

MINISTRE DE L'EDUCATION NATIONALE,
DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple Un But Une Foi

Université des sciences, des techniques
et des technologies de Bamako



Faculté de Pharmacie



THESE

**Profil de résistance aux antibiotiques des
entérobactéries isolées des urines au service
de bactériologie de l'INSP de 2016 à 2018**

Présentée et soutenue publiquement le /26/09/2020 Devant le jury
de la faculté de pharmacie

Par

Mme Maïmouna DEMBELE

**Pour obtenir le Grade de Docteur en Pharmacie
(DIPLOME D'ETAT)**

Jury

Président : Pr Daouda Kassoum MINTA

Membres : Dr Ibrahima GUINDO

Dr Issa KONATE

Co-directeur : Dr Donato KOYALTA

Directeur : Pr Flabou BOUGOUDOGO

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE PHARMACIE

FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018-2019

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

DEDICACES

Je dédie ce travail modeste

Au Tout Puissant *Allah* Soubanah wataallah, le Clément, le Miséricordieux.

Ô ALLAH louange à Toi et toute ma reconnaissance pour la vie, la santé et tous les bienfaits que tu nous as accordés en permanence.

Puisse **ALLAH** faire de moi un serviteur qui respecte ses recommandations et celles des hommes.

YA ALLAH ce travail me permettra auprès des hommes d'avoir l'accord de soigner mes prochains mais je ne peux rien traiter sans ton accord malgré toutes les éducations que les autres ont pu me donner.

YA ALLAH guide mes pas, encadre tous mes actes et fait de moi un pharmacien soucieux et conscient de son métier.

J'implore ton pardon et ta miséricorde mon Créateur.

Au prophète Muhammad PSL

Notre prophète bien aimé ! Tu nous as apporté une lumière et une fierté d'être la meilleure des communautés de Dieu. Tu as accompli ta mission, il reste la nôtre et j'espère qu'ALLAH nous facilitera et qu'il nous gardera sur le droit chemin.

Ce modeste travail est une manière de nous rapprocher de toi et d'ALLAH car la science est toujours une source de spiritualité.

A mon père Sounkalo DEMBELE,

Les mots n'exprimeront pas assez tout ce que j'éprouve en ce jour aussi important de ma vie. Tu nous as appris depuis le bas âge que la recherche du savoir est une vie qui mène à une source de richesse immense. Ce travail est l'aboutissement d'un projet auquel tu tenais beaucoup. J'espère que tu seras satisfait de moi à travers ce travail.

Que le tout puissant t'accorde longue vie, te procure santé et bonheur afin que tu puisses goûter au fruit de ton labeur.

A ma très chère mère Mariam CAMARA,

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ces enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A ma mère Korotoumou DEMBELE

Ce travail est le vôtre, merci pour votre amour et vos encouragements. Que DIEU te donne une bonne santé, une longue vie et surtout beaucoup de bonheur.

A la mémoire de ma mère Bagnélé KONE et Daffa DIALLO

Vous êtes et vous restez toujours dans mon esprit et dans mon cœur.

Que ce travail soit pour vous l'expression de ma gratitude et de mon affection les plus profondes. J'aurais tant aimé que vous soyez présent.

Je prie le tout puissant qu'il vous accorde sa sainte Miséricorde et que les portes du paradis vous soient grandes ouvertes.

A mon adorable époux Fodé BALLO

Dieu t'a mis sur mon chemin, et je le remercie chaque jour pour cela.

Par ton affection, ta générosité et ta présence tu m'as permis de croire en moi et d'avancer dans mon travail.

Merci pour toutes les fois où j'ai pu compter sur toi.

A mes princesses Tima, Mira, Adja et Nanette

Que Dieu fasse que vous suiviez mes traces et que vous fassiez plus que moi.

Ce travail est aussi pour vous,

Je vous aime tant !

A mes frères et sœurs

Vous faites partie de ceux que j'aime le plus au monde.

Rien n'est plus important qu'une famille unie, comme nous l'avons toujours été et comme je souhaite que nous le restions toujours.

