



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université Aboubakr Belkaid – Tlemcen –

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie de la Terre et de

l'Univers

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

Laboratoire de Microbiologie Appliquée à l'Agroalimentaire, au

Biomédical et à l'Environnement « LAMAABE »

THÈSE de DOCTORAT

Présentée en vue de l'obtention du grade de DOCTORAT en biologie

Option : Microbiologie Appliquée

Par Mme MAHDI Fatma

SUJET

*Prévalence Multicentrique et Evaluation de la Sensibilité aux
Huiles Essentielles des Entérobactéries Résistantes aux
Quinolones Impliquées dans les Infections Urinaires
Communautaires*

Soutenue, publiquement, le 28/10/2025, devant le jury composé de :

Pr. BENDAHOU Mourad	Professeur	Univ. Tlemcen	Président
Pr. BARKA Mohammed Salih	Professeur	Univ. Tlemcen	Directeur de thèse
Pr. KAHLOULA Khaled	Professeur	Univ. Saida	Examineur
Pr. KHADIR Abdelmounaim	Professeur	Univ. Oran	Examineur
Dr. CHERIF-ANNTAR Asmaa	MCA	Univ. Tlemcen	Examinatrice

Année Universitaire : 2024 ~ 2025



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université Aboubakr Belkaid – Tlemcen –

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie de la Terre et de

l'Univers

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

Laboratoire de Microbiologie Appliquée à l'Agroalimentaire, au

Biomédical et à l'Environnement « LAMAABE »

THÈSE de DOCTORAT

Présentée en vue de l'obtention du grade de DOCTORAT en biologie

Option : Microbiologie Appliquée

Par Mme MAHDI Fatma

SUJET

***Prévalence Multicentrique et Evaluation de la Sensibilité
aux Huiles Essentielles des Entérobactéries Résistantes aux
Quinolones Impliquées dans les Infections Urinaires
Communautaires***

Soutenue, publiquement, le 28/10/2025, devant le jury composé de :

Pr. BENDAHOU Mourad	Professeur	Univ. Tlemcen	Président
Pr. BARKA Mohammed Salih	Professeur	Univ. Tlemcen	Directeur de thèse
Pr. KAHLOULA Khaled	Professeur	Univ. Saida	Examineur
Pr. KHADIR Abdelmounaim	Professeur	Univ. Oran	Examineur
Dr. CHERIF-ANNTAR Asmaa	MCA	Univ. Tlemcen	Examinatrice

Année Universitaire : 2024 ~ 2025

Dédicaces

Par reconnaissance, je dédie humblement ce travail à :

- ❖ *Mes parents « MAHDI Rebiai » et « OUVANNES Theldja », pour leur amour, leur soutien inlassable et leur confiance en moi. Leur patience, leurs encouragements et leurs sacrifices silencieux ont été essentiels tout au long de ce parcours. Cette réussite est le reflet de tout ce qu'ils m'ont transmis. À eux, avec toute ma gratitude et mon affection.*
- ❖ *Mes chères sœurs « Asmaa », « Soumia » et « zineb », pour leur amour constant et leur soutien indéfectible tout au long de ce parcours.
En particulier, à ma chère petite sœur « Amina », qui a été à mes côtés à chaque instant, m'offrant sa force, son énergie et son optimisme. Dans les moments les plus durs, elle a su me donner l'espoir de continuer et m'encourager à ne jamais abandonner. Sa présence, sa détermination et sa foi en moi ont été des sources inestimables de courage, et ce travail lui est profondément dédié.*
- ❖ *Mon mari, pour son soutien indéfectible, sa patience infinie et sa présence réconfortante. Sa force et ses encouragements m'ont portée dans les moments de doute et de fatigue. Grâce à lui, j'ai trouvé le courage d'avancer et de croire en moi jusqu'au bout.*
- ❖ *Mes cousines « Yasmina » et « Salsabil » qui sont pour moi de véritables sœurs de cœur. Leur soutien, leurs encouragements et leur affection ont été précieux tout au long de ce parcours.*
- ❖ *Ma belle-famille, pour leur bienveillance et leur soutien tout au long de cette aventure.*
- ❖ *Mes amies « Manel » et « Saida » avec qui j'ai partagé cette belle et exigeante aventure. Leur écoute, leur soutien et les moments de complicité ont rendu ce parcours plus léger et plus riche.*
- ❖ *À la mémoire de tous ceux qui me sont chers et qui ont quitté ce monde, en hommage à leur amour, leur inspiration et les traces indélébiles qu'ils ont laissées dans ma vie.*

Remerciements

Je remercie Allah, Le Tout-Puissant, pour m'avoir guidée et m'avoir accordé la force, la patience et la persévérance nécessaires pour mener à bien ce travail.

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements :

*A mon directeur de thèse **Pr. BARKA M. S.** pour m'avoir accordé sa confiance tout au long de ce projet. J'espère avoir répondu à vos attentes et avoir été à la hauteur de cette responsabilité.*

*A notre chef d'équipe **Pr. BENDAHOU M.** pour son aide précieuse, ses conseils avisés, ainsi que pour sa disponibilité constante et son encadrement tout au long de ce travail.*

*Au jury, présidé par **Pr. BENDAHOU Mourad** de l'université de Tlemcen, et composé de messieurs le **Pr. KAHLLOULA Khaled** de l'université de Saïda, le **Pr. KHADIR Abdelmounaim** de l'université d'Oran et **Dr. CHERIF-ANNATAR Asmaa** de l'université de Tlemcen, pour avoir accepté d'examiner et d'évaluer ce travail.*

*Au directeur du laboratoire Microbiologie Appliquée à l'Agroalimentaire, au Biomédicale et à l'Environnement (**LAMAABE**), ainsi que les professeurs, membres et ingénieurs du laboratoire, pour leur accueil et leur collaboration durant la réalisation de ce travail.*

*A **Dr. KHIAT R.**, Directrice du laboratoire d'analyses médicales, ainsi que son équipe, pour leur accueil chaleureux, leur esprit positif, leur aide précieuse, leur disponibilité et leurs conseils éclairés lors de la collecte des souches.*

*Aux **Dr. BENHAMIDET C.** et **Dr. GHOMRI D.** directrices des laboratoires d'analyses médicales participants à cette étude, ainsi que leurs équipes, pour leur aide et leur collaboration précieuses durant la collecte des souches.*

*Aux membres de notre équipe, et particulièrement mon amie **Nawel**, avec qui j'ai partagé de nombreux moments et expériences enrichissantes, tant sur le plan professionnel que personnel. Sa complicité, son soutien et sa camaraderie ont été essentiels tout au long de cette aventure.*

A mes anciens enseignants de l'université de Khenchela, pour leurs encouragements et leur confiance en mes capacités, qui m'ont permis de croire en moi et de parvenir jusqu'ici.

Enfin, je tiens à adresser mes sincères remerciements à toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont apporté leur contribution à l'élaboration de ce travail.

Résumé

La résistance aux antibiotiques chez les entérobactéries responsables des infections urinaires communautaires constitue un enjeu de santé publique préoccupant. Elle expose des patients initialement sains à des traitements inefficaces, prolongeant les infections et augmentant le risque de complications graves. L'extension rapide de ce phénomène dans la communauté rend la gestion des infections de plus en plus complexe.

Cette étude a pour objectif d'évaluer l'activité antibactérienne de certaines huiles essentielles extraites de plantes aromatiques et médicinales traditionnellement utilisées par la population locale. L'évaluation est réalisée contre des souches d'entérobactéries impliquées dans des infections urinaires communautaires, isolées à partir d'échantillons provenant de trois laboratoires d'analyses médicales situés dans la ville de Tlemcen.

L'analyse des uropathogènes isolés montre une nette prédominance des entérobactéries, avec *Escherichia coli* en tête (67,6%), suivie de *Klebsiella pneumoniae* (20,3%) et de *Proteus mirabilis* (9,9%). Les infections urinaires communautaires affectent majoritairement les femmes (75,6 %). Les taux de résistance à l'acide nalidixique et à la ciprofloxacine des souches d'*E. coli* isolées à partir des trois laboratoires atteignent respectivement 23 % et 14 %.

L'activité antibactérienne des huiles essentielles actives a montré des diamètres de zones d'inhibition allant de $17,67 \pm 0,58$ mm à $31,00 \pm 0,00$ mm. L'huile essentielle de *Thymus capitatus* s'est révélée la plus efficace, avec une concentration minimale inhibitrice de 0,5 mg/mL contre des souches d'*E. coli* résistantes. Le test d'adhésion a également mis en évidence une réduction significative de l'adhésion avec des taux variant de 79 % à 90 % pour l'ensemble des huiles essentielles actives.

Ces résultats indiquent que les huiles essentielles étudiées pourraient constituer un traitement prometteur pour la prévention et la prise en charge des infections causées par des entérobactéries résistantes. Toutefois, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour explorer la possibilité d'utiliser leurs principaux composants isolés en thérapie orale, ce qui pourrait également offrir une stratégie efficace pour contrer l'initiation des infections urinaires.

Mots clés : Infection Urinaire Communautaire, *Enterobacteriaceae*, Résistance aux Quinolones, Huiles essentielles, Carvacrol, Activité antibactérienne.

Abstract

Antibiotic resistance among *Enterobacteriaceae* responsible for community-acquired urinary tract infections (UTIs) constitutes a significant public health concern. It exposes initially healthy patients to ineffective treatments, prolonging infections and increasing the risk of severe complications. The rapid spread of this phenomenon within the community makes the management of UTIs increasingly complex.

This study aims to evaluate the antibacterial activity of certain essential oils extracted from aromatic and medicinal plants traditionally used by the local population. The evaluation was carried out against *Enterobacteriaceae* strains involved in community-acquired UTIs, isolated from samples collected from three medical analysis laboratories located in Tlemcen city.

The analysis of the isolated uropathogens revealed a clear predominance of *Enterobacteriaceae*, with *Escherichia coli* (67,6%) in the lead, followed by *Klebsiella pneumonia* (20,3%) and *Proteus mirabilis* (9.9%). Community-acquired UTIs predominantly affect women (75.6%). Resistance rates of *E. coli* strains isolated from the three laboratories to nalidixic acid and ciprofloxacin were 23% and 14%, respectively.

The antibacterial activity of the active essential oils showed inhibition zone diameters ranging from 17.67 ± 0.58 mm to 31.00 ± 0.00 mm. *Thymus capitatus* essential oil was found to be the most effective, with a minimum inhibitory concentration of 0.5 mg/mL against resistant *E. coli* strains. The adhesion assay also demonstrated a significant reduction in adhesion, with rates ranging from 79% to 90% for all active essential oils.

These findings suggest that the studied essential oils could serve as a promising treatment for the prevention and management of infections caused by resistant *Enterobacteriaceae*. However, further research is needed to explore the potential use of their main isolated components in oral therapy, which could also provide an effective strategy to counteract the initiation of urinary tract infections.

Keywords: Community-acquired Urinary Tract Infection, *Enterobacteriaceae*, Quinolone Resistance, Essential Oils, Carvacrol, Antibacterial Activity.

ملخص

تُعد مقاومة المضادات الحيوية لدى العصيات المعوية (*Enterobacteriaceae*) المسؤولة عن الالتهابات البولية المجتمعية مشكلة صحية عامة مقلقة، إذ تعرّض المرضى الأصحاء لعلاجات غير فعّالة، مما يؤدي إلى إطالة مدة العدوى وزيادة خطر حدوث مضاعفات خطيرة. كما أن الانتشار السريع لهذه الظاهرة على مستوى المجتمع يُعقّد من تسيير هذه الإصابات.

تهدف هذه الدراسة إلى تقييم النشاط المضاد للبكتيريا لبعض الزيوت الأساسية المستخلصة من نباتات عطرية وطبية تُستخدم تقليدياً من قبل السكان المحليين. وقد تم اختبار هذه الزيوت ضد سلالات من العصيات المعوية المعزولة من حالات التهابات بولية مجتمعية، انطلاقاً من عينات تم جمعها من ثلاثة مختبرات تحاليل طبية بمدينة تلمسان.

أظهر تحليل العزلات البولية تفوقاً واضحاً للعصيات المعوية، حيث تصدرت *Escherichia coli* قائمة العزلات (67,6%) ، تلتها *Klebsiella pneumoniae* (20,3%) ثم *Poteus mirabilis* (9.9%) كما لوحظ أن الالتهابات البولية المجتمعية تصيب النساء بشكل أكبر، بنسبة 75.6%. أما فيما يتعلق بالمقاومة، فقد بلغت نسب مقاومة عزلات *E. coli* لحمض الناليديكسيك 23% وللسبيروفلوكساسين 14.14%.

أما بخصوص النشاط المضاد للبكتيريا، فقد أظهرت الزيوت الأساسية الفعّالة أقطار مناطق تثبيط تراوحت بين $17.67 \pm$ و 0.58 مم و 31.00 ± 0.00 مم. وقد كانت زيت *Thymus capitatus* الأكثر فعّالية، مسجلاً أقل تركيز مثبط أدنى (0.5 ملغ/مل) ضد سلالات *Escherichia coli* المقاومة. كما بين اختبار الالتصاق قدرة الزيوت الأساسية على تقليل التصاق البكتيريا، بنسب تراوحت بين 79% و 90%.

تشير هذه النتائج إلى أن الزيوت الأساسية المدروسة قد تشكل علاجاً واعداً للوقاية والعلاج من الالتهابات الناجمة عن العصيات المعوية المقاومة. ومع ذلك، تظل هناك حاجة لإجراء دراسات إضافية لاستكشاف إمكانية استخدام المكونات الرئيسية المعزولة من هذه الزيوت في العلاج الفموي، مما قد يمثل استراتيجية فعّالة للحد من بداية التهابات المسالك البولية.

الكلمات المفتاحية: الالتهابات البولية المجتمعية، *Enterobacteriaceae*، مقاومة الكينولونات، الزيوت الأساسية، Carvacrol، النشاط المضاد للبكتيريا.

Table des matières

Résumé	
Abstract	
ملخص	
Table des matières	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
Introduction générale	1

Synthèse bibliographique

I. "Infections Urinaires : Des Bases aux Résistances Antibiotiques"	4
I.1. Généralité sur les infections urinaires	4
I.1.1. Définitions	4
I.1.2. Type d'IU	5
I.2. Facteurs de risque	6
I.2.1. Facteurs liés à l'âge et le sexe	7
I.2.2. Facteurs liés à l'arbre urinaire	7
I.2.3. Facteurs liés aux conditions médicales	8
I.2.4. Facteurs comportementaux	8
I.3. Etiologie et physiopathologie des infections urinaires communautaires	8
I.3.1. Etiologie	8
I.3.2. Physiopathologie	12
I.3.3. Réponse immunitaire	13
I.4. Diagnostic	14
I.4.1. Examen clinique	14
I.4.2. Bandelettes urinaires	15
I.4.3. Examen Cytobactériologique des Urines (ECBU)	15
I.4.4. Imagerie	15
I.4.5. Méthodes de diagnostic moléculaire	15
I.5. Quinolones : de la structure a la resistance	16
I.5.1. Quinolones : structure, mécanismes d'action, spectre antibactérien et effets indésirables	16
I.5.2. Mécanismes de résistance aux quinolones	18
I.5.3. Facteurs de risque de résistance aux quinolones	23
I.5.4. Co-résistance et résistance croisée aux quinolones	23

I.6. IU communautaire	24
I.6.1. Épidémiologie nationale	24
I.6.2. Épidémiologie mondiale	26
I.7. Mesures préventives et thérapeutiques	27
I.7.1. Prévention	27
I.8.2. Nouvelles stratégies préventives et thérapeutiques	28
I.7.3. Traitement antibiotique	30
II. Plantes et composés bioactifs	34
II.1. Huiles essentielles : historique, généralités et définitions	34
II.1.1. Historique	34
II.1.2. Définition	34
II.2. Composition des huiles essentielles	35
II.2.1. Composés terpéniques	35
II.2.2. Composés phénylpropanoïdes (aromatiques)	35
II.2.3. Autres composés	36
II.3. Biosynthèse des huiles essentielles	36
II.3.1. La voie du Mévalonate (MVA) et du Méthylérythritol Phosphate (MEP)	36
II.3.2. La voie du Shikimate	37
II.3.3. La voie des Acides Gras	37
II.4. Facteurs de variabilité des huiles essentielles	38
II.4.1. Facteurs exogènes	38
II.4.2. Facteurs endogènes	38
II.4.3. Facteurs post-récolte	39
II.5. Activités biologiques des huiles essentielles	40
II.5.1. Activité anti-oxydante	40
II.5.2. Activité anti-inflammatoire	40
II.5.3. Activité anticancéreuse	41
II.5.4. Activité antiviral	41
II.6. Domaines d'utilisation des HE	45
II.6.1. Industrie agro-alimentaire	45
II.6.2. Industrie pharmaceutique	46
II.6.3. Cosmétique et soins personnels	46
II.6.4. Industrie agricole	47
II.7. plantes étudiées	48

II.7.1. <i>Ammoides verticillata</i>	48
II.7.2. <i>Artemisia herba alba</i>	48
II.7.3. <i>Daucus carota</i>	48
II.7.4. <i>Inula viscosa</i>	49
II.7.5. <i>Lavandula multifida</i>	49
II.7.6. <i>Mentha aquatica</i>	50
II.7.7. <i>Origanum glandulosum</i>	50
II.7.8. <i>Pinus halepensis</i>	51
II.7.9. <i>Rosmarinus officinalis</i>	51
II.7.10. <i>Syzygium aromaticum</i>	52
II.7.11. <i>Thymus capitatus</i>	52
II.7.12. <i>Thymus fontanesii</i>	53

Etude Expérimentale

Matériel et méthodes	55
I. Matériel bactérien	55
I.1. Lieu d'étude.....	55
I.2. Sélection des échantillons	55
I.3. Analyses des urines	56
I.3.1. Examen macroscopique.....	56
I.3.2. Bandelettes urinaires	56
Re4I.3.3. Examen microscopique.....	56
I.3.4. Examen bactériologique	56
I.4. Isolement et identification	57
I.4.1. Isolement.....	57
I.4.2. Identification	57
I.5. Sensibilité aux antibiotiques	58
I.5.1. Antibiogramme	58
I.5.2. Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI).....	58
I.6. Evaluation de la formation de biofilm <i>in vitro</i> (méthode de TCP)	59
I.7. Analyse statistique	60
II. Matériel végétal	60
II.1. Extraction des huiles essentielles	62
II.2. Analyse de la composition chimique des huiles essentielles par CPG et CPG/SM ..	63

II.3. Activité antibactérienne	64
II.3.1. Screening primaire	64
II.3.2. Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI)	64
II.3.3. Concentrations Minimales Bactéricides (CMB)	64
II.4. Pouvoir antiadhésif des huiles essentielles	65
II.5. Étude de la combinaison des huiles essentielles avec les antibiotiques	66
II.6. Activité antibactérienne de quelques composés purs des huiles essentielles	66
III. Résultats et discussion	67
III.1. Caractérisation épidémiologique des infections urinaires communautaires	67
III.1.1. Prélèvements urinaires	67
III.1.2. Prévalence des souches d'entérobactéries dans les trois laboratoires d'analyses médicales	68
III.1.3. Distribution des enterobactéries uropathogènes selon le sexe	70
III.1.4. Distribution des enterobactéries uropathogènes selon les tranches d'âge	71
III.1.5. Profils de résistance aux antibiotiques	72
III.2. Formation de biofilm	79
III.3. Composition chimique des huiles essentielles	80
III.4. Activité antibactérienne	82
III.4.1. Screening primaire	82
III.4.2. Concentrations Minimales Inhibitrices et Bactéricides	83
III.5. Pouvoir antiadhésif des huiles essentielles	86
III.6. Combinaison des huiles essentielles actives avec les antibiotiques	87
III.7. Activité antibactérienne des composés majoritaires purs	89
Conclusion et Perspectives	91
Références	93
Annexes	123

Liste des figures

Figure 1 : Anatomie de l'appareil urinaire et infection urinaire (Della Valle, 2023).	5
Figure 2 : Les différents stages de physiopathologie d'une infection urinaire par UPEC (Rosen et al., 2007).....	13
Figure 3 : Structure chimique des fluoroquinolones (Bush et al., 2020).	18
Figure 4 : Schématisation des mécanismes chromosomiques et plasmidiques de résistances aux quinolones (Mérens & Servonnet, 2010).	21
Figure 5 : Structure chimique de quelques composés aromatiques (Kuehl <i>et al.</i> , 2022).....	36
Figure 6 : Voies de biosynthèse des principaux composés organiques volatils (MEP, 2-méthyl-érythritol-4-phosphate ; IPP, isopentényl-pyrophosphate, Rehman <i>et al.</i> , 2016).	37
Figure 7 : Effet antibactérien des huiles essentielles (Ghédira, 2024).....	43
Figure 8 : Morphologie générale des plantes étudiées (A : <i>Ammoides verticillata</i> , B : <i>Artemisia herba alba</i> , C : <i>Daucus carota</i> , D : <i>Inula viscosa</i> , E : <i>Lavandula multifida</i> , F : <i>Mentha aquatica</i> , G : <i>Origanum glandulosum</i> , H : <i>Pinus halepensis</i> , I : <i>Rosmarinus officinalis</i> , J : <i>Syzygium aromaticum</i> , K : <i>Thymus capitatus</i> , L : <i>Thymus fontanesii</i> ;Google image).	54
Figure 9 : Stations de récolte des plantes étudiées à Tlemcen (Google earth 2024, échelle : 1 cm = 23.8 km).	62
Figure 10 : Appareil d'extraction des huiles essentielles type Clevenger.	63
Figure 11 : Prévalence des entérobactéries uropathogènes dans les trois laboratoires d'analyses médicales.....	69
Figure 12 : Distribution des différentes souches d'entérobactéries uropathogènes selon le sexe.	70
Figure 13 : Distribution des enterobactéries uropathogènes selon les tranches d'âge.....	71
Figure 14 : Profil total de résistance aux antibiotiques chez toutes les souches d'entérobactéries uropathogènes.....	73
Figure 15 : Zones d'inhibition chez <i>E. coli</i> uropathogènes, A : Absence des zones, B : souche sensible aux quinolones.....	74
Figure 16 : Taux de résistance aux fluoroquinolones chez les souches <i>d'Escherichia coli</i> . ..	75
Figure 17 : Répartition des souches résistantes aux quinolones en fonction du sexe et des tranches d'âge.	77

Figure 18 : Taux de résistance aux antibiotiques chez les entérobactéries résistantes aux quinolones.	78
Figure 19 : Observation microscopique (microscope optique -Carl Zeiss, West Germany- G×1000) du témoin montrant l'adhésion d' <i>E. coli</i> à une cellule uroépithéliale (A, B). Observation microscopique de l'adhésion d' <i>E. coli</i> à la cellule uroépithéliale après traitement respectif avec les HEs d' <i>A. verticillata</i> , <i>O. glandulosum</i> , <i>T. fontanesii</i> et <i>T. capitatus</i> (C, D, E et F).	87
Figure 20 : Effet des huiles essentielles sur l'activité des antibiotiques, A : combinaison de <i>T. capitatus</i> et les quinolones chez <i>P. mirabilis</i> sensible ; B : combinaison de <i>T. fontanesii</i> et les quinolones chez <i>E. coli</i> résistante, C : combinaison de <i>T. fontanesii</i> et les quinolones chez <i>E. coli</i> sensible.	88
Figure 21 : Photographies montrant les colonies de plusieurs souches uropathogènes sur des milieux sélectifsAnnexe 2 : Identification des souches d'enterobactéries par la galerie API 20E et la coloration de Gram.	124
Figure 22 : Photographies illustrant la croissance des entérobactéries sur une galerie API 20E après 24h d'incubation à 37°C.	124
Figure 23 : Observation microscopique montrant la morphologie, l'arrangement cellulaire et le profil de coloration de Gram des entérobactéries uropathogènes (microscope optique -Carl Zeiss, West Germany- G×1000).....	124

Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractères biochimiques des principales entérobactéries (Holt <i>et al.</i> , 1994).	9
Tableau 2 : Prévalence des facteurs de virulence chez les entérobactéries responsables des IU communautaires.	10
Tableau 3 : Spectre d'activité des quinolones (Yanat <i>et al.</i> , 2017).	17
Tableau 4 : Principaux gènes de résistance rapportés chez les <i>Enterobacteriaceae</i> responsables des infections urinaires communautaires.	21
Tableau 5 : Synthèse des données épidémiologiques sur les infections urinaires communautaires en Algérie.....	25
Tableau 6 : Résumé des plantes médicinales les plus connues pour leur activité antimicrobienne contre les agents uropathogènes.....	30
Tableau 7 : Synthèse bibliographique des traitements antibiotiques prescrits dans les IU. ...	31
Tableau 8 : Synthèse bibliographique de l'activité antibactérienne de quelques huiles essentielles contre des entérobactéries responsables des infections urinaires.....	43
Tableau 09 : Mécanisme(s) de résistance aux quinolones probable(s) chez les entérobactéries.	59
Tableau 10 : Détails sur les plantes étudiées.	60
Tableau 11 : Nombre de prélèvements urinaires et le nombre de prélèvements positifs dans chaque laboratoire d'analyse médicale.	67
Tableau 12 : Nombre des bactéries uropathogènes dans chaque laboratoire d'analyses médicales.....	68
Tableau 13 : Taux de résistance aux antibiotiques chez les souches d'entérobactéries dans chaque laboratoire.	72
Tableau 14 : Phénotypes détectés de résistance aux quinolones chez les entérobactéries uropathogènes.....	75
Tableau 15 : Taux de souches uropathogènes selon leur capacité à former de biofilms.	79
Tableau 16 : Composition chimique des huiles essentielles actives.....	80
Tableau 17 : Diamètres d'inhibition pour les quatre HEs actives.	82

Tableau 18 : Concentrations minimales inhibitrices et bactéricides des huiles essentielles testées sur des souches uropathogènes.	84
Tableau 19 : Effet des quatre huiles essentielles sur la réduction d'adhérence d' <i>E. coli</i>	86
Tableau 20 : Diamètres d'inhibition des différentes combinaisons des HEs avec les quinolones.	88
Tableau 21 : Activité antibactérienne de certains composés majoritaires contre les souches d'entérobactéries uropathogènes.	89
Tableau 22 : Résultats négatifs des extraits végétaux selon différentes conditions	125
Tableau 23 : Détails sur la souche <i>Escherichia coli</i> B25.	127

Liste des abréviations

BEA : Gélose Bile Esculine Azide

BGNs : Bactéries Gram Négatif

BGP: Bactéries Gram positif

BHIB: Brain Heart Infusion Broth.

CLSI: Clinical & Laboratory Standard Institute

CMB: Concentration Minimale Bactéricide

CMI: Concentration Minimale Inhibitrice

CNF1: Cytotoxic Necrotizing Factor 1

CPG: Chromatographie en phase gazeuse

CXCR1: C-X-C motif chemokine receptor 1

DMSO : Diméthyl-sulfoxyde

ECBU : Examen Cytobactériologique des Urines.

H₂S : Hydrogène sulfureux

HE: Huile essentielle

IRF3: Interferon Regulatory Factor 3

MHA: Mueller Hinton Agar

MHB: Mueller Hinton Broth

ONPG : Ortho NitroPhényl Galactoside

PBS: Phosphate-buffered saline

PCR: Polymerase Chain Reaction

SM : Spectrométrie de masse

TCP : Tissue Culture Plate

TDA : Tryptophane désaminase

TLR1: Toll-Like Receptor 1

UPEC : *E. coli* uropathogène

VP : Voges Proskauer

INTRODUCTION

Les infections d'origine microbienne constituent un enjeu majeur de santé publique à l'échelle mondiale. La diversité et l'ubiquité des microorganismes pathogènes, qu'ils soient bactériens, viraux, fongiques ou parasitaires, confèrent à ces agents une capacité significative à coloniser divers écosystèmes, y compris le corps humain. Ces infections peuvent être bénignes ou sévères, aiguës ou chroniques, et leur incidence varie selon les régions, les conditions sanitaires et les pratiques médicales locales.

Certains systèmes physiologiques, en raison de leur anatomie ou de leur exposition à l'environnement, constituent des portes d'entrée privilégiées pour les microorganismes pathogènes. L'appareil urinaire en est un exemple typique, étant fréquemment colonisé par des bactéries opportunistes issues du microbiote intestinal. Cette vulnérabilité anatomique se traduit par une fréquence élevée des infections urinaires (IU), qui occupent une place importante dans la pratique médicale courante, tant en raison de leur impact clinique que de leur poids économique. Représentant l'un des motifs les plus fréquents de prescription d'antibiotiques en médecine ambulatoire (**Maddali et al., 2021**), les IU concernent une large part de la population, avec une prédominance marquée chez les femmes, les enfants et les personnes âgées. Elles se présentent principalement sous forme de cystites, de pyélonéphrites ou d'urétrites, et sont majoritairement causées par des entérobactéries, notamment *Escherichia coli*, d'origine entérique (**Rossignol et al., 2017**).

Les infections urinaires communautaires (IU-C), c'est-à-dire contractées en dehors du cadre hospitalier, suscitent une attention particulière du fait de leur émergence croissante et de leur prise en charge parfois inadéquate. Contrairement aux infections nosocomiales, les IU-C surviennent chez des patients ne présentant pas de facteurs de risque hospitaliers récents. Toutefois, leur traitement repose souvent sur une antibiothérapie empirique, ce qui favorise l'apparition de souches résistantes (**George & Manges, 2010**).

La résistance bactérienne aux antibiotiques est aujourd'hui reconnue comme l'une des principales menaces pour la santé mondiale. Elle résulte d'une pression de sélection induite par l'usage intensif et parfois inapproprié des agents antimicrobiens (**Oz et al., 2014**). Cette problématique est amplifiée par la circulation incontrôlée des antibiotiques dans la communauté, souvent en dehors de tout encadrement médical strict. En milieu communautaire, cette pression sélective conduit à l'émergence de souches multirésistantes, ce phénomène s'accompagne du développement de mécanismes de résistance complexes, notamment chez les

entérobactéries telles qu'*E.coli* et *K. pneumoniae*, les principaux agents responsables. Cela rend certaines infections auparavant bénignes beaucoup plus difficiles à traiter (**Lohiya et al., 2015**).

La situation est d'autant plus préoccupante dans certaines régions comme l'Algérie, où les données épidémiologiques concernant les IU communautaires à entérobactéries sont limitées, peu actualisées, ou centrées majoritairement sur le milieu hospitalier. Ce déficit d'informations entrave l'élaboration de protocoles thérapeutiques adaptés aux réalités locales et souligne la nécessité d'études ciblées pour mieux comprendre la dynamique de la résistance dans la communauté.

Face à la montée de l'antibiorésistance, l'intérêt pour des alternatives thérapeutiques naturelles s'est accru. La médecine traditionnelle, notamment à travers l'usage des plantes médicinales et aromatiques, représente une source potentielle de composés bioactifs ayant une activité antimicrobienne (**Chandra et al., 2017**). Les huiles essentielles (HE), issues de ces plantes, ont démontré des propriétés antibactériennes et antifongiques dans de nombreuses études. Elles pourraient constituer une option complémentaire ou alternative aux antibiotiques classiques, en particulier contre les souches multirésistantes. Leur capacité à inhiber non seulement la croissance bactérienne mais aussi l'adhésion cellulaire ouvre la voie à des applications prometteuses dans la prévention des infections (**Kon & Rai, 2012 ; Bao, & Wu, 2024**).

Cependant, malgré une littérature croissante sur l'activité des HE, les données restent fragmentaires en ce qui concerne les infections urinaires communautaires à entérobactéries en Algérie. Peu d'études se sont intéressées spécifiquement au profil de résistance aux fluoroquinolones en milieu communautaire, ni à l'efficacité potentielle des huiles essentielles sur les souches isolées localement. Cette lacune dans la littérature freine la mise en œuvre de stratégies thérapeutiques adaptées aux données épidémiologiques nationales. Dans ce contexte, la présente étude vise à combler certaines de ces lacunes en se fixant les objectifs suivants :

- ✓ Évaluer la prévalence des souches d'entérobactéries isolées à partir d'infections urinaires communautaires dans la ville de Tlemcen ;
- ✓ Déterminer le profil actuel de résistance de ces souches aux quinolones, et identifier les phénotypes de résistance présents ;
- ✓ Étudier *in vitro* l'activité antibactérienne des huiles essentielles sélectionnées, ainsi que leur potentiel anti-adhésif sur ces souches.

Introduction

À travers cette recherche, il est espéré contribuer à une meilleure compréhension des infections urinaires communautaires à entérobactéries en Algérie, tout en explorant des pistes thérapeutiques naturelles face à la progression préoccupante de la résistance aux antibiotiques.

SYNTHESE
BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I

I. "Infections Urinaires : Des Bases aux Résistances Antibiotiques"

I.1. Généralité sur les infections urinaires

Les infections urinaires (IU) sont connues depuis l'Antiquité, où leurs symptômes, tels que des douleurs à la miction et des urines troubles, étaient décrits dans des textes médicaux anciens, comme ceux d'Hippocrate. Cependant, leur origine est restée obscure pendant des siècles, attribuée à des déséquilibres des humeurs ou des influences surnaturelles (Nickel, 2005). Un tournant décisif a eu lieu au XIXe siècle avec l'émergence de la microbiologie moderne. En 1885, Theodor Escherich, un pédiatre et bactériologiste allemand, a découvert une bactérie qu'il nomma *Bacterium coli* commune (aujourd'hui *Escherichia coli*) dans les intestins des nourrissons. Bien que ses travaux ne concernaient pas directement les IU, ils ont permis de reconnaître plus tard *E. coli* comme la principale cause des infections urinaires (Shulman *et al.*, 2007). Ce lien a été établi au début du XXe siècle grâce à des progrès dans les techniques de culture bactérienne et à une meilleure compréhension des mécanismes d'infection. Avec l'introduction des antibiotiques dans les années 1940, les IU sont devenues largement traitables. Aujourd'hui, elles restent l'une des infections bactériennes les plus fréquentes, bien que la résistance aux antibiotiques pose un défi majeur, nécessitant une vigilance continue en matière de recherche et de prévention (Davenport *et al.*, 2017).

I.1.1. Définitions

Une infection urinaire (IU) est une affection caractérisée par une inflammation des voies urinaires, souvent provoquée par la multiplication excessive de microorganismes pathogènes, entraînant des symptômes tels que des douleurs à la miction, une sensation de brûlure, une envie fréquente d'uriner, et parfois de la fièvre (Flores-Mireles *et al.*, 2015). Les infections urinaires peuvent être communautaires, lorsqu'elles surviennent en dehors des établissements de santé, ou nosocomiales, lorsqu'elles sont acquises lors d'une hospitalisation ou d'une intervention médicale, souvent associée à l'utilisation de dispositifs médicaux tels que des cathéters urinaires (Najar *et al.*, 2009).

L'appareil urinaire, composé des reins, des uretères, de la vessie et de l'urètre, est responsable de la production, du transport et de l'élimination de l'urine. Lorsqu'une infection se produit, elle peut affecter différentes parties de cet appareil. L'urètre, qui relie la vessie à l'extérieur du corps, est souvent le point d'entrée des agents pathogènes. L'infection peut ensuite se propager à la vessie, provoquant une cystite, ou remonter vers les reins à travers les uretères, entraînant des infections plus graves telles que la pyélonéphrite (Sheerin, 2011).

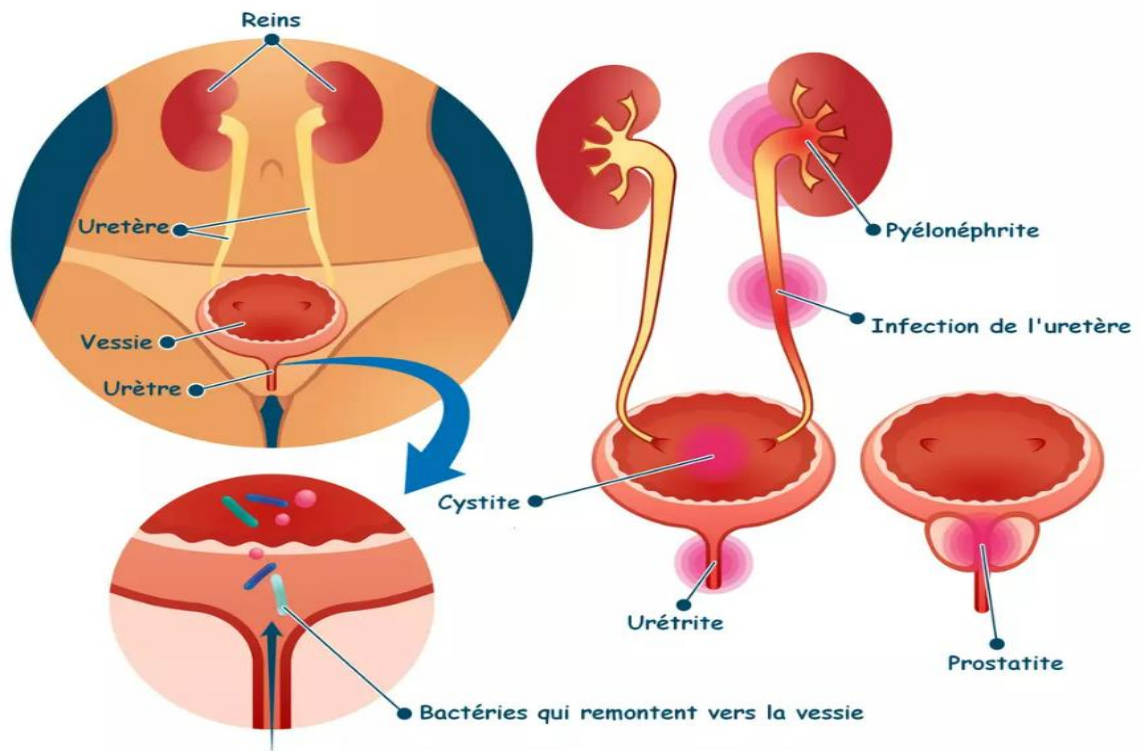


Figure 1 : Anatomie de l'appareil urinaire et infection urinaire (Della Valle, 2023).

I.1.2. Type d'IU

Les infections urinaires peuvent affecter différentes parties de l'appareil urinaire, telles que la vessie, les reins, l'urètre ou la prostate, et se manifester sous différentes formes en fonction de leur localisation et de leur gravité (Noori, & King, 2021).

I.1.2.1. Cystite aiguë

La cystite aiguë est une inflammation de la muqueuse vésicale, généralement causée par une infection bactérienne ascendante. Les symptômes principaux incluent une douleur ou une sensation de brûlure pendant la miction, une envie fréquente et pressante d'uriner, ainsi que des urines troubles ou malodorantes. Cette infection est plus fréquente chez les femmes, souvent provoquée par la bactérie *Escherichia coli*, et peut être accompagnée de symptômes généraux comme de la fièvre dans les cas plus graves (Chung *et al.*, 2010).

I.1.2.2. Pyélonéphrite

La pyélonéphrite aiguë est une infection bactérienne des reins, survient généralement lorsque des bactéries, souvent *E. coli*, provenant de l'urètre ou de la vessie remontent par les uretères jusqu'aux reins. Ce phénomène est favorisé par des facteurs tels que des infections urinaires

Chapitre I : Infections Urinaires : Des Bases aux Résistances Antibiotiques''

non traitées, des anomalies anatomiques du tractus urinaire, des obstructions urinaires etc... Les personnes atteintes peuvent également ressentir une douleur à la miction ou une sensation de brûlure, de la fièvre, des douleurs lombaires, des frissons, des nausées et des vomissements (Colgan *et al.*, 2011). Cette infection peut provoquer des complications graves, notamment une septicémie ou des lésions rénales permanentes si elle n'est pas rapidement diagnostiquée et traitée. La pyélonéphrite aiguë est plus fréquente chez les femmes, en particulier pendant la grossesse, et chez les individus ayant des anomalies anatomiques ou des obstructions urinaires (Johnson & Russo, 2018).

I.1.2.3. Urétrite

L'urétrite est une inflammation de l'urètre, le conduit qui permet l'évacuation de l'urine de la vessie vers l'extérieur du corps. Elle est fréquemment causée par des bactéries, notamment celles responsables de maladies sexuellement transmissibles, telles que *Neisseria gonorrhoeae* (gonocoque) et *Chlamydia trachomatis*, mais peut aussi être provoquée par des infections urinaires non sexuellement transmissibles. Les symptômes incluent des douleurs ou des brûlures lors de la miction, une envie fréquente d'uriner, et parfois un écoulement de l'urètre. Chez les femmes, les symptômes peuvent être moins visibles, rendant l'infection parfois plus difficile à diagnostiquer (Hakenberg *et al.*, 2017).

I.1.2.4. Prostatite aiguë

La prostatite est une inflammation de la prostate, une glande de l'appareil reproducteur masculin située sous la vessie et entourant l'urètre. Elle peut être d'origine infectieuse, causée par des bactéries similaires à celles responsables des infections urinaires (notamment *Escherichia coli* et d'autres entérobactéries), ou non infectieuse. Cette affection se manifeste par des douleurs pelviennes, des difficultés à uriner, une miction fréquente et douloureuse, ainsi que parfois des douleurs lors de l'éjaculation (Khan *et al.*, 2017). En tant que type spécifique d'infection urinaire chez l'homme, la prostatite bactérienne aiguë est souvent associée à une propagation ascendante des bactéries depuis l'urètre ou la vessie, soulignant son lien étroit avec les infections urinaires (Lupo & Ingersoll, 2019).

I.2. Facteurs de risque

Les infections urinaires communautaires sont influencées par divers facteurs de risque qui favorisent la colonisation bactérienne des voies urinaires ou perturbent leur équilibre naturel.

Chapitre I : Infections Urinaires : Des Bases aux Résistances Antibiotiques''

I.2.1. Facteurs liés à l'âge et le sexe

Chez les Femmes :

- ✓ L'urètre court et proche de l'anus facilite l'entrée et l'ascension des bactéries vers la vessie, augmentant ainsi le risque d'infections urinaires.
- ✓ Après la ménopause, la baisse des œstrogènes entraîne une atrophie des muqueuses vaginales et urinaires, et affecte également la flore vaginale, ce qui facilite la prolifération des uropathogène (**Raz, 2011**).

Chez les hommes :

- ✓ l'hypertrophie bénigne de la prostate peut entraîner une obstruction partielle des voies urinaires, provoquant une stase urinaire. qui augmente le risque d'infections.
- ✓ La prostate peut être le siège d'infections chroniques (prostatites), qui servent de réservoir à des bactéries responsables de réinfections urinaires (**Choi & Min, 2021**).

L'âge :

- ✓ Avec l'âge, le système immunitaire devient moins efficace, ce qui diminue la capacité du corps à combattre les infections.
- ✓ Les troubles de la vidange vésicale entraînent une rétention urinaire, favorisant la croissance bactérienne (**Rowe & Juthani-Mehta, 2013**).

I.2.2. Facteurs liés à l'arbre urinaire

- ✓ Malformation des voies urinaires : Les anomalies congénitales ou acquises favorisent la stase urinaire ou le reflux d'urine contaminée vers les reins, créant un environnement propice à la colonisation bactérienne, les malformations sont particulièrement fréquentes chez les enfants (**Ramayani et al., 2018**).
- ✓ Gestes endo-uréthraux : Les interventions médicales impliquant l'introduction d'instruments dans l'urètre peuvent introduire des bactéries dans les voies urinaires, ces gestes perturbent ainsi les défenses naturelles de la muqueuse urétrale (**Horcajada et al., 2013 ; Aguilar-Duran et al., 2012**).
- ✓ Sondes urinaires : leur utilisation est un facteur majeur d'infections urinaires, mais il s'agit principalement d'infections nosocomiales, elles créent une porte d'entrée directe pour les bactéries, qui peuvent remonter jusqu'à la vessie en formant un biofilm sur la surface du cathéter (**Tenke et al., 2017**).

I.2.3. Facteurs liés aux conditions médicales

- ✓ Grossesse : La compression de la vessie et les changements hormonaux favorisent la stase urinaire et la prolifération bactérienne, augmentant ainsi le risque d'infections urinaires (**Nocua-Báez et al., 2017**).
- ✓ Diabète : L'hyperglycosurie, la neuropathie et l'altération du système immunitaire facilitent la croissance bactérienne dans les voies urinaires (**Thomsen & Mor, 2012**).
- ✓ Obstruction urinaire : Les calculs, l'hyperplasie bénigne de la prostate et les rétrécissements urinaires créent des zones de stase, propices aux infections (**Schaeffer & Nicolle, 2016**).
- ✓ Immunodépression : Un système immunitaire affaibli par des traitements ou des maladies rend l'organisme plus susceptible aux infections urinaires graves et récurrentes.
- ✓ Antécédents d'infections urinaires : Les personnes ayant des antécédents d'infections urinaires récurrentes sont plus susceptibles d'en développer à nouveau, en raison de la sensibilité accrue des voies urinaires (**Chervet et al., 2018**).
- ✓ Traitements médicamenteux : Certains médicaments, comme les immunosuppresseurs et les antibiotiques à long terme augmentent le risque d'IU (**Donzé et al., 2020**).

I.2.4. Facteurs comportementaux

- ✓ Activité sexuelle : Les rapports sexuels créent une pression mécanique qui facilite l'entrée des bactéries dans l'urètre.
- ✓ Spermicides et diaphragmes : Ces contraceptifs perturbent l'équilibre de la flore vaginale protectrice, favorisant les IU.
- ✓ Hygiène intime : Une mauvaise hygiène peut introduire des bactéries intestinales dans l'urètre. À l'inverse, une hygiène excessive ou l'utilisation de produits agressifs peut altérer la flore protectrice (**Yazdi et al., 2020**).

