

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieure et de la Recherche Scientifique
جامعة محمد بوقرة - بومرداس
Université M'Hamed Bougara de Boumerdes

Faculté des sciences

كلية العلوم



Département de Biologie

Mémoire de projet de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de
MASTER

Domaine : Science de la Nature et de la Vie

Filière : Biotechnologie

Spécialité : Biotechnologie Microbienne

Thème :

**Profil de résistance aux antibiotiques des souches d'*Escherichia coli* isolées
à partir des infections urinaires (Données bibliographiques).**

Présenté par :

M^{elle} BELHADI Soumia

M^{elle} HOUALAME Ouarda

M^{elle} TEMMAR Dallale

Devant le jury composé de :

Mme BENZINA F.

MCA - UMBB

Présidente de jury

Mme ALLOUANE R.

MCB - UMBB

Examinatrice

Mme MAHIDDINE L

MCB - UMBB

Promotrice

Mme BENKHALFALLAH A.

Maitre Assistante - Hôpital de

Co-promotrice

Thénia-Boumerdes

Année Universitaire 2019/2020

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force, la patience et le courage d'accomplir ce modeste travail.

Nous tenons à adresser nos remerciements à notre promotrice **Mme Ben Khalfallah** pour ses précieux conseils et l'orientation ficelée et l'aide tout au long de notre travail.

Nous tenons aussi à remercier très chaleureusement notre Co-promotrice **Mme Mahiddine** pour l'encadrement, l'orientation, les conseils qu'elle nous a prodigué, la confiance qu'elle nous a témoigné. Vous nous avez appris le vrai sens du courage et de la patience.

Nos sincères remerciements vont à **Mme Benzina** et **Mme Allouane** d'avoir accepté d'examiner et d'évaluer notre travail.

Nos remerciements s'adressent aussi à notre responsable de spécialité ainsi qu'à nos enseignants qui nous ont tant appris durant nos années d'études.

Nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicace

Je dédie ce mémoire :

À ma chère mère **Akila MAGRAMMANE**, aucun mot ne saurait exprimer tout ce que je ressens pour toi. Tes encouragements ont été pour moi une source de motivation tout au long de mes études. Merci pour tes sacrifices, ta bonté, ta tendresse et ton grand amour.

En ce jour, j'espère réaliser un de tes rêves. J'aurai voulu que tu sois là aujourd'hui à partager ma joie mais malheureusement la maladie t'a emportée trop tôt pour voir la fin de ce travail. Je ne t'oublierai jamais. Qu'ALLAH t'accepte dans son vaste paradis, Ameen.

À mon cher père **Youcef BELHADI**, tu m'as inculqué les principes de l'honneur, de droiture et de dévouement. Je souhaite que ce modeste travail t'apporte la joie et la fierté de voir aboutir tes sacrifices et j'espère avoir été digne de ta confiance. Puisse Dieu te préserver du mal, et te combler de santé et de bonheur.

A ma chère grande mère **Meriem**, merci pour tes sacrifices, ton grand amour et tes prières qui m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Puisse Dieu te procurer santé, bonheur et longue vie.

À ma grande sœur **Khaoula** et son mari **Kamel** pour votre soutien.

À mes petites sœurs **Roumaissa** et **Roufaida**. Je vous souhaite une vie prospère, pleine de réussite et de bonheur.

À mon petit prince **Yahia**, tu es ma source d'énergie et de joie.

À mon cher fiancé **Fouad** pour ton aide, tes conseils et tes encouragements.

À mes tantes, mes oncles, mes cousines et mes cousins.

À mes chères copines **Ouarda, Dallale, Bouchra, Linda et Ikram** pour tous nos fous rires, pour nos durs moments, pour tout au long de ces cinq dernières années. Je remercie Allah de nous avoir unies dans cette belle amitié.

Enfin, à tous ceux qui m'ont aidée de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Soumia

Dédicace

Je dédie ce mémoire :

A mes très chers parents. Je vous témoigne toute la gratitude d'une fille qui s'est toujours vantée de vous avoir comme père et mère. Aucune dédicace n'est susceptible de vous exprimer la profondeur de mon amour, de mon estime et l'infinie reconnaissance pour tous les sacrifices consentis avec dévouement pour mon éducation et mes longues années d'études.

Vous avez guetté mes pas et vous m'avez couvé de tendresse, vos prières et vos bénédictions m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Ce travail, et ce que je suis aujourd'hui sont le fruit de toutes les peines et tous les sacrifices que vous n'avez cessé de déployer. Que Dieu le tout puissant, vous comble de santé, de prospérité et vous accorde une longue vie afin que je puisse vous combler à mon tour...

À toute ma famille paternelle (Houalame) et maternelle (Badi). Ma grande mère Fatma, mes grands-pères Zohra et Mohammed, mes oncles, mes tantes, mes chères cousines et cousins... Puisse ce travail être le témoignage de ma profonde affection, mon estime et mon attachement. Que dieu vous comble de bonheur, de santé, de succès et de prospérité dans votre vie et vous protège.

A mes collègues : Soumia et Dallale, mes copines qui j'ai passé avec elles les bons et les mauvais moments au cours de la réalisation de notre mémoire.

A toutes mes camarades de la promotion BTM. Merci pour les années agréables que nous avons passées ensemble.

Ouarda

Dédicace

Je dédie mémoire :

*À mon Père, **Temmar Ali**, qui a toujours veillé à ce que je ne manque de rien pour mener à bien mes études. Si j'ai pu arriver jusque-là, c'est grâce à toi papa. Aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond amour, mon ultime respect, ma gratitude et ma reconnaissance. Que ce travail puisse être le résultat de tes efforts et de tes sacrifices. Puisse le bon dieu te procurer santé, bonheur et longue vie.*

*A ma chère mère **Gadinaro Rebiha**, pour l'affection, la tendresse et l'amour dont tu m'as toujours entouré. Pour le sacrifice et le dévouement dont tu as toujours fait preuve. Pour l'encouragement sans limites qui a été pour moi une source de motivation tout au long de mes études. Aucun mot, aucune phrase ne peut exprimer mes sentiments profonds d'amour, de respect et de reconnaissance. Que ce modeste travail soit un début de mes récompenses envers toi. Puisse le grand puissant te donner bonne santé et longue vie.*

*À mes très chers frères et sœurs **Liela, Mouhamed, Ameer, Radouane, Youcef et Imane**
Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour en vers vous.
Merci d'être toujours présents à mes côtés et de m'avoir continuellement encouragé.
Vous êtes la source de mon bonheur.*

*A ma nièce et mes neveux **Maroua, Chouaib, Adem et Mouad**.*

A mes chers cousins et cousines qui m'ont motivé et encouragé durant la réalisation de ce travail.

*Un énorme merci à mes camarades, **Soumia et Ouarda** qui ont partagé ce morceau de chemin avec moi. Je vous dédie ce travail en hommage à tous les moments agréables que nous avons vécu ensemble. Veuillez trouver l'expression de ma tendre affection et mes sentiments les plus respectueux avec mes vœux de succès.*

*Très particulièrement à mes chers copines **Bouchra, Ikram, Linda et Soumia**
Merci pour tous les moments inoubliables, nos fous rires, nos folies, pour tout au long de ces dernières années je vous aime mes chéries.*

À tous mes amis et aux personnes que j'ai côtoyées au cours de mon parcours universitaire

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer.

Dallale

Liste des Abréviations

ADH : Arginine dihydrolase
AMC : Amoxicilline + Acide clavulanique
AMX : Amoxicilline
API : Analytique Profile Index
ATCC: American type culture collection
ATM : Aztréonam.
BCP : Gélose au Pourpre de Bromocrésol
BGN : Bactéries à gram négatif
BLSE : bêta-lactamases à spectre étendu.
BMR : Bactéries multirésistantes.
CAZ : Ceftazidime.
CHU : Centre Hospitalier Universitaire.
CLED : Cystéine lactose électrolytes déficient.
CMI : Concentration minimale inhibitrice.
CNF1 : Facteur nécrosant cytotoxique1
C3G : Céphalosporine de troisième génération.
CTX : Cephotaxime.
CTX-M : Cephotaximase-Munich.
DAF : Facteur d'accélération de la désintégration.
ECBU : Examen cytobactériologique des urines.
IU : Infection (s) urinaire(s).
IV : Intra veineuse.
LDC : Lysine décarboxylase.
LPS : lipopolysaccharide.
ODC : Ornithine décarboxylase
OMS : Organisation mondiale de santé.
PLP : Protéines liant la pénicilline.
PNA : La pyélonéphrite aiguë.
PO : Per os
RM : rouge de méthyle
SHV : Sulfahydryl variable.
SPILF : Société de pathologie infectieuse de langue française.
SXT : Triméthoprime + Sulfaméthoxazole.
TDA : tryptophane désaminase
TEM : Temoneria-nom du patient)
TSI : Triple sugar iron
UFC : Unités formant colonies.
UPEC : Uropathogène *Escherichia coli*.
VP : Voges-Proskauer.

Liste des Figures

Figure 1. Schéma représentant les organes de l'appareil urinaire.....	3
Figure 2. Anatomie du rein.....	3
Figure 3. Structure de la vessie.....	5
Figure 4. Structure de l'urètre.	5
Figure 5. Observation d' <i>Escherichia coli</i> au microscope électronique à Balyage	10
Figure 6. Culture d' <i>E. coli</i> sur différents milieux de cultures	26
Figure 7. Différentes aspects des urines.....	33
Figure 8. Cellule de malassez.....	33
Figure 9. Préparation de l'inoculum et ensemencements de la galerie Api 20E	43
Figure 10. Aspect de la galerie Api 20 E avant l'incubation.....	43
Figure 11. Application des disques d'antibiotiques	44
Figure 12. Détermination de la CMI en milieu solide par diffusion en gélose	45
Figure 13. Observation au microscope de cellule épithéliales, de cristaux, des cylindres et des bactérie.	46
Figure 14. Aspect des colonies d' <i>E. coli</i> sur une gélose nutritive et sur le milieu Hektoen. .	47
Figure 15. Observation au microscope optique d' <i>Escherichia coli</i> après coloration Gram....	47
Figure 16. Interprétation du test d'orientation : (A) oxydase et (B) catalase.....	48
Figure 17. Aspect des résultats de la galerie Api 20 E d' <i>E.coli</i>	48
Figure 18. Interprétation d'un antibiogramme selon les diametre des zones d'inhibition.....	49
Figure 19. Réaction de synergie entre les disques d'ATBs.....	49

Liste des Tableaux

Tableau I. Caractères généraux de l'urine saine et contaminée :.....	6
Tableau II. Traitements des infections urinaires.....	30
Tableau III. Interprétation des résultats de la leucocyturie, bactériurie et la culture.	35
Tableau IV. Méthodes d'observation microscopiques des bactéries	36
Tableau V. Synthèse du Test d'orientation: les enzymes respiratoires.....	38
Tableau VI. Synthèse des étapes d'utilisation de la galerie classique	39

Sommaire

Table de matière

Introduction	1
Chapitre I : Généralités sur les infections urinaires	
1. Système urinaire	2
1.1. Anatomie et fonctionnement de l'appareil urinaire.....	2
1.1.1. Reins.....	2
1.1.2. uretères	2
1.1.3. vessie	2
1.1.4. urètre.....	4
1.2. L'urine.....	4
1.2.1. Comparaison entre l'urine saine et contaminée	4
1.3. Les infections urinaires	4
1.3.1. Epidémiologie	7
1.3.2. Classification des infections urinaires.....	7
1.3.2.1. En fonction de la localisation de l'infection.....	7
1.3.2.2. En fonction de présence de facteur de complication.....	8
1.4. Symptômes de l'infection urinaire.....	8
1.5. Les germes causals	8
1.5.1. Les entérobactéries	8
1.5.2. Escherichia coli	8
1.5.2.1 Caractères bactériologiques.....	11
1.6. Les antibiotiques	12
1.6.1. Classification des antibiotiques selon le mode d'action.....	12
1.6.1.1. Les antibiotiques agissant sur la paroi bactérienne	12
1.6.1.2. Les antibiotiques agissant sur la synthèse de la membrane cytoplasmique	13
1.6.1.3 . Les antibiotiques agissant sur la synthèse protéique	13

1.6.1.4. Les antibiotiques agissant sur les acides nucléiques	14
1.6.2. Résistance aux antibiotiques	14
1.6.2.1. Résistance naturelle	14
1.6.2.2. Résistance acquise	14
1.6.3. Les mécanismes biochimiques responsables de la résistance des bactéries aux ATBs	15
1.6.4. Mécanismes de résistance d' <i>Escherichia. coli</i> aux antibiotiques.....	17
1.7. Physiopathologie des infections urinaires	18
1.7.1. Les voies de pénétration des bactéries	18
1.7.2. Les facteurs favorisant le développement des bactéries	19
1.7.3. Mécanismes de défense de l'hôte.....	23
1.8. Diagnostic des infections urinaires.....	24
1.8.1. Prélèvement des urines et conservation.....	24
1.8.2. Examen cyto bactériologique (ECBU).....	24
1.8.3. L'antibiogramme	27
1.8.4. Test rapide	27
1.9. Traitements des infections urinaires.....	27
1.9.1. Traitements médicamenteux	27
1.9.2. Traitement non médicamenteux	31

Chapitre II : Protocole d'identification et d'établissement de profil de résistance aux ATBs d'E.coli dans les IU

1. Matériels biologiques	32
2. Méthodes	32
2.1. Examen cyto bactériologique des urines (ECBU).....	32
2.1.1. Réalisation du prélèvement	32
2.1.2. Examen macroscopique des urines.....	33
2.1.3. Examen microscopique des urines	33
2.1.3.1. Cytologie quantitative	33

2.1.3.2 Cytologie qualitative	34
2.1.4. Culture bactérienne « uroculture »	34
2.1.4.1. La mise en culture	34
2.1.4.2. Lecture des boites	34
2.1.4.3. Identification des colonies.....	35
2.1.4.4. La recherche des caractères biochimiques	37
2.1.4.5. Antibiogramme.....	43

Chapitre III: Résultats

Résultas.....	46
----------------------	-----------

Chapitre IV : Analyse bibliographique de la résistance d'E.coli aux ATBs

Analyse bibliographique	50
Conclusion et recommandations	55

Les annexes

Références Bibliographiques

Résumé Arabe /Anglais /Français

Introduction Générale

Introduction Générale

L'infection urinaire (IU) est l'une des infections bactériennes les plus fréquentes aussi bien en milieu hospitalier qu'en milieu communautaire (Hailaji *et al.*, 2016). Elle se situe en deuxième position après l'infection respiratoire (Genovese *et al.*, 2017). Elle est caractérisée par la multiplication de microorganismes au sein de l'arbre urinaire (Bactériurie) et s'accompagne d'une réaction inflammatoire avec afflux de leucocytes dans les urines (Leucocyturie) (François *et al.*, 2016). L'infection urinaire apparaît généralement au niveau de la vessie (cystite) et peut évoluer jusqu'à l'infection rénale aiguë (pyélonéphrite) (Totsika *et al.*, 2012).

Cette pathologie infectieuse est plus fréquente chez les femmes, les personnes âgées, les femmes enceintes ainsi les personnes ayant des anomalies anatomiques ou fonctionnelles du tractus urinaire (Lavigne *et al.*, 2005). On estime qu'une femme sur deux et 12% des hommes subiront au moins une infection urinaire au cours de leur vie. Un quart de ces personnes souffriront d'une infection récurrente par la suite (Reza *et al.*, 2019).

Les infections du tractus urinaire sont assez souvent d'origine digestif (François *et al.*, 2016). En effet, les entérobactéries sont les plus souvent incriminées avec la prédominance d'*Escherichia coli* (Lavigne *et al.*, 2005). Le diagnostic de cette pathologie se base exclusivement sur l'examen cyto-bactériologiques des urines (ECBU) qui permet de guider les cliniciens à mettre en œuvre ou à adapter un traitement de première intention par l'isolement des bactéries responsables et la mise en évidence des résistances bactériennes acquises aux antibiotiques à l'aide d'un antibiogramme (Fabre *et al.*, 2010; Bérard, 2019).

De ce fait, l'objectif initial de l'étude était d'établir le profil de résistance aux antibiotiques des souches *Escherichia coli* mais à cause de l'apparition de la pandémie Covid 19 nous avons réalisé une étude synthétique vise à rechercher l'efficacité de certains antibiotiques dans l'éradication de ces infections urinaires grâce à l'analyse de données rapportés dans la littérature.

Le présent manuscrit comporte trois chapitres, le premier est consacré à relater des généralités sur les infections urinaires. Le deuxième chapitre comporte le protocole de diagnostic des IU ainsi que la méthode d'identification et d'étude du profil de résistance d'*E.coli* aux différentes classes d'antibiotiques. Un troisième volet est consacré à une méta-analyse sur l'évolution de la résistance de différentes souches d'*E.coli* dans le monde.

Chapitre I :
Généralités sur les infections
urinaires

1/. Système urinaire

L'appareil urinaire assure la régulation de la composition des liquides corporels ainsi que l'élimination des déchets métaboliques et des substances étrangères (Pontonnier, 1984). Il est constitué de deux parties (**Figure 01**), le haut de l'appareil est formé de deux reins et de deux uretères alors que le bas de l'appareil est représenté par la vessie et urètre (Karhate, 2011).

1.1. Anatomie et fonctionnement de l'appareil urinaire

1.1.1. Reins

Ce sont des organes paires (Duhamel, 2013), de couleur rouge foncé, en forme d'haricot (Coulibaly, 2007). Ils sont situés de chaque côté de la colonne vertébrale dans la cavité abdominale (Pontonnier, 1984) qui mesure environ 12 cm de longeurs, 6 cm de largeurs et 3 cm d'épaisseurs. Le rein se compose (**Figure 02**) d'une capsule fibreuse, d'une enveloppe adipeuse externe qui maintient les reins, des néphrons (des unités de filtration de sang et la formation de l'urine), des calices et des bassinets (cavités de collecte de l'urine) (Marieb, 1999). Les reins assurent trois fonctions. A savoir une fonction de filtration du sang pour le débarrasser des déchets métaboliques produits par les cellules, organes et tissus aboutissant à la formation de l'urine (Duhamel, 2013). Une fonction de maintien de l'homéostasie de l'eau et des électrolytes et une fonction endocrine grâce à la synthèse de la rénine, de l'érythropoïétine et du calcitriol (Lacour, 2013).

1.1.2. Uretères

Les uretères sont de minces conduits qui transportent l'urine des reins vers la vessie (Marieb, 1999). Chaque uretère naît dans le bassinet du rein et vient s'aboucher dans la vessie de façon très oblique, ce qui crée un dispositif anti-reflux empêchant l'urine de remonter à contre-courant vers le rein (Duhamel, 2013).

1.1.3. Vessie

La vessie représente un sac musculaire lisse et rétractile qui emmagasine temporairement l'urine (**Figure 03**) (Marieb, 1999). Sa forme dépend de son état de réplétion. Lorsqu'elle est vide ou qu'elle contient peu d'urine, elle est contractée et de forme pyramidale mais lorsque l'urine s'accumule, la vessie se dilate et prend la forme d'une poire (Marieb, 1999; Duhamel, 2013). Sa capacité à retenir l'urine varie entre 0.5 L jusqu'à 2 L en réplétion (Pan *et al.*, 2012). La vessie est constituée d'une muqueuse formée d'un épithélium transitionnel, d'une couche musculaire et d'une adventice de tissu conjonctif. Chez l'homme, elle est située devant le rectum et la prostate. Alors que chez la femme, elle est située devant le vagin et l'utérus (Marieb, 1999).

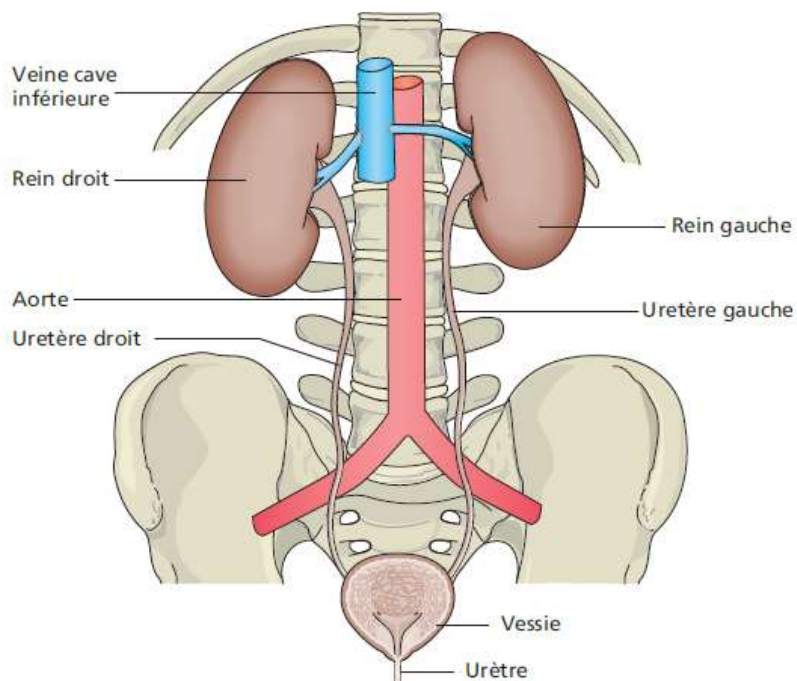


Figure 01 : Schéma représentant les organes de l'appareil urinaire (Lacour et Belon, 2016).

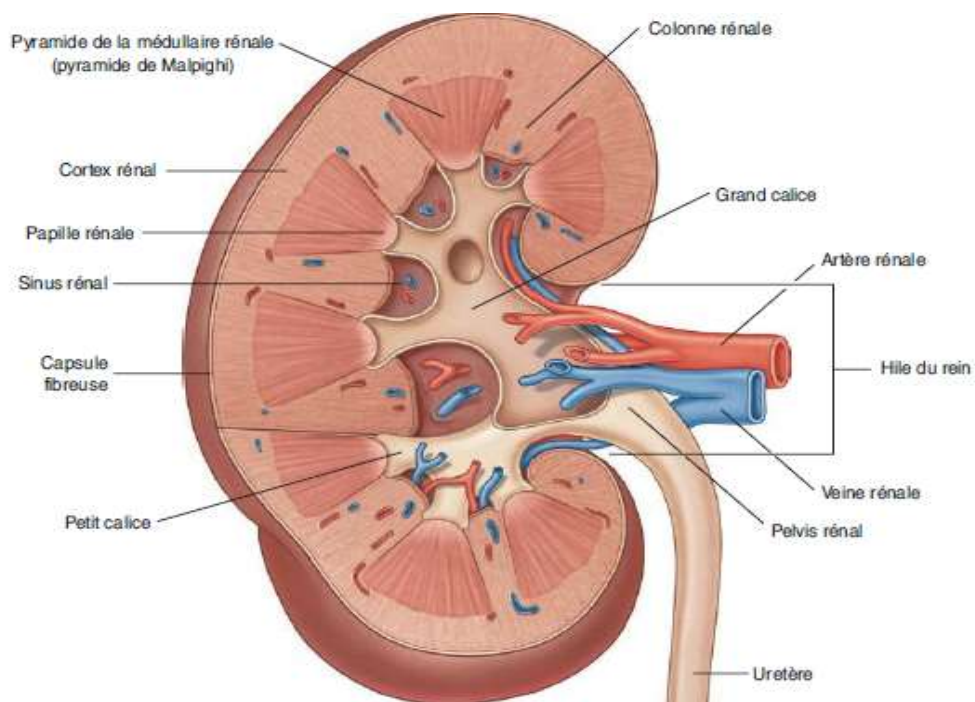


Figure 02: Anatomie du rein (Lacour et Belon, 2016).