Je te dédie ce travail, tout en souhaitant que notre vie soit pleine de joie, de bonheur et de succès. Puisse Dieu tout puissant, te préserver et t'accorder sante et longue vie.

A ma grand belle-mère Bassira DIABATE,

Je vous dédie ce travail avec la plus grande affection.

Que Dieu vous protège et vous procure bonheur, santé et prospérité.

REMERCIEMENTS SPECIAUX

C'est avec un réel plaisir que j'adresse mes sincères remerciements

Aux Internes, Etudiants et nouveaux Docteurs de l'INSP

Dr Dicko, Dr F.I. Diallo, Dr Mahamadou Samaké, Dr Aicha Diallo, Dr Ismail Traoré, Dr Amadou Dieng, Dr Barnabas Diarra, Dr Sangaré, Dr Fodé A Sidibé, Dr Anaby K Kondo, Dr Guediouma Sanogo, Rokia Doumbia, Dr Jacques Arama, Dr Ténimba Sountoura et Noumou Yacouba Keita.

Merci pour ces années de partage, d'amour et de joie. Ces souvenirs resteront gravés dans ma mémoire. Que Dieu vous accorde une bonne carrière professionnelle et une agréable vie de famille.

Tout le personnel et stagiaires de la Bactériologie générale de l'INSP de Bamako

Tante Binta, Tante Adama Ganaba, la Tante Mme Traore Hawa SAMAKE, Sangaré et principalement à Dr Diallo et Mr Marcel KONE pour leurs conseils, leurs disponibilités pour la réussite de ce travail.

Tout le personnel du laboratoire IST /V.I.H de l'INSP

Mr Alou Sanogo et Mr Demba.

Tous les étudiants de la 10^{ème} promotion du numerus clausus de la FAPH de Bamako

Le chemin a été long, mais nous voici au terme de ces six années de dure formation. Nous nous sommes soutenus mutuellement et nous avons tous franchi la ligne d'arrivée.

Merci pour chaque moment de joie que vous m'avez procuré.

Tout le personnel de la pharmacie BIBIPHARM

Dr Diarra Badie Fatoumata, Mr Siacka Traoré, Mr Abou Traoré, Mr Bouya Dembélé, Mme Koita Aminata Traoré, Mme Ballo Awa Maïga et enfin à ma petite sœur Sanata Coulibaly

A toute la famille Sissoko

Merci infiniment pour votre amour, vos conseils et vos encouragements

Aux enseignants de la FAPH :

Mes vifs remerciements à tous les enseignants de la FAPH, pour la formation reçue.

A mes enseignants du fondamental et du secondaire

Un grand merci à tous mes maîtres du fondamental et du lycée pour la qualité de l'enseignement reçu.

A tous mes collaborateurs depuis l'école primaire jusqu'à aujourd'hui

Merci pour tout.

A Tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail

A tous ceux qui m'ont transmis leur savoir depuis la maternelle jusqu'à ce jour

**HOMMAGES AUX MEMBRES DU
JURY**

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A Notre Maître et Président du jury,

Professeur Daouda Kassoum MINTA

- **Professeur titulaire des maladies infectieuses et tropicales ;**
- **Directeur du centre d'excellence de lutte contre le VIH ;**
- **Chargé des cours de parasitologie et de thérapeutique à la FMOS ;**
- **Chercheur au DEAP/MRTC/FMOS-Mali,**
- **Président du comité scientifique VIH du Mali et de la SOMARAM ;**
- **Vice-président de la Société Africaine de Pathologies Infectieuses (SAPI).**

Cher maître,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury de thèse malgré vos multiples occupations. Votre rigueur et votre amour du travail bien fait font de vous un maître apprécié et respecté de tous. Nous vous prions de retrouver ici cher maître l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A Notre Maître et Juge,

Dr KONATE Issa

- **Maître-assistant à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS) ;**
- **Praticien hospitalier au CHU du Point G ;**
- **Secrétaire administratif de la SOMAPIT ;**
- **Membre de la cellule d'assurance qualité de l'USTTB ;**
- **Membre du groupe de coordination multisectorielle de la RAM.**

Cher maitre,

Nous ne saurons jamais trouver assez de mots pour témoigner notre reconnaissance, non seulement pour l'intérêt que vous portez à ce travail, mais aussi, la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger cette thèse. Veuillez accepter cher maitre, le témoignage de notre profond respect et de notre sincère gratitude.

