



République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université de Larbi Tébessi –Tébessa-  
Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie



Département : Biologie Appliquée

### MEMOIRE

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

**Domaine** : Sciences de la nature et de la vie

**Filière** : Sciences biologiques

**Option** : Microbiologie appliquée

**Thème**

## Etude de l'effet des substances bioactives naturelles sur des bactéries pathogènes responsable des infestions urinaires

Présentée par :

Melle. KHELILI soundes

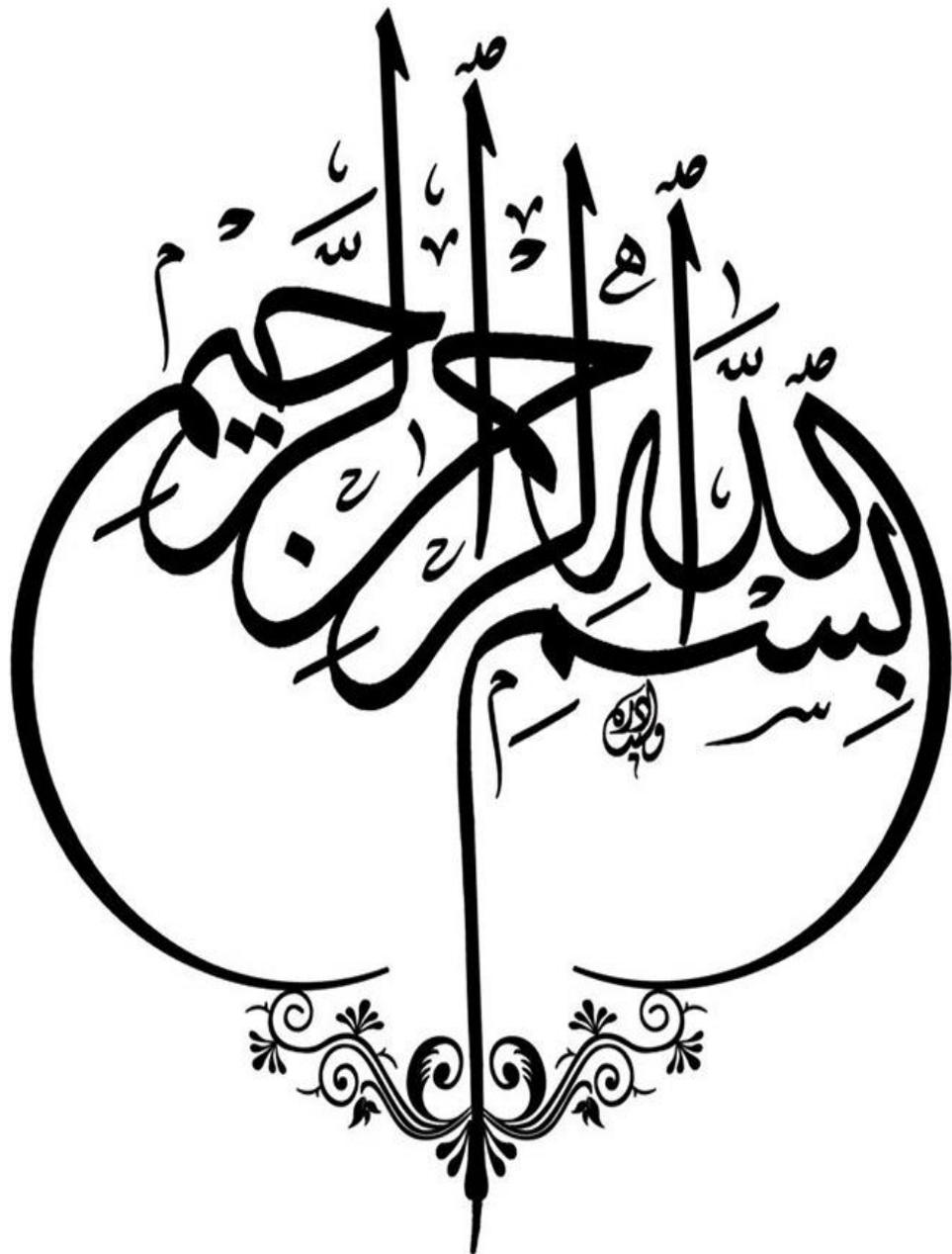
Melle. GUESSAR chaima

Soutenu le : 14/06/2022

Devant le jury

Dr. ZOUAOUI Nassim	M.C.B Université de Tébessa	Président
Dr. MENASRIA Taha	M.C.B Université de Tébessa	Examineur
Dr. BOUKOUCHA Mourad	M.C.A Université de Tébessa	Rapporteur

Année universitaire : 2021/2022





## **Remerciement**

*Nous remercier tout d'abord DIOU le tout puissant pour avoir données  
La patience, la santé, la volonté pour réaliser ce modeste travail.*

*Nous exprime nos remerciements à :*

*Notre promoteur **Dr. BOUKOUCHA Mourad.** Maitre de conférence à la faculté  
De biologie, Université de Elarbi Tébessi-Tébessa.*

*Pour avoir encadré et dirigé notre travail*

*Nous adressons nos sincère remerciement à. **Mr. ZOUAOUI N.**  
Maitre de conférence à la faculté De biologie, Université de Elarbi Tébessi-  
Tébessa*

*D'avoir accepté de présider le jury.*

*Nous exprimées vifs remerciement à **Dr. MENASRIJA T**  
Maitre de conférence à la faculté De biologie, Université de Elarbi Tébessi-  
Tébessa*

*L'honneur qu'ille nous a fait en acceptant d'examiner ce mémoire*

*Nous leur exprimons notre respect et notre profonde sympathie*

*A tout les enseigniont qui contribuent dans notre formation pondant tous ces  
années Merci pour vous tous*

*A toute personne qui a participé de près ou de loin, directement ou indirectement  
à la réalisation de ce travail.*





## *Dédicace*

*Je dédie ce travail,*

*À mes chers parents, à ma mère et mon père. Pour leur amour inestimable, leur confiance, leur soutien, et toutes les valeurs qu'ils ont su m'inculquer.*

*Aucune dédicace n'est susceptible de vous exprimer la profondeur de mon respect, de mon estime et l'infinie reconnaissance pour tous les sacrifices consentis avec dévouement pour mon éducation, vous m'avez supportée, pendant toute ces longues années d'études, qui s'achèvent aujourd'hui et qui n'auraient pu aboutir sans vous.*

*Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.*

*À mon frère chéri*

*Notre relation ressemble à celle de Tom et Jerry, ils se taquent, se chamaillent mais ne peuvent jamais vivre l'un sans l'autre.*

*À toute ma famille et mes amies*

*À mes très cher amie **AYA** et la belle doctorant **Malek Mesbahi***

*Soundes*





## **Dédicace**

*je dédie ce travail:*

*Avant tout, je remercie le grand dieu qui nous a aidés à élaborer ce modeste travail*

*Je dédie également a la source de la tendresse, ma mère pour sa gentillesse sa douceur, pour son affection, son amour ses sacrifices et ses encouragements.*

*À mon très cher père, pour ses encouragements et son soutien dans toute ma carrière d'étude. Merci mes parents.*

*A mes chers frères : youcef et khaled*

*A mes chères sœurs : Sara ,nour ,warda ,karima*

*A tout ma famille*

*A tous mes cher amis : khawla, bouthayna, khadija, bassma, chayma*

*A mes collègues au travail surtout*

*À mon binôme Soundes*

*A tous mes enseignants, je leurs exprime ma profonde gratitude.*

*A toute la promotion de master microbiologie appliquée*

*Et toutes qui ma connaît.*

**Chaima**



## **Résumé**

Les infections urinaires, surviennent dans les voies urinaires, affectant jusqu'à 150 millions de personnes chaque année dans le monde. Les infections des voies urinaires (IU) sont des infections courantes avec une fréquence de 50 % à 60 % chez la femme. Elles peuvent être des cystites non compliquée et parfois compliquée. L'infection rénale peut être haute pyélonéphrite. S'ils ne sont pas traités, les agents pathogènes peuvent se propager du rein dans la circulation sanguine et provoquent une bactériémie. Les infections urinaires deviennent de plus en plus difficiles à traiter en raison l'émergence et l'exacerbation du problème de la résistance bactérienne aux antibiotiques, et aux effets indésirables de l'antibiothérapie. Le recours et la recherche de nouvelles alternatives thérapeutiques sont devenus obligatoire. Dans notre étude on a utilisé des Extraits d'une plante *Allium sativum L* collecté de la région de Guelma (Est-Algerie).L'étude de l'activité antibactérienne de quatre extraits obtenus par macération (Methanolique ;Ethanoliqe ,Acétonique et aqueux ) avec la méthode des puits sur milieu solide a révélé une activité remarquable vis-à-vis de *Staphylococcus Sp* des Enterobacteries (Diametre  $\geq 20$ mm).Seulementl'extrait Acétoniquea exercé une activité contre *PseudomonasSp* (Diamètre 18mm). Ces résultats suggèrent que les Extraits de cette plantes peuvent être utilisés comme alternatif naturel pour lutter contre les bactéries pathogènes responsables des infections urinaires.

**Mots clés** : Infection urinaire, Extraits bioactives, *Allium sativum L*, activité antibactérienne , Méthode des puits.

## **Abstract**

Urinary tract infections UTIs, occur in the urinary tract, affecting up to 150 million people each year worldwide. Urinary tract infections (UI) are common infections with a frequency of 50% to 60% in women. They can be uncomplicated and sometimes complicated cystitis. Kidney infection can be high pyelonephritis. If left untreated, the pathogens can spread from the kidney into the bloodstream and cause bacteremia. Urinary tract infections are becoming increasingly difficult to treat due to the emergence and exacerbation of the problem of bacterial resistance to antibiotics, and the adverse effects of antibiotic therapy. The use and research of new therapeutic alternatives have become mandatory. In our study we used extracts from a plant *Allium sativum* L collected from the region of Guelma (East-Algeria). The study of the antibacterial activity of four extracts obtained by maceration (Methanolic; Ethanolic ;Acétonic and Aqueues)with the method of wells on solid medium revealed a remarkable activity against *Staphylococcus* Sp of Enterobacteriaceae (Diameter  $\geq 20$ mm). Only the Acetonic extract exerted an activity against *Pseudomonas* Sp (Diameter 18mm). These results suggest that the extracts of this plant can be used as a natural alternative to fight against the pathogenic bacteria responsible for urinary tract infections.

**Keywords:** Urinary tract infection, Bioactive extracts, *Allium sativum* L, antibacterial activity, Well method.

## ملخص

تحدث عدوى المسالك البولية في المسالك البولية ، وتؤثر على ما يصل إلى 150 مليون شخص كل عام في جميع أنحاء العالم. التهابات المسالك البولية (UI) هي عدوى شائعة بنسبة تتراوح بين 50٪ إلى 60٪ عند النساء. يمكن أن يكون التهاب المثانة معقد وغير معقد في بعض الأحيان. يمكن أن تكون عدوى الكلى هي التهاب الحويضة والكلية المرتفع. إذا تركت دون علاج ، يمكن أن تنتشر مسببات الأمراض من الكلى إلى مجرى الدم وتسبب تجرثم الدم. تزداد صعوبة علاج التهابات المسالك البولية بسبب ظهور وتفاقم مشكلة المقاومة البكتيرية للمضادات الحيوية ، والآثار السلبية للعلاج بالمضادات الحيوية. أصبح استخدام البدائل العلاجية الجديدة والبحث عنها إلزامياً. استخدمنا في دراستنا مستخلصات من نبات *Allium sativum* L تم جمعه من منطقة قالمة (شرق الجزائر). كشفت دراسة النشاط المضاد للبكتيريا لأربعة مستخلصات تم الحصول عليها عن طريق النقع Methanolic ؛ Ethanolique ؛ Acétonique ؛ Aquex ؛ بطريقة الانتشار. Méthode de puits. حيث اظهرت النتائج فعالية ضد كل من *Staphylococcus* و *Enterobacteriaceae* قطر أكبر أو يساوي 20 مم) فقط مستخلص الأسيون هو الذي يمارس نشاطاً ضد (*Pseudomonas Sp* قطر 18 مم). تشير هذه النتائج إلى أنه يمكن استخدام مستخلصات هذا النبات كبديل طبيعي لمحاربة البكتيريا المسببة للأمراض المسؤولة عن التهابات المسالك البولية.

**الكلمات المفتاحية:** عدوى المسالك البولية ، المستخلصات النشطة بيولوجيا ، نشاط مضاد بكتيري ، *Allium sativum* L ،

المرأة الحامل ، طريقة الانتشار ، Méthode de puits.

## Liste des tableaux

<b>TableauN°</b>	<b>Titre</b>	<b>Pages</b>
<b>01</b>	Différentes voies de La pénétration de l'agent pathogène dans l'organisme.	<b>12</b>
<b>02</b>	Classification en familles d'antibiotiques	<b>20</b>
<b>03</b>	Classification des antibiotiques et leurs mécanismes d'action	<b>23</b>
<b>04</b>	Interprétation des principales situations des infections urinaires basées sur le contexte épidémiologique, la présence de signes cliniques, d'une leucocyturie et d'une bactériurie	<b>46</b>
<b>05</b>	Totale des germe isolée	<b>68</b>
<b>06</b>	Bactéries collectés à partir des infections urinaires	<b>68</b>
<b>07</b>	Classification botanique de l'espèce <i>Allium sativum L</i>	<b>70</b>
<b>08</b>	Fonctions biologiques largement reconnues des composés bioactifs les plus abondants de l'ail.	<b>72</b>
<b>09</b>	Les propriétés bioactives les plus représentatives de l'allicine d' <i>Allium sativum L.</i> , y compris ses mécanismes d'action connexes	<b>73</b>
<b>10</b>	Récapitulatif du rendement des et des caractères organoleptique de différents extraits ( Méthanolique, Ethanolique , Acétonique)	<b>84</b>
<b>11</b>	Catégories de l'activité antibactérienne observée avec l'extrait Méthanolique	<b>86</b>
<b>12</b>	Catégories de l'activité antibactérienne observée avec l'extrait Ethanolique.	<b>87</b>
<b>13</b>	Catégories de l'activité antibactérienne observée avec l'extrait Acétonique.	<b>87</b>
<b>14</b>	Catégories de l'activité antibactérienne observée avec l'extrait Aqueux.	<b>88</b>

## Liste des figures

figures	Titres	Page
01	Les principaux facteurs de virulence des bactéries pathogènes. (A) bactéries Gram-positives et (B) bactéries Gram-négatives	4
02	Les étapes de formation d'un Biofilme	5
03	Capsule de <i>Streptococcus pneumoniae</i>	6
04	Structure chimique des sidérophores bactérien	7
05	Mécanisme d'action des toxines A-B	10
06	Mécanisme d'action d'un super-antigène. PCA, cellule présentatrice d'antigène, TCR, récepteur de cellule T, CMH, le complexe majeur d'histocompatibilité	11
07	Mécanismes d'invasion cellulaire	15
08	Les différentes étapes de processus infectieux	17
09	Chronologie de découverte des antibiotiques	19
10	Cibles de l'action des antibiotiques	23
11	Les différents modes d'acquisition des gènes de résistance (R) aux antibiotiques	27
12	Schéma général des mécanismes de résistance aux antibiotiques	30
13	Anatomie de l'appareil urinaire	31
14	Modèle de pathogenèse des infections urinaires	33
15	Classification des infections urinaires selon la localisation	34
16	Classification des infections urinaires selon la complication	36
17	Facteurs d'Uropathogénicité chez Escherichia	41
18	Représentation schématique des facteurs De pathogénicité de K.pneumoniae	41
19	Facteurs de virulence de <i>P. aeruginosa</i>	42
20	Bandelette urinaire	43
21	Technique de traitement des urines	49
22	Les composants des plantes médicinales	54
23	Composé chimique des dérivés basiques de l'acide benzoïque	55
24	Formules chimiques des dérivés basique de l'acide cinnamique	56
25	Les classes des flavonoïdes	57
26	<i>Laurus nobilis</i>	61
27	A. principe schématisé de l'extraction par entraînement à la vapeur d'eau B .principe schématisé de l'hydrodistillation	62
28	Principe de la méthode de l'aromatogramme.	65
29	Illustration de la méthode des aromatogrammes sur boîte de pétri	65
30	Localisation de la région de Guelma lieu de la collecte de la plante.	69
31	Photographie de l'ail (plante entière) et des fleurs	71
32	Structure stéréochimique des constituants bioactifs les plus représentatifs d' <i>Allium sativum</i> L. : alliine, allicine, sulfure d'allyle, (E)-ajoène, (Z)-ajoène et 1,2-vinyldithiine.	72
33	Milieux de cultures utilisés	75
34	Evaporateur rotatif	76
35	Protocole d'extraction de la bulbe de 'alliumAvec différents solvants.	78
36	Différentes étapes de préparation des extraites de la bulbe d' <i>Allium sativum</i> L	79
37	Evaporation des solvants	80
38	Différents étapes de récupération des souches conservée	80

<b>39</b>	Méthodes des puits et application des extraits	<b>81</b>
<b>40</b>	Validation du témoin	<b>82</b>
<b>41</b>	Aspect de différents extraits de l' <i>Allium sativum</i> L	<b>83</b>
<b>42</b>	Resultat de validation de test en utilisant les 03 souches bactériennes (ATCC)	<b>85</b>
<b>43</b>	Présentation graphique de l'activité antibactérienne de l'extrait Méthanolique vis-à-vis les souches testée	<b>86</b>
<b>44</b>	Présentation graphique de l'activité antibactérienne de l'extrait Ethanolique vis-à-vis les souches testée.	<b>87</b>
<b>45</b>	Présentation graphique de l'activité antibactérienne de l'extrait Acetonique vis-à-vis les souches testée.	<b>88</b>
<b>46</b>	Présentation graphique de l'activité antibactérienne de l'extrait Aqueux.	<b>89</b>
<b>47</b>	Les résultats d'inhibition d' <i>Allium sativum</i> L sur les souches isolée	<b>91</b>

## Table des matières

Remerciement	
Dédicace	
Résumé	
Abstract	
الملخص	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Table des matieres	
Liste des abréviations	
<b>Introduction</b> .....	1

### Partie I : Synthèse Bibliographique

#### Chapitre 1 :Les maladies infectieuses bactériennes

<b>1. Les micro-organismes pathogènes</b> .....	3
<b>1.1. Bactéries pathogènes</b> .....	3
<b>1.1.1. Pouvoir pathogènes des bactéries</b> .....	3
<b>1.1.1.1. Pouvoir pathogène et estimation de la virulence</b> .....	3
<b>1.1.2. Facteurs de virulence des bactéries pathogènes</b> .....	3
<b>1.1.2.1. Définition</b> .....	4
<b>a. Différentes facteurs de virulence</b> .....	4
<b>a. 1. L'adhérence aux cellules hôtes</b> .....	4
<b>a.2. la capsule</b> .....	5
<b>a.3.Les flagelles</b> .....	6
<b>a.4. les sidérophores</b> .....	6
<b>a. 5. La variation antigénique</b> .....	7
<b>a.6. Le lipopolysaccharide (LPS)</b> .....	7
<b>a.7. Les enzymes extracellulaire</b> .....	8
<b>a.8 .Les toxines</b> .....	8
<b>a.8.1.Les exotoxines</b> .....	9
<b>a.8.2. Les endotoxine</b> .....	11
<b>2. Différentes étapes de processus infectieux</b> .....	11
<b>2.1 .Pénétration de l'agent pathogène dans l'organisme hôte</b> .....	12

2.2. L'adhérence aux cellules hôte.....	14
2.3. Invasion de la cellule hôte .....	14
2.4.Évasion du système immunitaire de l'hôte .....	15
3. Les maladies infectieuses humaines .....	17
3.1. Définition.....	17
4. Les agents antibactériens .....	18
4.1. Antimicrobiens et antibiotiques.....	18
4.2. Classification et mode d'action des antibiotiques.....	19
4.2.1. Classification des antibiotiques .....	19
a.Classification selon l'origine.....	19
b. Classification des antibiotiques en fonction de leur spectre d'activité .....	20
4.2.2. Mode d'action .....	21
4.2.2.1. Les antibiotiques qui ciblent la paroi bactérienne .....	22
4.2.2.2. Les antibiotiques qui ciblent la membrane plasmique.....	22
4.2.2.3. Les antibiotiques qui ciblent les ribosomes.....	22
4.2.2.4. Antibiotiques agissant sur les acides nucléiques.....	22
5.Mécanismes de résistance des bactéries aux antibiotiques .....	26
5.1. Définition.....	26
5.2. Types de résistances .....	26
5.2.1.Résistance naturelle.....	26
5.2.2. Résistance acquise .....	27
a. La résistance par acquisition de gènes.....	27
b. Résistance par mutation chromosomique .....	28
5.3. Types de mécanismes de résistances .....	28
5.3.1. Inactivation enzymatique de l'antibiotique .....	28
5.3.2. Modification ou remplacement de la cible de l'antibiotique .....	28
5.3.3. Protection de la cible de l'antibiotique.....	29
5.3.4. Pompes à efflux.....	29
5.3.5. Piégeage de l'antibiotique .....	29
5.3.6. Perméabilité réduite .....	29

## Chapitre 2 : Les infections urinaires

1.Anatomie de l'appareil urinaire .....	31
1.1. Composition de l'appareil urinaire .....	31
1.1.1.Les reins. ....	31
1.1.2.La vessie :.....	32

1.1.3. Les uretères.....	32
1.1.4. L'urètre :.....	32
1.2. Les urine.....	32
1.2. 1. Définition de l'urine : .....	32
2. Les infections urinaires .....	32
2.1. Définition.....	33
2.2. Classification des infections urinaires.....	33
2.2.1. Selon la localisation .....	34
2.2.2. Selon la complication : .....	35
2.3. Physiopathologie.....	36
2.3.1. Origine de l'infection.....	36
2.3.2. Les modes de contamination.....	36
a. Voie ascendante : .....	37
b. La voie descendante : .....	37
c. Voie lymphatique : .....	37
2.4. Symptômes :.....	37
2.5. Germes responsables :.....	38
2.6. Facteurs favorisant de l'infection urinaire.....	39
2.6.1. Facteurs lié à l'hôte .....	39
2.6.2. Facteurs liés à la bactérie .....	40
2.7. Diagnostique des infections urinaires .....	42
2.7.1. Diagnostique clinique .....	42
2.7.2. Diagnostique biologique .....	42
2.7.2.1. Les bandelettes urinaires .....	42
2.7.2.2. L'examen cytobactériologique des urines (ECBU) .....	43
a. Prélèvement .....	44
b. Examen macroscopique .....	44
c. Microscopie urinaire .....	45
d. Culture urinaire .....	45
e. Interprétation des résultats.....	45
f. Identification .....	47
g. Antibiogramme.....	47
2.8. Traitement des infections urinaires.....	50
2.9. Prévention et recommandations.....	50

## Chapitre 3 :Les substances Bioactives

<b>3. Les substances bioactives</b> .....	52
<b>3.1. Définition des substances bioactifs</b> .....	52
<b>3.2. Sources des substances bioactives</b> .....	52
<b>3.2.1. Source animale de substances bioactives</b> .....	52
<b>3.2.2. Source végétales de substances bioactives</b> .....	52
<b>3.2.2.1. Les plantes médicinales</b> .....	54
<b>a. Composition chimiques des substances bioactives</b> .....	54
<b>a.1. Les composés bioactifs</b> .....	55
<b>a.1.1. Les composés phénoliques</b> .....	55
<b>a.1.1.1. Classification des composés phénoliques</b> .....	55
<b>a.1.1.1.1. Les non flavonoïdes</b> .....	55
<b>a) Les acides phénoliques</b> .....	55
<b>b) Les coumarines</b> .....	56
<b>c) Les lignines :</b> .....	56
<b>d) Les stilbéne :</b> .....	56
<b>a.1.1.2. Les flavonoïdes</b> .....	57
<b>a.1.1.3. Les alcaloïdes</b> .....	57
<b>a.1.1.4. Les huiles essentielles</b> .....	58
<b>b. Activité biologiques des substances bioactives</b> .....	58
<b>b.1-Activité antibactérienne</b> .....	58
<b>b.2. Activité anticancéreuse</b> .....	58
<b>b.3. Activités antifongiques</b> .....	59
<b>b.4. Activité anti-inflammatoire</b> .....	59
<b>b.5. Activité antioxydants :</b> .....	59
<b>c- Différents familles sources des substances bioactives</b> .....	59
<b>d- Techniques d'extraction des substances bioactives</b> .....	61
<b>d-1- L'hydrodistillation :</b> .....	61
<b>d.2. Extraction par entraînement à la vapeur d'eau</b> .....	62
<b>d.3. Extraction Soxhlet</b> .....	62
<b>e. Technique d'évaluation de l'activité antibactérienne</b> .....	63
<b>e.1. Méthode de micro-dilution successive en milieu liquide</b> .....	63
<b>a- Détermination de la concentration minimale inhibitrice :</b> .....	63
<b>b- Détermination de la concentration minimale bactéricide (CMB)</b> .....	64
<b>e.2. Méthode de diffusion en puits</b> .....	64

e. 3. Méthode de micro-atmosphère .....	64
e.4.Méthode de l'aromatogramme .....	64

Partie II :Expérimental

<b>II. MATÉRIEL ET METHODES</b> .....	67
<b>II.1. Cadre et objectifs de l'étude</b> .....	67
II.1.1.Cadre de l'étude .....	67
II.1.2 .Objectifs de l'étude.....	67
<b>II.2 .Matériel</b> .....	68
II.2.1. Matériel biologique .....	68
A. Souches bactériennes.....	68
B .Matériel végétale.....	69
B.1. Présentation de la plante .....	69
B.1.1.Classification de <i>Allium sativum L</i> .....	69
B.1.2.Composants bioactives de l'ail .....	71
B.1.3.Activités biologiques de l'ail.....	73
II.2.2.Matériel de laboratoire .....	74
A. Milieux de cultures .....	74
B. Produit et solvant utilisé.....	75
C. Appareillage.....	75
B.4 .verreries et petit consommable .....	76
<b>II.3.Méthodes</b> .....	77
II.3.1. Collecte et conservation des souches .....	77
II.3.2.Extraction de la plante .....	77
II.3.3.Evaluation de l'activité antibactérienne selon la technique des puits.....	80
II.3.3.1. Récupération des souches conservée .....	80
II.3.3.2.Technique des puits .....	81
II.3.3.3.Validation de testes.....	82

Partie III Résultats

<b>III. Résultats</b> .....	83
<b>III.1.Résultats de l'extraction de l'<i>Allium sativum L</i> avec différents solvants</b> .....	83
III.1.1.Aspect macroscopique de différents extraits .....	83
III.1.2.Rendement de l'extraction effectuée avec différents solvants .....	83

**III.2.Résultats de l'étude de l'activité antibactérienne des différents extraits de '*Allium sativum*  
L.....85**

**III.2.1.Différentes catégories de l'activité antibactérienne observée avec les extraits  
(Ethanolique, Méthanolique, Acétonique, Aqueux).....86**

**IV. Discussion**

**IV. Discussion .....91**

**Conclusion et perspective .....95**

**Les références bibliographiques.....96**

annexes

## Listes des abréviations :

**AC:** Anticorps

**AND :** Acide disoxyribonucléique

**ARN :** Acide ribonucléique

**ATCC:** American type culture collection

**BLSE :** Les souches productrices de beta lactamases à spectre étendu

**BMR :** Bactéries multirésistantes

**BU :** La bandelette urinaire

***C. perfringens* :** *Clostridium perfringens*

**C3G :** céphalosporine de de 3e génération

**CA-SFM :** Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie de 2017

**CEM:** les composants de la matrice extracellulaire

**CLED :** Cystine Lactose Electrolyte Deficienc

**CMB :** La concentration minimale bactericide

**CMB :** La concentration minimale bactéricide

**CMH :** Complexe majeure d'histocompatibilité

**CMH,** Le complexe majeur d'histocompatibilité

**CMI :** Concentration minimale inhibitrice

**CMI :** La concentration minimale inhibitrice

**CMSRMMA :** Composants microbiens de surface reconnaissant les molécules de la matrice adhésive)

**DMSO :** Diméthylsulfoxyde

***E.coli* :** *Escherichia coli*

**ECBU** : Examen cytobactériologique des urines

**ECEI** : *E. coli* entéro-invasif

**ECUP** : *L'Escherichia coli* uropathogène

**g** : Gramme

**GN** : Gélose nutritive

**H<sub>2</sub>O** : Eau

**HEs** : Huile essentiels

**HLA** : Human leucocyte antigen

**IgA**: Immunoglobuline A

**IgG** : L'immunoglobuline G

**IL**: Interlokine

**INF $\gamma$**  : Interferon $\gamma$

**IST**: d'une infection sexuellement transmissible

**ITU** : Les infections du tractus urinaire

**IU**: Infection urinaire

***L. monocytogenes*** : *Listeria monocytogenes*

**LCR**: Liquide céphalorachidien

**LPS** : Lipopolysaccharide

**MEC**: Matrice extracellulaire

**MH** : Milieu de Mueller Hinton

**ml** : Mililitre

**MO** : Microorganisme

**OMS** : Organization mondiale de la santé

***P. aeruginosa*** : *Pseudomonas aeruginosa*

**PBP**: penicillin-binding proteins

**PCA** : Cellule présentatrice d'antigène,

**PGN**: peptidoglycane

**PH** : Potentiel hydrogène.

***S. aureus*** : *Staphylococcus aureus*

***S. saprophyticus*** : *Staphylococcus saprophyticus*

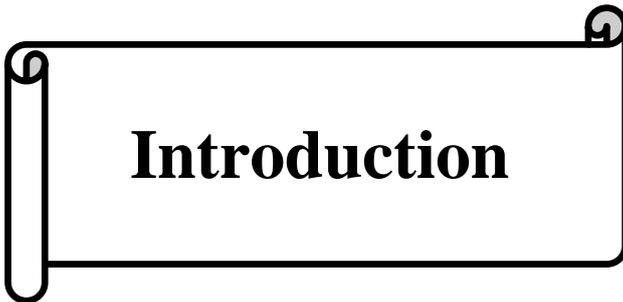
**SGB** : *Streptococcus* du groupe B

**TCR** : Récepteur de cellule T

**TNF- $\alpha$**  : Facteur de nécrose tumorale- $\alpha$

**UFC/ ml** : Unité formant colonie /millilitre

**VIH** : Virus d'immunodéficience humaine



**Introduction**

### Introduction

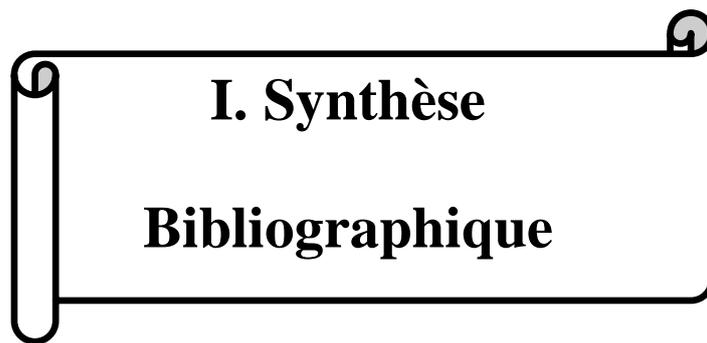
Les infections des voies urinaires (ITU), surviennent dans les voies urinaires, affectant jusqu'à 150 millions de personnes/an dans le monde (Sihra et al., 2018). Les infections des voies urinaires (IU) sont des infections courantes avec une fréquence de 50 % à 60 % chez la femme (Flores-Mireles et al., 2015). Le risque individuel d'infection dépend de divers facteurs, notamment l'âge, l'activité sexuelle, les antécédents familiaux, les comorbidités médicales et les antécédents individuels d'infection (Foxman, 2014). La plupart des infections urinaires sont initiées lorsque les bactéries pénètrent dans les voies urinaires par le méat urinaire avant de remonter l'urètre et dans la lumière de la vessie. Les infections isolées de la vessie et des voies urinaires basses sans signes ou symptômes d'infection des voies urinaires supérieures ou systémiques sont appelées « cystite non compliquée ». La cystite est classée comme « cystite compliquée » chez les patientes enceintes ou immunodéprimées et les patients présentant des anomalies fonctionnelles des voies urinaires, une sonde à demeure ou des antécédents de transplantation rénale. Dans environ 0,34 % des cas, les agents pathogènes à l'origine de la cystite remontent plus loin à travers les uretères dans le rein, où ils provoquent une infection rénal haute, les signes cliniques et les symptômes de la pyélonéphrite apparaissent (Hannan et al ; 2012). S'ils ne sont pas traités, les agents pathogènes peuvent se propager du rein dans la circulation sanguine (bactériémie).

L'étiologie des infections urinaires comprend les Gram-négatif, Gram-positif et les champignons. *Escherichia coli* uropathogène (ECUP) est la bactérie la plus courante de responsable des infections urinaires. Dans les cas d'IU non compliquées, l'UPEC est suivie en fréquence par *K. pneumoniae*, *S. saprophyticus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus* du groupe B (GBS), *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* et *Candida* spp (Chen et al ., 2013 ; Murray et al ; 2021). Les infections urinaires deviennent de plus en plus difficiles à traiter en raison l'émergence et l'exacerbation du problème de la résistance bactérienne aux antibiotiques, et aux effets indésirables de l'antibiothérapie : hépatotoxicité, de la néphrotoxicité, éradication de la flore bénéfique intestinale et des réactions allergiques (Lopez et al ., 2001). Tous ces handicaps et difficulté sont rendu obligatoire le recours et la recherche de nouvelles alternatives thérapeutiques. Une des approches est l'utilisation des substances bioactive d'origine végétale. De nombreux rapports indiquent que les composés phytochimiques agissent comme des inhibiteurs des bactéries résistantes aux antibiotiques comme ils peuvent renforcer l'effet des antibiotiques couramment

Utilisés (**Ahmad & Aqil ., 2007 ; Sibanda eOkoh., 2008**). Une approche efficace en particulier pour les patients prédisposés aux infections urinaires avec des taux de récurrence élevés. Ces substances bioactives de leur effet inhibiteur de la croissance bactérienne doivent en plus, empêcher l'adhérence des bactéries uropathogènes aux cellules épithéliales de tractus urinaire, l'internalisation ou la formation de biofilms, et la production de molécules inhibitrices contre la réponse immunitaire (**Belkaid & Hand., 2014 ; Terlizzi et al., 2017**).

Dans ce sens notre travail de fin d'étude a été proposé pour contribuer à la lutte contre cette infection très répandue dans notre région de Tébessa et avec comme objectif :

❖ d'évaluer l'efficacité de quatre extraits d'une plante *Allium sativum* L sur différentes bactéries responsables de l'infection urinaire humaine.



**I. Synthèse**  
**Bibliographique**

# **Chapitre 1**

## **Les maladies infectieuses bactériennes**

## 1. Les micro-organismes pathogènes

Un micro-organisme ou microbe, est un organisme vivant microscopique, invisible à l'oeil nu, qui ne peut être observé qu'à l'aide d'un microscope. Un micro-organisme pathogène, est tout micro-organisme (virus, bactéries, protozoaire, etc.) apte à provoquer une maladie chez d'autres organismes, l'homme ou les animaux (**Bouguelia., 2012**).

Un agent pathogène est un organisme qui est capable de causer des dommages cellulaires en établissant dans les tissus, ce qui se traduit par des signes cliniques avec un résultat de l'une ou l'autre des morbidités (définies par souffrance) ou la mortalité (la mort) (**Bhunja., 2018**).

### 1.1. Bactéries pathogènes

Robert Koch établit en 1890 un postulat définissant les caractéristiques d'une bactérie pathogène. Elle doit pouvoir survivre dans l'hôte, s'y multiplier et y causer des dommages (**Lautier et Nasser., 2005**).

#### 1.1.1. Pouvoir pathogènes des bactéries

On distingue habituellement deux catégories de bactéries pathogènes :

- ✓ Les **bactéries pathogènes spécifiques** : quel que soit l'état de santé du patient. Ils provoquent des troubles.
- ✓ Les **bactéries pathogènes opportunistes** provoquent des troubles lorsque les défenses immunitaires de l'hôte sont affaiblies.