1.1.4. Urètre

C'est un conduit musculaire qui transporte l'urine hors de l'organisme (**Figure 04**) et qui se termine par le méat urinaire (Marieb, 1999; Duhamel, 2013). La longueur et la fonction de l'urètre diffèrent entre l'homme et la femme. En effet, l'urètre féminin mesure de 3 à 4 cm de long. Alors que l'urètre masculin mesure environ de 20 cm de long et assure également le transport du sperme pendant l'éjaculation (Marieb, 1999).

1.2. L'urine

L'urine résulte de la filtration du sang par les reins. Elle est d'abord formée par filtration du plasma à travers la paroi capillaire glomérulaire, qui est perméable à l'eau et aux petites molécules et imperméable aux grosses molécules (protéines plasmatiques). Ce qui aboutit à l'urine primitive très diluée. Puis, l'urine subit des modifications tout le long des tubes urinaires par des mécanismes de réabsorption et de sécrétion où elle se concentre jusqu'à former l'urine définitive (Duhamel, 2013).

1.2.1. Comparaison entre l'urine saine et contaminée

L'urine est généralement claire et sa couleur jaune va de pâle, néanmoins l'apparition de couleur anormale comme le rouge dû à la présence du sang, ainsi l'urine trouble peut traduire une infection bactérienne des voies urinaires (**Tableau I**). Il est légèrement aromatique lorsqu'il est frais cependant son odeur ammoniacale résulte de la transformation des substances azotées par les bactéries. Son pH ordinaire varie entre 4,5 et 8 mais la présence d'infection urinaire rend l'urine alcaline. Il est composé principalement des déchets métaboliques. La présence du glucose, des leucocytes, d'ions calcium et de bicarbonate sont des signes importants d'état pathologique (Marieb, 1999).

1.3. Infections urinaires

Elles regroupent un ensemble hétérogène d'infections impliquant l'un des constituants de l'appareil urinaire (Lobel et Soussy, 2007). Elles se définissent par la présence d'un nombre significatif de bactéries qui se développent au niveau des voies excrétrices urinaires hautes ou basses (Djennane *et al.*, 2009). On distingue :

Les infections urinaires symptomatiques qui sont dues à l'agression d'un tissu par un ou plusieurs micro-organismes (MO), générant une réponse inflammatoire et des signes cliniques de nature et d'intensité variable. Elle associe au moins un des signes suivants: fièvre (> 38°C), impériosité mictionnelle, pollakiurie, brûlures mictionnelles ou douleur sus-pubienne (Vlidé, 2002).

Les infections urinaires asymptomatiques correspondent à la présence de MO à un taux significatif dans l'arbre urinaire, sans que ceux-ci n'induisent de manifestations cliniques et de réaction inflammatoire (Jean-didier *et al.*, 2007).

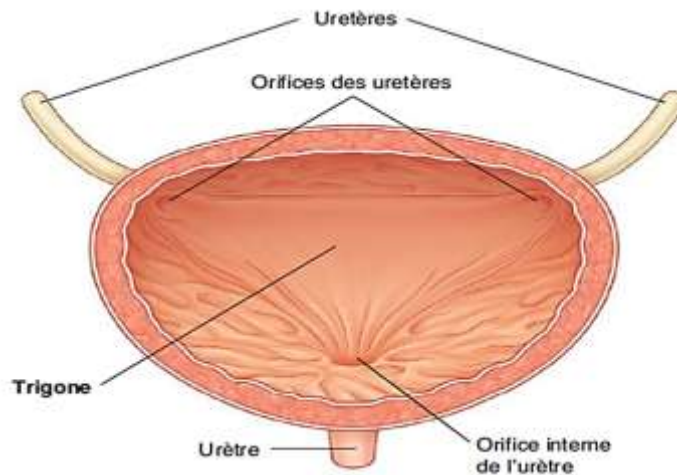


Figure 03 : Structure de la vessie (Lacour et Belon, 2016)

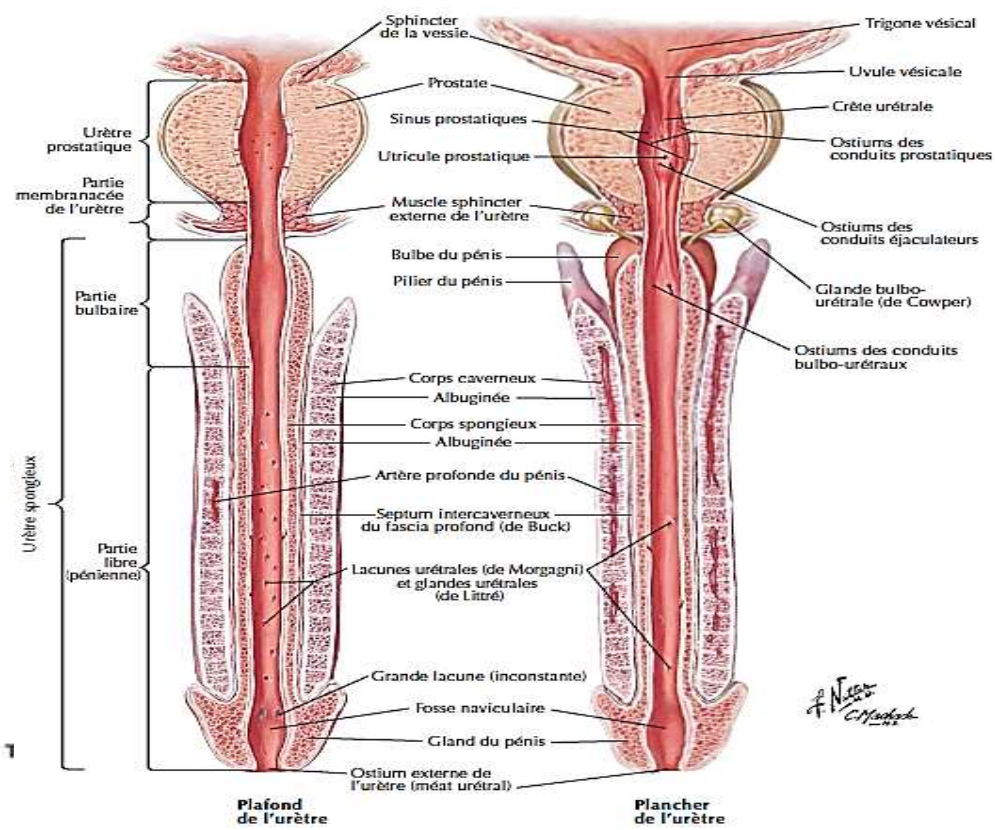


Figure 04 : Structure de l'urètre (Lacour et Belon, 2016)

Généralités sur les infections urinaires

Tableau I : Synthèse de Caractères généraux de l'urine saine et contaminée

		Urine saine	Urine contaminée
Caractères physiologiques	ph	environ 6 mais il peut varier entre 4,5 et 8	alcalin
	Couleur	jaune claire jaune foncée	rouge
	Aspect	Claire	trouble
	Odeur	légèrement aromatique	odeur d'ammoniac
Composition biochimique	Elle contient 95% d'eau et 5% de soluté : l'urée, les électrolytes K, Na, SO ₄ , HPO ₄ la créatinine l'acide urique l'ammoniaque toxine exogènes	l'urine contaminée peut contenir en plus des éléments habituels du : glucose Protéines sanguine Erythrocytes Hémoglobines Leucocytes Bilirubines	

1.3.1. Epidémiologie

Les infections du tractus urinaire (ITU) sont des pathologies très connues situées en seconde position après l'infection respiratoire (Genovese *et al.*, 2017). Selon des données épidémiologiques, les femmes sont plus à risque de développer une infection urinaire (Thirion et Williamson, 2003). En effet, plus de 50% des femmes subissent au moins une infection urinaire au cours de leur vie et malgré l'intervention d'antibiotique. Aussi, environ 20 à 30% des femmes ayant une infection urinaire initiale subiront une infection urinaire récidivante dans les 3 à 4 mois suivant l'infection initiale (Tamadonfar *et al.*, 2019). Par contre seule 20% des hommes présentent cette infection (François *et al.*, 2013).

Chez la population pédiatrique, les garçons de moins de 3 mois ont un risque plus élevé de développer une infection urinaire. Cette fréquence diminue avec l'âge et c'est les filles qui deviennent des sujets à risque (Thirion et Williamson, 2003).

1.3.2. Classification des infections urinaires

1.3.2.1. En fonction de la localisation de l'infection

➤ **Cystite**

La cystite est une inflammation de la vessie, elle se manifeste par des brûlures, douleurs mictionnelles, d'une Pollakiurie et parfois d'une hématurie macroscopique ainsi l'absence de la fièvre et des frissons (Vorkafer, 2011). Ce terme est réservé aux femmes, car chez l'homme une cystite s'accompagne d'une prostatite (Chafai, 2008).

➤ **Pyélonéphrite**

Elle caractérise l'infection du haut de l'appareil urinaire, du bassinet et du parenchyme rénal (Vorkafer, 2011). Elle se manifeste par des frissons, et de la fièvre. Des douleurs abdominales et/ou lombaires et des manifestations digestives (vomissements, diarrhée, météorisme abdominales) (Coulibaly, 2007; Compere, 2017).

➤ **Prostatite**

Se définit par l'inflammation de la glande prostatique avec augmentation des cellules inflammatoires dans les sécrétions exocrines (Ouattara, 2013). Elle est exceptionnelle chez l'enfant, et sa fréquence augmente avec l'âge (Chafai, 2008). La prostatite se manifeste par de la fièvre, des frissons et des myalgies sans oublier tous les signes de cystite (Vorkafer, 2011).

a.4 .Urétrite

C'est une inflammation de l'urètre. Elle est sexuellement transmissible et fréquente chez l'homme jeune (Ouattara, 2013). Elle se manifeste par l'écoulement d'un liquide

important, épais et purulent. Des brûlures de l'urètre pendant ou en dehors des mictions ainsi que des troubles urinaires « dysurie » (Ouattara, 2013).

1.3.2.2. En fonction de présence de facteur de complication

➤ **Infection urinaire simple**

Ce sont des infections qui surviennent chez des patients sans facteur de risque de complication (Caron *et al.*, 2015), qui n'ont pas d'anomalies anatomiques et n'utilisent pas l'instrumentation des voies urinaire (Kot, 2019). Elles regroupent la cystite aigue et la pyélonéphrite aigue (Jean-didier *et al.*, 2007).

➤ **Infection urinaire compliquée**

Ce sont des IU survenant chez des patients ayant au moins un facteur de risque qui peut rendre l'infection plus grave et le traitement plus complexe (Caron *et al.*, 2015). Ces facteurs de risque qui peuvent induire une complication de l'infection urinaire sont :

La grossesse, toute anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire, sujets âgés, immunodépression grave et l'insuffisance rénale chronique sévère (Caron *et al.*, 2015). Les infections urinaires compliquées regroupent la cystite, la pyélonéphrite et la prostatite.

1.4. Symptômes de l'infection urinaire

Les symptômes laissant supposer une infection urinaire sont principalement la sensation de brûlure lors de la miction, l'augmentation de la fréquence mictionnelle pendant la journée (pollakiurie) et la fièvre dans le cas du pyélonéphrite ainsi que des douleurs suprapubienne (occasionnel). Il existe d'autres symptômes atypiques tels que l'incontinence, l'insomnie, la fatigue et les malaises chez les personnes âgées (Thirion et Williamson, 2003; Lobel et Soussy, 2007; Tamadonfar et al., 2019).

1.5. Les germes causals de l'infection urinaires

1.5.1. Les entérobactéries

La plupart des infections urinaires sont d'origine bactérienne. Les germes les plus fréquemment rencontrés sont les entérobactéries (Reza *et al.*, 2019). Cette famille comprend une grande variété d'espèces y compris des souches commensales (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella sp*), des parasites (*Shigella*, *Yersinia pestis*) ou bien des saprophytes (*Serratia sp*, *Enterobacter sp*) (Hart et Shears, 1997).

La famille des Entérobactéries sont des bacilles à Gram négatif (2 à 4 microns de long sur 0,4 à 0,6 microns de large), avec des flagelles péritriche. Ces bactéries poussent sur des milieux de culture ordinaires. Elles peuvent être aérobies comme anaérobiques facultatifs. Ces bactéries fermentent le glucose avec ou sans production de gaz, elles réduisent les nitrates en nitrites et sont oxydase négatif (Curie, 2003).

1.5.2. *Escherichia coli*

Le genre *Escherichia* comprend cinq espèces, dont *E.coli* (colibacille) (**Figure 05**) qui est l'espèce la plus fréquemment isolée dans les laboratoires de bactériologie (François *et al.*, 2016). Elle est connue depuis longtemps comme agent pathogène de l'appareil urinaire et commensale du tube digestif (Avril *et al.*, 1992). Elles jouent un rôle de protection contre les pathogènes (effet de barrière, compétition) (François *et al.*, 2016). *E. coli* fait partie de la flore normale de l'intestin chez les humains et les animaux (Berceanu-Vaduva, 2019), où elle représente l'espèce aérobie quantitativement la plus importante, présente à raison de 10^7 à 10^9 corps bactériens par gramme (Avril *et al.*, 1992).

Cependant, l'acquisition et la combinaison de facteurs de virulences chez *E. coli* peuvent entraîner des modifications de leur comportement pouvant occasionner diverses infections (Diallo, 2013). Ainsi, *E. coli* est impliqué dans 70 et 95% des infections urinaires (Paniagua-Contreras *et al.*, 2015).

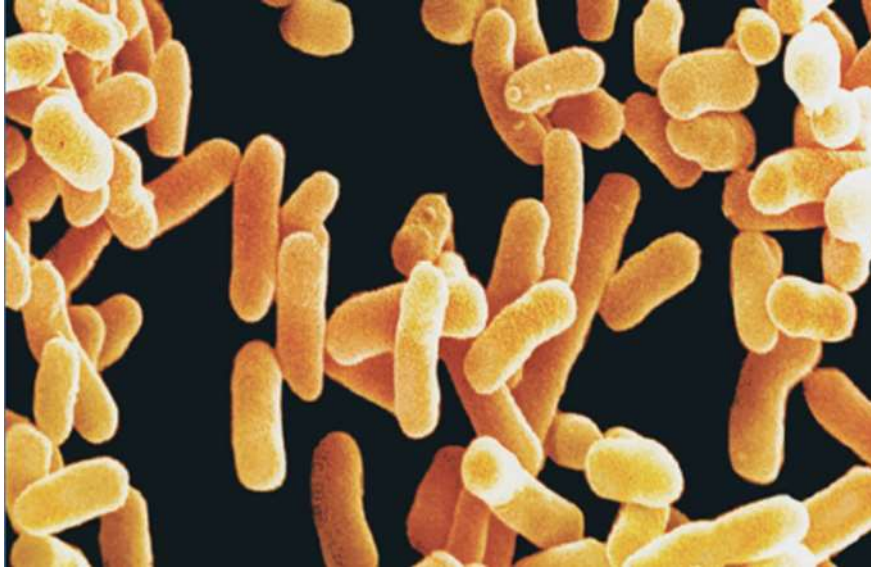


Figure 05 : Observation d'*Escherichia coli* au microscope électronique à balayage (Manning et Shannon, 2010).

1.5.2.1. Caractères bactériologiques

➤ **Caractères morphologiques**

L'espèce *E.coli* est un bacille, sous forme bâtonnet ou cocobacillaire, Gram négatif uniformément colorée, asporulée, de 2 à 4 microns de longueur sur 0,4 à 0,6 microns de largeur. Cette bactérie se présente soit seule ou groupée, le plus souvent par diplobacilles, elles sont rarement rencontrées en amas. Elles peuvent être immobiles ou mobiles grâce à une ciliature péritriche (Balière, 2017).

➤ **Caractères cultureux**

Cette bactérie croît sur des milieux ordinaires tels que le milieu Trypticase Caséine Soja (TSA) en aérobiose et/ ou en anaérobiose (Manning et Shannon, 2010) à 37°C pendant 24h. c'est une espèce non exigeante qui se contente d'une source de carbone pour sa multiplication (Balière, 2017). Sur une gélose nutritive, cette bactérie forme des colonies rondes, lisses, translucides, légèrement bombées et à bords réguliers non pigmentées (Avril *et al.*, 1992). En gélose semi-sélective tel que le milieu Drygalski, elle forme des colonies jaunes et dans le milieu Mc Conkey on observe des colonies rose-rouge (Hart et Shears, 1997). Celles-ci peuvent être hémolytiques sur milieu contenant du sang (Avril *et al.*, 1992).

➤ **Caractères biochimiques**

La majorité des souches *E. coli* sont capables de fermenter le lactose, le glucose, le mannitol et le sorbitol. Elles possèdent différentes enzymes telles que la lysine décarboxylase (LDC) et l'ornithine décarboxylase (ODC). De plus, elles produisent de l'indole à partir du tryptophane mais ne produisent pas la TDA (Tryptophane Désaminase), l'uréase et l'H₂S, de plus *E.coli* est incapable de croître sur le citrate (Avril *et al.*, 1992; Achkour, 2012).

➤ **Caractères antigéniques**

Comme toutes les entérobactéries, *E.coli* possède 3 antigènes majeurs qui sont :

L'antigène somatique O qui est un composant lipopolysaccharidique qui rentre dans la composition de la membrane externe des bacilles Gram négatif. Les gènes codants les enzymes impliquées dans la synthèse de l'antigène O sont regroupés dans le cluster de gènes (*rfb*) (François *et al.*, 2016; Balière, 2017).

L'antigène flagellaire H est de nature protéique, il rentre dans la construction du flagelle. Il est généralement codé par le gène *fliC* (François *et al.*, 2016; Balière, 2017).

L'antigène capsulaire K est un antigène de surface appelé aussi antigène d'enveloppe. Il est de nature polysaccharidiques. Il existe plus de 80 antigènes K qui ont été initialement divisés en trois types (type A, B et L) chez *E. coli*. Ils masquent les antigènes somatiques O (Diallo, 2013; Avril *et al.*, 1992; François *et al.*, 2016).

L'antigène L est le plus fréquent. Il est thermolabile, son chauffage à 100°C pendant une demi-heure le détruit et démasque l'antigène O le rendant accessible aux techniques de sérogroupage. **L'antigène A** est plus rare et correspond véritablement à un antigène capsulaire. Le chauffage à 100°C ne suffit pas à le détruire. Seul un autoclavage à 121°C durant une heure permet de démasquer l'antigène somatique. **L'antigène B** possède une thermolabilité intermédiaire entre les Ag L et Ag A. Un chauffage à 100°C permet le sérogroupage mais ne supprime pas totalement l'antigène B. Un chauffage plus prolongé peut permettre de le détruire totalement (Diallo, 2013).

En se basant sur la présence d'îlots de pathogénicité génomique, quatre groupes phylogénétiques d'*E. coli* uropathogènes (A, B1, B2 et D) ont été identifiés (Kot, 2019). Les souches virulentes semblent appartenir aux groupes phylogénétiques B2 et D et les isolats les moins virulents et commensaux appartiennent à B1 et A (Lee *et al.*, 2015). De ce fait, les souches isolées d'infection urinaire sont systématiquement sérotypées à l'aide des antisérums O communs et les sérogroupes qui sont préférentiellement associés aux souches *E. coli* uropathogène (Paniagua-Contreras *et al.*, 2015).

1.6. Les antibiotiques

Ce sont des substances chimiques, élaborées par des micro-organismes ou par synthèse chimique dont l'activité thérapeutique se manifeste à très faible dose (Cohen et Jacquot, 2008). Ils sont capables d'inhiber la multiplication (bactériostatique) ou de détruire (bactéricide) des bactéries (Caruba et Jaccoulet, 2015).

1.6.1. Classification des antibiotiques selon le mode d'action

Les antibiotiques agissent sur les micro-organismes selon plusieurs mécanismes dont certains sont connus (Cohen et Jacquot, 2008; Caruba et Jaccoulet, 2015) :

- Antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi bactérienne.
- Antibiotiques inhibant la synthèse de la membrane cytoplasmique.
- Antibiotiques inhibant la synthèse des acides nucléiques.
- Antibiotiques inhibant la synthèse de protéines bactériennes.

1.6.1.1. Les antibiotiques agissant sur la paroi bactérienne

Plusieurs classes d'antibiotiques prennent pour cible des enzymes intervenant dans la synthèse de la paroi bactérienne. Dans cette catégorie, nous citons : les **β-lactames** (ATBs bactéricides qui présentent dans leur formule chimique le cycle bêta-lactame). Ce sont des inhibiteurs efficaces de la synthèse de la paroi en cours d'édification des bactéries jeunes (Cohen et Jacquot, 2008). Ils se fixent, après avoir franchi la paroi, sur les enzymes de la membrane plasmique chargées des dernières étapes de synthèse du peptidoglycane (glycosyltransférases, transpeptidases et carboxypeptidases) collectivement dénommées protéine liant la pénicilline (PLP) (Landry et Gies, 2014). On distingue plusieurs familles des β-lactames en fonction de la nature de leur cycle :

➤ **Les pénicillines**

Ces antibiotiques bactéricides sont éliminés essentiellement par voie urinaire. Ils sont indiqués dans de nombreuses infections, sévères ou non, en raison de leur large spectre

d'activité. Ils sont administrés par voie injectable ou orale (Caruba et Jaccoulet, 2015). A leur tour les pénicillines se différencient les unes des autres par la formule chimique, la stabilité et l'activité antibactérienne. Elles sont divisées en quatre groupes : pénicilline G et analogues (groupe G-V), pénicilline M, pénicilline A et les inhibiteurs de β -lactamases (Cohen et Jacquot, 2008).

