

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur ووزارة التعليم العالي و البحث العلمي
et de la Recherche Scientifique

Université Mouloud Mammeri
FACULTE DE MEDECINE
TIZI OUZOU



جامعة مولود معمري
كلية الطب
تيزي وزو

ⵜⴰⴳⴷⴰⵢⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ

Département de Pharmacie
N° D'ORDRE :

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

Présenté et soutenu publiquement

Le 16 JUILLET 2017

En vue de l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Thème :

**RESISTANCES AUX ANTIBIOTIQUES 2016 : GERMES ISOLES
D'ECBU ET RESISTANCES AUX ANTIBIOTIQUES**

Réalisé par :

M^{lle} AIT CHABANE DYHIA

M^{lle} AOUAT OUIZA

Promotrice: AZZAM Amina MAHU

Co-promotrice: ACHIR Nabila AHU

Membres du jury :

Dr. IBOUKHOULAF.S	MAHU	Faculté de Médecine	UMMTO Présidente de jury
Dr. CHERIFI Lynda	AHU	Faculté de Médecine	UMMTO Examinatrice
Dr. BOUTALBI Celia	AHU	Faculté de Médecine	UMMTO Examinatrice
Dr. ABDOUN Amar	Résident	Faculté de Médecine	UMMTO Invité d'honneur

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2016/2017

Je dédie ce mémoire de fin d'étude

A ma très chère mère ;

A mon très cher père ;

Pour leur soutien, les sacrifices et tous les efforts consentis pour mon éducation et ma formation. Je tiens à vous témoigner ma reconnaissance et l'expression de mes sincères sentiments et de mon éternelle gratitude.

A mon frère souhil ;

Pour son grand amour et son soutien, avec mes vœux de le voir réussir dans la vie.

A toute ma famille,

A mes amies Selma et Lyla à qui je souhaite beaucoup de succès.

Une dédicace particulière à mes deux chères copines Ouardia et Meriem qui m'ont soutenue, épaulée et aidée dans tous mes pas tout au long de l'année mes sincères remerciements et sentiments d'amour

A ma binôme Louiza, avec laquelle j'ai réalisé ce projet dans un environnement plein de motivation et du travail dur jours et nuits

A tous ceux qui me sont chers

A tous ceux que j'ai omis de citer

Dihya

Je dédie ce mémoire...

A mon Papa et ma Maman chérie, la raison de ce que je deviens aujourd'hui, aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait vous remercier à vos justes valeurs, Merci d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir transmis le goût du travail bien fait et de m'avoir encouragé sans cesse sur cette voie qui aboutit ce jour. J'espère que vous êtes fiers de moi.

A mes chères sœurs :

KARIMA ; HASSINA ; NADIA ;

Qui ont toujours été là pour moi, et toujours offert beaucoup de tendresse et d'affection et toujours épaulée pendant mon parcours étudiantin.

Je vous exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.

Merci de m'avoir soutenu.

A mes frères :

KHALED ; NACER ; SAID ;

Merci pour votre soutien, votre amour vos encouragements, vos conseils, et vos sacrifices à mon égard

Mes neveux IMAD, ABD ALRAHHIM qui ont su me remonter le moral par leur sourire et leur innocence

A mes amies Kahina, Amina , puisse Dieu garder notre amitié

A tous ceux que j'aime

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

A tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin à l'élaboration de ce travail

Louiza

Nous tenons à remercier profondément notre promotrice Dr Azzem maitre assistante au niveau du laboratoire de microbiologie du CHU DE TIZI ousou et notre co-promotrice Dr Achir assistante en microbiologie au niveau du laboratoire de microbiologie du CHU de TIZI Ouzou pour nous avoir encadrées, en nous faisant bénéficier de leurs connaissances, de leur aide et de leurs conseils.

Nos remerciements vont également à l'égard de Dr. Cherifi et Dr. Bourtalbi assistantes en microbiologie au niveau du laboratoire de microbiologie du CHU de TIZI ousou pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Nous remercions Dr Iboukhoulaf maitre assistante en hydro bromatologie au CHU de tizi ousou pour avoir accepté de présider ce jury.

Nous n'oublions pas de remercier Dr Abdoun.A résident en microbilogie pour sa présence et son aide précieuse.

Nous remercions toute personne ayant contribué à la réalisation de ce travail

ABREVIATIONS

Abréviations des antibiotiques

Abréviation	Antibiotique
AMC	Amoxicilline + acide clavulanique
AMK	Amikacine
AMP	Ampicilline
AMX	Amoxicilline
ATM	Aztréonam
CAZ	Ceftazidime
CFM	Céfixime
CHL	Chloramphénicol
CIP	Ciprofloxacine
CLI	Clindamycine
CRO	Ceftriaxone
CTX	Céfotaxime
CZO	Céfazoline
ERY	Erythromycine
FOS	Fosfomycine
FOX	Céfoxitine
FT	Nitrofuranes
FUS	Acide fusidique
GEN	Gentamicine
IPM	Imipénème
LVX	Lévofloxacine
NA	Acide nalidixique
NET	Nétilmicine
OFX	Ofloxacine
OXA	Oxacilline
PEN	Pénicilline
PIP	Pipéracilline
RIF	Rifamycine
SXT	Triméthoprim + Sulfaméthoxazole
TCC	Ticarcilline + Acide clavulanique
TCY	Tétracycline
TEC	Teicoplanine
TIC	Ticarcilline
TOB	Tobramycine
VAN	Vancomycine.

Abréviations des services

Neph : Service de Néphrologie

CCI : Chirurgie Infantile

Pup : Urgences Pédiatriques

Puch : Urgences Chirurgicales

Med : Médecine Interne

Uro: Urologie

Inf : Maladies Infectieuses

Ped I : Pédiatrie I

Ped II : Pédiatrie II

Néo Nat: Néo Natologie

Trau: Traumatologie

Car : Cardiologie

N.Ch : Neuro Chirurgie

Rea Med : Réanimation Médicale

Rea Chir : Réanimation Chirurgicales

Hém : Hématologie

Ch Grle : Chirurgie Générale

Psy : Psychiatrie

Sebihi : Clinique pour femmes Sebihi Tassadit

Dbk : Epsp Etablissement Public De Sante De Proximité DBK

Autres abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique.

AmpC : Ampicillinase.

ARN : Acide Ribonucléique.

ARNm : Acide Ribonucléique Messenger.

ABREVIATIONS

ARNr : Acide Ribonucléique Ribosomal.
ARNt : Acide Ribonucléique de Transport.
ATB : Antibiotique.
ATP : Adénosine Triphosphate.
BLSE : Bêta-Lactamases à Spectre Etendu.
BMR : Bactéries Multi-Résistantes.
C1G : Céphalosporines de première génération.
C2G : Céphalosporines de deuxième génération.
C3G : Céphalosporines de troisième génération.
CMI : Concentration Minimale Inhibitrice.
CMB : Concentration Minimale Bactéricide.
CMY : Céfamycinase.
CTX-M : Cefotaximase.
DHF : Dihydrofolate.
EBLSE : Entérobactéries productrices de BLSE.
ECDC: European Center for Disease Prevention and Control.
IU: Infection Urinaire
ECBU: Examen cyto bactériologique des urines.
FOX : Céfoxitinase.
KPC : Klebsiella pneumoniae Carbapénèmase.
LPS : Lipopolysaccharides.
MLS : Macrolides, Lincosamides, Streptogramines.
MLSB : Macrolides, Lincosamides, Streptogramine B.
OMS : Organisation Mondiale de Santé.
OXA : Oxacilline.
PABA : Acide Para-aminobenzoïque.
PAS : Acide Para-aminosalicylique.
PBP : Penicillin Binding Proteins.
PDR : Pan-Drug-Resistant.
PLP : Protéines de Liaison aux Pénicillines.
WHONET : World Health Organisation Network
Affssaps : Agence Française de sécurité sanitaire de produits de santé
CLIN : Comité De Lutte Contre Les Infections Nosocomiales
HAS : Haute Autorité De Santé

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Anatomie de l'appareil urinaire.....	03
Figure 1 : Méthode à l'anse calibrée.	16
Figure 3: Structure d'une bactérie.....	20
Figure 2 : Synthèse de l'ADN et de l'ARN.	21
Figure 5 : L'ADN extra chromosomique (plasmide).....	21
Figure 3 : Structure du ribosome.....	23
Figure 4 : La membrane cytoplasmique d'une bactérie.	24
Figure 8 : Aspect de la membrane cytoplasmique d'une bactérie.....	24
Figure 9 : Structure du peptidoglycane	27
Figure 10 : Bactéries à gram positif.	27
Figure 11 : Bactéries à Gram négatif.	27
Figure 5 : Cils et flagelles bactériens.	29
Figure 13 : La transformation bactérienne	33
Figure 14 : La conjugaison bactérienne.....	34
Figure 15 : La transduction bactérienne.	36
Figure 16 : Mécanisme d'action des antibiotiques.....	39
Figure 6 : Mécanisme d'action des bêta-lactamines.....	40
Figure 7 : Mécanisme d'action des antibiotiques inhibant la synthèse protéique.	41
Figure 19 : Les étapes de synthèse des folates.	43
Figure 20 : Antibiotiques inhibant la synthèse d'acides nucléiques.....	44
Figure 8 : Mécanisme d'action des polymyxines.....	46
Figure 9 : Détermination de la CMI par dilution en milieu liquide.	47
Figure 10 : Détermination de la CMI par dilution en milieu gélosé	48
Figure 11 : La méthode E-test®.....	48
Figure 12 : Activité bactériostatique et bactéricide.....	49

LISTE DES FIGURES

Figure 13 : Mécanisme de résistance lié au mode d'action de l'antibiotique.	54
Figure 27 : Distribution des germes selon l'âge des patients reçus durant la période allant du 1 ^{er} Janvier au 31 Juin 2016.	60
Figure28 : Pourcentage d'ECBU positifs et prédominance selon le sexe durant l'année 2016 de la période allant du 1 ^{er} Janvier au 31 Juin.	61
Figure 29 : Pourcentage de résistance aux antibiotiques des germes isolés dans l'ECBU chez les patients intra et extra hospitaliers durant l'année 2016.	62
Figure30 : Pourcentage de résistance aux antibiotiques des germes d'ECBU et prédominance selon les services durant l'année 2016.	64
Figure 31 : Pourcentage des germes incriminés dans les infections urinaires.	65
Figure 32 : Pourcentage des 04 germes les plus incriminés dans les infections urinaires.	67
Figure 33 : Pourcentage total des <i>Escherichia coli</i> résistants (R + I) aux antibiotiques durant l'année 2016.	69
Figure 34 : Pourcentage de <i>Klebsiella pneumoniae</i> résistants (R + I) aux antibiotiques durant l'année 2016.	71
Figure 35 : Pourcentage d' <i>Enterococcus sp</i> résistants (R+I) aux antibiotiques durant l'année 2016.	73
Figure 36 : Pourcentage de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> résistants (R+I) aux antibiotiques durant l'année2016	75
Figure 37 : Comparaison des taux de résistance d' <i>Escherichia coli</i> isolés dans l'ECBU au CHU de TIZI OUZOU et ceux publiés par le AARN pour l'année 2016.	76
Figure 38 : Comparaison des taux de résistance de <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolés dans l'ECBU au CHU de TIZI OUZOU et ceux publiés par le AARN pour l'année 2016.	77
Figure 39 : Comparaison des taux de résistance de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> isolés dans l'ECBU au CHU de TIZI OUZOU et ceux publiés par le AARN pour l'année 2016.	79
Figure 40 : Nombre des germes producteurs de BLSE isolés dans l'ECBU au CHU TIZI OUZOU durant l'année 2016.	80

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Agents en cause dans les infections urinaires.	04
Tableau II : Interprétation des résultats.	19
Tableau II : Différences entre bactéries à Gram positif et à Gram négatif.	27
Tableau IV : Distribution des germes selon l'âge des patients reçus durant la période allant du 01 janvier au 31 juin 2016	60
Tableau V: Distribution des germes selon le sexe des patients reçus durant la période allant du 01 Janvier au 31 Juin 2016.	61
Tableau VI : Nombre et pourcentage des germes isolés dans l'ECBU chez les patients externes et hospitalisés de l'année 2016.	62
Tableau VII : Répartition des germes isolés des IU selon les services du CHU TIZI OUZOU ..	63
Tableau VIII : Nombre et pourcentage des germes incriminés dans les infections urinaires comparés au total des germes isolés en 2016.	65
Tableau IX : Nombre et pourcentage des 04 germes les plus incriminés dans les infections urinaires comparés au total des germes isolés en 2016.	66
TableauX : Nombre et pourcentage des <i>Escherichia coli</i> résistants (R + I) aux antibiotiques durant l'année 2016.	68
Tableau XI : Nombre et pourcentage des <i>Klebsiella pneumoniae</i> résistants (R + I) aux antibiotiques durant l'année 2016.	70
TableauXII : Nombre et pourcentage d' <i>Enterococcus sp</i> résistants (R+I) aux antibiotiques durant l'année 2016.	72
Tableau XIII: Nombre et pourcentage de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> résistants (R+I) aux antibiotiques durant l'année 2016.	74
Tableau XIV : Comparaison des taux de résistance d' <i>Escherichia coli</i> isolés dans l'ECBU au CHU de TIZI OUZOU et ceux publiés par le AARN durant l'année 2016.	76
Tableau XV : Comparaison des taux de résistance de <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolés dans l'ECBU au CHU de TIZI OUZOU et ceux publiés par le AARN durant l'année 2016.	77
Tableau XVI: Comparaison des taux de résistances de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> isolés dans l'ECBU au CHU de TIZI OUZOU et ceux publiés par le AARN durant l'année 2016.	78
Tableau XVII : Nombre et pourcentage des germes producteurs de BLSE isolés dans l'ECBU au CHU TIZI OUZOU durant l'année 2016.	79

SOMMAIRE

Sommaire i

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I : INFECTIONS URINAIRES

1. Définition.....	02
2. Rappel anatomique	02
3. Classification	03
3.1. Infections urinaires simples.....	03
3.2. Infections urinaires compliquées.....	03
4. Agents étiologiques	04
5. Physiopathologie	05
5.1. Voies de contaminations par les infections urinaires.....	05
5.2. Facteurs de proliférations des bactéries	06
6. Diagnostic bactériologique des infections urinaires.....	09
6.1. Bandelettes urinaires	09
6.2. Examen cyto bactériologique des urines (ECBU)	09

CHAPITRE II : ANATOMIE BACTERIENNE

1. Definition	20
2. Les constituants de la bactérie.....	20
2.1. L'appareil nucléaire des bactéries	20
2.2. Le cytoplasme bactérien	23
2.3. La membrane cytoplasmique.....	23
2.4. La paroi bactérienne	25
3. Structures inconstantes de la bactérie	28
3.1. Capsule	28
3.2. Glycocalyx	28
3.3. Flagelles	29
3.4. Pili et fimbriae	29
3.5. Spores bactériennes	

SOMMAIRE

CHAPITRE III : GENETIQUE BACTERIENNE

1. Définition	31
2. Les variations génétiques	31
2.1. Les variations génétiques par mutation.....	31
2.2. Variations génétiques par transfert du matériel génétique.....	32

CHAPITRE IV : GENERALITES SUR LES ANTIBIOTIQUES

1. Définition	38
2. Classification des antibiotiques	38
2.1. Origine	38
2.2. Spectre	38
2.3. Nature chimique	38
2.4. Mode d'action	39
3. Paramètres d'activité d'un antibiotique	46
3.1. Spectre d'activité	46
3.2. Etude d'un antibiotiques in vitro.....	46
3.3. Etude de l'activité d'un antibiotique in vivo	50
3.4. Association d'antibiotiques.....	50

CHAPITRE V : RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

1. Définition de la résistance bactérienne.....	51
2. Types de résistances bactériennes	52
2.1. La résistance naturelle	52
2.2. La résistance acquise	52
3. Les bactéries multi-résistantes	53
4. Mécanismes de la résistance bactériennes.....	54
4.1. Diminution de la perméabilité.....	54
4.2. L'efflux	54
4.3. Modification de la cible des antibiotiques	55
4.4. Protection de la cible de l'antibiotique.....	55
4.5. Piégeage de l'antibiotique	56
4.6. Production d'enzymes inactivant les antibiotiques	56

SOMMAIRE

PARTIE PRATIQUE

CHAPITRE I: MATERIEL ET METHODE	57
CHAPITRE II : RESULTAT	60
1. Distribution des germes selon l'âge des patients reçus durant la période allant du 01 janvier au 31 juin 2016	60
2. Distribution des germes selon le sexe des patients reçus durant la période allant du 01 Janvier au 31 Juin 2016	61
3. Nombre et pourcentage des germes isolés dans l'ECBU chez les patients externes et hospitalisés de l'année 2016	62
4. Répartition des germes isolés des IU selon les services du CHU TIZI OUZOU.....	63
5. Détermination du nombre et pourcentages des germes incriminés dans les infections urinaires	64
6. Détermination de la prédominance des résistances aux antibiotiques des germes isolés dans l'ECBU chez les patients intra et extrahospitaliers durant l'année 2016.	68
6.1. <i>Escherichia coli</i>	68
6.2 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	70
6.3. <i>Enterococcus sp</i>	72
6.4. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	74
7. Comparaison des taux de résistances des germes isolés dans l'ECBU au sein du CHU de TIZI OUZOU et ceux publiés par le AARN pour l'année 2016	76
7.1. <i>Escherichia coli</i>	76
7.2. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	77
7.3. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	78
8. Nombre des germes producteurs de BLSE isolés dans les EBCU au CHU TIZI OUZOU durant l'année 2016	79
CHAPITRE III : DISCUSSION	81
Recommandations	88
Conclusion	94
Bibliographie	
Annexes.	

Les infections urinaires(IU) sont parmi les infections bactériennes les plus fréquentes, tant en médecine de ville qu'en milieu hospitalier où les infections urinaires nosocomiales se classent en premier ou deuxième rang des principaux sites d'infections.

Elles sont de gravité très variée et peuvent toucher tous les patients quel que soit leur âge.

La cystite est la manifestation la plus fréquente parmi les infections communautaires, notamment chez la jeune femme.

La majorité des infections urinaires ont une origine bactérienne, et les germes les plus fréquemment rencontrés sont les entérobactéries, et *E.coli* en particulier et *klebsiella pneumoniae*.

Les entérobactéries sont des bacilles à Gram négatif, retrouvés partout dans le sol, dans l'eau et surtout dans le tube digestif de l'Homme et des animaux.

Leur abondance dans l'intestin, leur mobilité, la rapidité de leur multiplication, expliquent leur fréquente implication en pathologie infectieuse humaine en général et les infections urinaires en particulier.

Toutefois d'autres espèces bactériennes sont également impliquées dans les IU : *Enterococcus sp* et *Pseudomonas aeruginosa*.

La grande fréquence de l'infection urinaire et sa gravité potentiel ont conduit les praticiens

à prescrire dès le début de « l'ère antibiotique », de très nombreuses molécules que ce soit empirique ou guidé par un ECBU et ce depuis les sulfamides, ampicilline, des premières céphalosporines, des aminosides (gentamicine) du triméthoprime-sulfaméthoxazole jusqu'aux modernes fluoroquinolones ; et plus récemment la fosfomycine .

La disponibilité d'au moins nombreux antibiotiques soulève de multiples problèmes dont le plus inquiétant est celui de l'émergence et la diffusion des mécanismes de résistance acquise au sein des espèces bactériennes limitant ainsi les indications d'un certain nombre d'antibiotiques de première intention.

C'est dans ce contexte général, que nous avons été amenées à entreprendre ce présent travail au niveau du CHU TIZI OUZOU durant l'année 2016 de la période allant du 1^{er} Janvier au 31 Décembre afin :

- D'évaluer l'activité de ces antibiotiques vis-à-vis des germes les plus fréquemment isolés des IU notamment : *E.Coli*, *Klebsiella pneumoniae* , *Pseudomonas aeruginosa* ;et *Enterococcus sp*.
- De mettre en avant l'ampleur du phénomène de résistance aux antibiotiques .
- De juger l'efficacité des mesures et les stratégies mises en place pour lutter contre ce phénomène.

REVUE
BIBLIOGRAPHIQUE

1. Définition

L'infection du tractus urinaire (ITU) correspond à l'adhérence [1], la multiplication [2] et la persistance d'un ou plusieurs agents infectieux au sein des différents segments composant le tractus de l'appareil urinaire générant ainsi une réaction inflammatoire. [3]

La définition bactériologique de l'infection urinaire repose sur la concentration bactérienne trouvée dans les urines sous réserve d'un recueil adéquat du prélèvement. [4]

Selon KASS on considère comme significative une bactériurie égale ou supérieure à $10^5/\text{ml}$ d'urine. [5]

Les symptômes différents selon le site de l'infection:

-Un besoin anormalement fréquent d'uriner, sans augmentation du volume global de l'urine produite, une douleur, une gêne, ou une sensation de brûlure sont des signes typiques d'une infection touchant les voies urinaires basses: la vessie et l'urètre ;

-De la fièvre associée à des frissons, des douleurs lombaires, sont autant de signes d'une extension de l'infection vers les reins. Une infection des reins, appelée pyélonéphrite, constitue une urgence médicale.

2. Rappel anatomique

L'appareil urinaire comprend : les reins, les uretères, la vessie et l'urètre comme le démontre la figure 1. Les reins, servent à la production de l'urine et à l'excrétion de toxines. Les uretères sont des tubes qui transportent l'urine jusqu'à la vessie. La vessie est le réservoir qui emmagasine l'urine. L'urètre est le tube qui transporte l'urine de la vessie au méat urinaire jusqu'à l'extérieur du corps. [6]

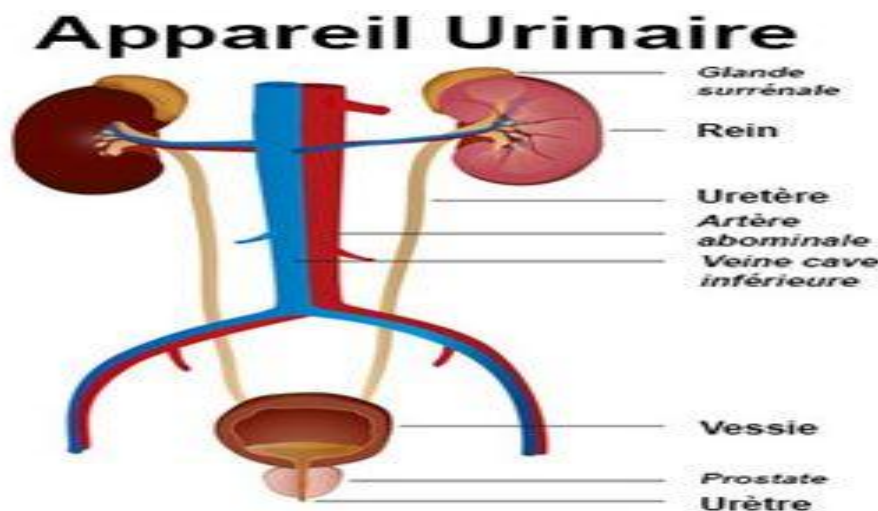


Figure 1 : Anatomie de l'appareil urinaire. [7]

3. Classification

3.1. Infections urinaires simples

Par définition, ce sont des IU survenant chez des patients ne présentant pas de facteurs de risque de complication. En pratique, elles ne concernent que la femme sans terrain particulier et sans comorbidité.

Elles comprennent les cystites aiguës simples et les pyélonéphrites aiguës simples.

3.2 .Infections urinaires compliquées

Par définition, ce sont des IU survenant chez des patients ayant au moins un facteur de risque pouvant rendre l'infection plus grave et le traitement plus complexe. Ces facteurs de risque de complication sont :

- Les anomalies organiques ou fonctionnelles de l'arbre urinaire, quelles qu'elles soient (résidu vésical, reflux, lithiase, tumeur, acte récent, ...) ;
- Certaines situations pathologiques (diabète, immunodépression, insuffisance rénale, ...) ;
- Certains terrains physiologiques (homme, sujet âgé avec comorbidité, grossesse).

Elles regroupent les cystites compliquées, les pyélonéphrites compliquées et les prostatites.

[8]

D'autres classifications existent :

En fonction du lieu où la contamination a eu lieu :

-**Infections urinaires communautaires** : contractée en dehors d'un établissement de soin.

- **Infections urinaires nosocomiales** : infection acquise dans un établissement de soin 48 heures suivant l'hospitalisation. [9]

Les IUN représentent 40% de l'ensemble des infections nosocomiales et surviennent pour 80 % des cas chez des patients porteurs de sonde à demeure. 28 Selon une étude menée au service d'urologie du CHU Mohammed VI de Marrakech, le sondage urinaire est un geste médical fréquent souvent perçu comme anodin mais qui a souvent été incriminé dans l'apparition d'infection urinaire nosocomiale.

4 .Agents étiologiques

L'infection urinaire est une pathologie fréquente, aussi bien en communauté qu'à l'hôpital [10]. Les bactéries les plus fréquemment isolées sont des bacilles à Gram négatif (BGN) dans 90% des cas (*E. coli*, *Proteus*, *klebsiella*, *Pseudomonas* ...), mais d'autres bactéries peuvent également être rencontrées comme des cocci Gram positif (*Enterococcus* spp...) [11]

Des études réalisées par l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) révèlent la répartition bactérienne suivante :

Tableau I : Agents en cause dans les infections urinaires. [12]

Cystite aiguë simple	Pyélonéphrite aiguë simple	Pyélonéphrite aiguë compliquée	Prostatite aiguë
<i>-E.coli</i> 70-95% <i>-Klebsiella spp Proteus spp</i> : 15-25% <i>- Staphylococcus saprophyticus</i> : (1-4%) en France selon Afssaps.	<i>-E.coli</i> <i>-Entérobactérie</i> <i>- Staphylococcus saprophyticus</i> (très rare)	<i>-E.coli</i> (fréquence moindre) <i>-Proteus mirabilis</i> <i>-Enterococcus sp</i>	<i>-E.coli</i> +++ <i>-Pseudomonas spp</i> + <i>-Citrobacterspp</i> +

➤ La prostatite aiguë

La répartition des bactéries n'est pas la même dans les prostatites spontanées et dans celles survenues après une manœuvre (sondage, biopsie prostatique, bilan urodynamique). Ainsi, dans les prostatites spontanées, les fréquences des infections polymicrobiennes, à *Pseudomonas spp* ou à *Citrobacterspp* sont moins élevées, tandis qu'*E. coli* est plus fréquemment en cause. [12]

5 .PHYSIOPATHOLOGIE

L'arbre urinaire est normalement stérile à l'exception de l'urètre distal et du méat. Ces régions sont colonisées par des micro-organismes commensaux qui ne poussent pas facilement dans les urines.

L'urine est un milieu de culture variable. Les hautes concentrations d'urée, le pH urinaire bas, l'hypertonie et la présence d'acide organique d'origine alimentaire représentent des conditions normalement peu favorables à la croissance bactérienne.

Cependant, les bactéries d'origine entérique à gram négatif s'adaptent à l'hypertonie en captant des substances osmoprotectrices (betaine, glycine et proline- betaine) existant dans l'urine.

Les principaux mécanismes de défense contre l'infection sont représentés par la dynamique du flux urinaire (vidange) et les propriétés antibactériennes de l'épithélium bordant l'appareil urinaire (urothélium).

L'infection clinique résulte de la rencontre d'une bactérie capable de proliférer dans l'urine et d'un terrain qui permettra le développement bactérien.

5.1 .Voie de contamination par les infections urinaires

Pour pénétrer l'arbre urinaire, les bactéries peuvent emprunter trois voies :

5.1.1 .La voie ascendante

C'est la voie de pénétration la plus fréquente. Le germe colonise successivement les régions périnéales, vulvo-vaginale, urétrales et remontent à la vessie, ou à la faveur d'un reflux vésico-urétéral, aboutissent au haut appareil urinaire.

La longueur de l'urètre masculin et les sécrétions prostatiques acides douées d'un pouvoir bactéricide protège les hommes des ITUs ; alors que la brièveté anatomique de l'urètre féminin explique au moins en partie la prédominance des ITUs chez la femme. (lisser ou supprimer).

5.1.2 .La voie hématogène

Elle est rare. C'est l'ensemencement « primitif » du rein ou de la vessie par la voie sanguine.

La voie hématogène est limitée à certaines bactéries :

- Une bactériémie à Staphylocoque à partir d'un site éloigné peut produire des abcès multiples dans le rein. Ces abcès peuvent s'étendre au fascia péri néphrétique et produire des abcès périnéaux. Un mécanisme similaire mais plus insidieux peut survenir avec la tuberculose ;
- Le passage dans les urines d'une Salmonelle ou d'un Candida dans le cas d'une septicémie chez un sujet immunodéprimé.

