



## International Journal of Natural Resources and Environment

<https://ijnre.univ-adrar.dz>

ISSN 2710-8724



I  
J  
N  
R  
E

### Effet des diholosides sur la production du chloramphénicol et la croissance de deux souches de *Saccharothrix longispora* (PAL 54 et PAL 42) isolées d'un sol de la palmeraie de Ghardaïa

Hadjer Bouali <sup>1</sup>, Karima Hamza <sup>1</sup>, Noureddine Bouras <sup>1,2,\*</sup>, Salim Mokrane <sup>1</sup>, Mustapha Barakate <sup>3</sup> et Nasseridine Sabaou <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire de Biologie des Systèmes Microbiens (LBSM), Ecole Normale Supérieure de Kouba, B.P. 92, 16 050, Vieux-Kouba, Alger, Algérie,

<sup>2</sup>Département de Biologie, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre, Université de Ghardaïa, BP 455, Ghardaïa 47000, Algérie,

<sup>3</sup>Laboratoire de Biologie et Biotechnologie des Microorganismes (LBBM), Faculté des Sciences Semlalia, Université Cadi Ayyad, BP 2390, Marrakech, Maroc.

\* Corresponding author: noureddine\_bouras@yahoo.fr (N. Bouras)

**Article details:** Received: 06 June 2019, Revised: 25 June 2019, Accepted: 30 June 2019

#### Résumé:

Ce travail s'intéresse à l'étude de l'effet des diholosides sur la croissance et la production du chloramphénicol par deux souches de *Saccharothrix longispora* (PAL54 et PAL42). Pour l'étude de cet effet, nous avons choisi comme microorganismes cibles *Bacillus subtilis* ATCC 6633 (bactérie à Gram positif, sensible aux antibiotiques) et *Klebsiella pneumoniae* E40 (bactérie à Gram négatif, multi-résistante aux antibiotiques) et comme disaccharides: le maltose et le saccharose (avec le glucose comme témoin). Les résultats obtenus ont montré que la source de carbone a influence significative sur la croissance des deux souches d'actinobactéries ainsi que sur la production de l'antibiotique (chloramphénicol).

**Mots clés :** *Saccharothrix* ; disaccharide ; croissance ; biomasse ; antibiotique ; chloramphénicol.

#### Abstract:

This work investigates the effect of diholosides on the growth and production of chloramphenicol by two strains of *Saccharothrix longispora* (PAL54 and PAL42). To study this effect, we chose two target-microorganisms: *Bacillus subtilis* ATCC 6633 (Gram-positive bacterium, sensitive to antibiotics) and *Klebsiella pneumoniae* E40 (Gram-negative bacterium, multi-resistant to antibiotics) and two disaccharides: maltose and sucrose (with glucose as a control). The results obtained showed that the carbon source has a significant influence on the growth of both strains of Actinobacteria as well as on the production of the antibiotic (chloramphenicol).

**Keywords:** *Saccharothrix* ; disaccharide ; growth ; biomass ; antibiotic ; chloramphenicol.

## 1. Introduction

Les actinobactéries sont des bactéries mycéliennes à Gram positif ayant un pourcentage de guanine-cytosine supérieure à 55% et dont la plupart sont aérobies et mésophiles. La majorité des espèces sont saprophytes ou commensales et principalement telluriques. Ces microorganismes sont rencontrés sur une grande variété de substrats naturels: sols, débris végétaux, sédiments marins, sebkhas, mers et

océans, etc. (Lacey, 1997). Ces bactéries sont capables de dégrader les résidus organiques récalcitrants telles que la lignine, la cellulose et la chitine, et contribuent ainsi à la fertilisation des sols (Lacey, 1997; Limaye et al., 2017). Grâce à leurs propriétés antagonistes, les actinobactéries sont utilisées dans la lutte biologique pour la protection de certaines plantes contre les maladies fongiques et bactériennes (Suárez-Moreno et al., 2019).

La recherche de nouvelles molécules bioactives (antibactériennes et antifongiques) est une orientation que privilégient beaucoup de chercheurs. Ceci s'explique par la prolifération des souches de microorganismes pathogènes (bactéries et champignons) résistantes aux antibiotiques disponibles sur le marché mondial et l'apparition de nouvelles maladies dangereuses (Kumarasamy et al., 2010).

Plusieurs sucres sont abondamment exsudés dans la rhizosphère par certaines plantes comme le blé, et représentent 10% du carbone des photosynthétats (Derrien et al., 2005). Ces sucres exsudés par les plantes pourraient être dégradé par les bactéries rhizosphériques.