A Notre Maître et Juge,

Dr Ibrehima GUINDO

- **Pharmacien biologiste ;**
- **Chef de service du laboratoire de Bactériologie-Virologie à l'INSP ;**
- **Responsable du laboratoire IST/VIH de l'INSP ;**
- **Maitre-assistant de Bactériologie Virologie à la FAPH ;**
- **Point focale de la RAM.**

Cher maître :

C'est pour nous un grand privilège de vous avoir comme membre du jury. Votre disponibilité permanente, vos remarquables connaissances scientifiques et votre simplicité nous ont toujours impressionnés. C'est un réel plaisir de vous présenter nos sincères remerciements.

A Notre Maître et Co-directeur de thèse

Dr. Donato KOYALTA

- **Maître-assistant de Bactériologie- Virologie à la Faculté des Sciences de la Santé Humaine de N'Djamena.**

Cher maître,

Vos qualités académiques et professionnelles font de vous un homme remarquable. Votre simplicité, votre sérénité, votre abord facile, votre esprit communicatif, votre rigueur scientifique, votre volonté de transmettre votre savoir aux jeunes, votre franchise font de vous un exemple à suivre. Veuillez trouver ici cher maître l'expression de nos sentiments les plus respectueux.

A notre maître et directeur de thèse

Pr Flabou BOUGOUDOGO

- **Pharmacien microbiologiste ;**
- **Responsable de l'enseignement de Bactériologie-Virologie à la FAPH ;**
- **Maître de Conférences Agrégé en Bactériologie et Virologie à la FAPH ;**
- **Directeur de l'INRSP (2002-2012) ;**
- **Officier de l'Ordre du Mérite de la Santé.**

Cher maître :

Nous avons admiré vos qualités scientifiques et humaines tout au long de ce travail. Nous avons été séduits par votre qualité d'accueil et d'encadrement.

Homme de principe, votre rigueur scientifique fait de vous un maître exemplaire et reconnu de tous. Votre souci du travail bien fait nous a ramené à croire en nos propres capacités. Nous vous prions d'accepter ici l'expression de notre profond respect et de notre profonde gratitude.