5.1.3 .La voie lymphatique

C'est une voie controversée. La présence des voies pathogènes lymphatiques possible entre le colon et le rein est suggérée par les faits expérimentaux. Cependant, il n'existe pas de preuves expérimentales formelles. [4]

5.2 .Facteurs de prolifération des bactéries

La prolifération des bactéries au sein du milieu urinaire est favorisée par divers facteurs.

5.2.1 .Facteurs bactériologiques

Sont des facteurs de virulence définis comme étant des produits ou des composants bactériens qui contribuent à la virulence ou au pouvoir pathogène.

5.2.1.1 .Facteurs de pathogénicité liés à l'adhésion

➤ **Fimbriae**

Le fimbriae est constitué de sous-unités primaires répétées et organisées en structures hélicoïdales (Pilline), dont la protéine terminale est responsable d'adhésion. Cette adhésion prévient l'élimination de la bactérie par le flux urinaire et déclenche l'apoptose, l'exfoliation et l'internalisation de la bactérie dans l'épithélium de la vessie, ce qui pourra être responsable de rechute d'infection urinaire.

➤ **Adhésines non fimbriae**

Ce sont des protéines non inflammatoires de la membrane externe de la bactérie, citons l'exemple de l'adhésine D qui se lie à l'antigène sanguin D.

➤ **Autres mécanismes de résistance**

-Production de facteur soluble : c'est l'exemple d'*Escherichia coli*, qui peut produire un facteur soluble qui romprait la couche de mucus protégeant la muqueuse vésicale. Son rôle chez l'homme n'est pas établi.

5.2.1.2 .Facteurs d'uropathogénécité non liés à l'adhésion

➤ **Hémolysines**

Le principal est l'alpha-hémolysine, la production d'hémolysine s'accompagne d'une pathogénicité accrue et presque constamment d'une hémagglutination MR et/ou de la production de fimbriae.

➤ **Les facteurs antigéniques**

•**Lypopolysaccharide (LPS)**

C'est un constituant de la membrane polysaccharidique externe des bactéries à Gram négatif. Cette molécule est constituée de 3 parties :

- Lipide A +++ : Responsable des phénomènes toxiques observés en clinique.
- Core polysaccharidique
- Chaîne latérale O (ou Ag O).

Les sérotypes O responsables de l'ITU sont moins nombreux que ceux retrouvés dans la flore fécale.

•**Polysaccharides capsulaires**

Certaines bactéries élaborent une enveloppe de polysaccharides acides capsulaires, appelés antigène K, les protégeant contre la phagocytose et l'attaque du complément. La quantité d'antigène K déterminerait le degré de virulence d'une souche. L'antigène capsulaire K1 est

le plus commun chez *E.coli*. Son rôle serait mineur dans les cystites et plus important dans les pyélonéphrites. [5]

5.2.2 .Facteurs mécaniques

5.2.2.1 .Stase urinaire

- Chez les sujets buvant peu et urinant peu, la multiplication bactérienne est plus intense à cause de la présence d'urines concentrées ;

- Eventuellement elle est secondaire à des obstacles urinaires qui peuvent être :

* Des lésions de la muqueuse du tractus urinaire, les anomalies congénitales ou acquises favorisant la fixation du germe et son implantation.

* Une lithiase favorisant la persistance de l'infection par l'obstruction qu'elle réalise.

* Des compressions telles les tumeurs de la vessie, de la prostate et les kystes.

5.2.2.2 .Reflux vesico-urétéral

Il est permanent ou transitoire (et alors souvent provoqué par l'infection elle-même) et explique parfois la contamination des urines susvesicales.

5.2.3 .Facteurs iatrogènes

➤ Les manipulations de l'arbre urinaire

- Sonde urinaire à demeure

- l'intervention chirurgicale sur l'arbre urinaire

➤ L'antibiothérapie dite à large spectre favoriserait l'isolement de souches bactériennes multi résistantes.

5.2.4 .Facteurs liés au terrain

- Diabète : la glycosurie est un milieu favorable à la culture des bactéries

- Vieillard : du fait de la baisse des mécanismes immunitaires de défense liée à l'âge avancé

- Grossesse : Constitue un obstacle urinaire du fait de la compression qu'elle entraîne. Par ailleurs, au cours de cette période.

- Immunodépression : Liée à la corticothérapie, au VIH, aux cancers et/ou traitements immunosuppresseurs, augmente la fréquence et la gravité de l'infection urinaire.

- Insuffisance rénale.

- Absence d'hygiène corporelle physiopathologie de l'infection urinaire. [6]

6 .Diagnostic bactériologique des infections urinaires

6.1 .Bandelette urinaire

L'utilisation des bandelettes urinaires permet d'orienter le diagnostic d'infection. Ces bandelettes réactives utilisent des méthodes biochimiques pour déceler la présence des deux stigmates essentiels de l'infection : la leucocyturie et la bactériurie.

La présence de leucocytes se traduit par l'excrétion d'une enzyme, la leucocyte estérase. Cette leucocyte estérase réagit avec la bandelette lorsque la leucocyturie est supérieure à 10/mm³ (104 /ml).

La mise en évidence des bactéries utilise la présence des nitrates. Seules les bactéries possédant une nitrate réductase sont capables d'élaborer des nitrites dans les urines. Il s'agit des entérobactéries, responsables de la grande majorité des IU. En revanche, les cocci à Gram positif et les bacilles à Gram négatif aérobies stricts, comme le bacille pyocyanique, sont dépourvus de cette enzyme. Pour que ces réactions se positivent correctement, il est nécessaire de laisser les urines stagner dans la vessie pendant au moins 2 à 3 heures. [6]

6. 2 .Examen cyto bactériologique des urines (ECBU)

L'infection du tractus urinaire (ITU) est une des infections les plus fréquentes. Cela explique que l'ECBU soit une des analyses microbiologiques les plus demandées. Son apparente simplicité d'exécution ne doit pas faire oublier qu'il convient de respecter en toute circonstance une méthodologie rigoureuse. [13]

6.2.1 .Les indications de l'ECBU

-En cas de signes de cystite : brûlures mictionnelles, envie impérieuses et fréquentes, pollakiurie, dysurie...), de pyélonéphrite : douleurs lombaires ;fièvre ou de prostatite (fièvre, frisson, douleurs pelviennes, ténésme rectal et troubles fonctionnels urinaires).

-Si la bandelette urinaire est positive, ou en cas de pyurie ou d'hématurie.

-Lors de fièvre supérieure à 39°C (notamment chez le nourrisson).

-Lors de contrôle d'un traitement antibiotique après une infection urinaire.

-Dans certaines circonstances cliniques : femme enceinte, diabète sucré, immunodépression, malformation urologique, sondage urinaire, état grabataire. [14]

6.2.2 .Comment effectuer un ECBU ?

6.2.2.1 .Matériel

Le matériel pour la réalisation de prélèvement doit être stérile ; on utilise :

- Des pots stériles à usage unique ou des tubes à col larges stériles.

On peut avoir recours à d'autres matériels en fonction de l'âge, l'état du patient ou la technique utilisée :

- Sachet collecteur pédiatrique, sonde, cathéter.
- Aiguille montée sur une seringue.
- Gants stériles (sondage, ponction sus pubienne.) [15]

6.2.2.2 .Prélèvement

Lors de la miction, l'urine peut être souillée par les microorganismes et les produits des sécrétions décollées au niveau du segment terminal de l'urètre et du méat. La qualité du prélèvement conditionne la qualité de l'examen. [15]

6.2.2.3 .Moment du prélèvement

Le prélèvement doit être réalisé sur les urines du matin. En cas d'urgence le prélèvement peut être réalisé à n'importe quel moment de la journée. Mais en tenant compte de certaines conditions indispensables :

➤ **Antibiothérapie** Le prélèvement des urines doit être effectué avant toute antibiothérapie. Une fenêtre thérapeutique de 48h à 72h est réalisée si le malade est sous traitement antibiotique. [15]

➤ **Toilette** : Après un lavage hygiénique des mains, une toilette soigneuse est réalisée au niveau de la région uro-génitale avec un savon neutre (savon Marseille) ou un antiseptique doux (dakine, Chlorhexidine).

- **Chez la femme** : La toilette est réalisée au niveau de la région vulvaire d'avant en arrière pour éliminer les germes vulvo-vaginaux et digestifs. S'il y a des pertes vaginales, même minimes, la mise en place d'une protection vaginale est indispensable

- **Chez l'homme**: désinfection du gland et recueil du milieu du jet, le prépuce décalotté (pour le patient non circoncis). [15]

- **Nouveau-né**: mise en place d'une poche adhésive après toilette soigneuse du périnée. Le risque d'introduire des germes fécaux est important. Le sac ne doit pas être laissé en place plus de 20 min. Renouveler le sac au-delà de ce temps.[16]

6.2.2.4 .Recueil des urines

Le recueil se fait de préférence sur la première miction matinale (c'est-à-dire à 6 heures de stagnation vésicale). [12]

➤ **Cas général habituel (recueil dit "à la volée" ou "du milieu de jet")**

- Éliminer le premier jet (20 ml) d'urines pour ne recueillir dans un flacon stérile que les 20 ml suivants au minimum en prenant soin de ne pas toucher le bord supérieur du récipient.

- Fermer hermétiquement le flacon, l'identifier très précisément et le porter immédiatement au laboratoire accompagné de sa prescription et de l'heure de prélèvement. En cas d'empêchement le placer pour quelques heures à + 4°C ou utiliser un tube "boraté".

➤ **Patient sondé à demeure**

Plutôt que de découpler sonde et collecteur si on ne pratique pas le drainage vésical clos, il est préférable après clampage en aval, de ponctionner avec une seringue ou un système d'aspiration sous vide directement la chambre de prélèvement préalablement désinfectée puis de transvaser dans un flacon stérile.

➤ **Le nourrisson**

Chez le petit enfant on doit utiliser un collecteur stérile spécifique. Ce dispositif à usage unique adapté à l'anatomie se pose après désinfection soigneuse et ne peut être laissé en place plus d'une heure. Passé ce délai, si l'enfant n'a pas uriné, le dispositif est éliminé et remplacé par un collecteur neuf. Dès la miction terminée le collecteur est enlevé et les urines sont transvasées soigneusement dans un flacon stérile puis acheminées rapidement vers le laboratoire.

L'urine peut également être saisie «à la volée» au moment du change.

➤ **Urétérostomie (sans sonde)**

Après nettoyage soigneux de la stomie on met en place un collecteur stérile et l'on procède comme pour le nourrisson.

➤ **Circonstances particulières**

Urines du premier jet (après éventuel massage prostatique). Intéressant en cas de suspicion d'infection urétrale ou prostatique, utilisable aussi pour la recherche de *Mycoplasma* ou de *Chlamydia trachomatis* par biologie moléculaire.

➤ **La ponction sus-pubienne**

Après désinfection soigneuse des téguments, ponctionner directement l'urine dans la vessie à l'aide d'une seringue montée.

➤ **Le cathétérisme urétéral**

Il permet l'obtention d'urine provenant séparément du rein droit ou du rein gauche. Après désinfection de l'extrémité de la sonde, on recueille quelques millilitres d'urine en demandant au patient, préalablement en décubitus latéral, de tousser à plusieurs reprises. Exceptionnellement chez la femme, après échec du recueil classique, on peut être amené à un sondage vésical à visée diagnostique. [13]

6.2.2.5 .Transport et conservation des urines

L'urine, recueillie dans un pot stérile, doit être transmise au laboratoire dans les 2h suivant le prélèvement ou conservée à + 4° C. Un délai maximum de 24 h à + 4° C permet de conserver toute la validité de l'examen cytologique. Un délai plus long entraîne des modifications de la population bactérienne. Indiquer sur le flacon la date et l'heure du prélèvement en plus du nom du malade .Indiquer sur la prescription, la méthode de prélèvement. [16]

6.2.2.6 .Examen des urines**6.2.2.6.1 .L'examen macroscopique**

Permet de noter les principaux caractères des urines émises, en l'occurrence :

- L'aspect : limpide, louche, trouble
- La couleur : jaune pâle, ambrée, hématurie ou éventuellement colorée par les médicaments
- La présence de sédiments et leur abondance donnant un aspect floconneux, cristallin, blanchâtre (phosphate), rouge brique (acide urique) ou rose[17]

6.2.2.6.2 .Examen microscopique

Cet examen doit être effectué dans les 2 heures qui suivent le prélèvement afin de limiter les altérations cellulaires. [15]

➤ L'examen à l'état frais

L'examen à l'état frais des urines non centrifugées permet de savoir s'il existe une réaction inflammatoire (leucocyturie), une hématurie, bactériurie ou des éléments anormaux dans les urines (cristaux, cylindres...). [16]

•Numération de l'urine entière sur les cellules de numération**-Cellules de Malassez**

Elle permet la numération des leucocytes par mm^3 . La cellule de Malassez (de profondeur de 0,2 mm), est constituée de 10 bandes verticales de 0,25mm de large et 10 bandes horizontales de 0,2 mm de large formant 100 rectangles. Le volume de la cellule est de 1mm^3 . Chaque rectangle quadrillé représente $1/100\text{mm}^3$. [15]

-Cellules de Nageotte

La cellule de Nageotte est de 10 mm de large et 10 mm de longueur et une épaisseur de 0,5 mm et un volume total de 50mm^3 . Le dénombrement des colonies se fait sur 04 bandes ; le chiffre total est divisé par 5 pour ramener le volume total en mm^3 . [15]

-Examen entre lame et lamelle (culot de centrifugation)

Le culot de centrifugation est obtenu à une vitesse de 1000 tours /minute, ou en laissant l'urine décanter. Le comptage de des éléments figurés contenus dans un volume donné d'urine se fait par microscope optique ; grossissement 40. Leur nombre est rapporté au ml.

A l'état physiologique, l'urine contient moins de 10 000 leucocytes et 5 000 hématies par ml. En cas d'infection urinaire, le processus inflammatoire se traduit le plus souvent par la présence de :

- > 50 000 leucocytes/ml.
- > 10 000 hématies/ml témoins de microhémorragies.
- Cellules de revêtement urothelial. [15]

On prendra en compte la présence de cylindres leucocytaires si elles s'avèrent importantes. [13]

➤ **Examen direct après coloration**

• **La coloration de Gram**

L'examen du frottis réalisé à partir du culot de centrifugation et coloré au Gram permet d'observer les éventuels micro-organismes présents et oriente le choix des milieux de culture selon leur(s) morphologie(s) et leur(s)affinité(s) tinctoriale(s). [17]

• **Bleu de méthylène**

Elle permet la différenciation des leucocytes, visualiser la disposition des bactéries dans les cellules et d'apprécier le mode de groupements de bactéries.[15]

6.2.2.7 .Mise en culture

L'uroculture permet de poser le diagnostic et quantifier une bactériurie, elle consiste à quantifier les bactéries formant colonies(UFC) par ml d'urine.

➤ **Milieux de cultures**

Les milieux de culture doivent permettre la culture des bactéries les plus fréquemment rencontrées dans les urines. La plus par des bactéries isolées sont peu exigeantes est à culture rapide. En routine, on utilise :

- Gélose nutritive
- Gélose Trypticase soja éventuellement additionnée de lactose et d'un indicateur de pH..
- Milieu Cysteine Lactose ElectrlythesDeficient(CLED) qui permet d'obtenir des colonies isolées de *Proteus*. [16]
- Une gélose au sang voire une gélose au chocolat sous 10% de CO₂ pour les bactéries à croissance difficile.

-Des milieux incorporant des chromogènes directs peuvent s'avérer utile pour le repérage des colonies

-La culture se fait à une température 37° et un temps d'incubation de 18 à 24 heures. . [13]

➤ **Ensemencement**

• **Méthode de référence : Méthode de KASS Modifiée**

-Description de la technique

0.1 ml d'urine bien mélangée est diluée dans 9.9 ml d'eau distillée stérile à l'aide d'une pipette calibrée à 0.1 ml ; puis 0.1 ml de cette dilution est ensuite aussitôt étalée sur une gélose nutritive avec un râtelier préalablement stérilisé.

On ensemence parallèlement l'urine non diluée sur un milieu sélectif (hektoene ou BCP ou Mac Conkey qui permet d'inhiber l'envahissement du *Proteus*) ou enrichie (Gélose au sang) dans le cas où on suspecte à l'examen direct ou au Gram des germes exigeants ou déficients.

- Lecture

La numération se fait selon la formule de Kass :

$$N = n \cdot 10^2 \cdot 10 \text{ bactérie / ml}$$

Où : n : Nombre de colonies sur la boîte.

102 : Inverse de la dilution.

10 : Inverse de l'inoculum.

Nombre de colonies : 1-9 : 10^3 Bact/ml Numération négative.

10-99 : 10^4 Bact/ml Numération douteuse.

+ 100 : 10^5 Bact/ml Numération positive.

- Interprétation

UFC=Unités formant colonies

Chaque colonies qui pousse à partir de l'urine diluée correspond à 1000 UFC dans 01 ml d'échantillon.

Une bactériurie significative est considérée devant une numération > 100 colonies sur gélose nutritive ce qui correspond à $> 10^5$ UFC / ml. [15]

- **Méthode à l'anse calibrée**

-Description de la technique : Une anse calibrée à 10 µl est utilisée pour ensemer les géloses nutritives et sélectives. On prélève verticalement avec l'anse calibrée et par capillarité une goutte d'urine que l'on enseme par stries sur la boîte de gélose : une strie centrale est ensemencée puis perpendiculairement réaliser un isolement de haut en bas de la boîte en desserrant légèrement les dernières stries.

-Interprétation : Chaque colonie isolée correspond à une concentration de 10^3 Unités viables / ml urine. La numération bactérienne est comparée à la table lecture correspondant aux différentes concentrations de bactéries/ml d'urines. [15]

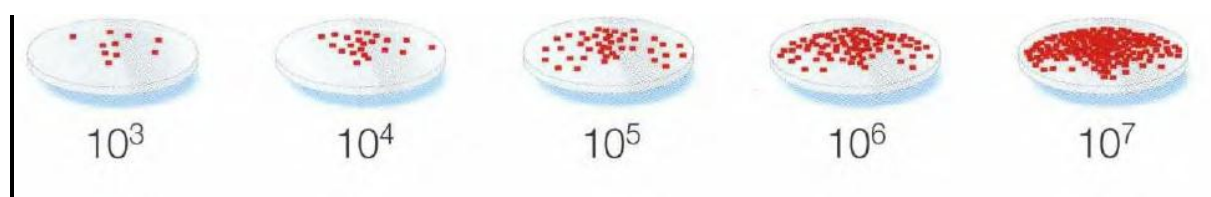


Figure 1 : Méthode à l'anse calibrée [10]

- **Lames immergées**

-Description de la technique : Une lame porte objet munie d'un quadrillage en relief est recouverte de gélose CLED (Cystine – Lactose – Electrolyte – Déficient) sur une face et de gélose MacConkey sur l'autre. L'intérêt de la gélose de MacConkey est d'inhiber les bactéries à Gram+ et le développement en nappe des *Proteus*. La lame est conservée dans un flacon cylindrique stérile en matière plastique. Elle est fixée au couvercle du même flacon.

- Utilisation : Saisir la lame par l'intermédiaire du couvercle auxquelles elle est fixée, immerger complètement les deux faces, retirer immédiatement, laisser égoutter l'excès. Incubation 18 à 24 heures à 35°C.

- Lecture et Interprétation : La lecture est faite sur la gélose CLED (face verte) en comparant la densité des colonies présentes sur chaque face avec une série de reproductions étalons correspondant à : 10^3 , 10^4 , 10^5 , 10^6 , 10^7 bactéries/ml d'urine. [15]

6.2.2.8 .Identification

La technique à utiliser découle de la morphologie des colonies complétées si besoin d'une coloration de Gram et de recherche de l'oxydase et de la catalase.

Elle est basée sur des tests biochimiques et réalisée au moyen du portoir réduit de Le Minor à partir d'une colonie. Ce portoir comprend le milieu Hajna, le milieu Mannitol Mobilité, le milieu Lysine de Fer, le milieu citrate de Simmons et le milieu Urée Indole de FERGUSON. La lecture est effectuée après au moins 18 heures d'incubation à 37° C. [17]

6.2.2.9 .Antibiogramme

Il permet l'étude de la sensibilité d'une souche bactérienne aux divers antibiotiques. Cette sensibilité est définie par la concentration minimale inhibitrice (CMI).

➤ Techniques classiques**•Méthode de diffusion**

Elle consiste à déposer à la surface de la gélose d'une boîte de pétri, des disques de papier buvard imprégnés de différents antibiotiques à tester. Chaque antibiotique diffuse au sein de la gélose à partir du disque et y détermine des concentrations. La souche ensemencée va entrer en contact avec des concentrations variables de l'antibiotique 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. La lecture d'inhibition de la pousse autour du disque d'antibiotique, on dit que le germe est sensible (S), résistant (R) ou intermédiaire.

➤ Tests d'identification**•Recherche des bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE)**

La technique par diffusion est utilisée dans le cadre de la recherche de Bêta-lactamase à Spectre Etendu (BLSE). Pour cela on dispose sur la surface d'une gélose des disques de ceftazidime (et/ou de Céfotaxime, et/ou de Céfépime, et/ou de cefpodoxime, et/ou d'aztréonam) et d'amoxicilline-acide clavulanique à 3cm l'un de l'autre. Les BLSE sont inhibées par l'acide clavulanique. On observe alors une synergie d'action entre les deux antibiotiques, appelée "bouchon de champagne". En cas de présence de BLSE, on rendra sur l'antibiogramme sensibilité intermédiaire aux C3G et à l'aztréonam.

-Test du double disque (test espagnol)

La détection de la β -lactamase à spectre élargi (étendu) peut être confirmée par le test du double disque. Ce test plus sensible consiste à rechercher une augmentation de la zone d'inhibition d'un disque de C3G.

-Test du rapprochement des disques

Lorsqu'un second mécanisme de résistance est susceptible de masquer la présence de l'image de synergie, il est possible de retrouver cette dernière en rapprochant les disques de C3G ou de l'aztréonam (15 à 20) du disque de l'AMC. La préparation de l'inoculum et l'ensemencement se font de la même manière que le test de synergie, le disque AMC est placé au milieu de la boîte de Pétri.

•Tests phénotypiques pour la détection de la production de carbapénémases

Le test de Hodge modifié (MHT) (ou cloverleafmethod) a été très utilisé comme méthode phénotypique générale de détection de la production de carbapénémase.

Test de Hodge modifié. Le test est basé sur l'inactivation d'un carbapénème par un organisme producteur de carbapénémase, qui permet à une souche indicatrice sensible aux carbapénèmes de croître à proximité d'un disque de carbapénème le long d'une strie de la souche productrice de carbapénémases. [17]

6.2.2.10 .Interprétation

Classiquement, on parle de bactériurie significative lorsqu'il existe au moins 100 000 bactéries par ml d'urines. Une leucocyturie est significative à partir de 10 000 leucocytes par ml. Cependant, il a été démontré qu'il existait des infections urinaires vraies avec un taux de 100 à 1000 bactéries par ml d'urines.

Il est généralement admis que le diagnostic d'infection urinaire nécessite un taux moins élevé de bactéries par ml chez l'homme (1000 ou 10 000) que chez la femme (100 000). [17]

Tableau II : Interprétation des résultats. [17]

Leucocytes par ml	Bactéries par ml	Culture	Interprétation
Inférieur ou égal à 10 000	Interprétation à 1000	Négative	Urines normales
Supérieur à 10 000	Supérieur ou égale à 100000	Positive	Infection urinaire certaine
Supérieur à 10 000	Supérieur ou égale 1000 et inférieur à 100 000	Positive	Infection urinaire possible à recontrôler (urétrite, prostatite chronique)
Supérieur à 10 000	Inférieur à 1000	Négative	Infection urinaire décapitée par antibiotique. Penser à la tuberculose, la bilharziose, une néphropathie interstitielle chronique, une urétrite, tumeur urothéliale, lithiase, germes exigeants
Inférieur ou égal à 10 000	Supérieur à 1000	Positive	Souillure surtout si les espèces appartiennent à des germes multiples. se fait au bout de 24 heures d'incubation à 37° C. En fonction du diamètre. Recontrôler l'ECBU

1 .Définition d'une bactérie

Une bactérie est un être unicellulaire (procaryote) de petite taille, de morphologie variable qui présente des caractéristiques propres. La taille d'une bactérie varie entre 1 à 10 μm . Le poids d'une bactérie est d'environ 10-12 g. Elle contient 70% d'eau. Rapporté au poids sec, une bactérie est constituée de protéines (55%), de lipides (10%), de lipopolysaccharides (3%), de peptidoglycanes (3%), de ribosomes (40%), d'ARN (20%) et d'ADN (3%).[18]

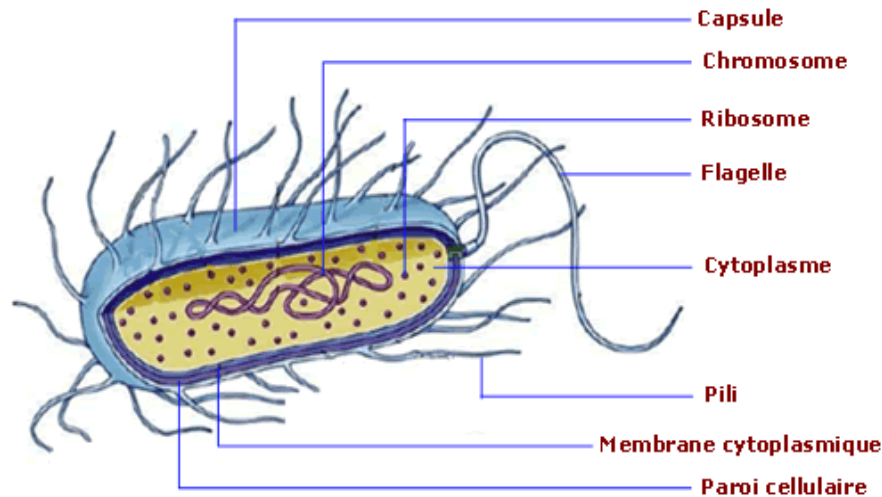


Figure 1: structure d'une bactérie. [19]

2 .Les constituants constants de la bactérie

2.1 .L'appareil nucléaire des bactéries

2.1.1 .ADN chromosomique

Les bactéries possèdent un appareil nucléaire constitué d'acide désoxyribonucléique (ADN) qui est le support de l'information génétique. L'ADN chromosomique est constitué d'une double hélice d'ADN circulaire. Cette double hélice est pelotonnée, surenroulée dans le cytoplasme grâce à l'action des topoisomérases. Déplié, le chromosome bactérien a près de 1 mm de long (1000 fois la longueur de la bactérie) et 3 à 5 nanomètres de large.

Les deux chaînes de nucléotides se répliquent selon le schéma de Watson et Crick, chaque chaîne assurant la répllication de la chaîne complémentaire selon un mode semi-conservatif.

