

# Alternatives à l'antibiothérapie par les huiles essentielles et synergie d'action

Mohamed Fares Khaddar

▶ **To cite this version:**

Mohamed Fares Khaddar. Alternatives à l'antibiothérapie par les huiles essentielles et synergie d'action. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01840585

**HAL Id: dumas-01840585**

**https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01840585**

Submitted on 16 Jul 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Faculté de Pharmacie
Aix*Marseille Université

# THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 12 JUILLET 2018

PAR

Mr. Mohamed Fares KHADDAR

Né le 2 JUILLET 1990 à NABEUL (TUNISIE)

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

## TITRE : ALTERNATIVES A L'ANTIBIOTHERAPIE PAR LES HUILES ESSENTIELLES ET SYNERGIE D'ACTION

## JURY :

Président : Mr. Riad ELIAS

Membres : Mme Béatrice BAGHDIKIAN

Mr. Pierre RUVIRA

Faculté de Pharmacie
Aix*Marseille Université

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

**ADMINISTRATION :**

| | |
|---|---|
| *Doyen :* | Mme Françoise DIGNAT-GEORGE |
| *Vice-Doyens :* | M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT |
| *Chargés de Mission :* | Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI |
| *Conseiller du Doyen :* | M. Patrice VANELLE |
| *Doyens honoraires :* | M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE |
| *Professeurs émérites :* | M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL |
| *Professeurs honoraires :* | M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI |
| *Chef des Services Administratifs :* | Mme Florence GAUREL |
| *Chef de Cabinet :* | Mme Aurélie BELENGUER |
| *Responsable de la Scolarité :* | Mme Nathalie BESNARD |

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

**PROFESSEURS**

| | |
|---|---|
| BIOPHYSIQUE | M. Vincent PEYROT<br>M. Hervé KOVACIC |
| GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE | M. Christophe DUBOIS |
| PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE | M. Philippe PICCERELLE |

## MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|---|---|
| BIOPHYSIQUE | M. Robert GILLI<br>Mme Odile RIMET-GASPARINI<br>Mme Pascale BARBIER<br>M. François DEVRED<br>Mme Manon CARRE<br>M. Gilles BREUZARD<br>Mme Alessandra PAGANO |
| GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE | M. Eric SEREE-PACHA<br>Mme Véronique REY-BOURGAREL |
| PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE | M. Pascal PRINDERRE<br>M. Emmanuel CAUTURE<br>Mme Véronique ANDRIEU<br>Mme Marie-Pierre SAVELLI |
| NUTRITION ET DIETETIQUE | M. Léopold TCHIAKPE |

## A.H.U.

| | |
|---|---|
| THERAPIE CELLULAIRE | M. Jérémy MAGALON |

## ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

| | |
|---|---|
| ANGLAIS | Mme Angélique GOODWIN |

## DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

## PROFESSEURS

| | |
|---|---|
| BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE | M. Philippe CHARPIOT |
| BIOLOGIE CELLULAIRE | M. Jean-Paul BORG |
| HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE | Mme Françoise DIGNAT-GEORGE<br>Mme Laurence CAMOIN-JAU<br>Mme Florence SABATIER-MALATERRE<br>Mme Nathalie BARDIN |
| MICROBIOLOGIE | M. Jean-Marc ROLAIN<br>M. Philippe COLSON |
| PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE | Mme Nadine AZAS-KREDER |

## MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|---|---|
| BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE | Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI<br>M. Thierry AUGIER<br>M. Edouard LAMY<br>Mme Alexandrine BERTAUD<br>Mme Claire CERINI<br>Mme Edwige TELLIER<br>M. Stéphane POITEVIN |
| HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE | Mme Aurélie LEROYER<br>M. Romaric LACROIX<br>Mme Sylvie COINTE |
| MICROBIOLOGIE | Mme Michèle LAGET<br>M. Michel DE MEO<br>Mme Anne DAVIN-REGLI<br>Mme Véronique ROUX<br>M. Fadi BITTAR<br>Mme Isabelle PAGNIER<br>Mme Sophie EDOUARD<br>M. Seydina Mouhamadou DIENE |
| PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE | Mme Carole DI GIORGIO<br>M. Aurélien DUMETRE<br>Mme Magali CASANOVA<br>Mme Anita COHEN |
| BIOLOGIE CELLULAIRE | Mme Anne-Catherine LOUHMEAU |

## A.H.U.

| | |
|---|---|
| HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE | M. Maxime LOYENS |

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

| | |
|---|---|
| CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION | Mme Catherine BADENS |
| CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES | M. Philippe GALLICE |
| CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE | M. Pascal RATHELOT<br>M. Maxime CROZET |
| CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE | M. Patrice VANELLE<br>M. Thierry TERME |
| PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE | Mme Evelyne OLLIVIER |

## MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|---|---|
| BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE | Mme Anne FAVEL<br>Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT |
| CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION | Mme Catherine DEFOORT<br>M. Alain NICOLAY<br>Mme Estelle WOLFF<br>Mme Elise LOMBARD<br>Mme Camille DESGROUAS |
| CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES | M. David BERGE-LEFRANC<br>M. Pierre REBOUILLON |
| CHIMIE THERAPEUTIQUE | Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT<br>Mme Caroline DUCROS<br>M. Marc MONTANA<br>Mme Manon ROCHE |
| CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE | M. Armand GELLIS<br>M. Christophe CURTI<br>Mme Julie BROGGI<br>M. Nicolas PRIMAS<br>M. Cédric SPITZ<br>M. Sébastien REDON |
| PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE | M. Riad ELIAS<br>Mme Valérie MAHIOU-LEDDET<br>Mme Sok Siya BUN<br>Mme Béatrice BAGHDIKIAN |

## MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

| | |
|---|---|
| CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION | Mme Anne-Marie PENET-LOREC |
| CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES | M. Cyril PUJOL |
| DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE | M. Marc LAMBERT |
| GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC | Mme Félicia FERRERA |

## A.H.U.

| | |
|---|---|
| CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION | M. Mathieu CERINO |

## ATER

| | |
|---|---|
| CHIMIE ANALYTIQUE | M. Charles DESMARCHELIER |
| CHIMIE THERAPEUTIQUE | Mme Fanny MATHIAS |

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**
Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

| **PROFESSEURS** | |
|---|---|
| PHARMACIE CLINIQUE | Mme Diane BRAGUER<br>M. Stéphane HONORÉ |
| PHARMACODYNAMIE | M. Benjamin GUILLET |
| TOXICOLOGIE GENERALE | M. Bruno LACARELLE |
| TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT | Mme Frédérique GRIMALDI |

| **MAITRES DE CONFERENCES** | |
|---|---|
| PHARMACODYNAMIE | M. Guillaume HACHE<br>Mme Ahlem BOUHLEL<br>M. Philippe GARRIGUE |
| PHYSIOLOGIE | Mme Sylviane LORTET<br>Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL |
| TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE | M. Joseph CICCOLINI<br>Mme Raphaëlle FANCIULLINO<br>Mme Florence GATTACECCA |
| TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE | M. Pierre-Henri VILLARD<br>Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU<br>Mme Marie-Anne ESTEVE |

| **A.H.U.** | |
|---|---|
| PHARMACIE CLINIQUE | M. Florian CORREARD |
| PHARMACOCINETIQUE | Mme Nadège NEANT |

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

« L’UNIVERSITE N’ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES. CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS »

## REMERCIEMENTS

A **Mme BAGHDIKIAN**, directeur de cette thèse, qui a accepté de diriger mon travail avec intérêt, pour son implication, son aide et ses précieux conseils.

A **Mr ELIAS**, président du jury, qui a m'a encouragé à la rédaction de cette thèse et me fait l'honneur de présider mon jury.

A **Mr RUVIRA**, qui a volontiers accepté de montrer mon curriculum vitae à Mr AIDAN afin de faire partie de leur équipe officinale, et qui a accepté d'être membre de mon jury.

A mes parents, sans qui rien de tout cela n'est possible. Merci pour votre soutien sans faille, cette thèse est la vôtre.

A mes sœurs, comme on dit « loin des yeux mais prés du cœur ».

A ma tante Wided, mes grands-pères Sadok et Bachir partis trop tôt.

A Foufou, tu mérites quand même une mention spéciale.

A mes grands-mères, et toute la famille.

A mes amis, Sami, 9 ans qu'on est là, on s'est soutenu tout au long de ces années. A Rayan et ses sketchs quotidiens, à Sacha, Go Barcelone du coup mais « Donde esta Miguel ? », à Marie ca va de soi, à Hamzaplast fournisseur officiel de bonheur, à Virginie et les soirées pas mémorables, à La Pad, Jaww, Sabine, Anton, La pointe+Va, Fanny, Neil, Francis Huster, Fafou, PH, Barba, Audrey et tous les autres qui ont contribué à rendre ces années meilleures.

A mes amis de toujours, sans vous nommer.

Et enfin, à toi.

# Sommaire

INTRODUCTION ..... 5

PARTIE I : LES INFECTIONS BACTERIENNES ..... 6

I. Histoire des infections ..... 7

II. Mode d'action des antibiotiques. ..... 10

A. Antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi bactérienne : ..... 11

B. Action sur la membrane plasmique ..... 14

C. Antibiotiques inhibant la synthèse protéique ..... 15

D. Antibiotiques inhibant la synthèse ou le fonctionnement des acides nucléiques ..... 19

III. Mécanismes de résistance des bactéries aux antibiotiques ..... 23

A. Supports génétiques de la résistance ..... 23

B. Principaux mécanismes de résistances ..... 25

C. Détermination de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques ..... 29

IV. Resistances par familles d'antibiotiques : ..... 31

A. Antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi bactérienne ..... 31

B. Antibiotiques actifs sur les membranes : ..... 35

C. Antibiotiques inhibant la synthèse protéique ..... 35

D. Antibiotiques inhibant la synthèse ou le fonctionnement de l'ADN ..... 39

PARTIE II : ..... 42

L'AROMA-THERAPIE ..... 42

I- Histoire de l'aromathérapie ..... 43

II- Définition de l'aromathérapie ..... 46

III- Synthèse des composés aromatiques ..... 48

IV- Méthodes d'extractions des huiles essentielles ..... 49

V. Relations structure/activité par familles chimiques ..... 52

A. Les Terpènes ..... 52

B. Les phénols ..... 56

C. Les monoterpénols (C10) ..... 57

D. Les sesquiterpénols : ..... 59

E. Les aldéhydes ..... 60

F. Les esters ..... 61

G. Les cétones .....62
H. Les oxydes terpéniques.....64
I. Les coumarines.....65
VI. Critères de qualité des huiles essentielles .....67
VII. Aspect réglementaire : .....72
PARTIE III : Activité antibactérienne et synergie des huiles essentielles avec les antibiotiques .....74
I. Etude I : potentialisation de l'activité antimicrobienne de la ciprofloxacine avec l'huile essentielle de *Pelargonium graveolens* contre une sélection de pathogènes urinaires. Malik T. et *Al. 2011.* (26) .....75
II. Etude II : Effet Synergique d'antibiotiques et d'extraits de certaines plantes médicinales marocaines sur des bactéries d'intérêt sanitaire. FADLI MARIAM 2013. .....78
III. ETUDE III : activité antibactérienne d'huiles essentielles seules et en association avec certains antibiotiques contre différents pathogènes isolés de cas cliniques. Mahmoud AM et Al. 2016. (32) .....83
Conclusion .....92
Liste des abréviations :.....94

# INTRODUCTION

Les antibiotiques ont été et sont les médicaments les plus importants dans le traitement des infections bactériennes. Ils jouent un rôle essentiel dans l'amélioration de la qualité de vie des êtres humains.

Néanmoins, leur utilisation accrue et inappropriée a fait apparaitre un problème de santé public majeur qui est la résistance bactérienne aux antibiotiques ainsi que l'émergence de bactéries multi-résistantes.

La résistance bactérienne est un phénomène qui est apparu quelques temps après la découverte du premier antibiotique par Alexandre Fleming : la pénicilline.

La recherche d'alternatives à l'antibiothérapie conventionnelle parait donc nécessaire afin de ne pas sombrer dans une ère post-antibiotique.

Des chercheurs se sont intéressés au pouvoir antibactérien des huiles essentielles et certaines études se sont montrées concluantes.

L'objet de cette thèse est d'effectuer une synthèse bibliographique des données scientifiques actuelles concernant l'utilisation des huiles essentielles comme alternative ou en complément d'une antibiothérapie afin de rendre ces traitements de nouveau efficaces.

Avec la tendance actuelle au niveau du public qui demande des traitements moins chimiques et plus naturels, l'aromathérapie trouve très bien sa place dans ce domaine et réduirait ainsi la résistance.

# PARTIE I : LES INFECTIONS BACTERIENNES

# I. Histoire des infections

Pour connaitre l'histoire des infections, il faut remonter à des millénaires en arrière, lorsque les populations humaines vivaient de la cueillette et de la chasse, acquérant ainsi leurs bactéries et parasites dans le berceau africain puis au cours de leur migration à travers tous les écosystèmes.

Cet état de fait est resté inchangé pendant des milliers d'années jusqu'au début de la sédentarisation qui a entrainé dans son sillage, l'agriculture, la domestication animale et le pastoralisme.

Ainsi, une fois que ces groupes se sédentarisent et vivent au sein de populations plus nombreuses, s'établit un réservoir favorisant la prolifération et le maintien d'une abondante charge pathogène causant ainsi un risque accru de transmissions d'infections virales, bactériologiques et parasitaires aux humains.

Cette première révolution épidémiologique du néolithique est à l'origine des premiers fléaux de maladies infectieuses, lesquelles vont ensuite s'amplifier avec l'émergence des civilisations agraires, des cités, des guerres et du commerce. (1,2)

La géographie des fléaux va ensuite être bouleversée par les « grandes découvertes »; l'Europe, par sa soif de connaissances, de commerce et de conquête, a largement contribué aux grands échanges infectieux entre l'Eurasie, l'Amérique, l'Afrique et le Pacifique. Des civilisations entières ont été décimées par des maladies infectieuses apportées par les conquérants. Avant que les guerres mondiales n'endeuillent nos sociétés au XX$^{e}$ siècle, les maladies infectieuses étaient la première cause de mortalité humaine.
Selon Serge Morand, auteur de « la prochaine peste », la peste noire, la grippe espagnole de 1918, la tuberculose et la variole ont tué plus de personnes que les deux guerres mondiales réunies. (1)

L’exemple de la pandémie de peste qui avait envahit l’Europe en 1346 et à l’origine de 25 millions de mort en six ans est resté dans une mémoire commune.
Avec le développement des systèmes de santé publique, les maladies infectieuses ont commencé à régresser, avant qu’un coup d’arrêt ne leur soit porté par les antibiotiques et les vaccins.
C’est en 1928, qu’Alexander Fleming a révolutionné l'ère des médicaments antimicrobiens lorsqu'il a découvert, dans une boîte de Pétri ensemencée avec *S. aureus*, qu’un composé produit par une moisissure est capable de tuer la bactérie. La moisissure, identifiée comme *Penicillium notatum*, produit un agent actif qui est nommé « pénicilline ». Plus tard, la pénicilline a été isolée et transformée en poudre; une forme stable et facilement utilisable. On a ainsi pu l’utiliser chez les troupes américaines et britanniques comme un puissant agent antibactérien lors de la seconde guerre mondiale.
1940, une substance produite par un colibacille nommée pénicillinase est décrite.
Alexandre Fleming met en garde contre une utilisation excessive de la pénicilline qui pouvait conduire a l’apparition et la propagation de bactéries résistantes.

La résistance aux antibiotiques est apparue il y’a 70 ans avec un staphylocoque producteur de pénicillinase.
1950, à Paris et Londres, la moitié des souches de staphylocoques était résistante à la pénicilline. Depuis l’avènement des antibiotique nous rencontrons ce nouveau fléau surtout dans le milieu hospitalier avec les infections nosocomiales.

L’Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a déclaré en 2002 : « nous retrouvons les infections nosocomiales à travers le monde entier. Elles sont l’une des principales causes de mortalité et morbidité pour les patients hospitalisés. Ce type d’infection est un fardeau important tant pour les patients que pour la santé publique »(3).

En effet, on retrouve une émergence et une propagation des souches bactériennes résistantes suite à une utilisation accrue et continue des antibiotiques, ce qui augmente la pression sélective. De plus l'usage inapproprié et incontrôlé des antibiotiques, avec notamment la surprescription, l'administration de doses suboptimales et les erreurs de diagnostic conduisent à un choix inadéquat de l'antibiotique. De ce fait, l'antibiotique perd de son efficacité et les bactéries qui lui sont résistantes finissent par émerger et peuvent se propager dans l'établissement de santé. Ainsi, et même si les antibiotiques sont parmi les plus importantes découvertes médicales et leur introduction est une réussite remarquable, leur utilisation, en seulement quelques années, s'est confrontée à des échecs thérapeutiques inattendus.

Afin de comprendre les raisons de ces échecs thérapeutiques, il faut connaitre le mécanisme d'action des antibiotiques ainsi que les moyens utilisés par les bactéries pour rendre ces traitements inopérants.

# II. Mode d’action des antibiotiques.

Le principe d'action des antibiotiques consiste à bloquer sélectivement une étape d'un mécanisme essentiel à la survie ou à la multiplication des micro-organismes. Le mécanisme ciblé par l'antibiotique est le plus souvent spécifique des bactéries et n'a pas d'équivalent chez les eucaryotes et en particulier chez l'Homme. Ainsi, les antibiotiques agissent au niveau de la biosynthèse et le maintien de la paroi cellulaire, des protéines et de l’ADN bactériens.