➤ **Les céphalosporines**

Voisine des pénicillines, elles ont une action bactéricide rapide et puissante. Cet antibiotique s'administre par voie per os ou par voie parentérale. Les céphalosporines ont un large spectre d'activité (Touitou, 2007). Leur particularité réside surtout dans leur activité sur les bacilles à Gram négatif dont *E.coli*.

Selon leur spectre d'action, les céphalosporines sont classées en 4 générations :

- La première génération comprend le céfadroxyl, céfazoline, céfradine, céfalexine,
- La deuxième génération contient le céfamandole, céfoxitine, céfuroxime, céfaclor, céfatrizine, céforadine,
- La troisième génération contient le céftriaxone, céftazidime, céfotaxime
- La quatrième génération contient le cefépime, céfpirome (Bambeke *et al.*, 2008).

➤ **Les carbapénèmes**

Ce type d'antibiotique représente le traitement de référence des infections nosocomiales sévères à bacilles Gram négative grâce à leur activité bactéricide, leur spectre d'action et leur stabilité vis-à-vis des β -lactamases. Ils exercent leur activité en se liant aux protéines de liaison à la pénicilline (PLP), inhibant ainsi l'étape de transpeptidation nécessaire à la synthèse du peptidoglycane. Leur affinité pour les différentes PLP varie selon les molécules (Imépénème, Mipépénème, Méropépénème, Doripépénème et Ertapépénème), ce qui explique en partie leur différence d'activité (Zahar *et al.*, 2011).

1.6.1.2. Les antibiotiques agissant sur la synthèse de la membrane cytoplasmique

➤ **Les colistines (polymyxine E)**

Ce sont des polypeptides cycliques qui peuvent être administrés par voie per os ou cutané. De caractère amphipathique, elles s'insèrent facilement aux lipides de la membrane externe des bactéries Gram négatif entraînant une altération de la perméabilité de cette membrane puis rejoignent via des canaux de la membrane cytosolique de ces derniers. Les constituants cellulaires s'échappent du cytoplasme bactérien, ce qui provoque la mort de la cellule (Bambeke *et al.*, 2008; Cohen et Jacquot, 2008).

1.6.1.3. Les antibiotiques agissant sur la synthèse protéique

➤ **Les aminosides**

Ce sont des antibiotiques bactéricides qui présentent une résorption très mauvaise par le tube digestif (Cohen et Jacquot, 2008). Ce qui explique que leur administration par voie

intra-musculaire (IM). Leur usage est quasiment exclusivement hospitalier et ils sont rarement utilisés en monothérapie mais plutôt en association dans le traitement d'infections sévères dont les infections urinaires (Caruba et Jaccoulet, 2015).

La liaison de l'aminoglycoside à la sous-unité 30S du ribosome (cible principale) perturbe la synthèse protéique par un mécanisme complexe qui inclut, d'une part, l'inhibition de l'étape d'élongation et, d'autre part, l'introduction d'erreurs dans la lecture de l'ARNm. Conduisant ainsi à la production de protéines erronées (Bambeke *et al.*, 2008). On distingue deux groupes d'aminosides ; les streptidines (streptomycine) et les déoxystreptamines (gentamicine) (Cohen et Jacquot, 2008). qui diffèrent en fonction de la nature de leur aminocyclitol et les sucres qui le constituent (Bambeke *et al.*, 2008).

1.6.1.4. Les antibiotiques agissant sur les acides nucléiques

➤ Les quinolones

Ce sont des ATB bactéricides, indiqués dans de nombreuses infections, sévères ou non, en raison de leur large spectre d'activité. Ils s'administrent par voie injectable ou orale (Caruba et Jaccoulet, 2015). Ils ont pour cible deux enzymes de la classe des topoisomérases ; l'ADN-gyrase (chez les bactéries Gram⁻) et la topoisomérase IV (chez les bactéries Gram⁺). Les fluoroquinolones inhibent l'activité de ces enzymes en s'intercalant sous une forme auto-assemblée entre les brins d'ADN lors de leur ouverture et en interagissant avec le complexe enzyme-ADN (Bambeke *et al.*, 2008).

➤ Les sulfamides

Ces antibiotiques sont des molécules bactériostatiques, qui s'administrent par voie orale, ou injectable (Caruba et Jaccoulet, 2015). Ils sont aussi appliqués localement dans le traitement des affections cutanées (Touitou, 2007). Les sulfamides inhibent la dihydroptéroate synthétase, qui est une enzyme de la voie de synthèse des folates chez les bactéries. C'est un cofacteur de composition des bases puriques et pyrimidiques des acides nucléiques (Bambeke *et al.*, 2008).

1.6.2. Résistance aux antibiotiques

Selon l'organisation mondiale de la santé (l'OMS), une souche bactérienne résistante est une souche qui supporte une concentration d'antibiotiques notamment plus élevée que celle qui inhibe le développement de la majorité des souches de la même espèce (Ouardi, 2019). Cette résistance aux antibiotiques peut être naturelle ou acquise.

1.6.2.1. Résistance naturelle

La résistance naturelle ou intrinsèque à un antibiotique est une caractéristique d'une espèce, d'un genre, ou d'un groupe (Diene, 2016) essentiellement due à la présence de gènes chromosomiques. Elle détermine le niveau de sensibilité « basal » des bactéries et définit le phénotype sauvage d'une espèce. (Diallo, 2013). La résistance naturelle se transmet toujours à la descendance (transmission verticale) (Lozniewski *et al.*, 2010; Gradjean, 2015).

1.6.2.2. Résistance acquise

Elle se définit comme une caractéristique propre à quelques souches bactériennes d'un genre ou d'une espèce particulière. Elle provoque l'émergence et la diffusion de résistances au sein de populations de germes normalement sensibles. Cette modification résulte des mutations responsables des résistances endogènes, et l'acquisition horizontale de matériel génétique étranger responsable des résistances exogènes (Muylaert et Mainil, 2012). Cette résistance acquise peut être de deux types :

La **résistance chromosomique** est généralement due à une mutation au niveau de l'ADN qui affecte spécifiquement le mécanisme d'action d'un antibiotique ou d'une famille d'antibiotiques. Elle est caractérisée par une faible fréquence d'apparition, sa spontanéité et sa stabilité par son aspect héréditaire. Ce type de mutation confère à la bactérie qui la porte une résistance à des concentrations souvent très élevées d'antibiotique (Guillot, 1990).

La **résistance extra-chromosomique** est liée à l'acquisition d'un fragment d'ADN porteur d'un ou plusieurs gènes de résistance, provenant d'une autre bactérie de la même espèce ou bien d'une espèce différente par un transfert horizontal (Philippon, 2008; Gradjean, 2015). Un tel type de résistance est due à la présence des plasmides, des transposons qui peuvent être échangés via des phénomènes de conjugaison, de transduction et de transformation (Diallo, 2013; Gradjean, 2015)

1.6.3. Mécanismes biochimiques responsables de la résistance des bactéries aux ATBs

Sur le plan biochimique, les bactéries ont développé quatre grands mécanismes d'acquisition de la résistance, à savoir la modification de la cible, la production d'une enzyme, l'imperméabilité et l'efflux (Courvalin, 2007; Philippon, 2008).

1.6.3.1. Modification de la cible

Une fois que l'ATB entre dans la bactérie il doit se fixer sur sa cible pour agir (Ziai, 2014). Cette dernière peut subir une modification partielle de la forme, d'une modification du nombre, d'un changement total ou d'une dégradation enzymatique (Ouardi, 2019). Cela entraîne une diminution de reconnaissance par l'antibiotique et une diminution de l'efficacité (Diene, 2016). de telle sorte que le composé antibactérien ne puisse plus se lier et exercer son activité au niveau de la bactérie (Muylaert et Mainil, 2012).

- La modification des PLP (protéine liant la péniciline) s'effectue soit par augmentation de la production de la PLP déjà présente, soit par synthèse de nouvelles PLP d'affinité réduite (Ziai, 2014). Ceci entraîne une diminution de la liaison avec les bêta-lactamines (Gradjean, 2015).

- La modification des ribosomes peut survenir dans leur structure et leur fonctionnement par la fixation d'un antibiotique. La modification de la cible ribosomale acquise par méthylation ou par mutation diminue l'affinité du site de fixation de l'antibiotique et rend la bactérie résistante (Diene, 2016; Boutiba, 2009).

- L'altération de la synthèse des acides nucléiques peut se faire comme dans le cas des quinolones qui inhibent l'action de l'ADN gyrase qui est une topoisomérase responsable de l'ouverture de la double hélice de l'ADN. Des mutations au niveau des gènes qui codent pour

l'enzyme gyrase peuvent conduire à la production d'enzymes modifiées insensibles à ces antibiotiques. De la même façon, les rifamycines bloquent l'action de l'ARN polymérase. Et les résistances acquises par mutation sont dues à la production de transcriptase modifiée (Ziai, 2014; Diene, 2016).

➤ **Production d'enzymes**

Il existe des enzymes produites par les bactéries qui modifient le noyau actif de l'antibiotique par clivage ou par réactions biochimiques (hydrolyses, acétylations, phosphorylations, estérifications, des réductions ...etc.). Ceci empêche la fixation de l'ATB sur sa cible et provoque une perte d'activité (Muylaert et Mainil, 2012; Kot, 2019). Pour chaque famille d'antibiotique, on note la présence d'une enzyme correspondante (Ouardi, 2019). On distingue plusieurs types d'enzymes :

❖ **Les β -lactamases**

Elles sont capables de dégrader les β -lactamines, par hydrolyse de la liaison amide du cycle β -lactame et qui rend l'ATB inefficace sur sa cible (Kot, 2019; Bush, 1988). C'est le mécanisme de résistance majeur des bacilles à gram négatif (BGN) (Diallo, 2013). On retrouve 4 groupes majeurs de β -lactamases, les pénicillinases, les céphalosporinases, les β -lactamase à spectre élargie (BLSE) et les carbapénémases (Bush, 2010) :

Les pénicillinases hydrolysent les pénicillines et les céphalosporines de première génération. Elles sont sensibles aux inhibiteurs (acide clavulanique). On distingue deux types : **Les pénicillinases chromosomiques** qui offrent aux bactéries une résistance naturelle. Ces enzymes sont produites en permanence par les bactéries. Une diminution dans leur production fait que les bactéries sont résistantes aux aminopénicillines et carboxypénicillines, mais restent sensibles aux autres β -lactamines. Et **les pénicillinases plasmidiques** qui offrent aux bactéries une résistance acquise. Ces pénicillinases plasmidiques ne diffèrent pas des pénicillinases chromosomiques que par leur niveau de production qui est plus élevé (Ziai, 2014).

Les céphalosporinases sont des β -lactamases chromosomiques. Selon leur production par certaines espèces, il existe des céphalosporinases de bas niveau et des céphalosporinases de haut niveau (Ouardi, 2019). Elles rendent ces espèces résistantes aux aminopénicillines et aux C1G mais n'altèrent pas la sensibilité à la plupart des C2G, aux C3G ainsi qu'aux monobactames et carbapénèmes (Ziai, 2014).

Les BLSE sont des enzymes plasmidiques, transférables produites par certaines bacilles à Gram négatif (BGN) notamment *klebsiella pneumoniae* et *Escherichia coli*. Elles hydrolysent toutes les β -lactamines jusqu'à la céphalosporine de 3^{ème} génération (C3G) à l'exception de l'imipénème. On lutte contre ces enzymes par l'utilisation des inhibiteurs de bêtalactamine (Ziai, 2014; Ouardi, 2019; Sbiti *et al.*, 2017).

Les carbapénémases sont d'origines plasmidiques, elles hydrolysent les carbapénèmes (l'imipénème et le meropenème). On peut les rencontrer notamment chez *Pseudomonas aeruginosae* et récemment chez *Klebsiella pneumoniae*. Ces enzymes sont encore exceptionnelles (isolées uniquement en Amérique du nord) (Ziai, 2014; Philippon, 2008).

❖ Les enzymes inactivant les aminosides

Les enzymes qui sont responsables de l'inactivation de ces antibiotiques sont les aminosides-phosphotransférases (APH) par la phosphorylation des groupements hydroxyles ; les aminosides-nucléotidyl transférases (ANT) qui sont responsables de la nucléotidylation des groupements hydroxyles et les aminosides-acétyle transférases (AAC) qui sont responsables de l'acétylation des groupements aminés (Bambeke *et al.*, 2008). Toutes ces enzymes sont intracellulaires et sont codées par un plasmide et ne modifient l'antibiotique qu'après sa pénétration dans la cellule bactérienne (Ziai, 2014).

❖ Inactivation des quinolones

Ce mécanisme touche spécifiquement les fluoroquinolones possédant une pipérazine en position 7 du cycle diaminé. La fonction amine peut être acétylée enzymatiquement par une acétyltransférase (Bambeke *et al.*, 2008).

1.6.3.2 Modification de la perméabilité de la bactérie

Ce mécanisme est connu depuis très longtemps chez les bacilles à Gram négatif (BGN) (Philippon, 2008). Les ATBs hydrophobes diffusent simplement dans la bactérie à travers la couche phospholipidique bien que les voies principales d'entrée des molécules hydrophiles soient les porines (protéines transmembranaires). Des mutations au niveau des gènes qui codent pour les porines et qui conduisent à leur perte, ou à la réduction de leur taille ou encore à une diminution de leur expression, se traduiront par l'acquisition de résistance vis-à-vis de nombreux antibiotiques (Pagès, 2004; Muylaert et Mainil, 2012). C'est le cas par exemple de la réduction de l'expression de la porine OmpF chez *E. coli* qui entraîne une réduction de sensibilité aux quinolones, aux bêta-lactames, aux tétracyclines et au chloramphénicol (Muylaert et Mainil, 2012).

1.6.3.3 Efflux

Le système d'efflux est le mécanisme de résistance intrinsèque majeur chez les BGN. Leur fonctionnement nécessite de l'énergie pour éjecter à l'extérieur des métabolites et des composés toxiques étrangers tels que les antibiotiques présents dans le cytoplasme de la bactérie. Ce qui prévient et limite l'accès de ce dernier à sa cible et empêche son accumulation intracellulaire (Muylaert et Mainil, 2012). De cette façon, il peut contribuer à des diminutions d'activité des antibiotiques lors de l'association de plusieurs pompes, ou par synergie avec d'autres mécanismes (Cattoir, 2004).

1.6.4. Mécanismes de résistance d'*Escherichia coli* aux antibiotiques

➤ Résistance aux bêta-lactamine

Cette résistance est généralement acquise en raison de la production de différents types d'enzymes β -lactamases codées par le gène *bla* localisés sur les plasmides qui codent pour ces derniers. Les BLSE sont produites après mutations au niveau des enzymes ancestrales. Trois classes de BLSE ont été observées, parmi eux TEM (Temoneria-nom du patient), SHV (Sulphydryl variable) et CTX-M (Céfotaximase-Munich) (Kot, 2019; Reza *et al.*, 2019).

➤ Résistance aux quinolones

La résistance d'*E.coli* aux quinolones résulte d'une part des mutations dans les gènes gyrase A et gyrase B qui catalysent le super enroulement d'ADN ou l'altération du gène de résistance au quinolone (qnr) et le gène pmqr (Gènes de résistance à la quinolone à médiation plasmidique) qui inhibe la liaison des quinolones à l'ADN gyrase et topoisomérases. Induisant ainsi la résistance aux antibiotiques. D'autre part, le changement des porines de la membrane externe et la présence de pompes à efflux conduit à la diminution de l'absorption des antibiotiques (Kot, 2019).

➤ Résistance aux carbapénèmes

La résistance aux carbapénèmes est le résultat de plusieurs mécanismes, notamment la sécrétion des carbapénémases, la surexpression des pompes à efflux et la diminution de la perméabilité (Reza *et al.*, 2019).

1.7. Physiopathologie des infections urinaires

L'infection urinaire est le résultat d'une interaction entre la virulence des germes et les moyens de défense de l'hôte (Lobel et Soussy, 2007). Tout l'arbre urinaire est physiologiquement stérile, à l'exception des derniers millimètres de l'urètre qui comportent une flore multiple, digestive (*Entérobactéries*, *Streptocoques* anaérobies), cutanée (*Staphylocoques* à coagulase négative, *Corynébactéries*) et génitale (*Lactobacilles* chez la femme) (Vlidé, 2002; François *et al.*, 2016).

1.7.1. Les voies de pénétration des bactéries

1.7.1.1. Voie ascendante

Elle est la plus fréquente. Les germes d'origine intestinale ou périnéale cheminent le long de l'urètre jusqu'à la vessie par croissance ascendante dans l'urètre. Si les germes parviennent à surmonter les mécanismes de défense, ils pourraient atteindre la vessie et causer une cystite. Par la suite, en l'absence d'une réponse immunitaire et /ou des soins adéquats, ils envahissent les voies urinaires hautes (uretère, rein). On distingue les infections urinaires spontanées à partir de la flore périnéale et les infections urinaires provoquées (iatrogène) liées à des manœuvres instrumentales : cystoscopie, cathétérisme vésical et sonde vésicale (Thirion et Williamson, 2003; Djennane *et al.*, 2009).

1.7.1.2. Voie descendante (hématogène)

Cette voie de pénétration est plus rare et se produit suite à des lésions au niveau du parenchyme rénal ou de la paroi vésicale. Les infections par voie hématogène sont rencontrées au cours des maladies chroniques (Ouardi, 2019). À noter que ce sont essentiellement les staphylocoques et le *Candida sp.* qui sont à l'origine de celle-ci (Thirion et Williamson, 2003).

1.7.1.3. Voie lymphatique

Bien qu'il y ait des ramifications lymphatiques au niveau du rein, il n'existe pas de preuves expérimentales pour appuyer cette voie comme source d'infection (Thirion et Williamson, 2003).

1.7.2. Facteurs favorisant le développement des bactéries

1.7.2.1. Facteur lié à l'hôte

➤ Age et sexe

Les femmes sont connues pour être très susceptibles de développer des infections urinaires plus que les hommes, en raison de la taille de l'urètre féminin qui est court (3-4 centimètres), de la proximité de l'anus, du périnée, du vagin et de l'urètre qui favorise la colonisation de ce dernier par des bactéries d'origine fécale (Thirion et Williamson, 2003). Aussi, l'arrêt de l'effet oestrogénique après la ménopause induit la diminution de l'acidité vaginale et l'augmentation des risques de colonisation du vagin par les bactéries uropathogéniques (Thirion et Williamson, 2003). Sans oublier l'infection urinaire chez la femme enceinte qui met en cause plusieurs facteurs (Duhamel, 2013). En effet, les modifications anatomiques, dont une compression directe des uretères par l'utérus gravide qui débute dès le premier trimestre. Au fur et à mesure du développement de l'utérus, la vessie prend une position plus abdominale que pelvienne provoquant une dysurie, tandis que l'étirement des uretères favorise le reflux vésico-urétéral. Aussi, les modifications hormonales principalement de la progestérone aurait une action myorelaxante favorisant une stase urétérale et une augmentation de la capacité vésicale ayant pour conséquence une diminution du nombre des mictions ce qui augmente le risque d'infection (Caron *et al.*, 2008). De plus, chez la femme enceinte on observe une sécrétion plus importante des bicarbonates ce qui alcalinise le pH urinaire permettant la multiplication des bactéries (Caron *et al.*, 2008; Duhamel, 2013).

Contrairement chez l'homme, l'urètre est long. Il mesure environ 20 centimètres, ce qui le rend moins exposé aux infections (Lobel et Soussy, 2007). Aussi, le rôle antibactérien des sécrétions prostatiques acides expliquent en partie la rareté des infections chez l'homme jeune. En revanche, chez l'homme plus âgé, la diminution de ces sécrétions et l'élargissement de la prostate causant des mictions incomplètes ainsi que la rétention urinaire (Ouardi, 2019). Par ailleurs, il existe d'autres facteurs tels que l'homosexualité et l'absence de circoncision qui pourraient favoriser le développement des infections urinaires (Thirion et Williamson, 2003).

➤ Facteurs comportementaux

Certains comportements du quotidien sont considérés comme des facteurs de risques. En effet, boire peu et uriner peu, avoir une hygiène négligée facilite la colonisation du vagin et de l'urètre par des bactéries d'origine digestive. Aussi, on peut citer l'utilisation de diaphragmes ou de spermicides, une fréquence d'activité sexuelle, des mictions différées après les rapports sexuels (Lobel et Soussy, 2007). En plus, l'essuyage d'arrière en avant après chaque miction ramène les germes fécaux proches du méat urinaire (Duhamel, 2013).

➤ Maladies et état immunitaire

Les comorbidités comme le diabète, l'immunodépression, l'insuffisance hépatique ou une hypertension artérielle altèrent le système immunitaire et favorisent la survenue des infections urinaires (Ouardi, 2019).

La polykystose rénale par les nombreuses complications telles que la formation de lithiases urinaires ainsi que l'infection kystique est une source d'infection urinaire. De même, la diminution des IgA qui ont un rôle dans la défense vis-à-vis des agressions bactériennes peut entraîner une augmentation du taux d'ITU (Djennane *et al.*, 2009).

➤ **Facteurs anatomiques**

Le reflux vésico-urétéral est l'uropathie la plus fréquente. Elle est définie par le retour des urines de la vessie vers l'uretère et les cavités pyélocalicielles. D'autres anomalies le long de l'arbre urinaire peuvent être mises en évidence lors d'épisodes infectieux répétés comme l'hydronéphrose (dilatation de la cavité pyélocalicielle), distension et dysfonction de la vessie, un méga-uretère et l'urétérocèle (dilatation pseudo-kystique de l'uretère terminale) (Lobel et Soussy, 2007; Vorkauer, 2011).

➤ **Facteurs génétiques**

Le phénotype non sécréteur du facteur Lewis des groupes sanguins ABO est considéré comme un facteur de risque potentiel d'infection urinaire (Lobel et Soussy, 2007). De même, les antécédents d'infection urinaire maternelle et dans l'enfance ont été retenus comme des facteurs influençant la survenue d'infection urinaire (Vorkauer, 2011).

➤ **Facteurs iatrogènes**

Ils sont liés à toute intervention sur les voies urinaires, que ce soit le sondage urinaire ou la pose d'un cathéter (Ministère de la santé, 2005; François *et al.*, 2011).

➤ **L'antibiothérapie et les immunosuppresseurs**

L'utilisation antérieure d'ATBs à large spectre et les immunosuppresseurs déséquilibrent les flores commensales des patients et favorise la sélection des bactéries résistantes ce qui conduit à la survenue des infections urinaires (Ministère de la santé, 2005).