I.3. Etiologie et physiopathologie des infections urinaires communautaires

I.3.1. Etiologie

I.3.1.1. Entérobactéries

Les entérobactéries tirent leur nom de leur localisation fréquente dans le tractus digestif, notamment le côlon, chez l'homme et les animaux. Cette famille regroupe environ 40 genres et plus de 100 espèces, pouvant être classées en parasites (*Shigella*, *Yersinia pestis*), commensales (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*) ou saprophytes (*Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*). Parmi les genres les plus fréquemment isolés en bactériologie clinique figurent *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, et *Proteus* (**Joly & Reynaud, 2007**).

Chapitre I : Infections Urinaires : Des Bases aux Résistances Antibiotiques''

➤ **Caractères morphologiques et biochimiques** : La distinction entre les genres et espèces repose sur leurs caractéristiques biochimiques, notamment l'utilisation du citrate comme source de carbone, la production d'uréase, la fermentation du glucose ou du lactose, et la capacité à réduire les nitrates en nitrites. Morphologiquement, ce sont des bacilles Gram négatif mesurant entre 2-3 µm de long et 0,4-0,6 µm de large. La plupart des espèces sont mobiles grâce à une ciliature péritriche, bien que certaines soient immobiles. Certaines présentent une capsule visible au microscope, tandis que les espèces pathogènes possèdent souvent des fimbriae ou pili, essentiels à leur adhésion aux cellules hôtes (Fauchère & Avril, 2002).

Tableau 1 : Caractères biochimiques des principales entérobactéries (Holt *et al.*, 1994).

Genre \ Test	<i>Escherichia</i>	<i>Citrobacter</i>	<i>Enterobacter</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Serratia</i>	<i>Salmonella</i>	<i>Shigella</i>	<i>Proteus</i>	<i>Providencia</i>	<i>Yersinia</i>	<i>Morganella</i>
Glucose	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Lactose	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
ONPG	+	+	+	+	+	-	+/-	-	-	+	-
Indole	+	-	-	+/-	-	-	+/-	+/-	+	+/-	+
VP	-	-	+	+	+	-	-	-	-	+	-
Citrate	-	+	+	+	+	+/-	-	+/-	+	-	-
Urée	-	-	-	+	-	-	-	+	-	+	+
TDA	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+
H ₂ S	+	+/-	-	-	-	+	-	+/-	-	-	+
Mobilité	+	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+

ONPG = Ortho NitroPhényl Galactoside ; VP = Voges Proskauer ; TDA = Tryptophane désaminase ; H₂S = Hydrogène sulfureux ; (+) = positif ; (+/-) = variable ; (-) = négatif.

➤ **Virulence** : Les entérobactéries responsables des infections urinaires possèdent divers facteurs de virulence permettant leur colonisation et leur pathogénicité. Ces facteurs peuvent être associés à la surface de la paroi cellulaire des bactéries ou des protéines sécrétées. Les fimbriae (ou pili) sont des structures protéiques filamenteuses de 1 µm de longueur et de 5 à 10 nm de diamètre, impliquées dans l'adhésion des bactéries aux cellules hôtes. Différents types, comme les fimbriae de type 1, P, F1C et S chez *E.coli* et de type 1 et 3 chez *K. pneumoniae* sont exprimés en fonction du contenu génétique et des phases bactériennes. Les autotransporteurs, des protéines sécrétées via un mécanisme de type V, incluent des toxines et des hémagglutinines jouant un rôle clé dans les interactions bactéries-hôtes (Gadou, 2019). L'hémolysine, une toxine RTX, favorise la dissémination bactérienne grâce à un système de sécrétion de type 1, qui aide les bactéries à endommager les cellules des voies urinaires,

Chapitre I : Infections Urinaires : Des Bases aux Résistances Antibiotiques''

facilitant ainsi leur propagation (Smith *et al.*, 2015). Les sidérophores, quant à eux, sont des molécules chélatrices de fer essentielles pour compenser le faible accès au fer libre dans l'hôte infecté. Chez *K. pneumoniae*, les antigènes de surface, notamment le lipopolysaccharide (LPS) et le polysaccharide capsulaire, sont cruciaux pour échapper aux défenses immunitaires et favoriser l'infection (Struve *et al.*, 2008).

✓ Une étude récente a révélé qu'en l'absence de fer, certaines souches d'*E. coli* uropathogènes peuvent activer le système d'absorption du citrate ferrique. Étant donné que l'urine est riche en citrate, dont une partie est liée au fer, cela suggère que l'absorption du citrate ferrique est utilisée comme source de fer lorsque l'efficacité des sidérophores est limitée (Frick-Cheng *et al.*, 2022).

Tableau 2 : Prévalence des facteurs de virulence chez les entérobactéries responsables des IU communautaires.

Etude	Gènes	virulence	Souches	Milieu	Pays
Ghazvini <i>et al.</i> , 2019	<i>fimH</i> , <i>papC</i> , <i>et hly</i>	Adhésine, hémolysine	<i>E. coli</i>	Communautaire et hospitalier	Iran
Miranda-Estrada <i>et al.</i> , 2017	<i>fimH iutA</i> , <i>et sat</i>	Adhésine, autotransporteur	<i>E. coli</i>	Communautaire	Mexique
Oliveira <i>et al.</i> , 2011	<i>traT</i> , <i>aer</i> , <i>PAI</i> , <i>sfa</i> , <i>pap</i> , <i>cnfI</i>	Résistance au sérum, sidérophore, Adhésine, facteur cytotoxique nécrosant	<i>E. coli</i>	Communautaire	Brésil
Shakhatreh <i>et al.</i> , 2019	<i>ShiA</i> , <i>sisA</i> , <i>eco274</i> , <i>sivH</i> , <i>vat</i> , <i>yfcV</i> , <i>sisB</i> ,	Autotransporteur Adhésine <i>eco274 sivH</i> : rôle indéfini	<i>E. coli</i>	Communautaire	Jordanie
Wang <i>et al.</i> , 2014	<i>fimH</i> , <i>papEF</i> , <i>sfaDE</i> , <i>afaBC</i> , <i>hlyA</i> , <i>iucD</i>	Adhésine, hémolysines, polysaccharides capsulaires	<i>E. coli</i>	Communautaire et hospitalier	Chine
Soujanya & Banashankar, 2023	Etude phénotypique	Résistance au sérum, hémolysines, andésines, enzymes (gélatinase, lipase)	<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp</i> , <i>Citrobacter spp</i> , <i>Proteus spp</i>	Communautaire et hospitalier	Inde
Kara <i>et al.</i> , 2024	Etude phénotypique	hémolysines	<i>E. coli</i>	Communautaire et hospitalier	Algérie

Yahiaoui <i>et al.</i> , 2015	<i>fimH</i> , <i>papA</i> , <i>papGI</i> , <i>PapGII</i> , <i>dra</i> , <i>kpsMTII</i> , <i>entB</i> , <i>iutA</i> , <i>fyuA</i> , <i>ChuA</i> , <i>irpI</i> , <i>hlyA</i> , <i>cnf-1</i> , <i>vat</i> , <i>pic</i>	Adhèsine, polysaccharides capsulaires, hémolysines, sidérophore, facteur cytotoxique nécrosant, autotransporteur	<i>E. coli</i>	Communautaire	Algérie
-------------------------------	---	---	----------------	---------------	---------

I.3.1.2. Non-entérobactéries

Les uropathogènes non entérobactéries représentent un groupe diversifié de bactéries Gram négatif et Gram positif qui peuvent également causer des infections urinaires communautaires ou nosocomiales. Voici une présentation des principaux groupes :

Gram négatif : principalement représenté par *Pseudomonas aeruginosa*, un bacille non-fermentaire, aérobique strict, avec une grande résistance aux antibiotiques. Sa virulence est attribuée à plusieurs facteurs, notamment la production de biofilms, sécrétion de toxines (exotoxine A), enzymes (élastases, protéases), et systèmes de sécrétion de type III qui favorisent l'invasion tissulaire, Cette bactérie est fréquemment impliquée dans les IU compliquées, en particulier chez les patients porteurs de cathéters urinaires, mais elle est rarement impliquée dans les IU communautaires (Mittal *et al.*, 2009 ; Aguilar-Duran *et al.*, 2012)

Gram positif :

✓ *Enterococcus spp.* : principalement *E. faecalis* et *E. faecium*, ces bactéries anaérobies facultatives sont des commensaux du tractus gastro-intestinal qui peuvent devenir uropathogènes. Leur pathogénicité est liée à plusieurs facteurs, notamment la production de biofilms, des facteurs d'adhérence tels que les protéines d'agrégation (Agg) et les pili, ainsi que des enzymes cytolitiques comme l'entérolysine. Au fil des ans, les infections urinaires causées par les entérocoques ont connu une augmentation significative, tant dans les contextes nosocomiaux que communautaires (Codelia-Anjum *et al.*, 2023).

✓ *Staphylococcus spp.* : *S.saprophyticus*, coagulase-négative, est majoritairement impliqué dans les infections urinaires simples chez les jeunes femmes. Sa virulence repose sur l'adhésion aux cellules uroépithéliales via des adhésines spécifiques et la production d'uréase, favorisant l'alcalinisation urinaire et la formation de cristaux. *S. aureus*, coagulase-positive, forme des biofilms résistants et produit des toxines comme les hémolysines. Initialement nosocomial, il

est désormais de plus en plus fréquent dans les infections urinaires communautaires (Cristea *et al.*, 2016).

I.3.2. Physiopathologie

Les infections urinaires (IU) résultent de l'invasion des voies urinaires par des micro-organismes uropathogènes, la physiopathologie des IU repose sur une interaction complexe entre la bactérie et les mécanismes de défense de l'hôte. Ou elle doit surmonter des barrières naturelles pour établir une infection. Les étapes de la physiopathologie des IU peuvent être décrites en prenant comme exemple *E. coli* uropathogène (UPEC) :

✓ **Début de l'infection (Colonisation et Ascension) :** Les bactéries UPEC colonisent d'abord la zone périurétrale depuis la flore gastro-intestinale, Elles remontent ensuite l'urètre jusqu'à la vessie grâce à des adhésines spécifiques (Mancuso *et al.*, 2023).

Adhésion et Invasion dans la vessie : Une fois dans la vessie, UPEC s'adhère aux cellules épithéliales superficielles via les pili de type 1. Certaines bactéries sont internalisées dans les cellules uroépithéliales par endocytose, Les membranes apicales des cellules uroépithéliales subissent des mouvements dynamiques, permettant aux bactéries de pénétrer et d'être englouties dans des vacuoles (les interactions entre les UPEC et les protéines de la membrane vacuolaire de l'hôte est toujours indéfini, McLellan & Hunstad, 2016).

✓ **Réponse de l'Hôte (Expulsion des Bactéries) :** Les cellules de la vessie tentent d'expulser les bactéries internalisées. UPEC neutralise parfois les lysosomes, ce qui déclenche des mécanismes d'exocytose pour les expulser. L'activation des récepteurs TLR4 permet également l'expulsion des bactéries intracellulaires (Mancuso *et al.*, 2023).

✓ **Formation des Communautés Bactériennes Intracellulaires (IBC) :** Certaines UPEC échappent aux mécanismes d'expulsion, accèdent au cytoplasme et forment des biofilms intracellulaires appelés IBC, ces communautés sont éliminées lorsque les cellules infectées se desquament, mais certaines bactéries ré-envahissent des cellules voisines.

✓ **Formation de Réservoirs Persistants :** Après desquamation, des bactéries persistent dans les cellules épithéliales sous forme de réservoirs intracellulaires quiescents (état quiescent =dormance bactérienne). ces réservoirs échappent aux traitements antibiotiques et au système immunitaire, causant des récives fréquentes (Rosen *et al.*, 2007).

✓ **Adaptation du Métabolisme Bactérien :** Dans le cytoplasme, les UPEC adaptent leur métabolisme pour utiliser des sources alternatives de carbone (ex. galactose, sorbitol) et captent

activement le fer via des sidérophores. Certains gènes métaboliques spécifiques sont essentiels pour leur survie et leur virulence dans cet environnement (Mancuso *et al.*, 2023).

✓ **Infections Rénales (Pyélonéphrite) :** Les UPEC utilisent des facteurs de virulence comme les pili P (attachement spécifique aux cellules rénales), le flagelle (remonter l'uretère vers les reins), et des toxines (α -hémolysine : forme des pores dans la membrane cellulaire, CNF1 : modifie le cytosquelette, facilitant l'invasion et les dommages tissulaires).

Certains individus sont plus vulnérables à la pyélonéphrite en raison de prédispositions génétiques qui affaiblissent leur réponse immunitaire (la réduction de l'IRF3 ou CXCR1 qui sont essentiels à l'activation de la réponse immunitaire McLellan & Hunstad, 2016).

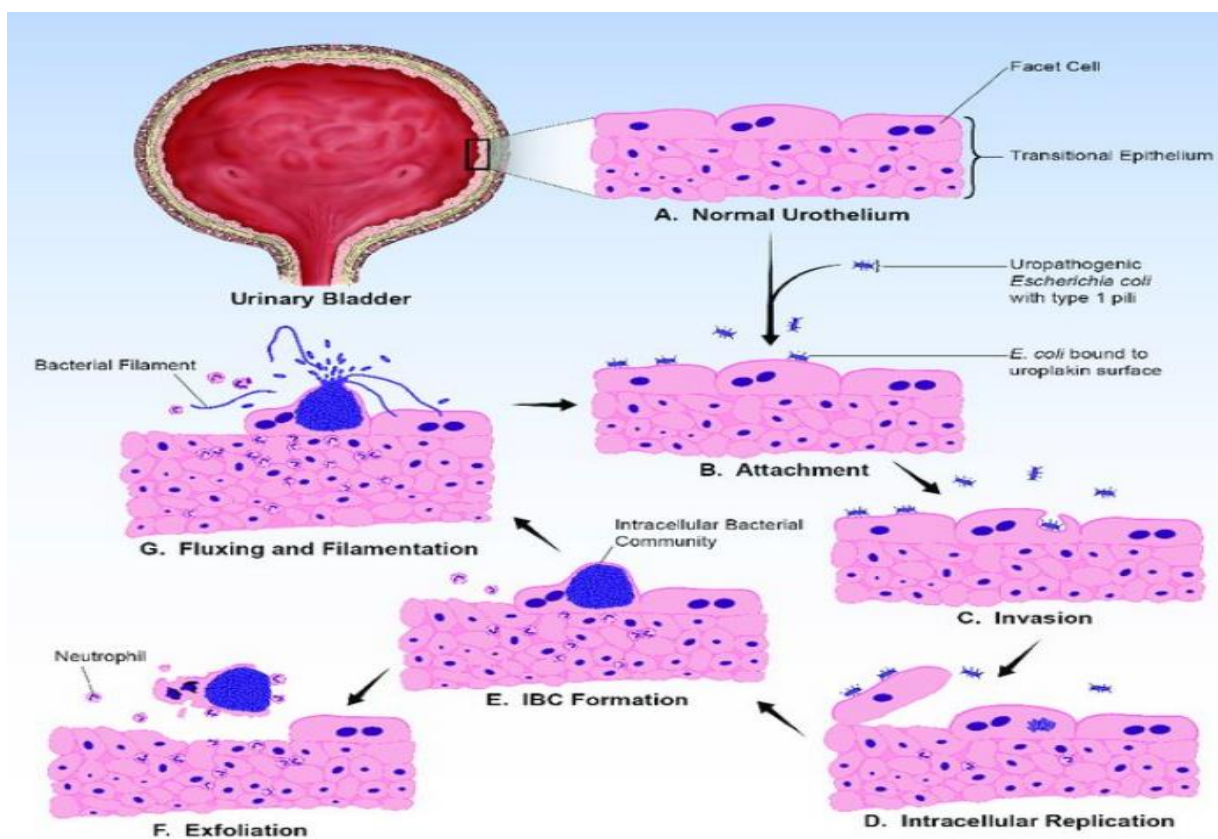


Figure 2 : Les différents stages de physiopathologie d'une infection urinaire par UPEC (Rosen *et al.*, 2007).

I.3.3. Réponse immunitaire

Lorsqu'une infection urinaire débute, les bactéries pathogènes activent une réponse immunitaire innée dans la vessie via les récepteurs TLR4, déclenchant l'inflammation par la voie NF- κ B. Cette cascade mène à la production de cytokines inflammatoires et de chimiokines, attirant massivement les neutrophiles dans les tissus et le lumen vésical. Ces neutrophiles jouent un rôle clé dans le contrôle des IU à *E. coli* uropathogènes. Pour renforcer cette défense, l'hôte

Chapitre I : Infections Urinaires : Des Bases aux Résistances Antibiotiques''

libère des molécules antimicrobiennes, notamment des peptides comme les défensines, la cathélicidine LL-37 et la ribonucléase 7. Ces molécules limitent la survie des bactéries en modifiant leur environnement et en privant les bactéries de nutriments essentiels, comme le fer. Parallèlement, des molécules telles que la lipocaline 2, le lysozyme et la lactoferrine participent également à la création d'un milieu défavorable pour les germes. Des régulateurs transcriptionnels comme HIF-1 α , ou encore la pentraxine 3 (PTX3), renforcent la réponse immunitaire en favorisant l'activité des neutrophiles et la production de substances antimicrobiennes (**McLellan & Hunstad, 2016**).

Cependant, UPEC a développé des mécanismes pour échapper à ces défenses. Les bactéries forment des communautés intracellulaires (IBCs) qui les protègent des neutrophiles. Elles produisent également des protéines, comme YbcL et TcpC, capables de perturber la signalisation immunitaire de l'hôte, réduisant ainsi l'infiltration des neutrophiles et inhibant la réponse des récepteurs TLR4. De plus, UPEC peut induire des modifications génétiques chez l'hôte, comme l'expression d'IDO, qui freine la migration des neutrophiles vers le site de l'infection. L'inflammation excessive, bien qu'essentielle, peut entraîner des dommages tissulaires et prédisposer à des infections chroniques (**Rosen et al., 2007**).

L'immunité adaptative, quant à elle, joue un rôle plus ambigu dans les infections urinaires. Certaines cytokines pro-inflammatoires, comme l'IL-17, favorisent son activation, mais les infections récurrentes chez les femmes montrent que la mémoire immunitaire reste limitée dans ce contexte (**McLellan & Hunstad, 2016**).

I.4. Diagnostic

Le diagnostic des infections urinaires repose sur une combinaison de symptômes et d'examen cliniques, ainsi que des examens complémentaires.

I.4.1. Examen clinique

Les signes d'atteinte vésico-urétérale incluent des brûlures mictionnelles, une pollakiurie, une dysurie et des urines troubles ou hématuriques. Une fièvre et des frissons inconstants peuvent révéler une atteinte parenchymateuse (rein, prostate), comme dans la pyélonéphrite aiguë, qui s'accompagne de douleurs lombaires unilatérales et parfois de troubles digestifs. Chez l'homme, des douleurs pelviennes, périnéales ou rectales, associées à une dysurie ou une rétention aiguë, orientent vers une infection prostatique, même en l'absence de fièvre ou de symptômes typiques (**Kaur & Kaur, 2021**).

I.4.2. Bandelettes urinaires

Elles permettent de détecter rapidement des paramètres clés pour diagnostiquer une IU : l'estérase leucocytaire, indiquant une inflammation, et les nitrites (produits principalement par les entérobactéries). Elles peuvent également révéler des protéines, du sang ou un pH alcalin, ce dernier suggérant une bactérie uréase-positif ou une lithiase. Ces résultats orientent le diagnostic mais nécessitent parfois une confirmation (**Bally & Troillet, 2008**).

I.4.3. Examen Cytobactériologique des Urines (ECBU)

C'est une méthode de référence pour diagnostiquer les infections urinaires. Il repose sur l'analyse microscopique pour détecter la leucocyturie ($>10^4$ leucocytes/mL) et la bactériurie significative ($>10^3$ à 10^5 UFC/mL selon les pathogènes et le contexte clinique). L'ECBU inclut également une mise en culture pour identifier les agents pathogènes et tester leur sensibilité aux antibiotiques. Réalisé à partir d'un prélèvement propre (miction spontanée, sondage ou ponction sus-pubienne), il est indispensable pour confirmer le diagnostic, orienter le traitement et éviter les résistances (**Bonacorsi, 2016**).

I.4.4. Imagerie

L'imagerie des infections urinaires chez les enfants et les adultes vise à confirmer des pathologies comme la pyélonéphrite, le reflux vésico-urétéral (RVU) ou des anomalies structurales. Chez les enfants, l'échographie rétrograde vésico-urétérale (ÉGRV) est privilégiée pour sa faible invasivité, tandis que la cystographie mictionnelle (CUGM) est réservée aux cas spécifiques. Chez les adultes, l'échographie rénale est utilisée en première intention pour détecter des complications, et un scanner peut être nécessaire pour des lésions complexes ou des complications graves. Les techniques d'imagerie sont utilisées uniquement si elles influencent la prise en charge (**Puech et al., 2004**).

I.4.5. Méthodes de diagnostic moléculaire

La PCR (Polymerase Chain Reaction) et le NGS (Next-Generation Sequencing) sont des outils rapides et précis pour le diagnostic des IU. La PCR est rapide, sensible et ciblée, mais sa performance dépend du design des protocoles (ex : si un test PCR est conçu pour détecter uniquement les bactéries les plus courantes, il pourrait ne pas détecter des bactéries moins fréquentes) et elle ne fournit pas toujours une information complète sur la résistance bactérienne (**Xu et al., 2021**). Le NGS, bien que plus coûteux et complexe, offre une sensibilité accrue et détecte une diversité microbienne plus large, incluant l'exploration du résistome génétique, mais ses résultats, plus difficiles à interpréter, nécessitent des validations cliniques pour garantir leur

pertinence et leur application dans la pratique. Ces validations sont essentielles pour corrélérer les données génétiques aux résultats phénotypiques qui déterminent la sensibilité bactérienne dans des conditions réelles. (Szlachta-McGinn *et al.*, 2022).

I.5. Quinolones : de la structure a la resistance

I.5.1. Quinolones : structure, mécanismes d'action, spectre antibactérien et effets indésirables

Les quinolones (QNs) sont des composés synthétiques précieux dans la lutte contre les infections bactériennes. La majorité des composés actuellement utilisés en thérapie contenant au moins un atome de fluor dans leur structure chimique, cette classe est communément appelée "fluoroquinolones" (FQs). (Cheng *et al.*, 2013). L'acide nalidixique, la première quinolone découverte dans les années 1960, agissait principalement contre les IU causées par des bactéries Gram-négatives. Cependant, son utilisation était limitée en raison de son spectre restreint et de ses effets secondaires. Ce n'est qu'à partir des années 1980, face à la résistance croissante des bactéries, que de nouveaux analogues améliorés ont été développés pour élargir leur spectre d'action et réduire leur toxicité. Les quinolones sont désormais classées en quatre générations (voir **figure 3, tableau 3**) et leur développement a consisté à ajouter différents substituants à la structure de base pour élargir leur spectre d'activité (Pham *et al.*, 2019).

Mécanismes d'action : Le chromosome bactérien, une molécule d'ADN circulaire et double-brin, est bien plus long que la bactérie elle-même et est enroulé de manière très serrée en superenroulement négatif pour s'adapter à l'intérieur de la cellule. Ce surenroulement est géré par des enzymes appelées les topo-isomérases de type II : l'ADN-gyrase et la topo-isomérase IV, ces enzymes, composées de sous-unités dimériques (GyrA/GyrB pour la gyrase et ParC/ParE pour la topo-isomérase IV). La gyrase assure le surenroulement négatif de l'ADN pendant la réplication, tandis que la topo-isomérase IV intervient dans la décaténation des chromosomes en fin de réplication (Giguère & Dowling, 2013).

Tableau 3 : Spectre d'activité des quinolones (Yanat et al., 2017).

Génération	Molécules	Spectre d'activité
1 ^{ère}	Acide nalidixique, acide oxolinique, acide piromidique, acide pipémidique, rosoxacin, fluméquine.	•Principalement les entérobactéries : <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Serratia</i> spp., <i>Citrobacter</i> spp., <i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp.
2 ^{ème}	Ciprofloxacine, loméfloxacine, norfloxacine, péfloxacine. énoxacin, nadifloxacine, ofloxacine,	•Bacilles Gram-négatifs : <i>P. aeruginosa</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Vibrio cholerae</i> , <i>Campylobacter</i> spp. • Cocci Gram-négatifs : <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> •Cocci Gram-positifs : <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> • <i>Mycobacterium tuberculosis</i> • Pathogènes « atypiques » : <i>Chlamydomphila trachomatis</i> , <i>Mycoplasma</i> spp.
3 ^{ème}	Lévofloxacine, gatifloxacine. sparfloxacine,	• Bactéries Gram-négatives : les mêmes que 1 ^{ère} et 2 ^{ème} générations • Cocci Gram-positifs : <i>Streptococcus pneumoniae</i> et <i>Streptococcus pyogen</i> • Pathogènes « atypiques » : <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> et <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
4 ^{ème}	Gemifloxacine, trovafloxacine. Moxifloxacine,	• Bactéries Gram-négatives : les mêmes que la 3 ^{ème} génération • Cocci Gram-positifs : <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> • Anaérobies : <i>Bacteroides</i> spp., <i>Clostridium</i> spp. • Pathogènes « atypiques » : <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Ureaplasma</i> spp.

Les fluoroquinolones ciblent les enzymes de type II topoisomérases, l'ADN gyrase et la topoisomérase IV, en formant un complexe stable entre l'enzyme, l'ADN et l'antibiotique. Ce complexe empêche la progression de la réplication de l'ADN, induisant des cassures double-brin dans l'ADN bactérien, ces cassures activent une série de réponses cellulaires dommageables. Le mécanisme de mort bactérienne est renforcé par une génération excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et une perturbation des systèmes de réparation de l'ADN. Cette combinaison de cassures de l'ADN, de stress oxydatif, et d'incapacité de la bactérie à réparer les dégâts finit par provoquer un effondrement irréversible des fonctions

cellulaires et, en conséquence, la mort de la cellule (Drlica & Zhao, 2021).

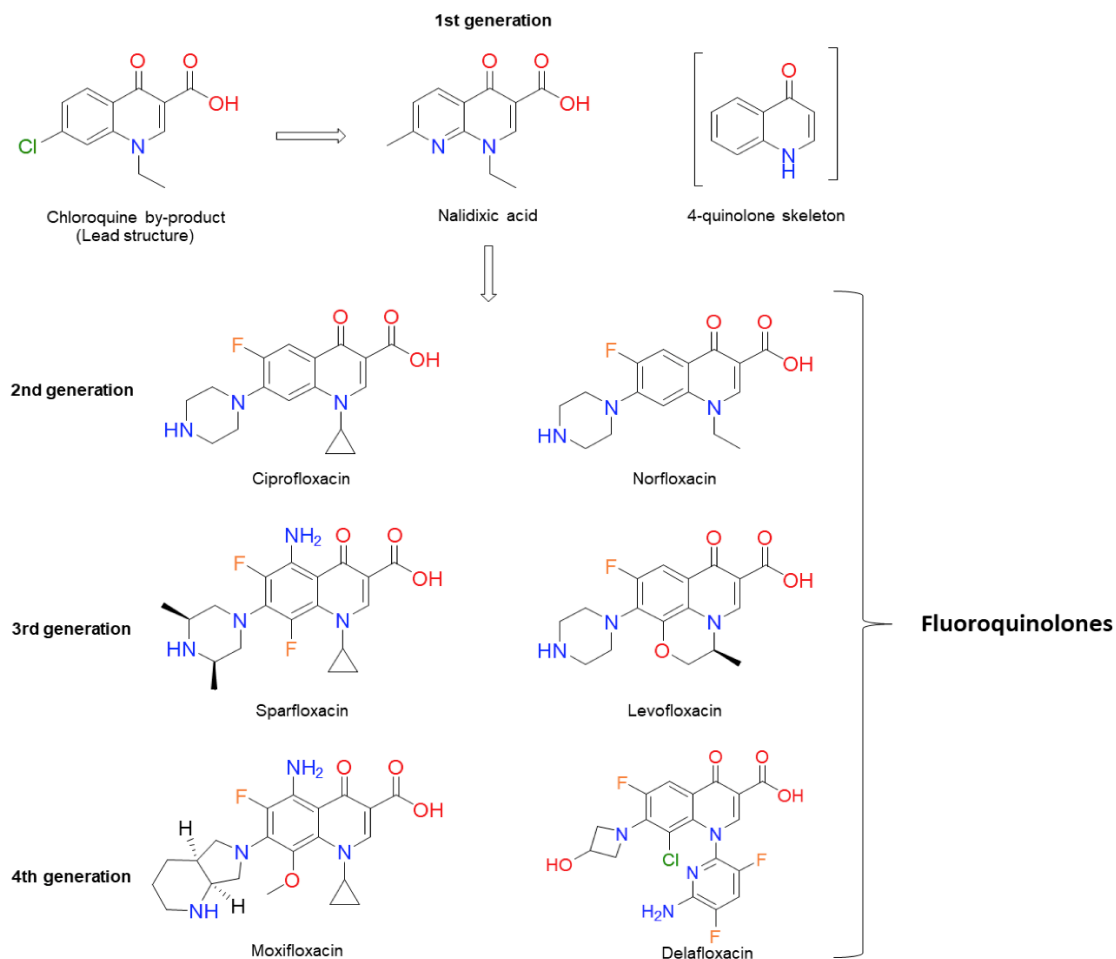


Figure 3 : Structure chimique des fluoroquinolones (Bush et al., 2020).

Effets indésirables : Les effets indésirables graves des FQs incluent des ruptures ou déchirures de l'aorte, des baisses significatives de la glycémie, des ruptures de tendons, des douleurs, des sensations de brûlure, picotements, engourdissements ou faiblesse, ainsi que des troubles mentaux comme la dépression, l'anxiété et des pensées suicidaires. Ces effets, souvent apparus dès les premières doses, peuvent durer plus d'un an, voire être permanents, impactant gravement la qualité de vie (Rusu et al., 2023).

I.5.2. Mécanismes de résistance aux quinolones

Les IU communautaires représentent une problématique majeure de santé publique, aggravée par la résistance croissante des bactéries aux antibiotiques, en particulier aux fluoroquinolones. Cette résistance est due à divers mécanismes adaptatifs chez les bactéries notamment les entérobactéries :

I.5.2.1. Résistances acquises par mutations chromosomiques (QRDR)

La résistance aux fluoroquinolones est principalement due à des mutations dans les enzymes cibles, la gyrase de l'ADN et la topoisomérase IV. Ces mutations qui se produisent fréquemment dans la région QRDR « Quinolone Resistance-determining Region » de la GyrA, affectent notamment l'acide aminée sérine 83 (S83) et l'acide aspartique 87 (D87). Une mutation critique au niveau de la position 80 dans la QRDR de la ParC contribue également à la résistance aux fluoroquinolones chez les bactéries Gram-négatives, se manifestant principalement par une substitution de sérine en leucine (S80L) ou en isoleucine (S80I), selon l'espèce (**Kherroubi et al., 2024**).

Les mutations qui sont la principale source génétique de résistance aux quinolones, résultent d'erreurs naturelles dans la réplication et la réparation de l'ADN. Bien que rares, leur fréquence peut augmenter sous l'effet mutagène des quinolones, qui induisent des voies de réparation imprécises. Une petite fraction de la population bactérienne possède des protéines de réplication appelées « mutators », peuvent être importants lorsqu'une faible pression sélective leur permet d'augmenter en abondance (**Drlica et al., 2019**).

I.5.2.2. Résistances à supports plasmidiques (PMQR)

Appelé «PMQR : Plasmid-Mediated Quinolone Resistance», ce terme peut prêter à confusion et induire en erreur sur la localisation génétique des déterminants de résistance aux quinolones. Pour clarifier cette notion, certains auteurs proposent des terminologies alternatives, telles que : « TMQR Transferable Mechanisms of Quinolone Resistance ». C'est un mécanisme de résistance bactérienne où des gènes de résistance aux quinolones sont portés par des plasmides ou des éléments génétiques extrachromosomiques transmissibles, le PMQR permet une dissémination horizontale rapide de la résistance entre différentes souches (**Ruiz, 2019**). Les principaux mécanismes sont :

✓ **Protéines Qnr** : des gènes codent pour des protéines protectrices de la cible « la gyrase et la topoisomérase IV » en empêchant la liaison des quinolones aux enzymes cibles. Le premier gène *qnr* a été identifié sur le plasmide multi-résistant pMG252 dans une souche clinique de *K. pneumoniae*, Par la suite, des homologues de *qnr* ont été découverts sur d'autres plasmides porteurs de résistance et dans les chromosomes de bactéries Gram-positives et Gram-négatives. Les protéines Qnr sont classées en six groupes (QnrA, QnrB, QnrC, QnrD, QnrS et QnrVC) selon leurs séquences (**Hooper & Jacoby, 2015**). Ces protéines existaient avant l'utilisation des antibiotiques, leurs versions plasmidiques étant dérivées de chromosomes bactériens. Elles semblent avoir joué un rôle évolutif en protégeant les topoisomérases, bien que leur fonction

Chapitre I : Infections Urinaires : Des Bases aux Résistances Antibiotiques''

endogène reste inconnue. Leur expression pourrait être liée des cas de dommages à l'ADN, elles pourraient également aider les bactéries à survivre dans des environnements stressants, par exemple l'expression de *qnrA2* est stimulée par le froid, favorisant l'adaptation bactérienne (Ruan *et al.*, 2024).

✓ Inactivation enzymatique

L'enzyme *aac(6')-Ib-cr* : C'est un gène mutant de *aac(6')Ib*, porté sur un plasmide, qui était auparavant associé uniquement à une résistance enzymatique aux aminoglycosides, Une double mutation dans ce gène codant pour une enzyme acétyltransférase a permis à la protéine résultante d'acétyler à la fois les aminoglycosides et certaines fluoroquinolones. Ce variant, nommé *aac(6')Ib-cr*, a démontré une augmentation significative de la CMI de la ciprofloxacine (Van der Putten *et al.*, 2019).

La protéine CrpP : Le gène *crpP*, récemment identifié comme déterminant de résistance à la ciprofloxacine chez *E. coli*, est un gène plasmidique codant une protéine capable de phosphoryler certaines fluoroquinolones, comme la ciprofloxacine. Initialement détecté chez *Pseudomonas aeruginosa* (Chávez-Jacobo *et al.*, 2018). Cependant, certains chercheurs ont contesté cette découverte, car les résultats expérimentaux indiquent que la CrpP ne se comporte pas comme une kinase de la ciprofloxacine et n'est pas impliqué dans la résistance à cet antibiotique chez *E. coli*. Bien qu'il soit possible que CrpP, en combinaison avec d'autres gènes, contribue à une résistance de faible niveau aux fluoroquinolones, les données disponibles suggèrent qu'il ne confère pas de résistance cliniquement significative (Zubyk & Wright, 2021).

✓ Pompes à efflux spécifiques

La pompe à efflux QepA : c'est une pompe à efflux médiée par plasmide de la famille des MFS (Major Facilitator Superfamily) qui a été identifié dans des isolats cliniques humains d'*E. coli* au Japon et Belgique. Ce gène code une protéine de 511 acides aminés, qui confère une diminution significative de la sensibilité aux quinolones hydrophiles, telles que la norfloxacine, la ciprofloxacine et l'enrofloxacine, avec une augmentation de la CMI de 8 à 32 fois par rapport à un profil de sensibilité de type sauvage. En revanche, QepA n'affecte pas de manière significative les CMI des quinolones modérément hydrophiles (pefloxacine, sparfloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine) ou des quinolones hydrophobes comme l'acide nalidixique (Poirel *et al.*, 2012).

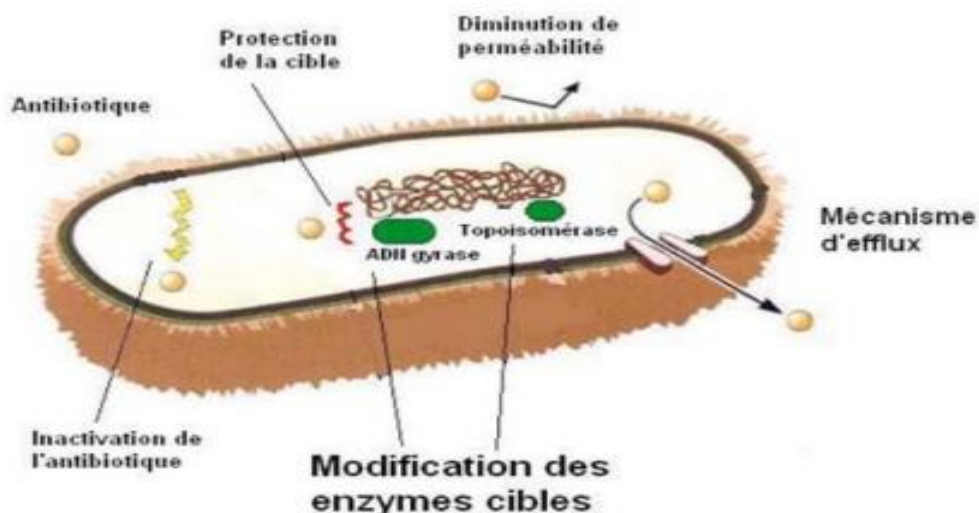


Figure 4 : Schématisation des mécanismes chromosomiques et plasmidiques de résistances aux quinolones (Mérens & Servonnet, 2010).

La pompe à efflux OqxAB : c'est une pompe à efflux de la famille RND (Résistance-Nodulation-Division), découverte dans des isolats porcins d'*E. coli*. Le gène *oqxA* code pour la protéine de fusion membranaire OqxA, et le gène *oqxB* pour la protéine OqxB, responsable du pompage à travers la membrane interne. Ce système nécessite la protéine TolC de la membrane externe pour fonctionner correctement. Bien que l'OqxAB confère une résistance de bas niveau aux fluoroquinolones, son expression accrue, induite par une mutation dans le gène réprésseur *oqxR*, est associée à un phénotype de multi-résistance et, à une virulence accrue (Yanat *et al.*, 2017). Les principaux mécanismes de résistance aux quinolones décrits chez les entérobactéries responsable des IU communautaires sont résumés dans le **tableau 4**.

Tableau 4 : Principaux gènes de résistance rapportés chez les *Enterobacteriaceae* responsables des infections urinaires communautaires.

Etude	Gènes	Support	Souches	Milieu	Pays
Azargun <i>et al.</i> , 2018	<i>aac (6')-Ib-cr</i> <i>oqxB</i> , <i>oqxA</i> <i>qnrB</i> , <i>qnrS</i> <i>qnrD</i> , <i>qepA</i> <i>qnrA</i> , <i>qnrC</i>	PMQR	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Klebsiella oxytoca</i>	Communautaire et hospitalier	Iran
Marchisio <i>et al.</i> , 2015	<i>GyrA</i> (S83L, D87N) <i>ParC</i> (S80I)	QRDR	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i>	Communautaire	Argentine

Kariuki <i>et al.</i> , 2007	<i>qnrA, qnrB aac(6')-Ib-cr GyrA (S83L, D87N)</i>	PMQR QRDR	<i>E. coli</i>	Communautaire	Kenya
Kotb <i>et al.</i> , 2019	<i>qnrB, qnrS qepA GyrA (S83L, S83Y,S83I, D87N)</i>	PMQR QRDR	<i>E. coli K. pneumoniae Proteus spp. Citrobacter spp. Enterobacter spp.</i>	Communautaire	Egypte
Chaniotaki <i>et al.</i> , 2004)	<i>GyrA (S83L, ,S83I, D87N, D87Y,D87G) ParC (S80I, E84G, E84K, E84V)</i>	QRDR	<i>E. coli</i>	Communautaire	Grèce
Dehnamaki <i>et al.</i> , 2020	<i>OqxA, OqxB qepA</i>	PMQR	<i>K. pneumoniae</i>	Communautaire et hospitalier	Iran
Longhi <i>et al.</i> , 2012	<i>qnrA, qnrB aac(6')-Ib-cr</i>	PMQR	<i>E. coli</i>	Communautaire	Italy
Kubone <i>et al.</i> , 2020	<i>qnrA, qnrB qnrS qepA aac(6')-Ib-cr</i>	PMQR QRDR	<i>E. coli</i>	Communautaire	Afrique du Sud
Adekanmbi <i>et al.</i> , 2022	<i>qnrA, qnrB qnrS qepA</i>	PMQR	<i>E. coli Klebsiella spp. Proteus spp. Citrobacter spp. Enterobacter spp Morganella spp.</i>	Communautaire et hospitalier	Nigeria
Shrestha <i>et al.</i> , 2023	<i>qnrA, qnrB, qnrS, aac(6')-Ib-cr, oqxAB GyrA (S83L, ,S83I, D87N) ParC (S80I, E84V)</i>	PMQR QRDR	<i>E. coli K. pneumoniae</i>	Communautaire	Népal
Yahiaoui <i>et al.</i> , 2015	<i>qnrB5, qnrS1 aac(6')-Ib-cr GyrA (S83L, D87N) ParC (S80I, E84G,E84V)</i>	PMQR QRDR	<i>E. coli</i>	Communautaire	Algérie (Alger)
Betitra <i>et al.</i> , 2014	<i>qnrB, qnrS, GyrA (S83L, D87N) ParC (S80I)</i>	PMQR QRDR	<i>E. coli</i>	Communautaire	Algérie (Bejaia)

I.5.3. Facteurs de risque de résistance aux quinolones

La résistance aux quinolones chez les entérobactéries, responsables d'infections urinaires communautaires, est un problème croissant de santé publique. Les principaux facteurs de risque associés à cette résistance comprennent :

- ✓ Selon l'étude d'**Arslan et al. (2005)**: âge supérieur à 50 ans, utilisation de ciprofloxacine plus d'une fois au cours de la dernière année, présence d'une infection urinaire compliquée.
- ✓ Les facteurs de risque d'IU communautaire causée par *E. coli* résistant aux fluoroquinolones rapportés par **Seija et al. (2014)** sont : être âgé de plus de 60 ans, avoir une uropathie obstructive, des antécédents d'infection urinaire récurrente, prise des FQ au cours des 3 derniers mois.
- ✓ Une revue systématique réalisée par **Stapleton et al. (2020)** a révélé que, chez les femmes présentant des IU communautaires compliquées causées par des bactéries résistantes aux fluoroquinolones, les facteurs de risque potentiels incluaient le statut postménopausique ainsi que la récurrence des infections urinaires.
- ✓ Une autre revue systématique a identifié des facteurs de risque d'infections résistantes aux fluoroquinolones, incluant l'utilisation récente de ces antibiotiques, l'hospitalisation, la grossesse, le sexe masculin, l'immunodépression, les anomalies des voies urinaires, l'âge avancé, l'hypertrophie prostatique, le volume urinaire résiduel élevé, l'hypertension et le diabète (**Ruiz-Lievano et al., 2024**).

I.5.4. Co-résistance et résistance croisée aux quinolones

La résistance croisée désigne la capacité d'un microbe à résister à plusieurs antibiotiques ou agents antimicrobiens via un mécanisme de résistance unique. La co-résistance, quant à elle, fait référence à la résistance d'une même souche bactérienne à plusieurs classes d'antibiotiques, grâce à des gènes regroupés dans une seule cassette génétique. Ces cassettes, souvent portées par des transposons ou des intégrons, sont fréquentes chez les bactéries et peuvent s'intégrer à l'ADN chromosomique ou plasmidique, facilitant leur transfert entre bactéries du même environnement (**Paul et al., 2019**).

L'étude de **D'Agata (2004)** a révélé que le profil de multirésistance le plus courant chez les Bacilles Gram négatif (BGN) associe une co-résistance aux quinolones, aux céphalosporines de troisième génération et aux aminosides, ceci confirme que la multi-résistance est favorisée par les phénomènes de co-résistance (plusieurs gènes portés sur le même support génétique) et résistance croisée (par exemple les pompes d'efflux). Une autre étude menée par **Mustafa (2020)** a démontré une forte association entre la résistance aux fluoroquinolones et aux β -

Chapitre I : Infections Urinaires : Des Bases aux Résistances Antibiotiques''

lactamines chez des souches cliniques de *K. pneumoniae*. Cette co-résistance s'explique par la présence simultanée des gènes *qnr* et des gènes de résistance aux β -lactamines sur un même plasmide, cette co-localisation génétique permet une expression conjointe de la résistance aux deux classes d'antibiotiques.

La résistance croisée est fréquemment observée entre les membres d'une même classe d'antibiotiques. Par exemple, toutes les quinolones, qui ciblent la DNA gyrase et la topoisomérase IV, sont rendues inefficaces par des mutations dans les régions déterminantes de la résistance aux quinolones (QRDR) des gènes *gyrA* et *parC*. Des modifications aux positions 83 et 87 de *gyrA* ainsi qu'aux positions 426 et 464 de *gyrB* réduisent la susceptibilité aux quinolones. Par ailleurs, La résistance croisée peut également survenir entre différentes classes d'antibiotiques, à titre d'exemple les mutations du répresseur *marR*, sélectionnées par les quinolones, confèrent également une résistance croisée aux phénicolés, tétracyclines et rifampicine (**Bhatnagar & Wong, 2019**).