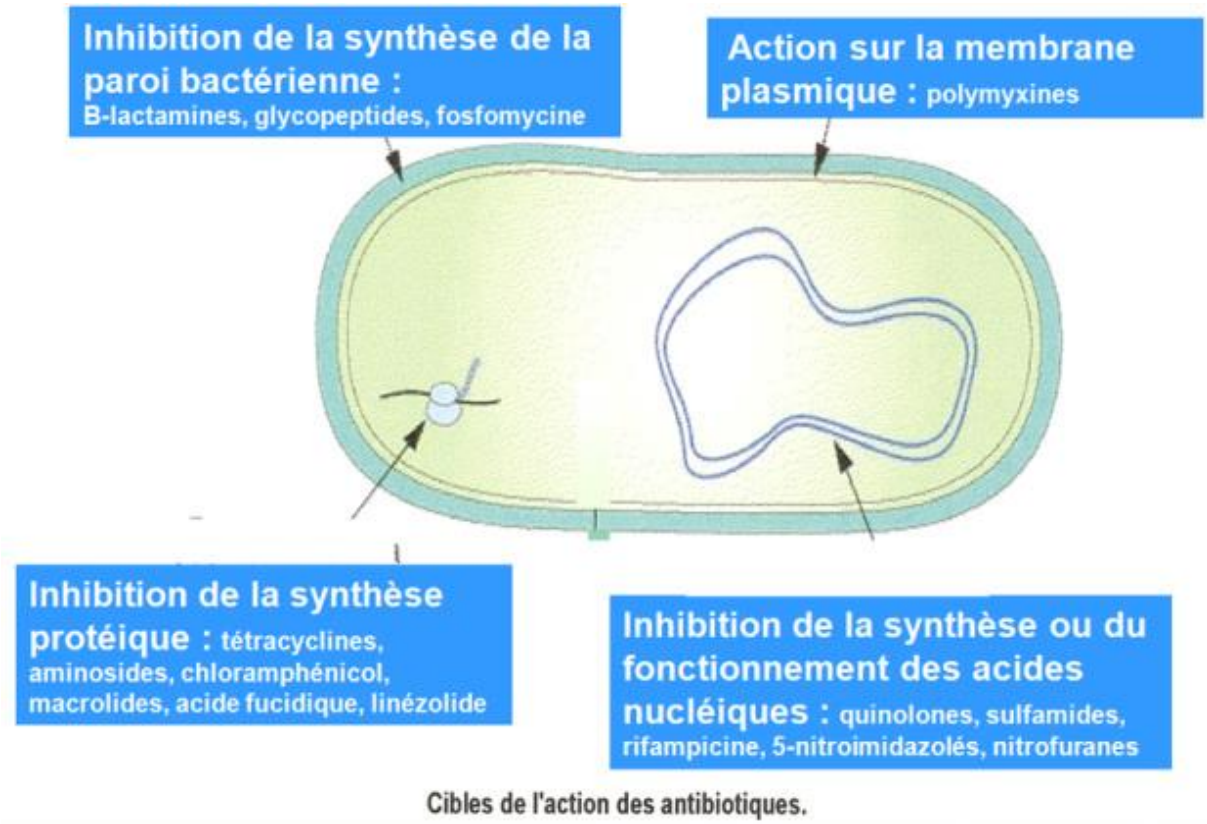



**Figure 1 : Cibles des antibiotiques (4)**

## A. Antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi bactérienne :

Dans la paroi bactérienne, le peptidoglycane est un constituant principal qui entoure la bactérie et lui confère sa forme et sa rigidité. Cette molécule occupe une position différente chez les bactéries Gram+ et Gram-. Mais, dans tous les cas, le peptidoglycane est étroitement lié aux processus de croissance et de division cellulaire. (4)

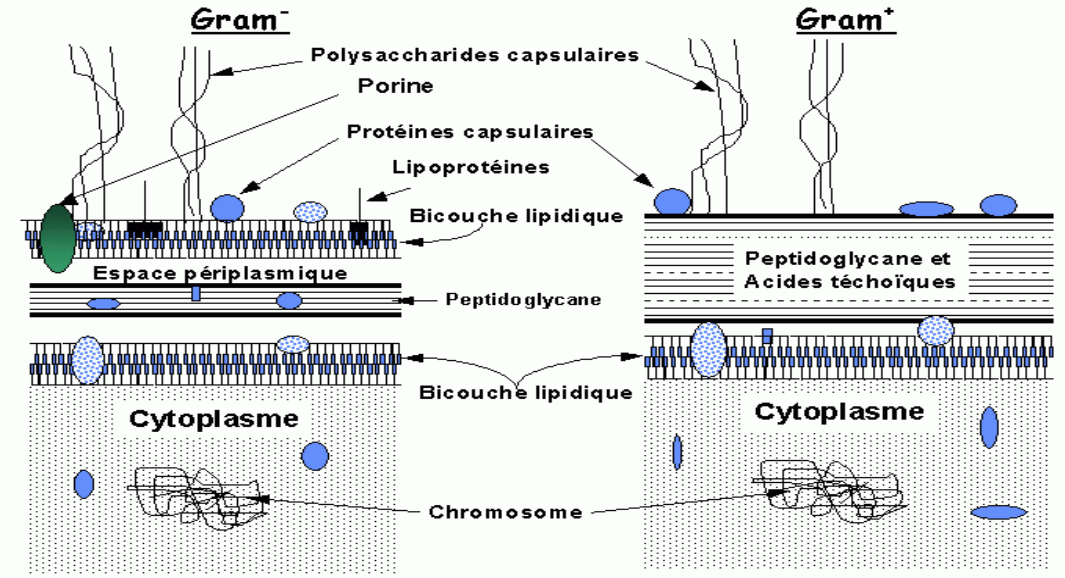
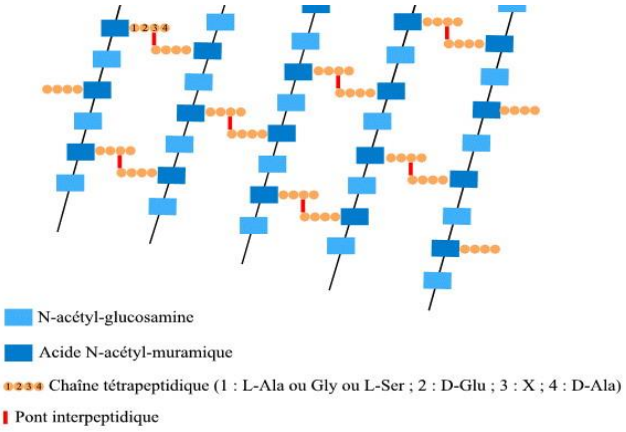



**Figure 2: Structure du peptidoglycane chez les bactéries Gram+ et Gram-**

C'est un mucopolysaccharide composé de chaînes linéaires osidiques pontées par de courts peptides. Les chaînes osidiques sont formées par une alternance de résidus N-acétylglucosamine (NAG) et d'acide N-acétylmuramique (NAM). Chaque disaccharide porte un tétrapeptide liant les NAM entre eux. La formation de ponts entre les peptides des chaînes glycanes voisines crée une véritable réticulation de la paroi. La synthèse



du peptidoglycane débute dans le cytoplasme de la bactérie, se poursuit dans la membrane cytoplasmique et se termine dans la paroi déjà formée. Un certain nombre d'enzymes interviennent dans cette synthèse, les plus importantes sont les transpeptidases, les transglycosylases et les carboxypeptidases.

### *a. Les β-lactamines*

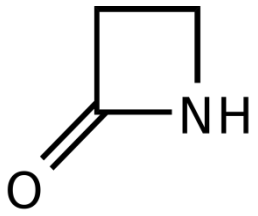



**Figure 3: Noyau β-lactame**

C'est une classe d'antibiotiques caractérisée par la présence d'un cycle ß-lactame indispensable a leur activité. Cette classe agit en pénétrant par diffusion passive chez les gram+ et passage de la membrane externe par les porines chez les Gram-. Puis se produit une inhibition compétitive des protéines liants les pénicillines ou PLP assurant la synthèse de la paroi bactérienne grâce à l'analogie de structure entre les ß-lactamines et le peptidoglycane, substrat naturel des PLP ce qui conduit à une inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne.

### *b. Les glycopeptides*

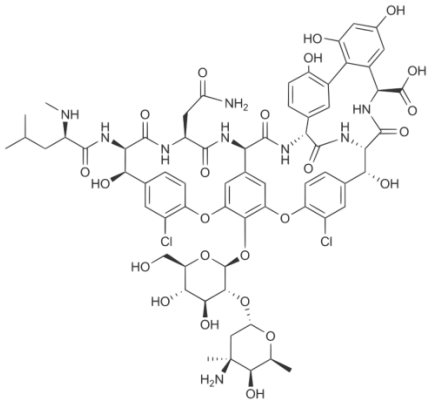


**Figure 4: Exemple de glycopeptide : la vancomycine(6)**

Les glycopeptides inhibent également la synthèse de la paroi bactérienne en ayant une action différente des ß-lactamines. Ce sont des antibiotiques de haut poids moléculaire : macrocycle de 7 acides aminés associé à des sucres simples et des sucres aminés (glucose et vancosamine pour la vancomycine; mannose et glucosamine pour la teicoplanine). Ils ne franchissent pas les porines des bactéries Gram -. Ils inhibent la synthèse de la paroi bactérienne en formant des liaisons hydrogènes avec l'extrémité D-Ala-D-Ala terminale des précurseurs du peptidoglycane et bloquent l'action des transpeptidases du fait de leur taille volumineuse.

### *c. La Fosfomycine*

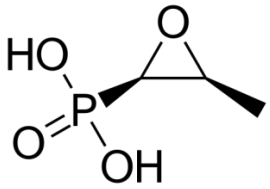


**Figure 5: Fosfomycine (7)**

La fosfomycine agit au niveau des étapes précoces de la synthèse du peptidoglycane. Elle se comporte comme un analogue du phosphoénolpyruvate et inhibe l'enzyme intra-cytoplasmique pyruvyl-transférase qui bloque la synthèse de la NAM. Molécule hydrophile, la fosfomycine ne traverse pas la membrane cytoplasmique, mais emprunte deux systèmes de transport actif : celui des L-α-glycérophosphates sous la dépendance du gène glpT et celui des hexoses-phosphates sous la dépendance du gène uhp.

## B. Action sur la membrane plasmique

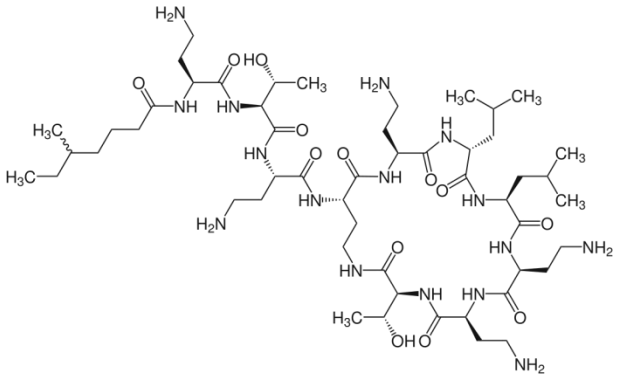


**Figure 6: exemple de polymixine: la colistine**

Les polymixines (polymixine B et polymixine E ou colistine) sont des antibiotiques de structure polypeptidique actifs uniquement sur les bactéries Gram-. Leurs cibles sont les membranes lipidiques, la membrane externe d'abord, puis la membrane cytoplasmique. La fixation des polymixines va désorganiser la structure de ces membranes, ce qui entraine la fuite des composants intra-cytoplasmiques et la libération d'enzymes lytiques provoquant la mort rapide de la bactérie.

## C. Antibiotiques inhibant la synthèse protéique

### *a. Aminosides = Aminoglycosides*

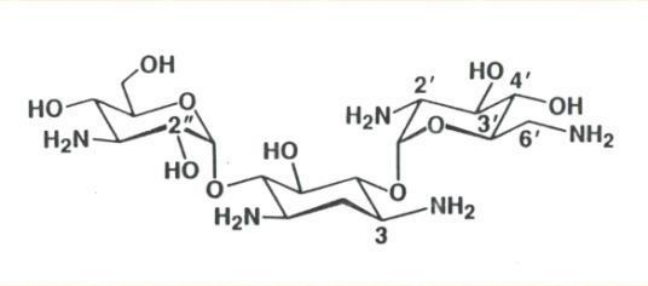



**Figure 7 : Aminoside**

La principale caractéristique structurale des aminoglycosides réside dans le cycle 1,3-diaminocyclohexanetriol appelé streptamine. On distingue dans cette famille : l'amikacine, la gentamicine, la kanamycine, la streptomycine par exemple. Les aminoglycosides sont des antibiotiques qui exercent une activité bactéricide, à large spectre, contre les bactéries Gram+ et Gram-. Ils agissent en inhibant la synthèse protéique bactérienne par fixation sur le ribosome 30S. Les aminosides pénètrent peu la paroi des bactéries, la pénétration est donc active grâce aux enzymes de la chaine respiratoire (mécanisme oxydatif); résistance naturelle des bactéries anaérobies strictes. (8,9)

## b. Macrolides et apparentés

### 1. Les macrolides vrais

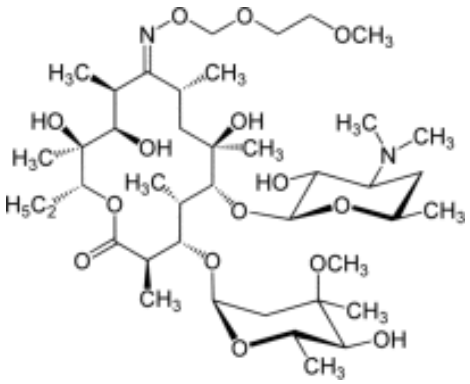


**Figure 8 : exemple de macrolide : la Clarithromycine**

Les macrolides sont des hétérosides constitués d'un macrocycle lactonique (14,15 ou 16 atomes de carbone) substitués par un ou plusieurs sucres dont l'un est aminé (desosamine)
Ils agissent en inhibant la synthèse protéique par fixation sur la sous unité 50s du ribosome bactérien, ce qui conduit à une inhibition de l''elongation protéique avec un effet immuno-modulateur et anti inflammatoire.

### 2. Apparentés aux macrolides

- Les lincosamides

Constitués d'un acide hygrique alkylé en 4 relié par une liaison amide à un ose soufré avec un mécanisme proche de celui des macrolides.

- Les synergistines

Mélange de streptogramines du groupe A et du groupe B agissant en synergie pour exercer un effet bactéricide.

### *c. Les Tétracyclines*

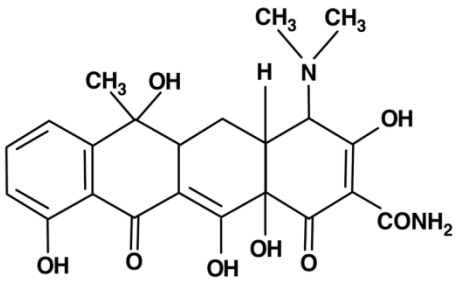



**Figure 9 : Structure de base de la Tétracycline**

Les tétracyclines se composent de 4 anneaux cycliques condensés, d'où le nom des tétracyclines. Les différents dérivés ont seulement des modifications mineures des constituants chimiques attachés à cette structure cyclique de base. Les plus couramment utilisés sont le chlorhydrate de tétracycline, la doxycycline et la minocycline. Les tétracyclines sont des antibiotiques à large spectre, couvrant les bactéries Gram+, Gram-, aérobies et anaérobies. Elles inhibent la synthèse protéique en se fixant au niveau du site A de la sous-unité 30S du ribosome, bloquant ainsi la liaison de l'aminoacyl-acide ribonucléique de transfert (ARNt). (8,10)

### *d. Les phénicolés*

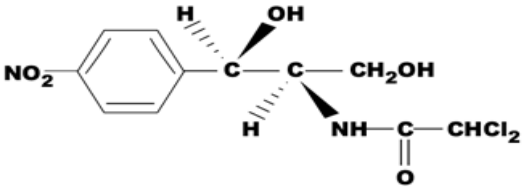



**Figure 10 : Chloramphénicol**

Les phénicolés sont des dérivés de l'acide dichloroacétique porteurs d'un phényle substitué. Deux molécules seulement sont utilisées en clinique: le chloramphénicol et le thiamphénicol. Le chloramphénicol est un antibiotique à large spectre dont l'utilisation a été limitée à un traitement

topique des infections bactériennes en raison de sa toxicité médullaire. (4,8)

### *e. Le linézolide*

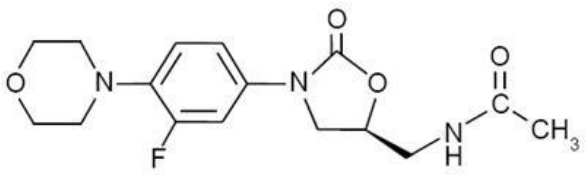



**Figure 11 : structure de base du linézolide**

Le linézolide est un agent antibactérien de synthèse, de structure originale par la présence d'une fonction oxazolidione. Il se fixe sur le ribosome bactérien (partie 23S de la sous unité 50S) et inhibe la synthèse peptidique bactérienne en bloquant la traduction protéique à un stade très précoce, dès la phase d'initiation.