Plusieurs espèces d'actinomycètes d'origine saharienne appartenant à des genres différents sont capables de sécréter un nombre important d'antibiotiques: une quinzaine ou plus chez *Saccharothrix* sp. SA103 (Zitouni, 20004) et plus d'une vingtaine chez *Saccharothrix algeriensis* (Bouras, 2005; Lamarai, 2006).

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à deux souches de *Saccharothrix longispora*, PAL54 et PAL42, dans le but d'étudier et d'améliorer la production de chloramphénicol en utilisant deux types de diholosides (disaccharides), le maltose et le saccharose.

## 2. Matériel et méthodes

### 2.1. Souches d'actinobactéries

Les deux souches de *Saccharothrix longispora* (PAL54 et PAL42) ont été isolées à partir des échantillons de sols rhizosphérique du palmier dattier (*Phoenix dactylifera* L., de cultivar Deglet-Nour) provenant de la palmeraie de Y. Hadj Saïd, Oudjoujen, Béni-Isguen, Ghardaïa, Mzab (latitude, 32°46'N; longitude, 03°68'E; altitude, 465 m). Les deux souches sont productrices de chloramphénicol, un antibiotique bactériostatique de la famille des phénicolés (Aouiche et al., 2012).

### 2.2. Souche de microorganismes-cibles

Les microorganismes-cibles utilisés sont : une bactérie à Gram négatif *Klebsiella pneumoniae* (E40), et une bactérie à Gram positif: *Bacillus subtilis* (ATCC 6633). Les deux bactéries sont conservées à 4°C sur milieu de culture ISP2 (International *Streptomyces* Project, contenant 18 g/L d'Agar-Agar). Ces deux bactéries proviennent, respectivement, du Laboratoire de Microbiologie Appliquée (LMA), Université Abderrahmane Mira de Béjaïa, et de la collection du Laboratoire de Biologie Cellulaire et Moléculaire, Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene (USTHB), Alger. Les profils de résistance de ces deux bactéries vis-à-vis de plusieurs molécules antibactériennes sont indiqués dans le Tableau 1.

**Tableau 1.** Profils de résistance des bactéries-cibles utilisées (Touati, 2006; Messai et al., 2008).

Bactéries-cibles	Antibactériens	Sensibilité
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (E40)	AMX, CAZ, CFP, CTX, FEP, GEN, PIP, TIC, TOB.	AMC, ATM, C, CXC, TCC.
<i>Bacillus subtilis</i> (ATCC 6633)	NEO.	C, CAR, CHL, ERY, GEN,K, RIF, SPI, SSS, VAN.

AMX: Amoxicilline, CAZ: Ceftazidime, CFP: Cefpirome, CTX: Céfotaxime, FEP: Céfépime, GEN: Gentamicine, PIP: Pipéracilline, TIC: Ticarcilline, TOB: Tobramycine, AMC: Amoxicilline + clavulanate, ATM: Aztréonam, C: Chloramphénicol, CXC: Céfotaxime + Clavulanate, TCC: Ticarcilline + Clavulanate, NEO: Néomycine, CAR: Carbénicilline, CHL: Chlorotétracycline, ERY: Erytromycine, K: Kanamycine, RIF: Rifampicine, SPI: Spiramycine, SSS: Sulfamide, VAN: Vancomycine.

### 2.3. Milieu de culture (MSS1)

Le milieu de culture utilisé est un milieu semi-synthétique liquide (MSS1) composé de : 10 g de dextrose (D-glucose) considéré comme témoin, 2 g d'extrait de levure, 2 g de NaCl, 0,5 g de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 1 g de  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ , 0,2 g de  $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , 5 g de  $\text{CaCO}_3$ , 2 g de  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ , eau distillée q.s.p. 1 L; pH = 7,2 (Bouras et al., 2006). Après autoclavage (à 120°C pendant 20 min), il a été réparti dans des Erlenmeyers de 500 ou de 250 mL et contenant respectivement 50 ou 100 mL du milieu de culture.

### 2.4. Conditions de fermentation

La cinétique de production du chloramphénicol par les deux souches de *Saccharothrix longispora* PAL54 ou PAL42 a été réalisée, et l'évolution de l'activité antibactérienne, du pH et du poids sec du mycélium est suivie quotidiennement. Les essais ont été effectués en dupliqua et chaque valeur représente la moyenne de deux essais ( $\pm$  écarts-types).