##### 1.1.1.1. Pouvoir pathogène et estimation de la virulence

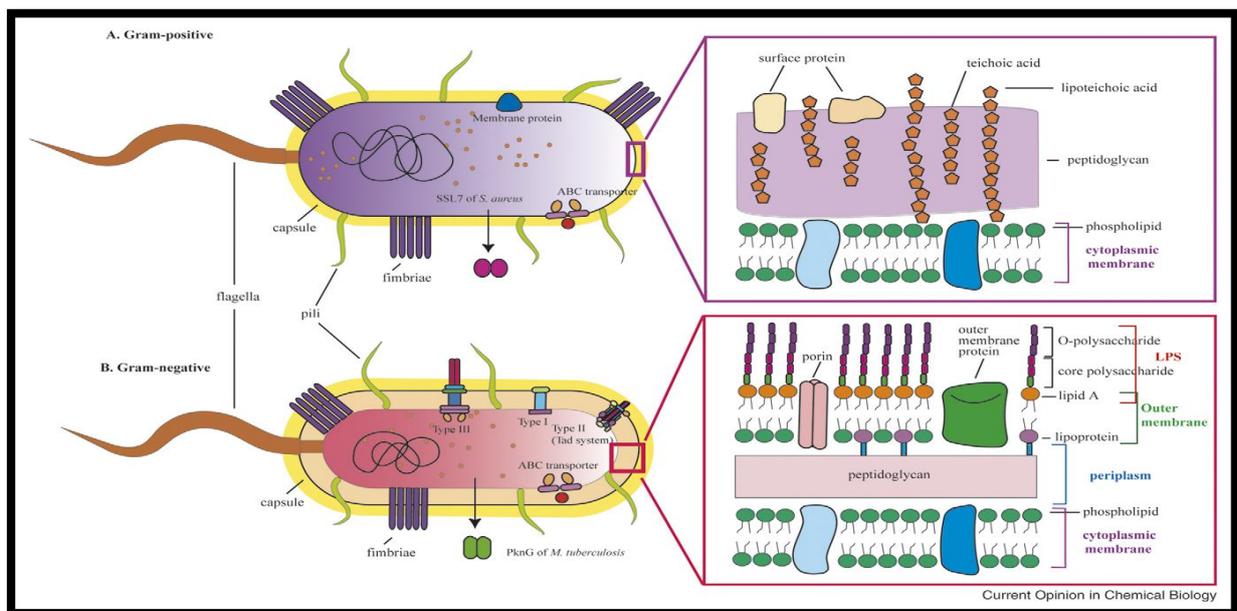
Le pouvoir pathogène est la capacité d'un micro-organisme de causer une maladie dont les symptômes sont d'intensité variable. La virulence d'un micro-organisme traduit la gravité des troubles engendrés chez l'hôte (**Zaouia., 2020**).

#### 1.1.2. Facteurs de virulence des bactéries pathogènes

La virulence bactérienne est liée à la synthèse de macromolécules interférant avec des fonctions physiologiques de l'organisme infecté, aux niveaux moléculaire, cellulaire et tissulaire. D'importants progrès ont été faits dans la compréhension du mécanisme d'action de nombreux facteurs de pathogénicité (**Foulongne et al., 2002**). Essentiellement, la capacité des bactéries pathogènes à causer des maladies chez un hôte sensible est déterminée par plusieurs facteurs de virulence agissant individuellement ou ensemble à différents étapes de l'infection. Les facteurs de virulence sont souvent impliqués dans des interactions directes avec les tissus de l'hôte. La découverte des facteurs de virulence des bactéries pathogènes est une clé pour comprendre la pathogénie et identifier des cibles pour nouveaux médicaments et conception de nouveaux vaccins (**Wu et al., 2008**).

### 1.1.2.1. Définition

Les facteurs de virulence ressemblent à des armes portées par les agents pathogènes. Ils sont déterminants pour que ces derniers causent une maladie, sans avoir d'effet sur leur capacité à vivre. Il en existe plusieurs types qui agissent à différents stades de l'infection: certains permettent aux agents infectieux de s'attacher aux tissus animaux ou d'y entrer ; d'autres les aident à éviter ou à s'opposer aux défenses intracellulaires de l'hôte ; d'autres encore contribuent à leur propagation dans un organe ou dans tout l'organisme ; enfin, certains, comme les toxines, empoisonnent leurs hôtes. Simples molécules ou structures élaborées, ces facteurs sont codés par des gènes et souvent spécifiques d'un agent pathogène (Duchet-Suchaux., 2016).



**Figure 01** .les principaux facteurs de virulence des bactéries pathogènes. (A) bactéries Gram-positives et (B) bactéries Gram-négatives (Wu et al ., 2008).

#### a. Différentes facteurs de virulence

##### a. 1. L'adhérence aux cellules hôtes

La capacité qu'un pathogène d'adhérer aux tissus de son hôte constitue un important facteur de virulence, les structures de surface de la cellule bactérienne qui permette l'adhésion s'appellent les adhésines (Singleton., 1999).

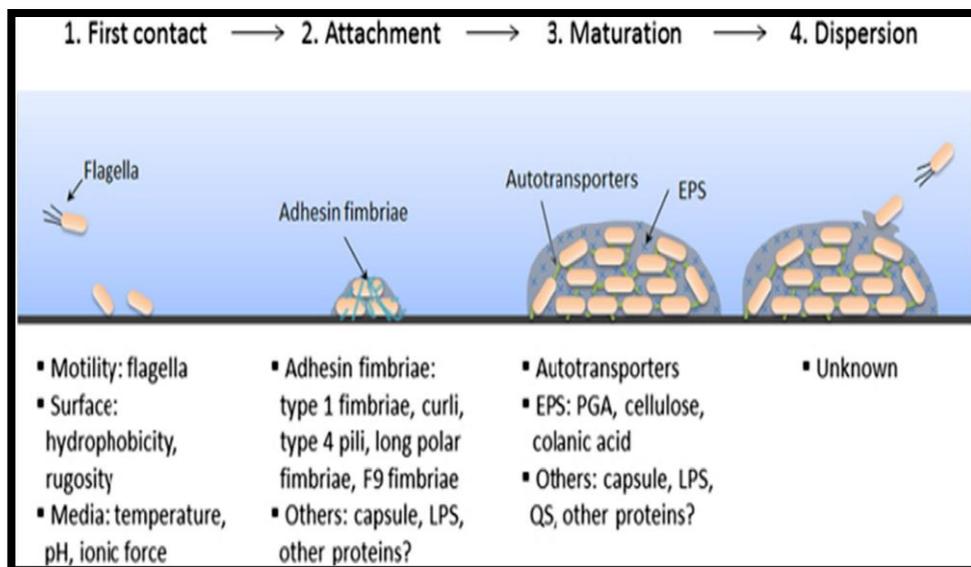
Les adhésines jouent un rôle essentiel dans la liaison aux cellules épithéliales et endothéliales hôtes, interactions avec les couches muqueuses de l'hôte et les composants de la

matrice extracellulaire (**CME**) qui entourent les cellules hôtes et dans la formation de biofilms (**Douglas I., 2018**).

L'adhésion bactérienne est la première étape cruciale de la formation du **Biofilm**. Cela se fait généralement via une expansion initiale étape aboutissant à la formation de micro-colonies et par la suite formation d'un biofilms, c'est-à-dire d'un complexe tridimensionnel structure (**Klemm et al., 2010**).

### ✓ Biofilm

Les biofilms sont des communautés de microorganismes en contact avec une surface. Bien que bénéfiques dans la plupart des environnements, les biofilms bactériens se développant sur des implants ou lors d'infections chroniques constituent des réservoirs de pathogènes à l'origine de nombreuses infections nosocomiales (**Lebeaux et Ghigo ., 2012**).



**Figure 02.** les étapes de formation d'un Biofilme (**Lahiri et al ., 2019**)

### a.2. la capsule

De nombreuses bactéries pathogènes majeures expriment une épaisse couche de polysaccharide capsulaire à leur surface. Leurs gélules les rendent plus résistants à la clairance de l'hôte mécanismes, en particulier ceux impliquant l'opsonisation par le complément et/ou **AC** suivi d'une captation par des phagocytes professionnels. Ces attributs améliorent la capacité des bactéries extracellulaires à survivre dans la circulation sanguine et expliquent pourquoi les agents pathogènes encapsulés sont parmi les agents les plus courants causant de graves infections. Cependant, de nombreux organismes encapsulés résident cliniquement des

exemples importants de ces organismes encapsulés comprennent *Haemophilus influenzae* Type b, *Streptococcus pneumoniae*, et *Neisseria meningitidis* (Zola et al., 2008).

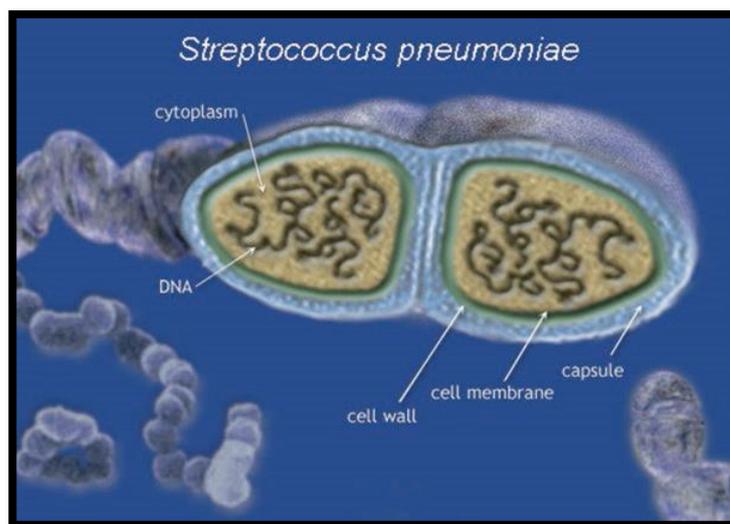


Figure03. Capsule de *Streptococcus pneumoniae* (Douglas, 2018)

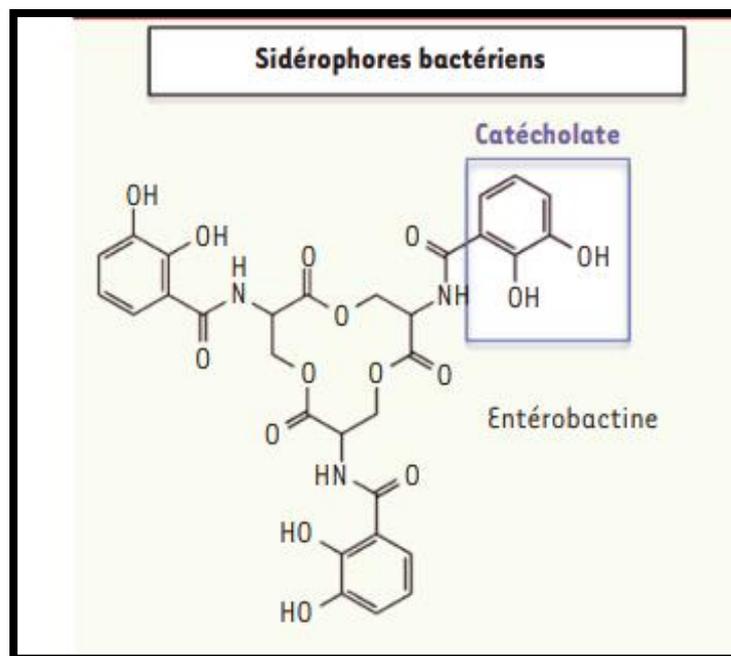
### a.3. Les flagelles

Les flagelles, synthétisés par un grand nombre d'espèces bactériennes, sont responsables de la mobilité des bactéries qui les synthétisent, permettant à ces dernières de se mouvoir dans un liquide et de changer de direction. Ils sont également impliqués dans la virulence de certaines bactéries pathogènes. En effet, la mobilité conférée par les flagelles est indispensable au pouvoir invasif de certains micro-organismes (Chassaing., 2011). Le flagelle est essentiel pour assurer la mobilité de la bactérie, facilite l'acquisition de nutriment et joue vraisemblablement un rôle indirect dans l'adhésion cellulaire. Son importance dans la pathogénèse semble établie puisque des souches non flagellées sont sévèrement atténuées dans leur virulence (Bricha et al., 2009).

### a.4. les sidérophores

Les bactéries ont développé différentes stratégies de capture du métal qui dépendent de sa disponibilité dans l'environnement, de sa nature (ionique, hémique), et de son degré d'oxydation. Lorsque le fer est en quantité limitée, les bactéries produisent et sécrètent des sidérophores (du grec *pherein* et *sideros* signifiant « porter le fer »). Ce sont des molécules de faible poids moléculaire (200 à 2 000 Da) (Vaulont et Schalk., 2015). Le fer est un élément indispensable à la croissance des micro-organismes, Le fer est également stocké à l'intérieur des cellules par les protéines telles que l'hème et les ferritines. Des bactéries pathogènes ont élaboré des systèmes de captation de fer, les plus importants sont des chélateurs de fer de

faible poids moléculaire (**Mellata., 2003**). Les sidérophores (aérobactine, entérobactine) sont sécrétés par les bactéries pour chélater le fer. Ainsi les bactéries captent le fer de l'hôte et l'utilisent pour leur croissance (**Lacheheb et Bendagha., 2016**).



**Figure04.** Structure chimique des sidérophores bactérien (**Vaulont et Schalk., 2015**)

#### a. 5. La variation antigénique

Il y a des bactéries pathogènes qui peuvent changer la chimie de leur surface cellulaire et par conséquent, leurs antigènes. Ceci peut les aider, ne fut-ce que temporairement, à éviter les effets des anticorps spécifique (**Singleton., 1999**).

#### a.6. Le lipopolysaccharide (LPS)

Le LPS, localisé dans la membrane externe des bactéries à Gram négatif est, d'une part, connu pour son rôle protecteur contre la lyse provoquée par le sérum et, d'autre part, pour son activité endotoxique. Il est également impliqué dans la stimulation de la réponse inflammatoire et dans les interactions avec les tissus hôtes. La molécule de LPS peut être divisée en trois parties :

- ❖ le lipide A, aussi appelé endotoxine, est responsable d'une stimulation excessive du système immunitaire pouvant provoquer un choc septique et conduire à la mort.
- ❖ le cœur oligosaccharidique.
- ❖ l'antigène O qui est une région polysaccharidique variable (**Ben Haj Khalifa et al., 2011**).

### a.7. Les enzymes extracellulaire

- ✓ **hyaluronidase** :l'acide hyaluronique est un polysaccharide de poids moléculaire élevé qui est largement distribué dans les tissus animaux. Les hyaluronidases bactériennes sous forme d'enzymes sécrétées dégradent l'acide hyaluronique et il a été démontré qu'elles contribuent à l'infection (**Hu et al., 2022**).
- ✓ **Les phospholipases C** : sont des enzymes extracellulaires thermolabiles, synthétisée dans des conditions de carence en phosphate. Les poumons des humains et des animaux étant recouverts de surfactant composé en grande partie de phospholipides, la phospholipase C serait donc à l'origine de dommages tissulaires des poumons lors de leur infection (**Bricha et al., 2009**).
- ✓ **L'élastase** : est une protéase majoritaire. Elle joue un rôle important dans la pathogenèse en provoquant des hémorragies et des nécroses tissulaires. Exemple L'élastase de *P. aeruginosa* est un des douzaines de facteurs de virulences secrétés par la bactérie pendant une infection. Son activité in vivo n'est pas très claire, mais celle in vitro est la dégradation de l'élastine et du collagène aussi bien que la protéolyse de l'immunoglobuline IgG (**Bricha et al., 2009**).
- ✓ **Les IgA protéase** : de nombreux agents pathogènes tels que *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* et *Neisseria meningitidis* produisent protéases spécifiques aux immunoglobulines (**sIgA**) cliver l'IgA dans la région charnière pour la rendre inefficace pour l'inactivation dépendante des anticorps (**Bhunja., 2018**).

### a.8 .Les toxines

On appelle toxines bactériennes les substances toxiques et antigéniques élaborées par certaines bactéries, dont la plupart sont de nature protéique; 175 d'entre elle (environ 55 %) sont produites par des bactéries à Gram négatif et 150 (les autres 45 %), par des bactéries à Gram positif. La meilleure classification des toxines bactériennes repose sur leur mode d'action. Certaines toxines agissent à l'extérieur de la cellule en se liant à des récepteurs cellulaires ou en réalisant des pores dans la membrane. D'autres toxines sont capables d'induire la translocation d'un fragment catalytique dans le cytoplasme. Sont séparer en deux groupes (**les endotoxines et les exotoxines**) (**Ait-zine., 2019**).

### a.8.1. Les exotoxines

Les exotoxines sont généralement excrétées à l'extérieur dans le milieu extracellulaire par un système de transport actif ou sont restés associés à la cellule jusqu'à ce qu'ils soient libérés de la cellule après lyse. Exemples d'exotoxines sont une toxine botulique, une toxine cholérique, une toxine Shiga, la toxine diphtérique, etc.... (Bhunia., 2018). Plusieurs classes des exotoxines existent :

- ✓ les toxines A-B
- ✓ les toxines cytolytiques
- ✓ les toxines super-antigènes

#### a. Les exotoxines A-B

La toxine de type **A-B** est une protéine unique ou un complexe protéique oligomérique organisé avec A et organisation structure-fonction du domaine Le domaine **A** une activité catalytique, tandis que le domaine **B** domaine a une fonction de liaison au récepteur et a le tropisme pour des cellules hôtes spécifiques. Les domaines **A** et **B** sont liés par une liaison disulfure ou par une liaison non covalente. Le domaine **B** se lie à un récepteur spécifique tel qu'une glycoprotéine ou un glycolipide à la surface de la cellule et la liaison est très spécifique, Après interaction de la toxine **A -B** avec le récepteur, tout le complexe est intériorisé par endocytose. Le domaine **B** a également la capacité d'aider à transférer le domaine A à travers une bicouche lipidique, soit au niveau de la membrane plasmique, soit dans l'endosome en formant un pore ou un canal. Par un processus cellulaire, le domaine **A** est séparé du **B** et exerce son action enzymatique ou activité catalytique. Exemples de Les toxines de type **A-B** sont la toxine Shiga, la toxine cholérique, toxine botulique (Bhunia., 2018).

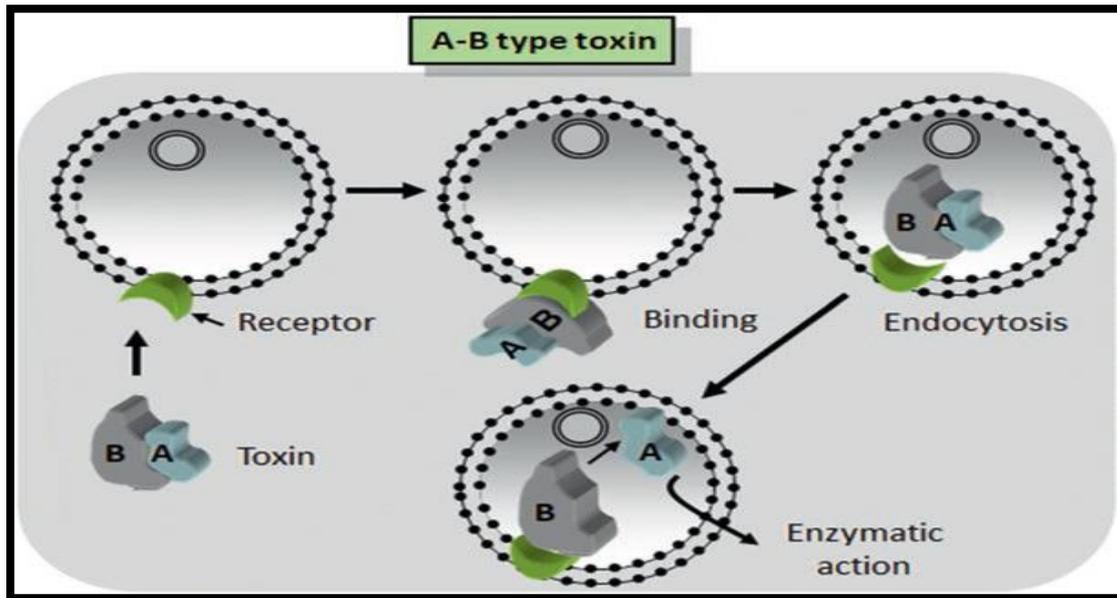


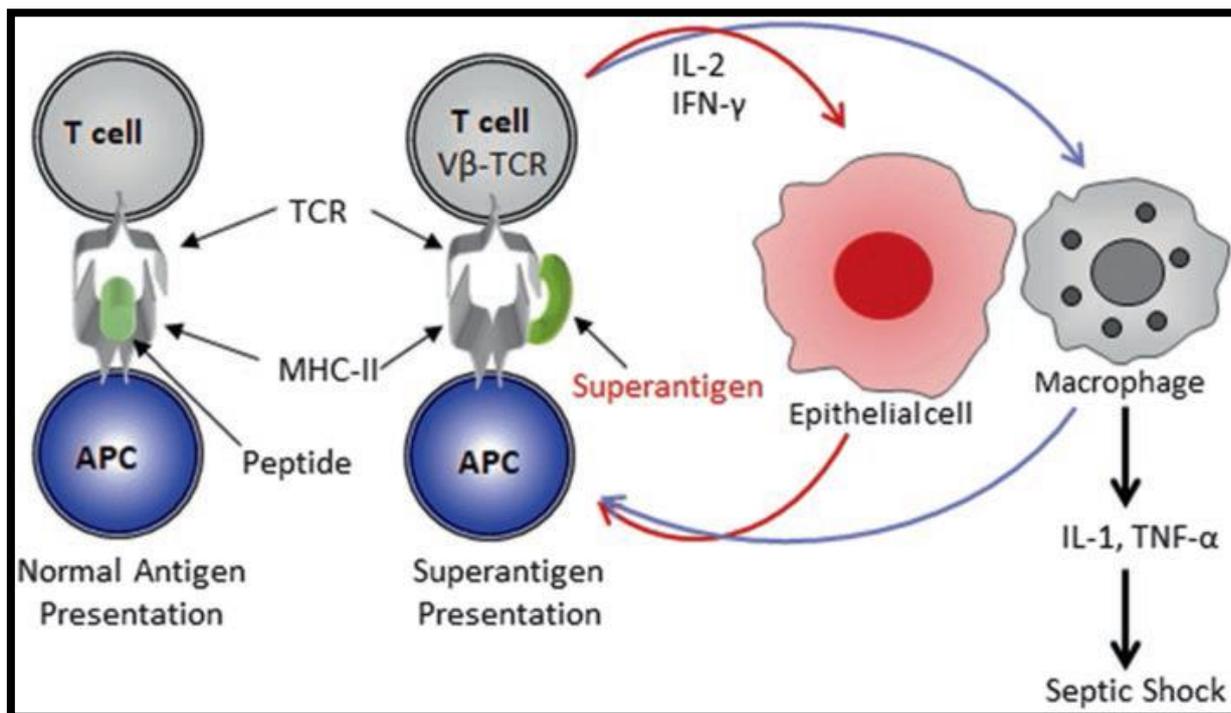
Figure 05. Mécanisme d'action des toxines A-B (Bhunia., 2018).

### b. Exotoxines cytolytiques

Ces polypeptides cytolytiques peuvent perturber les membranes des cellules hôtes, provoquant des défauts dans les ions homéostasie qui conduit éventuellement à un afflux de  $H_2O$ , un gonflement des cellules et une lyse. Des exemples d'exotoxines membranolytiques comprennent l' $\alpha$ -toxine de *C. perfringens*, l'effecteur majeur de la gangrène gazeuse, la  $\beta$ -toxine de *S. aureus*, *P. aeruginosa*, et *L. monocytogenes* (perturbe les membranes des phagosomes) (Dougals., 2018)

### c. Toxines super-antigénique

Les « super-antigènes » sont des molécules immunogènes capables de former un lien entre le récepteur d'un lymphocyte T (TCR) et le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH ou HLA) de classe II d'une cellule présentatrice d'antigène (macrophage, monocyte...). Dans le cas où des super-antigènes sont produits par la bactérie, tous les lymphocytes T sont activés de manière anarchique, sans reconnaissance spécifique. Il en résulte une sécrétion massive et incontrôlée de cytokines pro-inflammatoires (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-2, INF $\gamma$ ). L'intérêt pour la bactérie est de désorganiser le système immunitaire pour le rendre inefficace (Figure.06) (Bidet et Bonacorsi., 2014). La Production de grandes quantités d'IL-2 et de TNF- $\alpha$  induit également nausées, vomissements, malaise, fièvre, érythémateux lésion et choc toxique. Les super-antigènes sont produits par *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp*, *Mycoplasma arithiditis* et *Yersinia pseudotuberculosis* (Bhunia., 2018).



**Figure 06.** Mécanisme d'action d'un super-antigène. PCA, cellule présentatrice d'antigène, TCR, récepteur de cellule T, CMH, le complexe majeur d'histocompatibilité (Bhunias, 2018).

### a.8.2. Les endotoxine

Font partie de la structure cellulaire (les composants structuraux bactériens), tels que le **LPS** dans Bactéries Gram négatif et **PGN**, chez les bactéries Gram-positives, sont appelées endotoxines ou pyrogène. Ils sont libérés après destruction cellulaire ou lyse. Le **LPS** est constitué de l'hydrophobe lipide Un composant hautement toxique (endotoxine), un oligosaccharide "noyau" non répétitif, et un polysaccharide distal (ou antigène O). Un niveau élevé de pyrogène dans la circulation sanguine est référé à la septicémie et est responsable de l'augmentation de la température corporelle (fièvre) (Dougals I., 2018).

## 2. Différentes étapes de processus infectieux

Par définition, l'infection est l'envahissement d'un ou plusieurs organes par des microorganismes, à travers différentes voies. Ces microorganismes peuvent être des virus, des bactéries, des parasites ou des champignons, cependant les bactéries sont les microorganismes responsables de la plupart des maladies infectieuses graves et fréquentes aux urgences (Majdi., 2019).

La survenue d'une infection est un phénomène complexe qui met en jeu deux acteurs principaux qui sont l'agent pathogène et l'hôte. L'infection peut être d'origine exogène (c'est

à-dire l'agent pathogène est un agent saprophyte absent du microbiote humain) ou plus fréquemment d'origine endogène (c'est-à-dire l'agent pathogène est commensal). Sa genèse dépend de plusieurs facteurs comme la nécessité d'une colonisation préalable (quand l'infection est d'origine exogène), la présence de facteurs liés à l'agent pathogène (c'est-à-dire présence de facteurs de virulence ou d'adhérence) (Legeay., 2014).

Le contact entre l'agent infectieux et l'hôte constitue le début d'une interaction entre ces deux organismes, qui peut mener à la disparition de l'un ou l'autre des deux partenaires ou à leur survie: tel agent infectieux virulent entraîne toujours le décès de son hôte, mais assure sa propre survie grâce à un mode de transmission adéquat (Joly ., 2003).

De plus, L'interaction intime des agents pathogènes avec les cellules hôtes au cours de la progression de l'infection se déroule en plusieurs étapes (Azghani et Clark., 2009).

## 2.1 .Pénétration de l'agent pathogène dans l'organisme hôte

La pénétration de l'agent pathogène ce fait à partir d'un porte d'entrer c'est la voie par laquelle un agent infectieux pénètre dans un hôte. Parmi les portes d'entrée, on compte les muqueuses (ex. : voies respiratoires), la voie génitale, le tractus gastro-intestinal, le tractus urinaire, les lésions cutanées (ex. : les plaies) et les dispositifs invasifs (Laberge et al ., 2018).

La pénétration de l'agent pathogène dans l'organisme se fait par différentes voies (tableau 01) (Delmont et al., 2016).

**Tableau 01.** Différentes voies de La pénétration de l'agent pathogène dans l'organisme.

Voie de transmission	Exemples des maladies infectieuses
<b>Aérienne :</b> <b>Aérosols gouttelettes de salive spores</b>	Tuberculose, peste pulmonaire, méningite cérébrospinale, diphtérie, coqueluche, fièvre Q, legionellose, nocardiose, lepre, SRAS, rougeole, grippe, varicelle, infection à rhinovirus, adénovirus, fievres hémorragiques ( <i>Arenaviridae</i> ), pneumocystose, aspergillose, Cryptococcus, coccidioidomycose, Histoplasmosse, rhinosporidiose.

<b>Digestive</b>	Salmonelloses, Shigelloses, yersiniose, infection a <i>Campylobacter</i> sp., cholera, brucellose, botulisme, listeriose, <i>E. coli</i> enteropathogenes, <i>H. pylori</i> , <i>C. difficile</i> , VHA, VHE, rotavirus, astrovirus, calicivirus, coronavirus, virus ECHO et coxsackies ; poliomyelite, amoebiose, giardiose, ascaridiose, trichocephalose, oxyurose, taniasis, distomatoses, cysticercose, trichinose, dracunculose, cryptosporidiose, Microsporidioses, isosporose.
<b>Sexuelle</b>	Syphilis, gonococcie, chlamydioses genitales, mycoplasmoses, chancre mou, donovanose, infection a VIH, HPV, herpes, gale, phtiriose
<b>Verticale (mère-enfant)</b>	Syphilis, bacteriemies, rubeole, infection a VHB, VIH, CMV, HSV, parvovirus B19, listeriose, toxoplasmose, maladie de Chagas, paludisme.
<b>Parenterale</b>	Syphilis, infections à VHB, VHC, VIH, HTLV, CMV, fièvres hemorragiques, maladie de Chagas, paludisme.
<b>Transcutanee, conjonctivale</b>	Leptospirose, tularémie, anguillulose, ankylostomose, bilharzioses, maladie de Chagas, fièvres hemorragiques.
<b>Inoculation</b>	Tétanos, tularémie, rouget du porc, pasteurellose, haverillose, Sodoku, charbon, melioidose, maladie des griffes du chat, rage, hantaviroses, fièvres hemorragiques ( <i>Filoviridae</i> ), Orf, nodule des trayeurs, sporotrichose, mycetomes, Lobomycose, blastomycose.

<b>Vectorielle</b>	Peste, rickettsioses, borrelioses, bartonelloses, arboviroses, paludisme, filarioses lymphatiques, onchocercose, loase, trypanosomose africaine, maladie de Chagas, babesiose.
--------------------	--

## 2.2. L'adhérence aux cellules hôte

Attachement intime aux cellules et structures hôtes est crucial pour la protection contre les forces de cisaillement associées à l'écoulement du fluide hôte, en particulier dans les voies gastro-intestinales et urogénitales. Ces interactions sont également critiques pour la colonisation initiale des tissus de l'hôte et l'invasion subséquente des cellules hôtes. La liaison peut être non spécifique aux composants hôtes "collants", tels que mucines, ou il peut être spécifique à la cellule hôte.

- ✓ Les agents pathogènes à Gram positif, tels que *S. aureus* et *S. pyogenes*, utilisent **MSCRAMM** (composants microbiens de surface reconnaissant les molécules de la matrice adhésive) se lier aux composants de la **MEC**, tels que les collagènes de type I et de type IV, l'élastine, la fibronectine, les protéoglycanes et la laminine (**Dougals I., 2018**).

## 2.3. Invasion de la cellule hôte

Une fois la fixation assurée, les bactéries doivent envahir l'hôte, processus qui est favorisé par la production d'enzymes qui agissent localement pour endommager les cellules et ainsi favoriser leur multiplication et l'invasion. Parmi ces enzymes, notons entre autres les collagénases, la hyaluronidase et la neuraminidase; toutes ces protéines agissent sur les liens intercellulaires favorisant ainsi la dispersion bactérienne. D'autres protéines d'origine bactérienne (hémolysines, coagulases, lipases, nucléases) participent également à ce processus initial d'envahissement de l'hôte (**Joly., 2003**).

Bien que l'entrée de la plupart des agents pathogènes dans les cellules hôtes entraîne leur destruction, certains agents pathogènes bactériens ont la capacité d'envahir activement et de se répliquer dans des cellules non phagocytaires. Et/ou des cellules phagocytaires. Pathogènes intracellulaires obligatoires, tels que *Chlamydia spp*, et *Rickettsia spp*, ne peuvent se répliquer qu'à l'intérieur des cellules hôtes, principalement parce qu'ils sont métaboliquement paralysés. Pathogènes intracellulaires facultatifs, y compris *E. coli* entéro-invasif (**ECEI**)/*Shigella spp*, *Francisella spp*, *Legionella spp*, *Listeria spp*, *Mycobacterium*

*spp*, *Neisseria spp*, *Nocardia spp*, *Salmonella spp*, et *Yersinia spp*, peuvent se répliquer à l'intérieur et à l'extérieur des cellules hôtes (Dougals., 2018).

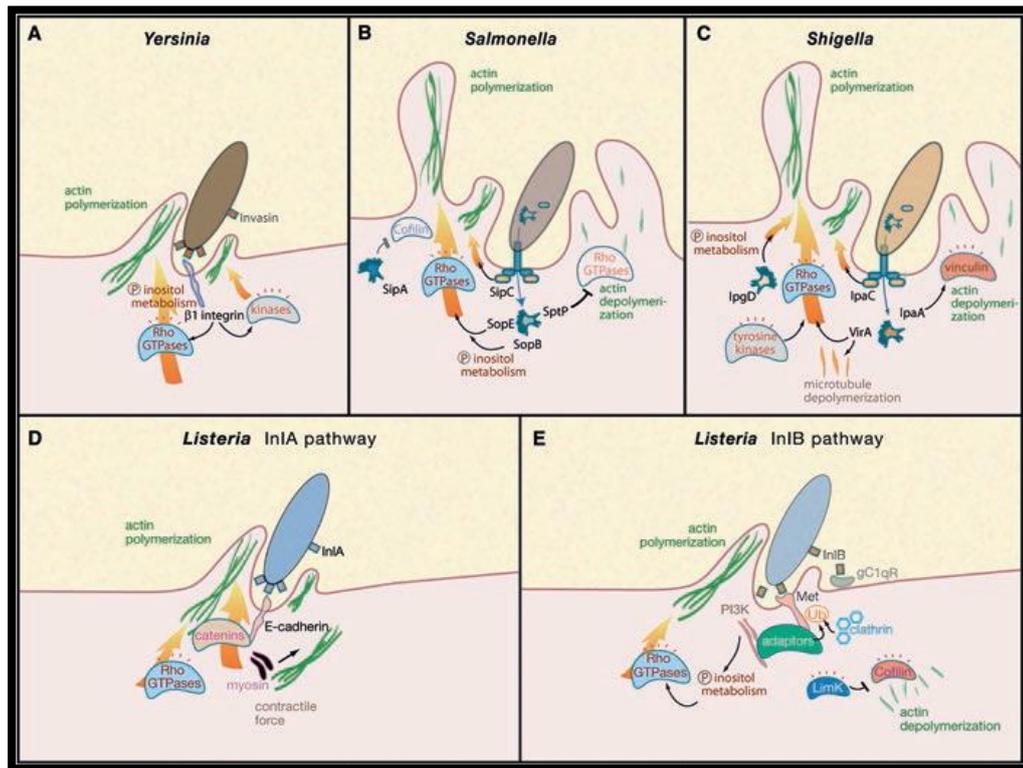


Figure 07. Mécanismes d'invasion cellulaire (Dougals I., 2018)

## 2.4.Évasion du système immunitaire de l'hôte

La réaction de l'hôte à cette invasion bactérienne est violente et se limite initialement à une défense leucocytaire, mécanisme de défense non spécifique. Les bactéries qui possèdent un certain pouvoir pathogène ont élaboré des stratégies visant à esquiver cette réponse de l'hôte (Joly ., 2003).

De plus la Capacité microbienne à échapper au système immunitaire de l'hôte est une stratégie importante pour un agent pathogène causer la maladie les bactéries doit pouvoir échapper au système immunitaire. En effet, ils ont développé diverses stratégies pour atteindre parmi ces stratégies :

- ✚ Certaines bactéries telles que *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae*, *Bacillus* espèces, et *Yersinia pestis* expriment des capsules, qui exercent une action anti-phagocytaire. La capsule empêche leur phagocytose

- ✚ Certaines bactéries telles que *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* et *Neisseria meningitidis* produisent protéases spécifiques des **IgA** qui dégradent ces anticorps.
- ✚ La variation antigénique est une stratégie importante pour certains micro-organismes tels que *Salmonella enterica*, *Haemophilus influenzae* et *E. coli*, qui consiste à modifier leur antigène de surface pour éviter leur reconnaissance par les cellules immunitaire (**Bhunias, 2018**).
- ✚ Certaines bactéries détruisent tout simplement les leucocytes avant ou après leur ingestion. La destruction leucocytaire avant l'ingestion bactérienne est fréquente dans les infections pyogènes causées par les bactéries Gram+: les *streptocoques* produisent des streptolysines, les *staphylocoques* des leucocydines, ...etc. D'autres bactéries détruisent les leucocytes après leur ingestion à l'aide de substances toxiques qui traversent la paroi du phagosome. (**Joly, 2003**).
- ✚ **Dommages aux cellules hôtes** De nombreux bactériens pathogènes sécrètent des polypeptides qui peuvent avoir des effets délétères sur structures et processus de la cellule hôte. Ces soi-disant exotoxines, qui sont les plus puissants facteurs de virulence étudiés à ce jour. (**Dougals I., 2018**)

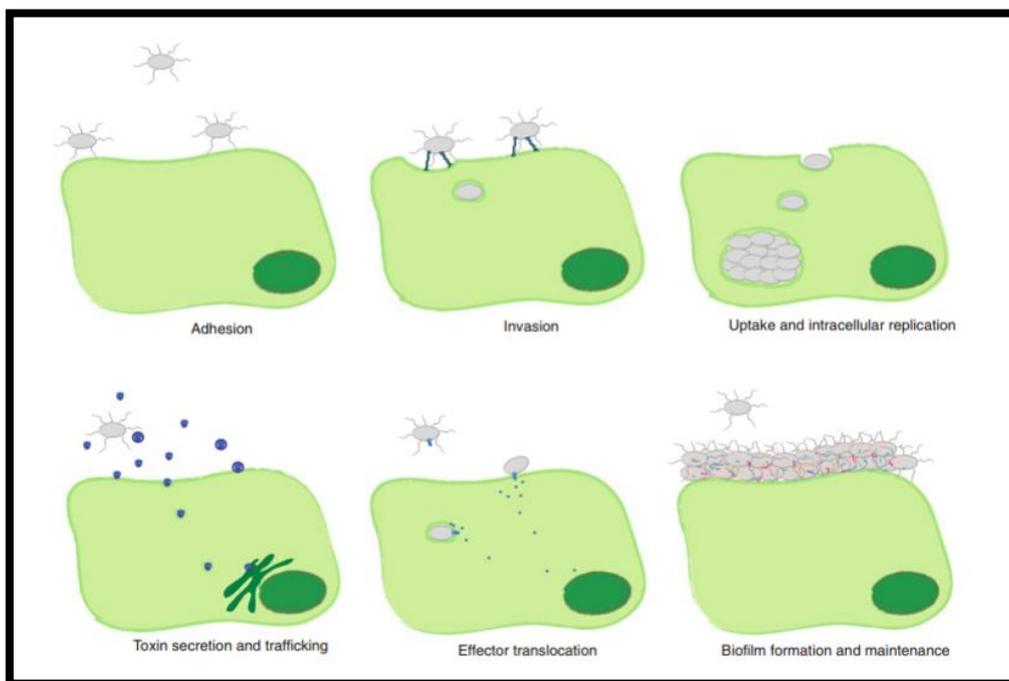


Figure 08. Les différentes étapes de processus infectieux (Mühlen et Dersch., 2015)

### 3. Les maladies infectieuses humaines

#### 3.1. Définition

Les maladies infectieuses représentent la cause majeure de mortalité dans le monde; ce sont des affections provoquées par la pénétration et le développement des microorganismes pathogènes telles que les bactéries, les virus, les parasites ou les champignons pouvant provoquer des lésions en se multipliant, et éventuellement en sécrétant des toxines ou en se propageant par voie sanguine (Alwash et al., 2013 ; Ziti-freville., 2019).