### *f. Acide fusidique*

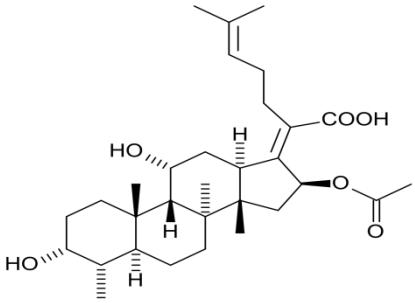



**Figure 12 : Acide Fusidique**

L'acide fusidique est dérivé du champignon *Coccineum fusidium*, c'est un agent antibactérien efficace, bactériostatique ou bactéricide. Il inhibe la synthèse protéique bactérienne et, à des concentrations élevées inhibe également la liaison de l'aminoacyl-ARNt au site donneur sur le ribosome

par liaison au « facteur G », responsable de la translocation de la chaîne des peptides durant la synthèse des protéines. (8,11)

## D. Antibiotiques inhibant la synthèse ou le fonctionnement des acides nucléiques

### *a. Les Quinolones*

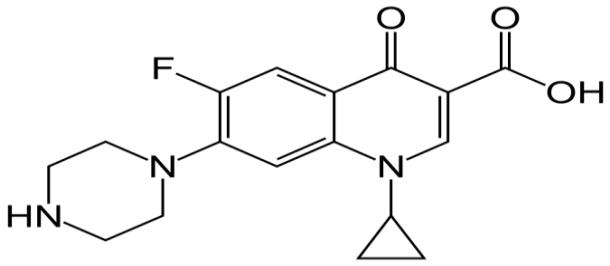



**Figure 13 : exemple de quinolone : la ciprofloxacine.**

La première quinolone, l'acide nalidixique, a été introduite en 1962. Elle a été élaborée suite à la synthèse de la chloroquine.

Lorsqu'elles ont diffusé dans le cytoplasme, les quinolones vont inhiber de manière sélective la réplication de l'ADN bactérien en ayant pour cible deux enzymes de la classe des topoisomérases :

- l'ADN-gyrase : généralement cible principale chez les Gram négatif.

- Topoisomérase IV : généralement cible principale chez les Gram positif.

Ces enzymes sont directement impliquées dans les mécanismes de désenroulement et de superenroulement de l'ADN au cours de la réplication afin de faciliter l'action de l'ADN polymérase. L'activité antibactérienne Gram- passe surtout par l'inhibition des activités ADN gyrases tandis que l'activité anti-Gram+ semble passer par le blocage de la topoisomérase IV. (8, 12,13)

### *b. Les sulfamides*

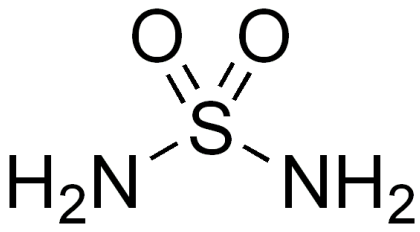



**Figure 14 : structure de base sulfamide.**

Ce sont des dérivés du p_aminobenzène sulfonamide (PABA), amine primaire indispensable à l'activité (sulfonamido-substitution), associés généralement au 2,4-diaminopyridines qui est un analogue de structure de l'acide dihydrofolique (DHFR) ayant une activité antibactérienne.

Les sulfamides ont une activité bactériostatique liée à une inhibition de la dihydropteroate synthétase (DHPS) par analogie de structure avec le PABA, ce qui conduit à une inhibition de la synthèse d'acide folique empêchant la synthèse des bases puriques et pyrimidiques des bactéries, donc de la synthèse d'ADN et l'arrêt de la réplication bactérienne.

Le 2,4-diaminopyridine exerce son activité bactériostatique par inhibition compétitive de la dihydrofolate réductase (DHFR).

Si la souche est sensible aux 2 molécules, l'association aura une activité synergique et sera bactéricide.

### c. *La rifampicine*

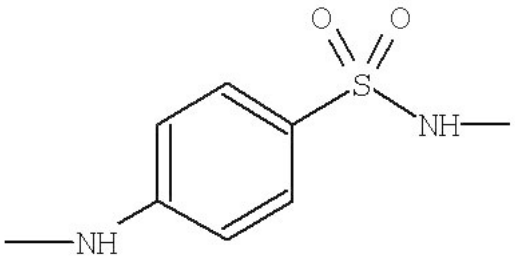



**Figure 15 : Rifampicine**

La rifampicine est un composé semi-synthétique issu de la rifamycine-B, qui possède une activité plus élevée, ainsi qu'une toxicité plus faible que cette dernière.

La rifampicine se lie de façon covalente à la sous-unité bêta, codée par le gène rpoB, de l'ARN polymérase. Cette liaison inhibe l'initiation de la transcription de l'ADN bactérien et la formation de l'ensemble des ARN messagers, des ARN de transferts et des ARN ribosomiaux. La rifampicine a peu d'action sur l'ARN polymérase humaine. (8,14)

### d. *Les imidazoles*

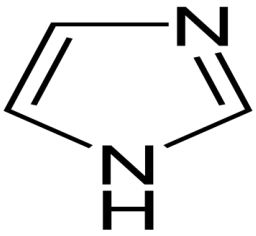



**Figure 16 : structure de base imidazole**

Ce sont des hétérocycles azotés, qui contiennent deux atomes d'azote séparés par un méthylène. De nombreuses utilisations de l'anneau imidazole, comme un agent biologique, s'articulent autour de sa capacité à former des liaisons hydrogènes avec des protéines.

Par rapport aux dérivés imidazolés qui possèdent uniquement une activité antifongique ou antiparasitaire, c'est l'addition d'un substituant

nitro en position 5 qui confère à ces molécules l’activité antibactérienne ciblée spécifiquement sur les bactéries anaérobies.

# III. Mécanismes de résistance des bactéries aux antibiotiques

Depuis l'introduction en thérapeutique de nombreuses classes d'antibiotiques, nous constatons que toutes les espèces bactériennes sans exception sont capables de développer des mécanismes de résistance pour échapper à l'action des antibiotiques.

## A. Supports génétiques de la résistance

### *La résistance naturelle ou intrinsèque*

Elle correspond à la résistance de toutes les souches d'une même espèce ou d'un même genre bactérien à un antibiotique. Le mécanisme de résistance est variable mais son support génétique est chromosomique. La résistance naturelle fait partie du patrimoine génétique habituel de l'espèce.

### *La résistance acquise :*

Elle correspond à l'acquisition d'une résistance à un antibiotique par une bactérie habituellement sensible à cet antibiotique :

- Résistance par mutation chromosomique

La mutation chromosomique est un événement génétique caractérisé par le remplacement ponctuel d'une base par une autre base entrainant la modification ou la perte d'un gène.
Cet événement est rare mais quand il se produit, il reste stable et se transmet à la descendance, c'est ce qu'on appelle une transmission verticale.

- Résistance par acquisition de gènes ou résistance extra-chromosomique

Cette résistance est liée à l'acquisition par la bactérie de gènes de résistance portés par des éléments génétiques mobiles (plasmides, transposons ou intégrons). Elle est fréquente, transmise à la descendance mais elle a tendance à être instable en absence du facteur de sélection représenté par le ou les antibiotiques concernés. La bactérie redevient alors sensible.

Ce type de résistance a en revanche la faculté d'être transférable d'une bactérie à une autre ; c'est une transmission horizontale. Ainsi, le mode de diffusion des plasmides par les bactéries peut s'effectuer selon un mode épidémique.

## B. Principaux mécanismes de résistances

Des conditions sont nécessaires à l'activité d'un antibiotique sur une bactérie :

- Pénétration dans la bactérie
- Arrivée de l'antibiotique au niveau du site d'action
- Fixation de l'antibiotique sur sa cible entrainant une désorganisation du métabolisme bactérien

Ainsi, les principaux mécanismes de résistance vont s'effectuer au niveau de chacune de ces étapes citées :

- Diminution de la pénétration de l'antibiotique dans la bactérie (imperméabilité).
- Inactivation ou excrétion de l'antibiotique par des systèmes enzymatiques bactériens (efflux).
- Défaut d'affinité entre la cible bactérienne et l'antibiotique par modification de la cible.
- Protection de la cible par une protéine.

### *a. Resistance par imperméabilité*

1. Resistance naturelle liée à la structure de la membrane externe

*a) Antibiotiques hydrophobes*

Les bactéries Gram- sont naturellement résistantes à ce type d'antibiotique en raison de la structure de leur membrane ; c'est le cas des entérobactéries ou des *pseudomonas* qui sont naturellement

résistantes aux macrolides, pénicilline G et M, acide fusidique et vancomycine.

*b) Antibiotiques hydrophiles*

Ils traversent la membrane externe des bactéries Gram- grâce aux porines. Ainsi, une modification qualitative ou quantitative d'une ou plusieurs porines entraine une résistance; résistance acquise.

2. Resistance naturelle liée à la membrane cytoplasmique.

Il existe deux moyens de pénétration des antibiotiques dans la bactérie :

- Un transport passif qui correspond à une diffusion simple pour les molécules hydrophobes ou facilitée si intervention d'un transporteur ne nécessitant pas d'énergie.

- Un transport actif nécessitant de l'énergie.

Chez les bactéries aérobies, la pénétration des aminosides à travers la membrane cytoplasmique est assurée par un processus de transport actif couplé au système de phosphorylation oxydative de la bactérie. L'absence de ce système respiratoire chez les bactéries anaérobies rend ces espèces naturellement résistantes aux aminosides.

***b. Resistance par efflux***

La première résistance par efflux à été décrite pour les tétracyclines. Dans ce mécanisme de résistance, l'antibiotique est exporté par un mécanisme actif en dehors de la bactérie avant qu'il ne se fixe sur sa

cible empêchant ainsi son action. Ce type de mécanisme peut entrainer une résistance à d'autres antibiotiques non structurellement reliés.

### *c. Resistance par modification de la cible de l'antibiotique.*

- Modification de la cible entrainant une diminution ou une perte d'affinité de l'antibiotique pour sa cible.

- Apparition de nouvelles molécules assumant les fonctions de cible mais avec une structure n'ayant pas d'affinité pour l'antibiotique.

- hyperproduction de cible. Ce type de résistance concerne un grand nombre d'antibiotiques : tétracyclines, macrolides, quinolones, β-lactamines, aminosides, rifampicine, triméthoprime, sulfaméthoxazole.

- protection de la cible : une protéine va s'intercaler entre la cible et l'antibiotique pour en limiter l'action. Ce type de résistance n'est décrit que pour les fluoroquinolones.

### *d. Resistance par modification du métabolisme bactérien.*

Les sulfamides et le trimétoprime inhibent la voie métabolique conduisant à la synthèse des bases puriques et pyrimidiques. Les bactéries peuvent résister à cette action en augmentant la production du précurseur de la voie métabolique, l'acide para-aminobenzoïque, en augmentant la synthèse des enzymes dihydroptéroate synthétase et la dihydrofolate réductase inhibées par les antibiotiques ou en produisant des enzymes présentant une plus faible affinité vis-à-vis des antibiotiques.

### *e. Association de plusieurs mécanismes de résistance*

En dehors des mécanismes de multi-résistance par efflux, la multi-résistance aux antibiotiques est due à l'addition de plusieurs mécanismes de résistance indépendants. Ainsi, la résistance de *Pseudomonas aeruginosa* et de certaines entérobactéries aux céphalosporines fait intervenir à la fois une diminution de la pénétration de l'antibiotique et une production d'enzymes inactivatrices comme les céphalosporinases.

### *f. Tolérance aux antibiotiques*

La tolérance aux antibiotiques est un phénomène caractérisé par la survenue chez certaines bactéries d'une diminution de l'effet bactéricide de l'antibiotique alors que l'effet bactériostatique est conservé, à concentration égale d'antibiotique. Ce phénomène est observé chez certaines bactéries Gram+ telles que *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae* et autres streptocoques non groupables (exemple : streptocoque alpha hémolytique ; *Streptococcus mitis)* vis-à-vis des β-lactamines et de la vancomycine.
La tolérance est caractérisée par une CMB (concentration minimale bactéricide) supérieure à 32 fois la CMI (concentration minimale inhibitrice) : CMB/CMI supérieur à 32.

## C. Détermination de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques.

En bactériologie médicale, il est nécessaire, lorsque l'on isole une bactérie dans un produit biologique, de déterminer sa sensibilité aux antibiotiques pour aider le clinicien à adapter le traitement. Quatre éléments sont à prendre en considération :

- Le malade ; âge, antécédents.
- La bactérie.
- Le site de l'infection.
- Les propriétés pharmacologiques des antibiotiques.

En pratique, la sensibilité des bactéries à différents antibiotiques sera déterminée par l'antibiogramme standard, mais également par la mesure précise des concentrations minimales inhibitrices (CMI). En cas d'infections sévères (endocardites, ostéites, méningites...), le laboratoire pourra être amené à mesurer *in vitro* a concentration minimale bactéricide (CMB) d'un ou d'une association d'antibiotiques vis-à-vis du germe en cause.

En l'absence d'antibiotique, on observe une courbe de croissance bactérienne qui peut être divisée en quatre phases :

1. Phase de latence
2. Phase de croissance exponentielle
3. Phase de ralentissement
4. Phase stationnaire

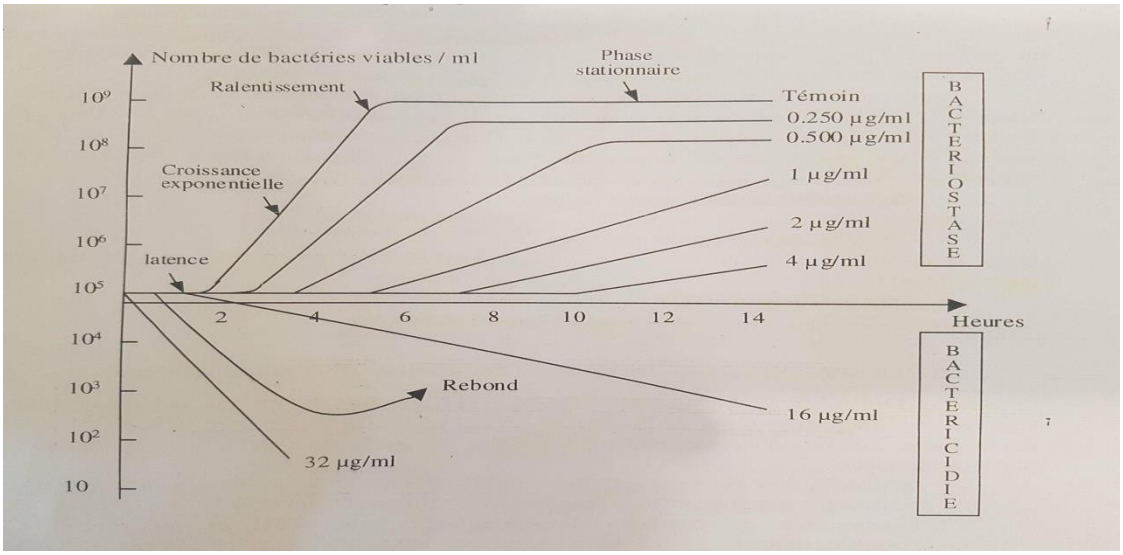



**Figure 17 : Courbe de croissance bactérienne**

L'effet bactériostatique représente un ralentissement de la croissance bactérienne, pour les plus basses concentrations, mais le nombre de bactéries n'est jamais inférieur au nombre initial.

L'effet bactéricide représente au cours du temps, pour des concentrations plus élevées d'antibiotiques, une réduction du nombre de bactéries.

Dans le phénomène dit de rebond on observe une reprise de la croissance bactérienne ; ce qui peut être du, soit à une instabilité de l'antibiotique, soit à une hétérogénéité de la population bactérienne, soit à une induction de production d'enzyme par la bactérie conférant à cette dernière un niveau de résistance plus élevé.

# IV. Résistances par familles d'antibiotiques :

## A. Antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi bactérienne

### *a. Les β-lactamine*

La résistance d'une espèce bactérienne aux β-lactamine peut être naturelle ou acquise. La résistance naturelle a pour support génétique le chromosome. La résistance peut résulter de mutations affectant les gènes naturellement présents sur le chromosome bactérien, mais le plus souvent, elle s'explique par l'acquisition d'éléments génétiques mobiles de type plasmide, transposon, ou intégron.
Quelque soit son origine, la résistance des bactéries aux β-lactamines résulte de quatre mécanismes différents :

- Production d'enzymes inactivatrices : les β-lactamases

C'est le principal mécanisme de résistance aux β-lactamines chez les bactéries Gram-. En revanche, chez les bactéries Gram+, la production de β-lactamases concerne essentiellement les staphylocoques.
Les β-lactamases catalysent l'hydrolyse de la liaison β-lactame produisant des dérivés acides dépourvus d'activité. Les gènes codant pour les β-lactamases peuvent être situés sur le chromosome bactérien, sur des plasmides ou des transposons.

- Pénicillinases

Les pénicillinases hydrolysent préférentiellement les pénicillines. Une faible activité peut toutefois être observée vis-à-vis des céphalosporines selon la nature de l'enzyme et l'importance de sa sécrétion. Elles sont

inhibées par les inhibiteurs des β-lactamases comme l'acide clavulanique, le sulbactam, le tazobactam.

Ces enzymes peuvent être :

- inductibles : c'est-à-dire qu'elles ne sont secrétées que lorsque la bactérie est en présence de l'antibiotique. C'est le cas chez *Staphylococcus aureus*.

- constitutives, c'est-à-dire que le gène est porté sur le chromosome et s'exprime au sein d'une espèce

La localisation des gènes codant pour ces enzymes est principalement plasmidique. C'est le cas de l'enzyme TEM1 que l'on retrouve chez les entérobactéries, les *Haemophilus*, *Pasteurella*, les *Neisseria* et les *Pseudomonas*.

- Céphalosporinases

Les cephalosporinases inactivent non seulement certaines cephalosporines mais aussi les pénicillines. Elles ne sont pas inhibées par les inhibiteurs des β-lactamases.
Les céphalosporinases sont retrouvées uniquement chez les bactéries Gram- et leur synthèse est gouvernée par des gènes chromosomiques pour la majorité d'entre elles. Néanmoins, des céphalosporinases à support plasmidique ont été décrites.