1.7.2.2. Facteurs liés à l'espèce bactérienne

Lorsqu'une souche d'*E. coli* pénètre dans une cavité de l'hôte, elle doit vaincre diverses défenses naturelles non spécifiques constituées par les flores commensales, la couche de mucus, les molécules à activité antibactérienne (Mainil, 2003). A l'aide de facteurs de virulence qui contribuent à leur capacité à provoquer des maladies, y compris les adhésines, les toxines, les flagelles, les protéines d'auto-transporteurs et les systèmes d'acquisition du fer (Ulett *et al.*, 2013).

➤ **Adhésines**

- Les adhésines fimbriales

L'uropathogène *Escherichia coli* présente deux groupes de pili ; le premier sensible et l'autre résistant au mannose.

L'Adhésine type 1 mannose sensible reconnaissant les résidus mannose dépendants qui s'attachent sur la protéine de TAMM HORSFALL. Ce type de pili semble être le plus important. Ils sont présents chez 80 % des souches UPEC (l'Uropathogène *Escherichia coli*) (Ouardi, 2019). Le pilus FimH de type 1 est le principal facteur de la liaison d'*E.coli* aux glycoprotéines mannosylées à la surface des cellules épithéliales de la vessie (Schembri *et al.*, 2001). Ils ont un rôle dans la formation des IBC (Communauté Bactérienne Intracellulaire), l'invasion cellulaire et la formation de structures résistantes de type biofilm (Reza *et al.*, 2019).

L'Adhésine type 2 mannose résistante joue un rôle dans le pouvoir pathogène. Elle serait essentielle à la colonisation des voies urinaires. Ces molécules sont très diversifiées dans les souches UPEC, elles se divisent en différents types :

- Les pili P représentent les fimbriae les plus connus et qui sont fabriqués à partir d'unités répétées de PapA et leur rôle serait non seulement d'en assurer la colonisation de l'UPEC dans les reins mais aussi d'exacerber la réponse inflammatoire, avec augmentation de la production d'interleukine 6.
- Les pili S sont fabriqués à partir de plusieurs sous-unités, dont le SfaS et l'adhésine des pili qui provoque la liaison des bactéries aux structures d'acide sialique sur les cellules épithéliales rénales.
- Les pili F1C sont des analogues de pili S, leur récepteur spécifique est les récepteurs glycolipides hébergeant la β -galactosidase sur la vessie et les cellules épithéliales rénales.
- La famille Dr qui est capable de lier les molécules du facteur d'accélération de la désintégration (DAF) humaine sur les globules rouges et les cellules épithéliales rénales. Cette liaison facilite la colonisation et prolonge la survie bactérienne dans les voies urinaires (Mainil, 2003; Reza *et al.*, 2019).

- Les adhésines non fimbriales

La protéine Ag 43 autotransporteuse, de structure secondaire en forme de L, favorise une colonisation à plus long terme dans la vessie (Tamadonfar *et al.*, 2019). Cela peut être due à sa capacité à améliorer la formation de IBC (Communauté Bactérienne Intracellulaire) de type biofilm, qui joue un rôle dans la résistance aux défenses de l'hôte et donc l'établissement d'une infection à plus long terme (Ulett *et al.*, 2007).

L'autotransporteur trimérique UpaG est impliqué dans la liaison des bactéries aux cellules épithéliales de la vessie et aux protéines de la matrice extracellulaire telle que la fibronectine, ainsi qu'à l'agrégation cellulaire et à la formation de biofilm. Aussi, une adhésine régulatrice du fer Iha joue un rôle dans la liaison des bactéries aux cellules épithéliales de la vessie (Reza *et al.*, 2019).

➤ Récepteurs de fer

Une fois l'étape d'adhésion effectuée, les bactéries *Escherichia coli* doivent être capables d'assurer les besoins nutritionnels en métaux pour survivre dans les cellules hôtes, afin de déclencher l'infection urinaire (Tamadonfar *et al.*, 2019).

Généralités sur les infections urinaires

Le fer libre est l'élément fondamental pour la croissance d'*E. coli* qui l'utilise pour le transport et le stockage de l'oxygène, la synthèse de l'ADN et le transport d'électrons ...ect. Les concentrations en fer libre dans les fluides corporels diminuent jusqu'à des valeurs extrêmement basses empêchant les bactéries de croître (Mainil, 2003). Pour cela, *E.coli* s'approvisionne en fer selon deux stratégies différentes ; la première à partir des produits de dégradation de l'hémoglobine après hémolyse. En effet, les souches d'*E.coli* produisent des hémolysines, car elles sont capables de digérer l'hémoglobine et d'assimiler les porphyrines. Mais à lui seule ce mécanisme est insuffisant. La deuxième stratégie c'est la production de sidérophores. C'est la plus efficace et la plus répandue dans le monde des bactéries pathogènes. Des sidérophores de très haute affinité sont produits pour détacher le fer des chélateurs de l'hôte. Leur synthèse est activée par la déficience en fer. Ils sont excrétés dans le milieu extérieur et fixent le fer (Mainil, 2003).

L'uropathogène *Escherichia coli* produit plusieurs sidérophores, dont entérobactine, l'aérobactine et la yersiniabactine. Après capture du fer, une molécule d'entérobactine interagit avec un récepteur spécifique présent dans la membrane externe. Le transfert de l'entérobactine au travers du périplasme et des membranes est un mécanisme énergétique actif. Ce transport se fait par liaison avec un récepteur du périplasme suivi d'une liaison avec un récepteur présent dans la membrane cytoplasmique. La dissociation du complexe entérobactine-Fe⁺⁺⁺ se fait après réduction enzymatique en Fe⁺⁺. Les ions ferriques sont libérés dans le cytoplasme bactérien et sont récupérés par des transporteurs spécifiques (Johnson, 1991; Mainil, 2003 ; Flores-Mireles *et al.*, 2015).

L'aérobactine délivre l'ion ferrique à un récepteur spécifique présent dans la membrane externe de la cellule bactérienne. Le fer est ensuite transporté vers la membrane cytoplasmique par un autre système énergie-dépendant, contrairement à l'entérobactine, l'aérobactine est recyclée en continu sans hydrolyse (Johnson, 1991; Mainil, 2003; Flores-Mireles *et al.*, 2015).

➤ **Lipopolysaccharide et la capsule**

La membrane externe d'*E.coli* contient un LPS (lipopolysaccharide) reconnu comme un antigène O et généralement recouvert d'une couche capsulaire (antigène C) peuvent être des facteurs de virulence importants pour échapper des souches UPEC (Uropathogènes *Escherichia coli*) aux mécanismes de réponse immunitaire de l'hôte, le développement réussi des IBC (Communauté bactériennes intracellulaire) pendant l'infection et la résistance aux antibiotiques hydrophobes. Certains types capsulaires tels que K1 et K5 en montrant une imitation moléculaire des composants tissulaires neutralisent la fonction de la réponse humorale contre les pathogènes urinaires (Tamadonfar *et al.*, 2019 ; Reza *et al.*, 2019).

➤ **Les toxines**

L'UPEC (Uropathogène *Escherichia coli*) utilise des systèmes de sécrétion de type I et V pour sécréter les toxines qui comprennent l'alpha-hémolysine (hlyA), le facteur nécrosant cytotoxique 1 (CNF1) (Flores-Mireles *et al.*, 2015).

L'alpha-hémolysine (hlyA) oligomérisse et s'intègre dans le cholestérol de la membrane de l'hôte. Il en résulte une formation de pores dans les cellules de la vessie et favorise leur lyse, ce qui facilite l'acquisition de fer et les nutriments par les bactéries (Flores-Mireles *et al.*, 2015).

Le facteur nécrosant cytotoxique 1 (CNF1) conduit à l'activation constitutive de la famille Rho à partir des protéines de liaison au GTP.(Reza *et al.* 2019) ce qui entraîne une perturbation du cytosquelette des cellules hôtes conduisant à l'internalisation, la dissémination et la persistance des cellules bactérienne dans les voies urinaires (Flores-Mireles *et al.*, 2015; Lee *et al.*, 2015).

➤ **Flagelles**

Ils sont fabriqués à partir de monomères protéiques appelés flagelline, composés d'un corps basal, d'un crochet, d'un moteur et d'un filament.(Szabo, 2003) Le flagelle est utilisé pour atteindre les nouveaux nutriments et échapper aux conditions défavorables et au système immunitaire de l'hôte. En outre, le rôle important des flagelles a été démontré à différents stades de la formation de biofilm dans les voies urinaires (Reza *et al.*, 2019).

1.7.2.3.Facteur lié à l'environnement

Le pH urinaire acide inhibe la croissance bactérienne. Une variation de celui-ci vers l'alcalinisation entraîne une multiplication bactérienne (Djennane *et al.*, 2009). Aussi, l'hospitalisation préopératoire prolongée, induit notamment une colonisation des voies urinaires par des germes hospitaliers, c'est un facteur de risque important (Lobel et Soussy, 2007).

1.7.3. Mécanismes de défenses de l'hôte

- La longueur de l'urètre est le premier obstacle à l'invasion des bactéries. Son sphincter limite la colonisation. Sa longueur plus grande chez l'homme explique aussi la moindre fréquence des infections urinaires dans le sexe masculin (Vorkafer, 2011).

- Le flux urinaire au niveau des uretères est unidirectionnel, permanent et sans turbulence. Il empêche l'adhésion bactérienne (Duhamel, 2013).

- La fréquence des mictions permet une élimination éventuelle et régulière des bactéries présentes dans la vessie mais aussi celles qui pourraient remonter le long de l'urètre. Il est donc important d'obtenir des mictions franches, avec un débit suffisant et régulièrement espacé dans le temps (Duhamel, 2013).

- L'urine présente une osmolarité faible et un pH acide. Les protéines et les acides aminés sont rares, ce qui constitue un milieu défavorable pour le développement bactérien. De plus l'urée urinaire et autres acides organiques et certains sels présents dans l'urine ont des propriétés inhibitrices sur la croissance bactérienne (Duhamel, 2013).

- Les métabolites élaborés par l'appareil urinaire : le système immunitaire inné agit par la présence de différents composés et des peptides antimicrobiens dans l'urine, tels que le lysozyme, la protéine Tamm-Horsfall (neutralisant les pili de type 1) et les IgA sécrétoires

(empêche l'adhérence des bactéries sur les cellules épithéliales) qui sont capables d'éliminer ou exclure les bactéries (Djennane *et al.*, 2009; Reza *et al.*, 2019).

- **Les réponses inflammatoires** : le système immunitaire inné présente des cellules de défense (les neutrophiles, les macrophages et les NK) et synthétise des cytokines inflammatoires en évoquant les cellules immunitaires innées. Il présente également des différents composants du système du complément d'hôte et des récepteurs piègeurs (type Toll) (Tamadonfar *et al.*, 2019; Reza *et al.*, 2019).

1.8. Diagnostic des infections urinaires

1.8.1. Prélèvement des urines et leur conservation

Il est important de respecter les règles de prélèvement des urines. En effet, leur recueil doit être précédée d'une désinfection soignée de la région périnéale au savon et avec un antiseptique suivie d'un rinçage à l'eau (Jean-didier *et al.*, 2007). Par ailleurs, il existe plusieurs techniques de prélèvement adaptées à l'âge, la conscience et à l'état du malade, à savoir la ponction sus-pubienne qui permet de récupérer les urines intra-vésicale sans contamination par la flore de l'urètre (Djennane *et al.*, 2009). Le recueil en milieu de jet est réalisée chez l'adulte et l'enfant de plus de deux ans (François *et al.*, 2011). Aussi, il est possible d'utiliser le sachet collecteur ou la poche à urine adhésive qui doit être enlevé dès l'émission des urines et ne doit pas rester en place plus de 30 minute (Jean-didier *et al.*, 2007). Chez les patients incontinents, le recueil se fait par sondage chez la femme et par collecteur voire cathétérisme sus-pubien chez l'homme (Ouardi, 2019).

Une fois le prélèvement effectué, il doit être immédiatement analysé ou conservé au maximum pendant 24 heures à 4°C au réfrigérateur. Il est possible d'avoir recours à l'utilisation de l'acide borique qui permet la conservation de l'urine jusqu'à 48 heures (Caron *et al.*, 2008; François *et al.*, 2011).

1.8.2. Examen cyto bactériologique (ECBU)

L'ECBU est un examen qui fournit des renseignements précieuses pour le diagnostic des maladies du système urinaire et spécifiquement des infections urinaires. Il consiste à révéler la présence de germe responsable de l'infection et d'étudier sa sensibilité aux antibiotiques (Caquet, 2008).

1.8.2.1. Examen macroscopique

Il est réalisé dès la réception des urines, il porte sur l'aspect (clair, légèrement trouble ou trouble), la couleur (Jaune clair ou foncé, hématurique, marron) et sur l'odeur (Darbas *et al.*, 2007 ; Ouardi, 2019).

1.8.2.2. Examen microscopique

L'examen microscopique est une analyse à la fois cytologique et bactériologique.

L'analyse cytologique consiste en une analyse quantitative qui va permettre d'identifier un nombre d'éléments figurés par unité de volume et aussi une analyse qualitative précisant la nature des éléments figures observés dans l'échantillon (François *et al.*, 2016).

La numération des leucocytes s'effectue sur un échantillon d'urine en utilisant un hématimètre ou « cellule ». Le seuil de leucocyturie retrouvé dans une urine infectée est supérieur ou égale à 10^4 leucocytes/ml. Bien que, une urine normale contient moins de 10 leucocytes par mm^3 (El Bouamri *et al.*, 2014). On rencontre aussi des cellules rondes rénales, des cellules en raquette de la couche moyenne de l'épithélium vésical, de grandes cellules à petits noyaux d'origine vaginale, les cylindres, les cristaux, des levures, spermatozoïdes, œufs de parasites ou bactéries. (François *et al.*,2011; Darbas *et al.*, 2007).

L'analyse bactériologique sur un échantillon frais correspond à l'observation d'une suspension bactérienne entre lame et lamelle sans fixation préalable du matériel. Les renseignements obtenus par cette observation concernent principalement la mobilité des bactéries (François *et al.*, 2016). On peut préjuger du type de ciliature de la bactérie, ce qui oriente sur la souche en cause (François *et al.*,2011).

L'analyse bactériologique après coloration permet d'apprécier l'importance de la population bactérienne, son caractère monomorphe ou polymorphe et aspect morfo-tinctorial (Gram+ ou Gram-) (Djennane *et al.*, 2009). De ce fait, cette coloration a un intérêt majeur dans l'orientation de l'antibiothérapie (Caron *et al.*, 2008).

1.8.2.3. Uroculture

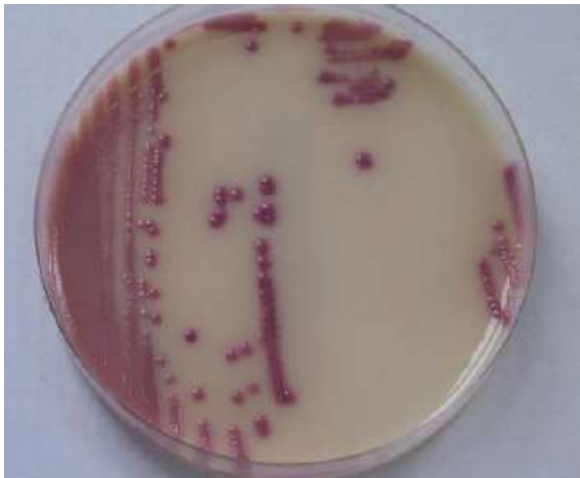
Les milieux de culture utilisés en bactériologie doivent contenir les éléments nécessaires à la survie et à la multiplication des bactéries ainsi que les propriétés physicochimiques convenant à cette culture (François *et al.*,2011)

➤ Milieux chromogènes

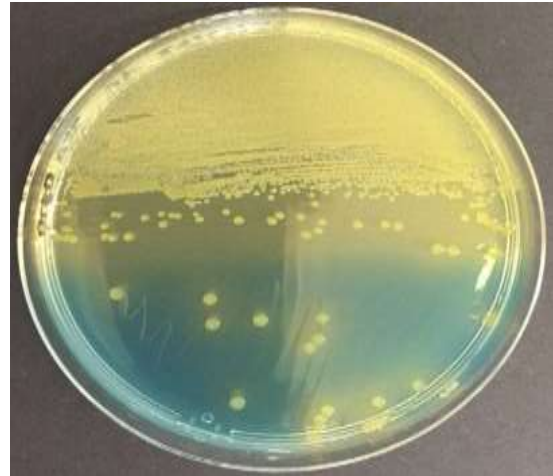
Ce sont des milieux gélosés solides permettant l'identification directe de certaines espèces bactériennes, ou l'orientation vers certains groupes de bactéries grâce à l'utilisation des substrats synthétiques qui sont des analogues structuraux d'une molécule naturellement clivée par une enzyme caractéristique de ces espèces bactériennes. Exemple du milieu CHROMagar Orientation® (Becton Dickinson), le milieu CPS ID 3® (bioMérieux), le milieu UriSelect4® (Bio-Rad) et le milieu UTI® (Oxoid) (François *et al.*,2011) L'activité beta-galactosidase d'*E.coli* (**Figure 06 A**) donne des colonies rose à pourpre, plus ou moins translucides sur les quatres milieux (François *et al.*,2011)

➤ Milieux non chromogènes

Les milieux les plus usuels sont adaptés à la croissance des entérobactéries avec le plus souvent un indicateur de l'attaque du lactose permettant une différenciation des colonies. Les milieux les plus utilisés sont le milieu de CLED (**Figure 06 B**) et le milieu lactosé au bromocrésol pourpre (milieu non sélectif) (**Figure 06 C**) et ainsi que le milieu de MacConkey (milieu sélectif) (**Figure 06D**) (François *et al.*, 2011).



(A)



(B)



(C)



(D)

Figure 06 : Culture d'*E. coli* sur différents milieux de cultures (A) milieu CPS ID3, (B) milieu CLED, (C) milieu milieu BCP et (D) milieux MacConkey (François *et al.*, 2016).

1.8.3. Antibiogramme

Il permet l'étude de la sensibilité d'une souche bactérienne aux divers antibiotiques. Cette sensibilité est définie par la *Concentration Minimale d'Inhibition (CMI)* (Chafai, 2008). L'antibiogramme peut être réalisé par la méthode de diffusion en gélose. Elle consiste à déposer des disques contenant une charge fixe et connue d'ATB sur une gélose Mueller Hinton d'épaisseur déterminée, préalablement inondée par une suspension bactérienne. L'antibiotique diffuse très rapidement à partir du disque, créant un gradient de concentration (Chafai, 2008). La soucheensemencée va entrer en contact avec des concentrations variables de l'ATB et la croissance sera inhibée là où sera atteinte la CMI. L'inhibition va se traduire par une zone circulaire dépourvue de culture autour du disque (Roland, 2005). La lecture des diamètres des zones d'inhibition est réalisée après 24h d'incubation à 37°C en aérobiose (Bador, 2013).

1.8.4. Test rapide

Les bandelettes urinaires représentent le premier examen facile et rapide à réaliser en laboratoire. Elles permettent la détection de leucocyte estérase traduisant la présence de leucocytes. Ainsi que la détection de nitrites grâce à la présence des bactéries ayant une nitrate réductase traduisant l'activité bactérienne.

Une bandelette négative correctement réalisée permet d'exclure avec une excellente probabilité le diagnostic d'IU. Il faut alors envisager un autre diagnostic (vaginite par exemple). Par contre une bandelette positive ne permet pas d'affirmer le diagnostic mais elle a une excellente valeur d'orientation (Caquet, 2008; François *et al.*, 2013).

1.9. Traitements des infections urinaires

Le traitement des infections urinaires diffère par le type l'antibiotique choisi, la voie d'administration et la durée de l'antibiothérapie ainsi que le type de prise en charge de l'antibiotique (hospitalière ou ambulatoire). Celui-ci est prescrit en fonction des résultats de l'antibiogramme (Bambeke *et al.*, 2008).

1.9.1. Traitements médicamenteux

Le traitement des cystites est a priori aisé, car la plupart des antibiotiques sont éliminés par voie urinaire. Les antibiotiques recommandés pour le traitement probabiliste des cystites en première intention est la fosfomycine trométamol en prise unique et en deuxième intention la nitrofurantoïne ou une fluoroquinolone en prise unique (ciprofloxacine ou ofloxacine). Le traitement est établi en fonction des résultats de l'antibiogramme peut faire appel à l'amoxicilline, une amoxicilline plus un acide clavulanique (AMC), une cefixime ou une fluoroquinolone (sauf les fluoroquinolone de première génération), le nitrofurantoïne, le pivmecillinam, ou le triméthoprime + sulfaméthoxazole (SMX-TMP) (Bambeke *et al.*, 2008; Caron *et al.*, 2008).

Le traitement des infections parenchymateuses (pyélonéphrites) requiert des antibiotiques bactéricides, diffusant dans le tissu rénal et dans l'urine. Pour le traitement probabiliste des pyélonéphrites, il est recommandé, en première intention, d'effectuer une monothérapie par

Généralités sur les infections urinaires

une fluoroquinolone par voie per os (ciprofloxacine, lévofloxacine ou ofloxacine), une céphalosporine de troisième génération. De plus dans les formes sévères, un aminoside (gentamicine, nétilmicine ou tobramycine) doit être utilisé en association.

Après l'obtention du résultat de l'antibiogramme, les antibiotiques recommandés par voie orale sont l'amoxicilline, ou l'amoxicilline + acide clavulanique, ou le céfixime, ou une fluoroquinolone (ciprofloxacine, lévofloxacine ou ofloxacine), ou une triméthoprimine + sulfaméthoxazole (SMX-TMP) (Bambeke *et al.*, 2008; Caron *et al.*, 2008).

Actuellement, le traitement probabiliste des prostatites aiguës repose sur l'utilisation d'une céphalosporine de troisième génération (C3G) (ceftriaxone ou céfotaxime, par voie injectable) ou d'une fluoroquinolone per os d'emblée (ciprofloxacine ou lévofloxacine ou ofloxacine), ou par voie intra veineuse (IV) si la voie orale est impossible (**Tableau II**) (Bambeke *et al.*, 2008; Caron *et al.*, 2015; Hillon, 2009).