Parmi les principales maladies infectieuses dans le monde :

#### ✓ Les maladies infectieuses respiratoires

Sont des causes majeures de morbidité et de mortalité dans le monde entier. Les données de l'Organisation mondiale de la santé placent désormais les infections respiratoires aiguës (la tuberculose étant considérée séparément) au premier rang des causes de mortalité secondaires à une maladie infectieuse. Ces infections sont particulièrement graves chez les enfants et les patients atteints de déficits immunitaires. Les infections respiratoires aiguës, et particulièrement les pneumonies, sont des indications majeures à l'antibiothérapie et ce sont parmi des bactéries les plus fréquemment responsables de ces infections, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, qu'apparaissent des souches polyrésistantes (Alonso., 2008).

✓ **Les maladies infectieuses digestives**

Dans le monde, les agents pathogènes d'origine alimentaire causé nombreuses maladies et décès. La santé mondiale internationale (**OMS**) a estimé que dans le monde, en 2005, 1,4 million de personnes sont mortes de diarrhée maladies dues à l'eau et aux aliments contaminés. Dans 2012, les taux de mortalité mondiaux estimés dus à les maladies d'origine alimentaire variaient de 0,26 à 15,65 décès pour 100 000 habitants. À l'échelle mondiale, parmi pathogènes d'origine alimentaire, *Campylobacter*, *Salmonella*, *Clostridium perfringens*, *Listeria monocytogenes* (**Bhunia., 2018**).

✓ **La méningite bactérienne aiguë**

Est une inflammation aiguë des trois membranes (méninges) qui enveloppent l'encéphale et la moelle épinière (La dure mère, L'arachnoïde et La pie-mère) suite à une invasion par un certain nombre de bactéries, entraînant des anomalies du liquide céphalorachidien (**LCR**). Les principales bactéries responsables de la méningite bactérienne aiguë sont : *Neisseria meningitidis*(Méningocoque), *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*(**Majdi ., 2019**).

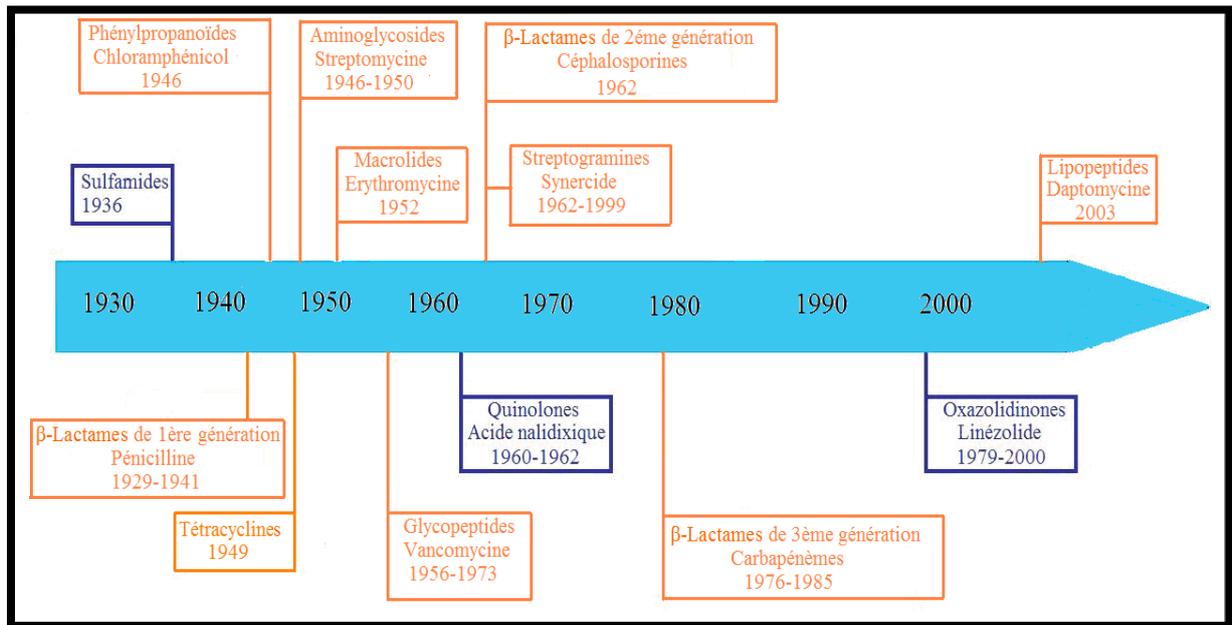
## **4. Les agents antibactériens**

### **4.1. Antimicrobiens et antibiotiques**

Sur base de l'étymologie du mot « antimicrobien» (du grec *anti* : contre, *micros*: petit et *bios*: vie), on définit un composé de ce type comme toute substance capable d'agir contre la vie des microorganismes. L'adjectif antibiotique (du grec *anti* : contre, *biotikos* : concernant la vie) utilisé pour la première fois en 1889, en référence à une substance synthétisée par un organisme pour en détruire un autre, se précisera plus tard, comme une substance chimique produite par un microorganisme et disposant en solution diluée de la capacité d'inhiber sélectivement la croissance voir même de détruire d'autres microorganismes (**Muylaert et Mainil., 2012**).

Au sens strict, les antibiotiques sont des agents antibactériens naturels d'origine biologique ; qui, à basse concentration, peuvent inhiber la croissance des micro-organismes. Ils sont élaborés par des microorganismes, champignons et diverses bactéries. Les produits employés actuellement sont des dérivés semi-synthétiques préparés par modification de produits de base naturels (**Dembele., 2020**).

**4.2. Classification et mode d'action des antibiotiques** de 1940 à 2005, on a assisté à la découverte et à la mise sur le marché de nouveaux antibiotiques dont la chronologie est présentée par la **Figure.09**.



**Figure 09.**Chronologie de découverte des antibiotiques (Skali., 2016).

Les différents antibiotiques exploités en médecine thérapeutique peuvent être classés par famille chimique et par leurs modes d'action. Les cibles décrites jusqu'à présent sont la paroi, la membrane, l'acide nucléique et les ribosomes des micro-organismes (Skali., 2016).

#### 4.2.1. Classification des antibiotiques

Les antibiotiques peuvent être classés selon plusieurs critères :

- ❖ Leur origine (bio-synthétisés par des champignons, des bacilles ou des Streptomyces, artificiels).
- ❖ Le type de leur activité antibactérienne. Leur structure chimique (dérivés d'acides aminés, hétérosidiques ou polycycliques) (Dembele., 2020).

##### a. Classification selon l'origine

On distingue trois grands groupes d'antibiotiques :

- ❖ Les antibiotiques naturels, élaborés par les micro-organismes :
  - ✓ Des champignons inférieurs : Penicillium, Cephalosporium.
  - ✓ Des bactéries : *Bacillus* et surtout *Streptomyces* (90% des antibiotiques sont produits par des *Streptomyces*).

- ❖ Les antibiotiques hémi synthétiques ou de ½ synthèse : ils résultent de la transformation chimique des composés naturels.
- ❖ Les antibiotiques artificiels : obtenus par synthèse chimique (**Dembele., 2020**).

### b. Classification des antibiotiques en fonction de leur spectre d'activité

Le spectre d'activité d'un anti-infectieux correspond à l'ensemble des espèces bactériennes qui lui sont sensibles. Lorsque le spectre d'activité est limité à un certain nombre d'espèces bactériennes, il est dit « **étroit** », tandis qu'un antibiotique actif sur de nombreuses bactéries est dit à spectre « **large** » (**Dembele., 2020**).

**Tableau 02.** Classification en familles d'antibiotiques (**Dembele., 2020**)

Famille	Sous famille	Origine	Molécule (s)
<b>Bêtalactamine</b>	Pénicilline	Naturelle	Pénicilline G
		Semi-synthétique	Oxacilline et cloxacilline (Groupe M)
			Ampicilline et amoxicilline (Groupe A)
	Céphalosporines	Naturelle ou semi synthétique	Céfaloine ; céfalexine (1er génération)
			Cefalonium (2eme génération)
			Cefoperazome, ceftiofur (3eme génération)
			Cefquinome (4eme génération)
<b>Polypeptides</b>		Naturelle	Colistine
			Bacitracine
<b>Aminoside</b>		Naturelle ou semi synthétique	Streptomycine, kanamycine, apramycine, gentamicine,

			néomycine
			Streptomycine
<b>Macrolide</b>		Naturelle ou semi-synthétique	Erythromycine, spiramycine, tylostine, Tilmicosine
<b>Apparentés aux macrolides</b>	Lincosamides	Naturelle ou Semi-synthétique	Lincomycine, clindamycine
<b>Tétracycline</b>		Naturelle ou semi-synthétique	Chlorotétracycline, oxytétracycline, Doxycycline
<b>Phénicols</b>		Naturelle ou semi-synthétique	Florfénicol, chloramphénicol et Thiamphenicol
<b>Sulfamides</b>		Synthétique	Sulfaguanidine, sulfadimidine, sulfadiméthoxine
<b>Quinolones</b>		Synthétique	Acide nalidixique et oxolinique (1 <sup>er</sup> génération)
			Fluméquine (2 <sup>en</sup> génération)
			Enro-dano-marbodifloxacin (3 <sup>en</sup> génération)

#### 4.2.2. Mode d'action

Les antibiotiques bloquent de manière spécifique les processus métaboliques vitaux des bactéries sensibles et arrêtent ainsi leur développement, le plus souvent seulement temporairement (effet bactériostatique) mais parfois définitivement (effet bactéricide). Il

existe différents types d'antibiotiques capables d'agir sur les bactéries selon différents mécanismes (Bruyère., 2008).

#### **4.2.2.1. Les antibiotiques qui ciblent la paroi bactérienne**

La paroi bactérienne est une structure rigide composée de peptidoglycane. Il s'agit d'un réseau tridimensionnel d'acides aminés et de chaînes polysaccharidiques (Skali., 2016). Lorsque les bactéries sont en phase de croissance, il existe simultanément des phénomènes de synthèse et de destruction du peptidoglycane. L'équilibre entre ces deux phénomènes est rompu par les antibiotiques inhibant la synthèse du peptidoglycane. Il en résulte une altération de la paroi ayant un effet létal pour la bactérie (Dembele ., 2020).

#### **4.2.2.2. Les antibiotiques qui ciblent la membrane plasmique**

Certains antibiotiques ont pour cible la membrane plasmique bactérienne avec une action bactéricide. Ces antibiotiques de type polypeptidique présentent une toxicité lors de leur administration. Ce sont des molécules naturelles produites par des bactéries du genre *Bacillus*. On peut les diviser en deux sous familles (Skali., 2016).

#### **4.2.2.3. Les antibiotiques qui ciblent les ribosomes**

La plupart des antibiotiques qui ont pour cible les ribosomes interfèrent avec la synthèse protéique en induisant des erreurs de synthèse ou en inhibant cette synthèse. La cellule bactérienne est ainsi dans une incapacité de synthétiser des protéines qui lui sont vitales. (Skali., 2016). De plus, Plusieurs familles d'antibiotiques peuvent inhiber par différents mécanismes, l'élongation de la chaîne polypeptidique chez les bactéries (Dembele., 2020).

#### **4.2.2.4. Antibiotiques agissant sur les acides nucléiques**

On distinguera les antibiotiques actifs d'une part sur la synthèse des ARN et d'autre part, sur la synthèse des ADN ou de leurs précurseurs (Dembele., 2020).

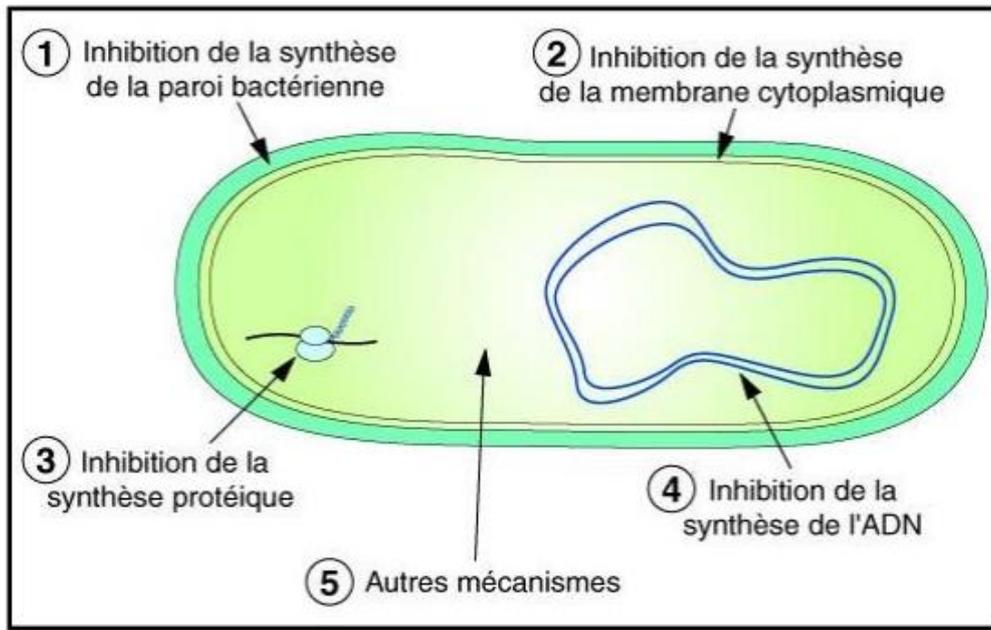


Figure10. Cibles de l'action des antibiotiques (Bacar et Meskine., 2014)

Tableau 03 : Classification des antibiotiques et leurs mécanismes d'action (Doumbia., 2020)

Antibiotiques	Classification	Mécanismes d'action	Spectre antibactérien
<b>Bêtalactamines</b>			
<b>Pénicilline G</b>	Biclinocilline	Agissent sur la paroi des bactéries en phase de croissance par inhibition des transpeptidases, en empêchant les liaisons interpeptidiques -Cible : protéines liant les pénicillines (PLP) -Effet bactéricide	-Cocci à gram positif (Staphylocoques et Streptocoques) -Cocci à gram négatif (Méningocoques) -Bacille à gram négatif (Entérobactéries)
<b>Pénicilline A</b>	Ampicilline Amoxicilline Ticarcilline(en IV)		
<b>Pénicilline M</b>	Meticilline Oxacilline Cloxacilline Flucloxacilline		
<b>Carbapénèmes</b>	Imipénème		<b>Rémarques :</b> -spectre de plus en plus large de pénicilline A -Activité plus franche sur le pyocyanique
<b>Céphalosporins</b>	Céfalotine Cefapirine		

	Cefadroxil Céfuroxime Ceftriazone		
<b>Oxacepeme</b>	Lactomoxef		
<b>Monobactames</b>	Aztréonam		
<b>Association</b>	Amoxicilline + acide clavulanique		
<b>Aminosides</b> <b>Aminocyclitol</b>	Streptomycine Kanamycine Tobramycine Néomycine Gentamycine Nétilimicine	-Inhibition de la synthèse protéique de la cellule bactérienne en se fixant à la sous unité 30s des ribosomes -Effet bactéricides	-Cocci à gram positif(Staphylocoques ) -Bactérie à gram négatifs (Entérobactéries) -Bacille de Koch
<b>Phénicols</b>	Chloramphénicol Thiamphénicol	Synthèses protéiques en se liant à la sous unité 50s des ribosomes (réversible)	Cocci à gram positif (staphylocoques) -Bactérie à gram négatif (Entérobactéries) -Rickettsies -Vibron cholérique
<b>Cyclines</b>	Tétracycline Doxycycline Minocycline	-Inhibition des synthèses protéiques au niveau des ribosomes en se liant à la sous unité 30s -effet bactéricides	Cocci à gram positif (staphylocoques) -Bactérie à gram négatif (Entérobactéries) -Rickettsies -Mycoplasmes -Chlamydiae Remarque L'activité augmente en pH acide
<b>Macrolides et</b>	Erythromycine	-Inhibition des	-Cocci à gram positif

<b>apparentés</b>	Spiramycine Roxithromycine Lincomycine	synthèses protéiques au niveau des ribosomes en se liant à la sous unité 50s	-Cocci à gram négatif -Bacille à gram positif -Mycoplasmes -Chlamydiae Remarque L'activité augmente en pH alcalin
<b>Sulfamides antibactériens et associations</b>	Triméthoprim sulfamide triméthoprim + sulfamide	-Inhibition compétitive de la dihydropteroate synthèse, bloquant ainsi la synthèse de l'acide dehydrolyque -effet bactériostatique (sulfamide) -inhibition des dihydrofolates réductases bactériennes -Effet bactériostatique (triméthoprim) -Association synergique et bactéricide.	Association avec la triméthoprim -Bactérie à gram positif -Bactérie à gram négatif (sauf Pseudomonas et bactérie anaérobies) -Chlamydia trachomatis (nombreux cas de résistance avec les sulfamides seuls)
<b>Quinolones</b>	Acide nalidixique Acide pipemidique Nifédixate Ofloxacine Ciprofloxacine Étofloxacine Péfloxacin	agissent à différentes étapes de la synthèse de l'ADN par inhibition de sa réplication -effet bactéricide	Bactérie à gram négatif (Entérobactéries) -Quelque bactérie à gram positif ou pour les quinolones de troisième génération -Mycoplasme -Chlamydia
<b>Divers</b>	Rifampicine	-agissent sur la	-Cocci à gram positif

	Vancomycine Fosfomycine Teicoplanine Acide fusidique	synthèse du peptidoglycane -effet bactéricide -inhibition de la phase d'élongation de synthèse	(Staphylocoque st Streptocoques -Cocci à gram négatif
--	---	---	---

## 5. Mécanismes de résistance des bactéries aux antibiotiques

Les antibiotiques ont constitué une découverte thérapeutique importante pour la santé humaine. Leur utilisation a permis de diminuer le taux de mortalité et de morbidité mondiale depuis longtemps. Cependant, le mauvais usage de ces agents antimicrobiens et leur utilisation accrue ont eu pour conséquence de faire apparaître certaines formes de résistances des souches microbiennes contrebalançant les effets des antibiotiques. Les bactéries pathogènes, grâce à leur flexibilité et plasticité génétique, sont capables de mettre en place un programme de résistance spécifique contre un antibiotique particulier (**Bouyahya et al., 2017**).

### 5.1. Définition

❖ **L'antibiorésistance** : traduit, d'une part, la capacité de certaines espèces bactériennes à acquérir un ou plusieurs mécanismes de résistance et, d'autre part, la capacité du clone résistant à se répandre dans l'environnement et/ou à coloniser voire infecter la population (**Delemont et al., 2016**).

### 5.2. Types de résistances

La résistance bactérienne aux antibiotiques aurait deux origines essentielles, naturelle et acquise. La première est programmée au niveau du pool génomique alors que la seconde est développée en fonction des conditions métaboliques (**Bouyahya et al., 2017**).

#### 5.2.1. Résistance naturelle

C'est une résistance intrinsèque, commune à une population, due essentiellement à la présence de gènes spécifiques. Elle se caractérise par des modifications structurales (**Bouyahya et al., 2017**). La résistance est dite innée, ou naturelle, quand toutes les souches d'une même espèce sont résistantes à un antibiotique. Par exemple, les  $\beta$ -lactames inhibent la synthèse du peptidoglycane qui est le composant principal de la paroi bactérienne (**Poli., 2018**).

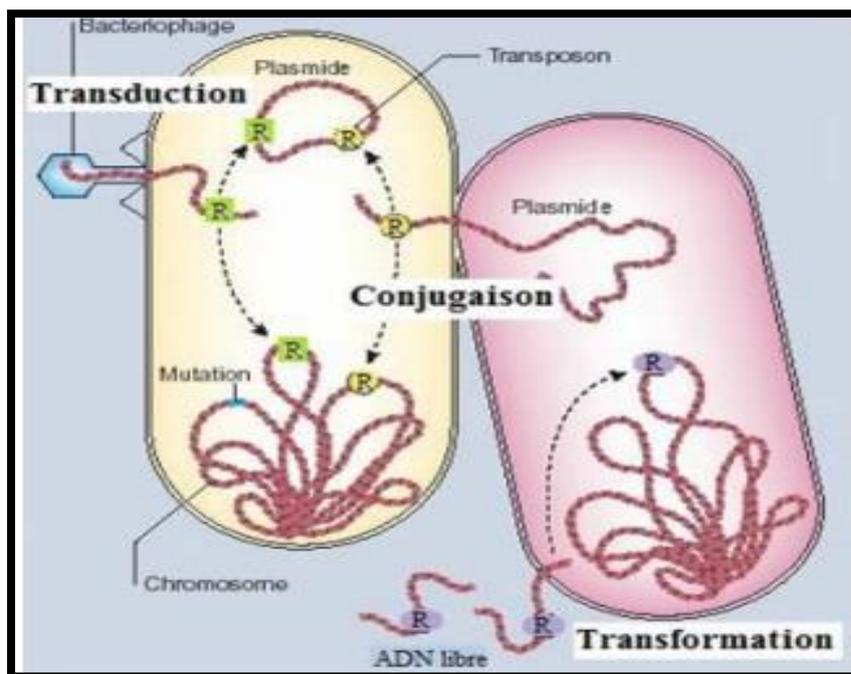
### 5.2.2. Résistance acquise

Elle est due à des modifications dans le profil d'expression génique via des mutations ponctuelles ou acquises. Grâce à ce processus, les bactéries partagent entre elles des informations génétiques, ce qui leur confère un très grand pouvoir d'adaptation aux milieux environnementaux qu'elles habitent (Bouyahya et al., 2017). Cette résistance peut être acquise soit par transfert de gène soit par mutation.

#### a. La résistance par acquisition de gènes

Le transfert de gènes peut se produire par acquisition de petits éléments génétiques mobiles tels les transposons ou les plasmides et ce au cours de 3 processus majeurs :

- ✓ **la transduction** : correspond à la transmission d'ADN entre deux bactéries par un bactériophage.
- ✓ **la conjugaison** : est un transfert de plasmides s'effectuant grâce à des pili sexuels.
- ✓ **la transformation** : représente l'assimilation de courts fragments d'ADN, présents dans l'environnement, par des bactéries naturellement transformables. Cet ADN présent à l'état libre provient de la lyse d'autres bactéries (Poli., 2018).



**Figure 11.** Les différents modes d'acquisition des gènes de résistance (R) aux antibiotiques (Poli., 2018).

## **b. Résistance par mutation chromosomique**

Elles peuvent se produire spontanément lors de la réplication de l'ADN (en absence d'un vrai système de réparation) (Bouyahya et al., 2017).

Les résistances bactériennes par mutation chromosomique sont induites par des modifications structurales pouvant se traduire soit par un problème de perméabilité à un ou plusieurs antibiotiques (Skali., 2016).

### **5.3. Types de mécanismes de résistances**

Les bactéries ont développé différents mécanismes afin de neutraliser l'action des agents antibactériens, les plus répandus étant l'inactivation enzymatique de l'antibiotique, la modification ou le remplacement de la cible de l'antimicrobien, l'efflux actif ou encore la pénétration réduite de la molécule (Muylaert et Mainil., 2012).

#### **5.3.1. Inactivation enzymatique de l'antibiotique**

L'inactivation enzymatique de l'antibiotique représente le principal mécanisme de résistance des bêta-lactames, des aminoglycosides et des phénicolés. L'enzyme en modifiant le noyau actif de l'antibiotique par clivage ou par addition d'un groupement chimique, empêche la fixation de l'antimicrobien sur sa cible et provoque une perte d'activité (Muylaert et Mainil., 2012).

#### **5.3.2. Modification ou remplacement de la cible de l'antibiotique**

La cible de l'antibiotique peut être, structurellement modifiée ou remplacée, d'une façon que le composé antibactérien ne puisse plus se lier et exercer son activité au niveau de la bactérie. La modification de la cible, mécanisme de résistance décrit pour presque tous les antibiotiques. Les réactions biochimiques catalysées par ces enzymes bactériennes, on peut citer des hydrolyses, des acétylations, des phosphorylations, des nucléotidylations, des estérifications, des réductions et des réactions d'addition d'un glutathion. Ces enzymes sont généralement associées à des éléments génétiques mobiles (Muylaert et Mainil., 2012).

Dans certaines situations, la bactérie modifie l'affinité de ses protéines de liaison à des antibiotiques spécifiques. Par exemple, certaines souches pathogènes telles que *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis* et *Shigella dysenteriae* modifient l'affinité des protéines de liaison à la pénicilline (penicillin-binding proteins, PBP), ce qui leur permet de résister à des antibiotiques de la famille des  $\beta$ -lactamines (Bouyahya et al., 2017).

### 5.3.3. Protection de la cible de l'antibiotique

La protection de la cible de l'antibiotique est un mode de résistance bien connu pour la famille des tétracyclines et plus récemment décrit pour les quinolones et les fluoroquinolones. Ainsi, on ne dénombre pas moins de huit protéines de protection ribosomiale qui confèrent une résistance aux tétracyclines en les déplaçant de leur site de fixation par la création d'un encombrement stérique au niveau du ribosome. (Muylaert et Mainil., 2012).

### 5.3.4. Pompes à efflux

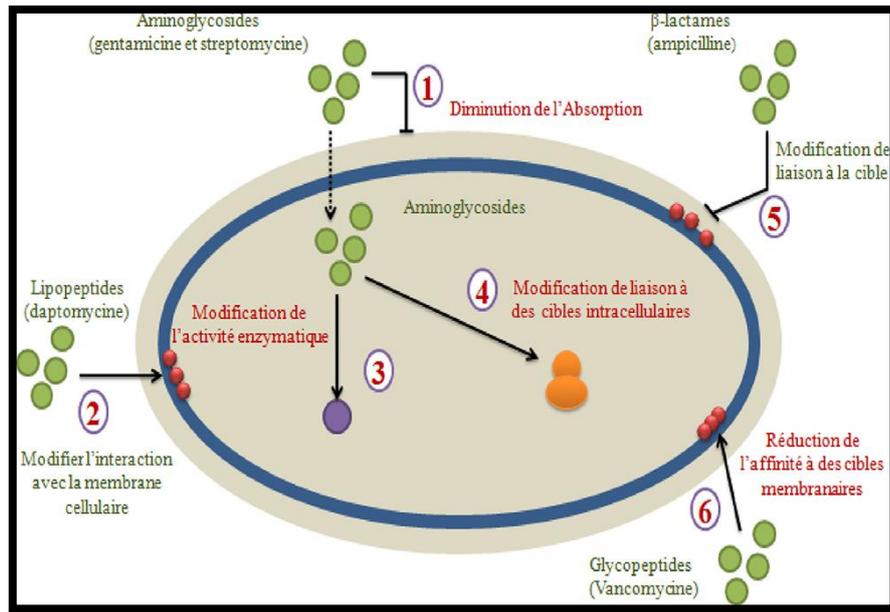
Certaines souches bactériennes empêchent les antibiotiques de rentrer dans la cellule bactérienne, et cela grâce à un mécanisme de transport particulier dit pompe à efflux qui leur permet d'exporter les antibiotiques à l'extérieur (Bouyahya et al., 2017). L'efflux actif, médié par des protéines transmembranaires connues sous le terme de pompes à efflux ou transporteurs actifs, est un mécanisme nécessitant de l'énergie et utilisé par les bactéries, par les cellules eucaryotes dont notamment les protozoaires, pour expulser à l'extérieur des métabolites et des composés toxiques étrangers tels que des antibiotiques et d'autres médicaments (Muylaert et Mainil., 2012).

### 5.3.5. Piégeage de l'antibiotique

Les bactéries sont capables de piéger un antibiotique en augmentant la production de sa cible ou en produisant une autre molécule possédant une affinité pour ce dernier. Il en résulte une diminution de l'antibiotique à l'état libre au niveau de la cible (Muylaert et Mainil., 2012).

### 5.3.6. Perméabilité réduite

Contrairement aux bactéries Gram positives, dont la structure enveloppante est assez simple, composée d'une paroi externe épaisse de peptidoglycane que les antibiotiques traversent par simple diffusion, les bactéries Gram négatives jouissent quant à elles d'une enveloppe plus complexe et plus difficilement franchissable (Muylaert et Mainil., 2012).



**Figure12.**Schéma général des mécanismes de résistance aux antibiotiques (**Bouyahya et al., 2017**).

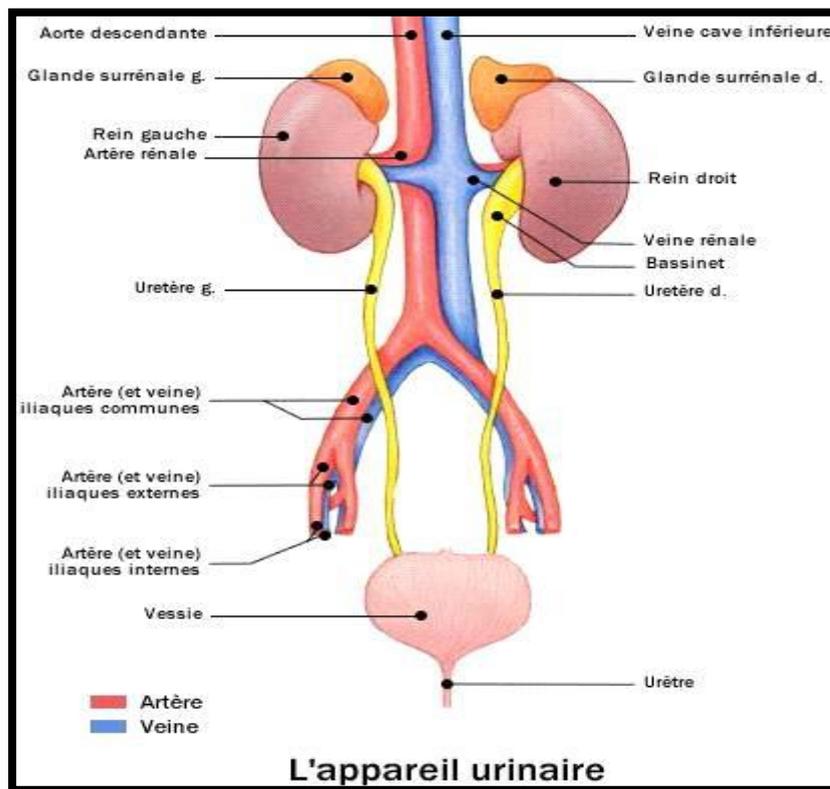
# **Chapitre 2**

## **Les infections urinaires**

### 1. Anatomie de l'appareil urinaire

L'appareil urinaire comporte un ensemble d'organes ayant comme objectif Commun l'évacuation de l'urine : les deux reins, les deux uretères, la vessie et l'urètre (**Figure.13**) (**El Assimi., 2020**).

Le rôle de ce système est de former l'urine qui sera évacuée. L'urée est excrétée par les reins qui fabriquent l'urine ; cette urine est acheminée par l'uretère jusqu'à la vessie, une poche retenant l'urine, ensuite rejetée à l'extérieur de l'organisme lors de la miction par l'urètre s'abouchant au méat urinaire (**Amor., 2019**).



**Figure 13.** Anatomie de l'appareil urinaire (**Lacheheb et Bendagha., 2016**)

#### 1.1. Composition de l'appareil urinaire

Il comprend :

**1.1.1. Les reins :** organes pairs intra-abdominaux, situés dans la région rétro-péritonéale latérale. Leur principale fonction est la synthèse d'urine qui permet le maintien de l'hémostasie hydroélectrolytique. Ils suivent des voies excrétrices qui acheminent l'urine du pelvis rénal à la vessie (**Delmas et al., 2008 ; Yiou., 2011**).

**1.1.2. La vessie :** qui est le réservoir de l'urine entre les mictions. Ses principales fonctions sont le stockage de l'urine et son évacuation par l'urètre (**Delmas et al., 2008 ; Yiou., 2011**).

**1.1.3. Les uretères :** Les uretères sont le prolongement des reins. Ils sont essentiellement des conduits qui transportent l'urine des reins à la vessie. Bien qu'il puisse sembler que l'urine descend dans la vessie par la seule force de la gravité, les uretères jouent un rôle actif dans le transport de l'urine (**Bedani et al., 2020**).

**1.1.4. L'urètre :** L'urètre est un conduit musculaire aux parois minces qui s'abouche au plancher de la vessie et transporte l'urine par péristaltisme hors de l'organisme. A la jonction de l'urètre et de la vessie, un épaississement de la musculature de cette dernière forme le sphincter lisse de l'urètre (interne). Ce sphincter ferme l'urètre et empêche l'écoulement d'urine entre les mictions. Son relâchement est indépendant de la volonté (**Bedani et al., 2020**).

### 1.2. Les urine

**1.2. 1.Définition de l'urine :** mot issu du latin « **urina** » et du grec « **ouron** », l'urine est un liquide organique de couleur jaune ambrée, d'odeur safranée, souvent acide .Elle est sécrétée par les reins puis emmagasinée dans la vessie entre les mictions (**Ait Miloud.,2011**).

## 2. Les infections urinaires

Les infections urinaires représentent un motif très fréquent de consultation et de prescription médicale en pratique courante. Les voies urinaires représenteraient en effet, le second site d'infection bactérienne communautaire après l'appareil respiratoire, et le premier site d'infection nosocomiale. Plus de 30% des femmes et environ 10% des hommes souffrent au moins une fois dans leur vie d'une infection urinaire (**Doucouré et al ., 2020**).L'infection urinaire (**IU**) est l'une des infections bactériennes les plus fréquentes, l'IU peut constituer un problème de santé publique (**Mabboux et Rouveix., 2019**).

Les infections urinaires peuvent avoir des conséquences sévères, notamment chez la femme enceinte ou chez les patients qui présentent une anomalie des voies urinaires, un facteur favorisant tel que le diabète ou une immunodépression (**Janvier et al., 2008**).

Les infections urinaires se produisent lorsque des bactéries uropathogènes se logent dans le tractus urinaire et le colonisent. Ce sont les infections bactériennes les plus communes. Elles touchent presque de 250 millions de personnes chaque année dans le monde (**Mach et al., 2020**).

### 2.1. Définition

L'infection urinaire est une agression de tout ou partie de l'arbre urinaire par un ou plusieurs microorganismes qui génèrent une réaction inflammatoire et des manifestations cliniques. Elle se définit donc par des signes cliniques évocateurs et l'existence d'une bactériurie et d'une leucocyturie considérées comme significatives (Allali., 2020).

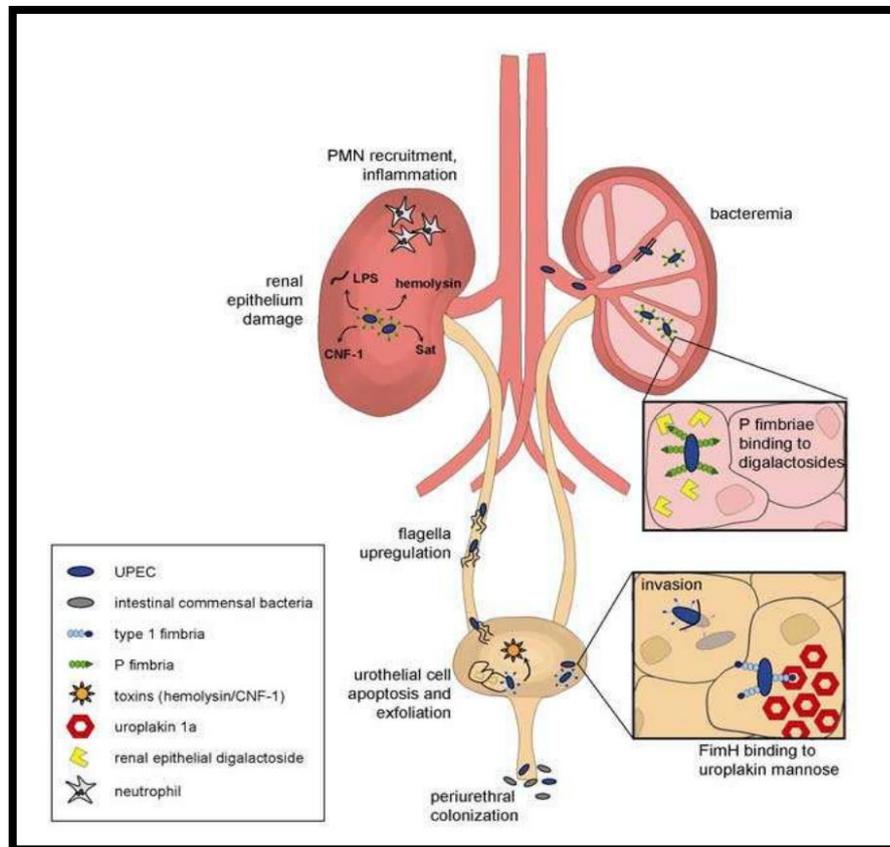


Figure 14. Modèle de pathogénèse des infections urinaires (Lhoufati., 2017).

