

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ MOULOUD MAMMERI TIZI-OUZOU
FACULTE DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET DES SCIENCES AGRONOMIQUES
DEPARTEMENT DE BIOCHIMIE-MICROBIOLOGIE



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de Master en Sciences Biologiques

Spécialité: Microbiologie Appliquée

Thème :

Etude de la résistance aux antibiotiques des souches d'*Escherichia coli* Isolées à partir de prélèvements urinaires et vaginaux au laboratoire d'analyse médicales ARHAB

Réalisé par

Mr. TIMHADJELT Ramy

Mr. BENAKLI Said

Devant le jury composé de :

Président : Mr. BOUACEM Khelifa (Maître de conférences) UMMTO

Examineur: Mr. SEBBANE Hillal (Maître de conférences) UMMTO

Promoteur: Mr. BARIZ Karim (Maître de conférences) UMMTO

Soutenu le 22 septembre 2024

Remerciement

*Nous commençons par exprimer notre profonde gratitude envers **Dieu**, le Tout-Puissant et Miséricordieux, qui nous a donné la force et la persévérance nécessaires pour mener ce travail à bien.*

*Nous souhaitons ensuite adresser nos plus vifs remerciements à notre promoteur **M. Bariz Karim** Pour avoir accepté de diriger notre projet. Nous sommes très reconnaissants pour ses conseils avisés, son soutien constant, sa bienveillance, ainsi que sa disponibilité infailible.*

Veillez recevoir l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre grand respect.

*Nous tenons également à exprimer notre chaleureuse reconnaissance à notre copromotrice le **Dr. Arhab** pour son expertise et ses conseils précieux ainsi qu'à l'ensemble du **personnel du laboratoire ARHAB**, pour leur accompagnement, leurs encouragements et leur patience, qui ont grandement facilité l'accomplissement de la majeure partie de ce travail.*

Nos remerciements vont aussi aux membres du jury, qui nous font l'honneur d'examiner et d'évaluer notre travail

Enfin, nous exprimons notre gratitude à toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce mémoire.

JE DÉDIE CE TRAVAIL

À mes parents

Pour votre amour immense, votre soutien indéfectible et vos encouragements constants. Vous avez toujours été là, et votre foi en moi a été une source de force et de détermination. Ce mémoire est le reflet de votre sacrifice et de votre dévouement, et je vous le dédie avec toute ma gratitude et mon affection profonde.

À mes frères et leurs épouses

Votre présence, vos conseils avisés et votre soutien moral ont été précieux tout au long de ce parcours. Merci pour votre générosité, vous avez été une source de réconfort et d'inspiration, et votre soutien a été un pilier sur lequel je me suis appuyé.

À mes amis

Pour votre amitié précieuse, les nombreux moments de partage ont rendu ce chemin plus léger et agréable. Merci pour avoir toujours été là, pour chaque rire partagé et chaque geste de solidarité.

À mes enseignants

Pour votre accompagnement, vos précieux enseignements et votre dévouement tout au long de mon parcours. Vous avez été des guides inestimables et je vous en suis profondément reconnaissant.

À Ramy

Mon binôme, pour ton engagement sans faille, ta rigueur et tes idées ont enrichi ce travail et ont rendu cette aventure encore plus enrichissante. Merci pour ta confiance et ta camaraderie tout au long de ce parcours.

À Sekoura

Mon encadrante de stage, pour ton expertise, ta patience et ton accompagnement. Tes conseils avisés ont été essentiels à la réussite de ce projet. Je suis profondément reconnaissant pour ta disponibilité et ton soutien tout au long de ce parcours.

Said

Je dédie ce travail

À mes très chers parents

Je dédie ce modeste travail à mes parents Kamel et Karima envers les quels les mots ne suffiront jamais pour exprimer ma profonde gratitude ma fierté et mon amour

À mon très cher frère Lotfi

Sans lequel tout cela n'aurait pas été possible et Pour m'avoir soutenu tout au long de mon cursus universitaire Je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.

À la mémoire de ma tante, Wassila

Puisse Dieu tout puissant t'accorder sa clémence, sa miséricorde et T'accueillir dans son saint paradis.

À mes très chères tantes et mon oncle

Lila , Naima, Amina, Salima et Aziz pour leur encouragements, et leur soutien infailible

À Saïd

Mon binôme, je te remercie pour ton aide précieuse et ton soutien à toute épreuve qui ont permis de mener à bien ce travail ainsi que pour avoir vu la conclusion de l'aventure avec moi

À Sekoura

Je te remercie pour ta gentillesse, tes conseils, ton accompagnement et ton encadrement qui ont été essentiels à la réussite de ce projet

À tout mes amis

Qui m'ont aidé durant toute ma vie estudiantine

Ramy

Remerciements

Dédicaces

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 01

Synthèse bibliographique

Chapitre 1 : *Escherichia coli*

1- Historique.....	02
2- Habitat.....	03
3- Taxonomie	03
4- Caractères biologiques	03
4-1- Caractères morphologiques	03
4-2- Caractères cultureux	04
4-3- Caractères biochimiques.....	05
4-4- Caractères antigéniques	06
5- Pouvoir pathogène chez l'homme.....	07
6- Sensibilité et résistance aux antibiotiques.....	08

Chapitre 2 : Les antibiotiques

1- Définition	10
2- Classification.....	10
2-1- Origine	10
2-2- Spectre d'activité	10
2-3- Nature chimique	11
2-4- Classification selon l'effet antibactérien	11
2-5- Mode d'action	12

2-5-1- Les antibiotiques agissant sur la paroi bactérienne	12
2-5-1-1- Les bêtalactamines	12
2-5-1-1-1- Pénames	13
2-5-1-1-2- Céphèmes.....	14
2-5-1-1-3- Les pénèmes	15
2-5-1-1-4- Monobactame	15
2-5-1-1-5-Inhibiteurs de bêtalatamases	15
2-5-1-2- Glycopeptides	16
2-5-2-Inhibiteurs de la synthèse des protéines	17
2-5-2-1-Aminosides	17
2-5-2-2- Macrolides	18
2-5-2-3- Tétracyclines	18
2-5-2-4-Phénicolés	18
2-5-3-Antibiotiques actifs sur les enveloppes membranaires	20
2-5-4-Inhibiteurs des acides nucléiques	21
2-5-4-1- Quinolones et Fluoroquinolones	21
2-5-4-3-Nitrofuranes	21
2-5-5-Inhibiteurs de la synthèse des folates	22
3-Les nouveaux antibiotiques en réponse a la menace.....	23

Chapitre 3 : La résistance aux antibiotiques

1-Définition de la résistance aux antibiotiques	26
2- Types de résistance	26
2-1-la résistance naturelle (intrinsèque)	26
2-2-Résistance acquise	26
2-2-1-Mutation chromosomique	26
2-2-2- Acquisition des gènes de résistance	27
3-Mécanismes de résistance	29
3-1-Diminution de la perméabilité	29

3-2-Mécanismes d'efflux	30
3-3-Inactivation ou dégradation des antibiotiques par des enzymes	30
3-4-Mutation ou modification de la cible	31
3-5-Augmentation de synthèse du métabolite cible (piégeage de l'antibiotique).....	31
3-6-Protection de la cible	31

Partie expérimentale

Matériel et méthode

1- Types et périodes d'études	33
2- Origine des souches	33
2-1- Critères d'inclusion.....	33
2-2-Critères de non-inclusion.....	33
3- Matériels	33
3-1-Milieus de cultures	33
4-Méthodes.....	34
4-1-Examen cyto bactériologique des urines (ECBU).....	34
4-2- Prélèvement vaginal	35
4-2-1-Examen direct (Examen cytologique du prélèvement vaginal)	35
4-2-1-1-Examen direct à l'état frais	36
4-2-1-2-Examen direct après coloration	36
4-2-2-Mise en culture	36
4-3-Etude des profils de résistance aux antibiotiques (Antibiogramme).....	36
5- Identification sur milieu chromogène	38

Résultats et discussion

1-Repartitions des positifs selon le germe isolé	40
2-Répartition des souches d' <i>E.coli</i> isolées selon la nature du prélèvement.....	41
3- Examen cyto bactériologique des urines.....	41
3-1-Répartition des souches selon le sexe.....	42
3-2-Répartition des souches selon la tranche d'âge	43
3-3-Résultats de l'antibiogramme	44

3-4- Discussion des résultats	45
4- Prélèvements vaginaux	47
4-1- Répartitions des souches selon la tranche d'âge.....	47
4-2-Résultats de l'antibiogramme	49
4-3- Discussion des résultats	50
5-Phénotype de multi résistance des souches d' <i>E.coli</i> isolées	52
Conclusion.....	55

Références bibliographiques

Annexes

Résumé

LISTE DES ABREVIATIONS

ADH : Décarboxylation de l'acide aminé arginine par l'arginine dihydrolase

ADN : acide désoxyribonucléique

AK : Amikacine

AMC : Amoxicilline/Acide clavulanique

AMP : Ampicilline

ARN : Acide RiboNucléique

ATB : Antibiotique

ATM : Aztreonam

BLSE : Béta- lactamases à spectre étendu

BMR : Bactérie multi résistante

C : Chloramphénicol

CAZ : ceftazédine

CIP : ciprofloxacine

CMB : Concentration minimal bactéricide

CMI : Concentration minimal inhibitrice

CS : Citrate de Simmons

CTX : Céfotaxime

CZ : Céfazoline

DBO: Diazabicyclooctanones

E.coli : *Escherichia coli*

ECBU : Examen cyto bactériologique des urines

EMA : Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency)

ERC3G : Entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération

ESC : Hydrolyse de l'esculine

ETP : Ertapénème

FDA : Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (Food and drug administration)

FOX : céfoxitine

LISTE DES ABREVIATIONS

GEL : Production de l'enzyme gélatinase qui liquéfie la gélatine

GEN : Gentamycine

GLU : Glucose

GN : Gélose nutritive

GRAM- : Bactéries gram négatif

GRAM+ : Bactéries gram positif

GSC : gélose au sang cuit

GSF : gélose au sang frais

H₂S : Sulfure d'hydrogène

IMP : Imipenème

IND : Production d'indole à partir de tryptophane par l'enzyme tryptophanase.

LAC : Lactose

LDC : Décarboxylations de l'acide aminé lysine par la lysine décarboxylase

LPS : Lipopolysaccharides

MAL : Malonate

MF : MCFarland

MH : Muller Hinton

MLS : Macrolides, Lincosamides, streptogramines

MRSA : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

NA : Acide nalidaxique

NIT : Réduction des nitrates par l'enzyme nitrate réductase

ODC : décarboxylations de l'acide aminé ornithine par l'ornithine décarboxylase

ONPG: Test de l'enzyme β -galactosidase

PBP : Penicillin-binding proteins

PV : Prélèvement vaginale

RM : Rouge de méthyle

SRA : Autorités de réglementation strictes (stringent regulatory authority)

SXT: Trimethoprime/Sulfamethoxazole

TDA : Tryptophane désaminase

LISTE DES ABREVIATIONS

UFC : Unité formant colonies

VP : Réaction de Voges-Proskauerest : une réaction utilisée pour mettre en évidence la voie fermentaire du butane-2.3-diol (Production d'acétoïne)

WLA : World health organization listed authority

Figure 1: Theodore Escherich	02
Figure 2 : Escherichia coli sous microscope optique et microscope électronique	04
Figure 3 : Aspect d' <i>E.coli</i> sur gélose chromagar et sur gélose au sang.....	04
Figure 4 : Structure antigénique d' <i>E.coli</i>	06
Figure 5 : Classification des bêtalactamines	12
Figure 6 : Structure de base des carbapénèmes.....	15
Figure 7 : Structure chimique des inhibiteurs de β -lactamases les plus utilisés	16
Figure 8 : Structure de la vancomycine.....	17
Figure 9 : Structure de la streptomycine	17
Figure 10 : Structure l'érythromycine	18
Figure 11 : Structure des tétracyclines	18
Figure 12: Structure du chloramphénicol.....	19
Figure 13 : Structure des polymixines.....	20
Figure 14 : Structure des quinolones.....	21
Figure 15 : Structure des nitrofuranes	21
Figure 16 : Voies d'acquisition de résistance aux antibiotiques	29
Figure 17 : Représentation schématique des différents mécanismes de résistance aux antibiotiques	32
Figure 18 : Schéma représentant la numération bactérienne sur ensemencement urinaire.....	35
Figure 19 : Antibiogramme d' <i>Escherichia coli</i>	38
Figure 20 : Pourcentage des germes impliqués chez les patients positif	40
Figure 21: Répartition des souches d' <i>E.coli</i> isolées selon la nature du prélèvement	41
Figure 22: Répartition des souches selon le sexe.....	42
Figure 23: Répartition des souches isolées des ECBU selon la tranche d'âge.....	43
Figure 24 : Taux de résistance d' <i>E. coli</i> isolées des ECBU	45
Figure 25: Répartitions des souches isolées des PV selon la tranche d'âge.....	48
Figure 26: Taux de résistance d' <i>E. coli</i> isolées des PV.....	49

Tableau I : Classification d' <i>Escherichia coli</i>	03
Tableau II : Caractères biochimiques d' <i>E.coli</i>	05
Tableau III : Résistance d' <i>E.coli</i> aux antibiotiques.....	08
Tableau IV : Les pénèmes.....	13
Tableau v : Les céphèmes.....	14
Tableau VI : Les pénèmes.....	15
Tableau VII : Glycopeptides	17
Tableau VIII : Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique.....	19
Tableau IX : Les polymixines.....	20
Tableau X : Antibiotiques inhibiteurs des acides nucléiques.....	22
Figure XI : Informations complémentaires des patientes positives des ECBU.....	41
Tableau XII : Répartition des souches isolées des ECBU selon la tranche d'âge.....	43
Tableau XIII : Résultats des antibiogrammes réalisés sur les souches isolées des ECBU.....	44
Tableau XIV : Informations complémentaires des patientes positives des pv.....	47
Tableau XV : Répartitions des souches d' <i>E.coli</i> isolées des prélèvements vaginaux selon la tranche d'âge.....	47
Tableau XVI : Résultats des antibiogrammes réalisés sur les souches isolées des pv.....	49
Tableau XVII : Phénotypes des souches d' <i>E.coli</i> multi-résistante.....	52

Introduction

Escherichia coli, bactérie prédominante du tube digestif ainsi que l'un des pathogènes les plus souvent impliqué dans les infections humaines aussi bien en milieu hospitalier qu'en milieu communautaire. En effet, elle est à l'origine de plus de 75% des infections urinaires chez l'homme et la femme (ZAGAGLIA *et al*, 2022), et peut également provoquer diverses infections telles que la septicémie, la méningite, les infections digestives et génitales. De plus *E.coli* est le bacille à Gram négatif entérique le plus fréquemment trouvé dans le tractus génital des femmes, causant la colonisation vaginale et endocervicale ainsi que d'autres infections chez les femmes enceintes (GUIRAL *et al*, 2011).

Les antibiotiques ont permis de traiter efficacement les infections bactériennes. Mais leur utilisation excessive et inappropriée a entraîné l'émergence de bactéries multirésistantes, ce phénomène devient un problème de santé publique de plus en plus menaçant.

La résistance chez *Escherichia coli* affecte les antibiotiques les plus courants et entraîne la nécessité de recourir aux antibiotiques de seconde intention nettement plus coûteux. De plus l'augmentation de la résistance aux céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations ainsi qu'aux carbapénèmes, est devenue une préoccupation mondiale (GREGOVA *et* KMET 2020).

La situation est d'autant plus préoccupante par le fait que les infections causées par des bactéries résistantes entraînent fréquemment une prolongation de la maladie et une augmentation du taux de mortalité. La détection de cette résistance aide à prévenir et à ralentir la propagation de souches multi-résistantes et de sélectionner les antibiotiques les plus adaptés.

Notre étude, menée au laboratoire d'analyse médicale ARHAB, vise à déterminer le profil de Résistance aux antibiotiques d'*Escherichia coli* isolée des prélèvements urinaires et vaginaux. Cette étude permettra d'approfondir la compréhension de la résistance observée dans ces isolats cliniques. En déterminant les profils de résistance aux divers antibiotiques et en étudiant les facteurs de risque associés aux infections à *E.coli* résistantes, nous offrons une vue d'ensemble des conditions favorisant l'émergence de ces souches résistantes.

Partie
bibliographique

Chapitre 1

Escherichia coli

1- Historique

La citation souvent reprise "Tout ce qui est vrai pour le colibacille est vrai pour l'éléphant" reflète le rôle central d'*Escherichia coli* en tant qu'organisme modèle en microbiologie. *E. coli* a été au cœur de nombreuses avancées en biologie.

Isolé et décrite pour la première fois en 1885 par Théodore Escherich (figure 1), le pédiatre allemand l'a identifiée dans des échantillons de selles de bébés atteints d'entérite. (MANNING *et al*, 2010). Il a démontré son existence en tant qu'hôte normal dans l'intestin de l'enfant, pour marquer à la fois ce tropisme et la fréquence de son isolement, il l'a nomma tout d'abord *Bacterium coli* commune, autrement dit « bactérie commune du côlon ».



Figure 1: Theodore Escherich (FRIEDMANN, 2006)

Ce n'est que 70 ans plus tard que le nom d'*Escherichia coli* (*E.coli*) est réellement retenu en hommage aux travaux de Theodore Escherich.

Escherichia est alors devenue le genre type de la famille des *Enterobacteriaceae*, et *E.coli* en est devenue l'espèce type, en plus de cette dernière il existe au sein du genre *Escherichia* cinq autres espèces : *E. blattae*, *E. coli*, *E. fergusonii*, *E. hermannii* et *E. vulneris*. Chaque espèce possède des caractéristiques biochimiques particulières, permettant de les différencier.

(KING *et al*, 2014).

2- Habitat

Espèce bactérienne aéro-anaérobie facultative, la plus abondante du microbiote digestif de l'homme et de nombreux animaux *E.coli* communément appelée colibacille est habituellement une bactérie commensale, elle colonise de manière asymptomatique le tractus digestif de l'Homme dans les premières heures qui suivent la naissance et constitue dès lors l'espèce bactérienne dominante de la flore anaérobie facultative du colon humain. Sa niche écologique se trouve dans la couche de mucus sécrétée par l'épithélium du côlon. La bactérie s'y multiplie rapidement, ce qui empêche d'autres espèces pathogéniques de s'y installer et elle assure, avec les autres composants de la microflore, une barrière de protection de la muqueuse.

(BALIERE, 2016).

Elle représente l'espèce quantitativement la plus importante de la flore digestive 10^6 - 10^9 UFC/g de selles, sa présence dans l'eau est témoin de contamination fécal (DENIS *et al*, 2016).

E. coli joue un rôle dans la production de la vitamine K, laquelle aide à la coagulation du sang, Elle peut devenir pathogène si les défenses de l'hôte se trouvent affaiblies ou si elle acquiert des facteurs de virulence particuliers.

3- Taxonomie

Le tableau suivant représente la classification d'*E coli*

Tableau I : Classification d'*Escherichia coli* selon le **Bergey's manual** 2012

Règne	Bacteria
Embranchement	<i>Proteobacteria</i>
Classe	<i>Gamma Proteobacteria</i>
Ordre	<i>Enterobacteriales</i>
Famille	<i>Enterobacteriaceae</i>
Genre	<i>Escherichia</i>
Espèce	<i>Escherichia coli</i>

4- Caractères biologiques

4-1- Caractères morphologiques

Escherichia.coli, Bacille à Gram négatif (BGN) de forme cylindrique, (droit et a extrémités arrondies), uniformément colorée, mesurant de 2 à 4 μm de longueur sur 0,4 à 0,6 μm de largeur, se présente soit seule ou groupée, le plus souvent par deux (displobacilles), mobile (flagelles péritriches), non sporulé mais parfois capsulée, aéro-anaérobie facultatif. Les colonies présentent un aspect bombé, lisse et rond. (JOLY et REYNAUD, 2002 ; VAISH *et al*, 2016)

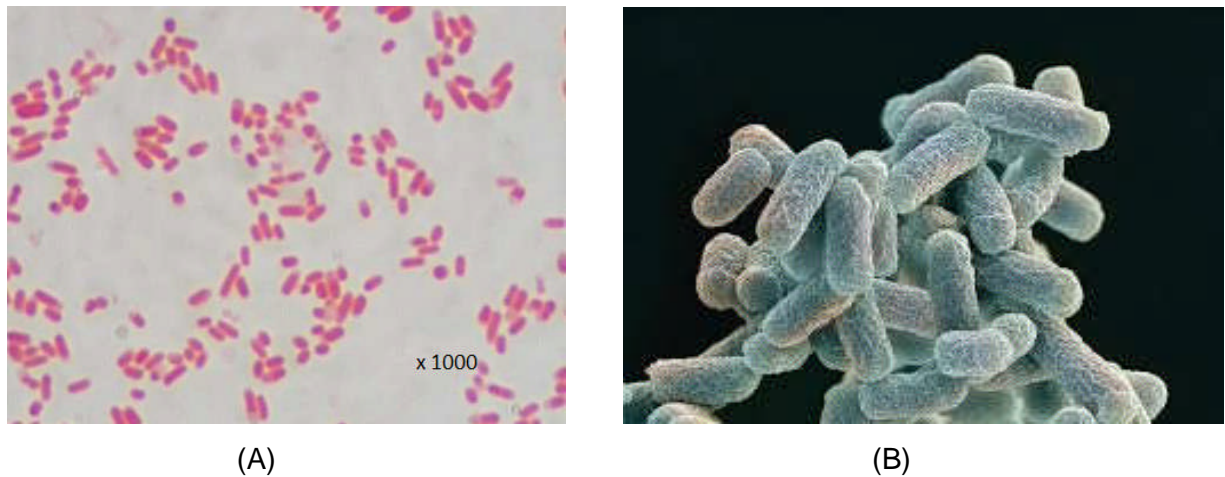


Figure 2 : *Escherichia coli* sous microscope optique (A) et microscope électronique (B)
(ARI et SEZONOV, 2008)

4-2- Caractères cultureux

E.coli est une bactérie mésophile aéro-anaérobie facultative, son optimum de croissance est proche de la température corporelle des animaux à sang chaud (35-43°C). Elle se cultive facilement sur les milieux ordinaires à 37 °C et à pH 7,5 après 18 à 24 heures d'incubation (SUSSMAN, 1997).

Son taux de division cellulaire est d'environ une division toutes les 20 minutes dans des conditions favorables, permettant à une seule bactérie de donner naissance à un million de cellules.

-Sur gélose au sang : les colonies sont humides, brillantes et de couleur blanchâtre (Figure 3 B).

-Sur Chromagar : les colonies sont arrondies et de couleur rose foncé (Figure 3 A).

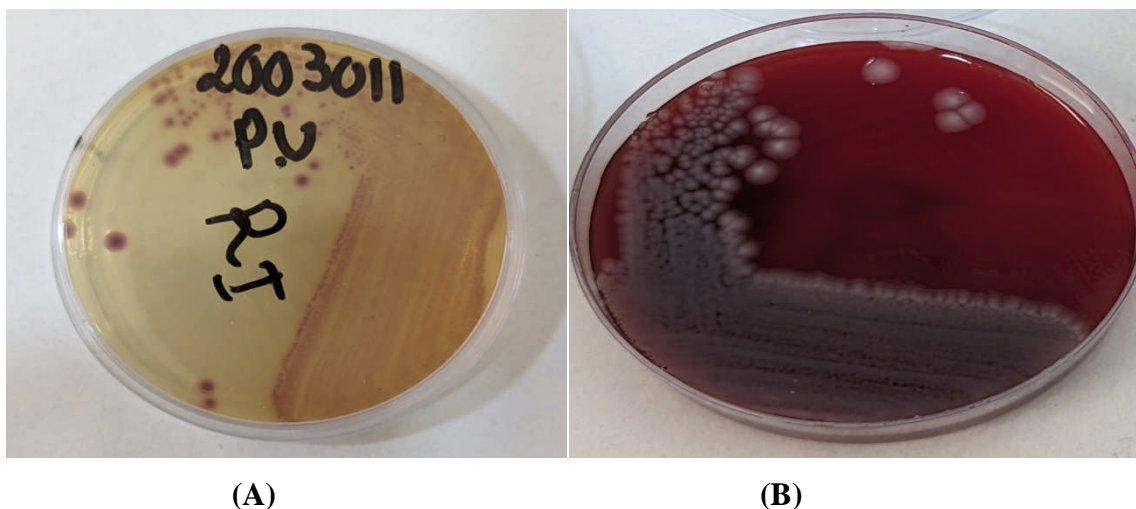


Figure 3: Aspect d'*E.coli* sur gélose chromagar (A) et sur gélose au sang (B) (original)

4-3- Caractères biochimiques :

E.coli présente un métabolisme respiratoire et est également capable de pratiquer la fermentation. Elle a la capacité de fermenter le glucose, généralement avec production de gaz, ainsi que le lactose dans 95% des souches. De plus, elle produit de l'indole à partir du tryptophane, mais n'utilise pas le citrate comme source de carbone et ne possède pas d'arginine dihydrolase (ADH) (JOLY et REYNAUD, 2002).

