology and Infection*, 3(SUPPL. 1), pp. 87–101.
- Gill, A. O., Holley, R. A., Gill, A. O., & Holley, R. A. (2004). Mechanisms of Bactericidal Action of Cinnamaldehyde against *Listeria monocytogenes* and of Eugenol against *L. monocytogenes* and *Lactobacillus sakei* Mechanisms of Bactericidal Action of Cinnamaldehyde against *Listeria monocytogenes* and of Eugenol against *L. monocytogenes* and *Lactobacillus sakei*. <https://doi.org/10.1128/AEM.70.10.5750>
- Goossens, H., Guillemot, D., Ferech, M., Schlemmer, B., Costers, M., van Breda, M., Baker, L. J., Cars O., & Davey P.G. (2006). National campaigns to improve antibiotic use. *Eur. J.Clin. Pharmacol*, p : 373-379.
- Guinoiseau, E. (2010). Molécules antibactériennes d'huiles essentielles separation, identification et mode d'action. Thèse de doctorat, Université de crose.
- Jean-Pierre, D. (2007). La microbiologie, de ses origines aux maladies émergentes. Dunod,Paris, ISBN 978-2-10-050806-8. 201 p.
- Kalemba, D. & Kunicka A. (2003). Antibacterial and antifungal properties of essential oils. *Current Medicinal Chemistry*. 10: 813-829.

- Kaloustian, J., et Hadji-Minaglou, F. (2012). La connaissance des huiles essentielles:qualitologie et aromathérapie.
- Knezevic, P., Aleksic, V., Simin, N., Svircev, E., & Petrovic, A. (2016). Antimicrobial activity of Eucalyptus camaldulensis essential oils and their interactions with conventional antimicrobial agents against multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Ethnopharmacology*, 178, 125–136. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.12.008>
- Kon, K. V., & Rai, M. K. (2013). Combining Essential Oils with Antibiotics and other Antimicrobial Agents to Overcome Multidrug-Resistant Bacteria. In *Fighting Multidrug Resistance with Herbal Extracts, Essential Oils and their Components*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-398539-2.00010-0>
- Kordali, S., Cakir, A., Mavi, A., Kilic, H., Yildirim, A.(2005).Screening of chemical composition and antifungal and antioxidant activities of the essential oils from three Turkish *Artemisia* species. *J Agric FoodChem*.53:1408–1416.
- Labaci, K. (2020). Antibiorésistance des souches d’*Escherichia coli* chez les patients hospitalisés au niveau du service de réanimation polyvalente du CHU Nedir Mohamed Tizi-Ouzou –Unité Balloua-p 21
- Lamamra, M. (2018). Activités biologiques et composition chimique des huiles essentielles d’*ammiosisaristidiscoss*. (Syn. *daucus aristidiscoss*). Et d’*achilleasantolinoideslag*. Thèse de doctorat en sciences. Spécialité : biologie végétale.
- Langeveld, W. T., Veldhuizen, E. J. A., & Burt, S. A. (2014). Synergy between essential oil components and antibiotics: A review. *Critical Reviews in Microbiology*, 40(1), 76–94. <https://doi.org/10.3109/1040841X.2013.763219>
- Laurent, J. (2017). Conseil et utilisation des huiles essentielles les plus courantes en officine. Thèse de doctorat en pharmacie, université Toulouse III, (225 pages). p .37, 60-74.
- Lavigne, J. (2007). EFFETS DES ANTIBIOTIQUES et MÉCANISMES DE RÉSISTANCE, MB7 : Bactériologie, Faculté de Médecine Montpellier – Nîmes
- Lima, L.M., Babakhani, B., Boldaji, S.A.H., Asadi, M., & Boldaji,R.M. (2013).Essential oils composition and antibacterial activities of *Eucalyptus calamdulensis* Dehn.*Int.J. Med. AromaPlants*.3(2),214–219.
- Li, L., Li, Z.W., Yin, Z.Q., Wei, Q., Jia, R.Y., Zhou, L.J., Xu, J., Song, X., Zhou, Y., Du, Y.H., & al.(2014). Antibacterial activity of leaf essential oil and its constituents from *Cinnamomum longepaniculatum*. *Int. J. Clin. Exp*.7, 1721–1727.
- Lopez-romero, J. C., González-ríos, H., Borges, A., & Simões, M. (2015). Antibacterial Effects and Mode of Action of Selected Essential Oils Components against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. 2015.
- Lorenzi, V., Muselli, A., François, A., Berti, L., Pagès, J., Amaral, L., Lorenzi, V., Muselli, A., Franc, A., Berti, L., & Page, J. (2009). Geraniol Restores Antibiotic Activities against Multidrug-Resistant Isolates from Gram-Negative Species Geraniol Restores Antibiotic Activities against Multidrug-Resistant Isolates from Gram-Negative Species □ †. 1–4. <https://doi.org/10.1128/AAC.00919-08>
- Lubbe, A., et Verporte, R. (2011). Cultivation of medicinal and aromatic plants for specialty industrial materials. *Industrial Corps and Products*, 34, 785-801.