L'analyse chimique de l'appareil nucléaire indique qu'il est composé à 80 % d'ADN (le chromosome), à 10 % d'acide ribonucléique ou ARN (rôle de structuration) et à 10 % de protéines. Ces dernières sont représentées en particulier par les ADN polymérases qui copient les doubles brins d'ADN, les topoisomérases, surtout les ADN gyrases, qui les déroulent pour

permettre l'action des polymérases, et des ARN polymérases qui assurent la synthèse des divers ARN. [20]

Synthèse de l'ADN et de l'ARN : ouverture de l'hélice

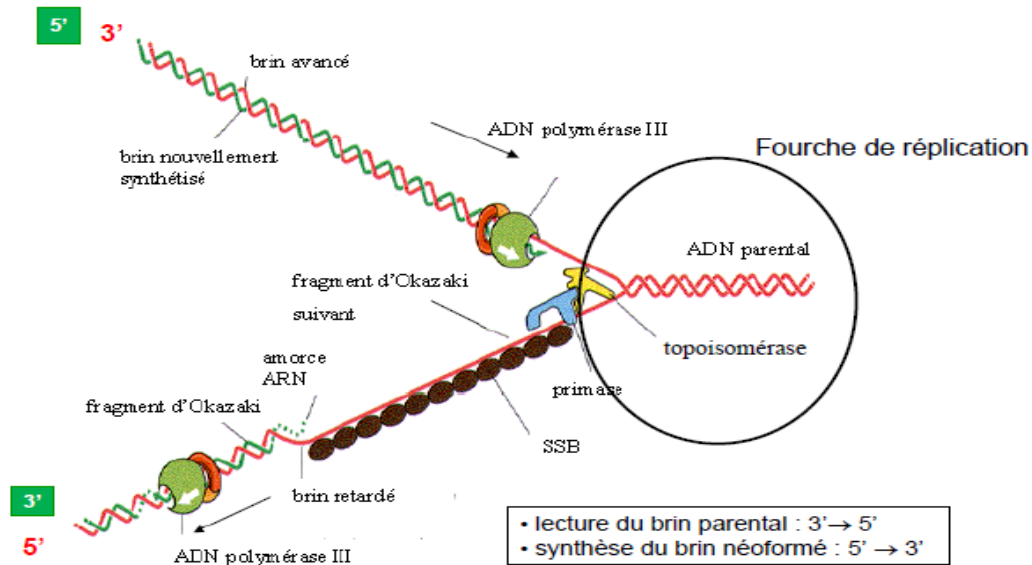


Figure 2 : Synthèse de l'ADN et de l'ARN. [21]

2.1.2 .L'ADN extra-chromosomique

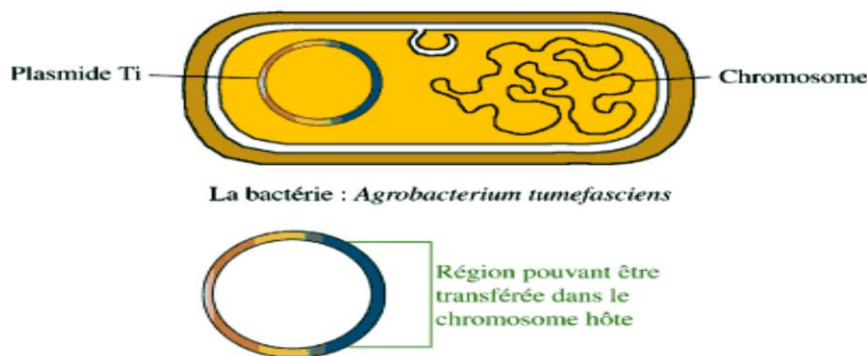


Figure 3 : L'ADN extra chromosomique (plasmide). [19]

A côté du chromosome, support de l'hérédité, la bactérie peut contenir des éléments génétiques (ADN) de petite taille (0,5 à 5 % du chromosome bactérien), extra-chromosomiques. Ces éléments, appelés plasmides, ne sont pas indispensables à la vie de la bactérie dans les conditions habituelles de croissance. Ils se répliquent indépendamment et en général plus rapidement que le chromosome bactérien. On les détecte lorsque les gènes qu'ils transportent confèrent à la bactérie de nouvelles propriétés.

Les plus connus de ces plasmides sont les suivants :

➤ **Le facteur sexuel ou facteur F**

Le facteur sexuel ou facteur F assure le transfert de fragments de chromosome bactérien par conjugaison (appariement de deux bactéries). [20]

➤ **Les plasmides de résistance aux antibiotiques (ou facteurs R)**

Ils portent des gènes qui confèrent aux bactéries la résistance à divers antibiotiques. Au contraire de la résistance conférée par une mutation chromosomique, la résistance conférée par un plasmide peut concerner des antibiotiques appartenant à plusieurs familles si le plasmide porte plusieurs gènes de résistance. La résistance codée par les gènes plasmidiques est souvent liée à la production d'enzymes qui inactivent les antibiotiques. Par exemple des plasmides de résistance très fréquents chez les staphylocoques portent un gène qui code pour la production d'une pénicillinase qui inactive la pénicilline G et les pénicillines du groupe A (ampicilline) ce qui rend la bactérie résistante à ces pénicillines (idem chez E.coli, gonocoque,...). Les gènes peuvent être organisés dans le plasmide au sein de transposons. [20]

➤ **Les autres plasmides**

Certains plasmides sont responsables de la virulence (ex. : production de toxines), de la résistance aux antiseptiques, du métabolisme de certains composés (lactose, lysine, etc...), et de la dégradation de substances, par exemple le toluène, l'octane et l'acide salicylique. [20]

2.2 .Le cytoplasme bactérien

La structure du cytoplasme bactérien est beaucoup plus simple que celle du cytoplasme des cellules eucaryotes. Le cytoplasme ne contient pas en effet de mitochondries : les enzymes transporteurs d'électrons sont localisés dans la membrane cytoplasmique. En revanche, il est particulièrement riche en ARN solubles (ARN messenger et ARN de transfert) et surtout en ARN ribosomal.

Les ribosomes, au nombre de 15000 environ par bactérie, représentent 40 % du poids sec de la bactérie et 90 % de l'ensemble de l'ARN. [20]

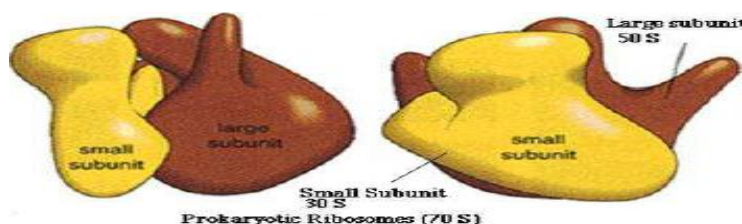


Figure 4 : Structure du ribosome. [22]

Les ribosomes sont la cible d'action de nombreux antibiotiques. Ils sont constitués de protéines ribosomales et d'ARN (ARNr16S, ARNr23S et ARNr5S). Ils sont classiquement divisés en 2 sous-unités : la sous-unité 30S contient de l'ARNr16S (la cible des aminosides et des cyclines) ; la sous-unité 50S est constituée d'ARNr23S (la cible des macrolides et apparentés).

L'ensemble des constituants cytoplasmiques sont placés dans un gel colloïdal, qui contient 80 % d'eau et des substances organiques et minérales, à une pression interne considérable (5 à 20 atmosphères).

2.3 .La membrane cytoplasmique (membrane interne)

Cette membrane est la limitante externe du cytoplasme. Elle est constituée d'une double couche d'unités de phospholipides (35 %) et de protéines qui lui sont associées (65 %). Certaines de ces protéines jouent un rôle dans la synthèse du peptidoglycane et sont appelées protéines de liaison aux pénicillines (PLP) ou penicillin-binding-proteins (PBP) car elles sont également la cible d'action des bêta-lactamines. .[20]

Elle est semi-perméable contrôle l'entrée et la sortie de différentes substances. Le passage des substances à travers la membrane s'effectue par diffusion, osmose et transport actif.

Il est à noter qu'une bactérie ne possède pas de noyau, de centriole, de réticulum endoplasmique, de mitochondries, d'appareil de Golgi et de lysosomes[23]

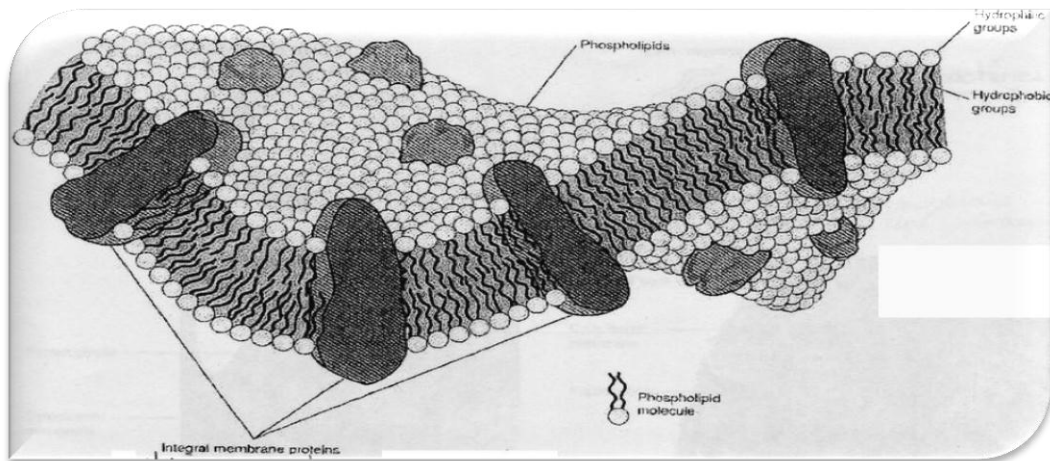


Figure 5 : La membrane cytoplasmique d'une bactérie. [24]

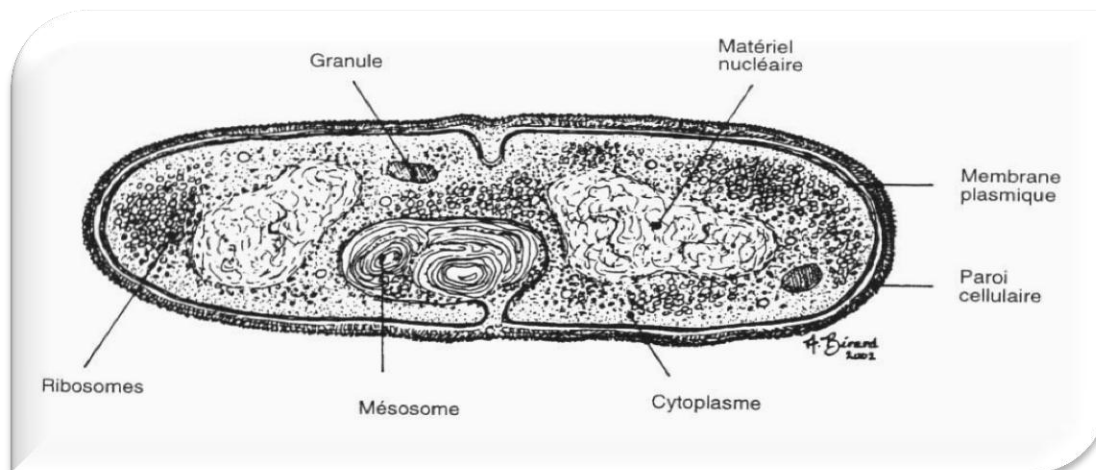


Figure 6 : Aspect de la membrane cytoplasmique d'une bactérie. [24]

2.4 .La paroi bactérienne

Malgré la forte pression osmotique (5 à 20 atmosphères) qui règne à l'intérieur du cytoplasme bactérien, la bactérie n'éclate pas grâce à l'existence d'une structure rigide, appelée paroi, de

nature polymérique. Les polymères et leur mode de liaison varient selon les espèces bactériennes.

Toutefois, une substance de base spécifique des bactéries, est partout présente : c'est la muréine, appelée encore peptidoglycane.

2.4.1 .Structure du peptidoglycane

Le peptidoglycane est un polymère complexe formé de 3 éléments différents :

- Une épine dorsale faite d'une alternance de molécules de N-acétylglucosamine et d'acide N-acétylmuramique.
- Un ensemble de chaînes latérales peptidiques identiques, composées de 4 acides aminés et attachées à l'acide N-acétylmuramique.
- Un ensemble de « ponts inter peptidiques » identiques.

L'épine dorsale est la même pour toutes les espèces bactériennes tandis que les chaînes latérales de térapeptides et les ponts inter peptidiques varient d'une espèce à l'autre. La plupart des chaînes latérales comportent la L-alanine en position 1 (attachée à l'acide N-acétylmuramique), le D-glutamate en position 2, l'acide diamino-pimélique, la lysine ou un autre acide aminé en position 3, et la D-alanine en position 4.[20]

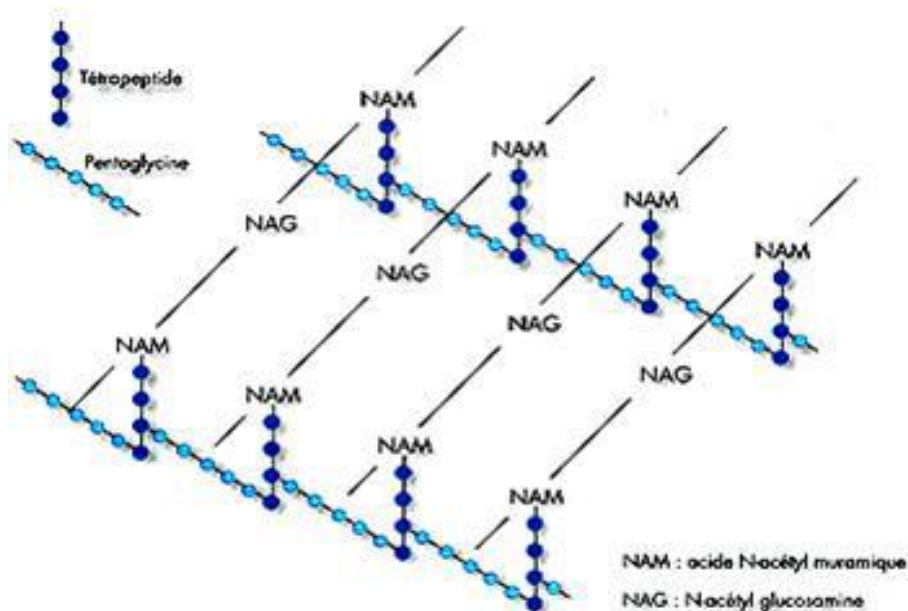
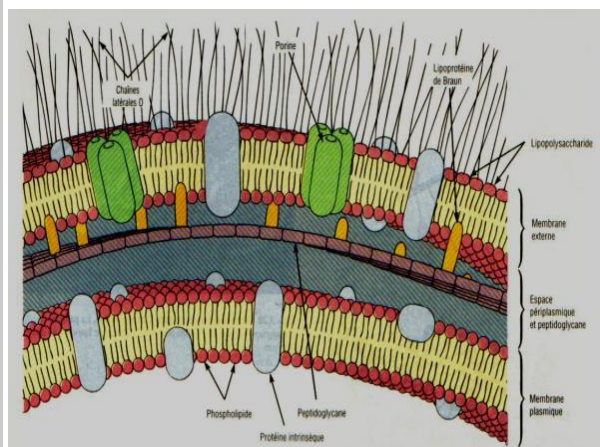
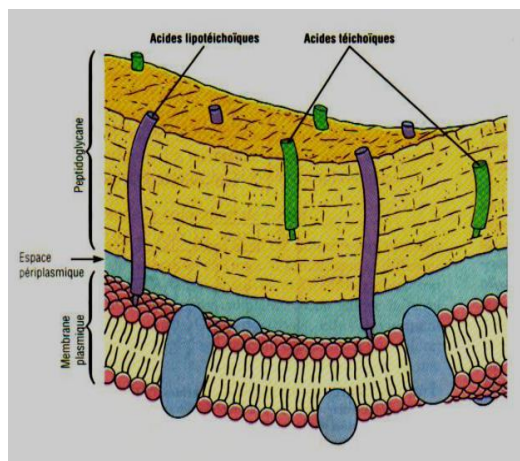


Figure 7 : Structure du peptidoglycane. [21]

Tableau I : Différences entre bactéries à Gram positif et à Gram négatif. [25]

Critères	Paroi Gram positif	Paroi Gram négatif
Epaisseur	20 à 80 nm	10 à 15 nm
Aspect en microscopie électronique	Une couche épaisse	Deux couches séparées par un espace clair
Membrane externe	-	+
Muréine	Epais	Mince
Acides teichoïques	+++	-
Osamines	++	+
Acides aminés :		
-Nombre	- 4 à 10 AA différents	- 16 à 17 AA différents
-Pourcentage	- 24 à 35%	- 50%
Lipides	1 à 2.5%	10 à 22%

**Figure 10** : Bactéries à gram positif. [26]**Figure 11** : Bactéries à Gram négatif. [26]

Chez les bactéries à gram positif il n'y a pas ou peu de protéines dans la paroi (parmi les exceptions on note la protéine A de *Staphylococcus aureus*).

Chez les bactéries à Gram négatif la membrane externe, qui est une mosaïque fluide se trouvent associés au moins deux types de protéines spécifiques : certaines sont dites protéines de structure car elles consolident la membrane externe (exemple : OMP-A) ; d'autres appelées

« porines » permettent le passage des petites molécules hydrophiles et en particulier sur le plan médical des antibiotiques (β -lactamines, tétracyclines, quinolones...). Sur le plan immunologique, le lipopolysaccharide constitue l'antigène O des bactéries à Gram négatif. Le LPS est un lipide complexe auquel est attaché un polysaccharide qui est responsable de la spécificité antigénique de l'antigène O. Sur le plan physiopathologique le LPS est extrêmement toxique, représente l'endotoxine des bactéries à Gram négatif. [20]

3 .Structures inconstantes

3.1 .Capsules

Ce constituant inconstant est le plus superficiel. Sa mise en évidence s'effectue par coloration négative (le colorant, encre de Chine ou Nigrosine est repoussé par la capsule et apparaît en clair sur fond noir). Constitué de polysaccharides acides (sucres sous forme d'acides uroniques tel l'acide galacturonique, l'acide glucuronique, mais aussi sous forme de sucres phosphorés), ce composant est lié à certains pouvoirs pathogènes, car il empêche la phagocytose. La capsule de *Bacillus anthracis* est constituée d'un polypeptide d'acide D-glutamique. Elle peut se trouver à l'état soluble dans les liquides de l'organisme (emploi dans le diagnostic = recherche d'antigène soluble). Elle intervient dans l'identification infra-spécifique. Ce typage est une des méthodes de reconnaissance des épidémies. Les polymères capsulaires purifiés sont la base de certains vaccins (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*).

3.2 .Glycocalyx

Ce sont des polymères de nature polysaccharidique extrêmement fréquents entourant la bactérie et difficiles à visualiser, sauf en microscopie électronique. Le feutrage des fibres de glycocalyx est constant dans le cas de bactéries vivant en biofilm dans les conditions naturelles. Le glycocalyx est aussi appelé slime car il engluie les cellules. Il est responsable de l'attachement des bactéries aux cellules (cellules buccales, respiratoires, par exemple), à des supports inertes (plaque dentaire sur l'émail dentaire, biofilms sur les cathéters, ou les prothèses dans le cas de bactéries d'intérêt médical). Il protège les bactéries du biofilm de la dessiccation, sert à concentrer ou à modifier les éléments nutritifs exogènes et rend les bactéries résistantes: antiseptiques, désinfectants, antibiotiques.

3.3 .Flagelles

Ce sont des structures inconstantes. Ils sont de nature protéique (flagelline), long de 6-15 μm . Ils sont ancrés dans le cytoplasme par une structure complexe. La synthèse des flagelles

nécessite 20 à 30 gènes. Le mécanisme est très compliqué. 1 gène pour la flagelline, 10 gènes ou plus pour les protéines du crochet et du corps basal. D'autres gènes existent pour le contrôle de la synthèse et la fonction du flagelle. Les unités de flagelline seraient transportées au travers du tube creux du filament. A l'extrémité, elles s'assemblent spontanément. Ils ont un rôle :

- Dans la mobilité de la bactérie (implantation monotriche/polaire ou péritriche)
- Antigénique utilisé (sérodiagnostic) pour la différenciation des espèces bactériennes

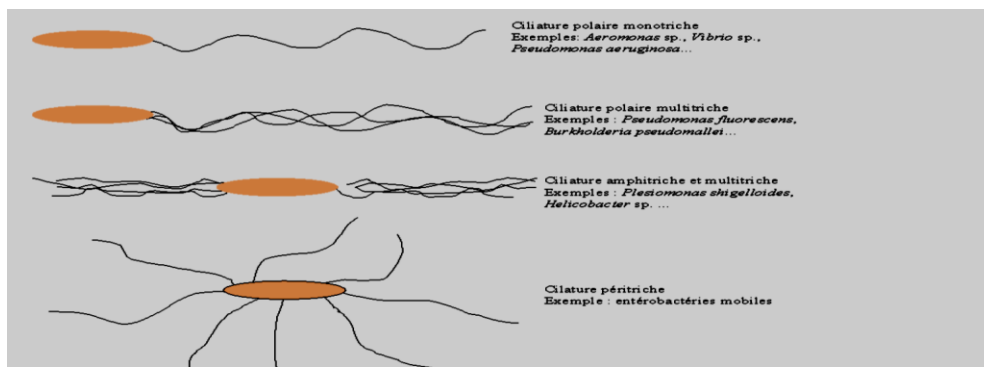


Figure 8 : cils et flagelles bactériens. [19]

3.4 .Pili ou fimbriae

Chez les bactéries à Gram négatif (exceptionnellement à Gram positif) peuvent exister des structures fibrillaire et rigide situées à la surface, plus fines que des flagelles : les pili ou fimbriae. Il s'agit de la polymérisation d'une sous-unité polypeptidique (piline) assemblée à des polypeptides mineurs comme l'adhésine. [27]

3.5 .Spore bactérienne

Certaines bactéries, entre autres d'intérêt médical (genre Clostridium et Bacillus), ont la propriété de se différencier en formes de survie appelées spores. Elles se présentent sous une forme végétative métaboliquement active et potentiellement pathogène ou métaboliquement inactive et non pathogène (forme sporulée). La transformation de la forme végétative en spore est la sporulation.

1 .Définition

L'ADN bactérien est le support de l'information génétique. IL peut être l'objet de variations qui se traduisent par l'apparition de différences héréditaires, dans les structures et/ou les fonctions permanentes des bactéries. Les variations génétiques résultent d'un changement de nature d'un ou plusieurs gènes. En effet, il existe deux types de variations ; les variations génétiques et les variations phénotypiques. Les premières affectent le génome bactérien dans sa séquence nucléotidique alors que les secondes affectent le comportement de la bactérie. [28]

2 .Les variations génétiques

2.1 .Les variations génétiques par mutation

2.1.1 .Définition

Modification survenant dans la séquence de l'ADN d'une cellule et pouvant entraîner la disparition d'un caractère préexistant ou l'apparition d'un nouveau caractère. [28]

2.1.2 .Les caractéristiques de la mutation

-Spontanéité ou induction : La mutation préexiste avant tout contact avec l'agent sélectif. L'induction de la mutation peut résulter du contact avec des facteurs physiques ou chimiques tels les UV ou autre cancérigène.

-Discontinuité : apparition aléatoire et brusque, selon la loi du tout ou rien

-Stabilité : qui peut être transmise à la descendance, et se maintient dans les subcultures.

-Rareté : la fréquence d'apparition est de l'ordre de 10^{-6} à 10^{-9} .

-Spécificité et indépendance: La mutation n'affecte habituellement qu'un seul caractère mais dans certains cas, lorsque les mutations résultent de la modification d'une séquence de gènes fonctionnant ensemble (un opéron), elles peuvent affecter plusieurs caractères (mutation pléiotrope).

2.2 .Variations génétiques par transfert du matériel génétique

2.2.1 .La transformation

2.2.1.1 .Définition

La transformation est le transfert du matériel génétique d'une bactérie donatrice à une bactérie réceptrice dite en état de compétence. C'est un phénomène qui a été mis en évidence par Fredrick Griffith en 1928.

Le transfert, qui est partiel et limité à quelques espèces bactériennes, entraîne l'acquisition par la bactérie réceptrice de nouveaux caractères génétiques stables et transmissibles.

2.2.1.2 .Caractère de la transformation

La transformation naturelle peut s'observer chez un nombre limité d'espèces bactériennes à Gram positif (*Streptococcus* et *Bacillus*) ou à Gram négatif (*Neisseria*, *Branhamella*, *Acinetobacter*, *Haemophilus*).

La transformation artificielle est précédée du traitement chimique ou enzymatique de la paroi bactérienne avant sa mise en contact avec l'ADN.

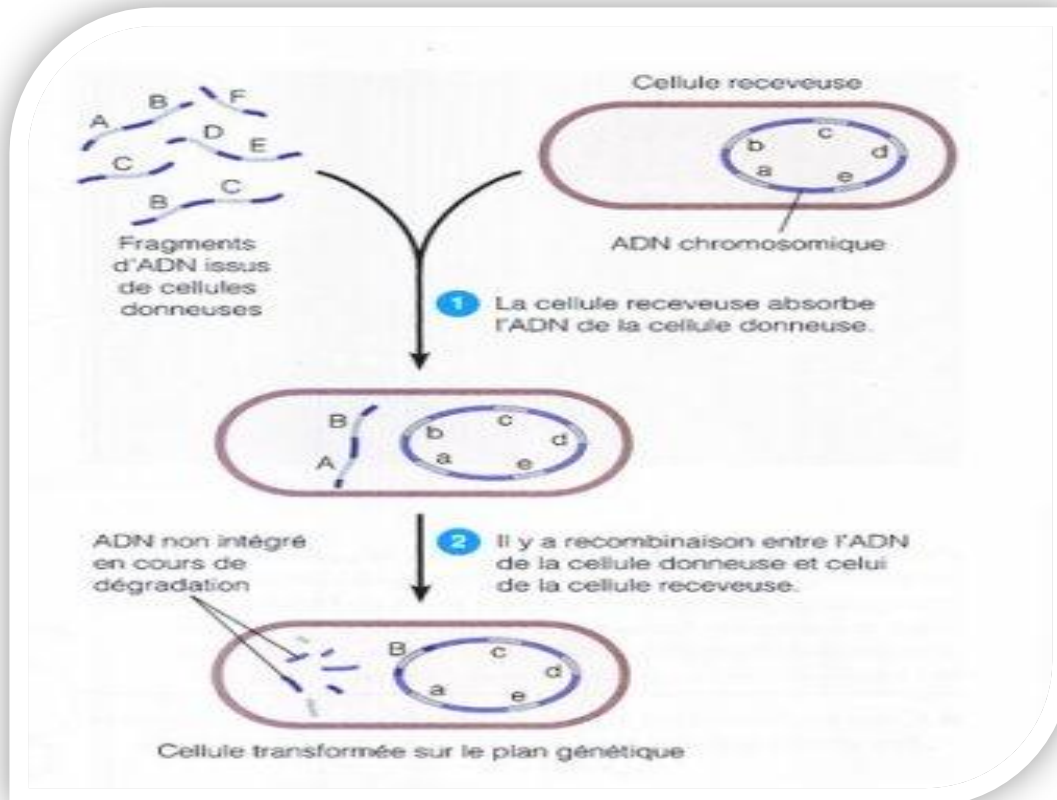


Figure 1 : La transformation bactérienne. [29]

2.2.2 .Conjugaison**2.2.2.1 .Définition**

C'est Un transfert d'ADN entre une bactérie donatrice et une bactérie réceptrice. Ce transfert nécessite le contact et l'appariement entre les bactéries. Il repose sur la présence dans la bactérie donatrice ou mâle portant le facteur de sexualité ou de fertilité (facteur F). Celui-ci permet la synthèse de pili sexuels et donne la polarité à la bactérie

Le transfert d'ADN chromosomique qui est à sens unique, orienté, progressif et quelquefois total, a beaucoup de similitudes avec le transfert d'ADN extra chromosomique (plasmidique).

2.2.2.2 .Caractères de la conjugaison

-Spécificité : Le transfert d'ADN chromosomique par conjugaison ne se produit qu'entre bactéries d'une même espèce (*spécificité*), et surtout chez les bactéries à Gram négatif telles que les entérobactéries (*E.coli*, *Salmonella*... et *Pseudomonas aeruginosa*). Le transfert d'ADN extra chromosomique (plasmide) est en revanche plus répandu parmi les espèces bactériennes et est moins spécifique d'espèce.

-Différenciation sexuelle : Le transfert, qui est à sens unique (bactérie donatrice-bactérie réceptrice) repose sur la présence chez la bactérie donatrice du facteur sexuel ou facteur de fertilité (F) à laquelle il confère la polarité ou le caractère mâle (F+).

-Contact ou appariement : Le transfert chromosomique n'est possible qu'après appariement par couple des bactéries donatrice et réceptrice. Il fait intervenir les pili sexuels (2 à 3 par bactérie F+) qui reconnaissent par leurs extrémités les zones de contact à la surface des bactéries F-, ils permettent ainsi leur contact et la formation d'un pont cytoplasmique.

-Transfert de l'ADN : Le pont cytoplasmique formé, le transfert génétique peut commencer. Le transfert du brin d'ADN est à sens unique, orienté, progressif, quelquefois total.