❖ Les principaux caractères positifs sont :

- indole (+)
- ONPG (+)
- mannitol (+)

❖ Les caractères suivants sont positifs de façon moins constante : mobilité, LDC, ODC, sorbitol [les souches 0157 :H7, E.H.E.C. sont le plus souvent sorbitol (-) et décarboxylases (+)], production de gaz lors de la fermentation du glucose.

❖ Sont toujours négatifs : inositol, urée, TDA, VP, gélatinase, citrate de Simmons. (AVRIL *et al*, 1992)

Tableau II : Caractères biochimiques d'*E.coli*

Test	Résultat
GLU	+
LAC	+
H ₂ S	-
GAZ	+
CS	-
ONPG	+
GEL	-
MAL	-
NIT	-
ODC	+/-
LDC	+/-
ADH	+/-
TDA	-
UREE	-
IND	+
RM	+
VP	-
ESC	-

+ : Caractère positive.

- : Caractère négative

+/- : Caractère variable

4-4- Caractères antigéniques

Escherichia coli est classée en 150 à 200 sérotypes ou sérogroupes, basés sur trois antigènes (figure 4) : l'antigène somatique (O) ou antigène de paroi cellulaire, l'antigène capsulaire (K), et l'antigène flagellaire(H) (ERJAVEC, 2023).

Antigène somatique (O)

Cet antigène est situé dans les lipopolysaccharides (LPS) présents dans la paroi cellulaire externe des bactéries Gram négatif (Figure 4), Il est utilisé pour définir les différents sérogroupes d'*Escherichia coli*. Les variations dans la structure de l'antigène O sont utilisées pour classer les souches en différents sérotypes (LIU *et al*, 2020).

Antigènes flagellaires (H)

Sont associés à la protéine constituant le flagelle : la flagelline, Ils sont thermolabiles et inactivés par l'alcool Ils n'existent que chez les souches mobiles (Figure 4). Les réactions d'agglutination se produisent rapidement et sont constituées d'agglutinats floconneux, facilement dissociables par agitation, ils présentent un grand intérêt du point de vue épidémiologique : l'identité de l'antigène H constitue un élément pour assurer qu'il s'agit d'une même souche.

(VERNOZY-ROZAND et MONTET, 2005)

Antigène de surface capsulaire (K) :

L'antigène K est un polysaccharide situé à la surface de la bactérie (Figure 4). Le terme antigène K vient du mot «Kapsel» qui veut dire antigène capsulaire ou d'enveloppe, il peut jouer un rôle dans la virulence en aidant la bactérie à échapper au système immunitaire de l'hôte. De plus, dans certaines souches, la présence de l'antigène K peut bloquer l'agglutination de l'antigène O, ce qui peut rendre la détection et la classification de la bactérie plus complexes.

(LYMBEROPOULOUS, 2004).

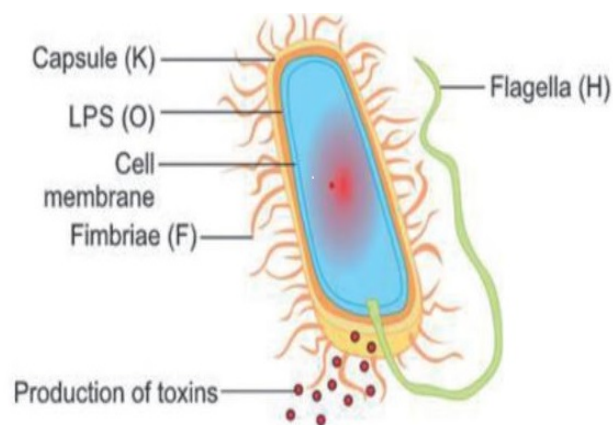


Figure 4 : Structure antigénique d'*E.coli*. (ERJAVEC, 2023)

5- Pouvoir pathogène chez l'homme :

Le pouvoir pathogène d'*Escherichia coli* chez l'Homme se manifeste par des infections intestinales et extra-intestinales. Les souches responsables d'infections intestinales sont classées en six pathovars distincts en fonction de leurs facteurs de virulence et des symptômes cliniques qu'elles provoquent (NATARO et KAPER, 1998).

- Les ECEP (ou EPEC) : *Escherichia coli* entéropathogènes induisent des diarrhées aqueuses chez les enfants en se fixant de manière localisée sur les entérocytes via l'intimine (codée par le gène eae).
- Les ECEI (ou EIEC) : *Escherichia coli* entéro-invasifs ont la capacité de pénétrer les cellules et de causer des syndromes dysentériques. Ils partagent une similarité génétique étroite avec *Shigella spp.*
- Les ECET (ou ETEC) : *Escherichia coli* entérotoxinogènes produisent deux types de toxines, ST (thermostable) et LT (thermolabile), et possèdent des facteurs d'adhésion à la muqueuse intestinale. Ces souches provoquent des syndromes cholériques, principalement chez les enfants des régions en développement et les voyageurs (« tourista »).
- Les ECEH (ou EHEC) : *Escherichia coli* entérohémorragiques sont responsables d'épidémies de diarrhées sanglantes d'origine alimentaire, pouvant évoluer vers un syndrome hémolytique et urémique (SHU) chez les enfants en raison de la production de shigatoxines (ou vérotoxines). Elles sont également appelées STEC (*Escherichia coli* producteurs de shigatoxines).
- Les ECEA (ou EAEC) : *Escherichia coli* entéroaggrégatifs sont associés à des diarrhées chroniques ou persistantes dans les régions en développement, dues à une adhésion caractéristique en « briques empilées » liée à des facteurs entéroaggrégants (aggR, aggA).
- Les ECAD (ou DAEC) : *Escherichia coli* à adhésion diffuse seraient responsables des diarrhées aqueuses chez les enfants. (DENIS *et al*, 2016 ; KAPER *et al*, 2004).

Les souches pathogènes d'*E.coli* possèdent des facteurs de virulence spécifiques qui leur permettent de s'adapter à divers environnements et de causer différentes maladies. Ces facteurs incluent des molécules d'adhésion pour coloniser des sites comme l'urètre et l'intestin grêle, ainsi que des toxines et autres mécanismes pour échapper aux défenses immunitaires de l'hôte. Par exemple, *E.coli* entéropathogène peut adhérer aux cellules épithéliales de l'hôte en utilisant des molécules d'adhésion appelées intimines, elles sont également connues pour induire une inflammation dans les cellules de l'hôte, ce qui entraîne la production d'oxyde nitrique synthase inductible par les cellules immunitaires innées de l'hôte, cela entraîne une accumulation de nitrate, que les souches pathogènes peuvent utiliser pour produire de l'énergie.

E. coli uropathogène (UPEC) peut infecter le tractus urinaire grâce à des fimbriae spécifiques, tandis qu'*E. coli* associée à la méningite néonatale utilise une capsule pour échapper au système immunitaire. De plus, les souches pathogènes peuvent utiliser des nutriments que les souches commensales ne peuvent pas exploiter, leur donnant un avantage compétitif dans certaines niches. (FOSTER-NYARKO *et al* PALLEN, 2022).

6- Sensibilité et résistance aux antibiotiques

Naturellement sensible à un large éventail d'antibiotiques, notamment les β -lactamines, les aminosides et les fluoroquinolones, *Escherichia coli* peut toutefois développer certaines résistances, principalement à cause de modifications génétiques acquises (tableau III).

Tableau III: Résistance d'*Escherichia coli* aux antibiotiques : β -lactamines (PIETSCH *et al* 2021 ; POIREL *et al* 2018). Aminosides (DOI *et al* 2016) et Fluoroquinolones (FOUDRAINE *et al* 2021).

Antibiotique	Mécanisme de résistance	Enzymes/Gènes Impliqués	Propagation géographique
β -lactamines	Hydrolyse par β -lactamases	β -lactamases à spectre étendu (BLSE) β -lactamases AmpC plasmidiques (pAmpC) Carbapénémases (notamment OXA-48) capables d'hydrolyser les pénicillines, les céphalosporines (à spectre étroit et élargie) et les carbapénèmes	OXA-48, carbapénémase la plus répandue en Europe, a été détectée dans des isolats d' <i>E. coli</i> provenant d'animaux tels que des chiens, chats et poulets, dans des pays comme l'Allemagne, la France, le Liban, l'Algérie et les États-Unis
Aminosides	Modification des aminosides et altération de l'ARN ribosomal 16S	Enzymes modifiant les aminosides : Acétyltransférases (AAC) Adényltransférases (ANT) Phosphotransférases (APH)	La résistance est souvent codée par des gènes plasmidiques, avec une propagation mondiale parmi les isolats d' <i>E. coli</i>

CHAPITRE I : *ESCHERICHIA COLI*

		Les méthyltransférases de l'ARN ribosomal 16S (16S-RMTases) modifient l'ARN ribosomal de la bactérie, ce qui empêche les aminosides de se lier efficacement à leur cible au sein du ribosome, bloquant ainsi leur action antibactérienne	
Fluoroquinolones	Modification de la cible Protection de la cible Pompes à efflux spécifiques	Mutations dans les gènes <i>gyrA</i> (codant pour l'ADN gyrase) et <i>parC</i> (codant pour la topoisomérase IV) -Protéines Qnr (bloquant les sites cibles)	Les mutations et mécanismes de protection contre les fluoroquinolones sont répandus dans diverses régions

Chapitre 2

Les antibiotiques

1- Définition

Un antibiotique est une substance antibactérienne d'origine biologique, c'est à dire produite par des micro-organismes (champignons microscopiques et bactéries) ou de synthèse chimique, capable de détruire des micro-organismes ou inhiber leur multiplication (**GUARDABASSI et COURVALIN**, 2006)

Chaque antibiotique à une spécificité d'action, ils agissent à faible doses et doivent présenter certains caractères pour être actifs sur les micro-organismes, à savoir (**BOULAHBAL**, 2002) :

- activité antibactérienne (spectre d'activité),
- toxicité sélective (mode d'action),
- activité en milieu organique (pharmacocinétique),
- bonne absorption et diffusion dans l'organisme

2- Classification des antibiotiques

Les antibiotiques peuvent être classés selon plusieurs critères (**TALBERT et al**, 2009).

2-1-Origine

Antibiotiques naturels: produits par des organismes vivants, tels que les bactéries et les champignons

Bactérie: Streptomyces qui produit la streptomycine et la tétracycline.

Champignons: la Pénicilline est produite par Penicillium, céphalosporines produites par Céphalosporium.

Antibiotiques synthétiques: produit de synthèse, obtenu par voie chimique, exemple des sulfamides, acide nalidixique et les fluoroquinolones.

Antibiotiques semi synthétique: obtenus à partir d'un composé naturel auquel des modifications ont été apportés, comme la meticiline qui est synthétisé à partir de la pénicilline. (**YALA et al**, 2001).

2-2- Spectre d'activité

Il est destiné à caractériser l'activité microbiologique d'un antibiotique sur une espèce bactérienne (**MERENS et CAVALLO**, 2008). Pour un antibiotique donné l'activité antibactérienne ne s'exerce que vis-à-vis de certaines espèces bactériennes, ce qui définit son spectre d'activité (**NAUCIEL et VILDE**, 2005), qui est soit:

- Étroit (efficacité des antibiotiques sur une variété restreinte des bactéries).
- Large (les antibiotiques attaquent de nombreux types des bactéries) (**BOUGUESSA et al**, 2009)

2-3-Nature chimique

Très variable, elle est basée souvent sur une structure de base (ex : cycle β lactame) sur laquelle il y a hémisynthèse (YALA *et al*, 2001). Ce caractère classe les antibiotiques en différentes familles au sein desquelles peuvent exister des groupes ou sous-groupes. En général, une parenté structurale s'associera un même mode d'action (sur une même cible) et un même mécanisme de résistance (COURVALIN, 2008).

2-4-Classification selon l'effet antibactérien

Un antibiotique peut avoir un effet bactéricide ou bactériostatique sur les bactéries

➤ Bactériostase

Le ralentissement ou inhibition de la multiplication des germes dans un milieu donné. Au bout d'un temps donné, en présence d'antibiotiques, le nombre de germes bactériens vivants est inférieur au nombre de germes qui seraient vivants dans un milieu de culture identique mais en absence d'antibiotique. On définit alors une CMI (GAUDY, 2005). Une concentration minimale inhibitrice est la plus faible concentration d'antibiotique capable de provoquer une inhibition complète de la croissance d'une bactérie donnée, appréciable à l'œil nu, après une période d'incubation donnée. (DEMORE, 2018).

➤ bactéricidie

Les antibiotiques ayant une action bactéricide tuent une partie de la population bactérienne dans un milieu de culture donné. Après un certain temps, le nombre de bactéries visibles diminue par rapport à leur nombre initial, cette capacité est mesurée par la CMB (GAUDY, 2005) la concentration minimale bactéricide est définie comme la plus faible concentration d'antibiotiques détruisant après 18h de contact à 37° 99,99% d'une population bactérienne, autrement dit capable de donner un taux de survivant inférieur ou égal à 0,01% de la colonie initiale (une bactérie pour 10000 ensemencées).(PRESCOTT, 1999).

2-5-Mode d'action

Les antibiotiques agissent au niveau de la paroi bactérienne, la membrane cytoplasmique, la synthèse des protéines et des acides nucléiques (KEZZAL, 1993)

2-5-1- Les antibiotiques agissant sur la paroi bactérienne

2-5-1-1-Les bêtalactamines

Les β -lactamines ont un effet bactéricide sur les bactéries en voie de croissance et sont considérés comme la famille d'antibiotiques la plus développée et la plus utilisée dans la pratique clinique courante surtout dans le traitement des infections dues aux Entérobactéries (RODRIGUEZ-VILLALOBOS et STRUELENS, 2006).

Cette large utilisation est leur est due à leur large spectre antibactérien, leur faible toxicité et le vaste choix de molécules disponibles (FERECH et COENEN, 2006 ; LIVERMORE, 1995 ; VANDER-STICHELE *et al*, 2006).

La famille est composée de quatre groupes de molécules (figure 5): les pénèmes, les pénèmes, les céphèmes et les monobactames, caractérisés par une structure de base, le cycle β -lactame. (BRYSKIER, 1999).

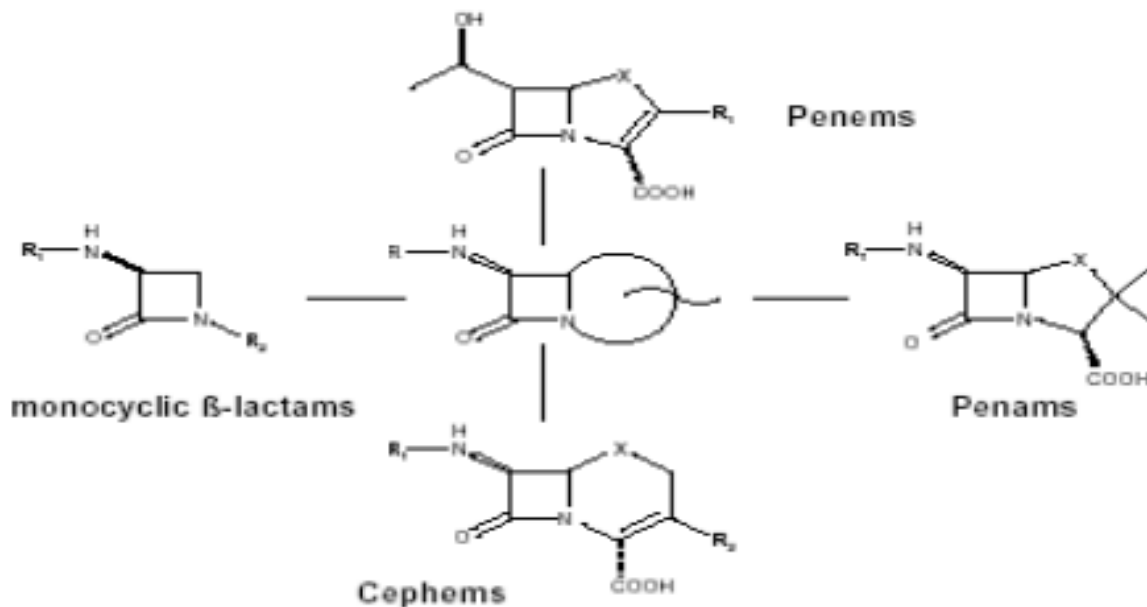


Figure 5 : Classification des bêtalactamines (BRYSKIER,1999)

2-5-1-1-1-Pénames

Une vaste famille de produits ayant en commun le noyau péname, un cycle thiazolidine associé au noyau β -lactame (Figure 5), caractéristique des pénicillines, la nature du radical fixé sur le carbone 6 permet de distinguer les produits de ce sous-groupe (Tableau IV) (COHEN et JACQUOT, 2008).

Tableau IV : Les pénames (KEZZAL.1993)

Pénicilline G et ses dérivés	Benzyl Pénicilline Pénicilline V	Cocci Gram+ (<i>streptocoques</i> , <i>pneumocoques</i>) Cocci Gram- (<i>Neisseria</i> <i>méningitidis</i>) Bacilles Gram+ (<i>Listeria</i> , <i>Corynebacterium</i>)	Inhibent la synthèse du peptidoglycane en bloquant les protéines liant la pénicilline (PLP), qui sont essentielles à la formation des ponts dans la paroi bactérienne. Cela empêche la structure réticulée de la paroi, provoquant des déformations (formes rondes ou filamenteuses) qui mènent à la lyse bactérienne
Pénicillines M (anti-staphylococciques)	Oxacilline Cloxacilline Méthicilline	Staphylocoques producteurs de pénicillinase, mais pas les MRSA résistants	
Aminopénicillines (large spectre)	Ampicilline Amoxicilline	Entérobactéries sensibles <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Neisseria méningitidis</i> Streptocoques A, C, G	
Carboxy-pénicillines	Ticarcilline Carbénicilline	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> certaines entérobactéries résistantes (<i>Citrobacter</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Proteus</i>)	
Pénicillines + inhibiteurs de β -lactamases	Ampicilline + Sulbactam Pipéracilline + Tazobactam	Gram- producteurs de β -lactamases, y compris les bactéries oxydatives et fermentaires (<i>Acinetobacter</i> et <i>Pseudomonas</i>)	

2-5-1-1-2-Céphèmes

Issu de la condensation du β -lactame avec un cycle dihydrothiazine (Figure 5), en général les céphèmes, céphamycines et oxacéphèmes, en dépit de leurs différences de structure sont souvent désignés en céphalosporines et classés selon leur activité antibactérienne en générations (Tableau V). Ce sont tous des produits à large spectre mais dont l'intérêt réside surtout dans leur activité sur les bacilles à Gram négatif (POUPON *et al*, 2020).

Tableau V : Les céphèmes (KEZZAL. 1993)

Céphalosporines de 1 ^{ère} génération	Céfalotine Céfazoline Céfalexine Céfaclor	Staphylocoques (sauf MRSA) streptocoques <i>Haemophilus.influenzae</i> <i>Escherichia.coli</i> <i>Proteus.mirabilis</i> salmonelles	Le mode d'action des céphalosporines est identique au mode d'action des autres β lactamines (voir pénames)
Céphalosporines de 2 ^{ème} génération	Céfoxitine Céfuroxime Céfamandole	Staphylocoques streptocoques <i>Haemophilus.influenzae</i> bacilles Gram-inactifs sur <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
Céphalosporines de 3 ^{ème} génération	Céfotaxime Céftizoxime Céftriaxone, Ceftazidime Céfixime	Bacilles Gram-cocci Gram+ (pneumocoques, streptocoques) certaines sont actives sur <i>Pseudomonas</i> (ex. Ceftazidime)	
Autres Céphalosporine	Céfopérazone Céfotiam Céfotétan Cefsulodine	<i>Pseudomonas</i> cocci Gram-entérobactéries	

2-5-1-1-3-Les pénèmes

Les carbapénèmes, caractérisés par leur noyau pénème (Figure 6). Disposent d'un large spectre antibactérien et une grande résistance aux β -lactamases. Ils sont considérés comme des traitements de choix pour les infections sévères à Gram négatif, avec l'imipénème et l'ertapénème étant les plus couramment utilisés (Tableau VI) (WOLFF *et al*, 2009 ; MASTERTON, 2009).

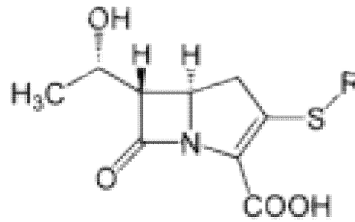


Figure VI : Structure de base des carbapénèmes (WOLFF *et al*, 2009)

Tableau 6 : Les pénèmes (KEZZAL ,1993)

<p>Carbapénèmes</p>	<p>Imipénème Méropénème Ertapénème Faropenem</p>	<p>Bactéries à Gram- y compris <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p>	<p>Le mode d'action de ces antibiotiques est identique au mode d'action des autres β-lactamines (voir Pénames)</p>
----------------------------	--	--	---

2-5-1-1-4-Monobactames

Ces antibiotiques, dotés d'un anneau β -lactame monocyclique, agissent comme les autres β -lactamines en se liant à la protéine de liaison à la pénicilline 3 (PBP3) et sont actifs uniquement contre les bacilles à Gram négatif, y compris *Pseudomonas aeruginosa*. L'aztréonam est le principal représentant de cette sous-classe (KAUR *et al*, 2024).

2-5-1-1-5-Les inhibiteurs de bétalactamases

Les β -lactamines sont des antibiotiques largement utilisés en médecine, mais leur efficacité est de plus en plus menacée par la résistance croissante, principalement due aux β -lactamases (BUSH *et* BRADFORD, 2016). Ces enzymes, classées en quatre groupes A, B, C et D

(AMBLER, 1980) et contribuent à la résistance en hydrolysant les β -lactamines. Les classes A, C et D utilisent de la sérine pour leur activité catalytique, tandis que les enzymes de classe B, appelées métallo- β -lactamases (MBLs), dépendent du zinc (NORDMANN et POIREL, 2013).

Pour contrer cette résistance, la stratégie principale consiste à améliorer les β -lactamines et à combiner les β -lactamines sensibles avec des inhibiteurs spécifiques des β -lactamases (DRAWZ et BONOMO, 2010). Depuis la découverte de l'acide clavulanique (Figure 7) ces combinaisons (comme amoxicilline-acide clavulanique) sont largement utilisées, mais leur efficacité reste limitée à certaines enzymes de classe A, excluant les KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapénémase).

Avec l'émergence de nouvelles β -lactamases résistantes, la recherche de nouveaux inhibiteurs plus efficaces est cruciale, d'autant plus que le développement de nouveaux antibiotiques pour les bactéries à Gram négatif reste faible (THEURETZBACHER *et al*, 2019)

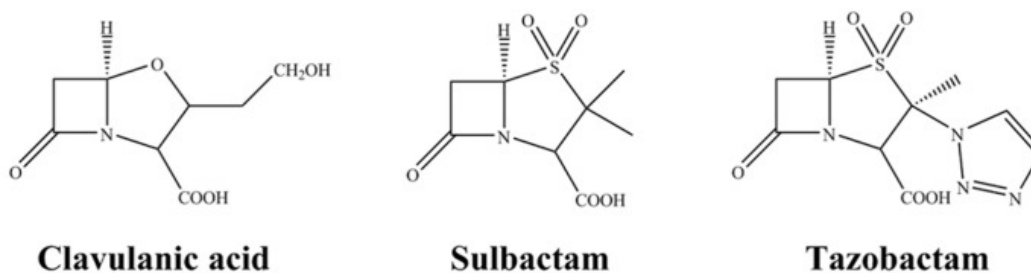


Figure 7 : Structure chimique des inhibiteurs de β -lactamases les plus utilisés (Watkins *et al*, 2013)

Les recherches ont conduit à l'introduction des diazabicyclooctanones (DBO), des inhibiteurs puissants des β -lactamases, efficaces contre les classes A, C, et certaines D, dont l'avibactam est le premier à atteindre la clinique en combinaison avec la ceftazidime (TOOKE *et al*, 2019).

2-5-1-2-Glycopeptides

Volumineuses molécules, de haut poids moléculaire les deux antibiotiques présents dans la famille des glycopeptides sont la vancomycine et la teicoplanine (Tableau VII), la première molécule commercialisée est la vancomycine (Figure 8) en 1956 et elle est d'origine naturelle car elle est produite par un champignon, *Amycolatopsis orientalis* (COURVALIN, 2006)

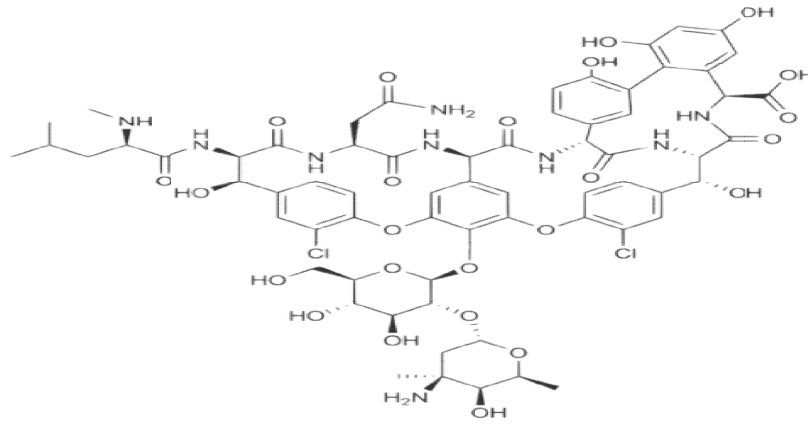


Figure 8 : Structure de la vancomycine (KANHEE *et al*, 2005)

Tableau VII : Glycopeptides (KEZZAL, 1993)

Glycopeptides	Vancomycine Teicoplanine	Bactéries à Gram+ et essentiellement : Staphylocoques MRSA+ - Entérocoques <i>Pneumocoque</i> résistant aux pénicillines	Ils se fixent de manière non covalente sur la partie D-Ala-D-Ala terminale des peptides impliqués dans la phase de polymérisation du peptidoglycane. De ce fait, la polymérisation est inhibée.
---------------	-----------------------------	---	---

2-5-2-Inhibiteurs de la synthèse des protéines

2-5-2-1-Aminosides

Les aminosides, également appelés aminoglycosides sont des molécules bactéricides à large spectre, naturellement élaborés par des actinomycètes ou en sont dérivées par hémisynthèse. Ils sont constitués de deux ou plusieurs sucres aminés liés par une fonction glycosidique à un noyau hexose (Figure 9) (BELABBACI, 2014).