- Mehdi, S. (2008). La fréquence des bactéries multi résistante à l'hôpital Hassan ii de Settat. THESE. [en ligne] .Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie. RABAT :UNIVERSITE MOHAMMED VFACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE, 48-51p.
- Mehdizadeh, L. et Moghaddam, M. (2018). Huiles essentielles: activité biologique et potentiel thérapeutique. Dans les aliments thérapeutiques, probiotiques et non conventionnels (pp. 167-179). Presse académique.
- Mohammadhosseini, M., Sakre, S., & Akbarzadeh, A. (2017). Chemical composition of the essential oils and extracts of Achilleaspecies and theirbiological activities : Areview. Journal of Ethnopharmacology.
- Munck, C. (2014). AntibioticResistance: Adaptive Evolution &Dissemination of ResistanceGenes.
- Mieres-Castro, D., Ahmar S., Shabbir, R., Mora-Poblete, F. (2021). Antiviral Activities of Eucalyptus Essential Oils : Their Effectiveness as Therapeutic Targets against HumanViruses. Pharmaceuticals, 14(12), 1210.
- Mnayer, D. (2014). Eco-Extraction des huiles essentielles et des arômes alimentaires en vue d'une application comme agents antioxydants et antimicrobiens. Université d'Avignon et des pays de vaucluse. Ed 536-sciences et agrosiences.
- Nazzaro, F., Fratianni, F., De Martino, L., Coppola, R., & De Feo, V. (2013). Effect of Essential Oils on PathogenicBacteria. Pharmaceuticals, 6, 1451-1474
<https://doi.org/10.3390/ph6121451>
- Normak, H. B. & Normak, S. (2002). Evolution and spread of antibioticresistance. J. Intern. Med, p: 91-106.
- Ouis, N. (2015). Etude chimique et biologique des huiles essentielles de Corainder, de Fenouil, et de Persil. Thèse, chimique organique
- Oussou, K.R. (2009). Etude chimique et activités biologiques des huiles essentielles de sept plantes aromatiques de la pharmacopée Ivoirienne. Doctorat de l'Université de Cocody-Abidjan, 241p
- Öztürk, G. (2023). Synergistic antibacterial evaluation of Coriandri aetheroleum and linalool with standard antibiotics. 10(3), 323–331.
- Parker, N., Schneegurt, M., Thi Tu, A.H., Lister, P. & Forster, B. (2016). Microbiology.
- Pillai, S.K., Moellering ;R.C., Eliopoulos, G.M.(2005). Antimicrobial combinations. In : Lorian V, ed. Antibiotics in laboratory medicine. Philadelphia : Lippincott, Williams and Wilkins.365–440
- Polat, R., Satıl, F., Selvi, S. (2010).Anatomical and ecological investigations on some Salvia L. (Lamiaceae) spe-cies growing naturally in the vicinity of Balıkesir. J Appl Biol Sci.4:29–33.
- Ponce, A.G., Fritz,R., del Valle, C., Roura ,S.I. (2003).Antimicrobial activity of essential oils on the native microflora of organic Swiss chard. Food Sci Technol.36:679–84.
- Prescott, LM., Harley, JP., Klein, DA. (2003). Microbiologie. De Boeck Supérieur; 1168 p.

- Properzi, A., Angelini, P., Bertuzzi, G., et Venanzoni, R. (2013). Certaines activités biologiques des huiles essentielles. *Plantes Med Aromat* 2: 136. doi: 10.4172 / 2167-0412.100013 6 Page 2 sur 4 Volume 2 • Numéro 5 • 1000136 *Plantes Med Aromat* ISSN: 2167-0412 MAP,
- Queiroga, F., Guerra, S., & Mendes, J. M. (2011). Natural Product Research : Formerly Natural Product Letters Increasing antibiotic activity against a multidrug-resistant *Acinetobacter* spp by essential oils of *Citrus limon* and *Cinnamomum zeylanicum*. October 2012, 37–41. <https://doi.org/10.1080/14786419.2011.647019>
- Rattanachaikunsopon, P., & Phumkhachorn, P. (2010). Assessment of factors influencing antimicrobial activity of carvacrol and cymene against *Vibrio cholerae* in food. *JBIOSC*, 110(5), 614–619. <https://doi.org/10.1016/j.jbiosc.2010.06.010>
- Rehman, K., Fiayyaz, F., Khurshid, M., Sabir S. & Akash M. S. H. (2019). Antibiotics and antimicrobial resistance: Temporal and global trends in the environment. In *Antibiotics and Antimicrobial Resistance Genes in the Environment: Volume 1 in the Advances in Environmental Pollution Research Series* (pp. 7–27). Elsevier.
- Rosato, A., Carocci, A., Catalano, A., Clodoveo, M. L., Franchini, C., Corbo, F., Carbonara, G. G., Carrieri, A., & Fracchiolla, G. (2018). Elucidation of the synergistic action of *Mentha Piperita* essential oil with common antimicrobials. *PLoS ONE*, 13(8), 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200902>
- Rosato, A., Piarulli, M., Corbo, F., Muraglia, M., Carone, A., Vitali, M. E., & Vitali, C. (2010). In Vitro Synergistic Action of Certain Combinations of Gentamicin and Essential Oils. 3289–3295.