I.6. IU communautaire

Une infection urinaire communautaire est une infection des voies urinaires contractée en dehors des structures médicales, souvent causée par les entérobactéries, Ces infections sont d'intérêt en santé publique en raison de leur fréquence et des complications qu'elles peuvent entraîner, notamment en cas de mauvaise prise en charge. La plupart des IU communautaires sont simples et traitées sans complications graves. Cependant, cette simplicité clinique peut contribuer à la mauvaise documentation de leur épidémiologie en raison de diagnostics basés uniquement sur les symptômes (sans appel aux tests de culture d'urine), ce qui limite la collecte de données précises. Ainsi que les données limitées et le recours fréquent à l'automédication conduisent probablement à une sous-estimation de leur véritable incidence dans la population (**Vorkauffer, 2011**).

I.6.1. Épidémiologie nationale

Les infections urinaires (IU) communautaires en Algérie constituent un problème majeur de santé publique, avec une incidence annuelle estimée à plus de trois millions de cas. Elles représentent la deuxième infection bactérienne la plus fréquente après les infections respiratoires. Cependant, leur épidémiologie demeure insuffisamment caractérisée en raison du manque d'études approfondies menées en population communautaire et de l'absence de réseaux nationaux de surveillance dédiés. Néanmoins, des travaux récents ont apporté des éléments nouveaux concernant leur prévalence et la résistance aux antibiotiques, en particulier aux quinolones.

Chapitre I : Infections Urinaires : Des Bases aux Résistances Antibiotiques''

Tableau 5 : Synthèse des données épidémiologiques sur les infections urinaires communautaires en Algérie.

Etude	Taux d'IU (%)	Population	Souches	Genre (%)		Taux de résistance (%)		Lieu
				Fém.	Mas.	Nal	Cip	
Merati <i>et al.</i> , (2024)	09.0	Totale	<i>E.coli</i> (72.7%) <i>Klebsiella</i> spp. (12.9%) <i>P. mirabilis</i> (1.3%) <i>Enterobacter</i> sp. (1.3%)	70.1	29.9	NT	NT	Tiaret
Benmou mou <i>et al.</i> , (2023)	24.2	Totale	<i>E.coli</i> (65.5%) <i>K. pneumoniae</i> (11.2%) <i>P. mirabilis</i> (11.2%) <i>K. oxytoca</i> (2.3%)	84.2	15.8	24	19	Alger
Ait-Mimoune <i>et al.</i> , (2022)	35.5	Totale	<i>E. coli</i> (44.4%) <i>K. pneumoniae</i> (12.2%) <i>P. mirabilis</i> (5.5%) <i>Enterobacter</i> spp. (3.7%)	55.5	44.5	32	30	Tizi-Ouzou
Benamma r <i>et al.</i> , (2022)	35.0	Agé (>65 ans)	<i>E.coli</i> (62.7%) <i>Klebsiella</i> spp. (8.1%) <i>Proteus</i> spp. (5.9 %) <i>M. morgani</i> . (3.7%)	52.9	47.1	NT	28	Batna
Aouf <i>et al.</i> , (2018)	13.1	Totale	<i>E. coli</i> (66,1%) <i>K. pneumoniae</i> (11,9%) <i>P. mirabilis</i> (5,4%) <i>Enterobacter</i> spp. (2,6%)	78.8	21.2	26	16	Alger
Benhadj <i>et al.</i> , (2019)	-	Totale	<i>E. coli</i> ((52,0%) <i>K. pneumoniae</i> (33,0%) <i>P. mirabilis</i> (5,0%)	68.2	31.8	38	05	Tebessa
Bentroki <i>et al.</i> , (2012)	-	Totale	<i>E. coli</i> ((30,0%) <i>K. pneumoniae</i> (12,0%) <i>P. mirabilis</i> (5,3%)	85.0	15.0	35	16	Guelma

Fém: Féminin, **Mas** : Masculin, **Nal** : Acide nalidixique, **Cip:** Ciprofloxacine, **NT** : Non testé

Selon les études présentées dans le **tableau 5**, il ressort que les IU communautaires, similaires à celles acquises à l'hôpital, touchent majoritairement les femmes, avec une incidence qui augmente avec l'âge, présentant deux pics : le premier au début de l'activité sexuelle et le second durant la période post-ménopausique. En revanche, chez l'homme, l'incidence des IU s'accroît

Chapitre I : Infections Urinaires : Des Bases aux Résistances Antibiotiques''

après 50 ans, principalement en raison de pathologies prostatiques. Les IU communautaires sont principalement causées par *E. coli*, *Klebsiella spp.* et *Proteus spp.*, dans plus de 80 % des cas. Elles sont généralement moins complexes et répondent mieux aux antibiotiques courants, bien que la résistance y augmente. À l'inverse, les IU nosocomiales sont plus complexes, souvent liées à des patients vulnérables et à l'utilisation de dispositifs médicaux (comme les sondes urinaires). Elles présentent des taux de résistance plus élevés, avec une fréquence accrue de bactéries multi-résistantes (BLSE et autres).

I.6.2. Épidémiologie mondiale

✓ **Etats Unis** : les IU simples sont les plus courantes en consultation externe, avec une prévalence croissante avec l'âge. Environ 20% des femmes de plus de 65 ans sont touchées, et entre 50 à 60% des femmes adultes auront une IU au cours de leur vie, tandis que 10% des femmes post-ménopausées en auront chaque année. Chez les jeunes femmes, la fréquence des cystites non compliquées est d'environ 0,5 épisode par an, avec un pic entre 18 et 39 ans. Les IU compliquées (la pyélonéphrite), sont moins fréquentes. *E. coli* reste l'agent pathogène dominant dans les deux types d'infections (**Medina & Castillo, 2019**).

✓ **Amérique Latine** : les données sont limitées, une étude colombienne révèle que 23,3% des femmes et 6,8% des hommes ont des IU aiguës, et 54,2% des femmes ont des IU récurrentes. Une étude en Argentine montre que les IU communautaires sont majoritairement causées par *E. coli* (74%) et *K. pneumoniae* avec 12% (**Córdoba et al., 2014**).

✓ **Allemagne** : L'IU bactérienne simple est l'infection la plus fréquente acquise dans la communauté. Une proportion de 7,32% des femmes membres de « la caisse d'assurance santé allemande Barmer GEK » ont été diagnostiquées avec une IU simple, 1,73% avec une cystite aiguë simple et 0,16% avec une pyélonéphrite aiguë simple. Selon les données du « projet de surveillance des résistances ARMIN » dans l'État fédéral de Basse-Saxe, la résistance d'*E. coli* à la ciprofloxacine a augmenté de 10,3% à 14,7% au cours des dix dernières années (**Kranz et al., 2017**).

✓ **Italy** : une étude menée à Milan, un total de 51 980 échantillons d'urine a été analysé, parmi lesquels 21,4 % (11 148) ont présenté des résultats positifs, dont 82 % étaient issus de femmes. *E.coli* a constitué la majorité des isolats Gram-négatifs (72 %), suivie par *K. pneumoniae* (10,8 %) et *P. mirabilis* (3,3 %). Le taux de susceptibilité d'*E. coli* à SXT était de 76 %, tandis que celui à la ciprofloxacine était de 89 % (**Paris et al., 2020**).

✓ **France** : Une étude prospective multicentrique a inclus un total de 1 123 patients durant la période d'étude, dont 995 femmes (81,4%) et 228 hommes (18,6%). Les espèces les plus

Chapitre I : Infections Urinaires : Des Bases aux Résistances Antibiotiques''

fréquemment isolées étaient *E. coli*, *Klebsiella* spp., et *Proteus* spp., retrouvées respectivement à 69%, 8% et 6%. La co-résistance des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (ESBL) aux fluoroquinolones était élevée (environ 80%), alors que les récentes directives françaises recommandent l'utilisation d'une fluoroquinolone comme traitement empirique de première intention (**Chervet et al., 2018**).

✓ **Taiwan** : Un total de 393 isolats provenant de cultures urinaires ont été analysés. *Escherichia coli* était l'espèce la plus fréquemment isolée (65,9%), suivie de *Klebsiella pneumoniae* (10,7%). Les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (ESBL) ont montré une résistance non seulement aux céphalosporines, mais aussi à des antibiotiques non céphalosporiniques, tels que les fluoroquinolones et le triméthoprim/sulfaméthoxazole (**Kung et al., 2015**).

✓ **Maroc** : Une étude rétrospective réalisée en 2016 a révélé qu'*E. coli* représentait 59,2% des isolats, suivi par *K. pneumoniae* à 15%. Le taux de BMR 5bactéries multi-résistantes) était de 13,4%, les entérobactéries ont montré un taux de résistance de 38% à la norfloxacine. L'étude a identifié l'âge supérieur à 65 ans, l'hospitalisation dans les 3 mois précédents et une antibiothérapie dans les 6 mois précédents comme des facteurs de risque associés à l'acquisition d'IU communautaires multirésistantes (**Benaissa et al., 2021**).

✓ **Tunisie** : Une étude rétrospective menée en Tunisie entre 2010 2013, portant sur 19 222 échantillons urinaires, a révélé que 2 511 étaient positifs. *E. coli* était la bactérie la plus fréquemment isolé, représentant 58,9%, suivi par *K. pneumoniae* (14,5%). La résistance d'*E. coli* et de *K. pneumoniae* aux fluoroquinolones était de 16,2 % et 22,2 %, respectivement. La prévalence des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (ESBLE) a doublé en quatre ans (**Smaoui et al., 2015**).

I.7. Mesures préventives et thérapeutiques

I.7.1. Prévention

I.7.1.1. Hygiène intime et habitudes comportementales

L'application de mesures d'hygiène adaptées permet de limiter la contamination de l'urètre par des agents pathogènes. Il est recommandé d'adopter un essuyage dirigé d'avant en arrière après la défécation afin de prévenir la transmission de bactéries d'origine digestive vers l'appareil urinaire. L'usage de produits agressifs pour la muqueuse urogénitale, tels que les savons parfumés et les douches vaginales, est déconseillé en raison de leur impact négatif sur l'équilibre du microbiote protecteur. Une hydratation suffisante, estimée entre 1,5 et 2 L d'eau par jour, favorise une diurèse efficace et contribue à l'élimination des agents pathogènes avant

leur fixation aux cellules urothéliales. De plus, le choix de sous-vêtements en coton et l'évitement des vêtements trop ajustés réduisent la macération locale et limitent ainsi les conditions favorables à la prolifération bactérienne (Mach *et al.*, 2020).

I.7.1.2. Alimentation et compléments naturels

✓ **Canneberge** : La consommation de canneberge (*Vaccinium macrocarpon*), sous forme de jus ou d'extrait, est associée à une réduction de l'adhésion d'*E. coli* aux cellules urothéliales, grâce à la présence de proanthocyanidines de type A (polyphénols PAC-A). Limitant ainsi la colonisation et la formation de biofilms. Cette action anti-adhésive, combinée aux effets antioxydants et immunomodulateurs des polyphénols, contribue à la prévention des infections urinaires. L'efficacité dépend toutefois de la concentration en PAC-A, de la biodisponibilité des composés actifs et de la variabilité individuelle en termes de métabolisme et de réponse physiologique (González de Llano *et al.*, 2020).

✓ **Probiotiques** : L'utilisation de probiotiques, en particulier des espèces du genre *Lactobacillus*, constitue une approche prometteuse pour le maintien de l'équilibre du microbiote vaginal et urinaire. Ces bactéries lactiques exercent un effet protecteur en acidifiant la muqueuse, en inhibant l'adhésion des pathogènes et en produisant des substances antimicrobiennes, immunomodulatrices et vitaminiques. En plus, certaines souches de *Lactobacillus* synthétisent du peroxyde d'hydrogène et des biosurfactants, renforçant ainsi leur activité antimicrobienne et leur rôle régulateur du microbiome. Des études cliniques à plus grande échelle restent nécessaires pour confirmer avec certitude le rôle préventif et curatif des probiotiques dans les IU (Akgül & Karakan, 2018).

✓ **Minéraux** : Le zinc joue un rôle crucial dans le traitement des infections, en augmentant la réponse au traitement et en étant efficace contre plusieurs pathogènes, dont *E. coli* et *Mycobacterium tuberculosis*. Une carence en zinc est souvent observée chez les patients atteints d'infections urinaires récurrentes. Le sélénium, en revanche, est efficace pour prévenir la formation de biofilms bactériens et pourrait être utilisé dans le contrôle des infections urinaires. Le cuivre, essentiel pour le bon fonctionnement du système immunitaire, est également lié à la défense contre les infections bactériennes, notamment celles causées par *E. coli* (Fazly Bazzaz *et al.*, 2021).

I.8.2. Nouvelles stratégies préventives et thérapeutiques

✓ **Les peptides antimicrobiens (AMPs)** : ils protègent le tractus urinaire en éliminant les pathogènes et en modulant l'immunité. Parmi eux, la cathelicidine LL-37/hCAP18 joue un rôle clé en étant produite par les cellules épithéliales et les neutrophiles en réponse aux infections

Chapitre I : Infections Urinaires : Des Bases aux Résistances Antibiotiques''

urinaires (IU). En plus de son effet bactéricide, LL-37 influence la formation des biofilms et la réponse inflammatoire, ce qui pourrait impacter la persistance des IU et leur récurrence. LL-37 agit contre *E. coli*, mais certaines souches plus virulentes développent des mécanismes de résistance. (Lüthje, & Brauner, 2016).

✓ **Vitamine D** : joue un rôle clé dans l'immunité et active l'expression du gène *CAMP*, essentiel pour la défense antimicrobienne. Elle est localement convertie en sa forme active dans les cellules épithéliales de la vessie, renforçant ainsi la réponse immunitaire contre les infections urinaires (IU). Des études cliniques montrent qu'un déficit en vitamine D est associé à un risque accru d'IU, et sa supplémentation stimule la production de CAMP, offrant une protection efficace contre ces infections (Hertting *et al.*, 2010).

✓ **Œstrogène** : L'application intravaginale d'Œstrogène, notamment sous forme de crème d'estriol, a montré une réduction significative des récurrences d'IU chez les femmes ménopausées, en rétablissant un pH vaginal bas et en favorisant la colonisation par les *Lactobacillus*. Il améliore la défense épithéliale et augmente l'expression des peptides antimicrobiens qui renforcent l'intégrité de l'urothélium et réduisent l'inflammation, limitant ainsi les infections récurrentes (O'Brien *et al.*, 2017).

✓ **Vaccins** : Différentes stratégies vaccinales utilisent des extraits de bactéries uropathogènes pour prévenir les infections urinaires. Uro-Vaxom® contient des lysats de 18 souches d'*E. coli* et est utilisé contre les cystites récurrentes. Urovac®, plus large, inclut 10 espèces uropathogènes inactivées, offrant une protection élargie. ExPEC4V, plus récent, cible spécifiquement des antigènes O d'*E. coli* pour contrer ses mécanismes d'évasion immunitaire. Les vaccins contre les IU montrent une réduction des récurrences, mais des essais cliniques supplémentaires sont nécessaires avant leur recommandation en pratique courante (Aziminia *et al.*, 2019).

✓ **Plantes médicinales** : Ces dernières années, l'utilisation des herbes médicinales pour la prévention et le traitement de diverses maladies a considérablement augmenté. Certaines plantes interviennent dans le traitement des IU par deux mécanismes : en exerçant un effet bactéricide direct sur les bactéries, ou en inhibant leur adhésion aux cellules épithéliales, contribuant ainsi à traiter les IU (Fazly Bazzaz *et al.*, 2021). Les plantes les plus connues pour leurs effets thérapeutiques et préventifs sur les infections urinaires sont résumées dans le tableau suivant :

Chapitre I : Infections Urinaires : Des Bases aux Résistances Antibiotiques''

Tableau 6 : Résumé des plantes médicinales les plus connues pour leur activité antimicrobienne contre les agents uropathogènes.

Nom scientifique	Nom vernaculaire	Composé actif	Source
<i>Arctostaphylos uva-ursi</i>	Raisin-d'ours	Arbutoside, Hydroquinone	Yarnell, (2002).
<i>Juniperus communis</i>	Genévrier commun	Terpénoïdes, Huile essentielle	Marino et al., (2010).
<i>Vaccinium myrtillus</i>	Myrtille	Proanthocyanidines	Head, (2008).
<i>Cinnamomum verum</i>	Cannelle	Cinnamaldéhyde	Zenati, (2016).
<i>Agathosma betulina</i>	Buchu	Extraits Phénoliques	Geetha et al., (2011).
<i>Armoracia rusticana</i>	Raifort	Isothiocyanates	Williams & Craig, (2009).
<i>Hydrastis canadensis</i>	Hydraste du Canada	Alcaloïdes	Bag et al., (2008).
<i>Equisetum arvense</i>	Prêle des champs	Flavonoïdes	Radojevic et al., (2012).
<i>Urtica dioica</i>	Grande ortie	Activité diurétique	Kreft & Lunder, (2011).
<i>Plantago major L.</i>	Plantain majeur	Mucilages, Flavonoïdes	Bahmani et al., (2015).

I.7.3. Traitement antibiotique

Les infections urinaires touchent les voies urinaires comme la vessie (cystite), les reins (pyélonéphrite), ou la prostate (prostatite), Le traitement des IU communautaires dépend du type d'infection, de sa gravité, et des facteurs de risque du patient. Voici le tableau qui présente un aperçu des approches thérapeutiques courantes selon les recommandations du **SPILF (2015)** ainsi que le service de médecine communautaire (**Delhaye, 2021**) :

Tableau 7 : Synthèse bibliographique des traitements antibiotiques prescrits dans les IU.

Type d'IU	Antibiotiques	Commentaires
Cystite aiguë simple	<p>En première intention :</p> <ul style="list-style-type: none"> • fosfomycine : dose unique <p>En deuxième intention :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pivmécillinam pendant 5 jours <p>En troisième intention :</p> <ul style="list-style-type: none"> • nitrofurantoïne : pendant 5 jours • fluoroquinolones pendant 3 jours (norfloxacin 2x400 mg/j). 	<p>-Non indiqués : AMX, AMX + acide clavulanique, TMP, TMP-SMX et C3G (résistance élevée, impact microbiote).</p> <p>-Fosfomycine et nitrofurantoïne : faible impact microbiote. Nitrofurantoïne : rares effets secondaires mais très graves.</p>
Cystite aiguë à risque de complication	<p>En première intention :</p> <ul style="list-style-type: none"> • nitrofurantoïne : pendant 5 jours <p>En deuxième intention :</p> <ul style="list-style-type: none"> • céfixime pendant 7 jours • fluoroquinolones pendant 3 jours 	<p>-Céfixime et FQ sont en deuxième intention en raison de leur impact écologique (déséquilibre du microbiote+ sélection de résistances).</p>
Cystite aiguë récidivante	<p>Antibioprophylaxie</p> <p>En première intention :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cotrimoxazole si l'antibiogramme est sensible <p>En deuxième intention :</p> <ul style="list-style-type: none"> • fosfomycine : dose unique 	<p>-L'objectif est d'éviter l'infection récidivante tout en limitant l'émergence de résistances.</p> <p>-Les mesures non médicamenteuses (apport hydrique, canneberge, Œstrogène)</p>
Pyélonéphrites aiguës (PNA)	<p>Traitement antibiotique probabiliste</p> <ul style="list-style-type: none"> • fluoroquinolones pendant 7-10 jours (cip, lev, ofx) • céphalosporines de 3^{ème} génération pendant 10-14 jours (céfotaxime, ceftriaxone). 	<p>-Traitement probabiliste immédiat, adapté selon l'antibiogramme, avec un antibiotique à spectre étroit et bonne diffusion rénale.</p> <p>-Nitrofurantoïne et fosfomycine non indiquées (pénétration parenchymateuse insuffisante).</p>

<p>PNA à risque de complication</p>	<p>Traitement antibiotique probabiliste</p> <ul style="list-style-type: none"> • fluoroquinolones pendant 7-10 jours (cip, lev, ofx) • céphalosporines de 3^{ème} génération pendant 10-14 jours (céfotaxime, ceftriaxone). 	<p>- Le risque de résistance aux fluoroquinolones est élevé dans cette population, surtout après une utilisation récente (< 6 mois). À l'hôpital, privilégier les C3G parentérales.</p>
<p>IU chez la femme enceinte</p>	<p>En première intention :</p> <ul style="list-style-type: none"> • fosfomycine : dose unique • nitrofurantoïne : pendant 5 jours <p>En deuxième intention :</p> <ul style="list-style-type: none"> • céfuroxime pendant 5 jours 	<p>-L'utilisation des fluoroquinolones est contre-indiquée pendant la grossesse.</p> <p>- Une PNA chez une femme enceinte nécessite une hospitalisation obligatoire.</p>
<p>IU chez l'homme</p>	<p>Cystite masculine simple :</p> <ul style="list-style-type: none"> • fluoroquinolones pendant 7-10jrs • Cotrimoxazole pendant 7-10jrs <p>Prostatite : traitement pendant 14jrs</p> <p>IU grave : idem PNA</p>	<p>-La nitrofurantoïne et la fosfomycine, ayant une faible pénétration prostatique, ne sont pas recommandées.</p>

CHAPITRE II

II. Plantes et composés bioactifs

II.1. Huiles essentielles : historique, généralités et définitions

II.1.1. Historique

Les huiles essentielles (HEs) possèdent une histoire riche remontant à plusieurs millénaires, où elles jouaient un rôle central dans les pratiques médicales, religieuses et cosmétiques (**Thompson, 2003**). Dès l'Antiquité, les Égyptiens (3000-2000 av. J.-C.) employaient des substances aromatiques comme la myrrhe et l'encens pour l'embaumement et les soins cutanés, ainsi qu'en Grèce antique, Hippocrate recommandait les plantes aromatiques pour leurs propriétés médicales, marquant ainsi les débuts d'une approche systématique de leur utilisation (**Fanouriou et al., 2018**). Au Moyen Âge, les savants arabes, notamment Avicenne, perfectionnèrent les techniques de distillation, permettant une extraction plus efficace des huiles essentielles, ces connaissances furent ensuite introduites en Europe par les croisés, menant au développement des premiers laboratoires d'aromathérapie (**Saad & Said, 2011**). La Renaissance marqua une évolution significative des techniques de distillation grâce aux travaux de médecins et alchimistes tels qu'Arnold de Villanova et Jérôme Brunswig, permettant une meilleure compréhension des propriétés chimiques des huiles essentielles (**Brévert, 2008**). L'aromathérapie moderne trouve son origine au XX^e siècle avec René-Maurice Gattefossé, qui observa les propriétés cicatrisantes de l'huile essentielle de lavande après une brûlure accidentelle, ouvrant ainsi la voie à une utilisation scientifique et clinique des huiles essentielles (**Manion & Widder, 2017**). Aujourd'hui, les huiles essentielles font l'objet de recherches scientifiques rigoureuses, confirmant leurs propriétés antimicrobiennes, anti-inflammatoires et psychotropes, tout en soulignant leur potentiel thérapeutique dans divers domaines (**Bakkali et al., 2008**).

II.1.2. Définition

Les huiles essentielles sont des substances odorantes et hautement volatiles présentes dans les plantes, une substance odorante étant définie comme « un composé chimiquement pur, volatile dans des conditions normales et dont l'odeur est utile à la société ». Ce sont des mélanges complexes, généralement composés de nombreux constituants, le plus souvent liquides, généralement stockées sous forme de minuscules gouttelettes entre les cellules végétales. En raison de leur volatilité, elles peuvent être isolées par distillation à la vapeur à partir d'une plante aromatique. Physiquement, les HEs sont généralement liquides, variant du incolore au jaune pâle, avec une forte odeur caractéristique. Elles s'évaporent rapidement à température ambiante, sont peu solubles dans l'eau mais miscibles avec les solvants organiques et les huiles végétales.

Leur densité est souvent inférieure à celle de l'eau, à l'exception de certaines huiles comme celles de cannelle ou de clou de girofle. Leurs propriétés optiques, telles que l'indice de réfraction et le pouvoir rotatoire, sont utilisés pour leur identification et leur contrôle qualité (Ríos, 2016).

II.2. Composition des huiles essentielles

La composition chimique des huiles essentielles est complexe et variée, reflétant la diversité des plantes dont elles sont extraites. Elles sont constituées principalement de molécules organiques volatiles, appartenant à différentes classes chimiques.

II.2.1. Composés terpéniques

Les terpénoïdes constituent une famille étendue et diversifiée de produits naturels, tous dérivés de l'assemblage de sous-unités isopréniques (C_5H_8), issues du métabolisme du glucose. Leur classification repose sur le nombre d'unités isoprène qu'ils contiennent : hémiterpènes (C_5), monoterpènes (C_{10}), sesquiterpènes (C_{15}), diterpènes (C_{20}), sesterpènes (C_{25}), triterpènes (C_{30}), caroténoïdes (C_{40}) et polyisoprènes (C_n). Dans les huiles essentielles, on trouve principalement des molécules légères, contenant de 10 à 20 atomes de carbone (monoterpènes et sesquiterpènes), car les composés plus lourds sont difficiles à extraire par distillation. Avec plus de 30 000 structures identifiées, les terpènes représentent le plus grand groupe de produits naturels connus. Le terme « terpène » provient de la térébenthine, une oléorésine extraite de plantes du genre *Pinus*, qui contient des hydrocarbures initialement nommés ainsi. Les terpènes et terpénoïdes présentent une grande diversité structurale, allant de chaînes carbonées simples à des agencements cycliques complexes, et remplissent des rôles biologiques variés. Les monoterpènes sont les plus abondants dans les huiles essentielles, suivis des sesquiterpènes (Deschepper, 2017).

II.2.2. Composés phénylpropanoïdes (aromatiques)

Les phénylpropanoïdes sont des composés volatils issus de la biosynthèse de l'acide shikimique, une voie métabolique présente chez les plantes et les micro-organismes, mais absente chez les animaux. Bien que moins abondants que les terpènes, ils jouent un rôle important dans les huiles essentielles, notamment pour leurs propriétés organoleptiques et thérapeutiques. Certains, comme l'eugénol, peuvent être majoritaires, atteignant jusqu'à 90 % de l'huile essentielle de clou de girofle. Des composés tels que l'acide salicylique, l'acide cinnamique et l'acide benzoïque sont également notables. Certaines familles botaniques, comme les *Apiaceae*, *Lamiaceae*, *Myrtaceae*, *Pipéraceae* et *Rutaceae*, sont particulièrement riches en phénylpropanoïdes (Dixon *et al.*, 2002).

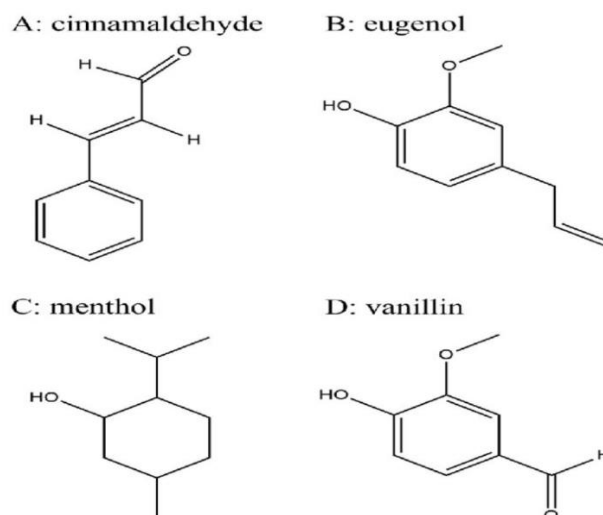


Figure 5 : Structure chimique de quelques composés aromatiques (**Kuehl et al., 2022**).

II.2.3. Autres composés

Les huiles essentielles peuvent contenir une variété de composés d'origines diverses, en plus des terpènes et des phénylpropanoïdes. Ces composés, bien que minoritaires, proviennent de différentes familles chimiques et sont généralement caractérisés par une faible masse moléculaire, ce qui leur permet d'être entraînés par la vapeur d'eau au cours du processus d'extraction. Ils peuvent être des composés azotés, soufrés, des alcools, des acides gras, des coumarines, des lactones, des aldéhydes, des cétones, des esters, des éthers-oxydes etc... (**Bencheikh, 2017**).

II.3. Biosynthèse des huiles essentielles

Les huiles essentielles sont issues du métabolisme secondaire des plantes. Leur biosynthèse repose principalement sur trois grandes voies métaboliques :

II.3.1. La voie du Mévalonate (MVA) et du Méthylérythritol Phosphate (MEP)

Ce sont les principales voies de la biosynthèse des terpénoïdes, La voie du MVA débute avec l'acétyl-CoA, qui subit une série de condensations enzymatiques pour former l'acide mévalonique. Après phosphorylation et décarboxylation, celui-ci donne naissance à l'isopentényl-pyrophosphate (IPP), unité de base des terpènes. La voie du MEP, quant à elle, commence par la condensation du glyceraldéhyde-3-phosphate et de l'acide pyruvique, produisant le 1-désoxyxylulose-5-phosphate (DXP), ensuite transformé en MEP, puis en IPP. L'IPP peut s'isomériser en diméthylallyl-pyrophosphate (DMAPP), puis s'assembler pour former divers précurseurs : le géranyl-pyrophosphate (GPP, C10) pour les monoterpènes, le farnésyl-pyrophosphate (FPP, C15) pour les sesquiterpènes et triterpènes, et le géranyl-géranyl-

pyrophosphate (GGPP, C₂₀) pour les diterpènes et tétraterpènes. Ces réactions enzymatiques conduisent à la diversité des terpènes présents dans les huiles essentielles, influençant leur arôme et leurs propriétés biologiques (Rehman *et al.*, 2016).

II.3.2. La voie du Shikimate

La biosynthèse des phénylpropanoïdes commence avec l'acide shikimique, formé par la condensation du phosphoénolpyruvate (PEP) et de l'érythrose-4-phosphate (E4P). Cet acide est ensuite converti en acide chorismique, un intermédiaire clé du processus. Par réarrangement, l'acide chorismique donne naissance à l'acide préphénique, qui, après décarboxylation et déshydratation, se transforme en acide phénylpyruvique. Ce dernier mène à la production de l'acide cinnamique, point de départ pour la synthèse des phénols, acides phénoliques, coumarines, lignanes, flavonoïdes, anthocyanes et tanins, métabolites finaux aux rôles biologiques variés (Averesch & Krömer, 2018).

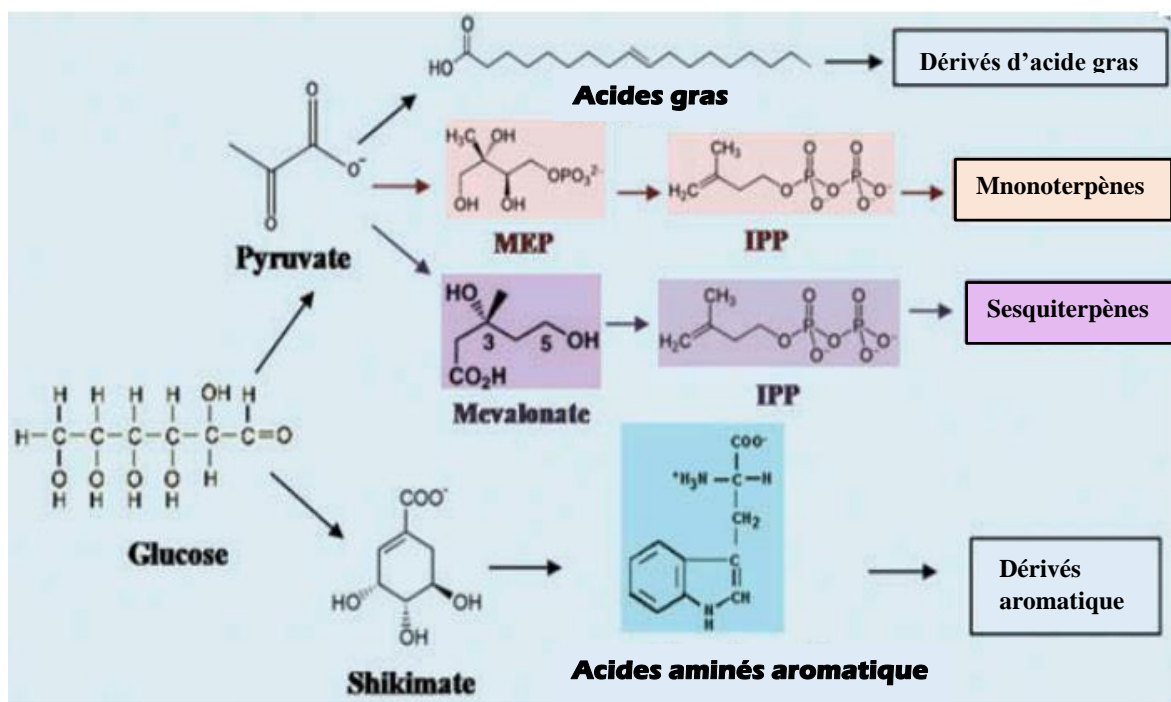


Figure 6 : Voies de biosynthèse des principaux composés organiques volatils (MEP, 2-méthyl-érythritol-4-phosphate ; IPP, isopentényl-pyrophosphate, Rehman *et al.*, 2016).

II.3.3. La voie des Acides Gras

La biosynthèse des composés aliphatiques et autres dérivés dans les huiles essentielles résulte principalement de la dégradation des acides gras par divers processus enzymatiques. Parmi eux, la β -oxydation et la peroxydation lipidique jouent un rôle clé en produisant des aldéhydes, alcools et esters à partir d'acides gras comme l'acide linoléique et l'acide α -linoléique.

D'autres molécules soufrées ou azotées peuvent apparaître suite à la dégradation des acides aminés, contribuant à la diversité chimique des HEs (Gounaris, 2010).

II.4. Facteurs de variabilité des huiles essentielles

La composition chimique des huiles essentielles, qu'elles proviennent d'une même espèce ou de différentes espèces, peut varier en fonction de plusieurs facteurs. Ces facteurs peuvent être naturels (génétiques, climat, etc.) ou technologiques (culture des plantes, mode d'extraction des huiles, etc.).

II.4.1. Facteurs exogènes

✓ **Facteurs environnementaux** : incluent le climat, l'altitude, le type de sol et le stress environnemental. La température, l'humidité et l'ensoleillement modulent la production des métabolites volatils, tandis que l'altitude peut modifier la concentration de certains composés. La nature du sol, en apportant divers minéraux et nutriments, influence également la biosynthèse des huiles essentielles. Enfin, les stress environnementaux, tels que la sécheresse, les attaques d'insectes ou les maladies, peuvent induire des modifications dans la production des métabolites secondaires (Sangwan *et al.*, 2001).

✓ **Variation saisonnière** : les précipitations, la radiation et la température affectent les rendements et la concentration des composés bioactifs. Des études montrent que la composition chimique évolue au fil des saisons. Par exemple, le taux de phénols dans *Thymus pulegoides* L. est plus élevé en début de floraison, tandis que les monoterpènes oxygénés de *Salvia officinalis* L. diminuent en hiver au profit des hydrocarbures monoterpéniques. Ces variations résultent de modifications des voies métaboliques, influencées par divers facteurs environnementaux, pouvant même conduire à la formation de différents chémotypes et écotypes au sein d'une même espèce (Barra, 2009).

II.4.2. Facteurs endogènes

✓ **Type de matériel végétal** : Les huiles essentielles peuvent être extraites de différentes parties de la plante (feuilles, fleurs, écorce, racines, etc.), et chaque partie peut contenir des composés différents. Par exemple, l'huile essentielle de cannelle est extraite soit de l'écorce, soit des feuilles, avec des compositions chimiques distinctes (Figueiredo *et al.*, 2008).

✓ **Age de la plante** : L'influence de l'âge des plantes sur la composition des HEs est peu étudiée, chez *Thymus vulgaris*, les plantes de deux ans présentent une teneur en thymol plus élevée que celles de cinq ans (Hudaib *et al.*, 2002). Concernant les tissus jeunes et âgés, l'huile essentielle de citron vert mûr et celle de fruits pourris possèdent des composants majeurs similaires, bien que certaines variations, notamment en α -terpinolène, α -pinène et linalool, aient

été relevées (Afolayan & Asekun, 2008). l'âge de la plante influence la composition des HEs en fonction du stade de développement, de la maturité des tissus et des modifications métaboliques. Ces variations impactent la concentration et la diversité des composés actifs (Barra, 2009).

✓ **Facteurs génétiques** : ils déterminent la variété botanique (cultivar) et le chémotype des espèces végétales. Chaque espèce, voire chaque individu au sein d'une même espèce, possède un patrimoine génétique unique influençant la production d'HEs. Ainsi, une même espèce peut produire des compositions chimiques différentes en fonction de son chémotype. Par exemple, le thym (*T. vulgaris*) présente plusieurs chémotypes : thymol, carvacrol, géraniol... (György *et al.*, 2020). Chaque chémotype est défini par des gènes spécifiques régulant la biosynthèse des composés aromatiques. Des études ont révélé que l'exposition prolongée à des facteurs environnementaux peut entraîner des modifications génétiques, influençant ainsi la production de métabolites secondaires, ces recherches suggèrent que les chémotypes sont fréquemment des génotypes (Barra, 2009).

II.4.3. Facteurs post-récolte

- ✓ **Facteurs liés à l'extraction** : Les huiles essentielles peuvent être modifiées lors de leur extraction par des facteurs comme la chaleur, l'humidité et le pH acide. L'expression à froid, et la protection de l'oxydation, préserve mieux la composition originale de la plante. Selon la méthode d'extraction choisie (hydrodistillation, distillation à la vapeur, extraction par solvant, ou extraction au CO₂ supercritique), la composition de l'huile essentielle peut varier. En plus, une durée ou une température d'extraction inappropriée peut altérer les composés thermosensibles (Nebie, 2023).
- ✓ **Facteurs liés à la conservation** : la conservation des HEs est affectée par : la lumière, la température et l'oxydation. La lumière, surtout les rayons UV, provoque une photodégradation des composés aromatiques, altérant leur structure. La température influence la stabilité : une chaleur excessive accélère l'évaporation et les réactions chimiques indésirables, tandis que le froid peut causer une cristallisation. Enfin, l'oxydation, due à l'exposition à l'air, dégrade les molécules actives, réduisant la qualité et la durée de conservation. Pour préserver les huiles essentielles, il est recommandé de les stocker dans des récipients opaques, hermétiques et à la température de 4 °C (Turek & Stintzing, 2013).

II.5. Activités biologiques des huiles essentielles

II.5.1. Activité anti-oxydante

L'activité antioxydante est la capacité d'une molécule à neutraliser les espèces réactives de l'oxygène (ROS) ou les radicaux libres, inhibant ainsi les réactions d'oxydation responsables des dommages cellulaires. Ce mécanisme implique principalement le transfert d'électrons ou d'atomes d'hydrogène, stabilisant les radicaux pour prévenir la peroxydation lipidique et le stress oxydatif (**Prenzler *et al.*, 2021**).

Le mécanisme de l'activité antioxydante HEs repose principalement sur leur composition chimique, notamment en composés phénoliques et terpénoïdes. Les composés phénoliques, comme le thymol ou le carvacrol, agissent comme antioxydants en transférant un atome d'hydrogène aux radicaux peroxy, formant ainsi des radicaux phénoxy stables qui ne propagent pas la chaîne d'oxydation. Ces radicaux phénoxy réagissent ensuite rapidement avec un deuxième radical peroxy, mettant fin à la réaction en chaîne. Certains terpénoïdes, comme le γ -terpinène, subissent une autoxydation rapide qui favorise l'interruption des chaînes radicalaires. Toutefois, les terpénoïdes non phénoliques peuvent s'auto-oxyder et co-oxyder les lipides, limitant ainsi leur efficacité antioxydante. L'efficacité des huiles essentielles varie selon leur composition et leur concentration, certaines étant plus performantes que les antioxydants synthétiques (**Amorati *et al.*, 2013**).

II.5.2. Activité anti-inflammatoire

L'activité anti-inflammatoire désigne l'ensemble des mécanismes par lesquels une substance inhibe ou module la réponse inflammatoire, notamment par la régulation des cytokines pro-inflammatoires et des voies de signalisation associées (**Pérez *et al.*, 2011**).

Les huiles essentielles possèdent une activité anti-inflammatoire en modulant divers mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans l'inflammation. Elles inhibent le métabolisme de l'acide arachidonique en bloquant les enzymes COX et LOX, réduisant ainsi la production de prostaglandines et de leucotriènes. Aussi, elles limitent la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 β , IL-6) et répriment l'expression des gènes inflammatoires en inhibant les voies de signalisation NF- κ B et MAPK. Certaines HE activent également les récepteurs PPAR, contribuant ainsi à la régulation de l'inflammation. Ces effets sont attribués à leurs composants bioactifs, notamment les terpènes et les phénols, qui confèrent aux HE un fort potentiel anti-inflammatoire (**Miguel, 2010**).

II.5.3. Activité anticancéreuse

Les huiles essentielles possèdent des propriétés anticancéreuses grâce à divers mécanismes :

- ✓ Activité antioxydante : permet de neutraliser les radicaux libres, réduisant ainsi les dommages oxydatifs responsables du développement du cancer.
- ✓ Activité antimutagène : en inhibant l'action des agents mutagènes et en favorisant la réparation de l'ADN. Par ailleurs, certaines HEs exercent une action antiproliférative en induisant l'apoptose des cellules cancéreuses.
- ✓ Renforcement du système immunitaire : en modulant la production de cytokines et en réduisant l'inflammation. En outre, certaines molécules des HEs stimulent l'activité enzymatique impliquée dans la détoxification des agents cancérigènes.
- ✓ Empêcher la résistance aux traitements : en inhibant les transporteurs d'efflux de médicaments dans les cellules tumorales, améliorant ainsi l'efficacité de la chimiothérapie. Ces propriétés font des huiles essentielles des candidates prometteuses pour la prévention et le traitement complémentaire du cancer (**Bhalla *et al.*, 2013**).

II.5.4. Activité antiviral

Les huiles essentielles exercent une action antivirale à travers plusieurs mécanismes. Elles peuvent induire des modifications morphologiques du virus en altérant son enveloppe ou sa capsid, réduisant ainsi son pouvoir infectieux. Certaines HEs inhibent également des protéines virales essentielles, notamment l'hémagglutinine des virus grippaux, le complexe Tat/TAR-RNA du VIH ou encore les protéases du SARS-CoV-2, affectées par le 1,8-cinéole de l'eucalyptus. D'autres modes d'action incluent l'inhibition du déshabillage viral (libération du génome dans le cytoplasme de la cellule hôte qui nécessite un pH acide) via la modification du pH des endosomes et lysosomes, la régulation du stress oxydatif cellulaire en modulant la production et l'activité du glutathion (un antioxydant intracellulaire), ainsi que des effets potentiels sur le génome viral. Grâce à leur large spectre d'activité, les HE constituent des agents antiviraux prometteurs pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques (**Böhme *et al.*, 2013**).

II.5.5. Activité antimicrobienne

Les huiles essentielles et leurs composants connus pour leurs propriétés antimicrobiennes ont été bien documentées, ainsi que leur mode d'action a été largement étudié. Leur cytotoxicité similaires à celles des antiseptiques et désinfectants a permis leur utilisation comme agents antimicrobiens à large spectre d'activité ((**Dhifi *et al.*, 2016**; **Abdoul-Latif *et al.*, 2022**; **Meenu *et al.*, 2023**).

L'activité antifongique des HEs repose sur plusieurs mécanismes d'action. Elles altèrent la membrane fongique en interagissant avec l'ergostérol, elles inhibent aussi la biosynthèse de la paroi cellulaire en bloquant la production de chitine et de glucanes. Certaines perturbent le métabolisme énergétique et affecte la fonction mitochondriale en réduisant la production d'ATP. Egalement, elles réduisent la résistance fongique en inhibant les pompes d'efflux. Enfin, elles génèrent un stress oxydatif, contribuant à la destruction des cellules fongiques, ce qui en fait des agents naturels efficaces contre les infections et la contamination des aliments (**Nazzaro et al., 2017**).

Pour l'activité antibactérienne, l'hydrophobicité des HEs constitue un élément clé, car elle leur permet de s'insérer dans les lipides de la membrane cellulaire des bactéries, entraînant une perturbation structurelle et une augmentation de la perméabilité, cette altération favorise alors la fuite d'ions et d'autres molécules cellulaires, une fuite excessive de molécules et d'ions essentiels peut conduire à la mort de la cellule (**Dhifi et al., 2016**).

Les huiles essentielles ont une activité antibactérienne significative, influencée par leur composition chimique. Les composés phénoliques (carvacrol, eugénol, thymol) et les alcools terpéniques sont particulièrement efficaces contre les microorganismes. La présence de groupes fonctionnels comme les hydroxyles, esters ou carbonyles renforce cette activité. Les doubles liaisons et les cycles insaturés augmentent également l'efficacité, notamment contre les bactéries Gram-négatives (**Saad et al., 2013**).

Les huiles essentielles provoquent la coagulation du cytoplasme, ce qui entraîne une dénaturation des composants cellulaires (modification irréversible des protéines, des enzymes et d'autres molécules) et une inactivation irréversible des processus biologiques essentiels, elles épuisent également le gradient électrochimique des protons, nécessaire à la production d'énergie (via la phosphorylation oxydative), privant ainsi les bactéries de leur source vitale. Enfin, elles interfèrent avec les systèmes de quorum sensing, perturbant la communication intercellulaire et empêchant la formation de biofilms (**Figure7**), ce qui limite la capacité des bactéries à se coordonner et à résister aux agents antimicrobiens (**Ghédira, 2024**).