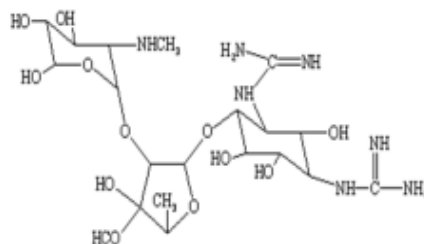


Figure 9 : Structure de la streptomycine (TODAR, 2008)

2-5-2-2-Macrolides

Les macrolides sont des antibiotiques macrocycliques caractérisés par le cycle lactone relié aux molécules de sucres. Il y a une grande variété d'antibiotiques macrolides, le plus connu est l'érythromycine (Figure 10). Les macrolides, ainsi que les lincosamides (comme la clindamycine) et les streptogramines (comme la pristinamycine), forment ensemble le groupe des MLS (Tableau VIII) (MADIGAN *et* MARTINKO, 2007 ; BRYSKIER, 1999).

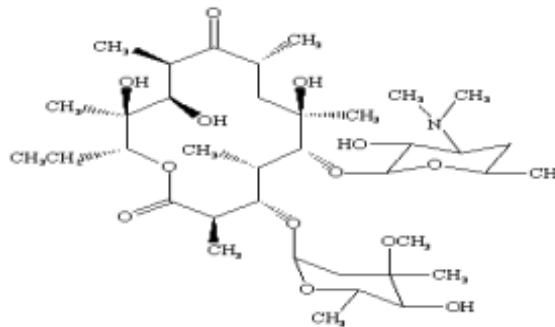


Figure 10 : Structure l'érythromycine (ZIADI, 2010)

2-5-2-3-Tétracyclines

Ces antibiotiques possèdent en commun un noyau naphtacène portant diverses substitutions oxygénées et azotées, aujourd'hui obtenus par héli-synthèse les tétracyclines ou cyclines furent parmi les premiers antibiotiques découverts en 1947 (Figure 11) (BRION *et al*, 1992 ; ADENOT, 2000).

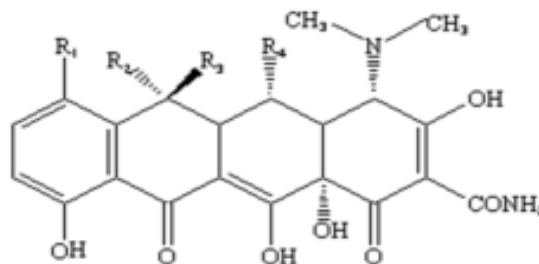


Figure 11: Structure des tétracyclines (KITOUNI, 2007)

2-5-2-4-Phénicolés

Antibiotiques à large spectre, bactériostatiques, doués d'une bonne diffusion, le chloramphénicol (Figure 12) représentant de cette famille est le médicament de choix dans les infections typhiques (typhoïde) et paratyphiques (KHIATI, 2004). Due à leur toxicité sur la moelle osseuse ils sont très peu utilisés (ZOMAHOUN, 2005).

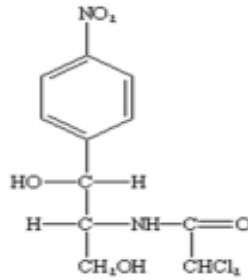


Figure 12 : Structure du chloramphénicol (KITOUNI, 2007)

Tableau VIII: Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique (KEZZAL, 1993)

Aminosides	Streptomycine, Néomycine, Kanamycine, Tobramycine, Amikacine, Gentamicine, Spectinomycine	Cocci et bacilles Gram+ cocci et bacilles Gram- Mycobactéries (sauf anaérobies et streptocoques)	Inhibition de la sous-unité 30S du ribosome, erreur de lecture du code génétique, effet bactéricide
Macrolides	Erythromycine, Oléandomycine, Roxithromycine, Clarithromycine, Azithromycine, Josamycine, Spiramycine	Cocci Gram+ (Staphylocoques Streptocoques) cocci Gram- (Neisseria, Moraxella) bacilles Gram+ et certaines Gram- anaérobies, mycoplasmes chlamydiae	Inhibition de la sous-unité 50S du ribosome, bactériostatique, perturbation de la synthèse protéique
Lincosamides	incomycine, Clindamycine	Staphylocoques, Streptocoques (inactifs sur les entérocoques)	
Streptogramines	Pristinamycine, Virginiamycine Quinupristine-Dalfoprystine	taphylocoque et autres Cocci à Gram+	
Tétracyclines	Oxytétracycline Chlortétracycline Doxycycline Minocycline Glycylcyclines	Bactéries intracellulaires (Chlamydia, Brucella, Rickettsia, Mycoplasma) Gram+ et Gram- (Neisseria, Bacillus, Francisella, Yersinia)	Inhibition de la sous-unité 30S du ribosome, blocage de l'élongation de la chaîne polypeptidique
Phénicolés	Chloramphénicol Thiamphénicol	Bactéries Gram+ et Gram, utilisé principalement pour la fièvre typhoïde et paratyphoïdique en Algérie	Inhibition de la sous-unité 50S du ribosome, perturbation de la synthèse protéique

2-5-3-Antibiotiques actifs sur les enveloppes membranaires

Polymixines

Appartiennent au groupe V (lipopeptides) de la famille des polypeptides ce sont des antibiotiques naturellement produits par différentes espèces de *Paenibacillus* (*Bacillus*) *polymyxa*, ils se caractérisent par une chaîne peptidique à laquelle est fixée une chaîne lipidique (Figure 13). Cinq classes chimiques (A, B, C, D et E) sont décrites, mais seuls deux composés sont utilisés en thérapeutique : la polymyxine B et la polymyxine E (colistine) (YALA *et al*, 2001)

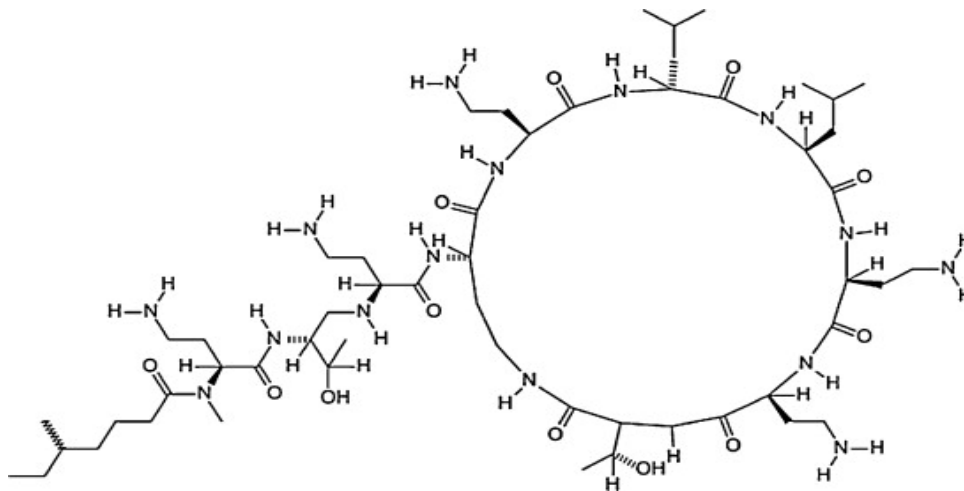


Figure 13 : Structure des polymixines (CATTOIR, 2006)

Tableau IX : Les polymixines (KEZZAL, 1993)

Polymixines	<ul style="list-style-type: none"> - Polymixine B - Polymixine E ou colistine 	<p>Bacilles à Gram- sauf : <i>Proteus</i>, <i>Providentia</i>, <i>Serratiamarcescens</i> <i>Morganella morganii</i> et <i>Edwardsiella.tarda</i></p> <p>Les bactéries à Gram+ et les mycobactéries sont naturellement résistantes.</p>	<p>Ils possèdent une charge positive et agissent comme des agents tensio-actifs. Ils agissent sur la membrane cellulaire en se fixant sur les phospholipides d'où rupture de la barrière osmotique.</p>
--------------------	---	--	---

2-5-4-Inhibiteurs des acides nucléiques

2-5-4-1- Quinolones et Fluoroquinolones

Les quinolones (Figure 14) sont des agents antibactériens obtenus par synthèse chimique, dérivent de l'acide dihydro 1,4 oxo 4 quinoline carboxylique (Gandy et Buxerand, 2005 ; Van Bambeke et al, 2005). Les quinolones de première génération, dont le représentant est l'acide nalidixique, n'agissent que sur les bacilles à Gram négatif et ne sont utilisées que dans le traitement des infections urinaires (**PERRONNE**, 1999).

La première génération présentait peu d'intérêt en raison de son spectre étroit, pour combler cette lacune, de nouveaux composés de cette même famille ont été mis au point, dont certains additionnés d'un atome de fluor (norfloxacine, péfloxacine, ciprofloxacine, ofloxacine...), la deuxième génération possède une activité plus étendue, indiquée dans le traitement des infections systémiques et tissulaires à bacilles à Gram négatif et à cocci à Gram positif (**NORDMANN**, 2006 ; **REDGRAVE**, 2014).

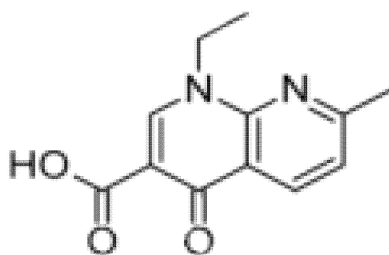
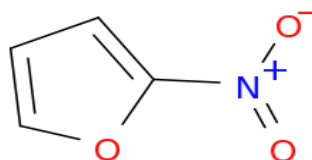


Figure 14: Structure des quinolones (**PATRICK**, 2003)

2-5-4-2-Nitrofuranes

Tous les nitrofuranes (Figure 15) ont la même structure de base : un noyau furane, sur lequel est greffé un groupe nitro (NO₂) en C5, essentiel pour l'activité antibactérienne (**NEUMAN**, 1990).



ChemEssen.com

Figure 15: Structure des nitrofuranes (**DUVAL et SOUSSY**, 1985).

Tableau X : Antibiotiques inhibiteurs des acides nucléiques (KEZZAL, 1993)

Quinolones	Acide nalidixique, Acide pipémidique, Acide oxolinique, Fluméquine	actifs contre les Entérobactéries Les Gram+ y sont résistants	Inhibition sélective de la synthèse de l'ADN
	Fluoroquinolones Péfloxacinine, Ofloxacinine Norfloxacinine, Ciprofloxacinine Lévofoxacinine,	Entérobactéries Staphylocoques Streptocoques, Pneumocoques Bacilles à Gram+ (sauf <i>Bacillus</i>)	Bactérien en agissant sur deux enzymes impliqués dans cette synthèse: l'ADN gyrase et l'ADN topo- isomérase IV.
Nitrofuranes	Infections urinaires : Nitrofurantoine Hydroxyméthyl nitrofurantoine Infections intestiales: Furazolidone, Nifuroxazide	Bacilles à Gram - Inactifs sur <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i> et autres Gram -.	Agissent directement sur l'ADN provoquant diverses lésions (coupures et substitution de bases)

2-5-5-Inhibiteurs de la synthèse des folates

Triméthoprime et associations

Le triméthoprime, un composé de la classe des diamino-pyrimidines, présente une structure similaire à celle de la pyriméthamine et de l'azathioprime. Bien que le triméthoprime soit efficace contre certaines bactéries Gram-positives et Gram-négatives de nombreuses bactéries telles que *Campylobacter*, *Helicobacter*, *Pseudomonas*, *Brucella*, et *Neisseria*, sont naturellement résistantes à cet antibiotique.

Le triméthoprime et associations agissent sur la dihydrofolate réductase (DHFR) et la dihydroptéroate synthétase (DHPS), en inhibant ces deux enzymes ils bloquent ainsi la synthèse des folates, des acides puriques et des acides nucléiques. Tel que le Sulfaméthoxazole +

Triméthoprime, l'association de ces deux substances dans le cotrimoxazole permet une action synergique, renforçant leur efficacité contre plusieurs infections bactériennes (GOLDSTEIN, 2006).

3 -Les nouveaux antibiotiques en réponse à la menace

Le besoin en nouveaux antibiotiques ne s'est jamais autant fait ressentir, aujourd'hui les infections par des bactéries multi résistantes (BMR) constituent un défi majeur de santé publique mondiale, associé à environ 4,95 millions de décès, touchant de manière disproportionnée les pays à revenu faible et intermédiaire (World health organisation, 2024)

En février 2017, l'OMS a publié une liste de 12 agents pathogènes prioritaires résistants aux antibiotiques, qui restent parmi les menaces infectieuses bactériennes les plus importantes pour la santé humaine. Depuis, l'OMS analyse également de manière critique le développement de nouveaux antibactériens (antibacterial pipeline), en collaboration avec les Pew Charitable Trusts (Voir annexe list des bactéries pathogènes prioritaires de l'organisation mondiale de la santé dans la mise à jour 2024 par rapport à la liste de 2017) (The Pew Charitable Trusts, 2021).

Bien que des alertes aient été lancées depuis plus de dix ans concernant la menace croissante de la résistance aux antibactériens, la découverte et le développement de nouveaux médicaments antibactériens actifs contre les bactéries multi résistantes est très difficile en raison des difficultés à concevoir des produits avec des propriétés physicochimiques adéquates (conduisant à des propriétés pharmacocinétiques/pharmacodynamiques souhaitables) et des profils de toxicité acceptables. Un autre défi majeur est l'absence d'un modèle économique adéquat pouvant offrir un soutien à long terme aux entreprises biotechnologiques et aux petites entreprises développant de nouveaux agents antibactériens (REX et OUTTERSON, 2021).

Depuis la première analyse de l'Organisation mondiale de la santé en 2017, 13 nouveaux antibiotiques ont été approuvés pour la commercialisation par la FDA (Food and Drug Administration), l'agence européenne des médicaments (EMA) ou d'autres autorités de réglementation strictes (SRA) ou autorités de réglementation de niveau 1 (WLA) ces antibiotiques sont classés en fonction de leur activité contre les pathogènes prioritaires, tels que *Acinetobacter baumannii* résistant aux carbapénèmes, *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes, et les entérobactéries résistantes aux carbapénèmes, ainsi que d'autres pathogènes prioritaires de l'OMS (voir Figure 17: List des bactéries pathogènes prioritaires de l'organisation mondiale de la santé) (WHO, 2024 ; Butler et al ,2022).

- **Sulbactam + Durlobactam (Xacduro)** : Inhibiteur de β -lactamase, utilisé pour les pneumonies bactériennes nosocomiales et les pneumonies associées à la ventilation. Administré par voie intraveineuse, il est actif contre *Acinetobacter baumannii* mais inactif contre *Pseudomonas aeruginosa* et les entérobactéries résistantes aux carbapénèmes .
- **Delafloxacin (Baxdela/Quofenix)** : Fluoroquinolone, utilisée pour traiter les infections cutanées bactériennes aiguës et la pneumonie communautaire. Inactive contre *Acinetobacter*, *Pseudomonas* et les entérobactéries résistantes aux carbapénèmes, mais active contre les autres pathogènes prioritaires.
- **Méropénem + Vaborbactam (Vabomere)** : Carbapénème avec inhibiteur de β -lactamase, utilisé dans les infections urinaires compliquées, intra-abdominales et pneumonies nosocomiales. Actif contre certaines souches de *Klebsiella pneumoniae* productrices de carbapénémases, mais inactif contre les entérobactéries productrices de métallobéta-lactamases.
- **Plazomicin (Zemdri)** : Aminoglycoside, utilisé pour les infections urinaires et intra-abdominales compliquées. Actif contre certains pathogènes résistants, mais inactif contre *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, et les entérobactéries résistantes aux carbapénèmes.
- **Eravacycline (Xerava)** : Tétracycline, utilisée pour les infections intra-abdominales compliquées. Possède une activité contre certaines entérobactéries résistantes aux carbapénèmes, mais inactive contre *Pseudomonas*.
- **Omadacycline (Nuzyra)** : Tétracycline, utilisée pour la pneumonie communautaire et les infections cutanées. Inactive contre les entérobactéries, mais active contre certains autres pathogènes prioritaires.
- **Imipénem/Cilastatine + Relebactam (Recarbrio)** : Combinaison de carbapénème et inhibiteur de β -lactamase, utilisée pour les infections intra-abdominales et urinaires compliquées, ainsi que les pneumonies nosocomiales. Actif contre *Klebsiella pneumoniae* productrice de carbapénémases, mais inactif contre les entérobactéries productrices de métallobéta-lactamases.
- **Léfamuline (Xenleta)** : Pleuromutiline, utilisée pour la pneumonie communautaire. Active contre certains autres pathogènes prioritaires.
- **Prétomanid (Dovprela)** : Nitroimidazole, utilisé pour traiter la tuberculose ultrarésistante, en combinaison avec la bédaquiline et le linézolide.
- **Lascufloxacin (Lasvic)** : Fluoroquinolone, utilisée pour les infections respiratoires communautaires, administrée par voie orale ou intraveineuse. Actif contre certains autres pathogènes prioritaires.

CHAPITRE II : LES ANTIBIOTIQUES

- **Céfiderocol (Fetroja)** : Céphalosporine sidérophore, utilisée pour les infections urinaires compliquées et les pneumonies nosocomiales. Active contre les bactéries à gram-négatif multirésistantes, y compris *Pseudomonas* et *Acinetobacter baumannii*.
- **Levonadifloxacine (Emrok)** et **Contezolid (Youxitai)** : utilisés pour les infections cutanées compliquées, avec une activité ciblée contre les autres pathogènes prioritaires.

Au 31 décembre 2023, 97 agents antibactériens avec de nouvelles entités thérapeutiques ciblant les pathogènes prioritaires sont en phase de développement clinique, une nouvelle entité thérapeutique est définie comme tout agent antibactérien représentant une nouvelle substance, une nouvelle entité chimique, une nouvelle entité biologique et/ou une nouvelle entité moléculaire. (BRANCH, 2014).

Chapitre 3

La résistance aux antibiotiques

1- Définition de la résistance aux antibiotiques

En microbiologie un micro-organisme est considéré comme « résistant » lorsque sa concentration minimale inhibitrice (CMI) est plus élevée comparativement à celle qui inhibe la croissance de la majorité des autres souches qui lui sont phylogénétiquement liées.

(AVORN *et al*, 2001).

Cette définition doit être complétée par des dimensions cliniques et génétiques, selon la définition clinique une souche est dite « résistante» quand elle échappe à l'action d'un antibiotique supposé actif, prescrit au malade, c'est ce qui se manifeste par un échec thérapeutique. La définition génétique correspond à la présence de gènes spécifiques de résistance au sein d'une bactérie (WEISS, 2002).

2- Types de résistance

La résistance aux antibiotiques est un caractère phénotypique qui peut être naturel ou acquise

2-1-la résistance naturelle (intrinsèque)

La résistance naturelle est une caractéristique propre à toutes les souches d'une même espèce bactérienne, les gènes de résistance font partie du patrimoine génétique de la bactérie porté par le chromosome, elle est permanente, stable et transmise à la descendance lors de la division cellulaire. Elle constitue un critère d'identification et détermine le phénotype sauvage des bactéries (PHILIPPON, 2008).

2-2-Résistance acquise

Est la capacité qu'une bactérie à développer de la résistance à un antibiotique auquel elle était auparavant sensible, elle ne concerne que certaines souches d'une espèce bactérienne, cette résistance est souvent instable, elle résulte soit d'une mutation d'un gène chromosomique soit de l'acquisition de gènes étrangers via des mécanismes tels que la conjugaison, la transformation ou la transduction.

2-2-1-Mutation chromosomique

De nombreuses résistances acquises proviennent de mutations dans des gènes présents soit sur le chromosome bactérien, soit sur des éléments génétiques mobiles. Généralement, ces mutations affectent les gènes codant pour la protéine cible ou les gènes régulateurs, mais elles ont un coût élevé pour la bactérie. En effet, un grand nombre de mutations, générées aléatoirement par des erreurs lors de la réplication de l'ADN, est nécessaire pour que des résistants émergent par hasard. De nombreuses mutations ne sont pas viables. Une fois sélectionnés par exposition aux antibiotiques, les mutants résistants ont souvent une croissance ralentie, bien qu'une seconde

mutation favorable puisse parfois rétablir un taux de multiplication normal (DA SILVA *et* MENDONÇA, 2012).

2-2-2-Acquisition des gènes de résistance

La résistance bactérienne par acquisition d'information génétique exogène représente la majorité des cas isolés en clinique. Ce processus implique le transfert horizontal de matériel génétique qui peut s'acquérir par trois mécanismes différents :

- **La transformation**

La transformation consiste en l'absorption d'un ADN libre du milieu environnant et son incorporation dans le génome (Figure 16), cet ADN nu, acellulaire, est libéré au cours d'une lyse cellulaire naturelle ou par extraction chimique. Un certain nombre d'Archaea et de bactéries comme les *Bacillus*, les *Streptococcus*, les *Neisseria* et les *Haemophilus* sont capables de transformation. Chez les eucaryotes, la capacité des cellules à absorber de l'ADN est appelée transfection. (HARBOTTLE *et al.*, 2006).

La capacité d'une cellule à incorporer de l'ADN est lié au développement d'un état physiologique appelé compétence où des récepteurs de l'ADN et des protéines spécifiques à la transformation sont présents à la surface de la cellule. (SNYDER *et* CHAMPNESS, 1997).

Certaines bactéries peuvent devenir naturellement compétentes en réponse à certaines conditions environnementales. Cependant, beaucoup d'autres bactéries ne deviennent pas compétentes naturellement, ou les conditions pour ce processus sont encore inconnues. En raison de l'intérêt de ce dernier.

Deux méthodes principales sont utilisées pour rendre des cellules artificiellement compétentes lorsque les conditions de compétence naturelle sont inconnues (MARTIN.N *et al.*, 2024):

1) par le traitement chimique des cellules, utilise différents produits chimiques selon la procédure pour créer une attraction entre l'ADN et la surface cellulaire. L'approche la plus efficace est l'incubation avec des cations divalentes, plus particulièrement le calcium Ca^{2+} . Cette méthode est principalement utilisée pour la transformation des bactéries Gram-négatives.

2) l'exposition des cellules aux impulsions électriques (électroporation) utilise des champs électriques pour générer des pores dans la membrane cellulaire bactérienne par laquelle les molécules d'ADN peuvent entrer.

CHAPITRE III : LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

- **La conjugaison**

La conjugaison est un mécanisme de transfert d'ADN entre deux bactéries (Figure 16), il nécessite un contact direct entre les cellules, grâce aux plasmides conjugatifs ou plasmides F+ (fertilité +), des molécules d'ADN extra-chromosomique capables d'une réplication autonome régulée par eux-mêmes, et d'échanges (réplication du plasmide suivie de son transfert) au sein de populations bactériennes via un appendice de transfert, le pilus, codé par le plasmide et localisé en surface de la bactérie (FROST *et al.*, 2005).

La conjugaison entre une bactérie F+ (mâle) et une bactérie F- (femelle) transforme cette dernière en F+ sans que la donneuse ne perde son plasmide il n'y a donc pas de conjugaison possible entre deux souches bactériennes F-. (HACENE H, 2016)

Le plasmide F de E. coli (95 kb) existe en une ou deux copies dans la cellule. La réplication du plasmide lors de la division cellulaire consiste en la synthèse conservative et bidirectionnelle de l'ADN commençant à l'oriV, suivie de la ségrégation du plasmide dans les cellules filles. Le plasmide F contient aussi un certain nombre de séquences d'insertion distribuées sur toute la molécule qui permettent l'intégration du plasmide dans le chromosome. (HACENE H, 2016)

- **La transduction**

Les bactériophages ne sont pas seulement responsables de l'infection des bactéries, ils sont parfois également impliqués dans le transfert de matériel génétique entre bactéries c'est ce qu'on appelle la transduction (Figure 16).