### 2.2. Classification des infections urinaires

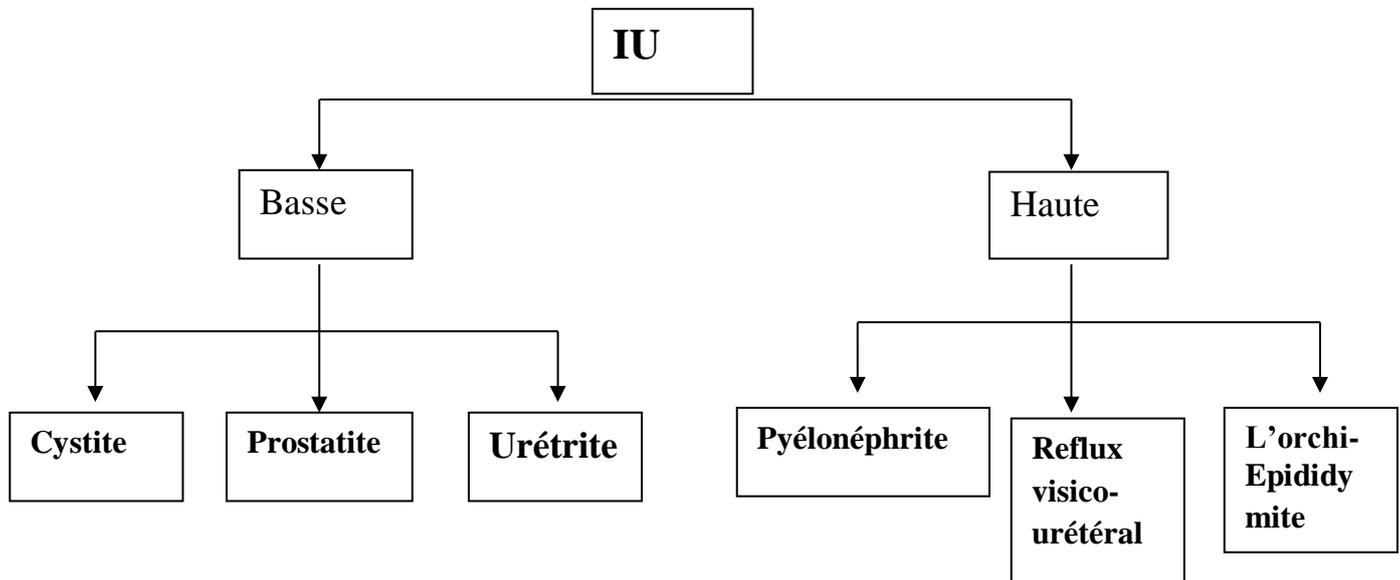
Le terme d'infection urinaire (IU) regroupe des situations cliniques hétérogènes qui ont comme caractéristiques communes la présence de quantités significatives de bactéries dans les urines (Benyahya., 2020).

Les infections urinaires sont classées selon plusieurs facteurs :

- ✓ Selon la localisation
- ✓ Selon la complication

### 2.2.1. Selon la localisation

Les infections du tractus urinaire (**ITU**) font référence à la présence d'une bactérie pathogène au sein de l'arbre urinaire du patient. Ces **ITU** sont généralement classées en fonction de la localisation de l'infection (vessie [cystite], rein [pyélonéphrite], prostate [prostatite]) avec un large éventail de symptômes (**Isnard., 2015**). La classification des IU selon la localisation est représentée dans figure ci dessous.



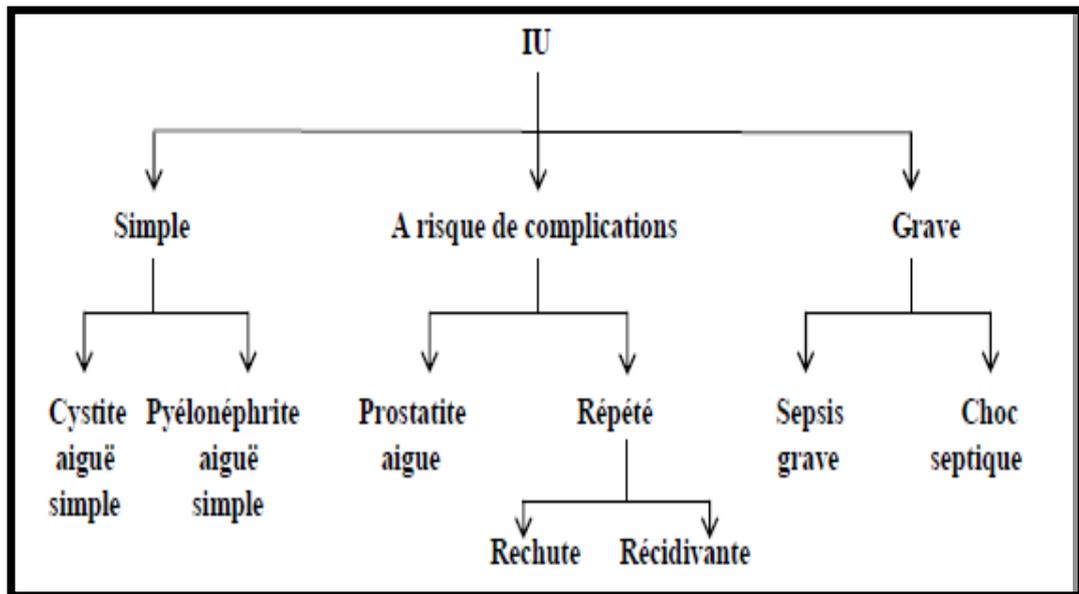
**Figure 15.** Classification des infections urinaires selon la localisation

- ✓ **L'urétrite** : inflammation de l'urètre, considérée comme une IST,
  - ✓ **La cystite** : inflammation de la vessie,
  - ✓ **La pyélonéphrite** : inflammation des reins,
  - ✓ **La prostatite** : inflammation de la prostate,
  - ✓ **L'orchi-épididymite** : inflammation de l'épididyme et des testicules,
  - ✓ **Reflux visico-urétéral** : le passage, à contre-courant, de l'urine vésicale dans l'uretère et le rein (**Lhoufati., 2017**).
- ❖ **Les cystites** : infections urinaires basses touchant la vessie, concernant majoritairement les femmes qui, en raison de leurs particularités anatomiques (proximité entre le méat urinaire et l'anus), sont environ 50 % à présenter ce type d'épisode au moins une fois dans leur vie (**Mach et al., 2020**). La cystite est l'infection de la vessie et est la forme la plus commune de l'UTI. Elle se manifeste généralement par une dysurie, polyurie, urgenturie, douleur sous-pubienne, hématurie et pyurie (**Allali., 2020**).

- ❖ **Les pyélonéphrites** : infections urinaires hautes correspondant à une colonisation rénale et qui représentent la forme la plus sévère d'infection urinaire, nécessitant la mise en place d'une antibiothérapie (Mach et al., 2020).
- ❖ **L'urétrite** : Si l'infection touche uniquement l'urètre (le conduit qui relie la vessie au méat urinaire), on l'appelle urétrite. Il s'agit d'une infection sexuellement transmissible (IST) courante chez les hommes, mais les femmes peuvent aussi en souffrir. Différents agents infectieux peuvent causer l'urétrite. Les plus communs sont la *chlamydia* et le *gonocoque* (la bactérie responsable de la gonorrhée) (BENYAHYA., 2020).
- ❖ **Prostatite** : représente l'infection des voies urinaire récurrente la plus fréquente chez les hommes. Elle se présente généralement par une douleur du périnée ou du scrotum, polyurie, urgenturie et dysurie. Ce complexe de symptôme indique généralement une infection, mais une présentation plus chronique peut se produire en l'absence d'infection (ALLALI., 2020).

**2.2.2. Selon la complication** : La classification des IU selon la complication est représentée dans la figure ci dessous (Benseghir et kdya., 2020).

- **Les infections urinaires simples** sont dues à la colonisation bactérienne de la voie génito-urinaire par voie ascendante et surviennent chez des patientes ne présentant pas de facteurs de risque de complications, c'est à-dire sans terrain particulier ni comorbidité. Elles comprennent les cystites aiguës simples et les pyélonéphrites aiguës simples (CLERE., 2017).
- **Les formes compliquées** concernent des personnes chez qui une infection urinaire peut être porteuse d'un risque de complications (CLERE., 2017).



**Figure 16.** Classification des infections urinaires selon la complication (Benseghir et kdaya., 2020)

### 2.3. Physiopathologie

L'appareil urinaire est (dans l'état normal) un système stérile. Une flore digestive, cutanée et génitale peut se trouver dans les derniers centimètres de l'urètre. L'infection est donc le résultat d'une action des germes uropathogènes de différentes origines (El assimi., 2020).

#### 2.3.1. Origine de l'infection

**a. Auto-infections :** On parle d'auto-infection quand l'infection urinaire résulte d'une atteinte bactérienne d'origine humaine, le plus souvent d'origine digestive, ou en raison d'une fragilité particulière. Une procédure invasive de soins (sondage vésical, cathétérisme...) peut aussi causer ce type d'infection qualifié d'endogène (El assimi., 2020).

**b. Infection exogène :** Contrairement aux infections endogènes, les infections exogènes exigent une contamination par des germes du milieu extérieur, soit par manuportage (via le personnel de soins ou plus rarement, directement d'un patient à un autre), soit par du matériel ou des instruments mal désinfectés, ou bien par l'environnement hospitalier (eau, air, surface, alimentation...) (El assimi., 2020).

#### 2.3.2. Les modes de contamination

Il existe trois grandes voies de pénétration des germes en fonction de leur fréquence :

- ❖ Voie ascendante
- ❖ Voie hématogène

### ❖ Voie lymphatique

**a. Voie ascendante :** C'est la progression des germes de la vessie au rein est un fait établi. Les bactéries cheminent le long de l'urètre, passent la valve vésico-urétrale et se localisent dans la vessie (**Benyahya., 2020**). L'infection par voie ascendante à point de départ urétral est la cause la plus fréquente de l'infection urogénitale de l'homme et de l'IU de la femme (**Amor., 2019**). C'est la voie de pénétration la plus fréquente. Le germe colonise successivement les régions périnéales, vulvo-vaginale, urétrales et remontent à la vessie (**Doumbia., 2020**).

Elle est due à deux modes de contamination :

- ❖ **Contamination spontanée :** La flore fécale est la source habituelle des germes, et vu la distance entre l'anus et le méat, les bactéries d'origine intestinale colonisent la région périnéale. Ce mode de contamination est plus fréquent chez la femme que chez l'homme.
- ❖ **Contamination provoquée :** Les manœuvres instrumentales comme la cystoscopie, la dilatation urétrale, le sondage vésicale, ou encore l'urétéropyélographie sont des causes majeures de l'IU provoquée (**Amor., 2019**).

**b. La voie descendante :** Cette voie de contamination est moins fréquente (**Amor., 2019**). Ces contaminations sont hématogènes et peuvent être lymphatiques. Une bactériémie à staphylocoque à partir d'un site éloigné peut produire des abcès multiples dans le rein. Ces abcès peuvent s'étendre au fascia périnéphrétique et produire des abcès périrénaux. Des infections disséminées à *Candida albicans* chez des sujets immunodéprimés et leucopéniques peuvent toucher le rein (**El Assimi., 2020**).

**c. Voie lymphatique :** Ce mode de contamination est rare. Chez l'homme, les germes infectieux peuvent gagner la vessie et la prostate par les lymphatiques du rectum et du colon. Chez la femme ils gagnent les voies urogénitales par les lymphatiques utérins (**Amor., 2019**).

**2.4. Symptômes :** D'après (**Benyahya., 2020**) dans le cas des voies urinaires, elle associe au moins un des signes suivants :

- Fièvre (> 38° C).
- Impériosité mictionnelle.
- Pollakiurie.

- Brûlures mictionnelles.
- Douleurs sus-pubiennes.
- Et une uroculture positive.

**2.5. Germes responsables :** elles sont principalement causées par des entérobactéries, dont en premier lieu *Escherichia coli* (*E. coli*), qui représente 70 à 80 % des bactéries isolées en cas de prélèvement urinaire (Doucouré et al., 2020). L'étiologie bactérienne des ITU a été largement étudiée depuis de nombreuses années et seulement quelques espèces sont considérées comme des uropathogènes. *Escherichia coli* est l'espèce la plus souvent incriminée dans les ITU avec une prévalence d'isolement dans les urines aux alentours de 70 % .D'autres espèces comme *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella spp*, *Proteus spp* ou encore *Entérocoques faecalis* sont responsables d'ITU, le plus souvent d'origine communautaire mais avec des prévalences moindres (Isnard., 2015).

### ❖ Bacilles à GRAM négatif

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Enterobacter cloacae*
- *Enterobacter aerogenes*
- *Proteus mirabilis*
- *Proteus vulgaris*
- *Acinetobacter baumannii*
- *Serratia marcescens*
- *Pseudomonas aeruginosa*

### ❖ Les Cocci à Gram Positif

- *Staphylococcus aureus*
- *Staphylococcus saprophyticus*
- *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium*

### ❖ Les levures

- Les espèces de *Candida*, le champignon le plus fréquemment en cause, sont des microorganismes commensaux normaux de l'homme (EL Assimi., 2020).

### 2.6. Facteurs favorisant de l'infection urinaire

Différents facteurs favorisent la survenue des infections urinaires tels que la grossesse, les troubles du comportement mictionnel (mictions rares, retenues et incomplètes), le diabète déséquilibré et/ou compliqué (neuropathie vésicale) et les anomalies organiques ou fonctionnelles du tractus urinaire (Clere., 2017).

#### 2.6.1. Facteurs lié à l'hôte

- **Age et sexe du patient** : le sexe et l'âge sont des facteurs de risque importants pour contracter une infection urinaire (Benyahya., 2020).
- **Sexe** : L'IU est plus fréquente chez la femme que chez l'homme avec un risque relativement élevé et cela est probablement pour raison anatomique : la brièveté de l'urètre féminin à proximité du méta urétral, du vagin et de l'anus avec un risque de colonisation de l'urètre par la flore vaginale et anale (Dembele., 2020).
- **Age** : les patients de plus de 65 ans sont plus exposés au risque d'IU. La vieillesse est ainsi un des facteurs favorisant de l'apparition d'une bactériurie chez 20% des vieillards institutionnalisés non sondés et chez 30 % vivant en milieu hospitalier ou en soins continus (Dembele., 2020).
- **Sondage urinaires** : vingt-cinq pour cent des patients hospitalisés recevront une sonde urinaire durant leur séjour. Une simple mise en place d'une sonde vésicale implique un risque d'infection urinaire de 1 à 2 %. La mise en place d'une sonde urinaire induit une colonisation bactérienne chez 3-10% des patients par jour. Après un mois, près de 100% des patients en sonde présentent une bactériurie (Grabe., 2007).
- **Anomalies anatomiques ou fonctionnelles de L'appareil urinaire** :
  - ✓ Uropathie obstructive congénitale ou acquise ;
  - ✓ Vessie neurologique ;
  - ✓ Troubles de l'évacuation vésicale (résidu > à 100/ml) ;
  - ✓ Reflux vésico-urétéral ;
  - ✓ Lithiases urinaires ;
  - ✓ Fistule urinaire ;
  - ✓ Cathétérisme vésical ou urétral ;
  - ✓ Néphropathie ;
  - ✓ Polykystose rénale ;
  - ✓ Transplanté rénal (EL Assimi., 2020).

- **Diabète :** Le diabète constitue un facteur de risque d'infection urinaire à cause de l'immunodépression et la neuropathie vésicale, ainsi que l'augmentation de l'adhérence bactérienne et la diminution de la sécrétion des cytokines (EL Assimi., 2020). La prévalence et le risque d'infection urinaire sont élevés chez le patient diabétique, de plus les infections sont très fréquentes chez les patients diabétiques (Gninkoun et al., 2018).
- **Grossesse :** La grossesse est un état physiologique d'immunodépression acquise. Dès le premier trimestre de la grossesse les hormones et les modifications chimiques interviennent sur les voies urinaires en diminuant leur tonus (EL Assimi., 2020).

### 2.6.2. Facteurs liés à la bactérie

- **L'adhérence**

L'adhérence bactérienne aux cellules urothéliales se fait par des adhésines. En se liant à des récepteurs sur la cellule cible, les adhésines favorisent la montée des germes uropathogènes vers les voies urinaires supérieures (EL Assimi., 2020).

- **Production d'enzymes**

L'uréase métabolise l'urée en ammoniac ce qui entraîne une augmentation du pH et donc précipitation des cristaux de phosphate ammoniac-magnésien provoquant une stase rénale favorisant le développement des bactéries *Klebsiella*, *Proteus* et *Pseudomonas* sont les principales bactéries possédant cette enzyme (EL Assimi., 2020).

- **Production de toxine**

Le péristaltisme urétéral est diminué par la production de toxines notamment l'hémolysine et l'aérobactine, qui inhibent les synapses noradrénergiques des fibres musculaires lisses, provoquant une stase urinaire (EL Assimi., 2020).

#### Exemple

- ***Escherichia coli* :**

La virulence d'*E.coli* résulte de la combinaison de plusieurs facteurs agissant à différents niveaux du processus physiopathologique. On peut classer ces facteurs en cinq catégories : les adhésines qui permettent d'adhérer aux épithéliums humains, les invasines et les toxines qui favorise le passage des barrières digestive ou urinaire vers la circulation sanguine puis du sang vers le LCR (barrière hémato- méningée), les systèmes de capture du fer et, enfin, les facteurs de protection contre le système immunitaire (complément, phagocytose) (Lhoufati., 2017).

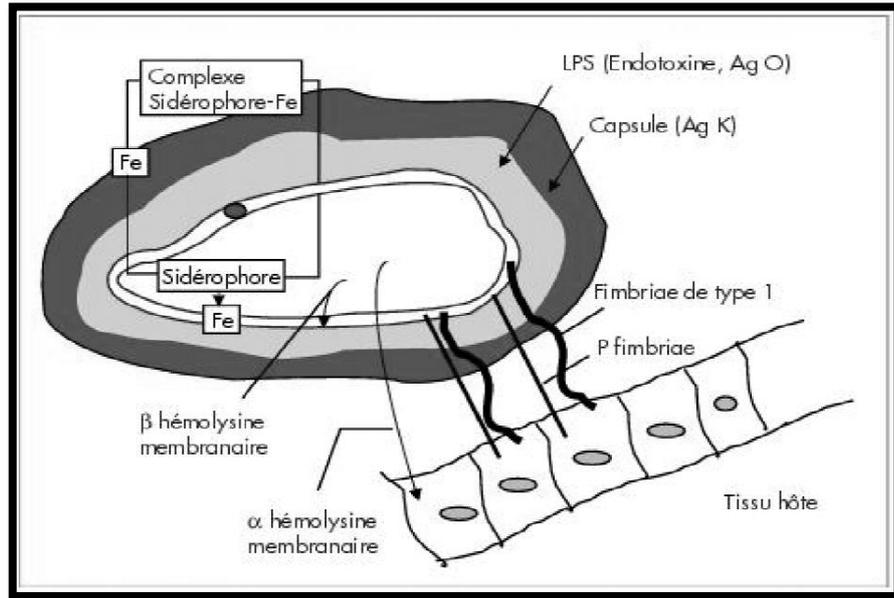


Figure 17. Facteurs d'Uropathogénicité chez Escherichia (Lhoufati., 2017).

- *Klebsiella pneumoniae*

Les facteurs de pathogénicité de *Klebsiella* comprennent des adhésines, des sidérophores, des polysaccharides capsulaires, des lipopolysaccharides de surface cellulaire (LPS) et des toxines (Lhoufati., 2017).

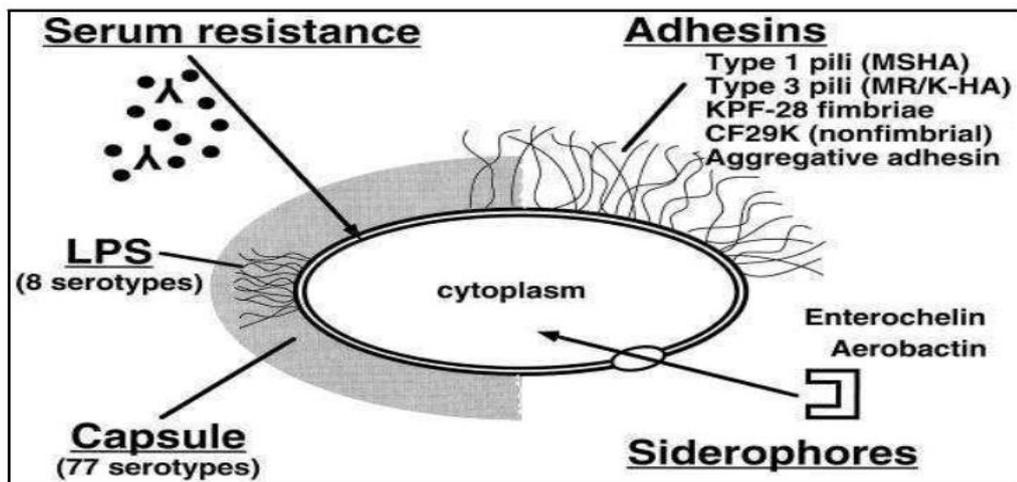


Figure 18. Représentation schématisée des facteurs de pathogénicité de *K.pneumoniae* (Lhoufati., 2017)

- *Pseudomonas aeruginosa*

*P. aeruginosa* possède de nombreux facteurs de virulence membranaires et extracellulaires. Les facteurs de virulence de surface incluent le flagelle, le pili et les LPS

(lipopolysaccharides). Les facteurs sécrétés comportent les produits extracellulaires (protéases, hémolysine, exotoxines A) (Lhoufati., 2017).

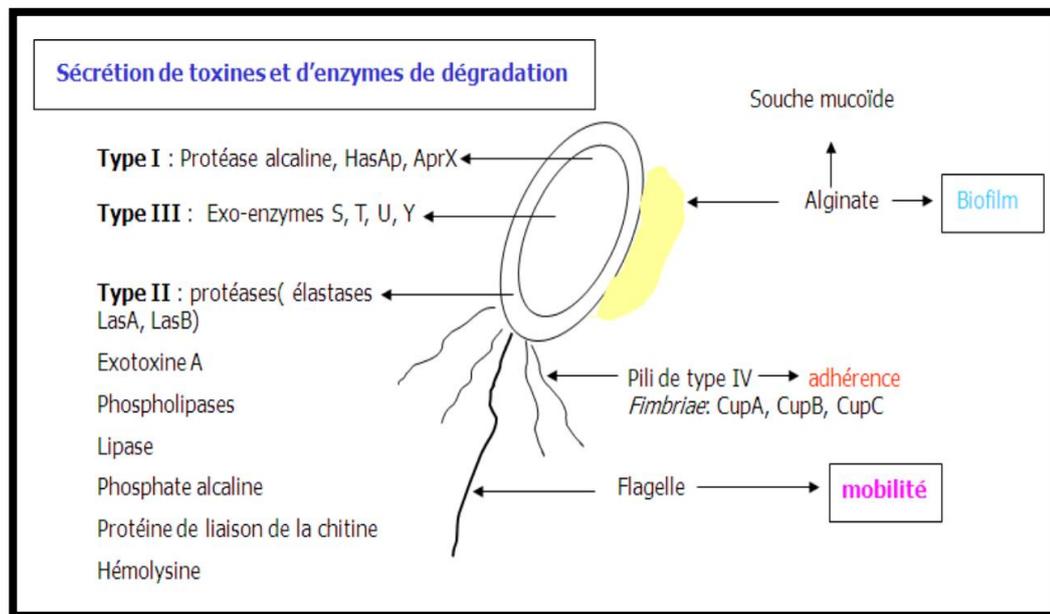


Figure 19. Facteurs de virulence de *P. aeruginosa* (Lhoufati., 2017).

## 2.7. Diagnostic des infections urinaires

### 2.7.1. Diagnostic clinique

Les signes le plus souvent rencontrés lors d'une infection urinaire aiguë sont les brûlures mictionnelles douloureuses, majoritairement en fin de miction, une pollakiurie, des impériosités et des douleurs hypogastriques. Les formes simples ne sont jamais accompagnées de fièvre ; il convient de s'assurer de l'absence de signes de gravité ou de complication qui traduiraient une évolution défavorable. Le diagnostic clinique doit être complété par un examen cyto bactériologique des urines (ECBU) (Clere., 2017).

### 2.7.2. Diagnostic biologique

En présence des signes cliniques évoquant une infection urinaire, deux examens biologiques sont pratiqués :

- Test de bandelette urinaire
- Examen cyto bactériologique des urines (ECBU)

#### 2.7.2.1. Les bandelettes urinaires

La **BU** est une méthode de diagnostic rapide permettant la recherche d'une leucocyturie (estimation de l'activité leucocyte estérase) et d'une bactériurie (estimation de l'activité nitrite réductase). La bandelette urinaire (**BU**) est largement utilisée pour le diagnostic des infections urinaires symptomatiques. Son principe est basé sur la réactivité de 2 zones, l'une diagnostiquant la présence de leucocytes, l'autre celle des nitrites transformés par les bactéries. Sa simplicité d'utilisation, la rapidité d'obtention du résultat et son faible coût en font un outil diagnostique incomparable (**Carioua et al., 2016**).



Figure 20. bandelette urinaire (photos personnelle, 2022).

### 2.7.2.2. L'examen cyto bactériologique des urines (ECBU)

L'ECBU est l'examen de référence qui permet d'affirmer la présence d'une infection urinaire et l'examen clé pour diagnostiquer l'infection urinaire, adapter la thérapeutique et suivre son efficacité. Bien que (ECBU) est l'examen le plus souvent demandé au laboratoire de bactériologie. Théoriquement simple dans sa réalisation, son interprétation est souvent difficile et repose essentiellement sur deux paramètres, la bactériurie et la leucocyturie (**Janviera et al., 2008**).

Chaque prélèvement urinaire a fait l'objet d'un examen cyto bactériologique (ECBU) comportant une uroculture (ensemencement rapide sur gélose Mueller-Hinton) avec dénombrement de germes (bactériurie) et d'un examen sur automate permettant d'évaluer la

leucocyturie et les autres éléments figurés de l'urine (hématies, cristaux. . .) (**Mabboux et Rouveix., 2019**).

### a. Prélèvement

Le prélèvement est le premier point critique susceptible d'influer sur le résultat de l'ECBU du fait de la présence d'une colonisation de l'urètre et des voies génitales externes par une flore commensale (**Janvier et al., 2008**). Le protocole de prélèvement urinaire est bien expliqué aux patientes, a respecté rigoureusement les recommandations (**Mabboux et Rouveix., 2019**).

- ✓ La méthode habituellement recommandée consiste à récupérer de manière aseptique l'urine de milieu de jet, « a la volée », après un lavage hygiénique des mains et une toilette des organes génitaux externes au savon doux puis rinçage à l'eau (**Janvier et al., 2008**).
- ✓ Donc préférable de recueillir l'urine du matin, prélèvement au moins 4 heures après la miction précédente, après lavage des mains et bonne antiseptie, élimination du 1er jet d'urine et prélèvement des 20—30 ml
- ✓ Ne pas touché les bordures de tube d'éviter la contamination de l'échantillon par la flore cutanée, digestive et/ou vaginale. Un recueil d'urine réalisé dans de mauvaises conditions d'asepsie entraîne une contamination de l'échantillon avec le risque d'une interprétation erronée.
- ✓ Conservation des échantillons moins de 2 h à température ambiante ou à une température comprise entre + 2°C et + 8°C pour une durée maximale de 12 h (**Janvier et al., 2008 ; Mabboux et Rouveix., 2019**).
- ✓ Il est important de rappeler que le prélèvement doit impérativement être réalisé avant la mise en place de tout traitement antibiotique (**Clere., 2017**).

### b. Examen macroscopique

L'examen macroscopique de l'urine homogénéisée permet d'apprécier la limpidité et de noter l'existence d'une hématurie. Son intérêt reste limité. En effet, le caractère trouble d'une urine ne signe pas systématiquement la présence d'une infection et peut simplement refléter la présence de cristaux. La coloration des urines n'est pas synonyme d'hématurie et, peut être liée à une prise médicamenteuse (**Janvier et al., 2008**).

### c. Microscopie urinaire

L'examen direct s'appuyait auparavant sur le comptage manuel des leucocytes pour mesurer la pyurie ou sur la coloration de Gram pour mesurer la bactériurie. Actuellement, les instruments automatisés effectuent maintenant la plupart des analyses microscopiques dans les laboratoires hospitaliers modernes (Allali., 2020). Cet examen associe obligatoirement deux étapes, cytologique et bactériologique, qui ont pour but d'apprécier de façon quantitative et qualitative la présence d'éléments figurés (leucocytes, hématies, cellules épithéliales cristaux, cylindres) et de bactéries dans les urines (Dembele., 2020).

### d. Culture urinaire

Depuis Kass, l'uroculture permet de détecter une infection urinaire en dénombrant les unités formant colonies (UFC) par ml d'urine. La culture est toujours nécessaire pour préciser l'espèce bactérienne, quantifier la bactériurie et effectuer un antibiogramme. Il est classique de considérer qu'une culture donnant un résultat  $\geq 10^5$  ufc/ml est significative d'infection urinaire (Dembele., 2020).

### e. Interprétation des résultats

On distingue :

- Bactériurie  $\geq 10^5$ /ml et leucocyturie  $< 10^4$ /ml IU récente.
- Bactériurie  $\leq 10^3$ /ml :
- Leucocyturie  $> 10^4$ /ml :
- IU au début d'une antibiothérapie.
- Réaction inflammatoire non infectieuse.
- Possible IU tuberculeuse.
- Leucocyturie  $< 10^4$ /ml : Absence d'IU.
- $10^3$ /ml  $<$  Bactériurie  $< 10^5$ /ml :
- Urines n'ayant pas séjourné assez longtemps dans la vessie.
- Malade sondé ou incontinent.
- Auto-agglutinassions bactérienne (*Pseudomonas*, *Staphylocoque*).

## Chapitre 2 : Les infections urinaires

**Tableau 04** : interprétation des principales situations des infections urinaires basées sur le contexte épidémiologique, la présence de signes cliniques, d'une leucocyturie et d'une bactériurie (Janvier *et al.*, 2008).

Contexte	Signes cliniques	leucocyturie	Bactériurie avec des uropathogènes reconnus (au plus 2 micro-organismes différents)	Commentaire
<b>Communautaire Non sondé</b>	+	+	$\geq 10^3$ UFC/ml coliformes et <i>S. saprophyticus</i> $\geq 10^5$ UFC/ml pour les autres espèces, notamment entérocoque	Infection urinaire (cystite aigue) Dans le cas de suspicion de pyélonéphrite aigue, le seuil de bactériurie $\geq 10^4$ UFC/ml est considéré comme significatif
	-	+ ou -	$\geq 10^3$ UFC/ml $\geq 10^5$ UFC/ml pour la femme enceinte	Colonisation.
<b>Nosocomial ou associé aux soins Non sondé</b>	+	+	$\geq 10^3$ UFC/ml	Infection urinaire
	-	+ ou -	$\geq 10^5$ UFC/ml	Colonisation.
<b>Nosocomial ou associe au soin Sondage urinaire</b>	+	Non contributif	$\geq 10^5$ UFC/ml	Infection urinaire
	-		$\geq 10^5$ UFC/ml	Colonisation.

## **Chapitre 2 : Les infections urinaires**

<b>Communautaire ou nosocomial</b>	+ ou -	+*	< 10 <sup>3</sup> UFC/ml	Inflammation sans bactériurie Traitement antibiotique en cours Recherche micro- organismes à culture lente ou difficile ou étiologie non infectieuse
		-*	< 10 <sup>3</sup> UFC/ml	Absence d'infection urinaire ou de bactériurie asymptomatique

### **f. Identification**

Pour l'identification de l'agent pathogène, la technique à utiliser découle de la morphologie des colonies, complétée si besoin d'une coloration de Gram et de la recherche de l'oxydase et de la catalase. Le nombre limité d'espèce microbienne simplifie le choix de la galerie à Utiliser. Cette dernière permet la recherche de plusieurs caractères biochimiques par des Réactions enzymatiques, qui se traduisent par des virages colorés spontanés ou révélés par Addition de réactifs. L'utilisation du catalogue d'identification permet de reconnaître l'espèce (Dembele., 2020).

### **g. Antibiogramme**

L'étude de la sensibilité aux antibiotiques fut réalisée selon la technique de diffusion en disque sur gélose Mueller-Hinton avec un inoculum standard de 0,5 McFar-land, une incubation en atmosphère normale, à 35 ± 2°C, pendant 20 ± 4 heures. La charge du disque est de 5 get l'interprétation a été faite selon les recommandations du comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie de 2017 (CA-SFM).Un diamètre ≥ à 18 mm est un résultat sensible ; un diamètre < à 15 mm est résistant (Mabboux et Rouveix., 2019).

## ***Chapitre 2 : Les infections urinaires***

---

Les souches productrices de beta lactamases à spectre étendu (**BLSE**) ont été détectées par le test de synergie entre un disque central d'amoxicilline +acide clavulanique distant de 30mm des disques de ceéfotaxime, ceftazidime et aztreéonam. La présence de BLSE a été notée devant un aspect en bouchon de champagne ou l'apparition d'une image de synergie entre les disques testées (**Maoulaininea et al., 2014**).

Parmi les antibiotiques présents dans les galeries d'antibiogramme, seuls ceux qui sont actuellement recommandés dans la cystite aiguë simple ont été analysés : Ciprofloxacine, pivmécillinam, Fosfomycine, nitrofurantoïne, cotrimoxazole et triméthoprim (**Mabboux et Rouveix., 2019**).

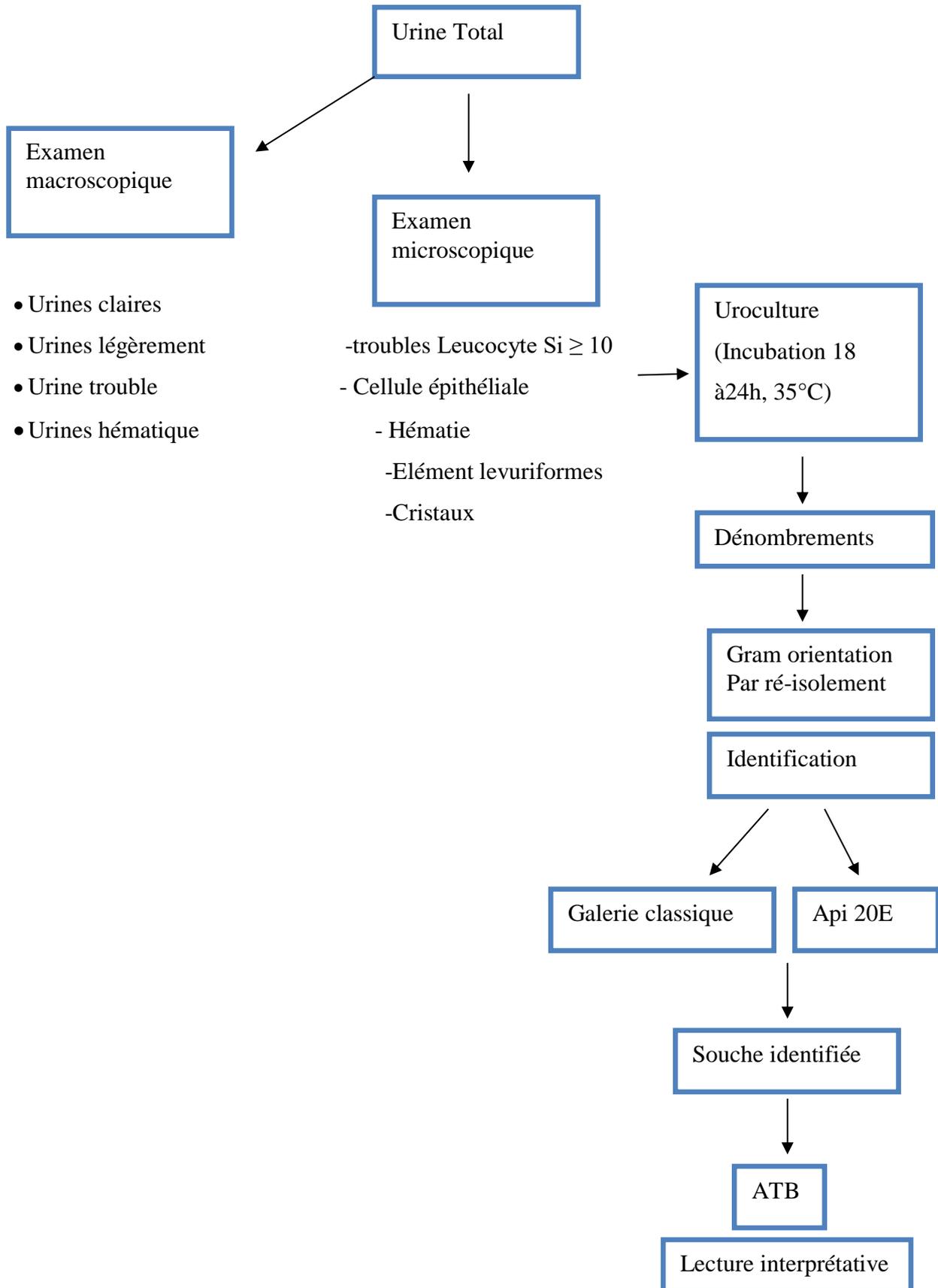


Figure21 : Technique de traitement des urines.