Dans cette étude, deux diholosides ont été utilisés comme sources de carbone : le maltose et le saccharose (avec le glucose comme témoin). Ainsi, des pré-cultures ont été préparées à partir de cultures mûres des souches de *Saccharothrix longispora* (PAL54 ou PAL42) âgées de 10 j et poussant sur milieu solide ISP2. Les colonies ont été raclées à partir d'une culture en boîte de Pétri avec une anse stérile pour récupérer les spores. L'inoculation de chaque souche est effectuée dans des Erlenmeyers de 500 mL contenant chacun 100 mL de milieu liquide MSS1. L'incubation à 30°C, a été opérée pendant 2 à 3 jours sous agitation (New Brunswick, 250 rpm).

Des Erlenmeyers de 500 mL contenant chacun 100 mL de milieu liquide (pH 7,2) sont ensemencés avec 5 mL de la pré-culture obtenue et qui correspond à une biomasse de 0,1 g ( $\pm$  0,02 g) de souche d'actinobactérie. Les cultures ont été incubées à 30°C sous agitation à 250 rpm durant 9 jours. Ce temps correspond à la production maximale du chloramphénicol par les deux souches de *Saccharothrix* (constatation faite lors d'études préliminaires). Pendant ce temps d'incubation, 4 mL (2 mL en double) de chaque milieu de cultures ont été prélevés à des intervalles de temps fixe (48 h) dans des conditions aseptiques, dans des tubes Eppendorf de 2 mL afin d'évaluer la biomasse et l'activité antibactérienne. Les tubes Eppendorf contenant les filtrats de cultures sont centrifugés à 12000 rpm (Micro-centrifugeuse 54-15 R) pendant 10 min et les variations de pH des surnageants sont enregistrées (pH mètre : HANNA instruments).

### 2.5. Estimation de la biomasse

L'évolution de la biomasse durant la fermentation est estimée selon la méthode de Bouras et al. (2006).

### 2.6. Cinétique de production du chloramphénicol en milieu liquide (détermination de l'activité antibactérienne)

Les tubes Eppendorf contenant les filtrats de cultures sont centrifugés à 12000 rpm pendant 10 min. Les surnageants sont récupérés et utilisés pour déterminer l'activité antibactérienne par la méthode des puits. Ainsi, un volume de 200  $\mu\text{L}$  de filtrat de culture de l'actinobactérie ont été prélevés chaque 48 h (dans des conditions stériles), puis déposés dans un puits de 10 mm de diamètre sur milieu ISP2 semi-solide (en surfusion à 45°C, et contenant 12 g/L d'Agar-Agar) préalablement ensemencé par les germes-cibles (*Klebsiella pneumoniae* E40 et *Bacillus subtilis* ATCC 6633) afin de permettre une bonne diffusion de l'antibiotique. Les boîtes de Pétri ont été gardées à 4°C durant 3 h (pour inhiber momentanément la croissance des germes-cibles tout en permettant la diffusion du chloramphénicol élaboré dans le milieu de culture).

Par la suite, les boîtes Pétri ont été incubées à 28°C pendant 24 h, et l'activité antibactérienne est estimée par la mesure du diamètre de l'aurole d'inhibition du germe-cible autour des puits.

### 3. Résultats

#### 3.1. Milieu de culture MSS1 en présence de glucose (Témoin)

Les cinétiques de l'influence des sources de carbone sur la croissance, les valeurs du pH du milieu de culture et la production du chloramphénicol par les deux souches PAL54 et PAL42 en milieu MSS1 additionné de glucose sont illustrées dans la Figure 1.

##### Souche PAL54

La courbe de croissance débute par une phase exponentielle (entre J0 à J4). Une phase de déclin lente est directement observée entre J4 et J10 (mais assez brusque entre J8 et J10). Par la suite, une phase de croissance est observée entre J10 et J12 (il s'agit d'une croissance cryptique), suivie par une phase de déclin. Le maximum de biomasse est atteint le 4<sup>ème</sup> jour avec un poids sec de 36,82 g/L. Globalement, le pH est resté alcalin jusqu'au dernier jour (malgré les multiples variations durant la cinétique). Le pH, durant la phase exponentielle, atteint une valeur de 8,2.

L'activité antibactérienne commence le 2<sup>ème</sup> jour. La production se passe en deux étapes : la première est maximale lors de la première phase de déclin, entre le 8<sup>ème</sup> et le 10<sup>ème</sup> jour selon les germes-cibles ; la seconde est maximale durant la deuxième phase de déclin, jusqu'au 14<sup>ème</sup> jour pour les deux germes-cibles. L'activité est meilleure contre *B. subtilis*.