Généralités sur les infections urinaires

Tableau II : Synthèse du traitement des infections urinaires

Type d'infection	Antibiotiques utilisés	Durée du traitement	Mode d'administration	Voie d'élimination
Cystite simple	Fosfomycine-Trometamol	1 jour (monodose)	3 g (PO) 1/jr	Voie rénal
	Pivmecillinam	5 jours	400 mg PO 2 /jr	Voie rénal
	Nitrofurantoïne	5 jours	100 mg PO 3/jr	Dégradé dans le foie et le rein
	Ciprofloxacine	1 jour (monodose)	500 mg PO 1/jr	Voie biliaire
	Ofloxacine	1 jour	400 mg PO 1/jr	Voie biliaire
Cystite à risque de complication	Amoxicilline	7 jours	1 g PO 3/jr	Voie urinaire
	Amoxicilline ac-Clavulanique	7 jours	1 g PO 3/jr	Voie urinaire
	Pivmecillinam	7 jours	400 mg PO 2 /jr	Voie urinaire
	Cefixime	7 jours	200 mg PO 2/jr	Voie urinaire
	Nitrofurantoïne	7 jours	100 mg 3/jr	Dégradé dans le foie et le rein
	Ciprofloxacine	5 jours	500 mg PO 2/jr	Voie biliaire et ou rénale
	Ofloxacine	5 jours	200 mg PO 2/jr	Voie biliaire et ou rénale
	Trimethoprime	5 jours	300 mg PO 1/jr	Voie rénale
Fosfomycine Trometamol	Avis d'expert	3 g PO 1/jr	Voie urinaire	
Cystite récidivante	Fosfomycine trometamol	1 sachet (3g) tous les 7 jrs	3 g PO 1/jr	Voie urinaire
	Trimethoprime	6 mois minimum	100 mg PO 1/jr	Voie rénale
	Trimethoprime sulfaméthoxazole	6 mois minimum	Dosage adulte (TMP 80 mg + SMX 400 mg) : 1 /jr	Voie rénale
Pyélonéphrite aiguë simple	Cefotaxime	PNA simple : 10-14 jours	1 g x 3/jour	Voie rénale
	Ceftriaxone		1 g x1/jour	

Généralités sur les infections urinaires

ou à risque de complication sans signe de gravité : traitement probabiliste (Monothérapie)	Ciprofloxacine	fluoroquinolone ou β -lactamine parentérale 7jrs	500 mg PO 2/jr	
	Levofloxacine	10-14 jours	500 mg PO 1/jr	Voie rénale
	Ofloxacine		200 mg PO 2/jr	
	Aztreonam		2 g 3/jr	
	Amikacine	5-7 jours	15mg/kg X1/jour	Voie rénale
	Gentamicine		3mg/kg x 1/jr	
	Tobramycine		3mg/kg x 1/jr	
Pyélonéphrite à risque de gravité : traitement en relais après obtention de l'antibiogramme	Amoxicilline	10-14 jours	1 g PO 3/jr	Voie urinaire
	Amoxicilline-AC clavulanique		1 g PO 3/jr	Voie urinaire
	Cefixime		200mg PO 2/jr	Voie urinaire
	Trimethoprim sulfamethoxazole		Dosage fort (TMP 160 mg + SMX 800 mg): 1 cp PO 2/jr	Voie rénale
Pyélonéphrite aigue grave (Bithérapie)	Cefotaxime	10-14 jours	Voie injectable (IV): 2 g 3/jr	voie urinaire
	Ceftriaxone		Voie injectable (IV): 2 g 1/jr	Voie urinaire
	Aztreonam		Voie injectable (IV): 2 g 3/jr	Voie rénale
	Amikacine	Amikacine 1-3 jrs	Voie injectable (IV): 30 mg/1/jr	Voie rénale
Infection urinaire masculin /sans signe de gravité (prostatite aigue) (Monothérapie)	Cefotaxime	14-21 jours	1 g x 3/jour, voire 2 g 3/jr	Voie urinaire
	Ciprofloxacine		500 mg PO 2/jr	Voie rénale
	Levofloxacine		500 mg 1/jr,	Voie rénale
	Ofloxacine		200 mg PO 2/jr	Voie rénale
	Aztreonam		2 g x 3/jour	Voie rénale
	Amikacine		15 mg/kg 1/jr	Voie rénale
	Tobramycine		3 mg/kg 1/jr	Voie rénale
	Gentamicine		3 mg/kg 1/jr	Voie rénale
Tobramycine Amikacine	3 mg/kg 1/jr	Voie rénale		
Infection urinaire	Amikacine	1-3 jours	Voie injectable	Voie rénale

Généralités sur les infections urinaires

masculin avec signe de gravité (bithérapie)			(IV ou IM) : 30 mg/kg 1/jr	
PO = Per Os ; jr : jour				

1.9.2. Traitement non médicamenteux

➤ Vaccins antimicrobiens

Avec l'importante charge de soins santé causée par les infections urinaires, le développement de vaccins à partir des facteurs de virulence d'UPEC est devenu un pilier important dans la réduction et la prévention de la charge de morbidité causée par ces derniers (Tamadonfar *et al.*, 2019). Tous ces vaccins paraissent avoir une efficacité très correcte et des effets secondaires assez rares.

Les vaccins ciblés sont des vaccins directement dirigés contre les facteurs de pathogénicité des bactéries en causes, (pili, toxines, sédéphores). Il devrait cibler seulement les bactéries pathogènes et de ne pas perturber globalement le réservoir fécale (Brumbaugh et Mobley, 2012). Notant à titre d'exemple, les vaccins à base d'adhésine fimbriale et afimbriale, de capsules ou de LPS et ciblant les sidéphores (Flores-Mireles *et al.*, 2015; Reza *et al.*, 2019).

➤ Jus de canneberge

L'effet bactériostatique de la canneberge dans la prévention et le traitement des infections urinaires est fondé sur un usage très ancien. Il a d'abord été attribué à l'acidification des urines par les acides du fruit (Duff *et al.*, 2005). Son effet thérapeutique serait lié à son interférence avec l'adhésion bactérienne dans le tractus urinaire. Une réponse anti-adhérence est provoquée dans l'urine après la consommation de canneberges contenant des polyphénols qui inhibe l'adhésion d'*E.coli* au fimbriae de type P et aux cellules uropéthéliales (Luis *et al.*, 2017).

Chapitre II :
Protocole d'identification et
d'établissement de profil de
résistance aux ATBs d'E.coli
dans les IU

II. Protocole d'identification et d'établissement de profil de résistance aux ATBs d'*E.coli* dans les IUy

Le présent travail est un état de l'art sur le profil de résistance d'*E.coli* aux antibiotiques dans les infections urinaires. Un travail pratique fut initié au niveau du laboratoire de microbiologie de l'hôpital de Thénia mais celui-ci a dû être interrompu suite à la transformation du service en question en unité covid-19.

1. Matériel biologique

L'étude du profil de résistance d'*E.coli* aux différents antibiotiques est réalisable suite aux prélèvements des urines des patients suspectés d'avoir une infection urinaire.

2. Méthodes

En raison des multiples causes d'erreurs pouvant fausser les résultats de l'UCBE, un contrôle de qualité des milieux de culture, des réactifs ainsi que des disques des antibiotiques doit être réalisé pour chacune des techniques utilisées dans le laboratoire. Aussi, une souche de référence *Escherichia coli* ATCC 25922, peut être utilisé en tant que test d'épreuve pour les souches *E.coli* présents au niveau des prélèvements afin d'apprécier la performance globale du test.

2.1. Examen cyto bactériologique des urines (ECBU)

L'ECBU est la seule analyse biologique qui permet le diagnostic d'une infection urinaire avec certitude et cela grâce à l'isolement de la bactérie causale et l'étude de sa sensibilité aux antibiotiques.

2.1.1. Réalisation du prélèvement

C'est un point critique susceptible d'influer sur le résultat de l'ECBU. Au niveau de laboratoire, les urines sont recueillies de différentes manières (milieu de jet, sac collecteur, ponction sus pubienne ou sondage). Le prélèvement doit contenir certains renseignements (nom et prénom du patient, date et heure du prélèvement, modalités de prélèvement, indication du prélèvement, terrain du patient, renseignements cliniques tel que la prise récente d'ATBs) garantissant sa conformité.

Idéalement les urines devraient être ensemencées dans les 20 minutes suivant le recueil. En cas contraire une conservation est possible à température ambiante au maximum deux heures après le recueil ou à 4 °C pour une durée maximale de 24 h. L'addition de l'acide borique permet de conserver les urines pendant 48 h à température ambiante.

2.1.2. Examen macroscopique des urines

Il permet d'apprécier l'aspect et la couleur des urines (**Figure 07**). Dans le cas normal ils sont de couleur jaune, limpide et transparente, à l'inverse ceux qui sont pathologiques peuvent avoir un aspect trouble ou hématique. (Chafai, 2008)



Figure 07. : Différents aspects des urines.

2.1.3. Examen microscopique des urines

Il constitue l'étape la plus importante du diagnostic de l'infection urinaire.

2.1.3.1 Cytologie quantitative

Elle consiste à compter les leucocytes et des hématies sur une cellule de Malassez (**Figure 08**), en donnant exactement le nombre de leucocytes et d'hématies par mm^3 , qui sont convertis ensuite en ml. Le résultat est exprimé en nombre de cellules/ml.



Figure 08 : Cellule de Malassez.

L'analyse quantitative débute par la réalisation d'un montage lame et lamelle, suivi par le dépôt d'une goutte d'urine de manière stérile. La lecture se fait à l'aide d'un microscope optique ($G \times 40$) Le dénombrement des éléments se fait sur quatre bandes, le chiffre total obtenu est divisé par cinq pour ramener le dénombrement en millimètre cube.

Protocole d'identification et d'établissement de profil de résistance aux ATBs d'E.coli dans les IU

En cas d'infection urinaire le processus inflammatoire se traduit par une présence des taux suivants :

- Leucocytes $\geq 10^4$ /ml parfois en amas ;
- Hématies $\geq 10^4$ /ml témoins de microhémorragies.

2.1.3.2. La cytologie qualitative

Entre lame et lamelle, on dépose une goutte de l'échantillon centrifugé, et on observe au microscope optique à l'objectif (x40). Ceci permet d'étudier la morphologie, la mobilité, ainsi que l'abondance des germes. On peut aussi trouver certaines cellules telles que les cellules épithéliales, les cristaux, les levures et parasites, les bactéries et les cylindres et cela à partir du culot urinaire (Ait Miloud, 2011).

2.1.4. Culture bactérienne « Uroculture »

2.1.4.1. Mise en culture

Cette étape est très importante car elle permet l'isolement du (ou des) germes pathogènes afin de permettre l'étape d'identification. L'importance de cette étape réside dans :

- ✓ Le choix d'un milieu de culture adapté à la pousse des germes les plus fréquemment impliqués dans les infections urinaires.
- ✓ La connaissance des exigences culturales des germes en cause.

En effet, les géloses ensemencées comportent toujours un milieu ordinaire qui permet la croissance de la quasi-totalité des germes responsables d'infections de l'appareil urinaire tel que le milieu BCP (gélose au Pourpre de Bromocrésol) ou le milieu CLED (Cystine Lactose Electrolyte Déficient).

- Le milieu le plus utilisé est la gélose (BCP), il s'agit d'un milieu solide ayant comme source principale les hydrates de carbone, le lactose avec un indicateur de pH qui est le (BCP), de couleur pourpre à pH égal à 7. Ce milieu est utilisé de façon systématique pour tous les ECBU. Il permet la croissance de la majorité des germes trouvés au cours d'une IU.
- La méthode d'ensemencement à suivre est celle de l'anse de platine calibrée. Ainsi, à proximité du bec Bunsen et à l'aide d'une anse de platine stérile et calibrée, on procède au prélèvement d'une goutte de l'échantillon d'urine qu'on étale sur toute la surface de la gélose avec un étaleur de verre. Les boîtes sont incubées à 37°C pendant 24 heures.

2.1.4.2. Lecture et interprétation des résultats

Les critères de Kass qui servent historiquement de référence pour l'interprétation (**Tableau III**) de la bactériurie sont les suivants :

Protocole d'identification et d'établissement de profil de résistance aux ATBs d'E.coli dans les IU

- ✓ Bactériurie < 10⁴ /ml : bactériurie non significative (contaminants) ;
- ✓ Bactériurie > 10⁵ /ml : bactériurie significative (François *et al.*, 2016).

Tableau III: Interprétation des résultats de la leucocyturie, bactériurie et la culture (Djennane *et al.*, 2009).

Leucocyturie	Bactériurie	Culture	Interprétation
≤ 10 ⁴	≤ 10 ³	Négative	Absence d'infection urinaire.
≥ 10 ⁴	≥ 10 ⁵	Un seul type de bactérie	Il s'agit d'une infection urinaire certaine
≥ 10 ⁴	≥ 10 ⁵	Deux types de bactéries	I.U possible à plusieurs espèces ou d'une espèce contaminant. - Refaire un ECBU de contrôle
≤ 10 ⁴	≥ 10 ⁵	un seul type de bactérie	C'est une infection urinaire dans les cas suivants : - Femme enceinte confirmé par un deuxième ECBU. - Immunodéprimé - diabétique - Nourrisson
+/-	≥ 10 ⁵	Deux types de bactéries	L'infection urinaire poly microbienne est admise dans les cas suivants : - Uropathie (Reflux vésiculo-urétéral, Maladie de la jonction pyélo-urétérale) - Sondé - Paraplégique
+/-	≥ 10 ⁵	Plus de deux types de bactéries,	Contamination est certaine, un deuxième prélèvement est demandé.
≥ 10 ⁴	≤ 10 ³	Négative	Infection décapitée, refaire le prélèvement 48 h après l'arrêt du traitement si nécessaire.

Escherichia coli fait partie du groupe 1 des bactéries uropathogène, pour lesquelles un seuil de 10³ UFC/ml est retenu.

2.1.4.3. Identification des colonies

C'est le but de toute analyse bactériologique. Elle est faite à partir des souches pures représentées par des colonies que l'on peut différencier selon leurs caractères culturales et biochimiques. L'identification n'est pratiquée que si l'uroculture est positive après d'incubation (24h à 37°C) (Ouardi, 2019).

Protocole d'identification et d'établissement de profil de résistance aux ATBs d'E.coli dans les IU

L'examen macroscopique est le premier examen réalisé à partir de l'isolement après incubation. C'est l'étude de l'aspect des colonies observées à l'œil nu et il ne pourra être décrit convenablement qu'à partir de colonies bien isolées. Elle permet de mettre en évidence la taille, la forme, l'aspect de la surface, la couleur, l'opacité et la consistance des colonies sur les boîtes.

L'examen microscopique en bactériologie peut être effectué à l'état frais par observation directe entre lame et lamelle, ou bien après coloration de l'échantillon (**Tableau IV**). L'observation des bactéries à l'état frais (G×40) montre la mobilité de certaines bactéries *E. coli*, alors que la coloration de Gram montre la coloration en violet des bactéries à Gram positif et en rose des bactéries à Gram négatif.

Tableau IV : Méthodes d'observation microscopiques des bactéries (Benhalima, 2016; Boussena, 2019; François *et al.*, 2016; Zitouni et Bouchama, 2016).

	Principe	Protocole
Etat frais	Permet d'affirmer l'existence des microorganismes dans l'urine et déterminer leur forme, leur arrangement et surtout leur mobilité.	<p>Déposer une goutte d'eau physiologique stérile sur une lame.</p> <p>Prélever à l'aide d'une anse de platine une colonie sur le milieu gélosé.</p> <p>Effectuer une suspension homogène dans la goutte d'eau physiologique.</p> <p>Recouvrir d'une lamelle et observer immédiatement au microscope Gx40.</p>
Coloration Gram	<p>C'est une double coloration qui permet de connaître la forme, l'arrangement, la pureté ainsi que la nature biochimique de la paroi des cellules purifiées.</p> <p>Cette coloration permet de classer les bactéries selon leur capacité à fixer le cristal violet.</p> <p>Les bactéries qui possèdent une membrane externe sont décolorées lors du lavage à l'éthanol (Gram négative), alors que celles qui n'en possèdent pas vont retenir le colorant (Gram</p>	<p><u>Etape 1</u> : Préparation des frottis</p> <p>A l'aide d'une pipette stérile on prélève une colonie bactérienne. Celle-ci est déposée sur une lame contenant une goutte d'eau physiologique.</p> <p>Après avoir bien étalé, il faut laisser sécher la lame à l'air libre. L'échantillon est fixé à la chaleur en faisant passer la lame sur la flamme du bec Bunsen.</p> <p><u>Etape 2</u> : La coloration</p> <p>Recouvrir la lame avec le violet de gentiane et laisser en contact pendant 1 minute. Cette étape est répétée avec du</p>

Protocole d'identification et d'établissement de profil de résistance aux ATBs d'E.coli dans les IU

	positif).	<p>Lugol suivi d'un rinçage à l'eau.</p> <p>Décolorer la lame par de l'alcool. La durée de décoloration est variable selon l'épaisseur du frottis. Ce processus est stoppé par un lavage à l'eau.</p> <p>Recouvrir la lame de fuchsine diluée et laisser agir 30 seconds à 1 min puis laver à l'eau.</p> <p>Sécher la lame entre deux feuilles de papier filtre, puis avec de la chaleur.</p> <p>Observation de la lame au microscope optique G×100.</p>
--	-----------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

2.1.4.4. Recherche des caractères biochimiques

➤ Test d'orientation

En plus de la morphologie et le Gram de la bactérie, la recherche des enzymes respiratoires (catalase et oxydase) (**Tableau V**) permettent d'orienter notre diagnostic de façon plus précise à une famille ou un genre bactérienne (Djennane *et al.*, 2009; Benhalima, 2016; François *et al.*, 2016).

Tableau V : Test d'orientation : les enzymes respiratoires (Oxydase et Catalase) (Djennane *et al.*, 2009; Benhalima, 2016; François *et al.*, 2016).

	Oxydase	Catalase
Principe	Les bactéries possédant une chaîne respiratoire complète sont dotées d'un cytochrome oxydase. La mise en évidence de cette oxydase est effectuée par le N-Diméthyle Phényle Diamine qu'est oxydé et donne une semi quinone colorée en violet.	La catalase est une enzyme qui catalyse la dégradation du peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène. Ce dernier est un produit toxique du métabolisme aérobie de nombreuses bactéries.
Technique	<p>Au milieu d'une lame propre déposer un disque de papier déjà imprégné de solution de N-Diméthyle Phényle Diamine et imbibe d'un peu d'eau physiologique.</p> <p>Avec une pipette Pasteur boutonnée, prélever un peu de culture pure sur milieu</p>	<p>A l'aide d'une pipette Pasteur déposer au milieu d'une lame propre une goutte d'eau oxygénée diluée à 1%. Puis ajouter l'inoculum bactérien.</p> <p>Surveiller l'apparition d'un</p>




Protocole d'identification et d'établissement de profil de résistance aux ATBs d'E.coli dans les IU

	d'isolement et déposer la colonie sur le disque et attendre quelques secondes.	dégagement d'oxygène sous forme de bulles gazeuses.
Lecteur	<p>Oxydase + : le disque devient rose foncé puis violet au niveau du dépôt.</p> <p>Oxydase - : pas de changement de couleur et c'est le cas pour <i>E. coli</i>.</p>	<p>Catalase + : dégagements des Bulles de gaz dans l'eau oxygénée (effervescence) (exemple d'<i>E. coli</i>).</p> <p>Catalase - : Pas de dégagement gazeux.</p>


➤ La galerie biochimique classique

Afin de cerner certaines aptitudes biochimiques des bactéries, il est impératif d'utiliser des milieux sélectifs différents (Citrates de Simmons, Urée-indole, Moeller falkow) pour la recherche de certains caractères biochimiques (**Tableau VI**) tels que l'utilisation du glucose, du lactose, d'indole et la production d'H₂S, de gaz ainsi que la production de la lysine décarboxylase et l'uréase (Boussaidi et Barika, 2019; Boussena, 2019; Zitouni et Bouchama, 2016).


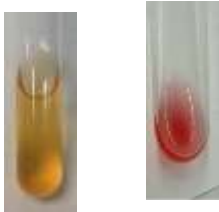
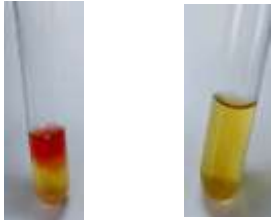
Tableau VI : Synthèse des étapes d'utilisation de la galerie classique.