### 2.8. Traitement des infections urinaires

Le principal traitement des infections urinaires repose sur l'antibiothérapie à laquelle pourront être associés des antalgiques (para cétamol) et/ou des antispasmodiques (phloroglucinol) selon les cas (**Clere., 2017**).

Pour les entérobactéries, l'antibiogramme minimal adapté à un ECBU doit comporter une aminopénicilline, l'amoxicilline-acide clavulanique, une céphalosporine de 1<sup>re</sup>, 2<sup>e</sup> et de 3<sup>e</sup> génération (C3G), le pivmécillinam, le sulfaméthoxazole- triméthoprime, une quinolone de 1<sup>re</sup> génération, une fluoroquinolone, un aminoside, la Fosfomycine, la nitrofurantoïne, et un carbapénème en 2<sup>e</sup> intention (**Janvier et al., 2008**).

### 2.9. Prévention et recommandations

Bien que les antibiotiques soient efficaces, leur consommation reste trop importante, ce qui favorise le développement de résistances bactériennes potentialisant le risque d'échec thérapeutique. C'est pourquoi, des règles d'hygiène associées à des moyens thérapeutiques alternatifs peuvent être conseillées en traitement préventif (**Clere., 2017**).

• Le principe général de la prévention des IUN repose sur :

- Une bonne hygiène sanitaire.
- Personnel qualifié en assurant une formation continue à l'ensemble du personnel pour transmettre et faire adopter ces recommandations Prédisposition des équipements nécessaires.
- Détection des patients infectés et leur La signalisation surtout les patients porteurs de **BMR**.
- L'isolement géographique des patients et l'isolement technique pour interrompre la transmission croisée entre les patients. Tout malade hospitalisé doit bénéficier d'un « isolement technique standard » qui repose sur l'hygiène des mains pour réduire la transmission manuportée (**EL Assimi., 2020**).
- Certaines règles hygiéno-diététiques doivent être rappelées aux patientes.
- Il est conseillé de boire au minimum 1,5 litre au cours de la journée sous forme d'eau ou d'infusions.
- Une consommation répétée de petites quantités d'eau favorise les vidanges de la vessie.
- Les mictions doivent être régulières, complètes et pas trop espacées ; il convient également d'éviter de se retenir.

## *Chapitre 2 : Les infections urinaires*

---

- Par ailleurs, l'hygiène périnéale doit être correcte, sans être excessive : une toilette par jour à l'aide d'un savon doux, à pH neutre, dépourvu d'antiseptiques ou de parfums. En revanche,
- Il faut s'essuyer d'avant en arrière (et non l'inverse) après être allé aux toilettes afin d'éviter de ramener les bactéries présentes au niveau de l'anus vers le méat urinaire.
- Enfin, il convient de régulariser le transit intestinal et d'éviter les espaces collectifs qui favorisent la prolifération bactérienne (piscine, sauna, jacuzzi...) (**Clere., 2017**).

# **Chapitre : 3**

## **Les substances Bioactives**



### **3. Les substances bioactives**

#### **3.1. Définition des substances bioactifs**

Les composés bioactifs sont des métabolites tirée ou extraite d'une source naturelle biologique (animale ou végétale) et qui est biologiquement active ou ayant une activité pharmacologiques ou toxicologiques à des effets sur l'homme et l'animale (**Bernhoft ., 2010**)

#### **3.2. Sources des substances bioactives**

Les substances bioactives sont de source naturelle biologique végétale (végétaux terrestres et marins) ou animale (animaux et microorganismes terrestres, animaux et microorganismes marins).

##### **3.2.1. Source animale de substances bioactives**

Les animaux sont de riche source de composés bioactifs qui présentent une variété de fonctions biologiques sur la santé humaine .ces molécules bioactifs peuvent être soit essentielles à la vie des animaux, soit uniquement produites intégralement et plus important pour d'autre organismes (**Zhang W X A et al., 2015**).

Aussi des composé biologiquement actifs avec différents modes d'action, tels que antiprolifératif, antioxydant, antimicrotubule, ont été isolés à partir de sources marines, en particulier les algues et les cyanobactéries. Récemment, la recherche s'est concentrée sur les peptides provenant de sources animales marines, car ils ont été trouvés en tant que métabolites secondaires d'éponges d'ascidies, de tuniciers et de mollusques. Les caractéristiques structurelles de ces peptides comprennent divers résidus d'acides aminés qui peuvent être responsable de leur bioactivité (**Suarez-jimenez et al ., 2012**).

Les sous -produits naturels, notamment les composés phénoliques, sont très demandés par les industries nutra-pharmaceutiques et biomédicales .une étude analytique a été réaliser sur l'extrait de cladodes de ficodindia di sancono (opuntia fiscus-indica), par des méthodes clairement appliquée l'analyse démontré la présence de polyphénols (2g/kg) et ces composés étaient principalement responsable des propriétés antioxydants (**Rocchetti et al ., 2018**)

##### **3.2.2.Source végétales de substances bioactives**

Les plantes sont capables de produire un grand nombre de substances bioactives diverses Parmi les plantes intéressants on a les plantes herbacées qui peut être considérée comme la

base de l'utilisation de molécules naturellement bioactives dépendant de la médecine traditionnelle comme soins de santé primaires, principalement grâce à l'utilisation de plantes lui-même et de leurs composés bioactifs (**Fernandes et al .,2019**).

Aussi les graines des légumineuses contiennent un grand nombre de composé qui sont qualifiés de composés bioactives avec des avantages potentiels importants pour la santé humaine. .ces composés varient considérablement dans leur biochimie et peuvent être des protéines, des glycosides, des tanins, des saponines, des alcaloïdes...etc (**Muzquiz et al., 2012**).

**Les extraits des algues** :suscitent un intérêt croissant en raison de leurs compositions unique tels que des glucides ,des protéines ,des minéraux ,de l'huile ,des graisses ,les acides gras polyinsaturés ainsi que les composés bioactifs tels que les antioxydants (polyphénols, tocophéroles, vitamine C, acides aminés)et les pigments qui possèdent des propriétés antibactérienne ,antivirales, antifongique, anti-inflammatoire et antimorales (**Michalak et Chojonaka ., 2015**).

**Les endophytes** : sont des groupes endo-symbiotique de micro-organismes qui colonisent les plantes et les microbes qui peuvent être facilement isolés de tout milieu de croissance microbien ou végétal. Ils agissent comme réservoirs de nouveaux métabolites secondaires bioactifs qui servent de candidats potentiels pour les propriétés antimicrobiennes, anti-insectes, anticancéreuses et bien d'autres (**Gouda et al., 2016**).

**Les plantes aromatiques**, également connues sous le nom d'herbes et d'épices, sont utilisées depuis l'antiquité comme médecine populaire et comme conservateurs dans les aliments. Ils contiennent de nombreux composés biologiquement actifs, principalement des polyphénols, parmi cette plantes on a l'origan, le romarin, la sauge etc., sont originaires du bassin méditerranéen (**Christaki et al., 2012**)

La biodiversité des mers n'est pas partiellement explorée, bien que les organismes marins soient d'excellentes sources pour de nombreux produits tels que les bactéries, les champignons, les micro et macroalgues, les cyanobactéries et les invertébrés marins des océans et des mers du monde entier (**kiuru et al., 2014**).

Les macroalgues peuvent être utilisés comme sources de protéines et de composés bioactifs dans les aliments formulés, sont un groupes divers de multicellulaires, de type plante

protistes qui peuvent être classés en brun (pheophyta), vert (chlorophytes) et les algues rouges (Rhodophyta).

Parmi les végétaux on a la plante indigène du Moyen-Orient *Salvia officinalis* (sauge) comprend un large éventail de métabolites secondaires végétaux. Les extraits alcooliques et aqueux contiennent des concentrations élevées de flavonoïdes et d'acides phénoliques. Les extraits de *S. officinalis* démontrent des activités bactéricides et bactériostatiques contre les espèces Gram-positives et Gram-négatives. Des activités antifongiques et antivirales ont également été rapporté (Othman et al., 2019).

### 3.2.2.1. Les plantes médicinales

Les plantes médicinales restent et resteront encore longtemps une source fiable de principes actifs connus pour leurs propriétés thérapeutiques parce qu'elle contiennent principes métabolites actifs on retrouve les composés phénoliques, les coumarines, les alcaloïdes, les saponosides, les mucilages, les composés volatils, les stérols et les terpènes (Yaya Alain et al., 2018).

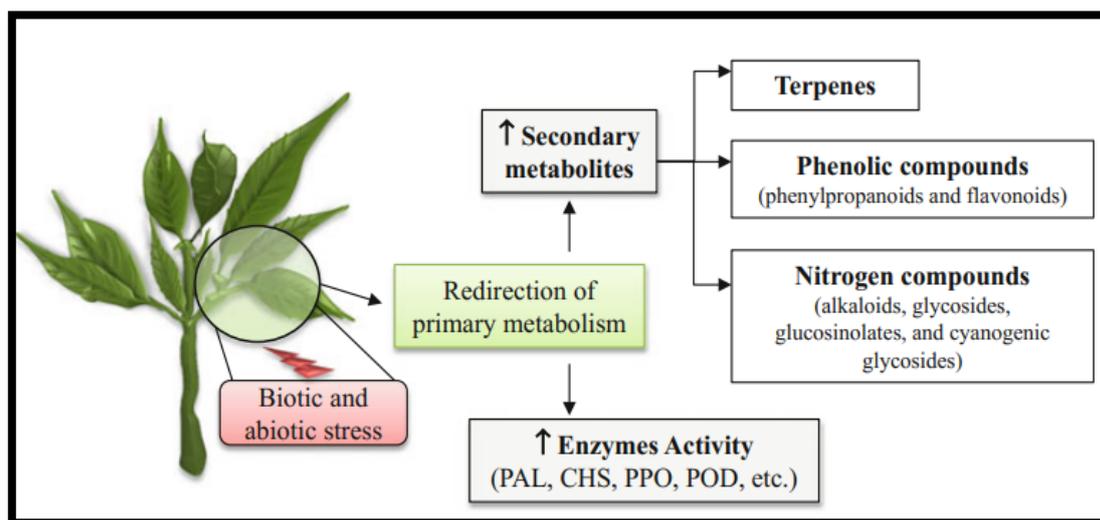


Figure 22. les composants des plantes médicinales (Borges et al., 2017).

#### a. Composition chimique des substances bioactives

- Les métabolites secondaires

Les métabolites secondaires sont des molécules organiques, non participant à la croissance et au développement normaux de un organisme dont les fonctions sont en grande partie

inconnues, bien qu'ils semblent impliqués dans la défense de l'organisme ( **Lelario et al.,2018**).

### a.1.Les composés bioactifs

Les composés bioactifs sont des substances qui sont présentes dans les aliments en petites quantités et qui ont la capacité d'avoir des effets bénéfiques sur la santé. Les composés bioactifs comprennent, mais sans s'y limiter, les acides gras polyinsaturés à longue chaîne, les vitamines, les caroténoïdes, les peptides et les polyphénols (**Georganas et al., 2020**).

#### a.1.1.Les composés phénoliques

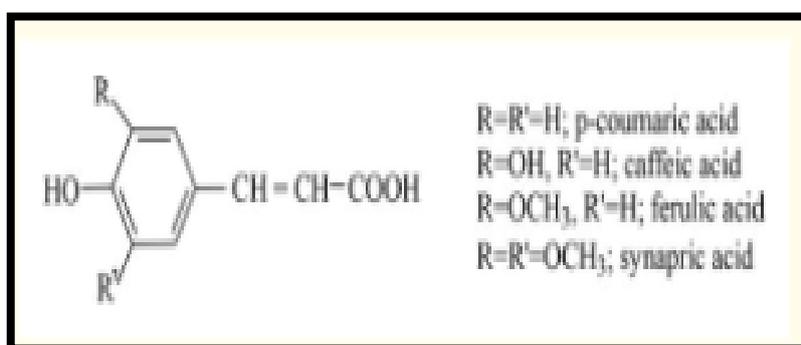
Les composés phénoliques végétaux sont similaires à bien des égards aux alcools à structure aliphatique, mais la présence d'un cycle aromatique, d'un atome d'hydrogène du groupe hydroxyle phénolique en fait des acides faibles (**Kumara et Goelb .,2019**) Ils assurent de nombreuses fonctions physiologiques aux plantes survie et ont une importance fondamentale dans l'adaptation des plantes aux altérations environnementales imposées **Borge et al., 2017**),

##### a.1.1.1. Classification des composés phénoliques

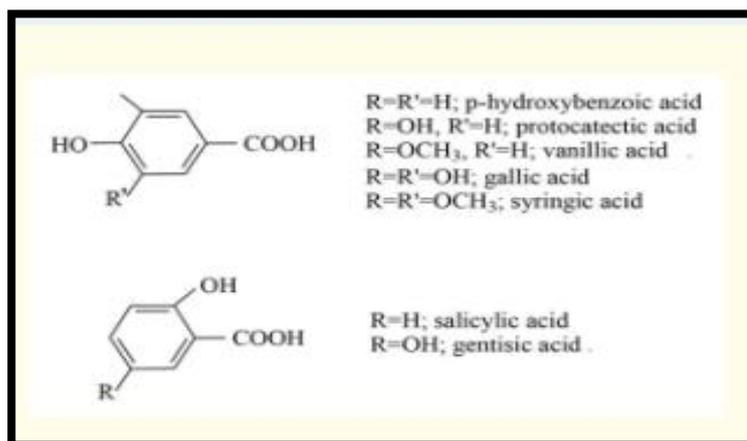
###### a.1.1.1.1. Les non flavonoïdes

###### a) Les acides phénoliques

Le terme <<acide phénolique>>comprend les dérivés hydroxy et autres fonctionnels de l'acide benzoïque (C6-c1) et de l'acide cinnamique (c6-c3) (**kaurinovic et vastag ., 2019**).



**Figure23.** composé chimique des dérivés basiques de l'acide benzoïque (**kaurinovic et vastag ., 2019**).



**Figure 24.** Formules chimiques des dérivés basique de l'acide cinnamique (**kaurinovic et vastag ., 2019**)

### b) Les coumarines

Les coumarines sont des métabolites secondaires aromatiques, à noyau benzo- $\alpha$ -pyrone, appartenant à la famille des composés phénoliques. Plus de 1300 coumarines ont été identifiées dans les plantes, les bactéries et les champignons. Les coumarines sont connues pour leurs nombreuses utilisations en industries cosmétique, pharmaceutique et agrochimique. Elles possèdent diverses propriétés biologiques notamment antimicrobienne, antivirale, anti-inflammatoire, antidiabétique et antioxydant (**Adou et al ., 2019**).

### c) Les lignines :

La lignine est l'un des métabolites secondaires les plus importants produits par la voie phénylalanine/tyrosine dans les cellules végétales. C'est le deuxième biopolymère le plus abondant qui représente 30% de la teneur en carbone organique de la biosphère, il joue un rôle important dans la croissance et le développement des plantes (**Liu et al., 2018**)

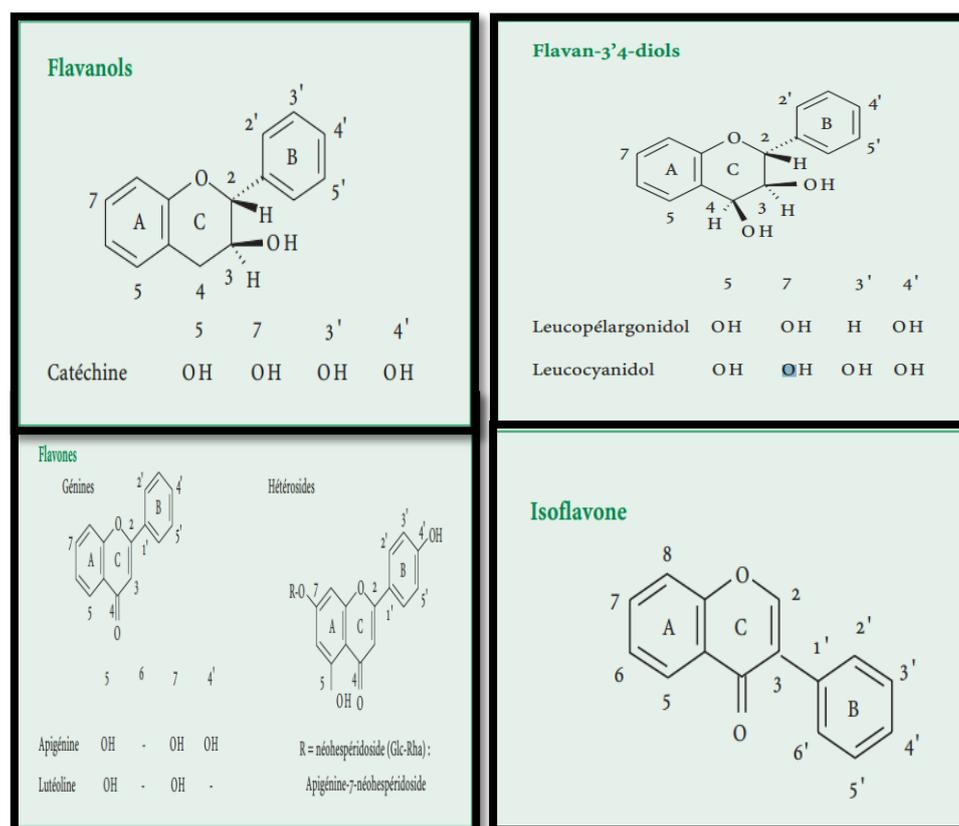
### d) Les stilbéne :

Issus des voies de biosynthèse de l'acétate et des phénylpropanes. Les stilbénes possèdent un squelette à deux noyaux aromatiques en C<sub>6</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>. Cette famille de polyphénols se compose de dérivés hydroxylés et méthoxylés du stilbéne simple. ainsi que leurs dérivés glycosylés et oligomères (**Francezon ., 2018**).

### a.1.1.2. Les flavonoïdes

Les groupes des Flavonoïdes ont une origine biosynthétique commune, possèdent un élément structural de base en C15 (C6-C3-C6) (**Michel et al ., 2011**)

D'un point de vue chimique, les flavonoïdes sont des molécules phénoliques hydroxylées synthétisées par la voie des phénylpropanoïdes et se distinguent par leur classe structurale, leur degré d'hydroxylation et leur polymérisation. Les groupes fonctionnels hydroxyle des flavonoïdes sont responsables de leur activité antioxydant et sont formés par deux cycles benzéniques (cycles A et B), reliés par un cycle pyrène hétérocyclique (**Russo et al.,2020**)



**Figure25.** Les classes des flavonoïdes (**Ghedira ., 2005**).

### a.1.1.3. Les alcaloïdes

Les alcaloïdes sont un groupe de substances naturelles composants chimiques. Ils sont largement distribués et environ 5500 alcaloïdes sont connus, comprenant la plus grande classe d'usines secondaires métabolites. Ils sont connus pour avoir des effets pharmacologiques et sont utilisés dans les médicaments, comme drogues récréatives et dans les rituels enthéogènes (**Jain et al ., 2019**).

### a.1.1.4.Les huiles essentielles

L'huile essentielle (**HE**), appelée aussi essence, est un produit aromatique obtenu à partir d'une plante, fraîche le plus souvent, qui répond à la norme **ISO9235**. Toutes les parties de la plante sont concernées et différentes techniques sont utilisées. La plus courante est la distillation à la vapeur, hydrodistillation ou entraînement à la vapeur. La distillation sèche est aussi utilisée pour les pétales et les écorces. L'extraction mécanique du péricarpe permet de récolter les essences d'agrumes (**Audran., 2019**).

Les principaux constituants des huiles essentielles sont les terpénoïdes, cependant, on peut aussi trouver phénylpropanoïdes. La synthèse des terpénoïdes se produit à partir de cinq unités carbonées de pyrophosphate d'isopentényle (IPP) et son isomère, le pyrophosphate de diméthylallyle (DMAPP). La prényl pyrophosphate synthase lie les unités IPP avec le DMAPP, formant monoterpénoïdes (C10) et sesquiterpénoïdes (C15) des prényl pyrophosphates (**Borges et al., 2017**).

### b. Activité biologiques des substances bioactives

#### b.1-Activité antibactérienne

L'effet antimicrobien des HE est connu et utilisé depuis longtemps. Elles sont efficaces sur les germes résistants aux antibiotiques et qu'elles ont un spectre d'action très large puisqu'elles inhibent aussi bien la croissance des bactéries que celles des levures et moisissures, son activités est due principalement à leur composition chimique et en particulier à la nature de leurs composés majoritaires (**Sari., 2011**), parmi les HEs ont a l'huile de romarin qui est montré une activité importante sur les bactéries à Gram positif que les bactéries à Gram négatif, ceci est dû aux différences structurales de leurs membranes externes. La grande résistance des bactéries Gram – à l'huile essentielle est liée à la complexité de l'enveloppe cellulaire de ces microorganismes qui contiennent une double membrane, simple des bactéries Gram + (**Mouas et al., 2017**).

#### b.2. Activité anticancéreuse

Les HEs parmi les substances bioactives cette activité a été établie sur différentes cellules tumorales, ainsi il été démontré que l'huile essentiel de Myria gale exerce un effet inhibiteur sur la croissance des cellules cancéreuses des poumons et du colon, ainsi l'huile

essentielle de cymbopogonflexuosus provoque l'apoptose des cellules cancéreuses de sang (Chenikhar., 2019).

Les flavonoïdes sont capables d'inhiber la carcinogénèse. Ils inhibent en plus l'angiogénèse, la prolifération cellulaire et affectent le potentiel invasif et métastatique des cellules tumorales (Ghedira., 2005).

### b.3. Activités antifongiques

L'activité antifongique est estimée à la grande complexité de la composition des HEs, les phénols sont plus antifongiques que les aldéhydes et elle décroît selon le type de la fonction chimique (Harrache et Bouras ., 2021) entraînant à la structure membranaire simple des bactéries Gram + (Mouas et al ., 2017).

### b.4. Activité anti-inflammatoire

Les flavonoïdes montrent une activité anti-inflammatoire qui dépend de leur structure, cette activité a été confirmée par des tests *in vitro* de la capacité à inhiber la lipoxigénase et la cyclooxygénase (Kaurinovic et Vastag., 2019).

### b.5. Activité antioxydants :

Les flavonoïdes inactivent et stabilisent les radicaux libres grâce à leur groupement hydroxyle (C3-OH) fortement réactif. Ils sont également capables de chélater les ions métalliques (largués à partir de leurs protéines de fixation ou de transport) qui peuvent renforcer ces effets délétères par la production des radicaux hydroxyles (OH•) (Ghedira., 2005)

## c-Différents familles sources des substances bioactives

### ❖ Astéracées

La famille des Astéracées est l'une des plus grandes familles de plantes à fleurs, avec plus de 1600 genres et 2500 espèces dans le monde (Rolink et Olas ., 2021), elle est connue sous le nom de famille des marguerites, familles des tournesols ou famille des chardons, et est distribuée dans le monde, mais est plus abondante dans les régions tempérées et tempérées chaudes. Elles sont caractérisées par des capitules composés de fleurons (petites fleurs), et entourés de bractées, la plupart des espèces sont des herbes et des arbustes sont utilisées dans le traitement de diverses maladies depuis l'antiquité (Ghosh et al ., 2021). La famille est plante à fleurs et affiche une incroyable diversité de formes (Mandel et al ., 2019).

### ❖ Amaryllidacées

La famille des plantes Amaryllidacées comprend environ 75 genres, dont les 1600 espèces sont naturellement largement répartis dans les régions tropicales et subtropicales du monde (**Christenhusz et Byng 2016**). Amaryllidacées les plantes ont été utilisées comme médecine traditionnelle pour des milliers d'années et font partie du top 20 des plus familles de plantes médicinales largement considérées à ce jour (**Desgagne'-Penix., 2021**).

### ❖ Cucurbitacées

La famille des Cucurbitacées, également appelées cucurbitacées, est un groupe de plantes fruitières productrices intéressantes en raison de la vaste gamme de propriétés médicinales qu'elle présente (**Mallek-Ayadi et al., 2017**).

### ❖ La famille des Lamiacées

Il s'agit de l'une des principales familles de plantes dicotylédones, qui comprend environ 258 genres et 6900 espèces plus ou moins cosmopolites, mais particulièrement répandues depuis le Bassin méditerranéen jusqu'en Asie centrale. Les Lamiacées sont le plus souvent des plantes herbacées, annuelles ou vivaces aromatiques, des sous-arbrisseaux et rarement des arbres ou des lianes (**Abedini ., 2013**).

### ❖ Famille des lauracées

Cette famille comprend plus de 2500 espèce ,présentes dans les région subtropicales et tropicales de l'Asie de l'Est et de l'Amérique du Sud et du nord ,la plupart des espèces possèdent des racines ,des tiges et des fruits aromatique, l'une des plantes les plus connus et les plus utilisées de cette famille est *Laurus noble L*, également appelé baie de Laurier *L. nobilis* (**kaurinovic et vastag .,2019**).



**Figure 26.** *Laurus nobilis* (kaurinovic et vastag., 2019)

### **d-Techniques d'extraction des substances bioactives**

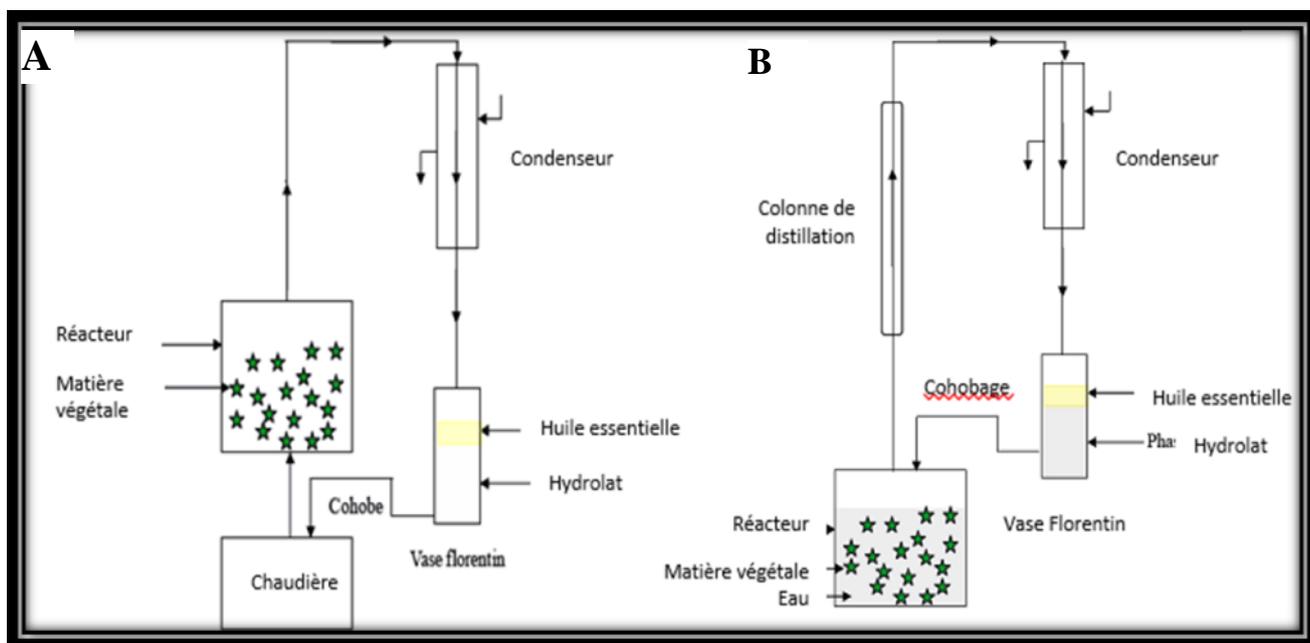
L'extraction, au sens pharmaceutique du terme, implique la séparation des parties médicinales actives des tissus végétaux ou animaux des composants inactifs ou inertes en utilisant des solvants sélectifs dans la norme procédures d'extraction. Les produits ainsi obtenus à partir de plantes sont relativement liquides, semi-solides ou poudres impurs destinés uniquement à un usage oral ou externe (Handa et al ., 2008).

#### **d-1-L'hydrodistillation :**

Est la méthode standard pour l'extraction d'huile essentielle à partir du matériel végétale. Dans cette technique le matériel végétale est complètement immergé dans de l'eau qui est ensuite à portée à ébullition (Triaux ., 2019),. La température d'ébullition d'un mélange est atteinte lorsque la somme des tensions de vapeurs de chacun des constituants est égale à la pression d'évaporation. Elle est donc inférieure à chacun des points d'ébullition des substances pures (Hernandes Ochoa ., 2005) L'eau environnante agit comme barrière contre la surchauffe de l'échantillon permettant ainsi une certaine protection de l'huile essentielle extraite. de même que précédemment, les composé volatiles sont ensuite entraîné par la vapeur d'eau ,puis le mélange est condensé et , deux couches (aqueuse et riche en huile) sont obtenues et l'huile peut être encore séparée via des entonnoirs de séparation. D'un point de vue économique, cette technique ne nécessite pas l'utilisation de solvants organiques, ce qui en fait une option souhaitable lorsque le coût d'extraction est important. L'hydrodistillation implique trois processus physicochimiques principaux : l'hydrodiffusion, l'hydrolyse et la décomposition thermique (Fagbemi et al ., 2021).

### d.2. Extraction par entraînement à la vapeur d'eau

C'est l'une des méthodes officielles pour l'obtention des HE. Dans ce système d'extraction, le matériel végétal est soumis à l'action d'un courant de vapeur sans macération préalable. Les vapeurs saturées en composés volatils sont condensées puis décantées dans l'essencier, avant d'être séparées en une phase aqueuse (HA) et une phase organique (HE). L'absence de contact direct entre l'eau et la matière végétale, puis entre l'eau et les molécules aromatiques, évite certains phénomènes d'hydrolyse ou de dégradation pouvant nuire à la qualité de l'huile (**Boukhatem et al., 2019**). L'huile essentielle non miscible à l'eau doit ensuite être extraite de la solution aqueuse par simple décantation ou par une extraction liquide-liquide avec un solvant hydrophobe. Tout au long de la distillation, le ballon contenant la matière végétale est –lui même chauffé pour que la vapeur d'eau ne se liquéfie pas (**Triaux ., 2019**).



**Figure 27.** A. Principe schématisé de l'extraction par entraînement à la vapeur d'eau  
B. principe schématisé de l'hydrodistillation (**Boukhatem et al., 2019**).

### d.3. Extraction Soxhlet

L'extraction Soxhlet est l'une des techniques traditionnelles qui ont été largement utilisées pour l'extraction de composés bioactifs à partir de nombreuses sources naturelles. Depuis plusieurs décennies, cette technique a toujours été fonctionnelle dans divers processus analytiques liés à l'extraction de composés bioactifs. L'extraction Soxhlet est uniquement

requis où le composé recherché a une solubilité limitée dans un solvant, et l'impureté est insoluble dans ce solvant. Si le composé désiré a une solubilité élevée dans un solvant puis une filtration simple peut être utilisée pour séparer le composé de la substance insoluble. L'avantage de ce système est qu'au lieu de plusieurs portions de solvant chaud passant à travers l'échantillon, un seul lot de solvant est recyclé. Cette méthode ne peut pas être utilisée pour les composés thermolabiles car un chauffage prolongé peut conduire à la dégradation des composés (Pandey *et al.*, 2014).

### e. Technique d'évaluation de l'activité antibactérienne

#### e.1. Méthode de micro-dilution successive en milieu liquide

Ont évalué l'activité antibactérienne des extraits de la plante par la méthode de micro-dilution successive en milieu liquide. Cette technique permet de déterminer deux paramètres fondamentaux : la concentration minimale inhibitrice (CMI) et la concentration bactéricide minimale (CMB) (Toty *et al.*, 2013)

##### a-Détermination de la concentration minimale inhibitrice :

Elle correspond à la plus faible concentration en huile essentielle capable d'inhiber la croissance de 90% de la population microbienne (Chebaibi *et al.*, 2015).

Les extraits de plantes stériles ont été dissous dans du DMSO à 1%, puis utilisés pour réaliser une gamme de concentration. Une série de dilution a été préparée en utilisant la méthode de dilution par progression géométrique de raison un-demi avec des concentrations allant de 3,125 mg/mL à 100 mg/mL dans les tubes à essai (Diarrassouba *et al.*, 2020).

Dans cette étude, la méthode de micro-dilution a été utilisée. Une plaque de 96 puits peut servir à la détermination de la CMI de huit antibiotiques au maximum vis-à-vis de la même souche. Chaque ligne correspond à un antibiotique ou bien l'extrait et contient 12 puits. Les deux derniers puits servent de contrôles positifs et négatifs de la croissance des bactéries. Dans le premier puits, est déposée une solution mère d'antibiotique ou extrait à une concentration donnée. Cette solution mère est diluée de deux en deux jusqu'au 10<sup>ème</sup> puits.

Après incubation, on observe un dépôt dans le fond de certains puits correspondant à la croissance bactérienne. La CMI correspond à la concentration en antibiotique du premier puits ne présentant pas de croissance bactérienne (Massol, 2018).

### b- Détermination de la concentration minimale bactéricide (CMB)

La concentration minimale bactéricide (CMB) est la plus faible concentration de substance qui laisse au plus 0,01% de germes survivants (Toty et al., 2013)

Cinq microlitres de la suspension bactérienne sont repiqués à partir des puits montrant une absence complète de la croissance bactérienne puis déposés « en strie » sur gélose approprié pour chaque germe (Mueller Hinton pour les bactéries). Les boîtesensemencées sont incubées pendant 18 heures pour les bactéries et 48 h pour les levures à 37°C. La CMB (% , v/v) de l'huile essentielle est déduite à partir de la première boîte dépourvue de bactéries (Chebaibi et al., 2015).

### e.2. Méthode de diffusion en puits

La méthode de diffusion en puits, assure une diffusion radiale de l'huile à partir d'un puits en donnant une zone d'inhibition claire facilement mesurable. Elle consiste à découper un trou circulaire dans la gélose et y verser une solution de l'huile de cade (10 µl). L'huile essentielle diffuse radialement en donnant une zone d'inhibition circulaire à la surface de la gélose préalablementensemencée avec la suspension bactérienne (Hadji et Messaitfa., 2019).

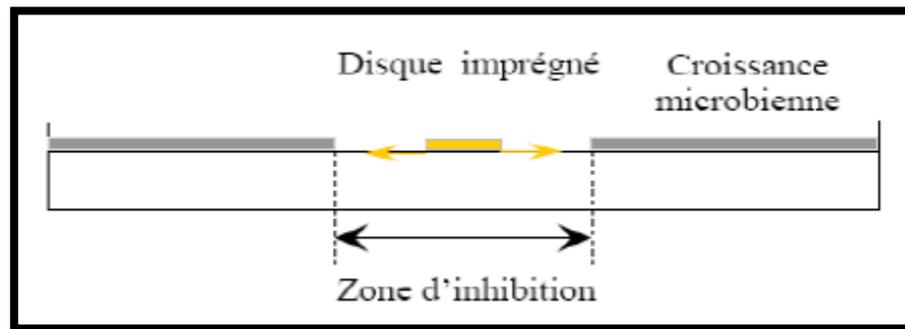
### e. 3. Méthode de micro-atmosphère

La méthode de micro-atmosphère consiste à cultiver les microorganismes à tester dans les boîtes de Pétri sur milieu de culture approprié (Hadji et Messaitfa., 2019). Le principe de cette méthode est que un disque stérile de papier filtre (FIORONI S.A. Italie) ( $\varnothing = 6$  mm) a été placé au centre du couvercle de chaque boîte de Pétri puis à l'aide d'une micropipette, 5 µl de chaque HE ont été déposés sur le papier filtre. Les boîtes ont été scellées à l'aide d'un parafilm (dépôt en position inversée, sur le couvercle de la boîte). Ces boîtes Celle-ci n'est donc pas en contact avec le milieu gélosé. L'huile en s'évaporant dans l'atmosphère de la boîte, exerce son effet inhibiteur sur les microorganismes testés (Bouzi et al., 2019).