##### Souche PAL42

La courbe de croissance débute par une phase exponentielle qui dure 4 jours (J0 à J4). Un ralentissement est observé entre J4 et J6 suivie par une phase stationnaire courte de 2 jours. Par la suite, une phase de déclin jusqu'au 14<sup>ème</sup> jour avec une stabilisation entre J10 et J12 (pas de croissance cryptique à la différence de la souche PAL54). La biomasse est nettement meilleure avec ce sucre chez la souche PAL54, vu que le maximum de biomasse est de 26,67 au 6<sup>ème</sup> jour.

Le pH de la souche PAL42 suit exactement la même courbe de tendance que celle de la souche PAL54.

L'activité antibiotique débute le 2<sup>ème</sup> jour contre *B. subtilis* et *K. pneumoniae*. Elle est maximale durant la phase de déclin selon le germe-cible. L'activité est meilleure contre *B. subtilis*.

#### 3.2. Milieu de culture MSS1 en présence de maltose

Les cinétiques de croissance, de pH et de production des antibiotiques de la souche PAL54 et PAL42 en milieu MSS1 additionné de maltose sont illustrées par la Figure 2.

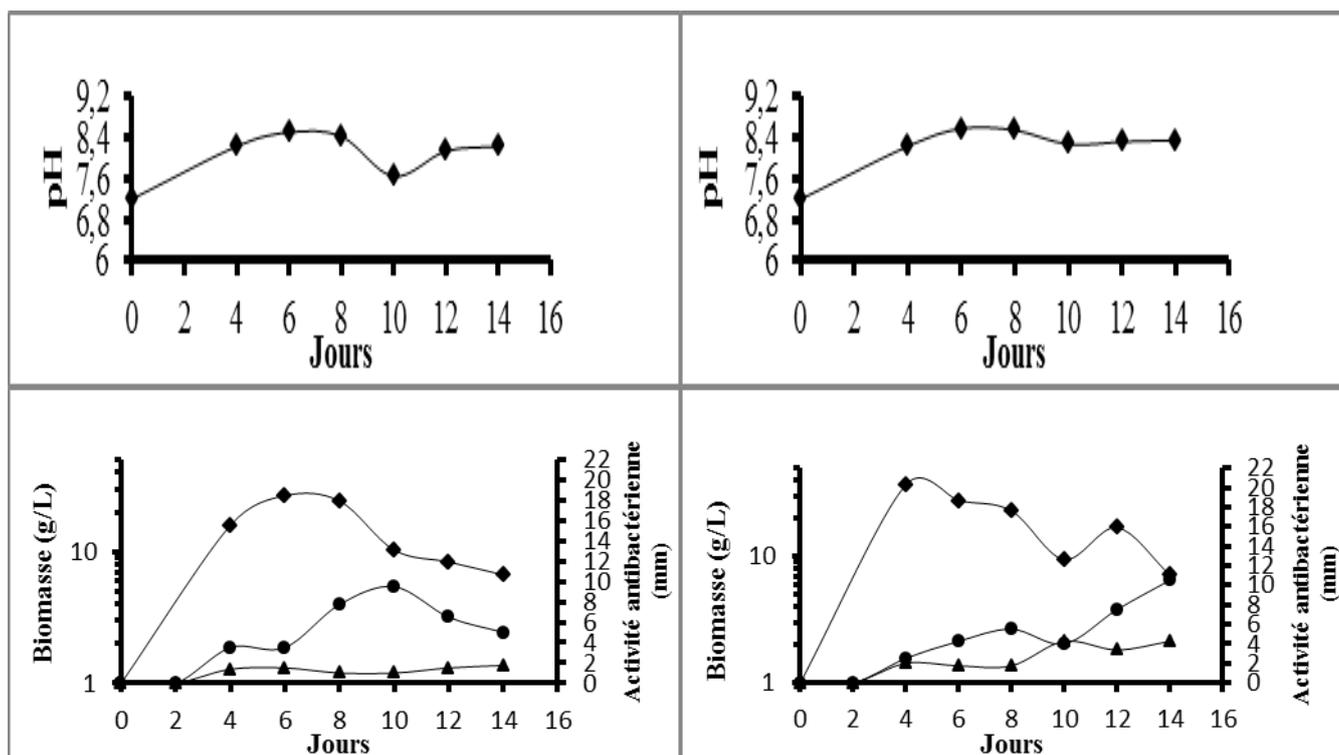
##### Souche PAL54

La courbe de croissance débute par une phase exponentielle de 4 jours. La phase de déclin est observée tout de suite après et se poursuit jusqu'au 10<sup>ème</sup> jour (avec une stabilisation de la croissance entre J6 et J8).