Ces enzymes peuvent être :

- Inductibles : la production de céphalosporinases peut être augmentée en présence de l'antibiotique, ce dernier inhibe un répresseur qui assure la régulation de la synthèse de l'enzyme.

- Déréprimée : dans ce cas, le répresseur est inactif par mutation chromosomique et ceci indépendamment de l'antibiotique. Il y a alors une surproduction de céphalosporinases. Ceci a été observé chez certaines souches de *Pseudomonas aeruginosa*, *citrobacter*, *enterobacter* et de *serratia*.

- B-lactamases à spectre étendu (BLSE)

Depuis 1985, en France, de nouvelles pénicillinases hydrolysant non seulement les pénicillines mais aussi la plupart des céphalosporines de 3ème génération sont apparues chez *Klebsiella pneumoniae* puis se sont répandues au sein des entérobactéries. Ces enzymes sont de type pénicillinases et sont inhibées par les inhibiteurs de B-lactamases comme l'acide clavulanique. Elles n'hydrolysent pas les céphamycines.
Les gènes codant pour ces enzymes sont portés par un plasmide et sont donc transférables. Elles diffusent dans une population selon un mode épidémique.
Ces enzymes résultent d'une mutation apparue sur les gènes codant pour des enzymes déjà connues type TEM ou SHV, très répandues au sein des entérobactéries. Une nouvelle classe de BLSE appelée CTX-M a émergé ces dernières années et possède un spectre comparable aux BLSE dérivées de TEM et SHV.

- Modification de la cible (PLP)

Ce mécanisme est le plus fréquemment rencontré chez les bactéries Gram+. Sur le plan moléculaire, ce type de résistance met en jeu des modifications de nature quantitative (PLP5 d'*Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium*) ou qualitative des PLP (PLP2a correspondant à la méticillino-résistance chez *Staphylococcus aureus* ou PLP « mosaïque » de *Streptococcus pneumoniae*).

- Imperméabilité membranaire

L'absence ou le faible nombre de porines, chez les bactéries Gram-, entraine une imperméabilité aux antibiotiques empruntant cette voie. Cela est notamment rapporté pour *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhimurium* et *Pseudomonas aeruginosa*.

- Efflux

Les bactéries activent ou acquièrent un système de « pompe » refoulant les antibiotiques à l'extérieur. Ce mécanisme de résistance est le plus fréquent chez *Pseudomonas aeruginosa*.

La présence de ces deux derniers mécanismes entraine généralement la résistance à d'autres classes d'antibiotiques comme les B-lactamines. De plus, plusieurs mécanismes de résistance peuvent coexister chez une même bactérie, la rendant parfois résistante à l'ensemble des β-lactamines.

### *b. Les Glycopeptides*

Du fait de leur grande taille, les molécules de glycopeptides ne peuvent traverser les porines de la membrane externe des bactéries Gram-, ce qui explique leur résistance naturelle à ces derniers.

Chez les bactéries Gram+, on observe une résistance par modification de la cible des glycopeptides. Les souches résistantes synthétisent des précurseurs terminés par un dipeptide D-Ala-D-Ala. La faible affinité de ces précurseurs modifiés pour les glycopeptides explique la résistance.
Chez les bactéries d'intérêt clinique, la synthèse de ce précurseur modifié est assurée par plusieurs gènes, groupés en opéron, et généralement portés par des transposons localisés sur des plasmides autotransférables. Il s'agit donc d'une résistance acquise à l'origine d'épidémies hospitalières.

### *c. La Fosfomycine*

Le mécanisme de résistance à la Fosfomycine le plus fréquent est lié à la sélection de mutants au niveau des deux systèmes de transport (gènes *glpT* et *uhp*) ce qui induit un défaut de pénétration de l'antibiotique.

## B. Antibiotiques actifs sur les membranes :

La fixation de l'antibiotique sur les membranes dépend de la concentration en cations divalents du milieu : une carence ou un exces diminue l'activité des polymixines. La composition en lipopolysaccharide (LPS), phospholipides et protéines des membranes bactériennes intervient aussi dans la fixation et donc l'activité des polymixines.

## C. Antibiotiques inhibant la synthèse protéique

### *a. Les Aminosides*

- Défaut de pénétration dans la bactérie :

Chez les bactéries anaérobies, la pénétration des aminosides à travers la membrane cytoplasmique est assurée par un processus de transport actif

couplé au système de phosphorylation oxydative de la bactérie. L'absence de système respiratoire chez les bactéries anaérobies rend ces espèces naturellement résistantes aux aminosides.

- Inactivation enzymatique

L'inactivation enzymatique est le mécanisme de résistance le plus fréquent. Cette inactivation ne se fait pas par hydrolyse mais par modification des groupements fonctionnels des aminosides : les antibiotiques modifiés ne peuvent plus se fixer sur leur cible ribosomale. Les enzymes sont essentiellement codées par des gènes plasmidiques donc transférables et à potentiel épidémique.

On distingue trois types d'enzymes :

- Les phosphotransférases (APH) :
- Les acétyltransférases (AAC)
- Les nucléotdyltransférases (ANT)

- Modification de la cible :

Ce mécanisme de résistance ne concerne que la streptomycine, laquelle possède un seul site de fixation sur le ribosome. Une modification au niveau de ce site de fixation entraine donc la résistance.

### *b. Le Linézolide*

La résistance se produit par altération de la fixation du linézolide sur le ribosome due à différentes mutations au niveau du domaine V de l'ARN 23S de la sous unité 50S.

### *c. Les macrolides, lincosamides, streptogramines (MLS) et ketolides*

- Modification de la cible : résistance de type MLSb.

C'est le mécanisme de résistance le plus fréquent de cette famille. Les souches résistantes acquièrent une méthylase dont la synthèse est sous la dépendance des gènes erm de nature plasmidique ou transposable. Cette enzyme va méthyler, de manière constitutive ou inductible, deux résidus adénine de l'ARN 23S de la sous-unité 50S du ribosome. Cette modification entraine un changement de conformation de l'ARN et une diminution d'affinité des MLS pour leurs cibles.
Seul le composé A des streptogramines demeure actif lors de cette méthylation alors que le composé B est inactif d'où résistance type MLSb.
La télithromycine, nouvelle molécule apparentée à la classe des macrolides, présente des fonctions chimiques augmentant son affinité pour les cibles ribosomales meme lorsqu'elles sont méthylées.

- Inactivation enzymatique

Lincosamides : l'acquisition d'une 3-lincomycine nucléotidyltransférase codée par des gènes lin plasmidique modifie ces antibiotiques et confère un haut niveau de résistance à la lincomycine et un bas niveau de résistance à la clindamycine.

Streptogramines : la résistance est liée à l'acquisition de plasmides qui codent pour la synthèse d'une streptogramine A acétyltransferase et

d'une streptogramine B hydrolase, enzymes retrouvées chez *Staphylococcus aureus*.

- Efflux actif

Des mécanismes d'efflux actif peuvent être responsables de résistances aux macrolides à 14 carbones ou au composé A des streptogramines.

- Défaut de pénétration dans la bactérie

L'absence d'activité sur les bacilles Gram- s'explique par leur incapacité à franchir la membrane externe en raison notamment de leur hydrophylie.

### *d. Les tétracyclines*

- Protection de la cible

Ce mécanisme de résistance est lié à l'acquisition d'un gène *tet* transposable qui code pour la synthèse d'une protéine laquelle protège le ribosome de l'action des Tétracyclines.

- Efflux actif

Ce mécanisme de résistance est lié à l'acquisition d'un gène plasmidique qui code pour la synthèse d'une protéine membranaire qui provoque un efflux actif des Tétracyclines.

### *e. Le Chloramphénicol*

La résistance est liée à l'acquisition de plasmides qui codent pour la synthèse d'une chloramphénicol acétyltransférase (CAT). Cette enzyme inactive le chloramphénicol par acétylation des groupes fonctionnels de

l'antibiotique, conférant ainsi un haut niveau de résistance à cet antibiotique.

### *f. Acide fusidique*

- Modification de la cible

C'est le mécanisme le plus fréquent. Il s'explique par la sélection de mutants du facteur d'élongation EF-G de faible affinité pour l'antibiotique.

- Imperméabilité

Ce mécanisme de résistance d'origine plasmidique entraine une modification de perméabilité à l'acide fusidique mais aussi aux pénicillines.

## D. Antibiotiques inhibant la synthèse ou le fonctionnement de l'ADN

### *a. Les quinolones*

- Résistance par modification de la cible = topo-isomérases.

Des mutations au niveau des gènes codant pour l'ADN gyrase (gènes gyrA et gyrB) ou pour la topo-isomérase IV (gène parC, parE), entrainent la synthèse d'enzymes modifiées de faible affinité pour les quinolones. C'est le mécanisme le plus fréquent.

- Défaut de pénétration au niveau de la cible = imperméabilité par diminution du nombre de porines

- Efflux

- Résistance par protection de la cible

### *b. Inhibiteurs de la synthèse des folates : sulfamides et 2-4-diaminopyrimidines (triméthoprime)*

- Modification de la cible

La résistance est liée à des mutations affectant les gènes chromosomiques codant pour la DHP-synthétase ou la DHF-réductase.
La résistance peut également être d'origine plasmidique par acquisition d'un gène DHFR codant pour une enzyme modifiée de faible affinité pour le triméthoprime.

- Hyperproduction de cible ou de substrat

La résistance aux sulfamides est liée dans ce cas à une hyperproduction de PABA.

### *c. La Rifampicine*

Les souches résistantes présentent des mutations dans le gène rpoB codant pour une sous unité de l'ARN polymérase ADN dépendante.

### *d. Les 5-nitro-imidazoles*

La condition nécessaire à l'action des nitro-imidazoles sur les bactéries anaérobies est la réduction partielle de leur groupement nitro (NO2), par les systèmes transporteurs d'électrons intra cytoplasmiques. Les bactéries aérobies sont incapables de réaliser cette réduction, ce qui explique leur résistance naturelle.

Des mutations acquises au niveau des systèmes transporteurs d'électrons seront à l'origine de la résistance des bactéries anaérobies à ces antibiotiques.

### *e. Les nitrofuranes*

La résistance est liée à des mutations au niveau des systèmes responsables de la réduction du groupement nitro.

# PARTIE II :

# L'AROMATHERAPIE

# I- Histoire de l'aromathérapie

Depuis l'origine de l'homme, de tout temps et sur tous les continents, à travers toutes les civilisations même les plus primitives, l'homme a toujours privilégié les plantes et encore plus les plantes aromatiques, puis les huiles essentielles (HE), à des fins domestiques, alimentaires, rituelles, cosmétiques mais aussi dans un but thérapeutique. (14)

50000 ans avant notre ère, l'homme de Neandertal utilisait des plantes aromatiques; une étude publiée dans la revue The nature of science détaille la composition du tartre dentaire provenant de fossiles néandertaliens du nord de l'Espagne, confirmant la consommation de végétaux et prouvant pour la première fois l'utilisation de plantes à vertus thérapeutiques.(16)

On voit à travers les fossiles que toutes les civilisations se sont intéressées aux plantes aromatiques et aux parfums. En effet, des tribus différentes, vivants loin les unes des autres, sans aucune communication possible entre elles ont découvert et utilisé les mêmes matières premières pour des applications identiques.

Au cours de l'évolution, les plantes aromatiques ont d'abord été utilisées telles qu'elles :

- Pour l'alimentation : source de nourriture, ces végétaux parfumés étaient d'une accessibilité directe.

- Pour les rites religieux : on brulait des encens et l'on pratiquait des onctions avec des huiles « sacrées » qui, le croyait-on, mettaient le corps physique (et souvent le corps malade) en adéquation avec les divinités, les esprits et le monde spirituel. Ainsi, affirmait-on le caractère sacré de certaines cérémonies religieuses. De plus, on croyait souvent favoriser la guérison physique, les croyances religieuses établissant déjà des relations étroites entre le corps, l'esprit de l'homme et son « âme ». Les temples égyptiens étaient de véritables laboratoires à parfums, où les prêtres

fabriquaient des mélanges de résines à brûler, des huiles odorantes, utilisés pour les cérémonies funéraires. De tels effluves parfumés symbolisaient le « souffle de la vie éternelle ». Les hiéroglyphes des temples d'Edfou ou de Médinet-Habou en témoignent et nous en fournissent les recettes. (17)




**Figure 18 : salle du laboratoire: sphinx tenant une fiole de parfum**

- Pour la médecine : nombre de ces plantes se sont avérées non seulement comestibles et même agréables au goût, mais elles se sont également révélées être des remèdes médicaux efficaces. Ainsi, ces plantes ont été utilisées sous forme de macérations, d'infusions ou de décoctions.

Si la médecine par les plantes est la plus ancienne du monde, elle est encore la plus répandue à ce jour.

En cherchant par la distillation de ces plantes à extraire les substances odorantes bénéfiques, on est enfin arrivé à l'huile essentielle. On sait,

pour avoir retrouvé des alambics « primitifs » datant de 5000 ans avant JC (l'alambic de Tepe Gaura, au nord de l'Irak) (17), que l’inde et la chine étaient déjà très avancées dans la maîtrise des procédés d’extraction des HE.

# II- Définition de l'aromathérapie

Aromathérapie vient du grec arôma, odeur et de thérapia, soins. L'aromathérapie est une thérapeutique utilisant les essences, les huiles essentielles et les hydrolats aromatiques extraits des parties aromatiques des plantes médicinales.

L'aromathérapie scientifique est une branche de la phytothérapie.

Il ne faut pas confondre les vertus médicinales d'une plante avec celles de son huile essentielle. De plus, seules les plantes aromatiques se caractérisent par la présence d'essence naturelles (volatiles) ou parfois résineuses (oléorésines), ou incluses dans des gommes. (15)

L'aromathérapie est l'utilisation des HE à des fins thérapeutiques.

Selon la pharmacopée européenne IXème édition, une huile essentielle est un « Produit odorant, généralement de composition complexe, obtenu à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement à la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, soit par un procédé mécanique approprié sans chauffage. L'huile essentielle est le plus souvent séparée de la phase aqueuse par un procédé physique n'entraînant pas de changement significatif de sa composition »(19)

La matière première végétale peut être fraîche, sèche, entière, contusée ou pulvérisée, à l'exception des fruits du genre Citrus qui sont toujours traités à l'état frais. Les HE peuvent subir un traitement ultérieur approprié. (19,20)

Elles peuvent être commercialement dénommées comme étant déterpénée, désesquiterpénée, rectifiée ou privée de « x ».

- Une huile essentielle déterpénée est une huile essentielle privée, partiellement ou totalement, des hydrocarbures monoterpéniques.

- Une huile essentielle déterpénée et désesquiterpénée est une huile essentielle privée, partiellement ou totalement, des hydrocarbures mono- et sesquiterpéniques.

- Une huile essentielle rectifiée est une huile essentielle qui a subi une distillation fractionnée dans le but de supprimer certains constituants ou d'en modifier la teneur.

- Une huile essentielle privée de « x » est une huile essentielle qui a subi une séparation partielle ou complète d'un ou plusieurs constituants. (18)

Dans les anciennes pharmacopées, on confondait sous le même terme d'huile essentielle, « huile essentielle » et « essence ».
Aujourd'hui, seul le terme d'huiles essentielles est utilisé.

# III- Synthèse des composés aromatiques

Comme tout organisme vivant, les végétaux utilisent des substances organiques pour produire de l'énergie sous forme d'ATP.
La synthèse des composés aromatiques au sein du végétal tire son origine du phénomène de la photosynthèse, apanage du règne végétal. C'est un processus permettant aux végétaux d'utiliser l'énergie solaire par l'intermédiaire de la chlorophylle, pigment situé dans les chloroplastes des cellules végétales, pour fabriquer des sucres et d'autres substances organiques, dont les huiles essentielles.
Ainsi, le climat affecte la composition de l'huile essentielle.
Dans les plantes, les composés aromatiques sont produits au niveau de structures glandulaires et plus précisément au sein des cellules sécrétrices.
Il en existe trois principales catégories :

- les poils glandulaires épidermiques,
- les poches
- les canaux glandulaires schizogènes ou shizolysigènes.

On retrouve ces structures glandulaires et ces cellules sécrétrices dans tous les organes végétaux : feuilles, sommités, graines, racines. La composition en composés aromatiques issus de chaque partie de la plante est différente mais possèdent une ressemblance propre issue de leur appartenance à la même plante. (15)
Au sein de la cellule végétale, il existe deux principales voies de production des molécules aromatiques :

- La voie des terpénoïdes (la plus commune)
- La voie des phénylpropanoïdes.