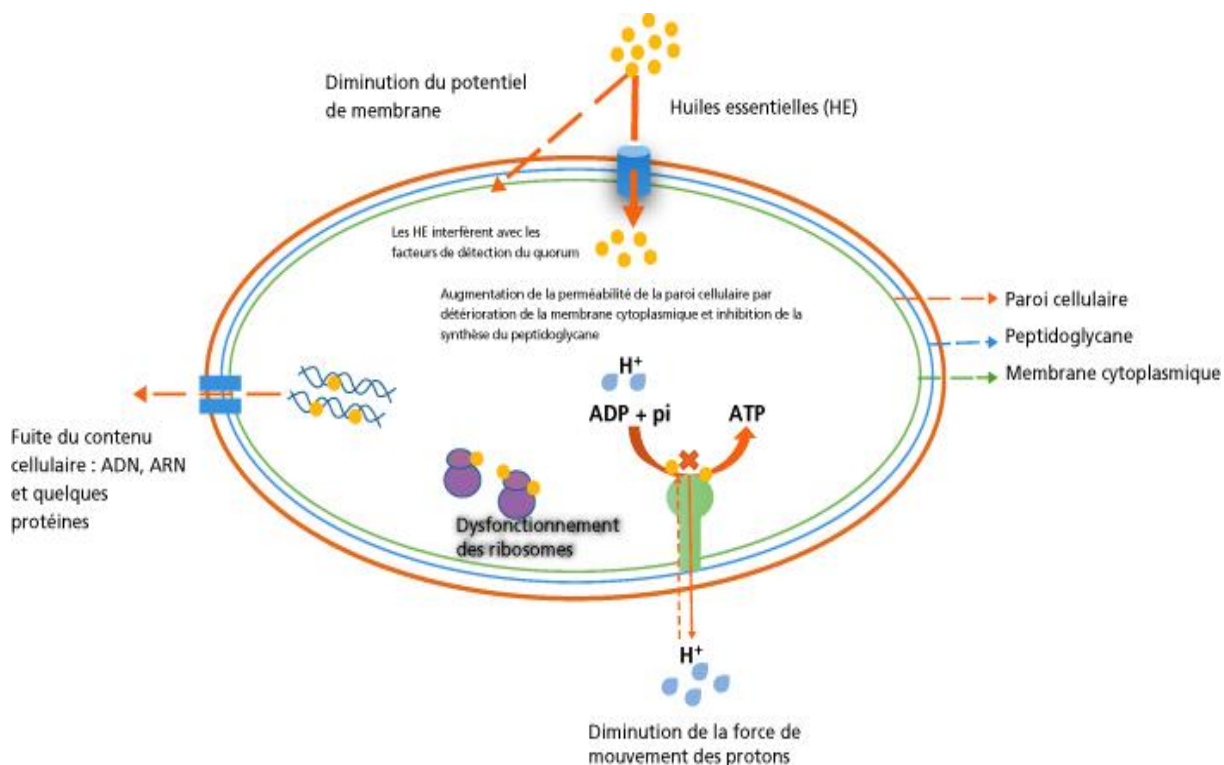


Figure 7 : Effet antibactérien des huiles essentielles (Ghédira, 2024).

Le **tableau 8** fournit une synthèse bibliographique des activités antibactériennes de diverses huiles essentielles contre des entérobactéries impliquées dans les infections urinaires (communautaires et nosocomiales). Il met en évidence la diversité des plantes étudiées, leurs parties utilisées (feuilles, graines, fleurs, tiges) ainsi que leurs principaux composés actifs. Les résultats montrent que plusieurs huiles essentielles, notamment celles riches en thymol, carvacrol, linalool et 1,8-cinéole, possèdent une activité antibactérienne notable contre des souches pathogènes telles qu'*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* et *Enterobacter spp.*, ces études suggèrent un intérêt croissant pour leur application potentielle en thérapeutique contre les infections urinaires.

Tableau 8 : Synthèse bibliographique de l'activité antibactérienne de quelques huiles essentielles contre des entérobactéries responsables des infections urinaires.

Etude	Plante		Partie utilisée	Souches uropathogènes	Composés majoritaires	Pays
	Nom scientifique	Nom vernaculaire				

Loose et al., 2020	<i>Melaleuca cajuputi</i> <i>Cymbopogon flexuosus</i> <i>Melaleuca alternifolia</i> <i>Thymus vulgaris</i>	Cajeput Citronnelle Arbre à thé Thym	HE commerciale	<i>E. coli</i>	1,8-cineol Geranial, Terpinen-4-ol Linalool	Allemagne
Saeed et al., 2016	<i>Cuminum cyminum L.</i>	Cumin	graines	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	ND	Iran
Lagha et al., 2019	<i>Origanum majorana</i> , <i>Thymus zygis</i> <i>Rosmarinus officinalis</i>	Marjolaine Thym rouge Romarin	HE commerciale	<i>E. coli</i>	Terpinen-4-ol Linalool 1,8-cineol	Arabie Saoudite
Al Zuhairi et al., 2020	<i>Rosmarinus officinalis</i>	Romarin	Feuilles	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. vulgaris</i>	1,8-cineole α -pinene	Iran
Tibyangye et al., 2015	<i>Ocimum suave</i>	Basilic sauvage	Feuilles	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>M. morgani</i>	ND	Ouganda
Malik & Singh, 2010	<i>Ocimum basilicum</i> <i>Pelargonium graveolens</i> <i>Cymbopogon flexuosus</i> <i>Thuya orientalis</i>	Basilic Géranium Citronnelle Thuya	Feuilles	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. mirabilis</i>	ND	Inde
Ebani et al., 2018	<i>Illicium verum</i> <i>Ocimum basilicum</i> <i>Origanum vulgare</i> <i>Salvia sclarea</i> <i>Thymus vulgaris</i>	Anis étoilé Basilic Origan Sauge Thym	HE commerciale	<i>E. coli</i>	Anéthol Linalool Carvacrol Linalyl acetate Thymol	Italie
Shaaban et al., 2012	<i>Apium graveolens</i> <i>Anethum graveolens</i> <i>Petroselinum hortense</i> <i>Thymus vulgare</i>	Céleri Aneth Persil Thym	Feuilles tiges fleurs	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. mirabilis</i> <i>M. morgani</i>	ND	Egypte
Zenati et al., 2014	<i>Coriandrum sativum</i> <i>Ziziphora hispanica</i> <i>Cinnamomum cassia</i>	Coriandre Menthe Cannelle	Feuilles tiges fleurs	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. mirabilis</i>	ND	Algérie
Bogdanović et al., 2024	<i>Lavandula angustifolia</i> <i>Anethum graveolens</i> <i>Origanum vulgare</i> <i>Thymus serpyllum</i> <i>Mentha spicata</i> <i>Petroselinum crispum</i>	Lavande Aneth Origan Serpolet Menthe Persil	Feuilles tiges fleurs	<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i> <i>P. vulgaris</i> <i>Enterobacter</i> spp.	ND	Serbie

Ahmed et al., 2021	<i>Syzygium aromaticum</i> <i>Origanum vulgare</i> <i>Cinnamomum cassia</i>	Girofle Origan Cannelle	HE commerciale	<i>E.coli</i> <i>Klebsiella</i> spp. <i>Enterobacter</i> spp.	ND	Irak
Chelaru et al., 2023	<i>Mentha piperita</i> , <i>Oreganum vulgare</i> , <i>Thymus vulgaris</i>	Menthe Origan Thym	HE commerciale	<i>E.coli</i>	ND	Roumanie
Scazzocchio et al., 2017	<i>Coriandrum sativum</i>	Coriandre	HE Commerciale (graines)	<i>E.coli</i>	linalool	Italie
Nabti et al., 2020	5 espèces d' <i>Origanum glandulosum</i>	Origan glanduleux	Feuilles tiges fleurs	<i>E.coli</i>	Thymol Carvacrol	Algérie
Zapién-Chavarría et al., 2019	<i>Lippia berlandieri</i> <i>Poliomintha longiflora</i>	Origan mexicain	ND	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. mirabilis</i>	Thymol Carvacrol	Mexique
Jafarzadeh et al., 2020	<i>Matricaria chamomilla</i>	Camomille allemande	Feuilles	<i>E. coli</i>	α -bisabillol	Iran
Laassami et al., 2024	<i>Cymbopogon citratus</i>	Citronnelle	Feuilles	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	Citronellal Geraniol	Algérie

ND : Non Determiné, **HEs** : Huiles Essentielles,

II.6. Domaines d'utilisation des HE

Les huiles essentielles sont largement utilisées dans divers domaines grâce à leurs propriétés biologiques et leurs composés actifs. Voici leurs principaux domaines d'application :

II.6.1. Industrie agro-alimentaire

Les plantes médicinales sont largement utilisées comme agents aromatisants dans les boissons, les aliments et les compléments alimentaires. Leur emploi en tant qu'épices et assaisonnements apporte non seulement des saveurs uniques mais aussi des bénéfices pour la santé grâce à leurs propriétés antioxydantes. La détérioration microbienne et l'oxydation des aliments affectent leur qualité nutritionnelle et sensorielle (**Saeed et al., 2022**), posant un défi majeur à l'industrie agroalimentaire, notamment pour la conservation des denrées périssables.

✓ La Conservation des Aliments périssables : Les HEs possèdent des propriétés antimicrobiennes, antifongiques et antioxydantes. Elles prolongent la durée de conservation des

aliments en agissant comme des conservateurs naturels. Les composés actifs tels que le linalol, le cinnamaldéhyde, le thymol et la vanilline sont reconnus dans l'industrie agroalimentaire pour leurs effets de préservation. Cependant, leur utilisation peut être limitée par leur forte odeur et des variations de composition qui influencent leur efficacité.

✓ Conservation de la Viande et des Produits Carnés : L'oxydation lipidique est un facteur clé de la dégradation de la viande, altérant ses qualités sensorielles et nutritionnelles. Les antioxydants naturels ralentissent ces réactions. Des extraits de plantes comme le poivre noir, l'origan, le thé vert, la sauge et le guarana sont utilisés pour prolonger la fraîcheur de la viande en réduisant l'oxydation et la perte de couleur (**Maurya et al., 2021**).

✓ Emballages Actifs Innovants : Les extraits végétaux riches en antioxydants sont également intégrés dans les matériaux d'emballage pour préserver la qualité des aliments. Par exemple, des films enrichis en extrait de thé vert réduisent l'oxydation des viandes emballées. L'intégration d'extraits naturels dans les emballages constitue une alternative aux conservateurs chimiques (**Carpena et al., 2021**).

II.6.2. Industrie pharmaceutique

Les huiles essentielles sont intégrées dans des produits pharmaceutiques sous différentes formes, notamment en gargarismes, bains de bouche ou inhalations. Leur ingestion est rare et généralement réalisée sous forme diluée. Cependant, leur application cutanée peut présenter des risques, notamment avec certaines huiles sensibles aux UV qui peuvent provoquer des irritations (**Koyama & Heinbockel, 2020**).

La microencapsulation des HE est une approche prometteuse pour réguler la libération des actifs, limiter leur volatilité et renforcer leur efficacité biologique. Des systèmes à base de polymères ou de lipides ont été développés, comme les nanoparticules lipidiques chargées en huile d'eucalyptus, qui favorisent la cicatrisation des plaies. De plus, l'encapsulation de l'HE d'origan dans des nanoparticules de chitosane a montré une libération progressive des actifs, confirmant son potentiel dans les pansements antibactériens et la purification de l'eau (**Ni et al., 2021**). Ces avancées soulignent l'intérêt croissant des formulations nano-structurées à base d'HE pour des applications biomédicales, ouvrant la voie à des recherches supplémentaires.

II.6.3. Cosmétique et soins personnels

Les huiles essentielles et extraits végétaux sont utilisés en cosmétique depuis l'Antiquité pour leurs propriétés parfumantes et thérapeutiques. Aujourd'hui, ils représentent environ 10 % du marché mondial des cosmétiques grâce à leurs effets anti-inflammatoires, antimicrobiens et antioxydants (**Sharmeen et al., 2021**). Ils sont intégrés dans divers produits cosmétiques :

✓ **Soins de la peau :** Hydratants, lotions, nettoyants, crèmes solaires (protection contre les UV, prévention du vieillissement et de l'acné).

✓ **Soins capillaires :** Shampoings, masques, produits antipelliculaires (stimulation de la pousse des cheveux, prévention de la chute).

✓ **Parfumerie :** Parfums, lipsticks.

Les HEs et les extraits végétaux servent d'alternatives naturelles aux conservateurs chimiques, améliorant la sécurité et la durabilité des produits. Les HE, comme celles de romarin, camomille ou citronnelle, illustrent leur polyvalence et leur efficacité dans des applications modernes (**Bolouri et al., 2022**).

II.6.4. Industrie agricole

Les produits naturels d'origine végétale sont utilisés en agriculture pour leurs propriétés insecticides, herbicides, allélopathiques et antimicrobiennes, ils offrent des solutions naturelles et écologiques pour diverses applications agricoles :

✓ **Insecticides :** Les HE, comme celles de genévrier, clou de girofle ou menthe, agissent comme insecticides et répulsifs contre les ravageurs (pucerons, moustiques), tout en minimisant les impacts sur l'environnement et les organismes non ciblés. Elles représentent une alternative aux pesticides chimiques (**Said-Al Ahl et al., 2017**).

✓ **Herbicides :** Les substances allélopathiques, tels que les HE et les tanins, permettent de contrôler les mauvaises herbes de manière biologique, notamment dans les systèmes d'agriculture biologique (**Verdeguer et al., 2020**).

✓ **Effets allélopathiques :** Les HE régulent la germination des graines, prévenant la germination pré-récolte (viviparité) chez les céréales comme le blé et l'orge. Par exemple, les HE de cumin et de lavande inhibent la germination des mauvaises herbes sans nuire aux cultures principales (**Catani et al., 2022**).

✓ **Antibactériens et antifongiques :** Les HE, riches en composés antimicrobiens, luttent contre les pathogènes végétaux (ex. : *Botrytis cinerea*, *Fusarium* spp.) et prolongent la durée de conservation des produits agricoles, réduisant ainsi l'usage de produits chimiques (**Marin et al., 2024**).

Les HE et extraits de plantes sont des outils polyvalents et durables pour une agriculture respectueuse de l'environnement, en remplaçant ou en complétant les produits chimiques traditionnels (**Catani et al., 2022**).

II.7. plantes étudiées

II.7.1. *Ammoides verticillata*

Synonyme d'*Ammoides pusilla* (Brot.) Breistr. Appartenant à la famille des *Apiaceae*, localement «nounkha », c'est une plante annuelle, de petite taille (10-40 cm), se distingue par sa morphologie fine et ramifiée. Elle possède une tige dressée, striée et grêle, sans rosette de feuilles basales (**Figure 8, A**). Typique des milieux montagneux, forestiers, arides et semi-arides, cette espèce colonise principalement les pelouses et habitats secs, reflétant son adaptation à ces environnements (**Quezel et Santa, 1963**). L'huile essentielle d'*A. verticillata* est utilisée pour traiter les troubles gastro-intestinaux, la perte d'appétit et les affections bronchiques. Cette plante est un remède traditionnel largement employé pour soigner diverses maladies chez l'humain et l'animal. Elle possède de nombreuses propriétés thérapeutiques, notamment antifongique, antimicrobienne et antiagrégante. (**Attou et al., 2019**).

II.7.2. *Artemisia herba alba*

L'armoise blanche, de la famille des *Asteraceae*, en Algérie appelé « chih », est une plante steppique résistante à la sécheresse, répandue en Afrique du Nord, au Moyen-Orient, en Espagne et au Sinäi (**Moufid & Eddouks, 2012**). Elle forme des buissons blancs et laineux, avec des tiges ramifiées (30-50 cm), des feuilles petites, divisées et pubescentes (**Figure 8, B**), et des fleurs jaunâtres en grappes (**Quezel et Santa, 1963**). Son système racinaire profond favorise son adaptation aux climats arides. Utilisée comme fourrage, elle joue un rôle dans la lutte contre l'érosion. Son HE possède des propriétés biologiques variées, notamment antioxydantes, antibactériennes, antifongiques et anti-inflammatoires. Elle montre également une activité antiparasitaire contre des agents pathogènes comme *Leishmania* et *Plasmodium*, ainsi que des effets antidiabétiques et hépatoprotecteurs. Ces activités sont liées à ses composés bioactifs, tels que le camphre et le thuyone, dont la composition dépend des conditions de croissance et de l'extraction (**Moufid & Eddouks, 2012**).

II.7.3. *Daucus carota*

La carotte (*Daucus carota*) est une plante appartenant à la famille des Apiacées, cultivée à travers le monde, mesurant entre 30 et 60 cm de haut (**Ahmad et al., 2019**). Elle présente des feuilles alternes, finement découpées, formant une rosette basale (**Figure 8, C**), tandis que celles situées le long de la tige sont plus petites et moins divisées et se distingue par ses inflorescences en ombelles de petites fleurs (**Quezel et Santa, 1963**). *Daucus carota*, largement utilisée en médecine traditionnelle, a démontré un fort potentiel pharmacologique notamment anticancéreux, antioxydant, antifongique et antiinflammatoire. Plusieurs sous-espèces de *D.*

carota ont montré une activité antibactérienne, principalement contre des bactéries Gram-positives comme *S. aureus* et *Bacillus subtilis* (Staniszewska *et al.*, 2005). Les huiles essentielles, riches en composés tels que l' α -pinène, le sabinène, et le β -méthylisoeugénol, ont également inhibé certains pathogènes Gram-négatifs : *E. coli*, *P. aeruginosa*, et *C. jejuni* (Soković *et al.*, 2009). Cependant, les données actuelles ne suffisent pas à valider pleinement son usage traditionnel comme antiseptique ou traitement des infections urinaires et des recherches complémentaires sont nécessaires pour confirmer ces effets (Ismail *et al.*, 2024).

II.7.4. *Inula viscosa*

Egalement appelée Inule visqueuse, est une plante vivace originaire de la région méditerranéenne, appartenant à la famille des *Asteraceae*. Elle se reconnaît par ses feuilles collantes et ses fleurs jaunes (Figure 8, D). Utilisée depuis longtemps en médecine traditionnelle, cette plante a attiré l'attention des chercheurs pour ses propriétés antimicrobiennes, antipyrétiques et anti-inflammatoires (Qneibi *et al.*, 2021).

Inula viscosa appelée aussi *Dittrichia viscosa* présente une activité antibactérienne variable selon la partie de la plante et le type de solvant utilisé pour l'extraction. Les feuilles, riches en composés phénoliques comme l'acide chlorogénique, sont les plus actives, notamment contre *Staphylococcus aureus*. Les huiles essentielles, surtout leur fraction acide, sont également efficaces grâce aux sesquiterpènes. En agriculture, *Inula viscosa* agit aussi contre des bactéries phytopathogènes, via des flavonoïdes sécrétés par ses poils glandulaires (Grauso *et al.*, 2020).

II.7.5. *Lavandula multifida*

C'est une plante herbacée qui fait partie de la famille des Lamiacées, couramment présente dans la région méditerranéenne, elle se distingue des autres lavandes par certaines caractéristiques uniques : un indument duveteux particulier sur la tige, un épi floral torsadé distinctif, ainsi que des feuilles finement découpées rappelant les fougères (Figure 8, E), ce qui lui confère un fort intérêt ornemental. Son parfum puissant est également très particulier, se distinguant nettement de l'odeur typique de la lavande (Zuzarte *et al.*, 2012).

L. multifida, utilisée en médecine traditionnelle pour traiter des affections comme le rhumatisme et les rhumes, présente une activité antimicrobienne intéressante. Les huiles essentielles extraites de cette plante riches en carvacrol et en cis- β -ocimène, inhibent la croissance de *C. albicans*, *Cryptococcus neoformans*, des dermatophytes et des souches d'*Aspergillus*. La composition des huiles essentielles varie selon les régions, avec des différences notables entre

les échantillons du Portugal, du Maroc et de l'Algérie, ce qui influence l'efficacité antimicrobienne de la plante (**Vairinhos & Miguel, 2020**).

II.7.6. *Mentha aquatica*

La menthe aquatique est une plante vivace aromatique de la famille des Lamiacées, typiquement présente dans les zones humides, Originaires des régions tempérées du nord, elle est aujourd'hui répandue sur les cinq continents (**De Laet et al., 2019**). Elle possède une tige carrée et ramifiée, portant des feuilles opposées, ovales à lancéolées, dentées et légèrement velues (**Figure 8, F**). Ses fleurs, de couleur rose à lavande, sont regroupées en épis denses à l'extrémité des tiges (**Quezel et Santa, 1963**).

Mentha aquatica est une plante aux multiples vertus, reconnue pour ses effets thérapeutiques variés tels que des propriétés antiseptiques, carminatives, antispasmodiques ou encore insecticides. Ses feuilles, appréciées pour leur parfum mentholé, sont consommées crues ou cuites, et utilisées comme arôme dans les plats ou infusions. Grâce à son potentiel répulsif, elle sert aussi de pesticide naturel contre les insectes et rongeurs, notamment dans les greniers. Enfin, ses propriétés antimicrobiennes la rendent utile dans les bains à base de plantes, renforçant son rôle comme agent antiseptique naturel (**Anwar et al., 2019**).

II.7.7. *Origanum glandulosum*

C'est une plante vivace de 30 à 60 cm de hauteur, à tige dressée et légèrement poilue (**Figure 8, G**), portant des feuilles opposées, ovales à lancéolées, dentelées et couvertes de poils glandulaires (**Quezel et Santa, 1963**). Elle appartient à la famille des Lamiacées, largement répartie en Eurasie et en Afrique du Nord, et endémique en Algérie et en Tunisie. Elle possède de nombreuses propriétés biologiques et est utilisée à la fois en médecine, en cuisine, comme additif alimentaire, en apiculture, et pour ses huiles essentielles riches en substances amères (**Adouani & Boulaacheb, 2022**). Les huiles essentielles de l'origan glanduleux, se distinguent par leur richesse en composés actifs comme le carvacrol, le p-cymène et le γ -terpinène. Elles présentent une forte activité antimicrobienne et antifongique contre plusieurs pathogènes, y compris des souches multirésistantes telles que le *S. aureus* résistant à la méthicilline (MRSA). Leur efficacité, comparable voire supérieure à certains antibiotiques, leur confère un potentiel intéressant comme conservateurs naturels ou agents de prévention des infections nosocomiales (**Mechergui b., 2016**).

II.7.8. *Pinus halepensis*

Pinus halepensis ou pin d'Alep est un arbre appartenant à la famille des Pinacées, pouvant atteindre 20 m, avec une écorce gris-brun fissurée et des aiguilles vert clair regroupées par deux. Il produit des cônes pédonculés sérotineux qui s'ouvrent sous l'effet du feu (**Figure 8, H**), et possède un système racinaire profond et vigoureux (**Mauri et al., 2016**). C'est une espèce circum-méditerranéenne largement répandue dans presque tous les pays du pourtour méditerranéen. Il est particulièrement dominant dans la partie occidentale du bassin, notamment en Espagne, en France, en Italie, au Maghreb et dans certaines régions du Proche-Orient (**Alsanousi et al., 2025**). *P. halepensis* est utilisé en médecine traditionnelle contre les troubles respiratoires, digestifs, l'hypertension et les infections. Ses extraits montrent des effets antimicrobiens, antidiabétiques, anti-inflammatoires, cytotoxiques, antiparasitaires et hépatoprotecteurs (**El Omari et al., 2021**). Ses huiles essentielles (aiguilles, tiges, cônes, résine, écorce) ont montré des effets antibactériens et antifongiques contre de nombreuses souches pathogènes, dont *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *L. monocytogenes* et divers champignons phytopathogènes. L'efficacité varie selon la partie de l'arbre, le type d'extrait et l'altitude de prélèvement (**Ayaria, & Romdhanea, 2020**).

II.7.9. *Rosmarinus officinalis*

Le romarin est une plante herbacée vivace de la famille des Lamiacées, largement cultivée dans le monde entier. Il possède des feuilles persistantes en forme d'aiguilles (**Figure 8, I**), parfumées, et des fleurs de couleur bleu lavande à bleu pâle (**Begum et al., 2013**). Le romarin est utilisé à la fois en cuisine pour améliorer les saveurs et en médecine traditionnelle pour prévenir et traiter les rhumes, les douleurs musculaires et articulaires. Il est désormais reconnu pour ses nombreux composés bioactifs et ses diverses activités pharmacologiques, telles que des effets antidiabétiques, anti-inflammatoires, antitumoraux et antioxydants (**Andrade et al., 2018**).

L'activité antimicrobienne du romarin a été largement démontrée, notamment contre *E. coli*, *Bacillus cereus*, *S. aureus* et d'autres bactéries pathogènes. Les huiles essentielles de romarin inhibent la croissance bactérienne en perturbant la membrane cellulaire, affectant le transport des électrons et provoquant des fuites de composants cellulaires. Les principaux composants responsables de cette activité sont l'acide rosmarinique, le carnosol, l'acide carnosique et d'autres composés, souvent en synergie (**Nieto et al., 2018**). En plus de ses vertus thérapeutiques, le romarin présente des applications potentielles dans la cicatrisation des plaies, les soins cosmétiques et le traitement de diverses affections (**De Macedo et al., 2020**).

II.7.10. *Syzygium aromaticum*

Le clou de girofle (*Syzygium aromaticum*), de la famille des *Myrtaceae*, est un arbre de 8 à 12 m originaire des îles Maluku en Indonésie, au tronc droit et aux branches denses et grisâtres, ses feuilles opposées, oblongues et riches en glandes à huile, contribuent à son parfum (**Figure 8, J**), il commence à fleurir vers 7 ans et peut produire pendant plus de 80 ans (**Mittal et al., 2014**). Cultivé en zones côtières. Ses boutons floraux, récoltés avant floraison, sont utilisés commercialement comme épice, en parfumerie, et dans les industries pharmaceutique et cosmétique (**Cortés-Rojas et al., 2014**).

Syzygium aromaticum, notamment ses boutons floraux, possède de nombreuses activités pharmacologiques dont antioxydante, hypoglycémiant et antibactérienne, cette dernière est principalement attribuée à l'eugénol, qui agit en perturbant les membranes cellulaires, inhibant la synthèse d'ADN et modulant la virulence bactérienne. Ses extraits (aqueux, éthanoliques, etc.) et son huile essentielle sont efficaces contre diverses bactéries (*E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*) et champignons (notamment *Candida* spp.), avec des effets notables sur la formation de biofilms, la perméabilité membranaire, l'inhibition de la communication bactérienne (quorum sensing) et la réduction de l'expression des gènes de virulence (**Xue et al., 2022**).

II.7.11. *Thymus capitatus*

Thymus capitatus (famille des Lamiacées) est un arbrisseau ornemental vivace, atteignant 20 à 60 cm de hauteur, formant des buissons denses avec des feuilles linéaires et des capitules de fleurs roses à pourpres (**Figure 8, K**). Il pousse en milieux secs et rocaillieux (**Quezel et Santa, 1963**). Largement répandu dans le bassin méditerranéen. En médecine traditionnelle, il est utilisé pour traiter un large éventail de troubles : digestifs, respiratoires, cardiovasculaires, cutanés, métaboliques (comme le diabète), ainsi que la douleur, l'infertilité, les infections et comme sédatif ou analgésique (**Bouyahya et al., 2020**).

Cette plante aromatique possède une activité antibactérienne remarquable contre plusieurs bactéries : *Bacillus cereus*, *E. coli*, *S. aureus*, *Listeria monocytogenes*, *K. pneumoniae* et *Streptococcus pneumoniae*, avec des zones d'inhibition allant jusqu'à 57 mm et des MIC très faibles, principalement grâce à ses huiles essentielles riches en carvacrol qui agit en perturbant la membrane bactérienne et en inhibant la communication intercellulaires (**Tammar et al., 2019**). Bien que moins efficace contre *P. aeruginosa*, son potentiel est renforcé dans des

formulations comme les films de chitosan (**Grande-Tovar et al., 2018**). Ces propriétés en font un agent prometteur contre les infections bactériennes résistantes.

II.7.12. *Thymus fontanesii*

Thymus fontanesii est un sous-arbrisseau vivace méditerranéen de la famille des *Lamiaceae*, formant des touffes denses de 10-30 cm de haut. Ses tiges ligneuses portent des petites feuilles opposées, linéaires à ovales (5-10 mm) aux bords légèrement enroulés et glanduleuses. Les fleurs, groupées en glomérules compacts, sont blanches à rose pâle et bilabiées, caractéristiques de la famille (**Figure 8, L**). Cette espèce pousse dans les garrigues et zones rocailleuses calcaires d'Afrique du Nord notamment l'Algérie et la Tunisie (**Quezel & Santa, 1963**). Elle est traditionnellement utilisée comme conservateur alimentaire naturel, ainsi que pour ses propriétés antispasmodiques, carminatives, stomachiques, expectorantes, antitussives, antiseptiques et anthelminthiques. Elle est également employée dans le traitement de certaines affections gastro-intestinales (**Sobeh et al., 2020**). Ce thym présente une activité antibactérienne significative contre diverses bactéries pathogènes, notamment *S. aureus*, *E. coli* et *Bacillus subtilis*, Cette activité antimicrobienne est principalement attribuée à sa richesse en monoterpènes (thymol et carvacrol), des composés phénoliques connus pour perturber les membranes cellulaires bactériennes, augmentant ainsi leur perméabilité et entraînant la mort cellulaire (**Dob et al., 2006 ; Mebarki et al., 2020**).

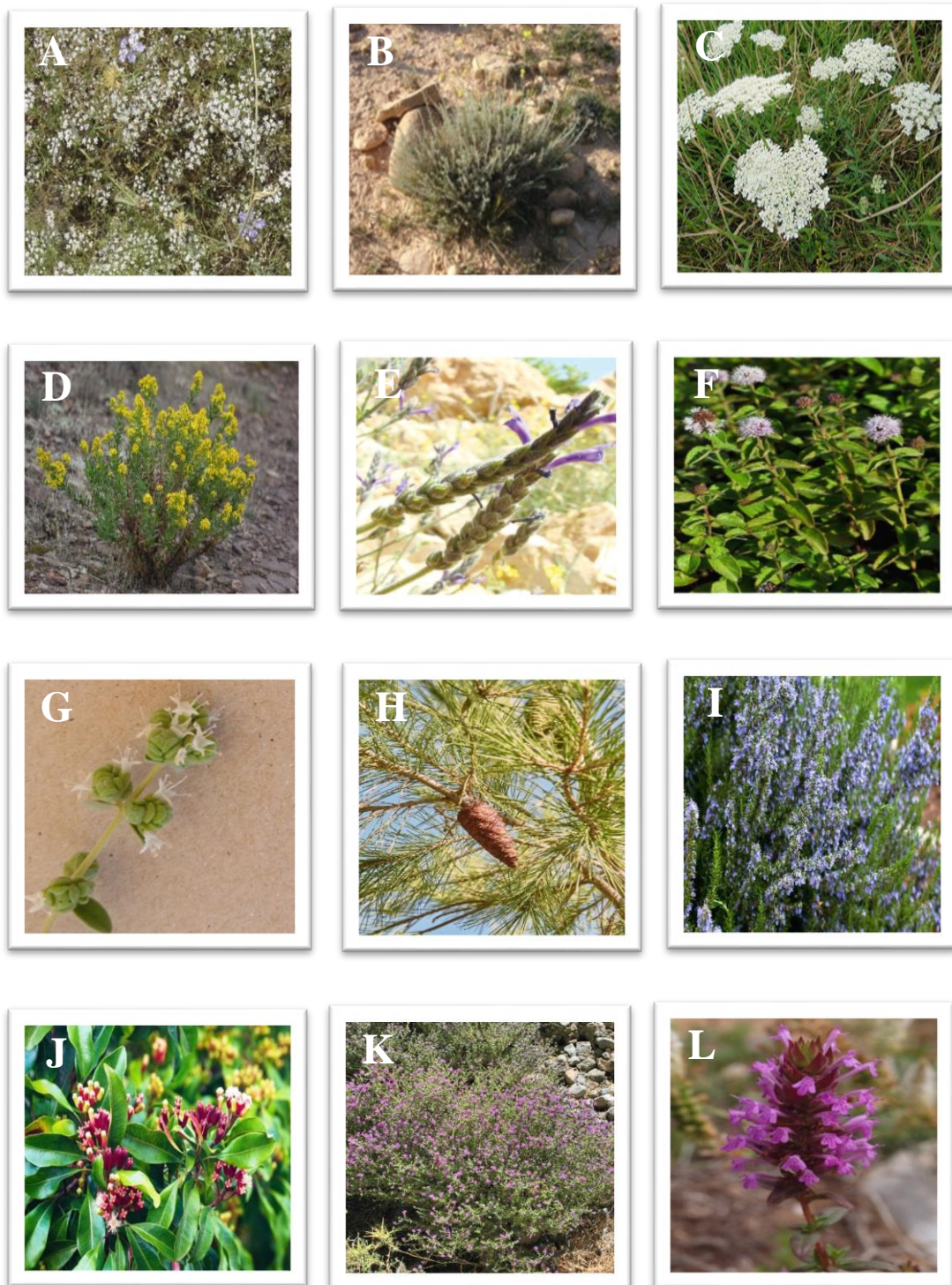


Figure 8 : Morphologie générale des plantes étudiées (A : *Ammoides verticillata*, B : *Artemisia herba alba*, C : *Daucus carota*, D : *Inula viscosa*, E : *Lavandula multifida*, F : *Mentha aquatica*, G : *Origanum glandulosum*, H : *Pinus halepensis*, I : *Rosmarinus officinalis*, J : *Syzygium aromaticum*, K : *Thymus capitatus*, L : *Thymus fontanesii* ;Google image).

PARTIE
EXPERIMENTALE

**MATERIEL ET
METHODES**

Matériel et méthodes

La partie expérimentale est composée de deux sections :

- La première partie est basée sur une étude multicentrique menée dans trois laboratoires d'analyses médicales dans la ville de Tlemcen, visant à évaluer la prévalence et le profil de résistance des Entérobactéries responsables des infections urinaires communautaires.
- La seconde concerne la sensibilité des souches isolées aux extraits de plantes aromatiques et culinaires dans le but de sélectionner celles ayant des propriétés antimicrobiennes efficaces et qui pourraient réduire la dépendance aux antibiotiques conventionnels pour combattre les infections à bactéries multi-résistantes.

I. Matériel bactérien

I.1. Lieu d'étude

L'étude a été réalisée dans la ville de Tlemcen dans la période de Mai 2017 jusqu'au décembre 2020, au niveau de trois laboratoires d'analyses médicales :

- ✓ Laboratoire d'analyses médicales de Dr Khiat Rhym, médecin spécialiste en hématologie.
- ✓ Laboratoire d'analyses médicales de Dr Benhamidet Chahida, médecin spécialiste en biologie.
- ✓ Laboratoire d'analyses médicales de Dr Ghomri Djamila, Pharmacienne spécialiste en biologie clinique.

Les laboratoires d'analyses médicales privés ont été choisis car l'objectif principal est d'avoir une meilleure connaissance sur l'évolution de la résistance aux antibiotiques et aux quinolones plus précisément en milieu communautaire, ainsi que la surveillance du comportement épidémiologique des entérobactéries impliquées dans les infections urinaires acquises en ville ce qui contribue à améliorer les stratégies thérapeutiques.

I.2. Sélection des échantillons

Les échantillons proviennent de patients ambulatoires (communautaires), qui devaient être sans antécédent d'hospitalisation dans les 90 jours et n'avaient pas été exposés à des agents antimicrobiens et qui avaient une pyurie et une bactériurie importante, les patients sélectionnés sont de tout âge confondu et des deux sexes (**Mandell *et al.*, 2007, Goyal *et al.*, 2019**), l'étude exclue les patients hospitalisés ainsi que ceux qui sont sous antibiothérapie, données recueillies sont principalement l'âge, le sexe et la bactérie responsable de l'infection. Les bactéries concernées par cette étude sont la famille des entérobactéries.

I.3. Analyses des urines

Les spécimens d'urine ont fait l'objet d'un examen cyto bactériologique (ECBU), ce test est utilisé pour détecter les bactéries, les leucocytes et autres éléments. Un ECBU doit être pratiqué avant l'administration d'agents antimicrobiens, il est important d'utiliser du matériel stérile (pot pour les adultes et poche adhésive pour les nourrissons). Après un lavage hygiénique, il est généralement recommandé de prélever l'urine de matin au milieu du jet urinaire, afin d'obtenir un échantillon plus représentatif et plus propre, et doit être analysée dans les deux heures.

I.3.1. Examen macroscopique

Cet examen permet l'évaluation de l'aspect des urines à savoir la couleur (l'urine normale est jaune pâle ou jaune foncé, l'urine rouge, rosée, marron ou autre indique des pathologies.), la clarté (limpide ou trouble), l'odeur (l'urine a une odeur légèrement ammoniacquée).

I.3.2. Bandelettes urinaires

Les bandelettes permettent de dépister rapidement une variété de conditions médicales par plusieurs paramètres citant : La mesure de la densité aide à l'évaluation de la fonction rénale. Les tests de glucose et de cétones servent à dépister le diabète. Les nitrites et les leucocytes sont particulièrement utiles pour identifier les infections urinaires (**Cavallo et al., 2003**).

Re4I.3.3. Examen microscopique

Après homogénéisation de l'échantillon, une goutte est déposée entre lame et lamelle, et est immédiatement observée à l'objectif x40, cet examen permet à vérifier :

Les leucocyturies > 3 globules blancs/champs.

Les hématuries > 5 globules rouges/ champ.

La présence de bactéries et leur mobilité.

La présence de levures.

La présence de cristaux, des cellules épithéliales ou des parasites (*Trichomonas vaginalis*).

I.3.4. Examen bactériologique

L'examen consiste à déposer une goutte d'urine sur la surface d'un milieu non sélectif (gélose nutritive), qui est ensuite étalée à l'aide d'un râteau, le dénombrement des colonies se fait après incubation à 37° pendant 24. En cas d'infection urinaire, un seul type de bactérie avec une quantité supérieure à 10⁴ UFC (unité formant colonie) par millilitre (**Dutron, 2015**).

Une fois le dénombrement terminé, une colonie sera sélectionnée pour l'ensemencer sur gélose inclinée (LIOFILCHEM srl, Italie), puis incubé pendant 24 h à 37°C, les souches obtenues seront ensuite transportées au Laboratoire de Microbiologie Appliquée À l'Agroalimentaire Au biomédical et à l'Environnement (LAMAABE) à fin de finaliser l'isolement et l'identification des souches.

I.4. Isolement et identification

I.4.1. Isolement

Sur gélose Mac Conkey (LIOFILCHEM srl, Italie), un repiquage était effectué à partir des géloses inclinées, dans le but d'isoler les bactéries à gram négatif et principalement les Entérobactéries, après incubation pendant 24 h à 37°C, toutes les souches pures ont été conservées dans un mélange de 70% bouillon cœur-cerveille (BHIB, LIOFILCHEM srl, Italie) et de 30% glycérol (SIGMA-ALDRICH, Allemagne) à une température de -80°C.

I.4.2. Identification

Identification préliminaire

Elle s'appuie sur :

- La caractérisation morphologique des colonies sur Mac Conkey (LIOFILCHEM srl, Italie), selon la forme, la taille, l'aspect et la couleur (les colonies qui fermentent le lactose apparaissent généralement rouges ou roses, par contre celles qui ne fermentent pas le lactose restent incolores, translucides ou prennent la couleur du milieu, souvent beige ou grises),
- La coloration de GRAM est cruciale pour l'identification des Entérobactéries.
- La recherche de l'oxydase et la catalase est indispensable pour différencier les entérobactéries des autres Bacilles à GRAM négatifs.

Identification par milieu chromo-génique

Le CHROMagar d'orientation est un milieu solide qui contient des substrats spécifiques qui, en étant métabolisés par certaines enzymes produites par les bactéries, produisent des composés colorés, facilitant ainsi la différenciation entre les espèces d'Entérobactéries, *Escherichia coli* a généralement une coloration rose violacée (Ohtaki *et al.*, 2020).

Identification par les galeries API 20E

L'identification des entérobactéries par les galeries API 20E (BioMérieux, France) repose sur l'utilisation d'une série de tests biochimiques miniaturisés disposés dans une galerie de 20 cupules, chacun contenant un substrat différent (des sucres, acides aminés etc...).

Identification par le système Vitek

C'est une méthode automatisée utilisée dans les laboratoires de microbiologie clinique pour identifier des bactéries mais aussi pour évaluer leur sensibilité aux antibiotiques, les suspensions bactériennes préparées sont placées dans des cartes de test Vitek spécifique aux entérobactéries, ces cartes contiennent divers substrats et réactifs, ensuite, Le système mesure les réactions biochimiques, ce qui permet d'identifier l'espèce et d'évaluer sa sensibilité à plusieurs antibiotiques.

I.5. Sensibilité aux antibiotiques

I.5.1. Antibiogramme

Pour la sélection des souches résistantes aux fluoroquinolones, des tests de sensibilité aux antibiotiques ont été réalisés en utilisant la méthode de diffusion sur milieu gélosé conformément aux recommandations de l'institut des normes de laboratoire clinique (**CLSI, Wayne, 2020**). En bref, un inoculum de 0,5 MacFarland de chaque souche a été étalé à l'aide d'un écouvillon stérile sur des boîtes de gélose Mueller Hinton (MHA, Sigma-Aldrich, Allemagne), puis les disques d'antibiotiques (Liofilchem S.r.l, Italie) ont été placés, ensuite, les boîtes ont été incubées pendant 24 h à 37 °C. Les disques de quinolones qui ont été testés sont les suivants: acide nalidixique (30µg), ciprofloxacine (5µg), ofloxacine (5µg), lévofloxacine (5µg), en outre, d'autres classes d'antibiotiques ont été utilisées : amoxicilline (30µg), amoxicilline-acide clavulanique (30µg), céfazoline (30µg), céfoxitine (30µg), céftazidime (30µg), imipénème (10µg), aztréonam (30µg), gentamicine (10µg), la combinaison triméthoprim-sulfaméthoxazole (30µg) et fosfomycine (200µg).

I.5.2. Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI)

La détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI) des souches d'entérobactéries a été réalisée à l'aide du système automatisé VITEK 2 Compact 15 (bioMérieux, France). Des colonies de cultures jeunes de 18 à 24 heures bien isolées sur gélose MacConkey ont été transférées à l'aide d'une anse stérile dans un tube stérile contenant 3 ml de solution saline stérile (NaCl à 0,45 %). La suspension bactérienne obtenue a été homogénéisée puis sa densité optique a été ajustée à 0,5 McFarland. Ensuite, la suspension a été utilisée pour l'inoculation automatique des cartes d'antibiogramme de type AST-N* spécifiques aux entérobactéries. Le système VITEK 2 effectue ensuite l'inoculation, le scellement, l'incubation à 35–37 °C, et la lecture automatisée des cartes, basée sur une analyse spectrophotométrique répétée toutes les 15 minutes pendant une durée allant jusqu'à 18 heures (**BioMérieux, 2013**). Les CMI sont déterminées automatiquement par le logiciel intégré, puis

interprétées selon les recommandations des comités CLSI (Wayne, 2020), intégrés à la base de données du système. Plusieurs antibiotiques ont été testés y compris la ciprofloxacine. Les phénotypes et les mécanismes de résistance aux quinolones ont été déterminés selon les critères et les normes décrits dans le **tableau 9**.

Tableau 09 : Mécanisme(s) de résistance aux quinolones probable(s) chez les entérobactéries.

Phénotypes	Profil de résistance	Antibiogramme (zone d'inhibition)	CMI (ciprofloxacine)	interprétation
Sensible	sauvage	(NAL) >21 mm	<0,5 µg/mL	Sensibilité normale aux quinolones.
Résistance de bas niveau	NAL	(NAL) 14-19 mm	1-4 µg/mL	Résistance partielle, souvent due à des protéines plasmidiques (Qnr).
Résistance intermédiaire	NAL, NOR	(NOR) 11-15 mm	2-8 µg/mL	Résistance intermédiaire, possible mutation modérée dans <i>gyrA</i> (avec <i>parC</i> parfois), aac(6)-Ib-cr
Résistance élevée	NAL, NOR, CIP, OFX, LEV	(CIP) <10 mm	>8 µg/mL	Résistance forte, souvent due à des mutations dans <i>gyrA/parC</i> ensemble.
Résistance croisée aux fluoroquinolones	NAL, NOR, CIP, OFX, LEV, PEF	(CIP) Faible ou pas de zones	>4 µg/mL	Résistance multiple due à des mutations dans <i>gyrA</i> , <i>parC</i> , et/ou pompes à efflux (<i>OqxAB</i> , <i>NorA</i> , <i>QepA</i> , <i>AcrAB-TolC</i>)..

I.6. Evaluation de la formation de biofilm *in vitro* (méthode de TCP)

Des microplaques à 96 puits ont été utilisées pour évaluer l'adhésion des entérobactéries uropathogènes isolées, les souches testées ont d'abord été pré-incubées pendant 18 heures à 37°C dans un bouillon BHIB (LIOFILCHEM srl, Italie). Par la suite, les suspensions obtenues ont été diluées au 1/100 dans du BHIB stérile. Ensuite, 100 µL de chaque dilution ont été placés dans les puits d'une plaque de 96 puits, conformément à la méthode d'O'Toole (2011) puis incubées pendant 24 heures à 37°C. Les plaques ont été ensuite retournées, secouées et rincées délicatement trois fois avec du PBS stérile afin d'éliminer le milieu de culture ainsi que les cellules non adhérentes. Les puits ont ensuite été colorés avec du cristal violet à 0,1% pendant 20 minutes à température ambiante. Après coloration, un rinçage abondant à l'eau a permis d'éliminer l'excès de colorant, suivi d'un séchage à l'air libre, une fois sèches, 100 µL d'éthanol à 95% ont été ajoutés dans chaque puits pour solubiliser le colorant fixé au biofilm, avec un

temps de contact de 15 minutes. Le contenu des puits a ensuite été transféré dans une nouvelle plaque stérile. L'absorbance a été mesurée à 550 nm à l'aide d'un lecteur de microplaques (Bio Tek Instruments, Inc., Winooski, VT 05404-0998, USA), en utilisant (*P. aeruginosa* ATCC 27853) comme témoin positif ainsi que l'éthanol à 95% comme témoin blanc.