Une deuxième phase exponentielle (légère) se présente entre J10 et J12, pour finir encore par une phase de déclin. Le maximum de biomasse est atteint au 4<sup>ème</sup> jour avec un poids sec de 32,1 g/L.

Le pH augmente durant les phases, exponentielle et de déclin, et devient basique. Le 10<sup>ème</sup> jour le pH s'acidifie et atteint un pH de 7,7. Par la suite, durant la seconde phase exponentielle le pH augmente de nouveau.

L'activité antibiotique débute le 2<sup>ème</sup> jour contre les deux germes-cibles. La production est maximale durant la phase de déclin contre *B. subtilis* et une seconde fois durant la croissance cryptique contre les deux germes-teste. L'activité est meilleure contre *B. subtilis*.



**Fig. 1.** Cinétiques de production des activités antibactériennes et évolution du pH et de la biomasse de la souche PAL54 (à gauche) et celle de la souche PAL42 (à droite) en milieu liquide MSS1 additionné de glucose. (◆biomasse; ● *B. subtilis*; ▲ *K.pneumoniae*)

### Souche PAL42

La courbe de croissance débute directement par une phase exponentielle de 4 jours. Un ralentissement est observé entre J4 et J6, puis la croissance passe directement dans une phase de déclin qui dure jusqu'au 10<sup>ème</sup> jour, avec une stabilité entre J8 et J10. Par la suite apparaît une légère croissance cryptique pour finir encore par une seconde phase de déclin.

La tendance de cette courbe ressemble à celle observée dans les mêmes conditions de culture à la souche PAL54. Nous remarquons la présence d'une croissance cryptique et l'absence de la phase stationnaire. Par ailleurs, ces conditions de cultures stimulent mieux la production de biomasse de la souche PAL54 par rapport à PAL42. Au cours de la croissance, le pH devient basique dès le 4<sup>ème</sup> jour, avec une légère variation jusqu'à la fin de la cinétique.

L'activité antibactérienne débute le 2<sup>ème</sup> jour vis-à-vis de *B. subtilis*, où elle est maximale durant la première phase de déclin. Cette activité mieux observée dans le cas de *B. subtilis*, est presque inexistante dans le cas de *K. pneumoniae*. Il est à signaler que la production du chloramphénicol reste toujours trop faible avec le maltose pour les deux souches.

### 3.3. Milieu de culture MSS1 en présence de saccharose

Les cinétiques de croissance, de pH et de production des antibiotiques de la souche PAL54 et de la souche PAL42 en milieu MSS1 additionné de saccharose sont illustrées par la Figure 3.