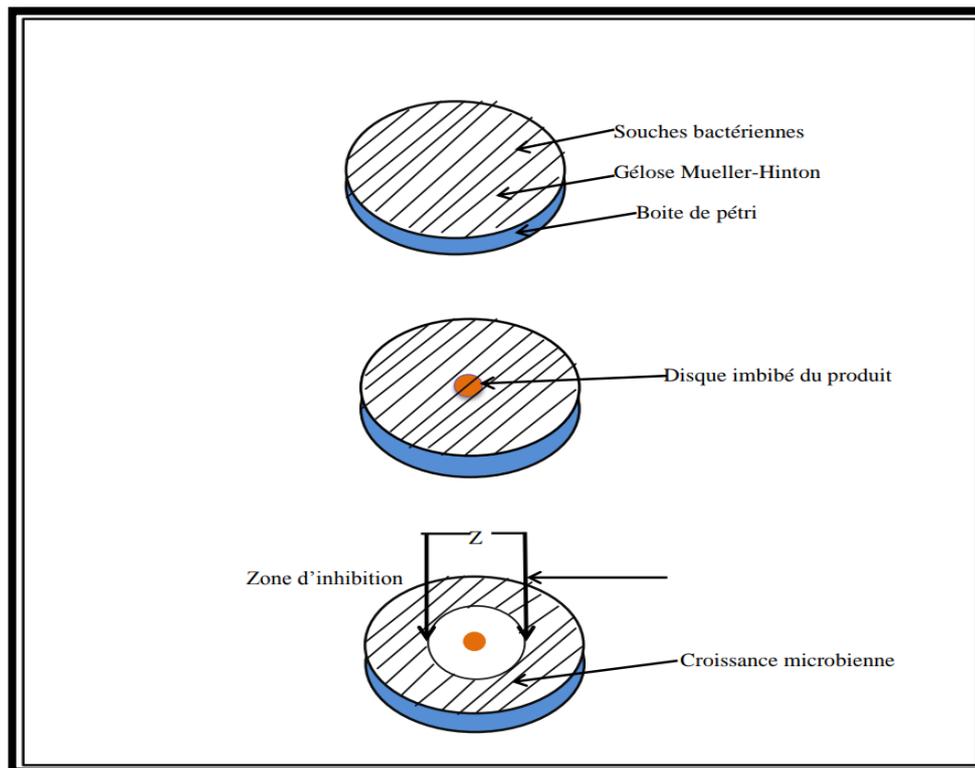
### e.4. Méthode de l'aromatogramme

Consistait à estimer l'inhibition de la croissance des germes soumis à l'action de l'HE ou des extraits (Nacira et al., 2019). La méthode aromatoigramme consiste à utiliser des boîtes de Petri contenant un milieu gélosé approprié, déjà solidifié et inoculé avec la souche microbienne testée. Buvardage disques de papier de 6 mm de diamètre, préalablement imprégnés avec des quantités connues d'huile essentielle (07µl) réalisée en déposant un disque

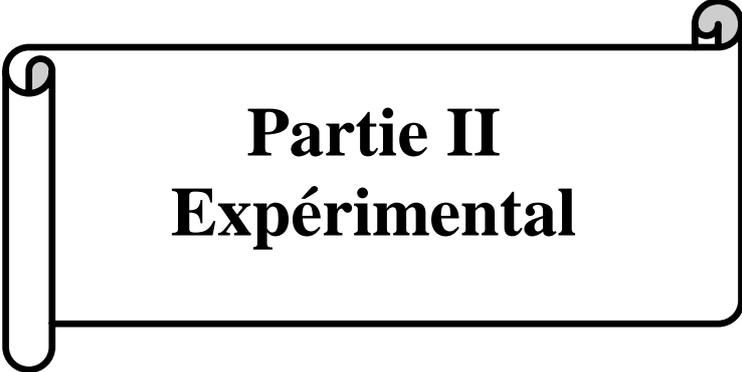
stérile de 6 mm dans diamètre imprégné d'une quantité d'huile essentielle sur un milieu gélosé préalablementensemencé avec un agent microbien Culture. Après incubation, les résultats sont lus par mesurer les diamètres des zones d'inhibition en millimètres (**Boutabia et al., 2016**). Les colonies se développent à la surface de la gélose laissant des zones vierges autour des disques appelée zone d'inhibition. Plus le diamètre de la zone d'inhibition est grand, plus la souche est sensible à la substance testée, plus il est petit plus la souche est résistante. Cependant, on peut exprimer cette activité soit en indiquant directement le diamètre de la zone d'inhibition en millimètre, soit en traduisant croix le degré d'activité.



**Figure28** .principe de la méthode de l'aromatogramme ( **Bacar et Meskine., 2014**)



**Figure29** .illustration de la méthode des aromatogrammes sur boîte de pétri **Bacar et Meskine., 2014**)



**Partie II**  
**Expérimental**

## **II. MATÉRIEL ET METHODES**

### **II.1. Cadre et objectifs de l'étude**

#### **II.1.1. Cadre de l'étude**

Notre étude s'est déroulée en une période de Cinq mois du décembre 2021 jusqu'au Mai 2022, au niveau de l'établissement hospitalier Mère et enfant (KHALDI ABD EL AZIZ) et au niveau du laboratoire des analyses microbiologiques de la faculté des sciences exacte et sciences de la nature et de la vie université de Cheikh Larbi Tebessi Tébessa.

#### **II.1.2 .Objectifs de l'étude**

- ❖ Collecte et conservation des souches bactériennes isolées à partir des infections urinaires.
- ❖ Effectuer 04 Extraction des substances bioactives (Méthanolique, Ethanolique, Acétonique et Aqueuse) d'une plante médicinale *Allium sativum L.*
- ❖ Etude de l'activité antibactérienne des 04 extraites sur les souches bactérienne isolées à partir des infections urinaire par la méthode des puits sur milieux solide.

## II.2 .Matériel

### II.2.1. Matériel biologique

#### A. Souches bactériennes

Les souches bactériennes collectées à partir de l'infection urinaire de la femme enceinte et de l'enfants hospitalisés au niveau de l'établissement Mère et enfant KHALDI ABD EL AZIZE, Pour évaluer l'activité antibactérienne des quatre extraits bioactives de la plante *Allium sativum* L (Tableau 05-06).

**Tableau 05:** Totale des germes isolés.

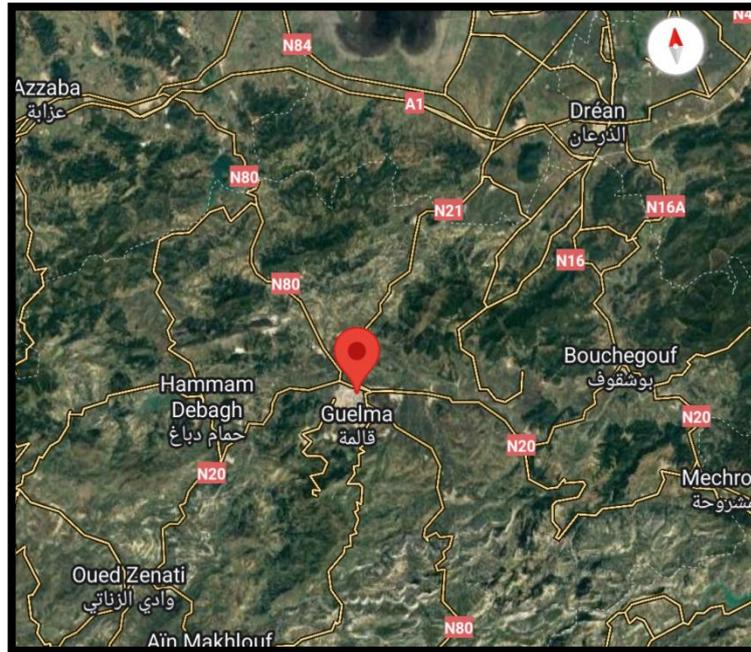
Souches totale 19	Catégorie	Service
10/19	Femme	-GHR : service de grossesse à haute risque -POP : service poste opératoire
9/19	Enfant	Pédiatrie

**Tableau 06 :** Bactéries collectés à partir des infections urinaires.

Nombre	Germe isolée	Patient
U1	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Enfant
U2	<i>E.coli</i>	Femme enceinte
U3	<i>E.coli</i>	Nouveau-né
U4	<i>E.coli</i>	Enfant
U5	<i>Proteus mirabilis</i>	Femme enceinte
U6	<i>Klebsiella spp</i>	Enfant
U7	<i>E.coli</i>	Femme enceinte
U8	<i>Staphylococcus aureus</i>	Enfant
U9	<i>E.coli</i>	Enfant
U10	<i>Proteus mirabilis</i>	Femme enceinte
U11	<i>E.coli</i>	Enfant
U12	<i>E.coli</i>	Femme
U13	<i>E.coli</i>	Femme enceinte
U14	<i>E.coli</i>	Enfant
U17	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Enfant
U21	<i>E.coli</i>	Femme enceinte
U22	<i>E.coli</i>	Femme enceinte
U23	<i>Staphylococcus aureus</i>	Femme
U24	<i>Proteus mirabilis</i>	Femme

## B .Matériel végétale

La plante objet de notre étude est l'espèce *Allium sativum L* à été collecté au mois d'Avril 2022, à partir de la Wilaya de Guelma (Est-Algérie).



**Figure30.**Localisation de la région de Guelma lieu de la collecte de la plante. (Google Maps).

### B.1. Présentation de la plante

#### B.1.1.Classification de *Allium sativum L*

*Allium sativum L* « Allium » provient du celtique « Ail » qui signifie « brûlant », en raison de la saveur de son bulbe « sativum » signifie « cultivé » (Osmane, Meharga., 2016). Originaire d'Asie centrale, est l'un des cultures horticoles les plus cultivées et consommées dans le monde depuis la période égyptienne antique en raison de ses propriétés nutritive et médicinales (Li et al., 2021). Le genre *Allium* famille des Liliacées ,comprend environ 500 espèces, les plus largement utilisées sont les oignons (*Allium cepa*), l'ail (*Allium sativum*), poireaux (*Allium porrum*), la ciboulette (*Allium schoenoprasum*), l'ail des vignes (*Allium vineale*), l'ail des ours (*Allium ursinum*) et l'ail d'échalotes (*Allium ascalonicum*)(Tableau07 ).

Les Allium sont utilisés depuis de 4000 ans, Il y a plus de 120 différentes utilisations documentées des Allium, en plus de leurs vertus médicinales remarquables. Ces plantes sont

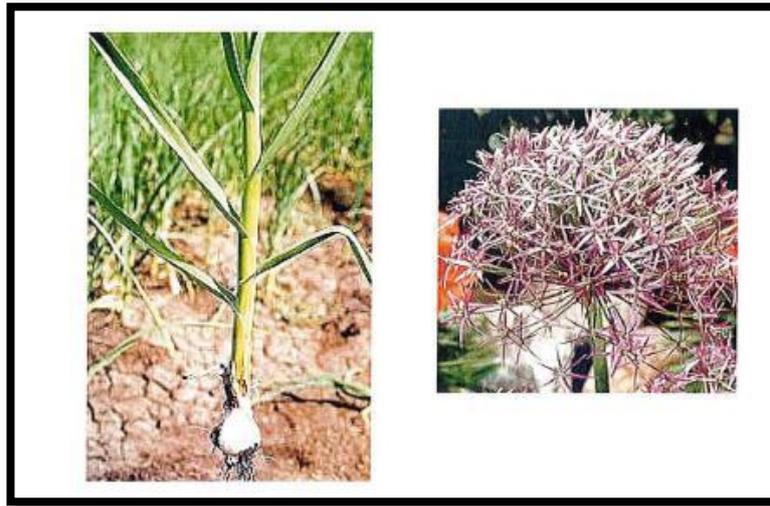
généralement consommées pour leurs saveurs, tandis que leurs valeurs nutritives n'ont été appréciées que récemment (Moumene et al., 2016).

**Tableau 07 :** Classification botanique de l'espèce *Allium sativum L*(Osmane, Meharga., 2016).

<b>Règne</b>	Planta
<b>Sous-règne</b>	Tracheobionta
<b>Embranchement</b>	Magnoliophyta
<b>Sous-embranchement</b>	Magnoliophytina
<b>Classe</b>	Liliopsida
<b>Sous-classe</b>	Liliidae
<b>Ordre</b>	Liliales (Asparagales)
<b>Famille</b>	Aliaceae (ex Liliaceae)
<b>Genre</b>	Allium
<b>Espèce</b>	<i>Allium sativum L</i>

❖ **Description botanique de la plante**

Il s'agit d'une plante herbacée, vivace par l'intermédiaire d'un bulbe ou « tête d'ail». Elle a une odeur caractéristique, et une forme arrondie ou ovale, d'un diamètre d'environ 4 cm, sa tige est cylindrique, feuillée jusqu'au milieu, Elle peut atteindre 50 cm de hauteur Elle se termine par des fleurs (Osmane et Meharga., 2016).

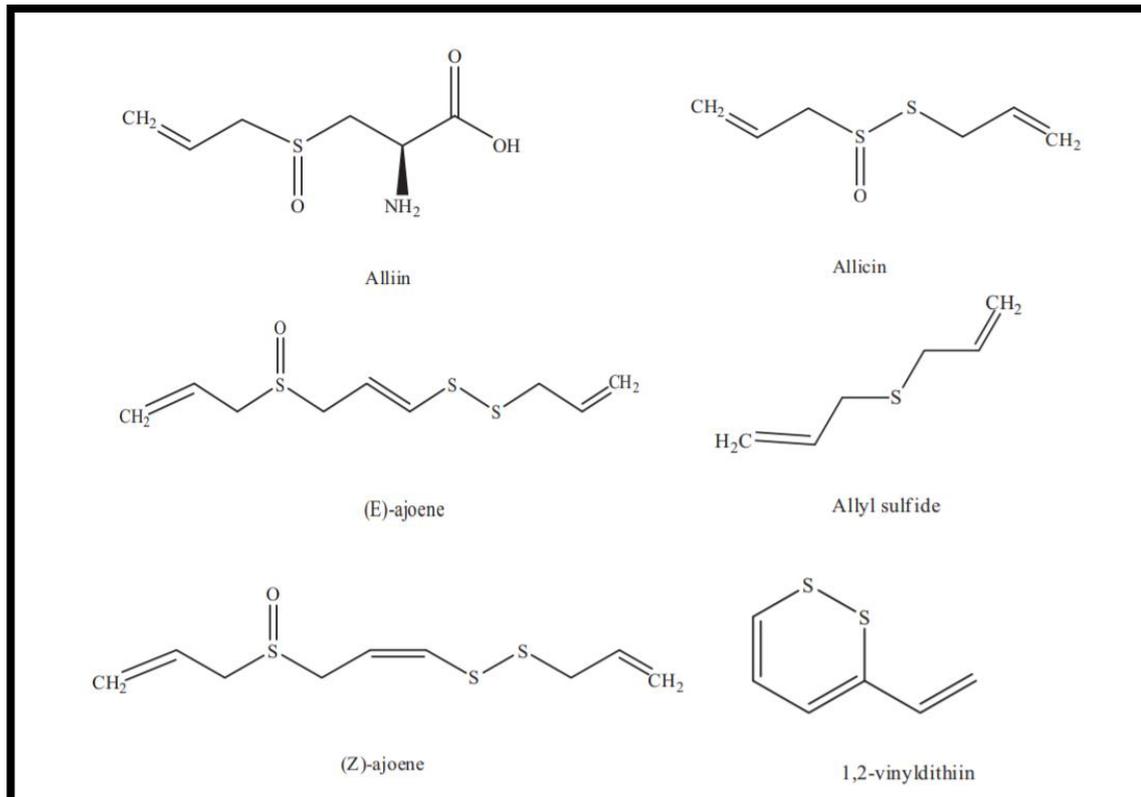


**Figure 31.** Photographie de l'ail (plante entière) et des fleurs (**Bacar et Meskine., 2014**).

### **B.1.2. Composants bioactives de l'ail**

Plus de 200 composés organiques et minéraux du genre *Allium* ont été identifiés, notamment les vitamines, les composés contenant du soufre, les acides aminés, les protéines, les lipides, les oligo-éléments, les flavonoïdes et divers composés antioxydants (**Moumen et al., 2016**).

Les principaux composés responsables des arômes sont principalement des acides aminés non volatils contenant du soufre (thiosulfates), parmi lesquels l'alliine ou le sulfoxyde de S-allyl-cystéine est le précurseur d'arôme d'ail le plus prédominant, Outre leurs attributs aromatiques, ces composés soufrés sont également responsables des propriétés médicinales renommées de l'ail, tels que anticancéreux, antidiabétiques, anti-inflammatoires, antimicrobien, antioxydant, cardioprotecteur et activité immuno-modulateur (**Martins et al., 2016**) (figure).



**Figure 32.** Structure stéréochimique des constituants bioactifs les plus représentatifs d'*Allium sativum* L. : alliin, allicine, sulfure d'allyle, (E)-ajoène, (Z)-ajoène et 1,2-vinyldithiine. (Martins et al., 2016).

**Tableau 08 :** Fonctions biologiques largement reconnues des composés bioactifs les plus abondants de l'ail. (Martins et al., 2016).

Nom	Potentiel Biologique
Alliin	-Antioxydant -Antimicrobien
Ajoènes	-Anticancer -Antimicrobien -Antioxydant -Cardioprotecteur
Sulfures d'allyle	-Antimicrobien -Antioxydant -Antithrombotique
1,2-Vinyldithiine	-Antimicrobial coll. -Antioxydant -Antithrombotique

### B.1.3. Activités biologiques de l'ail

Au 19<sup>e</sup> siècle, Louis Pasteur a été le premier à décrire l'effet antibactérien de jus d'oignon et d'ail. Pendant la Première Guerre mondiale, l'extrait d'ail a été utilisé localement pour éviter la gangrène, et lors de la Seconde Guerre mondiale, il a été dénommé « pénicilline russe » (Moumene et al., 2016).

L'extrait d'ail (*Allium sativum* L) est utilisé depuis des siècles pour traiter les infections (Juan-García., 2021), Sa phytochimie complexe a fait l'objet De nombreux études pharmacologiques ont démontré que l'ail présente des propriétés antibactériennes, antivirales, propriétés antifongiques et antigéniques et joue un rôle bénéfique dans les maladies cardiovasculaires et système immunitaire). Le bienfait physiologique et les activités pharmacologiques de l'ail dépendent de ses > 200 actifs composants tels que les acides aminés, les protéines, les glucides, les lipides, les enzymes, vitamines, flavonoïdes et composés organosoufrés (Yan et al., 2021 ; Juan-García., 2021).

**Tableau 09:** Les propriétés bioactives les plus représentatives de l'allicine d'*Allium sativum* L., y compris ses mécanismes d'action connexes (Martins et al., 2016).

Potentiel biologique	Mode d'action
Anti-cancéreux	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Blocage de la formation et de la bioactivation des nitrosamines</li> <li>-Induction de la libération du cytochrome C par les mitochondries</li> <li>-Inhibition de la prolifération des cellules cancéreuses</li> <li>-Induction de l'apoptose (c.-à-d. voies indépendantes de la caspase et dépendantes)</li> <li>-Amélioration de la phosphorylation des kinases cartographiques</li> </ul>
Anti-inflammatoire	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Activité dans les lymphocytes T par -inhibition de la chimiokine SDF1a induite chimiotactisme</li> <li>-Inhibition de la migration transendothéliale des neutrophiles</li> <li>-Amélioration de la phosphorylation de la kinase ERK1/2 (via la protéine p21ras thioallylation)</li> <li>-Inhibition de la libération de cytokines pro-inflammatoires dépendantes du TNF<math>\alpha</math></li> <li>-Suppression du rejet d'espèces réactives d'azote</li> </ul>

Antimicrobien	<p>-Renforcement de l'activité des cellules immunitaires</p> <p>Interaction avec des enzymes contenant du thiol (telles que les protéases de cystéine et alcool déshydrogénases)</p> <p>-Inhibition des acétyl-CoA synthétases</p> <p>-Inhibition de la germination des spores et de la croissance des hyphes</p> <p>-Induction de l'oxydation du glutathion, conduisant à un déplacement de l'oxydoréduction cellulaire potentiel</p> <p>-Induction de l'apoptose (« voie oxydative »)</p>
Antioxydant	<p>-Interaction avec les protéines contenant du thiol Piégeage des radicaux hydroxyles</p> <p>-Inhibition de la production de superoxyde et de NO</p> <p>Modification des activités dépendantes de SH</p>
Cardioprotecteur	<p>-Inhibition de l'agrégation plaquettaire -Réduction de la pression artérielle Altération du profil lipidique</p> <p>-Amélioration de la vasodilatation</p> <p>-Induction du système Nrf2/Keap1</p> <p>-Suppression de la biosynthèse du cholestérol (c'est-à-dire par inhibition du squalène-mono-oxygénase et enzymes acétyl-CoA synthétase)</p>
Immunomodulateur	<p>-Renforcement de l'activité des cellules immunitaires</p> <p>-Modulation des activités sécrétoires et cellulaires des macrophages.</p> <p>-Inhibition du TNF spontané et induit- une sécrétion de pro-inflammatoire cytokines et chimiokines</p>

## II.2.2. Matériel de laboratoire

### A. Milieux de cultures

- ✓ **Milieu Hektoën** : milieux sélectif pour entérobactéries.
- ✓ **Milieu Chapman** : milieux sélectif pour *Staphylococcus spp*
- ✓ **Milieu Muller Hinton** : milieux pour la sensibilité des bactéries aux antibiotiques.

- ✓ **Gélose nutritif** : milieu solide ordinaire pour la conservation des souches.

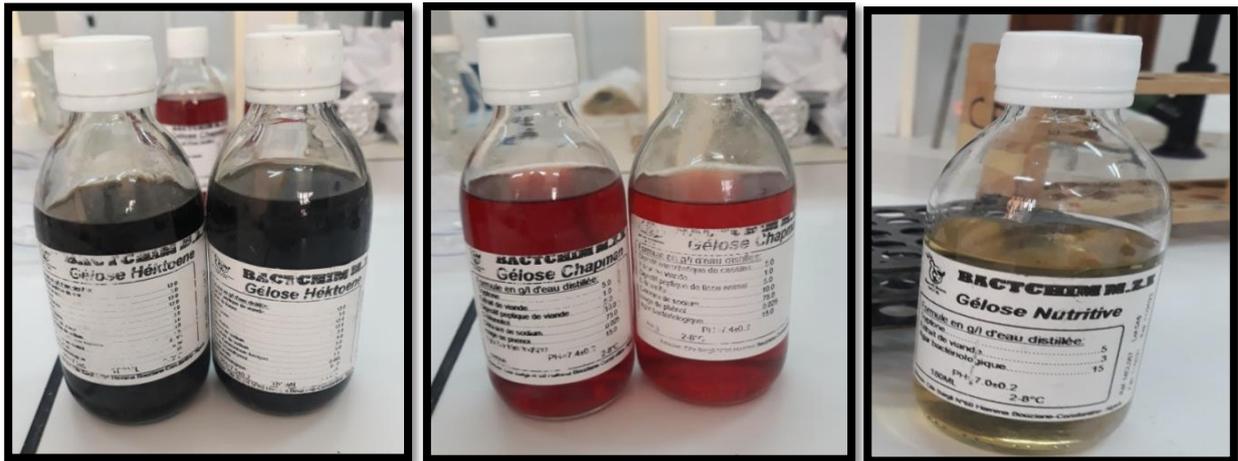


Figure33. Milieux de cultures utilisés (photos personnel, 2022).

### B. Produit et solvant utilisé

- Eau physiologique stérile.
- Eau distillée stérile.
- Méthanol
- Ethanol
- Acétone
- Produit de coloration de Gramm. (Violet de Gentiane, lugol, L'Ethanole, Fuchsine et l'huile à immersion).
- Bleu de méthylène

### C. Appareillage

- **Evaporateur rotatif (Rota-vape)** : le principe de cette appareil est basé sur la distillation simple sous vide, qui permet d'éliminer rapidement de grandes quantités de solvant, bien que partiellement. La solution est mis en rotation dans un ballon adapté pour éviter des bulles d'ébullition trop grosse ou mousseuses, pour augmentes la surface en contact avec l'air ainsi que pour éviter l'aspiration de la solution lors de la baisse de pression.



**Figure 34.** Evaporateur rotatif (photos personnel, 2022).

- **Réfrigérateur** : pour la conservation des extraits bioactives
- **Etuve bactériologique** : pour l'incubation des cultures bactériennes
- **Balance** : pour la mesure de poids.
- **Agitateur magnétique** : pour l'agitation de différents milieux de culture
- **Autoclave** : pour autoclave les milieux de culture, les tubes des conservations et de l'eau physiologique.
- **Bec bunsen** : pour crée une zone stérile pour le travaille dans des condition aseptique.
- **Stérilisateur (four pasteur)** : pour stériliser les matériaux (en métal ou en verre) généralement demi-heure à 120°.

#### **B.4 .verreries et petit consommable**

- Pipettes pasteurs stérile
- Ecouillons bactériologique
- Boites pétries
- Tubes à essai stérile
- Flacons stérile
- Lames
- Bicher

- Seringue
- Spatule métallique
- Portoir
- Ballon en verre
- Compresse stérile
- Poire

### II.3.Méthodes

#### II.3.1. Collecte et conservation des souches

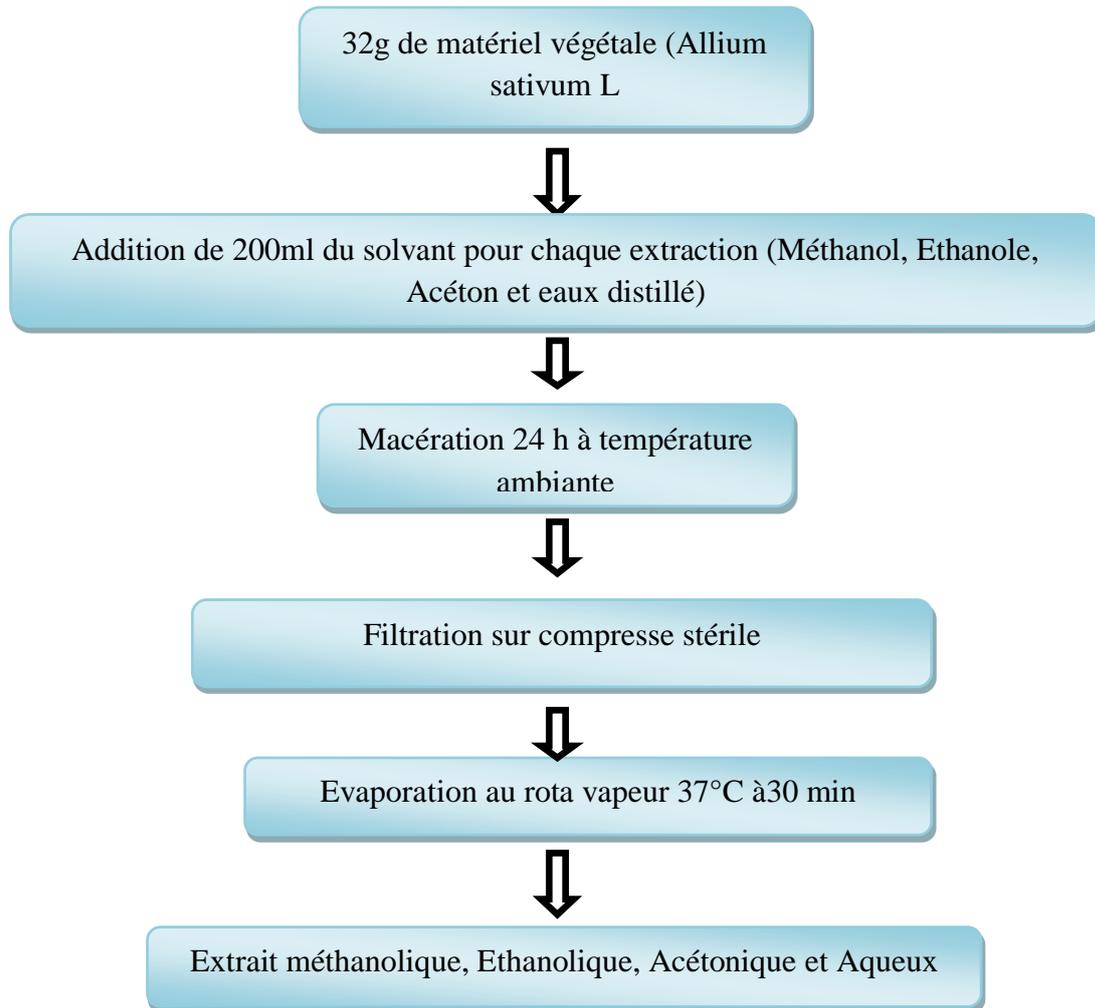
Les souches ont été collecté à partir des prélèvements urinaires obtenue par l'examine cytobactériologique des urines (**ECBU**) selon la méthode de Kass de dilution qui consiste à mettre 90 ml d'eau physiologique stérile avec 1ml d'urine puis l'ensemencement de la suspension par des strie sérer sur les différente milieux de culture ( Hektoën, Chapman, MacConkey , gélose nutritive et milieux Sabouraud pou les champignons ) ensuite les boite sont incuber à 37°C pendant 24 heure . Après incubation l'identification qui se fait selon l'aspect des colonies et l'identification biochimique par la galerie classique, dernier étape est l'antibiogramme (tous les étapes sont fait au niveau de l'hôpital).

Les souches isolée sont conservé par la méthode de pique centrale dans des tubes à essai stérile ont va couler la gélose nutritives, laissé la gélose refroidir et à l'aide d'une pipete pasteur stérile on va on prend des colonies pure et jeune des souches isolée et les ensemences dans le tube par pique centrale et numéroter et garder les souches jusqu'a leur récupération et utilisation.

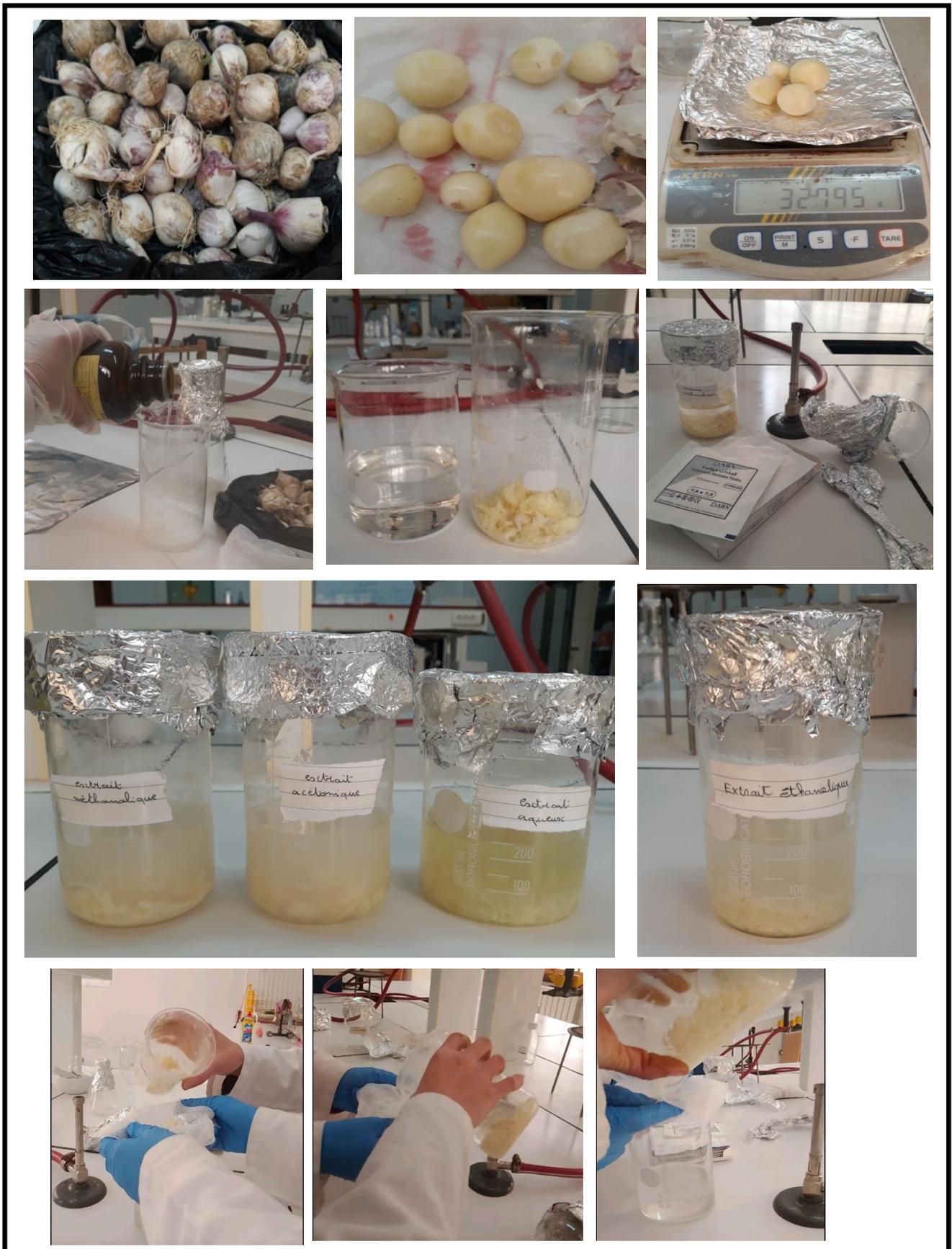
#### II.3.2.Extraction de la plante

- **Protocole d'extraction**

Le protocole adopté pour faire l'extraction (Méthanolique, Ethanolique, Acétonique et Aqueuse), a été effectué en trois étapes essentielles : macération, filtration et évaporation. **32g** de matériel végétale d'*Allium sativum L* (bulbe) lavée et râpée a été mis en incubation avec **200 ml** de solvant (Méthanol 70 °, Ethanol, Acétone et Eau distillé) pendant 24H. Après ils ontfiltré à l'aide d'une compresse stérile, puis les solvants ont été récupérer du filtrat par Rota vapeur à une température de 37°C pendant 45 min les extraites obtenus sontconservée à 4°C jusqu'à leur utilisation(**Figure**).



**Figure35.** Protocole d'extraction de la bulbe de 'allium Avec différents solvants (Okombe et Nzuze., 2019).



**Figures 36.** Différentes étapes de préparation des extraits de la bulbe d'*Allium sativum L* (photos personnel, 2022).



**Figure37.** Evaporation des solvants (photos personnel, 2022).

### **II.3.3. Evaluation de l'activité antibactérienne selon la technique des puits**

#### **II.3.3.1. Récupération des souches conservée**

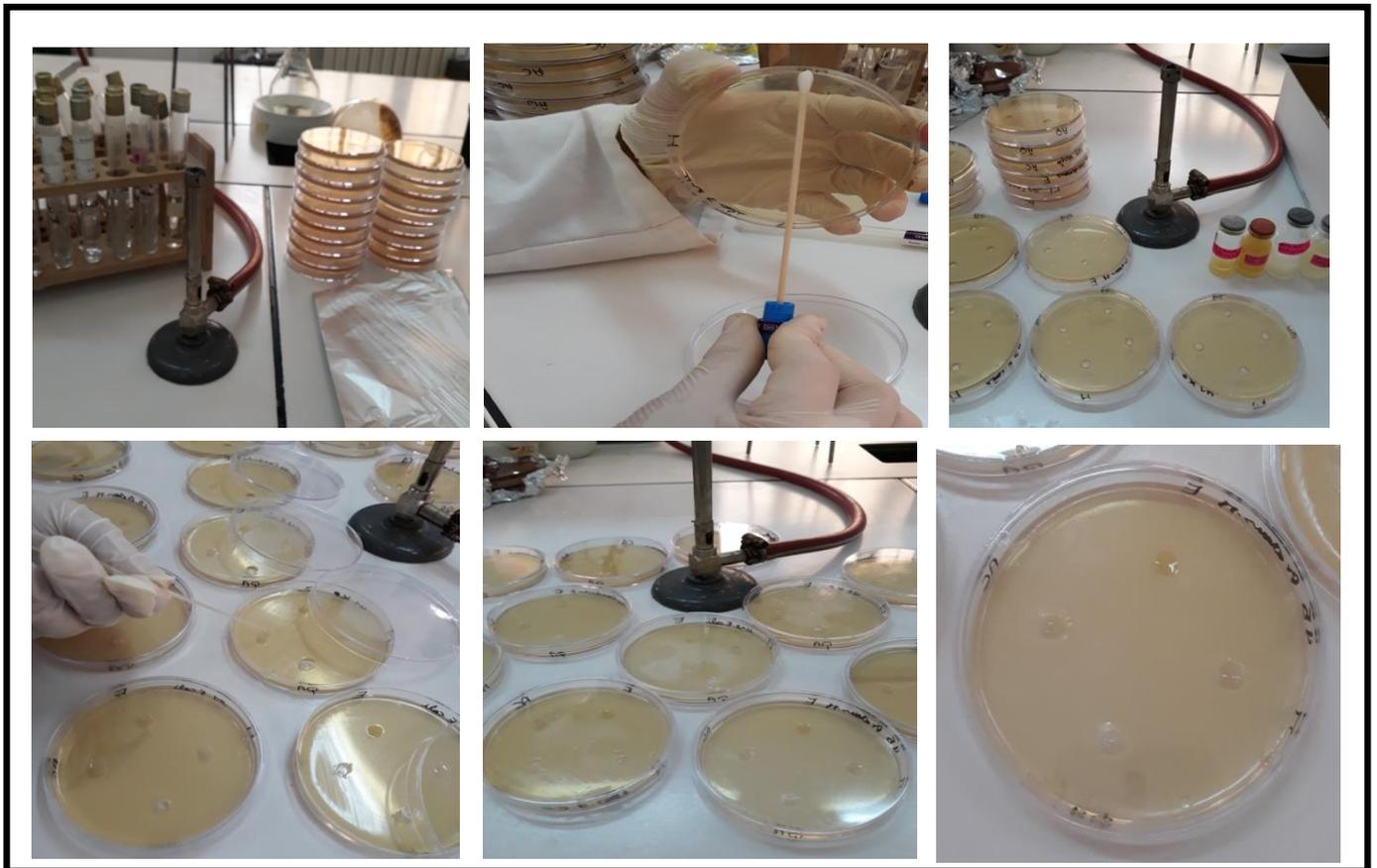
Pour une et faire l'évaluation de l'activité antibactérienne des quatres extraits de l'ail, les souches conservés ont été ré-isoler sur différents milieux de culture pour avoir des cultures jeune et pure l'ensemencement se fait à l'aide d'une pipete pasteur par des strie sérer puis on les incuber à 37°C pondant 24h (**Figure38**).



