

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Ecole Normale Supérieure d'Enseignement Technologique

المدرسة العليا لأساتذة التعليم التكنولوجي بصكندة

Département des Sciences Naturelles

قسم العلوم الطبيعية



Mémoire de fin d'étude

مذكرة التخرج

Présenté par :

ALLAG Maroua - ARIES Khadija

En vue de l'obtention du diplôme : Professeur d'Enseignement

Moyen

لنيل شهادة: أستاذ التعليم متوسط

Thème

الموضوع

Antibiothérapie vs Aromathérapie

Quelle est la meilleure approche pour traiter les maladies causées par les bactéries multirésistantes

Directeur de mémoire: M. Khelfaoui Mohamed Sabri.

M.C.A ENSET - Skikda.

Membre de jury :

Président : M. Khelfaoui Fayçal.

M.C.A ENSET - Skikda.

Examineur : M. Boughendjioua Hicham.

PROFESSEUR ENSET - Skikda.

Promotion Juin 2024 دفعة جوان 2024



Remerciement


À l'achèvement de ce travail, nous souhaitons exprimer nos sincères remerciements et notre profonde gratitude, avant tout à Allah le Tout-Puissant, qui nous a continuellement soutenus et renforcés tout au long de notre parcours scolaire.

C'est grâce à Sa générosité que nous avons trouvé le courage et la détermination nécessaires pour mener à bien ce modeste projet. Nous tenons également à adresser nos chaleureux remerciements au Dr. KHELFAOUI MOHAMED SABRI, dont l'encadrement, les conseils et les remarques ont été d'une inestimable valeur pour nous. Nous lui sommes reconnaissants pour sa disponibilité et sa confiance tout au long de ces mois de travail. Nous exprimons également notre profonde gratitude envers les membres du jury, le Dr. KHELFAOUI FAYCAL, qui a présidé avec honneur le jury, et le Pr. BOUGHENDJIOUA HICHAM, qui a examiné notre travail.

Nous remercions également tous les professeurs et enseignants qui ont contribué à notre formation universitaire depuis notre premier cycle d'études jusqu'à la fin de cette année académique.

Un merci particulier à Mlle BOUGUEROUA RAYENE pour ses conseils, sa disponibilité, sa sympathie et son soutien.

Enfin, nous adressons nos remerciements à notre promotion, ainsi qu'à tous nos proches et amis, pour leur soutien indéfectible et leurs encouragements tout au long de la réalisation de ce travail. Merci à chacun d'entre vous.





Dédicace

Tout d'abord je remercie ALLAH le tout puissant qui m'a donné la force, le courage pour finir ce travail.

Je dédie ce modeste travail à mes chers parents,

A mon très chère père BENBELLA

Pour le lourd sacrifice afin de voir sa famille unie et heureuse, il a donné sa belle vie. Pour tous les moments où tu n'as jamais épargné le moindre effort pour nous aider et nous encourager

Merci à vous d'être toujours présent pour faire mon bonheur

A ma très chère mère WASSILA

pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études.

A mes chers frères SIFE EDDINE , MOUHAMED AMINE et TIDJANI

Merci d'être toujours à mes côtés, par votre présence, par votre amour, pour donner du goût et du sens à notre vie de famille. Que ce travail vous témoigne de ma sincère affection.

À mes chères sœur SOUMAYA et MERIEM

pour leurs encouragements permanents, et pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire.

*A ma chère binôme
pour notre harmonie et notre sympathie*



Atag maroua



Dédicace

A ma mère qui s'est sacrifiée pour mon bonheur et ma réussite, qui m'a toujours soutenue et encouragé dans les moments difficiles pour arriver à ce niveau.

A mon père qui m'a soutenu, veillé tout au long de ma vie à m'encourager.

A mes frères Hamza, Youcef, Boualam et Abderaouf,

A mon binôme, pour leur entente et leur sympathie.

A toute ma famille,

À tous mes enseignants, mes professeurs

A TOUS MES AMIÉS,

A tous ceux que j'aime et ceux qui m'aiment



ARIES Khadija

Sommaire

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES ABREVIATIONS

Sommaire.....	5
Introduction	1
Chapitre01: l'antibiothérapie	3
1 Définition de l'antibiothérapie	3
2 Antibiothérapie en prophylaxie.....	3
2.1 L'antibioprophylaxie chirurgicale	3
2.2 L'antibioprophylaxie post-exposition	3
3 Antibiothérapie curative :	4
3.1 L'antibiothérapie probabiliste	4
3.2 Antibiothérapie documentée.....	4
4 Activité des antibiotiques:	4
4.1 Mesure de base de l'activité antibiotiques.....	4
4.2 L'antibiogramme	6
4.3 Comment réaliser un antibiogramme	6
4.4 Limites de l'antibiogramme.....	8
4.5 Mode d'action des antibiotiques :.....	8
4.5.1 Antibiotiques agissant sur la paroi	9
4.5.2 Antibiotiques actifs sur la membrane	10

4.5.3	Antibiotiques actifs sur la synthèse des protéines	10
4.5.4	Les antibiotiques qui inhibent la synthèse ou le fonctionnement des acides nucléiques	11
5	Pharmacologie générale des antibiotiques	13
5.1	<i>Données pharmacocinétiques et métabolisme des médicaments.....</i>	<i>13</i>
5.1.1	L'absorption	13
5.1.2	La diffusion	13
5.1.3	Le métabolisme.....	14
5.1.4	L'élimination	14
5.2	<i>Paramètres pharmacodynamiques</i>	<i>16</i>
5.2.1	Antibiotiques bactériostatiques ou bactéricides	16
5.2.2	Effet post antibiotique	17
5.2.3	Synergie ou antagonisme.....	17
6	Critères de choix d'un antibiotique.....	18
	Chapitre 02: la résistance et la multirésistance bactérienne.....	20
1	La résistance bactérienne aux antibiotiques	20
6.1	<i>Définition de la résistance bactérienne.....</i>	<i>20</i>
6.2	<i>Types de la résistance bactérienne</i>	<i>20</i>
6.2.1	Résistance naturelle.....	20
6.2.2	Résistance acquise	21
6.3	<i>Support génétique de la résistance</i>	<i>21</i>
6.3.1	Résistance chromosomique : mutation	21
6.3.2	Résistance extra-chromosomique	21
6.4	<i>Mécanismes de résistance aux antibiotiques.....</i>	<i>22</i>
6.4.1	La destruction ou l'inactivation du médicament par des enzymes.....	23
6.4.2	Diminution de la pénétration, l'efflux d'antibiotiques	23
6.4.3	Changements dans la cible de l'antibiotique	24
7	Les bactéries multi résistantes aux antibiotiques.....	25
7.1	<i>Définition.....</i>	<i>25</i>
7.2	<i>Types des bactéries multi résistantes.....</i>	<i>26</i>

7.2.1 Hospitaliers	26
7.2.2 Communautaire	28
7.3 <i>Localisation des BMR en milieu hospitalier</i>	29
Chapitre03: l'aromathérapie	31
1 Définition	31
1.1 <i>L'aromathérapie</i>	31
1.2 <i>Les huiles essentielles</i>	31
2 Caractéristiques des huiles essentielles:	32
2.1 <i>Propriétés physiques</i>	32
2.2 <i>Composition chimique</i>	32
2.2.1 Les terpènes et les terpénoïdes	32
2.2.2 Les composés aromatiques (phénylpropènes)	33
3 Technique d'extraction des huiles essentielles	34
3.1 <i>Méthodes conventionnelles (classiques)</i>	34
3.2 <i>Méthodes innovantes</i>	35
4 Les activités biologiques des huiles essentielles	37
5 Activité antibactérienne des HEs	37
5.1 <i>Molécules responsables de l'activité</i>	37
5.2 <i>Facteurs influençant l'activité antibactérienne des HEs</i>	38
5.3 <i>Mécanisme d'action des HEs</i>	39
5.3.1 La perméabilisation membranaire	39
5.3.2 Perturbations homéostatiques	40
5.3.3 L'altération de l'intégrité génétique	40
5.4 <i>Sensibilité des bactéries aux huiles essentielles</i>	40
5.5 <i>Résistance bactérienne aux huiles essentielles</i>	41

5.6	<i>Méthodes d'étude de l'activité antimicrobienne des HEs</i>	42
5.6.1	Méthode de diffusion en milieu gélosé (aromatogramme)	43
5.6.2	Méthode de dilution	44
6	Toxicité des huiles essentielles:	45
7	Toxicocinétique des Huiles Essentielles	46
7.1	<i>Absorption</i>	46
7.1.1	Voie orale	46
7.1.2	Voie cutanée	47
7.1.3	Voie respiratoire	47
7.2	<i>Distribution</i>	47
7.3	<i>Métabolisme</i>	47
7.4	<i>Elimination</i>	48
8	Interaction des huiles essentielles ou leurs constituant	49
Chapitre 04: étude comparative entre les huiles essentielles et les antibiotiques		52
1	Diffusion	52
1.1	<i>Diffusion des antibiotiques utilisés en médecine générale</i>	52
1.1.1	Selon la voie d'administration (po ou iv)	52
1.1.2	Selon le site	52
1.2	<i>Diffusion des huiles essentielles</i>	53
1.2.1	Huiles essentielles à diffusion rapide	53
1.2.2	Huiles essentielles à diffusion moyenne	53
1.2.3	Huiles essentielles à diffusion lente :	54
2	L'effet toxique des antibiotiques et des huiles essentielles sur les bactéries	54
2.1	<i>La CMI</i>	54
2.2	<i>Spectre d'activité</i>	54
2.3	<i>Mécanisme d'action :</i>	54
2.4	<i>Résistance</i>	54

2.5	<i>Effets secondaires</i>	55
3	L'élimination	55
3.1	<i>L'élimination des antibiotiques</i>	55
3.2	<i>L'élimination des huiles essentielles :</i>	56
	Conclusion	58
	BIBLIOGRAPHIE	60
	WEBOGRAPHIE	70
	Résumé	72
	Abstract	73

LISTE DES FIGURES

Figure	Titre	Page
01	Représentation de la CMI	5
02	Schéma représentant un antibiogramme	7
03	La lecture d'antibiogramme	7
04	Mécanismes d'action des antibiotiques	9
05	La paroi bactérienne	10
06	Ribosome en cours de translation	11
07	Courbe pharmacocinétique	16
08	Cibles bactériennes et mécanismes de résistance aux antibiotiques	22
09	Structures chimiques de certains composants d'huile essentielles	33
10	Hydrodistillation assistée par micro-ondes	36
11	Illustration de la méthode des aromagrammes sur boîte de Pétri	44

LISTE DES TABLEAUX

Tableau	Titre	Page
01	Mode d'action des antibiotiques	1
02	Effets antibactériens des antibiotiques	17
03	Localisation des BMR en milieu hospitalier	29
04	Comparaison entre les HEs et les antibiotiques	55
05	Comparaison entre l'élimination des antibiotiques et des HEs	56

LISTE DES ABREVIATIONS

ABC : ATP-binding cassette

ABMR : *Acinetobacter baumannii* multi résistant

ADN : Acide désoxy ribonucléique

ARN : Acide ribonucléique

ARNr : Acide ribonucléique ribosomique

ATB : Antibiotique

ATP : Adénosine triphosphate

BGN : Bactéries Gram négatif

BLSE : Les bêta-lactamases à spectre étendu

BMR: Bactéries multi résistantes aux antibiotiques

Cmax : Concentration maximale

CMB: La concentration minimale bactéricide

CMI: La concentration minimale inhibitrice

DMSO : Le sulfoxyde de diméthyle

EBLSE : Entérobactéries sécrétrices de bêta -lactamase à spectre élargi

EGM : Eléments génétiques mobiles

EHPAD: Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

EPA : Effet post-antibiotique

ERV: Entérocoque résistant à la vancomycine

EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

FIC: Concentration fractionnelle inhibitrice

FMC: Food Machinery Corporation-in-line

HE : Huile essentielle

IN: Infection nosocomiale

KHz: Unité de mesure de fréquence du Système international (SI), valant 10^3 hertz

MAE: Extraction assistée par chauffage micro-ondes

MAS: Maisons d'Accueil Spécialisées

MATE : Multi Drug and toxic compound extrusion

MDTS: Médicaments

MecA: Gène présent dans les cellules bactériennes qui leur permet d'être résistantes aux antibiotiques

MFS: Major facilitator super family

MH :Une gélose Mueller-Hinton

MHz: Unité de mesure de fréquence du Système international (SI), valant 10^6 hertz

NAD: Nicotinamide adénine dinucléotide

PAMR : *Pseudomonas aeruginosa* multi résistant

PD : La pharmacodynamie

PK: La pharmacocinétique

PLP: Protéine liant pénicilline

RND : Resistance-Nodulation-Division

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline

SDRM : *Staphylocoque doré* résistant à la méticilline

SFE : Extraction par un fluide supercritique

SFM: Société française de microbiologie

SMR : Small multi-drug resistance

TTC : Triphenyl tetra zolium chloride

UAE: Extraction assistée par ultrasons

USI: Unité de soins intensifs

Introduction

L'émergence et la propagation des bactéries multi résistantes aux antibiotiques Représentent un défi majeur pour la santé publique mondiale. Ces organismes Pathogènes développent une capacité à résister aux traitements traditionnels, mettant en péril l'efficacité des antibiotiques et la capacité des médecins à traiter efficacement les infections bactériennes. Dans ce contexte, l'exploration de nouvelles approches thérapeutiques est devenue cruciale pour lutter contre cette menace croissante.

L'aromathérapie, qui utilise les propriétés antimicrobiennes des huiles essentielles extraites de plantes, émerge comme une alternative prometteuse à l'antibiothérapie conventionnelle. Cette méthode thérapeutique ancienne a gagné en intérêt ces dernières années en raison de ses prétendus capacités à cibler les bactéries résistantes aux antibiotiques tout en offrant potentiellement des avantages tels qu'une moindre pression sélective sur les micro-organismes et des effets secondaires réduits (Carson CF *et al.*,2006).

Cependant, la question demeure : quelle est la meilleure approche pour traiter les maladies causées par des bactéries multi résistantes ? Est-ce l'utilisation traditionnelle des antibiotiques ou l'exploration de thérapies alternatives telles que l'aromathérapie ? Pour répondre à cette question, il est crucial d'examiner de manière critique les preuves scientifiques disponibles, d'évaluer l'efficacité relative, la sécurité et la faisabilité clinique de chaque approche, ainsi que leur potentiel à contrôler la propagation de la résistance aux antimicrobiens. (Bakkali F *et al.*,2008)

Dans cette perspective, cette analyse se penchera sur les avantages et les limites de l'aromathérapie par rapport à l'antibiothérapie dans le contexte du traitement des maladies causées par des bactéries multi résistantes. En explorant les données probantes actuelles et en examinant les défis pratiques et éthiques associés à chaque approche, nous visons à éclairer la prise de décision clinique et à contribuer à l'élaboration de stratégies de traitement efficaces et durables face à cette menace croissante pour la santé publique (Leyva-López N *et al.*,2017).

Chapitre 01 :
L'antibiothérapie

Chapitre01: l'antibiothérapie

1 Définition de l'antibiothérapie

L'antibiothérapie est un traitement par une substance qui est capable d'inhiber la croissance des bactéries ou de les détruire afin de réduire la quantité de bactéries au niveau du site infectieux pour permettre aux défenses immunitaires de jouer leur rôle (Anne S, 2022). Il existe deux types d'antibiothérapie, la curative et la prophylactique ou préventive (Neuman M, 1975).

2 Antibiothérapie en prophylaxie

L'antibioprophylaxie consiste à administrer un antibiotique afin d'empêcher le développement d'une infection soit après contact avec l'agent infectieux (antibioprophylaxie post-exposition) soit en prévision d'un risque déterminé avant la contamination (antibioprophylaxie chirurgicale). Elle s'oppose à l'antibiothérapie curative qui est destinée à traiter une infection déjà installée.

L'antibioprophylaxie s'adresse à un risque déterminé et vise certaines bactéries bien identifiées, qui peuvent provoquer une infection dans certaines situations (site net 01). Elle est divisée en :

2.1 L'antibioprophylaxie chirurgicale

L'antibioprophylaxie chirurgicale est administrée avant le début du geste chirurgical et doit être efficace sur les germes potentiellement contaminants lors de l'intervention (par exemple, les staphylocoques lors de la chirurgie ostéoarticulaire ou les entérobactéries lors de la chirurgie digestive) (site net 01).

2.2 L'antibioprophylaxie post-exposition

L'antibioprophylaxie post-exposition cible le germe avec lequel le sujet a été ou risque d'avoir été en contact. Par exemple, la rifampicine est utilisée après contact avec une personne atteinte de méningite à méningocoque (site net 01).

3 Antibiothérapie curative :

Antibiothérapie curative s'impose lorsque les symptômes indiquent que le malade ne peut plus combattre l'agent infectieux avec ses seules défenses immunitaires. Elle permet alors d'arrêter la multiplication des bactéries (effet bactériostatique) ou de les détruire (effet bactéricide) (site net 02). Elle est divisée en :

3.1 L'antibiothérapie probabiliste

L'antibiothérapie dite « probabiliste » correspond à une prescription d'antibiotique(s) réalisée avant que ne soient connues la nature et/ou la sensibilité du ou des micro-organismes responsables de l'infection (Benoît V et al., (2004). En pratique médicale courante, la grande majorité des traitements antibiotiques sont probabilistes et le demeurent faute de données microbiologiques. En réanimation et en médecine d'urgence, l'urgence et la gravité peuvent conduire à des traitements d'urgence probabilistes (site net 03).

3.2 Antibiothérapie documentée

L'antibiothérapie est dite documentée lorsqu'elle est prescrite sur des résultats bactériologiques précis (germe, antibiogramme) (Antibiotiques et...).

4 Activité des antibiotiques:

La détermination de la sensibilité d'une bactérie à différents antibiotiques est réalisée par l'antibiogramme qui évalue l'inhibition de la croissance bactérienne. L'antibiogramme est traditionnellement réalisé par des méthodes de diffusion dans des milieux gélosés à l'aide de disques (sauf pour certaines bactéries, comme les bactéries strictement intracellulaires), mais elle est également de plus en plus réalisée dans des milieux liquides à l'aide d'équipements automatisés (par exemple le Système Vitek 2, Bio Mérieux) (Archambaud M, 2009).

4.1 Mesure de base de l'activité antibiotiques

Pour exercer leur effet bactériostatique ou bactéricide, les antibiotiques doivent être présents en concentration suffisantes dans le milieu où se fait la croissance bactérienne (Schlemmer B, 2023).

La CMI est la plus petite concentration d'antibiotique qui inhibe toute croissance visible d'une souche bactérienne après 20 ± 4 heures de culture à $35^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Cette valeur caractérise l'effet bactériostatique d'un antibiotique et permet de déterminer si une souche est sensible ou résistante à l'antibiotique testé.