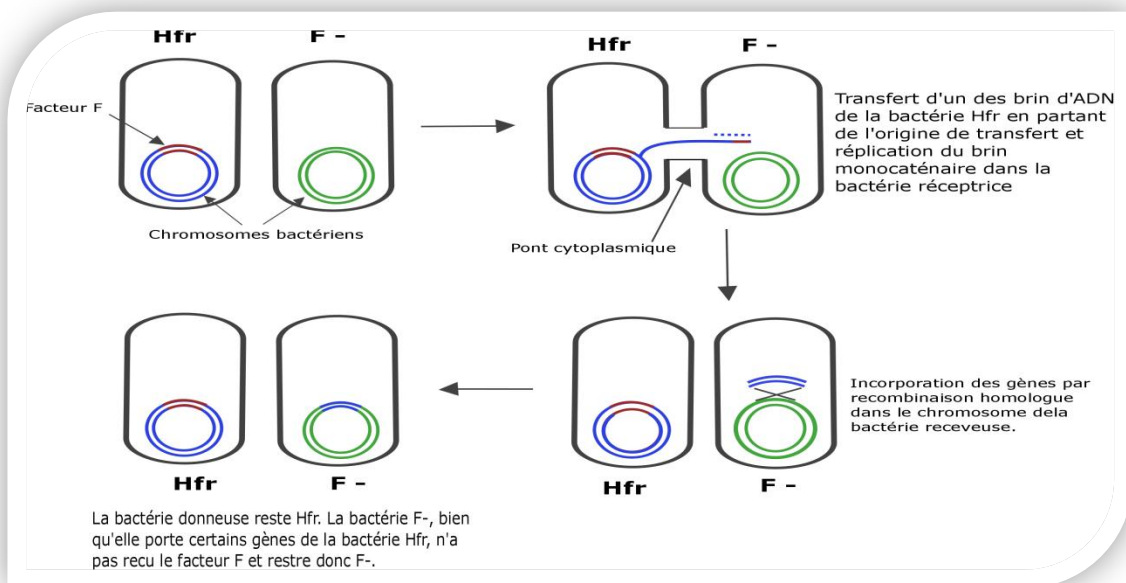


Figure 2 : La conjugaison bactérienne. [30]

2.2.3 .La transduction

2.2.3.1 .Définition

C'est le transfert d'ADN bactérien par l'intermédiaire de bactériophages (ou phages). Ceux-ci sont des virus de bactéries, qui existent sous la forme virulente ou tempérée.

-**Les phages virulents** : se multiplient dans la bactérie(ou mieux sont répliqués par la bactérie) et la lysent.

-**Les phages tempérés** : s'intègrent dans le chromosome bactérien sans induire la réplication et sont répliqués en même temps que lui.

Le bactériophage est alors appelé prophage et la bactérie qui en est porteuse, une bactérie lysogène.

2.2.3.2 .Caractères de la transduction

La transduction est liée à l'existence de bactéries lysogènes, à Gram positif (staphylocoque, Streptocoque, Bacillus) ou à Gram négatif (entérobactéries, Pseudomonas).

2.2.3.3 .Type de transduction

-**Transduction complète ou généralisée** : les gènes transférés s'intègrent dans le chromosome de la bactérie réceptrice et que celle-ci les transmet à sa descendance.

-**Transduction abortive** : les gènes transférés ne sont pas intégrés dans le chromosome, ce qui est fréquent. Dans ce cas, les gènes passent de la cellule mère à une seule cellule fille. Il n'y a pas généralisation du caractère transféré à l'ensemble des descendants.

-**Conversion lysogénique** : Dans certains cas, le génome du bactériophage apporte par lui-même un nouveau caractère très important pour la bactérie réceptrice, par exemple, la sécrétion de la toxine diphtérique, la sécrétion de la toxine érythogène du streptocoque A (scarlatine) ou la présence de certains facteurs antigéniques.

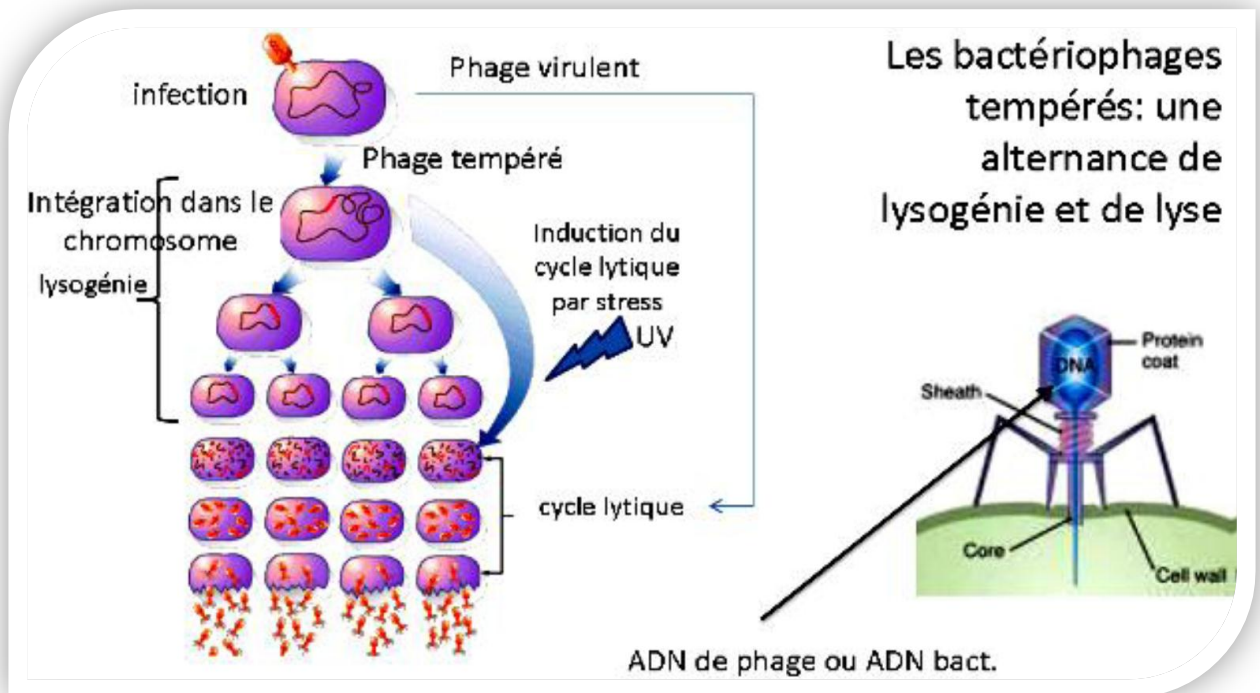


Figure 3 : La transduction bactérienne. [31]

2.2.4 .Plasmides

2.2.4.1 .Définition

Les plasmides sont des molécules d'ADN bi caténaire, circulaire extra-chromosomique (cytoplasmique), se répliquant d'une manière autonome et non indispensables au métabolisme normal de cellule-hôte. Leur transmission d'une cellule bactérienne à une autre peut s'effectuer par conjugaison ou transduction.

2.2.4.2 .Propriétés biologiques portées par les plasmides

Les plasmides confèrent aux bactéries de propriétés biologiques diverses : résistance aux antibiotiques chez les bactéries à Gram positif ou négatif ; résistance aux antiseptiques mercuriels, aux métaux lourds (antimoine, argent, bismuth...) ; résistance aux bactériophages. Les plasmides permettent ainsi aux bactéries de s'adapter à un environnement hostile.

2.2.5 .Les transposons

2.2.5.1 .Définition

Séquences d'ADN linéaires de taille limitée capables de changer de localisation dans le génome sans jamais apparaître à l'état libre. Ils s'intègrent directement dans le génome (chromosome ou plasmide) en absence d'homologie de séquences nucléotidique. Ils ne

peuvent se répliquer mais codent pour les déterminants de la transposition (excision, intégration, transposition) et ceux d'autres fonctions telle la résistance aux antibiotiques.

2.2.5.2 .Propriétés

La majorité des transposons identifiés proviennent des plasmides de bacilles à Gram négatif, mais certains proviennent de cocci à Gram positif comme le transposon de résistance à l'érythromycine chez *Staphylococcus aureus*.**[20]**

2.6 .Intégrons

Les intégrons sont des éléments génétique d'apparition récente(1989). Ils constituent un système de capture et d'expression de gènes sous forme de cassettes. Les cassettes sont des gènes mobiles capables d'être intégrées ou excisées grâce à une intégrase présente sur l'intégron. Ce dernier est incapable d'autoréplication, il doit être porté par un plasmide, chromosome ou les éléments transposables.**[32]**

1 .Définition d'un antibiotique

Les antibiotiques (du grec anti : « contre » et bios « vie ») est toute substance naturelle d'origine biologique élaborée par un organisme vivant (bactéries : *Bacillus* surtout *streptomyces*, champignon *Penicillium*, *Fusidium*, *Cephalosporium*), substance chimique produite par synthèse ou substance hémisynthétique obtenue par modification chimique de molécules ayant les propriétés suivantes :

- Activité antibactérienne
- Activité en milieu organique
- Bonne diffusion dans l'organisme. [33]

2 .Classification des antibiotiques

La classification des antibiotiques peut se faire selon plusieurs critères :

2.1 .Origine

Les antibiotiques naturels, élaborés par les micro-organismes :

- Des champignons inférieurs : *Penicillium*, *Cephalosporium* ;
- Des bactéries : *Bacillus* et surtout *Streptomyces* (90% des antibiotiques sont produits par des *Streptomyces*) ;

Les antibiotiques hémisynthétiques: ils résultent de la transformation chimique des composés naturels.

Les antibiotiques artificiels : obtenus par synthèse chimique.

2.2 .Spectre d'activité

La liste des espèces sur lesquelles l'antibiotique est actif (étroit ou large), Le spectre est propre à chaque antibiotique, et peut varier dans le temps suite à l'apparition de résistance bactérienne.

2.3 .Nature chimique

Fondée sur la structure chimique de base d'un chef de file, premier d'une série, elle regroupe « en familles » ou « classes » des produits ayant des caractéristiques communes : de structure, de spectre d'activité, de cible moléculaire bactérienne, de sensibilité à des mécanismes de résistance (résistances croisées) et d'indications cliniques.[34]

2.4 .Mode d'action

Les antibiotiques agissent à des sites différents au niveau des bactéries : la paroi bactérienne, la membrane cytoplasmique, les ribosomes, la synthèse de l'ADN etc. Ces mécanismes d'action font entrer en jeu des interactions entre antibiotique et cible d'action. L'action de

l'antibiotique sur une espèce bactérienne dépend donc de la présence de la cible au sein de la cellule bactérienne ou de la capacité d'accès à cette cible.

La connaissance des mécanismes d'action des antibiotiques est indispensable pour la connaissance des mécanismes de résistance des bactéries donc une meilleure utilisation des antibiotiques. [35]

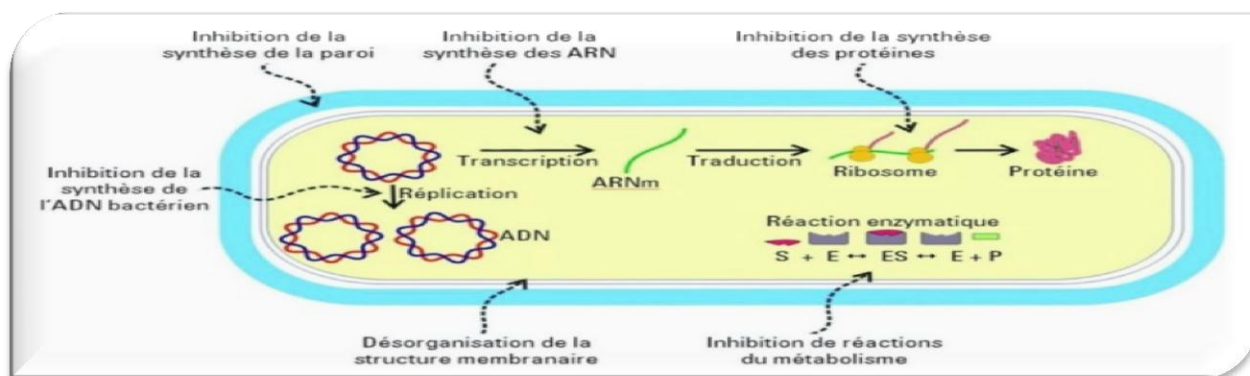


Figure 1 : Mécanisme d'action des antibiotiques.[36]

2.4.1 .Antibiotiques agissant sur la synthèse des peptidoglycanes

2.4.1.1 .β- lactamines

Antibiotiques bactéricides inhibant la synthèse de la paroi bactérienne en inactivant les PLP (protéines liant les pénicillines) :

- Transpeptidases
- Endopeptidases
- Carboxypeptidases.

En mimant la structure tridimensionnelle de la séquence D-Ala-D-Ala, les bêta-lactamines inhibent la transpeptidase enzyme essentielle à la synthèse de la paroi bactérienne .Elles forment un lien covalent avec l'enzyme et empêchent toute activité de celui-ci, les bêta-lactamines sont des substrats suicide.[37]

Les bêta-lactamines agissent par 2 mécanismes :

- Effet direct : en se fixant sur les PLP, elles entraînent la formation de sphéroplast (bactérie devient ronde) et de filaments, avec arrêt de la croissance bactérienne, c'est l'effet de bactériostase ;
- Effet indirect : Bactéricidie, due à l'activation des autolysines bactériennes (car la bactérie va détruire le peptidoglycane dont la synthèse a été avortée par l'inhibition des PLP). [38]

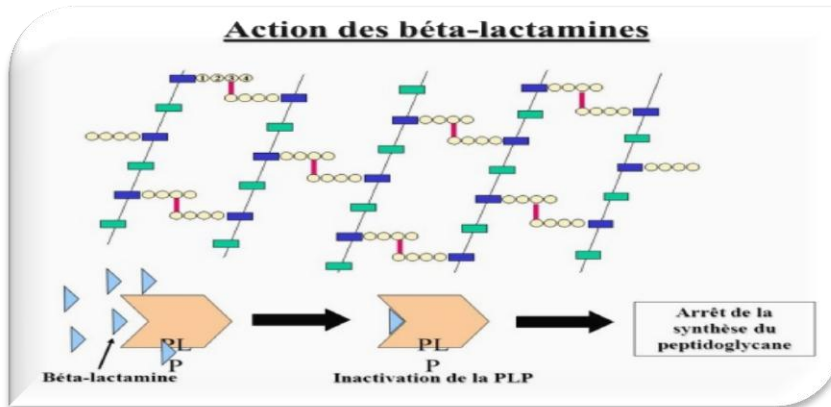


Figure 2 : Mécanisme d'action des bêta-lactamines.[39]

2.4.1.2 .Fosfomycine

Antibiotique bactéricide sur les bactéries gram positif et négatif. Elle inhibe la synthèse de la paroi en se fixant sur le phosphoenol pyruvate transférase, enzyme cytoplasmique qui incorpore le phosphoenol pyruvate à l'UDP-N-acetylglucosamine, ce qui empêche la formation d'UDP-acide-N-acetyl-muramique constituant principal du peptidoglycane[40]

2.4.1.3 .Glycopeptides

Vancomycine et teicoplanine, actifs sur les bactéries gram positif. Ces 2 molécules inhibent la synthèse de la paroi par formation d'un complexe avec le dipeptide terminal (D-alanyl-D-alanine) du peptidoglycane. Leur effet bactéricide se manifeste lentement et ils doivent être donnés en association avec d'autres antibiotiques (aminoside, fosfomycine, rifamycine).[40]

2.4.2 .Antibiotiques inhibant la synthèse des protéines

Les antibiotiques de cette catégorie les plus importants en médecine sont les macrolides, les aminosides, les tétracyclines et rifampicine.

La synthèse des protéines s'effectue dans le cytoplasme au niveau du ribosome bactérien. Il faut donc pour toutes ces molécules, traverser le peptidoglycane et les diverses membranes pour arriver dans le cytoplasme et atteindre leur cible : ribosome.

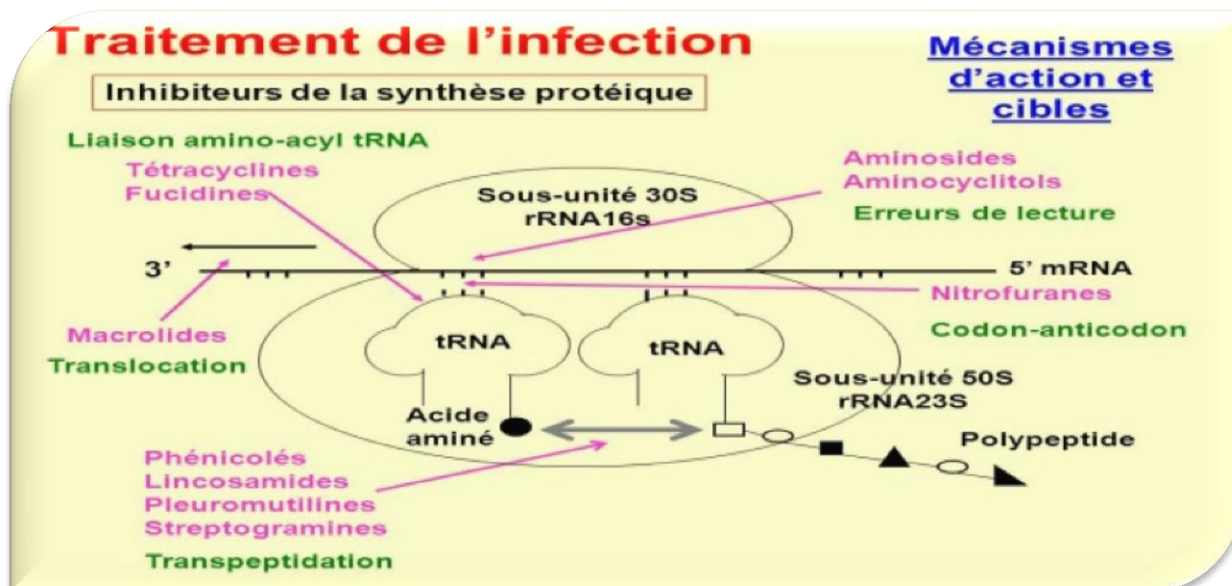


Figure 3 : Mécanisme d'action des antibiotiques inhibant la synthèse protéique.[41]

2.4.2.1 .Aminosides

Le mode d'action des aminosides consiste en inhibition de la synthèse protéique. La streptomycine se fixe sur l'ARN 16S de la sous-unité ribosomale 30S. Les autres aminosides exercent leur effet sur de multiples sites ribosomiaux. Alors que la streptomycine inhibe la synthèse protéique principalement au stade d'activation, les autres aminosides agissent surtout à une étape plus tardive de translocation. [40]

2.4.2.2 .Phénicolés

Inhibent la synthèse protéique par fixation sur la sous-unité ribosomale 50S. Ils interagissent d'une part avec le site aminoacyl site A sur lequel se fixe l'ARNt associé à un acide aminé et d'autre part inhibent l'action de la peptidyl transférase qui catalyse la formation d'une liaison peptidique entre le groupement carboxyle situé à l'extrémité de la chaîne polypeptidique en voie de croissance et la fonction aminé du nouvel acide aminé lié à l'ARNt.[40]

2.4.2.3 .Tétracyclines

Inhibent la synthèse protéique en se fixant dans le cytoplasme d'une façon irréversible sur la sous-unité 30S du ribosome, empêchant la fixation de nouveaux aminoacylARNt. [42]

2.4.2.4 .Les macrolides, les lincosamides, les streptogramines

Dans cette catégorie sont regroupés des antibiotiques de structure chimique différente mais dont le mode d'action et les spectres d'activité sont similaires. L'impossibilité pour ces molécules de traverser la barrière externe des bacilles à gram négatif du fait de leur grande taille et de leur hydrophobicité explique leur absence d'activité sur ces bactéries.[42]

Ils sont tous des antibiotiques bactériostatiques sauf streptomycine qui inhibent la synthèse protéique par fixation sur l'ARN ribosomal 23S de la sous-unité 50S du ribosome. Cependant le site d'action est différent selon la molécule considérée :

- Inhibition de la fixation de l'aminocyl-ARNt sur le site spécifique A du ribosome : josamycine, spiramycine, lincosamide ;
- Inhibition de l'activité de la peptidyltransférase : lincosamide, streptomycine A ;
- Blocage de la synthèse protéique à une étape ultérieure de la translocation : érythromycine. [40]

2.4.2.5 .Acide fusidique

Antibiotique bactériostatique de nature stéroïdienne et hydrophobe, donc actif uniquement sur les bactéries à gram positif notamment sur les staphylocoques. Il bloque la synthèse protéique à l'étape de translocation de la chaîne peptidique en interagissant avec le facteur d'élongation EF-2. [40]

2.4.3 .Antibiotiques inhibant la synthèse des folates

2.4.3.1 .Sulfamides

Antibiotique bactériostatique à large spectre, les sulfamides possèdent une analogie structurale avec l'acide para-amino-benzoïque, un élément de base dans la synthèse de l'acide dihydrofolique par les bactéries, ce qui entraîne une inhibition compétitive de la dihydrofolate synthétase. Comme la plupart des bactéries ne peuvent pas capter l'acide folique du milieu environnant, elles s'appauvrissent en l'acide dihydrofolique. [40]

2.4.3.2 .Triméthoprim

Exerce un effet habituellement bactériostatique, en inhibant la formation de l'acide tétrahydrofolique. En raison de leur analogie structurale avec le noyau pyrimidine de l'acide dihydrofolique, elle bloque la dihydrofolate réductase, enzyme qui réduit l'acide dihydrofolique en acide tétrahydrofolique. [40]

2.4.3.3 .Association sulfamides/triméthoprim

Les sulfamides et triméthoprim seuls sont bactériostatiques. Cependant, leur association au sein du cotrimoxazole est bactéricide. Cela est dû à la synergie et l'activité séquentielle de ces molécules dans la synthèse du tétrahydrofolate. [40]

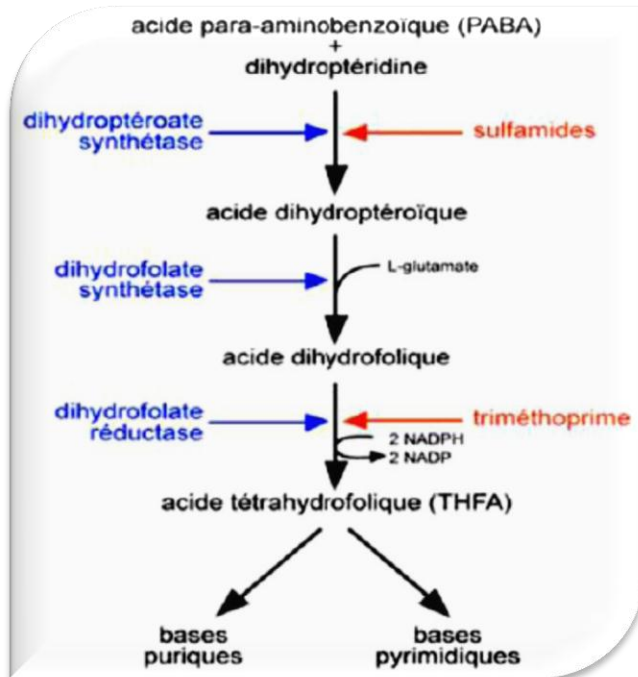


Figure 4 : Les étapes de synthèse des folates.[43]

2.4.4 .Antibiotiques inhibant la synthèse des acides nucléiques

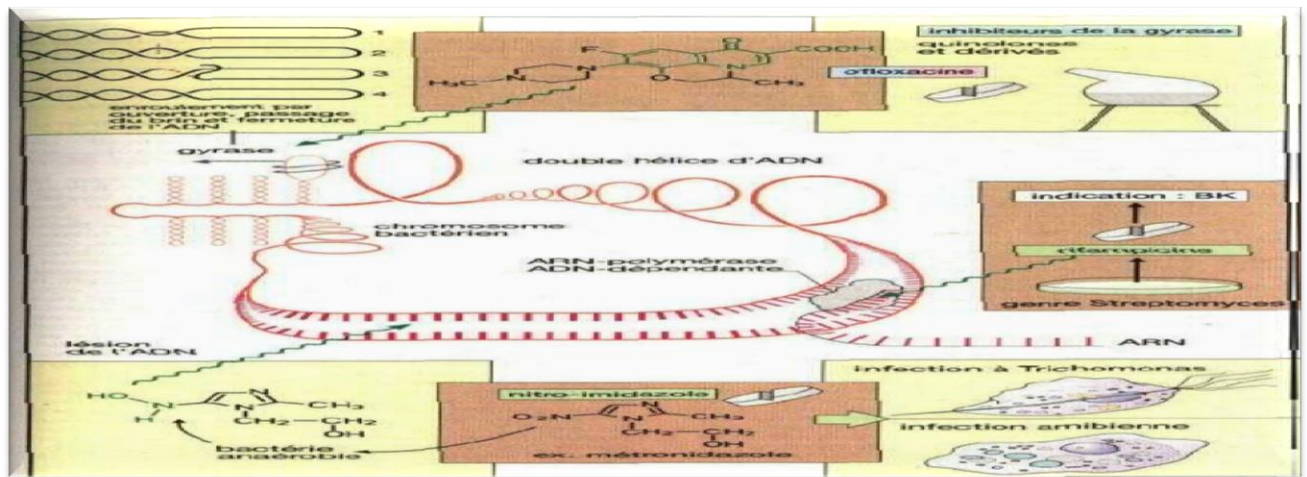


Figure 5 : Mécanisme d'action d'antibiotiques inhibant la synthèse d'acides nucléiques.[35]

2.4.4.1 .Inhibition de la réplication

2.4.4.1.1 .Quinolones

Antibiotiques bactéricides qui bloquent la réplication de l'ADN. Elles se concentrent dans le cytoplasme ou elles se lient à une topo-isomerase. Les topo-isomérases sont des enzymes qui modifient la topologie de l'ADN bactérien. Au cours du cycle de réplication de l'ADN, le chromosome bactérien est tantôt surenroulé, tantôt relâché. Les topo-isomérases sont les

enzymes qui permettent le passage d'un état à l'autre en coupant l'ADN et en le collant. La quinolone se fixe sur le complexe ADN topo-isomérase en inhibant son fonctionnement : stabilisation des coupures d'ADN qui déclencheront les phénomènes d'autolyse. Les 2 enzymes cibles : l'ADNgyrase et l'ADN polymérase IV.[42]

2.4.4.1.2 .Imidazolés

Dans le cytoplasme, les nitro-imidazoles se lient à des protéines réductrices,entraînant la libération de radicaux libres toxiques capable d'oxyder l'ADN bactérien et de le couper. Seules les bactéries anaérobies strictes sont concernés par ce mécanisme, C'est au même mécanisme qui est due à l'action cytotoxique sur le protozoaire *Trichomonas vaginalis* (responsable d'inflammation du vagin et de l'urètre) et *Entamoeba histolytica* (responsable d'inflammation du gros intestin, dysenterie amibienne, et d'abcès hépatiques). [44]

2.4.4.1.3 .Nitrofuranes

L'activité est liée à la réduction du groupement nitro par certaines bactéries aérobies,produisant des dérivés réduits capable de provoquer des lésions de l'ADN.[40]

2.4.4.2 .Inhibition de la transcription

2.4.4.2.1 .Rifamycine

Antibiotique bactériostatique, inhibant la synthèse des acides nucléiques en se fixant d'une façon non covalente sur la sous-unité de l'ARN polymérase ADN dépendante. Son action se situe essentiellement sur les enzymes non encore fixés sur l'ADN bactérien,en empêchant l'initiation de la transcription. C'est une action sélective sur les ARN bactériens ADN dépendant et inefficace sur celle des cellules des eucaryotes.[36]

2.4.5 .Inhibition de la synthèse des acides mycoliques

La biosynthèse des acides mycoliques se fait selon une série de réactions enzymatiques dont certains requièrent comme coenzyme le NAD. La synthèse est inhibée par des analogues structuraux de nicotinamide tels que les dérivés de l'acide iso nicotinique(isoniazide ,ethionamide,prothionamide) ou les pyrazinamides.Tous ces produits agissent exclusivement sur les mycobactéries :les3 premiers sur *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*,le dernier uniquement sur *Mycobacterium tuberculosis*.L'isoniazide et pyrazinamide sont des antibiotiques bactéricides, alors que éthionamide et pro éthionamide sont uniquement bactériostatiques.[40]

2.4.6 .Antibiotiques actifs sur la membrane

2.4.6.1 .Polymyxines

Les polymyxines sont des polypeptides, uniquement 2 produits de cette série chimique sont utilisés en thérapeutique : polymyxine B et colistine (polymyxine E). Ce sont des antibiotiques bactéricides, actifs uniquement sur les bactéries aérobies gram négatif, exception faite de *Proteus* et de *Serratia*. Ils se fixent sur certains constituants des membranes internes et externes des bactéries (phospholipides, lipopolysaccharides), désorganisent leur structure, ce qui conduit à la mort bactérienne. [40]

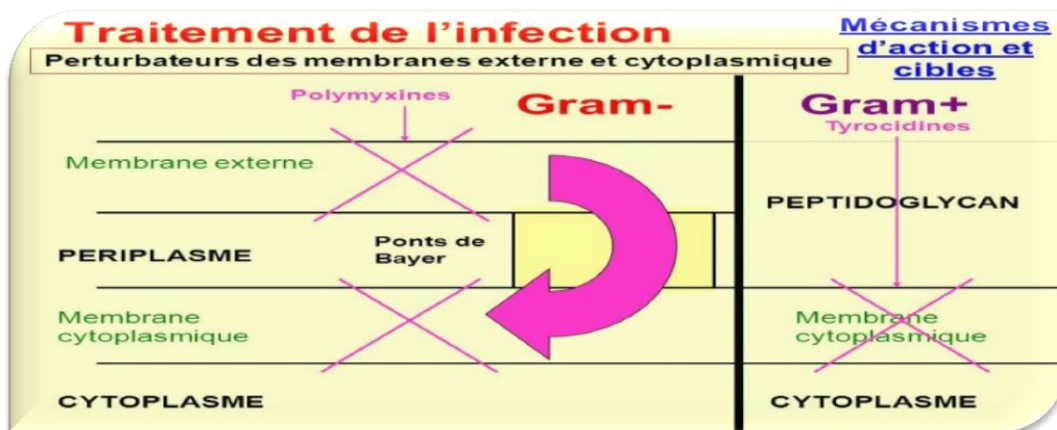


Figure 6 : Mécanisme d'action des polymyxines. [41]

3 .Paramètres d'activité d'un antibiotique

3.1 .Spectre d'activité

C'est l'ensemble des germes sur lesquels l'antibiotique exerce son action bactériostatique ou bactéricide, il traduit l'activité de ce dernier. Il est dit « large » lorsqu'il agit sur les bactéries gram positif et gram négatif, étroit lorsqu'il agit sur l'un des 2 groupes ou lorsqu'il agit sur un nombre étroit de bactéries.