La classification des résultats obtenus repose sur la valeur de l'absorbance (A) du témoin (Christensen *et al.*, 1985). Les souches ont été réparties de la manière suivante :

$A \leq A_t$ (témoin) : souche non formatrices de biofilm.

$A_t \leq A \leq A_t \times 2$: souche faiblement formatrice de biofilm

$A_t \times 2 \leq A \leq A_t \times 4$: souche moyennement formatrices de biofilm.

$A \geq A_t \times 4$: souche fortement formatrices.

I.7. Analyse statistique

Les expériences ont été effectuées trois fois. Les valeurs moyennes et les écarts types (ET) des données expérimentales ainsi que l'ANOVA unidirectionnelle combinée au test de Tukey ont été réalisés pour révéler des différences significatives ($P < 0,05$) entre les moyennes. Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel Microsoft®Excel2016.

II. Matériel végétal

Douze plantes médicinales ont été sélectionnées pour cette étude (**tableau 10**). Le choix de ces espèces s'est basé sur leur disponibilité dans la région, ainsi que sur leur caractère aromatique suggérant la présence de composés volatils à propriétés olfactives distinctives. Ce choix repose également sur le faible nombre de travaux antérieurs concernant leur efficacité contre les entérobactéries uropathogènes multi-résistantes.

Les plantes ont été récoltées dans la région de Tlemcen (**figure 9**), située dans le nord-ouest de l'Algérie, entre avril 2021 et juin 2022. Toutes les espèces étudiées ont été identifiées par les botanistes du laboratoire d'Ecologie et de la biodiversité végétale, Université de Tlemcen, où des spécimens ont été conservés. Les données concernant les plantes sélectionnées sont résumées dans le tableau.

Tableau 10 : Détails sur les plantes étudiées.

Nom scientifique	Nom vernaculaire		Famille	Partie utilisée	Date de récolte	Station de récolte	
	Français	Arabe				Nom	Altitude

Matériel et Méthodes

<i>Ammoides verticillata</i>	Faux ammi fluet	نونخة	<i>Apiaceae</i>	Feuille s, tiges, fleurs	Jun, 2022	Tirni (Tlemcen)	1190
<i>Artemisia herba alba</i>	Armoise herbe blanche	الشيح	<i>Asteraceae</i>	Feuille s tiges et fleurs	Octobre 2020	Sidi Medjahed (Sebdou)	460
<i>Daucus carota</i>	Carotte Commune	السنارية	<i>Apiaceae</i>	Feuille s tiges et fleurs	Juillet 2019	Benskrane	244
<i>Inula viscosa</i>	Inule visqueuse	مقرمان	<i>Asteraceae</i>	Feuille s et fleurs	Juin 2020	Bouhanak	810
<i>Lavandula multifida</i>	Lavande à feuilles multifides	خزامة	<i>Lamiaceae</i>	Feuille s tiges et fleurs	Juin 2018	Nedroma	630
<i>Mentha aquatica</i>	Menthe	نعناع	<i>Lamiaceae</i>	Feuille s tiges et fleurs	Juillet 2018	Ain Fezza	700
<i>Origanum glandulosum</i>	Origan glanduleux	زعتر بري	<i>Lamiaceae</i>	Feuille s, tiges, fleurs	Jun, 2021	Tirni (Tlemcen)	1190
<i>Pinus halepensis</i>	Pin d'Alep	الصنوبر الحلبي	<i>Pinaceae</i>	Feuille s	Juin 2019	Ghazaouat	40
<i>Rosmarinus officinalis</i>	Romarin	اكليل الجبل	<i>Lamiaceae</i>	Feuille s	juin 2021	Sid El Djilali (Sebdou)	860
<i>Syzygium aromaticum</i>	Giroflier	قرنفل	<i>Myrtaceae</i>	Clou	2019	Herboriste	-
<i>Thymus fontanesii</i>	Thym	زعتر	<i>Lamiaceae</i>	Feuille s, tiges, fleurs	Jun, 2022	Mansoura (Tlemcen)	980
<i>Thymus capitatus</i>	Thym à têtes	زعيرة	<i>Lamiaceae</i>	Feuille s, tiges, fleurs	May 2022	Beni Snous (Tlemcen)	835



Figure 9 : Stations de récolte des plantes étudiées à Tlemcen (**Google earth 2024, échelle : 1 cm = 23.8 km**).

II.1. Extraction des huiles essentielles

Les parties aériennes séchées à l'air (tiges, feuilles et fleurs) des plantes sélectionnées ont été soumises à une hydro-distillation pendant 3 heures à l'aide d'un appareil de type Clevenger (**figure 10**), ce dispositif fonctionne en soumettant les parties de la plante à une ébullition dans l'eau, entraînant la volatilisation des composés aromatiques. Les vapeurs d'eau et d'huiles essentielles sont ensuite condensées et séparées par différence de densité. Les huiles essentielles obtenues ont été recueillies dans des flacons en verre ambré et conservées à 4 °C jusqu'à leur utilisation pour analyse. En fonction du poids sec de la plante, le rendement des huiles essentielles extraites a été calculé selon la formule d'Adams (2007) pour 100 g de chaque plante séchée.

$$\text{Rendement}(\%) = \frac{\text{Masse d'huile essentielle obtenue (g)}}{\text{Masse de plante sèche utilisée (g)}} \times 100$$



Figure 10 : Appareil d'extraction des huiles essentielles type Clevenger.

II.2. Analyse de la composition chimique des huiles essentielles par CPG et CPG/SM

Une analyse par chromatographie en phase gazeuse (CPG) a été employée en utilisant le système de type Perkin Elmer Auto-system-CPG, équipé de deux détecteurs à ionisation de flamme. Pour détecter les composés volatils, un injecteur et deux colonnes polaires (Rtx-Wax, polyéthylène glycol) et non polaires (Rtx-1, polydiméthylsiloxane) ($60 \text{ m} \times 0,22 \text{ mm}$ de diamètre interne, épaisseur du film de $0,25 \mu\text{m}$) ont été utilisés. Le gaz porteur était l'hélium (1 mL/min), la température de l'injecteur était de $250 \text{ }^\circ\text{C}$, tandis que celle du détecteur était de $280 \text{ }^\circ\text{C}$. La température a été programmée pour augmenter de 60 à $230 \text{ }^\circ\text{C}$ à une vitesse de $2 \text{ }^\circ\text{C/min}$, et a été maintenue à cette température pendant 45 minutes. Le mode split a été utilisé pour l'injection, avec un rapport de fractionnement de $1/50$. Le volume d'HE injecté était de $0,2 \mu\text{L}$. L'intégration électronique directe des surfaces des pics a été utilisée pour la quantification.

L'analyse CPG/SM (spectrométrie de masse) a été réalisée à l'aide d'un Perkin Elmer Auto-system XL couplé à un détecteur de masse Perkin Elmer TurboMass. Les paramètres expérimentaux étaient similaires à ceux de la CPG. Un analyseur quadripolaire, composé de quatre électrodes parallèles avec des sections cylindriques, a été employé pour la détection. La température de la source était de $150 \text{ }^\circ\text{C}$. Le système a fonctionné en mode impact électronique, avec une fragmentation réalisée à un champ électrique de 70 eV . Une plage de masse de 35 à 350 Da a été appliquée pour obtenir les spectres de masse résultants. L'identification des composants des HE étudiées a été réalisée à l'aide de l'indice de rétention de Kovats et par comparaison des spectres de masse avec ceux des bibliothèques informatisées (Adams, 2007).

II.3. Activité antibactérienne

II.3.1. Screening primaire

L'activité antibactérienne des huiles essentielles (HEs) étudiées a été évaluée en utilisant la méthode de diffusion sur gélose (**méthode de Kirby-Bauer**). Des boîtes de gélose Müller-Hinton (MHA) ont été ensemencées avec une culture jeune de 0,5 McFarland de chaque souche à l'aide d'un écouvillon stérile, les souches testées portent des profils de résistance aux quinolones variés. Des disques de papier Whatman n°4 (de 6 mm de diamètre) imprégnés de 10 µL d'huiles essentielles ont été placés de manière aseptique à la surface de l'agar (**Biemer, 1973**). Les boîtes ont été laissées pendant 30 minutes à température ambiante, puis incubées à 37°C pendant 24 heures. Le résultat a été déterminé en mesurant les diamètres des zones d'inhibition en millimètres (mm), tous les tests ont été réalisés en triplicata. Les résultats ont été interprétés selon la fourchette suggérée par **Ponce *et al.*, (2003)** :

6 mm ≤ Ø ≤ 8 mm : non sensible ; 9mm ≤ Ø ≤ 14 mm : sensible ;

15 mm ≤ Ø ≤ 19 mm : très sensible ; Ø ≥20 mm : extrêmement sensible.

II.3.2. Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI)

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des huiles essentielles (HEs) ont été déterminées par la méthode de microdilution dans des microplaques à 96 puits. Initialement, chaque HE a été diluée par facteur de deux dans un bouillon Mueller-Hinton (MHB) (Sigma-Aldrich, Allemagne) contenant 2 % de diméthylsulfoxyde (DMSO) (Sigma-Aldrich, Allemagne), afin d'obtenir 12 concentrations distinctes, allant de 600 mg à 0,3 mg, préparées dans des tubes externes. Ensuite, les puits ont été remplis avec 20 µL de chaque concentration d'HE mélangée à 180 µL d'un inoculum de 10⁵ UFC/mL des souches testées. Les concentrations finales des HE et du DMSO dans les puits allaient de 60 mg à 0,03 mg et 0,2 % respectivement. Des contrôles négatifs (MHB et DMSO) et positifs (BMH et inoculum bactérien, sans HE) ont été préparés pour chaque microplaque. Le DMSO seul a été également testé sur les souches pour s'assurer qu'il ne présente aucune activité antibactérienne susceptible d'influencer les résultats expérimentaux. Enfin, les microplaques ont été incubées toute la nuit à 37 °C. La concentration la plus basse d'HE qui inhibe toute croissance détectable est définie comme la CMI (**Benbelaid *et al.*, 2014**).

II.3.3. Concentrations Minimales Bactéricides (CMBs)

La concentration minimale bactéricide (CMB) est la plus faible concentration d'un agent antimicrobien, comme un antibiotique ou une huile essentielle, nécessaire pour tuer une

population bactérienne spécifique. La CMB a été déterminée en inoculant 10 µL des puits exempts de croissance bactérienne (les concentrations supérieures ou égales aux CMI) sur des boîtes de gélose MacConkey. Après une incubation à 37°C pendant 24 heures. La CMB correspond à la concentration pour laquelle aucune colonie bactérienne n'a été observée (**Preuss et al., 2005**).

II.4. Pouvoir antiadhésif des huiles essentielles

L'essai d'adhésion in vitro a été réalisé en utilisant la méthode de **Zam & Khaddour (2017)** avec une légère modification.

Collection des cellules uroépithéliales :

Les cellules uroépithéliales ont été obtenues à partir d'urine fraîche collectée sur une période de 24 heures chez des femmes en bonne santé, sans antécédents d'infections urinaires ou vaginales et ne prenant ni contraceptifs ni agents antimicrobiens. L'urine a été immédiatement centrifugée à 4000 rpm pendant 15 minutes, le surnageant a été éliminé et les cellules uroépithéliales ont été récupérées en lavant le sédiment trois fois avec 5 ml de PBS (pH 5). Le nombre de cellules a été calculé par microscopie optique directe et un nombre de cellules épithéliales de 2×10^5 cellules/ml a été obtenu en re-suspendant un nombre approprié de cellules épithéliales dans le PBS à pH 5.

Préparation des lames témoins : Un mélange de un millilitre de suspension de cellules épithéliales et un millilitre de suspension bactérienne de la souche testée *Escherichia coli* B25 (**Tableau 23, annexe 4**), a été incubé à 37°C pendant 3 heures dans un bain-marie sous agitation. Ensuite, le mélange a été lavé trois fois et une fraction de la suspension cellulaire finale a été déposée sur une lame, séchée à l'air libre, fixée avec du méthanol (Honeywell, USA), et colorée avec de le colorant Giemsa (10%) (Cypress Diagnostics, Belgique) pendant 30 minutes avant d'être observée au microscope optique (X100) (Carl ZEISS, Allemagne de l'Ouest). Cinquante cellules ont été examinées, et le nombre moyen de bactéries adhérentes par cellule a été compté.

Préparation des lames de test : La souche testée, *Escherichia coli* B25, a été incubée pendant 36 heures à 37°C dans du Bouillon BHI avec l'ajout des quatre huiles essentielles testées à leur concentration minimale inhibitrice. Ensuite, un millilitre de la suspension bactérienne incubée a été mélangé avec un millilitre de cellules épithéliales et incubé à 37°C pendant 3 heures. Enfin, les préparations ont été lavées avec du PBS pour éliminer les bactéries non adhérentes. Les cellules ont ensuite été séchées à l'air libre, fixées au méthanol et colorées avec du Giemsa

(10%) pendant 30 minutes. Elles ont ensuite été observées au microscope (X100). Le nombre moyen de bactéries adhérentes par cellule a été obtenu à partir de l'examen de 50 cellules. Chaque test a été réalisé en triplicata.

II.5. Étude de la combinaison des huiles essentielles avec les antibiotiques

Pour évaluer l'effet synergique de la combinaison des huiles essentielles et des antibiotiques sous forme de disques prêts à l'emploi, un inoculum de 0,5 McFarland de chaque souche a été ensemencé sur des boîtes de gélose MH. Ensuite, des disques d'acide nalidixique (30 µg) et de ciprofloxacine (5 µg) additionnés de 5 µL de chaque huile essentielle active ont été placés sur les boîtes, puis incubés pendant 24 heures à 37 °C. Les diamètres des zones d'inhibition ont ensuite été mesurés en millimètres (mm). Selon **Toroglu (2007)**, les interactions entre les agents antimicrobiens peuvent aboutir à quatre effets possibles :

- **Absence d'effet** : l'action d'un agent antimicrobien reste stable par la présence de l'autre ;
- **Effet additif** : le résultat de l'association correspond à la somme des effets de chaque agent, à la même concentration utilisée dans la combinaison ;
- **Effet synergique** : la combinaison produit un effet bien plus important que la simple addition des effets de chaque agent utilisé séparément à la même concentration ;
- **Effet antagoniste** : la combinaison réduit l'efficacité de l'un ou des deux agents antimicrobiens, résultant en un effet moindre que celui obtenu avec chaque agent pris individuellement.

II.6. Activité antibactérienne de quelques composés purs des huiles essentielles

Huit différents composés des HEs étudiées ont été évalués pour leur activité antibactérienne par la méthode de diffusion sur gélose. Ces composés incluent : le thymol, le carvacrol, l' α -terpinéol, l' α -pinène, l' α -thujénol, l'eugénol, le 1,8-cinéole et le bornéol (provenant de Sigma-Aldrich, Allemagne). Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des composés purs ayant démontré une activité ont également été déterminées.

RESULTATS ET DISCUSSION

III. Résultats et discussion

III.1. Caractérisation épidémiologique des infections urinaires communautaires

visé à évaluer la prévalence des infections urinaires communautaire, à identifier les souches responsables des IU, et à analyser leur distribution et leur résistance aux antibiotiques.

III.1.1. Prélèvements urinaires

Le nombre de prélèvements pris en compte dans cette étude concerne ceux réalisés dans le cadre de la collecte spécifiquement effectuée pour ce travail. Par conséquent, les données présentées ne reflètent pas l'ensemble des prélèvements traités quotidiennement dans les laboratoires. Parallèlement, des facteurs tels que les différences dans les capacités opérationnelles (ressources humaines, équipements...) et les caractéristiques démographiques des populations desservies (taille de la population, taux d'infection...) peuvent également influencer cette disparité.

Tableau 11 : Nombre de prélèvements urinaires et le nombre de prélèvements positifs dans chaque laboratoire d'analyse médicale.

Etablissement	Nombre de prélèvements totaux	Nombre de prélèvements positifs	Taux de positivité
Laboratoire1	556	176	31.7%
Laboratoire2	228	66	28.9%
Laboratoire3	136	40	29.4%
Total	920	282	30.6%

Laboratoire1 : Laboratoire d'analyses médicales de Dr Khiat R., **Laboratoire2** : Laboratoire d'analyses médicales de Dr Benhamidet C., **Laboratoire3** : Laboratoire d'analyses médicales de Dr Ghomri D. "**Positif**" : croissance bactérienne toutes espèces confondues.

La variation du nombre de prélèvements entre les laboratoires s'explique principalement par un décalage temporel dans l'engagement envers l'étude, où un laboratoire a été sélectionné et a commencé sa collaboration avant les autres. De plus, la cadence de réception des prélèvements diffère d'un laboratoire à l'autre, ce qui entraîne un nombre de prélèvements considérablement supérieur dans ce laboratoire par rapport aux autres.

Sur un total de 920 prélèvements urinaires au niveau des 3 laboratoires d'analyses, 30.6% des prélèvements ont été confirmés positifs (voir **tableau 11**), chacun étant associé à une souche uropathogène (Gram négatif et positif), Une étude similaire, menée en Algérie par **Benmoumou (2023)**, a rapporté un taux de positivité comparable de 24,2%, soulignant des résultats cohérents dans des contextes épidémiologiques proches.

III.1.2. Prévalence des souches d'entérobactéries dans les trois laboratoires d'analyses médicales

Durant la période d'étude, un total de 282 isolats bactériens ont été recueillis. Parmi ceux-ci, 221 souches (78.4%) appartenaient à la famille des *Enterobacteriaceae* (**tableau 12**), qui ont été identifiées à l'aide des techniques classiques de microbiologie (voir **Annexe 1 et 2**), puis confirmées par le système automatisé Vitek 2. Ces résultats concordent avec les données rapportées dans plusieurs régions d'Algérie (**Benmoumou et al., 2023 ; Benhadj et al., 2019**) ainsi que dans d'autres pays (**Maione et al., 2023 ; Stefaniuk et al., 2016**).

Tableau 12 : Nombre des bactéries uropathogènes dans chaque laboratoire d'analyses médicales.

Isolats	BGN			BGP	
	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
Laboratoire 1	131	8	22	14	1
Laboratoire 2	55	3	4	3	1
Laboratoire 3	35	1	2	2	/
Total n(%)	221 (78.4%)	12 (4.3%)	28 (9.9%)	19 (6.7%)	2 (0.7%)

Laboratoire1 : Laboratoire d'analyses médicales de Dr Khiat R., **Laboratoire2** : Laboratoire d'analyses médicales de Dr Benhamidet C., **Laboratoire3** : Laboratoire d'analyses médicales de Dr Ghomri D. **BGN** : Bacille GRAM négatif. **BGP** : Bactéries GRAM positif.

Le deuxième groupe de BGN responsables des IU communaitaires est représenté par *Pseudomonas aeruginosa* avec 12 souches (4.3%), cela est en accord avec les études menées en Algérie de **Benhadj (2023)**, et **Betroki (2012)** qui ont rapporté des pourcentages proches (6% ; 2.4% respectivement). Bien qu'elle soit généralement associée aux infections nosocomiales, cette bactérie peut aussi causer des infections urinaires communaitaires, surtout chez les personnes à risque comme : les utilisateurs de cathéters, les patients avec des anomalies du tractus urinaire ou sous antibiothérapie prolongée (**Gomila et al., 2018**).

Une proportion de 17.3 % des isolats bactériens est représentée par des bactéries de Gram positif, soit : 28 souches d'*Enterococcus faecalis* (9.9 %), suivie par 19 souches de *Staphylococcus saprophyticus* (6.7%) et deux souche de *Staphylococcus aureus*, ceci s'accorde partiellement avec les résultats de **Shrestha (2019)** qui a confirmé que *Enterococcus faecalis* est la bactérie Gram positif la plus abondante.

Sur le plan épidémiologique, l'analyse des uropathogènes isolés révèle une claire prédominance des entérobactéries. En première position, *Escherichia.coli* figure avec un pourcentage de

67.6%, suivie de *Klebsiella pneumoniae* avec une fréquence de 20.3%, et de *Proteus mirabilis* avec 9.9% (voir figure 11), Les autres espèces sont présentes à une fréquence relativement faible, notamment : *Klebsiella oxytoca* (0.9%), *Serratia marcescens* (0.5%) et *Providencia rettgeri* (0.5%).

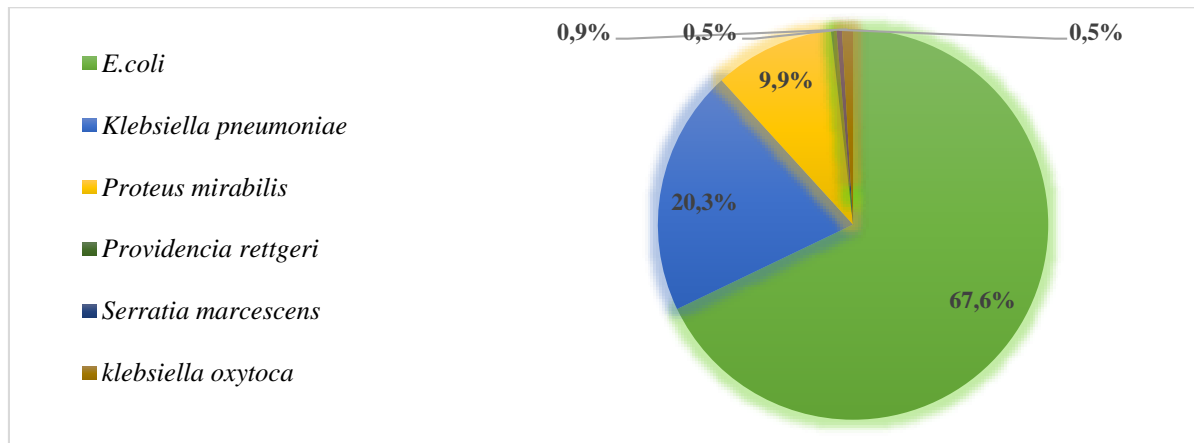


Figure 11 : Prévalence des entérobactéries uropathogènes dans les trois laboratoires d'analyses médicales.

En Algérie, l'étude de **Betitra (2014)** réalisée dans la commune de Béjaïa, ainsi que l'étude menée par **Benhadj (2019)** effectuée dans la commune de Tébessa sur les IU communautaires ont révélé des fréquences similaires pour les trois bactéries dominantes (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*). De même, l'étude de **Benmoumou (2023)** a rapporté des fréquences comparables pour ces trois espèces dominantes, ainsi que pour *K. oxytoca*.

La prédominance d'*E. coli*, *K. pneumoniae* et *P. mirabilis* peut être attribuée à la physiopathologie ascendante des infections urinaires ainsi qu'à la colonisation importante du périnée par les entérobactéries d'origine digestive, notamment *E. coli*. grâce à des facteurs spécifiques d'uropathogénicité, tels que les adhésines bactériennes (fimbriae), qui lui permettent de se lier efficacement à l'épithélium urinaire. *K. pneumoniae* et *P. mirabilis* partagent également des mécanismes de virulence similaires, incluant la production de facteurs de virulence tels que des capsules et des enzymes, leur permettant de se défendre contre les réponses immunitaires et de persister dans le milieu urinaire (**Dougnon et al., 2020**).

Les études menées par **Moghnieh (2014)**, **Passadouro (2014)** et **Kameneva (2017)** ont également confirmé la présence de *K. oxytoca*, ainsi que de *Serratia spp* et *Providencia spp*, dans les infections urinaires communautaires. La présence de ces espèces dans les IU communautaires est rare, car elles sont principalement des pathogènes opportunistes associés à

des infections nosocomiales. *Serratia marcescens* infecte souvent des patients immunodéprimés, tandis que *Providencia* spp est davantage impliquée dans les infections liées aux cathéters urinaires (Dobrindt et al., 2010).

III.1.3. Distribution des enterobactéries uropathogènes selon le sexe

Sur 222 patients, les infections urinaires (IU) communautaires touchent majoritairement les femmes, représentant 75.6% des cas, et moins fréquentes chez les hommes avec un taux de 24.4%. Il est remarquable que la distribution des espèces responsables des infections urinaires (figure 12) n'est pas dépendante du sexe, en effet, les espèces les plus abondantes (*E. coli*, *K. pneumoniae* et *P. mirabilis*) ont été isolées chez les deux sexes.

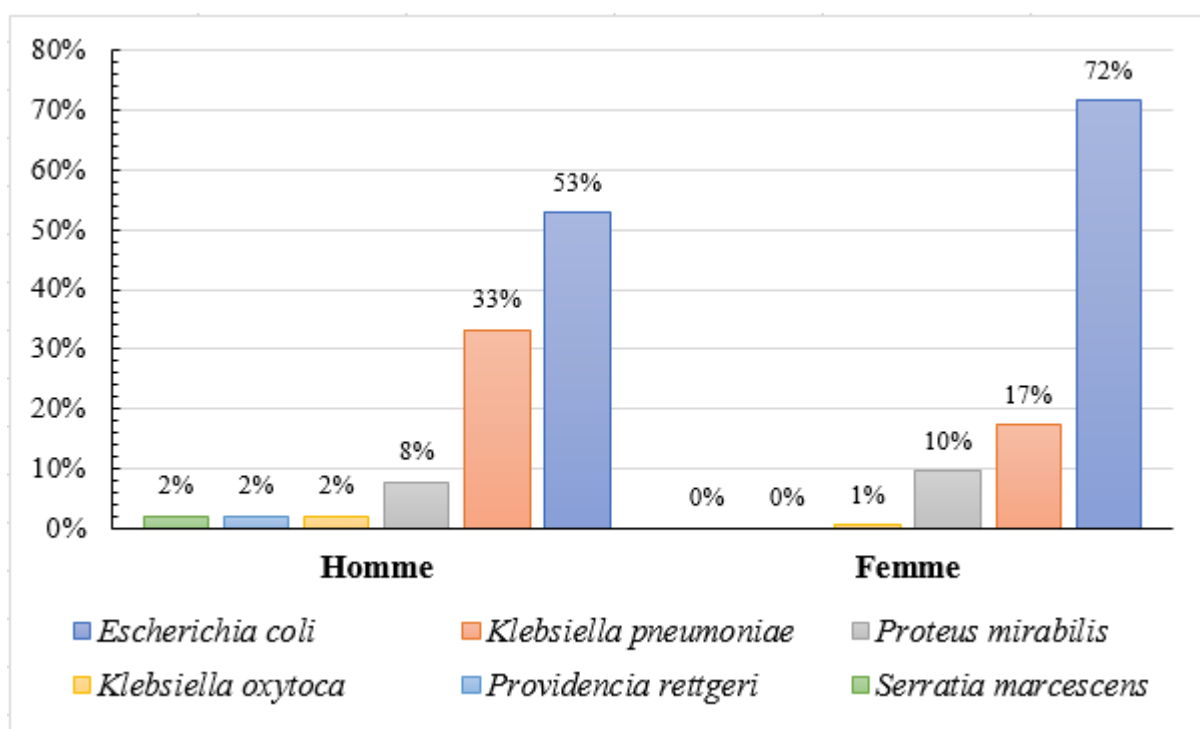


Figure 12 : Distribution des différentes souches d'entérobactéries uropathogènes selon le sexe.

Bien que les IU communautaires et nosocomiales diffèrent par leur contexte d'apparition, elles partagent une prévalence élevée chez les femmes, qui s'explique principalement par des facteurs anatomiques et physiologiques : l'urètre féminin est plus court que celui des hommes, ce qui facilite l'entrée des bactéries dans la vessie, les fluctuations hormonales, notamment celles liées au cycle menstruel, à la grossesse et à la ménopause, peuvent affecter la flore vaginale et urinaire, augmentant ainsi la vulnérabilité aux infections (Dielubanza et al., 2011). Les hommes, bien que moins touchés en raison de plusieurs facteurs anatomiques et physiologiques, l'incidence des IU augmente significativement après l'âge de 50 ans à la suite des troubles liés

à la prostate, tels que l'hypertrophie bénigne de la prostate, qui peut provoquer des obstructions urinaires, ainsi que les hommes ayant des antécédents d'IU et/ou des maladies chroniques notamment le diabète (**Olson et al., 2016**).

III.1.4. Distribution des enterobactéries uropathogènes selon les tranches d'âge

La distribution des entérobactéries varie en fonction des groupes d'âge, les résultats sont illustrés dans la **figure 13**.

Les infections urinaires communautaires sont fréquentes chez les jeunes enfants (< 10 ans), en particulier les filles (20.7%), le taux est plus faible chez les garçons (6.9%). Les jeunes femmes (20 – 39 ans) sont aussi les plus touchées par les IU avec un taux de 20.8%, suivie par les personnes âgés (> 60 ans) femmes et hommes avec des taux de 16.3% et 8.4% respectivement. Les adultes (40-59 ans) sont également touchés par les infections urinaires et le taux de prévalence est élevée chez les femmes (10.9%) plus que chez les hommes (5%).

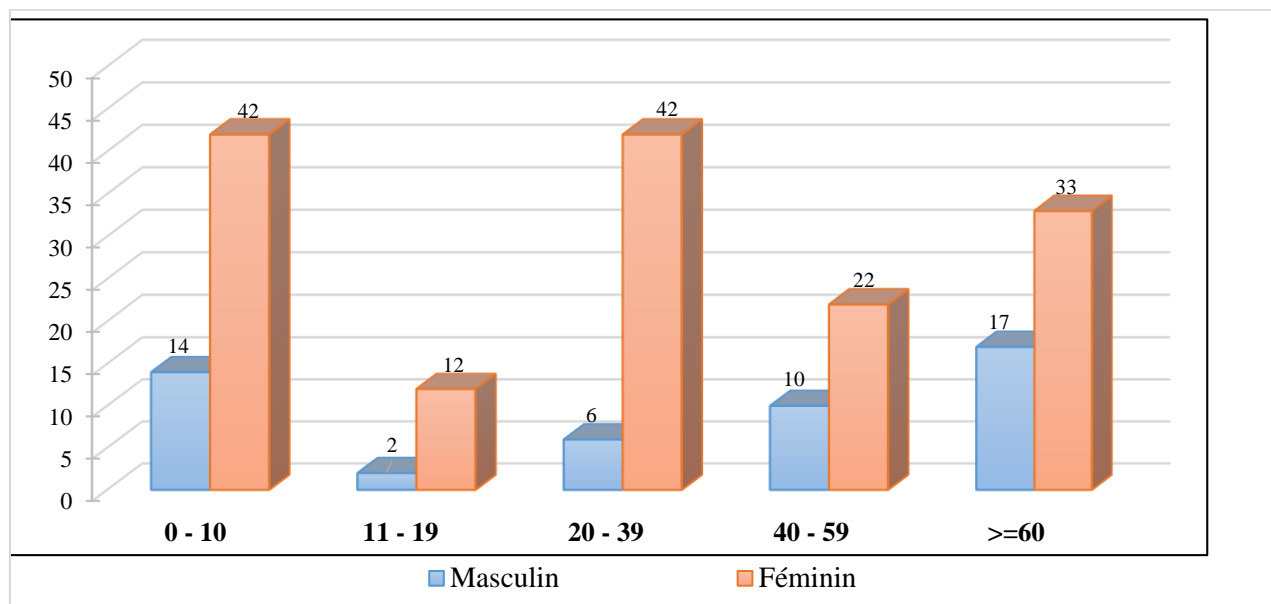


Figure 13 : Distribution des enterobactéries uropathogènes selon les tranches d'âge.

Les résultats obtenus s'accordent avec l'étude d'**Akoachere (2012)** qui identifie également la tranche d'âge de 20 à 39 ans comme la plus touchée par les infections urinaires communautaires, confirmant ainsi la vulnérabilité de cette population, en raison de facteurs anatomiques et de comportements. En revanche, contrairement aux observations effectuées, l'incidence est moindre chez les moins de 20 ans et les plus de 60 ans. Les IU communautaires chez cette tranche d'âge sont fréquentes et souvent exacerbées par un système immunitaire affaibli, des comorbidités telles que le diabète et des changements anatomiques. Les hommes

peuvent souffrir d'hyperplasie bénigne de la prostate, tandis que les femmes peuvent connaître des changements hormonaux qui affectent leur susceptibilité (Mahesh *et al.*, 2011).

L'incidence élevée des IU communautaires chez les enfants de 0 à 10 ans est expliquée par une anatomie des voies urinaires plus courte, des malformations génito-urinaires et d'un système immunitaire encore en développement. De plus, les jeunes enfants peuvent avoir des habitudes d'hygiène insuffisantes, augmentant ainsi le risque de contamination. Les gastro-entérites sont également fréquentes dans ce groupe, ce qui peut favoriser l'apparition d'IU (Oliveira *et al.*, 2020).

III.1.5. Profils de résistance aux antibiotiques

La **figure 14** présente les pourcentages de résistance aux antibiotiques y inclus les quinolones, chez les entérobactéries uropathogènes, classées en trois catégories : résistant, sensible et intermédiaire. Les taux ont été calculés en éliminant les résistances naturelles des bactéries concernées par l'étude. Les résultats détaillés de la résistance aux antibiotiques pour chaque laboratoire sont présentés dans le **tableau 13**.

Tableau 13 : Taux de résistance aux antibiotiques chez les souches d'entérobactéries dans chaque laboratoire.

		AMP	AMC	KZ	FOX	CTX	IMP	ATM	CN	NAL	CIP	NOR	OFX	SXT	FOS
Laboratoire 1	R(%)	88	74	42	15	20	05	08	11	12	06	06	06	39	05
	I(%)	02	08	00	02	11	12	04	02	07	05	03	02	05	05
	S(%)	10	19	58	83	69	83	89	88	81	89	91	92	56	91
Laboratoire 2	R(%)	83	46	41	06	17	08	00	04	13	10	10	10	38	04
	I(%)	00	02	01	02	02	02	02	00	02	02	02	02	00	00
	S(%)	17	52	58	92	81	90	98	96	85	88	88	88	62	96
Laboratoire 3	R(%)	77	80	31	03	17	06	03	06	11	03	03	03	46	00
	I(%)	09	14	00	03	26	11	09	03	00	03	03	03	06	03
	S(%)	14	06	69	94	57	83	89	91	89	94	94	94	49	97

Avec : AMP=ampicilline, AMC= amoxicilline+acide clavulanique, KZ= cefazoline, FOX= cefoxitine, CTX= cefotaxime, IMP= imipénème, ATM= aztreonam, CN= gentamycine, NAL= acide nalidixique, CIP= ciprofloxacine, NOR= norfloxacine, OFX= ofloxacine, SXT= trimethoprimesulfaméthoxazole, FOS= fosfomycine, R= Résistants, I= Intermédiaires, S= Sensibles

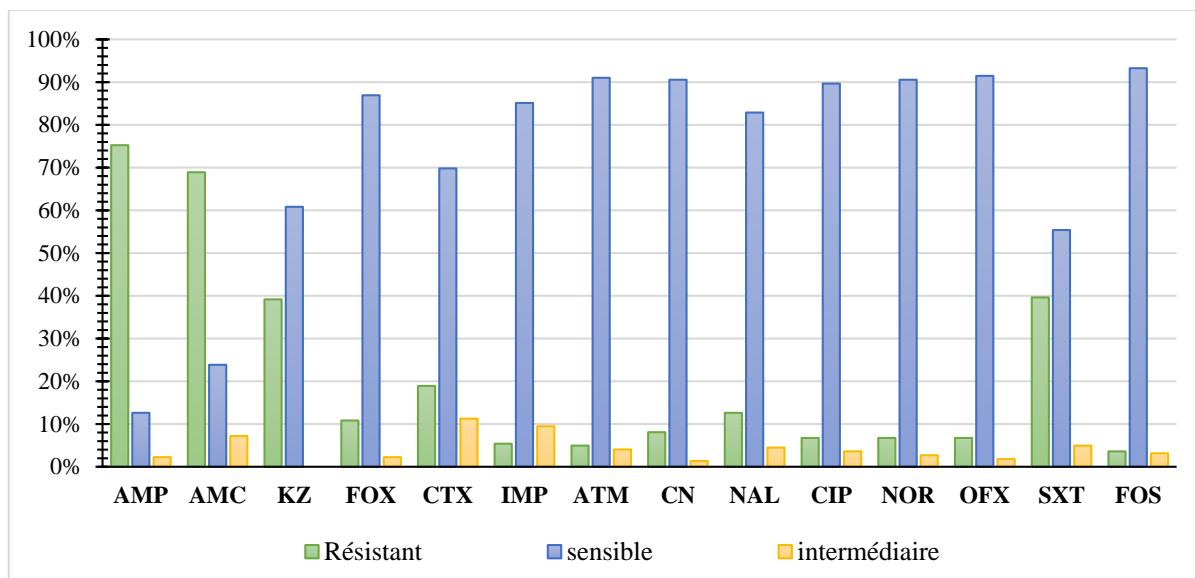


Figure 14 : Profil total de résistance aux antibiotiques chez toutes les souches d'entérobactéries uropathogènes.

Les résultats montrent que l'ampicilline et l'amoxicilline/acide clavulanique présentent des taux de résistance élevés, autour de 75 % pour AMP et 69 % pour AMC, indiquant une efficacité réduite contre ces souches, la céfazoline et l'association sulfaméthoxazole/triméthoprimine affichent également des niveaux alarmants de résistance. En revanche, l'imipénème, l'aztreonam, la gentamicine, ainsi que la fosfomycine montrent des pourcentages de sensibilité élevés, dépassant souvent les 80 %, cette efficacité notable est grâce à leur mode d'action bactéricide puissant et leur faible utilisation en première ligne dans les IU courantes.

III.1.4.1. Prévalence de la résistance aux quinolones

Les résultats obtenus sur le taux de résistance aux quinolones chez les entérobactéries responsables des IU communautaires dans la ville de Tlemcen sont moindre que dans d'autres régions. Selon le rapport annuel sur la surveillance de la résistance aux antibiotiques de l'Institut Pasteur (2023), les pourcentages de résistance à l'acide nalidixique et à la ciprofloxacine des *E. coli* isolés des urines chez les patients externes (43% et 32%) étaient presque le double des pourcentages rapportés dans cette étude pour *E.coli* (23% et 14%) avec la combinaison des résistants et les intermédiaires (Figure 16), donnant ainsi une image plus optimiste du taux de résistance aux quinolones à Tlemcen.

L'acide nalidixique présente un taux de résistance plus élevé (18%) par rapport aux autres fluoroquinolones (11%), ceci est expliqué par le fait que l'acide nalidixique est une molécule plus ancienne et moins puissante que les fluoroquinolones modernes. En raison de sa longue

utilisation dans le traitement des infections urinaires, les souches bactériennes ont eu davantage de temps pour développer des mécanismes de résistance contre cet antibiotique (Mangal *et al.*, 2017).

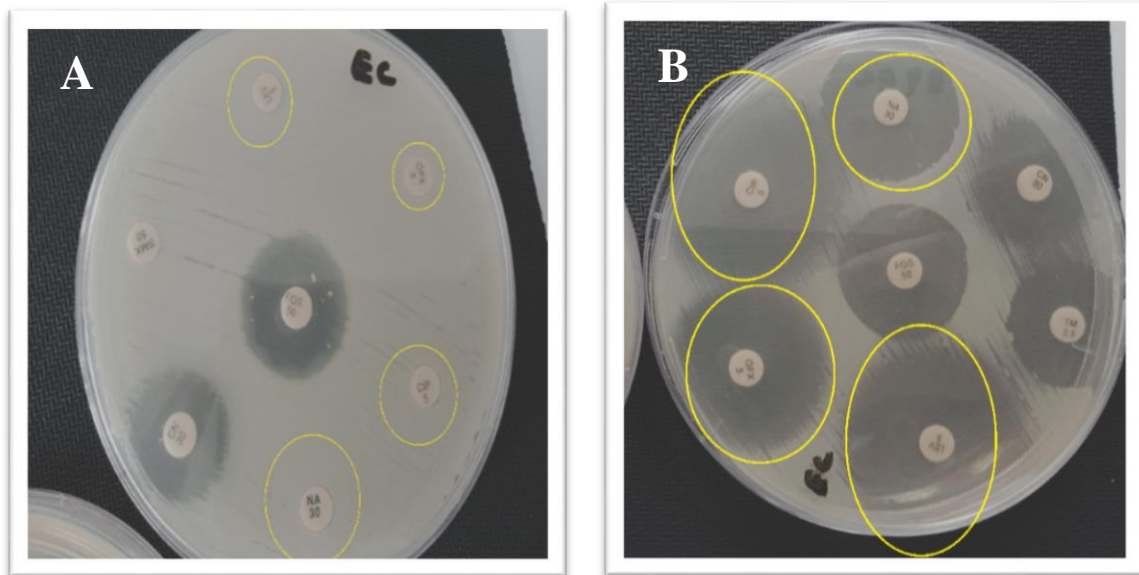


Figure 15 : Zones d'inhibition chez *E. coli* uropathogènes, A : Absence des zones, B : souche sensible aux quinolones.

En Algérie, l'étude de **Benmoumou (2023)** a indiqué un taux de résistance aux fluoroquinolones similaire à celui de notre étude (11%), tandis que **Yahiaoui (2015)** a rapporté un taux trois fois plus élevé que celui observé dans cette étude (22%). Bien que les taux de résistance aux fluoroquinolones soient relativement faibles, cela présente un risque important, car ces molécules sont essentielles pour traiter les IU compliquées et systémiques. La présence de souches résistantes peut mener à des échecs thérapeutiques et favoriser la transmission de bactéries résistantes dans la communauté. De plus, la résistance aux quinolones peut se trouver associée à une résistance à d'autres classes d'antibiotiques (aminosides, betalactamines etc.), entraînant une co-résistance qui favorise la propagation des gènes de résistance et mène à des limitations de traitements (**Altayb *et al.*, 2022**) .

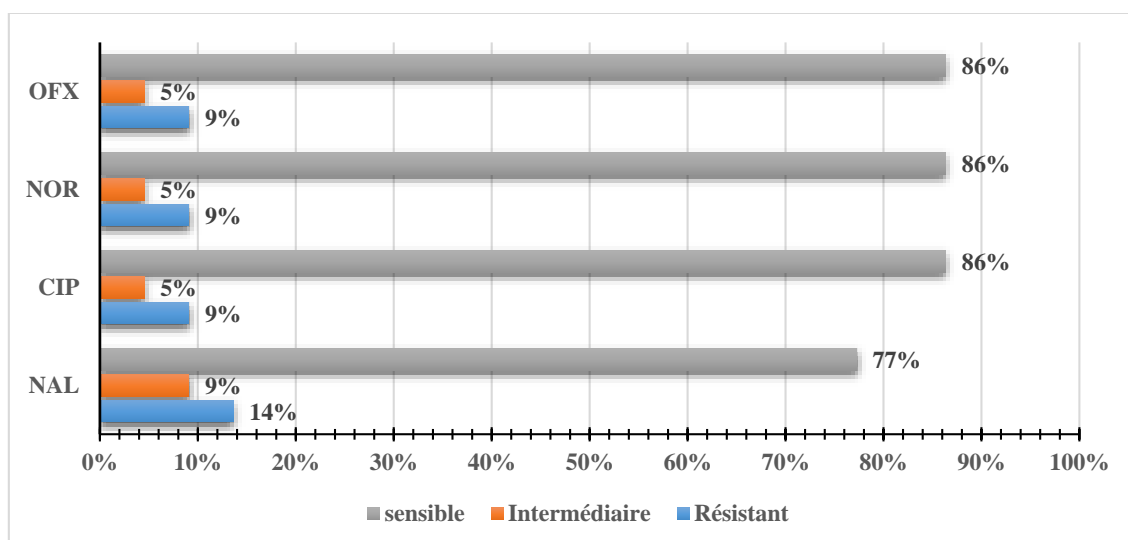


Figure 16 : Taux de résistance aux fluoroquinolones chez les souches d'Escherichia coli.

III.1.4.2. Détection phénotypique de la résistance aux quinolones

Les phénotypes de résistance aux quinolones peuvent être détectés par un antibiogramme, en mesurant la taille de la zone et/ ou par la détermination de la CMI de la ciprofloxacine. Une résistance est indiquée par une zone d'inhibition réduite. Des tests moléculaires peuvent également être utilisés pour identifier les mécanismes de résistance impliqués.

Tableau 14 : Phénotypes détectés de résistance aux quinolones chez les entérobactéries uropathogènes.

Phénotype	NAL	CIP	NOR	OFX	Ntotal	NE.coli	NKp	NPm	NKo
I	S	S	S	S	184	128	37	16	2
II	I/R	S	S	S	15	8	4	2	1
III	R	S	I/S	S	6	2	3	1	0
IV	R	I/R	R	S	0	0	0	0	0
V	R	R	R	R	16	13	1	2	0

NAL= acide nalidixique, CIP= ciprofloxacine, NOR= norfloxacine, OFX= ofloxacine, R= Résistants, I= Intermédiaires, S= Sensibles, Ntotal= nombre total des souches d'entérobactérie, NE.coli= nombre d'E.coli, NKp= nombre de K.pneumoniae, NPm= nombre de P.mirabilis, NKo= nombre de K.oxytoca

Les phénotypes détectés dans cette étude sont résumés dans **le tableau 14**, selon les critères mentionnés dans **le tableau 9**. Parmi les 18 % de souches résistantes à l'acide nalidixique, 42 % présentent une résistance à l'ensemble des fluoroquinolones testées. Ces 16 souches comprennent 13 souches d'*E. coli*, une souche de *K. pneumoniae*, et deux souches de *P. mirabilis*, cette résistance élevée est souvent due à des mutations dans les gènes *gyrA* et *parC*, ces mutations altèrent les cibles des quinolones (ADN gyrase et topoisomérase IV), réduisant leur affinité pour les médicaments. La surexpression des pompes à efflux et des modifications de la perméabilité membranaire contribuent également à cette résistance (**Bush et al., 2020**).