Les molécules issues du règne végétal sont le résultat de modifications structurelles ou fonctionnelles liées à l'activation ou à l'inactivation d'enzymes ou de groupes enzymatiques, influencées par des facteurs endogènes (chromosomiques) et exogènes (climat, sol…). (15,20)

# IV- Méthodes d'extractions des huiles essentielles

Entraînement à la vapeur d'eau :

- On fait bouillir de l'eau dans une chaudière **A** pour obtenir de la vapeur.
- Cette vapeur est envoyée dans le corps de l'alambic **B** (cuve en cuivre ou en inox), qui contient le matériel végétal à distiller. En traversant le végétal, la vapeur va faire éclater les sacs aromatiques de la plante, contenant les molécules aromatiques et volatiles. Ces molécules, plus légères que l'eau, vont être entrainées vers le haut de l'alambic par la vapeur, jusqu'à atteindre la sortie haute, que l'on appelle le col de cygne.
- La vapeur chargée en molécules aromatiques être condensée en passant dans le serpentin **C**, qui est réfrigérant. Elle va donc refroidir petit à petit, et se condenser pour redevenir liquide.
- A la sortie du serpentin, le liquide est recueilli dans un vase de décantation **D**, aussi appelé florentin ou essencier. C'est dans ce récipient que l'huile essentielle, par différence de densité, va se séparer de l'eau de distillation, en remontant à la surface du florentin. L'eau de distillation, aussi appelée hydrolat, pour être récupérée, ou renvoyée à la chaudière pour un nouveau cycle. (21)

Le schéma ci-dessous illustre l'extraction de l'HE sur des plantes aromatiques par entraînement à la vapeur d'eau :

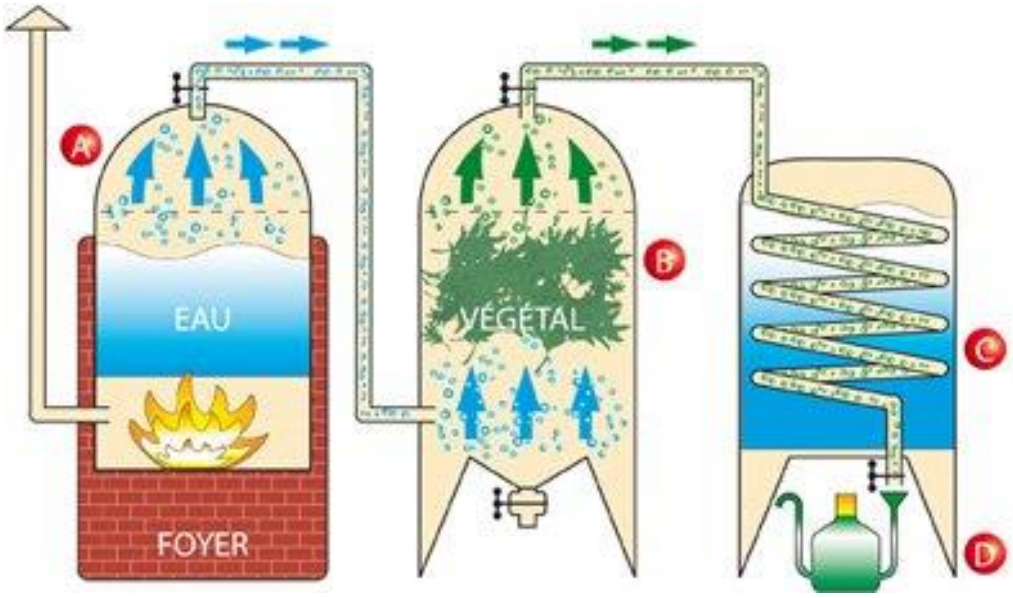



**Figure 19 : Alambic de distillation à la vapeur d'eau**

Remarque : on récupère l'huile essentielle en surface car sa densité est plus faible que l'eau (densité < 1) et en dessous l'hydrolat aromatique qui est de l'eau distillée (vapeur d'eau recondensée). Le procédé d'entrainement à la vapeur d'eau est le plus communément utilisé. Cette méthode est connue depuis l'antiquité. Elle consiste en l'entrainement des substances aromatiques par la vapeur d'eau.

Le terme HE doit normalement être réservé aux produits aromatiques issus de la distillation. Les molécules contenues dans l'HE sous l'action de l'oxygène, de la vapeur d'eau, de l'eau, et de la température vont subir diverses modifications (oxydation, hydrolyse, restructuration), plus ou moins importantes. Le rendement en huiles essentielles par la distillation est très variable. Plus les quantités de plantes nécessaires sont importantes, plus le prix est élevé. (21)

D’après les informations de l’ITEIPMAI, pour produire 1 litre d’HE, il faut distiller par exemple : (15)

- 10 kg de girofle
- 20 kg de badiane de chine
- 50 kg de lavandin
- 150 kg de lavande
- 5 tonnes de mélisse

Procédé mécanique pour l’épicarpe de citrus :

L’huile essentielle, dite « d’expression à froid », est obtenue par un procédé mécanique sans chauffage. Il concerne, les fruits de Citrus et implique l’expression de l’huile essentielle du péricarpe, suivie d’une séparation par un procédé physique. Dans certains cas, un antioxydant approprié peut être ajouté à l’huile essentielle.

Ce procédé d’expression est le plus simple mais il est restreint dans son champ d’application (genre Citrus, famille des Rutacées). En pratique on brise les poches de zeste frais d’agrumes pour en recueillir l’HE. On obtient pour les Citrus 2 fractions : une volatile (molécules aromatiques), et l’autre non volatile (flavonoïdes, stéroïdes, acides gras, furanocoumarines…).

Cette méthode présente l’avantage de limiter l’oxydation. De plus la fraction non volatile contient des antioxydants.

# V. Relations structure/activité par familles chimiques

On classe les huiles essentielles selon leur composition chimique. Il existe une relation entre la structure chimique, la configuration spatiale, les influences électroniques des molécules contenues dans les HE. (15,23) Cependant, les propriétés thérapeutiques d'une huile essentielle ne peuvent être attribuées à une seule molécule mais à une association de molécules qui agissent en synergie.

## A. Les Terpènes

Ce sont les molécules les plus répandues dans les huiles essentielles. Les terpènes se polymérisent facilement et ont tendance à se restructurer avec de nouvelles configurations spatiales ayant des conséquences sur leur activité biologique, il faut ainsi éviter l'exposition à l'air, la chaleur et à la lumière des HE qui en contiennent.

Les terpènes présents dans les huiles essentielles sont les molécules les plus volatiles : monoterpènes et sesquiterpènes.

### *a. Monoterpènes (C10)*

Molécules actives : α–pinène, limonène, paracymène.

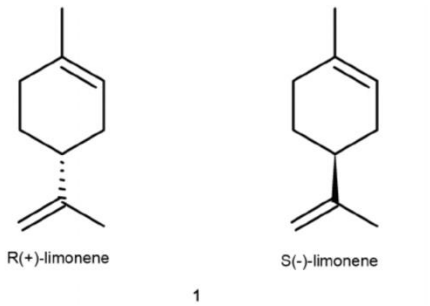



**Figure 20 : Limonène**

Propriétés pharmacologiques :

- Tonique et stimulant général
- Antiseptique atmosphérique
- Cortison-like stimulants de l'axe hypophyso-corticosurrénalien, intéressant dans les états inflammatoires prolongés
- Décongestionnant respiratoire
- Expectorant balsamique
- Lymphotonique
- immunostimulant

Utilisations thérapeutiques :

- Affections respiratoires
- Affections congestives du système veineux, lymphatique et prostatique
- Antalgique percutanée

Toxicité :

- Dermocaustique ; action révulsive sur la peau à l'état pur et agressif pour les muqueuses : rougeurs, irritations, prurit.
- Néphrotoxicité de l'HE de térébenthine et du genévrier.
- Diluer dans 50% HV et pas d'usage prolongé

Exemples :

- Pin sylvestre (Pinus sylvestris)
- Genévrier (Juniperus communis)
- Citron (Citrus limon)
- Orange (Citrus sinensis
- Mandarine (Citrus reticulata)
- Ravintsara (Cinnamomum camphra)

### *b. Sesquiterpènes (C15)*

Ce sont des terpènes en C15, présents en faible quantité dans les plantes.

Molécules actives : Zingibérène, $\alpha$-farnésène, Germacrene D.

Propriétés pharmacologiques :

- Anti-inflammatoire
- Calmant
- Décongestionnant veineux et lymphatique
- Tonique digestif
- Hypotenseur
- Antihistaminique

Utilisations thérapeutiques :

- Pathologies inflammatoires
- Pathologies allergiques
- Pathologies artérielles

Toxicité :

Bonne tolérance cutanée, pratiquement aucune toxicité aux doses physiologiques.

Exemples :

- Gingembre (Zingiber officinale)
- Ylang-ylang (Cananga odorata)

## B. Les phénols

Molécules actives : Eugénol, thymol, carvacrol

Propriétés pharmacologiques :

- Anti-infectieux très puissants, fortement antibactériens, à large spectre d'activité (bactérie G+ et G-), 90% de bactéries sensibles. (15)
- Virucides, fongicides et antiparasitaires.
- Action directe sur les germes neutralisés (dénaturation des protéines et dissolution de la membrane lipidique) avec respect de la flore intestinale saprophyte (thym)
- Immunostimulant
- Hyperthermisant, hypotensif
- Tonique à faible dose mais excitant à forte dose.
- Tonique et stimulant du système nerveux central (SNC)
- Positivant

Toxicité :

- Dermocaustiques si utilisés purs d'où la nécessité de diluer les composés phénolés dans de l'Huile Végétale (HV). L'emploi cutané doit être localisé, la diffusion aérienne limitée.
- Hépatotoxiques à hautes doses et/ou en cas de traitement prolongé. Au delà d'un traitement de 6 jours, il y'a nécessité d'équilibrer les phénols avec des HE hépato-protectrices (romarin, menthe, citron, carotte).

Exemples de phénols :

- Origan compact (Origanum compactum)
- Sarriète des montagnes (Satureja montana)
- Thym à thymol (Thymus vulgaris ct thymol)
- Clou de girofle (Eugénia caryophyllata)
- Feuille de cannelle (Cinnamomum verum)

## C. Les monoterpénols (C10)

Propriétés pharmacologiques :

- Anti-infectieux large spectre antibactériens, antiviraux, antifongiques et antiparasitaires. Ils agissent directement sur les germes pathogènes en fonction de leur CMI, qu'ils neutralisent par

dénaturation des protéines et dissolution de la membrane lipidique avec respect de la flore intestinale.

- Immunostimulant ou immunomodulant
- Hyperthermisant, hypertensif

Toxicité :

- Moins puissant, mais également moins dermo et hépato toxique que les phénols.

Exemples de monoterpénols :

- Linalol (bois de rose, niaouli, thym, lavande, ylang) astringent et tonique cutané, sédatif.
- Géraniol (palmarosa, citronnelle, thym) le plus anti-infectieux des monotérpenols.
- Citronellol : (geranium rosat) insectifuge
- Tepinen-1-OL-4 : (tea tree, marjolaine des jardins) immunostimulant
- A-terpineol (ravintsara, eucalyptus radié, apium grab.) sédatif.
- Menthol (menthe) hépatostimulant et vasoconstricteur

## D. Les sesquiterpénols :

Molécules actives : Cédrol, Viridifloral, Scaréol, Farnésol

Propriétés pharmacologiques :

- Tonique vasculaire
- Décongestionnant vaso-lymphatique
- Draineur
- Protecteur cellulaire
- Effet œstrogène-like

Exemples de sesquiterpénols :

- Cyprés (Cupressus sempervirens)
- Sauge sclarée (Salvia sclarea)
- Niaouli (Mélaleuca quinquenervia)

# E. Les aldéhydes

## *a. Les aldéhydes terpéniques*

Molécules actives : citronnellal, citrals (Géranial, Néral)

Propriétés pharmacologiques :

- Anti-inflammatoire
- Sédatif et calmant ; les senteurs citronnées diminuent naturellement les états de tension (verveine, mélisse, eucalyptus citronnée)
- Tonique, antidépresseur
- Hypothermisant, hypotenseur
- Antiseptique aérien
- Stimulant des fonctions digestives et hépatiques

Toxicité :

Les aldéhydes non aromatiques sont peu toxiques.
Peuvent être irritants pour la peau et les muqueuses chez les nourrissons et les personnes sensibles, provoquant parfois toux et une activité lacrymogène. Il est nécessaire de les diluer dans 50% d'HV.

Exemples d'aldéhydes terpéniques :

- Citronnelle de Java (Cymbopogon winetrianus)
- Eucalyptus citronné (Eucalyptus citriodora)

### *b. Les aldéhydes cinnamiques (aromatiques)*

Molécules actives : Cinnamaldehydes, Benzaldehydes

Propriétés pharmacologiques :

- Anti-infectieux puissant à large spectre d'action (bactéries, virus, parasites et fungi)
- Tonifiant du système nerveux sympathique
- Positivant

Toxicité :

- Dermocausticité et effet irritant au niveau des muqueuses ; diluer à 20% dans de l'HV
- Ne pas les utiliser par voie aérienne

Exemples d'aldéhydes aromatiques :

- Cannelle (Cinnaomum verum)

## F. Les esters

Molécules actives : Salicylate de méthyl, Acétate de linalyl, acétate de géranyl

Propriétés pharmacologiques :

- Antispasmodique très puissant : spasmolytique, neurotrope et musculotrope. L'effet spasmolytique est proportionnel au nombre d'atomes de carbone de l'acide ; l'effet croit de C1 à C7 puis décroit au-delà.

- Anti-inflammatoire et antalgique
- Rééquilibrant nerveux et calmant

Exemples d'esters :

- Gaulthérie (Gaulthéria procubens)
- Géranium (Pelargonium graveolens)
- Camomille romaine (Chamaemelum nobile)
- Lavande fine (Lavandula angustifolia)
- Sauge sclarée (Salvia sclarea)
- Ylang-Ylang (Cananga odoranta)

## G. Les cétones

Molécules actives : Bornéone, Menthone, Verbénone, italidiones.

Propriétés pharmacologiques :

Les cétones sont des composés organiques de la famille des carbonylés (groupe carbonyle sur l'un des carbones) ayant principalement des propriétés cicatrisantes et régénérantes. Ils ont une action très ciblée sur les tissus d'origine ectodermiques (peau, SNC, organes des sens, glandes endocrines et médullosurrénales, portions antérieurs et postérieure du tube digestif) :

- Pouvoir cicatrisant et régénérant du tissu cutané et muqueux (brulures, plaies, escarres, ulcères…)
- Mucolytique et fluidifiante : dissolution des mucosités de l'appareil respiratoire et génital féminin.

- Lipolytique : dissolution des mucosités bronchiques lipidiques d'origine alimentaire, ainsi que les accumulations de matières grasses dermiques.
- Antivirale
- Anticoagulante
- Antiparasitaire (oxyures, taenia, ascaris)
- Active sur le SNC
- Cholérétique et cholagogue
- Désclérosante : ralentit la prolifération conjonctive anormale (cellulite, chéloïde).

Les cétones sont des molécules très actives, en fonction de la dose il y a inversion des effets : à faibles doses, elles sont calmantes, sédatives, hypo-thermisantes. A fortes doses, elles deviennent abortives, épileptisantes, neurotoxiques et stupéfiantes.

Toxicité :

Neurotoxiques et abortives. A manipuler avec prudence.

- CI chez la femme enceinte et allaitante, enfants de moins de 7 ans et les épileptiques et personnes âgées.
- Pas plus de 30% de molécules cétoniques dans un mélange d'HE.
- Dose maximale (per os, chez l'adulte) = 75mg par prise 3 fois/j Dose maximale (per os, chez l'enfant) = 25mg par prise 2-3 fois/j, en fonction de l'âge La toxicité per os est la plus importante par rapport aux autres voies (voie anale ++/ voie vaginale et percutanée +).
- En présence de thuyone, carvone, camphre, pinocamphone dans les HE, prendre de grandes précautions per os.

Exemples de cétones :

- Menthe poivrée (Mentha X piperita)
- Romarin à verbénone (Rosmarinus Officinalis CT verbénone)
- Lavande Aspic (Lavandula latifolia)
- Hélichryse italienne (helichrysum italicum)

## H. Les oxydes terpéniques

Molécules actives : 1,8 Cinéole ou Eucalyptol

Propriétés pharmacologiques :

- Stimulant exocrine
- Expectorant, mucolytique, décongestionnant bronchique
- Tonique circulatoire
- Activateur métabolique
- Anti-inflammatoire
- Anti-infectieux (antibactériens, antiviraux, antiparasitaires
- Immunomodulant
- Positivant

Toxicité :

Peu toxiques à doses physiologiques. Possible nausées, vomissements, vertiges et désorientation en cas d'emploi abusif.

Exemples d'oxydes :

- Eucalyptus globulus
- Romarin à cinéole (Rosmarinus officinalis)
- Niaouli (Mélaleuca quiquenervia)
- Laurier noble (Laurus nobilis)

# I. Les coumarines

Molécules actives : Coumarines, Furocoumarines, Pyrocoumarines.

Ce sont des esters intramoléculaires aromatiques. Très souvent présentes dans les essences en particulier essence à citrus (rutaceae). En faible concentration dans les HE, mais possèdent une puissante activité.

Propriétés pharmacologiques :

- sédative, hypnotique
- anticoagulante
- hypotensive
- hépatostimulante
- anticonvulsivante
- spasmolytique (esters et éthers coumariques)

Toxicité :

- Les furanocoumarines et pyrocoumarines sont photosensibilisantes et phototoxiques (dermatites, risque carcinogène)
- CI : pas d'exposition au soleil après application d'HE contenant ces molécules (ou attendre 12 heures)
- Pyrannocoumarines : hépatotoxiques
- Activités anticoagulantes : prudence chez les patients sous traitements fluidifiants le sang ou présentant des troubles de la coagulation.

Exemples de coumarines :

- Citron (Citrus sinensis)
- Orange (Citrus aurantium ssp aurantium)
- Bergamote (Citrus aurantium ssp bergamia)

# VI. Critères de qualité des huiles essentielles

La qualité ainsi que la sécurité des produits contenant des HE sont en grande partie liés à la qualité des matières premières mises en œuvre et à la formulation du produit fini.
Pour garantir leur qualité, les HE devront notamment être obtenues à partir de matières premières précisément identifiées, contrôlées selon des procédés définis. Elles doivent présenter des caractères physico-chimiques précis, être conservées de façon satisfaisante.
Les caractéristiques physiques, organoleptiques, chimiques et chromatographiques des HE sont définies sur le plan français par des normes établies par l'AFNOR, élaborées selon une commission spécifique (T 75 A), ainsi que par la pharmacopée européenne. (19)

Il existe trois grands piliers pour la qualité d'une huile essentielle :

- La qualité de la matière première végétale
- La qualité de la méthode d'extraction
- La qualité du stockage de l'HE.