On peut représenter la CMI de la manière suivante :

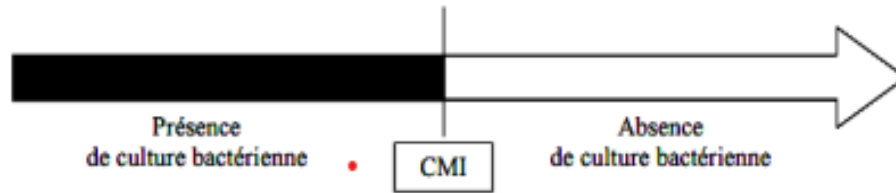


Figure 01 : Représentation de la CMI (Ben Youssef S et al., (2015-2016).

La CMB est la plus petite concentration d'antibiotique laissant 0,01% ou moins de survivants de l'inoculum initial après 20 ± 4 heures de culture à $35^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Cette valeur caractérise l'effet bactéricide d'un antibiotique. On considère que si la CMB est \leq à 4 CMI l'antibiotique est bactéricide et donc très efficace et au contraire si la CMB $>$ à 10 CMI, on le considère comme peu efficace, donc bactériostatique.

**La CMI et la CMB sont voisines pour les antibiotiques bactéricides et éloignées pour les antibiotiques bactériostatiques (Dr Torche S, 2019_2020).

La détermination de la CMI ou CMB peut être effectuée par différentes méthodes. La détermination de la CMI est généralement effectuée par la méthode de dilution liquide en utilisant des concentrations croissantes d'antibiotiques (soit par la micro méthode à l'aide de microplaques 96 puits, ou à l'aide de systèmes semi-automatisés ou automatisés) ou par la méthode de diffusion en milieu gélosé à l'aide de bandelettes imprégnées de concentrations croissantes d'antibiotiques (E-tests). La mesure de l'activité bactéricide n'est pas réalisée en routine, mais elle est caractérisée lorsqu'on veut étudier l'efficacité d'un antibiotique et/ou d'une association d'antibiotiques sur une bactérie.

En pratique actuelle, pour connaître ces valeurs on s'appuie sur les normes de la Société Française de Microbiologie ou du Comité Européen de Susceptibilité aux Antibiotiques (EUCAST) sur le site de la SFM (Veyssière A *et al.*, 2019).

4.2 L'antibiogramme

L'antibiogramme est un des tests du laboratoire de m

icrobiologie les plus attendus par les cliniciens : c'est le test qui leur permet de prescrire de façon éclairée une antibiothérapie ciblée et théoriquement efficace sur la bactérie responsable de l'infection. Il est souvent attendu comme le « Graal », bien plus que les autres résultats d'analyses microbiologiques (Romano-Bertrand S *et al.*, 2023).

4.3 Comment réaliser un antibiogramme

➤ L'antibiogramme par la méthode de diffusion en milieu gélosé

L'une des techniques de base utilisée est l'antibiogramme par la méthode de diffusion en milieu gélosé utilisant des disques calibrés imbibés d'antibiotique. Pour se faire, on dépose un inoculum standardisé de la bactérie à étudier sur une gélose Mueller-Hinton (MH). La composition de ce milieu (que ce soit pour les méthodes en milieu gélosé qu'en milieu liquide) est standardisé, notamment en ions calcium, magnésium et en thymine. Cette gélose peut être additionnée de sang de cheval défibriné et bêta-NAD pour les bactéries de croissance exigeante comme le pneumocoque ou les streptocoques *Haemophilus influenzae*. Pour certaines bactéries, un milieu différent que le milieu MH est utilisé : *Haemophilus influenzae* une gélose chocolat polyvitex et pour les anaérobies, avec une gélose additionnée de sang de mouton, vitamine K1 et hémine. Pour certaines bactéries, un milieu différent que le milieu MH est utilisé. La gélose imprégnée de disques a ensuite été incubée dans une étuve à $35^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ pendant $20\text{h} \pm 4\text{h}$. Les diamètres d'inhibition présents autour du disque sont mesurés, lus et interprétés selon les recommandations et les critères de l'EUCAST, par comparaison avec des diamètres critiques. Au quotidien, l'antibiogramme (méthode de diffusion en milieu gélosé, ou détermination des CMI en milieu liquide utilisant des systèmes automatisés) est demandé par le praticien dans le cas de doute ou si celui-ci ne désire pas faire d'antibiothérapie probabiliste ou s'il désire contrôler une

antibiothérapie probabiliste. Les tests du spectre antimicrobien sont particulièrement nécessaires en cas d'infection urinaire récidivantes ou de risque de complication (Romano-Bertrand S et al.,2023).

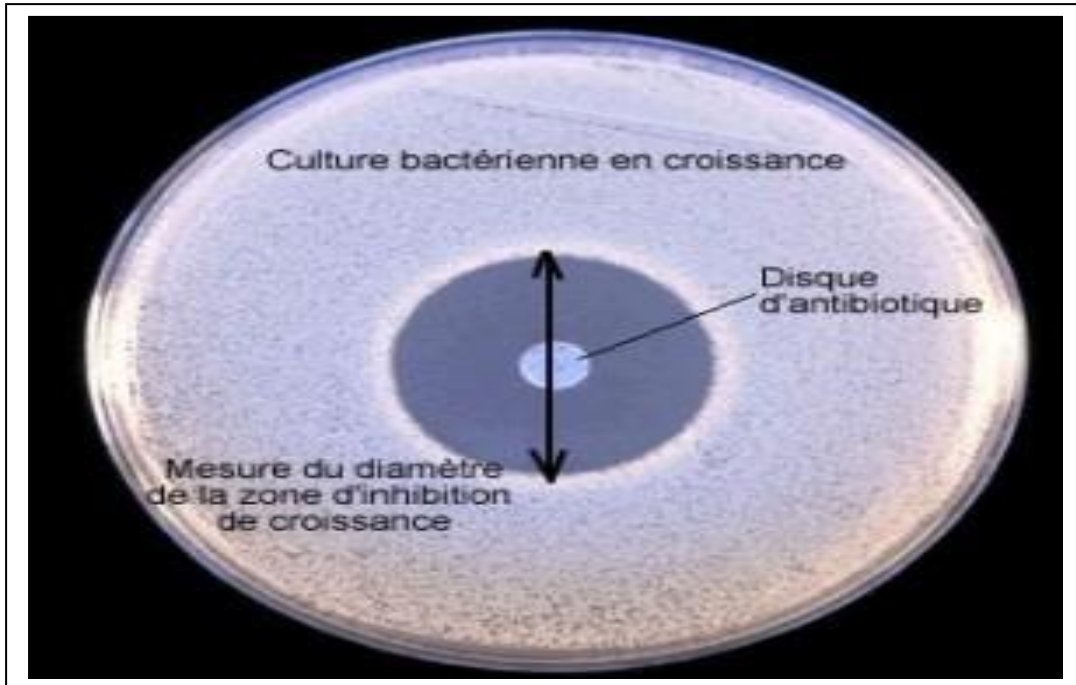


Figure 02 : Schéma représentant un antibiogramme (site net 04).

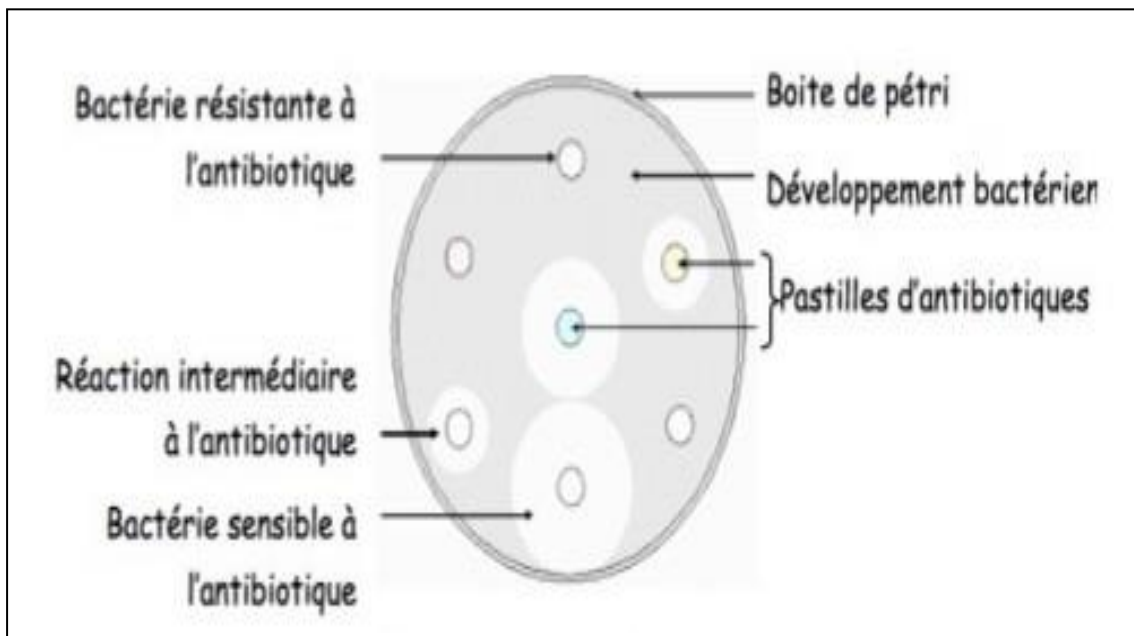


Figure 03 : La lecture d'antibiogramme (site net 04).

4.4 Limites de l'antibiogramme

Aujourd'hui, le principal inconvénient de l'antibiogramme est son délai de réalisation : il nécessite une culture pure de la bactérie, soit délai initial de 18 à 24 h, suivie d'une incubation de même durée, soit un délai total pouvant aller jusqu'à 48 h. Bien que l'utilisation de la spectrométrie de masse ait réduit le temps d'identification bactérienne de 24h à quelques min, l'antibiogramme classique reste une étape limitant pour une gestion rapide et ciblée des infections bactériennes. Dans certaines cas les résultats de l'antibiogramme de première intention ne garantissent pas la sensibilité d'une souche bactérienne à un antibiotique ni n'identifient la présence d'une résistance acquise.

Il faut alors réaliser des tests complémentaires pour mettre en évidence des mécanismes particuliers de résistance ou déterminer précisément la CMI. Par ailleurs, la réalisation d'un antibiogramme par le laboratoire ne constitue pas une incitation à traiter et à prescrire des antibiotiques, hormis lorsqu'il porte sur une bactérie pathogène isolée d'un site stérile (sang circulant, liquide cébrospinal...). Le bon usage des antibiotiques inclut la juste prescription des tests diagnostiques prescrits en excès, ils peuvent mettre en évidence des colonisations et contaminations qui n'ont aucun intérêt dans la prise en charge du patient mais augmentent inutilement la prescription d'antibiotiques, avec toutes les conséquences nocives à la fois individuelles et collectives, notamment sur la sélection et la diffusion de bactéries multi-résistantes (Romano-Bertrand *Set al.*,2023).

4.5 Mode d'action des antibiotiques :

Les antibiotiques agissent de manière spécifique sur les bactéries, en bloquant une ou des étapes essentielle(s) de leur développement : synthèse de leur paroi, de l'ADN, des protéines, ou la production d'énergie... (figure 04). Ce blocage se produit lorsque l'antibiotique se fixe sur sa cible, une molécule de la bactérie qui participe à l'un de ces processus métaboliques essentiels (Anaïs V, 2019).

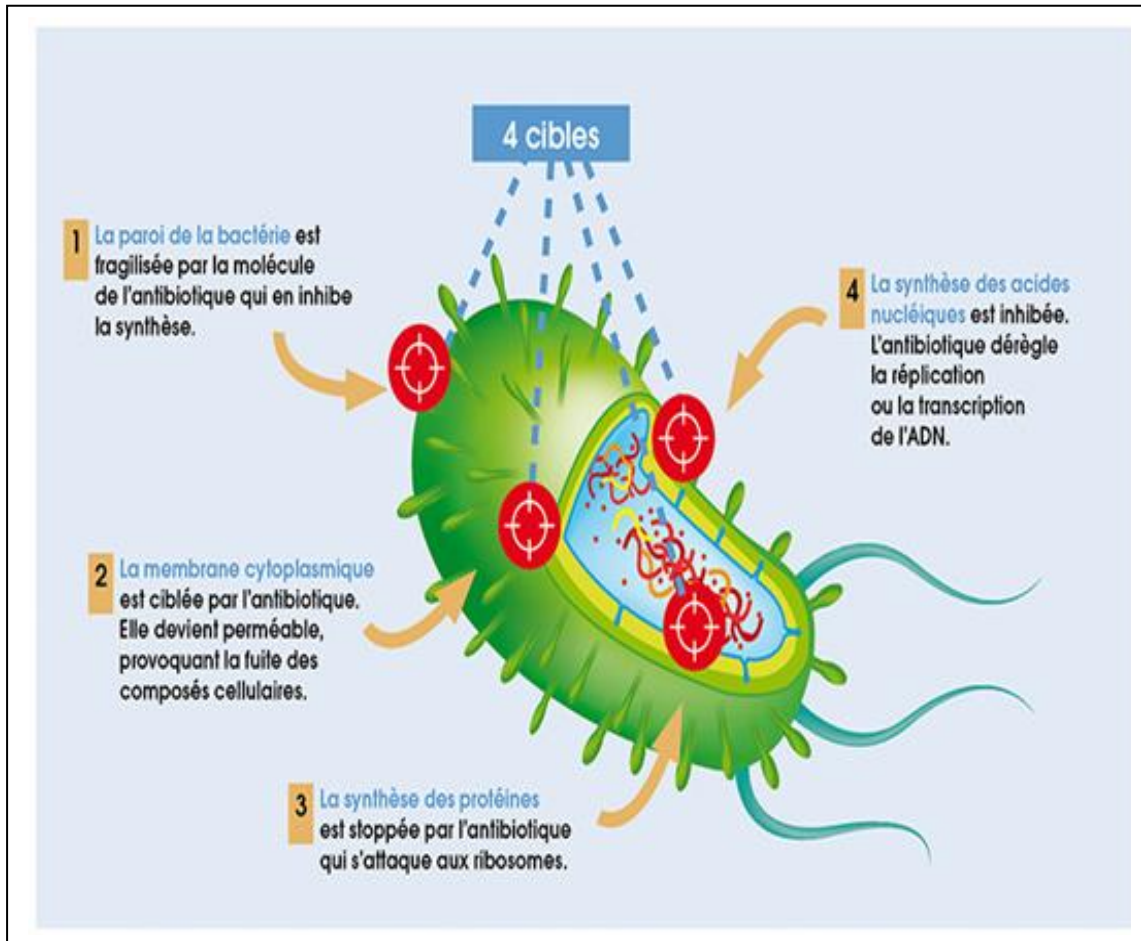


Figure 04 : Mécanismes d'action des antibiotiques (site net 05).

4.5.1 Antibiotiques agissant sur la paroi

Certaines bactéries se protègent de l'environnement extérieur grâce à une paroi cellulaire qui doit se développer lorsque les bactéries se divisent. Cette paroi contient notamment une couche plus ou moins épaisse de peptidoglycane, un polymère spécifique contenant des acides aminés et des sucres (figure 05).

Il existe une machinerie synthétique qui fabrique les composants de cette paroi et se compose d'enzymes et d'un système de transport qui amène les composants à la surface cellulaire (site net 06).

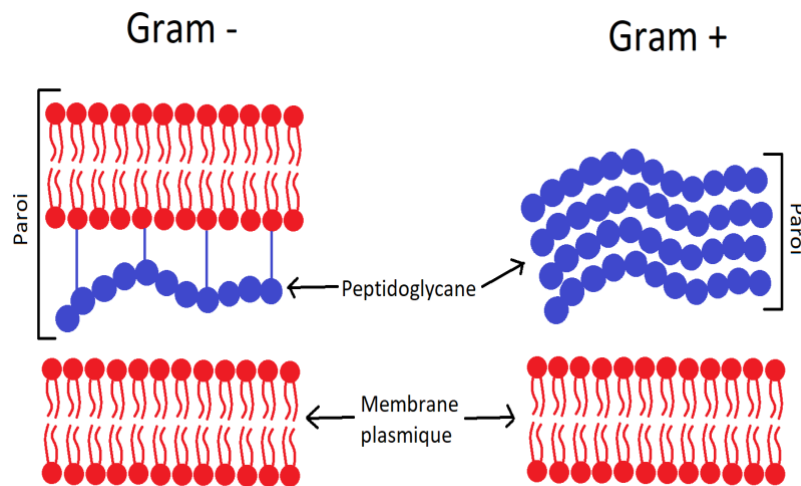


Figure 05 : La paroi bactérienne (site net 07).

Les antibiotiques agissent en interférant avec la biosynthèse du peptidoglycane. Les précurseurs du peptidoglycane sont synthétisés dans le cytoplasme et assemblés à l'extérieur de la membrane cytoplasmique. Lorsque les bactéries sont en phase de croissance, il existe des phénomènes de synthèse et de destruction du peptidoglycane. L'équilibre entre ces deux phénomènes est rompu par les ATBs inhibant la synthèse de peptidoglycane. Il en résulte l'altération de la paroi ayant un effet létal pour la bactérie. Les classes les plus importantes dans ce type d'ATBs sont les Bêtalactamines, les Glycopeptides ainsi que la Fosfomycine (Vanessa J, 2010).

4.5.2 Antibiotiques actifs sur la membrane

Ils agissent sur les membranes lipidiques, d'abord sur la membrane externe puis sur la membrane cytoplasmique. L'immobilisation des antibiotiques perturbe la structure de ces membranes et les rend perméables, entraînant une mort bactérienne rapide. Parmi ces antibiotiques on distingue les polymyxines (Jaques T, 2000).

4.5.3 Antibiotiques actifs sur la synthèse des protéines

L'antibiotique inhibe la synthèse protéique de la bactérie s'attaquant aux ribosomes (Batraud M, 2017). Le ribosome est un complexe composé de protéines et d'ARN, permettant ainsi la fabrication de protéines par décodage de l'ARN messager. Il est

composé de deux sous-unités : la petite appelée 30S (ARNr 16S + 21 protéines) et la grosse sous-unité 50S (ARNr 23S et 5S + 34 protéines) (figure 04) (Veysseyre A, 2019).

La plupart des antibiotiques qui ont pour cible les ribosomes se fixent sur une des deux sous-unités (30S et 50S) du ribosome afin d'empêcher la formation de la chaîne polypeptidique, c'est-à-dire de la protéine (Batraud M, 2017).