Les résultats ont également révélé que 15 souches présentant une résistance de bas niveau ont été identifiées, avec une prédominance d'*E. coli*. Ce phénomène de résistance peut être expliqué par l'acquisition de gènes plasmidiques, notamment la production de protéines de protection *Qnr*, qui peuvent induire un stress de réplication de l'ADN, entraînant une augmentation du taux de mutations. Cela facilite la sélection de mutants présentant un niveau élevé de résistance aux fluoroquinolones. Cette résistance peut également être associée à des mutations ponctuelles modérées dans le gène *gyrA* (**Millanao et al., 2021**).

La résistance aux fluoroquinolones implique des mécanismes de résistance chromosomiques (mutations dans *gyrA* et *parC*), ainsi que des mécanismes d'origine plasmidique (les protéines *Qnr*, l'enzyme *aac(6')-Ib-cr*, les pompes d'efflux *OqxAB*, *QepA*..). Ces mécanismes se chevauchent partiellement à chaque niveau de résistance, les mutations et l'efflux contribuant de manière cumulative à une résistance plus forte, notamment dans les cas de résistance croisée.

III.1.4.3. Répartition de la résistance aux quinolones en fonction du sexe et des tranches d'âge.

Les données recueillies ont été analysées dans le but d'évaluer l'existence d'une relation entre la résistance aux quinolones et les variables âge et sexe des patients. **La figure 17** illustre les résultats obtenus.

Globalement, les femmes sont plus touchées que les hommes, avec des pics de résistance notables chez les jeunes femmes (20-39 ans) et les individus âgés de plus de 60 ans. Les enfants de 11-19 ans présente très peu de cas de résistance, et presque exclusivement chez les filles. La résistance chez les sujets de 40-59 ans est plus équilibrée entre les sexes, mais les femmes restent légèrement plus touchées, cette catégorie montre une augmentation chez les hommes par rapport aux tranches plus jeunes.

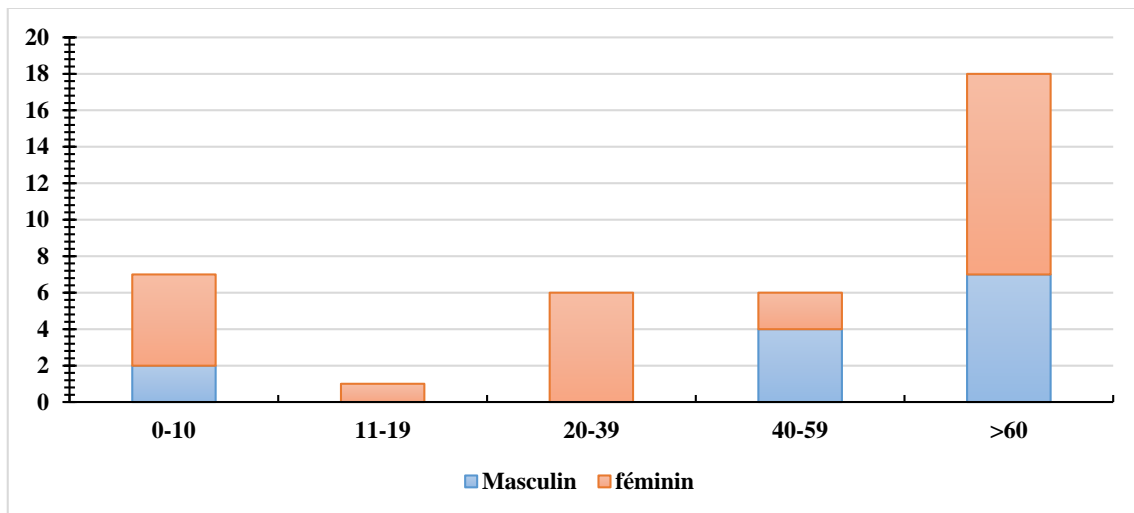


Figure 17 : Répartition des souches résistantes aux quinolones en fonction du sexe et des tranches d'âge.

La résistance aux quinolones montre une concordance avec l'âge et le sexe. Les femmes, particulièrement entre 20 et 39 ans et après 60 ans, présentent une résistance élevée en raison de leur susceptibilité accrue aux infections urinaires et de leur exposition fréquente aux antibiotiques. Chez les hommes, la résistance augmente avec l'âge, atteignant un pic après 60 ans, en raison de pathologies chroniques (comme les affections prostatiques), des facteurs comme un système immunitaire affaibli lié au vieillissement et l'accumulation d'antibiothérapies au cours de leur vie peuvent également contribuer à cette résistance élevée (Goettsch *et al.*, 2000 ; Kim & Hooper, 2014).

Le test du Chi² n'a pas été utilisé pour confirmer la corrélation entre les variables, car il est souvent insuffisant pour détecter des associations significatives dans le cas de petits échantillons, où les valeurs observées dans certaines catégories sont trop faibles pour permettre une analyse fiable.

III.1.4.4. Co-résistance et résistances croisées entre les antibiotiques

Les données présentées dans **la figure 18** montrent les pourcentages de résistance aux différents antibiotiques chez des entérobactéries résistantes aux quinolones. Ces résultats soulignent la probabilité de l'existence de phénomènes de co-résistance et de résistance croisée importants.

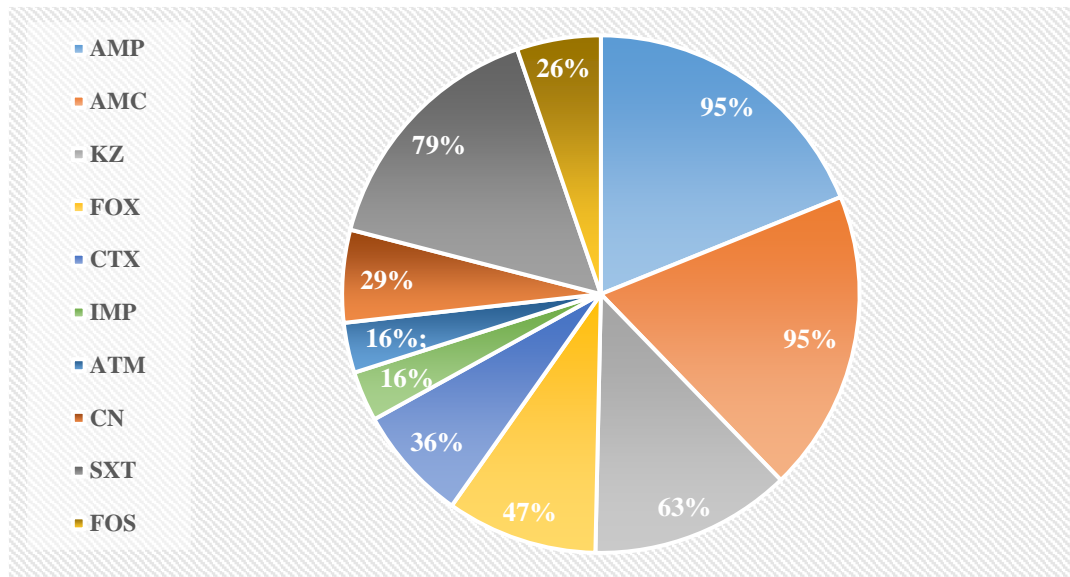


Figure 18 : Taux de résistance aux antibiotiques chez les entérobactéries résistantes aux quinolones.

✓ **Co-résistance élevée aux β -lactamines :** une résistance très élevée à l'ampicilline et à l'amoxicilline/acide clavulanique (95 %), et une résistance modérée à élever aux céphalosporine de 1ere, 2ème et 3ème génération (63%, 47% et 36% respectivement), reflètent probablement la propagation des plasmides multi-résistants contenant des gènes de résistance aux quinolones et des β -lactamases à spectre élargi (BLSE). La co-existence des gènes de résistance plasmidique aux quinolones (PMQR) et d'autres gènes de résistance aux antibiotiques a été rapportée dans plusieurs études menées en Chine, en Inde, en Iran et en Autriche (**Loncaric et al., 2020 ; Siddiqui et al., 2020 ; Mood et al., 2015 ; Li et al., 2014**).

✓ **Co-résistance marquée aux sulfamides :** un taux de résistance au triméthoprim-sulfaméthoxazole (SXT 79%) est souvent associé à des plasmides contenant des gènes de résistance multiples. Une surveillance menée en 18 pays européens a montré une co-résistance élevée entre les fluoroquinolones et le SXT (**Critchley et al., 2020**)

✓ **Une résistance croisée potentielle aux aminosides :** la gentamycine présente un taux de résistance modéré (29%) qui peut être due à des mécanismes de résistance croisée avec les quinolones, incluant des pompes à efflux communes, et la présence de gènes modificateurs enzymatiques comme aac (6')-Ib-cr (**Swedan et al., 2024**).

Ce phénomène de co-résistance et de résistance croisée entre les quinolones et d'autres classes d'antibiotiques reste probable et nécessite des analyses moléculaires pour confirmer les mécanismes impliqués. Cette interaction compromet l'efficacité des traitements antimicrobiens,

augmentant le risque d'échecs thérapeutiques et limitant les options disponibles pour gérer les infections urinaires à entérobactéries multi-résistantes.

III.2. Formation de biofilm

Cette technique évalue la capacité de formation de biofilm de souches d'entérobactéries (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*) isolées d'IU communautaires. Ces souches, présentant des profils variés de sensibilité aux antibiotiques (sensibles, intermédiaires, résistantes), ont été analysées pour explorer le lien entre biofilm et résistance. Les résultats sont illustrés dans le **tableau 15**.

Tableau 15 : Taux de souches uropathogènes selon leur capacité à former de biofilms.

Formation	Nulle	Faible	Modérée	Forte
Taux de souches (%)	58	42	0	0

Toutes les souches testées se sont révélées non formatrices ou faiblement formatrices de biofilms (58 % et 42 %, respectivement). Ces résultats montrent que les souches d'origine communautaire n'ont pas une forte capacité d'adhésion aux surfaces hydrophobes, telles que les dispositifs médicaux ou les tuyauteries. L'étude de **De Souza (2019)** a rapporté des résultats similaires, montrant que 97 % des souches isolées d'IU communautaires étaient non formatrices ou faiblement formatrices de biofilms. Cette interaction a été expliquée par une forte association entre l'hydrophobicité bactérienne et la capacité de formation de biofilms. En effet, les souches uropathogènes d'origine communautaire étaient extrêmement hydrophiles, tandis que celles d'origine nosocomiale se révélaient beaucoup plus hydrophobes et fortement formatrices de biofilms.

Les différences d'hydrophobicité entre les souches isolées d'IU communautaires et nosocomiales s'expliquent par leur environnement. Les souches nosocomiales évoluent dans des milieux artificiels souvent hydrophobes (plastiques, silicone), favorisant les bactéries hydrophobes adaptées à l'adhésion et à la formation de biofilms. Ces biofilms leur permettent de résister aux désinfectants et aux antibiotiques, renforçant leur survie dans ces environnements hostiles (**Shrestha et al., 2019**). En revanche, les souches communautaires, qui infectent directement les muqueuses humaines, se basent davantage sur des mécanismes spécifiques d'adhésion (adhésines, fimbriae) que sur leur hydrophobicité.

III.3. Composition chimique des huiles essentielles

Les huiles essentielles (HEs) qui ont montré une activité antibactérienne ont été analysées par CPG et CPG/SM, les résultats sont illustrés dans le **tableau 16**.

Les monoterpènes oxygénés sont abondants dans toutes les huiles essentielles testées, tandis que les hydrocarbures monoterpéniques sont moins présents chez *Ammoides verticillata*, *Thymus fontanesii* et *Thymus capitatus*.

Tableau 16 : Composition chimique des huiles essentielles actives.

		Composition chimique (%)								
No	Espèce Composés	RTa	LRIa	RIa	RIp	1	2	3	4	ID
1	α -thujene	10.94	932	928	1023	0.30	1.00	0.17	1.18	RI, SM
2	α -pinene	11.54	936	931	1022	1.00	0.70	1.40	1.55	RI, SM
3	Camphene	12.15	950	943	1066	-	-	0.22	0.48	RI, SM
4	1-Octen-3-ol	12.98	962	959	1446	-	0.20	0.50	0.10	RI, SM
5	3-Octanone	12.66	981	963	1253	-	0.10	-	-	RI, SM
6	β -pinene	13.44	978	970	1110	0.10	-	0.10	0.26	RI, SM
7	Myrcene	14.03	987	979	1159	0.60	2.00	2.13	1.22	RI, SM
8	α -Phellandrene	16.10	1002	997	1164	-	0.30	0.21	0.19	RI, SM
9	Δ -3-Carène	16.13	1010	1005	1147	-	0.10	0.11	0.10	RI, SM
10	α -terpinene	16.41	1013	1008	1178	0.10	2.80	1.70	1.20	RI, SM
11	p-cymene	16.01	1015	1011	1268	15.60	17.10	12.40	8.50	RI, SM
12	Limonene	16.20	1025	1020	1202	15.00	0.60	-	0.40	RI, SM
13	1,8 cineol	16.18	1024	1020	1210	-	-	-	0.40	RI, SM
14	<i>cis</i> - β -Ocimene	17.47	1029	1024	1230	-	0.10	-	-	RI, SM
15	<i>trans</i> - β -Ocimene	18.04	1041	1034	1247	-	0.10	0.40	-	RI, SM
16	γ -terpinene	18.40	1051	1047	1243	6.60	27.00	4.40	6.20	RI, SM
17	<i>trans</i> -Sabinene hydrate	18.62	1053	1051	1451	-	0.20	-	0.10	RI, SM
18	Terpinolene	19.99	1082	1078	1280	0.10	0.10	0.23	0.20	RI, SM
19	Linalool	20.21	1086	1081	1544	0.10	0.70	1.60	2.10	RI, SM
20	<i>cis</i> -Sabinene hydrate	20.50	1087	1083	1345	Tr	-	0.10	-	RI, SM
21	Camphor	22.34	1123	1123	1651	-	-	0.10	-	RI, SM
22	Borneol	24.00	1150	1148	1698	-	0.10	0.60	0.11	RI, SM
23	Terpinene 4-ol	24.82	1162	1161	1600	0.20	0.10	1.12	0.35	RI, SM

Résultats et Discussion

24	<i>trans</i> -dihydrocarvone	24.99	1174	1172	1605	-	-	-	0.21	RI, SM
25	<i>cis</i> -dihydrocarvone	25.29	1175	1178	1625	-	-	-	0.18	RI, SM
26	α -Terpineol	25.59	1176	1172	1697	0.10	0.20	0.11	-	RI, SM
27	Thymol	32.53	1267	1266	2189	50.10	41.60	0.70	0.20	RI, SM
28	Carvacrol	34.24	1278	1278	2219	8.80	2.20	68.70	70.90	RI, SM
29	Eugenol	35.87	1331	1330	2171	-	-	0.10	-	RI, SM
30	β -Caryophyllene	43.99	1420	1419	1591	-	1.00	1.71	2.73	RI, SM
31	α -Humulène	38.71	1455	1456	1665	-	0.10	0.10	-	RI, SM
32	β -bisabolene	46.27	1503	1500	1720	-	0.10	-	-	RI, SM
33	β -Sesquiphellandrène	46.50	1516	1516	1765	-	0.60	-	-	RI, SM
34	Caryophyllene oxide	48.52	1578	1576	1960	-	0.20	0.10	0.30	RI, SM
Total (%)						98.70	99.30	99.01	99.34	
Hydrocarbures monoterpéniques						39.40	52.40	23.97	21.86	
Monoterpènes oxygénés						59.30	44.90	73.03	74.45	
Hydrocarbures sesquiterpéniques							01.80	1.81	2.73	
Sesquiterpènes oxygénés							0.20	0.10	0.30	
Phénylpropanoïdes								0.10		

Les résultats sont en pourcentage (%) des composants des HEs de (1) *Ammoides verticillata*, (2) *Origanum glandulosum*, (3) *Thymus capitatus*, (4) *Thymus fontanesi*

RTa: temps de rétention des composants donné sur la colonne non polaire Rtx-1 ; **Lira**= index de rétention des composés de la librairie Adams (2007) sur la colonne nonpolaire Rtx-1 ; **Rla et Rip**: index de rétention des composés obtenus expérimentalement sur une colonne nonpolaire (RTX-1) et sur une colonne polaire (RT-Wax) respectivement. **RI**: Retention indices; **MS**: Mass spectra.

L'analyse de l'HE d'*Ammoides verticillata* a révélé la présence de 15 composés chimiques, représentant 98,70 % de sa composition totale. Les monoterpènes oxygénés constituaient plus de la moitié des composants (59,30%), le thymol est le composé principal (50,10 %), suivi du p-cymène (15,60%) et du limonène (15%).

Concernant l'HE d'*Origanum glandulosum*, les hydrocarbures monoterpéniques dominaient avec une proportion de 54,4 %, suivis des monoterpènes oxygénés (44,9 %). Au total, 26 composés chimiques ont été identifiés, représentant 99,3 % de la composition globale, le thymol était le constituant majoritaire (41,6 %), accompagné d'une proportion importante de γ -terpinène (27 %) et de p-cymène (17,1 %), tous deux appartenant à la classe des hydrocarbures monoterpéniques.

La composition chimique de l'HE de *Thymus capitatus* a révélé 25 composés chimiques, représentant 99,01 % de sa composition totale. Les monoterpènes oxygénés (73,03 %) et les

hydrocarbures monoterpéniques (23,97 %) dominant largement, tandis que les autres classes (sesquiterpènes oxygénés, hydrocarbures sesquiterpéniques et phénylpropanoïdes) ne totalisent que 2,01 %. Le carvacrol (68,4 %) constitue le principal composé, suivi du p-cymène (12,4 %) et du γ -terpinène (4,4 %), avec une faible teneur en thymol (0,7 %).

Pour l'huile essentielle de *Thymus fontanesii*, 24 composés ont été identifiés, couvrant 99,34 % de la composition totale. Les monoterpènes oxygénés prédominent (74,45 %), en grande partie représentés par le carvacrol (70,9 %), avec des quantités marginales de terpinène-4-ol (0,35 %) et de thymol (0,2 %). Les hydrocarbures monoterpéniques (21,86 %) incluent principalement le p-cymène (8,5 %), le γ -terpinène (6,2 %) et le linalol (2,1 %), tandis que les hydrocarbures sesquiterpéniques restent minoritaires, dominés par le β -caryophyllène (2,73 %).

Ces données mettent en évidence la prédominance de thymol, de carvacrol, de p-cymène et de γ -terpinène. Cette dominance s'explique par les voies biosynthétiques communes des monoterpènes, dans lesquelles le γ -terpinène et le p-cymène agissent comme précurseurs des monoterpènes thymol et carvacrol (Escobar *et al.*, 2020).

III.4. Activité antibactérienne

III.4.1. Screening primaire

Pour évaluer l'activité antibactérienne des huiles essentielles (HEs), 20 souches d'entérobactéries uropathogènes présentant différents phénotypes de résistance aux quinolones ont été sélectionnées, Les résultats obtenus sont présentés dans le **tableau17**.

Parmi les 12 HEs testées, seulement 4 huiles étaient actives : *Ammoides verticillata*, *Origanum glandulosum*, *Thymus fontanesii* et *Thymus capitatus*,

Tableau 17 : Diamètres d'inhibition pour les quatre HEs actives.

Souches testées	Zones d'inhibition (mm± SD)			
	<i>Ammoides verticillata</i>	<i>Origanum glandulosum</i>	<i>Thymus fontanesii</i>	<i>Thymus capitatus</i>
<i>Escherichia coli</i> 1	29.67±0.58	27.33±0.58	27.33±0.58	29.67±0.58
<i>Escherichia coli</i> 2	29.67±0.58	26.33±0.58	26.33±0.58	28.67±0.58
<i>Escherichia coli</i> 3	29.00±0.00	27.33±0.58	27.00±0.00	30.00±0.00
<i>Escherichia coli</i> 4	28.67±0.58	27.67±0.58	26.33±0.58	28.67±0.58
<i>Escherichia coli</i> 5	26.67±0.58	27.00±0.00	26.00±0.00	28.67±0.58

<i>Escherichia coli</i> 6	26.67±0.58	26.33±0.58	26.00±1.00	26.00±0.00
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 1	20.33±0.58	17.67±0.58	19.00±1.00	23.33±0.58
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 2	23.67±0.58	18.67±0.58	20.67±0.58	21.67±0.58
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 3	22.33±0.58	19.33±0.58	22.33±0.58	23.00±0.00
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 4	22.33±0.58	20.67±0.58	21.33±0.58	22.67±0.58
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 5	23.00±0.00	22.67±0.58	22.33±0.58	24.67±0.58
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 6	20.33±0.58	22.33±0.58	20.33±0.58	24.67±0.58
<i>Proteus mirabilis</i> 1	29.33±1.15	29.67±0.58	28.33±0.58	31.00±1.00
<i>Proteus mirabilis</i> 2	25.33±0.58	27.33±0.58	23.33±0.58	25.67±0.58
<i>Proteus mirabilis</i> 3	26.67±0.58	25.33±0.58	19.67±0.58	27.67±0.58
<i>Proteus mirabilis</i> 4	18.33±0.58	24.33±0.58	23.67±0.58	24.33±0.58
<i>Proteus mirabilis</i> 5	28.67±0.58	26.33±0.58	27.00±1.00	28.00±0.00
<i>Proteus mirabilis</i> 6	26.67±0.58	25.33±0.58	27.00±1.00	26.00±0.00
<i>Escherichia coli</i> 25922	24.00±0.00	22.67±0.58	24.67±0.58	24.67±0,00
<i>Escherichia coli</i> 27325	23.00±0.00	25.33±0.58	23.67±0.58	25.67±0.58

Les résultats ont indiqué que toutes les souches testées, qu'elles soient résistantes ou sensibles aux quinolones, étaient susceptibles. Par conséquent, aucune relation n'a pu être établie entre la résistance aux antibiotiques, en particulier les fluoroquinolones, et la résistance aux huiles essentielles. Les diamètres des zones d'inhibition variaient entre $17,67 \pm 0,58$ mm et $31,00 \pm 0,00$ mm. L'HE de *Thymus capitatus* a montré la plus grande efficacité, suivie de celles d'*Ammoides verticillata*, d'*Origanum glandulosum* et de *Thymus fontanesii*.

Il a été observé que toutes les souches de *Klebsiella pneumoniae* étaient les moins susceptibles aux HEs actives, contrairement aux espèces *E. coli* et *Proteus mirabilis*, pour lesquelles les quatre HEs se sont révélées particulièrement efficaces.

III.4.2. Concentrations Minimales Inhibitrices et Bactéricides

La détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI) des huiles essentielles de *Ammoides verticillata*, *Origanum glandulosum*, *Thymus fontanesii* et *Thymus capitatus* a démontré une activité efficace contre l'ensemble des souches testées (**Tableau 18**). Les valeurs

obtenues varient de 0,5 à 7,5 mg/mL. La CMI la plus faible (0,5 mg/mL) a été enregistrée pour l'HE de *Thymus capitatus* vis-à-vis des souches cliniques d'*E. coli*. À l'inverse, les HEs de *Ammoides verticillata* et *Origanum glandulosum* ont présenté la CMI la plus élevée (7,5 mg/mL) contre toutes les souches uro-pathogènes de *K. pneumoniae* résistantes aux fluoroquinolones.

Concernant les concentrations minimales bactéricides (CMB), la valeur maximale (7,5 mg/mL) a été observée pour les HEs d'*Ammoides verticillata*, *Origanum glandulosum* et *Thymus fontanesii*, notamment contre les souches de *K. pneumoniae* et de *Proteus mirabilis* résistantes aux quinolones. En revanche, l'huile essentielle de *Thymus capitatus* a montré la plus faible CMB (0,5 mg/mL). Il est à noter que les valeurs les plus basses de CMI et de CMB ont été obtenues contre les souches d'*E. coli*, bactérie la plus fréquemment impliquée dans les IU.

Tableau 18 : Concentrations minimales inhibitrices et bactéricides des huiles essentielles testées sur des souches uropathogènes.

Souches testées	CMI (mg/ml)				CMB (mg/ml)			
	1	2	3	4	1	2	3	4
<i>Escherichia coli</i> 1	1.87	1.00	1.87	0.50	1.87	1.00	3.75	0.50
<i>Escherichia coli</i> 2	1.87	1.87	1.87	1.00	3.75	3.75	3.75	1.00
<i>Escherichia coli</i> 3	1.87	1.00	1.87	0.50	1.87	1.87	3.75	1.00
<i>Escherichia coli</i> 4	1.87	1.00	1.87	1.00	3.75	1.00	1.87	1.00
<i>Escherichia coli</i> 5	1.87	1.00	1.87	1.00	1.87	1.00	1.87	1.00
<i>Escherichia coli</i> 6	1.87	1.00	1.87	1.00	1.00	3.75	3.75	3.75
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 1	7.50	7.50	3.75	1.87	7.50	7.50	3.75	1.87
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 2	1.87	7.50	3.75	3.75	7.50	7.50	7.50	3.75
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 3	3.75	7.50	3.75	3.75	3.75	7.50	7.50	3.75
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 4	3.75	7.50	3.75	3.75	3.75	7.50	3.75	3.75
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 5	3.75	3.75	7.5	3.75	7.50	3.75	7.50	3.75
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 6	3.75	3.75	3.75	1.87	3.75	3.75	3.75	1.87
<i>Proteus mirabilis</i> 1	1.87	1.00	1.87	1.00	1.87	1.00	3.75	1.00
<i>Proteus mirabilis</i> 2	3.75	1.87	3.75	1.87	3.75	1.87	3.75	3.75
<i>Proteus mirabilis</i> 3	3.75	3.75	7.5	1.00	7.50	7.50	7.50	1.00
<i>Proteus mirabilis</i> 4	3.75	3.75	3.75	3.75	3.75	3.75	7.50	3.75
<i>Proteus mirabilis</i> 5	1.87	1.87	1.87	1.00	1.87	1.87	1.87	1.00
<i>Proteus mirabilis</i> 6	1.00	3.75	3.75	3.75	1.87	1.00	3.75	1.00
<i>Escherichia coli</i> 25922	3.75	3.75	1.87	1.87	3.75	3.75	3.75	3.75
<i>Escherichia coli</i> 27325	3.75	3.75	3.75	1.87	3.75	3.75	3.75	3.75

HEs : (1) *Ammoides verticillata*, (2) *Origanum glandulosum*, (3) *Thymus fontanesii*, (4) *Thymus capitatus*, **CMI :** Concentration Minimale Inhibitrice. **CMB:** Concentration Minimale Bactéricide

Des études antérieures ont démontré que l'HE de *T. capitatus* possède une activité bactéricide puissante contre les *Enterobacteriaceae* pathogènes, les valeurs obtenues étaient similaires pour les souches d'*E. coli* mais légèrement inférieures pour *K. pneumoniae*. Cette efficacité serait principalement attribuée à l'action phénolique du carvacrol qui augmente instantanément la fluidité de la membrane bactérienne, provoquant ainsi des perturbations membranaires responsables de fuites d'ATP intracellulaire et d'ions potassium, conduisant inévitablement à la mort cellulaire (Tagnaout *et al.*, 2022 ; Suntries *et al.*, 2015).

Des valeurs comparables ont été rapportées par Sidali *et al.* (2017) pour la CMI de l'HE de *Thymus fontanesii* (1,95 mg/mL), ils ont également mis en évidence une activité à large spectre, efficace contre de nombreux micro-organismes. Cette efficacité pourrait être liée non seulement à la présence de carvacrol mais aussi à une interaction synergique potentielle entre ce composé et d'autres molécules, telles que son précurseur, le p-cymène.

L'activité antibactérienne de l'HE d'*Origanum glandulosum* est principalement attribuée à la présence de thymol (son composé majeur). Le rapport de Béjaoui *et al.* (2013) a montré que l'origan tunisien possède une CMI très faible (0,25 mg/mL) contre la souche de référence d'*E. coli*, avec des valeurs de CMB comprises entre 0,35 et 0,4 mg/mL, ces valeurs sont inférieures à celles obtenues dans cette étude. Cette variation de l'activité antibactérienne des HEs pourrait s'expliquer par des différences dans leur composition chimique, leurs proportions, ainsi que les interactions entre les constituants des HEs. De plus, les caractéristiques des bactéries testées, telles que leur profil génétique, la composition de leur membrane ou encore l'expression des pompes à efflux, pourraient également influencer ces résultats (Loose *et al.*, 2020).

Peu d'études ont exploré l'activité antibactérienne de l'HE d'*Ammoides verticillata* contre les *Enterobacteriaceae*. Benyoucef *et al.* (2020) ainsi qu'Attou *et al.* (2019) ont rapporté que l'HE d'*A. verticillata* présente des effets bactéricides contre toutes les souches d'*E. coli*, mais une efficacité moindre vis-à-vis de *K. pneumoniae*. Cette bonne activité est souvent liée à la présence de thymol en tant que composé majoritaire, il interagit avec les protéines de la membrane cellulaire par divers mécanismes non spécifiques, son effet sur la membrane bactérienne est similaire à celui du carvacrol (Jeddi *et al.*, 2023).

L'ensemble des HEs étudiées ont montré une activité réduite contre les souches de *K. pneumoniae* testées, ceci pourrait s'expliquer par la présence d'une capsule constituée de complexes de polysaccharides acides. Cette structure joue un rôle majeur dans la protection de la bactérie en formant une barrière physique qui limite la pénétration des huiles essentielles

jusqu'à la membrane interne, où elles exercent leur action, cette résistance est renforcée par la présence de systèmes enzymatiques complexes intégrés à la capsule (Fournomiti *et al.*, 2015).

III.5. Pouvoir antiadhésif des huiles essentielles

Le test d'adhésion a été réalisé en utilisant la souche uropathogène *Escherichia coli* 1. Un contrôle a été préparé en incubant les bactéries avec des cellules uroépithéliales sans ajout des huiles essentielles. Une réduction significative de l'adhésion a été observée (Figure 19), avec un pourcentage de diminution variant entre 79 % et 90 % pour l'ensemble des huiles essentielles. Les résultats montrent qu'environ $117,87 \pm 5,22$ bactéries adhéraient aux cellules uroépithéliales avant le traitement par les huiles essentielles (Tableau 19). Cependant, après traitement à la concentration minimale inhibitrice, seuls $24,35 \pm 1,85$, $18,52 \pm 2,86$, $20,47 \pm 1,13$ et $11,99 \pm 1,43$ bactéries ont adhéré après exposition aux huiles essentielles de *A. verticillata*, *O. glandulosum*, *T. fontanesii* et *T. capitatus* respectivement. Ces résultats suggèrent que certains composés présents dans ces huiles essentielles interfèrent avec les mécanismes d'adhésion des bactéries aux cellules uroépithéliales humaines.

Tableau 19 : Effet des quatre huiles essentielles sur la réduction d'adhérence d'*E. coli*.

Huile essentielle	Control	<i>E. coli</i> Adhérentes(n)	Pourcentage de réduction d'adhérence
<i>Ammoides verticillata</i>		24.35±1.85	79%
<i>Origanum glandulosum</i>	117.87±5.22	18.52±2.86	84%
<i>Thymus fontanesii</i>		20.47±1.13	83%
<i>Thymus capitatus</i>		11.99±1.43	90%

L'adhésion bactérienne constitue la première étape dans le processus pathogénique des IUs. Historiquement, les antibiotiques ont été utilisés comme stratégie principale pour empêcher l'adhérence des bactéries aux cellules épithéliales humaines. Cependant, au cours des dernières décennies, les activités antimicrobiennes des huiles essentielles et de leurs composés ont suscité un intérêt croissant parmi les scientifiques. Sasso *et al.* (2006) ont observé que le thymol inhibe l'adhésion bactérienne aux cellules épithéliales vaginales, probablement en interférant avec la fimbriation d'*E. coli*. De plus, l'étude menée par Tomičić *et al.* (2022) a montré que les huiles essentielles d'*O. vulgare*, de *T. vulgaris* ainsi que le carvacrol réduisent l'adhésion de *Candida*

glabrata dans une proportion de 30 à 46 %. Par ailleurs, plusieurs expériences ont étudié l'effet antiadhésif des extraits de thym sur les bactéries responsables de maladies intestinales. Ces extraits ont démontré une inhibition significative de l'adhésion de *Salmonella enteritidis* et de *Campylobacter jejuni* aux cellules épithéliales intestinales (Alibi *et al.*, 2022 ; Šikić Pogačar *et al.*, 2016). Ces résultats suggèrent que les constituants des huiles essentielles, notamment le carvacrol et le thymol, ont la capacité de réduire la fimbriation bactérienne, en particulier celle d'*E. coli*, bloquant ainsi l'adhésion – une étape clé dans le développement des infections urinaires et d'autres maladies infectieuses.

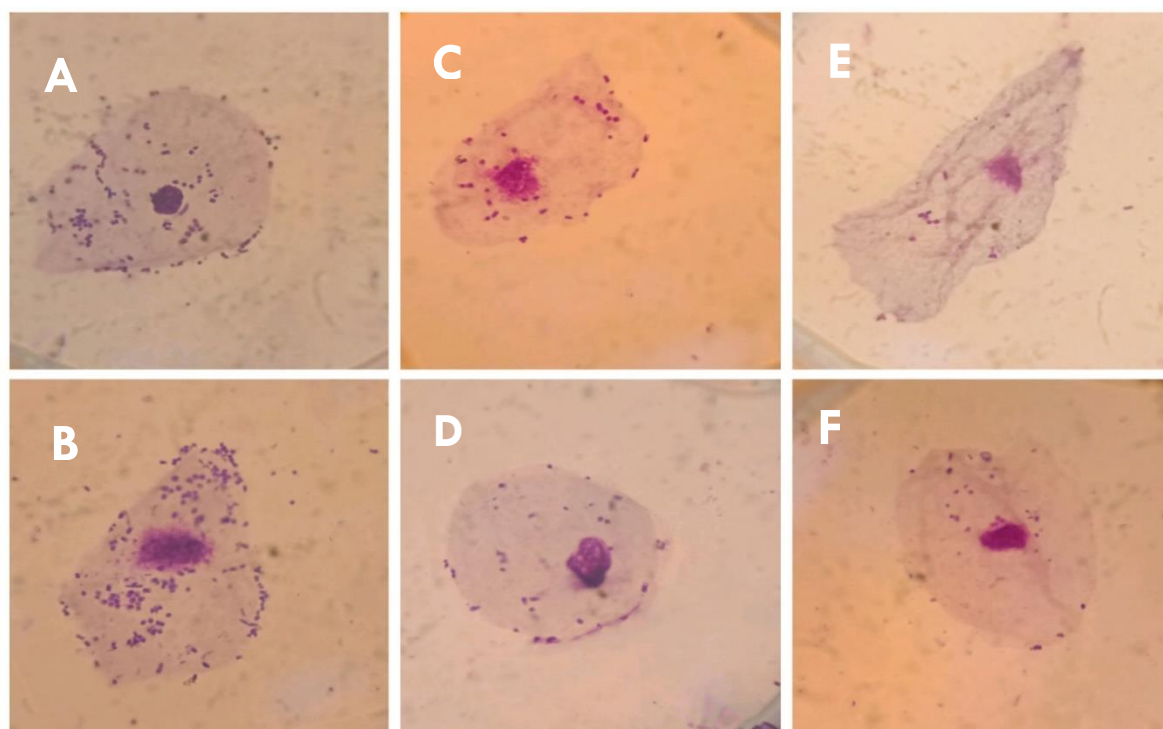


Figure 19 : Observation microscopique (microscope optique -Carl Zeiss, West Germany- G×1000) du témoin montrant l'adhésion d'*E. coli* à une cellule uroépithéliale (A, B). Observation microscopique de l'adhésion d'*E. coli* à la cellule uroépithéliale après traitement respectif avec les HEs d'*A. verticillata*, *O. glandulosum*, *T. fontanesii* et *T. capitatus* (C, D, E et F).

III.6. Combinaison des huiles essentielles actives avec les antibiotiques

Les résultats de la combinaison des HEs actives avec l'acide nalidixique et la ciprofloxacine sont présentés dans le **tableau 20**, les cellules bleues présentent l'occurrence d'un effet additif, les cellules non-colorées indiquent qu'aucun effet ne s'est produit. Ces tests avaient pour

objectif d’optimiser l’efficacité thérapeutique des antibiotiques, ouvrant ainsi la voie à de nouvelles approches pour le traitement des maladies infectieuses.

Tableau 20 : Diamètres d’inhibition des différentes combinaisons des HEs avec les quinolones.

Souches	Diamètre des zones d’inhibition (mm)													
	<i>A.verticillata</i>			<i>T.capitatus</i>			<i>T.fontanesii</i>			<i>O.glandulosum</i>			Antibiotique seul	
	HE	NA+HE	CIP+HE	HE	NA+HE	CIP+HE	HE	NA+HE	CIP+HE	HE	NA+HE	CIP+HE	NA	CIP
EcR	30	31	30	29	29	30	28	36	32	28	36	28	< 6	< 6
EcS	27	24	30	28	31	35	27	34	36	27	26	30	24	30
KpS	24	28	33	25	27	35	22	37	40	18	23	26	22	24
PmS	29	33	35	28	29	34	28	37	40	30	40	37	19	30

HE : huile essentielle seule, **NA+HE** : acide nalidixique additionné d’HE, **CIP+HE** : ciprofloxacine additionné d’HE, **EcR** : *E.coli* résistante aux quinolones, **EcS** : *E.coli* sensible aux quinolones, **KpS** : *K.pneumoniae* sensible aux quinolones, **PmS** : *P.mirabilis* sensible aux quinolones. Cellules colorées en bleu : effet additif, Cellules non colorées : absence d’effet.

L’activité des quinolones était légèrement améliorée en présence des HEs étudiées, *T.fontanesii* a démontré un effet additif sur toutes les souches testées (**figure 20**), tandis que les interactions étaient absentes avec l’HE d’*O. glandulosum*, à l’exception de *P. mirabilis* où un léger effet additif a été observé. Les effets synergétiques et antagonistes étaient totalement absents.

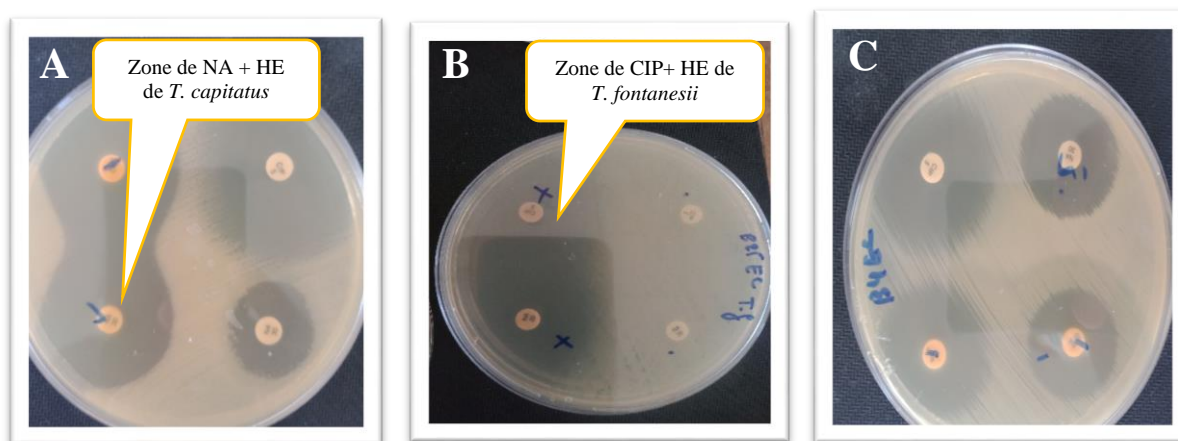


Figure 20 : Effet des huiles essentielles sur l’activité des antibiotiques, A : combinaison de *T. capitatus* et les quinolones chez *P. mirabilis* sensible ; B : combinaison de *T. fontanesii* et les quinolones chez *E. coli* résistante, C : combinaison de *T. fontanesii* et les quinolones chez *E. coli* sensible.

L’étude de **Fadli et al. (2012)** a trouvé un effet synergétique intéressant en associant la ciprofloxacine avec les HEs de *Thymus maroccanus* et *T. broussonetii*, ceci peut-être attribué à

l'altération de l'activité des pompes d'efflux, la perméabilisation et la dépolarisation de la membrane cytoplasmique d'*E. coli* par le carvacrol, facilitant ainsi le passage de l'antibiotique dans la cellule bactérienne. Toutefois, une étude a révélé un effet antagoniste entre l'HE de *Thymus pulegioides* et la streptomycine, expliqué par une éventuelle compétition pour une même cible : la sous-unité ribosomale bactérienne 30S (Guinoiseau *et al.*, 2013).

Les HEs et leurs composés purs peuvent moduler, ou non, l'activité des antibiotiques à travers de multiples interactions complexes, comme l'ont démontré des études antérieures. Les résultats des tests *in vitro* se sont révélés très prometteurs pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblant les bactéries Gram-négatives (Aelenei *et al.*, 2016). Cependant, des études *in vivo* restent indispensables pour évaluer la biodisponibilité, l'efficacité et la toxicité des combinaisons HE-antibiotiques.

III.7. Activité antibactérienne des composés majoritaires purs

Des composés purs présents dans les huiles essentielles (HEs) étudiées ont été testés afin d'évaluer leur efficacité directe contre les souches bactériennes ciblées et de confirmer que l'activité observée des HEs est attribuable à leur présence. Les résultats obtenus sont présentés dans le **tableau 21**.

Tableau 21 : Activité antibactérienne de certains composés majoritaires contre les souches d'entérobactéries uropathogènes.

Composé	Zone d'inhibition (mm)			CMI (mg/ml)		
	<i>E.coli</i>	<i>K.pneumoniae</i>	<i>P.mirabilis</i>	<i>E.coli</i>	<i>K.pneumoniae</i>	<i>P.mirabilis</i>
Thymol	28±1	24±1	29±1	1.00±0	1.87±0	1.00±0
Carvacrol	25 ±1	22 ±0.5	25 ±1	1.87±0	3.75±0	1.87±0
α -Terpineol	19 ±0.5	16.5 ±1	14 ±0.5	3.75±0	7.5±0	NT
α -pinene	11 ±0	10 ±1	11 ±1	NT	NT	NT
α -thujénol	23 ±1	21 ±0	24 ±1	3.75±0	3.75±0	3.75±0
Eugénol	12 ±0	11 ±1	12 ±0	NT	NT	NT
1,8-cinéol	≤ 6 ±0	≤ 6 ±0	≤ 6 ±0	NT	NT	NT
Bornéol	≤ 6 ±0	≤ 6 ±0	≤ 6 ±0	NT	NT	NT

Le thymol et le carvacrol montrent une excellente activité antibactérienne contre *E.coli* et *P. mirabilis* et une efficacité moins marquée contre *K. pneumoniae*, le α -Terpineol, α -thujénol ont quant à eux révélé une activité antibactérienne modérée. Néanmoins, le Bornéol et le 1,8-cinéol n'ont montré aucun effet sur les souches testées.

L'efficacité du carvacrol et du thymol semble légèrement inférieure à celle observée pour les HEs actives, ce qui pourrait être expliqué par la présence d'interactions synergiques potentielles

Résultats et Discussion

entre ces composés et d'autres constituants des huiles essentielles (**Sidali *et al.*, 2017**). Ces résultats sont compatibles avec les études de **Rivas *et al.* (2010)** et de **Xu *et al.* (2008)** qui ont observé une excellente activité de ces composés contre *E. coli*, bien que les CMI's rapportées soient inférieures à celles observées dans le présent travail (0,5 mg/ml). Les résultats sont comparables à l'action de l' α -terpinéol qui provoque des altérations de la structure d'*E. coli* (**Li *et al.*, 2014 ; Yang *et al.*, 2023**)

**CONCLUSION
ET
PERSPECTIVES**

La résistance bactérienne, longtemps confinée au milieu hospitalier, s'impose aujourd'hui comme une réalité inquiétante dans les infections urinaires acquises en communauté. Les fluoroquinolones, qui figuraient parmi les piliers du traitement, voient leur efficacité sérieusement remise en question face à la diffusion rapide de souches d'entérobactéries résistantes. Cette évolution réduit les options thérapeutiques disponibles et complexifie la prise en charge de pathologies autrefois considérées comme simples.

En Algérie, la circulation croissante de souches multirésistantes dans les infections urinaires communautaires témoigne de cette dynamique préoccupante. Dans la perspective d'une lutte contre l'antibiorésistance, nous avons orienté nos travaux vers l'étude du potentiel antimicrobien de certaines huiles essentielles, appliquées à des souches d'entérobactéries uropathogènes isolées en milieu communautaire. Cette approche explore des alternatives naturelles, à même de renforcer ou de substituer l'antibiothérapie conventionnelle.

Les résultats de cette étude révèlent une prédominance d'*E.coli*, suivie de *K. pneumoniae* et *Proteus mirabilis* dans les trois laboratoires d'analyses médicales participant à l'étude. D'autres souches d'*Enterobacteriaceae* sont également isolées, mais à une fréquence relativement faible. Cette distribution est attribuée à la physiopathologie ascendante des infections urinaires ainsi qu'à la colonisation importante du périnée par les entérobactéries d'origine digestive.