Il existe deux types de transduction chez les bactéries : la transduction généralisée au cours de laquelle n'importe quelle région du génome de la cellule hôte peut être transférée à une autre, et la transduction spécialisée, au cours de laquelle seuls certains gènes proches du site d'attachement dans le chromosome du phage lysogénique peuvent être transférés (SNYDER *et* CHAMPNESS, 1997)

Les échanges génétiques par transduction impliquent l'infection d'une bactérie par un bactériophage, la réplication de celui-ci, l'incorporation d'ADN bactérien (contenant éventuellement des gènes de résistance) à l'ADN du phage, la lyse de la cellule hôte et l'infection d'une nouvelle bactérie à qui les déterminants de résistance peuvent alors être transmis, intégrés ou non au chromosome (BOERLIN *et* REID-SMITH, 2008)

CHAPITRE III : LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

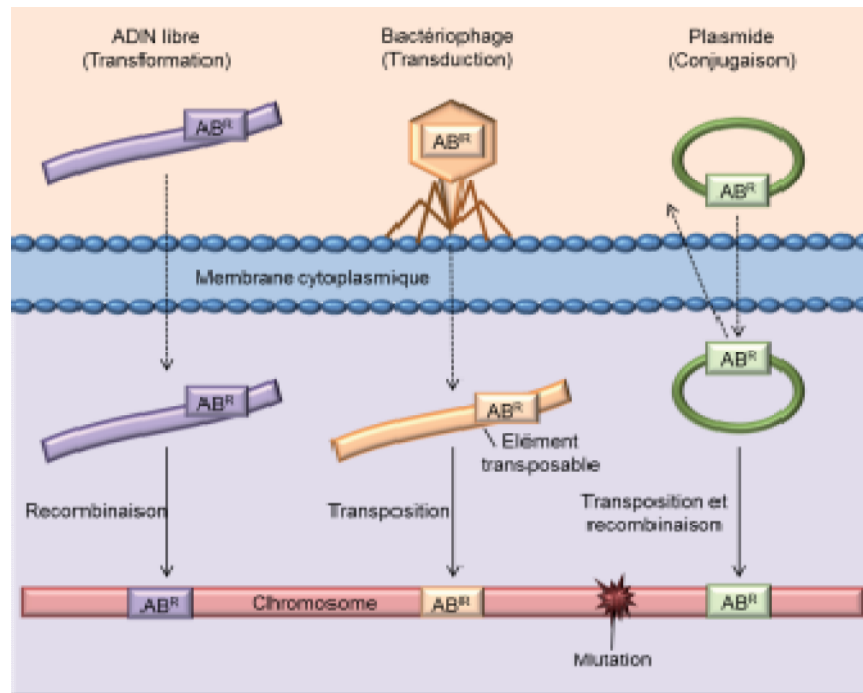


Figure 16 : Voies d'acquisition de résistance aux antibiotiques (ALEKSHUN *et* LEVY, (2007)

3-Mécanismes de résistance

Pour lutter contre l'action des antibiotiques les bactéries ont élaboré plusieurs stratégies certaines ciblent directement les antibiotiques tandis que d'autres sont dirigées contre les mécanismes cellulaires (GUINOISEAU, 2010).

3-1-Diminution de la perméabilité

Mutation affectant la structure des porines ou en diminuant leur synthèse ce qui empêche la pénétration de l'antibiotique (Figure 17) (PRESCOTT, 2007; LOUCIF, 2010).

Elle peut être due soit à la modification mutationnelle des enzymes responsables de la pénétration (cas de la résistance aux bêta-lactamines et aux tétracyclines), soit à une modification enzymatique de l'antibiotique (cas de la résistance plasmidique aux aminosides) (MERAD, 2003).

Citons comme exemple, la réduction de l'expression de la porine OmpF chez *E. coli* qui entraîne une réduction de sensibilité aux quinolones, aux bêta-lactames, aux tétracyclines et au chloramphénicol.

En outre, on décrit également ce type de phénomène pour expliquer la résistance aux aminoglycosides parmi les germes anaérobies ainsi que le faible niveau de sensibilité clinique

CHAPITRE III : LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

(résistance intrinsèque à bas niveau) observé vis-à-vis de cette famille de composés parmi les bactéries anaérobies facultatives telles que les entérocoques et les streptocoques. En effet, cette famille d'antibiotiques pénètre à l'intérieur des cellules bactériennes via un mécanisme de transport dépendant d'un métabolisme aérobie (**GUARDABASSI et COURVALIN, 2006**)

3-2-Mécanismes d'efflux

L'efflux actif, un mécanisme nécessitant de l'énergie, permet aux bactéries et aux cellules eucaryotes d'éliminer des composés toxiques, y compris les antibiotiques, via des pompes transmembranaires appelées pompes à efflux (Figure 17). Ces pompes, classées selon leur spécificité de substrat et leur source d'énergie, peuvent conférer une résistance aux antibiotiques en réduisant leur concentration intracellulaire. Les pompes **SDR** (specific-drug-resistance) sont très spécifiques et souvent associées à des hauts niveaux de résistance, notamment aux tétracyclines, aux MLS et aux phénicolés chez les bactéries Gram-négatives. En revanche, les pompes **MDR** (multiple-drug-resistance), comme MexAB-OprM chez *P. aeruginosa* ou AcrAB-TolC chez *E. coli*, sont responsables de résistances multiples mais à des niveaux plus faibles. Elles sont divisées en deux groupes : les transporteurs ABC, utilisant l'ATP, et les transporteurs secondaires, exploitant le gradient électrochimique pour expulser les antibiotiques. (**LI et NIKAIDO, 2004 ; KUMAR et SCHWEIZER, 2005**).

3-3-Inactivation ou dégradation des antibiotiques par des enzymes

L'inactivation enzymatique demeure le principal mécanisme de résistance aux antibiotiques tels que les bêta-lactames, les aminoglycosides et les phénicolés. Ce mécanisme est également pertinent pour d'autres classes comme les macrolides, les tétracyclines et, plus récemment, les fluoroquinolones. (**NIKAIDO, 2009**)

Les bactéries utilisent des enzymes qui altèrent l'antibiotique en clivant ou en ajoutant des groupes chimiques, empêchant ainsi l'antibiotique de se lier à sa cible. Parmi ces enzymes, les bêta-lactamases sont particulièrement connues pour leur capacité à hydrolyser le cycle β -lactame, ce qui confère aux entérobactéries une résistance marquée, notamment contre les céphalosporines de troisième génération et les monobactames, tout en restant inactives contre les carbapénèmes et les céphamycines (**GUARDABASSI et COURVALIN, 2006; ALEKSHUN et LEVY, 2007**).

3-4-Mutation ou modification de la cible

La résistance aux antibiotiques peut survenir lorsque la cible de l'antibiotique est modifiée ou remplacée, empêchant ainsi le médicament de se lier efficacement à la bactérie et d'exercer son action (Figure 17). Ce mécanisme, observé pour la plupart des classes d'antibiotiques, est particulièrement crucial dans les résistances aux pénicillines, glycopeptides et antibiotiques du groupe MLS chez les bactéries Gram positives, ainsi qu'aux quinolones chez les bactéries Gram positives et Gram négatives. Cette résistance peut résulter soit de l'acquisition de gènes codant pour des enzymes modifiant la cible, soit de mutations au niveau de la séquence génétique de la cible. Un exemple notable de remplacement de cible se trouve chez les *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline (SARM), qui produisent une nouvelle PBP (protéine de liaison à la pénicilline) avec une affinité réduite pour la méthicilline, rendant ces bactéries résistantes à toutes les bêta-lactamines utilisées en médecine vétérinaire (**GUARDABASSI et COURVALIN, 2006 ; ALEKSHUN et LEVY, 2007 ; NIKAIDO, 2009 ; SINGLETON, 2005**).

3-5-Augmentation de synthèse du métabolite cible (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 du triméthoprime 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* (**GUARDABASSI et COURVALIN, 2006 ; PRESCOTT et al .2010**)

3-6-Protection de la cible

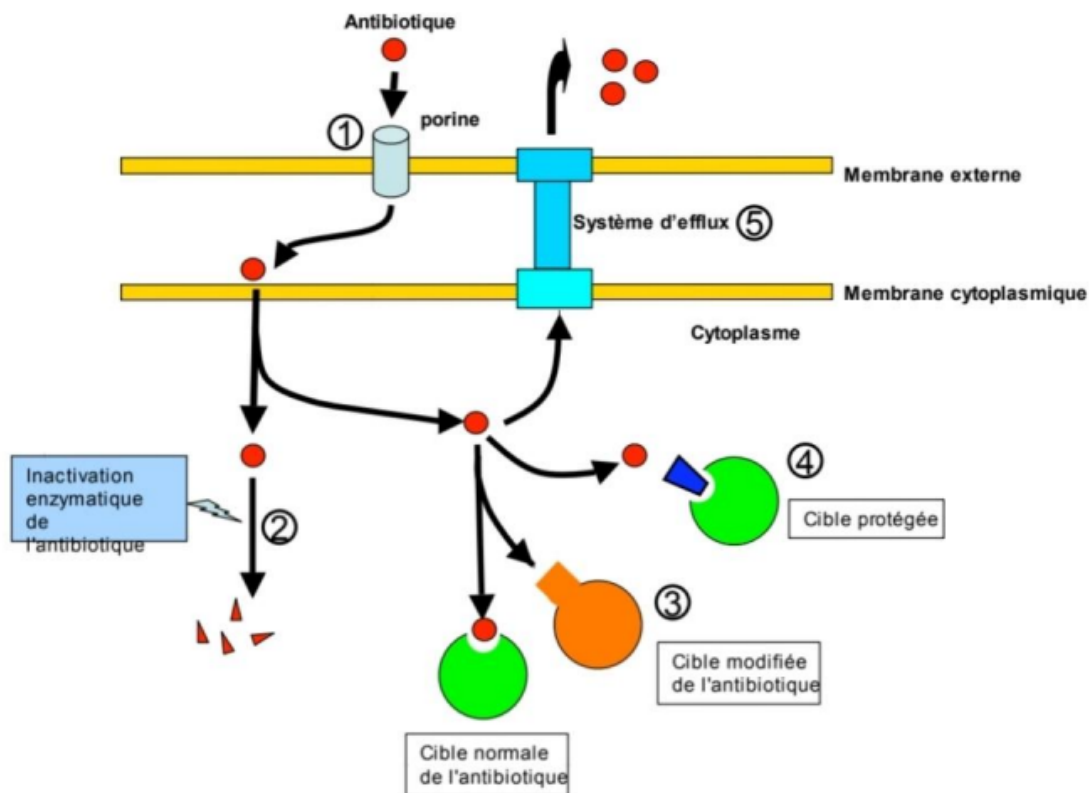
La protection de la cible de l'antibiotique est un mode de résistance bien connu pour la famille des tétracyclines et plus récemment décrit pour les quinolones et les fluoroquinolones. Ainsi, on ne dénombre pas moins de huit protéines de protection ribosomiale qui confèrent une résistance aux tétracyclines en les déplaçant de leur site de fixation par la création d'un encombrement stérique au niveau du ribosome (Figure 17).

CHAPITRE III : LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

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 (quinolone resistance) 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 (RODRIGUEZ-MARTINEZ *et al*, 2008).

Les protéines qnr en se fixant sur les topoisomérases, cibles des fluoroquinolones, réduisent l'affinité de la famille d'antibiotiques pour leurs cibles (CAVACO *et al*, 2009 ; WANG *et al*, 2009).



(1) la perte de porines entrave la pénétration de l'antibiotique dans la bactérie ; (2) L'antibiotique peut être inactiver par l'action d'une enzyme; (3) La modification de la cible empêche la fixation de l'antibiotique; (4) La protection de la cible empêche la fixation de l'antibiotique; (5) les systèmes d'efflux provoque une excréation de l'antibiotique hors de la cellule.

Figure 17 : Représentation schématique des différents mécanismes de résistance aux antibiotiques (LESSEUR, 2014)

Partie expérimentale

Matériel
et
méthode

1- Type et périodes d'études

Il s'agit d'une étude descriptive prospective faite au niveau du laboratoire d'analyses médicales ARHAB. Le but de cette étude est l'évaluation de la prévalence actuelle de résistance aux antibiotiques d'*Escherichia coli* isolées des prélèvements urinaires et vaginaux, durant la période allant du 17 mars 2024 au 12 mai 2024.

2- Origines des souches

L'étude a porté sur toutes les souches d'*Escherichia Coli* isolées des examens cyto bactériologiques des urines et des prélèvements vaginaux des patients provenant de la clinique Sbihi, cette Clinique située à Tizi Ouzou est une institution de santé spécialisée en gynécologie-obstétrique qui joue un rôle crucial dans la région.

Les prélèvements peuvent également provenir de patients externes quel que soit leur âge et leur sexe.

2-1-Critères d'inclusion

- les souches d'*E. Coli* doivent être isolés des ECBU et des prélèvements vaginaux.

-Prélèvements confirmés positif pour *E. Coli*

2-2-Critères de non-inclusion

-Données de patients ou prélèvements qui contiennent des informations incomplètes notamment l'âge et le sexe (voir annexe Fiche de renseignement)

-prélèvements non provenant des ECBU et des PV, ou collectés dans des conditions inadéquates

- **Ethique médical**

Notre étude s'est déroulée dans le respect de la confidentialité et l'anonymat des patients

3- Matériel

Nous avons utilisé le matériel habituellement employé dans un laboratoire de microbiologie (Voir annexes matériel utilisé)

3-1-Milieus de cultures

- **Gélose chromogène** : Identification rapide des bactéries avec des colonies colorées.
- **Gélose au sang frais** : Culture de nombreux types de germes et détection du pouvoir hémolytique.
- **Gélose au sang cuit** : Culture de bactéries exigeantes comme *Neisseria* spp et *Haemophilus* spp.
- **Gélose Chapman** : Culture des bactéries halophiles et différenciation des staphylocoques, notamment *Staphylococcus aureus*.
- **Gélose Sabouraud Chloramphénicol** : Culture des champignons et levures tout en inhibant les bactéries.
- **Gélose Muller Hinton** : Réalisation des antibiogrammes pour tester la sensibilité aux antibiotiques.

4-Méthodes

L'étude menée durant la période allant du 17 mars au 12 mai 2024 a porté sur l'examen de prélèvements vaginaux et urinaires de 330 patients

Le protocole utilisé pour l'isolement et l'identification d'*E. Coli* est le suivant :

4-1-Examen cytot bactériologique des urines (ECBU)

L'examen cytot bactériologique des urines (ECBU) vise à diagnostiquer une infection urinaire et à identifier le germe responsable. Pour obtenir un échantillon fiable, l'urine doit être recueillie de préférence le matin ou après une rétention d'au moins trois heures. En cas de traitement antibiotique récent, le prélèvement doit être effectué trois jours après la fin de celui-ci. L'échantillon est ensuite acheminé rapidement au laboratoire pour analyse.

L'analyse de l'échantillon comprend deux volets : un examen cytologique et un examen bactériologique.

L'examen cytologique consiste en une analyse microscopique visant à rechercher la présence de globules blancs (leucocytes), de globules rouges (hématies), de cellules épithéliales, de levures, de cristaux, et de germes, ce qui permet de détecter une éventuelle inflammation ou infection, pour cela on dépose une goutte d'urine entre une cellule de Mallassez et une lamelle de 22x22 mm, que l'on observe ensuite au grossissement x40.

Lors de la lecture, on identifie les leucocytes, les hématies, les cellules épithéliales, les cristaux, les cylindres leucocytaires, les spermatozoïdes, les levures, et les bactéries.

L'examen bactériologique, quant à lui, permet de rechercher, identifier et quantifier les germes après culture. Si la culture est positive, un antibiogramme est systématiquement réalisé pour déterminer la sensibilité aux antibiotiques. La technique utilisée est celle de l'anse calibrée où une goutte d'urine est prélevée avec une anse stérile, puis ensemencée en stries sur un milieu de culture chromogène. Les géloses sont ensuite incubées dans une étuve à 37°C pendant 18 à 24 heures, ce qui permet une numération de 10^3 à 10^7 UFC/ml. Le seuil de bactériurie significative varie selon l'espèce bactérienne ; pour *Escherichia coli*, ce seuil est de 10^3 UFC/ml chez l'homme et la femme. Après l'incubation, la densité des colonies sur la moitié supérieure de la boîte est comparée à celle du schéma suivant :

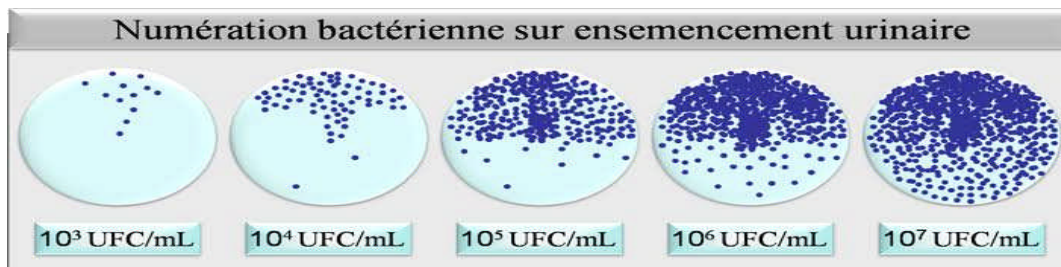


Figure 18 : Schéma représentant la numération bactérienne sur ensemencement urinaire (DENIS *et al*, 2016)

4-2-Prélèvement vaginal

Consiste à recueillir des échantillons de sécrétions et de cellules de la région vaginale et du col de l'utérus dans le but de d'effectuer le diagnostic de quatre pathologies infectieuses suivantes : mycoses, infections à *Trichomonas vaginalis*, vaginoses et vaginites bactériennes. En cas d'un traitement aux antibiotiques il est nécessaire de l'interrompre 3 jours avant le test.

Le prélèvement se fait à l'aide d'un écouvillon (un bâtonnet avec une extrémité recouverte de coton ou de matière synthétique), deux prélèvements sont effectués l'un pour les cultures l'autre pour un examen direct. (L'échantillon doit être préparé pour permettre l'examen direct et la mise en culture. Quelques gouttes de solution saline à 0,9% sont disposées dans le tube pour imbiber l'écouvillon).

4-2-1-Examen direct (Examen cytologique du prélèvement vaginal)

Cet examen s'effectue entre lame et lamelle et après coloration.

4-2-1-1-Examen direct à l'état frais : on dépose sur une lame une goutte de la suspension et on recouvre par une lamelle 22x22, la préparation est observée à l'objectif x40 sans coloration

Lecture

Recherche de cellules épithéliales, leucocytes, hématies, filaments mycéliens, levures ainsi que de parasites tels que *Trichomonas vaginalis*.

4-2-1-2-Examen direct après coloration : on laisse sécher la lame qui a servi à l'examen à l'état frais puis on procède à une coloration au bleu de méthylène, pour mieux visualiser les structures cellulaires et de préciser la cytologie et nous permettre de quantifier les cellules épithéliales et les leucocytes.

Lecture

Recherche de cellules et de bactéries dont la flore de Doderlin représente la flore dominante

4-2-2-Mise en culture

Elle consiste à ensemencer les sécrétions prélevées sur des milieux de culture spécifiques pour permettre la croissance et l'identification des germes présents.

Technique

À partir de l'un des écouvillons, l'échantillon est déposé sur quatre milieux de culture dans l'ordre suivant : Gélose au sang frais, Gélose au sang cuit, milieu chromogène et Chapman. Chaque milieu est ensuite ensemencé par la technique des quatre quadrants (pour mieux isoler les germes) à l'aide d'une pipette Pasteur. Pour la recherche de levures, l'écouvillon est ensemencé sur milieu Sabouraud + Chloramphénicol.

Les boîtes de Pétri et le milieu Sabouraud sont ensuite incubés dans une étuve à 37°C pendant 24 heures pour la gélose au sang frais et la gélose au sang cuit sont incubés en anaérobiose dans une jarre.

4-3-Etude des profils de résistance aux antibiotiques (Antibiogramme)

L'antibiogramme est une technique de laboratoire qui consiste à tester une souche bactérienne isolée en l'exposant à plusieurs antibiotiques, afin de déterminer sa sensibilité et sa résistance. Il

est effectué par la technique classique de diffusion des disques, (**standardisation des tests de sensibilité aux antibiotiques a l'échelle nationale 8^{em} édition, 2020**).

16 antibiotiques de marque BIOMAXIMA, TM MEDIA, OXOID, BD BBL et BIOANALYSE ont été utilisés : Amoxicilline+acide clavulanique (30µg) ,ceftazidime (30µg), cefoxitine (30µg) , cefotaxime (30 µg) , ceftazidime (30µg), triméthoprim+ sulfaméthoxazole (25µg), aztreonam (30µg) , ampicilline (10µg) , furanes (300µg) , amikacine (30µ) , gentamicine (10µg) , chloramphénicol (30µg) , imipenème (10µg) , ertapenème (10µg) , ciprofloxacine(5µg) , acide nalidixique (30µg)

Technique

- **Milieu pour l'antibiogramme**

Le milieu Mueller Hinton (MH) coulé en boite de pétri sur une épaisseur de 4 mm.

Les géloses doivent être sèches avant l'utilisation

- **Préparation de l'inoculum**

- A partir d'une culture pure de 18 à 24 h sur un milieu d'isolement approprié, quelques colonies bien isolées et identiques sont raclées à l'aide d'un écouvillon.

- L'écouvillon est déchargé dans 5 à 10 ml d'eau physiologique stérile à 0,9 %, la suspension est ensuite homogénéisée jusqu'à atteindre une opacité équivalente à 0,5 MF.

- **Ensemencement**

On essore l'écouvillon en le pressant fermement contre la paroi interne du tube, afin de le décharger, puis l'écouvillon est frotté sur la totalité de la surface gélosée de haut en bas en réalisant des stries serrées, l'opération est répétée deux fois en tournant la boite à 60° à chaque fois en pivotant l'écouvillon sur lui-même. L'ensemencement est fini en passant l'écouvillon sur la périphérie de la boite. On recharge l'écouvillon a chaque fois qu'une boite de pétri est ensemencée.

- **Application des disques**

Une pince stérile est utilisée pour saisir chaque disque d'antibiotique individuellement. On place les disques sur la surface de la gélose en veillant à ce qu'ils adhèrent bien en appuyant légèrement sur chaque disque avec la pince et éviter de les déplacer après application. Il faut

espacer les disques de manière uniforme sur la surface de la gélose pour éviter tout chevauchement.

- **Incubation**

Les boîtes sont incubées immédiatement à 37°C pendant 24h.

- **Lecture des résultats**

Formation de zone claire autour des disques d'antibiotiques, c'est une zone d'inhibition de croissance de la bactérie.

Les diamètres des zones d'inhibition sont mesurés à l'aide d'un pied à coulisse (voir annexe pied à coulisse) ou d'une règle graduée en millimètre, on compare les résultats des diamètres obtenus avec les valeurs de référence standard (voir annexe Valeurs critiques des diamètres des zones d'inhibition pour les Entérobactéries), la souche est ensuite classée dans l'une des catégories : Sensible, Intermédiaire, Résistante (**standardisation des tests de sensibilité aux antibiotiques a l'échelle nationale 8^{em} édition,2020**)

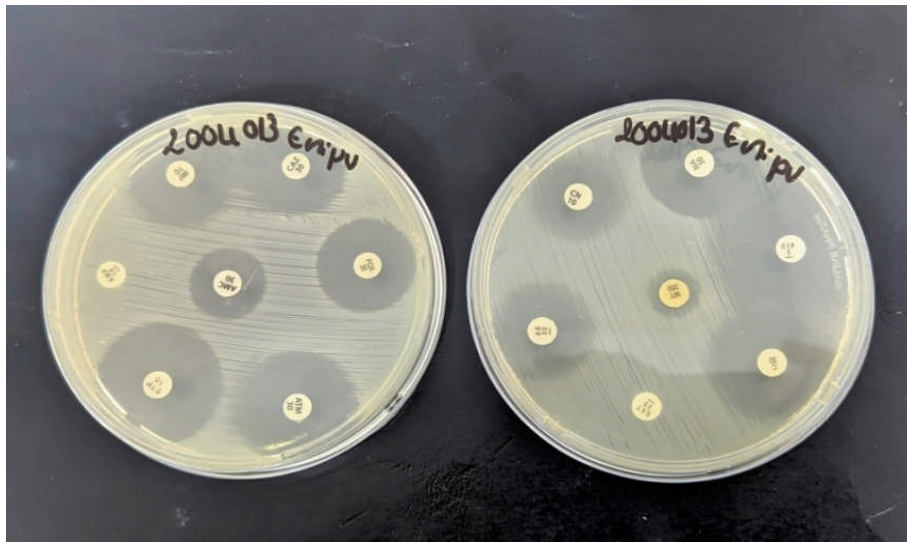


Figure 19 : Antibiogramme d'*Escherichia Coli* (Original)

5- Identification sur milieu chromogène

Le milieu chromogène est utilisé pour l'identification rapide et précise des germes cultivés, il contient des substrats spécifiques qui réagissent avec des enzymes produites par certains microorganismes, entraînant un changement de couleur distinctif. Cela permet de différencier rapidement les espèces en fonction des couleurs produites.