Matières premières végétales :

Les matières premières végétales utilisées pour produire des HE sont en général des plantes ou parties de plantes qui sont à divers états de siccité (forme sèche, flétrie, fraîche).
L'origine végétale du produit doit être définie avec précision par la dénomination scientifique botanique selon les règles linnéennes.
Le nom international d'une plante, exprimé en latin, comprend le nom de genre, suivi du nom d'espèce, ainsi que de l'initiale ou de l'abréviation du botaniste qui, le premier, a décrit la plante en question. Eventuellement, il est complété par celui de la sous-espèce ou de la variété. La famille

botanique est généralement précisée. La précision de cette dénomination est importante et des différences au niveau de la composition chimique peuvent apparaître en fonction de l'origine botanique.
La matière première végétale est obtenue à partir de plantes de collecte ou cultivées issues de semis ou de bouturage.

Les conditions de culture, de récolte, de séchage, de fragmentation, de stockage ont une action déterminante sur la qualité finale des végétaux. Les matières premières doivent être exemptes d'impuretés (terre, poussière, souillure, infection fongique ou contamination animale). Le choix du moment de récolte doit être optimal.
Pour une bonne conservation : distillation immédiate ou séchage soigneux.
En cas de traitements additionnels en cours de culture : montrer qu'il n'y a pas d'altération des constituants de la plante ni de résidus nocifs.

La précision du chimiotype (ou chémotype) est importante : Pour une même espèce botanique, il peut exister plusieurs races chimiques ou chimiotypes qui trouvent leur origine dans de légères différences des voies de biosynthèse, aboutissant à l'accumulation de métabolites secondaires différents.
En effet, la composition chimique d'une HE varie en fonction de divers facteurs comme l'ensoleillement, la nature, les composants du sol, l'altitude ou la latitude. Deux plantes identiques peuvent donc sécréter des essences avec des différences plus ou moins importantes selon le biotope.
Il est donc indispensable, pour certaines HE, de bien préciser le chimiotype car il peut conditionner l'activité et/ou la toxicité. (19,20)
Ainsi, le profil chromatographique d'une huile essentielle est très important car il permet d'établir sa carte d'identité.
Selon la pharmacopée européenne, une huile essentielle est déterminée selon son profil chromatographique en phase gazeuse ou par tout autre essai nécessaire à son identification ; chromatographie sur couche mince.

Essais généraux :(19)

L'huile essentielle satisfait aux limites prescrites pour les essais suivants :

-Densité (2.2.5)

-Indice de réfraction (2.2.6)

-Angle de rotation optique (2.2.7).

-Huiles grasses et huiles essentielles résinifiées (2.8.7).

Essais supplémentaires :

Si nécessaire, l'huile essentielle satisfait aux limites prescrites pour les essais suivants :

-Point de solidification (2.2.18).

-Indice d'acide (2.5.1).

-Indice de peroxyde (2.5.5).

-Esters étrangers (2.8.6).

-Résidu d'évaporation (2.8.9).

-Eau (2.8.5).

-Solubilité dans l'alcool (2.8.10).

Falsification :

Dans les cas appropriés, la recherche d'une ou de plusieurs falsifications peut être effectuée par chromatographie sur couche mince

(2.2.27), par chromatographie en phase gazeuse (2.2.28) en utilisant si nécessaire une colonne chirale, ou par tout autre moyen approprié.

Profil chromatographique :

Chromatographie en phase gazeuse (2.2.28): utiliser le procédé de normalisation.

En complément de l'essai de conformité indiqué dans les monographies spécifiques, il est nécessaire de vérifier a conformité du système chromatographique par l'essai suivant, à effectuer périodiquement dans le cadre de la qualification des performances.

Les références numérotées entre parenthèses se réfèrent à la pharmacopée. Les différents essais sont expliqués en détail.

Conservation :

En récipient étanche, bien rempli, à l'abri de la lumière.

En effet, la relative instabilité des molécules constitutives des HE implique des précautions particulières pour leur conservation. Les possibilités de dégradation sont nombreuses, facilement objectivées par la mesure d'indices chimiques (indice de peroxyde, indice d'acide…), par la détermination de grandeurs physiques (indice de réfraction, pouvoir rotatoire, miscibilité à l'éthanol, densité…) et/ou par l'analyse chromatographique.

Il existe des normes spécifiques sur l'emballage, le conditionnement et le stockage des HE (norme AFNOR NF T 75-001, 1996) ainsi que sur le marquage des récipients contenant des HE (norme NF 75-002, 1996). (24)

Etiquetage :

L’étiquette indique :

- Le nom scientifique de la matière première végétale utilisée

- Dans les cas appropriés, le type d’huile essentielle et :ou le chémotype.

- Dans les cas appropriés, la méthode de production

- Dans les cas appropriés, le nom et la concentration de tout antioxydant ajouté

- Dans les cas appropriés, les étapes de traitement additionnelles, non spécifiées sous définition.

# VII. Aspect réglementaire :

Les huiles essentielles sont régies par des réglementations diverses applicables aux produits chimiques, aux produits cosmétiques, aux médicaments ou encore aux produits alimentaires, sans toutefois que ces textes ne les appréhendent spécifiquement. Les HE ont une composition complexe et le procédé de fabrication est susceptible de différer. Il est donc difficile de créer une réglementation globale des HE.

Certaines HE font l'objet de restrictions de délivrance et autorisation de vente. Le Code de la Santé Publique précise dans l'article L.4211-1 6° que « la vente au détail et toute dispensation au public des huiles essentielles dont la liste est fixée par décret, ainsi que leurs dilutions et préparations ne constituant ni des produits cosmétiques, ni des produits à usage ménager, ni des denrées ou boissons alimentaires appartiennent au monopole pharmaceutique». Le décret N°2007-1221 du 3 août 2007 relatif à ce monopole (art. D.4211-13 du Code de la Santé Publique) énumère une quinzaine d'HE dont il précise les noms vernaculaires et les dénominations botaniques des plantes

Il existe un cadre réglementaire pour encadrer l'utilisation des HE. En effet certaines HE appartiennent au monopole pharmaceutique (CSP Art L.4211-1 6°, décret N°2007-1221 du 3 août 2007).

Ces dernières doivent être conformes à la Pharmacopée européenne ou la Pharmacopée française. Ce référentiel décrit la dénomination scientifique exacte de l'huile essentielle, son chémotype et sa composition chimique.

Elles appartiennent ainsi au monopole pharmaceutique en raison de leurs propriétés neurotoxiques (absinthe, thuya, sauge officinale), irritantes (sabine, moutarde), phototoxique (rue) ou cancérigène (sassafras) :(25)

- Grande absinthe (*Artemisia absinthium* L.)
- Petite absinthe (*Artemisia pontica* L.)
- Armoise commune (*Artemisia vulgaris* L.)
- Armoise blanche (*Artemisia herba alba* Asso L.)
- Armoise arborescente (*Artemisia arborescens* L.)
- Thuya du Canada ou cèdre blanc (*Thuya occidentalis* L.) cèdre de Corée (*Thuya Koraenensis* Nakai), dits "cèdre feuille"
- Hysope (*Hyssopus officinalis* L.)
- Sauge officinale (*Salvia officinalis* L.)
- Tanaisie (*Tanacetum vulgare* L.)Thuya (*Thuya plicata* Donn ex D. Don.)
- Sassafras (*Sassafras albidum* [Nutt.] Nees)
- Sabine (*Juniperus sabina* L.)
- Rue (*Ruta graveolens* L.)
- Chénopode vermifuge (*Chenopodium ambrosioides* et *Chenopodium anthelminticum* L.)
- Moutarde jonciforme (*Brassica juncea* [L.] Czernj. et Cosson).

# PARTIE III : Activité antibactérienne et synergie des huiles essentielles avec les antibiotiques

# I. Etude I : potentialisation de l'activité antimicrobienne de la ciprofloxacine avec l'huile essentielle de *Pelargonium graveolens* contre une sélection de pathogènes urinaires. Malik T. et *Al. 2011.* (26)

La récente approche sur l'utilisation des plantes en synergie avec les antibiotiques constitue une nouvelle stratégie pour concernant le problème de résistance des bactéries aux antibiotiques.

Dans cette étude on les auteus ont étudié la synergie d'action entre l'huile essentielle de *P. graveolens* et la ciprofloxacine contre des bactéries responsables d'infections urinaires : *Klebsiella pneumoniae* KT2, *Proteus mirabilis* PRT3 et *Staphylococcus aureus* ST2.

En effet, les infections urinaires font partie des infections les plus courantes, elles peuvent n'avoir aucune conséquence ou devenir très graves et responsables de complications comme la mortalité néonatale, une naissance prématurée ou de l'hypertension…

La ciprofloxacine a été la molécule la plus utilisée pour ce type d'infections ce qui a naturellement provoqué des résistances bactériennes à cet antibiotique. Il devient donc urgent de trouver une alternative pour traiter les infections urinaires.

L'association entre des huiles essentielles et des molécules synthétiques peut sembler être une bonne stratégie pour dépasser ce problème de la résistance bactérienne et ainsi améliorer l'efficacité de ces deux agents.

Dans cette étude, la concentration minimale inhibitrice (CMI) de *P. graveolens* et de la ciprofloxacine ont été déterminées par la méthode de microdilution sur bouillon et l'interaction entre ces 2 agents a été déterminée par la méthode de l'échiquier.

Matériel et méthode :

La CMI des deux agents a été déerminée sur les bactéries isolées, puis l'effet de la combinaison HE et ciprofloxacine a été évalué en calculant le FIC index (FICI) fractional inhibitory concentration index ;

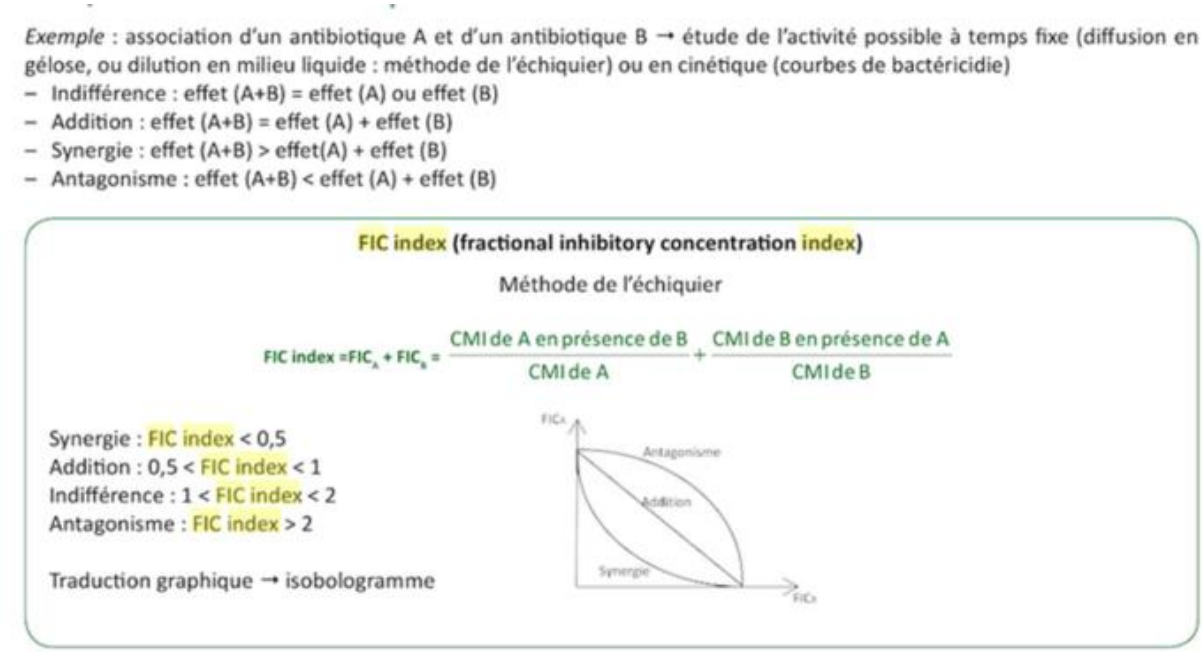



**Figure 21: FIC index(27)**

Résultats et discussion :

Dans cette étude, les 3 isolats urinaires sont retrouvés résistants à la ciprofloxacine, la CMI calculée était ≥ 4µg/ml.
Le FICI calculé était de 0.38 pour *K. pneumoniae KT2* ainsi que *P. mirabilis PRT3*, celui calculé pour S. *aureus* ST2 était de 0.5.

Les valeurs des FICI calculées pour les bactéries isolées sont donc ≤0.5, on peut donc dire qu'il y a une synergie entre l'huile essentielle de P. graveolens et la ciprofloxacine.

**Table 1. Fractional inhibitory concentration (FIC) and fractional inhibitory concentration indices (FICI) of *P. graveolens* essential oil and ciprofloxacin**

| Microorganism | $MIC_{P.\ graveolens\ \text{essential oil}}$ (mg/mL)[a] | $FIC_{P.\ graveolens\ \text{essential oil}}$ (mg/mL) | $MIC_{\text{ciprofloxacin}}$ (μg/mL)[a] | $FIC_{\text{ciprofloxacin}}$ (μg/mL) | FICI |
|---|---|---|---|---|---|
| *K. pneumoniae* KT2 | 35.88 | 0.25 | 16 | 0.125 | 0.375 |
| *P. mirabilis* PRT3 | 17.92 | 0.25 | 16 | 0.25 | 0.5 |
| *S. aureus* ST2 | 8.96 | 0.125 | 16 | 0.25 | 0.375 |

[a]Previously published.

**Tableau 1 : FICI de l'HE de *P.graveolens* et la ciprofloxacine**

De plus, la réduction de la dose efficace de ciprofloxacine nous permet de diminuer les effets indésirables attribués à la ciprofloxacine en l'associant à *P. graveolens*. La combinaison de ces deux agents permet également d'outrepasser le problème de la multi-résistance bactérienne. En effet, les pompes à efflux des bactéries sont responsables de la résistance vis-à-vis de la ciprofloxacine si elle est utilisée seule. L'huile essentielle de *P.graveolens* agit en inhibant les pompes à efflux MDR. Ainsi, l'antibiotique peut agir sur la bactérie avec une dose efficace réduite.

# II. Etude II : Effet Synergique d'antibiotiques et d'extraits de certaines plantes médicinales marocaines sur des bactéries d'intérêt sanitaire. FADLI MARIAM 2013.

Dans cette étude l'activité antibactérienne de certaines huiles essentielles a été évaluée ainsi que l'étude de l'effet de l'association entre ces dernières et certains antibiotiques classiques sur des bactéries résistantes aux antibiotiques impliquées dans des infections nosocomiales.

Huiles essentielles testées : *Thymus maroccanus, Thymus broussonetii, Thymus pallidus, Thymus riatarum* et *Rosmarinus officinalis*.

Les bactéries ont été choisies en fonction leur profil de pathogénicité et de résistance par rapport à 27 antibiotiques standards et appartenant à différentes familles.

Le carvacrol est le composé majoritaire de *T. maroccanu*s et de *T. broussonetii*.

Bactéries testées :

Bactéries Gram négatives :

- *Escherichia coli*
- *Salmonella Sp*
- *Enterobacter clocae*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Vibrio cholerae*
- *Pseudomonas aeruginosa*

Bactéries Gram positives :

- *Bacillus subtilis*
- *Bacillus cereus*
- *Micrococcus luteus*
- *Staphylococcus aureus*

Etude des synergies d'action entre les huiles essentielles et les antibiotiques selon la méthode de l'échiquier :

Les interactions synergiques entre certains antibiotiques pour lesquels les bactéries étudiées se sont montrées résistantes (ciprofloxacine, gentamicine, pristinamycine et céfixime) et les HE (*T.maroccanus et T broussonetii*) ont été déterminées par le test de l'échiquier.

Le fractionnal inhibitory concentration index (FIC-index) exprime le degré de synergie pour l'association des deux agents antimicrobiens, en mesurant pour chaque agent la réduction de sa CMI lorsqu'il est associé à l'autre agent. Il a été selon la formule suivante :

$$\text{FICI} = \frac{CMI\ A/B}{CMI\ A} + \frac{CMI\ B/A}{CMI\ B}$$

CMI A = CMI du composé A seul, CMI A/B = CMI du composé A en association avec le composé B.
CMI B = CMI du composé B seul, CMI B/A = CMI du composé B en association avec le composé A.

La nature de l'association entre les deux composés est déduite à partir des valeurs de FICI(27):

- Synergie totale (FICI ≤ 0,5),
- Synergie partielle (0,5 < FICI ≤ à 0,75),
- Aucun effet (0,75<FICI ≤2)

- Antagonisme (FICI>2).

Résultats :

Les HE ont montré un large spectre antibactérien. Les HE de *T. marocca*nus et *T. broussonetii* sont très actives sur les souches testées en produisant un diamètre d'inhibition variant entre 9 et 42 mm. Elles ont des activités similaires et comparables et il est important de noter que leur CMI sont équivalentes à la concentration minimale bactéricide (CMB) ce qui implique une activité bactéricide.

En conclusion, les souches Gram+ se sont montrées les plus sensibles à l'effet inhibiteur des HE (B. cereus, B. subtilis et M. luteus) par rapport aux bactéries Gram- (*E. coli, E. clocae, K. pneumoniae*) en raison de leur membrane externe.