Les infections urinaires (IU) communautaires touchent principalement les femmes. Toutefois, la distribution des espèces responsables apparaît indépendante du sexe, les mêmes espèces étant isolées chez les deux sexes.

Les taux de résistance aux quinolones observés dans cette étude restent relativement faibles (23 % pour l'acide nalidixique et 14 % pour la ciprofloxacine chez *E. coli*) par rapport aux données nationales et internationales. Toutefois, malgré cette situation plus favorable, ces taux demeurent préoccupants et nécessitent une surveillance rigoureuse pour prévenir une augmentation future. Par ailleurs, la situation est plus inquiétante pour d'autres classes d'antibiotiques, notamment les bêta-lactamines, ce qui souligne encore davantage la nécessité de surveiller étroitement l'évolution de l'antibiorésistance.

Les résultats obtenus par CPG et CPG/SM mettent en évidence une forte abondance de monoterpènes oxygénés dans toutes les huiles essentielles analysées, avec une dominance du chémotype thymol pour les HE des plantes *Ammoides verticillata* et *Origanum glandulosum*, et un chémotype carvacrol pour celles des plantes *Thymus capitatus* et *Thymus fontanesii*.

Conclusion

Les huiles essentielles étudiées exercent une activité antimicrobienne notable sur l'ensemble des souches testées avec des zones d'inhibition variant entre 17,67 mm et 31,00 mm, indépendamment de leur profil de résistance aux fluoroquinolones, suggérant l'absence de lien entre résistance aux antibiotiques et efficacité des HE. L'huile essentielle de *Thymus capitatus* s'est révélée la plus active, avec une CMI de mg/mL, notamment contre *E. coli*. À l'inverse, les souches de *Klebsiella pneumoniae* ont présenté une plus grande tolérance aux HE (CMI= 7.5mg/mL), soulignant une variabilité d'efficacité selon les espèces bactériennes.

Les résultats du test d'adhésion ont indiqué une diminution significative de l'adhésion bactérienne, comprise entre 79 % et 90 % pour l'ensemble des huiles essentielles étudiées. L'huile essentielle de *Thymus capitatus* a exercé l'effet anti-adhésif le plus marqué, ce qui suggère que certains de ses constituants pourraient perturber les mécanismes d'adhésion des bactéries aux cellules uroépithéliales humaines.

L'évaluation de l'activité antibactérienne des composés majoritaires purs a montré que le thymol et le carvacrol présentent une excellente efficacité contre *E. coli* et *P. mirabilis*, et une activité moins marquée contre *K. pneumoniae*. En revanche, le α -terpinéol a démontré une activité antibactérienne modérée, ce qui confirme que l'efficacité des huiles essentielles est en grande partie attribuable à la présence de ces composés.

Les résultats obtenus démontrent que les HE étudiées présentent une activité antibactérienne remarquable contre les souches d'*Enterobacteriaceae* uro-pathogènes, qu'elles soient sensibles ou résistantes aux fluoroquinolones. Cette efficacité, attribuée principalement à la présence de composés tels que le thymol, le carvacrol, le p-cymène et le γ -terpinène, suggère l'absence de concordance entre la résistance aux antibiotiques conventionnels et la sensibilité aux HE. De plus, l'activité anti-adhésive observée ouvre des perspectives intéressantes pour prévenir l'établissement des IU communautaires dès leur phase initiale.

Cette étude ouvre la voie à une future caractérisation épidémiologique des gènes de résistance aux quinolones, en vue d'évaluer leur implication dans la dissémination des souches multirésistantes dans la région locale.

Toutefois, l'utilisation thérapeutique des HE nécessite des recherches complémentaires, incluant des études cliniques rigoureuses pour évaluer leur pharmacocinétique, leur toxicité et leur sécurité d'emploi. Ces investigations sont essentielles pour confirmer leur potentiel en tant qu'alternative naturelle dans la prévention et le traitement des IU causées par des souches multirésistantes.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

Références

Abdoul-Latif, F. M., Elmi, A., Merito, A., Nour, M., Risler, A., Ainane, A., ... & Ainane, T. (2022). Essential oils of *Tagetes minuta* and *Lavandula coronopifolia* from Djibouti: Chemical composition, antibacterial activity and cytotoxic activity against various human cancer cell lines. *International Journal of Plant Biology*, 13(3), 315-329.

Adams, R. P. (2007). Identification of essential oil components by gas chromatography/mass spectrometry. Allured Publishing Corporation 4th ed. Illinois. p. 802.

Adekanmbi, A. O., Usidamen, S., Akinlabi, O. C., Olaposi, A. V., & Onilude, A. A. (2022). Carriage of plasmid-mediated qnr determinants and quinolone efflux pump (qepA) by ciprofloxacin-resistant bacteria recovered from Urinary Tract Infection (UTI) samples. *Bulletin of the National Research Centre*, 46(1), 27.

Adouani, I., & Boulaacheb, N. (2022). An Algerian endemic species in danger to disappear due to pandemic, *Origanum vulgare* subsp. *glandulosum* (Desf.) Letsw. *Biodiversitas Journal of Biological Diversity*, 23(6).

Aelenei, P., Miron, A., Trifan, A., Bujor, A., Gille, E., & Aprotosoiaie, A. C. (2016). Essential Oils and Their Components as Modulators of Antibiotic Activity against Gram-Negative Bacteria. *Medicines*, 3(3), 19.

Afolayan, A. J., & Asekun, O. T. (2008). Comparative Study of the Chemical Profiles of the Essential Oils of Ripe and Rotten Fruits of *Citrus Aurantifolia* Swingle. *Natural Product Communications*, 3(7), 1934578X0800300718.

Aguilar-Duran, S., Horcajada, J. P., Sorlí, L., Montero, M., Salvadó, M., Grau, S., ... & Knobel, H. (2012). Community-onset healthcare-related urinary tract infections: comparison with community and hospital-acquired urinary tract infections. *Journal of Infection*, 64(5), 478-483.

Aguilar-Duran, S., Horcajada, J. P., Sorlí, L., Montero, M., Salvadó, M., Grau, S., ... & Knobel, H. (2012). Community-onset healthcare-related urinary tract infections: comparison with community and hospital-acquired urinary tract infections. *Journal of Infection*, 64(5), 478-483.

Ahmad, T., Cawood, M., Iqbal, Q., Ariño, A., Batool, A., Tariq, R. M. S., ... & Akhtar, S. (2019). Phytochemicals in *Daucus carota* and their health benefits. *Foods*, 8(9), 424.

Références bibliographiques

- Ahmed, M. E., Q Al-lam, M., & Abd Ali, D. D. M. (2021).** Evaluation of antimicrobial activity of plants extract against bacterial pathogens isolated from urinary tract infection among males patients. *Al-Anbar Medical Journal*, 17(1), 20-24.
- Ait-Mimoune, N., Hassaine, H., & Boulanoir, M. (2022).** Bacteriological profile of urinary tract infections and antibiotic susceptibility of *Escherichia coli* in Algeria. *Iranian journal of microbiology*, 14(2), 156.
- Akgül, T., & Karakan, T. (2018).** The role of probiotics in women with recurrent urinary tract infections. *Turkish journal of urology*, 44(5), 377.
- Akoachere, J. F. T. K., Yvonne, S., Akum, N. H., & Seraphine, E. N. (2012).** Etiologic profile and antimicrobial susceptibility of community-acquired urinary tract infection in two Cameroonian towns. *BMC Research notes*, 5, 1-8.
- Al Zuhairi, J. J. M. J., Kashi, F. J., Rahimi-Moghaddam, A., & Yazdani, M. (2020).** Antioxidant, cytotoxic and antibacterial activity of *Rosmarinus officinalis* L. essential oil against bacteria isolated from urinary tract infection. *European Journal of Integrative Medicine*, 38, 101192.
- Alibi, S., Selma, W. B., Mansour, H. B., & Navas, J. (2022).** Activity of essential oils against multidrug-resistant *Salmonella enteritidis*. *Current Microbiology*, 79(9), 273.
- Alsanousi, A. A., Abdul-Hamid, H., Mohamed, J., & Masoud, M. (2025).** *Pinus halepensis* Mill. in the Mediterranean region: a review of ecological significance, growth patterns, and soil interactions. *iForest-Biogeosciences and Forestry*, 18(1), 30.
- Altayb, H. N., Elbadawi, H. S., Alzahrani, F. A., Baothman, O., Kazmi, I., Nadeem, M. S., ... & Chaieb, K. (2022).** Co-occurrence of β -lactam and aminoglycoside resistance determinants among clinical and environmental isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*: a genomic approach. *Pharmaceuticals*, 15(8), 1011.
- Amorati, R., Foti, M. C., & Valgimigli, L. (2013).** Antioxidant activity of essential oils. *Journal of agricultural and food chemistry*, 61(46), 10835-10847.
- Andrade, J. M., Faustino, C., Garcia, C., Ladeiras, D., Reis, C. P., & Rijo, P. (2018).** *Rosmarinus officinalis* L.: an update review of its phytochemistry and biological activity. *Future science OA*, 4(4), FSO283.

Références bibliographiques

- Anwar, F., Abbas, A., Mehmood, T., Gilani, A. H., & Rehman, N. U. (2019).** *Mentha*: A genus rich in vital nutra-pharmaceuticals—A review. *Phytotherapy Research*, 33(10), 2548-2570.
- Aouf, A., Gueddi, T., Djeghout, B., & Ammari, H. (2018).** Frequency and susceptibility pattern of uropathogenic *Enterobacteriaceae* isolated from patients in Algiers, Algeria. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 12(04), 244-249.
- Arslan, H., Azap, Ö. K., Ergönül, Ö., & Timurkaynak, F. (2005).** Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 56(5), 914-918.
- Attou, A., Davenne, D., Benmansour, A., & Lazouni, H. A. (2019).** Chemical composition and biological activities of *Ammoides verticillata* essential oil from west Algeria. *Phytothérapie*, 17(1), 2.
- Averesch, N. J., & Krömer, J. O. (2018).** Metabolic engineering of the shikimate pathway for production of aromatics and derived compounds—present and future strain construction strategies. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 6, 32.
- Ayaria, M., & Romdhanea, M. (2020).** Chemical constituents of the pine extracts and their activities: A review. *Arabian Journal of Medicinal and Aromatic Plants*, 6(3), 37-56.
- Azargun, R., Sadeghi, M. R., Hossein, M., Barhaghi, S., Kafil, H. S., Yeganeh, F., ... & Ghotaslou, R. (2018).** The prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance and ESBL-production in *Enterobacteriaceae* isolated from urinary tract infections. *Infection and drug resistance*, 1007-1014.
- Aziminia, N., Hadjipavlou, M., Philippou, Y., Pandian, S. S., Malde, S., & Hammadeh, M. Y. (2019).** Vaccines for the prevention of recurrent urinary tract infections: a systematic review. *BJU international*, 123(5), 753-768.
- Bag, A., Bhattacharyya, S., & Chattopadhyay, R. (2008).** Medicinal plants and urinary tract infections: An update. *Pharmacognosy Reviews*, 2(4), 277.
- Bahmani, M., Saki, K., Shahsavari, S., Raffieian-Kopaei, M., Sepahvand, R., & Adineh, A. (2015).** Identification of medicinal plants effective in infectious diseases in Urmia, northwest of Iran. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 5(10), 858-864.

Références bibliographiques

- Bakkali, F., Averbeck, S., Averbeck, D., & Idaomar, M. (2008).** Biological effects of essential oils—a review. *Food and chemical toxicology*, 46(2), 446-475.
- Bally, F., & Troillet, N. (2008).** Infection urinaire : un diagnostic sur mesure. *Revue médicale suisse*, (174), 2145.
- Bao, X., & Wu, J. (2024).** Natural anti-adhesive components against pathogenic bacterial adhesion and infection in gastrointestinal tract: case studies of *Helicobacter pylori*, *Salmonella enterica*, *Clostridium difficile*, and diarrheagenic *Escherichia coli*. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1-46.
- Barra, A. (2009).** Factors affecting chemical variability of essential oils: A review of recent developments. *Natural product communications*, 4(8), 1934578X0900400827.
- Begum, A., Sandhya, S., Vinod, K. R., Reddy, S., & Banji, D. (2013).** An in-depth review on the medicinal flora *Rosmarinus officinalis (Lamiaceae)*. *Acta scientiarum polonorum Technologia alimentaria*, 12(1), 61-74.
- Béjaoui, A., Chaabane, H., Jemli, M., Boulila, A., & Boussaid, M. (2013).** Essential oil composition and antibacterial activity of *Origanum vulgare* subsp. *glandulosum* Desf. at different phenological stages. *Journal of Medicinal Food*, 16(12), 1115-1120.
- Benaissa, E., Belouad, E., Mechal, Y., Benhlou, Y., Chadli, M., Maleb, A., & Elouennass, M. (2021).** Multidrug-resistant community-acquired urinary tract infections in a northern region of Morocco: epidemiology and risk factors. *Germs*, 11(4), 562–569.
- Benammar, S., Segueni, A., Courcol, R., Pozzetto, B., & Carricajo, A. (2022).** Bacteriological aspects and risk factors for the acquisition of ESBL producing *Enterobacteriaceae* in urinary tract infections in the elderly Aspects bactériologiques et facteurs de risque d'acquisition d'EBLSE dans les infections urinaires du sujet âgé. *Med Sci*, 9(1), 10-16.
- Benbelaïd, F., Khadir, A., Abdoune, M. A., Bendahou, M., Muselli, A., & Costa, J. (2014).** Antimicrobial activity of some essential oils against oral multidrug-resistant *Enterococcus faecalis* in both planktonic and biofilm state. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*, 4(6), 463-472.
- Bencheikh, S. E. (2017).** Etude de l'activité des huiles essentielles de la plante *Teucrium polium* ssp *Aurasianum Labiatae* (Doctoral dissertation). P8-9.

Références bibliographiques

- Benhadj, M., Touaitia, R., & Ouanadi, Y. (2019).** Frequency and antibiotic resistance of *Enterobacteriaceae* isolated in community urinary tract infections at Tebessa Region. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*, 12(2), 9098-9101.
- Benmoumou, S., Hamaidi-Chergui, F., Bouznada, K., Bouras, N., Bakli, M., & Meklat, A. (2023).** Antibiotic Resistance Pattern of Strains Isolated from Community Urinary Tract Infections in Algiers, Algeria. *Advanced Research in Life Sciences*, 7(1), 46-53.
- Bentrouki, A. A., Gouri, A., Yakhlef, A., Touaref, A., Gueroudj, A., & Bensouilah, T. (2012).** Résistance aux antibiotiques de souches isolées d'infections urinaires communautaires entre 2007 et 2011 à Guelma (Algérie). *Ann Biol Clin*, 70(6), 666-8.
- Benyoucef, F., Dib, M. E., Tabti, B., Zoheir, A., Costa, J., & Muselli, A. (2020).** Synergistic effects of essential oils of *Ammoides verticillata* and *Satureja candidissima* against many pathogenic microorganisms. *Anti-Infective Agents*, 18(1), 72-78.
- Betitra, Y., Teresa, V., Miguel, V., & Abdelaziz, T. (2014).** Determinants of quinolone resistance in *Escherichia coli* causing community-acquired urinary tract infection in Bejaia, Algeria. *Asian Pacific journal of tropical medicine*, 7(6), 462-467.
- Betitra, Y., Teresa, V., Miguel, V., & Abdelaziz, T. (2014).** Determinants of quinolone resistance in *Escherichia coli* causing community-acquired urinary tract infection in Bejaia, Algeria. *Asian Pacific journal of tropical medicine*, 7(6), 462-467.
- Bhalla, Y., Gupta, V. K., & Jaitak, V. (2013).** Anticancer activity of essential oils: a review. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 93(15), 3643-3653.
- Bhatnagar, K., & Wong, A. (2019).** The mutational landscape of quinolone resistance in *Escherichia coli*. *PLoS One*, 14(11), e0224650.
- Biemer, J. J. (1973).** Antimicrobial susceptibility testing by the Kirby-Bauer disc diffusion method. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 3(2), 135-140.
- BioMérieux (2013).** VITEK 2 AST-GN69 product information. BioMérieux, Inc., Durham, NC.
- Bogdanović, S., Zlatković, I., Veličković, A., & Randelović, D. (2024).** Antimicrobial effect of selected essential oils on pathogenic bacteria of the urogenital tract. *Kragujevac Journal of Science*, 46(2), 63-72.

Références bibliographiques

- Böhme, K., Barros-Velázquez, J., Calo-Mata, P., & Aubourg, S. P. (2013).** Antibacterial, antiviral and antifungal activity of essential oils: Mechanisms and applications. In *Antimicrobial compounds: Current strategies and new alternatives*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. p. 51-81.
- Bolouri, P., Salami, R., Kouhi, S., Kordi, M., Asgari Lajayer, B., Hadian, J., & Astatkie, T. (2022).** Applications of essential oils and plant extracts in different industries. *Molecules*, 27(24), 8999.
- Bonacorsi, S. (2016).** Examen cyto bactériologique des urines (ECBU). *Bactériologie Médicale* : Elsevier. p, 163-170.
- Bouyahya, A., Chamkhi, I., Guaouguaou, F. E., Benali, T., Balahbib, A., El Omari, N., ... & El Menyiy, N. (2020).** Ethnomedicinal use, phytochemistry, pharmacology, and food benefits of *Thymus capitatus*. *Journal of Ethnopharmacology*, 259, 112925.
- Brévar, F. B. (2008).** Between medicine, magic, and religion: Wonder drugs in German medico-pharmaceutical treatises of the thirteenth to the sixteenth centuries. *Speculum*, 83(1), 1-57.
- Bush, N. G., Diez-Santos, I., Abbott, L. R., & Maxwell, A. (2020).** Quinolones: mechanism, lethality and their contributions to antibiotic resistance. *Molecules*, 25(23), 5662.
- Bush, N. G., Diez-Santos, I., Abbott, L. R., & Maxwell, A. (2020).** Quinolones: Mechanism, Lethality and Their Contributions to Antibiotic Resistance. *Molecules*, 25(23), 5662
- Carpena, M., Nuñez-Estevez, B., Soria-Lopez, A., Garcia-Oliveira, P., & Prieto, M. A. (2021).** Essential oils and their application on active packaging systems: A review. *Resources*, 10(1), 7.
- Catani, L., Grassi, E., di Montanara, A. C., Guidi, L., Sandulli, R., Manachini, B., & Semprucci, F. (2022).** Essential oils and their applications in agriculture and agricultural products: A literature analysis through VOSviewer. *Biocatalysis and agricultural biotechnology*, 45, 102502.
- Cavallo, J. D., & Garrabé, E. (2003).** Outils du diagnostic biologique des infections urinaires nosocomiales (IUN) : analyse critique. *Médecine et maladies infectieuses*, 33(9), 447-456.

Références bibliographiques

- Chandra, H., Bishnoi, P., Yadav, A., Patni, B., Mishra, A. P., & Nautiyal, A. R. (2017).** Antimicrobial resistance and the alternative resources with special emphasis on plant-based antimicrobials—a review. *Plants*, 6(2), 16.
- Chaniotaki, S., Giakouppi, P., Tzouvelekis, L. S., Panagiotakos, D., Kozanitou, M., Petrikkos, G., ... & WHONET Study Group. (2004).** Quinolone resistance among *Escherichia coli* strains from community-acquired urinary tract infections in Greece. *Clinical microbiology and infection*, 10(1), 75-78.
- Chávez-Jacobo, V. M., Hernández-Ramírez, K. C., Romo-Rodríguez, P., Pérez-Gallardo, R. V., Campos-García, J., Gutiérrez-Corona, J. F., ... & Ramírez-Díaz, M. I. (2018).** CrpP is a novel ciprofloxacin-modifying enzyme encoded by the *Pseudomonas aeruginosa* pUM505 plasmid. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 62(6), 10-1128.
- Chelaru, I. A., Sion, I. M., & Răducanu, D. (2023).** Antimicrobial effects of some essential oils against uropathogenic *Escherichia coli* strains. *Scientific Studies & Research. Series Biology/Studii si Cercetari Stiintifice. Seria Biologie*, 32(1).
- Cheng, G., Hao, H., Dai, M., Liu, Z., & Yuan, Z. (2013).** Antibacterial action of quinolones: From target to network. *European journal of medicinal chemistry*, 66, 555-562.
- Chervet, D., Lortholary, O., Zahar, J. R., Dufougeray, A., Pilmis, B., & Partouche, H. (2018).** Antimicrobial resistance in community-acquired urinary tract infections in Paris in 2015. *Medecine et maladies infectieuses*, 48(3), 188-192.
- Choi, J. B., & Min, S. K. (2021).** Complicated urinary tract infection in patients with benign prostatic hyperplasia. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 27(9), 1284-1287.
- Christensen G.D., Simpson W.A., Younger J.A., Baddour L.M., Barrett F.F., & Melton D.M. (1985).** Adherence of coagulase negative *Staphylococci* to plastic tissue cultures: a quantitative model for the adherence of *staphylococci* to medical devices. *Journal of Clinical Microbiology*. 22; 996–1006.
- Chung, A., Arianayagam, M., & Rashid, P. (2010).** Bacterial cystitis in women. *Australian family physician*, 39(5), 295-298.
- Codelia-Anjum, A., Lerner, L. B., Elterman, D., Zorn, K. C., Bhojani, N., & Chughtai, B. (2023).** Enterococcal urinary tract infections: A review of the pathogenicity, epidemiology, and treatment. *Antibiotics*, 12(4), 778.

Références bibliographiques

- Colgan, R., Williams, M., & Johnson, J. R. (2011).** Diagnosis and treatment of acute pyelonephritis in women. *American family physician*, 84(5), 519-526.
- Córdova, E., Lespada, M. I., Cecchini, D., Jacob, N., Gomez, N., Gutfraind, G., ... & Ismael, C. R. (2014).** Prevalencia de gérmenes multirresistentes en infecciones del tracto urinario de la comunidad y asociadas a los cuidados de la salud. *Actualizaciones en SIDA e Infectología*. p. 33-38.
- Cortés-Rojas, D. F., de Souza, C. R. F., & Oliveira, W. P. (2014).** Clove (*Syzygium aromaticum*): a precious spice. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*, 4(2), 90-96.
- Cristea, V. C., Gheorghe, I., NEACȘU, G., GÂLCĂ, R., Czobor, I., Alexandru, I., ... & Popa, M. I. (2016).** *Staphylococcus* sp. Involvement in Community Acquired Urinary Tract Infections. *Romanian Biotechnological Letters*, 21(2), 11413.
- Critchley, I. A., Cotroneo, N., Pucci, M. J., Jain, A., & Mendes, R. E. (2020).** Resistance among urinary tract pathogens collected in Europe during 2018. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 23, 439-444.
- D'Agata, E. M. (2004).** Rapidly rising prevalence of nosocomial multidrug-resistant, Gram-negative bacilli: a 9-year surveillance study. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 25(10), 842-846.
- Davenport, M., Mach, K. E., Shortliffe, L. M. D., Banaei, N., Wang, T. H., & Liao, J. C. (2017).** New and developing diagnostic technologies for urinary tract infections. *Nature Reviews Urology*, 14(5), 296-310.
- De Laet, C., Olszewski, T. K., & Grison, C. (2019).** Melliferous potential of *Mentha aquatica*. *Journal of Apicultural Research*, 58(5), 714-719.
- Della Valle, A. C. (2023).** Infection urinaire : symptômes typiques, comment la soigner ? *Journal des Femmes Santé*. <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2468034-infection-urinaire-symptomes-cause-traitement/>
- de Macedo, L. M., Santos, É. M. d., Militão, L., Tundisi, L. L., Ataide, J. A., Souto, E. B., & Mazzola, P. G. (2020).** Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L., syn *Salvia rosmarinus* Spenn.) and Its Topical Applications: A Review. *Plants*, 9(5), 651.
- De Souza, G. M., Neto, E. R. D. S., da Silva, A. M., Iacia, M. V. M. D. S., Rodrigues, M. V. P., Cataneli Pereira, V., & Winkelstroter, L. K. (2019).** Comparative study of genetic

Références bibliographiques

diversity, virulence genotype, biofilm formation and antimicrobial resistance of uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) isolated from nosocomial and community acquired urinary tract infections. *Infection and drug resistance*, 3595-3606.

Dehnamaki, M., Ghane, M., & Babaekhou, L. (2020). Detection of OqxAB and QepA efflux pumps and their association with antibiotic resistance in *Klebsiella pneumoniae* isolated from urinary tract infection. *International Journal of Infection*, 7(4).

Delhaye, D. E. (2021). Infections urinaires. Service des maladies infectieuses, Hôpitaux universitaires Genève (HUG).
https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/Strategies/Strat%C3%A9gie%20IU%202021.pdf

Deschepper, R. (2017). Variabilité de la composition des huiles essentielles et intérêt de la notion de chémotype en aromathérapie. P58-60

Dhifi, W., Bellili, S., Jazi, S., Bahloul, N., & Mnif, W. (2016). Essential Oils' Chemical Characterization and Investigation of Some Biological Activities: A Critical Review. *Medicines*, 3(4), 25.

Dielubanza, E. J., & Schaeffer, A. J. (2011). Urinary tract infections in women. *Medical clinics*, 95(1), 27-41.

Dixon, R. A., Achnine, L., Kota, P., Liu, C. J., Reddy, M. S., & Wang, L. (2002). The phenylpropanoid pathway and plant defence—a genomics perspective. *Molecular plant pathology*, 3(5), 371-390.

Dob, T., Dahmane, D., Benabdelkader, T., & Chelghoum, C. (2006). Composition and Antimicrobial Activity of the Essential Oil of *Thymus fontanesii*. *Pharmaceutical biology*, 44(8), 607-612.

Dobrindt, U., & Hacker, J. (2010). Uropathogens and virulence factors. *Urogenital infections*, 4-22.

Donzé, C., Papeix, C., Dinh, A., De Sèze, M., Even, A., Scheiber-Nogueira, M. C., ... & Lebrun-Fréney, C. (2020). Recommandations de la Société française de la sclérose en plaques «infections urinaires et sclérose en plaques»: aspects pratiques. *Pratique Neurologique-FMC*, 11(3), 196-201.

Références bibliographiques

- Dougnon, V., Assogba, P., Anago, E., Déguénon, E., Dapuliga, C., Agbankpè, J., ... & Bankolé, H. (2020).** *Enterobacteria* responsible for urinary infections: a review about pathogenicity, virulence factors and epidemiology. *Journal of Applied Biology & Biotechnology*, 8(01), 117-124.
- Drlica, K., & Zhao, X. (2021).** Bacterial death from treatment with fluoroquinolones and other lethal stressors. *Expert review of anti-infective therapy*, 19(5), 601-618.
- Drlica, K., Zhao, X., Malik, M., Hiasa, H., Mustaev, A., & Kerns, R. (2019).** Fluoroquinolone resistance. *Bacterial Resistance to Antibiotics—From Molecules to Man*, p. 125-161.
- Dutron, M. (2015).** Analyse descriptive des indications des Examens Cyto-Bactériologiques des urines (ECBU) prescrits par des médecins généralistes et revenants stériles : étude prospective à partir de 510 ECBU recueillis dans deux laboratoires de ville. *Edition Techniques et Documentation*, Paris, 182 p.
- Ebani, V. V., Nardoni, S., Bertelloni, F., Pistelli, L., & Mancianti, F. (2018).** Antimicrobial Activity of Five Essential Oils against Bacteria and Fungi Responsible for Urinary Tract Infections. *Molecules*, 23(7), 1668.
- El Omari, N., Guaouguaou, F. E., El Menyiy, N., Benali, T., Aanniz, T., Chamkhi, I., ... & Bouyahya, A. (2021).** Phytochemical and biological activities of *Pinus halepensis* mill., and their ethnomedicinal use. *Journal of Ethnopharmacology*, 268, 113661.
- Escobar, A., Perez, M., Romanelli, G., & Blustein, G. (2020).** Thymol bioactivity: A review focusing on practical applications. *Arabian Journal of Chemistry*, 13(12), 9243-9269.
- Fadli, M., Saad, A., Sayadi, S., Chevalier, J., Mezrioui, N. E., Pagès, J. M., & Hassani, L. (2012).** Antibacterial activity of *Thymus maroccanus* and *Thymus broussonetii* essential oils against nosocomial infection—bacteria and their synergistic potential with antibiotics. *Phytomedicine*, 19(5), 464-471.
- Fanouriou, E., Kalivas, D., Daferera, D., Tarantilis, P., Trigas, P., Vahamidis, P., & Economou, G. (2018).** Hippocratic medicinal flora on the Greek Island of Kos: Spatial distribution, assessment of soil conditions, essential oil content and chemotype analysis. *Journal of applied research on medicinal and aromatic plants*, 9, 97-109.
- Fauchère, J. L., & Avril, J. L. (2002).** *Bactériologie générale et médicale*. Ellipses. 602 p.

Références bibliographiques

- Fazly Bazzaz, B. S., Darvishi Fork, S., Ahmadi, R., & Khameneh, B. (2021).** Deep insights into urinary tract infections and effective natural remedies. *African Journal of Urology*, 27, 1-13.
- Figueiredo, A. C., Barroso, J. G., Pedro, L. G., & Scheffer, J. J. (2008).** Factors affecting secondary metabolite production in plants: volatile components and essential oils. *Flavour and Fragrance journal*, 23(4), 213-226.
- Flores-Mireles, A. L., Walker, J. N., Caparon, M., & Hultgren, S. J. (2015).** Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature reviews microbiology*, 13(5), 269-284.
- Fournomiti, M., Kimbaris, A., Mantzourani, I., Plessas, S., Theodoridou, I., Papaemmanouil, V., ... & Alexopoulos, A. (2015).** Antimicrobial activity of essential oils of cultivated oregano (*Origanum vulgare*), sage (*Salvia officinalis*), and thyme (*Thymus vulgaris*) against clinical isolates of *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, and *Klebsiella pneumoniae*. *Microbial ecology in health and disease*, 26(1), 23289.
- Frick-Cheng, A. E., Sintsova, A., Smith, S. N., Pirani, A., Snitkin, E. S., & Mobley, H. L. (2022).** Ferric citrate uptake is a virulence factor in uropathogenic *Escherichia coli*. *Mbio*, 13(3), e01035-22.
- Gadou, V. (2019).** Epidemiologie moleculaire des enterobacteries productrices de β -lactamases a spectre elargi resistantes aux aminosides et aux fluoroquinolones dans le district d'abidjan, côte d'ivoire (Doctoral dissertation, Université Félix Houphouët-Boigny (Abidjan, Côte d'Ivoire); N° ORDRE 2186/2019).
- Geetha, R. V., Roy, A., & Lakshmi, T. (2011).** Nature's weapon against urinary tract infections. *Int. J. Drug Dev. Res*, 3(3), 85-100.
- George, D. B., & Manges, A. R. (2010).** A systematic review of outbreak and non-outbreak studies of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* causing community-acquired infections. *Epidemiology & Infection*, 138(12), 1679-1690.
- Ghazvini, H., Taheri, K., Edalati, E., Miri, A., Sedighi, M., & MIRKALANTARI, S. (2019).** Virulence factors and antimicrobial resistance in uropathogenic *Escherichia coli* strains isolated from cystitis and pyelonephritis. *Turkish journal of medical sciences*, 49(1), 361-367.

Références bibliographiques

Giguère, S., & Dowling, P. M. (2013). Fluoroquinolones. Antimicrobial therapy in veterinary medicine, 295-314.

Goettsch, W., Van Pelt, W., Nagelkerke, N., Hendrix, M. G. R., Buiting, A. G. M., Petit, P. L., ... & De Neeling, A. J. (2000). Increasing resistance to fluoroquinolones in *Escherichia coli* from urinary tract infections in the Netherlands. Journal of antimicrobial chemotherapy, 46(2), 223-228.

Gomila, A., Carratalà, J., Eliakim-Raz, N., Shaw, E., Wiegand, I., Vallejo-Torres, L., & Pujol, M. (2018). Risk factors and prognosis of complicated urinary tract infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* in hospitalized patients: a retrospective multicenter cohort study. Infection and drug resistance, 2571-2581.

González de Llano, D., Moreno-Arribas, M. V., & Bartolomé, B. (2020). Cranberry Polyphenols and Prevention against Urinary Tract Infections: Relevant Considerations. Molecules, 25(15), 3523.

Gounaris, Y. (2010). Biotechnology for the production of essential oils, flavours and volatile isolates. A review. Flavour and fragrance journal, 25(5), 367-386.

Goyal, D., Dean, N., Neill, S., Jones, P., & Dascomb, K. (2019). Risk Factors for Community-Acquired Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae* Infections—A Retrospective Study of Symptomatic Urinary Tract Infections. Open Forum Infectious Diseases 6(2) : p. ofy357.

Grande-Tovar, C. D., Serio, A., Delgado-Ospina, J., Paparella, A., Rossi, C., & Chaves-López, C. (2018). Chitosan films incorporated with *Thymus capitatus* essential oil: Mechanical properties and antimicrobial activity against degradative bacterial species isolated from tuna (*Thunnus* sp.) and swordfish (*Xiphias gladius*). Journal of food science and technology, 55, 4256-4265.

Grauso, L., Cesarano, G., Zotti, M., Ranesi, M., Sun, W., Bonanomi, G., & Lanzotti, V. (2020). Exploring *Dittrichia viscosa* (L.) Greuter phytochemical diversity to explain its antimicrobial, nematicidal and insecticidal activity. Phytochemistry Reviews, 19, 659-689.

Guinoiseau, E., Lorenzi, V., Luciani, A., Muselli, A., Costa, J., Casanova, J., & Berti, L. (2013). Biological properties and resistance reversal effect of *Helichrysum italicum* (Roth) G. Don. Microbial pathogens and strategies for combating them: science, technology and education, 2, 1073-1080.

Références bibliographiques

György, Z., Incze, N., & Pluhár, Z. (2020). Differentiating *Thymus vulgaris* chemotypes with ISSR molecular markers. *Biochemical Systematics and Ecology*, 92, 104118.

Hakenberg, O. W., Harke, N., & Wagenlehner, F. (2017). Urethritis in men and women. *European Urology Supplements*, 16(4), 144-148.

Head, K. A. (2008). Natural approaches to prevention and treatment of infections of the lower urinary tract. *Alternative Medicine Review*, 13(3).

Hertting, O., Holm, Å., Lüthje, P., Brauner, H., Dyrdak, R., Jonasson, A. F., ... & Brauner, A. (2010). Vitamin D induction of the human antimicrobial peptide cathelicidin in the urinary bladder. *PloS one*, 5(12), e15580.

Holt, J. G., Krieg, N. R., Sneath, P. H. A., Staley, J. T., & Williams, S. T. (Eds.). (1994). *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology* (9th ed.). Lippincott Williams & Wilkins. Pp. 175–189.

Hooper, D. C., & Jacoby, G. A. (2015). Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance. *Annals of the New York academy of sciences*, 1354(1), 12-31.

Horcajada, J. P., Shaw, E., Padilla, B., Pintado, V., Calbo, E., Benito, N., ... & Rodríguez-Baño, J. (2013). Healthcare-associated, community-acquired and hospital-acquired bacteraemic urinary tract infections in hospitalized patients: a prospective multicentre cohort study in the era of antimicrobial resistance. *Clinical microbiology and infection*, 19(10), 962-968.

Hudaib, M., Speroni, E., Di Pietra, A. M., & Cavrini, V. (2002). GC/MS evaluation of thyme (*Thymus vulgaris* L.) oil composition and variations during the vegetative cycle. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 29(4), 691-700.

Ismail, J., Shebaby, W. N., Daher, J., Boulos, J. C., Taleb, R., Daher, C. F., & Mroueh, M. (2024). The Wild Carrot (*Daucus carota*): A Phytochemical and Pharmacological Review. *Plants*, 13(1), 93.

Jafarzadeh, M. M., Moghaddam, M. J. M., & Bakhshi, D. (2020). Antimicrobial activity of three plant species against multi-drug resistant *E. coli* causing urinary tract infection. *Journal of Herbal Medicine*, 22, 100352.

Jeddi, M., Fikri-Benbrahim, K., El Hachlafi, N., Benkhaira, N., Aboussemdai, A., & Ouaritini, Z. B. (2023). Chemical Composition of *Thymus vulgaris*, *Origanum compactum* and

Références bibliographiques

Vetiveria zizanoides Essential oils and their Antibacterial and Antioxidant Activities. Tropical Journal of Natural Product Research, 7(1).

Johnson, J. R., & Russo, T. A. (2018). Acute pyelonephritis in adults. New England Journal of Medicine, 378(1), 48-59.

Joly B. & Reynaud A. (2007). Entérobactéries : systématique et méthodes de diagnostic. FEUILLETS DE BIOLOGIE, p. 69-69.

Kameneva, O. A., Punchenko, O. E., Kosyakova, K. G., & Sidorenko, S. V. (2017). The etiological structure and antibiotic resistance of pathogens of community-acquired infections of the urinary tract in St. Petersburg, 2013-2015. Antibiotics and Chemotherapy, 62(9-10), 19-26.

Kara, A., Massaro, C., Giammanco, G. M., Alduina, R., & Boussoualim, N. (2024). Phylogenetic Diversity, Antibiotic Resistance, and Virulence of *Escherichia coli* Strains from Urinary Tract Infections in Algeria. Antibiotics, 13(8), 773.

Kariuki, S., Revathi, G., Corkill, J., Kiiru, J., Mwituria, J., Mirza, N., & Hart, C. A. (2007). *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections resistant to fluoroquinolones and extended-spectrum beta-lactams. The Journal of Infection in Developing Countries, 1(03), 257-262.

Kaur, R., & Kaur, R. (2021). Symptoms, risk factors, diagnosis and treatment of urinary tract infections. Postgraduate medical journal, 97(1154), 803-812.

Khan, F. U., Ihsan, A. U., Khan, H. U., Jana, R., Wazir, J., Khongorzul, P., ... & Zhou, X. (2017). Comprehensive overview of prostatitis. Biomedicine & Pharmacotherapy, 94, 1064-1076.

Kherroubi, L., Bacon, J., & Rahman, K. M. (2024). Navigating fluoroquinolone resistance in Gram-negative bacteria: A comprehensive evaluation. JAC-Antimicrobial Resistance, 6(4), 127.

Kim, E. S., & Hooper, D. C. (2014). Clinical importance and epidemiology of quinolone resistance. Infection & chemotherapy, 46(4), 226-238.

Kon, K. V., & Rai, M. K. (2012). Plant essential oils and their constituents in coping with multidrug-resistant bacteria. Expert review of anti-infective therapy, 10(7), 775-790.

Références bibliographiques

- Kotb, D. N., Mahdy, W. K., Mahmoud, M. S., & Khairy, R. M. (2019).** Impact of co-existence of PMQR genes and QRDR mutations on fluoroquinolones resistance in *Enterobacteriaceae* strains isolated from community and hospital acquired UTIs. *BMC infectious diseases*, 19, 1-8.
- Koyama, S., & Heinbockel, T. (2020).** The effects of essential oils and terpenes in relation to their routes of intake and application. *International journal of molecular sciences*, 21(5), 1558.
- Kranz, J., Schmidt, S., Lebert, C., Schneidewind, L., Schmiemann, G., & Wagenlehner, F. (2017).** Uncomplicated Bacterial Community-acquired Urinary Tract Infection in Adults: Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Deutsches Ärzteblatt International*, 114(50), 866.
- Kreft, S., & Lunder, M. (2011).** Herbal medicinal products for the treatment of the urogenital infection. *Farm Vestn*, 62, 87-95.
- Kubone, P. Z., Mlisana, K. P., Govinden, U., Abia, A. L. K., & Essack, S. Y. (2020).** Antibiotic susceptibility and molecular characterization of uropathogenic *Escherichia coli* associated with community-acquired urinary tract infections in urban and rural settings in South Africa. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 5(4), 176.
- Kuehl, P. J., McDonald, J. D., Weber, D. T., Khlystov, A., Nystoriak, M. A., & Conklin, D. J. (2022).** Composition of aerosols from thermal degradation of flavors used in ENDS and tobacco products. *Inhalation Toxicology*, 34(11–12), 319–328.
- Kung, C. H., Ku, W. W., Lee, C. H., Fung, C. P., Kuo, S. C., Chen, T. L., & Lee, Y. T. (2015).** Epidemiology and risk factors of community-onset urinary tract infection caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in a medical center in Taiwan: A prospective cohort study. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 48(2), 168-174.
- Laassami, A., Chelghoum, H., Chebrouk, F., Chemame, F., Boutebal, H., Bouras, N., ... & Hamidi, M. (2024).** Chemical composition and antimicrobial properties of *Cymbopogon citratus* essential oils against reference strains and pathogens isolated from vaginal and urinary samples. *Journal of Biologically Active Products from Nature*, 14(5), 511-521.
- Lagha, R., Ben Abdallah, F., Al-Sarhan, B. O., & Al-Sodany, Y. (2019).** Antibacterial and biofilm inhibitory activity of medicinal plant essential oils against *Escherichia coli* isolated from UTI patients. *Molecules*, 24(6), 1161.

Références bibliographiques

- Li, L., Shi, C., Yin, Z., Jia, R., Peng, L., Kang, S., & Li, Z. (2014).** Antibacterial activity of α -terpineol may induce morphostructural alterations in *Escherichia coli*. *Brazilian Journal of Microbiology*, 45, 1409-1413.
- Li, L., Wang, B., Feng, S., Li, J., Wu, C., Wang, Y., ... & Zeng, M. (2014).** Prevalence and characteristics of extended-spectrum β -lactamase and plasmid-mediated fluoroquinolone resistance genes in *Escherichia coli* isolated from chickens in Anhui province, China. *PLoS One*, 9(8), e104356.
- Lohiya, A., Kant, S., Kapil, A., Gupta, S. K., Misra, P., & Rai, S. K. (2015).** Pattern of antibiotic resistance among community derived isolates of *Enterobacteriaceae* using urine sample: a study from Northern India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*, 9(7), LC15.
- Loncaric, I., Misic, D., Szostak, M. P., Künzel, F., Schäfer-Somi, S., & Spersger, J. (2020).** Broad-spectrum cephalosporin-resistant and/or fluoroquinolone-resistant enterobacterales associated with canine and feline urogenital infections. *Antibiotics*, 9(7), 387.
- Longhi, C., Conte, M. P., Marazzato, M., Iebba, V., Totino, V., Santangelo, F., ... & Comanducci, A. (2012).** Plasmid-mediated fluoroquinolone resistance determinants in *Escherichia coli* from community uncomplicated urinary tract infection in an area of high prevalence of quinolone resistance. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, 31, 1917-1921.
- Loose, M., Pilger, E., & Wagenlehner, F. (2020).** Anti-bacterial effects of essential oils against uropathogenic bacteria. *Antibiotics*, 9(6), 358.
- Lupo, F., & Ingersoll, M. A. (2019).** Is bacterial prostatitis a urinary tract infection?. *Nature Reviews Urology*, 16(4), 203-204.
- Lüthje, P., & Brauner, A. (2016).** Novel Strategies in the Prevention and Treatment of Urinary Tract Infections. *Pathogens*, 5(1), 13.
- Mach, F., Marchandin, H., & Bichon, F. (2020).** Traitement et prévention des infections urinaires. *Actualités pharmaceutiques*, 59(598), 48-52.
- Maddali, N., Cantin, A., Koshy, S., Eiting, E., & Fedorenko, M. (2021).** Antibiotic prescribing patterns for adult urinary tract infections within emergency department and urgent care settings. *The American journal of emergency medicine*, 45, 464-471.

Références bibliographiques

- Mahesh, E., Medha, Y., Indumathi, V. A., Kumar, P. S., Khan, M. W., & Punith, K. (2011).** Community-acquired urinary tract infection in the elderly. *British journal of medical practitioners*, 4(1), 6-10.
- Maione, A., Galdiero, E., Cirillo, L., Gambino, E., Gallo, M. A., Sasso, F. P., ... & Galdiero, M. (2023).** Prevalence, resistance patterns and biofilm production ability of bacterial uropathogens from cases of community-acquired urinary tract infections in South Italy. *Pathogens*, 12(4), 537.
- Malik, T., & Singh, P. (2010).** Antimicrobial effects of essential oils against uropathogens with varying sensitivity to antibiotics. *Asian J. Biol. Sci*, 3(2), 92-98.
- Mancuso, G., Midiri, A., Gerace, E., Marra, M., Zummo, S., & Biondo, C. (2023).** Urinary Tract Infections: The Current Scenario and Future Prospects. *Pathogens*, 12(4), 623.
- Mandell, L. A., Wunderink, R. G., Anzueto, A., Bartlett, J. G., Campbell, G. D., Dean, N. C., Dowell, S. F., File, Jr, T. M., Musher, D. M., Niederman, M. S. *et al.* (2007).** Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults, *Clinical Infectious Diseases*. 44 (Suppl 2): S27-S72.
- Mangal, N., Vyas, A., Kumar, M., & Dalal, A. S. (2017).** Antibioqram of *Escherichia coli* Isolates from Community Acquired Urinary Tract Infection: Special Reference to Fluoroquinolones Resistance. *Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci*, 6(7), 22-31.
- Manion, C. R., & Widder, R. M. (2017).** Essentials of essential oils. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 74(9), e153-e162.
- Marchisio, M., Porto, A., Joris, R., Rico, M., Baroni, M. R., & Di Conza, J. (2015).** Susceptibility to β -lactams and quinolones of *Enterobacteriaceae* isolated from urinary tract infections in outpatients. *Brazilian Journal of Microbiology*, 46(4), 1155-1159.
- Marin, V. R., Zamunér, C. F. C., Santos, E. A. D., Ferreira, H., & Sass, D. C. (2024).** Essential oils as alternatives in the control of phytopathogens: a systematic review of the last five years. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 27(4), 903-937.
- Marino, A., Bellinghieri, V., Nostro, A., Miceli, N., Taviano, M. F., Güvenç, A., & Bisignano, G. (2010).** *In vitro* effect of branch extracts of *Juniperus* species from Turkey on *Staphylococcus aureus* biofilm. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 59(3), 470-476.