**Figure38** .Différents étapes de récupération des souches conservée (photos personnelle, 2022).

**II.3.3.2. Technique des puits**

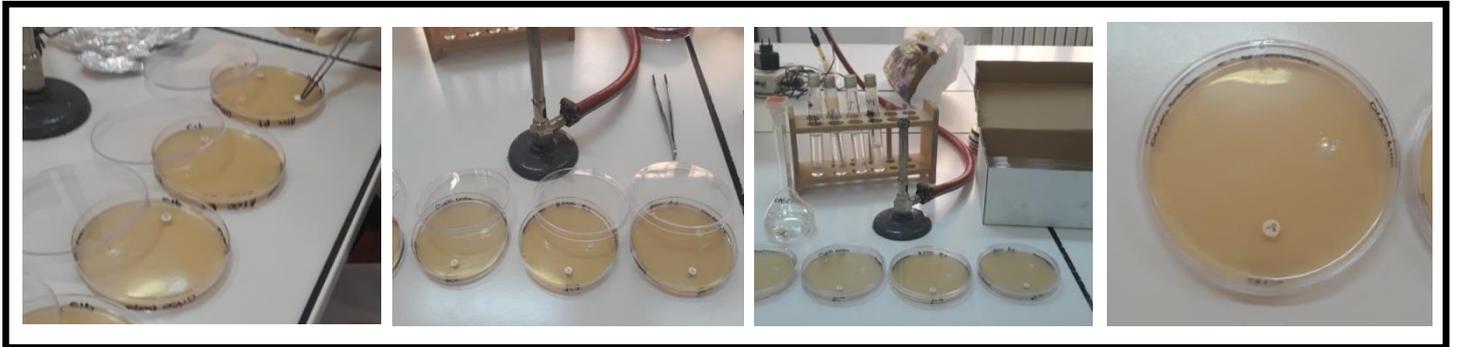
L'activité antibactérienne a été étudiée par la technique des puits. Des suspensions bactérienne sont été préparées et ajustée à une densité optique de 0,5McFarland qui correspond à  $1 \text{ à } 2 \times 10^8$  UFC/ml .on trempé un écouvillon stérile dans la suspension bactérienne l'essorer en le pressant fermement (en le tournant) sur la paroi interne du tube afin de le décharger au maximum pour éviter une sur-inoculation des boite. Frotter l'écouvillon sur la totalité de la surface gélosée Mueller-Hinton de haut en bas en stries serrées. Répéter l'opération deux fois en tournant la boite de pétri à 60°C de façon à croiser les stries sans oublier de faire pivoter l'écouvillon sur lui-même, finir l'ensemencement en passant l'écouvillon sur la périphérie de la gélose. A l'aide d'une pipete pasteur stérile des puits de 6mm de diamètre ont été créés pour recevoir les différentes extraites à raison de quatre puits par boite. On dépose aseptiquement à l'aide d'une pipete pasteur au centre des puits environ 200µl des extraits (Methanolique, Ethanolique, Acétonique et Aqueux), les boites ont été laissées pendant 15min à température ambiante, puis incubées à 37°C pendant 24h. Les zones d'inhibition ont été mesurées en millimètre au l'utilisation de pied à coulisse.



**Figure39.**Méthodes des puits et application des extraits (photos personnel, 2022).

**II.3.3.3. Validation de testes**

Des souches de références ATCC : *E.coli* ATCC, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC, *Staphylococcus* ATCC ont été utilisées pour validation des quatre extraits par l'utilisation du témoin (DMSO) et ATB Ciprofloxacin 5µl qui sont appliqués pour chaque souche.



**Figure 40.** Validation du témoin (photos personnel, 2022).



**Partie III**  
**Résultats**

### III. Résultats

#### III.1. Résultats de l'extraction de l'*Allium sativum* L avec différents solvants

##### III.1.1. Aspect macroscopique de différents extraits

L'extraction avec les quatre types de solvants (Méthanol, Ethanol, Acétone, Eau distillée) et l'élimination de ces derniers par l'évaporateur rotatif a permis de récupérer nos extraits avec différents rendement.

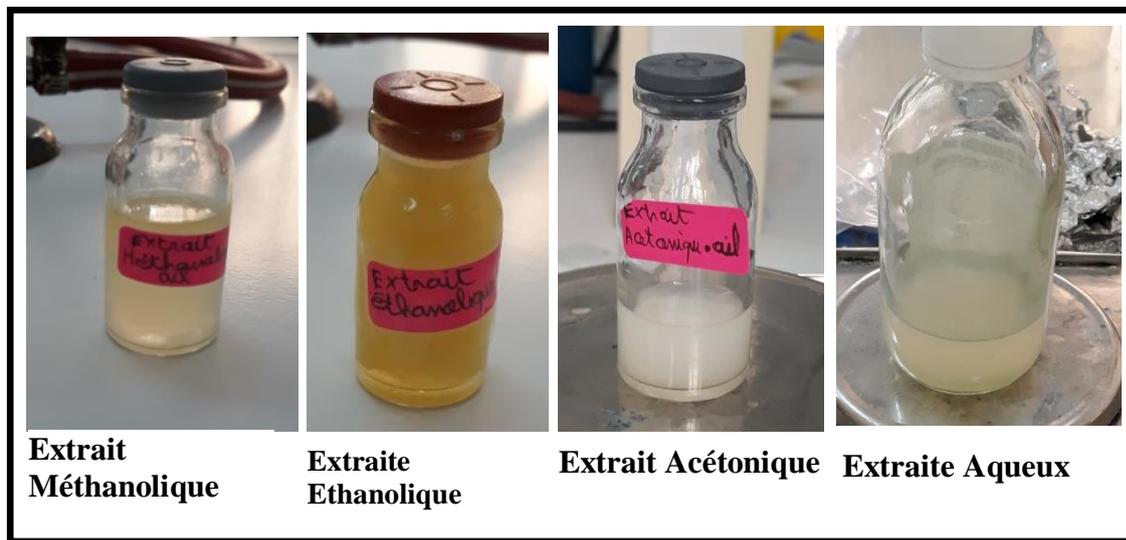


Figure 41. Aspect de différents extraits de l'*Allium sativum* L (photos personnel, 2022).

##### III.1.2. Rendement de l'extraction effectuée avec différents solvants

Le rendement désigne la masse de l'extrait déterminé après évaporation de solvant ; il est exprimé en pourcentage (%) par rapport à la masse initiale de la plante soumise à l'extraction. le rendement d'extraction est calculé par la formule suivante (Tableau 10).

$$R(\%) = \frac{M}{M_0} \times 100$$

- **R(%)** : Rendement exprimé en %
- **M** : Masse en gramme de l'extrait sec résultant
- **M<sub>0</sub>** : Masse en gramme de matériel végétale à traiter

###### A) Rendement de l'extrait Acétonique

- ✓ Masse de flacon et extrait : 30,628g
- ✓ Masse de flacon : 26,037g
- ✓ Masse de la végétale à traiter : 32g

- ✓ Masse de l'extrait : 4,591 g
- ✓ Rendement (%)=14,35%

$$4,591/32*100=14,35\%$$

**B) Rendement de l'extrait Méthanolique :**

- ✓ Masse de l'extrait et flacon : 32,025g
- ✓ Masse de flacon : 22,865g
- ✓ Masse de l'extrait : 9,169g
- ✓ Rendement en%=28,65%

$$9,169/32*100=28,65\%$$

**C) Rendement de l'extrait Ethanolique ;**

- Masse de flacon : 19,089g
- Masse de flacon et extrait : 30,176g
- Masse de l'extrait : 11,087g
- Rendement en %=34,64%

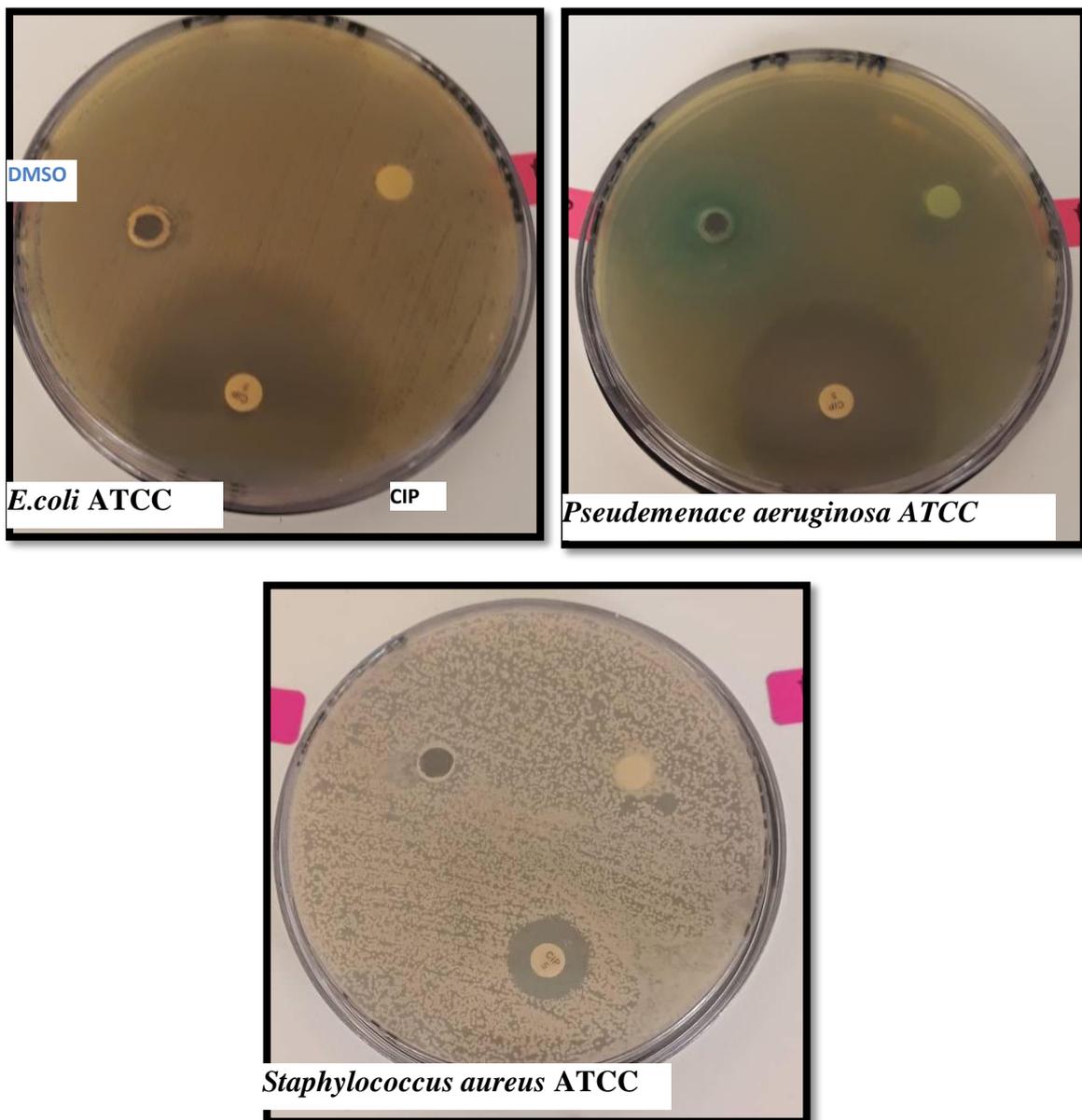
$$11,087/32*100=34,64\%$$

**Tableau10** : Récapitulatif du rendement des et des caractères organoleptique de différents extraits ( Méthanolique, Ethanolique , Acétonique)

<b>Extrait</b>	<b>Rendement</b>	<b>couleur</b>	<b>Odeur</b>
Extrait Methanolique	<b>28,65%</b>	Blanc	Forte
Extrait Ethanolique	<b>34,64%</b>	Jaune	Forte
Extrait Acétonique	<b>14,35%</b>	Blanc	Forte
Aqueux	/	Blanc	Forte

**III.2.Résultats de l'étude de l'activité antibactérienne des différents extraits de *Allium sativum L***

Après validation du test, par la lecture des résultats obtenus avec les souches de références testées vis-à-vis de la Ciprofloxacine comme Témoin positif et le DMSO considéré comme Témoin négatif (**Figure42**).



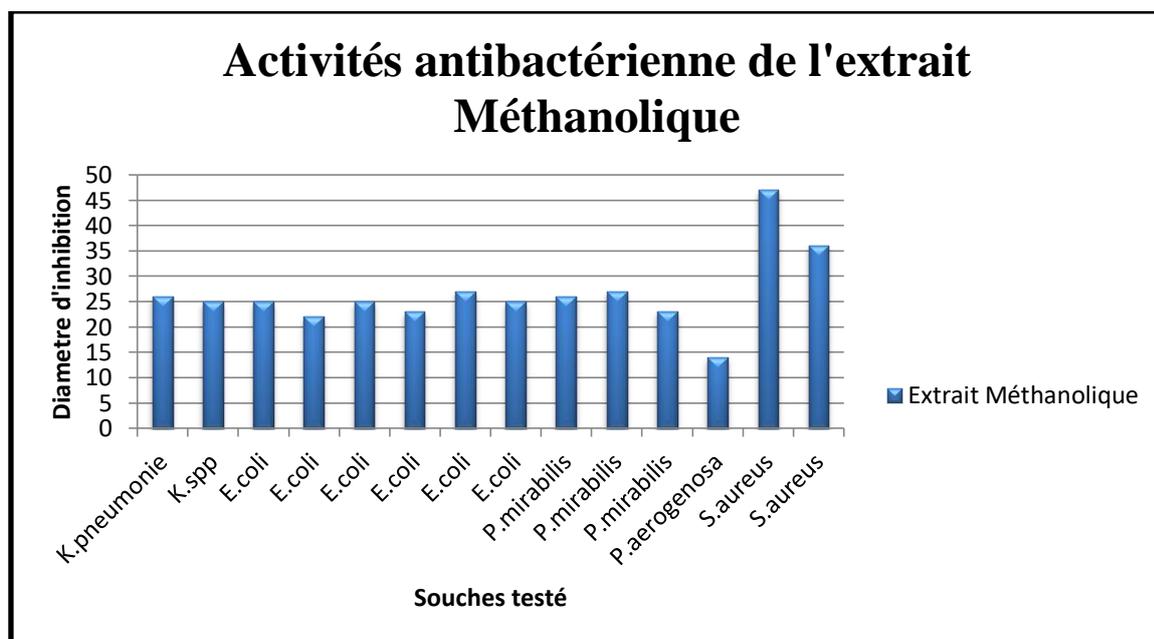
**Figure 42.** Résultat de validation de test en utilisant les 03 souches bactériennes (ATCC).

**III.2.1. Différentes catégories de l'activité antibactérienne observée avec les extraits (Ethanolique, Méthanolique, Acétonique, Aqueux)**

Une activité antibactérienne a été enregistrée avec les 04 extraits vis-à-vis des souches bactériennes testées de *Staphylococcus* Sp avec des diamètres (>20mm). De même vis-à-vis des *Enterobacteries* et mise à part l'extrait aqueux qui a montré une activité (>10 mm et ≤15mm et >15mm et ≤20mm), les trois extraits (Méthanolique, Ethanolique et Acétoniques) ont montré une activité meilleure justifiée par les diamètres des zones d'inhibition enregistrés (>20mm). D'un autre côté une activité vis-à-vis de *Pseudomonas* a été observée avec l'extrait Acétonique avec un diamètre enregistré (18mm) (Tableau 11, 12, 13, 14) (Figure 43, 44, 45, 46).

**Tableau 11:** Catégories de l'activité antibactérienne observée avec l'extrait Méthanolique.

Souches testées Catégorie	Extraits Méthanolique (fréquence d'inhibition)		
	<i>Staphylococcus</i>	<i>Entérobacteries</i>	<i>Pseudomonas</i>
≤6 mm	0/2	0/11	0/1
>6mm et ≤ 10mm	0/2	0/11	0/1
>10 mm et ≤15mm	0/2	0/11	1/1
>15mm et ≤20mm	0/2	0/11	0/1
>20mm	2/2	11/11	0/1



**Figure 43.** Présentation graphique de l'activité antibactérienne de l'extrait Méthanolique vis-à-vis les souches testées.

Tableau12: Catégories de l'activité antibactérienne observée avec l'extrait Ethanolique.

Souches 14 catégorie	Extraits Ethanolique (frequence d'inhibition)		
	<i>Staphylococcus</i>	<i>Entérobacteries</i>	<i>Pseudemenace</i>
≤6 mm	0/2	0/11	0/1
>6mm et ≤ 10mm	0/2	0/11	0/1
>10 mm et≤15mm	0/2	0/11	1/1
>15mm et≤20mm	0/2	1/11	0/1
≥20mm	2/2	10/11	0/1

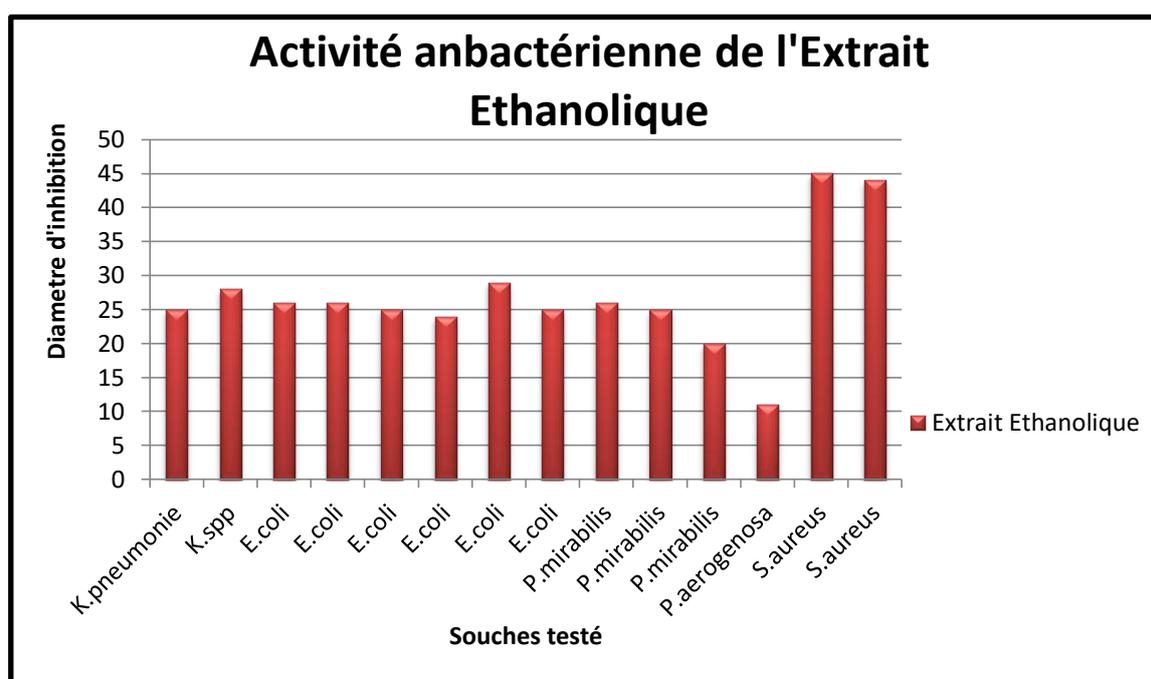


Figure 44 .Présentation graphique de l'activité antibactérienne de l'extrait Ethanolique vis-à-vis les souches testée.

Tableau13: catégories de l'activité antibactérienne observée avec l'extrait Acétonique.

Souches 14 catégorie	Extraits Acétonique (frequence d'inhibition)		
	<i>Staphylococcus</i> <sup>2</sup>	<i>Entérobacteries</i>	<i>Pseudemenace</i>
≤6 mm	0/2	0/11	0/1
>6mm et ≤ 10mm	0/2	0/11	0/1
>10 mm et≤15mm	0/2	0/11	0/1
>15mm et≤20mm	0/2	0/11	1/1
>20mm	2/2	11/11	0/1

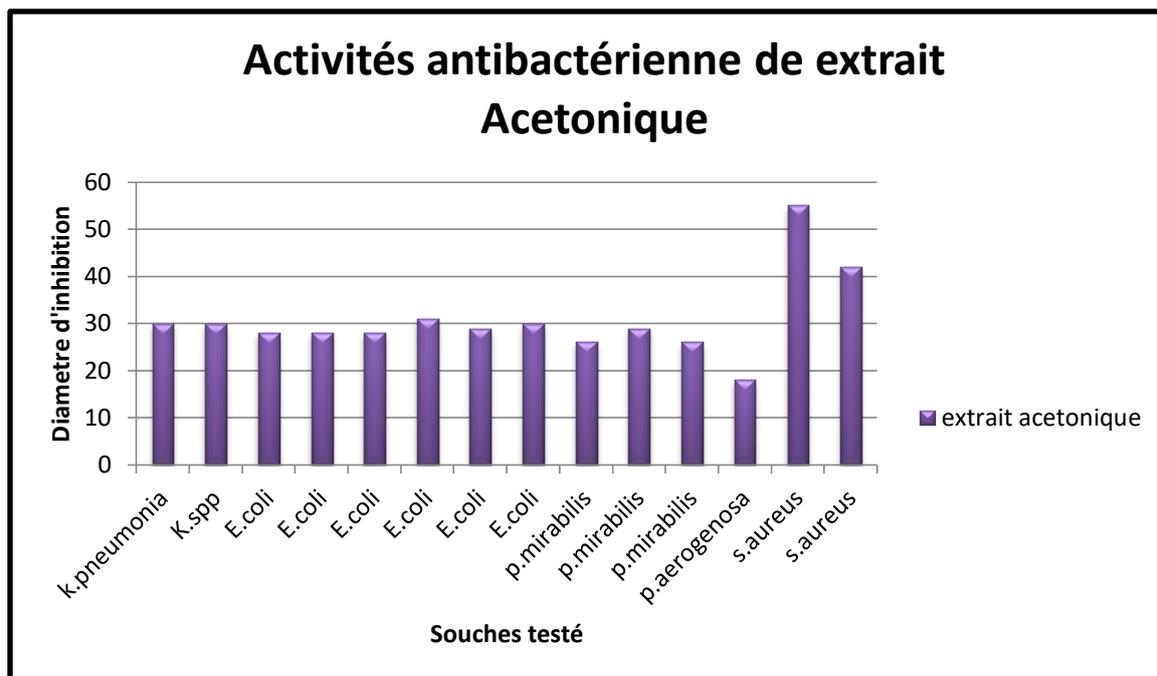


Figure 45 .présentation graphique de l’activité antibactérienne de l’extrait Acetonique vis-à-vis les souches testée.

Tableau14 : catégories de l’activité antibactérienne observée avec l’extrait Aqueux.

Souches 14 catégorie	Extraits Aqueux (fréquence d’inhibition)		
	<i>Staphylococcus</i>	<i>Entérobactéries</i>	<i>Pseudemenace</i>
≤6 mm	0/2	0/11	1/1
>6mm et ≤ 10mm	0/2	0/11	0/1
>10 mm et≤15mm	0/2	5/11	0/1
>15mm et≤20mm	0/2	6/11	0/1
>20mm	2/2	0/11	0/1

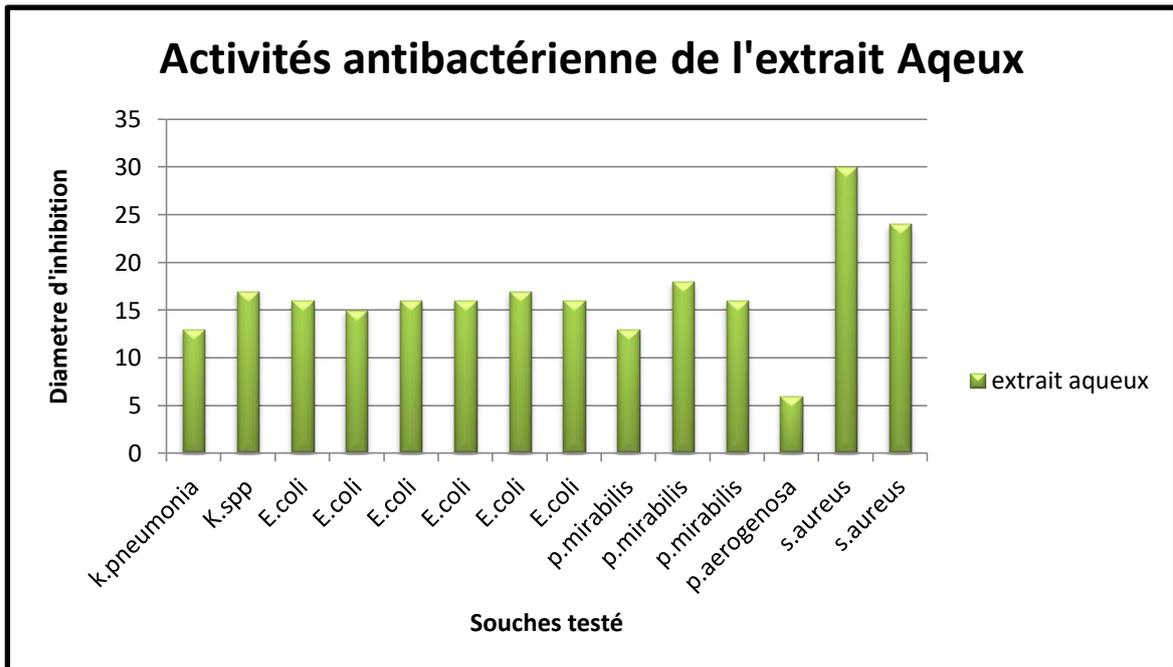
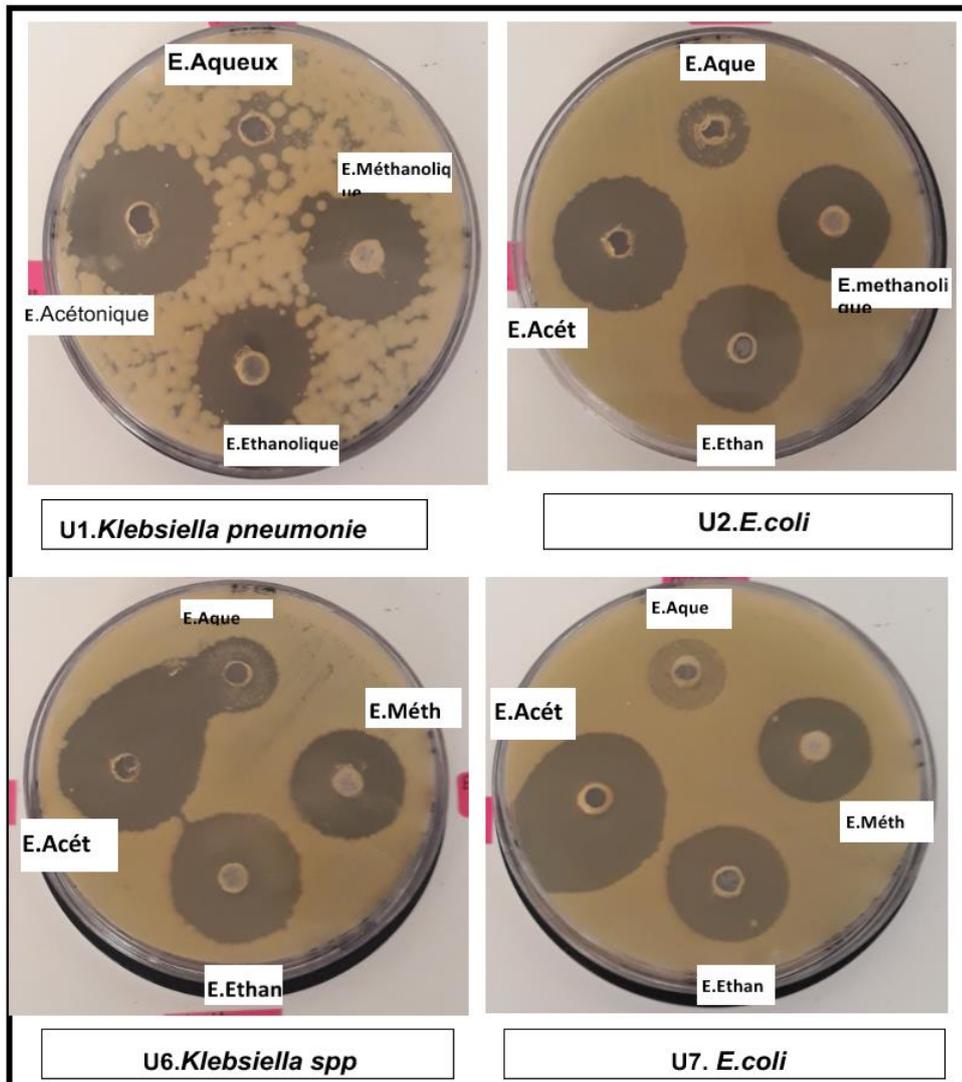


Figure 46 .Présentation graphique de l’activité antibactérienne de l’extrait Aqueux.



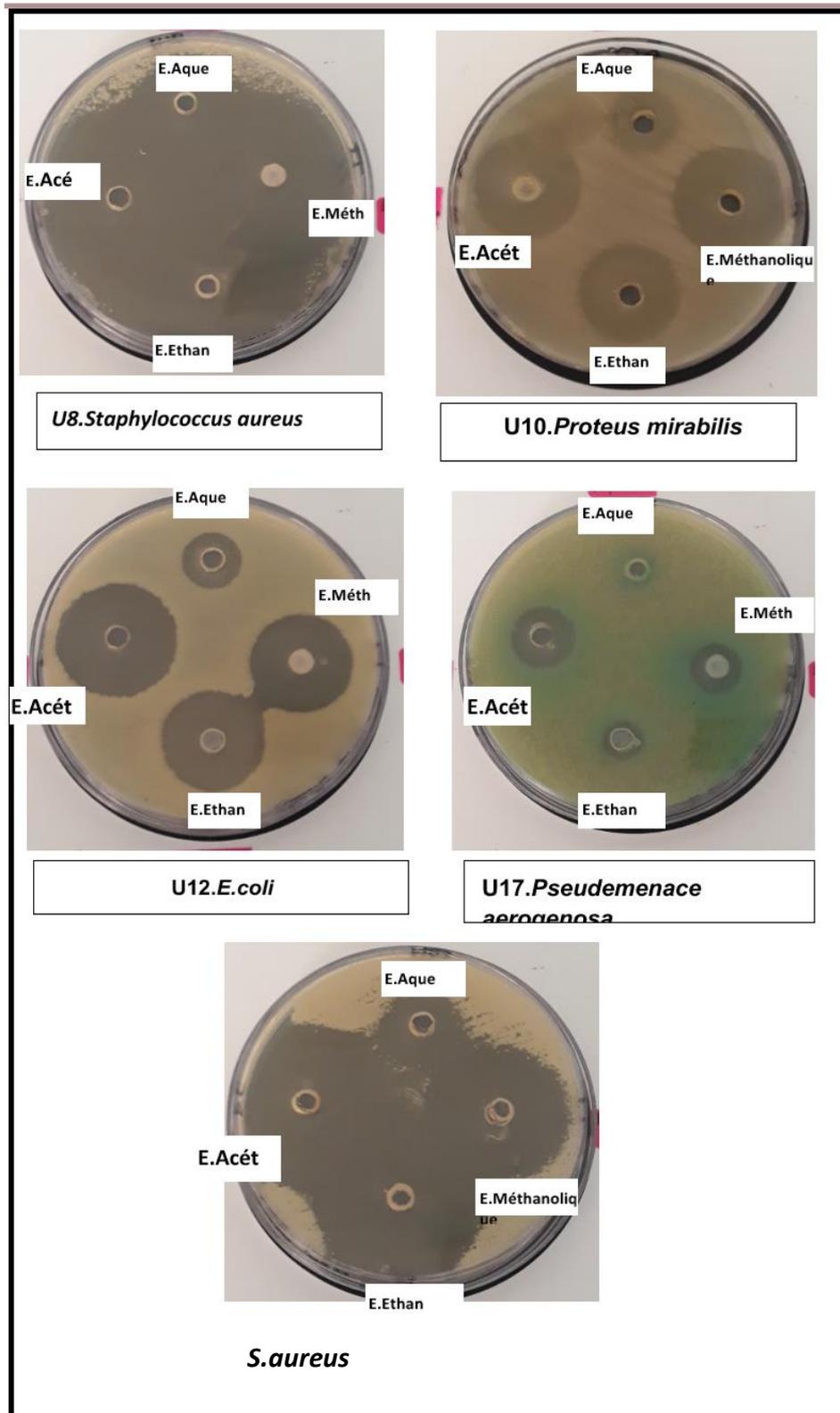


Figure 47. Les résultats d'inhibition d'*Allium sativum* L sur les souches isolées.



**IV. Discussion**

#### IV. Discussion

L'activité antibactérienne de l'ail a été, depuis de nombreuses années, largement étudiée. L'ail agit sur un large spectre, avec une activité tant sur des bactéries Gram-positives, que sur des bactéries Gram-négatives. Ainsi, l'ail a démontré *in vitro* et/ou *in vivo*, une activité antibactérienne sur des espèces des genres « *Aeromonas*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Cryptocaryon*, *Escherichia*, *Helicobacter*, *Klebsiella*, *Mycobacterium*, *Photobacterium*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* et *Vibrio* ». L'ail a même montré une efficacité sur des souches bactériennes résistantes à des antibiotiques (Colin., 2016).

Un certain nombre des chercheurs se sont penchés sur les vertus thérapeutiques de l'ail notamment ses propriétés antibactériennes. Certaines bactéries gram négatif et positif y compris *E. coli*, se sont révélées sensibles aux extraits Ethanoliques, Méthanoliques et Aqueux de l'ail (Okombe et Nzuze., 2019).

Notre étude a permis à évaluer l'activité antibactérienne des quatre extraits bioactives (Méthanolique, Ethanolique, Acétonique et Aqueux) de la plante *Allium sativum L* *in vitro* vis à vis des souches cliniques isolée à partir des infections urinaires des femmes enceint et des enfant. Les résultats obtenus montrent une inhibition des quatre extraites avec les 14 souches testé Gramme positifs et négatifs (Entérobactéries : *E.coli*, *Klebsiella*, *Proteus* ; *Staphylococcus aureus* et *Pseudemenace*) avec des diamètres d'inhibition dépasse >20mm d'où l'inhibition de *Staphylococcus aureus* à été remarquable avec tous les extraits d'un diamètre de 30 jusqu'à 50mm et *Pseudemenace* présent d'un diamètre de 18mm avec l'extrait Acétonique et de 17mm avec l'extrait Méthanolique. Les résultats indiquent que *Staphylococcus aureus* été très sensible vis-à-vis les différentes extraits.

Le rendement obtenus pour les différentes extraits résulte que le rendement de l'extrait Ethanolique est élevé que les autre extraits avec un pourcentage de 34,64%, Méthanolique 28,65% et l'Acétonique 14,35% l'aspect liquide des extraits est due à l'utilisation de matériel végétale sous forme fraîche c'est-à-dire la bulbe contenant une quantité important d'eau avec élimination de tous les solvants pendant l'évaporation. Nos résultats sont en contradiction avec ceux obtenus par Okombe et Nzuze., 2019 qui ont plutôt eu que les extraits aqueux ont donné un bon rendement que les Méthanoliques avec un grand pourcentage pour les petites gousses d'ail, (8,43%) contre (3,12%) pour les grosses gousses et d'un pourcentage faible de

l'extrait méthanolique de 0,93% pour les petites gousses et de (0,62%) pour les petites gousses.

Ceci peut s'expliquer simplement par le fait que certains facteurs peuvent influencer la variation du rendement de l'extraction, notamment l'espèce végétale (variété), l'organe utilisé, les conditions de séchage de la plante, le contenu en métabolites et la nature du solvant utilisé (**Okombe et Nzuzi., 2019**).

Les tests de diffusion par la méthode des puits ont montrés globalement que l'extrait Acétonique est plus actif sur les souches étudiés que les extraits Méthanolique, Ethanolique et Aqueux d'où le dernier le moins actif par rapport aux autre extraits avec des diamètres d'inhibition faible .Dans les résultats obtenus par (**Okombe et Nzuzi., 2019**) montre que l'extrait aqueux est plus active que l'extrait Méthanolique .Et en **2010Pundir et al**, ils ont montré que l'extrait Ethanolique de l'ail montre une activité plus élevé avec des zone d'inhibition de 20mm à 31 mm ces résultat sont similaire de notre résultat. En **2014 Njue et al** les résultats obtenus de leur étude de l'activité antibactérienne des extraits Méthanolique et Ethanolique indiquent que les différents extraits de l'ail avaient une activité antibactérienne d'où les bactéries gram positifs étaient plus sensible aux extraits que les Gram négatifs. L'épaisseur et les constituants structuraux des bactéries Gram positifs dans cette instance peut être tenue responsable de l'augmentation de l'interaction entre les composés actif et la lipoprotéine structurale. Gram négatif les cultures bactériennes avaient une certaine variation de diamètre qui était principalement due au peptidoglycane cellulaire et lipopolysaccharide de la paroi cellulaire des bactéries Gram négatifs étaient plus résistants que les grams positifs (**Njue et al ., 2014**).