Test	Principe	Lecture
Ferguson	<p>Le milieu urée-indole de Ferguson est un milieu qui contient de la L-tryptophane, de l'urée et du rouge de phénol (milieu de couleur jaune orange). Il permet la détermination de 3 caractères (urée ; indole ; TDA) utilisés dans l'identification de nombreux germes bactériens.</p> <p>L'uréase, enzyme hydrolysant l'urée, leur activité est directement détectée par le suivi de l'alcalinisation.</p> <p>Prélever quelques colonies bactériennes puis les émulsionner dans le milieu FERGUESON. Incuber à 37°C pendant 24 heures, puis diviser le contenu en 2 tubes :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tube 1 : ajouter 3 gouttes du réactif de 	<p>uréase + : couleur rose-rouge qui traduit l'alcalinisation du milieu, suite à l'hydrolyse de l'urée et la formation de carbonate d'ammonium.</p> <p>uréase - : le milieu reste inchangé (jaune orange).</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;">  </div> <p>Indole + : formation d'un anneau rouge.</p> <p>Indole - : absence d'anneau rouge.</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;">  </div> <p>TDA + : coloration brune.</p> <p>TDA - : coloration jaune.</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;">  </div>

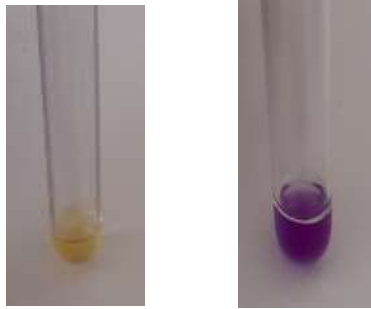
Protocole d'identification et d'établissement de profil de résistance aux ATBs
d'E.coli dans les IU

	<p>Kovacs et réincuber à 40°C pour la recherche de la production d'indole.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tube 2 : ajouter 3 gouttes de perchlorure de fer (réactif TDA) pour la recherche de la TDA. 	<p>NB : <i>E. Coli</i> est Indole (+), TDA et Urée (-).</p>
TSI	<p>La gélose TSI est de couleur rouge et permet l'identification des Entérobactéries par la mise en évidence de cinq caractères : la fermentation du glucose, fermentation du lactose et/ou saccharose ainsi que la production du H₂S due à la réduction du thiosulfate qui donne des sulfures de fer noir et la production du gaz.</p> <p>A l'aide d'une pipette pasteur ensemencer en stries serrées sur la pente de la gélose, puis par piqûre centrale en culot ; les tubes à vis ne sont pas fermes à fond pendant l'incubation afin de permettre les échanges gazeux.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Incuber à 37°C pendant 24 heures. 	<p>Culot rouge → pas de Fermentation du glucose. Culot jaune → il y a Fermentation du glucose. Production du gaz → découlement de la gélose. Production de d'H₂S → noircissement du milieu. Pente jaune → Fermentation de lactose et/ou saccharose. Pente rouge → Pas de fermentation du lactose et/ou saccharose.</p>  <p>NB : <i>E. coli</i> est lactose (+), glucose (+), saccharose (+/-), H₂S (-), gaz (+).</p>
Citrate de Simmons	<p>Dans ce milieu la source d'azote est le phosphate d'ammonium et l'unique source de carbone est le citrate. L'indicateur de coloration est le bleu de Bromothymol. Ce test permet de mettre en évidence l'usage du citrate comme seule source de carbone et d'énergie, l'utilisation de ce substrat se traduira par une alcalinisation du milieu.</p> <ul style="list-style-type: none"> - A partir d'une culture sur milieu solide, seule la moitié inférieure est ensemencée en surface par stries à l'aide d'une pipette pasteur et l'autre moitié servira de témoin. - Incuber à une température de 37°C 	<p>-Réaction (+) se traduit par le virage de l'indicateur de pH au bleu, il y a eu alcalinisation du milieu c.-à-d. que les bactéries utilisant le citrate comme source de carbone.</p> <p>-Réaction (-) se traduit par l'absence de virage de l'indicateur de pH, il n'y a pas eu alcalinisation donc le milieu reste vert car les bactéries ne l'utilisant pas le citrate.</p>

Protocole d'identification et d'établissement de profil de résistance aux ATBs
d'*E.coli* dans les IU

	<p>pendant 24 heures.</p>	 <p>NB : <i>E. coli</i> est citrate négatif.</p>
<p>Clark et Lubs</p>	<p>Ce milieu permet de mettre en évidence la voie fermentaire empreintée par un germe.</p> <p>❖ Test au rouge de méthyle (RM) : Il permet la mise en évidence, grâce au rouge de méthyle, de la fermentation du glucose en acides mixtes par acidification d'un milieu glucosé (voie fermentative des acides mixtes).</p> <p>❖ Réaction de Voges-Proskauer (VP) : Il permet la mise en évidence de la production d'acétoïne au cours de la fermentation butane diolique : en présence de la créatinine et d'α-naphthol, l'acétoïne donne une coloration rouge (voie fermentaire du butane 2,3 diol). -A l'aide d'une pipette Pasteur ensemencer le bouillon Clarck et Lubs par quelques gouttes de suspension bactérienne. - Incuber pendant 24h à 37°C. puis diviser le bouillon en 2 tubes : ▪ Tube 1 : rajouter 2 gouttes de RM puis observer. ▪ Tube 2 : rajouter 1 goutte d'Alpha-naphthol et 2 gouttes de KOH puis laisse agir pendant 10 minutes à température ambiante.</p>	<p>• Test RM :</p>  <p>RM + → Coloration rouge RM - → Coloration jaune.</p> <p>• Test VP :</p>  <p>VP + → Coloration rouge VP - → Pas de coloration</p> <p>NB : <i>E. coli</i> est RM (+) et VP (-).</p>

Protocole d'identification et d'établissement de profil de résistance aux ATBs d'*E.coli* dans les IU

Test de Mueller falkaw	<p>Le milieu Moeller falkaw contient du glucose, des acides aminés (lysine, ornithine, arginine) et du pourpre de bromocrézol. Il permet la recherche des décarboxylases et dihydrolase bactérienne par la mise en évidence de l'acidification et la réalcalinisation du milieu.</p> <ul style="list-style-type: none">○ Dans un premier temps les bactéries vont fermenter le glucose ce qui entraîne une baisse de pH, le milieu s'acidifiant devient jaune.○ Dans un deuxième temps si les bactéries utilisent les acides aminés, il y a formation de substances fortement alcalines qui font virer au violet l'indicateur de pH. <p>- Ensemencer la suspension bactérienne à étudier dans les trois tubes contenant les milieux LDC, ODC et ADH puis rajouter quelques gouttes de l'huile de vaseline car il s'agit d'enzymes anaérobies.</p> <p>- Incuber les trois tubes à 37°C pendant 24 heures.</p>	<p>Réaction (+) : coloration violette.</p> <p>Réaction (-) : coloration jaune.</p> <div data-bbox="1034 539 1406 846" style="text-align: center;"></div> <p>NB : <i>E. coli</i> est LDC (+) ODC et ADH (-).</p>
-------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

➤ La galerie biochimique miniaturisée API 20 E

Principe

La galerie API (Analytique Profile Index) 20 E est une version miniaturisée de la galerie classique permettant d'étudier les différents caractères biochimiques des entérobactéries et autres bacilles gram négatif. Elle comporte 20 microtubes contenant des substrats déshydratés qui sont inoculés avec une suspension bactérienne. Les réactions produites pendant la période d'incubation se traduisent par des virages des couleurs spontanés lors de l'addition des réactifs (Boussena, 2019).

Technique

• **Préparation de la galerie**

- Inscrire les références de la souche bactérienne ; date et température d'incubation sur la languette latérale de la boîte.
- Réunir fond et couvercle d'une boîte d'incubation puis répartir de l'eau dans les alvéoles pour créer une atmosphère humide

Protocole d'identification et d'établissement de profil de résistance aux ATBs d'E.coli dans les IU

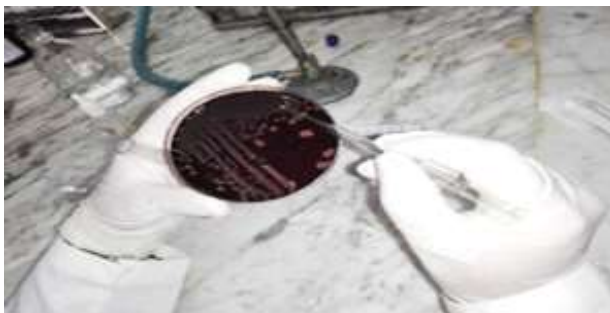
- Placer la galerie sur le fond de la boîte d'incubation (Zitouni et Bouchama, 2016; Boussena, 2019).

• Préparation de l'inoculum

- Introduire un peu d'eau physiologique stérile dans un tube à vis stérile.
- Avec la pipette Pasteur, prélever une seule colonie bien isolée sur milieu gélosé (**Figure 9A**).
- Réaliser une suspension bactérienne en homogénéisant soigneusement les bactéries dans le milieu (Zitouni et Bouchama, 2016).
- On introduit la suspension bactérienne dans chaque tube à l'aide d'une pipette Pasteur Stérile (**Figure 9 B**).

On distingue 3 types de remplissage :

- Pour les tubes qui sont marqués par des caractères ni soulignés ni encadrés. On remplit seulement le tubule.
- Pour ceux qui sont marqués par des caractères soulignés. On remplit seulement le tubule et on le couvre avec l'huile de paraffine pour créer une anaérobiose dans les tests ADH, LCD, ODC, URE, H₂S.
- Pour les tubes qui sont marqués par des caractères encadrés. On remplit le tubule et la cupule.
- Incuber à 37°C pendant 18-24 heures (Zitouni et Bouchama, 2016).



(A)



(B)

Figure 9 : (A) Préparation de l'inoculum et (B) ensemencements de la galerie Api 20E (Barika et Boussaidi, 2019).

• L'identification de la galerie

L'addition des réactifs correspondent aux tests nécessitant la révélation (TDA, IND, VP avec les réactifs TDA, Kovaks, VP1, VP2 respectivement) avant de noter toutes les réactions sur la fiche de résultats (**Figure10**).



Figure 10 : Aspect de la galerie Api 20 E avant l'incubation.

2.1.4.5. Antibiogramme

C'est une technique visant à tester la sensibilité ou la résistance d'une souche bactérienne vis-à-vis d'un ou plusieurs antibiotiques (Ait Miloud, 2011).

Principe

Cette technique consiste à placer plusieurs disques en papier imbibés d'antibiotiques sur une souche bactérienne déposée dans une boîte de Pétri (Ait Miloud, 2011).

Technique

- Pour la réalisation d'un antibiogramme, on utilise un milieu de culture non sélectif qui est la gélose Mueller-Hinton coulé dans une boîte de Pétri sur une épaisseur de 4 mm et qui doit être séché avant l'emploi.
- A partir d'une culture pure de 24 heures ; on prélève trois (03) colonies identiques de la bactérie à étudier. Celles-ci sont suspendues dans 5 à 10 ml d'eau physiologique stérile à 0,9% (Turbidité=0.5 mégafard).
- Tremper un écouvillon stérile sec dans l'inoculum, puis ensemer en stries très serrées. Il faut faire 3 passages en faisant pivoter de 60° à chaque fois. Finir l'ensemencement en passant l'écouvillon sur les bords de la gélose avec un mouvement circulaire de la boîte.
- Les disques d'antibiotiques sont déposés sur la boîte à l'aide d'une pince bactériologique stérile (**Figure 11**) en appuyant légèrement pour assurer le contact avec le milieu (6 disques maximum par boîte) et ne pas déplacer les disques après leur application. Les boîtes sont mises au réfrigérateur pendant 4 à 6h pour permettre une bonne diffusion de l'ATB et puis mises à l'étuve à 37°C pendant 24 à 48 heures.



Figure 11 : Application des disques d'antibiotique.

- Après incubation, on mesure le diamètre des zones d'inhibition avec précision. Pour les bactéries testées sur Muller-Hinton simple. Les mesures seront prises en procédant par transparence à travers le fond de la boîte de pétri fermée.

➤ **Notion de Bactériostase et bactéricide**

Le terme **Bactériostase** est le phénomène qui permet le ralentissement de la croissance bactérienne, elle est quantifiée par la CMI (Concentration Minimale Inhibitrice); c'est la plus faible concentration d'ATB pour laquelle il n'y a pas de croissance visible à l'œil nu, après 18 heures d'incubation de la souche bactérienne étudiée (Barika et Boussaidi, 2019).

« Un antibiotique est dit bactériostatique si le rapport CMB /CMI supérieur ou égale 32 »

Le terme **Bactéricide** représente l'effet létal de l'ATB, quantifiée par la CMB (Concentration Minimale Bactéricide) ; c'est la plus faible concentration d'ATB laissant après 18 heures d'incubation un % de survivants inférieure ou égale à 0,01% de l'inoculum de départ (Barika et Boussaidi, 2019).

« Un antibiotique est bactéricide si la CMI et la CMB sont proches »

➤ **Détermination de la CMI par l'E-test**

Principe

C'est une technique de détermination de la CMI, validée pour les bactéries non exigeantes. Elle consiste à utiliser des bandelettes en plastique imprégnées d'un gradient prédéfini de concentrations croissantes d'antibiotique (François *et al.*, 2016).

Technique

- Appliquer directement les bandelettes à la surface d'une gélose inoculée avec la bactérie en cause. Il faut commencer par l'extrémité correspondant aux concentrations les plus faibles de

Protocole d'identification et d'établissement de profil de résistance aux ATBs d'E.coli dans les IU

l'antibiotique testé puis en progressant jusqu'aux concentrations les plus élevées (Rahal *et al.*, 2011)

- Après incubation pendant 24 heures à 37 °C, une ellipse d'inhibition symétrique centrée le long de la bandelette se forme. Ainsi, la CMI des antibiotiques bactéricides correspond à la concentration d'antibiotique lisible au point où l'ellipse croise la bandelette (**Figure12**) (François *et al.*, 2016).

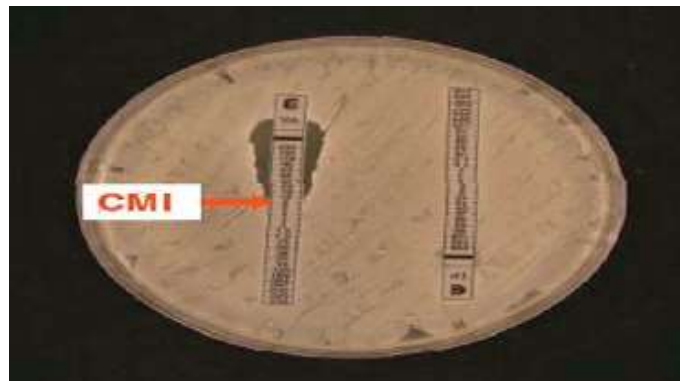


Figure 12 : Détermination de la CMI en milieu solide par diffusion en gélose (François *et al.*, 2016).

➤ Test complémentaire : Recherche de BLSE par le Test de synergie

Principe

La production de la bêta-lactamase à spectre élargie se traduit sur l'antibiogramme par l'apparition d'une image de synergie (bouchon de champagne) entre les disques d'amoxicilline + l'acide clavulanique (AMC) et le céphotaxime (CTX : céphalosporine de 3^{ème} génération). (Azzoune et Boureguig, 2019).

Technique

- On dépose les disques d'ATB sur une boîte de pétri contenant le milieu Muller Hinton, puis à l'aide d'une pince stérile, on prend des disques d'ATBs contenant de l'amoxicilline + acide clavulanique (AMC20/10ug), et des disques de C3G (CTX 30ug, FEP 30ug, CAZ 30ug) et des disques d'azotrénam (ATM 30 ug), puis on les dépose à une distance de 20-30mm sur la boîte de pétri.

- Ces dernières sont incubées pendant 18 heures à 37°C (Barika et Boussaidi, 2019).

Chapitre III :

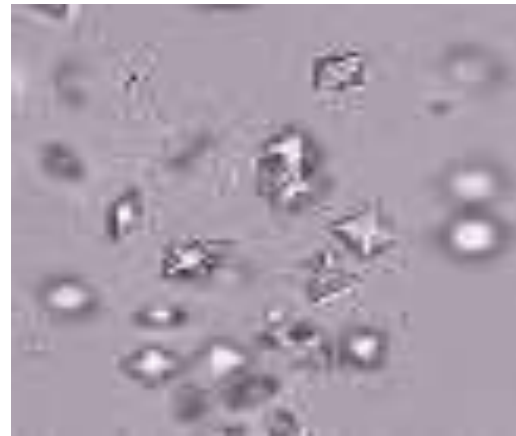
Résultats

1. Résultats de la cytologie qualitative

A l'aide de microscope optique on observe la présence de certaines cellules telles que les cellules épithéliales, les cristaux, les parasites, les bactéries et les cylindres et cela à partir du culot urinaire. Ceci permet d'étudier la morphologie, la mobilité, Ainsi que l'abondance des germes (**Figure 13**).



(A)



(B)



(C)

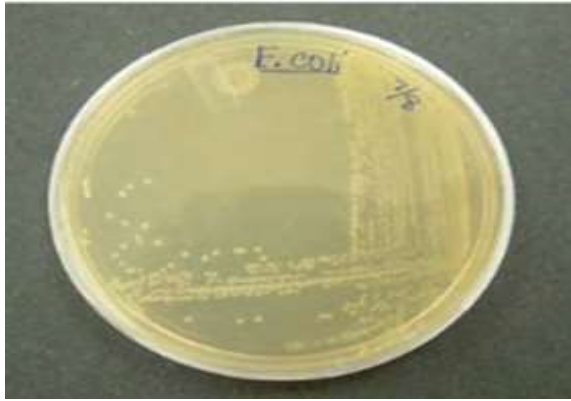


(D)

Figure 13 : Observation au microscope (G×40) de (A) cellule épithéliales, (B) cristaux (Oxalate de calcium), (C) cylindres et (D) bactérie (Djennane *et al.*, 2009).

2. Résultat de l'examen macroscopique d'*E.coli* après la mise en culture

Escherichia coli est caractérisée par des colonies lisses et brillantes, opaques, blanchâtres et arrondies parfois d'aspect muqueux sur une gélose nutritive (Azzoune et Boureguig, 2019). Cette bactérie apparaît de couleur jaune saumon, de forme ronde, lisse et opaque sur le milieu Hektoen (**Figure 14**).



(A)



(B)

Figure 14: Aspect des colonies d' *E. coli* sur une gélose nutritive (A) et sur le milieu Hektoen (B) (Djennane *et al.*, 2009)

3. Résultats de l'examen microscopique d'*E.coli* après la coloration de Gram

Concernant *Escherichia coli* (**Figure 15**), cette colonie bactérienne apparaît sous forme de bacille colorée en rose (François *et al.*, 2016).



Figure 15 : Observation au microscope optique d'*Escherichia coli* après coloration Gram (G×100) (Manning et Shannon, 2010).

4. Résultat de test d'orientation : les enzymes respiratoires (Oxydase et Catalase)

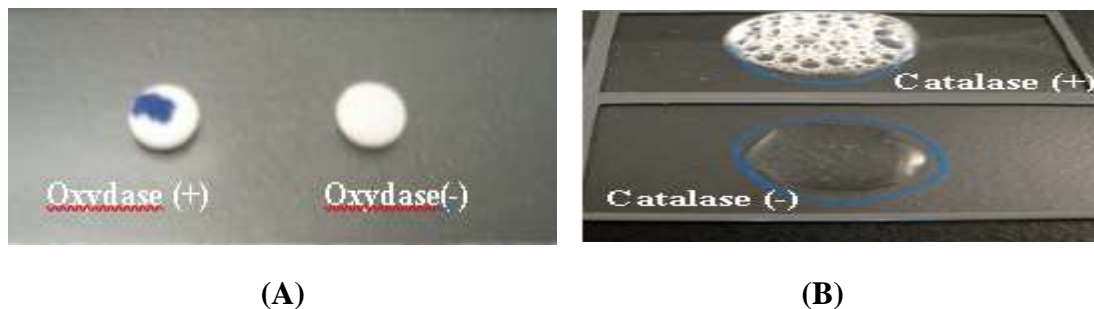


Figure 16 : Interprétation du test d'orientation : (A) oxydase et (B) catalase (François *et al.*, 2016; Boussena, 2019).

5. Résultat de la galerie Api 20 E d'*E.coli*

La lecture est réalisée en se référant au tableau de lecture (notice de la galerie) à partir du profil numérique (**Figure 17**).



Figure 17 : Aspect des résultats de la galerie Api 20 E d'*E.coli*.

6. Résultat de l'antibiogramme

- L'interprétation des résultats se fait suite à la comparaison des diamètres obtenus (**Figure 18**) avec des tables de référence. Les bactéries sont classées dans une des trois catégories cliniques qui ont été retenus pour le test de sensibilité *in vitro* :
- Si le diamètre obtenu est supérieur au diamètre critique, la bactérie est déclarée sensible (S) à l'antibiotique testé.
- Si le diamètre obtenu est inférieur au diamètre critique, la bactérie est déclarée résistante (R) à l'antibiotique testé.
- Si le diamètre obtenu est égale au diamètre critique, la bactérie est déclarée intermédiaire (I).

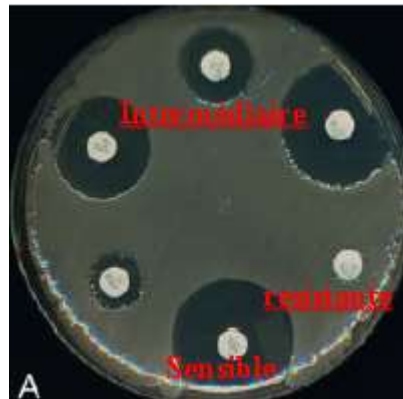


Figure 18 : Interprétation d'un antibiogramme selon les diamètres des zones d'inhibition obtenus.

7. Résultat de test complémentaire : Recherche de BLSE par le Test de synergie

La production BLSE se traduit par l'apparition d'une image de synergie (**Figure19**) ou bouchon de champagne entre les trois disques : AMC et CTX / AMC et CAZ/ AMC et ATM (Rahal *et al.*, 2011).

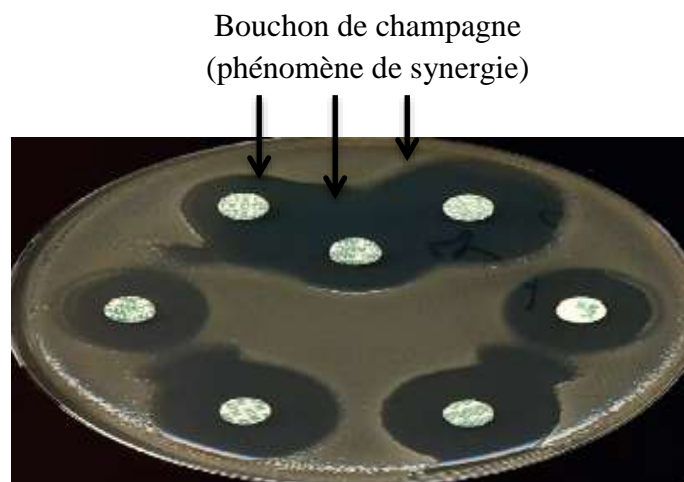


Figure19: Réaction de synergie entre les disques d'ATBs (François *et al.*, 2016).

Chapitre IV :
Analyse bibliographique de
la résistance d'*E.coli* aux
ATBs

L'infection urinaire constitue un véritable problème majeur de santé publique. Elle constitue un motif très fréquent de consultation et de prescription médicale en pratique courante (El bouamri *et al.*, 2014). Ces infections représentent environ 40% de toutes les infections nosocomiales et 50% des infections bactériennes à l'origine d'une morbidité accrue entraînant une hospitalisation prolongée (Kot, 2019). Elles surviennent souvent chez les patients atteints d'insuffisance rénale, d'anomalies anatomiques des voies urinaires ainsi que chez les personnes qui utilisent des dispositifs médicaux tels que les cathéters et ceux qui présentent une immunosuppression ou bien une exposition antérieure aux antibiotiques (Kot, 2019).

On estime que les femmes âgées entre 20 et 60 ans sont les plus exposées à l'infection en raison de la configuration anatomique du système urinaire (brièveté de l'urètre, proximité des orifices génital et anal), de l'insuffisance des pratiques d'hygiène, le rapport sexuel et la grossesse (Rakotovao-ravahatra *et al.*, 2017). Ainsi que l'utilisation de diaphragme et de spermicide (Agarwal *et al.*, 2012).

Parmi les Enterobacteriaceae (*Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter*, *Enterobacter*) impliquées dans les infections urinaires, on retrouve *Escherichia coli* qui est à l'origine d'environ 80% des infections urinaires (Kot, 2019). Ceci est clairement justifié par leur dominance dans le tube digestif humain (Ahoyo *et al.*, 2007; El bouamri *et al.*, 2014). Certaines souches d'*E.coli* s'écartent de leur statut commensal de la flore intestinale et suivent une évolution plus pathogène (Agarwal *et al.*, 2012) en utilisant des facteurs de virulence qui leur permettent de coloniser la région vaginale et périurétrale (Kot, 2019). Ces bactéries finissent par atteindre la vessie et se fixent à l'épithélium de surface à l'aide d'un arsenal de facteur de virulence spécifiques qui contribue à leur capacité à provoquer des maladies infectieuses (Ulett *et al.*, 2013; Kot, 2019).