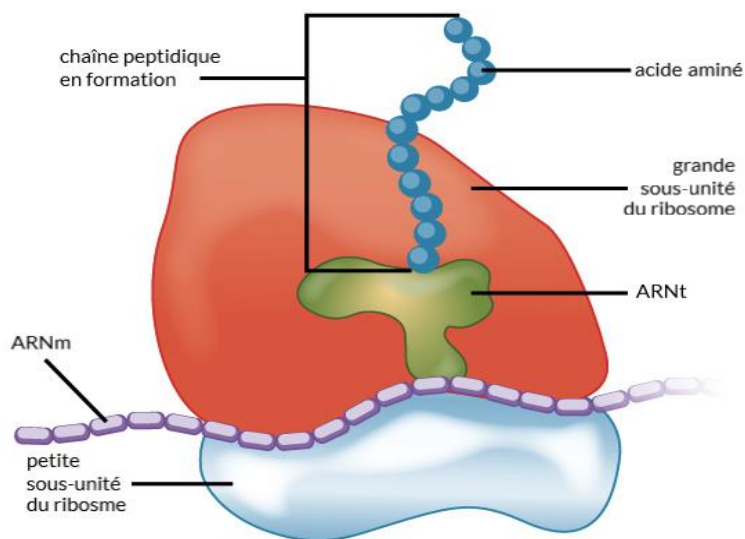


Figure 06 : Ribosome en cours de translation (Anaïs V, 2019).

4.5.4 Les antibiotiques qui inhibent la synthèse ou le fonctionnement des acides nucléiques

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

- Inhibition de la réplication de l'ADN (quinolones).
- Inhibition de la transcription acide ribonucléique (ARN) polymérase (rifamycines).
- Inhibition de la synthèse des folates (sulfamide) (Aribi Y, Ghedbane N, 2021).

Tableau 01 : Mode d'action des antibiotiques (site net 08).

Mode d'action	Famille d'antibiotiques	Exemples de molécules
Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne	Bêtalactamines	Amoxicilline Amoxicilline/Acide clavulanique
	Fosfomycine Glycopeptides	Fosfocine Vancomycine
Inhibition de la synthèse protéique bactérienne	Tétracyclines Macrolides	Doxycycline Azithromycine, Clarithromycine Spiramycine
	Lincosamides Streptogramines Aminosides Phénicolés Acide fusidique Oxazolidinones	Clindamycine Pristinamycine Streptomycine Tiamphénicol Acide fusidique Linézolide
Inhibition des acides nucléiques	Produits nitrés	Métronidazole
	Quinolones Fluoroquinolones Rifamycines	Ciprofloxacine Fluméquine Rifamycine
Augmentation de la perméabilité de la membrane bactérienne	Polymixines Gramicidines et Tyrocidine	Colistine Bacitracine et Tyrothricine

5 Pharmacologie générale des antibiotiques

5.1 Données pharmacocinétiques et métabolisme des médicaments

La pharmacocinétique (PK) est l'étude du devenir d'un principe actif dans l'organisme. Des paramètres pharmacocinétiques sont définis pour décrire les différentes phases de vie du médicament : l'absorption, diffusion, métabolisme et l'élimination (Tanguy L, 2021).

5.1.1 L'absorption

L'absorption est le passage du médicament de son site d'application à la circulation générale. Dans le cas de la voie orale, après libération du principe actif de sa forme pharmaceutique, le médicament passe du tube digestif dans la circulation générale en traversant la muqueuse digestive et l'épithélium vasculaire (Mosrane Y, 2019).

5.1.2 La diffusion

Les antibiotiques doivent bien diffuser et conserver leur activité au sein des tissus (Carsenti E, 1991). Généralement, la distribution se fait dans l'espace extracellulaire (volume plasmatique + volume interstitiel), et peut également inclure le volume cellulaire. Pour diffuser, le médicament doit traverser les membranes tissulaires. Dans certains tissus (foie, etc.), les parois des vaisseaux sanguins sont composées de capillaires discrets, permettant aux médicaments de diffuser facilement. En revanche, dans d'autres organes (cerveau et barrière hémato-encéphalique, etc.), les parois des vaisseaux sanguins sont constituées de capillaires continus difficiles à pénétrer. Les mécanismes du passage transmembranaire du médicament sont identiques à ceux exposés pour l'absorption digestive (Lechat, 2007).

La diffusion est faible pour les aminosides, excepté dans le rein, modérée pour les bêtalactamines et les glycopeptides, bonne pour les tétracyclines, les macrolides, les fluoroquinolones, la fosfomycine et les céphalosporines de troisième génération administrées par voie parentérale.

Les sites les plus difficiles d'accès sont le liquide céphalorachidien, le cerveau, l'os, la prostate et les milieux oculaires, Par ailleurs, dans les endocardites, seules des

concentrations sériques très élevées permettent aux antibiotiques de diffuser dans les flores bactériennes.

La diffusion tissulaire dépend donc de :

- Propriétés physicochimiques du médicament
- Capacité du médicament à traverser les vaisseaux sanguins et les parois cellulaires
- La fixation protéique (sanguine et tissulaire)
- Le débit sanguin tissulaire (très élevé pour le foie et le rein, faible pour l'os et la peau...) (Tazi A et Bricaire F, 2007).

5.1.3 Le métabolisme

Le terme métabolisme fait référence à la conversion d'un médicament en un ou plusieurs autres composés pharmacologiquement actifs ou inactifs par des réactions enzymatiques. De nombreux tissus peuvent subir cette transformation (peau, poumons, reins, intestins...). Cependant, le principal site de biotransformation se situe dans les enzymes microsomales du foie. En effet, le foie (organe épurateur) a un débit sanguin très élevé par rapport aux autres organes : il reçoit environ 1,5 litre de sang par minute (1,2 litre par la veine porte et 0,3 litre par l'artère hépatique). Les hépatocytes contiennent un grand nombre d'enzymes impliquées dans le traitement des médicaments, en particulier les réactions redox, l'hydroxylation ou la destruction oxydative des liaisons N-C et OC. L'élément de base de ce système enzymatique est le cytochrome P450 qui contient plusieurs isoenzymes (Lechat, 2007).

5.1.4 L'élimination

L'élimination des médicaments de l'organisme résulte de l'addition de plusieurs processus. Elle comprend la capacité métabolique de différents organes, commencer par le foie et toutes les formes d'excrétion, en particulier rénale (urine) mais aussi hépatique (bile) (Lechat, 2007).

5.1.4.1 Elimination hépatique

En plus de ses capacités métaboliques, le foie participe à l'élimination des médicaments de l'organisme par le biais du système biliaire après excrétion dans la bile, le médicament finit par passer dans la lumière intestinale où il peut être réabsorbé : c'est le cycle entéro-hépatique (Lechat, 2007).

5.1.4.2 Elimination rénale

L'élimination rénale est la principale voie d'excrétion des médicaments. Le rein élimine la plupart des médicaments soit sous forme intact soit sous forme métabolisée. L'unité fonctionnelle rénale est le néphron. A travers ses différents segments, il permettra l'élimination des médicaments (Mosrane Y, 2019).

a/. La filtration glomérulaire

- La filtration glomérulaire est un processus de filtration du plasma à travers une membrane semi-perméable (le glomérule), non sélective, induisant la formation d'une urine primitive. Processus passif.
- Seule la fraction libre des mdt (non liée aux protéines plasmatique) hydrosolubles diffuse à travers le glomérule (Mosrane Y, 2019).

b/. La réabsorption tubulaire

- Est le passage d'une molécule de la lumière tubulaire de néphron vers le sang.
- Elle peut se faire selon deux mécanismes l'un passif et l'autre actif.
- Mdt sous forme fraction non ionisée liposoluble (Mosrane Y, 2019).

d/. Sécrétion tubulaire

- Elle consiste à transporter les substances du liquide péri-tubulaire vers la lumière
- Processus actif
- Mdt sous forme ionisée (acide faible ou base faible) (Mosrane Y, 2019).

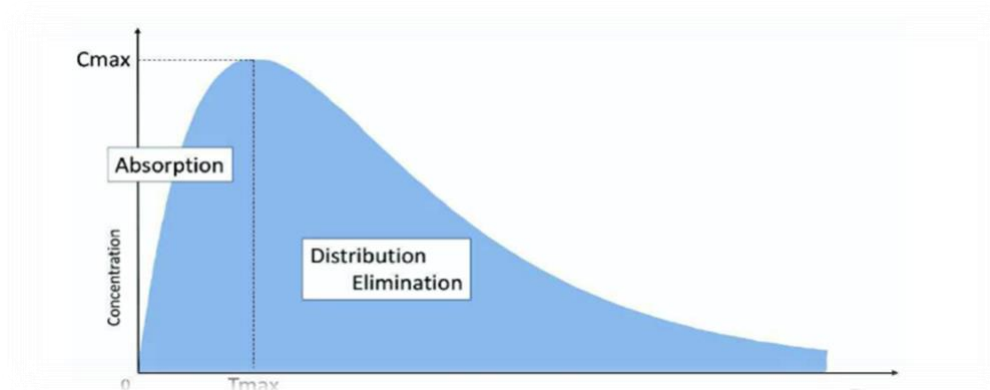


Figure 07 : Courbe pharmacocinétique (Tanguy L,2021).

5.2 Paramètres pharmacodynamiques

La pharmacodynamie (PD) correspond à l'étude des effets des médicaments sur l'organisme. C'est la science qui étudie l'interaction entre le médicament et l'organisme sur le plan moléculaire (Klibet F, 2015).

5.2.1 Antibiotiques bactériostatiques ou bactéricides

Les antibiotiques peuvent être distingués en fonction du type d'activité qu'ils exercent. Les antibiotiques bactériostatiques stoppent la croissance des bactéries. Les antibiotiques bactéricides tuent les bactéries.

Les deux types d'activité peuvent être distingués en comparant la CMI et la CMB in vitro. Un antibiotique est considéré comme bactéricide lorsque son CMB est essentiellement égal à sa CMI. Un antibiotique dont le CMB est tellement supérieur à la CMI que sa concentration au site d'infection dans le corps ne peut pas atteindre la valeur du CMB serait considéré comme bactériostatique (Françoise V et al., 2007).

Tableau 02 : Effets antibactériens des antibiotiques (Françoise V et al., 2007).

Classes d'antibiotiques à action	
Bactériostatique	Bactéricide
Macrolides	β -lactames
Sulfamidés	Quinolones
Tétracyclines	Aminoglycosides
Nitrofuranes	Nitroimidazoles
Phénicoles	Glycopeptides
	Polymyxines
	Synergistines

5.2.2 Effet post antibiotique

L'effet post-antibiotique (EPA) correspond au maintien de la capacité bactériostatique de l'antibiotique lorsque la concentration de l'antibiotique est inférieure au seuil d'efficacité. La durée des effets post-antibiotiques aide à déterminer l'intervalle de dosage optimal. Il faut cependant noter que l'EPA diminue avec le temps, c'est-à-dire que la première dose d'EPA sera supérieure aux doses suivantes : il s'agit d'une réponse adaptative.

A mesure que les propriétés des antibiotiques sont mieux comprises, il devient difficile de faire correspondre les propriétés pharmacocinétiques des antibiotiques avec leur pharmacodynamique afin d'optimiser leur efficacité. Des études expérimentales ont permis d'identifier des paramètres prédictifs de succès thérapeutique et bactériologique (Amélie P et al., 2013).

5.2.3 Synergie ou antagonisme

Les combinaisons d'antibiotiques peuvent moduler leur activité individuelle. Par conséquent, lorsque la présence d'un antibiotique renforce l'effet d'un autre

antibiotique, nous appelons cela une synergie (en effet, la CMI des antibiotiques de la combinaison est inférieure à celle attendue sur la base de la somme des capacités antibactériennes de chaque molécule. En pratique, si l'indice FIC (concentration fractionnelle inhibitrice) est < 1 , on parle de synergie, indiquant qu'un antibiotique augmente la sensibilité de la bactérie à un autre antibiotique. Par exemple, lors de l'administration d'une bêta-lactamine et d'un aminoside : le premier L'action d'un antibiotique sur la paroi bactérienne facilite la pénétration du deuxième antibiotique. En revanche, lorsque l'action d'un antibiotique est gênée par la présence d'un autre antibiotique, on a un antagonisme ($FIC > 1$). On peut l'observer par exemple si l'on combine un bactériostatique (comme les tétracyclines) et un antibiotique dont le mécanisme d'action demande que les bactéries soient en phase de croissance (comme les β -lactames) (Françoise V et al., 2007).

6 Critères de choix d'un antibiotique

Ce choix nécessite la compréhension de cinq points fondamentaux :

- a) La connaissance des antibiotiques mis à notre disposition : leurs propriétés chimiques, pharmacologiques et leur mode d'action.
- b) La connaissance de la nature de l'infection et de la sensibilité du germe vis-à-vis des antibiotiques : permet de choisir l'antibiotique le plus efficace.
- c) La localisation de l'infection : permet de choisir les antibiotiques actifs sur le germe identifié celui qui parvient à forte concentration au site même de l'infection
- d) La connaissance des modes d'administrations des antibiotiques : Cela dépend du comportement du médicament et de la possibilité de l'administrer au patient. En cas d'urgence et/ou en cas de vomissements, la voie optimale d'administration des antibiotiques est la voie parentérale. Pour d'autres affections, la voie orale est la plus couramment utilisée, nécessitant des doses unitaires répétées.
- e) La connaissance du terrain : Cela se traduit par la toxicité du médicament et l'état du patient (Kone A, 2008).

Chapitre 02 :

***La résistance et la
multirésistance***

Chapitre 02: la résistance et la multirésistance bactérienne

1 La résistance bactérienne aux antibiotiques

L'avènement de l'antibiothérapie dans les années 1940 a révolutionné la médecine et a entraîné une réduction significative de la mortalité associée aux maladies infectieuses.

Malheureusement, la résistance bactérienne aux antibiotiques est rapidement devenue un problème de santé mondial majeur. La résistance aux pénicillines est apparue dans les années 1950, aux céphalosporines de première génération dans les années 1970 et aux céphalosporines de troisième génération dans les années 1990(Sylvie,2009).

6.1 Définition de la résistance bactérienne

Les bactéries sont considérées comme résistantes lorsqu'elles supportent des concentrations d'antibiotiques significativement supérieures à celles qui inhibent le développement de la plupart des autres bactéries de la même espèce (Ramdani *et al.*, 2011). On peut aussi dire que la résistance bactérienne est la capacité des bactéries à survivre et à se reproduire en présence d'antibiotiques (Delomel *et al.*, 2015).

6.2 Types de la résistance bactérienne

Il existe deux types de résistance bactérienne : résistance naturelle et acquise (Mehdi,2008).

6.2.1 Résistance naturelle

La résistance naturelle ou intrinsèque est une propriété partagée par toutes les souches d'une espèce bactérienne particulière et cela peut être dû à la présence de gènes chromosomiques communs à toutes les bactéries de cette espèce. Pour chaque classe d'antibiotiques, il existe des espèces bactériennes pour lesquelles l'antibiotique est inactif en raison de l'absence de cible ou de l'inaccessibilité de la cible. Par exemple,

l'absence de paroi dans les mycoplasmes rend les bêta-lactamines inactives contre ces bactéries (Mehdi,2008).

6.2.2 Résistance acquise

La résistance bactérienne acquise aux antibiotiques est un phénomène qui apparaît dans des souches d'un certain type qui étaient auparavant sensibles à un ou plusieurs types d'antibiotiques. Les bactéries acquièrent un facteur génétique qui provoque une diminution de la sensibilité à la molécule qui les affectait. Cela peut se faire soit par mutation chromosomique, soit par acquisition de gènes transmis par un autre micro-organisme (Mehdi, 2008).

6.3 Support génétique de la résistance

Une bactérie peut acquérir une résistance aux antibiotiques par deux grands mécanismes génétiques. L'un a pour support le chromosome et définit une résistance chromosomique, l'autre a pour support les plasmides ou les éléments transposables ou les intégrons et ils définissent une résistance extra-chromosomique (Lozniewski et al.,2010).

6.3.1 Résistance chromosomique : mutation

Il s'agit d'un phénomène naturel rare et transmissible de génération en génération. Ce phénomène entraîne généralement des modifications de la structure des bactéries, qui peuvent aboutir à la synthèse de nouveaux porines inefficaces pour le transport des antibiotiques et rendre les bactéries imperméables aux antibiotiques (Ramdani et al., 2011).

6.3.2 Résistance extra-chromosomique

C'est le mécanisme le plus fréquent, les gènes acquis par la bactérie peuvent être portés par un plasmide ou un transposon, ces éléments génétiques rendent la bactérie résistante à l'antibiotique par la synthèse de nouvelles protéines. Ces protéines interviennent dans la résistance bactérienne en modifiant la perméabilité d'un antibiotique ou inactivant l'antibiotique lui-même (Ramdani et al., 2011).

6.3.2.1 Plasmides

Le plasmide est un ADN extra-chromosomique double brin de taille variable capable de s'auto-répliquer et de se transférer d'une bactérie à une autre. Il peut porter une variété de gènes codant pour de nouveaux caractères, notamment des gènes de résistance aux antibiotiques. Contrairement aux mutations qui confèrent une résistance à un seul antibiotique, les plasmides peuvent conférer simultanément une résistance à plusieurs antibiotiques (Ramdani et al., 2011). Les premiers plasmides de résistance aux antibiotiques ont été décrits au Japon en 1950, lors d'une épidémie de dysenterie bacillaire provoquée par la bactérie *Shigella flexneri*. Depuis cette date, des plasmides de résistance ont été trouvés chez un grand nombre d'espèces (Mehdi, 2008).

6.3.2.2 Transposons

Les transposons ou les éléments génétiques transposables sont des séquences d'ADN linéaires, mobiles qui ont une existence autonome stable et qui doivent s'intégrer dans un réplicon et doivent être dupliqués avec lui (Rahal et al., 2013).

6.4 Mécanismes de résistance aux antibiotiques

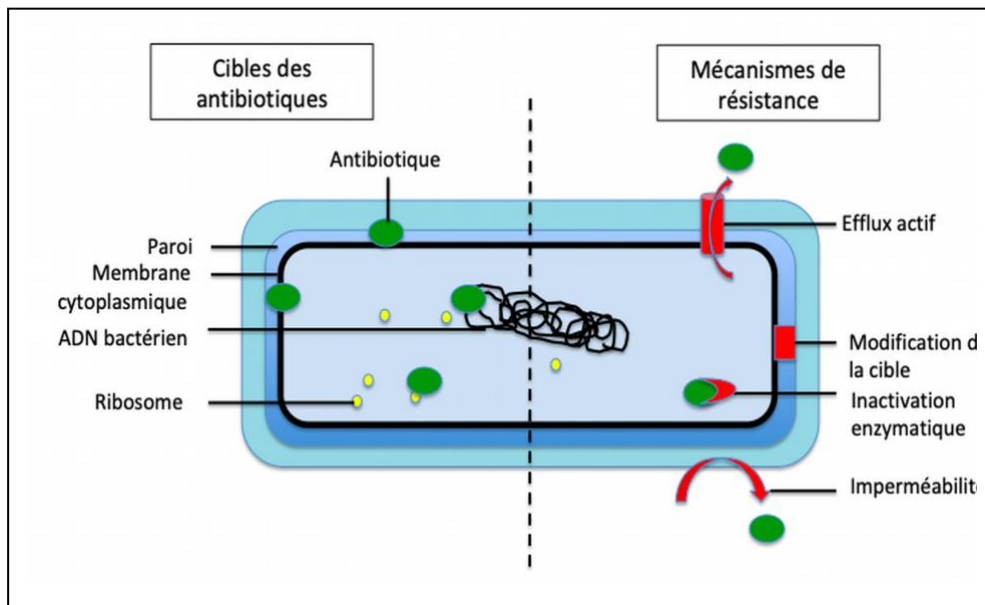


Figure 08 : Cibles bactériennes et mécanismes de résistance aux antibiotiques (Site net 09).