Sur un milieu chromogène destiné à la détection, tel que le CHROMagar™ Orientation, les colonies d'*E. Coli* se manifestent généralement par une teinte rose foncé. Cette couleur provient de l'action des enzymes β -glucuronidase, produites par la majorité des souches de cette bactérie qui dégradent les substrats chromogènes. Selon les informations fournies par le fabricant, CHROMagar™ Orientation possède une spécificité de 99,3 % pour *E. Coli* (Voir annexe pour la table d'identification CHROMagar™ Orientation fournie par le fabricant pour plus d'informations). L'utilisation de ce milieu permet une identification rapide d'*E. Coli*, simplifiant ainsi le processus d'identification et réduisant le besoin de tests biochimiques complexes ou d'analyses supplémentaires (FARFOUR *et al*, 2019).

Résultats
et
discussion

Dans le cadre de notre étude, nous avons analysé des échantillons urinaires et vaginaux provenant de 330 patients, les résultats ont révélé 52 cas d'infections bactériennes, *Escherichia Coli* était le germe le plus incriminé avec 25 souches isolées, nous avons réalisé le même nombre d'antibiogrammes.

1-Répartition des positifs selon le germe isolé

La figure suivante montre les germes impliqués chez les patients positifs et leurs pourcentages

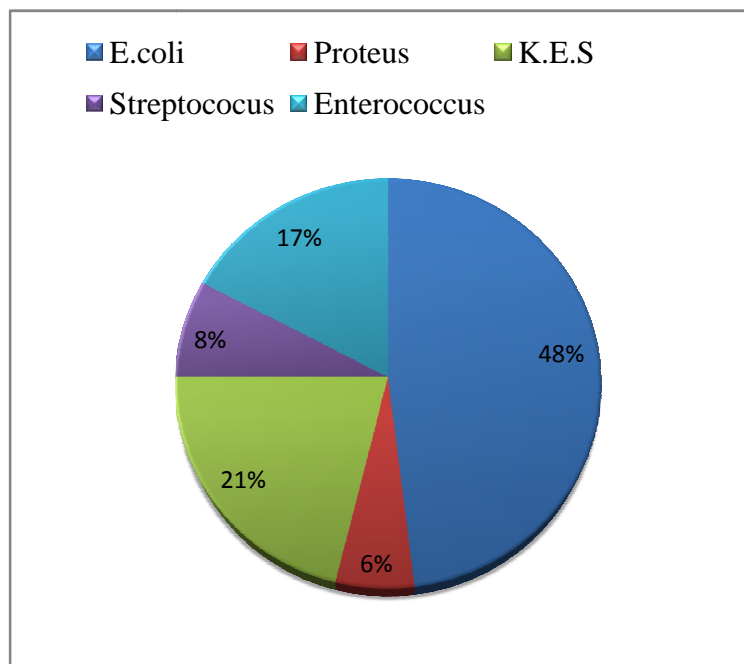


Figure 20 : Pourcentage des germes impliqués chez les patients positifs

L'espèce la plus retrouvée est *E.coli*, bien que présents les autres germes tel que les K.E.S (Klebsiella, Seratia , Enterobacter) ont une contribution moins importante.

Cela s'explique par le fait qu'*E.coli* est la principale espèce de la flore intestinale et sa proximité anatomique avec le système urinaire et génital facilite sa migration vers ces zones, en particulier chez les femmes.

D'après plusieurs études sur les IU, *E. coli* domine nettement le profil général des bactéries responsables d'infections urinaires, et elle est considérée comme étant responsable de 60 à 80 % des IU en milieu communautaire (F.PILLY, 2005), et l'un des organismes les plus fréquemment retrouvés dans le tractus génital des femmes non enceintes (9 à 28 %) et enceintes (24 à 31 %) (SAEZ-LOPEZ, et al 2016).

2-Répartition des souches d'*E.coli* isolées selon la nature du prélèvement

15 souches provenaient des ECBU (60%) et 10 souches des PV (40%)

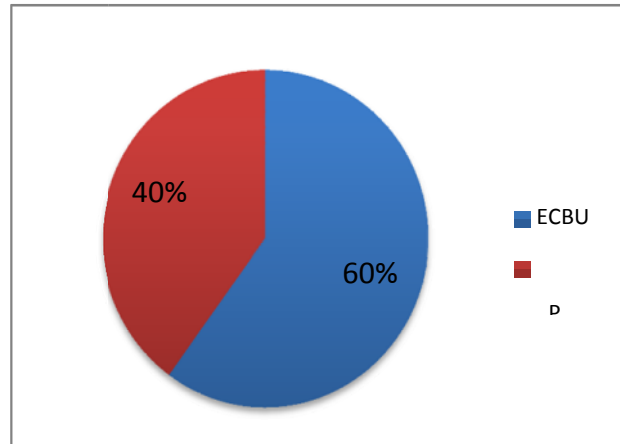


Figure 21 : Répartition des souches d'*E.coli* isolées selon la nature du prélèvement

3-Examens cyto bactériologiques des urines

Le tableau suivant montre les informations complémentaires des patients testés positifs

Tableau XI : Informations complémentaires des patients positifs des ECBU

Souche	Sexe	Age	Source du prélèvement	Co-infections
1903004 (EC1)	Masculin	68 Ans	Apporté	
200308 (EC2)	Féminin	54 Ans	Apporté	
2003024 (EC4)	Féminin	72 Ans	Apporté	
250303038 (EC5)	Féminin	93 Ans	Apporté	
3003014 (EC8)	Masculin	6 Mois	Interne	
0304025 (EC9)	Féminin	44 Ans	Apporté	
0604004 (EC10)	Masculin	53 Ans	Apporté	
1304015 (EC11)	Féminin	35 Ans	Apporté	
1504022 (EC13)	Féminin	49 Ans	Interne	
1604007 (EC16)	Masculin	49 Ans	Apporté	
2004005 (EC17)	Féminin	50 Ans	Apporté	
2304003 (EC20)	Féminin	83 Ans	Interne	
2704009 (EC21)	Féminin	31 Ans	Sbihi	
2804017 (EC22)	Masculin	83 Ans	Apporté (Sonde)	<i>EnterococcusSp</i>
1205024 (EC25)	Féminin	66 Ans	Apporté	

3-1-Répartition des souches selon le sexe

Parmi toutes les souches étudiées, (66,66%) ont été isolées chez les femmes, contre (33,33%) chez les hommes.

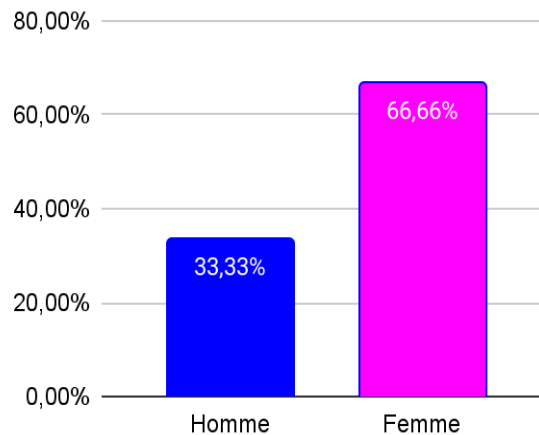


Figure 22 : Répartition des souches selon le sexe

Interprétation des résultats:

Les infections urinaires sont plus fréquentes chez les femmes, cette prédominance est confirmée par la plupart des études épidémiologiques des infections urinaires, en effet d'après une étude réalisée en 2010 affirme que les femmes sont 20 à 40 fois plus susceptibles de contracter une infection urinaire que les hommes du même âge (FOXMAN, 2010), ce qui pourrait s'expliquer par plusieurs facteurs:

- Facteurs anatomiques : l'urètre chez la femme est court (3-4 centimètres) et proche du vagin et du périnée qui sont régulièrement colonisés par des bactéries d'origine fécale (LOBEL *et* SOUSSY, 2007).
- Rapports sexuels : une fréquence élevée des rapports sexuels peut augmenter le risque d'infections urinaires en favorisant l'introduction des bactéries dans l'urètre. (LOBEL *et* SOUSSY, 2007).
- La grossesse : chez les femmes enceintes le risque d'infection augmente en raison de la pression de l'utérus qui comprime la vessie et les uretères, de plus les changements hormonaux qui provoquent une dilatation des urètres ralentissant le flux urinaire et facilite la multiplication des bactéries. (HABAK *et al*, 2024)
- L'utilisation de diaphragmes contraceptifs et de spermicides peuvent altérer la flore vaginale et augmenter le risque d'infections. (LOBEL *et* SOUSSY, 2007).
- Ménopause : La baisse des niveaux d'œstrogènes peut affaiblir les tissus de l'urètre.

3-2-Répartition des souches selon la tranche d'âge

Tableau XII : Répartition des souches isolées des ECBU selon la tranche d'âge

Tranche d'âge	Effectif	Pourcentage%
[0-25[1	6,66%
[25-50[5	33,33%
≥50	9	60%
Total	15	100%

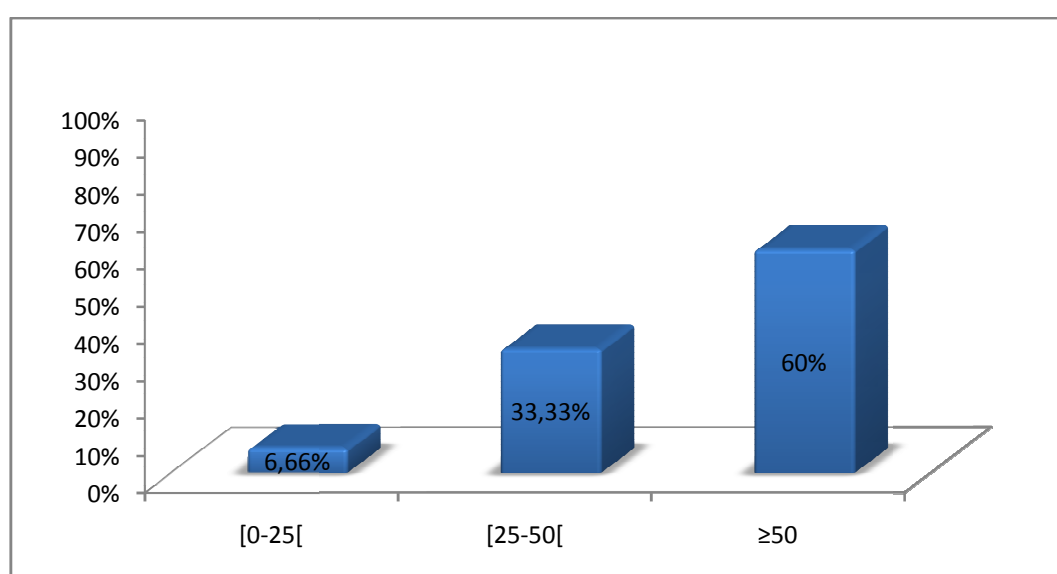


Figure 23: Répartition des souches isolées des ECBU selon la tranche d'âge

Interprétation des résultats:

Les résultats montrent que la majorité des souches d'*Escherichia coli* ont été isolées chez les personnes âgées de 50 ans ou plus représentant 60% des cas, suivi des personnes âgées de 25 à 50 ans avec un pourcentage de 33,33%, dont la plupart sont des femmes. Le pourcentage diminue chez les personnes plus jeunes âgées de moins de 20 ans, pour 6,66% uniquement. Cela est en accord avec les données de la revue de littératures sur les infections urinaires, qui affirme que la fréquence d'infections augmente avec l'augmentation de l'âge chez les deux sexes (DORBANI *et al*, 2021).

Les personnes âgées sont les plus touchées par les infections urinaires en raison de l'affaiblissement du système immunitaire et des changements physiologiques associés à l'âge, tels que l'incontinence et la rétention urinaire. De plus des comorbidités telles que le diabète et l'utilisation fréquente de dispositifs urinaires augmentent leur vulnérabilité aux infections. (LOBEL et SOUSSY, 2007).

3-3-Résultats de l'antibiogramme

Les antibiogrammes réalisés sur les 15 souches d'*E.coli* isolées ont fournies résultats présentés dans le tableau et l'histogramme ci-dessous

Tableau XIII : Résultats des antibiogrammes réalisés sur les souches isolées des ECBU

ATB	AMP	AMC	CZ	FOX	CTX	CAZ	IMP	ETP	GEN	AK	C		SXT	NA	ATM	CIP
ATCC 25922		S/21		S/24		S/30	S/26	S/32	S/20	S/22	S/26		S/30	S/32	S/32	S/34
EC4	I/13	S/18	R/08	S/24	S/28	S/26	S/26	S/28	S/18	S/19	S/20		I/12	R/06	S/28	R/06
EC5	R/06	R/13	R/11	S/24	S/28	S/26	S/28	S/26	S/16	S/20	R/06		R/06	R/12	S/26	R/06
EC2	R/06	R/08	R/10	S/22	I/25	S/24	S/26	S/28	S/18	S/20	S/26		S/19	S/25	S/28	S/28
EC1	R/06	R/10	R/08	I/16	R/20	S/22			S/22	S/21	R/06		I/14	R/06	S/26	R/06
EC8	R/06	R/08	R/06	S/24	R/06	R/15	S/29	S/25	R/10	S/20	S/28		S/23	S/28	R/11	S/23
EC 11	R/12	S/20		S/22	R/21	S/21	I/20	S/28	S/18	I/16	S/24		S/22	R/06	S/24	R/08
EC9	R/06	R/06	R/06	R/10	R/17	I/19	I/20	S/26	S/17	S/18	R/06		R/08	S/26	S/28	S/26
EC 10	R/06	S/19	R/06	S/21	R/12	S/24	S/26	S/28	S/18	S/22	S/26		R/06	R/06	S/25	R/06
EC 16	S/18	S/20		S/24	S/27	S/23	S/28	S/29	S/15	I/16	S/24		S/22	R/06	S/24	S/28
EC 13	R/06	S/18		S/22	I/24	S/22	S/26	S/28	S/15	S/19	S/26		R/22	R/06	S/24	R/06
EC 20	I/16	S/19		S/23		S/24	S/26	S/30	S/16	I/16	S/24	R/14	S/26	S/25	S/28	S/33
EC 21	R/06	R/09		S/22		S/24	S/24	S/28	S/15	I/15	S/22	R/12	R/06	S/25	S/26	S/30
EC 22	R/06	S/19		S/21		S/22	S/24	S/28	S/17	S/19	S/20	R/14	R/06	S/26	S/26	S/34
EC 17	S/20	S/21		S/27		S/26	S/30	S/28	S/18	R/14	S/26	R/11	S/27	S/26	S/25	S/30
EC 25		I/16		S/22		R/14	S/26	S/26	S/16	S/19	S/24	R/06	S/19	S/20	R/12	S/22

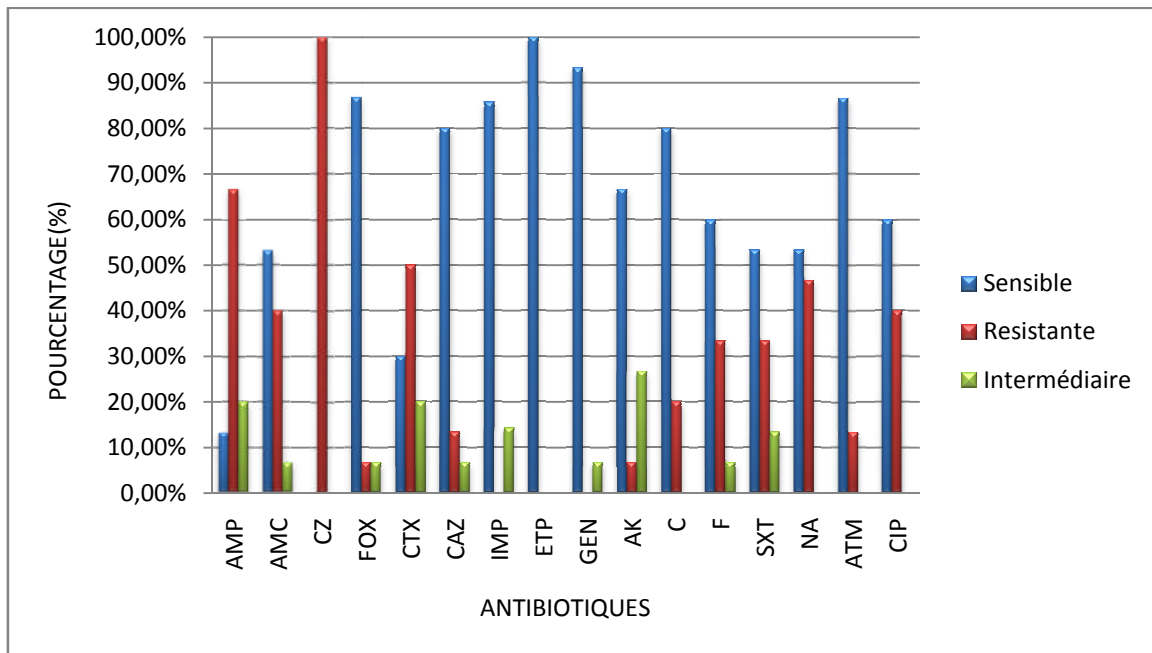


Figure 24 : Taux de résistance d’*E.Coli* isolées des ECBU

Interprétation des résultats:

La céfazoline a montré une inefficacité totale contre les 7 souches testées pour un taux de résistance de (100%), La résistance est également très élevée pour l’ampicilline (67%) suivie de la céfotaxime (50%),acide nalidixique (46,66%),amoxicilline+acide clavulanique, la ciprofloxacine (40%), pour trimethoprime+sulfamethoxazole et furane (33%), Une faible résistance est observée pour la céftazidime,l’aztréoname et le chloramphénicol[13%-20%].

Concernant la sensibilité, (100%) des souches sont sensible à l’ertapénème, elle est aussi très élevée pour la gentamicine (93%) suivie de l’aztréoname et la céfoxitine (86%), l’imipenème (85%), chloramphénicol et la céftazidime (80%), amikacine (66%), (60%) de sensibilité pour la ciprofloxacine et les furanes, (53,33) pour l’acide nalidixique et le trimethoprime-sulfamethoxazole.

3-4- Discussion des résultats :

Nous avons noté un taux de résistance élevé pour l’amoxicilline+acide clavulanique, un résultat similaire avec l’étude réalisé par (EL BOUAMRI *et al*, 2014) (43%) elle à également montré des similitudes en ce qui concerne l’efficacité de la gentamicine ainsi qu’un taux de résistance à la ciprofloxacine assez proche.

Un taux de résistance élevé a été observé pour l'ampicilline cela concorde avec l'étude menée par **Alanazi** (2018) (66,34%) ainsi qu'un taux de résistance au triméthoprime+sulfaméthoxazole cette étude à en revanche enregistré un faible taux de résistance à la céfazoline (16,83%) contrairement à notre étude.

Une autre étude faite par **Bean** (2008) a démontré des résultats similaires à notre étude ou la gentamicine a montré un taux de sensibilité de (93,7%) ainsi que l'ampicilline et le triméthoprime+sulfaméthoxazole qui ont été les antibiotiques les moins efficaces.

Nous avons également remarqué des taux de sensibilité très élevés pour l'imipénème et la céfoxitine, l'étude d'**Ait - Mimoune** (2019) appuie ce résultat

Notre étude a aussi enregistré une faible résistance au chloramphénicol, un résultat retrouvé aussi dans l'étude de **Ranjbar** (2020), qui est aussi similaire pour l'acide nalidixique où un taux de résistance très élevé a été enregistré, contrairement à l'étude de **Ferjani** (2010) où le taux de résistance pour l'acide nalidixique n'est que de (8,3%).

Ces dernières années, l'utilisation des fluoroquinolones, comme la ciprofloxacine et l'acide nalidixique, a connu une forte croissance, cette tendance est directement liée à une augmentation des cas de résistance, en particulier *Escherichia coli* en première ligne. Les mécanismes de résistance sont multiples, combinant des mutations dans les gènes responsables de cibles moléculaires spécifiques (tels que *gyrA* et *parC*) ainsi que des éléments plasmidiques conférant une résistance supplémentaire, comme les protéines de type Qnr (**TAGAJDID et al**, 2010).

Les résultats de notre étude concernant la céfazoline et la cefotaxime montrent des taux de résistance très élevés comparés à l'étude réalisée à Guelma par (**BENTROKI et al** 2012) qui a rapporté des taux de résistance plus faibles; 30% pour la céfazoline et 5% pour la cefotaxime,

Une étude menée par **DEKKAR , SAIDJ et SOUIDI** couvrant la période allant de 2018 à 2021 au sein des hôpitaux : CHU Nedir Mohamed (Tizi- Ouzou), CHU NafissaHamoud (Ex-Parnet,Hussein Dey-Alger) et l'EPH Hassen Badi (Ex-Belfort,El Harrach-Alger) et évaluant la consommation d'antibiotiques de ces derniers cela pourrait expliquer les résultats de notre étude concernant les taux de résistance de certains ATB , en effet il a été noté que la céfazoline et la cefotaxime sont parmi les antibiotiques les plus utilisés ainsi que l'amoxicilline-acide clavulanique , l'étude a également révélé que l'imipénème connaît une consommation modérée tant dit que celle de l'ertapénème est quasi nulle ce qui pourrait expliquer les hauts taux de sensibilité enregistré pour ces deux antibiotiques au cours de notre étude.

Plus un antibiotique est utilisé plus la résistance à ce dernier augmente , l'étude de (**Oyebola Fasugba et al** 2015) montre que les plus hauts taux de résistances sont observés chez les pays en

RESULTATS ET DISCUSSIONS

voie de développement cela étant due à une utilisation anarchique des antibiotiques , d'autre part les pays développés ayant adopté des politiques de contrôle plus strictes pour réguler les ventes ont observé une baisse des taux de résistance , cela nous invite à réfléchir au chemin que devons prendre quand a la problématique de plus en plus grandissante de la résistances aux antibiotiques.

4-Prélèvements vaginaux

10 souches d'*Escherichia coli* ont été isolées, 90% ont été identifiées chez des femmes enceintes.

Tableau XIV : Informations complémentaires des patientes positives des pv

Souche	Age	Source du prélèvement	Co-infection
2003011 (EC3)	39 Ans	Sbihi	
3003002 (EC6)	39 Ans	Sbihi	<i>Proteus. Sp</i>
3003010 (EC7)	38 Ans	Sbihi	
1404046 (EC12)	38Ans	Sbihi	
1504052 (EC14)	26 Ans	Sbihi	
1504056 (EC15)	39 Ans	Sbihi	<i>Klebsielle.Sp</i>
2004013 (EC18)	54 Ans	Sbihi	
2104028 (EC19)	28 Ans	Sbihi	<i>Candida.Albicans</i>
0705005 (EC23)	40 Ans	Sbihi	
1205024 (EC24)	36 Ans	Sbihi	

4-1-Répartitions des souches selon la tranche d'âge

Tableau XV: Répartitions des souches d'*Escherichia coli* isolées des prélèvements vaginaux selon la tranche d'âge

Tranche d'âge	Effectif	Pourcentage%
[0-20[0	0
[20-40[8	80%
[40-60]	2	10%
Total	10	100%

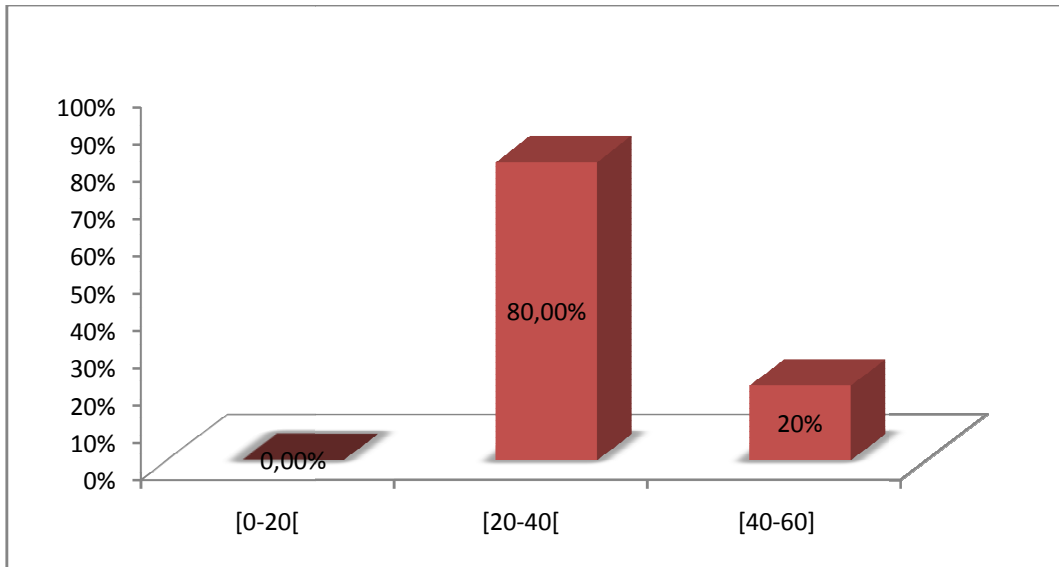


Figure 25 : Répartition des souches isolées des PV selon la tranche d'âge

Interprétation des résultats :

Les résultats montrent que la grande majorité des souches isolées proviennent de patientes âgées de 20 à 40 ans, représentant 80% des cas. . Cette dominance peut s'expliquer par une activité sexuelle élevée, à des variations hormonales, le manque d'hygiène, ainsi qu'à d'autres facteurs de risque associés à la période de vie reproductive des femmes (**HILDEBRAND et al**, 2024).