- Rosato, A., Piarulli, M., Schiavone, B.I.P., Montagna, M.T., Caggiano, G., Muraglia, M., et al. (2012). In vitro synergy testing of Anidulafungin with Fluconazole, Tioconazole, 5-Flucytosine and Amphotericin B against some *Candida* spp. *Med Chem*.8(4):690±698. PMID : 22530916
- Saharkhiz, M. J., Motamedi, M., Zomorodian, K., Pakshir, K., Miri, R., & Hemyari, K. (2012). Chemical Composition , Antifungal and Antibiofilm Activities of the Essential Oil of *Mentha piperita* L . 2012. <https://doi.org/10.5402/2012/718645>
- Sienkiewicz, M., Łysakowska, M., Kowalczyk, E., Szymańska, G., Kochan, E., Krukowska, J., Olszewski, J., & Zielińska-Bliźniewska, H. (2017). The ability of selected plant essential oils to enhance the action of recommended antibiotics against pathogenic wound bacteria. *Burns*, 43(2), 310–317. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2016.08.032>
- Silva, F., Ferreira, S., & Domingues, F. C. (2011). Coriander (*Coriandrum sativum* L .) essential oil : its antibacterial activity and mode of action evaluated by flow cytometry Printed in Great Britain. 1479–1486. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.034157-0>
- Sipailiene, A., Venskutonis, P.R., Baranauskiene, R. & Sarkinas, A. (2006). Antimicrobial Activity of commercial samples of thyme and marjoram oils. *Journal of Essential Oil Research*. 18: 698-703.

- Teixeira, B., Marques, A., Ramos, C., Batista, I., Serrano, C., Matos, O., Neng, N. R., Nogueira, J. M. F., Alexandre, J., & Leonor, M. (2012). European pennyroyal (*Mentha pulegium*) from Portugal : Chemical composition of essential oil and antioxidant and antimicrobial properties of extracts and essential oil. 36, 81–87. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2011.08.011>
- Toroglu, S. (2007). In vitro antimicrobial activity and antagonistic effect of essential oils from plant species. *J Environ Biol* .28:551–9.
- Trombetta, D., Castelli, F., Grazia, M., Venuti, V., Cristani, M., Saija, A., Mazzanti, G., Trombetta, D., Castelli, F., Sarpietro, M. G., Venuti, V., Cristani, M., Daniele, C., Saija, A., Mazzanti, G., & Bisignano, G. (2005). Mechanisms of Antibacterial Action of Three Monoterpenes Mechanisms of Antibacterial Action of Three Monoterpenes. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.6.2474>
- Toure, D. (2015). Etudes chimique et biologique des huiles. Thèse de doctorat, Université Félix Houphouët- Boigny.
- Valcourt, C., Saulnier, P., Umerska, A., Zanelli, M. P., Montagu, A., & Rossines, E. (2015). Synergistic interactions between doxycycline and terpenic components of essential oils encapsulated within lipid nanocapsules against gram negative bacteria. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.11.042>
- Vangelder, V. (2018). L’aromathérapie dans la prise en charge des troubles de santé mineurs chez l’adulte a l’officine. Thèse de Doctorat en pharmacie .Université de Lille 2. (146 pages) .p. 40. [https://www .pepite -dépôt. Univ lille2.fr](https://www.pepite-dépôt.Univ.lille2.fr)
- Wani, A. R., Yadav, K., Khursheed, A., & Rather, M. A. (2021). An updated and comprehensive view of the antiviral potential of essential oils and their chemical constituents with special focus on their mechanism of action against various influenza and coronaviruses. *MicrobialPathogenesis*, 152, 104620.
- Wei, W., Yang, H. (2017). Synergy against extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* in vitro by two old antibiotics: colistin and chloramphenicol. *Int J Antimicrob Agents*.
- White, R.L., Burgess, D.S., Manduru, M., Bosso, J.A. (1996). Comparison of three different in vitro methods of detecting synergy : time-kill, checkerboard, and E test. *Antimicrob Ag Chemother*.40(8) :1914±1918.
- Yabrir, B. (2018). Valorisation des ressources biologiques steppiques pour l’étude des huiles essentielles. Cas des *Marrubium déserti* de Noé. Thèse de Magister, Agriculture et développement durable, production végétales .(142pages).p .34 ,83.
- Site 01** : <https://laboratoireumani.fr/le-mode-daction-des-huiles-essentielles-sur-les-bacteries/> consultee le 10/03/2023 à 16 :30
- Site 02** : Antibiotique. In: Wikipédia [Internet]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index>. / consultee le 06/08/2023 à 10 :30
- Site 03** : (www.mednet.ca/fr/report/traitement-efficacedes-infections-par-escherich.html). / consultee le 15/06/2023 à 20 :30
- Site 04** : www.Antibiotique.eu/ consultee le 25/06/2023 à 19 :00
- Site 05** : www.somipev.ma/ consultee le 30/08/2023 à 11 :00