En **2022 Okemy et al** , les résultats d'inhibition de extraits de jus du bulbe d'*Allium sativum* une activité avec des diamètres compris entre 6,5et à 8mm.

Faire face de notre travaille plusieurs travaux récent sont fait l'étude de l'activité antibactérienne de l'ail (*Allium sativum* L), en **2019 Okombe et Nzuzi** ont fait l'étude de l'activité antibactérienne des extraits Aqueux et Méthanolique de l'ail (*Allium sativum* L) d'où les résultats obtenus montre que l'extrait aqueux a exercé un pouvoir bactéricide sur *E.coli*. D'où le matériel végétal utilisé est à l'état sec par contre dans notre étude nous allons utiliser la bulbe sous forme fraiche avec le même protocole d'extraction. Qui sont utilisent la méthode de diffusion sur milieux gélosé et celui sur milieux liquide. Les résultats obtenue sur milieu gélosé montré que *E.coli* est insensible pour les deux variétés de l'ail et à toutes concentration pour les deux extraits Méthanolique et Aqueux. Cependant l'extrait aqueux de

petite variété à exercé un pouvoir bactéricide sur le germe par la méthode de diffusion en milieu liquide.

Ils ont montré que certains facteurs ont eu une influence sur les résultats obtenus il s'agit des facteurs liés à la méthode d'extraction, la concentration des extraits, le test de sensibilité, la concentration de l'inoculum (**Okombe et Nzuze., 2019**).

**Pundir et al., 2010** ont évalué l'activité antibactérienne de l'extrait Ethanolique du bulbe d'ail. Les résultats obtenus indiquent que l'extrait Ethanolique d'ail a montré une activité antibactérienne contre toutes les bactéries d'un diamètre d'inhibition de **20mm à 31 mm**. La zone d'inhibition maximale a été montrée contre *Bacillus subtilis* (31mm) suivi de *E.coli* (30mm) et *S.aureus* (28mm).

Et en **2020 Kaure et al**, font l'évaluation de l'activité d'*Allium sativum* L sur l'espèce *Bacillus anthracis* utilisant la méthode des puits et l'extrait aqueux d'ail. Les extraits sont obtenus à partir de la bulbe sèche de l'ail, d'où les résultats obtenus montrent que l'extrait aqueux de l'ail (*Allium sativum*) empêche la croissance de *B.anthraxis* avec une zone d'inhibition de 18mm.

**En 2021 Yan et al**, ont fait des caractéristiques physicochimiques et activités biologiques in vitro de polysaccharides dérivés de bulbes d'ail cru (*Allium sativum* L.) via trois phases de séparation combinées à la méthode de précipitation à gradient d'éthanol. Leur étude repose sur l'extraction des polysaccharides qui sont constitués l'un des principaux actifs du bulbe d'ail (*Allium sativum* L). Ils montrent une variété de bioactivité et d'avantages pour la santé, et parmi ces avantages le pouvoir antimicrobien d'où les polysaccharides de l'ail (GPS) sont l'un des principaux actifs constituants (~26%–30% du poids frais) des bulbes d'ail. Par conséquent, cette étude fournit une stratégie technologique simple et réalisable pour produire des polysaccharides bioactifs à partir d'*Allium* brut des légumes. La teneur en humidité du bulbe d'ail frais est  $62,61 \% \pm 0,40 \%$ .

*Allium sativum* pour sa part contient de l'allicine, qui a de puissantes propriétés antibactériennes. Dafer Ouahida en Algérie (2013) avait déjà trouvé que l'ail a une activité inhibitrice très importante sur *E. coli*, mais pas sur *S.aureus* et *P. aeruginosa*, probablement en raison de l'instabilité des constituants actifs de l'ail (**Okemy et al., 2022**).

L'activité antibactérienne de l'ail est attribuée à son composant clé, l'allicin qui est une molécule volatile donne à l'ail son odeur caractéristique (**Pundir et al., 2010**).

Une des raisons pourrait être la différence dans le contenu bioactif présent dans différents préparations comparées, c'est-à-dire l'ail frais par rapport à la poudre séchée et la méthodologie employée (**Kaur et al., 2021**).

L'ail peut réduire et tuer les micro-organismes et les espèces fongiques qui mettent en évidence la possibilité non seulement de réduire les effets des mycotoxines mais également la présence de composés naturels tels que l'origine de sa production.

- Les effets associés à l'ail et à ses composants ont été largement étudiés d'ailleurs il y a une forte demande d'utilisation de produits naturels pour neutraliser les effets toxiques néfastes médiés par l'activation des voies et par la suite comme agents de prévention potentiels de multiples maladies humaines (**Juan-García et al., 2021**)

Les travaux futurs immédiats pourraient être axés sur la mise à l'essai de l'efficacité des extraits bioactifs de l'ail. Cependant, des travaux exploratoires supplémentaires doivent être entrepris pour mieux caractériser les molécules bioactives présentes dans les extraits bioactifs d'*Allium sativum* L. (**Juan-García et al., 2021**).



**Conclusion et perspective**

### **Conclusion et perspective**

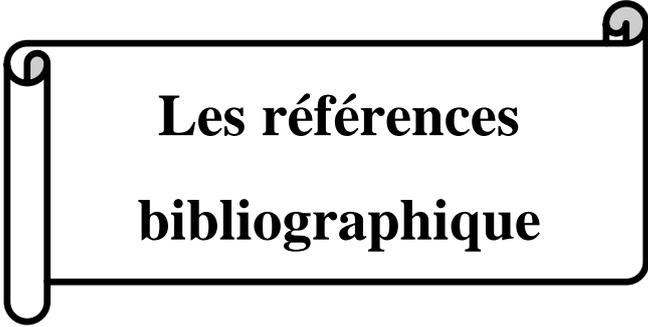
Les infections urinaires, surviennent dans les voies urinaires. Les infections des voies urinaires (IU) sont des infections courantes avec une fréquence de 50 % à 60 % chez la femme. Elles peuvent être des cystites non compliquée et parfois compliquée. L'infection rénale peut être haute pyélonéphrite. S'ils ne sont pas traités, les agents pathogènes peuvent se propager du rein dans la circulation sanguine et provoquent une bactériémie. Les infections urinaires deviennent de plus en plus difficiles à traiter en raison l'émergence et l'exacerbation du problème de la résistance bactérienne aux antibiotiques, et aux effets indésirables de l'antibiothérapie. Le recours et la recherche de nouvelles alternatives thérapeutiques sont devenus obligatoires.

Notre étude sur l'activité antibactérienne de quatre Extraits (Méthanolique ; Ethanolique ,Acétonique et aqueux ) d'une plante *Allium sativum* collecté de la région de Guelma (Est-Algérie. a permis de conclure:

- ❖ Une activité remarquable vis-à-vis de *Staphylococcus* Sp et des Enterobacteries responsables souvent de la plupart des infections urinaires.
- ❖ Une activité appréciable contre *Pseudomonas* Sp de l'Extrait Acétonique.

On perspective, il serait intéressant de :

- ❖ Approfondir cette étude d'évaluation de l'activité antibactérienne par d'autre technique d'études de la sensibilité à cette substance naturelle.
- Caractériser notre extrait sur le plan chimique par différentes techniques



**Les références  
bibliographiques**

## Les références bibliographiques

### A

- **Abedini A, Roumy V, Mahieux S, Biabiany M, Srandart-Vitse A et al ;(2013).** Rosmarinic acid and its methyl ester as antimicrobial components of the hydromethanolic extract of *Hyptis atrorubens* Poit. (Lamiaceae). *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*.
- **Adou DA, Mida Kabran GR, Olivier N’guessan AH, Claude Kablan AL, Mamyrbekova-Békro J A et al;(2019).** Analyse phytochimique d’un extrait coumarinique de feuilles de *Zanthoxylum gillettii* de Côte d’Ivoire. *Journal de la Société Ouest-Africaine de Chimie*, vol (47) P : 26 – 31.
- **Ahmad I, Aqil F; (2007).**In vitro efficacy of bioactive extracts of 15 medicinal plants against ES $\beta$ L-producing multidrug-resistant enteric bacteria. *Microbiol .Res*; 162:264–275.
- **Ait Miloud KH ;(2011).** Infections urinaires : expérience du laboratoire de microbiologie de l’hôpital des spécialistes de Rabat. Thèse de docteur en pharmacie. Faculté de médecine et de pharmacie. Université Mohammed V Rabat ; 138p.
- **Ait-Zine I; (2019).** Toxines bactériennes. Thèse de doctorat : médecine. Université de RABAT ; 183p.
- **Allali Y;(2020).**les infection urinaires et pathogènes émergents. Thèse de doctorat : médecines. Université de RABAT ; 174p.
- **Alonso JM; (2008).** Immunité et physiopathologie des infections de l’arbre respiratoire. *Médecine et maladies infectieuses* ;(38) :433–437.
- **Alwash MS, Ibrahim N, Ahmad W Y; (2013).**Identification and mode of action of antibacterial components from *Melastoma malabathricum* linn leaves. *American Journal of Infectious Diseases*, 9(2): 46-58.
- **Amor Y; (2019).** Infections urinaires communautaires bactériennes. Thèse de doctorat : médecine. Université de Rabat131p
- **Azghani A O, Clark CA ;( 2009).** Bacterial infection process: An overview. In: *Regulation of the inflammatory response in health and disease*. Texas : Ali O Azghani, Edmund J Miller; (p 1-11).

### B

- **Bacar E, Meskine H ;(2014).** Contribution à l'étude de l'activité antibactérienne de l'ail (*Allium sativum L*). Mémoire de Master : Biologie moléculaire des procaryotes. Université 8 mai 1945 Guelma ; 96p.
- **Bedani M, Kebala K, Touhari R; (2020).** Etude microbiologique des germes responsables d'infections urinaires au niveau d'un laboratoire d'analyses médicales. Mémoire de master : Microbiologie Appliquée. Université Djilali Bounaama de Khemis Miliana ; 107p.
- **Belkaid Y, Hand TW;(2014).** Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*; 157, 121–141.
- **Ben Haj Khalifa A; Moissenet D; Thien HV; Khedher M;(2011).** Les facteurs de virulence de *Pseudomonas aeruginosa* : mécanismes et modes de régulations. *Annales de biologie clinique*; 69 (4) : 393-403.
- **Benseghir R, Kdya W ;(2020).** Fréquence et résistance aux antibiotiques des bactéries responsables d'infections urinaires. Mémoire de master : Microbiologie Appliquée .Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi - B.B.A Bordj Bou Arreridj ; 83p.
- **Benyahya N;(2020).** Diabète et infection urinaire. Thèse de doctorat : médecine. Université de Mohamed v de rabat MAROC.
- **Bernhoft A, Siem H, Bjertness E, Meltzer M, Flaten T, E Holmsen;(2010)** .brief review on bioactive compounds in plants . In: Bioactive compounds in plants – benefits and risks for man and animals. *The Norwegian Academy of science and Letters* ;vol 253.
- **Bhunja AK; (2018).** Foodborn Microbial Pathogens: Mechanisms and pathogenesis. *Second Edition*. New York USA: Heldman DR; Coupland J; Ferruzzi M; Hartel RW; Morawicki R et al ,377p .
- **Bidet Ph, Bonacorsi S ;( 2014).** Facteurs de pathogénicité de *Streptococcus pyogènes*. *Archives de Pédiatrie*;21:54-61. Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
- **Borges CV , Minatel IO, Gomez-Gomes HA, Pereira Lima GP;(2017).** Medecinal plants :Influence of Envirommentale factors on the content of secondary Metabolites. *.Medicinale plants and Envirommental challenges* ; p259-277.
- **Bouguelia S ; (2012).** Développement de bios puces dédiées à la détection de bactéries pathogènes à faibles taux. Thèse de doctorat : biotechnologie pour la santé/pharmacies. Paris : université de Grenoble, 170 p.

- **Boukhatem MN, Ferhat A, Kameli A; (2019).** Méthodes D'extraction Et De Distillation Des Huiles Essentielles : Revue De Littérature. *Revue Agrobiologia* ,9 (2): P1653-1659.
- **Boutabia L, Telailia S, Bouguetof I ,Guenadil F, Chefrou A; (2016).** Composition chimique et activité antibactérienne des huiles essentielles de *Rosmarinus officinalis* L de la région de Hammamet (Tébessa-Algérie). *Bulletin de la Société Royale des Sciences de Liège* ; Vol (85) : P. 174 – 189
- **Bouyahya A, Bakri Y, Et-Touys A, Talbaoui A, Khouchlaa A, et al ;(2017).** Résistance aux antibiotiques et mécanismes d'action des huiles essentielles contre les bactéries. *Phytothérapie, Lavoisier SAS* ; 1-11p.
- **Bouzidi H, Lakhlef Z, Hellal Z, Djenane D;(2019).** Le conditionnement des fraises fraiche sous « micro-atmosphère » à base d'huiles essentielles combinées : Effet durant le stockage. *Nature & Technology*, 35-49.
- **Bricha S, Ounine K, Oulkheir S, EL Haloui NE, Attarassi B ;(2009).** Facteurs de virulence et epidemiologie lies au *Pseudomonas aeruginosa*. *Revue Tunisienne d'Infectiologie* ; Vol.2 : 7 – 14.
- **Bruyère F, Cariou G, Boiteux JP, Hoznek A, Mignard JP et al ;(2008).** Progrès en Urologie. *Elsevier Masson* ;18 (1) : 5-6.

### C

- **Carioua G, El Basrib A, Cohenb J, Cortesseb A;(2016)** .La bandelette urinaire peut-elle être utilisée pour le diagnostic des colonisations bactériennes urinaires dans le bilan préopératoire urologique?. *Progrès en urologie*; 26(5) :276-280.
- **Chassaing B; (2011).** Caractérisations de facteurs bactériens essentiels à la virulence de souches *d'Escherichia coli* associées à la maladie de chrohn. Thèse de doctorat : microbiologie. Paris : université d'Auvergne-Clermont-Ferrand, (517p).
- **Chebaibi A , Marouf Z ,Rhazi-Filali F, Fahim M , Ed-Dra A ;(2016).** Evaluation du pouvoir antimicrobien des huiles essentielles de sept plantes médicinales récoltées au Maroc .*Phytothérapie* ;14(6) :355-362.
- **Chen YH, Ko WC, Hsueh PR; (2013)** .Emerging resistance problems and future perspectives in pharmacotherapy for complicated urinary tract infections. *Expert Opin Pharmacother*; 14: 587-596.
- **Chenikhar H** ;mémoire de master .etude de la toxicité de deux pesticides et l'effet protecteur des huiles essentielle d'une plante médicinale .

- **Christaki E ,Bonos E ,Giannenas I, Flouro –paneri P ., (2012).** Aromatic plants as a source of bioactive compounds. *Agriculture*:2(3) :p228-243
- **Christenhunz MJ , Byng JW ;(2016)** .The Number of Known Plants Species in the World and its Annual Increase.*Phytotaxa*;261 (201):10-11646.
- **Clere N;(2017).** Prise en charge officinale des infections urinaires chez la femme. *Actualités pharmaceutiques* ; 56(562) :39-41.
- **Colin L;(2016).** L'ail et son intérêt en phytothérapie. Thèse de doctorat : Sciences pharmaceutiques. Université de LORRAINE Faculté de pharmacie, 142p.

### D

- **Delmas V, Bremond D, Douard S, Le Minor JM, Pirron N et al ; (2008).** Anatomie générale. Edition : Elsevier Masson SAS. Paris. P 215-219.
- **Delmont J, Jaureguiberry S, Marchou B, Parola Ph, Pichard E ;(2016).** chapitre 1 : Epidémiologie des infections tropicales. santé internationale. In : e PILLY trop -Maladies infectieuses tropicales.25<sup>ème</sup> édition. Paris. (p11-13).ISBN 978-2-916641-64-5.
- **Dembele M;( 2020).** Profil de résistance aux antibiotiques des Entérobactéries isolées des urines au service de bactériologie de l'INSP de 2016 à 2018. Thèse de doctorat : Pharmacie. Université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako ; 116p.
- **Desgagné´-Penix I; (2021).** Biosynthesis of alkaloids in Amaryllidaceae plants: areview. *Phytochemistry Reviews*, vol 20 (2) :p409-431.
- **Diarassouba D, Aka S , Outarra K ,Bagre I, Zinzindouf NY et al;(2020).** Evaluation de la composition phytochimique et des propriétés antimicrobienne de deux plantes aromatiques utilisés dans la production du mout sucré et du *tchepea*, deux poissons artisanale de cote d'Ivoire. *International Journal of Biological and Chimical Sciences* ; 14(9):p3215-3230.
- **Doucouré D, Kéita BS, Kéita MS, Goita D, Traoré M et al ; (2020).** Les Infections Urinaires Bactériennes chez les PVVIH : Une Étude Transversale au Service des Maladies Infectieuses du CHU Point G. *Health Sciences and Diseases* ; Vol 21 (8): pp 56-61.
- **Dougals I J; (2018).** Pathogens and Their Virulence Factors. Chapter1: Bacterial Virulence Factors ;( 1-38).

- **Doumbia R;(2020)**. Profil de l'antibiorésistance des germes responsables d'infections urinaires a l'institut national en sante publique de Bamako de janvier 2015 a juillet 2019. Thèse de doctorat : Pharmacie. université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako mali.88p.
- **Duchet-Suchaux M; (2016)**.Facteurs de virulence des agents pathogènes.

### E

- **EL Assimi I;(2020)**.Etude rétrospective des infections Urinaires au sein du service d'urologie, CHU Mohammed VI, MARRAKECH 2018-2019. Thèse de doctorat : en Pharmacie. Université Mohammed V-RABAT.n=92°, 128p.

### F

- **Fagbemi KO, Aina DA, Olajuyigbe OO;(2021)**. Soxhlet Extraction versus Hydrodistillation Using the Clevenger Apparatus; A Comparative Study on the Extraction of a Volatile Compound from Tamarindus indica Seeds.The Scientific World Journal .
- **Fernandes SS, Coelho MS, Salas-Mellado M d l M.,(2019)**. Bioactive Compounds as Ingredients of Functional Foods: Polyphenols, Carotenoids, Peptides From Animal and Plant Sources New. Bioactive Coumpounds .Vol 14 : P129- 142.
- **Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ; (2015)**. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. Nat. Rev .Microbiol 13: 269-284.
- **Foulongne V, Michaux-Charachon S, O'Callaghan D, Ramuz M;(2002)**.Systèmes de sécrétion des protéines de type IV et virulence bactérienne. *Médecine/sciences* ; 18(4) :439-47.
- **Foxman B; (2014)**. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. Infect Dis Clin North Am 28: 1-13.
- **Francezon N ,(2018)**. Valorisaation de l'écorce de *Picea mariana* par la production d'extraits naturels : les extraits aqueux et l'huile essentielle.thèse de doctorat université de Laval.

### G

- **Gauda S, Das G, Sen SK, Shin HS, Patra JK; (2016)**. Endophytes : A Treasure house of Bioactive Compounds of Medicinal Importance .*Frontiers in Microbiology* , 1538 : p 7- 29

- **Georganas A, Giamouri E, Pappas AC, Papadomichelakis G, Galliou F et al ;(2020).** composés bioactifs dans les déchets alimentaires en : un examen de la transformation des déchets alimentaires en aliments pour animaux. *Aliments*, (9) :p291
- **Ghedira K ;(2005).** Les flavonoïdes : structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique .*Phytothérapie* , 3 (4): p162-169.
- **Ghosh AK, Panda SK, Lutyen W; (2021).** Anti-vibrio and immune-enhancing activity of medicinal plants in shrimp: A comprehensive review.*Fish & Shellfish Immunology* ;117:192-210.
- **Gninkoun C, Alassani S-C-A, Sagna Y, Djrolo F ;(2018).** Résistance bactérienne au cours des infections urinaires chez les patients diabétiques au CNHU-HKM DE COTONOU, BENIN. *Journal de la Société de Biologie Clinique du Bénin* ; N° 029 :99-103.
- **Grabe M ;(2007).** Les facteurs de risque pour les infections urinaires en urologie. Les infections urinaires:61-72

### H

- **Hadji W, Messaitfa A ;(2019).** Activité antibactérienne de l'huile de cade sur quelques souches de Staphylocoque : Application sur des eaux usées traitées par lagunage aéré. *Algerian Journal of Arid Environment* « AJAE »,9(2) :8-8.
- **Handa SS, Singh Khanuja SP, Longo G, Rakesh DD; (2008).**Extraction Technologies For Medicinal and Aromatic plant . Earth, Environmental and Marine Sciences and Technologies. *International Centre For science and high technology*,vol (266).
- **Hannan TJ, Totsika M, Mansfield KJ, Moore KH, Schembri, MA, et al ; (2012).** Host-pathogen check points and population bottlenecks in persistent and Intracellular uropathogenic *Escherichia coli* bladder infection. *FEMS Microbiol.Rev*; 36: 616-648.
- **Hernandez Ochoa LR ; (2005).** Substitution de solvants et matières actives de synthèse par un combine « solvant /actif »D'origine végétale .Thèse de doctorat .institut national polytechnique de TOULOUSE.
- **Hu H, Liu H, Kweon O, Mark E Hart ;( 2022).** A naturally occurring point mutation in the hyaluronidase gene (*hysA1*) of *Staphylococcus aureus* UAMS-1 results in reduced enzymatic activity. *Canadian Journal of Microbiology*; 68 (1), 31-43.

### I

- **Isnard C; (2015).** Infections du tractus urinaire à pathogènes émergents. *Journal des Anti-infectieux* ; 17(4) :152-161. Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

### J

- **Jain C, Khatana S, Vijayvergia R;(2019).** Bioactivity of secondary metabolites of various plants: A review *International journal of pharmaceutical sciences and reaserch*, Vol. 10(2):P 494-504.
- **Janvier F, Mbongo-Kama E, Mérens A, Cavallo J-D ; (2008).** Les difficultés d'interprétation de l'examen cytot bactériologique des urines. *Revue francophone des laboratoires*, N°(406) :51–59.
- **Joly J;(2003).** Chapitre 6 : Infectiologie. In : *Environnement et santé publique : Fondements et pratiques*. Paris : Gerin M, Gousselin P, Cordier S, Viau C, Quénel P, Dewailly E ;(p145-162).
- **Juan-García A , Agahi F, Drakonaki M, Tedeschi P , Font G, Juan C; (2021) .** Cytoprotection assessment against mycotoxins on HepG2 cells by extracts from *Allium sativum* L. *Food and Chemical Toxicology* ;(151): 112129 .

### K

- **Kaur R , Tiwari A, Manish M, Maurya I K , Bhatnagar R, Singh S;(2021).** Common garlic (*Allium sativum* L.) has potent Anti-*Bacillus anthracis* activity *.Journal of Ethnopharmacology* ; 264 :113230 .
- **Kaurinovic B, Vastag D;(2019).**Flavonoids and phenolic Aids as Potential Natural Antioxidants;1-20.
- **kiuru P, D'Auria MV, Muller DC, Tammela P, Vuorela H, Yli-Kauhaluoma J;(2014).** Exploring marine Resources for bioactive compounds . *Planta medica* .volum 80(14):p1234-1246.
- **Klemm P, Munk Vejborg R, Hancock V;(2010).** Prevention of bacterial adhesion. *Applied Microbiology and Biotechnology*;88(2):451–459.

### L

- **Laberge A, Leroux S, St-Onge M ;( 2018).** Notions de base en prévention et contrôle des infections : chaîne de transmission de l'infection. Comité sur les infections nosocomiales du Québec (CINQ) : Institut national de santé publique du Québec ; 1-3 p.
- **Lacheheb L, Bendagha Y ; (2016).**Les infections urinaires. Mémoire de master : Ecologie Microbienne. Université des Frères Mentouri Constantine ; 71p.

- **Lahiri D, Dash S, Data R, Nag M ;( 2019)**. Elucidating the effect of anti-biofilms activity of bioactive compounds extracted from plants. *Indian Academy of Sciences* ; 44:52 :1-19 .
- **Lautier T, Nasser W ;(2005)**. Régulation des genes de virulence par la phase de croissance chez les bactéries à Gram négative. *Regarde sur la biochimie* ;(1) :24-33.
- **Leagy C, Bourigaul CT, Kouatchet AT, Lepelletier D., Zahar J.-R.; (2014)**. De la colonisation à l'infection par des bactéries multirésistantes aux antibiotiques : identification et maîtrise du risque chez les patients hospitalisés en réanimation. Session thématique médecin, SRLF et Lavoisier SAS ; 1-7 p.
- **Lebeaux D, Ghigo J;(2012)**. Infections associées aux biofilms Quelles perspectives thérapeutiques issues de la recherche fondamentale ? *médecines/sciences* ; 28(8-9) : 727-39.
- **Lelario F, Scrano L, Franchi SDS, Bonomo MG, Salzano G et al ; (2018)**. Identification and antimicrobial activity of most representative secondary metabolites from different plant species. *Chemical and Biological Technologies in Agriculture*, 5(1): 1-12.
- **Lhoufati M ;(2017)**.Infections bactériennes du tractus urinaire chez les transplantés rénaux. Thèse de doctorat : pharmacie. Université de Mohammed v RABAT n° :105.154p.
- **Li X, Qiao L, Chen B, Zheng Y, Zhi Ch et al ;(2021)**. Développement de marqueurs SSR et leur application dans la diversité génétique évaluation du matériel génétique de l'ail (*Allium sativum L*) Plant Diversity .Journal homepage.
- **Liu Q, Luo L, Zheng L; (2018)**. Lignins: Biosynthesis and Biological Functions in Plants. *International Journal of Molecular Sciences*; vol 19 (2) :P 335.
- **Lopez A, Hudson JB, Towers GHN; (2001)** .Antiviral and antimicrobial activities of Colombian medicinal plants. *J Ethnopharmacol*; 77: 189-196.

### M

- **Mabboux P, Rouveix B ; (2019)**.État actuel de la résistance en France d'*E. coli* au triméthoprime dans les infections urinaires aiguës simples ; *Progrès en urologie* ; 29 :943-946.
- **Mach F, Marchandin H, Bichon F; (2020)**. Traitement et prévention des infections urinaires. *Actualités pharmaceutique* ; 59(598) : 48-52.

- **Majid A ;(2019).** Guide diagnostique et thérapeutique des maladies infectieuses bactériennes aux urgences : Nouveau-né, enfant, femme enceinte sont exclus. Thèse de doctorat : médecine. Université Mohammed v de RABAT.
- **Mallek- Ayadi S, Bahloul N ,Kechaou N;(2017).**Chemical composition and bioactive compounds of *Cucumis melo L.* seeds: Potential source for new trends of plant oils. *Process Safety and Environmental Protection*, Vol (113): 68-77.
- **Mallek-Ayadi S, Neila Bahloul, NabilKechaou;(2017).**Characterization ,phenolic compounds and functional properties of *Cucumis melo L.*peels. *Food Chemistry*; 221:1691-1697.
- **Martins N, Petropoulos S, C.F.R. Ferreira I ;(2016).** Composition chimique et composés bioactifs de l'ail (*Allium sativumL.*) en fonction des conditions avant et après la récolte. *Food Chemistry*; 211:41–50.
- **Massol C ;(2018).** Etude de la sensibilité de *Mannheimia Haemolytica* et *Pasteurella multocida* Prélevées en atelier d'engraissement D'agneaux par détermination de la CMI.Thèse de doctorat : vétérinaire. Université de Toulouse.
- **Mellata M ;(2003).** Rôle des facteurs de virulence des *Escherichia coli* pathogènes aviaires dans la colibacillose. Thèse de doctorat : Microbiologie sciences vétérinaires. Université de Montréal ; 290p.
- **Michalak I, Chojonaska K;(2015).** Algal production systems of bioactive compounds. *Engineering in life sciences*; 15(2):p160-176.
- **Michel JB, Shen YK, Aiden AP, Veres A, Gray MK et al ;(2011).**Quantitative analysis of culture using millions of digitized books ;331(6014) :176-182.
- **Mouas y, Benrebaha FZ , Chaouia C, (2017).** Evaluation de l'activité antibactérienne de l'huile essentielle et de l'extrait méthanolique du romarin *Rosmarinus officinalis L.* *Revue Agrobiologia*, 7(1) p: 363-370.
- **Moumene F , Benali-Toumi F , Benabderrahman M , Benyamina A , Selem H, . Dif MM ;(2016).** Composition chimique et activité antibactérienne des huiles essentielles d'*Allium vineale* et *Allium sativum* de l'Ouest Algérien. © Lavoisier SAS Phytothérapie. DOI 10.1007/s10298-016-1038-3.
- **Mühlen S, Dersch P; (2015).** Anti-virulence Strategies to Target Bacterial Infections. *Current Topics in Microbiology and Immunology*; 1-37p. © Springer International Publishing Switzerland.

- **Murray BO, Flores C, Williams C, Flusberg DA, Marr EE et al ;(2021).** Recurrent Urinary Tract Infection: A Mystery in Search of Better Model Systems. *Front. Cell. Infect. Microbiol*; 11, 691210.
- **Muylaert A, Mainil J.G ;(2012).** Résistances bactériennes aux antibiotiques : les mécanismes et leur « contagiosité ». *Ann. Méd. Vét* ; 156 :109- 123p.
- **Muzquiz M, Varela A, Burbano C, Cuadrado C, Guillamon E;(2012).** Bioactive compounds in legumes : pronutritive and antinutritive actions implication for nutrition and health. *Phytochemistry reviews*; 11(2):227-244.

### N

- **Njue L, kanja Lw, ombui JN., Nduhiu JG, Obiero D ;(2014).** Efficacy of antimicrobial activity of garlic extracts on bacterial pathogens commonly found to contaminate meat. *East african medical journal*; vol. 91 no: 242-248.

### O

- **Okemy Andissa N, Mankele Ray L A, Miguel M L, Mouniani S L, Abena Ange A ; (2022).** Evaluation de l'activité antibactérienne de trois plantes potagères utilisées au Congo. *Revue RAMReS – Série Pharm. Méd. Trad. Afr* ; 21(1) : 01-08.
- **Okombe Embeya V , Nzuzi Mavungu G ;(2019).** Etude de l'activité antibactérienne (in vitro) des extraits aqueux et Méthanoliques de l'ail (*Allium sativum* L.) *Journal of Applied Biosciences* ;141: 14419 – 14425 ISSN 1997-5902.
- **Osmane H, Meharga RA ;(2016).** Potentiel thérapeutique d'*Allium sativum* : Hypertension artérielle. Mémoire de master : Analyse et contrôle de qualité des denrées alimentaires .Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi B.B.A.
- **Othman L, sleiman A, Abdel-Massih RM;(2019).** Antimicrobial activity of polyphenols and Alkaloids in Middle Eastern plants *.Frontiers in Microbiology* ,(10) :p911.

### P

- **Poli J-P;(2018).** Recherche des mécanismes d'action des molécules à activité biologique issues des produits naturels. Thèse de doctorat : Sciences agricoles. Université Pascal Paoli, Français;143p.

- **Pundir RK , Jain P, Sharma Ch;(2010).** Antimicrobial Activity of Ethanolic Extracts of *Syzygium aromaticum* and *Allium sativum* Against Food Associated Bacteria and Fungi. *Ethnobotanical Leaflets* ;14: 344-60.

### R

- **Rolink A, Olas B ;(2021).** The Plants of the Asteraceae Family as Agents in the Protection of Human Health .*Intrnational Journal of Molecular Sciences*; 22(6):3009.
- **Russo M, Moccia S, Spangnuolo C, Tedesco I , Russo GL;(2020).**Roles of flavonoids against coronavirus infection. *Chemico-biological interactions*; 328:109211.

### S

- **Sauarez-Jimenez G-M, Burgos-Hernandes A, Ezquerra-Brauer J-M; (2012).**Bioactive peptides and Depsipeptides With Anticancer Potential: Sources from Marine Animals. *Marin Drugs*; 10(5) :963-986.
- **Sibanda T, Okoh AI; (2008).** In vitro evaluation of the interactions between acetone extracts of *Garcinia kola* seeds and some antibiotics. *Afr J Biotechnol*; 7:1672–1678.
- **Sihra N, Goodman A, Zakri R, Sahai A, Malde S; (2018).**Non antibiotic prevention, and management of recurrent urinary tract infection. *Nat. Rev. Urol*; 15:750–776.
- **Singleton P;(1999).** Chapitre11 : les bactéries en médecine. In : *Bactériologie*. 4<sup>ème</sup> édition. Paris : Dunod, (237-262p).ISBN 2-10-000-4273-4.
- **Skali Z;(2016).** Antibiothérapie des bactéries multirésistantes. Thèse de doctorat : pharmacie .université de RABAT ; 128p.

### T

- **Terlizzi ME, Gribaudo G, Maffei ME ; (2017).** Uro-Pathogenic *Escherichia coli* (UPEC) Infections: Virulence Factors, Bladder Responses, Antibiotic, and Non-antibiotic Antimicrobial Strategies. *Front. Microbiol*; 8, 1566.
- **Toty AA, Guessennd N, Bahi C, Adou Koffi Mathieu KRA, Tokore DA et al ; (2013).** Évaluation in-vitro de l'activité antibactérienne de l'extrait aqueux de l'écorce de tronc de *Harungana madagascariensis* sur la croissance de souches multi-résistantes. *Bulletin de la Société Royale des Sciences de Liège*, V (82) :P. 12 – 21

- **Triaux Z., (2019)** Développement de méthode d'extraction et d'analyse de molécules terpénique de molécules terpénique à activité anti-inflammatoire. Thèse de doctorat : chimie analytique Université de Strasbourg, 280p.

### V

- **Vaulont S, Schalk I; (2015).** Rôles des sidérophores bactériens et de mammifères dans les interactions hôtes-pathogènes. *médecine/sciences* ; 31 (8-9): 756-63.

### W

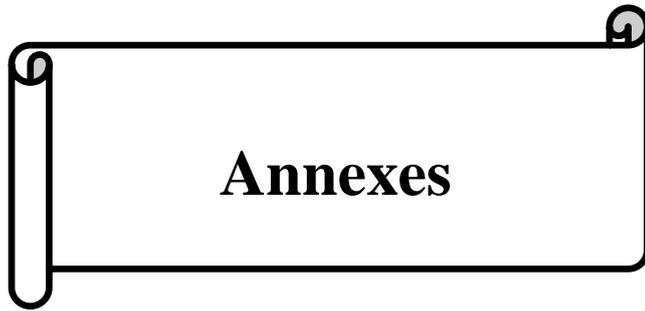
- **Wu H, Wang AH, Jennings M; (2008).** Discovery of virulence factors of pathogenic bacteria. *Current Opinion in Chemical Biology*; 12:1–9.

### Y

- **Yan JK , Wang Ch, Yu YB, Wu LX, Chen TT, Wang ZW;(2021)** .Caractéristiques physicochimiques et activités biologiques in vitro de polysaccharides dérivés de bulbes d'ail crus (*Allium sativum* L.) via trois phases séparation combinée à la méthode de précipitation à gradient d'éthanol. *Food Chemistry*; 128081(339).
- **Yiou R. ;(2011).** Anatomie du petit bassin. Edition : Elsevier Masson SAS. Paris. P54.

### Z

- **Zaouia Y; (2020).** Diagnostique biologique des infections bactériennes. Thèse de Doctorat : médecine interne. Université de RABAT. 174p.
- **Zhang W X , Chen F , Mingfu ;(2015).** Origine substances bioactives. Manuel de chimie Alimentaire ; vol (24) : 1009-1033.
- **Ziti-Freville N; (2019).** L'aromathérapie anti-infectieuse est-elle une alternative essentielle à l'officine ? [en ligne]. Thèse de doctorat : pharmacie. Lille, France : Faculté de Pharmacie de Lille, 187P.
- **Zola TA, Lysenko ES, Weiser J N; (2008).** Mucosal Clearance of Capsule-Expressing Bacteria Requires Both TLR and Nucleotide-Binding Oligomerization Domain 1 Signaling. *The Journal of Immunology* ; 181(11): 7909–7916.



**Annexes**

## annexes

---

### **Annexe 01 :** Composition des milieux de culture utilisées

- **Gélose nutritive**

Formule en g/l d'eau distillée

Tryptone	5g
-Extrait de viande	3g
Agar bactériologique1	5g
PH	7.0+0.2

- **Gélose Héктоene**

Formule en g/l d'eau distillée

Digestif peptique de viande	12.0g
Extrait de levure	3.0g
Lactose	12.0g
Saccharose	12.0g
Salicin	2.0g
Sels biliaires.	9.0g
Chlorure de sodium	5.0g
Thiosulfate de sodium	5.0g
Citrate d'ammonium ferrique	1.5g
Blue de bromothymol	0.065g
Fuchin acide.	0.10g
Agar bactériologique	15g
PH	7.5+0.2
150ML	2-8°C

- **Gélose Chapman :**

Formule en g/l d'eau distillée

Digestif pancréatique de caséine	5.0g
Extrait de viande.	1.0g
Digestif protéique de tissu animale	5.0g
D-Mannitol	10.0g
Chlorure de sodium	75.0g
Rouge de phénol	0.025g

## annexes

---

Agar bactériologique	15.0g
PH	7+0.2g
180ml	2-8°C

- **Gélose Mueller Hinton**

-Formule en g/l d'eau distillée

Acide caséine peptone	17.5g
Infusion de bœuf	2.0g
Amidon	1.5g
Agar bactériologique	17.0g
PH	7.3+0.2
180ml	2-8°