Les femmes âgées entre 40 à 60 représentent 20% des cas, cette diminution dans cette tranche d'âge peut être liée à une baisse d'activité sexuelle et à des changements post ménopausiques (**SOBEL**, 1990).

Aucune souche n'a été isolée par les patientes de moins de 20 ans, les adolescentes présentent un risque réduit d'infection vaginale en raison de plusieurs facteurs tels qu'un pH vaginal plus acide qui crée l'environnement moins favorable au développement des bactéries pathogènes, de plus cette tranche d'âge est généralement moins active sexuellement.

RESULTATS ET DISCUSSIONS

4-2-Résultats de l'antibiogramme

Tableau XVI: Résultats des antibiogrammes réalisés sur les souches isolées des pv

ATB	AMP	AMC	CZ	FOX	CTX	CAZ	IMP	ETP	GEN	AK	C		SXT	NA	ATM	CIP
ATCC 25922		S/21		S/24		S/30	S/26	S/32	S/20	S/22	S/26		S/30	S/32	S/32	S/34
EC3	R/06	R/08	R/10	S/24	S/28	S/26	I/20	S/28	S/17	S/19	S/24		S/19	S/23	S/26	S/28
EC6	R/06	R/06	R/06	S/19	R/07	S/20	S/24	S/25	S/18	S/28	S/22	R/06	R/06	R/06	R/13	R/10
EC7	R/06	R/06	R/06	S/24	R/11	S/24	S/27	S/28	S/23	S/22	R/09		R/06	R/10	R/14	I/19
EC 12	S/18	S/20		S/22	S/27	S/24	I/20	S/25	S/17	S/20	S/26	R/06	S/22	R/06	S/25	S/28
EC 14	R/06	I/16		S/24	I/24	S/24	I/20	S/28	S/17	S/20	S/23		R/06	S/26	S/26	S/28
EC 15	I/16	S/20		S/24	R/20	I/19	S/26	S/28	S/16	I/16	S/24	R/06	S/24	S/26	S/24	S/30
EC 18	R/06	I/17		S/22		S/24	S/24	S/28	I/14	I/16	I/16	R/11	R/06	S/26	S/26	S/26
EC 19	R/06	I/14		S/24		R/14	S/24	S/24	I/13	S/19	S/19	R/06	R/06	R/06	R/06	S/26
EC 23	R/06	S/19		S/24		S/24	I/20	S/28	S/17	S/20		R/13	R/06	S/25	S/26	S/29
EC 24		R/14		S/25		S/24		S/28	S/15	I/15	S/22	R/06	R/06	S/22	S/26	S/26

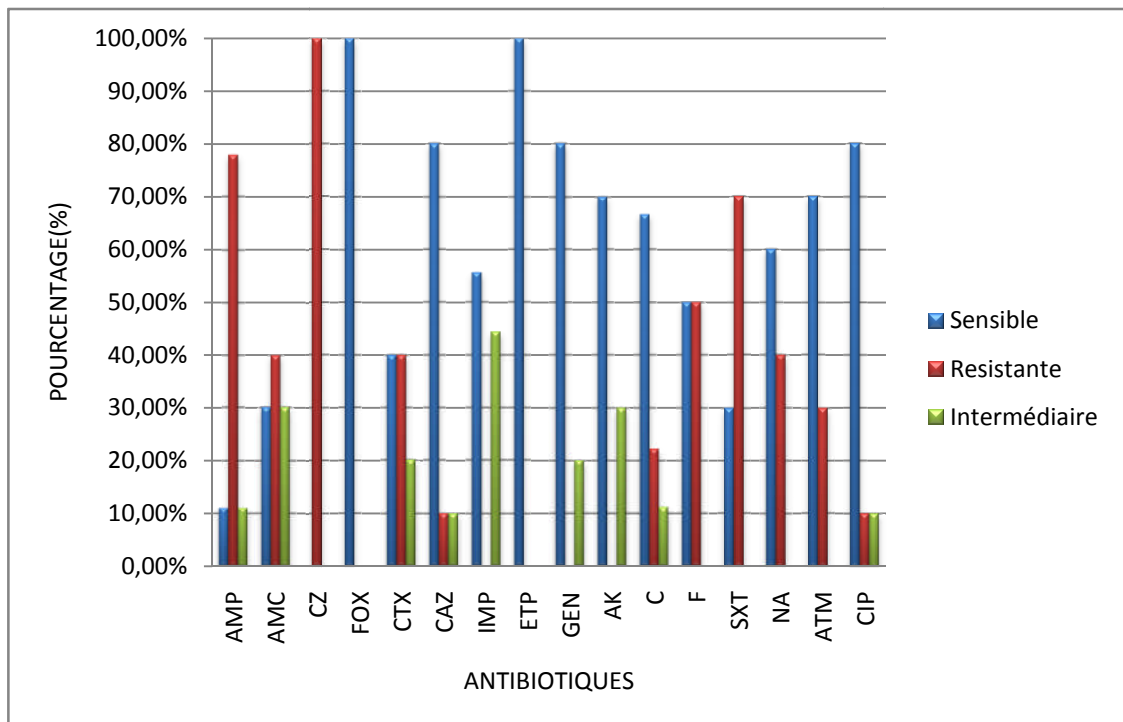


Figure 26 : Taux de résistance d'E. coli isolées des PV

Interprétation des résultats :

Les souches d'*E. coli* isolées montrent résistance significative pour l'ampicilline avec un pourcentage de (77,77%) suivi du triméthoprime+sulfaméthoxazole (70%), des furanes (50%), et de l'amoxicilline-acide clavulanique, céfotaxime et l'acide nalidixique à 40% chacun., (30%) des souches sont résistantes à l'aztréoname. 44% souches sont intermédiaires à l'imipénème présentant un taux élevé

Pour la sensibilité on constate que les taux les plus élevés sont observés pour la céftazidime, la gentamicine et la ciprofloxacine avec pourcentage de 80% suivi de l'amikacine et de l'aztréoname (70%), chloramphénicol (66,66%), l'acide nalidixique (60%), l'imipénème (55,55%), furanes (50%), tandis que amoxicilline-acide clavulanique, triméthoprime+sulfaméthoxazole et la céfotaxime les souches présentent une sensibilité de [30-40%],

Toutes les souches sont sensibles à l'ertapénème et à la céfoxitine(100%), en revanche, parmi les trois souches testées à la céfazoline, toutes montrent une résistance complète (100%)

4-3- Discussion des résultats

Nous avons observé des niveaux élevés de résistance à l'ampicilline et au triméthoprime+sulfaméthoxazole qui montrent une similitude avec les résultats de **Moukrad *et al***, (2013) dans la ville de Meknes au Maroc (AMP 75%, SXT 60%), elle a également montré des résultats proches en ce qui concerne la sensibilité pour céftazidime et l'amikacine. Un taux de résistance élevé a été rapporté dans leur étude concernant la ciprofloxacine contrairement à notre résultat.

L'efficacité de la gentamicine et du chloramphénicol concorde avec les résultats de l'étude menée par **Sáez-López** (2016) sur les femmes enceintes à Rabat et Manhica en Afrique. Cependant cette étude a montré des taux de résistance très faibles pour la céfotaxime, l'acide nalidixique et de l'aztréoname, des résultats qui diffèrent de ceux de notre étude.

En ce qui concerne l'imipénème, une étude menée par **Villegas *et al***, (2021) à Mexico a obtenu des résultats similaires aux nôtres, avec un taux de sensibilité de (55 %) et (45 %) de résistances intermédiaires. Cette étude présente aussi le même taux de résistance pour la céfotaxime (40%) et des taux de résistance équivalents à ceux que nous avons observés pour amoxicilline-acide clavulanique et la céfazoline.

RESULTATS ET DISCUSSIONS

La sensibilité globale des souches à l'ertapénème est constatée dans toutes les études précédemment citées, démontrant ainsi que c'est l'antibiotique le plus efficace.

L'usage réduit de la céfoxitine et sa délivrance sous prescription médicale pourraient justifier son efficacité sur 100% des souches.

Les niveaux élevés de sensibilité à l'amikacine et à la gentamicine peuvent être attribués à leur mode d'action distinct. Ils agissent en se fixant à la sous-unité 30S du ribosome des bactéries, ce qui inhibe la synthèse des protéines.

Chez *E. coli*, la résistance aux quinolones survient fréquemment par des mutations dans le gène *gyrA*, et moins souvent dans le gène *gyrB*, qui catalysent le super-enroulement de l'ADN dépendant de l'ATP. D'autres mécanismes de résistance d'*E.coli* aux quinolones et aux fluoroquinolones incluent les pompes d'efflux et la réduction de l'accumulation de l'antibiotique dans les bactéries en raison de changements dans la protéine purine. Ce qui explique la monter des résistances à cette famille d'antibiotique (Villegas *et al*, 2021).

L'émergence des souches d'*Escherichia coli* résistantes à la classe des Céphalosporines de 1ère génération (la céfazoline), et de 3ème génération (céfotaxime) ainsi qu'aux monobactames (aztréoname), est due à la production de bêta-lactamases plasmidiques qui hydrolysent ces antibiotiques, un phénomène qui compromet gravement les options thérapeutiques disponibles et nécessite une attention particulière.

Le taux élevé de résistance intermédiaires a l'imipénème est préoccupant, en effet cette résistance pourrait être due par la production de carbapénèmases qui sont des enzymes périplasmiques hydrolysant les carbapénèmes. Une surveillance constante est nécessaire vu qu'*Escherichia coli* est la bactérie la plus responsable des infections communautaires. (JOHNSTON *et al*, 2021)

5-Phénotype de multi résistance des souches d'*E.coli* isolées

Pour identifier les phénotypes des souches multi-résistantes, nous avons établi un profil basé sur leurs résistances aux différentes familles d'antibiotiques testées.

Tableau XVII: Phénotypes des souches d'*E.coli* multi-résistante

Souche multi-résistante	Phénotypes de multi résistance					
	Bêtalactamines	Aminosides	Phénicolés	Quinolones	Nitrofuranes	Sulfamides+ Trimethoprime
EC1	AMP-AMC-CZ-CTX		C	NA-CIP		
EC5	AMP-AMC-CZ		C	NA-CIP		SXT
EC6/EC7	AMP-AMC-CZ-CTX-ATM			NA-CIP		SXT
EC8	AMP-AMC-CZ-CTX-CAZ-ATM	GEN				
EC9	AMP-AMC-CZ-FOX-CTX		C			SXT
EC10	AMP-CZ-CTX			NA-CIP		SXT
EC19	AMP-CAZ-ATM			NA	F	SXT

Les résultats montrent une résistance significative aux bêtalactamine, particulièrement à l'ampicilline, l'amoxicilline-acide clavulaniques et la céfazoline, avec certaines souches comme EC8 qui montre une résistance étendue incluant six bêtalactamines. Plusieurs souches comme EC1/EC6/EC7/EC10 présentent une résistance multiple à plusieurs familles d'antibiotiques dont les bêtalactamines les quinolones, les phénicolés et les Sulfamides+Trimethoprime. La résistance étendue à de multiple classe d'antibiotiques limite les options thérapeutiques disponibles, ce qui souligne l'importance d'une surveillance constante qui permet de détecter rapidement l'apparition de nouvelles résistances et de mettre en place des mesures efficace de prévention et de contrôle des infections.

Les bactéries sont des organismes vivants qui s'adaptent au fil du temps. Leur principal objectif est de se reproduire, de survivre et de se propager le plus rapidement possible. Ainsi, les microorganismes s'ajustent à leur environnement et évoluent pour garantir leur survie (MCGOWAN, 2017). Si un facteur entrave leur capacité à se développer, comme un

antibiotique, des modifications génétiques peuvent se produire, les rendant résistantes au médicament et leur permettant de survivre (MUNITA, 2016).

Le développement naturel de la résistance bactérienne aux médicaments est influencé par divers facteurs complexes. Cela inclut la sur utilisation et l'abus d'antibiotiques, des diagnostics inexacts et une prescription inappropriée d'antibiotiques, la perte de sensibilité des patients et l'automédication, ainsi qu'une mauvaise hygiène personnelle (MAHMOUD, 2018 ; SREEJA, 2017).

Les antibiotiques, éléments thérapeutiques les plus utilisés seraient-ils arrivés au dernier chapitre de leur histoire ? De quels autres moyens disposons-nous pour replacer les antibiotiques ou freiner l'avancée fulgurante des résistances ? Des questions fondamentales auxquelles des perspectives prometteuses ont émergé.

L'une des stratégies actuelle consiste à améliorer d'anciens antibiotiques en modifiant leur structure chimique, comme cela a été fait avec succès pour la céphalosporine (WU *et al*, 2020), la tétracycline (KARLOWSKY *et al*, 2020) et la vancomycine (voir annexe : agents antibactériens en cours de développement contre les pathogènes prioritaires) (COHEN, 2018 ; NEWMAN, 2022). D'autres approches visent à augmenter l'efficacité des antibiotiques en modulant le métabolisme bactérien ou en optimisant les systèmes de délivrance (YE et CHEN, 2023). Par exemple, il a été montré que limiter l'adénine renforce l'effet destructeur des antibiotiques contre *E. coli* en stimulant la biosynthèse des purines et la demande en ATP, ce qui accroît l'activité métabolique et l'utilisation de l'oxygène, conduisant à une létalité antibiotique plus élevée (YANG *et al.*, 2019).

Les bactériophages ou phages, agents naturels constituant une autre alternative aux antibiotiques car ils sont capables de cibler et d'éliminer spécifiquement les bactéries en infectant des hôtes bactériens via la reconnaissance de protéines de liaison aux récepteurs (RBPs) à la surface cellulaire. De plus, des recherches montrent que les interactions synergiques entre les phages et les antibiotiques conventionnels possèdent un fort potentiel thérapeutique. Cette synergie, appelée PAS (synergie phage-antibiotique), se manifeste lorsque des concentrations sublétales de certains antibiotiques stimulent le cycle de réplication des phages lytiques dans la bactérie hôte (RYAN, 2012).

D'autre part, il existe des "protecteurs naturels", tels que le microbiote humain, dont l'activité peut contrer les effets néfastes de la résistance aux antimicrobiens. Une idée extrêmement intrigante est d'utiliser les microorganismes (y compris les bactéries, les archées, les virus et les eucaryotes unicellulaires) résidant dans le tractus gastro-intestinal humain afin de protéger les hôtes humains contre les pathogènes résistants aux antibiotiques (**PANWAR *et al*, 2021 ; MATZARAS *et al* 2022**).

La protection offerte par le microbiote repose généralement sur la production d'agents antimicrobiens contre les pathogènes et/ou sur l'exclusion compétitive de ces derniers de leurs niches. Les stratégies visant à utiliser le microbiote comme outil contre la résistance aux antimicrobiens incluent la modulation du microbiote intestinal. Bien que cette approche soit prometteuse, elle manque encore de preuves solides chez l'homme et de grands essais cliniques (**MATZARAS *et al*, 2022 ; PANWAR *et al*, 2021 ; GARCIA-GUTIERREZ *et al*, 2018**). Il est également important de noter que le microbiote intestinal humain sert de réservoir de gènes de résistance pour au moins 50 des 68 classes d'antibiotiques, connu sous le nom de résistome intestinal (**HU *et al*, 2013 ; FORSLUND *et al*, 2013**).

Le microbiote pourrait être une source de nouveaux antibiotiques, c'est le cas du lugdunin, un nouvel antibiotique peptidique cyclique contenant une thiazolidine, produit par les souches nasales humaines de *Staphylococcus lugdunensis*. Ce dernier inhibe la colonisation du pathogène *S. aureus* et prévient ainsi les infections staphylococciques (**ZIPPERER *et al*, 2016**).

Conclusion

La résistance aux antibiotiques est devenue une occurrence de plus en plus fréquente, et les bactéries ont évolué pour contrer l'activité des produits antibactériens depuis des siècles.

L'émergence de la résistance aux antibiotiques, combinée à une pénurie d'antibiotiques innovants, est une problématique mondiale, au terme de notre étude nous avons constaté que *Escherichia coli* n'était en aucun cas exempt de cette évolution, les antibiotiques d'hier ne sont plus aussi efficaces aujourd'hui et ceux d'aujourd'hui ne le seront peut être plus demain, ce germe ainsi que d'autres s'adaptent aux traitements plus vite que l'homme les met au point, une fois de plus, l'importance de la gestion responsable des antibiotiques en pratique clinique ne peut être sous-estimée.

La présente étude démontre qu'*Escherichia coli* est particulièrement résistant aux antibiotiques, notamment ceux de la famille des beta-lactamines où nous avons observés des taux de résistances élevés pour l'ampiciline et la cefazoline, ainsi que pour le triméthoprime-sulfaméthoxazole il a également été porté à notre attention que les antibiotiques auquel les souches étaient les plus sensibles sont l'ertapénème et la gentamicine suivie de l'aztréoname, la céfoxitine et l'imipénème.

L'utilisation des antibiotiques doit être mieux régulée à la fois à l'échelle locale et mondiale, y compris dans les pays développés. Arrêter l'utilisation des antibiotiques en vente libre dans ces pays et sensibiliser les prescripteurs à la résistance aux antimicrobiens pourrait encore réduire l'utilisation des antibiotiques. Pour minimiser la demande inappropriée, une sensibilisation publique mondiale accrue est également nécessaire. L'application agricole doit être limitée aux soins d'animaux contaminés plutôt qu'à la stimulation du développement. La surveillance de l'utilisation des antibiotiques et de la résistance doit être considérablement améliorée pour permettre une gestion efficace des antibiotiques.

Si la production de nouveaux agents anti-infectieux doit suivre le rythme de l'augmentation de la résistance, une intervention globale significative et des dépenses importantes sont nécessaires, avec un financement à la fois du secteur public et privé.

Références bibliographiques

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **A. FERJANI., M. MARZOUK., F. BEN MOUSSA., J. BOUKADIDA. (2010).** Résistance des souches d'*Escherichia coli* isolées de prélèvements d'origine urinaire vis-à-vis de l'association amoxicilline–acide clavulanique et divers antibiotiques, *Médecine et Maladies Infectieuses*, Volume 40, Issue 3, 2010, Pages161-164, ISSN0399-077X,<https://doi.org/10.1016/j.medmal.2009.06.007>.(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X09001905>)
- **ADENOT M. (2000).** Initiation à la chimie médicinale, les voies de la découverte des médicaments. Ed. Ellipses Editions Marketing S. A . Paris : 87-90
- **AIT-MIMOUNE N., HASSAINE H., BOULANOIR M. (2022).** Bacteriological profile of urinary tract infections and antibiotic susceptibility of *Escherichia coli* in Algeria. *Iran J Microbiol.* 2022 Apr;14(2):156-160. doi: [10.18502/ijm.v14i2.9180](https://doi.org/10.18502/ijm.v14i2.9180). PMID: 35765552; PMCID: PMC9168253
- **ALANAZI M Q., ALQAHTANI F Y., ALEANIZY F S. (2018).** An evaluation of *E.coli* in urinary tract infection in emergency department at KAMC in Riyadh, Saudi Arabia: retrospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* (2018). Feb 9;17(1):3. doi: [10.1186/s12941-018-0255-z](https://doi.org/10.1186/s12941-018-0255-z). PMID: 29422058; PMCID: PMC5806437.
- **ALEKSHUN M.N., LEVY S.B. (2007).**Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance. *Cell*, 2007, 128, 1037-1050.
- **AMBLER RP.** The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1980 May 16; 289(1036):321-31. doi: [10.1098/rstb.1980.0049](https://doi.org/10.1098/rstb.1980.0049). PMID: 6109327.
- **AVORN JL., BARRETT JF., DAVEY PG., MCEWEN SA., O'BRIEN TF., LEVY SB. (2001).**Organisation mondiale de la santé (OMS). Antibiotic resistance: synthesis of recommendations by expert policy groups: alliance for the prudent use of antibiotics, 2001.
- **BEAN DC., KRAHE D., WAREHAM DW. (2006).** Antimicrobial resistance in community and nosocomial *Escherichia coli* urinary tract isolates, London2005 2006.*AnnClin Microbiol Antimicrob* .2008 Jun 18;7:13 doi:[10.1186/1476-0711-713](https://doi.org/10.1186/1476-0711-713).PMID:18564430;PMCID:PMC2440378.
- **BELABBECI A. (2014).** Profil de résistance aux aminosides de souches communautaires d'*E.coli*. Mémoire de Master. Contrôle de développement microbien. Tlemcen, Algérie : Université Abou Bekr Belkaid, 32p.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **BENTROKI AHMED AIMEN., GOURI ADEL., YAKHLEF AMINA., TOUAREF AMEL., GUEROUDJ ABDERRAHIM., BENSOUILAH TAKIEDDINE. (2012).** Résistance aux antibiotiques de souches isolées d'infections urinaires communautaires entre 2007 et 2011 à Guelma (Algérie). *Annales de Biologie Clinique*. 2012;70(6):666-668. doi:10.1684/abc.2012.0760
- **BERNARD LOBEL., CLAUDE-JAMES SOUSSY. (2007).** Les infections urinaires.(Monographies enurologie) (French Edition).Springer Science & Business Media, 2007
- **BIN LIU., AXEL FUREVI., ANDREI V PEREPELOV., XI GUO., HENGCHUN CAO., QUAN WANG., PETER R REEVES., YURIY A KNIREL., LEI WANG., GÖRAN WIDMALM., (2020).** Structure and genetics of *Escherichia coli* O antigens. *FEMS Microbiology Reviews*, Volume 44, Issue 6, November 2020, Pages 655–683.
- **BOERLIN P., TRAVIS R., GYLES C.L., REID-SMITH R., JANECKO N., LIM H., NICHOLSON V., MCEWEN S.A., FRIENDSHIP R., ARCHAMBAULT M. (2005).** Antimicrobial resistance and virulence genes of *Escherichia coli* isolates from swine in Ontario. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2005, 71, 6753-6761.
- **BOUGUessa N-R., BELOUNI R., BENSLIMANI A., SEGHIER M. (2010).** Manuel de microbiologie à l'usage des étudiants en 3ème année de médecine, 2ème édition, office des publications universitaires, 277p.
- **BOULAHBAL F. (2002).** Microbiologie S1 clinique. Office des publications universitaires, p : 126,167-173
- **BRANCH SK., AGRANAT I. (2014).** "New drug" designations for new therapeutic entities: new active substance, new chemical entity, new biological entity, new molecular entity. *J Med Chem*. 2014 Nov 13;57(21):8729-65. doi: 10.1021/jm402001w. Epub 2014 Sep 4. PMID: 25188028.
- **BRION J.D., BUXERAND J., CASYEL J., COUQUELET J., CUSSAC M., DEBAERT M., FOURNIER J.P.,FULCRAND P., HUET J ., LACROIX R., LARONZEJ.Y., LEBAUT G ., LOISEAU P., LOPPINET V ., PARIS J ., PLAT M ., POISSON J ET TRONCHE P . (1992).** Médicaments antibiotiques. Ed. TEC et DOC, Lavoisier Paris.2 : 227-355
- **BRYSKIER A. (1999).** Antibiotiques. Agent antibactériens et antifongiques. Ellipses ; Paris.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **BUSH K., BRADFORD PA. (2016).**β-Lactams and β-Lactamase Inhibitors: An Overview. Cold Spring Harb Perspect Med. 2016 Aug 1;6(8):a025247. doi: 10.1101/cshperspect.a025247. PMID: 27329032; PMCID: PMC4968164.
- **BUTLER MS., GIGANTE V., SATI H., PAULIN S., AL-SULAIMAN L., REX JH., FERNANDES P., ARIAS CA., PAUL M., THWAITES GE., CZAPLEWSKI L., ALM RA., LIENHARDT C., SPIGELMAN M., SILVER LL., OHMAGARI N., KOZLOV R., HARBARTH S., BEYER P. (2022).** Analysis of the Clinical Pipeline of Treatments for Drug-Resistant Bacterial Infections: Despite Progress, More Action Is Needed. Antimicrob Agents Chemother. 2022 Mar 15;66(3):e0199121. doi: 10.1128/AAC.01991-21. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35007139; PMCID: PMC8923189.
- **CATTOIR V. (2006).**Chloramphénicol, fosfomycine, acidefusidique et polymixines. In: ANTIBIOGRAMME COURVALAIN.P, LECLERCQ.R, BINGEN.E 2ème édition,; P349-364
- **CHARLES W., STRATTON M.D. (1997).** Oxazolidinone: A new class of antimicrobial Agents. Antimicrobics and Infectious Diseases Newsletter, 16(9): 69
- **CHARLOTTE BALIERE. (2016).** Les *Escherichia coli* potentiellement pathogènes dans l'environnement littoral : cas des STEC et des EPEC. Thèse de doctorat : Microbiologie. France : Université de Bretagne occidentale, p.24.
- **CHOKSHI AASTHA., SIFRI ZIAD., CENNIMO DAVIDI., HORNG HELEN. (2019).** Global contributors to antibiotic resistance. Journal of Global Infectious Diseases 11(1):p 36-42, Jan–Mar 2019. | DOI: [10.4103/jgid.jgid_110](https://doi.org/10.4103/jgid.jgid_110)
- **COHEN D.T., ZHANG C., FADZEN C.M. ET AL. (2019).**A chemoselective strategy for late-stage functionalization of complex small molecules with polypeptides and proteins. *Nature Chem* 11, 78–85 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41557-018-0154-0>
- **COURVALIN P., LECLERCQ R., BINGEN E. ANTIBIOGRAMME (2006).**Paris : Eska.
- **COURVALIN P. (2008).** La résistance des bactéries aux antibiotiques : combinaisons de mécanismes biochimiques et génétiques. Bull. Acad. Vét. 161.
- **DA SILVA G. J., MENDONÇA N. (2012).** Association between antimicrobial resistance and virulence in *Escherichia coli*. *Virulence*, 3(1), 18–28. <https://doi.org/10.4161/viru.3.1.18382>