6.4.1 La destruction ou l'inactivation du médicament par des enzymes

En particulier, les antibiotiques d'origine naturelle, comme les pénicillines et les céphalosporines, sont détruits ou inactivés par les enzymes. Les pénicillines, les céphalosporines et les carbapénèmes partagent une structure, le cycle des B-lactames, que les B-lactamases "enzymes bactériennes" attaquent et hydrolysent. Actuellement, près de 200 B-lactamases différentes sont connues, chacune présentant des variations mineures dans la structure de la boucle.

La mieux connue des bactéries résistantes et le fameux *Staphylocoque doré* résistant à la méticilline (SDRM), qui résiste non seulement de la méthicilline, mais presque tous les antibiotiques (Gerardj et al., 2011).

6.4.2 Diminution de la pénétration, l'efflux d'antibiotiques

6.4.2.1 Diminution de perméabilité

Plusieurs antibiotiques ont des cibles intracellulaires, dans le cas des bactéries à Gram négatif, les cibles sont situées dans la membrane cytoplasmique (membrane interne). Pour parvenir à résister à ces molécules, les bactéries ont développé des mécanismes pour empêcher l'antibiotique d'atteindre sa cible, en diminuant son absorption. Ces mécanismes sont plus rependus chez les bactéries à Gram négatif où la membrane externe agit comme première ligne de défense contre la pénétration des composés toxiques (Munita et Arias, 2016). Les molécules hydrophiles telles que les β -lactamines, tétracycline, et certaines fluoroquinolones sont particulièrement affectées par les changements de perméabilité de la membrane externe car elles utilisent souvent des canaux de diffusion appelée "porines" pour traverser la barrière (Pagès et al., 2008). Les bactéries résistent à ces molécules en provoquant des changements dans les porines comme la modification de type de porines exprimées, le changement du niveau de leur expression ou l'altération de leur fonction (Nikaido, 2003). Par exemple, dans un isolat clinique de *K. pneumoniae*, il a été trouvé que celle-ci, change l'expression de la porine OmpK35 par OmpK36 (porine de taille plus petite) après le traitement antibiotique (Doménech-Sánchez et al., 2003 ; Hasdemir et al., 2004). De tels mécanismes,

entraînent souvent une résistance de faible niveau, et ils sont généralement associés avec d'autres mécanismes comme les pompes à efflux (Nikaido, 2003).

6.4.2.2 Les Pompes à efflux

Les bactéries peuvent résister aux antibiotiques en les exportant activement à l'aide de transporteurs membranaires appelés pompes à efflux. Ces protéines sont spécifiques d'une classe d'antibiotiques ou à l'inverse de plusieurs types. Pour fonctionner, les pompes à efflux utilisent l'énergie fournie par la dissipation par gradient de protons (familles MFS, RND et SMR), d'ions sodium (famille MATE) ou par hydrolyse de l'ATP (famille ABC). Chez les bactéries à Gram négatif, les systèmes d'efflux sont souvent des complexes ternaires avec une pompe transmembranaire, une protéine de jonction périphérique, et une membrane externe. Chez les bactéries à Gram positif, les systèmes d'efflux sont constitués uniquement de la pompe. Les plus étudiées sont les pompes MFS telles que NorA ou QacA chez *Staphylococcus* et PmrA chez *Streptococcus pneumoniae* (Vincent C, 2004).

6.4.3 Changements dans la cible de l'antibiotique

Les bactéries utilisent plusieurs méthodes pour échapper à l'action de l'antibiotique en interférant avec ses cibles. Pour y parvenir, les bactéries : protègent la cible et la modifient pour réduire sa liaison à l'antibiotique, ou la remplacent complètement (Munita et Arias, 2016).

6.4.3.1 Protection de la cible

Bien que, certains gènes codants pour les protéines de protection de la cible d'antibiotique ont été trouvés dans le chromosome bactérien, la plupart des éléments impliquant ce mécanisme chez les pathogènes connus en clinique, sont portés par les EGM (Munita et Arias, 2016). L'exemple illustrant ce mécanisme est celui de la résistance aux quinolones grâce à la protéine Qnr, qui est un déterminant à médiation plasmatique, fréquemment, trouvé dans les isolats cliniques, comme *K. pneumoniae* (Martinez-Martinez et al., 1998). La Qnr est une protéine à répétitions penta peptidiques, et elle agit comme un homologue d'ADN qui entre en compétition pour le site de fixation d'ADN sur la gyrase et la topoisomérase IV. Il a été suggéré que la réduction

des interactions de l'ADN avec la gyrase, diminue les opportunités de la quinolone pour qu'elle forme et stabilise le complexe ADN clivé-gyrase-quinolone, qui est létale pour la bactérie (Rodríguez-Martínez *et al.*, 2011).

6.4.3.2 Modification de la cible

Ce type de résistance est d'origine chromosomique résultant de mutations spontanées qui, lors de substitutions d'acides aminés ou de nucléotides au niveau de leurs cibles moléculaires, confèrent une perte d'affinité des antibiotiques pour leur cible. Elle peut, parfois, être d'origine plasmidique (Alekhun & Levy, 2007 ; Allen *et al.*, 2010 & Muylaert & Mainil, 2012).

7 Les bactéries multi résistantes aux antibiotiques

7.1 Définition

Les bactéries sont dites multi-résistantes aux antibiotiques lorsque, du fait de l'accumulation des résistances naturelles et acquises, elles ne sont plus sensibles qu'à un nombre restreint d'antibiotiques habituellement actifs en thérapeutique (CSS-9277, 2019).

En 2020, Magiorakos *et al.* ont également proposé une définition plus précise basée sur la lecture de l'antibiogramme (l'interprétation du spectre antimicrobien) ; Le BMR est défini comme la présence d'un phénotype de résistance à au moins une molécule appartenant à au moins 3 classes différentes d'antibiotiques (Magiorakos *et al.*, 2012).

En milieu hospitalier, la transmission du BMR se produit chez les patients infectés ou colonisés. Ces patients, appelés porteurs du BMR sont les principaux réservoirs et nécessitent un dépistage, une localisation et des mesures préventives rapides pour limiter la propagation de ces types. Ces infections sont associées à une mortalité et une morbidité élevée (Ramdani *et al.*, 2011).

7.2 Types des bacteries multi résistantes

7.2.1 Hospitaliers

- ***Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM):**

Staphylococcus aureus est une coque à Gram positif appartenant à la famille des Staphylococcaceae généralement disposé en forme de raisin catalase-positif et coagulase-positif (Delaras, 2007). Les staphylocoques sont des bactéries commensales de la peau et des muqueuses à potentiel pathogène chez l'homme, provoquant des infections cutanées et respiratoires ainsi que des bactériémies (Claire et Leclercq, 2008). L'hôte du SARM est presque tous les humains, et le terrain fertile de la bactérie est la peau et les muqueuses. Elle se transmet généralement par contact de personne à personne, où une personne est porteuse ou infectée (Jean et al., 2010). La présence de pénicillinase entraîne une résistance à la pénicilline G et à la pénicilline A (ampicilline, amoxicilline, etc.), aux carboxypénicillines (ticarcilline) et à l'urépénicilline (pipéracilline). Ce profil de résistance est présent dans 90 % des isolats cliniques de *S. aureus* (Leclerc, 2002). La résistance à la méthicilline conduit à une résistance à toutes les β -lactamines est déterminée par la présence du gène chromosomique (*mecA*) codant pour PLP2a (protéine liant la pénicilline) (Lozniewski et al., 2010). Ce PLP supplémentaire a une affinité moindre pour les β -lactamines, notamment la méthicilline (Quincampoix et Mainardi, 2001).

- **Entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre élargi (EBLSE)**

Les entérobactéries sont des bacilles à Gram négatif (BGN), certaines sont mobiles et d'autres non (Vodovar et al., 2013). Une entérobactérie BLSE ne reste sensible au sein de la famille des bêta-lactamines qu'aux carbapénèmes et aux céphamycines (céfoxitine) (Phillippon, 2013). Les souches productrices de BLSE étaient souvent associées à des épidémies nosocomiales, notamment en unités de soins intensifs (USI) (Vodovar et al., 2013). La plupart des BLSE présentent des mécanismes de résistance associés à d'autres classes d'antibiotiques (fluoroquinolones, aminoglycosides) et remplissent dès lors les critères de multi-résistance (résistance à 3 classes ou plus d'antibiotiques (CSS-9277, 2019).

Les entérobactéries (BLSE) en tant que groupe, représentent 35 à 40 % des bactéries responsables de l'IN. Les souches EBLSE sont principalement *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes* et une petite quantité d'*Escherichia coli*. *Proteus mirabilis*, *Citrobacter sp* est résistant à de nombreuses bêta-lactamines (sauf l'imipénème) et souvent résistant aux céphamycines d'espèces naturellement sensibles, et souvent aussi aux aminosides et aux fluoroquinolones (Vincent J, 2000).

- **Entérocoque résistante à la vancomycine (ERV) :**

Représentent environ 1% des souches d'entérocoques isolées à l'hôpital. On retrouve principalement :

- ***Acinetobacter baumannii* multi-résistant (ABMR)**

Baumannii est un bacille Gram négatif, aérobic et non fermentant. Ce sont des bactéries immobiles, encapsulées, non sporulées et omniprésentes. Isolé des personnes, du sol et de l'eau (Zahar et al., 2012). Il est essentiellement à l'origine de pneumopathies ou de bactériémies et touche principalement les patients présentant un terrain fragilisé, ayant des dispositifs invasifs et ayant reçu une antibiothérapie (Peleg et al., 2008). En effet, elle est passée d'une bactérie considérée comme peu pathogène et multi-sensible à la bactérie pionnière dans la multirésistance aux antibiotiques (Decré, 2012).

- ***Pseudomonas aeruginosa* multirésistant (PAMR)**

Est un germe pathogène opportuniste bacille à Gram négatif qui provoque des infections nosocomiales et communautaires, il est omniprésent, saprophyte et se développe dans des environnements humides, mais peut également se produire dans des solutions aqueuses, des équipements de ventilation mécanique, des nébuliseurs. De plus, la transmission entre patients ou via ceux qui leur prodiguent des soins est un facteur important. (Hortense et al., 2015).

Pseudomonas aeruginosa se caractérise par une résistance naturelle à de nombreux antibiotiques (aminopénicillines, céphalosporines de troisième

génération), mais les résistances acquises sont fréquentes et soumises à la pression sélective de l'antibiothérapie. Certains mécanismes de résistance aux β -lactamines sont connus depuis longtemps (production de pénicillinase, surproduction de céphalosporinase), tandis que d'autres ont été identifiés plus récemment : il s'agit de systèmes d'efflux actifs qui confèrent une résistance croisée aux quinolones (Bricha *et al.*, 2009).

7.2.2 Communautaire

Les BMR communautaires sont des bactéries associées à des infections qui surviennent en dehors d'un établissement de soins de santé et qui sont distinctes des BMR hospitalières. Ces bactéries se caractérisent par une probabilité de résistance relativement faible, les BMR les plus courants étant les pneumocoques et *Mycobacterium tuberculosis* (Znazen A *et al.*, 2006).

- ***Streptococcus pneumoniae*** :

Agent pathogène majeur provoquant des infections communautaires telles que la pneumonie, la bactériémie, la méningite, l'otite moyenne et la sinusite, les pneumocoques ont été responsables au cours des cinquante dernières années de la réponse aux sulfamides, aux tétracyclines, à l'érythromycine, à la pénicilline et à de multiples résistances. Développé en chloramphénicol les bêta-lactamines ont été impliquées dans la modification des protéines liant la pénicilline (PLP). Afin d'ajuster les recommandations thérapeutiques en cas d'infections pneumococciques, il est nécessaire de surveiller la sensibilité des pneumocoques aux antibiotiques (Znazen A *et al.*, 2004).

- ***Mycobacterium tuberculosis*** :

Le bacille de la tuberculose peut devenir résistant aux antimicrobiens utilisés pour guérir la maladie, La tuberculose multi résistante (MR) est une tuberculose contre laquelle l'isoniazide et la rifampicine, les 2 antituberculeux les plus puissants, ne sont pas efficaces, La mauvaise gestion du traitement antituberculeux et la transmission interhumaine expliquent la propagation de la tuberculose multi résistante (Znazen A *et al.*, 2004).

7.3 Localisation des BMR en milieu hospitalier

La répartition du BMR par service et ses caractéristiques sont discutées ci-dessous:

Tableau 03 : localisation des BMR en milieu hospitalier (site net 10).

SERVICES	PARTICULARITÉS
Réanimation, soins intensifs	Forte incidence en BMR car : <ul style="list-style-type: none">- prescription importante d'antibiotiques- technicité développée, procédures invasives, charge en soins importante
Services de court séjour : médecine chirurgie obstétrique	Transferts internes <ul style="list-style-type: none">- transferts entre établissements de santé médicaux et sociaux- technicité développée, procédures Invasives
Services de soins de suite et de rééducation	<ul style="list-style-type: none">- nécessité de rééducation collective (repas, activités)- poly pathologies
Long séjour, MAS, EHPAD, Psychiatrie, ...	<ul style="list-style-type: none">- charge en soins élevée- poly pathologies des patients et troubles du comportement- faible ratio personnel / malade- nécessité de rééducation



Chapitre 03 :
L'aromathérapie

Chapitre03: l'aromathérapie

1 Définition

1.1 L'aromathérapie

Aromathérapie : du grec « Aroma » qui signifie odeur et de « thérapie » qui signifie soins. Il s'agit d'une thérapeutique utilisant les essences, les huiles essentielles et les hydrolats aromatiques extraits des parties aromatiques des plantes médicinales. Elle permet de traiter ou de prévenir les maladies physiques et psychosomatiques. Il s'agit d'une branche scientifique de la phytothérapie. Les vertus d'une plante sont différentes des vertus d'une huile essentielle. De plus, toutes les plantes ne fournissent pas forcément une huile essentielle (Baudoux D, 2006).

1.2 Les huiles essentielles

Les huiles essentielles sont des mélanges naturels complexes de métabolites secondaires volatils, isolés par hydrodistillation ou par expression mécanique. (Kalemba et Kunicka, 2003). Elles sont obtenues à partir de feuilles, de graines, de bourgeons, de fleurs de brindilles, d'écorces, de bois, de racines, de tiges ou de fruits mais également à partir de gommés qui s'écoulent du tronc des arbres (Burt, 2004). Et séparées ensuite de la phase aqueuse par des procédés physiques (Cochoy, 2000). Les huiles essentielles sont obtenues par hydrodistillation, expression à froid, comme les agrumes. De nouvelles techniques permettant d'augmenter le rendement de production ont été développées, comme l'extraction au moyen de dioxyde de carbone liquide à basse température et sous haute pression ou l'extraction assistée par ultrasons ou micro-ondes (FekihN, 2014). Les huiles essentielles ne rancissent pas, sont solubles dans l'huile et dans l'alcool, mais pas dans l'eau. Elles sont caractérisées par leur couleur, leur odeur, leur densité et leur chémotype : familles biochimiques. Chaque huile essentielle possède donc ses caractéristiques, son parfum, ses propriétés. (Besombes C, 2008).

2 Caractéristiques des huiles essentielles:

2.1 Propriétés physiques

Les huiles essentielles sont volatiles et deviennent liquides à température ambiante, elles peuvent être incolores ou avoir des couleurs différentes allant du jaune pâle au vert émeraude, et du bleu au rouge brunâtre foncé (Balz, 1999 ; Aljaafari *et al.*, 2019). De plus, les HEs sont moins dense que l'eau, à l'exception des sassafras et les essences de clou de girofle (Arriaza, 2010). En fin, ces produits peuvent être liposolubles ou solubles dans l'alcool et les solvants organiques, mais elles sont très peu solubles dans l'eau (Arriaza, 2010 ; Jilani et Dicko, 2012).

2.2 Composition chimique

L'étude de la composition chimique des huiles essentielles révèle qu'il s'agit de mélanges complexes et variables de constituants appartenant exclusivement à deux groupes caractérisés par des origines biogénétiques distinctes : Les terpénoïdes et les composés aromatiques dérivés du phenylpropane (charpentier, 1998).

2.2.1 Les terpènes et les terpénoïdes

Les terpènes sont les molécules les plus répandues dans les huiles essentielles. D'un point de vue structural on peut dire que ce sont des polymères de l'isoprène (2-méthylbuta-1,3-diène) bien que ce dernier n'en soit pas à l'origine. On peut les retrouver sous formes saturées ou insaturées, linéaires ou cycliques. Ces différentes configurations confèrent à la famille des terpènes des propriétés pharmacologiques spécifiques à chaque variété. Les terpènes ont tendance à se polymériser sous l'influence de divers facteurs comme la lumière, l'atmosphère ou la chaleur. On distingue 3 sous-groupes : Les monoterpènes en C10 (ex. : pinènes, limonènes) , Les sesquiterpènes en C15 , Les diterpènes en C20 assez rares (Tony Poirot, 2016) Des modifications biochimiques des terpènes par des enzymes qui ajoutent des molécules d'oxygène et déplacent ou éliminent des groupements méthyle, entraînent la formation des terpénoïdes (Caballero et Trugo, 2003), et selon la fonction biochimique formée, on distingue: Alcool (Linalol), aldéhyde (citronnellal), cétone (carvone), ether-oxyde (1,8 cinéole), phénol (carvacrol, thymol)(Bakkali *et al.*, 2008).