En effet, une étude indienne a montré que le génome de la souche uropathogène d'*Escherichia coli* (UPEC) est constitué de plusieurs gènes de virulence, dont les gènes *fim*, *Pap*, *afa* correspondant aux gènes codent pour les adhésines fimbriales de type1, fimbria P et les adhésines afimbrial. Aussi, les gènes *Cnf*, *Hly* codent pour le facteur nécrosant cytotoxique1, l' α -hémolysines. L'antigène capsulaire est codé par le gène *kpsM* et les gènes *rfa*, *rfb* et *rfc* correspondant aux gènes codant pour l'antigène somatique. De plus, les gènes *iroN* et *ireA* codent pour le système de captation de fer (Agarwal *et al.*, 2012).

Il est prouvé que l'adhérence d'*E.coli* à l'épithélium des voies urinaires est principalement médié par les fimbriae de type 1 qui conduit à l'invasion de la vessie en favorisant la colonisation et la formation des Communautés Bactérienne Intracellulaire (IBC). Ce qui induit de ce fait l'activation des voix immunitaires innées (Ulett *et al.*, 2013). Egalement, il a été montré que le FimH est reconnue par les récepteurs de reconnaissance de l'hôte (PRR) conduisent à une puissante induction de réponse antimicrobienne innée (Ulett *et al.*, 2013).

Par ailleurs, l' α -hémolysine intervient dans la lyse des cellules hôtes en favorisant la libération des nutriments tels que le fer qui est utilisé par l'UPEC. Ce dernier exprime des

systèmes de sidérophore pour capter le fer afin d'assurer leur croissance et leur persistance dans l'urine humaine (Ulett *et al.*, 2013).

En ce qui concerne le facteur nécrosant cytotoxique 1, il favorise l'invasion d'*E.coli* dans les cellules hôtes (Ulett *et al.*, 2013). Des données récentes suggèrent que l' α -hémolysine et le Cnf1 fonctionnent principalement dans la neutralisation des phagocytes (Ulett *et al.*, 2013).

En retour, plusieurs mécanismes de défense sont utilisés par l'hôte pour éliminer les microbes qui pénètrent dans la vessie, y compris un débit urinaire élevé, une fréquence de miction, une osmolarité urinaire, un pH et des acides organiques (Agarwal *et al.*, 2012). Des études ont révélés que les symptômes d'une infection urinaire tels que la douleur pelvienne semblent avoir une base dans des événements inflammatoires locaux comme la signalisation TLR (récepteurs de type Toll), l'interleukine 5, IL-6 et le G-CSF (facteur de stimulation des colonies de granulocytes) (Ulett *et al.*, 2013).

Ainsi l'organisme hôte semble faire face à l'UPEC par différents mécanismes dont la production de cathélicidine qui contraint l'UPEC dans la vessie. La production de cette molécule est stimulée par la vitamine D. Cette dernière peut prévenir la survenue des infections urinaires par l'analogue synthétique de l'érythropoïétine qui modifie les premières étapes de la réponse de l'hôte à *E.coli* en modérant la production d'IL-8. Cependant, la production de l'IL-8 peut être stimulé par l'activation des récepteurs extracellulaires ATP et P2Y (un mécanisme alternatif de production de cytokines pro-inflammatoires non pilotées par TLR4) afin de réduire l'invasion de l'UPEC (Ulett *et al.*, 2013).

D'autres études ont montré que l'amyloïde sérique A limite la colonisation précoce de la vessie par l'UPEC pour prévenir la formation de biofilm et favorise la production d'IL-10 à partir des neutrophiles (Ulett *et al.*, 2013).

Dans ce cadre, nous avons voulu démontrer l'implication exclusive d'*E.coli* dans cette pathologie. Et aussi, prospecter l'efficacité de certaines molécules d'antibiotiques dans l'éradication de ces infections urinaires grâce à l'analyse de données bibliographiques rapportant le profil de résistance d'*E.coli* aux différentes classes d'antibiotiques testées.

L'étude de la sensibilité aux antibiotiques au cours de ces dernières années, a montré une augmentation de l'incidence des résistances vis-à-vis de ces molécules chez *E. coli*. L'inconvénient du traitement empirique de ces infections urinaires chez le médecin traitant c'est qu'il favorise la sélection de souches multi-résistantes particulièrement aux bêtalactamines (Rakotovao-ravahatra *et al.*, 2017). Ces souches multi-résistantes sont également isolées des infections pulmonaires et des septicémies (Ahoyo *et al.*, 2007). De même, l'automédication et la prise d'antibiotique de manière anarchique se pose dans les pays en développement où ces médicaments sont facilement accessibles et souvent sans prescription médicale (Rakotovao-ravahatra *et al.*, 2017).

A titre d'exemple, il a été enregistré au Bénin un taux élevé de 62 % de résistance aux **aminopénicillines** (amoxicilline et ampicilline) (Ahoyo *et al.*, 2007). Un taux similaires de 65% a été aussi rapporté au Maroc (El bouamri *et al.*, 2014). Une résistance plus élevés de

94,1% à ces molécules a été signalé à Madagascar (Rakotovao-ravahatra *et al.*, 2017). Cette résistance est acquise et serait la conséquence de la pression de sélection liée à la consommation abusive de ces antibiotiques. Ces taux élevés de résistance à l'amoxicilline justifient que les aminopénicillines ne soient plus actuellement recommandées en traitement probabiliste des infections urinaires partout dans le monde (Rakotovao-ravahatra *et al.*, 2017).

Actuellement, l'**amoxicilline** associé à l'acide clavulanique est recommandée comme traitement de première intention pour la pyélonéphrite légère et modérée, pour les infections urinaires compliquées. Mais aussi comme traitement empirique alternatif pour la cystite non compliquée (Kot, 2019).

Sauf que, la prévalence des souches *E. coli* résistantes à cet antibiotique a été estimé par exemple à 53% au Bénin (Ahoyo *et al.*, 2007) et à 43% au Maroc (El bouamri *et al.*, 2014). Un niveau élevé de résistance à cet antibiotique a été aussi signalé à Madagascar avec un taux de 87,3% (Rakotovao-ravahatra *et al.*, 2017). Ces résultats démontrent que les niveaux de résistance de l'UPEC à l'amoxicilline - acide clavulanique varient selon les régions géographiques, Pour cette raison, les traitements empiriques pour les infections urinaires simples et compliquées devraient être guidés par la sensibilité des souches locales d'*E. coli* aux différentes molécules (Kot, 2019).

Par ailleurs, le **Triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SXT)** est un autre antimicrobien de première intention important et largement utilisé dans le traitement de la cystite non compliquée (Kot, 2019). Le taux de résistance à cet molécule en Bénin dépasse les 67% (Ahoyo *et al.*, 2007) et 55% à Madagascar chez les souches *E.coli* non productrices de BLSE (β -lactamase à spectre étendu) (El bouamri *et al.*, 2014). Une résistance croissante à cette molécule a été observée chez les souches d'*E. coli* productrices de β -lactamase à spectre étendu (ECBLSE) au Maroc (76%) et au Bénin (92%) (Ahoyo *et al.*, 2007; El bouamri *et al.*, 2014). En effet, il est à noter que ces taux de résistance aux TMP-SXT est le résultat de sa large disponibilité sur le marché ainsi que son coût qui est abordable (Ahoyo *et al.*, 2007). Ce qui a conduit à l'élimination de cet antibiotique dans le traitement de première intention des infections urinaires non compliquées (El bouamri *et al.*, 2014).

Chez les souches non productrices de BLSE les **aminosides** gardent une bonne activité. Au Maroc l'Amikacine et la Gentamicine ont montré une activité élevée contre les souches *E. coli* (8% et 14% des isolats résistants respectivement) (El bouamri *et al.*, 2014). Un pourcentage similaire (14,7%) d'UPEC résistant au aminosides a été rapporté dans d'autres études menées à Madagascar (Rakotovao-ravahatra *et al.*, 2017). Néanmoins, une résistance croissante (51%) à la Gentamicine a été observé au Bénin (Ahoyo *et al.*, 2007).

Pour les souches productrice de BLSE des taux de résistances à la Gentamicine sont assez élevés au Maroc (66%) (El bouamri *et al.*, 2014) et au Benin (74%) (Ahoyo *et al.*, 2007). Le pourcentage d'UPEC résistante à l'amikacine au Maroc serait au moins de 56% (El bouamri *et al.*, 2014). Cette résistance est due essentiellement à l'acquisition par *E. coli* d'enzymes modificatrices appartenant à 3 classes distinctes et ayant des activités de phosphorylation, d'acétylation et de nucléotidylation. Cette résistance serait aussi causée par

l'émergence actuelle des méthyltransférases de l'ARN 16S qui confèrent un haut niveau de résistance à tous les aminosides utilisés en pratique. Ce phénomène est préoccupant, il nécessite un suivi épidémiologique (Rakotovao-ravahatra *et al.*, 2017).

Les **Fluoroquinolones** occupent une place privilégiée parmi les molécules prescrites dans le traitement des infections du tractus urinaire (El bouamri *et al.*, 2014). Elles sont recommandées pour la thérapie empirique antimicrobienne orale dans la pyélonéphrite non compliquée (Kot, 2019) et dans le traitement de la cystite aiguë non compliquée chez la femme (El bouamri *et al.*, 2014).

Concernant la résistance aux Fluoroquinolones, environ 40,2% des souches ont été signalées comme résistants à Madagascar (Rakotovao-ravahatra *et al.*, 2017). Cette proportion est très élevée par rapport à d'autres études comme celle effectuée au Bénin en 2007 et qui n'a montré que 16 % de résistance à la Ciprofloxacine et 26 % à l'acide nalidixique (Ahoyo *et al.*, 2007). De même, au Maroc où il a été mis en évidence la présence d'un taux égale à 22% de résistance à la Ciprofloxacine chez les souches d'*E. coli* non productrices de BLSE (El bouamri *et al.*, 2014). Toutefois, la résistance à la ciprofloxacine semblerait être significativement plus élevée chez les souches d'*E. coli* productrices de BLSE, soit un taux de 48% au Bénin et 82% au Maroc (Ahoyo *et al.*, 2007; El bouamri *et al.*, 2014).

L'émergence croissante de la résistance d'*E. coli* aux fluoroquinolones a été signalée dans le monde entier (Kot, 2019). Elle est corrélée à l'utilisation excessive et la consommation ambulatoire de ces antibiotiques à l'échelle des hôpitaux et des cabinets de médecine générale (Rakotovao-ravahatra *et al.*, 2017). En effet, leur disponibilités sous forme de préparations orales et intraveineuses facilitent leur utilisation (Kot, 2019). Par conséquent, la ciprofloxacine doit être évitée dans le traitement de première intention des infections urinaires et ne doit être utilisée que dans les infections plus graves ou comme alternative lorsque les agents recommandés ne peuvent pas être utilisés (Kot, 2019).

Les **Carbapénème**, quant à eux, sont recommandés pour le traitement de la pyélonéphrite aiguë non compliquée. Ainsi que les infections urinaires compliquées et les urosepsis (Kot, 2019).

En outre, l'Imipénème n'exprime aucune différence significative de résistance entre les souches productrices et non productrices de BLSE (Ahoyo *et al.*, 2007). Au Maroc aucune résistance à l'Imipénème n'a été mise en évidence pour les souches d'*E.coli* identifiées, soit une sensibilité à l'Imipénème de 100 % (El bouamri *et al.*, 2014). Par ailleurs, il a été signalé à Madagascar la présence d'une seule souche résistante à l'Imipénème (Rakotovao-ravahatra *et al.*, 2017). Une autre étude sur les isolats de l'UPEC en Bénin a confirmé un manque de résistance à l'Imipénème (2% productrice et 5% pour les non productrice) (Ahoyo *et al.*, 2007). Cette résistance est due à la présence des enzymes carbapénémase (Rakotovao-ravahatra *et al.*, 2017). Malgré la sensibilité avérée des souches d'*E.coli* à ce traitement, l'utilisation rationnelle de cette molécule est obligatoire afin d'éviter l'émergence de souches productrices de carbapénémases qui rendent le traitement de ces infections de plus en plus difficile (El bouamri *et al.*, 2014; Kot, 2019).

L'espèce bactérienne *Escherichia coli* est naturellement sensible à l'ensemble des β -lactamines. Le mécanisme essentiel de la résistance acquise aux β -lactamines est de nature enzymatique (El bouamri *et al.*, 2014). Selon l'étude faite à Madagascar les pénicillinases de haut niveau (PHN) est le phénotype le plus fréquemment rencontré (50%). Il s'agit d'une haute résistance aux oxapénames concernant l'association amoxicilline - acide clavulanique. Cette résistance pourrait s'expliquer par une baisse de l'activité de l'inhibiteur des bêta-lactamases (acide clavulanique), résultante d'une hyperproduction de pénicillinase ou de l'inactivation de l'inhibiteur lui-même (Rakotovao-ravahatra *et al.*, 2017).

Les souches sécrétrices de Bêta- Lactamase à Spectre Etendu (EC-BLSE) dérivent des enzymes de type TEM et SHV et CTX-M représentent 22,5% et les céphalosporinases de haut niveau (CHN) 14,7% seraient probablement reliées à la sélection en cours de traitement de mutants hyperproducteurs de céphalosporinases chromosomiques chez l'espèce *E. coli*. Alors que les pénicillinases de bas niveau (PBN) et les souches sauvages sont peu représentés avec une fréquence de 5,9% chacun. Ainsi, les E-BLSE (Entérobactéries productrices de Bêta-Lactamase à Spectre Etendu) hydrolysent la majorité des bêta-lactamines en n'épargnant que les céphamycines (comme la céfoxitine) et les carbapénèmes (Imipénème) (Rakotovao-ravahatra *et al.*, 2017).

L'étude comparative réalisée au Bénin a montré que les souches productrices de BLSE renferment les gènes blaSHV et ou blaTEM sont résistantes aux céphalosporines de troisième génération à savoir la ceftriaxone (97,4%), cefotaxime (87%), ceftazidime (97,5%) et l'aztréonam (80%) (Ahoyo *et al.*, 2007). De plus, au niveau de la région de Marrakech, la production de BLSE par les souches d'*E. coli* uropathogènes est passée de 2 % en 2008 à 6 % en 2012 (El bouamri *et al.*, 2014). Ces E-BLSE présentent fréquemment des résistances associées aux autres antibiotiques en particulier aux fluoroquinolones. Cela peut être expliqué par le fait que les gènes des E-BLSE, qui sont connus pour être localisés sur les plasmides, seraient souvent associés à des gènes de résistance à d'autres antibiotiques (Rakotovao-ravahatra *et al.*, 2017).

Ces études ont mis en exergue l'évolution croissante des résistances bactériennes aux antibiotiques qui nécessite des mesures radicales. Ainsi, devant toute suspicion d'infection urinaire, il est préférable de faire un ECBU avec antibiogramme obligatoire. Cela va éviter le traitement probabiliste de l'infection urinaire responsable des résistances. De même, l'automédication devrait être évitée en contrôlant l'approvisionnement des antibiotiques au niveau de la communauté et de l'hôpital (Rakotovao-ravahatra *et al.*, 2017).

Conclusion et recommandations

Conclusion et recommandations

De nos jours, les infections urinaires persistent partout dans le monde. Elles représentent un problème majeur de santé publique vu leur fréquence et leur coût considérable. De même, *E.coli* continue d'être la principale espèce impliquée dans ce type d'infection à cause de la présence de nombreux facteurs de virulences qui assurent son développement chez l'hôte.

Bien qu'*Escherichia coli* soit sensible à la plupart des molécules, des résultats récents rapportés sur l'étude de son profil de résistance, au Benin, au Maroc et à Madagascar, ont mis en évidence l'acquisition par cette espèce de résistances à certains antibiotiques tels que l'Amoxicillines, les Triméthoprim-sulfaméthoxazoles, et les Fluroquinolones. Ces antibiorésistances émergentes sont variables en fonction de la localisation géographique.

En effet, un taux de résistance à l'Amoxicillines équivalent à 43% a été signalé au Maroc alors qu'il est égal à 87% à Madagascar. De même, une résistance croissante au triméthoprim-sulfaméthoxazole a été observée chez les souches d'*E.coli* productrice de β -lactamase à spectre étendu (E-BLSE).

Par ailleurs, l'utilisation répondeur de la fluroquinolone en particulier la ciprofloxacine est à l'origine d'une augmentation continue de la résistance à cette molécule qui est de l'ordre de 82% au Maroc pour les souches E-BLSE et de 16% pour les souches non productrices de BLSE.

A l'inverse, aucune résistance à l'imipénème n'a été mise en évidence. En conséquence, l'utilisation rationnelle de cette molécule serait recommandée afin d'éviter l'émergence de souches d'*E. coli* productrices de carbapénèmases. (El bouamri *et al.*, 2014; Ahoyo *et al.*, 2007; Rakotovo-ravahatra *et al.*, 2017), puisque l'antibiorésistance a été identifiée par l'OMS comme l'une des dix plus grandes menaces pour la santé mondiale. Depuis plusieurs décennies, ce phénomène ne cesse de prendre de l'ampleur plaçant de plus en plus de patients dans des situations d'impasse thérapeutique.

Afin de compléter les données sur l'évolution du profil de résistance d'*E.coli* aux différentes classes d'antibiotiques, il serait souhaitable de faire un état des lieux de la consommation et de la résistance aux antibiotiques en Algérie. Et cela grâce à l'analyse d'échantillons d'urines chez des patients ce présentant aux hôpitaux pour des infections urinaires.

Aussi, au terme de cette étude nous pouvons faire ressortir certaines recommandations visant à minimiser l'exposition des malades aux antibiotiques à savoir :

La mise en place d'un plan d'action pour lutter contre la résistance à l'antimicrobien qui passe nécessairement par l'interdiction de toute vente libre des antibiotiques par les officines. La sensibilisation de la population est de mise afin d'éviter l'automédication qui peut conduire vers un risque d'échec thérapeutique en accélérant l'émergence de résistances bactériennes.

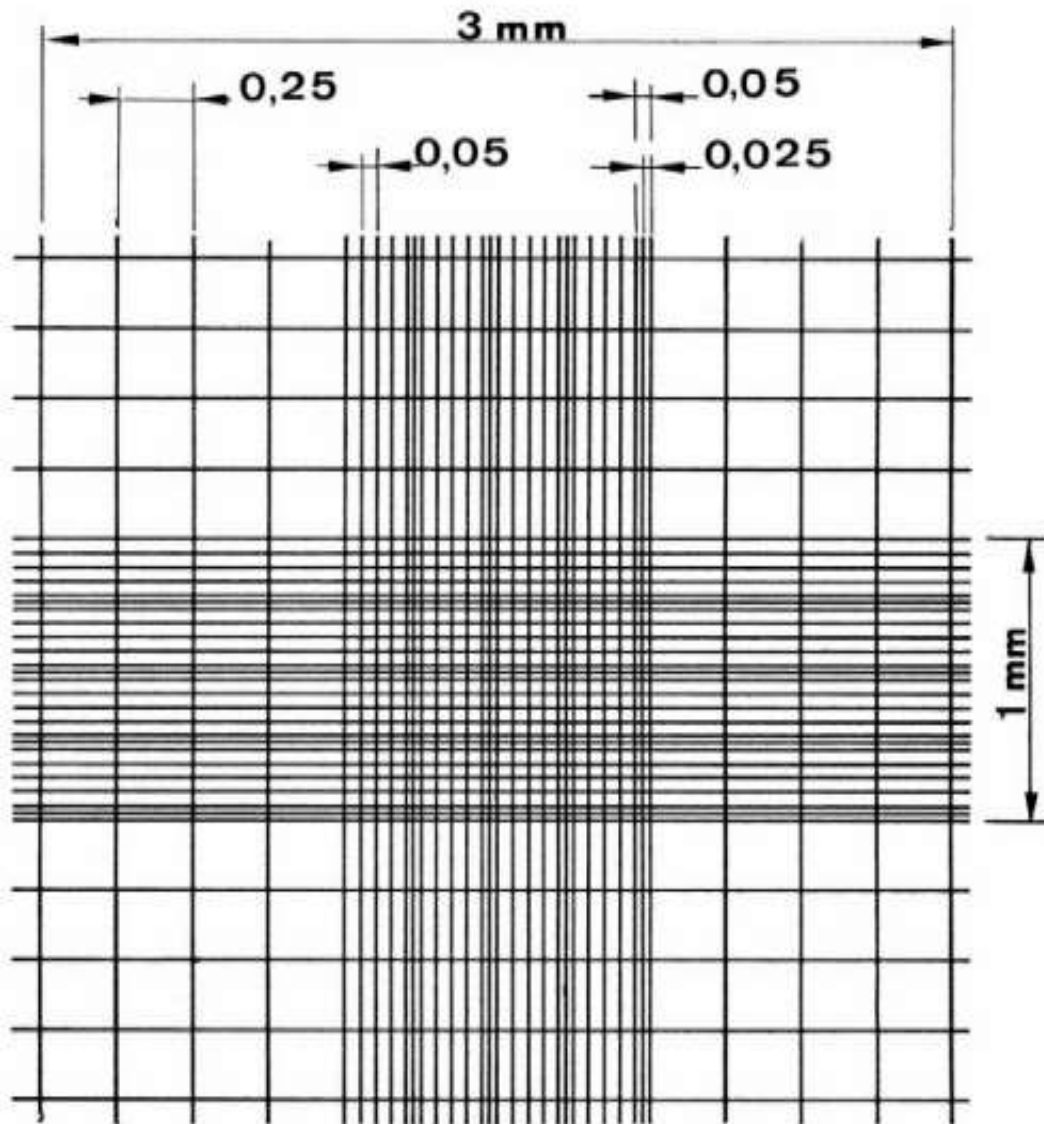
Aussi, il est nécessaire de faire un examen cyto bactériologique des urines (ECBU) avant toute prise d'antibiotique afin d'éviter les prescriptions probabilistes.

Il serait judicieux d'éviter l'usage trop fréquent d'une même classe d'antibiotique dans les structures sanitaires. Car l'association synergique de différentes familles d'antibiotiques permet de cibler les fonctions de la cellule bactérienne.

Par ailleurs, il est important de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques qui peuvent être utilisées pour les patients à haut risque de maladies infectieuses récidivantes et les personnes hospitalisées qui ont tendance à développer des infections urinaires.