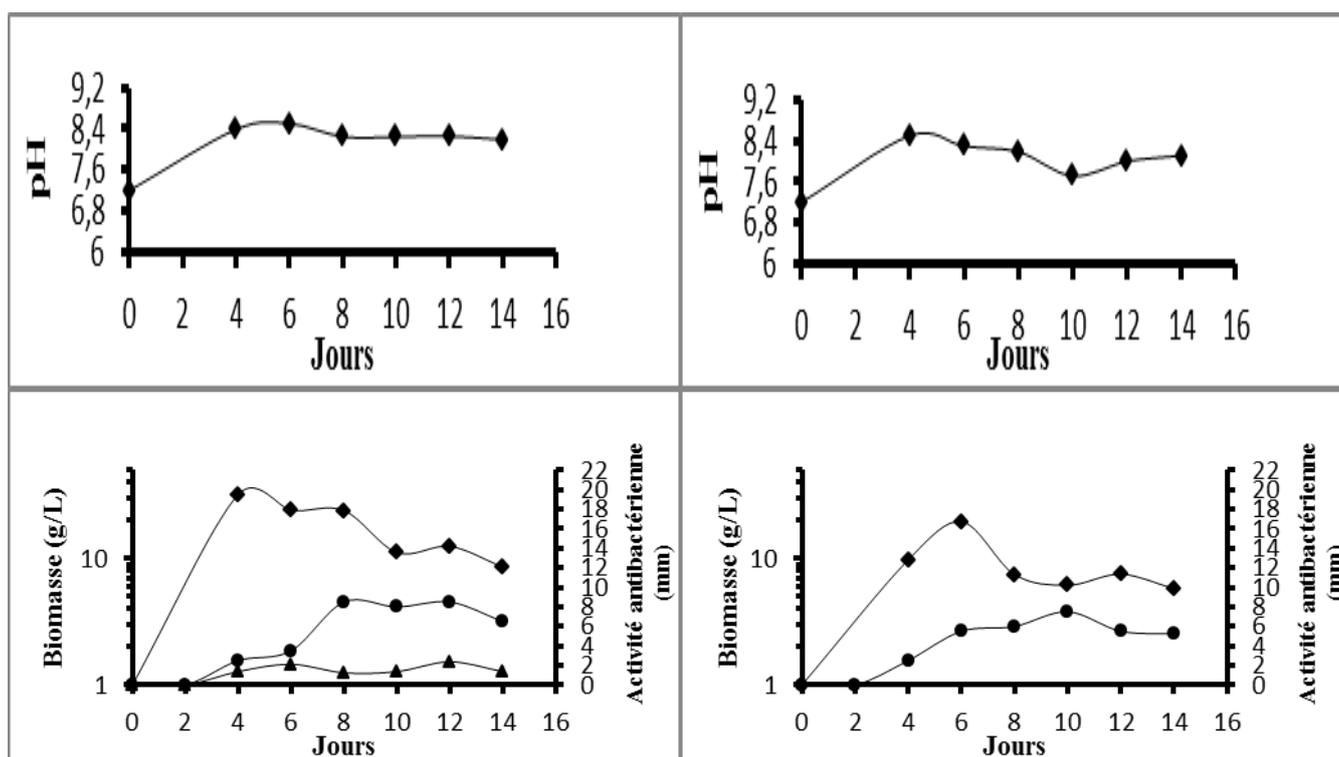


Fig. 2. Cinétiques de production des activités antibactériennes et évolution du pH et de la biomasse de la souche PAL54 (à gauche) et celle de la souche PAL42 (à droite) en milieu liquide MSS1 additionné de maltose. (◆biomasse; ● *B. subtilis*; ▲ *K.pneumoniae*)

### Souche PAL54

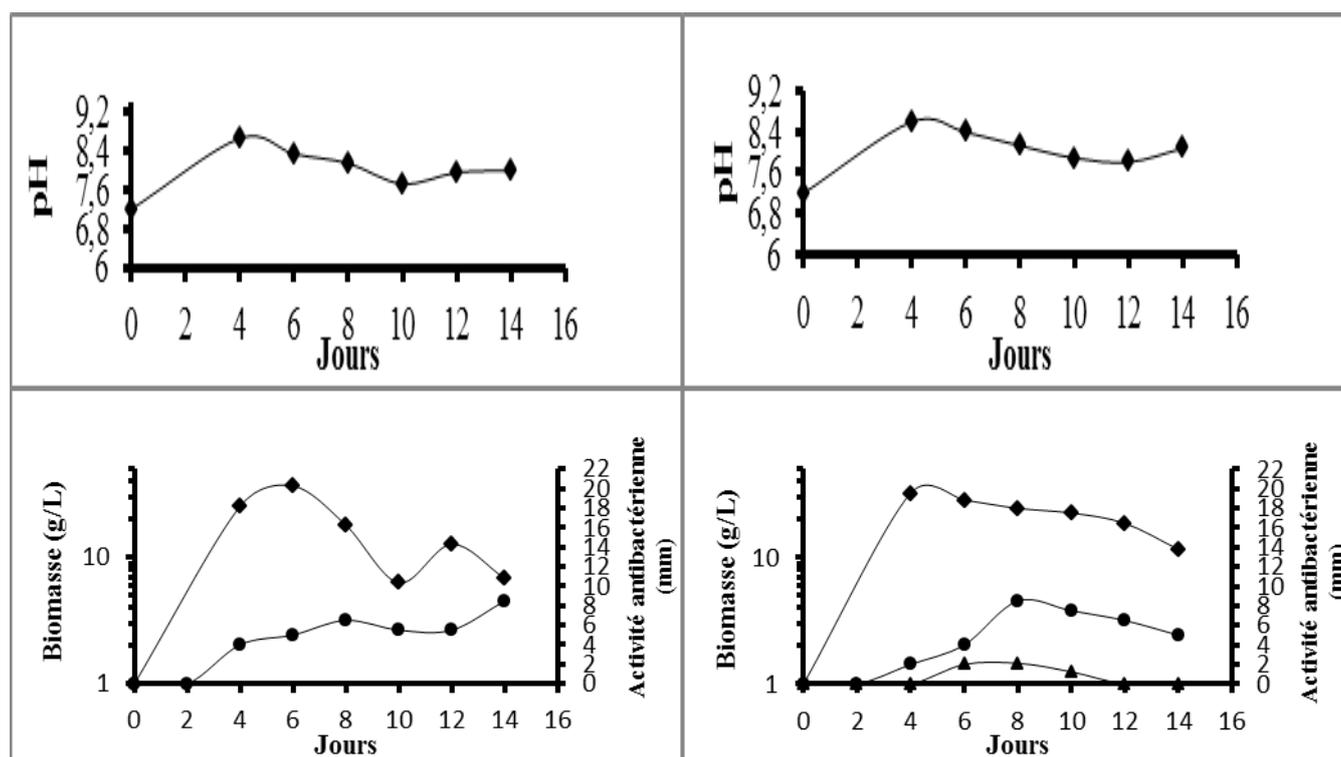
La courbe de croissance débute par une phase exponentielle de 4 jours. Par la suite une phase de déclin, assez lente, persiste jusqu'à la fin de la culture. Le maximum de biomasse est atteint à la fin de la phase stationnaire au 4<sup>ème</sup> jour avec un poids sec de 32,27 g/L. Le pH augmente durant la phase exponentielle (7,2 à 8,6) puis diminue jusqu'à se stabiliser au 10<sup>ème</sup> jour à un pH de 7,8 durant 2 jours. Le pH se basifie légèrement de nouveau.