2.2.2 Les composés aromatiques (phénylpropènes)

Chez les plantes, la synthèse des phénylpropènes se produit à partir de l'acide aminé phénylalanine. Ce dernier est synthétisé par la voie de l'acide shikimique (Maeda et Dudareva, 2012), et il constitue à son rôle, un précurseur à partir duquel dérive une sous-famille parmi les divers groupes de composés organiques, appelés phénylpropanoïdes. Une proportion relativement faible d'huiles essentielles est composée de phénylpropènes, et les plus étudiés sont le safrole, l'eugénol, l'isoeugénol, la vanilline et le cinnamaldéhyde (Chouhan et al., 2017). Les HEs peuvent contenir aussi un certain nombre de produits de dégradation différents, provenant d'acides gras insaturés, lactones, glycosides et composés contenant du soufre et l'azote (Caballero et al., 2003). L'isothiocyanate d'allyle et l'allicine sont deux exemples de composés contenant du soufre et l'azote, et qui sont connus par une activité antibactérienne (Hyldgaard et al., 2012). Certains composants d'HEs connus ainsi que leur structure sont illustrés dans la figure suivante :

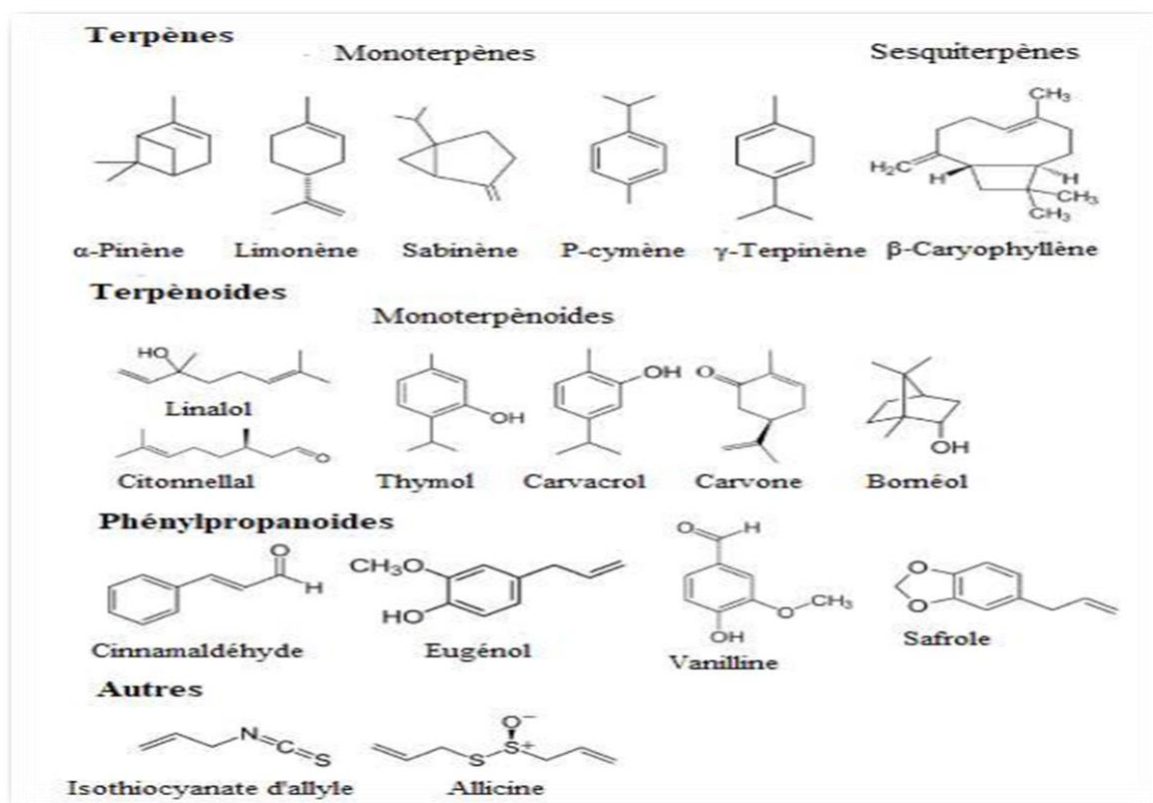


Figure 09 : Structures chimiques de certains composants d'huile essentielles (Hyldgaard et al., 2012).

3 Technique d'extraction des huiles essentielles

Il existe plusieurs méthodes d'extraction des huiles essentielles. Le choix de la 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, de l'usage de l'extrait et l'arôme. Pour la plupart des huiles essentielles, l'extraction se fait par distillation par entraînement à la vapeur d'eau sous basse pression. Pour ce qui est des Citrus (orange amère, orange douce, citron, mandarine, bergamote, lime, pamplemousse) dont l'essence est très fragile, l'extraction de l'huile essentielle se fera par un procédé mécanique (Boukhatem Mohamed, 2019). Ces méthodes peuvent être classées en deux catégories : Méthodes conventionnelles (classiques) et méthodes innovantes (avancées) (El Asbahani *et al.*, 2015).

3.1 Méthodes conventionnelles (classiques)

- **L'enfleurage** : les pétales et les fleurs des plantes sont étalées sur des graisses permettant d'extraire leurs arômes. Une fois saturée la matière grasse est traitée par l'alcool. Cette technique est surtout employée pour les fleurs fraîches et fragiles (jasmin, tubéreuse, violette).
- **Le pressage** : l'HE est extraite sous simple pression du matériel végétal. C'est par exemple le cas de l'HE de citron qui est extraite par pression à froid de l'écorce d'un citron frais.
- **L'hydrodistillation** : c'est la technique d'extraction la plus ancienne (mise au point dès le IXe siècle) et qui reste la plus utilisée. Elle consiste à distiller la matière végétale dans l'eau. La vapeur d'eau entraîne les constituants volatils qui seront condensés dans un réfrigérant. Le distillat obtenu sera décanté puis traité. L'eau résiduelle peut contenir une faible proportion de certains composés volatils et peut être utilisée sous le terme d'eau florale (Boukhatem Mohamed, 2019).
- **L'entraînement à la vapeur sèche** : ce procédé a été mis au point pour éviter certaines réactions de dégradation ou d'hydrolyse des composants de l'HE. La masse végétale repose sur une grille vers laquelle la vapeur sèche est pulsée.

Les cellules se distendent et les molécules odorantes se libèrent et seront vaporisées et condensées dans un réfrigérant.

- **L'extraction au dioxyde de carbone (CO₂) supercritique :** des appareils à l'échelle analytique, pilote ou industrielle permettent l'extraction en utilisant le CO₂ supercritique. Celui-ci présente l'avantage d'être un fluide ininflammable, non explosif, non toxique, non corrosif, inodore et inerte. Le fait d'opérer à une température faible critique du CO₂ (31,1 °C) permet d'extraire et sauvegarder les composants fragiles des HEs (lilas, muguet, etc.). Ce procédé est largement utilisé en industrie pharmaceutique permettant l'extraction des composés actifs (Santoyo et al., 2014).

3.2 Méthodes innovantes

Les nouvelles techniques d'extraction développées durant ces dernières années, ont permis, l'obtention d'HEs de bonne qualité, dans un temps réduit, et avec moins d'énergie consommée, en comparaison aux méthodes classiques (Hesham et al., 2016).

- **Extraction par fluide à l'état supercritique:** L'originalité de la technique d'extraction par fluide supercritique dite SFE provient de l'utilisation de solvants dans leur état supercritique, c'est-à-dire dans des conditions de températures et de pressions où le solvant se trouve dans un état intermédiaire aux phases liquide et gazeuse et présente des propriétés physico-chimiques différentes, notamment un pouvoir de solvation accru. Si en pratique de nombreux solvants peuvent être employés, 90% des SFE sont réalisées avec le dioxyde de carbone (CO₂), principalement pour des raisons pratiques. En plus de sa facilité d'obtention due à ses pression et température critiques relativement basses, le CO₂ est relativement non toxique, disponible à haute pureté et à faible prix, et il possède l'avantage d'être éliminé aisément de l'extrait. (Boukhatem et al., 2019).
- **L'extraction assistée par chauffage micro-ondes (MAE):** La technique d'extraction par micro-onde a été développée au cours des dernières décennies à des fins analytiques. Le procédé d'extraction est basé sur l'absorption de l'énergie de la micro-onde par les composantes du matériel végétal et qui sont

mesurées par une constante ϵ diélectrique, cette absorption dépend aussi de la fréquence de l'onde et de la température du matériel végétal (Das *et al.*, 1994).

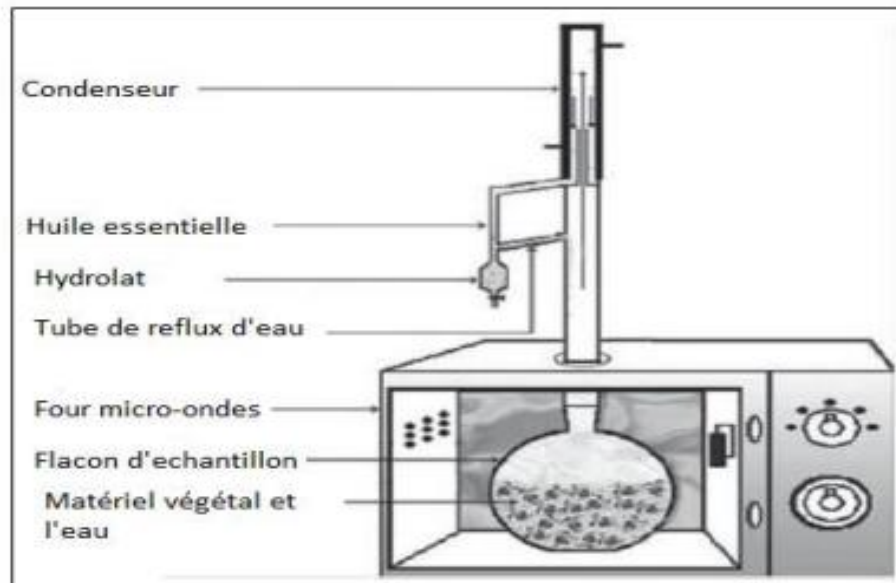


Figure10 : Hydrodistillation assistée par micro-ondes (Hesham *et al.*, 2016).

- **L'extraction assistée par ultrasons (UAE):** Cette technique a été développée en 1950 à l'échelle du laboratoire. Elle consiste à immerger le matériel végétal dans l'eau ou dans un autre solvant, en le soumettant, simultanément, à des ondes ultrasoniques. Ces dernières ont une fréquence de 20 KHz à 1 MHz, et elles induisent une vibration mécanique des parois et des membranes de cellules végétales, permettant ainsi, la libération rapide de gouttelettes d'HE (El Asbahani *et al.*, 2015). Le mécanisme d'extraction implique deux phénomènes : la diffusion à travers la paroi cellulaire et le lavage du contenu cellulaire une fois que les parois sont cassées (Vina Toru, 2001). Après extraction, le solvant est éliminé sous vide (Kamran Khan *et al.*, 2010). Cette technique a été utilisée pour l'extraction de plusieurs HEs, particulièrement, à partir des graines (Karim Assami, 2012 ; Sereshti *et al.*, 2012). L'UAE améliore l'efficacité et le taux d'extraction, réduit la température d'extraction et augmente les plages de sélection des solvants (Romanik *et al.*, 2007). De plus, l'équipement utilisé est relativement simple est moins coûteux par rapport au MAE (El Asbahani *et al.*, 2015).

4 Les activités biologiques des huiles essentielles

La diversité moléculaire des huiles essentielles leur confère des propriétés biologiques très variés (Sakkas et Papadopoulou, 2016). Les plantes aromatiques possèdent plusieurs activités biologiques, parmi lesquelles on peut citer les activités Fongicide, Insecticide, Herbicide, Bactéricide, ...etc. Les huiles essentielles sont connues pour être douées de propriétés antiseptiques et antimicrobiennes. Beaucoup d'entre elles, ont des propriétés antitoxiques, antivenimeuses, antivirales, anti-oxydantes, et antiparasitaires. Plus récemment, on leur reconnaît également des propriétés anticancéreuses.

L'activité biologique d'une huile essentielle est à mettre en relation avec sa composition chimique et les possibles effets synergiques entre ses composants. Sa valeur tient à l'intégralité de ses constituants et non seulement à ses composés Majoritaires (Lahlou M, 2004).

5 Activité antibactérienne des HEs

Depuis que Delacroix a démontré pour la première fois les effets antimicrobiens de l'HE en 1881, cette activité a été largement étudiée et plusieurs huiles ont été définies comme agents antimicrobiens (Brut S, 2004 ; Bakkali et al., 2008). Toutes les huiles essentielles testées à ce jour ont une certaine activité antimicrobienne, qui varie selon l'huile et la souche testées, mais toujours liée à la dose (Kalemba D et Kunicka A, 2003).

Les huiles essentielles présentent actuellement un grand intérêt en raison de leur activité contre les agents pathogènes résistants aux antibiotiques tels que le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM), les bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) et les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) (Tohidpour A et al., 2010).

5.1 Molécules responsables de l'activité

Les huiles essentielles sont constituées de très nombreuses molécules, et seulement quelques-unes d'entre-elles exercent un effet antibactérien avéré. Elles appartiennent à différentes familles chimiques que nous allons présenter ici (Schieber S, 2009).

Les molécules de **carvacrol**, **thymol**, **eugénol**, et **chavicol** appartiennent à la famille des **phénols** : anti-infectieux puissants à large spectre d'action, ils sont aussi immunostimulants, toniques et non-irritants pour les voies aériennes des asthmatiques.

Le linalol, **le terpinèn-4-ol** et **le terpinéol** sont des alcools terpéniques : anti-infectieux puissants à large spectre d'action et immunostimulants, ils sont neurotoniques.

Le cinnamaldéhyde est un aldéhyde aromatique : anti-infectieux puissant à large spectre d'action, immunostimulant et tonique.

Le 1,8-cinéole est un oxyde terpénique : il est expectorant, immunostimulant, antiviral, décongestionnant respiratoire et mucolytique. Cependant il irrite les voies respiratoires et est par conséquent contre-indiqué aux asthmatiques.

L'acétate de linalyle porte une fonction ester. Ce terpène est anti-inflammatoire, antispasmodique, calmant sédatif, antalgique et rééquilibrant nerveux.

5.2 Facteurs influençant l'activité antibactérienne des HEs

Les facteurs qui déterminent l'activité des HEs sont leur composition, les groupes fonctionnels présents dans les principes actifs et leurs interactions (Dormans H et Deans S, 2000). La qualité et la quantité des composants de l'huile essentielle dépendent non seulement de l'espèce de la plante, mais également de plusieurs autres facteurs, notamment l'origine de la plante, la partie de la plante utilisée, le stade de développement, la croissance et le processus de croissance, conditions de récolte des plantes et méthodes d'extraction de l'oxyde d'éthylène (Stassi V et al., 1996).

Il a été rapporté que les HEs contenant les composés phénols ou aldéhydes (tels que le carvacrol, le cinnamaldéhyde, l'eugénol, etc.) en tant que principaux composants, démontrent l'activité antibactérienne la plus élevée, suivi par celles qui contiennent les alcools terpéniques. D'autres huiles contenant les cétones ou les esters (comme la β -myrcène, α -thujone ou l'acétate de géranyle) avaient une activité beaucoup plus

faible. Tandis que les huiles volatiles riche en terpènes hydrocarbonés sont généralement inactives (Belounis Y, Saoudi B, 2020).

5.3 Mécanisme d'action des HEs

Du fait de la variabilité des quantités et des profils des composants des huiles essentielles, il est probable que leur activité antimicrobienne ne soit pas attribuable à un mécanisme unique, mais à plusieurs sites d'action au niveau cellulaire. De façon générale, il a été observé une diversité d'actions toxiques des huiles essentielles sur les bactéries comme la perturbation de la membrane cytoplasmique, la perturbation de la force motrice de proton, fuite d'électron et la coagulation du contenu protéique des cellules (Daouda T, 2015).

Les phénols, qu'ils soient d'origine terpénoïdique (thymol et carvacrol) ou aromatique (eugénol) ainsi que d'autres principaux constituants d'huiles essentielles sont capables de mener à l'apoptose ou à la nécrose certaines bactéries de façon non spécifique, qu'elles soient Gram+ ou Gram- par différents effets. Ces altérations semblent s'articuler en trois phases (Hervé C, 2017).

5.3.1 La perméabilisation membranaire

Elle consiste en des altérations de la fluidité et de la perméabilité des membranes, alors incapables de compartimenter et contenir les différents constituants cellulaires. En effet, par lipophilie, les constituants d'huiles essentielles se fixent et/ou traversent la membrane cytoplasmique cellules eucaryotes. Cet effet provoque diverses perturbations membranaires :

-Des aberrations structurelles, telles que des distorsions ou des désorganisations des différentes couches de polysaccharides, acides gras et phospholipides.

- Une modification des fractions lipidiques propres à l'enveloppe cellulaire et à la membrane plasmique respectivement, dont une forte décroissance de la concentration en acides gras insaturés et une croissance des saturés (pour l'eugénol ou le cinnamaldéhyde par exemple). Ceci est dû à une réaction de la bactérie qui tente de compenser la fluidification membranaire que la présence de ces composés provoque (Hervé C, 2017).

5.3.2 Perturbations homéostatiques

Les composants d'huiles essentielles peuvent venir affecter directement certains composés cellulaires et vont provoquer l'enchaînement de réactions suivantes :

- décarboxylation des acides aminés
- coagulation des éléments cytoplasmiques
- perturbation des chaînes ioniques (cycle calcique et métabolisme du citrate)
- inhibitions enzymatiques (lipases, coagulases)
- dénaturation des protéines et enzymes essentielles
- modification des forces proton-motrices
- blocage bioénergétique par deux mécanismes : la dénaturation des enzymes impliquées dans la synthèse d'ATP et l'interférence avec les protéines membranaires et enzymes périsplasmiques telle que l'enzyme ATPase (Hemaiswarya S, 2007).

5.3.3 L'altération de l'intégrité génétique

Lorsque le matériel génétique est atteint, les chercheurs ont constaté l'inhibition de la synthèse d'ADN, d'ARN, de protéines et de polysaccharides (Amri J. E, 2014). Les composants d'huiles essentielles sont donc capables d'inactiver ou détériorer le matériel génétique L'eugénol peut affecter la transcription de certains gènes bactériens et le carvacrol provoque l'hyper-régulation de certains gènes (Hervé C, 2017).

5.4 Sensibilité des bactéries aux huiles essentielles

En règle générale, les huiles essentielles sont plus efficaces vis-à-vis des bactéries gram positives que gram négatives, la structure de la paroi cellulaire des bactéries à Gram positif permet aux molécules hydrophobes de pénétrer facilement dans les cellules et d'agir à la fois sur la paroi cellulaire et à l'intérieur du cytoplasme contrairement aux bactéries à Gram - où la présence de lipopolysaccharides englobant la couche bactérienne de peptidoglycane limite la diffusion des composés hydrophobes dans le cytoplasme (Hervé C, 2017).

En revanche, plusieurs études ont trouvé que les bactéries à gram négatif peuvent avoir une sensibilité égale ou supérieure à celle des bactéries à gram positif, aux HEs, *aeromona hydrophila* (gram négatif), par exemple, semble être l'une des espèces les plus sensibles (Belounis Y, Saoudi B, 2020).

Fisher et Phillips (2008), ont suggéré que la membrane externe ne cause qu'un retardement dans l'action des HEs, et donc les bactéries à gram négatif peuvent être aussi sensibles à ces huiles pendant une période de temps plus longue. De plus, il été postulé que les composants individuels des HEs présentent différents degrés d'activité contre ces deux groupes de bactéries et connaissant (Dorman et Deans, 2000), l'immense variabilité de la composition chimique entre les HEs, il est donc possible de conclure que, la sensibilité des bactéries aux HEs, dépend, tout d'abord, des propriétés de l'huile essentielle et de la bactérie elle-même (Belounis Y, Saoudi B, 2020).