*P. aeruginisa* s'est montrée la souche la plus résistante, une résistance qui semble être due à la structure de la paroi, particulièrement la membrane externe imperméable aux molécules des huiles essentielles et à l'action des mécanismes d'efflux qui protègent les bactéries contre l'action de ces molécules.

En se basant sur les résultats très encourageants obtenus avec les huiles essentielles de T. maroccanus et T. broussonetii, et compte-tenu que ces deux huiles essentielles se sont montrées les plus actives contre les bactéries testées, leur synergie avec des antibiotiques standards a été étudiée.

A partir de 80 combinaisons testées entre les huiles essentielles de *T. maroccanus* et *T. broussonetii* et quatre antibiotiques (ciprofloxacine, gentamicine, pristinamycine, céfixime), 57 des combinaisons ont montré une synergie totale, 16 ont montré un effet synergique partiel et 7 des combinaisons n'ont pas d'effet synergique.

Le meilleur effet synergique a été obtenu avec la combinaison de l'HE de *T. maroccanus* et la ciprofloxacine pour laquelle l'Indice de Fraction de la Concentration Inhibitrice (FIC-index) variait entre 0,09 et 0,37, et une

synergie totale a été observée aussi bien chez les bactéries Gram+ que chez les bactéries Gram-.

La combinaison de l'HE de *T. maroccanus* avec la gentamicine et avec la pristinamycine a montré une synergie d'action (partielle ou totale) contre toutes les souches testées, à l'exception de Salmonella sp (FICI = 0,75). De plus, une synergie totale (FICI ≤ 0,5) ou partielle (0.5<FICI≤0.75) a été observée entre le *T. broussonetii* et la ciprofloxacine, la gentamicine et la pristinamycine avec un FIC-index variant, respectivement, entre 0,14 et 0,62, entre 0,09 et 0,62, et entre 0,31 et 0,75.

Parmi les 10 combinaisons réalisées entre les huiles essentielles de *T. maroccanus* et de *T. broussonetii*, sept ont montré une synergie totale (FICI ≤ 0,5) et trois ont montré une synergie partielle, leur FICI variait entre 0,5 et 0,75.

La capacité du carvacrol, le composé majoritaire des huiles essentielles de *T. maroccanus* et *T. broussonetii*, à réduire la résistance des différentes souches à la ciprofloxacine a été également évaluée. La CMI de la ciprofloxacine en présence du carvacrol à CMI/4 a été déterminée et les résultats sont présentés dans le Tableau 16. Pour les bactéries Gram- (*E. coli, S. sp, Ent. Cloacae, K. pneumoniae*), le carvacrol a diminué la CMI de la ciprofloxacine 4 fois. Tandis que pour les bactéries Gram+, une réduction plus importante a été observée, pour *B. cereus, M. luteus* et *S. aureus*, le gain de la CMI est respectivement 16 et 8 fois.

Les huiles essentielles de *T. maroccanus* et *T. broussonetii* ont montré la plus forte activité antibactérienne sur les souches testées. Selon McGimpsey et Cosentino(29), il existe une corrélation entre l'activité antibactérienne et la composition chimique de ces huiles essentielles notamment due à la forte présence de carvacrol et de thymol. Cependant, la présence de ces phénols monoterpéniques seuls est

nécessaire mais pas suffisante pour avoir une activité antibactérienne totale. (30)

# III. ETUDE III : activité antibactérienne d'huiles essentielles seules et en association avec certains antibiotiques contre différents pathogènes isolés de cas cliniques. Mahmoud AM et Al. 2016. (32)

Dans cette étude on a évalué l'activité antibactérienne de 11 huiles essentielles contre *S. aureus, E. coli, K. pneumoniae et P. aeruginosa* ainsi que 50 souches cliniques isolées de différentes infections, seules et en association avec des antibiotiques standards.

Les résultats retrouvés se sont montrés significatifs dans le traitement des infections bactériennes. En effet, les huiles essentielles ont une bonne activité antibactérienne contre les souches testées et la plupart des combinaisons HE/antibiotiques a montré un effet synergique.

Les HE peuvent être utilisées comme adjuvants à l'antibiothérapie.

Huiles essentielles étudiées :

- Cumin (Cuminum cyminum, Apiaceae),
- Persil (Petroselinum crispum, Apiaceae),
- Origan (Origanum majorana, Lamiacea),
- Lierre (Dolichos lablab, Leguminosae),
- Camomille (Anthemis nobilis, Compositae),
- Oignon (Allium cepa, Lilaceae)
- Basilic (Ocimum basilicum, Lamiacea),
- Poireau (Allium ampeloprasum L., Amaryllidaceae)
- Menthe poivré (Mentha piperita, Lamiaceae),
- Menthe verte (Mentha spicata, Lamiaceae),
- Coriandre (Coriandrum sativum, Apiaceae).

Ces huiles essentielles ont été choisies en fonction de leur composition pour leurs effets antibactériens.

Antibiotiques utilisés :

- Amoxicilline/acide clavulanique
- Amoxicilline/flucloxacilline
- Cephalexine
- Cefotaxime
- Ceftriaxone
- Amikacine
- Ciprofloxacine

55 échantillons ont été collectés sur des patients souffrant d'infections gastro-intestinales, urinaires, respiratoires et de plaies cutanées.

Tous les *S. aureus* ont été prélevés sur des plaies, *P. aeruginosa* sont issues du tractus respiratoire, *K. pneumoniae* sont les bactéries les plus abondantes dans les infections gastro-intestinales et urinaires suivies par *E. coli.*

*S. aureus, E. coli,* et *P. aeruginosa* étaient totalement résistants à l'amoxicilline/flucloxacilline et le cefotaxime et toutes les souches de *P. aeruginosa* étaient également résistantes à l'amoxicilline/acide clavulanique et cephalexine.

L'amikacine a montré la plus forte activité contre les souches isolées suivies par la ciprofloxacine, et la cefoperazone pour lesquels toutes les souches sont sensibles. (Tableau 2)

Table 1. Antibiotic susceptibility of the tested standard strains

| Antibiotics | | Inhibition zones diameter (mm) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | *S. aureus* | *Ps. aeruginosa* | *K.pneumoniae* | *E.coli* |
| **AMIKACIN** | **AK 30** | **28 (S)** | **25 (S)** | **24 (S)** | **25 (S)** |
| **AMOX./CLAV.** | **AMC 30** | **48 (S)** | **6 (R)** | **25 (S)** | **22 (S)** |
| **AMOX./FLUXACILLIN** | **AF 10** | **40 (S)** | **6 (R)** | **20 (S)** | **9 (R)** |
| **CEFOPERAZONE** | **CFP 75** | **32 (S)** | **32 (S)** | **34 (S)** | **26 (S)** |
| **CEFOTAXIME** | **CTX 30** | **40 (S)** | **6 (R)** | **32 (S)** | **30 (S)** |
| **CEPHALEXIN** | **CL 30** | **6 (R)** | **6 (R)** | **22 (S)** | **23 (S)** |
| **CIPROFLOXACIN** | **CIP 5** | **36 (S)** | **40 (S)** | **35 (S)** | **35 (S)** |

S: sensitive; R: Resistant according to CLSI 2011.

**Tableau 2 : Sensibilité des antibiotiques**

L'activité antibactérienne des huiles essentielles seules a été évaluée sur ces souches en calculant leur CMI, les résultats sont présentés dans le tableau 3.

Table 2. Minimum inhibitory concentration (MIC) of essential oils against the standard strains (µg/ml)

| Strains | Oils | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Cum** | **Parss** | **Corian** | **Origan** | **Ivy** | **Chamo** | **Onion** | **Bas** | **Leek** | **Pipp** | **Spear** |
| *S. aureus* | 1161 | **8.21** | **11.1** | **11.1** | **11.99** | 1056 | **12.082** | 399.4 | 16.346 | 15.99 | 17.116 |
| *Ps. aeruginosa* | 84.97 | 1202 | **8.21** | 17.3 | 42.46 | **5.11** | **11.91** | 963.69 | 572.08 | 31.92 | 34.54 |
| *K. pneumoniae* | 204.87 | 19.53 | 31.92 | **6.287** | **6.596** | 6.89 | 105.3 | 22.54 | 52.11 | 9.56 | 5411.30 |
| *E. coli* | **7.219** | 6.9 | **5.99** | **7.571** | 83.55 | 7.72 | 31.92 | 225.88 | 34.55 | 32.62 | 394.19 |

Bold numbers refer to low MIC values (high activity).

**Tableau 3 : CMI des HE**

Les nombres en gras représentent les faibles CMI et donc une forte activité des huiles essentielles.

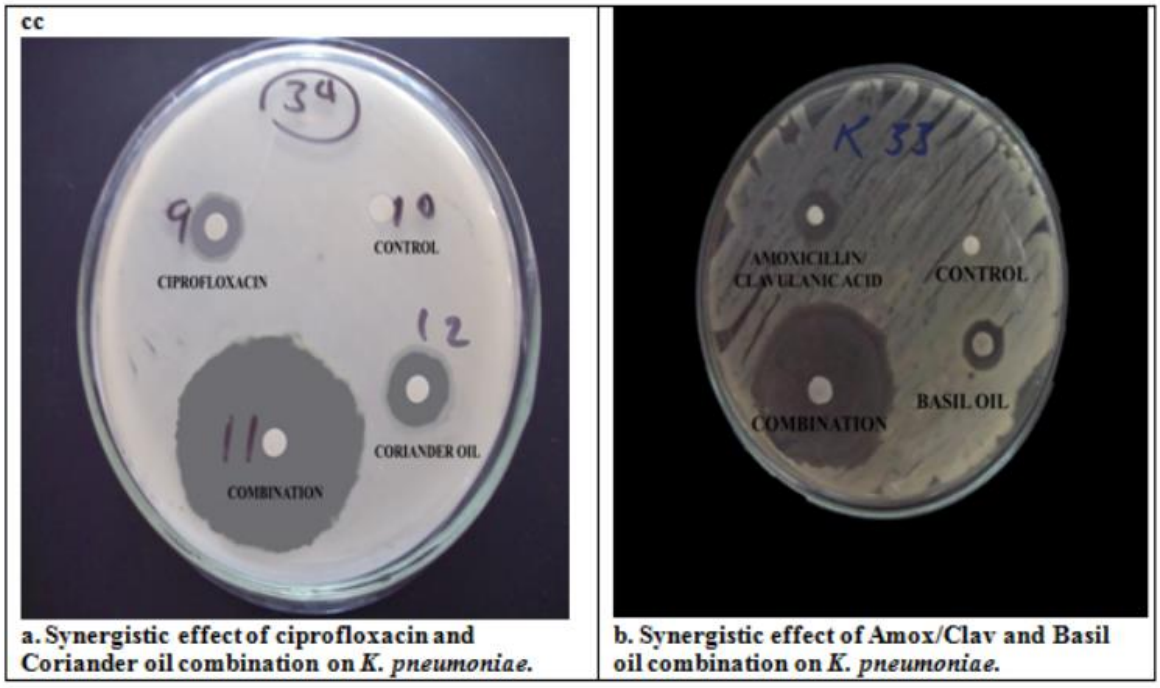
Les HE de coriandre, origan et lierre se sont avérées être les plus efficaces contre *S. aureus et K. pneumoniae.*

L'HE de l'oignon a également montré une bonne activité contre *S. aureus.*

L'HE de camomille a montré la meilleure activité contre *P. aeriginosa* suivie par l'HE d'oignon et l'HE d'origan alors que les HE de cumin, d'origan et de camomille ont montré l'activité antibactérienne la plus élevée contre *E. coli*.

Il a également été observé que l'association d'antibiotiques retarde l'émergence de résistances et produit une bonne synergie dans le traitement d'infections sévères.

Les résultats de cette étude ont pu montrer que l'effet synergique est vérifié par la combinaison des différents antibiotiques avec les huiles essentielles testées.



a. Synergistic effect of ciprofloxacin and Coriander oil combination on *K. pneumoniae*.

b. Synergistic effect of Amox/Clav and Basil oil combination on *K. pneumoniae*.

**Figure 22: Effet de la combinaison HE/AB sur *K. pneumoniae***

*K.pneumoniae* a montré une forte résistance à la ciprofloxacine ainsi qu'à l'association amoxicilline/acide clavulanique.

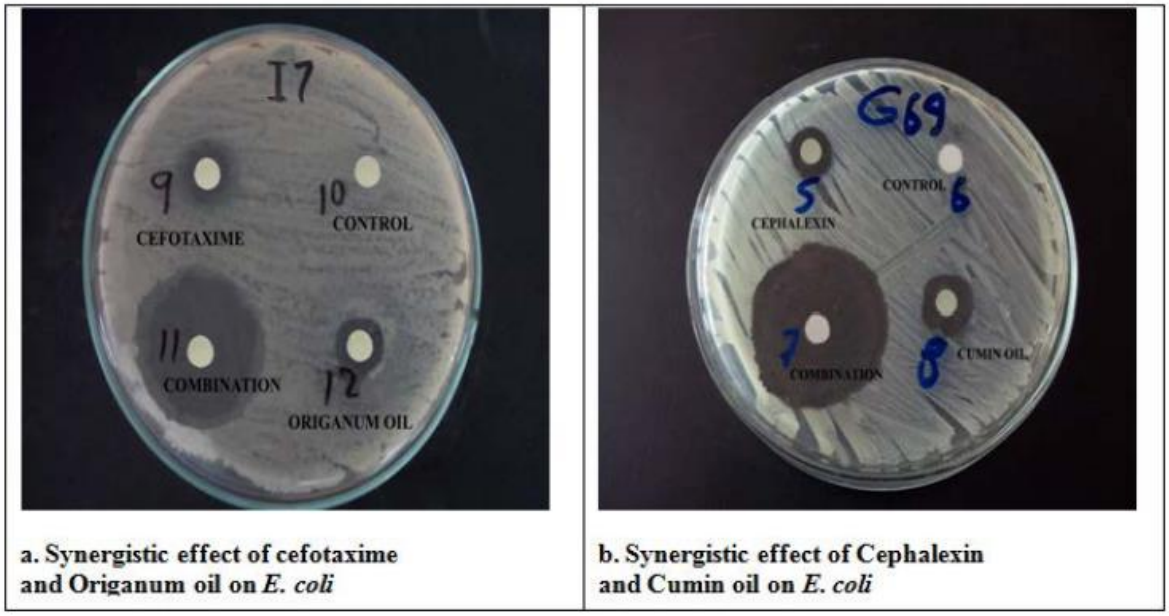
Dans la figure 22, nous pouvons observer le résultat de la synergie d'action *in vitro* de l'association ciprofloxacine/HE de coriandre et amoxicilline/acide clavulanique avec l'huile essentielle de basilic.

*% of clinical Klebsiella pneumoniae isolates inhibited by Ab/ essential oil combination (% of total no.=21)*

| AB / Oils | Amoxicillin/ Clavulanic acid | Ciprofloxacin | Amoxicillin/ Flucloxacillin | Amikacin | Cefotaxime | Cephalexin | Cefoperazone |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Cumin | 85.7 | 85.7 | 85.7 | 100 | 85.7 | 100 | 85.7 |
| Parssely | 71.4 | 85.7 | 100 | 85.7 | 116.6 | 73.4 | 85.7 |
| Coriander | 85.7 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Origanum | 95.2 | 85.7 | 100 | 85.7 | 100 | 73.4 | 100 |
| Ivy | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 80.9 |
| Chamomile | 71.4 | 100 | 85.7 | 100 | 73.5 | 100 | 28.6 |
| Onion | 71.4 | 100 | 85.7 | 100 | 73.5 | 100 | 85.7 |
| Basil | 95.2 | 90.5 | 100 | 90.5 | 100 | 81.9 | 90.5 |
| Leek | 95.2 | 85.7 | 100 | 85.7 | 100 | 73.5 | 85.7 |
| Pepprmint | 100 | 57.1 | 100 | 57.1 | 100 | 32.6 | 85.7 |
| Spearmint | 100 | 95.2 | 100 | 95.2 | 100 | 90.7 | 85.7 |

AB: antibiotics.