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **DEKKAR LYDIA ., SAIDJ KENZA., SOUIDI HANANE. (2022).**Evaluation de la consommation des antibiotiques entre 2018 et 2021 au sein du CHU Nedir Mohamed, CHU Nafissa Hamoud et l'EPH Hassen Badi en Algérie. Memoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie
- **DEMORE B. (2018).** Pathologie infectieuse partie VIII. Pp : 755,762
- **DENIS FRANCOIS., MARIE-CECILE PLOY., CHRISTIAN MARTIN., VINCENT CATTOIR. (2016).** Bactériologie médicale Technique usuelles Troisième Édition
- **DOI, Y., WACHINO., J. I. ARAKAWA, Y. (2016).** Aminoglycoside resistance: The emergence of acquired 16S ribosomal RNA methyltransferases. Infect. Dis. Clin. N. Am. 30, 523–537(2016).
- **DRAWZ SM., BONOMO RA. (2010).** Three decades of beta-lactamase inhibitors. Clin Microbiol Rev. 2010 Jan; 23(1):160-201. doi: [10.1128/CMR.00037-09](https://doi.org/10.1128/CMR.00037-09). PMID: 20065329; PMCID: PMC2806661.
- **DUVAL J., SOUSSY C J (1985).**Abrégés antibiothérapie. 3^{ème}. ed. Masson. pp: 37-150.
- **ELISABET GUIRAL., JORDI BOSCH., JORDI VILA., SARA M. SOTO. (2011).**Prevalence of *Escherichia coli* among samples collected from the genital tract in pregnant and non-pregnant women: relationship with virulence *FEMS Microbiol Lett*20113141703
- **EMMA SAEZ-LOPEZ ET AL., (2016).** Characterization of Vaginal *Escherichia coli* Isolated from Pregnant Women in Two Different African Sites
- **ERJAVEC MARJANCA STARČIČ. (2023).** *Escherichia Coli*: Old and New Insights
- **FARFOUR ERIC., AMANDINE HENRY., ANTHONY RAZILLARD., EMILIE CARDOT., LUCIE LIMOUSIN., PIERRE CAHEN EMILIE., JOLLY MARC., VASSE DAMIEN MATHONNET. (2019).**Rapid identification of *Escherichia coli* colonies from clinical sample inoculated on CHROMagar Orientation media (Becton Dickinson). Ann Biol Clin 2019;
- **FASUGBA O., GARDNER A., MITCHELL BG., MNATZAGANIAN G. (2015).** Ciprofloxacin resistance in community- and hospital-acquired *Escherichia coli* urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of observational studies. BMC Infect.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **FERECH M., COENEN S. (2006).** "European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe". *J Antimicrob Chemother*; 58(2): 401-407.
- **FORSLUND K., SUNAGAWA S., KULTIMA J.R., MENDE D.R., ARUMUGAM M., TYPAS A., BORK P. (2013).** Country-specific antibiotic use practices impact the human gut resistome. *Genome Res.* 2013, 23, 1163–1169.
- **FOSTER-NYARKO E., PALLEN MJ. (2022).** The microbial ecology of *Escherichia coli* in the vertebrate gut. *FEMS Microbiol Rev.* 2022 May 6;46(3):fuac008. doi: 10.1093/femsre/fuac008. PMID: 35134909; PMCID: PMC9075585
- **FOUDRAINE, D.E., STREPIS, N., STINGL C. et al (2021).** Exploring antimicrobial resistance to beta-lactams, aminoglycosides and fluoroquinolones in *E. coli* and *K. pneumoniae* using proteogenomics. *Sci Rep* 11, 12472 (2021).
- **FROINÇOISE VAN BAMBEKE., PAUL TULKENS. (2008).** Syllabus national belge de pharmacologie, 2008
- **FROST L.S., LEPLAE R., SUMMERS A.O., TOUSSAINT A. (2005)** Mobile genetic elements: the agents of open source evolution. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2005, 3, 722-732.
- **GANDY C., BUXERAND J. (2005).** Antibiotiques : pharmacologie et thérapeutique Ed Elsevier SAS. Paris
- **GARCIA-GUTIERREZ. E., MAYER, M. J., COTTER, P. D., NARBAD, A. (2018).** Gut microbiota as a source of novel antimicrobials. *Gut Microbes*, 10(1),1–21. <https://doi.org/10.1080/19490976.2018.1455790>
- **GOLDSTEIN F. (2006).** Sulfamides et triméthoprim In : ANTIBIOGRAMME COURVALAIN.P, LECLERCQ.R, BINGEN.E 2ème édition, : P341-348
- **GREGOVA G., KMET V. (2020).** Antibiotic resistance and virulence of *Escherichia coli* strains isolated from animal rendering plant. *Sci Rep.* 2020 Oct 13;10(1):17108. doi: 10.1038/s41598-020-72851-5. PMID: 33051473; PMCID: PMC7553926.
- **GUARDABASSI L., COURVALIN P. (2006).** Modes of antimicrobial action and mechanisms of bacterial resistance. *Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin.* p: 1,18.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **GUINOISEAU E. (2010).** Molécule antibactérienne issue d'huiles essentielles : Séparation, identification et mode d'action. Université de Crose-Pasquale Paoli, 148p.
- **HABAK PJ., CARLSON K., GRIGGS., JRRP. (2024).** Urinary Tract Infection in Pregnancy. 2024Apr2 In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 30725732.
- **HACENE HOCINE. (2016).** Microbiologie fondamentale et appliquée .Alger : Houma éditions ; p 302-305
- **HARBOTTLE H., THAKUR S., ZHAO S., WHITE D.G. (2006).** Genetics of antimicrobial resistance. Anim. Biotechnol., 2006, 17, 111-124.
- **HERBERT C. FRIEDMANN. (2006).** Escherich and *Escherichia*, Advances in Applied Microbiology, Academic Press, Volume 60, 2006, Pages 133-196, ISSN 0065-2164, ISBN 9780120026623,
- **HILDEBRAND JP, CARLSON K, KANSAGOR AT. (2024).** Vaginitis. Jun 7. In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pear Is Publishing; 2024Jan-. PMID: 29262024.
- **HU, Y., YANG, X., QIN, J. et al (2013).** Metagenome-wide analysis of antibiotic resistance genes in a large cohort of human gut microbiota. *Nat Commun* **4**, 2151 . <https://doi.org/10.1038/ncomms3151>
- **J. PRESCOTT., D. HIRSH. (1999).** Antimicrobial Chemotherapy, in Veterinary microbiology, Blackwell Science, Oxford
- **JAMES A KARLOWSKY., JUDITH STEENBERGEN., GEORGE G ZHANEL. (2019).** Microbiology and Preclinical Review of Omadacycline, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 69, Issue Supplement_ 1, 15 August 2019 , Pages S S15, <https://doi.org/10.1093/cid/ciz395>
- **JAMES P. NATARO., JAMES B. KAPER. (1998).** Diarrheagenic *Escherichia coli*: American society for Microbiology
- **JARLIER V., NORDMANN P. (2000).** Entérobactéries et β -lactamines. ESKA 2000- Précis de bactériologie clinique
- **JEAN ASSELINEAU., JEAN-PIERREZALTA. (1973).** Les antibiotiques structure et exemples de mode d'action. Paris: Herman 1973
- **JEAN LOUP AVRIL., HENRY DABERNAT., FRANCOIS DENIS., HENRI MONTEIL., (1992).** Bactériologie clinique Deuxième Edition

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **JOFFIN J-N., LEYRAL G. (2001).** Microbiologie technique 1 dictionnaire des techniques. 3ème édition, C.R.D.P d'aquitaine, 312p.
- **JOHNSTON, B.D., THURAS, P., PORTER, S.B. ET AL. (2021).** Global molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Escherichia coli* (2002–2017). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2021). <https://doi.org/10.1007/s10096-021-04310-6>
- **JOLY B. ET REYNAUD A., (2002).** Entérobactéries systématique et méthodes de diagnostic. Edition TEC & DOC.
- **KAHNE D. LEIMKUEHLER C. LU Z. WALCH C. (2005).** Glycopeptide and lipoglycopeptide antibiotics. *Chemical Reviews*.105 (20) : 425-448
- **KAPER JB., NATARO JP., MOBLEY HL., (2004).** Pathogenic *Escherichia coli*. *Nature reviews. Microbiology* 2(2): 123-140.
- **KAUR, H., KUMAR, R., SINGH, A. P., SINGH, A., & SHARMA, P. (2024).** Antibiotics–Beta Lactams: A Review.
- **KEZZAL KAMAL., RAHAL KHEIRA. (1993).** Les antibiotiques classification-mode d'action –résistance-action in-vitro Alger : Office des publications universitaires.
- **KHIATI M. (2004).** Guide des maladies infectieuses et parasitaires. Ed. Office des publications universitaires. Paris : 224- 225
- **KING L.A.E., LOUKIADIS P., MARIANI-KURKDJIAN S., HAEGHEBAERT F. X., WEILL C., BALIERE S., GANET M., GOUALI V., VAILLANT N., PIHIER H., CALLON R., NOVO O., GAILLOT D., THEVENOT-SERGEANT E., BINGEN P., CHAUD and H. de Valk. (2014).** Foodborne transmission of sorbitol-fermenting *Escherichia coli* O157:[H7] via ground beef: an outbreak in northern France, 2011. *ClinMicrobiol and Infect.* 20 (12):O1136-1144
- **KITOUNI M. (2007).** Isolement des bactéries actinomycétales productrices d'antibiotiques a partir d'écosystèmes extrêmes. Identification moléculaire des actives et caractérisation préliminaires des substances élaborées. Thèse en vue de l'obtention du diplôme de doctorat d'état en microbiologie, Algérie (Université Mentouri-constantine) : 48,50,55
- **KUMAR A., SCHWEIZER H.P. (2005).** Bacterial resistance to antibiotics: active efflux and reduced uptake. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2005, 57, 1486-1513.
- **LI X.Z., NIKAIIDO H. (2004).** Efflux-mediated drug resistance in bacteria. *Drugs*,2004, 64, 159-204.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **LIVERMOR DM. (1995).** β -Lactamases in laboratory and clinical resistance. Clin Microbiol Rev; 8(4): 557-584.
- **LIVERMOR DM. (1995).** β -lactamases mediated resistance: past, present and future, J. infect. Dis ; 6 : 75-83.
- **LOUCIF K. (2010).** Recherche de substance antibactérienne à partir d'une collection de souche d'actinomyète. Caractérisation préliminaire de molécule bioactive. Université Mentouri Constantine, 139p.
- **LÜLLMANN HEINZ., MOHR KLAUS., ZIEGLER ALBRECHT. (1998).** Atlas de poche Pharmacologie
- **M.C. EL BOUAMRI, L. ARSALANE, Y. KAMOUNI, H. YAHYAOU, N. BENNOUAR, M. BERRAHA, S. ZOUHAIR. (2014).** Profil actuel de résistance aux antibiotiques des souches d'*Escherichia coli* uropathogènes et conséquences thérapeutiques, Progrès en Urologie, Volume 24, Issue16, 2014, Pages 1058-1062, ISSN 1166-7087, <https://doi.org/10.1016/j.purol.2014.09.035>.
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1166708714005363>)
- **MADIGAN. M ET MARTINKO. J. (2007).** Biologie de Micro-organismes. Université Carbondale de L'Illinois du sud. 11eme édition.PP.702-862.
- **MAHMOUD MA., ALDHAEFI M., SHEIKH A., ALJADHEY H. (2018).** Community pharmacist's perspectives about reasons behind antibiotics dispensing without prescription: a qualitative study. Biomed Res 2018;29
- **MARIA LYMBEROPOULOUS. (2004).** Identification, caractérisation et distribution phylogénétique du fimbriae IR chez *Escherichia coli*. Mémoire pour l'obtention du grade des maitres des sciences en microbiologie appliquée. INRS-Institut Armand-Frappier.
- **MARTIN N., ANDREW J., VAN ALST1., RHIANNON M., LEVEQUE1., VICTOR J. DIRITA. (2024).** Département de microbiologie et de génétique moléculaire, Michigan State University Transformation des cellules *E. coli* en utilisant le chlorure de calcium. JoVE, Cambridge, MA, (2024).
- **MASTERTON R.G. (2009).** The new treatment parading and the role of carbapenems. International Journal of Antimicrobial Agents, 33 :1-105
- **MATZARAS R., NIKOPOULOU A., PROTONOTARIOU E., CHRISTAKI E. (2022).** Gut Microbiota Modulation and Prevention of Dysbiosis as an Alternative Approach to Antimicrobial Resistance: A Narrative Review. Yale J Biol Med. 2022 Dec 22;95(4):479-494. PMID: 36568836; PMCID: PMC9765331.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **MAX SUSSMAN., (1997).** Escherichia Coli Mechanisms of Virulence
- **MCGOWAN A. ET MACNAUGHTON E. (2017).** Antibiotic resistance. Med (United Kingdom) 2017;45:622
- **MERAD M L (2003) :** L'antibiothérapie chez l'enfant. Mémoire pharmacie. Annaba. pp : 1-18.
- **MERENS A., CAVALLO J. (2008).** Spectre d'activité antibactérien d'un antibiotique et catégorisation clinique. Ed. Elsevier. p: 302.'Illinois du sud .11e édition. PP.702-862.
- **MUNITA JM ET ARIAS CA. (2016).** Mechanisms of antibiotic resistance. In: Virulence mechanisms of bacterial pathogens. wiley; 2016. p. 481–511
- **NAJIA MOUKRAD., FOUZIA RHAZI., FILALI YOUSSEF., MAKOUDI. (2013).** Genital infections and evolution in the time of the multi resistance to antibiotics at Escherichia coli and staphylococcus aureus, in the city of meknes morocco)
- **National Institutes of Health,** “NIH Clinical Research Trials and You,” accessed Sept. 19, 2016, <http://www.nih.gov/health/clinicaltrials/basics.htm>.
- **NAUCIEL C., VILDE J. (2005).** Bactériologie médicale 2émeédition. Masson, p: 46, 77-80.
- **NEUMAN M (1990).**Vademecum des antibiotiques et agents chimiothérapiques 5^{éme}.
- ed. Maloine. pp : 246 - 686.
- **NEWMAN, D. (2022).** Old and modern antibiotic structures with potential for today's infections. *ADMET and DMPK*, 10(2), 131–146. <https://doi.org/10.5599/admet.1272>
- **NIKAIDO H. (2009).** Multidrug resistance in bacteria. *Annu. Rev. Biochem.*,2009, 78, 119-146.
- **NORDMANN P, POIREL L. (2013).** Strategies for identification of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Chemother.* 2013 Mar;68(3):487-9. [doi: 10.1093/jac/dks426](https://doi.org/10.1093/jac/dks426). Epub 2012 Oct 26. PMID: 23104494.
- **NORDMANN P. (2006).** Résistance aux β -lactamines chez *Acinetobacterbaumannii* : évolution et émergence de nouveaux mécanismes. *Antibiotiques.* Edition Masson. 8 (2) : 100-107.
- **PAGE CLIVE P., CURTIS MICHAEL J., SUTTER MORLY C. (1999).** Pharmacologie intégrée. pp 491.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **PANWAR RB, SEQUEIRA RP, CLARKE TB. (2021).**Microbiota-mediated protection against antibiotic-resistant pathogens. *Genes Immun.* 2021 Oct;22(5-6):255-267. doi: 10.1038/s41435-021-00129-5. Epub 2021 May 4. PMID: 33947987; PMCID: PMC8497270.
- **PAPP-WALLACE KM, BETHEL CR, DISTLER AM, KASUBOSKI C, TARACILA M, BONOMO RA. (2022).** Inhibitor resistance in the KPC-2 beta-lactamase, a preeminent property of this class A beta-lactamase. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Feb;54(2):890-7. doi: 10.1128/AAC.00693-09. Epub 2009 Dec 14. PMID: 20008772; PMCID: PMC2812178
- **PASCALE LESSEUR. (2014).** Antibiotiques : modes d'action, mécanismes de la résistance.<https://devsante.org/articles/antibiotiques-modes-d-action-mecanismes-de-la-resistance>
- **PATERSON D.L., BONOMO R.A. (2005).** Extended-spectrum beta-lactamases: A clinical update. *Clin. Microbiol. Rev.* 18:657-86.
- **PATRICK G.L. (2003).**Chimie pharmaceutique. De Boek, Paris.
- **PERRONNE CHRISTAIN. (1999).** Maladies infectieuses, volume 1. pp65.
- **PHILIPPON A. (2008).** Résistance bactérienne: définitions, mécanismes, évolution;EMC. Elsevier Masson SAS, Paris, Maladies infectieuses, 10, 1-13.
- **PIETSCH, M.; PFEIFER, Y.; FUCHS, S.; WERNER, G. (2021).** Analyses basées sur le génome des effets de fitness et des changements compensatoires associés à l'acquisition de plasmides contenant bla^{CMY-}, bla^{CTX-M-} et bla^{OXA-48/VIM-1} dans *Escherichia coli*. *Antibiotics* 2021, 10, 90.
- **Pilly F. (2006).** Infections urinaires de l'enfant et de l'adulte. Éditions Eurêka ; 2006.
- **POIREL L. MADEC J. LUPO A. SCHINK A. KIEFFER N. NORDMANN P. SCHWARZ S. (2018).**Antimicrobial Resistance in *Escherichia coli*. *Microbiol Spectr* 6:10.1128/microbiolspec.arba-0026-2017.
- **PRESCOT L-M., HARLEY J-P., KLEIN D-A. (2007).** Microbiologie. 2ème édition, de boeck, Paris, 1137
- **PRESCOT L-M., HARLEY J-P., KLEIN D-A. (2010).** Microbiologie. 2ème édition, de boeck, Paris, 1137
- **RANJBAR R, NAZARI S, FARAHANI O. PHYLOGENETIC. (2020).** Analysis and Antimicrobial Resistance Profiles of *Escherichia coli* Strains Isolated from UTI-Suspected Patients. *Iran J Public Health.*2020 Sep; 49(9):1743-1749. doi:

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[10.18502/ijph.v49i9.4094](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33643950/). PMID: 33643950; PMCID:PMC7898090.

- **REDGRAVE LS., SUTTON SB., WEBBER MA., PIDDOCK LJV. (2014).** Fluoroquinolone resistance: mechanisms, impact on bacteria, and role in evolutionary success. *Trends Microbiol* 2014. [doi:10.1016/j.tim.2014.04.007](https://doi.org/10.1016/j.tim.2014.04.007)
- **REX H JOHN , KEVIN OUTTERSON, (2021).**Antibacterial R&D at a Crossroads: We've Pushed as Hard as We Can ... Now We Need to Start Pulling!, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 73, Issue 11, 1 December 2021, Pages e4451–e4453, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa852>
- **RICHARD d'ARI., GUENNADI SEZONOV., (2008).** Les organismes modèles : Biologie et génétique d'*Escherichia coli*
- **RODRIGUEZ-MARTINEZ J.M.,VELASCO C., BRIALES A.,GARCIA I., CONEJO M.C.,PASCUAL A. (2008).** Qnr-like pentapeptide repeat proteins in gram-positive bacteria. *J. Antimicrob.Chemother.*, 2008, 61, 1240-1243.
- **RODRIGUEZ-VILLALOBOS H., STRUELENS MJ. (2006).** Résistance bactérienne par β -lactamases à spectre étendu : implications pour le réanimateur. *Réanimation* ; 15: 205-213
- **RYAN, E.M, MAHMOUD Y. ALKAWAREEK, RYAN F. DONNELLY, BRENDAN F. GILMORE., (2012).** Synergistic phage-antibiotic combinations for the control of *Escherichia coli* biofilms *in vitro*, *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, Volume 65, Issue 2, July 2012, Pages 395–398, <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2012.00977.x>
- **SHANNON D. MANNING., HILARY BABCOCK., (2010).** *Escherichia Coli* Infections
- **SINGLETON P. (2005).** bactériologie, 6ème édition, dunod, paris, 542p Standardisation des tests de sensibilité aux antibiotiques a l'échelle nationale 8^{em} édition avril 2020
- **SNYDER L., CHAMPNESS W. (1997).** Molecular genetics of bacteria. ASM Press : Washington, 1997, 504p.
- **SOBEL JD. (1990).** Vaginal infections in adult women. *MED CLIN NORTH AM.*1990NOV; 74(6):1573-602.[DOI:10.1016/S0025-7125\(16\)30496-5](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(16)30496-5).PMID:2246954.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **SREEJA MK, GOWRISHANKAR NL, ADISHA S, DIVYA KC. (2017).** Antibiotic resistance reasons and the most common resistant pathogens – a review. *Res J PharmTechnol*2017;10:1886–90,
- **STUART B LEVY., BONNIE MARSHALL. (2004).** Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses *Nat Med* 2004 10S1229
- **TADDEI F. ET AL.,(1997).** Role of mutator alleles in adaptive evolution. *Nature*, 1997, 387 (6634), 700-702
- **TAGAJDID MR, BOUMHIL L, IKEN M, ADNAOUI M, BENOUDA A.(2010).** Etude de la résistance des souches d'Escherichia coli isolées dans les urines aux fluoroquinolones et aux céphalosporines de troisième génération [Resistance to fluoroquinolones and third generation cephalosporin of Escherichia coli isolated from urines]. *Med Mal Infect.* 2010 Feb;40(2):70-3.French.[doi:10.1016/j.medmal.2008.10.015](https://doi.org/10.1016/j.medmal.2008.10.015).Epub2008Dec6.
- **TALBERT M., WILLOQUET G., ET GERVAIS R. (2009).**Pharmacoclinique. Wolters Kluwer. p: 641- 655
- **THE PEW CHARITABLE TRUSTS. (2021).** Tracking the global pipeline of antibiotics in development, March 2021. <https://www.pewtrusts.org/en/research-and-analysis/issue-briefs/2021/03/tracking-the-global-pipeline-of-antibiotics-in-development>. The Pew Charitable Trusts, Philadelphia, PA.
- **THEURETZBACHER U, GOTTWALT S, BEYER P, BUTLER M, CZAPLEWSKI L, LIENHARDT C, MOJA L, PAUL M, PAULIN S, REX JH, SILVER LL, SPIGELMAN M, THWAITES GE, PACCAUD JP, HARBARTH S. (2019).** Analysis of the clinical antibacterial and antituberculosis pipeline. *Lancet Infect Dis.* 2019 Feb;19(2):e40-e50. [doi: 10.1016/S1473-3099\(18\)30513-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30513-9). Epub 2018 Oct 15. PMID: 30337260.
- **TODAR R. (2008).** Antimicrobial agents in the treatment of infectious diseases. *Todar's online textbook of bacteriology.*
- **TOOKE CL, HINCHLIFFE P, BRAGGINTON EC, COLENZO CK, HIRVONEN VHA, TAKEBAYASHI Y, SPENCER J. (2019).** β -Lactamases and β -Lactamase Inhibitors in the 21st Century. *J Mol Biol.* 2019 Aug 23;431(18):3472-3500. [doi: 10.1016/j.jmb.2019.04.002](https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.04.002). Epub 2019 Apr 5. PMID: 30959050; PMCID: PMC6723624.
- **VAISH R., PRADEEP M., SETTY C. and KANDI V., (2016).** Evaluation of

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Virulence Factors and Antibiotic Sensitivity Pattern of *Escherichia coli* Isolated from Extra intestinal Infections. *Cureus*. 8(5): p 604

- **VAN BAMBEKE F., MICHOT.J.M. ELDERE.V. J ET TULKEND P.M. (2005).** Quinolones in 2005: an update. *Chemical Microbiology Infectious*, 11 : 256-280
- **VANDER-STICHELE RH, ELSEVIERS MM, FERECHE M, ET AL. (2006).** European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC) Project Group. (2006). "Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries : results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997-2002)". *J Antimicrob Chemother* ; 58(1) : 159-167
- **VERNOZY-ROZAND CHRISTINE ., MONTET MARIE-PIERRE., (2005).** *Escherichia coli* O157:H7 (2° Éd.).
- **VILLEGAS, J. ET AL., (2021).** Identification of *Escherichia coli* strains in the vaginal cultures of healthy women and their patterns of antibiotic resistance. *Medical Science Pulse*, vol. 15, no. 3, pp. 4-9.
- **WANG M., GUO Q., XU X., WANG X., YE X., WU S., HOOPER D.C. (2009).** New plasmid mediated quinolone resistance gene, *qnrC*, found in a clinical isolate of *Proteus mirabilis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2009, 53, 1892-1897.
- **WATKINS RR, PAPP-WALLACE KM, DRAWZ SM, BONOMO RA. (2013).** Novel β -lactamase inhibitors: a therapeutic hope against the scourge of multidrug resistance. *Front Microbiol*. 2013 Dec 24;4:392. doi: 10.3389/fmicb.2013.00392. PMID: 24399995; PMCID: PMC3871716.
- WEBOGRAPHIE
- **WEISS, K. (2002).** La résistance bactérienne: la nouvelle guerre froide. *Le médecin du Québec*, 37(3), 41-49.
- **WOLFF M., JOLY-GOULLON M.L ET PAJOT O. (2009).** Les carbapénèmes *journal de Réanimation*, 18 : 5199-5208
- **World Health Organization. (2023).** Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis. Geneva; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- **World Health Organization. (2024).** Bacterial priority pathogens list, 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance, ISBN: 978-92-4-009346-1
- **WU JY, SRINIVAS P, POGUE JM. CEFIDEROCOL. (2020).** A Novel Agent for the Management of Multidrug-Resistant Gram-Negative Organisms. *Infect Dis Ther*. 2020