3.2 .Etude de l'activité d'un antibiotique in vitro

3.2.1 .Bactériostase

Correspond à un ralentissement de la croissance bactérienne, cela peut être dû à un ralentissement du temps de division bactérienne, soit d'un déséquilibre entre la croissance normale et la destruction des bactéries. La bactériostase est caractérisée par la CMI. [40]

➤ CMI

Concentration minimale inhibitrice, définit comme la plus faible concentration d'antibiotique inhibant en 18 à 24 heures la multiplication des bactéries, cette valeur caractérise l'effet bactériostatique de l'antibiotique. Une souche est dite :

-Sensible à un antibiotique si $CMI < C$.

-Résistante si $CMI > C$

-Intermédiaire si la CMI se situe entre 2 extrêmes.

➤ **Détermination de la CMI**

La CMI d'un germe donné peut être mesurée par différents procédés de laboratoire :

✓ **Méthode de dilution**

Effectuée en milieu liquide et en milieu solide. Consiste à mettre un inoculum bactérien standardisé en présence de concentrations croissantes d'antibiotiques selon une progression géométrique en raison de 2.[40]

- **En milieu liquide** : l'inoculum bactérien est distribué dans une série de tubes (méthode de macro dilution) ou de cupules (méthode de micro dilution) contenant l'antibiotique. Après incubation, la CMI est indiquée par le tube ou la cupule qui contient la plus faible concentration d'antibiotique où aucune croissance n'est visible.

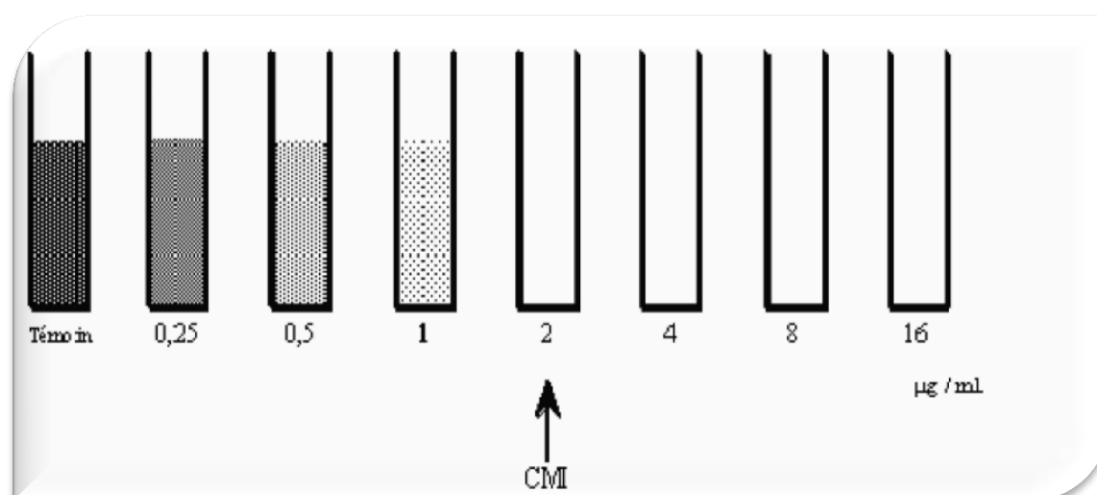


Figure 7 : Détermination de la CMI par dilution en milieu liquide. [45]

La CMI de la souche testée est de 2 $\mu\text{g/mL}$ (premier tube dans lequel aucune croissance n'est visible à l'œil nu). [45]

- **En milieu solide** : l'antibiotique est incorporé dans un milieu gélosé coulé en boîtes de Pétri. La surface de la gélose estensemencée avec un inoculum des souches à étudier. Après incubation, la CMI de chaque souche est déterminée par l'inhibition de la croissance sur le milieu contenant la plus faible concentration d'antibiotique. La méthode de dilution en milieu gélosé, réalisée avec une gamme de concentrations d'antibiotiques en progression géométrique de raison 2 est la méthode de référence.

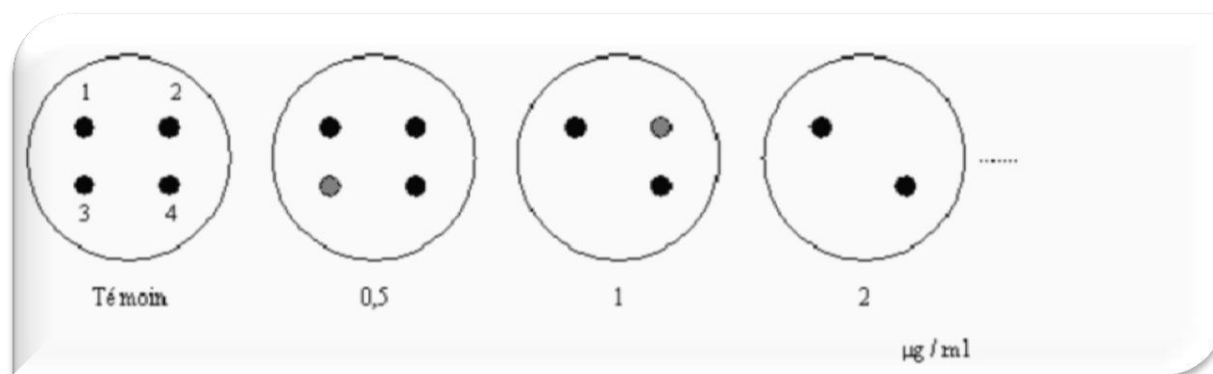


Figure 8 : Détermination de la CMI par dilution en milieu gélosé. [45]

✓ **La méthode E-test®**

Le principe de l'E-test® est basé sur la combinaison des deux concepts : dilution et diffusion. Le système E-test® consiste en une bande en plastique non poreuse calibrée par un gradient pré établi de concentration d'antibiotiques couvrant 15 dilutions pour déterminer la CMI en µg/ml d'une souche testée en milieu gélosé.[45]. Techniquement, l'antibiotique est contenu dans un espace limité à une extrémité de la bandelette. Lorsque celle-ci est déposée sur une gélose Müller-Hinton préalablementensemencée à l'aide d'un inoculum bactérien contenant 10⁶UFC/ml, l'antibiotique se répartit selon un gradient de concentration très précis. La lecture est réalisée après 24 ou 48 heures d'étuve à 37 °C. Une ellipse d'inhibition de culture se dessine autour de la bandelette et la CMI correspond à la valeur lue à l'intersection de la culture bactérienne et de la bandelette. [46]



Figure 9 : La méthode E-test®. [46]

3.2.2 .Bactéricidie

Correspond à une diminution de nombre de bactéries, elle est appréciée par la CMB

➤ CMB

Définie comme la plus faible concentration d'antibiotiques détruisant après 18h de contact à 37°C 99,99% de l'inoculum bactérien. La détermination de la CMB s'effectue par une méthode de dilution en milieu liquide. La technique consiste à ensemencer sur un milieu gélosé dépourvu d'antibiotique une quantité définie de tous les tubes ne présentant pas de croissance visible et à dénombrer les bactéries survivantes. Ce nombre est comparé au nombre de bactéries initialement présentes dans l'inoculum.

La CMB correspond à la concentration dans le premier tube pour lequel il n'y a pas de croissance visible (premier tube stérilisé).

Si pour un antibiotique :

-CMB/CMi=1ou2. L'antibiotique est dit bactéricide.

-CMB/CMi=4à16.l'antibiotique est bactériostatique.

-CMB/CMi>ou=32 .phénomène de tolérance des bactéries aux antibiotiques, décrit uniquement pour les bactéries gram positif et uniquement pour les antibiotiques agissant sur la synthèse de la paroi. [40]

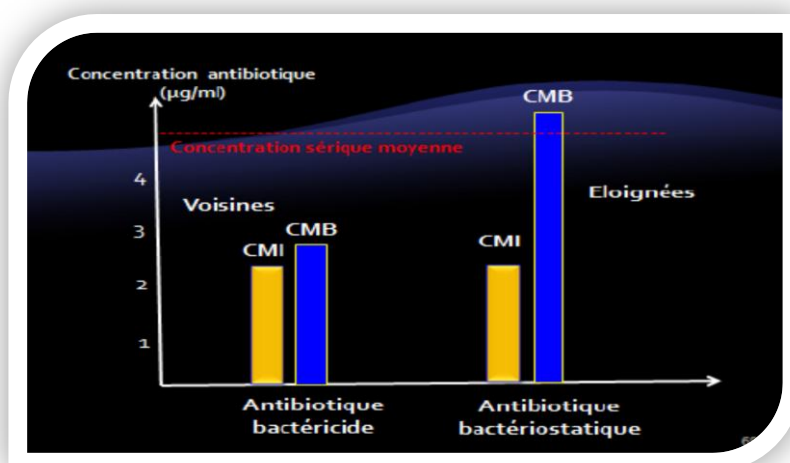


Figure 10 : Activité bactériostatique et bactéricide [34]

3.3 .Etude de l'activité d'un antibiotique in vivo

L'effet d'un antibiotique in vivo peut être vérifié au laboratoire en mesurant l'activité bactériostatique et bactéricide du sérum du malade vis-à-vis de la bactérie. La détermination

se fait par méthode de dilution en milieu liquide (sérum du malade).examen indispensable en cas de septicémie ou endocardite chez immunodéprimé ou pour ajuster la concentration d'un médicament lors de changement de voie d'administration.[40]

3.4 .Associations d'antibiotique

Dans la plus part des cas l'association entre deux antibiotiques est suffisante en clinique. Cependant, il ne faut pas associer n'importe quels antibiotiques, car l'effet obtenu peut êtreopposé. L'effet obtenu par la combinaison de deux antibiotiques peut être :

- Synergique : si l'effet obtenu est> a la somme des effets produits par chaque antibiotique.
- Additif : si l'effet obtenu est=à la somme des effets produits par chaque antibiotique.
- Antagoniste : si l'effet obtenu est<à la somme des effets produits par chaque antibiotique.

[40]

La résistance aux antibiotiques constitue aujourd'hui l'une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale, la sécurité alimentaire et le développement économique

Les antibiotiques ont permis de faire considérablement reculer la mortalité associée aux maladies infectieuses au cours du 20ème siècle, leur utilisation massive et répétée a conduit à l'apparition de bactéries résistantes à ces médicaments. [47]

1 .Définition de la résistance bactérienne

On parle de résistance d'une bactérie à un antibiotique lorsque cette bactérie est capable de continuer à se développer en présence de l'antibiotique en question.

-Définition thérapeutique

Une souche est dite « résistante » lorsque la concentration d'antibiotique qu'elle est capable de supporter est notablement plus élevée que la concentration atteignable in vivo.

- Définition épidémiologique

Une souche est dite « résistante » lorsqu'elle supporte une concentration d'antibiotique notablement plus élevée que celle qui inhibe le développement de la majorité des autres souches de la même espèce.

Ces deux définitions ont été complétées par deux autres définitions.[48]

- Définition génétique

Une bactérie est dite « résistante » quand elle héberge des gènes codant pour cette résistance, ce qui se traduit comme un changement dans le code génétique du micro-organisme, codant ainsi un gène altéré.

- Définition clinique

Une bactérie est dite « résistante » quand elle échappe à l'action de l'antibiotique supposé actif, prescrit au malade, c'est ce qui se manifeste par un échec clinique relatif ou absolu de l'antibiothérapie. Dans la majorité des infections, un échec clinique se traduit par l'absence d'amélioration (fièvre, état général, etc.) après environ 72 heures de traitement et donc la prescription d'un deuxième antibiotique. [48,49]

2 .Types de résistances bactériennes

➤ De la résistance naturelle à la résistance acquise

La résistance naturelle correspond à la résistance de toutes les souches de la même espèce ou du même genre bactérien à un antibiotique ou une famille d'antibiotique.

2.1 .La résistance naturelle

-Chromosomique :fait partie intégrante du patrimoine génétique ;

-**Stable** : fixe et constante,

-**De transmission verticale** : de la cellule mère aux cellules filles ;

-**Critères d'identification** : c'est par exemple le cas des *Escherichia coli* vis-à-vis de la vancomycine, ou encore de *Pseudomonas aeruginosae* face à l'ampicilline.

- les bacilles à Gram négatif sont naturellement résistants aux antibiotiques hydrophobes car ces molécules ont des difficultés à passer la membrane externe de leur paroi.

- Les mycoplasmes, bactéries dépourvues de parois présentent une résistance naturelle aux beta-lactames. Ce type de résistance est détecté dès les premières études réalisées afin de déterminer l'activité d'un antibiotique et contribue à définir son spectre antibactérien.

[50,51]

2.2 .La Résistance acquise

La résistance acquise à un antibiotique est un phénomène qui apparaît au niveau des souches d'une espèce donnée, normalement sensible à cet antibiotique. C'est l'acquisition d'un facteur génétique qui se traduit par une réduction de la sensibilité à la molécule qui lui était fatale.

Elle peut donc se faire soit par :

-Mutation chromosomique ;

- Acquisition des gènes transférés d'un autre micro-organisme (palsmide ; integron...).

[50]

2.2.1 .Résistance par mutation chromosomique

Les résistances bactériennes par mutation chromosomique sont induites par des modifications structurales pouvant se traduire soit par un problème de perméabilité à un ou plusieurs antibiotiques, soit en rendant les cibles spécifiques des antibiotiques indifférentes. La résistance chromosomique est :

-**Spontanée** : préexistemême avant l'utilisation de l'antibiotique.

- **Rare** : puisqu'il intervient en moyenne tous les 10⁵ à 10¹⁰ divisions de la bactérie.

-**Aléatoire** : car l'antibiotique n'est par une molécule mutagène donc n'induit pas de mutation chez la bactérie mais il révèle et sélectionne bactéries mutantes.

-**Spécifique** : affecte un antibiotique ou une famille d'antibiotiques qui ont le même mécanisme d'action,

-**Indépendance**

-**Stable** : transmissible verticalement.[52,53]

2.2.2 .Résistance par acquisition de gènes : extra chromosomique

Ce type de résistance est caractérisé par sa :

-Fréquence : 80% des résistances acquises.

-Transmission horizontale.

Il s'agit ici de la résistance par un gain d'ADN extra-chromosomique le plus souvent un plasmide ; Ces fragments d'ADN peuvent être transmis d'une bactérie donneuse à une autre bactérie dite receveuse ; cette transmission peut se faire entre deux espèces différentes de bactéries. A travers ce mécanisme, on se trouve face à une facilité d'acquisition de résistance et même de multi-résistance contrairement à celle acquise par mutation. Ce mode d'acquisition de résistance peut se faire selon trois : mécanismes différents dont la transduction (avec un bactériophage comme vecteur), la transformation (capture d'ADN par la bactérie) et la conjugaison (transfert de plasmide d'une bactérie à une autre qui peut être d'espèce différente). [52,53]

3 . Les bactéries multi résistantes

Les bactéries sont dites multi résistantes aux antibiotiques lorsque, du fait de l'accumulation des résistances naturelles et acquises, elles ne sont plus sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques habituellement actifs en thérapeutique.[54]

BMR un terme très couramment utilisée même si elle ne répond pas à une définition univoque. Il est d'usage de parler de multi résistance face à « une bactérie qui, fait de l'accumulation de résistances naturelles ou acquises, n'est plus sensible qu'à un petit nombre d'antibiotique. [55]

4 .Mécanisme de résistance des bactéries

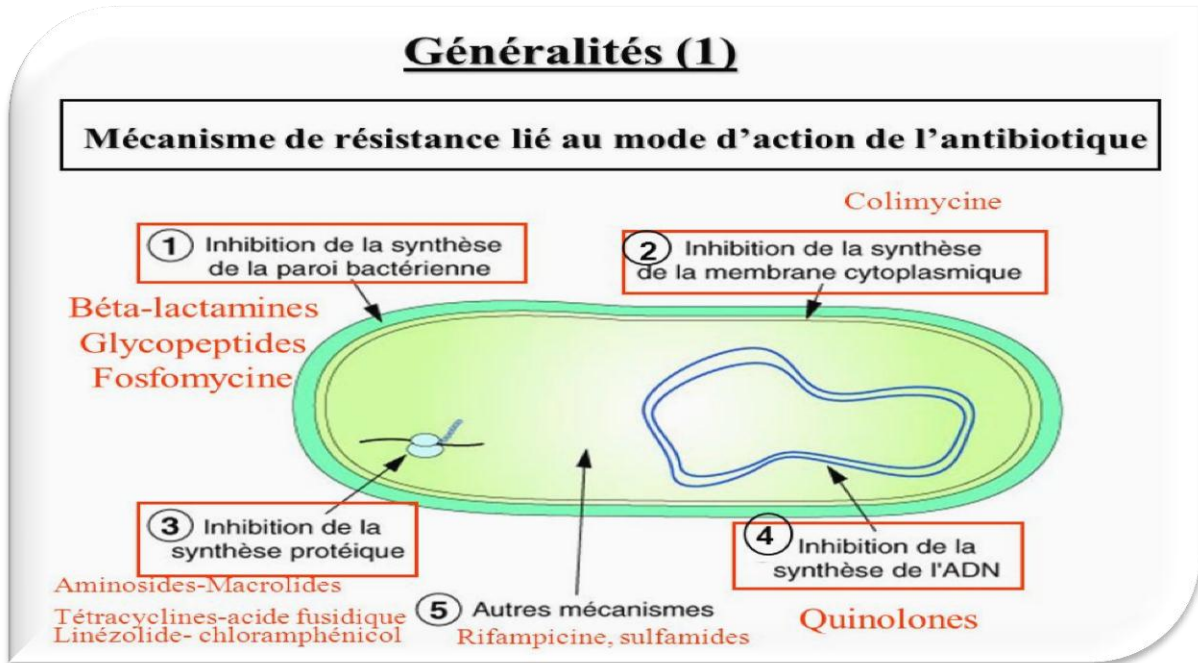


Figure 1 : Mécanisme de résistance lié au mode d'action de l'antibiotique

Pour faire face à l'action des agents antimicrobiens les bactéries ont développé différents mécanismes neutralisants et qui sont principalement :

- Diminution de la perméabilité et efflux ;
- Modification et protection de la cible des antibiotiques ;
- Inactivation enzymatique ;
- Modification du métabolisme bactérien.

4.1 .Diminution de la perméabilité

Dans ce cas la résistance peut être par :

- Mutation des gènes de contrôle la synthèse des trimetoprim ;porines ;phénomène décrit chez les entérobactéries et le pseudomonas vis-à-vis de tous les antibiotiques empruntant cette voie : B-lactamines ;aminosides ;
- Dissymétrie de la membrane externe concerne mes bacille gram négatif et l'acide fusidique ,rifampicine ;
- Modification de la perméabilité de la membrane interne: donc aboutissant à l'inhibition du transport actif.

4.2 .L'efflux

Repose sur une pompe insérée dans la membrane et capable d'éjecter l'antibiotique hors de la bactérie grâce à un canal ; cet efflux conduit à une diminution de la concentration intracellulaire de l'antibiotique.

4.3 .Modification de la cible des antibiotiques

La modification des PLP (protéines liant les pénicillines) : les PLP sont des enzymes qui catalysent l'étape finale de la biosynthèse du peptidoglycane (paroi bactérienne) et qui sont la cible des bêta-lactamines (en se fixant aux PLP les bêta-lactamines les empêchent de jouer leur rôle ; la synthèse du peptidoglycane est donc entravée. Trois mécanismes peuvent intervenir :

➤ **Diminution de l'affinité des PLP pour les bêta-lactamines**(ex. : *Streptococcus pneumoniae* ; les bêta-lactamines ont du mal à se fixer aux PLP qui restent disponibles pour la synthèse du peptidoglycane) ;

➤ **Augmentation de la synthèse des PLP existantes avec hyper expression de PLP possédant naturellement une faible affinité pour les bêta-lactamines** (ex. : *Enterococcus* spp ; cf. cas précédent avec en plus une augmentation du nombre de PLP disponibles pour la synthèse du peptidoglycane ce qui conduit à une impossibilité pour une même dose de bêta-lactamines de toutes les bloquer)

➤ **Synthèse d'une ou de plusieurs nouvelles PLP insensibles aux bêta-lactamines (ex. : *Staphylococcus aureus*** : l'acquisition et l'intégration dans le chromosome d'un gène (*mecA*), d'origine mal connue, induit la synthèse d'une nouvelle PLP, la PLP 2a qui est capable d'assurer à elle seule l'assemblage du peptidoglycane et elle confère une résistance à toutes les bêta-lactamines.[55]

4.4 .Protection de la cible de l'antibiotique

C'est un mode de résistance bien connu pour la famille des tétracyclines et plus récemment décrit pour les quinolones et les fluoroquinolones. Depuis quelques années, des souches présentant des résistances sub-cliniques dites à bas niveau aux fluoroquinolones ont été observées. Ces résistances sont notamment dues à la présence de gènes plasmidiques *qnr* (pour quinolone résistance) dont 5 groupes existent. Ce mécanisme a été rapporté parmi différentes bactéries Gram négatives à travers le monde, et des analogues de ces gènes ont également été décrits chez des bactéries Gram positives. Les protéines *qnr* en se fixant sur les topoisomérases, cibles des fluoroquinolones, réduisent l'affinité de la famille d'antibiotiques pour leurs cibles. [56]

4.5 .Piégeage de l'antibiotique

Les bactéries sont capables de piéger un antibiotique en augmentant la production de sa cible ou en produisant une autre molécule possédant une affinité pour ce dernier. Il en résulte une diminution de l'antibiotique à l'état libre au niveau de la cible. Ainsi des mutations chromosomiques responsables d'une surproduction des cibles des sulfamidés et dutriméthoprim ont été décrites chez de nombreuses espèces bactériennes.

Ce mécanisme est également impliqué dans des bas niveaux de résistance aux glycopeptides chez certaines souches de *S. aureus*, et à la tobramycine chez *E. coli*. [57]

4.6 .Production d'enzymes inactivant les antibiotiques

Ce mécanisme concerne : les B-lactamines ; aminosides ; phénicolés ; fosfomycine ; MLS et tétracyclines.

Exemple des Bêta-lactamines: production de bêta-lactamases codées par des plasmides ou des éléments génétiques transposables. Le nombre des bêta-lactamasesplasmidique est très élevé et elles sont classées selon leurs vitesses d'hydrolyse, leurs constantes d'affinité pour les bêta-lactamines, leur faculté à être inhibée par les inhibiteurs tel que l'acide clavulanique, Sur un plan pratique, les bêta-lactamases peuvent être regroupées en 4 catégories :

- **Les pénicillinases sensu stricto :** chez *Staphylococcus aureus*, elles inactivent la pénicilline G, les pénicillines A ... Elles sont par contre sans action sur la pénicilline M (oxacilline ou méticilline) ainsi que sur les céphalosporines.
- **Les bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) :** profil de resistance que celui des beta-lactamases à spectre élargi mais, il s'étend aux C3G et à l'aztréonam. Ces betalactamases restent sensibles aux inhibiteurs.
- **Les bêta-lactamases résistantes aux inhibiteurs :** profil de resistance identique que celui des bêta-lactamases à spectre élargi mais ces enzymes ne sont pas inhibées par l'acide clavulanique, le sulbactam ou le tazobactam. [58]

PARTIE

PRATIQUE

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude statistique rétrospective qui a été faite au niveau de Laboratoire de microbiologie de CHU NEDIR MOHAMED de T.O

Le recueil des données de l'année 2016 de la période s'étalant du 01 Janvier 31 Décembre était fait grâce à un logiciel WHONET version (5.6) mis à jour en 2016 et aux registre des ECBU 2016.

Pour le suivi et l'interprétation de l'évolution des résistances aux antibiotiques des germes d'ECBU durant la période allant du 01 janvier au 31 décembre 2016 à partir des résultats des ECBU déjà traités durant cette période et inscrits sur WHONET et sur registres des ECBU 2016.

➤ WHONET

WHONET est un logiciel libre développé par le Centre collaborateur de l'OMS pour la surveillance de la résistance aux antimicrobiens pour la surveillance médicale des maladies infectieuses et la résistance antimicrobienne en laboratoire.

[53]

• Les principaux objectifs du logiciel :

- Améliorer l'utilisation locale des données de laboratoire ;
- Promouvoir la collaboration nationale et internationale par l'échange de données.

Pour cela l'OMS recommande une standardisation des techniques de réalisation de l'antibiogramme, ces techniques sont préconisées par CLSI (Clinical Laboratory Standardization Institute) et sont adoptées par le centre algérien de la surveillance de la résistance aux antibiotiques (AARN)

Peuvent être utilisés par les laboratoires individuels ou dans le cadre d'un réseau de surveillance nationale et internationale.

Ce logiciel permet d'améliorer et de faciliter l'utilisation des données pour les besoins locaux (aide la décision clinique, surveillance de la résistance aux antibiotiques, détection des épidémies et promouvoir les collaborations locales

- **WHONET facilite**

- La compréhension de l'épidémiologie locale des populations microbiennes ;
- La sélection d'agents antimicrobiens ;
- L'identification des foyers de la communauté et l'hôpital ;
- La reconnaissance des problèmes d'assurances de la qualité dans les tests de laboratoire.

- **QUE PEUT WHONET FAIRE ?**

WHONET a trois composantes principales :

- Configuration de laboratoire ;
- La saisie de données ;
- L'analyse des données.

WHONET dispose d'une interface conviviale permettant de nombreux types d'analyses. Les options comprennent la lignes-annonces et des résumés, telles que les fréquences de l'organisme au fil du temps, les statistiques de test de sensibilité aux antimicrobiens, diamètre de la zone et des histogrammes...

➤ **REGISTRE DES ECBU 2016**

Lors de notre étude rétrospective nous avons exploré les registres d'ECBU intra et extrahospitaliers pour dénombrer le nombre de patients présentant des résistances positives aux germes isolés dans l'ECBU durant l'année 2016 de la période allant du 01 Janvier au 30 Juin et aussi pour déterminer l'importance et l'évolution de ces résistances chez les patients selon l'âge et le sexe durant la même période. [59]

Objectifs de l'étude statistique

- Détermination du taux global de résistance aux antibiotiques des germes isolés dans l'ECBU et son évolution durant l'année 2016 de la période allant du 1^{er} Janvier au 31 Décembre
- Détermination du nombre et pourcentage des résistances aux antibiotiques des germes isolés dans l'ECBU et leur prédominance en fonction des services du CHU NEDIR MOHAMMED durant l'année 2016 de la période allant du 1^{er} Janvier jusqu'au 31 Décembre
- Détermination du nombre et pourcentage des résistances aux antibiotiques selon l'âge et le sexe des patients reçus durant la période allant du 1^{er} Janvier au 30 Juin 2016
- Déterminer l'importance et la prédominance des résistances aux antibiotiques des germes isolés dans l'ECBU chez les patients intra et extrahospitaliers durant l'année 2016 de la période allant du 1^{er} Janvier au 31 Décembre.

Le nombre des germes isolés d'ECBU au CHU de Tizi-Ouzou pour l'année 2016 est 1494 germes. Dans notre, on s'est limité aux germes les plus fréquents et les plus pathogènes dans la survenue d'infections urinaires à savoir : *Eschérishia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* et les enterocoques.

1 .Distribution des germes selon l'âge des patients reçus durant la période allant du 1^{er} Janvier au 31 Juin 2016

Tableau IV : Distribution des germes selon l'âge des patients reçus durant la période allant du 1^{er} Janvier au 31 juin 2016.