**Tableau 4: Effet de l'association des HE/AB sur *K. pneumoniae***




a. Synergistic effect of cefotaxime and Origanum oil on *E. coli*

b. Synergistic effect of Cephalexin and Cumin oil on *E. coli*

**Figure 23: Effet de la combinaison HE/AB sur *E.coli***

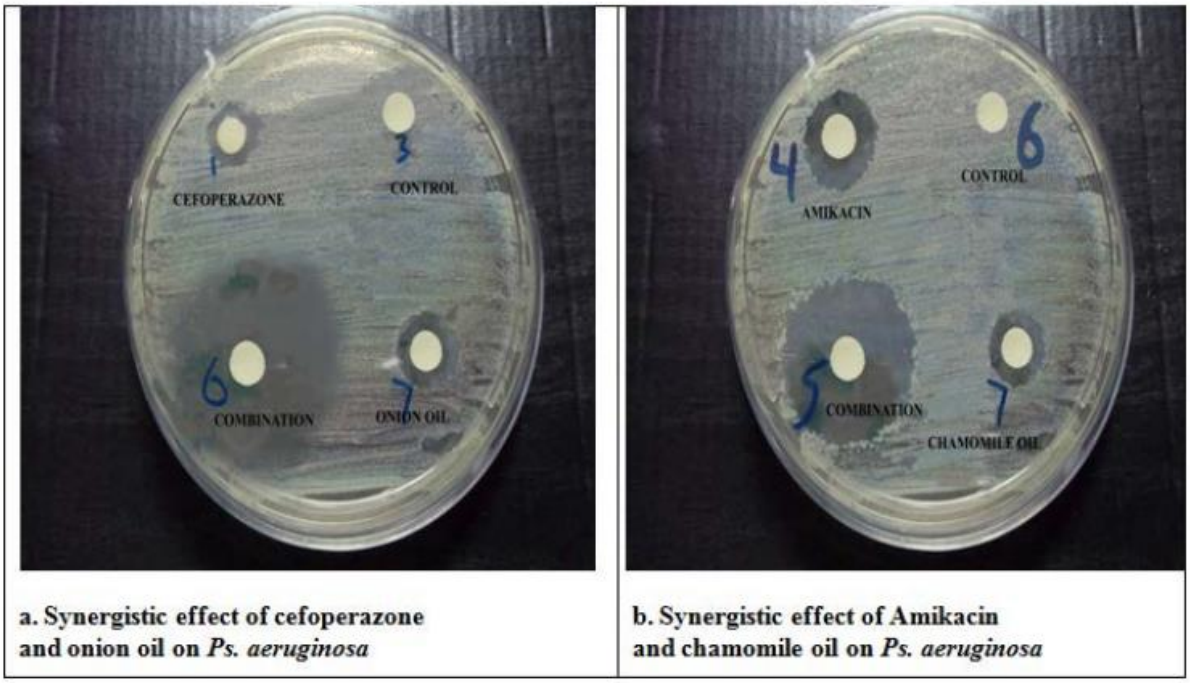
La figure 23 et le tableau 4 montrent que l'association des huiles essentielles testées avec les antibiotiques ont donné une activité synergique avec la plupart des souches testées spécialement avec les combinaisons contenant de l'huile essentielle de cumin, origan et coriandre.

| Oils \ AB | % of clinical Escherichia coli isolates (% from total no.=12) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Amoxicillin/ Clavulanic acid | Ciprofloxacin | Amoxicillin/ Flucloxacillin | Amikacin | Cefotaxime | Cephalexin | Cefoperazone |
| Cumin | 91.6 | 100 | 83.3 | 100 | 91.6 | 75 | 100 |
| Parssely | 75 | 75 | 75 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| Coriander | 75 | 66.6 | 100 | 100 | 75 | 100 | 91.6 |
| Origanum | 83.3 | 91.6 | 100 | 83.3 | 91 | 83 | 91.6 |
| Ivy | 75 | 100 | 100 | 75 | 75 | 100 | 75 |
| Chamomile | 66.6 | 100 | 91.6 | 100 | 100 | 75 | 75 |
| Onion | 75 | 100 | 72 | 100 | 75 | 50 | 75 |
| Basil | 75 | 100 | 100 | 100 | 75 | 75 | 75 |
| Leek | 75 | 75 | 75 | 100 | 100 | 75 | 75 |
| Pepprmint | 100 | 100 | 100 | 83.3 | 75 | 83.3 | 75 |
| Spearmint | 100 | 83.3 | 100 | 75 | 66 | 100 | 75 |

AB: antibiotics.

**Tableau 5 : Effet de la combinaison HE/AB sur *E. coli***

Dans une étude menée par Si et al(33), les auteurs ont montré que l'huile essentielle d'origan présentait une bonne activité antibactérienne quand elle est utilisée en combinaison avec les fluoroquinolones, doxycycline et lincomicyne contre les souches de d'*E. coli* multirésistantes, productrices de β-lactamases à spectre élargi (EBSL).




a. Synergistic effect of cefoperazone and onion oil on *Ps. aeruginosa*

b. Synergistic effect of Amikacin and chamomile oil on *Ps. aeruginosa*

**Figure 24: Effet de la combinaison HE/AB sur *P. aeruginosa***

| AB / Oils | % of clinical Pseudomonas aeruginosa isolates (% from total no.=9) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Amoxicillin/ Clavulanic acid | Ciprofloxacin | Amoxicillin/ Flucloxacillin | Amikacin | Cefotaxime | Cephalexin | Cefoperazone |
| Cumin | 33.3 | 100 | 66.6 | 100 | 100 | 33.3 | 100 |
| Parssely | 55.5 | 55.5 | 100 | 66.6 | 66.6 | 66.6 | 100 |
| Coriander | 33.3 | 100 | 66.6 | 100 | 66.6 | 33.3 | 100 |
| Origanum | 55.5 | 77.7 | 100 | 55.6 | 88.8 | 77.7 | 100 |
| Ivy | 66.6 | 100 | 100 | 0.0 | 0.0 | 100 | 100 |
| Chamomile | 88.8 | 66.6 | 100 | 100 | 55.5 | 77.7 | 100 |
| Onion | 77.7 | 100 | 88.8 | 100 | 100 | 0.0 | 100 |
| Basil | 66.6 | 88.89 | 100 | 77.7 | 77.7 | 33.3 | 100 |
| Leek | 33.3 | 100 | 66.6 | 100 | 100 | 33.3 | 100 |
| Pepprmint | 66.6 | 55.5 | 100 | 55.5 | 77.7 | 55.5 | 100 |
| Spearmint | 66.6 | 55.5 | 100 | 77.7 | 77.7 | 55.5 | 100 |

AB: antibiotics.

**Tableau 6 : Effets de la combinaison HE/AB sur *P. aeruginosa***

Le tableau 6 et la figure 24 montrent que les huiles essentielles testées augmentent l'activité antibactérienne surtout quand elles sont associées au cefoperazone. Cette association pourrait être proposée pour traiter des infections respiratoires.

Toutes les souches de *S. aureus* ont été isolées à partir d'infections d'origine dermatolgique. Dans le tableau 7 et la figure 23 nous observons que la combinaison de l'huile essentielle de coriandre avec certains antibiotiques a montré une activité synergique contre la plupart des souches isolées. De plus, l'association à l'antibiotique, cefotaxime a montré une synergie contre toutes les souches isolées excepté pour l'HE de lierre et d'oignon.

| AB / Oils | % of clinical Staphylococcus aureus isolates (% from total no.=8) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Amoxicillin/ Clavulanic acid | Ciprofloxacin | Amoxicillin/ Flucloxacillin | Amikacin | Cefotaxime | Cephalexin | Cefoperazone |
| Cumin | 37.5 | 100 | 62.5 | 50 | 100 | 50 | 87.5 |
| Parssely | 50 | 50 | 87.5 | 37.5 | 100 | 100 | 62.5 |
| Coriander | 75 | 100 | 100 | 100 | 100 | 87.5 | 100 |
| Origanum | 75 | 87.5 | 100 | 87.5 | 100 | 100 | 100 |
| Ivy | 100 | 100 | 87.5 | 100 | 87.5 | 100 | 62.5 |
| Chamomile | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 87.5 | 25 |
| Onion | 87.5 | 100 | 50 | 100 | 87.5 | 100 | 87.5 |
| Basil | 50 | 87.5 | 50 | 62.5 | 100 | 0.0 | 100 |
| Leek | 37.5 | 100 | 50 | 62.5 | 100 | 37.5 | 50 |
| Pepprmint | 100 | 37.5 | 100 | 75 | 100 | 100 | 100 |
| Spearmint | 100 | 62.5 | 100 | 75 | 100 | 87.5 | 100 |

**Tableau 7 : Effets de la combinaison HE/AB sur S.aureus**

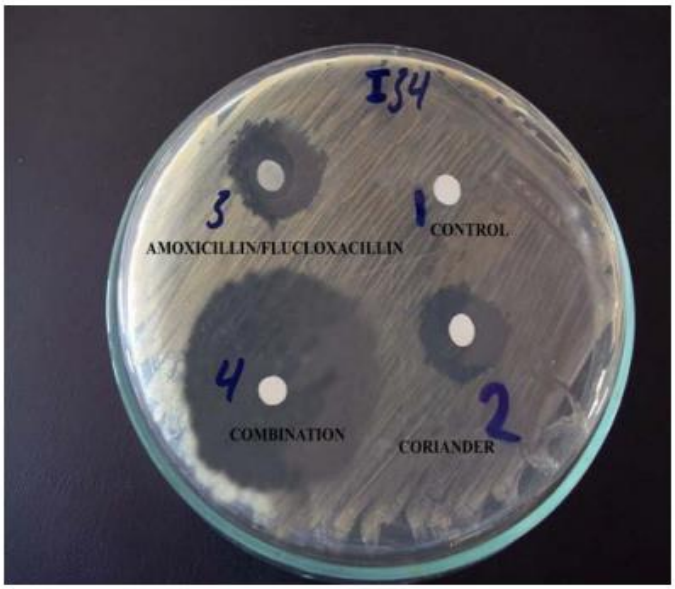



**Figure 25: Effet de la combinaison HE/AB sur *S. aureus***

Dans une autre étude menée par Van Vuuren et al. (34), l'association de l'huile essentielle de menthe poivrée a montré une activité synergique sur *S. aureus* et *K. pneumoniae* quand elle était combinée avec la ciprofloxacine.

Toutes les huiles essentielles testées possèdent des propriétés antibactériennes avec une meilleure efficacité si elles sont utilisées en association avec un antibiotique.

Toutes les souches de *S.aureus* ont été prélevées sur des infections cutanées. Les HE de coriandre, origan, lierre et camomille peuvent être utilisées en combinaison avec un antibiotique dans une préparation topique pour des infections de la peau.

Les résultats ont montré une forte activité de l'HE de camomille et d'oignon contre les souches de *P. aeruginosa* obtenues à partir d'infections respiratoires. Des préparations contenants ces huiles essentielles pourraient être utilisées afin de traiter des infections du tractus respiratoire.

Comme le montrent ces résultats, l'utilisation des antibiotiques en association avec des huiles essentielles renforce l'efficacité des traitements antibactériens et contribue à diminuer l'émergence des résistances bactériennes.

# Conclusion

Nous avons vu à travers ces études que l'aromathérapie peut être une alternative à l'utilisation des antibiotiques.

Leur utilisation en synergie avec les antibiotiques permet de rendre de nouveau efficace certains antibiotiques devenus inopérants.

De plus, l'association Huiles essentielles/antibiotiques permet de réduire la dose de ces derniers et ainsi diminuer les effets indésirables qui leurs sont associés.

En utilisant les huiles essentielles seules en tant que composés antibactériens nous pourrons réduire les résistances.

En effet, la diversité des composés actifs d'une HE à propriétés antimicrobiennes rend la résistance à ces composés difficile, voire impossible puisque les souches bactériennes ne peuvent pas subir des mutations les rendant résistantes à toutes les molécules actives d'une HE simultanément.

L'association de plusieurs HE serait donc un moyen efficace pour réduire le risque de résistances, augmenter l'efficacité de l'activité antimicrobienne et surtout contribuer à l'élargissement du spectre d'activités microbiocides et bactéricides envers plusieurs souches microbiennes et de manière simultanée.

Les résultats obtenus avec un mélange à base de 41 HE en pulvérisation destiné à l'assainissement de l'air testé montrent un intérêt majeur dans son utilisation en prévention des contaminations microbiennes et l'assainissement microbiologique de l'air.

Face aux multiples agents pathogènes de notre environnement intérieur, l'utilisation d'un complexe d'HE aux propriétés antibactériennes avec un large spectre d'action, notamment sur des souches impliquées dans des

infections respiratoires, et sans engendrer de phénomènes de résistances, présente en effet des atouts indéniables. (31)

# Liste des abréviations :

AAC : N-Acétyltransférase

AB : Antibiotique

ADN : acide désoxyribonucléique

AFNOR : Agence Française de NORmalisation

ANT : Adénine Nucléotidyl-transférase

APH : Phosphotransférase

ARN : acide ribonucléique

ATP : Adénine triphosphate

BLSE : bêtalactamases à spectre élargi

BMR : Bactérie multi-résistante

CAT : Chloramphénicol acétyl-transférase

CMB : Concentration minimale bactéricide

CI : Contre indication

CMI : Concentration minimale inhibitrice

DHFR : Dihydrofolate réductase

DHPS : Dihydropteroate synthase

FICI : Fractional inhibitory concentration index

HE : Huile essentielle

HV : Huile végétale

LPS : Lipopolysaccharide

MLS : Macrolide, Lincosamide, Synergistine

NAG : N-acétyl glucosamine

NAM : N-acétyl muramique

OMS : Organisation mondiale de la santé

PABA : acide para-aminobenzoïque

PLP : Protéines liants les pénicillines

SNC : Système nerveux central

# Bibliographie


1. Morand S. La prochaine peste: Une histoire globale des maladies infectieuses. Fayard; 2016. 195 p.

2. Guernier V, Hochberg ME, Guégan J-F. Ecology Drives the Worldwide Distribution of Human Diseases. Paul Harvey, éditeur. PLoS Biol. 15 juin 2004;2(6):e141.

3. Michel-Briand Y. Une histoire de la résistance aux antibiotiques: A propos de six bactéries. Editions L'Harmattan; 2009. 366 p.

4. 123bio.net - COURS - Les différentes classes d'antibiotiques [Internet]. Disponible sur: http://www.123bio.net/cours/antibio/phenicoles.html

5. BIsognano [Internet]. [cité 12 mars 2018]. Disponible sur: http://www.unige.ch/cyberdocuments/theses2001/BisognanoC/these_body.html

6. Vancomycin. In: Wikipedia [Internet]. 2018. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Vancomycin&oldid=841518280

7. Fosfomycin. In: Wikipedia [Internet]. 2018 Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Fosfomycin&oldid=822007119

8. JACQUIER H. conférences Internat Paris-luxembourg- 2010. In.

9. DCM1- AMINOSIDES [Internet]. Disponible sur: http://bacterioweb.univ-fcomte.fr/cours_dcem1/aminosides.htm

10. Figure 4. Tetracycline structure. [Internet]. ResearchGate. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Tetracycline-structure_fig3_266202548

11. Acide fusidique [Internet]. Disponible sur: https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/acide-fusidique

12. Surveillance des Quinolones [Internet]. Disponible sur: http://www.celtipharm.com/Pages/Actualites/2015/10/Surveillance-des-Quinolones.aspx

13. Quinolones [Internet]. Disponible sur: https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/quinolones

14. Antituberculeux - rifampicine [Internet]. Disponible sur: https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antituberculeux-rifampicine

15. FAUCON Michel. Traité d'aromatherapie. 2017.

16. Neandertal et les plantes médicinales - Hominidés [Internet]. Disponible sur: http://www.hominides.com/html/actualites/neandertal-plantes-medicinales-0634.php

17. Autre représentation du pharaon offrant un flacon de parfum tenu par un sphynx, Salle des Parfums, Temple Edfou, Egypte [Internet]. Disponible sur: https://www.voyagevirtuel.info/egypt/photo/edfou-6353.php

18. Frécon M. Histoire croisée de la distillation des essences et des alcools Suivi de l'esprit dans la goutte. :3.

19. Pharmacopée Européenne 9ème édition.

20. ansm.sante.fr/content/download/11292/.../reco-criteres-qualite-huiles-essentielles.pdf.

21. Rullière M, Porraz A. Conseils en aromathérapie à l'officine: création d'un site internet destiné aux pharmaciens d'officine. :162.

22. La fabrication des huiles essentielles [Internet]. La Compagnie des Sens. [cité 17 avr 2018]. Disponible sur: https://www.compagnie-des-sens.fr/fabrication-huiles-essentielles/

23. Dalier B. L'aromathérapie chez le sportif: conseil et prise en charge à l'officine. : 94.

24. Association française de normalisation. Huiles essentielles. AFNOR; 2012.

25. Décret n° 2007-1198 du 3 août 2007 modifiant l'article D. 4211-13 du code de la santé publique relatif à la liste des huiles essentielles dont la vente au public est réservée aux pharmaciens. 2007-1198 août 3, 2007.

26. Malik T, Singh P, Pant S, Chauhan N, Lohani H. Potentiation of Antimicrobial Activity of Ciprofloxacin by Pelargonium graveolens Essential Oil against Selected Uropathogens: SYNERGISM BETWEEN P. GRAVEOLENS ESSENTIAL OIL AND CIPROFLOXACIN. Phytother Res. août 2011;25(8):1225-8.

27. Duployez C, GRZYCH G. Exercices: méthodologie. In.

28. 131212_FADLI_02TQBJ05YV7_TH.pdf [Internet]. [cité 8 févr 2018]. Disponible sur: http://theses.univ-amu.fr.lama.univ-amu.fr/131212_FADLI_02TQBJ05YV7_TH.pdf

29. Juliano C, Mattana A, Usai M. Composition and in vitro Antimicrobial Activity of the Essential Oil of Thymus herba-barona Loisel Growing Wild in Sardinia. J Essent Oil Res - J ESSENT OIL RES. 1 juill 2000;12:516-22.

30. Ultee A, Bennik MHJ, Moezelaar R. The Phenolic Hydroxyl Group of Carvacrol Is Essential for Action against the Food-Borne Pathogen Bacillus cereus. Appl Environ Microbiol. avr 2002;68(4):1561-8.

31. Aouni M, Pelen F, Soulimani R. Étude de l'activité antimicrobienne d'un mélange de 41 huiles essentielles et domaines d'application. Phytothérapie. août 2013;11(4):225-36.

32. Mahmoud AM, El-Baky RMA, Ahmed ABF, Gad GFM. Antibacterial Activity of Essential Oils and in Combination with Some Standard Antimicrobials

against Different Pathogens Isolated from Some Clinical Specimens. Am J Microbiol Res Am J Microbiol Res. 7 janv 2016;4(1):16-25.

33. Si H, Hu J, Liu Z, Zeng Z. Antibacterial effect of oregano essential oil alone and in combination with antibiotics against extended-spectrum β-lactamase-producing Escherichia coli. FEMS Immunol Med Microbiol. 53(2):190-4.

34. Vuuren SFV, Suliman S, Viljoen AM. The antimicrobial activity of four commercial essential oils in combination with conventional antimicrobials. Lett Appl Microbiol. 48(4):440-6.

# *SERMENT DE GALIEN*

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*

- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*

- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*

- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*