Les annexes

La cellule de Malassez est une cellule hématimétrique de 10 mm de largeur sur 10 mm de longueur avec une profondeur de 0.5 mm et un volume total correspondant à 500 mm³. Elle est divisée en 40 bandes verticales, chaque bande présente un volume de 1.25 µl.



Quadrillage de la cellule de Malassez.

Références Bibliographiques

Références bibliographiques

- ++Achkour Z. (2012). Emergence de la résistance aux carbapénèmes chez les bacilles à gram négatif. Thèse de Doctorat. Faculté de médecine et de Pharmacie -Rabat-. 116 pp
- Agarwal J., Srivastava S. et Singh M. (2012). Pathogenomics of uropathogenic *Escherichia coli*. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 30 (2): 141–149 pp
- Ahoyo A. T., Baba-Moussa L., Anago A. E., Avogbe P., Missihoun T. D., Loko F., Prévost G., Sanni A. et Dramane K. (2007). Incidence d'infections liées à *Escherichia coli* producteur de bêta lactamase à spectre élargi au centre hospitalier départemental du zoo et collines au Bénin. *Medecine et Maladies Infectieuses*, 37 (11) : 746–752 pp
- Ait Miloud K. (2011). L'infection urinaire: expérience du laboratoire de microbiologie de l'hôpital des spécialités de rabat. Thèse de Doctorat. Faculté de médecine et de pharmacie -Rabat-. 82 pp
- Avril J. L., Dabernat H., Denis F. et Monteil H. (1992). *Escherichia coli* in: *Bacteriologie clinique*. (2^{ème} édition). 152-158 pp
- Azzoune Z. et Boureguig F. (2019). Les infections urinaires à *Escherichia coli* au CHU «nafissa hamoud» ex «parnet». Mémoire de fin d'étude. Institut national de formation supérieure paramédical d'Alger. 63 pp
- Bador J. (2013). Résistance aux antibiotiques par mécanisme d'efflux chez *Achromobacter xylosoxidans*. Thèse de Doctorat. Université De Bourgogne. Ecole Doctorale Environnements Santé. 151 pp
- Balière C. (2017). Les *Escherichia coli* potentiellement pathogènes dans l'environnement littoral : cas des stec et des epec. Thèse de Doctorat. Université de Bretagne occidentale - Brest-. 180 pp
- Bambeke F. V., Pharm S., Tulkens P. et Méd. (2008). Pharmacologie et pharmacothérapie anti-infectieuse. Syllabus national belge de pharmacologie, Université catholique de Louvain. 180 pp
- Benhalima L. (2016). Contribution à l'étude des paramètres microbiologiques des eaux du canal messida et impact sur la santé publique et animale (W. El Tarf). Thèse de Doctorat. Faculté des sciences –annaba-. 272 pp
- Bérard L. M. (2019). Evaluation of the quality of antibiotics prescription in adults urinary tract infections in the emergency department. *Annales Françaises de Médecine d'Urgence* 9 (2): 81–88 pp
- Berceanu-Vaduva D. M. (2019). Les bacilles à gram-négatifs glucose-fermentatifs. Notes de cours bactériologie spécial. Université de médecine et de pharmacie Victor Babes. 31- 46 pp
- Boutiba B. B. (2009). Macrolides & apparentés: mécanisme d'action et mécanismes de résistance. Hôpital Charles Nicolle Tunis. Service de microbiologie hôpital. pdf. 38 pp
- Boussaidi D. et Barika N.H. (2019). Etude de la résistance aux antibiotiques des bactéries isolées à partir des plaies chirurgicales infectées. Mémoire de fin d'étude. Université M'hamed Bougara. 65 pp

Références bibliographiques

- Boussena S. (2019). Manuel des travaux pratiques de paléogéographie. Rapport d'activité 2019. Document non publié. Institut des sciences vétérinaires.
- Brumbaugh A. R. et Mobley H. L. (2012). Preventing urinary tract infection: progress toward an effective *Escherichia coli* vaccine. *Expert Review of Vaccines*, 11 (6): 663–76 pp
- Bush K. (1988). B-lactamase inhibitors from laboratory to clinic. *Clinical Microbiology Reviews*, 1 (1): 109–123 pp
- Bush K. (2010). Alarming β -lactamase-mediated resistance in multidrug-resistant enterobacteriaceae. *Current Opinion in Microbiology*, 13 (5): 558–564 pp
- Caquet R. (2008). Examen cyto bactériologique urinaire (ECBU) in : Guide infirmier des examens de laboratoire. France. 111-117 pp
- Caron F., Galperine T., Dumarcet N., Bingen E., Azria R., Cavallo I.D., Dacher J.N., Chartier-Kastler E. et Dococlecompte T. (2008). Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte : cystite aiguë simple, cystite compliquée, pyélonéphrite aiguë simple, pyélonéphrite aiguë compliquée. *Agence Française de Sécurité Sanitaire Des Produits de Santé*, 1–75 pp
- Caron F., Galperine., Etienne., Merens A. et Flateau C. (2015). Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte in : *Spilf*. 1–43 pp .
- Caruba T. et Jaccoulet E. (2015). Antibiotiques in : *Pharmacologie et Thérapeutiques*. (2^{ème} édition). 47-56 pp
- Cattoir V. (2004). Pompes d'efflux et résistance aux antibiotiques chez les bactéries. *Pathologie Biologie* 52, 607–616 pp
- Chafai N. (2008). Les infections urinaires à l'hôpital militaire avicenne de marrakech. Thèse de Doctorat.. Faculté de médecine et de pharmacie -Rabat-. 160 pp
- Cohen Y. et Jacquot C. (2008). Notions générales sur les antibiotiques in : *Pharmacologie*. (6^{ème} édition). France. 345-388 pp
- Compere F. (2017). Evaluation de la prise en charge des infections urinaires de l'adulte en médecine générale dans le nord-pas-de-calais vis-à-vis des recommandations de la société de pathologie infectieuse de langue française de 2014. Thèse de Doctorat. Faculté De Médecine Henri Warembourg –Lille-. 55 pp
- Coulibaly D. (2007). Infection urinaire et grossesse dans le centre de sante de référence de la commune II (CSREFCII). Thèse de Doctorat. Faculté de médecine, de pharmacie et diodontologie stomatologie – Bamako-. 108 pp
- Courvalin P. (2007). La résistance des bactéries aux antibiotiques : combinaisons de mécanismes bichimiques et génétiques. *Communication*, Unité des Agents Antibactériens, Institut Pasteur. 1 : 25–28 pp
- Curie M. (2003). Entérobactéries et autres bacilles à gram négatif non exigeants in : *Bactériologie*. France. 61-73 pp
- Darbas H., Marchandin H., Bourgeois N. et Michaux-Charachon S. (2007). Diagnostic et suivi des infections urinaires le bon usage de l'examen cyto bactériologique des urines.

Références bibliographiques

MIC Néphrologie – Item 93. 98 pp

- Diallo A. A. (2013). *Escherichia coli* pathogènes et résistantes aux antibiotiques dans les effluents d'origine humaine et animale : prévalence et caractérisation avant et après traitement épuratoire. Thèse de Doctorat. Université Toulouse. 204 pp
- Diene S. M. (2016). Mécanismes de résistance des bactéries aux agents antimicrobiens. *AEMIP*. 2 pp
- Duff M., Rose F. X. et Legrand L. (2005). Antibio prophylaxie des infections urinaires à répétition chez l'enfant. *Bulletin d'Information Du Médicament CRIM CHU*, 1–4 pp
- Duhamel M. (2013). Les infections urinaires chez la femme : conseils à l'officine. Thèse de Doctorat. Université de médecine Et de pharmacie de Rouen. 137 pp
- Djennane F., Mohammedi D., Tiout D., Touati D. et Rahal K. (2009). Techniques microbiologiques examen cyto bactériologique des urines. Institut Pasteur d'Algérie. 76 pp
- El Bouamri M. C., Arsalane L., Kamouni Y., Berraha M. et Zouhair S. (2014). Evolution récente du profil épidémiologique des entérobactéries uropathogènes productrices de β -lactamases à spectre élargi à Marrakech, Maroc. *Progres En Urologie*, 5 pp
- El Bouamri M. C., Arsalane L., Kamouni Y., Yahyaoui H., Bennouar N., Berraha M. et Zouhair S. (2014). Profil actuel de résistance aux antibiotiques des souches d'*Escherichia coli* uropathogènes et conséquences thérapeutiques. *Progres En Urologie*, 24 (16) : 1058–1062 pp
- Pontonier F. (1984). Le système urinaire in : *Anatomie Et Physiologie Humaines*. 145-150 pp
- Fabre R., Mérens A., Lefebvre F., Epifanoff G., Cerutti F., Pupin H., Tardif D., Cavallo J. D. et Ternois I. (2010). Sensibilité aux antibiotiques des *Escherichia coli* isolés d'infections urinaires communautaires. *Medecine et Maladies Infectieuses* 40 (10) : 555–559 pp
- Flores-Mireles A. L., Walker J. N., Caparon M. et Hultgren J.S. (2015). Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature Reviews Microbiology* 13 (5) : 269–84 pp
- François A., Brandstätter H., Bréchet A. et Huttner A. (2013). Infections urinaires. Service de médecine de premier recours – HUG – DMCPRU –. Hôpitaux universitaires de Genève. 12 pp
- François D., Ploy M., Martin C., Bingen E. et Quentin R. (2011). *Bactériologie Médicale Techniques Usuelles*. (2^{ème} édition.). France. 615 pp
- François D., Ploy M., Martin C. et Cattoir V. (2016). *Bactériologie Médicale Techniques Usuelles*. Elsevier. (3^{ème} édition.). France. 543 pp
- Garcie C. (2016). Modulation atypique de la biosynthèse de la colibactine, une génotoxine de *Escherichia coli*. Thèse de Doctorat. Université Toulouse 3 Paul Sabatier. 198 pp
- Genovese C., Davinelli S., Mangano K., Tempera G., Corsello S., Vergalito F., Tartaglia E. et al. (2017). Effects of a new combination of plant extracts plus D-mannose for the

Références bibliographiques

- management of uncomplicated recurrent urinary tract infections carlo. *Journal of Chemotherapy*, 30(2) : 1–8.
- Guillot J. (1990). Bases moléculaires et épidémiologiques de l'antibiorésistance bactérienne. *Elsevier/INRA*, 1–11 pp
- Gradjean A. (2015). Juste usage des Antibiotiques a l'officine: évaluation des besoins et élaboration d'un outil de formation. Thèse de Doctorat. Université De Lorraine. Faculté de Pharmacie. 122 pp
- Hailaji N., Ould Salem L. et Ghaber S. (2016). La sensibilité aux antibiotiques des bactéries uropathogène dans la ville de Nouakchott – Mauritanie. *Progres En Urologie*, 26(6) : 346-352 pp
- Hart T. et Shears P. (1997). *Atlas de Poche de Microbiologie. Médecine-Sciences*. (1^{ère} édition). France : Paris.
- Hillon P. (2009). *Guide Des Urgences Médico-Chirurgicales*. France : Paris.
- Jean-didier P., Cochat P., Floret P. D., Antoine B. et Copin C. (2007). Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires du nourrisson et de l'enfant. *Feuillets de Biologi*, 48 (277) : 77–84 pp
- Karhate A.M. (2011). L'infection urinaire au cours de la grossesse. Thèse de Doctorat. Faculté de médecine et de pharmacie -Fès-. 196 pp
- Kot B. (2019). Antibiotic resistance among uropathogenic *Escherichia coli*. *Polish Journal of Microbiology*, 68 (4): 403–15pp
- Lacour B. (2013). Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales. *Revue Francophone Des Laboratoires*, (451) : 25–37 pp
- Lacour B. et Belon J. (2016). Physiologie du système urinaire in : *Physiologie Humaine*. camille-Desmoulins. 765-794 pp
- Landry Y. et Gies J. (2014). *Pharmacologie Des Cibles à La Thérapeutique*. (3^{ème} édition).
- Lavigne J., Vincent M. et Sotto A. (2005). Quels antibiotiques utiliser en pratique courante dans les infections urinaires communautaires en france ?. *Spectra Biologie*, 146 pp
- Lee J, Subhadra B., Son Y., Kim D., Park H., Kim J., Koo S. et al. (2015). Phylogenetic group distributions, virulence factors and antimicrobial resistance properties of uropathogenic *Escherichia coli* strains isolated from patients with urinary tract infections in south korea. *Letters in Applied Microbiology* 62 (1): 84–90 pp
- Lobel B. et Soussy C. (2007). *Les Infections Urinaires*. Springer. Paris, Berlin, Heidelberg, New York, Hong Kong, Londres, Milan, Tokyo.
- Lozniewski A., Rabaud C. et Nancy. (2010). Résistance bactérienne aux antibiotiques. *Infections Associees Aux Soins*, 1–4 pp
- Luis A., Domingues F. et Pereira I. (2017). Can cranberries contribute to reduce the incidence of urinary tract infections? A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of clinical trials. *Journal of urology*, 198(3): 614–621 pp
- Mainil J. (2003). Facteurs de virulence et propriétés spécifiques des souches invasives

Références bibliographiques

- d'*Escherichia coli*: franchissement des muqueuses et propriétés invasives. *Annales de médecine vétérinaire*, 147 (3): 159–71 pp
- Mainil J. (2003). Facteurs de virulence et propriétés spécifiques des souches invasives d'*Escherichia coli*: les adhésines et facteurs de colonisation. *Annales de médecine vétérinaire* 147: 105–26 pp
- Manning D. et Shannon P. D. (2010). Deadly diseases and epidemics : *Escherichia coli* Infection. (2^{ème} édition). New york. 135 pp
- Marieb E. N. (1999). Appareil urinaire in : *Anatomie et physiologie humaines*. (4^{ème} édition). Canada : Québec. 974-1037 pp
- Ministère de la santé. (2005). Les Infections nosocomiales. *Medecine et Droit* 2005, (70) : 15–22 pp
- Muylaert A. et Mainil J. G. (2012). Résistances bactériennes aux antibiotiques : les mécanismes et leur « contagiosité ». *Annales de médecine vétérinaire* 156 (2) :109–23 pp
- Ouardi R. (2019). Le profil bactériologique actuel de l'infection urinaire et l'état de résistance aux antibiotiques. Thèse de Doctorat. Faculté de médecine –Marrakech-. 164 pp
- Ouattara Z. D. (2013). Profil antibiotypique de cinq (5) principaux germes isolés dans 250 échantillons d'urines au laboratoire biotech de bamako. Thèse de Doctorat. Faculté de Médecine et d'Odontologie—Stomatologie. 82 pp.
- Pan Q., Thariat J., Bogalhas F., et Lagrange J. L. (2012). Evaluation des mouvements des différentes portions anatomiques de la vessie, implications pour la radiothérapie guidée par l'image pour les cancers de vessie. *Cancer/radiothérapie*, 16 (3) : 167–78 pp
- Paniagua-Contreras G. L., Monroy-Pérez E., Rodriguez-Moctezuma J. R., Dominguez-Trejo P., Vaca-Paniagua F. et Sergio V. (2015). Virulence factors, antibiotic resistance phenotypes and O-serogroups of *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infection patients in Mexico. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 50 (4): 8 pp
- Philippon A. (2008). Résistance bactérienne : Définitions, mécanismes, évolution. *EMC. Maladies Infectieuses*, 5 (3) : 1–13 pp
- Rahal K., Benslimani A., Tali-Maamar H. et Ammari H. (2011). *Standardisation De L'Antibiogramme a L'Echelle Nationale (Médecine Humaine Et Vétérinaire)*. (6^{ème} édition).
- Rakotovo-Ravahatra Z. D., Randriatsarafara F. M., Rasoanandrasana S., Raverohanta L. et Rakotovo A. L. (2017). Phénotypes de résistance des souches d'*Escherichia coli* responsables d'infection urinaire au laboratoire du centre hospitalo-universitaire de Befelatanana Antananarivo. *Pan African Medical Journal*, 26: 1–10 pp
- Reza M. A., Mehri H. et Bouzar S. (2019). Urinary tract infection: pathogenicity, antibiotic resistance and development of effective vaccines against uropathogenic *Escherichia coli*. *Molecular Immunology*, 108 (69) : 56–67 pp
- Roland Y. (2005). Profil antibiotypique des bactéries responsables d'infection urinaire communautaire. Thèse de Doctorat. faculté de médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie – bamako-. 131 pp

Références bibliographiques

- Sbiti M., Lahmadi K. et Louzi L. (2017). Profil épidémiologique des entérobactéries uropathogènes productrices de bêta-lactamases à spectre élargi. *Pan African Medical Journal*, 28: 1–8 pp
- Schembri M. A., Kjaergaard K., Evgeni V. S. et Per K. (2001). Molecular characterization of the *Escherichia coli* fimh adhesin. *Journal of Infectious Diseases*, 183: 28–31 pp
- Szabo C. (2003). Role of flagellin in the pathogenesis of shock and acute respiratory distress syndrome: therapeutic opportunities. *Critical Care Medicine*, 31 (1 Suppl): 539-545.
- Tamadonfar K., Natalie S., Caitlin N. et Scott J. (2019). Reaching the end of the line: urinary tract infections. *Bacteria and Intracellularly*, 83–99 pp
- Thirion D. et Williamson D. (2003). Les infections urinaires : une approche clinique. *Pharmacothérapie*, 36 (5) : 246–55 pp
- Totsika M., Moriel D., Adi I., Benjamin A., Wurple D., Phan M., Paterson D. et Schembri M. (2012). Uropathogenic *Escherichia coli* mediated urinary tract infection. *Current Drug Targets*, 13 (11): 1386–99 pp
- Toutou Y. 2007. Antibiotique in : *Pharmacologie*. (11^{ème} édition). France: Moulineaux. 130-151 pp
- Ulett G., Totsika M., Schaale K., Carey A., Matthew J. et Schembri M. (2013). Uropathogenic *Escherichia coli* virulence and innate immune responses during urinary tract infection. *Current Opinion in Microbiology*, 16 (1): 100–107 pp
- Ulett G., Valle J., Beloin C., Sherlock O., Ghigo J. et Schembri M. (2007). Functional analysis of antigen 43 in uropathogenic *Escherichia coli* reveals a role in long-term persistence in the urinary tract. *Infection and Immunity*, 75 (7): 3233–44 pp
- Vlidé J. L. (2002). Infections urinaires nosocomiales de l'adulte. Conférence de consensus co-organisée par la société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) et l'association française d'urologie (AFU). In *Infections Urinaires Nosocomiales de l'adulte*. 45 pp
- Vorkafer S. (2011). Les infections urinaires communautaires bactériennes de l'adulte : prise en charge diagnostique et thérapeutique. Thèse de Doctorat. Faculté de médecine – nancy-. 104 pp
- Zahar J., Grall I. et Kouatchet A. (2011). Carbapénèmes : nouvelles molécules, différentes indications ?. *dossier thématique "Les nouveaux antibiotiques"*, 25 : 16–20 pp
- Ziai S. (2014). La résistance bactérienne aux antibiotiques : apparition et stratégies de lutte. Thèse de Doctorat. faculté de pharmacie -limoges-. 151 pp
- Zitouni A. et Bouchama M. (2016). Les maladies nosocomiales (caractérisation des infections urinaires). Mémoire de fin d'étude. Université des frères mentouri constantine. 88 pp

الملخص

يعتبر التهاب المسالك البولية من أكثر الالتهابات البكتيرية شيوعا في كل من المستشفيات والمجتمعات المحلية. غالبا ما تسببها البكتيرية المعوية *Escherichia coli*.

هذا العمل هو عبارة عن تحليل بعدي عن مقاومة *Escherichia coli* للمضادات الحيوية. حيث أظهرت نتائج الدراسات الحديثة التي أجريت في البنين، المغرب ومدغشقر ظهور العديد من المقاومات لبعض المضادات الحيوية مثل الاموكسيسيلين، التريميثوبريم – سلفاميثوكسازول و الفلوروكينولون. إلا انه، لم يتم إثبات أي مقاومة للاميبينام. لذلك، يوصى بالاستخدام العقلاني لهذا المضاد الحيوي لتجنب ظهور سلالات بكتيريا المنتجة للكاربابينيماز. إن انتشار مقاومة المضادات الحيوية يحد بشكل كبير من الخيارات العلاجية، ومن هنا تأتي فائدة إعداد وصفات منطقية للمضادات الحيوية والقضاء على العلاج الذاتي في السكان. **الكلمات المفتاحية :** عدوى المسالك البولية، *Escherichia coli*، مقاومة المضادات الحيوية، ECBU، المضاد الحيوي

Abstract

Urinary tract infections (UTIs) are very common bacterial infections both in hospitals and in community settings. They are often caused by the bacterial species *Escherichia coli*, which is an enterobacterium of the digestive system. This present work represents a meta-analysis that includes a state of the art of the resistance profile of *E. coli* to ATBs. The results of several recent studies carried out in Benin, Morocco and Madagascar have shown the emergence of several resistance to certain antibiotics such as Amoxicillins, Trimethoprim-sulfamethoxazoles, and Fluroquinolones. However, no resistance to Imipenem has been demonstrated. For that, the rational use of this molecule would be recommended in order to avoid the emergence of strains of *E. coli* producing carbapenemas. This emerging scourge of antibiotic resistance considerably limits therapeutic choices, hence the usefulness of making rational prescriptions for antibiotics and of fighting for the eradication of self-medication in populations.

Keywords: urinary tract infection, *Escherichia coli*, antibiotic resistance, ECBU, antibiogram.

Résumé

Les infections urinaires (IU) sont des infections bactériennes très fréquentes aussi bien en milieu hospitalier qu'en milieu communautaire. Elles sont souvent causées par l'espèce bactérienne *Escherichia coli* qui est une entérobactérie du système digestif. Ce présent travail représente une méta-analyse qui comprend un état de l'art sur le profil de résistance d'*E.coli* aux ATBs. Les résultats de plusieurs études récentes réalisées au Benin, au Maroc et à Madagascar ont montré l'émergence de plusieurs résistances à certains antibiotiques tels que l'Amoxicillines, les Triméthoprime-sulfaméthoxazoles, et les Fluroquinolones. Néanmoins, aucune résistance à l'Imipénème n'a été mise en évidence. En conséquence, l'utilisation rationnelle de cette molécule serait recommandée afin d'éviter l'émergence de souches d'*E. coli* productrices de carbapénémases. Ce fléau émergent d'antibiorésistance limite considérablement les choix thérapeutiques d'où l'utilité de faire des prescriptions rationnelles d'antibiotiques et de lutter pour l'éradication de l'automédication dans les populations.

Mots clés : infection urinaire, *Escherichia coli*, résistance aux antibiotiques, ECBU, antibiogramme.