5.5 Résistance bactérienne aux huiles essentielles

La question est de savoir si la tolérance bactérienne aux composants des huiles essentielles serait induite lorsque ces composés sont utilisés cliniquement à grande échelle. Certaines bactéries ont une tolérance intrinsèque aux composants d'HEs ; *Pseudomonas spp.*, était résistante à l'huile d'arbre de thé et ses principaux composants grâce à l'expression de la pompe à efflux MexAB-oprM. Cependant, la capacité des bactéries à acquérir une résistance aux HEs, n'a pas été largement étudiée (Langeveld W et al., 2014).

Certaines études ont révélé que la fréquence de mutants résistants aux HEs, est très faible, voire nulle, par rapport à la résistance développée aux antibiotiques, cela, pourrait être dû à la multitude et la diversification des modes d'action des HEs, sur la bactérie (présence de plusieurs composants attaquant différentes cibles bactériennes) (Becerril et al., 2012). De plus, les propriétés anti-oxydantes des HEs, peuvent apaiser le stress oxydatif, protégeant ainsi, les cellules des dommages d'ADN, ce qui, réduirait le taux de mutagenèse et donc l'émergence des résistances.

Enfin, étant donné que, la déstabilisation de la membrane est le mode d'action le plus répandu pour les HEs, il peut être, simplement, difficile pour une bactérie, de

développer un mécanisme de résistance pour protéger une cible aussi large, sachant que le changement de la composition et/ou des structures de la membrane, ne sont, probablement, pas bénéfiques pour la viabilité des bactéries (Langeveld *et al.*, 2014), bien que, ce phénomène a été observé chez certaines bactéries exposées au carvacrol. En effet celles-ci, ont changé la composition des acides gras de leur membrane, afin, de maintenir sa structure optimale et de s'adapter ainsi, à l'effet déstabilisateur de ce composé (Belounis Y, Saoudi B, 2020).

Malgré que plusieurs études aient écarté l'induction d'une résistance stable par l'application des HEs et leurs composants, une étude récente a démontré l'émergence de souches hyper résistantes d'*E. coli* MG1655, après un traitement avec le carvacrol, le citral et l'oxyde de limonène, et en suivant le même protocole, Berdejo *et al.*, a démontré que le traitement de *S. aureus* avec des concentrations sub-létales de ces trois composés, engendre l'émergence de nouvelles souches caractérisées, non seulement, par des CMI élevées, mais, aussi par une résistance croisée envers ces composants. De plus, ces souches ont montré aussi une tolérance plus élevée pour les traitements thermiques. Par conséquent, les répercussions de l'apparition de telles souches et les stratégies à offrir pour éviter leur émergence, justifient des études plus approfondies (Belounis Y, Saoudi B, 2020).

5.6 Méthodes d'étude de l'activité antimicrobienne des HEs

Pour l'évaluation de l'activité antimicrobienne des huiles essentielles, les méthodes conventionnelles utilisées pour les antibiotiques, sont généralement appliquées. Il s'agit notamment, de la méthode de diffusion sur gélose (disque en papier ou puits), et la méthode de dilution (dilution en bouillon ou en gélose). Cependant, l'étude de cette activité chez les HEs est plus difficile, en raison de leur volatilité, l'insolubilité dans l'eau et leur complexité. Par conséquent, ces propriétés spécifiques des HEs, exigent certaines modifications dans ces deux méthodes, qui ont été développés pour des antimicrobiens solubles dans l'eau (Kalemba D et Kunicka A, 2003).

5.6.1 Méthode de diffusion en milieu gélosé (aromatogramme)

Cette méthode est une méthode de mesure *in vitro* du pouvoir anti-bactérien, anti-viral, antiparasitaire, etc. des huiles essentielles (site net 11). Elle est reconnue comme étant précise et fiable, malgré qu'elle produise des résultats semi-quantitatifs, ou parfois, uniquement qualitatifs (Janssen A *et al.*, 1987), et pas toujours répétable. Néanmoins, elle permet d'estimer le degré d'inhibition de la croissance microbienne de manière simple. Dans ce procédé, des boîtes de Petri de 9 cm de diamètre généralement, sont remplies avec 10 à 20 ml de bouillon d'agar, puis inoculées avec des microorganismes. Deux modes d'incorporation de l'huile essentielle, sont possibles : sur un disque en papier (Belounis Y, Saoudi B, 2020).

Les HEs sont rarement testées à l'état pure, généralement, elles sont solubilisées dans un solvant (comme le sulfoxyde de diméthyle (DMSO), afin d'améliorer leur diffusion. Les disques en papier sont imprégnés par un volume précis de la solution d'HE, puis, déposés sur les boîtes. Ces dernières, sont laissées pour un certain moment, afin de permettre à tous les composants d'HE de se diffuser dans le milieu, puis elles sont incubées. Enfin, l'efficacité de l'huile essentielle est démontrée par la taille de la zone d'inhibition autour du disque ou du puits, et elle est généralement, exprimée selon le diamètre de cette zone (en mm ou cm), incluant ou non celui du disque ou du puits. Les résultats peuvent être présentés comme 0, +, ++, etc. (Belounis Y, Saoudi B, 2020).

Le diamètre du disque en papier de Whatman ou du puits, la quantité de HE, ainsi que le type du solvant utilisé, sont les paramètres les plus importants pour chaque variation de cette méthode (Kalemba D *et Kunicka A*, 2003). Il est important de noter que, ce procédé est considéré comme inapproprié pour les HEs, car en plus de la faible diffusion de leurs composants dans la gélose, ces derniers peuvent s'évaporer lors de l'incubation. Cependant, cette technique est encore très utilisée car elle est facile à réaliser et ne nécessite que de petites quantités d'HE. Elle peut être recommandée comme une méthode de présélection pour plusieurs HEs, dont les plus actives sont sélectionnées pour une analyse plus approfondie (Belounis Y, Saoudi B, 2020).

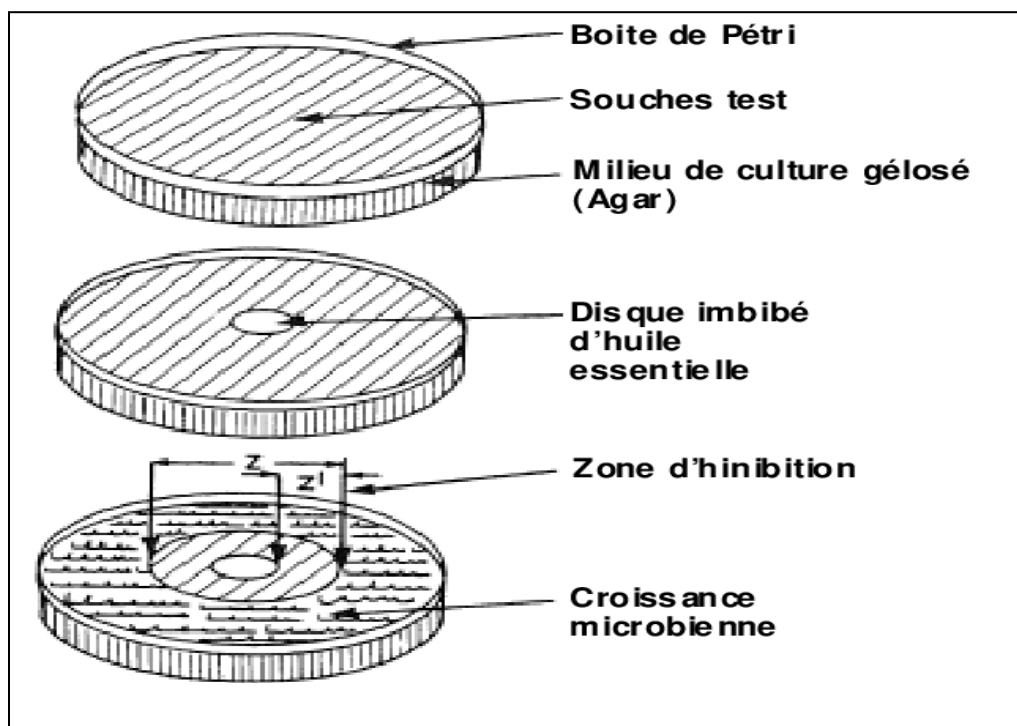


Figure 11 : Illustration de la méthode des aromatogrammes sur boîte de Pétri (site net 12).

5.6.2 Méthode de dilution

Le test de micro dilution en bouillon est devenu très répandu dans ces derniers temps. Dans cette méthode, les cultures microbiennes sont réalisées dans des plaques de micro titration. L'effet inhibiteur des HEs, est ensuite, mesuré par turbidimétrie ou par une méthode de comptage (Kalemba D et Kunicka A, 2003). Ce procédé nous permet de déterminer deux paramètres fondamentaux concernant l'activité des antimicrobiens et la sensibilité des microorganismes : la concentration minimale inhibitrice (CMI) et la concentration minimale bactéricide (CMB).

Pour déterminer la CMI avec cette méthode, l'huile essentielle est d'abord diluée, puis ces dilutions sont ajoutées à des milieux contenant la culture microbienne. Après incubation, le tube ou le puits ayant la plus faible concentration d'huile essentielle montrant une inhibition de croissance, correspond à la CMI. La lecture peut s'effectuer en utilisant un indicateur coloré comme le 2,3,5-triphenyl tetra zolium chloride (TTC) qui révèle la présence de bactéries vivantes par l'apparition d'une coloration rouge. Ces observations peuvent être confirmées, ensuite, par une analyse

spectrophotométrique, qui permet de déterminer la cinétique de croissance bactérienne dans les conditions optimales et en présence de l'huile essentielle (Belounis Y, Saoudi B, 2020).

La concentration minimale bactéricide (CMB) a été définie comme la concentration d'huile la plus faible tuant 99,9% des cellules bactériennes de l'inoculum bactérien initial (Skandamis P et al., 2001). Pour la déterminer, une quantité de suspension bactérienne est prélevée à partir des tubes ou puits montrant l'absence de croissance, puis étalée sur un milieu solide. Enfin, après l'incubation des boîtes ensemencées, la CMB est déduite à partir de la première boîte dépourvue de bactéries (Chebaibi A et al., 2015).

Le rapport CMB/CMI permet de définir le caractère bactériostatique ou bactéricide d'une huile essentielle. Lorsque ce rapport est inférieur ou égal à quatre (≤ 4) cette dernière est qualifiée de substance bactéricide, en revanche, si ce rapport est supérieur à quatre (> 4), elle est dite bactériostatique.

Les problèmes liés au manque de diffusion des composants d'HEs, rencontré dans la méthode de diffusion, rend la technique de dilution comme une méthode de choix pour l'évaluation de l'activité des HEs (Belounis Y, Saoudi B, 2020).

6 Toxicité des huiles essentielles:

Les HEs sont des substances puissantes et très actives. Elles représentent une source inépuisable de remèdes naturels (Ouis, 2015). Elles contiennent des milliers de composants, elles sont très efficaces mais aussi très dangereuses. La toxicité provient de la présence de certaines molécules aromatiques pour lesquelles des risques ont été identifiés. Une famille biochimique particulière, celle des cétones, est ici particulièrement visée : elle présente une neurotoxicité et un risque abortif. La famille des phénols (la peau et le foie), les HEs contenant les furcoumarines et pyrocoumarines. Enfin, l'absorption orale d'huiles essentielles riches en monoterpènes sur de longues périodes peut enflammer et détériorer à terme, les néphrons (Pinchuk et al., 2012 ; Chaker, 2010). Les huiles essentielles doivent être prises à bon escient et à doses adaptées afin d'éviter de dommageables effets secondaires,

parce que l'efficacité et la toxicité ce n'est souvent qu'une question de quantité (Scimeca, 2007 ; Festy, 2011).

7 Toxicocinétique des Huiles Essentielles

Les huiles essentielles étant par définition des produits de composition complexe, les études de pharmacocinétique sont peu nombreuses. Ce sont souvent quelques composés isolés qui ont été étudiés.

Généralement, l'action d'une huile essentielle est réduite à celle du ou des composés principaux, alors que l'on admet que même les molécules présentes sous forme de traces participent aux propriétés de celle-ci (Tony P, 2016).

7.1 Absorption

L'absorption des HE est réalisée grâce à une diffusion passive, celle-ci dépend de plusieurs paramètres :

-De la substance : poids moléculaire faible, hydrophilie, lipophilie.

-De la surface d'échange : taille, épaisseur, temps de présence de la substance sur la surface :

Il faut pour cela qu'il existe un gradient de concentration. En effet, la diffusion se fera de la concentration la plus forte à la concentration la plus faible (Véronique L.C, 2001).

7.1.1 Voie orale

La toxicité par cette voie se manifeste via le passage de la barrière gastro-intestinale. Cette barrière va être constituée d'une bicouche lipidique importante. Ces lipides ou phospholipides sont amphiphiles, c'est à dire qu'ils ont une partie hydrophile et une partie hydrophobe. La tête du lipide sera hydrophile ou polaire et la queue sera hydrophobe ou apolaire. Ainsi, la tête polaire se dirigera vers l'extérieur et la queue apolaire se dirigera vers l'intérieur formant ainsi une micelle. Pour franchir cette barrière, l'huile essentielle devra donc être particulièrement hydrosoluble. Elle doit se dissoudre totalement dans le tractus digestif. L'Absorption via cette voie sera rapide (Nowacki J, 2019).

7.1.2 Voie cutanée

Les composés passent dans le sang et sont acheminées directement vers les organes sans passage par le foie et les poumons, ce qui explique leur biodisponibilité quasi totale. Il n'y aura pas d'effet de premier passage hépatique et pulmonaire donc pas de perte, pas de filtre. L'absorption via cette voie est donc très rapide contrairement à ce que l'on pourrait penser (Nowacki J, 2019).

7.1.3 Voie respiratoire

Cette voie est peu documentée. Les composés vont devoir atteindre l'épithélium alvéolaire puis seront absorbés et distribués dans l'organisme (Nowacki J, 2019).

7.2 Distribution

Nous savons que les substances aromatiques, faisant partie intégrante des huiles essentielles, présentent un caractère lipophile indéniable.

Ceci entraîne le fait que leur passage du sang vers les tissus s'en trouve facilité. On retrouve donc probablement leur accumulation dans des organes qui sont riches en lipides comme le système nerveux central (site net 13).

En règle générale, moins on aura de fixation aux protéines plasmatiques, mieux la substance sera distribuée. De plus, il faut que la substance ait une forte affinité pour les protéines tissulaires et idéalement une liposolubilité importante. Les substances lipophiles comme les substances aromatiques passent donc rapidement dans le cerveau et le foie, plus lentement dans le muscle et beaucoup moins dans le tissu adipeux. Ceci est dû à leur affinité et notamment au fait que la distribution sera d'autant plus importante qu'elle concerne des organes ou des tissus qui sont bien perfusés. La distribution va dépendre aussi des composés. Le citral par exemple va être rapidement absorbé et distribué à tous les tissus. Le thymol, l'eugénol par exemple sont rapidement distribués dans la circulation générale et les reins (Nowacki J, 2019).

7.3 Métabolisme

Le métabolisme des huiles essentielles obéit aux mêmes règles que toutes les drogues et substances métabolisées par le corps humain. La plupart des réactions s'effectuent dans le foie, mais certaines peuvent résider dans d'autres organes. Les réactions de

phase I et II ont pour but d'augmenter l'hydrosolubilité des composés afin de les éliminer par voie urinaire. Les réactions de phase I se résument en une oxydation de doubles liaisons carbone-carbone ou de fonctions cétone, aldéhyde ou éther oxyde. Il en résulte une fixation d'un à plusieurs groupements hydroxyle et ou carboxyle sur le squelette carboné de la structure. Tous les terpènes, aldéhydes, cétones, esters, éthers, oxydes, coumarines passent par une réaction de phase I avant d'être excrétés. Les réactions de phase I peuvent également avoir pour but de fonctionnaliser une prodrogue en molécule active. Par exemple, le limonène est métabolisé en alcool perlitique et en acide perlitique, 2 puissants antitumoraux utilisés in vitro dans les tumeurs gliales.

Les réactions de phase II sont des réactions de conjugaison avec des groupements glucuronides ou sulfates. Elles permettent une excrétion rapide via les urines ou la bile (Adrien L, 2019).

7.4 Elimination

L'élimination des huiles essentielles est majoritairement hépatique. Les composés étant fortement liposolubles, ils sont métabolisés par conjugaison puis évacués via la voie biliaire. Une réabsorption intestinale est cependant observée pour certains composés (menthol, linalol) ou métabolites (esculetine, dérivé de la coumarine), augmentant significativement la durée d'action.

On observe également une excrétion de certains composés via les poumons, comme par exemple avec les composés soufrés de l'huile essentielles d'ail ; peu importe sa voie d'administration on observe un phénomène appelé « souffle aillé » (garlicbreathe).

L'élimination rénale est à prendre compte, mais elle reste minime pour la plupart des composés. Par exemple, l' α -pinène n'est éliminé qu'à 0,001% par voie rénale (Adrien L, 2019).

8 Interaction des huiles essentielles ou leurs constituant

Il est possible d'extrapoler les notions d'effet synergique, indifférent, additif et antagoniste pour qualifier les interactions entre huiles essentielles ou entre constituants d'une même huile essentielle (Lutée *et al.*, 2002).

Quelques exemples de synergie moléculaire ont déjà été démontrés, y compris au sein d'une même huile essentielle : ainsi le para-cymène et le carvacrol à 1 :2 respectivement (v/v) possèdent une synergie : le para-cymène, peu actif, s'accumule dans les membranes et les distord, augmentant la sensibilité au carvacrol sans affecter le gradient de pH ni le stock d'ATP (Ultee *et al.*, 2000).

L'eugénol exprime une synergie ou un effet additif avec le linalol ou le menthol sur diverses bactéries, prouvant qu'associer un phénol et un alcool monoterpéniques permet d'obtenir des mélanges efficaces (Bassolé *et al.*, 2010).

L'huile essentielle de *Lavandula angustifolia*, efficace contre les SARM et *S. aureus* ATCC 6538p (concentration minimale inhibitrice ou CMI = 2,00 mg/mL), montre une synergie avec l'huile essentielle de *Cinnamomumzeylanicum* au ratio de 3 :7 et un effet additif avec de nombreuses autres huiles essentielles (Kamatou, 2013) Il serait intéressant d'approfondir les tests à son sujet et de déterminer précisément son mode d'action.