L'activité antibiotique débute le 2<sup>ème</sup> jour contre *B. subtilis* et le 4<sup>ème</sup> jour contre *K. pneumoniae*. Le maximum de production est atteint le 8<sup>ème</sup> jour, en pleine phase de déclin. L'activité est meilleure contre *B. subtilis*.

### Souche PAL42

La courbe de croissance débute par une phase exponentielle de 4 jours. Un ralentissement assez prononcé de la croissance est observé entre J4 et J6 puis une phase de déclin assez brusque est notée jusqu'au 10<sup>ème</sup> jour. Au-delà, nous notons la présence d'une seconde phase exponentielle de 2 jours et d'une seconde phase de déclin. Au cours de la croissance, le pH du milieu forme trois variations, une basification, une acidification, puis une évolution vers un pH basique.

La production d'antibiotiques débute le 4<sup>ème</sup> jour contre *B. subtilis* soit durant les phases exponentielles et de ralentissement. Il est à signaler que l'activité antibactérienne est presque nulle (ou complètement nulle) vis-à-vis de *K. pneumoniae*. Le maximum de production est noté le 14<sup>ème</sup> jour pour les deux germes-cibles. L'activité biologique se stabilise puis diminue légèrement par la suite.



**Fig. 3.** Cinétiques de production des activités antibactériennes et évolution du pH et de la biomasse de la souche PAL54 (à gauche) et celle de la souche PAL42 (à droite) en milieu liquide MSS1 additionné de saccharose. (◆biomasse; ● *B. subtilis*; ▲ *K. pneumoniae*)

#### 4. Discussion

La croissance des souches PAL54 et PAL42 et leur activité antibactérienne ont été suivies en présence de 2 disaccharides (le maltose et le saccharose, prises séparément) ajoutées à une concentration de 10 g/L au milieu semi-synthétique MSS1 (le glucose a été utilisé comme témoin). Les mesures ont été effectuées durant 14 jours.

Les deux souches de *Saccharothrix longispora* (PAL54 et PAL42) possèdent de fortes potentialités inhibitrices contre *Bacillus subtilis* et la bactérie pathogène *Klebsiella pneumoniae* E40 (bactérie multi-résistante aux antibiotiques).

Les résultats obtenus montrent que le saccharose a donné une biomasse relativement importante (supérieure à 30 g/L) pour les deux souches. Le maltose a donné des résultats différents entre les deux souches, avec une biomasse inférieure à 20 g/L.

Les courbes de croissance étaient caractérisées par l'absence de la phase de latence. Ceci peut être dû au fait que les pré-cultures aient été menées dans les mêmes conditions que les cultures et prises également en phase exponentielle de croissance. Une absence fréquente de la phase stationnaire a aussi été observée chez les deux souches et dans les différentes conditions de cultures, (sauf avec le glucose pour PAL42). L'absence de cette phase est souvent observée chez les actinobactéries (Driche, 2010).

Pour les deux souches étudiées, et dans les différentes conditions, nous avons observé une croissance additive (croissance cryptique) juste après la phase de déclin. Cette croissance cryptique a été déjà signalée chez plusieurs microorganismes, notamment chez les *Enterobacteriaceae* (Toumatia, 2010). Cette croissance cryptique peut être expliquée par le fait que les cellules encore vivantes se nourrissent du contenu libéré par des cellules mortes.

Ce phénomène a aussi été observé chez plusieurs souches d'actinobactéries et précisément du genre *Streptomyces* (Driche, 2010; Toumatia, 2010).