TAUX AGE	TOT	NBR (+)	% (+)
Enfants	1011	203	42,47
Adultes	1986	275	57,53
Total	2997	478	100

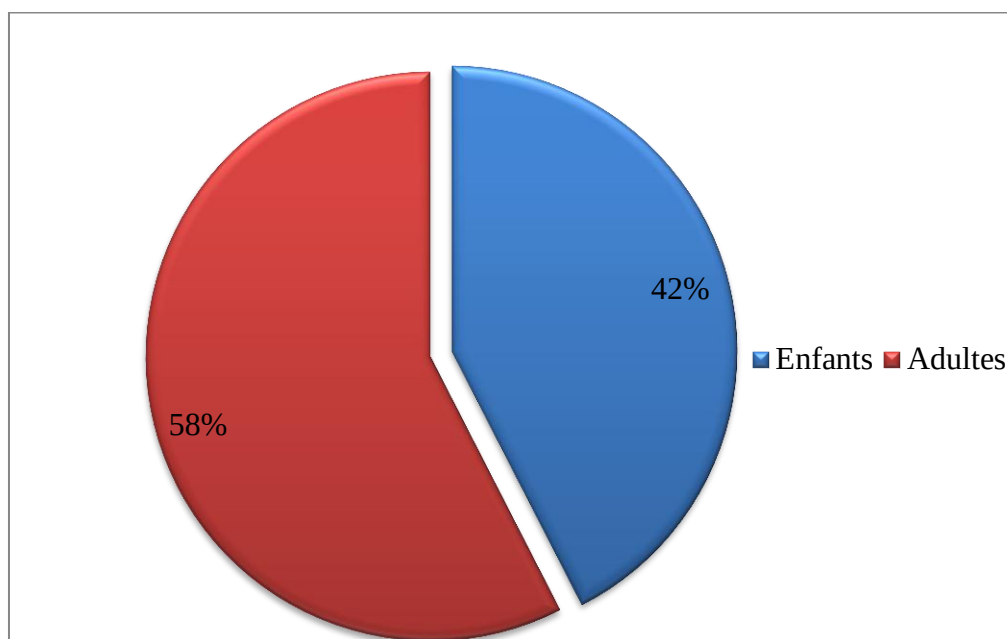


Figure 27 : Distribution des germes selon l'âge des patients reçus durant la période allant du 1^{er} Janvier au 31 Juin 2016.

➤ **Interprétation des résultats**

Les examens cyto bactériologiques des urines (ECBU) des six (06) premiers mois de l'année 2016 révèlent un taux de positivité élevé chez les adultes (57.53%) comparés à celui enregistré chez les enfants qui est de l'ordre de (42,47%).

2 .Distribution des germes selon le sexe des patients reçus durant la période allant du 1^{er} Janvier au 31 Juin 2016

Tableau V: Distribution des germes selon le sexe des patients reçus durant la période allant du 1^{er} Janvier au 31 Juin 2016

Sexe	Taux		
	TOT	NBR (+)	% des (+)
Femmes	1328	259	54,18
Hommes	1615	219	45,82
Total	2943	478	100

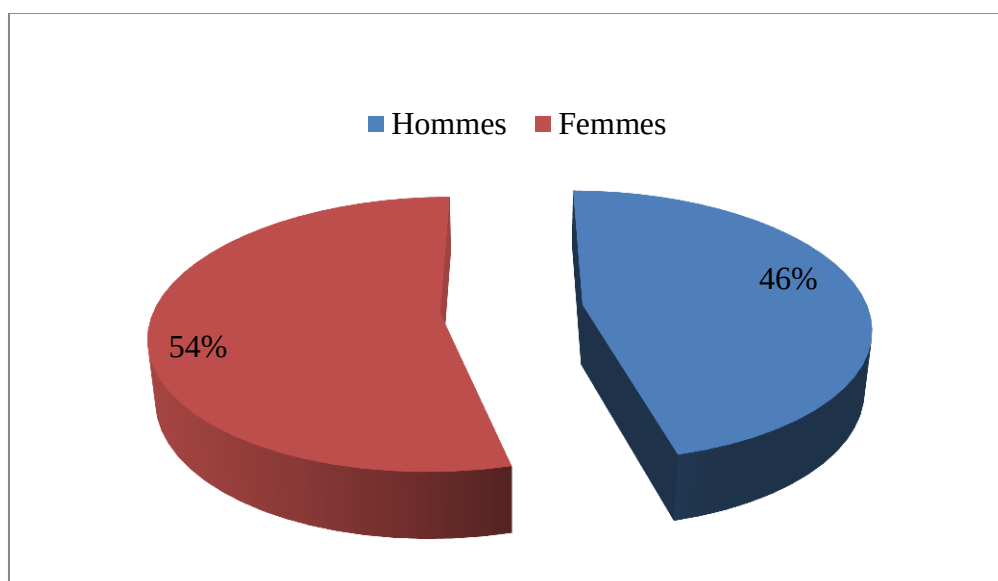


Figure 28 : Distribution des germes selon le sexe des patients reçus durant la période allant du 1^{er} Janvier au 31 Juin 2016

➤ Interprétation des résultats

Les examens cytot bactériologiques des urines (ECBU) des six (06) premiers mois de l'année 2016 révèlent un taux de positivité élevé chez les femmes (54.18%) comparés à celui enregistré chez les hommes qui est de l'ordre de (45.82%).

3 .Nombre et pourcentage des germes isolés dans l'ECBU chez les patients externes et hospitalisés de l'année 2016.

Tableau VI : Nombre et pourcentage des germes isolés dans l'ECBU chez les patients externes et hospitalisés de l'année 2016.

Patients	Nbr de R (+)	%
Internes	1114	74
Externes	391	26
Total	1505	100

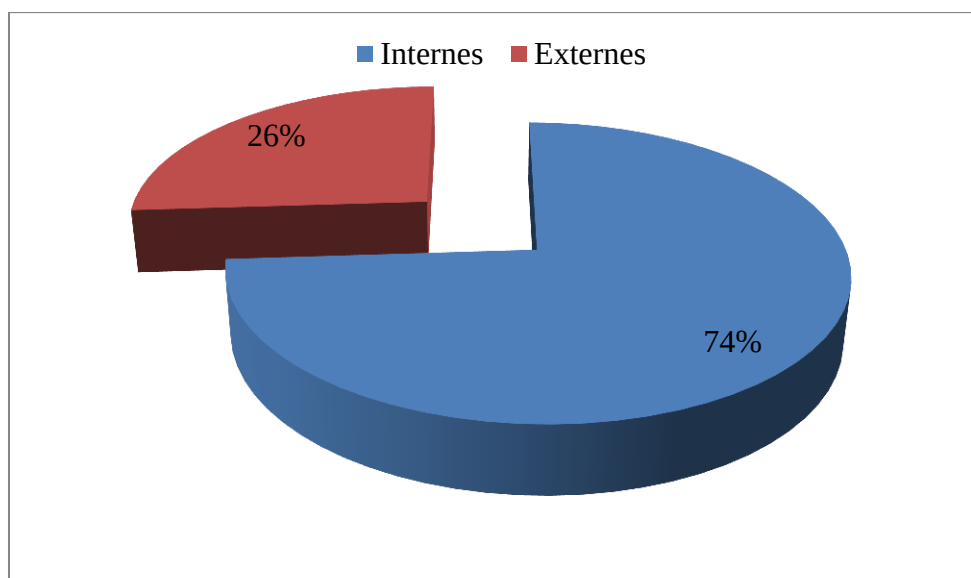


Figure 29: Nombre et pourcentage des germes isolés dans l'ECBU chez les patients externes et hospitalisés de l'année 2016.

➤ **Interprétation des résultats**

Les taux de résistances enregistrés avec les souches d'origine intra hospitalières sont nettement plus élevés que ceux des souches d'origine extra hospitalière.

4 . Répartition des germes isolés des IU selon les services du CHU TIZI OUZOU

TableauVII : Répartition des germes isolés des IU selon les services du CHU TIZI OUOU.

Spécialités	services	%	% TOT
Sp médicales	Hémato	1,97	28.69
	Med int	4,75	
	EPSP DBK	0,09	
	Sebihi	0,9	
	Inf	9,06	
	Nephro	10,59	
	Cardio	0,98	
	Psy	0,35	
sp chirurgicales	Uro	5,12	8.83
	Trau	0,73	
	CCI	1,35	
	N Ch	1,36	
	Ch grle	0,27	
urgences	PUM	16,7	19,58
	PUCH	2,88	
pédiatrie	Ped I	2,15	39,04
	Ped II	3,68	
	Néo nat	2,24	
	PUP	30,97	
soins intensifs	Rea med	0,18	3,86
	Rea chir	3,68	

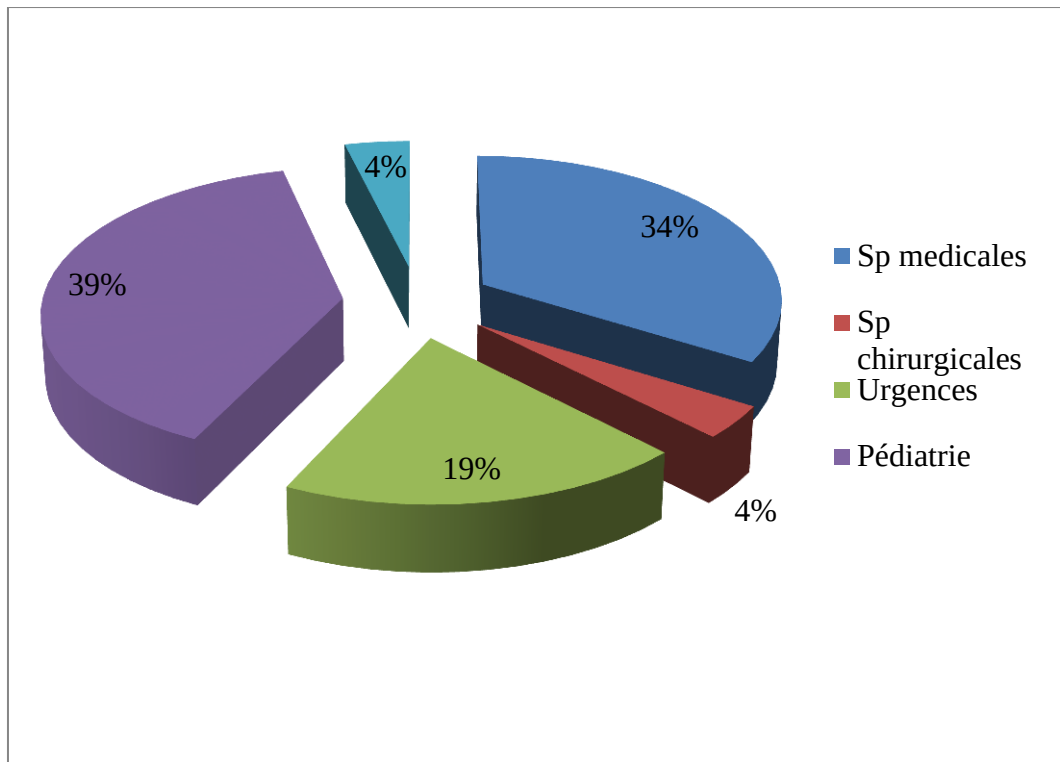


Figure 30 : Répartition des germes isolés des IU selon les services du CHU TIZI OUZOU.

➤ **Interprétation des résultats**

- Les résistances aux antibiotiques sont très élevées aux services de pédiatrie avec un taux de 39% dont 30.97% pour les urgences pédiatriques PUP suivi des spécialités médicales avec des résistances de l'ordre de 28.69% dont le service de néphrologie (10.59%) et celui des maladies infectieuses(9.06%).
- En 3^{ème} position sont classées les urgences avec un taux de (19.58%) dont les urgences médicales PUM (16.7%) et chirurgicales PUCH (2.88%)
- Des résistances moyennes sont notées avec les spécialités chirurgicales (8.83%) dont urologie (5.12%) et faibles avec les services des soins intensifs (3.81%).

5 .Détermination du nombre et pourcentages des germes incriminés dans les infections urinaires.

Les proportions suivantes sont calculées par rapport au total de tous les germes isolés dans l'ECBU de l'année 2016 qui est de 1494 germes.

Dans notre étude statistique nous allons évoquer les germes les plus fréquents et les plus pathogènes dans les infections urinaires qui sont les suivants ;

- les entérobactéries dont *E. coli* et *Klebsiella pneumoniae* ;
- Les cocci gram+ dont enterococcus et streptococcus
- Ainsi que quelques germes de l'environnement dont le pseudomonas et acinetobacter.

Tableau VIII : Détermination du nombre et pourcentage des germes incriminés dans les infections urinaires.

Classe		Germe	NBR	%	%TOT
BGN	Entérobactéries	<i>Escherichia coli</i>	661	44	79.04
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	153	10	
		<i>Enterobacter aerugenes</i>	1	0.066	
		<i>Enterobacter cloaceae</i>	7	0.46	
		<i>Enterobacter .sp</i>	29	1.94	
		<i>Enterobacter sakazaki</i>	3	0.2	
		<i>Enterobacter gergovieae</i>	1	0.066	
		<i>Klebsiella oxytoca</i>	3	0.2	
		<i>Klebsiella terrigena</i>	1	0.066	
		<i>Klebsiella .sp</i>	9	0.6	
		<i>Proteus mirabilis</i>	13	0.87	
		<i>Proteus vulgaris</i>	5	0.33	
		<i>Proteus .sp</i>	19	1.27	
		<i>Morganella morganii</i>	4	0.27	
		<i>Citrobacter .sp</i>	11	0.37	
		<i>Enterobacteries non identifiés</i>	278	18.6	
	Germes de l'environnement.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	42	2.8	4.53
		<i>Pseudomonas .sp</i>	5	0.33	
		<i>Acinetobacter baumannii</i>	21	1.4	
Cocci		<i>Enterococcus faecium</i>	30	2	16.43
		<i>Enterococcus faecalis</i>	21	1.4	
		<i>enterococcus .sp</i>	54	3.61	
		<i>Staphylococcus coagulase negative</i>	25	1.74	
		<i>Staphylococcus aureus</i>	14	0.94	
		<i>Staphylococcus.sp</i>	6	0.4	
		<i>Streptococcus .sp</i>	77	7.15	

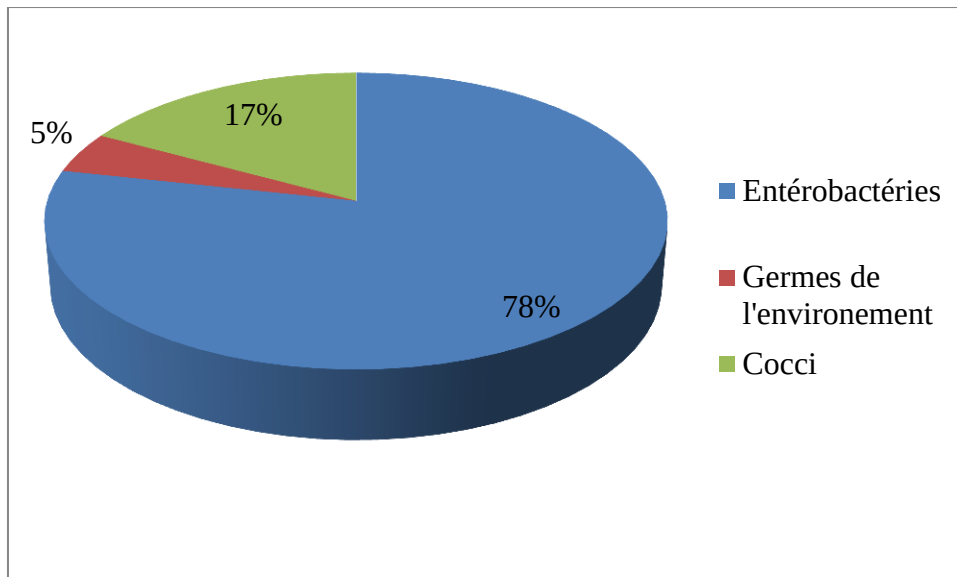


Figure 31 : Détermination du nombre et pourcentages des germes incriminés dans les infections urinaires

Dans notre étude nous nous sommes limitées aux plus fréquents et plus pathogènes dans la survenue des infections urinaires ; à savoir *Escherischia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* et les enterococcus

Tableau IX: Nombres et pourcentages des quatres (04) germes les plus incriminés dans les infections urinaires comparés au total des germes isolés en 2016.

Germes	<i>E. coli</i>	Kpn	<i>Enterococcus sp</i>	<i>P.aeruginosa</i>
Nbre de germes	661	153	105	42
% des germes	44	10	7.01	2.8

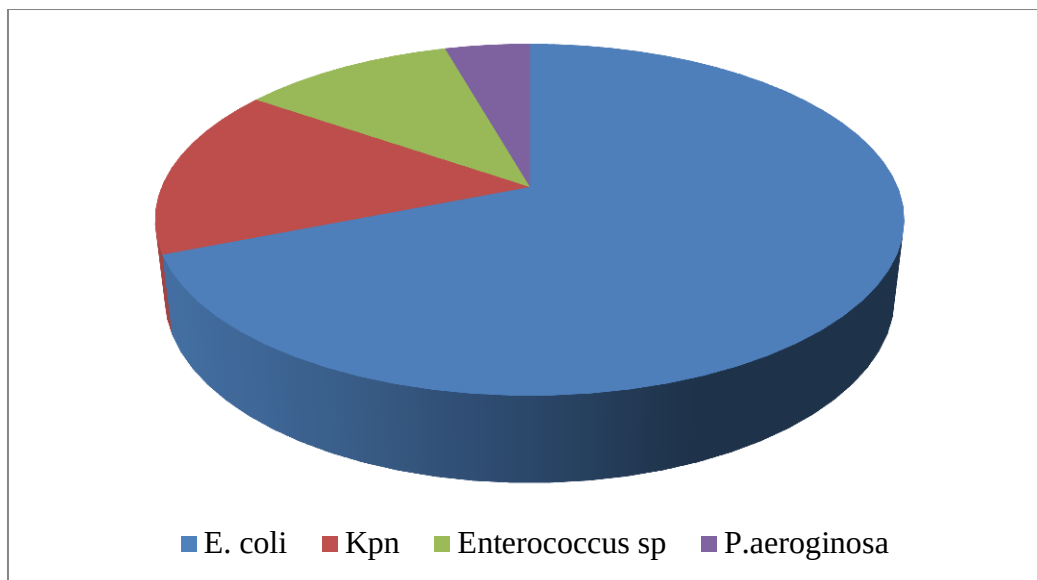


Figure 32 : Pourcentages des quatre germes les plus incriminés dans les infections urinaires.

➤ **Interprétation des résultats**

- Comme attendu les entérobactéries marquent le terrain des infections urinaires avec un pourcentage de (97.042) dont *E.coli* (44%) et *Klebsiella pneumoiae* (10%).
- Les entérocoques viennent en deuxième position avec un taux de (7.01%)
- Quant aux Pseudomonas une faible contribution à ces infections avec un taux de 2.8%.

6. Détermination de la prédominance des résistances aux antibiotiques des germes isolés dans l'ECBU chez les patients intra et extrahospitaliers durant l'année 2016 de la période allant du 01 Janvier au 31 Décembre

6.1 .*Escherichia coli*

Tableau X : Nombre et pourcentage des *Escherichia coli* résistants (R + I) aux antibiotiques durant l'année 2016.

Antibiotiques	Hospitalisés			Externes			Total		
	NBR	TOT	%	NBR	TOT	%	NBR	TOT	%
AMP	102	120	85	79	95	83,1	181	215	84,18
AMC	150	233	64,3	72	140	51,5	222	373	59,51
ATM	7	21	33,3	0	9	0	7	30	23,33
CEP	75	125	60	21	47	46,8	96	172	55,81
CZO	146	316	46,2	46	183	25,2	192	498	38,5
FOX	6	77	7,8	2	68	3	8	145	5,51
CTX	43	264	16,21	12	142	8,4	55	406	13,54
CAZ	7	104	6,8	2	35	5,7	9	139	6,47
IPM	0	202	0	0	105	0	0	307	0
AMK	4	99	4	0	72	0	4	171	2,33
GEN	16	104	15,4	7	66	10,6	23	170	13,52
NA	51	209	24,8	35	136	25,7	86	345	24,92
CIP	29	154	18,8	16	92	17,4	45	246	18,29
CHL	11	118	9,3	3	66	4,5	14	184	7,6
SXT	59	157	37,6	34	88	38,6	93	245	37,95
FOS	4	196	2	4	104	3,8	8	300	2,67

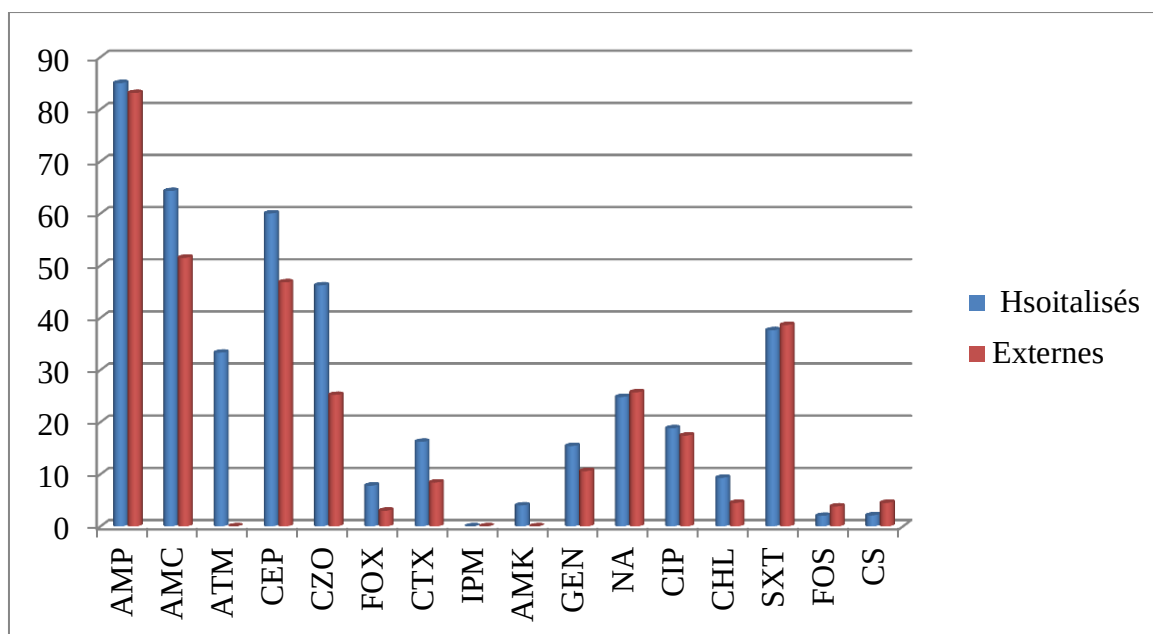


Figure 33 : Pourcentage des *Escherichia coli* résistants (R + I) aux antibiotiques durant l'année 2016.

➤ Interprétation des résultats

-Les taux de résistance des souches hospitalières sont globalement proches de ceux des souches extrahospitalières.

-Des pourcentages de résistance très élevés sont enregistrés avec : l'AMP (85%) (83.1%), l'AMC (64,3%) (51.5%) et la CEP (60%) (46.8%) respectivement chez les patients intra et extra hospitaliers.

-Des résistances importantes sont observées avec la CZO (46.2%) (25.2%), SXT (37.6%) (38.6%), NA (24.8%) (25.7%), ces pourcentages correspondent respectivement aux souches d'origine intra hospitalières et celles d'origine extra hospitalières sauf pour l'ATM qui révèle une résistance de l'ordre de (33.3%) chez les patients intra hospitaliers et une sensibilité totale (0% R) chez les extra hospitaliers.

-Des résistances moyennes sont notées avec la CIP (18.8%) (17.4%) et la GEN (15.4%) (10.6%) ces taux sont rapportés respectivement pour les souches d'origine intra hospitalières et celle d'origine extra hospitalières

-De faibles résistances sont constatées avec l'AMK (4%) (0%), la FOS(2%) (3.8%), la CS (2.1%) (4.5%), la FOX (7.8%) (3%) et la CHL (9.3%) (4.5%) chez les patients intra et extra hospitaliers.

-Une sensibilité totale est enregistrée avec :

- L'IPM (0%R) chez les patients intra et extra hospitaliers
- L'AMK et l'ATM (0%R) chez les patients extra hospitaliers.

6.2 .*Klebsiella pneumoniae*

Tableau XI : Nombre et pourcentage des *Klebsiella pneumoniae* résistants (R + I) aux antibiotiques durant l'année 2016.

Antibiotiques	Hospitalisés			Externes			Total		
	NBR	TOT	%	NBR	TOT	%	NBR	TOT	%
AMP	50	50	100	16	16	100	66	66	100
AMC	47	62	75,9	17	25	68	64	87	73,56
CF	17	24	70,9	5	10	50	22	34	64,7
CZO	49	88	55,7	16	37	43,2	65	125	52
FOX	4	21	19	1	13	7,7	5	34	14,7
CTX	31	72	43,1	6	26	23,1	37	98	37,7
CAZ	11	25	44	4	11	36,4	15	36	47,67
IPM	0	67	0	0	23	0	0	90	0
AMK	5	32	15,6	0	13	0	5	45	11,11
GEN	21	38	55,5	2	12	16,7	23	50	46
NA	24	53	45,2	10	27	37	34	80	42,5
CIP	16	36	44,5	5	17	29,4	21	53	39,62
COL	5	92	5,4	2	38	5,2	7	130	5,3
CHL	6	38	15,8	4	15	26,6	10	53	18,86
SXT	26	51	51	13	23	56,5	39	74	52,7
FOS	9	54	16,7	4	31	12,9	11	85	12,94

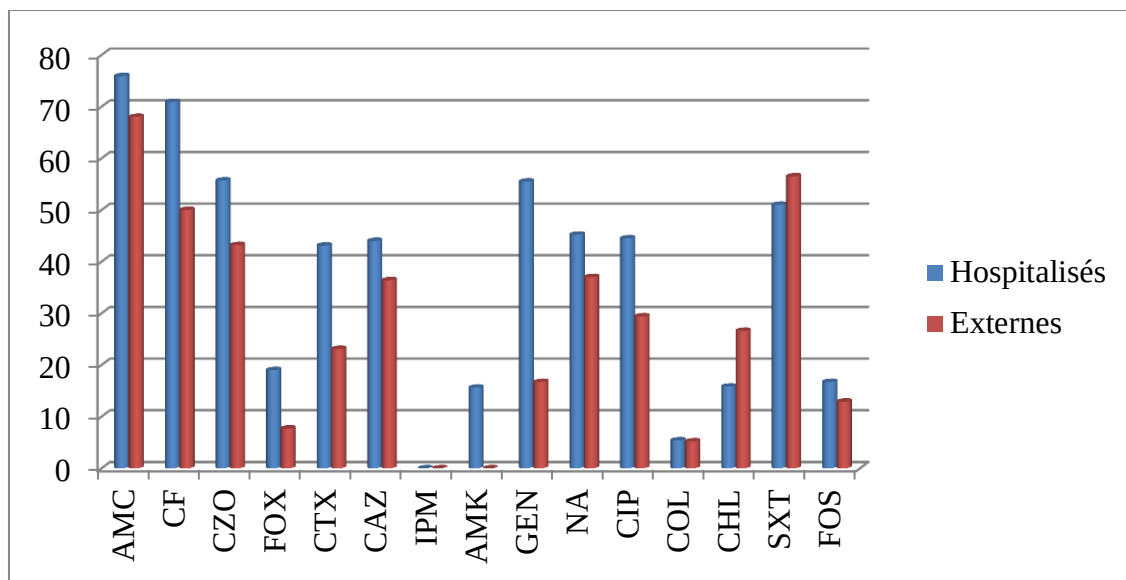


Figure 34 : Pourcentage de *Klebsiella pneumoniae* résistants (R + I) aux antibiotiques durant l'année 2016.

➤ Interprétation des résultats

-Les taux de résistance des souches hospitalières sont globalement plus élevés que ceux des souches extrahospitalières sauf pour :

-La SXT : les pourcentages de résistances des souches d'origine hospitalières sont de l'ordre de (51%) et de (56.5%) pour les souches d'origine extra hospitalière.

-La CAM : les taux des résistances enregistrés chez les patients extra hospitaliers sont de l'ordre de (26.6%) nettement plus élevés que ceux notés chez les intra hospitaliers (15.8%).

-Les taux de résistance les plus élevés sont enregistrés avec l'AMC (75.9%) (68%) et la CF (70.9%) (50%) respectivement chez les patients intra et extra hospitalier.

-Des résistances importantes sont observées avec la CZO (55.7%) (43.2%), la SXT (51%) (56.5%), la GEN (55.5%) (16.7), la CAZ (44%) (36.4%), la CIP (44.5%) (29.4%), le NA (45.2%) (37%) et la CTX (43.1%) (23.1%) ces pourcentages correspondent respectivement aux souches d'origine intra hospitalières et celles d'origine extra hospitalières.