Un autre exemple est la découverte d'une synergie entre l'huile essentielle de *Lavandula officinalis* et d'arbre à thé contre *S. aureus*, mais il y a un effet antagoniste entre elles sur les SARM (Edwards-Jones, 2004) Ceci montre l'importance de choisir un mélange déjà testé et efficace sur la bactérie ciblée, car utiliser des huiles essentielles réputées puissantes et à large spectre ne suffit pas toujours et n'est pas dénué d'effets indésirables : ce sont souvent les associations synergiques qui causent l'apparition chez le patient de tels effets, leur efficacité étant décuplée. Une interaction de type additive peut parfois être plus prudente, ou une simple action indifférente élargissant le spectre d'activité du mélange.

La notion d'effet antagoniste est moins bien décrite. On suppose qu'elle se manifeste lors de l'association d'un composé bactéricide et d'un bactériostatique : une

compétition sur le site d'action pourrait survenir, réduisant l'effet bactéricide d'autant plus que le composé bactériostatique possède une affinité supérieure sur les sites d'action. Ainsi, le camphre et le 1,8-cinéole sont antagonistes entre eux (Hyldgaard, 2012).

Après l'étude des huiles essentielles sur les micro-organismes bactériens, nous allons nous pencher sur leurs effets délétères sur les macro-organismes, en l'occurrence les mammifères et notamment l'humain (Savelev, 2003).

Chapitre 04 : étude comparative
entre les huiles essentielles et les
antibiotiques

Chapitre 04: étude comparative entre les huiles essentielles et les antibiotiques

1 Diffusion

1.1 Diffusion des antibiotiques utilisés en médecine générale

1.1.1 Selon la voie d'administration (po ou iv)

- **Absorption excellente (90-100%)**

Voie orale équivalente à la voie IV : Fluoroquinolones, Clindamycine, Sulfamethoxazole/Triméthoprim, Tétracyclines, Rifampicine et Acide Fusidique.

- **Absorption moyenne (30-70%)** : c'est le cas notamment des bêta-lactamines :

Voie IV nécessaire initialement en cas d'infection sévère, afin d'obtenir de façon certaine des concentrations sanguines satisfaisantes.

Traitement per os envisageable, soit dans un second temps après contrôle d'une infection sévère, soit d'emblée en cas d'infection simple Il faudra cependant favoriser l'étalement des prises sur la journée, idéalement toutes les 8h voire toutes les 6h, avec une posologie maximale de 2 g à chaque prise pour l'Amoxicilline (saturation de l'absorption per os de l'Amoxicilline au-dessus de 2 g par prise) (site net 14).

1.1.2 Selon le site

❖ La plupart des antibiotiques d'usage courant diffusent de façon satisfaisante dans :

- **Les poumons** : c'est le cas notamment des Pénicillines et des Céphalosporines, des Macrolides, de la Clindamycine, de la Pristinamycine, des Fluoroquinolones et du Sulfamethoxazole/Triméthoprim.
- **Les urines** : c'est le cas notamment de la Fosfomycine, du Pivmecillinam, des Nitrofurantoines, des Fluoroquinolones, du Sulfaméthoxazole/Triméthoprim, des Pénicillines et des Céphalosporines.
- **La peau et les tissus mous** : c'est le cas notamment des Penicillines, de la clindamycine et de la Pristinamycine d'incision et le drainage est le 1^{er} traitement pour les abcès cutanés.

- ❖ **La prostate** : les fluoroquinolones et le sulfamethoxazole/ triméthoprime sont les seuls antibiotiques per os à diffuser correctement dans ; ce sont donc les molécules de choix pour le traitement des infections urinaires masculines à entérobactéries.
- Amoxicilline et Amoxicilline/Acide Clavulanique n'ont pas une bonne diffusion prostatique.
- Les bêta-lactames injectables (Ceftriaxone, Cefotaxime) ont une diffusion satisfaisante chez les patients devant être hospitalisés.
- ❖ **L'OS** :
- **Diffusion excellente (90-100%)** : Fluorosinolones, clindamycine, linezolide, fosfomycine, rifampicine, acide fusidique et doxycycline.
- **Diffusion moyenne (30-70%)** : la voie IV sera nécessaire au moins pendant phase initiale, voire jusqu'à la fin du traitement C'est le cas des Beta-Lactamines et des Glycopeptides (Vancomycine et Daptomycine) (site net 14).

1.2 Diffusion des huiles essentielles

Les huiles essentielles peuvent être classées en trois catégories principales selon leur degré de diffusion dans le corps humain :

1.2.1 Huiles essentielles à diffusion rapide

Molécules petites et lipophiles : Elles traversent facilement la peau et les membranes cellulaires, atteignant rapidement la circulation sanguine

Exemples : *Menthe poivrée, Eucalyptus globulus, Lavande vraie, Ravintsara, Teatree* (site net 15).

1.2.2 Huiles essentielles à diffusion moyenne

Molécules de taille moyenne : Elles diffusent plus lentement que les huiles à diffusion rapide, mais atteignent tout de même les tissus profonds.

Exemples : *Niaouli, Ylang-ylang, Géranium rosat, Citronnelle, Camomille romaine*

1.2.3 Huiles essentielles à diffusion lente :

Molécules grandes et hydrophiles : Elles diffusent lentement et ne pénètrent pas profondément dans le corps. Elles agissent principalement sur la peau, les muqueuses et la circulation sanguine.

Exemples : Bois de santal, *Myrrhe*, *Patchouli*, *Vétiver*, *Ciste ladanifère* (Amyris, 2008).

2 L'effet toxique des antibiotiques et des huiles essentielles sur les bactéries

2.1 La CMI

Difficile à comparer directement car les méthodes de test et les CMI varient

- Antibiotiques : CMI généralement plus faibles que les huiles essentielles ce qui signifie qu'il ne faut qu'une petite quantité pour tuer ou inhiber la croissance des bactéries
- Huiles essentielles : CMI peut varier selon la souche bactérienne et l'huile essentielle est généralement plus élevée que celle des antibiotiques, ce qui signifie qu'il en faut plus pour tuer ou inhiber la croissance des micro-organismes

Ex : CMI de la pénicilline G contre *S. aureus* 0.01 - 2 µg/ml

Ex : CMI de l'huile essentielle de théâtre contre *S. aureus* = 0.5 - 2 µL/ml (site net 16).

2.2 Spectre d'activité

- Antibiotiques : Large spectre (cibles multiples) ou spectre étroit (cibles spécifiques)
- Huiles essentielles : Spectre généralement plus étroit, variable selon l'huile

2.3 Mécanisme d'action :

- Antibiotiques : Cibles spécifiques des processus bactériens (synthèse de la paroi, réplication de l'ADN, etc.)
- Huiles essentielles : Perturbation de la membrane cellulaire bactérienne, plusieurs modes d'action possibles

2.4 Résistance

- Antibiotiques : Risque élevé de développement de résistance bactérienne

- Huiles essentielles : Moins de risque de résistance observé, mais possible

2.5 Effets secondaires

- Antibiotiques : Large spectre d'effets secondaires possibles
- Huiles essentielles : Irritations cutanées, allergies possibles, interactions médicamenteuses (site net 17).

Ci-dessous se trouve un tableau expliquant ce que nous avons dit

Tableau 04 : comparaison entre les HEs et les antibiotiques (site net 17).

Critère	Antibiotiques	Huiles essentielles
CMI	Faible	Élevée
Spectre d'activité	Large	Variable
Effets secondaires	Fréquents	Moins fréquents
Interactions médicamenteuses	Possibles	Possibles

3 L'élimination

3.1 L'élimination des antibiotiques

- Les antibiotiques sont éliminés du corps par différentes voies, notamment les reins, le foie et les intestins.
- La voie d'élimination d'un antibiotique dépend de sa structure chimique et de ses propriétés pharmacocinétiques.
- Certains antibiotiques peuvent être éliminés par l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale.

- Il est important de suivre les instructions de votre médecin pour la prise d'antibiotiques afin d'assurer leur élimination complète du corps (Site net 18).

3.2 L'élimination des huiles essentielles :

- Les huiles essentielles sont éliminées du corps par différentes voies, notamment les reins, le foie, les intestins et la peau.
- La voie d'élimination d'une huile essentielle dépend de sa composition chimique et de ses propriétés physico-chimiques.
- Certaines huiles essentielles peuvent être éliminées par l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale.
- Il est important de diluer les huiles essentielles avant de les appliquer sur la peau pour éviter une irritation cutanée (site net 19).

Tableau 05 : comparaison entre l'élimination des antibiotiques et des HEs (site net 19).

Critère	Antibiotiques	Huiles essentielles
Voies d'élimination	Reins, foie, intestins	Reins, foie, intestins, peau
Facteurs influençant l'élimination	Structure chimique, propriétés pharmacocinétiques	Composition chimique, propriétés physicochimiques
Méthodes d'élimination extracorporelles	Hémodialyse, dialyse péritonéale	Hémodialyse, dialyse péritonéale
Précautions	Suivre les instructions du médecin	Diluer avant application cutanée

En résumé

Les huiles essentielles et les antibiotiques sont tous deux des agents antimicrobiens, mais ils présentent des avantages et des inconvénients différents. Les antibiotiques sont plus efficaces contre un large éventail d'infections, mais ils présentent un risque accru de résistance et d'effets secondaires graves. Les huiles essentielles sont moins réglementées et moins coûteuses, mais les preuves scientifiques étayant leur efficacité sont moins solides (site net 19).

Conclusion

La comparaison entre l'aromathérapie et l'antibiothérapie dans le traitement des maladies causées par des bactéries multi résistantes est un sujet complexe et en évolution constante. Bien que les antibiotiques aient longtemps été le pilier du traitement des infections bactériennes, l'émergence de souches résistantes pose des défis croissants à leur efficacité.

D'une part, l'antibiorésistance souligne la nécessité d'explorer des approches alternatives telles que l'aromathérapie. Les huiles essentielles, extraites de plantes, ont montré des activités antimicrobiennes prometteuses contre un large éventail de bactéries, y compris les souches résistantes aux antibiotiques. Leur utilisation peut offrir un moyen de traiter les infections sans encourager le développement de résistances.

Cependant, il est important de reconnaître que l'aromathérapie présente également des limites. Les preuves scientifiques sur son efficacité et sa sécurité dans le traitement des infections bactériennes résistantes sont encore limitées. De plus,

Des limites. Les preuves scientifiques sur son efficacité et sa sécurité dans le traitement des infections bactériennes résistantes sont encore limitées. De plus, l'application clinique des huiles essentielles peut être complexe, nécessitant une compréhension approfondie de leur utilisation et de leurs interactions potentielles avec d'autres médicaments.

Dans l'état actuel des connaissances, il semble que la meilleure approche pour traiter les maladies causées par des bactéries multi résistantes soit une combinaison de plusieurs stratégies. Cela peut inclure l'utilisation prudente d'antibiotiques lorsque nécessaire, couplée à l'exploration et à l'évaluation continues de thérapies alternatives telles que l'aromathérapie.

Pour une analyse plus approfondie de ce sujet, je vous recommande de consulter les travaux de recherche pertinents, tels que ceux de Fisher et al. (2018) "Essential Oils

and Their Constituents as Antimicrobial Agents for Antibiotic-Resistant Bacteria: A Review", qui examine l'efficacité des huiles essentielles contre les bactéries résistantes aux antibiotiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Alekshun Michael N et Levy S. B, (2007).** Molecular Mechanisms of Antibacterial Multidrug Resistance. *Cell*. 45: 5072-5129.
2. **Aljaafari Mariam, Maryam Sultan Alhosani, Aisha Abushelaibi, Kok-Song LaietSwee-Hua Erin Lim, (2019).** Essential Oils: Partnering with Antibiotics, Essential Oils - Oils of Nature, Hany A. El-Shemy, Intech Open
3. **Amélie P, Olivier M, William C, (2013).** Pharmacologie des antibiotiques en réanimation.PDF Récupéré de :https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf-Pharmacologie_des_antibiotiques_en_reanimation.pdf.
4. **Anaïs V, (2019).** La résistance aux antibiotiques des bactéries les plus communément rencontrées dans les infections communautaires état des lieux en 2019. Sciences du Vivant [q-bio]. Dumas02432394.
5. **Anne S, (2022).** Antibiothérapie : définition, durée, indications, principes [En ligne]. Article disponible sur : <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-medicaments/2803557-antibiotherapie-definition-indications>.
6. **Archambaud M, (2009).** Méthode d'évaluation de l'activité des antibiotiques in vitro laboratoire bactériologie-Hygiène CHU Rangueil Toulouse.25-26p. Consulté le 30 novembre2023. Disponible sur :http://www.medecine.upstlse.fr/pcem2/bactériologie/Evaluation_activite_antibiotiques.pdf.
7. **Aribi Y, Ghedbane N, (2021).** Les bactéries multirésistantes en milieu hospitalier en service de Néonatalogie. Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de master. UNIVERSITE DES FRERES MENTOURI CONSTANTINE Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie.
8. **Arriaza P, (2010).** Topic 7 essential oil. In: Industrial Utilization of Medicinal and Aromatic Plants [Internet]. Madrid, Spain: Open Courseware of the Polytechnic University of Madrid.
9. **Attou A, (2011).** Contribution à l'étude phytochimique et activités biologiques des extraits de la plantes Ruta Chalpensis (Fidjel) de la région d'Ain Témouchent.

(Mémoire Magistère en biologie, université ABOU BEKR BELKAID, Tlemcen).
19-23.

10. **Bakkali F, Averbek S, Averbek D et Idaomar M, (2008).** Biological effects of essential oils-A review. *Food and Chemical Toxicology*. 46,446- 475.
11. **Balz R, (1999).** The power of essential oils, 1st ed. Lotus press: twin lakes, WI, USA. Pp 27-80.
12. **Bassolé I.H.N et al., (2010).** « Composition and Antimicrobial Activities of *Lippiamulti flora Moldenke*, *Mentha x piperita L.* and *Ocimum basilicum L.* Essential Oils and Their Major Monoterpene Alcohols Alone and in Combination », *Molecules*, vol. 15, no 11, p. 7825-7839.
13. **Battraud M, (2017).** La résistance aux antibiotiques, un mythe ou une réalité ? [Thèse]. Lille, France : pp.31-34.
14. **Baudoux D, Blanchard JM, (2006).** MALOTAUX AF. Les cahiers pratiques d'aromathérapie selon l'école française : Soins palliatifs. 1e éd. Luxembourg : Inspir. 318 p.
15. **Ben Youssef S, belguith J, hadji R, (2015-2016).** Généralités sur les anti-infectieux, en médecine vétérinaire. ECOLE NATIONALE DE MEDECINE VETERINAIRE SIDI THABET.
16. **Benoît V, Claude M et al., (2004).** Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 23 (2004) 1020–1026.
17. **Bergogne-Berezina E et Della Monica P, (1999).** Antibiothérapie en pratique clinique. 2e éd, Paris, Masson.
18. **Besombes C,(2008).** Contribution à l'étude des phénomènes d'extraction hydrothermomécanique d'herbes aromatiques. Applications généralisées, Thèse de doctorat, Université de La Rochelle, p.289.
19. **Boukhatem Mohamed Nadjib, Ferhat Amine et Kameli Abdelkarim, (2019).** Méthodes d'extraction et de distillation des huiles essentielles : Revue de littérature. *Revus Agrobiologia* :1653-1659

20. **Bricha S, et al., (2009).** Facteurs de virulence et épidémiologie liés au *Pseudomonas aeruginosa*. Revue Tunisienne d'Infectiologie. 2 : 7 – 14.
21. **Burt, (2004).** Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods a review. International Journal of Food and Microbiology.
22. **Caballero B, Trugo L.C et Finglas P.M, (2003).** Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition; Academic Press: Amsterdam, The Netherlands.
23. **Carsenti E, (1991).** « Critères microbiologiques et pharmacologiques du choix des antibiotiques dans le traitement des infections ostéo-articulaires ». Méd Mal Infect., Vol.21 : p491-504.
24. **Charpentier, (1998).** Guide de préparateur pharmacie, ed, masson, paris France
25. **Claire D, Leclercq R, (2008).** L'antibiogramme de *Staphylococcus aureus* : Infection à pneumocoque et *Staphylococcus aureus*. Francophone des laboratoires. 407 : 81-90.
26. **Cochoy, (2000).** De l'«AFNOR» à «NF», ou la progressive marchandisation de la normalisation industrielle. Réseaux. Essentielles des feuilles de glycyrrhizaglabra thèse de doctorat – sciences (université d'Oran).
27. **CSS-9277, (2019).** Conseil Supérieur de la Santé. Recommandations en matière de prévention, maîtrise et prise en charge des patients porteurs de bactéries multi-résistantes aux antibiotiques (MDRO) dans les institutions de soins. Bruxelles : CSS ; Avis n° 9277.
28. **Das et Wang et Lien, (1994).** Carcinogenicity and cancer preventing activities of flavonoids: A structure-system-activity relationship (SSAR) analysis.
29. **Decré D, (2012).** *Acinetobacter baumannii* et résistance aux antibiotiques : un modèle d'adaptation. Elsevier Masson.
30. **Delarras C, (2007).** Microbiologie pratique pour le laboratoire d'analyse ou de contrôle sanitaire, milieux de cultures et tests biochimiques pour l'identification. Lavoisier, Paris. 463P.
31. **Delomel M, Maillet V, Bertin A, Rmiki N, (2015).** Biologie microbiologie. Foucher, malakoff éditions Foucher ISBN 978_216_13194_5 309p.

32. **Doménech-Sánchez A, Martínez-Martínez L, Hernández-Allés S, Del Carmen Conejo M, Pascual A, Tomas JM, Alberti S et Benedict VJ, (2003).** Role of *Klebsiella pneumoniae* OmpK35 porin in antimicrobial resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 47 :3332-3335.
33. **Edwards-Jones V, Buck R, Shawcross S.G, Dawson M, et Dunn K, (2004) «** The effect of essential oils on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* using a dressing model », *Burns*, vol. 30, no 8, p. 772-777.
34. **El Asbahani A, Miladi K, Badri W, Sala M, Aït Addi E.H, Casabianca H, El Mousadik A, Hartmann D, Jilale A, Renaud F.N.R et Elaissari A, (2015).** Essential oils: From extraction to encapsulation. *Int J Pharm.* 483:220-243.
35. **Françoise V"Dr Sc ,”Pharm P, "Dr Méd", (2007).** Pharmacologie et Pharmacothérapie Anti-infectieuse. Prof Herchuelz A. Unité de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire Université catholique de Louvain 07.
36. **Gerard J, Tortora A et al., (2011).** Introduction à la microbiologie 2eme Edition. Québec. Pearson Edition du renouveau pédagogique INC.420-421 P.
37. **Hasdemir UO, Chevalier J, Nordmann P. et Pagès J-M, (2004).** Detection and prevalence of active drug efflux mechanism in various multidrug resistant *Klebsiella pneumonia* strains from Turkey. *J ClinMicrobiol*42 :2701-2706.
38. **Hesham H.A. R, Abdurahman H. N, et RosliM. Y, (2016).** Techniques For Extraction of Essential Oils from Plants: A Review. *Australian journal of basic and applied sciences*, 10(16): 117-127.
39. **Hortense GK et al., (2015).** Caractérisation phénotypique des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées dans la ville de Yaoundé (Cameroun). *African. Journal of Pathologie and Microbiologie*, 4 p.
40. **Hyldgaard M, Mygind T, et Meyer R. L, (2012).** Essential oils in food preservation: mode of action, synergies, and interactions with food matrix components. *from Microbiol.* 3 : 1-24.
41. **Jaques T, (2000).** Antibiotiques antibactériens : Donnée générales sur les modes d’action et les mécanismes de résistance. *Revue du praticien*, N°4.