L'évolution du pH au cours de l'incubation présente une variation assez légère durant les 14 jours d'incubation. L'acidification serait due à la dégradation des glucides (sources de carbone). La dégradation des sources azotées organiques (tels que les acides aminés présents dans l'extrait de levure) induit la basification du milieu après libération et accumulation de l'azote ammoniacal (suite à une désamination des acides aminés). De telles constatations ont été rapportées par Strub (2008) pour expliquer l'augmentation du pH par l'apparition des ions ammonium dans la culture d'une actinobactérie *Saccharothrix algeriensis* lors de la croissance et de la synthèse des antibiotiques dithiopyrrolones.

## Conclusion

La source de carbone a une grande influence sur la production de l'antibiotique du point de vue quantitatif. Nous avons constaté qu'en présence de maltose, la production a été moyenne pour PAL54 et faible pour PAL42.

## Références

- Aouiche A, Sabaou N, Meklat A, Zitouni A, Bijani C, Mathieu F, Lebrihi A** (2012). *Saccharothrix* sp. PAL54, a new chloramphenicol-producing strain isolated from a Saharan soil. *World J Microbiol Biotechnol*, 28, 943-951.
- Bouras N.** (2005). Régulation de la production d'antibiotiques dithiopyrrolones chez *Saccharothrix algeriensis* NRRL B-24137. Thèse de Doctorat, INP-ENSAT, 238 p.
- Bouras N, Mathieu F, Sabaou N, Lebrihi A** (2006). Effect of amino acids containing sulfur on dithiopyrrolone antibiotic productions by *Saccharothrix algeriensis* NRRL B-24137. *J Appl Microbiol*, 100, 390-397.
- Derrien D, Marol C, Balesdent J** (2004). The dynamics of neutral sugars in the rhizosphere of wheat. An approach by <sup>13</sup>C pulse-labelling and GC/C/IRMS. *Plant Soil*, 267, 243-253.
- Driche E.** (2010). Recherche des *Streptomyces* actifs contre quelques bactéries pathogènes multi-résistantes aux antibiotiques. Mémoire de Magister en microbiologie, ENS de Kouba. 121 p.
- Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR** (2010). Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *The Lancet Infect Dis*, 10, 597-602.
- Lacey J.** (1997). Actinomycetes in composts. *Ann Agric Environ Med*, 4, 113-121.
- Lamari L** (2006). Production de nouveaux antibiotiques du groupe des pyrrothines par une nouvelle espèce d'actinomycète, *Saccharothrix algeriensis*. Thèse de Doctorat d'Etat, Université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou.
- Limaye L, Patil R, Ranadive P, Kamath G** (2017). Actinomycete strains for bio-degradation of domestic agrowaste by composting and Treatment of Pulp-paper mill effluent. *Adv. Microbiol*, 7, 94-108.
- Messai Y, Ibadene H, Benhassine T, Alouache S, Tazir M, Guatier V, Arlet G, Bakour R** (2008) Prevalence and characterization of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases *Klebsiella pneumoniae* in Algiers hospitals (Algeria). *Pathol Biol*, 56, 319-325.
- Strub C.** (2008). Modélisation et optimisation de la production de thiolutine chez *Saccharothrix algeriensis*. Thèse de Doctorat de l'Institut National Polytechnique de Toulouse, France. 203 p.
- Suárez-Moreno ZR, Vinchira-Villarraga DM, Vergara-Morales DI, Castellanos L, Ramos FA, Guarnaccia C, Degrassi G, Venturi V, Moreno-Sarmiento N** (2019) Plant-growth promotion and biocontrol properties of three *Streptomyces* spp. isolates to control bacterial rice pathogens. *Front Microbiol*, 10:290
- Touati A.** (2006). Caractérisation des phénotypes de résistance acquis aux  $\beta$ -lactamines des souches d'entérobactéries isolées dans les hôpitaux de Bejaia. Thèse de Doctorat. Université Abderrahmane Mira de Bejaia.
- Toumatia O.** (2010). Actinomycetes sahariens producteurs d'antifongiques: isolement, taxonomie, caractérisation des antibiotiques et essais de lutte contre les maladies de plantes. Magister de Microbiologie, ENS. de Kouba, Alger, 115 p.
- Zitouni A.** (2004). Etude taxonomique et des propriétés antagonistes des *Nocardioopsis* et des *Saccharothrix* des sols sahariens et production de nouveaux antibiotiques par *Saccharothrix* sp. 103. Thèse de Doctorat, INP-ENSAT, 230 p.