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Mar;9(1):17-40. doi: [10.1007/s40121-020-00286-6](https://doi.org/10.1007/s40121-020-00286-6). Epub 2020 Feb 18. PMID: 32072491; PMCID: PMC7054475

- **YALA M., MERED A., MOHAMEDI D., ET OUAR M. (2001).** Classification et modes d'action des antibiotiques. Méd.Maghreb. 91:13-14
- **YANG, J.H.; WRIGHT, S.N.; HAMBLIN, M.; MCCLOSKEY, D.; ALCANTAR, M.A.; SCHRÜBBERS, L.; LOPATKIN, A.J.; SATISH, S.; NILI, A.; PALSSON, B.O.; ET AL. (2019).**A White-Box Machine Learning Approach for Revealing Antibiotic Mechanisms of Action. Cell 2019, 177, 1649–1661.e9. [CrossRef]
- **YVES COHEN., CHRISTIAN JACQUOT. (2008).** Pharmacologie 6ème édition.ELSEVIER-MASSONComité de l'antibiogramme de la société Française de Microbiologie.2020
- **Zagaglia, C., Ammendolia, M. G., Maurizi, L., Nicoletti, M., & Longhi, C. (2022).** Urinary Tract Infections Caused by Uropathogenic *Escherichia coli* Strains—New Strategies for an Old Pathogen. *Microorganisms*, 10(7), 1425. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10071425>
- **ZIADI H. (2010).** Essai d'amélioration du taux de rétention de la tétracycline dans un polymère à empreinte moléculaire formé de co-polymères fonctionnalisés de l'acide lactique. Thèse en vue de l'obtention du grade de maître en sciences pharmaceutiques option chimie médicinale, université de Montréal.
- **ZIPPERER A, KONNERTH MC, LAUX C, BERSCHIED A, JANEK D, WEIDENMAIER C, BURIAN M, SCHILLING NA, SLAVETINSKY C, MARSCHAL M, WILLMANN M, KALBACHER H, SCHITTEK B, BRÖTZ-OESTERHELT H, GROND S, PESCHEL A, KRISMER B. (2016)** Human commensals producing a novel antibiotic impair pathogen colonization. Nature. 2016 Jul28;535(7613):511-6. doi: [10.1038/nature18634](https://doi.org/10.1038/nature18634). Erratum in: Nature. 2016 Nov10;539(7628):314. doi: [10.1038/nature19781](https://doi.org/10.1038/nature19781). PMID: 27466123
- **ZOMAHOUN CARENE IREDE NADIA PRISCA. (2005).** Evaluation de la sensibilité aux antibiotiques des bactéries isolées des infections urinaires au laboratoire de bactériologie du centre national hospitalier : thèse pour obtenir le grade de docteur en pharmacie Diplôme d'état Université du Mali : 31,32

Webographie

www.antibiotique.eu

www.microbiologie-clinique.com

Annexes

Gélose Muller Hinton	
Infusion de viande bovine	38 g
Hydrolysate acide de caséine	17.58 g
Amidon soluble	1.5g
Agar	15.0g
Eau distillée	1000ml

BHIB	
Extrait cœur-cerveille	17.5g
Peptone pancréatique De gélatine	10.0g
Chlorure de sodium	05.0g
Phosphate di sodique	02.5g
Glucose	02.0g
Eau distillée	1000ml

Eau physiologique	
NaCl	09.00g
Eau distillée	1000ml

Gélose nutritive ordinaire	
Extrait de viande de bœuf	1 g/l
Extrait de levure	2 g/l
Peptone	5 g/l
Chlorure de sodium	5 g/l
Agar	15 g/l
Ph 7.4 ± 0.2	

Annexe : Composition des milieux de cultures

Antécédent D'infection urinaire		
Brulures mictionnelles	Oui	Non
Fièvre	Oui	Non
Pollakiurie	Oui	Non
Diabétique	Oui	Non
Enceinte	Oui	Non
Hospitalisation(s)	Oui	Non
Traitement antibiotique	Oui	Non
Si oui lequel		
Pathologie rénale	Oui	Non
Phimosis, Vessie neurologique malfonction de l'arbre urinaire	Oui	Non

Annexe : Fiche de renseignement ECBU

CHROMagar Orientation

L'objectif majeur du CHROMagar Orientation est la détection des micro-organismes pathogènes des voies urinaires, mais il a une application plus large et peut être utilisé pour l'isolement et la différenciation des germes dans d'autres zones infectées telles que les cicatrices.

Dans la plupart des échantillons d'urine, il permet une identification complète des agents pathogènes.

INOCULATION

Remettre à température ambiante le milieu réfrigéré. Ensemencer en surface et incubé 18-24 heures à 37°C.

INTERPRETATION

Micro-organisme	Aspect typiques des colonies
E.coli	Roses foncées à rougeâtres
Enterococcus	Bleues turquoise
Klebsielle, Enterobacter, Citrobacter	Bleues métalliques
Proteus	Halot brun
Pseudomonas	Crèmes, Translucides
Staphylococcus aureus	Dorées, opaques, petites
Staphylococcus saprophyticus	Roses, opaques, petites

CHROMagar™ Orientation
Aspect typique de micro-organismes

Stockage : Entre 2-8 °C à l'abri de la lumière.
Conditionnement : Milieu de culture prêt à l'emploi en flacon de 180 ml.

Annexe : Table d'identification chromagar orientation fournit par l'entreprise

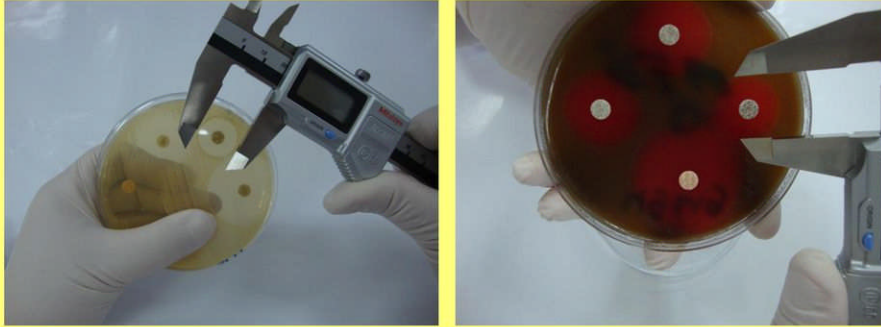
Groupe s	Espèces bactériennes	Seuil de significativité	Sexe
1	<i>E. coli</i> , <i>S. saprophyticus</i>	10 ³ UFC/mL	Homme ou Femme
2	Enterobactéries autres que <i>E. coli</i> , entérocoques (si monomicrobien), <i>Corynebacterium urealyticum</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Aerococcus urinae</i> (si monomicrobien)	10 ³ UFC/mL	Homme
		10 ⁴ UFC/mL	Femme
3	Bactéries à Gram positif <i>Streptococcus agalactiae</i> , staphylocoques à coagulase négative autres que <i>S. saprophyticus</i> , entérocoques (en association avec <i>E. coli</i>), <i>Aerococcus urinae</i> (en association avec une entérobactérie uropathogène) Bacilles à Gram négatif (<i>Acinetobacter</i> spp., <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , autres Pseudo-monaceae) <i>Candida</i> spp.	10 ⁵ UFC/mL	Homme ou Femme
4	Lactobacilles, streptocoques alpha-hémolytiques. <i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Bifidobacterium</i> spp .. bacilles diphtérimorphes (sauf <i>Corynebacterium urealyticum</i> , <i>C. seminale</i>)	Pas de seuil, contaminants Probables à contrôler	Homme ou Femme

Annexe : Seuils de significativité de la bactériurie en fonction du groupe d'uropathogènes dans les infections urinaires communautaires, après prélèvement en milieu de jet (**Remic**, 202 (Remic , 2022 7^{ème} édition Ch 20 page 239)

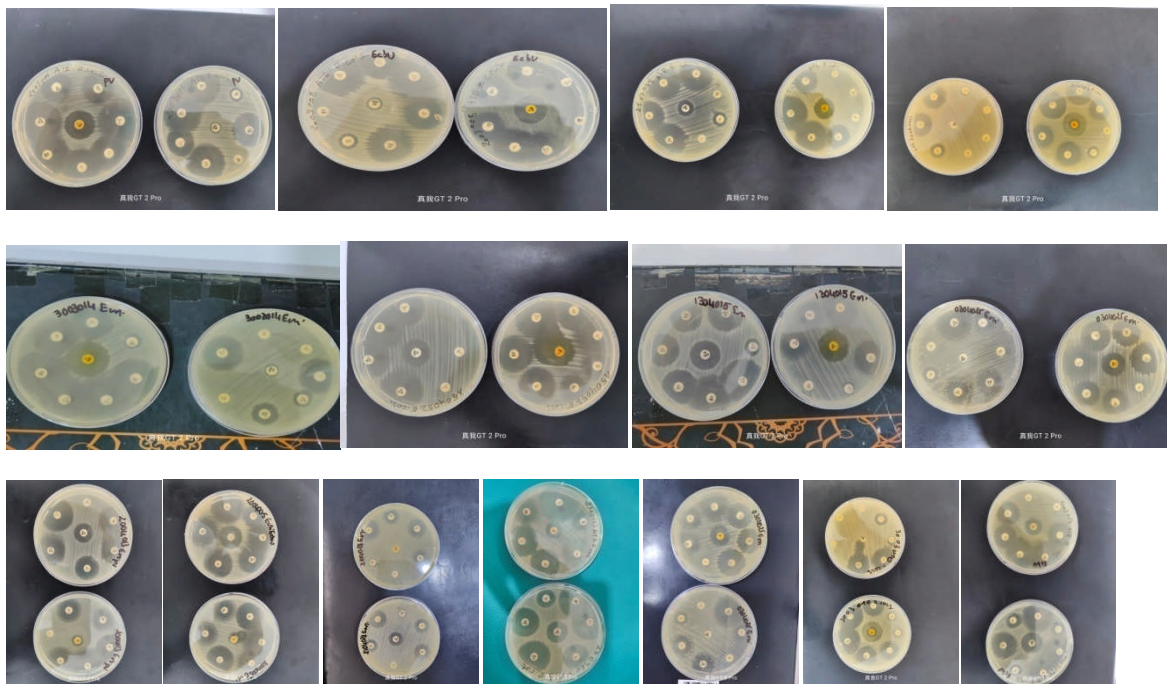


Annexe : Antibiogramme de la souche E.COLI ATCC 29522 (Originale)

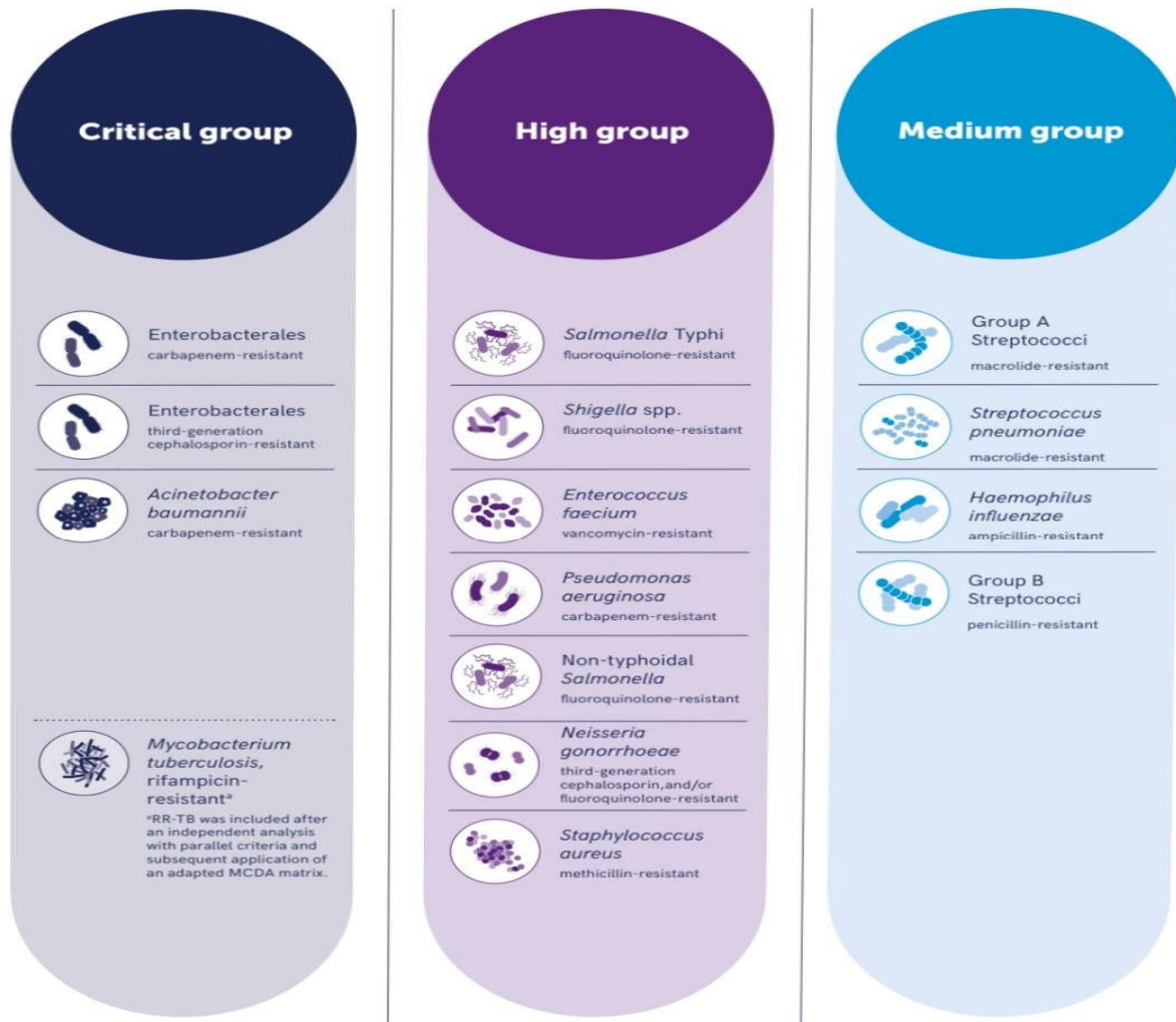
Bien positionner le pied à coulisse afin de faire une bonne lecture des diamètres



Annexe : pied à coulisse (manuelle de standardisation)



Annexe : Antibiogramme des souches d'*E. Coli*



Annexe: Liste des bactéries pathogènes de l'OMS 2024 (WHO, 2024)

Coloration de GRAM

- 1- Confectionner un frottis
- 2- Laisser sécher
- 3- Colorer au Violet de gentiane pendant 1 min
- 4- Laver à l'eau du robinet
- 5- Fixation au lugole pendant 1 min
- 6- Laver à l'eau du robinet
- 7- Décoloration à l'alcool 30 seconde
- 8- Colorer a la fuchsine 1 min
- 9- Laver à l'eau du robinet
- 10- Laisser sécher

Annexe : Protocole de la coloration de Gram

Antibiotiques testés (charge)	Diamètre (mm)	Antibiotiques testés (charge)	Diamètre (mm)
Amikacine (30µg)	19-26	Céftazidime (30µg)
Amoxiciline + Acide clavulanique (20/10µg)	15-24	Ciprofloxacine (5µg)	30-40
Ampiciline (10µg)	16-22	Chloramphénicol (30µg)	21-27
Acide nalidixique (30µg)	22-28	Ertapénème (10µg)	29-26
Aztréonam (30µg)	28-36	Furanes (300µg)	20-25
Céfazoline (30µg)	21-27	Gentamicine (10µg)	19-26
Céfoxitine (30µg)	23-29	Imipénème (10µg)	26-32
Céfotaxime (30µg)	29-35	Triméthoprim + Sulfaméthoxazole (1.25/23.75µg)	23-29

Annexe : Valeurs limites de diamètres des zones d'inhibition pour la souche ATCC25922 Utilisée pour le contrôle de qualité (standardisation des tests de sensibilité aux antibiotiques à l'échelle nationale 8^{ème} édition avril 2020)

Antibiotiques testés (charge)	Diamètre critique (mm)			Antibiotiques testés (charge)	Diamètre critique (mm)		
	R	I	S				
Amikacine (30µg)	≤14	15-16	17≥	Céftazidime (30µg)	≤17	18-20	21≥
Amoxiciline + Acide clavulanique (20/10µg)	≤13	14-17	18≥	Ciprofloxacine (5µg)	≤15	16-20	21≥
Ampiciline (10µg)	≤13	14-16	17≥	Chloramphénicol (30µg)	≤12	13-17	18≥
Acide nalidixique (30µg)	≤13	14-18	19≥	Ertapénème (10µg)	≤18	19-21	22≥
Aztréonam (30µg)	≤17	18-20	21≥	Furanes (300µg)	≤14	15-16	17≥
Céfazoline (30µg)	≤19	20-22	23≥	Gentamicine (10µg)	≤12	13-14	15≥
Céfoxitine (30µg)	≤14	15-17	18≥	Imipénème (10µg)	≤18	19-21	22≥
Céfotaxime (30µg)	≤22	23-25	26≥	Triméthoprime + Sulfaméthoxazole (1.25/23.75µg)	≤10	11-15	16≥

S : Sensible,

I : Intermédiaire,

R : Résistante.

Annexe : Valeurs critiques des diamètres des zones d'inhibition pour les Entérobactéries (Standardisation des tests de sensibilité aux antibiotiques a l'échelle nationale 8^{em} édition avril 2020)



(A)



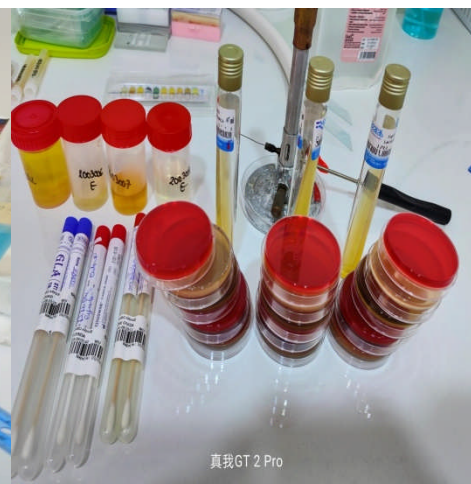
(B)



(C)



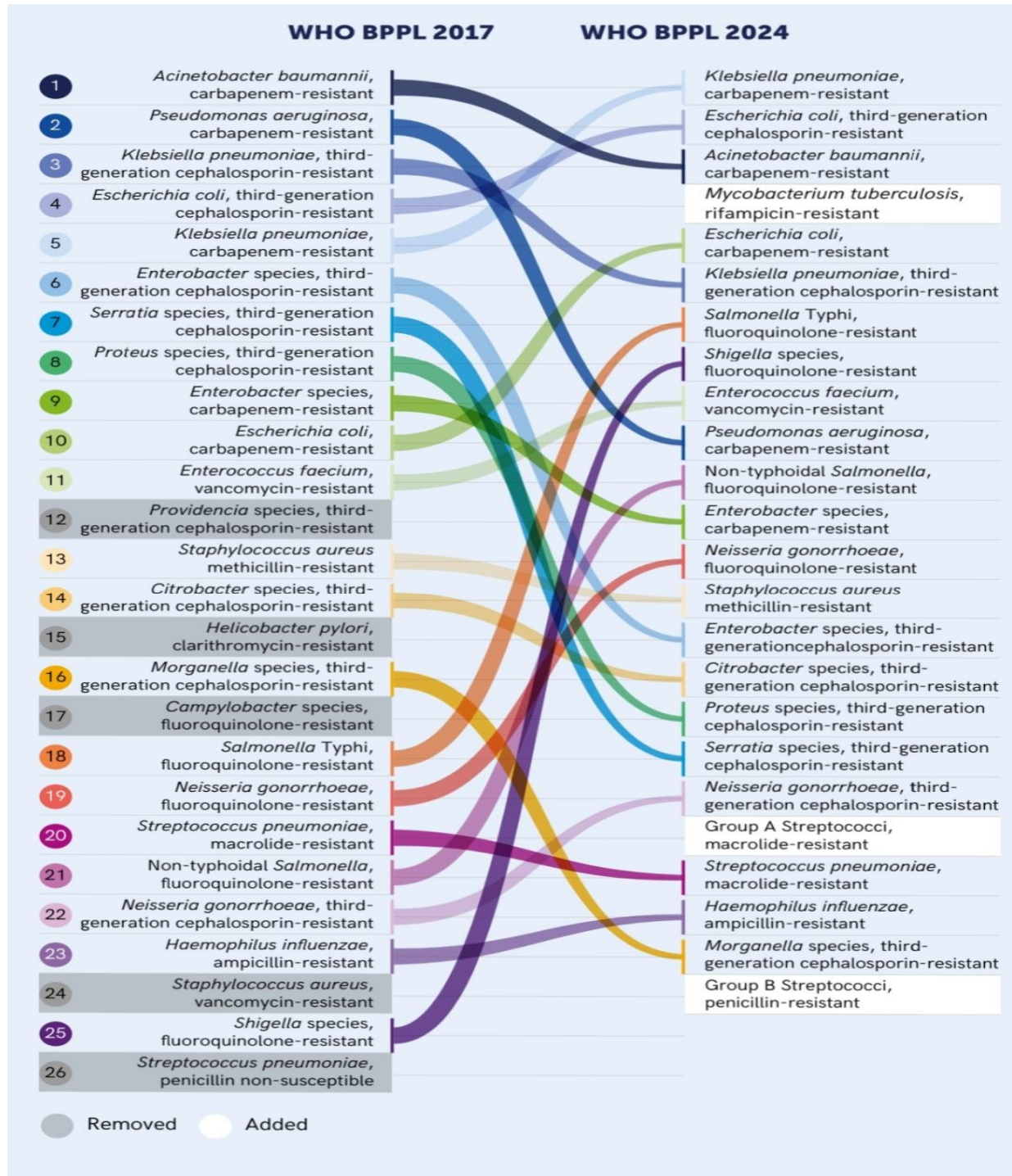
(D)



(E)

Annexe matériel utilisé : (A) Microscope optique. (B) Etuve (C) Incubateur
(D) Ensemencement sur milieux de culture (E) milieux de cultures

Annexe : List des bactéries pathogènes prioritaires de l'organisation mondiale de la santé dans la mise à jour 2024 par rapport à la liste de 2017 (WHO, 2024)



Résumé :

E. coli est un commensal du tube digestif mais aussi l'agent le plus fréquemment présent dans nombreuses infections notamment urinaires et vaginales. Notre étude a pour objectif d'évaluer le profil de résistance aux antibiotiques des souches d'*E. coli* isolées à partir de prélèvements urinaires et vaginaux au laboratoire d'analyses médicales arhab. La répartition de 25 souches d'*E. coli* isolées montre une prédominance chez le sexe féminin et les personnes âgées dans les différents prélèvements, en s'appuyant sur la méthode de diffusion sur gélose il a été remarqué que les souches isolées présentaient de fortes résistances à certains antibiotiques parmi eux l'ampicilline, amoxicilline et la céfazoline, ainsi que des taux de sensibilité très élevés à l'ertapénème à l'imipénème ainsi qu'à la gentamicine. L'apparition de ces résistances serait due à la consommation abusive des antibiotiques, de ce fait il est nécessaire de promouvoir une utilisation rationnelle d'antibiotique, la recherche de nouvelles thérapies et perspectives ainsi que l'adoption et la mise en pratique de règles d'hygiène strictes.

Mots clés : *Escherichia coli* ; infection ; résistance aux antibiotiques

Summary

E. coli is a commensal of the digestive tract but also the most frequently found agent in numerous infections, especially urinary and vaginal ones. Our study aims to assess the antibiotic resistance profile of *E. coli* strains isolated from urinary and vaginal specimens at the Arhab medical analysis laboratory. The distribution of 25 isolated strains of *E. coli* shows a predominance among females and the elderly in various samples, using the agar diffusion method, it was observed that the isolated strains exhibited high resistance to certain antibiotics such as ampicillin, amoxicillin, and cefazolin, while showing high sensitivity rates to ertapenem, imipenem, and gentamicin. The emergence of these resistances is attributed to the overuse of antibiotics; therefore, promoting rational antibiotic use, researching new therapies and perspectives, and adopting and implementing strict hygiene rules are necessary.

Keywords: *Escherichia coli*; infection; antibiotic resistance