Références bibliographiques

- Mauri, A., Di Leo, M., De Rigo, D., & Caudullo, G. (2016).** *Pinus halepensis* and *Pinus brutia* in Europe: distribution, habitat, usage and threats. European atlas of forest tree species, 122-123.
- Maurya, A., Prasad, J., Das, S., & Dwivedy, A. K. (2021).** Essential oils and their application in food safety. *Frontiers in Sustainable Food Systems*, 5, 653420.
- McLellan, L. K., & Hunstad, D. A. (2016).** Urinary Tract Infection: Pathogenesis and Outlook. *Trends in molecular medicine*, 22(11), 946–957.
- Mebarki, N., Nabiev, M., Ziane, H., Chader, H., & Fazouane, F. (2020).** Evaluation of biological activities of Thyme extracts and their use as a natural alternative to antibiotics for the reduction of pharmaceutical waste. *Algerian Journal of Environmental Science and Technology*, 6(1).
- Mehergui, K., Jaouadi, W., Coelho, J. A., Serra, M. C., & Khouja, M. L. (2016).** Biological activities and oil properties of *Origanum glandulosum* Desf*: A Review. *Phytothérapie*, 14(2), 102-108.
- Medina, M., & Castillo-Pino, E. (2019).** An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Therapeutic advances in urology*, 11, 1756287219832172.
- Meenu, M., Padhan, B., Patel, M., Patel, R., & Xu, B. (2023).** Antibacterial activity of essential oils from different parts of plants against *Salmonella* and *Listeria* spp. *Food Chemistry*, 404, 134723.
- Merati, R., Boudra, A., Maachi, A. S., & Messaoud, K. C. E. A. (2024).** Incidence and antimicrobial susceptibility pattern of *Escherichia coli* causing community-acquired urinary tract infection in Tiaret province, Western Algeria: retrospective study. *Bulletin of Pharmaceutical Sciences Assiut University*, 47(2), 1459-1470.
- Mérens, A., & Servonnet, A. (2010).** Mécanismes et épidémiologie de la résistance aux fluoroquinolones en 2010. *Revue Francophone des laboratoires*, 2010(422), 33-41.
- Miguel, M. G. (2010).** Antioxidant and anti-inflammatory activities of essential oils: a short review. *Molecules*, 15(12), 9252-9287.
- Millanao, A. R., Mora, A. Y., Villagra, N. A., Bucarey, S. A., & Hidalgo, A. A. (2021).** Biological effects of quinolones: a family of broad-spectrum antimicrobial agents. *Molecules*, 26(23), 7153.

Références bibliographiques

- Miranda-Estrada, L. I., Ruíz-Rosas, M., Molina-López, J., Parra-Rojas, I., González-Villalobos, E., & Castro-Alarcón, N. (2017).** Relationship between virulence factors, resistance to antibiotics and phylogenetic groups of uropathogenic *Escherichia coli* in two locations in Mexico. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica (English ed.)*, 35(7), 426-433.
- Mittal, M., Gupta, N., Parashar, P., Mehra, V., & Khatri, M. (2014).** Phytochemical evaluation and pharmacological activity of *Syzygium aromaticum*: a comprehensive review. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6(8), 67-72.
- Mittal, R., Aggarwal, S., Sharma, S., Chhibber, S., & Harjai, K. (2009).** Urinary tract infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*: a minireview. *Journal of infection and public health*, 2(3), 101-111.
- Moghnieh, R., Musharrafieh, U. M., Husni, R., Abboud, E., Haidar, M., Abboud, E., & Abou Shakra, D. (2014).** *E. coli*, *K. pneumoniae* and *K. oxytoca* community-acquired infections susceptibility to cephalosporins and other antimicrobials in Lebanon. *Lebanese Medical Journal*, 103(1151), 1-6.
- Mood, E. H., Meshkat, Z., Izadi, N., Rezaei, M., Jamehdar, S. A., & Nasab, M. N. (2015).** Prevalence of quinolone resistance genes among extended-spectrum B-lactamase-producing *Escherichia coli* in Mashhad, Iran. *Jundishapur journal of microbiology*, 8(12).
- Moufid, A., & Eddouks, M. (2012).** *Artemisia herba alba*: a popular plant with potential medicinal properties. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 15(24), 1152-1159.
- Mustafa, M. (2020).** Prevalence of Quinolones Resistance Proteins Encoding Genes (qnr genes) and Co-Resistance with β -lactams among *Klebsiella pneumoniae* Isolates from Iraqi Patients. *Baghdad Science Journal*, 17(2), 0406-0406.
- Najar, M. S., Saldanha, C. L., & Banday, K. A. (2009).** Approach to urinary tract infections. *Indian journal of nephrology*, 19(4), 129-139.
- Nazzaro, F., Fratianni, F., Coppola, R., & De Feo, V. (2017).** Essential oils and antifungal activity. *Pharmaceuticals*, 10(4), 86.
- Nebie, B. (2023).** Composition chimique et activités biologiques d'huiles essentielles obtenues par co-distillation de quelques plantes aromatiques du Burkina Faso (Doctoral dissertation, Université Nazi Boni). P 27.

Références bibliographiques

- Ni, Z. J., Wang, X., Shen, Y., Thakur, K., Han, J., Zhang, J. G., ... & Wei, Z. J. (2021).** Recent updates on the chemistry, bioactivities, mode of action, and industrial applications of plant essential oils. *Trends in Food Science & Technology*, 110, 78-89.
- Nickel, J. C. (2005).** Management of urinary tract infections: historical perspective and current strategies: part 1-before antibiotics. *The Journal of urology*, 173(1), 21-26.
- Nieto, G., Ros, G., & Castillo, J. (2018).** Antioxidant and Antimicrobial Properties of Rosemary (*Rosmarinus officinalis*, L.): A Review. *Medicines*, 5(3), 98.
- Nocua-Báez, L. C., Cortés-Luna, J. A., Leal-Castro, A. L., Arias-León, G. F., Ovalle-Guerro, M. V., Saavedra-Rojas, S. Y., ... & Castro-Cardozo, B. (2017).** Anti-microbial sensitivity of enterobacteria identified in community-acquired urinary tract infection in pregnant women in 9 Colombian hospitals. *Rev. colomb. obstet. ginecol*, 275-284.
- Noori, M., & King, R. A. (2021).** Urinary Tract Infection: Cystitis, Pyelonephritis, And Prostatitis. *Emergency Medicine Secrets E-Book: Emergency Medicine Secrets E-Book*, 232.
- O'brien, V. P., Hannan, T. J., Nielsen, H. V., & Hultgren, S. J. (2017).** Drug and vaccine development for the treatment and prevention of urinary tract infections. *Urinary Tract Infections : Molecular Pathogenesis and Clinical Management*, 589-646.
- Ohtaki, H., Takahashi, A., Niwa, A., Yonetamari, J., Nakayama, A., Kuchibiro, T., & Ohkusu, K. (2020).** Evaluation of presumptive identification of Enterobacterales using CHROMagar Orientation medium and rapid biochemical tests. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 34(10), e23453.
- Oliveira, E. A., & Mak, R. H. (2020).** Urinary tract infection in pediatrics: an overview. *Jornal de pediatria*, 96, 65-79.
- Oliveira, F. A., Paludo, K. S., Arend, L. N., Farah, S. M. S. S., Pedrosa, F. O., Souza, E. M., ... & Fadel-Picheth, C. M. (2011).** Virulence characteristics and antimicrobial susceptibility of uropathogenic *Escherichia coli* strains. *Genet Mol Res*, 10(4), 4114-25.
- Olson, P. D., Hruska, K. A., & Hunstad, D. A. (2016).** Androgens enhance male urinary tract infection severity in a new model. *Journal of the American Society of Nephrology*, 27(6), 1625-1634.
- O'Toole, G.A. (2011).** Microtiter Dish Biofilm Formation Assay. *J. Vis. Exp.* (47), e2437
10.3791/2437, DOI : 10.3791/2437.

Références bibliographiques

- Oz, T., Guvenek, A., Yildiz, S., Karaboga, E., Tamer, Y. T., Mumcuyan, N., ... & Toprak, E. (2014).** Strength of selection pressure is an important parameter contributing to the complexity of antibiotic resistance evolution. *Molecular biology and evolution*, 31(9), 2387-2401.
- Paris, D., Caltagirone, M., Minzulli, P., Valzano, A., Ferrara, F. E. O., & Magliano, E. (2020).** Epidemiology and antibiotic resistance in community-acquired lower urinary tract infections in the Milan area. *Microbiologia Medica*, 35(2).
- Passadouro, R., Fonseca, R., Figueiredo, F., Lopes, A., & Fernandes, C. (2014).** Evaluation of the antimicrobial susceptibility of community-acquired urinary tract infection. *Acta Med Port*, 27(6), 737-42.
- Paul, D., Chakraborty, R., & Mandal, S. M. (2019).** Biocides and health-care agents are more than just antibiotics: Inducing cross to co-resistance in microbes. *Ecotoxicology and environmental safety*, 174, 601-610.
- Pérez G, S., Zavala S, M., Arias G, L., & Ramos L, M. (2011).** Anti-inflammatory activity of some essential oils. *Journal of Essential Oil Research*, 23(5), 38-44.
- Pham, T. D., Ziora, Z. M., & Blaskovich, M. A. (2019).** Quinolone antibiotics. *Medchemcomm*, 10(10), 1719-1739.
- Poirel, L., Cattoir, V., & Nordmann, P. (2012).** Plasmid-mediated quinolone resistance; interactions between human, animal, and environmental ecologies. *Frontiers in microbiology*, 3, 24.
- Ponce A.G., Fritz R., Del Valle C. et Roura S.I. (2003).** Antimicrobial activity of essential oils on the native micro-flora of organic Swiss Chard. *LWT-Food Science and Technology*, 36(7), 679-684.
- Prenzler, P. D., Ryan, D., & Robards, K. (2021).** Introduction to basic principles of antioxidant activity. In *Handbook of antioxidant methodology: Approaches to activity determination*. Royal Society of Chemistry. P. 1-62.
- Preuss, H. G., Echard, B., Enig, M., Brook, I., & Elliott, T. B. (2005).** Minimum inhibitory concentrations of herbal essential oils and monolaurin for gram-positive and gram-negative bacteria. *Molecular and cellular biochemistry*, 272, 29-34.

Références bibliographiques

- Puech, P., Lagard, D., Leroy, C., Dracon, M., Biserte, J., & Lemaître, L. (2004).** Place de l'imagerie dans les infections du tractus urinaire de l'adulte. *Journal de radiologie*, 85(2), 220-240.
- Quezel, P., & Santa, S. (1963).** Nouvelle flore d'Algérie et des régions désertiques méridionales. Editions du Centre National de la Recherche Scientifique 15, quai Anatole France - Paris 7.
- Qneibi, M., Hanania, M., Jaradat, N., Emwas, N., & Radwan, S. (2021).** *Inula viscosa* (L.) Greuter, phytochemical composition, antioxidant, total phenolic content, total flavonoids content and neuroprotective effects. *European Journal of Integrative Medicine*, 42, 101291.
- Radojevic, I. D., Stankovic, M. S., Stefanovic, O. D., Topuzovic, M. D., Comic, L. R., & Ostojic, A. M. (2012).** Great horsetail (*Equisetum telmateia* Ehrh.): active substances content and biological effects. *EXCLI journal*, 11, 59.
- Ramayani, O. R., Eyoer, P. C., Ritarwan, K., Siregar, B., & Siregar, R. S. (2018).** Prevalence of recurrent urinary tract infection in children with congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). In *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science* (Vol. 125, No. 1, p. 012112). IOP Publishing.
- Raz, R. (2011).** Urinary tract infection in postmenopausal women. *Korean journal of urology*, 52(12), 801.
- Rehman, R., Hanif, M. A., Mushtaq, Z., & Al-Sadi, A. M. (2016).** Biosynthesis of essential oils in aromatic plants: A review. *Food Reviews International*, 32(2), 117-160.
- Réseau Algérien de Surveillance de la Résistance des Bactéries aux Antibiotiques (AARN). (2023).** Surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques. Institut Pasteur Algérie ; 23ème Edition. <https://pasteur.dz/aarn/rapports>
- Ríos, J. L. (2016).** Essential oils: What they are and how the terms are used and defined. In *Essential oils in food preservation, flavor and safety* (pp. 3-10). Academic Press.
- Rivas, L., McDonnell, M. J., Burgess, C. M., O'Brien, M., Navarro-Villa, A., Fanning, S., & Duffy, G. (2010).** Inhibition of verocytotoxigenic *Escherichia coli* in model broth and rumen systems by carvacrol and thymol. *International journal of food microbiology*, 139(1-2), 70-78.

Références bibliographiques

- Rosen, D. A., Hooton, T. M., Stamm, W. E., Humphrey, P. A., & Hultgren, S. J. (2007).** Detection of intracellular bacterial communities in human urinary tract infection. *PLoS medicine*, 4(12), e329.
- Rossignol, L., Vaux, S., Maugat, S., Blake, A., Barlier, R., Heym, B., ... & Coignard, B. (2017).** Incidence of urinary tract infections and antibiotic resistance in the outpatient setting: a cross-sectional study. *Infection*, 45, 33-40.
- Rowe, T. A., & Juthani-Mehta, M. (2013).** Urinary tract infection in older adults. *Aging health*, 9(5), 519-528.
- Ruan, S., Tu, C. H., & Bourne, C. R. (2024).** Friend or Foe: Protein Inhibitors of DNA Gyrase. *Biology*, 13(2), 84.
- Ruiz, J. (2019).** Transferable mechanisms of quinolone resistance from 1998 onward. *Clinical microbiology reviews*, 32(4), 10-1128.
- Ruiz-Lievano, A. P., Cervantes-Flores, F., Nava-Torres, A., Carbajal-Morales, P. J., Villaseñor-Garcia, L. F., & Zavala-Cerna, M. G. (2024).** Fluoroquinolone Resistance in *Escherichia coli* Causing Community-Acquired Urinary Tract Infections: A Systematic Review. *Microorganisms*, 12(11), 2320.
- Rusu, A., Munteanu, A. C., Arbănași, E. M., & Uivarosi, V. (2023).** Overview of side-effects of antibacterial fluoroquinolones: new drugs versus old drugs, a step forward in the safety profile?. *Pharmaceutics*, 15(3), 804.
- Saad, B., & Said, O. (2011).** Greco-Arab and Islamic herbal medicine: traditional system, ethics, safety, efficacy, and regulatory issues. John Wiley & Sons. p. 64.
- Saad, N. Y., Muller, C. D., & Lobstein, A. (2013).** Major bioactivities and mechanism of action of essential oils and their components. *Flavour and Fragrance Journal*, 28(5), 269-279.
- Saeed, Y., Dadashi, M., Eslami, G., Goudarzi, H., Taheri, S., & Fallah, F. (2016).** Evaluation of antimicrobial activity of *Cuminum cyminum* essential oil and extract against bacterial strains isolated from patients with symptomatic urinary tract infection. *Novelty in Biomedicine*, 4(4), 147-152.
- Saeed, K., Pasha, I., Jahangir Chughtai, M. F., Ali, Z., Bukhari, H., & Zuhair, M. (2022).** Application of essential oils in food industry: challenges and innovation. *Journal of Essential Oil Research*, 34(2), 97-110.

Références bibliographiques

- Said-Al Ahl, H. A., Hikal, W. M., & Tkachenko, K. G. (2017).** Essential oils with potential as insecticidal agents: A review. *Int. J. Environ. Plan. Manag*, 3(4), 23-33.
- Sangwan, N. S., Farooqi, A. H. A., Shabih, F., & Sangwan, R. S. (2001).** Regulation of essential oil production in plants. *Plant growth regulation*, 34, 3-21.
- Sasso, M. D., Culici, M., Braga, P. C., Guffanti, E. E., & Mucci, M. (2006).** Thymol: inhibitory activity on *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* adhesion to human vaginal cells. *Journal of Essential Oil Research*, 18(4), 455-461.
- Scazzocchio, F., Mondì, L., Ammendolia, M. G., Goldoni, P., Comanducci, A., Marazzato, M., ... & Longhi, C. (2017).** Coriander (*Coriandrum sativum*) essential oil: Effect on multidrug resistant uropathogenic *Escherichia coli*. *Natural Product Communications*, 12(4), 1934578X1701200438.
- Schaeffer, A. J., & Nicolle, L. E. (2016).** Urinary tract infections in older men. *New England Journal of Medicine*, 374(6), 562-571.
- Seija, V., Fratchez, V., Ventura, V., Pintos, M., & Gonzalez, M. (2014).** Risk factors for community-acquired urinary tract infection caused by fluoroquinolone resistant *E. coli*. *Revista chilena de infectologia: organo oficial de la Sociedad Chilena de Infectologia*, 31(4), 400-405.
- Shaaban, M. T., Ghozlan, H. A., & El Maghraby, M. M. (2012).** Susceptibility of bacteria infecting urinary tract to some antibiotics and essential oils. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, (Issue), 90-98.
- Shakhatreh, M. A. K., Swedan, S. F., Ma'en, A., & Khabour, O. F. (2019).** Uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) in Jordan: prevalence of urovirulence genes and antibiotic resistance. *Journal of King Saud University-Science*, 31(4), 648-652.
- Sharmeen, J. B., Mahomoodally, F. M., Zengin, G., & Maggi, F. (2021).** Essential oils as natural sources of fragrance compounds for cosmetics and cosmeceuticals. *Molecules*, 26(3), 666.
- Sheerin, N. S. (2011).** Urinary tract infection. *Medicine*, 39(7), 384-389.
- Shrestha, L. B., Baral, R., & Khanal, B. (2019).** Comparative study of antimicrobial resistance and biofilm formation among Gram-positive uropathogens isolated from community-acquired urinary tract infections and catheter-associated urinary tract infections. *Infection and drug resistance*, 957-963.

Références bibliographiques

- Shrestha, L. B., Baral, R., & Khanal, B. (2019).** Comparative study of antimicrobial resistance and biofilm formation among Gram-positive uropathogens isolated from community-acquired urinary tract infections and catheter-associated urinary tract infections. *Infection and drug resistance*, 957-963.
- Shrestha, R. K., Thapa, A., Shrestha, D., Pokhrel, S., Aryal, A., Adhikari, R., ... & Parry, C. M. (2023).** Characterization of Transferrable Mechanisms of Quinolone Resistance (TMQR) among Quinolone-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* causing Urinary Tract Infection in Nepalese Children. *BMC pediatrics*, 23(1), 458.
- Shulman, S. T., Friedmann, H. C., & Sims, R. H. (2007).** Theodor Escherich: the first pediatric infectious diseases physician?. *Clinical infectious diseases*, 45(8), 1025-1029.
- Sidali, L., Brada, M., Fauconnier, M. L., Lognay, G., & Heuskin, S. (2017).** Chemical composition, acute toxicity, antimicrobial and anti-inflammatory activities of *Thymus fontanesii* essential oil from Algeria. *PhytoChem and BioSub Journal*, 11(1).
- Siddiqui, M. T., Mondal, A. H., Gogry, F. A., Husain, F. M., Alsalmeh, A., & Haq, Q. M. R. (2020).** Plasmid-mediated ampicillin, quinolone, and heavy metal co-resistance among esbl-producing isolates from the Yamuna River, New Delhi, India. *Antibiotics*, 9(11), 826.
- Šikić Pogačar, M., Klančnik, A., Bucar, F., Langerholc, T., & Smole Možina, S. (2016).** Anti-adhesion activity of thyme (*Thymus vulgaris* L.) extract, thyme post-distillation waste, and olive (*Olea europea* L.) leaf extract against *Campylobacter jejuni* on polystyrene and intestine epithelial cells. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 96(8), 2723-2730.
- Smaoui, S., Abdelhedi, K., Marouane, C., Kammoun, S., & Messadi-Akrout, F. (2015).** Antibiotic resistance of community-acquired uropathogenic *Enterobacteriaceae* isolated in Sfax (Tunisia). *Medecine et maladies infectieuses*, 45(8), 335-337.
- Smith, M. A., Weingarten, R. A., Russo, L. M., Ventura, C. L., & O'Brien, A. D. (2015).** Antibodies against hemolysin and cytotoxic necrotizing factor type 1 (CNF1) reduce bladder inflammation in a mouse model of urinary tract infection with toxigenic uropathogenic *Escherichia coli*. *Infection and Immunity*, 83(4), 1661-1673.
- Sobeh, M., Rezaq, S., Cheurfa, M., Abdelfattah, M. A., Rashied, R. M., El-Shazly, A. M., ... & Mahmoud, M. F. (2020).** *Thymus algeriensis* and *Thymus fontanesii*: chemical composition, *in vivo* antiinflammatory, pain killing and antipyretic activities: a comprehensive comparison. *Biomolecules*, 10(4), 599.

Références bibliographiques

- Soković, M., Stojković, D., Glamočlija, J., Ćirić, A., Ristić, M., & Grubišić, D. (2009).** Susceptibility of pathogenic bacteria and fungi to essential oils of wild *Daucus carota*. *Pharmaceutical Biology*, 47(1), 38-43.
- Soujanya, B. R., & Banashankari, G. S. (2023).** Phenotypic Detection of Virulence Factors of Uropathogenic *Enterobacteriaceae*. *Journal of Pure & Applied Microbiology*, 17(2).
- SPILF « société de pathologie infectieuse en langue française », (2015).** Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte, P12-39. <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf.pdf>
- Staniszewska, M., Kula, J., Wiczorkiewicz, M., & Kusewicz, D. (2005).** Essential oils of wild and cultivated carrots—the chemical composition and antimicrobial activity. *Journal of Essential Oil Research*, 17(5), 579-583.
- Stapleton, A. E., Wagenlehner, F. M., Mulgirigama, A., & Twynholm, M. (2020).** *Escherichia coli* resistance to fluoroquinolones in community-acquired uncomplicated urinary tract infection in women: a systematic review. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 64(10), e00862-20.
- Stefaniuk, E., Suchocka, U., Bosacka, K., & Hryniewicz, W. (2016).** Etiology and antibiotic susceptibility of bacterial pathogens responsible for community-acquired urinary tract infections in Poland. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 35(8), 1363-1369.
- Struve, C., Bojer, M., & Krogfelt, K. A. (2008).** Characterization of *Klebsiella pneumoniae* type 1 fimbriae by detection of phase variation during colonization and infection and impact on virulence. *Infection and immunity*, 76(9), 4055-4065.
- Suntres, Z. E., Coccimiglio, J., & Alipour, M. (2015).** The bioactivity and toxicological actions of carvacrol. *Critical reviews in food science and nutrition*, 55(3), 304-318.
- Swedan, S., Alabdallah, E. A., & Ababneh, Q. (2024).** Resistance to aminoglycoside and quinolone drugs among *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates from northern Jordan. *Heliyon*, 10(1).
- Szlachta-McGinn, A., Douglass, K. M., Chung, U. Y. R., Jackson, N. J., Nickel, J. C., & Ackerman, A. L. (2022).** Molecular diagnostic methods versus conventional urine culture for

Références bibliographiques

diagnosis and treatment of urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis. *European Urology Open Science*, 44, 113-124.

Tagnaout, I., Zerkani, H., Hadi, N., El Moumen, B., El Makhoukhi, F., Bouhrim, M., ... & Zair, T. (2022). Chemical composition, antioxidant and antibacterial activities of *Thymus broussonetii* Boiss and *Thymus capitatus* (L.) Hoffmann and Link essential oils. *Plants*, 11(7), 954.

Tammar, S., Salem, N., Bettaieb Rebey, I., Sriti, J., Hammami, M., Khammassi, S., ... & Msaada, K. (2019). Regional effect on essential oil composition and antimicrobial activity of *Thymus capitatus* L. *Journal of Essential Oil Research*, 31(2), 129-137.

Tenke, P., Mezei, T., Bóde, I., & Köves, B. (2017). Catheter-associated urinary tract infections. *European urology supplements*, 16(4), 138-143.

Thompson, S. (2003). Spiritual practice and essential oil therapy: exploring the history and individual preferences among specific plant sources. *International Journal of Aromatherapy*, 13(2-3), 108-113.

Thomsen, R. W., & Mor, A. (2012). Diabetes and Risk of Community-Acquired Respiratory Tract Infections, Urinary Tract Infections, and Bacteremia. *Open Infectious Diseases Journal*, 6(1), 27-39.

Tibyangye, J., Okech, M. A., Nyabayo, J. M., & Nakavuma, J. L. (2015). *In vitro* antibacterial activity of *Ocimum suave* essential oils against uropathogens isolated from patients in selected hospitals in Bushenyi district, Uganda. *British Microbiology Research Journal*, 8(3), 489.

Tomičić, Z., Tomičić, R., Smole Možina, S., Bucar, F., Turek, I., & Raspor, P. (2022). Antifungal and anti-adhesion activity of plant extracts and essential oils against *Candida* spp. and *Pichia* spp.

Toroglu, S. (2007). *In vitro* antimicrobial activity and antagonistic effect of essential oils from plant species. *Journal of Environmental Biology*, 28(3), 551-559.

Turek, C., & Stintzing, F. C. (2013). Stability of essential oils: a review. *Comprehensive reviews in food science and food safety*, 12(1), 40-53.

Vairinhos, J., & Miguel, M. G. (2020). Essential oils of spontaneous species of the genus *Lavandula* from Portugal: a brief review. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 75(7-8), 233-245.

Références bibliographiques

- Van der Putten, B. C., Remondini, D., Pasquini, G., Janes, V. A., Matamoros, S., & Schultsz, C. (2019).** Quantifying the contribution of four resistance mechanisms to ciprofloxacin MIC in *Escherichia coli*: a systematic review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 74(2), 298-310.
- Verdeguer, M., Sánchez-Moreiras, A. M., & Araniti, F. (2020).** Phytotoxic effects and mechanism of action of essential oils and terpenoids. *Plants*, 9(11), 1571.
- Vorkauffer, S. (2011).** Les infections urinaires communautaires bactériennes de l'adulte : prise en charge diagnostique et thérapeutique. Résultats de deux tours d'un audit clinique réalisé par 66 médecins généralistes lorrains (Doctoral dissertation, UHP-Université Henri Poincaré).
- Wang, Y., Zhao, S., Han, L., Guo, X., Chen, M., Ni, Y., ... & He, P. (2014).** Drug resistance and virulence of uropathogenic *Escherichia coli* from Shanghai, China. *The Journal of antibiotics*, 67(12), 799-805.
- Wayne, P.A. (2020).** Performance standards for antimicrobial sensibility testing. CLSI clinical and laboratory standards institute; 30th edition CLSI supplement M100.
- Williams, G., & Craig, J. C. (2009).** Prevention of recurrent urinary tract infection in children. *Current opinion in infectious diseases*, 22(1), 72-76.
- Xu, J., Zhou, F., Ji, B. P., Pei, R. S., & Xu, N. (2008).** The antibacterial mechanism of carvacrol and thymol against *Escherichia coli*. *Letters in applied microbiology*, 47(3), 174-179.
- Xu, R., Deebel, N., Casals, R., Dutta, R., & Mirzazadeh, M. (2021).** A new gold rush: a review of current and developing diagnostic tools for urinary tract infections. *Diagnostics*, 11(3), 479.
- Xue, Q., Xiang, Z., Wang, S., Cong, Z., Gao, P., & Liu, X. (2022).** Recent advances in nutritional composition, phytochemistry, bioactive, and potential applications of *Syzygium aromaticum* L.(*Myrtaceae*). *Frontiers in Nutrition*, 9, 1002147.
- Yahiaoui, M., Robin, F., Bakour, R., Hamidi, M., Bonnet, R., & Messai, Y. (2015).** Antibiotic resistance, virulence, and genetic background of community-acquired uropathogenic *Escherichia coli* from Algeria. *Microbial Drug Resistance*, 21(5), 516-526.
- Yahiaoui, M., Robin, F., Bakour, R., Hamidi, M., Bonnet, R., & Messai, Y. (2015).** Antibiotic resistance, virulence, and genetic background of community-acquired uropathogenic *Escherichia coli* from Algeria. *Microbial Drug Resistance*, 21(5), 516-526.

Références bibliographiques

- Yanat, B., Rodríguez-Martínez, J. M., & Touati, A. (2017).** Plasmid-mediated quinolone resistance in *Enterobacteriaceae*: a systematic review with a focus on Mediterranean countries. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 36, 421-435.
- Yang, X., Zhao, S., Deng, Y., Xu, W., Wang, Z., Wang, W. & Liu, D. (2023).** Antibacterial activity and mechanisms of α -terpineol against foodborne pathogenic bacteria. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 107(21), 6641-6653.
- Yarnell, E. (2002).** Botanical medicines for the urinary tract. *World journal of urology*, 20, 285-293.
- Yazdi, S., Alidousti, K., Tirgari, B., & Jahani, Y. (2020).** Effect of integrated health promotion intervention and follow up on health issues (clothing way, food habits, urinary habits, sexual behavior habits) related to urinary tract infection among pregnant women. A randomized, clinical trial. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*, 61(2), E194.
- Zakaria Nabti, L., Sahli, F., Laouar, H., Olowo-okere, A., Nkuimi Wandjou, J. G., & Maggi, F. (2020).** Chemical Composition and Antibacterial Activity of Essential Oils from the Algerian Endemic *Origanum glandulosum* Desf. Against Multidrug-Resistant Uropathogenic *E. coli* Isolates. *Antibiotics*, 9(1), 29.
- Zam, W., & Khaddour, A. (2017).** Anti-virulence effects of aqueous pomegranate peel extract on *E. coli* urinary tract infection. *Progr. Nutr*, 19, 98-104.
- Zapién-Chavarría, K. A., Plascencia-Terrazas, A., Venegas-Ortega, M. G., Varillas-Torres, M., Rivera-Chavira, B. E., Adame-Gallegos, J. R., González-Rangel, M. O., & Nevárez-Moorillón, G. V. (2019).** Susceptibility of Multidrug-Resistant and Biofilm-Forming Uropathogens to Mexican Oregano Essential Oil. *Antibiotics*, 8(4), 186.
- Zenati, F. (2016).** Effet inhibiteur des huiles essentielles de trois plantes aromatiques sur *Escherichia coli* (BLSE) responsables d'infections urinaires d'origine hospitalière. Thèse de doctorat. Université de Tlemcen, Algérie.
- Zenati, F., Benbelaid, F., Khadir, A., Bellahsene, C., & Bendahou, M. (2014).** Antimicrobial effects of three essential oils on multidrug resistant bacteria responsible for urinary infections. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 4(11), 015-018.
- Zubyk, H. L., & Wright, G. D. (2021).** CrpP is not a fluoroquinolone-inactivating enzyme. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 65(8), 10-1128.

Références bibliographiques

Zuzarte, M., Vale-Silva, L., Gonçalves, M. J., Cavaleiro, C., Vaz, S., Canhoto, J., ... & Salgueiro, L. (2012). Antifungal activity of phenolic-rich *Lavandula multifida* L. essential oil. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 31, 1359-1366.

ANNEXES

Annexe 1 : Mise en culture des souches uropathogènes isolées sur différents milieux sélectifs.

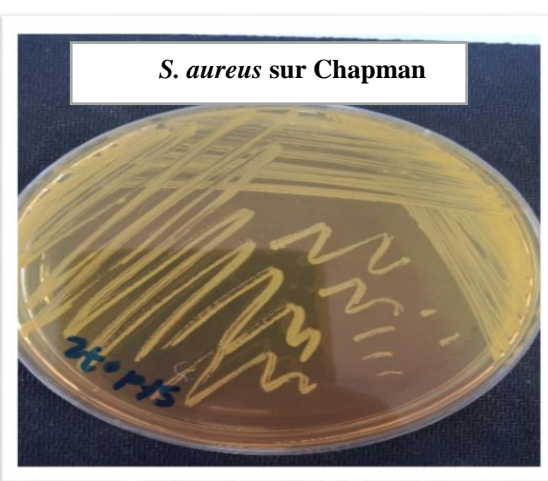
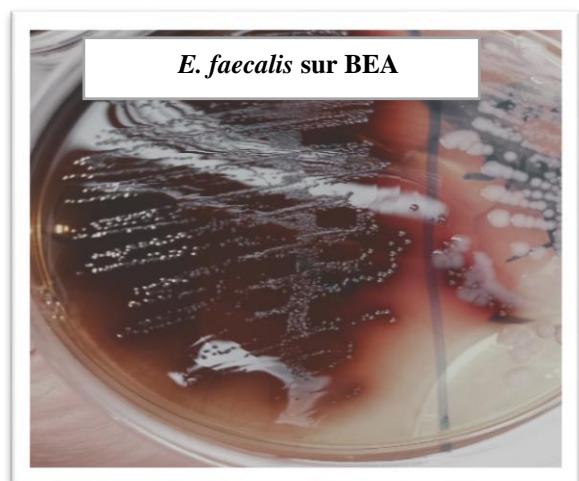
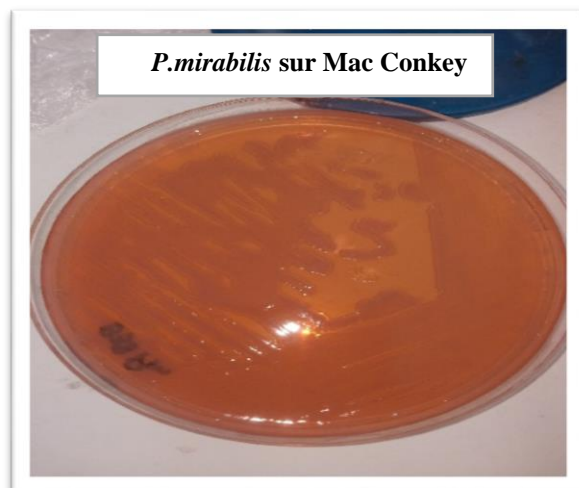
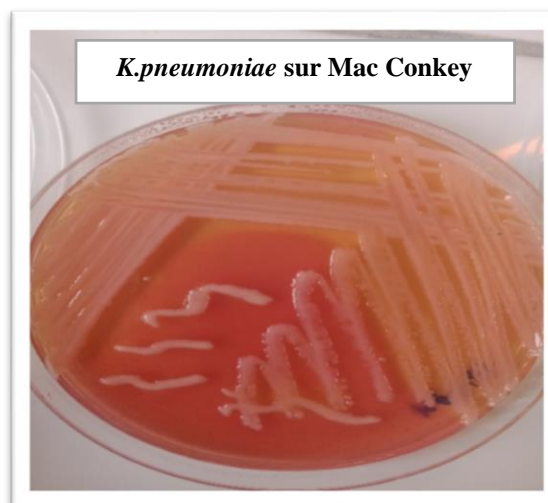


Figure 21 : Photographies montrant les colonies de plusieurs souches uropathogènes sur des milieux sélectifs
Annexe 2 : Identification des souches d'entérobactéries par la galerie API 20E et la coloration de Gram.

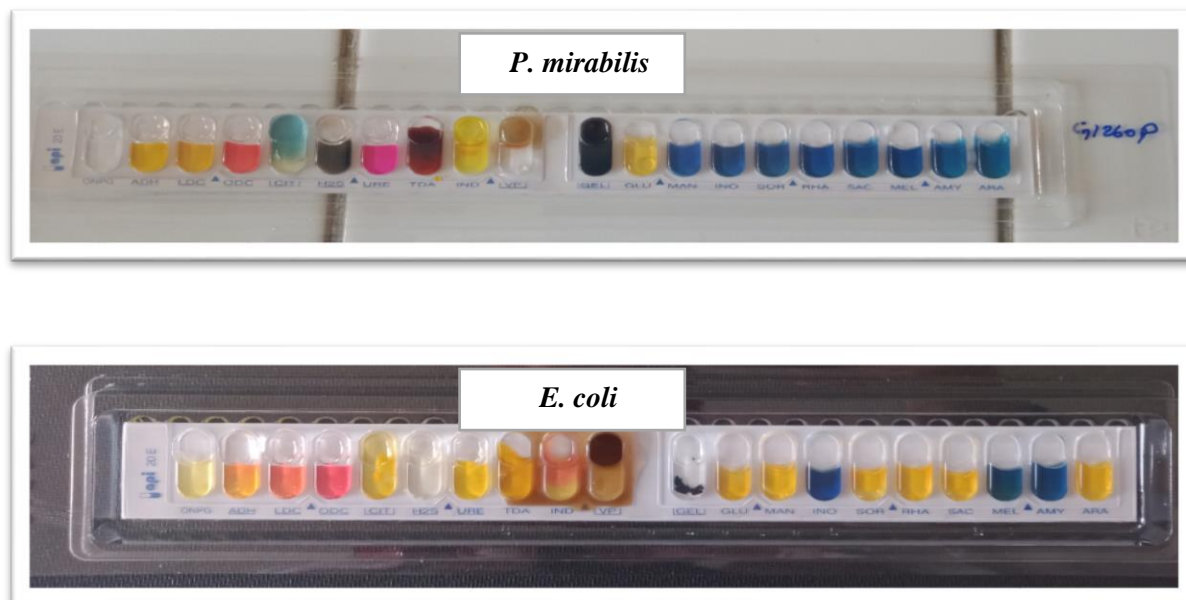


Figure 22 : Photographies illustrant la croissance des entérobactéries sur une galerie API 20E après 24h d'incubation à 37°C.

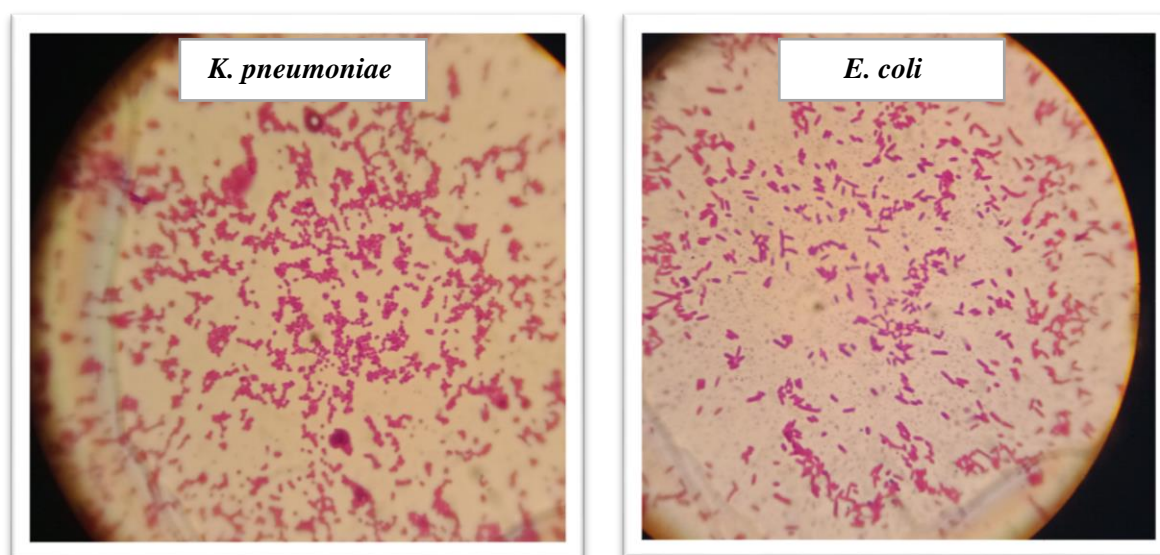


Figure 23 : Observation microscopique montrant la morphologie, l'arrangement cellulaire et le profil de coloration de Gram des entérobactéries uropathogènes (microscope optique -Carl Zeiss, West Germany- G×1000).

Annexe 3 : Résultats préliminaires et négatifs des extraits végétaux non retenus pour l'étude principale sur les huiles essentielles

Dans le cadre de la sélection des plantes pour l'extraction des huiles essentielles, plusieurs types d'extraits végétaux ont été testés afin d'évaluer leur activité. Les résultats négatifs obtenus n'ont pas été exploités dans le corps principal de la thèse, mais sont présentés ici pour compléter la démarche expérimentale.

Souches testées : *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* (résistantes et sensibles aux quinolones), ainsi que des souches de référence *E.coli* ATCC 25922 et ATCC 27325

Méthode : Diffusion su gélose MH réalisé sur disques (15 µL) et en puits (30 µL).

Tableau 22 : Résultats négatifs des extraits végétaux selon différentes conditions

Plante testée	Nom français	Partie utilisée	Solvant d'extraction	Méthode d'extraction	Concentration	Solvant de dissolution
<i>Prunus sp.</i>	Prunes non identifié	Feuilles	Acétone 70%	Maceration / 72h Centrifugation / 10min	5,10 et 20mg/ml	DMSO 5% Ethanol
		Fruits	Methanol 70%	Maceration / 72h	5mg/ml	DMSO 5%
Éther diéthylique, acétate d'éthyle, n-butanol	Fractionnement					
<i>Punica granatum</i>	Grenadier	Ecorces Feuilles Bourgeons Fleurs	Idem	Idem	Idem	Idem
<i>Rhamnus alternus</i>	Nerprun alaterne	Feuilles	Idem	Idem	Idem	Idem
<i>Jasonia rupestris</i>	Jasonie des rochers	Feuilles	Idem	Idem	Idem	Idem
<i>Myrtus communis</i>	Myrte	Feuilles	Acétone 70% Methanol 70% Eau distillée	Macération/ 72h Centrifugation /10min décoction	5,10 et 20mg/ml	DMSO 5% Eau distillée
			acétate d'éthyle diéthyléther	Fractionnement	7mg/ml	DMSO 5%

<i>Lavandula angustifolia</i>	Lavande vraie	Feuilles Fleurs	Acétone 70% Methanol 70%	Macération/ 72h Centrifugation /10min	5,10 et 20mg/ml	DMSO 5%
<i>Prunus cerasus</i>	Cerisier	Queue de cerise	Idem	Idem	Idem	Idem
<i>Camellia sinensis</i>	Thé vert	Feuilles	Acétone 70% Methanol 70% Eau distillée	Macération/ 72h Centrifugation /10min Decoction	5, 10, 20, 50 et 100mg/ml	DMSO 5% Eau distillée
<i>Foeniculum vulgare</i>	Fenouil	Fruit	Acétone 70% Methanol 70% Eau distillée	Macération/ 72h Centrifugation /10min Decoction	35 mg/ml	DMSO 5% Eau distillée
<i>Cydonia oblonga</i>	Coing	Fruit	Idem	Idem	Idem	Idem
<i>Pimpinella anisum</i>	Anis vert	Graines	Acétone 70% Methanol 70%	Macération/ 72h	20mg/ml	DMSO 5%
<i>Cuminum cyminum</i>	Cumin	Graines	Idem	Idem	Idem	Idem
<i>Apium graveolens</i>	céleri	Feuilles Graines	Idem	Idem	Idem	Idem
<i>Cynara cardunculus</i>	Artichaut sauvage	Graines	Idem	Idem	Idem	Idem
<i>Quercus ilex</i>	Chene	Ecorce	Acétone 70% Methanol 70%	Macération/ 72h	5 et 20mg/ml	DMSO 5%
<i>Rosmarinus officinalis</i>	Romarin	Feuilles	Idem	Idem	Idem	Idem
<i>Juniperus oxycedrus</i>	Genevrier	Feuilles baies	Acétone 70% Methanol 70%	Macération/ 72h	50mg/ml	DMSO 5%
<i>lavandula multifida</i>	Lavande à feuilles divisées	Feuilles Fleurs	Acétone 70% Methanol 70%	Macération/ 72h	20mg/ml	DMSO 5%
<i>Ammoides verticillata</i>	Faux ammi fluet	Feuilles tiges, fleurs	Acétone 70% Methanol 70%	Macération/ 72h Centrifugation /10min	5, 10, 20 et 50mg/ml	DMSO 5%
<i>Origanum glandulosum</i>	Origan glanduleux	Idem	Idem	Idem	Idem	Idem
<i>Thymus fontanesii</i>	Thym	Idem	Idem	Idem	Idem	Idem
<i>Thymus capitatus</i>	Thym à têtes	Idem	Idem	Idem	Idem	Idem

Acide gallique					1, 5 et 10mg/ml	DMSO 5%
Quercetine					Idem	Idem
Catéchine					Idem	Idem
Acide rosmarinique					Idem	Idem
Acide caféique					Idem	Idem

"Idem" signifie identique à la ligne précédente

Annexe 4 : Description de la souche bactérienne *Escherichia coli* B25 utilisée dans le test d'adhésion *in vitro*.

Tableau 23 : Détails sur la souche *Escherichia coli* B25.

Caractéristiques	Détails
Code	B25-EC
Identification	<i>Escherichia coli</i>
Méthodes d'identification	Caractérisation morphologique sur le Macconkey Coloration de Gram Recherche de catalase et d'oxydase Identification par CHROMagar et galerie Api 20 ^E Identification par le système Vitek
Origine	Prélèvement urinaire
Date d'isolement	30/10/2019
Lieu d'isolement	Laboratoire d'analyses médicales Dr. benhamidet
Résistances aux antibiotiques	AMP, AMC, KZ, CTX, CN, NA, CIP, OFX, NOR, SXT