42. **Jean paul L, Yves L, Michel G, (2010).** *Staphylococcus aureus*, 11 Rue Lavoisier F-75008 Paris, 233p. ISSN : 1625_9319.
43. **Jilani A, Dicko A, (2012).** The therapeutic benefits of essential oils. In: Nutrition, Well-Being and Health [Internet]. Croatia Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/221925405_The_Therapeutic_Benefitof_Essential_Oils
44. **Kalembe et Kunicka, (2003).** Antibacterial and antifungal properties of essential oils. Current Medicinal Chemistry.
45. **Kamatou.G, Rapper S, Viljoen A, et van Vuuren S, (2013).** « The In Vitro Antimicrobial Activity of *Lavandula angustifolia* Essential Oil in Combination with Other Aromatherapeutic Oils », Evid. -Based Complement. Altern. Med. ECAM.
46. **Kamran Khan M, Abert-Vian M, Fabiano-Tixier A. S, Dangles O, et Chemat F, (2009).** Ultrasound-assisted extraction of polyphenols (flavanone glycosides) from orange (*Citrus sinensis* L.) peel. Food Chemistry. 119: 851-858.
47. **Karim Assami D.P, (2012).** Ultrasound induced intensification and selective extraction of essential oil from *Carum carvi* L. seeds. Chem. Eng. Process. Process Intensif. 62 : 99-105.
48. **Klibet F, 2015.** Cour de biochimie master 1 ; chapitre 3 : La pharmacodynamique. Université des Frères Mentouri Constantine-1. Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie.
49. **Kone A, (2008).** « Antibiothérapie dans le service d'hépatogastroentérologie de l'hôpital Gabriel Touré ». Thèse de doctorat, UNIVERSITE DE BAMAKO, Mali.
50. **Lahlou M, (2004),** Methods to study the phytochemistry and bioactivity of essential oils. Phytotherapy Research. 18(6): p. 435-448.
51. **Lechat, (2007).** Pharmacologie. UNIVERSITE PIERRE ET MARIE, faculté de médecine Curie : p63-72.
52. **Leclercq R, (2002).** Résistance des staphylocoques aux antibiotiques. Service de microbiologie. France. Ann Fr Anesth Réanim ; 21 : 375-383.

53. **Lozniewski A, Rabaud C, (2010).** Résistance bactérienne aux antibiotiques. Nancy : CCLIN. Sud-Est - juillet.
54. **Maeda H, et Natalia D, (2012).** The Shikimate Pathway and Aromatic Amino Acid Biosynthesis in Plants. *Annu. Rev. Plant Biol.* 63:73-105.
55. **Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al., (2012).** Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pan drug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* Mars; 18(3):268-81.
56. **Martinez-Martinez L, Pascual A. et Jacoby GA, (1998).** Quinolone résistance from a transferable plasmid. *Lancet*, 351 :797-799.
57. **McMurry, LM., Petrucci, RE et Jr, Levy S. B, (1980).** Active efflux of tetracycline encoded by four genetically different tetracycline resistance determinants in *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci USA.*77: 3974-3977.
58. **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.
1. **Mm Mosrane Y, (2019).** Toxicologie Fondamentale Et Applique. Cours pharmacotoxicologie.1-6p..Disponiblesur<https://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/BCM/2019/chap%20pharmacologieMO RN.pdf>..
59. **Munita JM et Arias CA, (2016).** Mechanisms of antibiotic resistance. *Microbiol Spectrum* 4(2): VMBF-0016-2015.
60. **Fekih N, (2014).** Propriétés chimique et biologiques des huiles essentielles de trois espèces du genre pinus poussant en Algérie. Thèse de Doctorat. UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID – TLEMCEM. P7.
61. **Neuman M, (1975).** Vade mecum des antibiotiques et agents chimiothérapeutiques anti – infectieux. 3e éd.
62. **Nikaido H, (2003).** Molecular basis of bacterial outer membrane permeability revisited. *Microbiol Mol Biol Rev.* 67 :593-656.

63. **Ouis N, (2015).** Etude chimique et biologique des huiles essentielles de coriandre, de fenouil et de persil. (Thèse de doctorat, université d'Oran, Algérie)
64. **Pagès JM, James CE et Winterhalter M, (2008).** The porin and the permeating antibiotic: a selective diffusion barrier in Gram-negative bacteria. *Nat Rev Microbiol.*6: 893-903.
65. **Peleg AY, Seifert H, Paterson DL, (2008).** *Acinetobacter baumannii*: emergence of a success fulpathogen. *Clin. Microbiol. Rev.*, 21 (3), pp.538 582.43 .933.
66. **Phillippon A, (2013).** Les bêta-lactamases à spectre étendu ou élargi (BLSE). *Immuno-analyse et Biologie spécialisée* ; 28 :287-296.
67. **Pinchuk I, Shoal H, Dotan Y, Lichtenberg D, (2012).** Evaluation of antioxidants: Scope, limitations and relevance of assays. *Chemistry and Physics of Lipids*, 165: 638– 647
68. **Poole K, (2005).** Efflux-mediated antimicrobial resistance. *J Antimicrobe Chemother* 56: 20-51.
69. **Quincampoix JC, Mainardi JL, (2001).** Mécanismes de résistance des cocci à Gram positif Service de microbiologie clinique. France. *Réanimation* ; 10 : 267275.
70. **Rahal K, Ouar M.N, Aggoune N et al., (2013).** Les antibiotique Office des publications universitaires : 81p.
71. **Ramdani Boughazi N, Seghir M, Belouni, et al., (2011).** Manuel de microbiologie. Office des publications universitaires, p 280.
72. **Rodríguez-Martínez JM, Cano ME, Velasco C, Martínez-Martínez L et Pascual A, (2011).** Plasmide-mediated quinolone resistance : an update. *J Infect Chemother.* 17 :149-12.
73. **Romanik G, Gilgenast E, Przyjazny A et Kaminski M, (2007).** Techniques of preparing plant material for chromatographic separation and analysis. *J. Biochem. Biophys. Methods.*70: 253-261.
74. **Romano-Bertrand S, Bruno P, Jean-Winoc D et al., (2023).** L'antibiogramme : objectifs, méthodes et interprétation volume xxxi - n° 3 pages n :1.

75. **Sakkas H et Papadopoulou C, (2016).** Antimicrobial activity of Basil, Oregano and Thyme essential oils. *J. Microbial. Biotechnol*, 27(3): 429-438.
76. **Santoyo S, Jaime L, García-Risco M. R, Ruiz-Rodríguez A, Reglero G, (2014).** Antiviral properties of supercritical CO₂ extracts from oregano and sage. *Int. J. Food Prop.* 17(5), 1150–1161.
77. **Savelev S, Okello E, Perry N.S.L, Wilkins R.M, et Perry E.K, (2003)** « Synergistic and antagonistic interactions of anticholinesterase terpenoids in *Salvia Lavandula folia* essential oil », *Pharmacol. Biochem. Behav.*, vol. 75, no 3, p. 661-668.
78. **Schlemmer B, (2023).** Antibiotiques. Affections et leurs Traitements ,94(4),1-2. Article disponible sur :<https://ageps.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/94/files/2013/07/4-94-Antibiotiques.pdf>.
79. **Scimeca D, (2007).** Les plantes du bonheur, Alpen, 12-17.
80. **Sereshti H, Rohanifar A, Bakhtiari Set Samadi S, (2012).** Bifunctional ultrasound assisted extraction and determination of *Elettaria cardamomum Maton* essential oil. *J. Chromatogr. A* 1238: 46-53.
81. **Singh, KV, Weinstock GM et Murray BE, (2002).** An Enterococcus faecalis ABC homologue (Lsa) is required for the resistance of this species to clindamycin and quinupristin-dalfopristin. *Antimicrob Agents Chemother.* 46 : 1845-18450.
82. **Sylvie C, (2009).** La résistance aux antibiotiques : un enjeu majeur de santé publique important. *Pharmactuel*, 2 Décembre, Vol.42 Supplément.
83. **Tanguy L, (2020).** Variabilité pharmacocinétique des antibiotiques. Focus sur l'association pipéracilline/tazobactam chez des patients de réanimation présentant un sepsis. *Sciences pharmaceutiques*.
84. **Tazi A et Bricaire F, (2007).** *Choix d'un antibiotique. EMC - Traité de Médecine AKOS*, 2(2), 1–5p.
85. **Tony Poirot, (2016).** Bon usage des huiles essentielles, effets indésirables et toxicologie. *Sciences pharmaceutiques*.hal-01732166 Disponible sur :<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732166>.

86. **Ultee A, Bennik M.H.J, et Moezelaar R, (2002).** «The Phenolic Hydroxyl Group of Carvacrol Is Essential for Action against the Food-Borne Pathogen *Bacillus cereus* », *Appl. Environ. Microbiol.*, vol. 68, no 4, p. 1561-1568.
87. **Ultee A, Slump R.A, Steging.G et Smid E.J, (2000).** « Antimicrobial Activity of Carvacrol toward *Bacillus cereus* on Rice », *J. Food Prot.*, vol. 63, no 5, p. 620-624.
88. **Vanessa J, (2010).** Evaluation de l'antibiothérapie au Centre Hospitalier de Neuf château (France) et à la Polyclinique du Sud de Marrakech (Maroc) [Thèse]. [France] : Université Henri Poincare-Nancy1.
89. **Vinatoru M, (2001).** An overview of the ultrasonically assisted extraction of bioactive principles from herbs. *Ultrason. Sonochem.* 8 : 303-313.
90. **Vincent C, (2004).** Pompes d'efflux et résistance aux antibiotiques chez les bactéries. Efflux-mediated antibiotic resistance in bacteria [Résumé] . *Pathologie Biologie*. Volume 52, Issue 10, Décembre 2004, Pages 607-616.
91. **Vodovar D, Marcadé G, Raskine L, et al., (2013).** Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi : épidémiologie, facteurs de risque et mesures de prévention. *Médecine interne* ; 34 : 687- 693.
92. **Zahar JR, Manzer MF, Koratch A, (2012).** L'isolement en réanimation : intérêt, limites, prospections. *Réa* : 494-502
93. **Znazen A et al., (2004 – 2006).** Résistance de *Streptococcus pneumoniae* aux antibiotiques en Tunis : étude multicentrique, Laboratoire de Microbiologie, CU Habib Bourguiba, Sfax. Laboratoire de Microbiologie, Hôpital d'enfant, Tunis. Laboratoire de Microbiologie, CHU Charles Nicolle, Tunis.
94. **Amyris (2008).** Guide Pratique D'Aromathérapie Familiale Et Scientifique - Dominique Baudoux.
95. **Bakkali F, Averbeck S, Averbeck D, Idaomar M (2008).** Biological effects of essential oils--a review. *Food Chem Toxicol* ;46(2) :446-75.
96. **Leyva-López N, Gutierrez-Grijalva EP, Vazquez-Olivo G, Heredia JB. (2017)** Essential oils of oregano : biological activity beyond their antimicrobial properties. *Molecules*. 22(6) :989.

97. **Carson CF, Hammer KA, Riley TV (2006).** *Melaleuca alternifolia* (Tea Tree) oil : a review of antimicrobial and other medicinal properties. *Clin Microbiol Rev* ;19(1) :50-62.

WEBOGRAPHIE

1. **Antibioprophylaxie ou antibioprévention.** Encyclopédie « Larousse Médical ». Site disponible sur : <https://www.larousse.fr/encyclopédie/médical/antibioprophylaxie/11228>. Consulté le 5 décembre 2023.
2. **Antibiothérapie.** Encyclopédie « Larousse Médical ». Site disponible sur : <https://www.larousse.fr/encyclopedia/medical/antibioth%C3%A9rapie/11229>. Consulté le 10 décembre 2023.
3. **Antibiothérapie en urgence.** Chapitre 50. Collège des enseignants de médecine intensive réanimation .PDF [En ligne] disponible sur <https://www.cemir.fr/UserFiles/File/national/livre-referentiel/56-ch50-509-522-9782294755163-copie.pdf>. Consulté le 11 décembre 2023.
4. <https://resistancebacteriesantibiotiques.wordpress.com/2016/02/02/lecture-dun-antibiogramme/>. Consulté le 11 décembre 2023.
5. <https://www.information-dentaire.fr/formations/antibiotiques%E2%80%89-lebon/usage/>. Consulté le 18 décembre 2023.
6. https://fr.wikipedia.org/wiki/Antibiotique#Le_mode_d%E2%80%99action_des_antibiotiques). Consulté le 13 décembre 2023.
7. <https://fr.wikipedia.org/wiki/Peptidoglycane>. Consulté le 13 décembre 2023.
8. <https://www.information-dentaire.fr/formations/evitons-labus-d-antibiotiques%E2%80%89/>. Consulté le 18 décembre 2023.
9. <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/microbiologie/bacteriologie/la-resistance-aux-antibiotiques>. Consulté le 25 novembre 2023.
10. Inter Clin des Hauts Cantons. Guide pratique de la maîtrise des bactéries multi résistantes aux antibiotiques, PDF Récupérée de : http://cclinsudest.chulyon.fr/AntennesLR/Documents&outils/Guide_BMR. Consulté le 20 novembre 2023.
11. <https://fr.wikipedia.org/wiki/Aromatogramme> . Consulté le 20 décembre 2023.
12. <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732166>. Consulté le 09 novembre 2023.

13. https://www.researchgate.net/publication/221925405_The_Therapeutic_Benefits_of_Essential_Oils. Consulté le 10 novembre 2023.
14. Diffusion des antibiotiques utilisés en médecine générale. PDF Récupéré de : https://antibioclic.com/storage/53/repias_diffusion_antibiotiques_v4.pdf. Consulté le 01 avril 2024.
15. <https://www.aroma-zone.com/page/comment-utiliser-les-huiles-essentielles>. Consulté le 2 avril 2024.
16. <https://www.aroma-zone.com/page/comment-utiliser-les-huiles-essentielles>. Consulté le 2 avril 2024.
17. Élimination des huiles essentielles : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4923002/>. Consulté le 19/04/2024.
18. <https://www.aude-maillard.fr/antibiotique-bacteries-huile-essentielle-microbiote/>. Consulté le 19/04/2024.
19. <https://pranarom.fr/collections/huiles-essentielles>. Consulté le 17/04/2024.
20. <https://www.oolution.com/blogs/astuces-oolution-et-recettes-diy/huiles-essentielles-les-secrets-de-l-aromath-rapie-pour-un-coup-de-boost-au-moral>. Consulté le 18/04/2024.
21. World Health Organization. Antimicrobial resistance : global report on surveillance. WHO Press, Geneva, Switzerland. 2014. Disponible sur : <https://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>

Résumé

La comparaison entre l'aromathérapie et l'antibiothérapie dans le traitement des maladies causées par des bactéries multi-résistantes est complexe et en évolution constante. Bien que les antibiotiques aient traditionnellement été le principal traitement des infections bactériennes, l'émergence de souches résistantes crée des défis pour leur efficacité. L'antibiorésistance souligne ainsi l'importance d'envisager des alternatives telles que l'aromathérapie, qui utilise des huiles essentielles aux propriétés antimicrobiennes prometteuses. Cependant, malgré son potentiel, l'aromathérapie présente des limites en termes de preuves scientifiques sur son efficacité et sa sécurité, ainsi que des défis pratiques dans son utilisation clinique. Dans l'état actuel des connaissances, une approche combinée semble être la meilleure solution, avec une utilisation prudente d'antibiotiques lorsque nécessaire et une exploration continue des thérapies alternatives comme l'aromathérapie. Pour une compréhension approfondie, il est recommandé de consulter des recherches telles que celles de Fisher et *al.*, (2018) examinant l'efficacité des huiles essentielles contre les bactéries résistantes aux antibiotiques.

Mots-clés: Antibiorésistance, Aromathérapie, huiles essentielles, bactéries, santé.

Abstract

The comparison between aromatherapy and antibiotic therapy in the treatment of diseases caused by multi-resistant bacteria is complex and constantly evolving. Although antibiotics have traditionally been the primary treatment for bacterial infections, the emergence of resistant strains creates challenges for their effectiveness. Antibiotic resistance thus underscores the importance of considering alternatives such as aromatherapy, which utilizes essential oils with promising antimicrobial properties. However, despite its potential, aromatherapy has limitations in terms of scientific evidence regarding its effectiveness and safety, as well as practical challenges in its clinical use. Given the current state of knowledge, a combined approach appears to be the best solution, with careful use of antibiotics when necessary and ongoing exploration of alternative therapies like aromatherapy. For a comprehensive understanding, it is recommended to consult research such as Fisher et al. (2018), examining the effectiveness of essential oils against antibiotic-resistant bacteria.

Key words: Antibiotic resistance, Aromatherapy, Essential oils, Bacteria, Heal

الملخص

المقارنة بين العلاج بالروائح العطرية والعلاج بالمضادات الحيوية في علاج الأمراض التي تسببها البكتيريا المتعددة المقاومة للمضادات الحيوية موضوع معقد ومتطور باستمرار. على الرغم من أن المضادات الحيوية كانت تقليديًا العلاج الرئيسي للعدوى البكتيرية، فإن ظهور سلالات مقاومة يخلق تحديات لفعاليتها. بالتالي، تؤكد مقاومة المضادات الحيوية على أهمية التفكير في بدائل مثل العلاج بالروائح العطرية، الذي يستخدم الزيوت الأساسية ذات الخصائص المضادة للميكروبات الواعدة. ومع ذلك، على الرغم من إمكاناتها، فإن العلاج بالروائح العطرية له قيود من حيث الأدلة العلمية على فعاليتها وسلامتها، بالإضافة إلى التحديات العملية في استخدامها السريري. في الحالة الحالية للمعرفة، يبدو أن النهج المشترك هو الحل الأفضل، مع الحذر في استخدام المضادات الحيوية عند الضرورة واستكمال استكشاف العلاجات البديلة مثل العلاج بالروائح العطرية. لفهم أعمق، يُوصى بالاطلاع على البحوث مثل تلك التي أجراها فيشر وآخرون (2018) والتي تدرس فعالية الزيوت الأساسية ضد البكتيريا المقاومة للمضادات الحيوية.

الكلمات المفتاحية: مقاومة المضادات الحيوية، العلاج بالروائح الطبيعية، الزيوت الأساسية البكتيريا، الصحة.