-Des résistances moyennes sont enregistrées avec la FOS (16.7%) (12.9%) et CAM (15.8%) (26.6%) et la FOX (19%) (7.7%) respectivement chez les patients intra et extra hospitaliers.

-Une faible résistance est notée avec la COL avec des taux de (5.4%) et (5.2%) respectivement chez les patients intra et extrahospitaliers.

-AMK : 100% de sensibilité des souches extra hospitalières pour un taux de (15.6%) de résistance des souches d'origine intra hospitalière.

-100% de sensibilité à l'imipinème.

6.3 .Enterococcu ssp

TableauXII : Nombre et pourcentage d'*Enterococcus sp* résistants (R+I) durant l'année 2016.

ANTIBIOTIQUES	Hospitalisés			Externes			Total		
	TOT	NBR	%	TOT	NBR	%	TOT	NBR	%
AMP	16	6	37,5	10	2	20	26	8	30,76
GEN	7	5	71,4	6	2	33,4	13	7	53,84
STH	52	9	17,3	17	1	5,9	69	10	14,5
ERY	58	53	91,4	24	17	70,8	82	70	
TCY	59	40	67,8	22	13	59,1	81	53	65,43
VAN	68	0	0	25	0	0	93	0	0
CIP	14	13	92,6	5	4	80	19	17	89,47
RIF	40	24	60	15	5	33,4	55	29	52,72
FOS	26	6	23	14	2	14,3	40	8	20
CHL	17	2	11,8	8	1	12,5	25	10	40

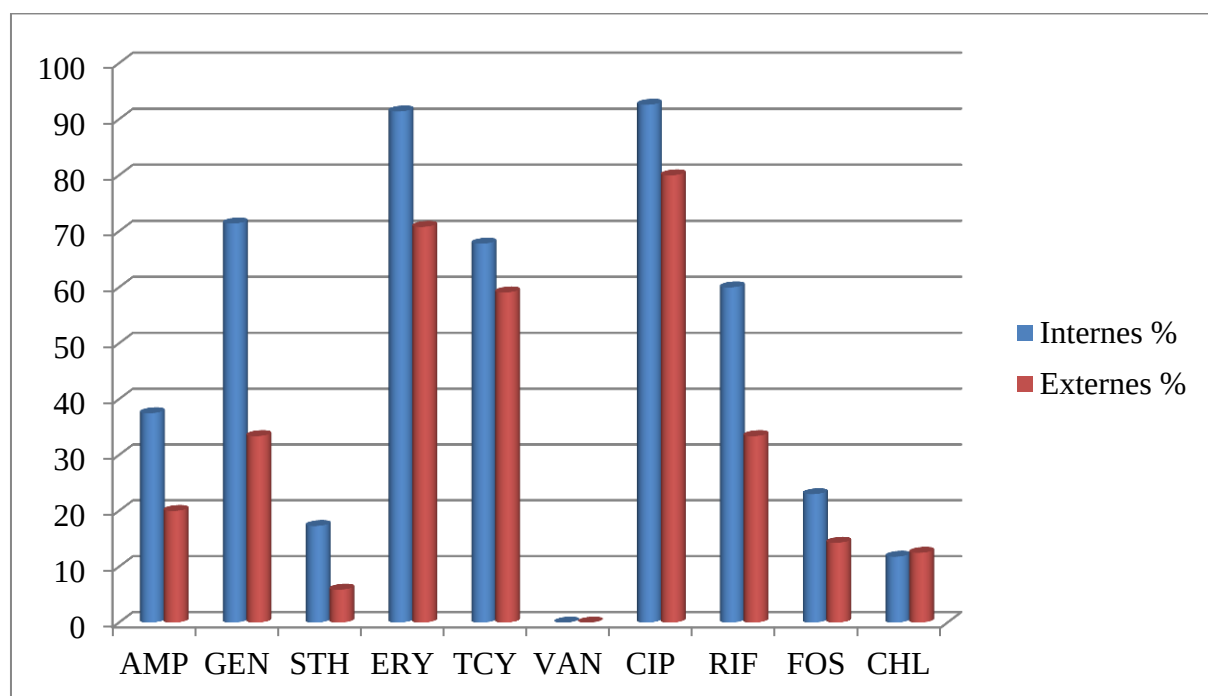


Figure 35 : Nombre et pourcentage d'*Enterococcus sp* (R+I) aux antibiotiques durant l'année 2016.

➤ Interprétation des résultats

- Les taux de résistances sont globalement plus élevés chez les patients hospitalisés.
- Des taux de résistances très importants sont enregistrés avec l'ERY (91.4%) (70.8%) , la CIP (92.6%) (80%) , les TCY (67.8%) (59.1%) respectivement chez les patients intra et extrahospitaliers.
- Une résistance importante est enregistrée avec la GEN et la RIF qui est respectivement de l'ordre de (71.4%) (60%) chez les patients intra hospitaliers et de (33.4%) chez les extra hospitaliers.
- Des pourcentages de résistances moyens sont observés avec l'AMP et la FOS qui sont respectivement de l'ordre de (37.5%) (23%) chez les intra hospitaliers et de (20%) (12.5%) chez les extra hospitaliers
- Des pourcentages de résistance moyens et proches sont observés avec la CHL, qui sont de l'ordre de (11.8%) chez les intra hospitaliers et de (12.8%) chez les extra hospitaliers.
- Une sensibilité totale est enregistrée avec la VAN (0% Résistance).

6.4 .*Pseudomonas aeruginosa*

TableauXIII : Nombre et pourcentage de *Pseudomonas aeruginosa* résistants (R+I) aux antibiotiques durant l'année 2016.

Antibiotiques	Hospitalisés			Externes			Total		
	TOT	NBR	%	TOT	NBR	%	TOT	NBR	%
TIC	12	2	16,6	3	1	33,3	15	3	20
TCC	15	12	80	3	1	33,3	18	13	72,2
PIP	39	7	17,9	8	1	12,5	47	8	17,02
CAZ	31	3	9,7	8	0	0	39	3	7,7
ATM	36	14	38,9	8	5	62,5	44	19	43,2
IPM	16	1	6,2	5	0	0	21	1	4,8
AMK	9	0	0	2	0	0	11	0	0
GEN	8	1	12,5	2	1	50	10	2	2
TOB	38	4	10,5	7	4	57,1	45	4	8,9
CIP	13	1	7,7	4	0	0	17	1	5,9
LVX	2	0	0	1	0	0	3		0
FOS	11	8	72,7	2	0	0	13	8	61,5
COL	29	0	0	8	0	0	37	0	0

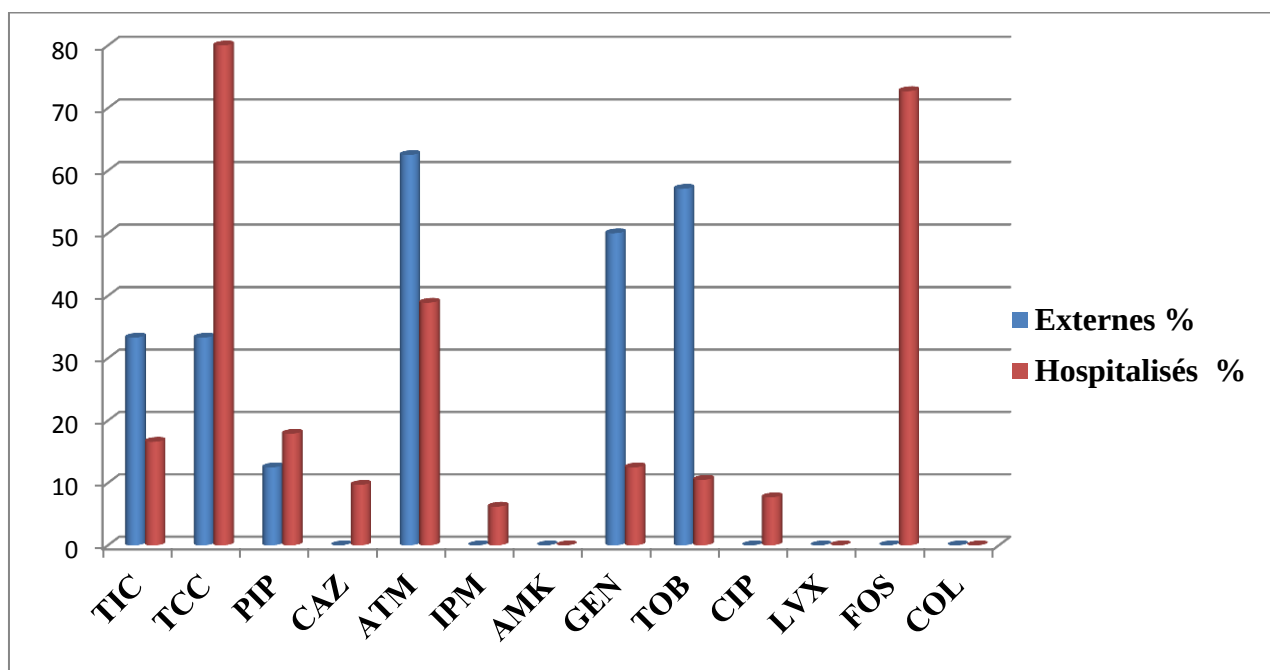


Figure 36 : Nombre et pourcentage de *Pseudomonas aeruginosa* (R+I) aux antibiotiques durant l'année 2016

➤ Interprétation des résultats

-Les taux de résistances enregistrés avec le TCC (80%) et la FOS (72.7%) chez les patients intra hospitaliers sont nettement plus élevés que ceux observés chez les patients extrahospitaliers TCC (33.3%) et une sensibilité totale est notée avec la FOS (0%R).

-Les taux de résistances enregistrés avec la TIC, l'ATM, la GEN et la TOB sont plus élevés chez les patients extrahospitaliers que ceux observés chez les intra hospitaliers.

-Des résistances moyennes sont notées avec la TIC(16.6%) , la PIP(17.9%), la GEN(12.5%), et la TOB(10.5%) et faibles avec la CAZ(9.7%), l'IPM(6.2%) et la CIP(7.7%) chez les patients intra hospitaliers.

-Une sensibilité totale (0%R) des souches d'origine hospitalières est enregistrée avec la LVX, l'IPM et l'AMK.

-Une sensibilité totale (0%R) des souches d'origine extra hospitalières est observée avec l'IPM, l'AMK, la LVX, la CIP, la CAZ et la FOS

7 .Comparaison des taux de résistances des germes isolés dans l'ECBU au sein du CHU de TIZI OUZOU et ceux publiés par le AARN pour l'année 2016 :

7.1 .*Escherichia coli*

Tableau XIV: Comparaison des taux de résistances d'*Escherichia coli* isolés dans l'ECBU au CHU de TIZI OUZOU et ceux publiés par le AARN pour l'année 2015.

Antibiotiques		% CHU T.O	% AARN
BETA LACTAMINES	AMP	84,18	78,9
	AMC	59,51	45,76
	CTX	13,54	18,96
AMINOSIDES	GEN	13,52	14,59
QUINOLONES	CIP	18,26	30
SULFAMIDES	SXT	37,95	46,83
AMINOSIDES	AMK	2,33	3,11

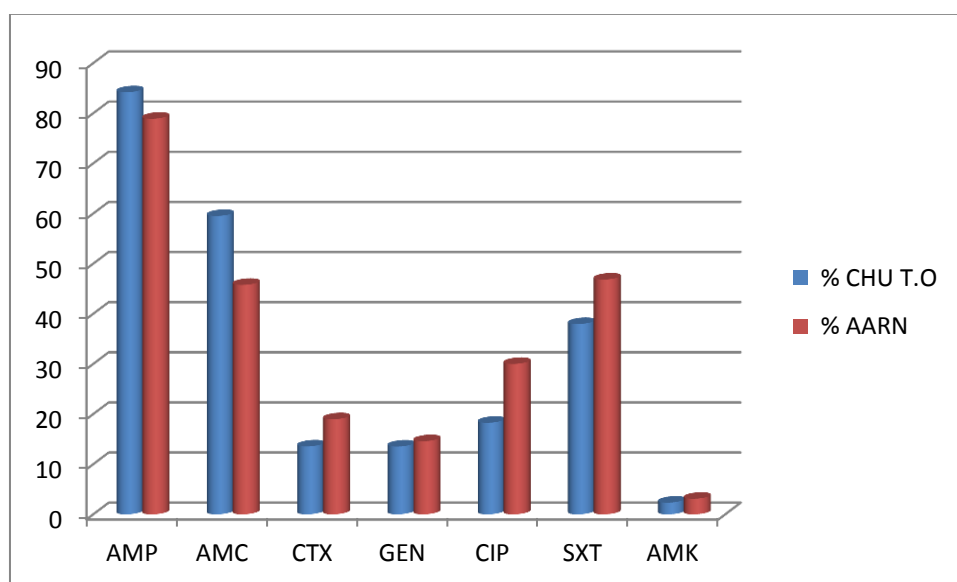


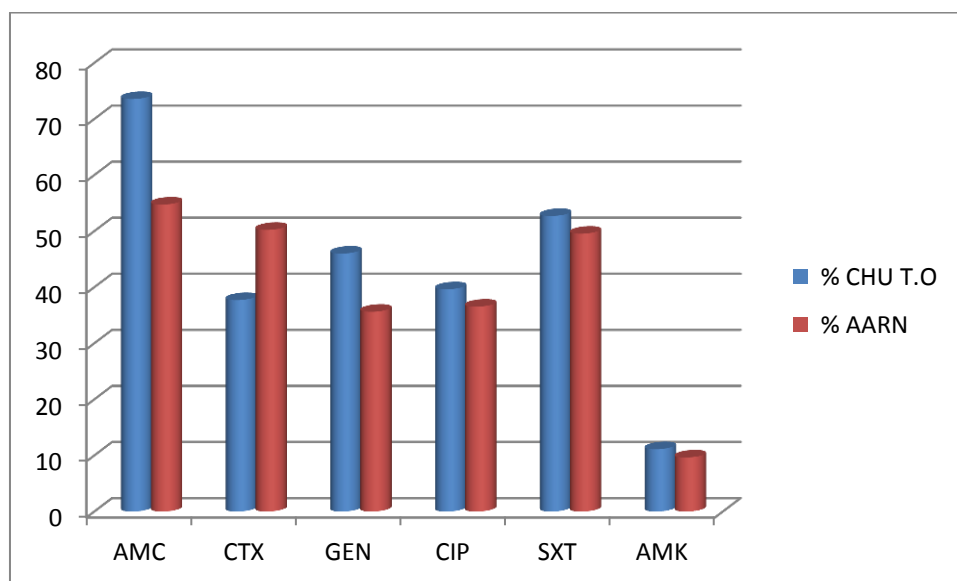
Figure 37 : Comparaison des taux de résistances d'*Escherichia coli* isolés dans l'ECBU au CHU de TIZI OUZOU et ceux publiés par le AARN pour l'année 2016.

➤ Interprétation des résultats

-Les taux de résistance enregistrés au laboratoire de microbiologie de TIZI OUZOU sont très proches à ceux publiés par le réseau algérien de surveillance de la résistance aux antibiotiques pour les bêta-lactamines et les aminosides, sauf pour la CIP (18.26%) et la SXT (37.95%) qui marquent une résistance inférieure à celle publiée par l'AARN pour ce même antibiotique soit CIP (30%) et la SXT (46.83%).

7.2 .*Klebsiella pneumoniae***Tableau XV :** Comparaison des taux de résistances de *Klebsiella pneumoniae* isolés dans l'ECBU au CHU de TIZI OUZOU et ceux publiés par le AARN pour l'année 2015.

Antibiotiques		% CHU T.O	% AARN
BETA LACTAMINES	AMC	73,56	54,74
	CTX	37,7	50,22
AMINOSIDES	GEN	46	35,62
QUINOLONES	CIP	39,62	36,53
SULFAMIDES	SXT	52,7	49,54
AMINOSIDES	AMK	11,11	9,64

**Figure 38:** Comparaison des taux de résistances de *Klebsiella pneumoniae* isolés dans l'ECBU au CHU de TIZI OUZOU et ceux publiés par le AARN pour l'année 2016➤ **Interprétation des résultats**

-Les aminosides : Les taux de résistance enregistrés au laboratoire de microbiologie de TIZI OUZOU sont très proches à ceux publiés par le réseau algérien de surveillance de la résistance aux antibiotiques sauf pour la GEN qui est légèrement supérieur à un taux de (46%) par rapport à (35.62%) selon l'AARN.

-Les bêta-lactamines : la résistance à l'AMC au sein de notre laboratoire de microbiologie est estimée à (73.56%) supérieure à celle publiée par l'AARN qui est de l'ordre de (54,74%).

La résistance à la CTX enregistrée au CHU de TIZI OUZOU est de l'ordre de (37.7%) ; elle est nettement inférieure à celle publiée par l'AARN qui est estimée à (50.22%).

7.3 .*Pseudomonas aeruginosa*.

Tableau XVI : Comparaison des taux de résistances de *Pseudomonas aeruginosa* isolés dans l'ECBU au CHU de TIZI OUZOU et ceux publiés par le AARN pour l'année 2016.

Antibiotiques	% CHU	% AARN
CAZ	7,7	14,82
PIP	17,02	27,61
CIP	5,9	23,48
GEN	2	18,4
AMK	0	9,6
TOB	8,9	10,05

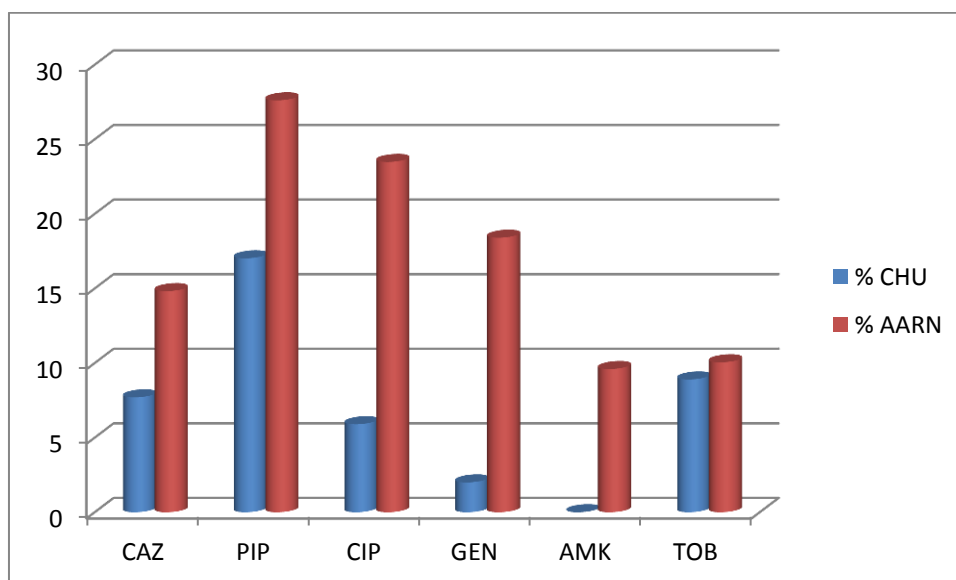


Figure 39 : Comparaison des taux de résistances de *Pseudomonas aeruginosa* isolés dans l'ECBU au CHU de TIZI OUZOU et ceux publiés par le AARN pour l'année 2016

➤ **Interprétation des résultats**

-Les taux de résistance enregistrés avec la CAZ, la PIP et la CIP, GEN, AMK au sein de notre laboratoire sont nettement inférieurs à ceux publiés par l'AARN, sauf pour la TOB avec laquelle nous avons enregistré des résistances proches dans les deux niveaux. (CHU T.O et AARN).

8 .Nombre des germes producteurs de BLSE isolés dans les ECBU au CHU TIZI OUZOU durant l'année 2016.

Tableau XVII : Nombre des germes producteurs de BLSE isolés dans l'ECBU au CHU TIZI OUZOU durant l'année 2016.

BLSE+	Hospitalisés		Externes		Total	
	NBR	%	NBR	%	NBR	%
E, coli	14	34.14	6	14.63	20	48,78
KPN	17	41.46	3	7.63	20	48,78
PSA	1	2.44	0	0	1	2,44
Total	32	78.04	9	22.26	41	100

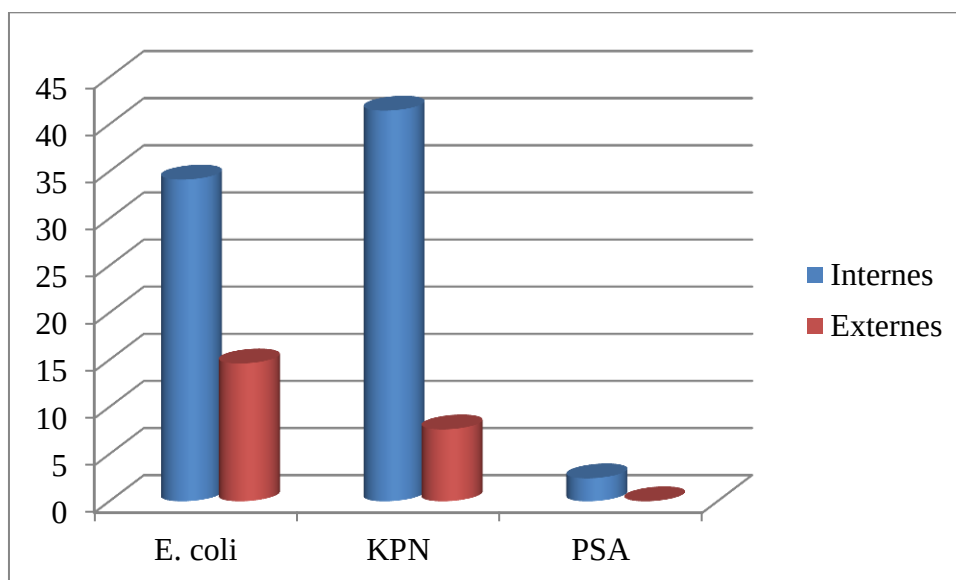


Figure 40 : Nombre des germes producteurs de BLSE isolés dans les ECBU au CHU TIZI OUZOU durant l'année 2016.

➤ **Interprétation des résultats**

-*Escherichia coli* : Le taux d'*Escherichia coli* productrices de BLSE chez les malades hospitalisés est de 34.14% et de 14.63% chez les extra hospitaliers.

-*Klebsiella pneumoniae* : C'est le producteur de BLSE le plus isolé chez les malades hospitalisés, le taux est de l'ordre de 41.41% chez les malades intra hospitaliers et de 7.63 % chez les extra hospitaliers.

-Le *Pseudomonas* produit peu de BLSE, les taux enregistrés sont de 2.43% chez les patients hospitalisés et aucune BLSE chez les externes.

DISCUSSION

Pour définir la situation de la résistance aux antibiotiques au CHU de TIZI OUZOU NEDIR MOHAMED de l'année 2016 des germes isolés d'ECBU, et pour mettre aussi en évidence la fréquence et la prédominance des infections urinaires selon plusieurs critères à savoir le sexe, l'âge des patients et les services dans lesquels ils ont séjourné, nous avons mené une étude statistique rétrospective à visée descriptive sur les patients ayant fait l'objet de la prescription d'un ECBU que ce soit à titre interne ou externe et ce durant la période qui s'étend du 01 janvier au 31 décembre de la même année.

A l'aide des registres des ECBU de l'année 2016, et du logiciel WHONET qui a été conçu par le centre de collaborateurs de l'OMS pour l'évaluation des résistances aux antibiotiques et pour la surveillance médicale des maladies infectieuses et la résistance microbienne en laboratoire ; nous avons exploré un ensemble de paramètres intéressants notre étude (cités ci-dessus).

L'ensemble des données scientifiques attestent que les infections urinaires occupent le 2^{em} rang des infections bactériennes.

Pendant les six (06) premiers mois de l'année 2016 nous avons recensé 478 cas répondant aux critères de l'infection urinaire soit un pourcentage de 16 % parmi 12997 prélèvements reçus. En effet une étude similaire conduite à Nwakhot durant l'année 2014 rapporte des résultats très proches des nôtres soit un taux de 18.7% de positivité.

Au cours de la présente étude une différence statistiquement significative a été notée concernant la fréquence des infections urinaires selon le sexe soit un sex-ratio de 1.18 en faveur des femmes. Ces résultats sont conformes aux données de la littérature.

Cette prédominance serait expliquée par :

- Les caractéristiques anatomiques de l'urètre féminin qui est court, large, droit et proche de la région péri-anale
- La fréquence des rapports sexuels qui favorisent l'ouverture du méat urétral favorisant ainsi l'accès des germes à la vessie.
- Ménopause et modification de l'atrophie de la muqueuse vésicale.
- Le fait que les glandes péri urétrales n'ont pas d'activité antibactérienne (contrairement au liquide prostatique). Aussi, l'infection chez la femme est favorisée par l'osmolarité faible des urines en particulier durant la grossesse

Selon les auteurs les taux de survenue des infections urinaires sont plus importants chez l'enfant que chez l'adulte. Cependant nos résultats ne corrélaient pas avec les données de la littérature vu le taux élevé de positivité que présentent les adultes pour un ratio de 1.35 par rapport aux enfants.

DISCUSSION

Par ailleurs notre analyse concorde parfaitement avec une étude menée à la cote d'ivoire qui a démontré que l'âge moyen des infections urinaires était de 37 ans dans une série de 131 malades pendant l'année 2010. Cette discordance pourrait s'expliquer par :

- Un rétrécissement de l'urètre
- Une valvule de l'urètre
- L'adénome et le cancer de la prostate, le cancer de vessie
- Les calculs, les malformations congénitales diverses de l'appareil urinaire qui se révèlent tardivement
- Le cancer du rein, toutes les causes de compression par un processus extra-urinaire (tumeurs, grossesse, etc...)
- Parfois la cause serait due à une maladie générale : diabète sucré, immunodépression, vessie neurologique (mauvaise vidange de la vessie d'origine neurologique)
- Sonde urinaire à demeure, etc...
- Et très rarement, les infections urinaires peuvent être dues à des bactéries qui se sont propagées au système urinaire à partir d'une infection située ailleurs dans l'organisme.

En ce qui concerne les taux des infections urinaires en fonction des services notre étude a porté sur 1505 cas dont 391 patients externes et 1114 patients colligés dans les différents services du CHU durant l'année 2016.

Les services les plus concernés sont les services pédiatriques à savoir PUP (31%), Ped I (2.15%) et Ped II (3.68 %) Ces taux pourraient être justifiés par le fait que les patients admis dans ces services sont particulièrement vulnérables aux infections par des bactéries résistantes à cause de leurs défenses immunitaires affaiblies et de leur exposition aux antibiotiques à large spectre

Les principaux facteurs de risque dans l'acquisition des infections nosocomiales en pédiatrie sont le cathéter vasculaire périphérique, malnutrition, immunodépression, ventilation mécanique et antibiothérapie .Nos résultats collent avec ce qui rapporté par Weber et al., en 2000.

Suivis des spécialités médicales à un taux de 24.94 % dont Inf (9.06%) et Nephro (10.59%) ; ces pourcentages pourraient être expliqués par la fréquence des manœuvres de sondages urinaires et l'optimisation des associations des antibiotiques chez les patients ayant séjournés dans ces services.

Quant aux services de psychiatrie, cardiologie, hématologie, médecine interne, et les annexes de santé telles la clinique des femmes SEBIHI TASSADIT et l'EPSP de DBK ils sont

DISCUSSION

quasiment épargnés par ces résistances car des taux très faibles ont été rapportés dans ces derniers.

Un pourcentage de résistance de l'ordre de 19.58% a été enregistré aux urgences : médicales PUM (16.70%) et chirurgicales PUCH (2.88%) ; cela peut être du à la rupture de la barrière de protection chez les patients ayant subi un/ou des traumatismes ; ce qui confère un terrain favorable à la survenue d'infections nosocomiales qui ne cessent d'augmenter d'où la nécessité de mettre en place une antibiothérapie afin d'y faire face.

Un taux de résistance de 3.76% a été rapporté dans les services des soins intensifs ; dont la Réa médicale (0.18%) et la Réa chir (3.68%) ceci peut être justifiée par le risque de colonisation et d'infection important vu le terrain particulier des patients et la fréquence des manœuvres invasives .

-Nous avons recensé un taux considérablement significatif chez les patients ayant fait des ECBU à titre externe et qui est de l'ordre de 26% et qui ne semble pas concorder avec une étude similaire réalisée Au CHU de Marrakech (2010-2013) qui a enregistré un taux de 47% pour les externes. Cela peut être expliqué par un probable passage ou séjour de ces patients dans un établissement de santé.

Il est donc important d'assurer une surveillance d'un tel phénomène que si rien n'est fait, il peut y avoir de conséquences fâcheuses dans l'approche thérapeutique des infections urinaires en médecine ambulatoire.

Les germes les plus redoutés dans les infections urinaires et leur résistance aux antibiotiques :

Les bactéries isolées sont les BGN dans (81.84%) des cas avec une nette prédominance des entérobactérie (79.04%) dont *E. coli* (44%) et *Klebsiella pneumoniae* (10%) suivi du *Pseudomonas* avec un taux de (4.53%) dont *Pseudomonas aeruginosa* (2.8%).

La prédominance d'*E.coli* est expliquée par le fait qu'elle possède des adhésines capables de lier la bactérie à l'épithélium urinaire et d'empêcher son élimination par les vidanges vésicales.

Les cocci gram + qui sont les entérocoques représentent 16.43 % des étiologies dont *Streptococcus sp* (7.15%) et *Enterococcus sp* (7.01%)

➤ Les entérobactéries :

La résistance des entérobactéries aux bêta-lactamines ne cesse d'augmenter, elles sont résistantes aux aminopénicillines et aux inhibiteurs de bêta-lactamases à des taux respectivement de l'ordre de 100% (résistance naturelle), 75,9% pour *Klebsiella pneumoniae* et de 85%, 64,3% pour *Escherichia coli*.

DISCUSSION

Dans notre pays, l'ampicilline est largement utilisée dans la pratique. Cet antibiotique est aisément accessible du fait de son faible coût et de sa grande disponibilité depuis l'entrée massive sur le marché des formes génériques. Cette réalité est responsable d'une forte pression médicamenteuse favorisant le développement de la résistance d'E. coli.

L'imipinème reste la bêta-lactamine la plus active avec 100% de sensibilité des entérobactéries.

Pour les quinolones la résistance de l'acide nalidixique et la ciprofloxacine dépasse les 40%, ceci est dû à la sélection de souches résistantes par l'utilisation abusive de ces antibiotiques.

-La résistance à la fosfomycine est faible (12,94%), ce qui la rend une molécule importante pour le traitement des infections urinaires.

-Pour les aminosides, nous avons observé une importante résistance à la gentamicine (46%), cependant un faible taux pour l'Amikacine et qui est de l'ordre de (11,11%). Notre étude démontre à l'instar de nombreux autres travaux que la résistance d'Escherichia coli est un phénomène grandissant et inquiétant. La mauvaise utilisation des antibiotiques, l'automédication, la recrudescence des lieux de vente illicite des antibiotiques, la mauvaise conservation des antibiotiques, les erreurs de prescription pourraient expliquer en partie l'évolution de la fréquence des résistances en Afrique.

➤ **Entérocoques**

-Ces cocci gram+ présentent une résistance élevée à la ciprofloxacine (89,47%), erythromycine (85,36%), les tétracyclines (65,43%) et à la rifamycine (52,72%). Ceci est du probablement à l'apparition de nouvelles résistances, suite à la prescription abusive de ces antibiotiques.

-Un taux de résistance moyen est enregistré avec la streptomycine haut niveau (14,5%) et une sensibilité totale avec la VAN ce qui fait l'efficacité de cette molécule dans le traitement des infections urinaires à entérocoques.

➤ **Pseudomonas spp**

-La résistance de Pseudomonas aux bêta-lactamines est importante : la résistance à TCC (ticarcilline + acide clavulanique) est de l'ordre de (72,2%), Aztreonam (43,2%) et la Ticarcilline de (20%).

Nous constatons que la résistance à l'association (ticarcilline+acide clavulanique) (72,2%) est 3 fois supérieure à celle de la ticarcilline seule (20%). Cela peut être expliqué soit par l'intervention d'autres mécanismes de résistance, résistance aux inhibiteurs (acide

DISCUSSION

clavulanique), ce qui rend cette association moins efficace, soit à l'utilisation de disques d'antibiotiques TCC de validité incertaine.

-Le Pseudomonas présente une faible résistance aux aminosides, le pourcentage le plus élevé est enregistré avec la tobramycine (8,9%), gentamicine à 2% et une sensibilité totale à la levofloxacine.

-Il présente une résistance de l'ordre de 61,5% à la fosfomycine qui occupe le 2^{ème} rang dans les résistances après la ticarcilline + acide clavulanique.

-le pseudomonas est 100% sensible à la colistine, il faut donc minimiser la prescription de cet antibiotique afin de pallier à l'émergence de nouvelles résistances.

➤ **Comparaison des résistances enregistrées au niveau du CHU de tizi ousou et celles publiées par l'AARN 2015 : Comparaison des résistances enregistrées au niveau du CHU de tizi ousou et celles publiées par l'AARN 2015**

En effet, les taux de résistances enregistrées avec les quatre germes (04) cités ci-dessus au niveau du laboratoire de microbiologie du CHU de Tizi Ouzou durant l'année 2016 sont très proches à ceux enregistrés par le réseau national de surveillance de la résistance aux antibiotiques dans son rapport de l'année 2015, sauf pour le Pseudomonas qui présente des taux inférieurs à ceux-ci. Prenons l'exemple de la CIP (5.9% au niveau du CHU T.O et 23.48% selon l'AARN)

Ceci dit que la situation de la résistance aux antibiotiques au niveau du CHU de Tizi Ouzou est relativement similaire à celles enregistrées au niveau du territoire national, à l'exception du Pseudomonas qui présente des taux bas en les comparant à ceux de l'AARN cela peut être expliqué par l'hypothèse qui dit que le Pseudomonas sp et l'Acinetobacter sont de mauvais partenaires en matière de résistance donc la forte résistance de l'un implique la diminution de l'autre et cela demeure qu'une simple constatation.

Selon l'AARN la résistance de l'Acinetobacter ne cesse d'augmenter depuis l'année 2012 d'où le taux bas enregistré avec le pseudomonas.

Les BLSE

La consommation abusive d'antibiotiques participe à l'émergence des BMR. De plus, l'augmentation actuelle des entérobactéries multirésistantes avec BLSE entretient une augmentation continue de la prescription d'IMP. Cette augmentation a pour conséquences l'apparition des bactéries résistantes à toutes les β -lactamines y compris les carbapénèmes notamment le Pseudomonas aeruginosa.

DISCUSSION

Sur le plan écologique, la pression de sélection induite par une consommation importante en antibiotiques à large spectre est un facteur de risque identifié.

Dans notre présente étude les taux des germes producteurs de BLSE sont relativement élevés, ce sont les bactéries gram négatifs qui sont les plus répandues dont les entérobactéries et le *Pseudomonas*.

Klesbiella pneumoniae et *E. coli* viennent au premier rang avec un taux de l'ordre de 48.78% chacun, suivis du *pseudomonas* avec un taux de BLSE de 2.44%.

Ce phénomène peut être expliqué par la haute virulence de *E. coli* et spécialement celle de *Klebsiella pneumoniae* :

- KPN : c'est une bactérie qui possède une capsule très épaisse qui lui confère une virulence et résistance exceptionnelles, sachant qu'il est naturellement résistant à l'AMP et à la TIC.
- *E. coli* : c'est la bactérie la plus répandue, elle présente 80% des entérobactéries, très mobile elle possède plusieurs variétés antigéniques et des adhésines qui lui confèrent une forte adhésion à l'épithélium du tissu qu'elle colonise et dans notre étude on parle de l'épithélium de l'appareil urinaire.

Les bactéries productrices de BLSE peuvent occasionner des infections hospitalières et communautaires. Les carbapénèmes restent les molécules de premier choix pour le traitement des infections par les bactéries productrices de BLSE. L'utilisation rationnelle des antibiotiques pourrait contribuer à ralentir la dissémination des bactéries productrices de BLSE.

LES LIMITES DE NOTRE ETUDE :

Au cours de la réalisation de notre mémoire, nous avons été confrontées à certains obstacles qui sont résumés ci après :

-Nous n'avions pas eu accès aux coordonnées complètes et les données personnelles des patients à savoir l'âge, les antécédents médicaux, l'antibiothérapie...

-La saisie des données de la résistance sur le logiciel WHONET 5.6 se fait manuellement ce qui peut conduire à des erreurs non détectables; la raison pour laquelle certaines résistances ne sont pas significatives.

-A défaut de disponibilité du registre des ECBU de la période allant du mois de juillet au mois d'octobre nous étions requises de limiter notre étude portant sur l'âge et le sexe des patients à une période de six (06) mois allant du 1^{er} janvier au 31 Juin 2016.

Prévention des résistances aux antibiotiques

La résistance aux antibiotiques constitue aujourd'hui l'une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale, la sécurité alimentaire et le développement. Elle peut toucher toute personne, à n'importe quel âge et dans n'importe quel pays. C'est un phénomène naturel mais le mauvais usage de ces médicaments chez l'homme et l'animal accélère le processus.

La résistance aux antibiotiques entraîne une prolongation des hospitalisations, une augmentation des dépenses médicales et une hausse de la mortalité

On peut prendre des mesures à tous les niveaux de la société pour réduire l'impact et limiter la propagation des résistances.

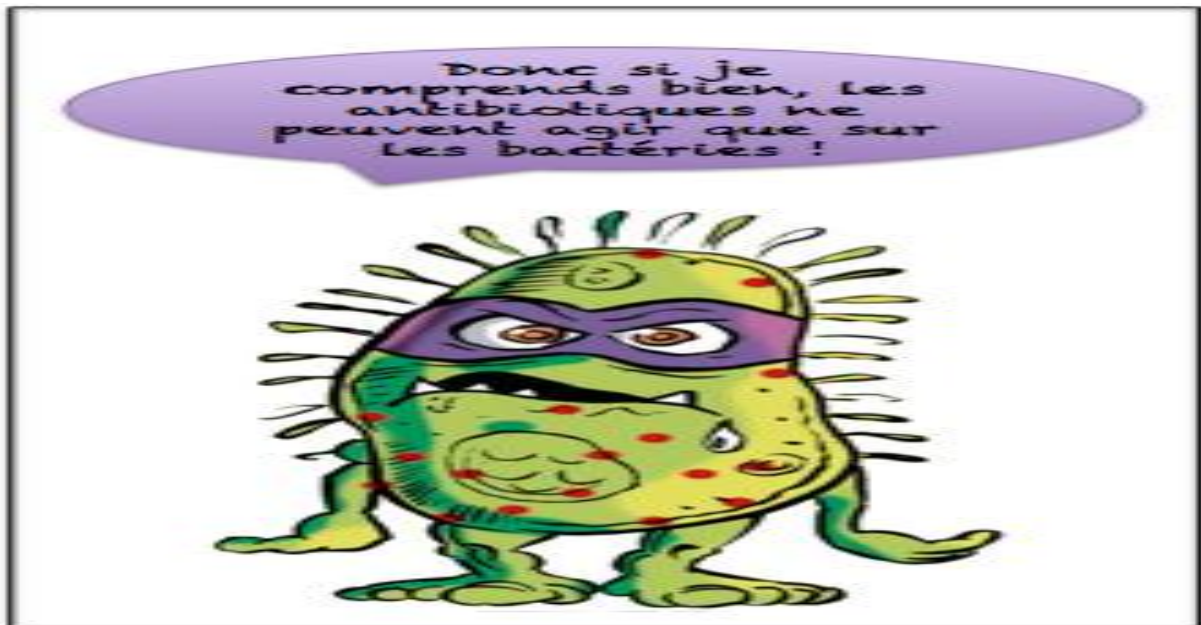
1 .Au niveau individuel

- N'utiliser ces médicaments que s'ils sont prescrits par un professionnel de santé qualifié
- Toujours respecter les conseils du soignant lorsque vous utilisez des antibiotiques;
- Ne jamais partager vos antibiotiques avec d'autres personnes ou utiliser les médicaments qui vous restent;
- Prévenir les infections en vous lavant régulièrement les mains, en suivant les règles d'hygiène pour la préparation de la nourriture, en évitant les contacts proches avec des malades.

➤ Alternatives à la prescription d'antibiotiques

-Hygiène : la mise en isolement des patients porteurs de germes multi résistants, avec mesures strictes d'hygiène, ainsi que le renforcement des techniques d'hygiène (matériaux à usage unique, lavage des mains, utilisation de solution hydro-alcooliques) permettant d'interrompre la chaine de transmission .

-traitements antiviraux : les antibiotiques ne sont pas efficaces contre les maladies d'origine virale, alors qu'ils continuent à être prescrits de façon massive dans ce cas, pour lesquels des traitements antiviraux sont appropriés.



-**Vaccins** : les vaccins ne posent pas le problème des résistances puisque ils renforcent les défenses naturelles de l'organisme, alors que l'antibiotique opère de manière indépendante aux défenses immunitaires.

-**Thérapie génique** : elle reste une alternative très récente qui pourrait résoudre les problèmes de résistance.

2. Les responsables politiques

-Veiller à mettre en place un plan d'action national robuste pour endiguer la résistance aux antibiotiques;

-Améliorer la surveillance des infections résistantes aux antibiotiques;

-Renforcer les politiques, les programmes et la mise en œuvre des mesures de prévention et de lutte contre les infections;

-Réglementer et favoriser l'usage rationnel et la mise à disposition de médicaments de qualité;

-Sensibilisation de la population sur l'impact de la résistance aux antibiotiques.

➤ Politique de gestion de l'antibiotique

La haute autorité de santé (HAS) en France a édité des recommandations en 2008, concernant la stratégie d'antibiothérapie et de prévention des résistances bactériennes en établissement de santé. Elles peuvent être adoptées par toute instance s'intéressant à la problématique, ces recommandations comprennent :

RECOMMANDATIONS

-Des dispositions relatives à la prescription avec notamment l'ordonnance nominatives ; modalités de prescription destinées à prévenir l'émergence de résistance que ce soit pour l'antibioprophylaxie chirurgicale ou l'association d'antibiotiques.

-Le rôle des acteurs hospitaliers : services cliniques, laboratoire de microbiologie, pharmacie et surtout acteurs institutionnels, comité du médicament et son émanation, la commission des anti-infectieux

-Renforcer la lutte anti-infectieuse et la surveillance de la résistance aux antibiotiques dans les services et établissements de soin de santé

-Promouvoir l'innovation et la recherche et la recherche sur les nouveaux médicaments et les nouvelles technologies

-Améliorer la sensibilisation, la sécurité des patients et impliquer un large éventail de partenaires.

➤ EN ALGERIE

Plusieurs mesures ont été établies pour faire face à ce problèmes ; au niveau de structures de santé : le comité de médicament, sous comité d'antibiotiques, en collaboration avec le comité de lutte contre les infections nosocomiales CLIN visent à surveiller et à prévenir les infections liées aux soins par la formation et l'information du personnel, la sensibilisation (des journées hospitalo-universitaires de sensibilisation...) , la surveillance d'incidence des infections nosocomiales, des enquêtes annuelles, et l'établissement des précautions nécessaires (précaution standards ou complémentaires pour la rupture de chaine de transmission, l'isolement septique ou protecteurs des patients...)

Ces efforts malgré qu'ils sont importants mais restent insuffisants, ces comités doivent être réellement opérationnels : les mesures d'hygiène doivent être respectées ; des audits d'observation, de connaissances et de pratiques doivent être réalisés ; et le meilleur sera d'établir une réglementation claire et précise de tout ce qui concerne l'antibiothérapie et le programme de lutte contre les infections nosocomiales ; puisque à la fin c'est la vie du patient qui est en jeu.

3. Les professionnels de santé

-Faire de la prévention en veillant à la propreté des mains, des instruments et de leur environnement ;

-Ne prescrire et délivrer des antibiotiques que quand ils sont nécessaires, en application des directives en vigueur;

-Signaler les infections résistantes aux antibiotiques aux équipes de surveillance;

RECOMMANDATIONS

- Parler à leurs patients de la prise correcte des antibiotiques, des résistances et des dangers d'un usage abusif;
- Investir dans la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques, vaccins, produits de diagnostic et autres outils ;
- Parler à leurs patients de la prévention des infections (par exemple, par la vaccination, le lavage des mains, les rapports sexuels à moindre risque ou en se couvrant la bouche et le nez pour éternuer).

4. Le secteur agricole

- Ne donner des antibiotiques aux animaux que sous contrôle vétérinaire;
- Ne pas utiliser les antibiotiques comme facteurs de croissance ou pour la prévention des maladies;
- Vacciner les animaux pour réduire le besoin d'antibiotiques et utiliser des solutions de remplacement à ces médicaments s'il en existe;
- Promouvoir et appliquer les bonnes pratiques à chaque étape de la production et de la transformation des aliments d'origine animale et végétale;
- Augmenter la sécurité biologique dans les exploitations agricoles pour éviter les infections en améliorant l'hygiène et le bien-être des animaux.

Prévention des infections urinaires :

1. Comment éviter les infections urinaires ?

- Hygiène intime préservant la flore bactérienne
- S'essuyer, se nettoyer et se sécher de l'avant vers l'arrière
- Uriner au plus tard 15 minutes après un rapport sexuel
- Éviter le froid et l'humidité dans la région génitale

2. Avant de traiter l'infection urinaire

- Il faut avant tout définir si la personne souffre d'une infection urinaire compliquée ou non compliquée, soit avec ou sans facteur de risque.

3. A dire aux patients

Il faut lutter contre les habitudes urinaires et inciter à des mictions régulières, même en l'absence d'envie réelle. La miction toutes les trois heures dans la journée apparaît s'imposer. Il faut lutter aussi contre la constipation opiniâtre et toute pathologie défécatoire. Les infections génitales, les leucorrhées, les infections à *Chlamydiae* sont de possibles facteurs de

RECOMMANDATIONS

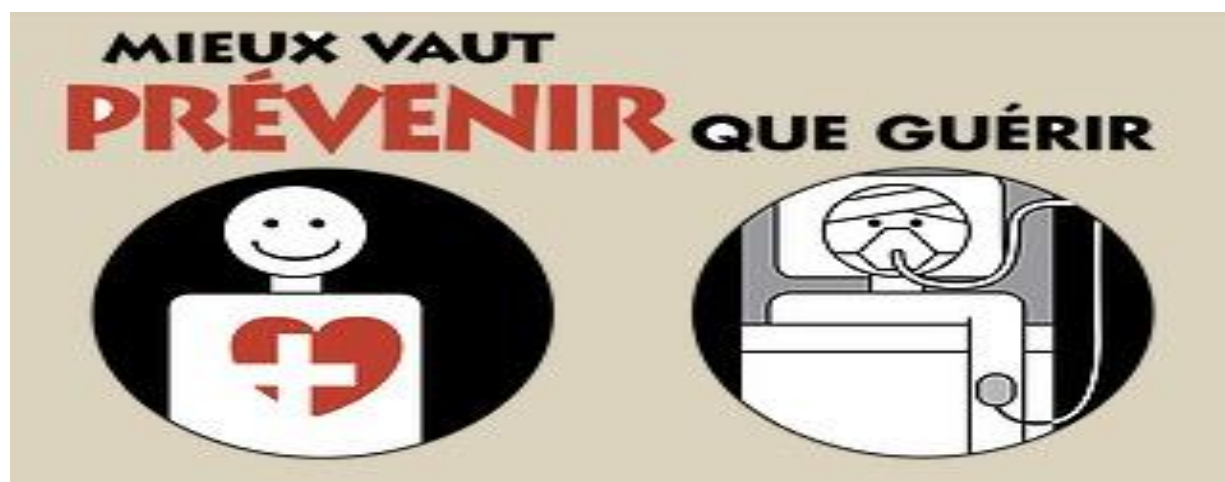
risque. L'utilisation de volumineux tampons vaginaux peut entraîner des macérations et surtout des compressions de l'urètre qui favorisent l'infection urinaire. Il faut également éviter l'usage de produits agressifs pour les toilettes vaginales. Les produits alcalins ont tendance à détruire la flore saprophyte et à modifier l'équilibre de cette flore. Par ailleurs, la vessie est très compliant, et la capacité vésicale peut progressivement s'accroître pour atteindre 1 litre. Dans ce cas, la femme peut se contenter d'accéder aux toilettes pour une miction matinale et une miction nocturne. Or le colibacille se multiplie toutes les vingt minutes, ce qui favorise les infections urinaires récidivantes.

Prévenir les infections nosocomiales

Pour diminuer la fréquence des infections nosocomiales, il est indispensable de surveiller de façon rapprochée les services les plus exposés et les situations à risque d'infection nosocomiale et d'évaluer l'efficacité des mesures entreprises.

Les mesures préventives consistent à :

- Appliquer des mesures d'hygiène rigoureuses : hygiène des mains, utilisation des solutions hydro-alcooliques. Fixer des protocoles de soins pour les différents gestes de soins médicaux et paramédicaux.
- Utiliser du matériel médical stérile ou à usage unique. Améliorer les méthodes de stérilisation et appliquer les bonnes pratiques de désinfection du matériel.
- Détecter les situations à risque et d'épidémies.
- Détection des patients porteurs de germes multi-résistants et mise en place des protocoles pour la prise en charge des situations de colonisation à des germes multi-résistants et des situations épidémiques. Isolement septique et géographique des patients porteurs de germes multi-résistants. C'est-à-dire isolements des patients porteurs de germes multi-résistants dans des chambres seules, port de sur-blouses lors des visites médicales ou de la famille.



CONCLUSION

Dans le courant du dernier siècle, les antibiotiques ont radicalement transformé la façon de traiter les infections. Ils sont un outil essentiel en médecine moderne, mais malheureusement leur utilisation erronée a causé l'émergence de bactéries résistantes.

L'usage abusif des antibiotiques exerce une pression sur les micro-organismes, qui développent de la résistance par plusieurs mécanismes.. À la suite de l'émergence de micro organismes résistants, nous observons l'élimination graduelle de la flore normale sensible au médicament et la colonisation par des micro-organismes résistants. Le contact d'une personne à l'autre favorise leur transmission dans l'environnement, et finalement la transmission globale se produit.

L'usage optimal des antibiotiques constitue la pierre angulaire de la réduction de l'antibiorésistance. Une collaboration multidisciplinaire et la mise sur pied d'un programme de surveillance efficace de l'usage des antimicrobiens devraient être intégrées dans les objectifs d'amélioration de la qualité des soins dans tous les établissements de santé.

L'étude statistique qu'on a réalisée, à partir des résultats obtenus auprès du laboratoire de microbiologie au CHU NEDIR Mohamed de Tizi-Ouzou de l'année 2016, a montré que ce phénomène d'antibiorésistance est vraiment notable. Pour cela il faut mettre en place des mesures (hygiène, éducation et formation) plus strictes et des programmes de lutte plus efficaces, afin de minimiser sa diffusion et son émergence.

BIBLIOGRAPHIE

[1].TOSTAIN *et al*, 1999.

[2].BRUYERE *et al*, 2008.

[3].HUNSTADT *et al*, 2010.

[4]. MARKS *et al*, 1998 ; LINDSAY *et al*, 2005 ; LACOBELLI *et al*, 2009.

[5].MOINARD *et al*, 1987 ; FOURNIE *et al*, 1996; LEROY *et al*, 2004.

[6].BENOIT *et al*, 1984 ; NETTER, 2009.

[7].www.docteurcliv.com/maladie/infection-urinaire.aspx

[8].Benali H.

Fréquence et antibiorésistance des germes responsables des infections urinaires à l'hôpital provincial de nador.

[9].BEAN *et al*, 2008.

[10].ALVAREZ *et al*, 1992

[11].ALVAREZ *et al*, 1992 ; LEROY *et al*, 2004 ; HUNSTADT *et al*, 2010.

[12].l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps).

Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. Médecine et maladies infectieuses 2008 ; 38S; S203-S252.

[13].Examen cytot bactériologique des urines. Disponible sur [http// : bacterioweb.univ-fcomte.fr](http://bacterioweb.univ-fcomte.fr).

[14].Lavigne.J.P.

Diagnostic, techniques et interprétation de l'ECBU. Faculté de médecine de Montpellier-Nîmes).

[15].Djennane F, Mohammedi D, Tiouit D, Touati K, Rahal D.

Techniques microbiologiques, Examen Cytobactériologique des Urines. Institut Pasteur d'Algérie.

[16].Fauchère.J.L.

Bactériofiches Techniques en bactériologie clinique 1997.

BIBLIOGRAPHIE

[17].YA BI FOUA ACHILLE ROLAND.

PROFIL ANTIBIOTYPIQUE DES BACTERIES RESPONSABLES D'INFECTION URINAIRE COMMUNAUTAIRE 2005-2006.

[18].www.campus.cerimes.fr

[19].Les bactéries. Infectiologie – Hygiène. 2010

[20].Bactériologie. Université Pierre et Marie Curie, Service de Bactériologie. 24 mars 2003.

[21].CUSTOMER.P.

Mécanismes d'action des antibiotiques, mécanismes de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Décembre 2009.

[22].MARION. La synthèse des protéines 1S. 2009.

[23].www.lesbeauxjardins.com/cours/botanique/3-procaryotes/bacteries.

[24].La membrane cytoplasmique. 2008 (document PDF).

[25].Hassani. Structure bactérienne. 2007.

[26].CAVALLO.J.D

Modes d'action et résistance bactérienne aux antibiotiques. Ecole du Val-de-Grâce. 2011.

[27].Université Médicale Virtuelle Francophone.

[28].Larousse médical édition 2003.

[29].mohamedsalik.skyrock.com

[30].www.bioutils.com

[31].www.Jean-Jacques Hoaru.com 2015/2016.

[32].Pr Ouar.M.N. Génétique bactérienne, support génétique et définition.

[33].Dr mohammedi cours de 4ème année pharmacie microbiologie année 2014/ 2015.

[34].BEN YOUSSEF. S, BELGUITH.J, HADIJ.R.

Généralités sur les anti-infectieux, en médecine vétérinaire. Ecole nationale de médecine vétérinaire SIDI THABET. Année 2015-2016.

[35].LULLMAN.H, MOHR.K , ZIEGLERA.

Atlas de poche de pharmacologie 2ème édition Medecine-Science Flammarion).

BIBLIOGRAPHIE

[36].www.crdp-aquitaine.fr

[37].www.pharmaetudes.com

[38]. Bebear C.

Les antibiotiques : structure, mode d'action, mécanismes de résistance. 2011.

[39].Mainardi.J.L. Université de Paris V René Descartes.

[40].BERCHE.P, GAILLARD.J.L, SIMONET.M.

Bactériologie, les bactéries des infections humaines, médecine-science Flammarion édition 1994.

[41].www.slidepayer.fr.

[42].Gaudy.C, Buxéraud.J .

Antibiotiques : pharmacologie et thérapeutique.Elssevier-Masson 2005.

[43].BENOIT.

Sulfamides antibactériens & associations2011.

[44].Hart.T, Shears .P

Atlas de poche de microbiologie Médecine-Science Flammarion 1997.

[45].www.microcsb.com.

[46].www.sciencedirect.com .

Service de microbiologie, laboratoire de bactériologie, CHU d'Angers, 4, rue Larrey, 49933 Angers cedex 09, France.

[47].www.eureka.santé.vidal.fr

[48].Haskouri S.

Résistance aux antibiotiques : mécanismes et évolution. Thèse doctorat en pharmacie. Rabat : université mohammed V faculté de médecine et de pharmacie de rabat, 2002.

[49].Weiss K.

La résistance bactérienne la nouvelle guerre froide. Le médecin du québec, 2002.

BIBLIOGRAPHIE

[50].Jean-Luc ABOYA MOROH.

Résistance bactérienne et phytomolécules antimicrobiennes issues de Morindamorindoides.
Thèse Université de Bretagne occidentale sous le sceau de l'Université européenne de
Bretagne Université Felix HOUPHOUET BOIGNY (Côte d'Ivoire). Septembre 2013

[51].HenriquesNormakB, Normar S.

Evolution and spread of antibiotic resistance. Journal of internal medicine, 2002.

[52].Microbiologie, immunologie. 2ème édition. Groupe Liaisons, 2006

[53].Philippon A.

Résistance bactérienne : définitions, mécanismes, évolution. Maladies infectieuses.

[54].LITCHANGOU BOUKA FRED.

Actualité des Bactéries multirésistantes.

[55].Lozniewski A. Rabaud C.

Résistance bactérienne aux antibiotiques CCLIN sud-est. Nancy, 2010.

[56].La matinale. Le monde des sciences et techno.

[57].Robiczek et al ; 2006a ; Cavaco et al. 2009 ; Wang et al. 2009.

[58].Guardabassi et Courvalin 2006.

[59].Col A Agarwal, Brig K Kapila, Col S Kumar.

WHONET Software for the Surveillance of Antimicrobial Susceptibility 2009.

[60].Hailaji.N.S.M, OuldSalem.M.L, Ghaber.S.M.

La sensibilité aux antibiotiques des bactéries uropathogènes dans la ville de Nouakchot-
Mauritanie.2014

[61].Benhiba I, Bouzekroui T, Zahidi J, Zahlane K.

Epidémiologie et antibio-résistance des infections urinaires à entérobactéries chez l'adulte
dans le CHU de Marrakech et implication thérapeutique.