LISTE DES ABREVIATIONS

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

AK : Amikacine

AMC : Amoxicilline + acide clavulanique

AMP : Ampicilline

AMX : Amoxicilline

ARN : Acide ribonucléique

AZT : Aztréonam

BCC : Bouillon Cœur Cervele

BLSE : Bêtalactamases à spectre étendu

C1G : Céphalosporine de première Génération

C2G : Céphalosporine de Deuxième Génération

C3G : Céphalosporine de Troisième Génération

C4G : Céphalosporine de Quatrième Génération

Case : Céphalosporinase

CA-SFM : Comité d'Antibiogramme de la Société française de Microbiologie

CAZ : Ceftazidime

CEF : Céfaloine

CHL : Chloramphénicol

CHN : Céphalosporinase de Haut Niveau

CIP: Ciprofloxacine

CLED: Cystine Lactose Electrolyte Deficient

CMI : Concentration minimal inhibitrice

CRO : Ceftriaxone

CST : Colistine

CTX : Céfotaxime

DGU : Dénombrement des Germes Unitaires

FOX : Céfoxitine

FQ : Fluoroquinolone

FT : Furane

GLASS : Système Mondial sur la surveillance de la résistance aux antimicrobiens

GN : Gentamycine

GT : Gentamycine -Tobramycine

GTN : Gentamycine -Tobramycine - Netilmycine

GTNA : Gentamycine- Tobramycine – Netilmecine-Amikacine

IBL : Inhibiteur de Bêtalactamases

IMP : Imipenème

INSP : Institut National de Santé Publique

KH : Kligler Hajna

KN : Kanamycine

KPC : Klebsiella Pneumoniae producteur de Carbapénèmase

MH : Mueller Hinton

NA : Acide nalidixique

NDM : New Delhi Métallo- bêtalactamases

NET : Netilmycine

NOR : Norfloxacin

OMS : Organisation mondiale de la Santé

PBN : Pénicillinase de Bas Niveau

PEF : Péfloxacin

PHN : Pénicillinase de Haut Niveau

PIP : Pipéracilline

RAM : Résistance aux antimicrobiens

SXT : Triméthoprime sulfaméthoxazole

TIC : Ticarcilline

TOB : Tobramycine

TRI : Tem Résistant aux antibiotiques

UFC : Unité formant colonie

**LISTE DES TABLEAUX
ET FIGURES**

Liste des tableaux

Tableau I : traitements des cystites	24
Tableau II : traitements des pyélonéphrites	25
Tableau III : traitements des prostatites	26
Tableau IV: Subdivisions hiérarchiques de classification des entérobactéries (57)	28
Tableau V : Classification des espèces d'Entérobactéries les plus fréquentes en clinique humaine.	29
Tableau VI : les caractères d'identification biochimiques des genres les plus fréquemment rencontrés.	31
Tableau VII : Résistance naturelle chez les entérobactéries selon les espèces (63)	34
Tableau VIII: Classification des entérobactéries selon leur mécanisme de résistance naturelle aux bêtalactamines(41).....	35
Tableau IX : Classification en familles d'antibiotiques.....	41
Tableau X : Incidence de l'IU sur les trois années, 2016-2017-2018, dans le service bactériologie de l'INSP.....	54
Tableau XI : Répartition des espèces en fonction de l'année	55
Tableau XIII : Répartition de l'effectif en fonction de la profession	58
Tableau XIV : Répartition des patients en fonction de la résidence.....	59
Tableau XV : Répartition des souches selon leur l'origine	60
Tableau XVI : Répartition des souches selon les services d'hospitalisation	61
Tableau XVII : Répartition globale des entérobactéries isolées selon les espèces bactériennes	62
Tableau XVIII : Répartition des espèces bactériennes selon le sexe.....	63
Tableau XIX : Répartition des espèces bactériennes selon l'âges	64
Tableau XX : profil de résistance aux bêtalactamines des espèces d'entérobactéries du groupe I (E. coli n=403, P. mirabilis n=8 ; S para Typhi=1) :.....	65
Tableau XXI : profil de résistance aux bêtalactamines des espèces d'entérobactéries du groupe II (K. pneumoniae n=102 ; K. oxytoca n=22 ; C. koseri n= 1).....	66
Tableau XXII: profil de résistance aux bêtalactamines des espèces d'entérobactéries du groupe III (E. cloacae n=33 ; E. agglomerans II n=11 ; C. freundii n=7 ; M. morgani=7 ; Providencia n=2,	67
Tableau XXIII : profil de résistance aux bêtalactamines des espèces d'entérobactéries du groupe V <i>P. vulgaris</i> n=5	68
Tableau XXIV : Les résultats du test de Coris Resist-3 OKN K -set pour les souches résistants aux carbapénèmes	69
Tableau XXV : Taux de résistance des entérobactéries aux quinolones :	70

Tableau XXVI : Taux de résistance des entérobactéries aux aminosides :	70
Tableau XXVII : Taux de résistance des entérobactéries aux Cyclines :	71
Tableau XXVIII : Taux de résistance des entérobactéries aux autres antibiotiques	71

Figures

Figure 1: Appareil génito-urinaire	Figure 2: Appareil génito-urinaire	7
Figure 3: technique et traitement des urines.....		46
Figure 4: Coris resist-3 O.K.N.		51
Figure 5 : Répartition des souches selon le sexe		56
Figure 6 : Répartition des souches selon l'âge		57
Figure 7: Phénotype de résistance des entérobactéries du groupe I aux bêtalactamine		72
Figure 8: Phénotype de résistance des entérobactéries du groupe II aux bêtalactamine.....		73
Figure 9: Phénotype de résistance des entérobactéries du groupe III aux bêtalactamine		74
Figure 10 : Phénotype de résistance aux aminosides des entérobactéries.....		75
Figure 11 : Phénotype de résistance aux quinolones des entérobactéries		76

TABLE DES MATIERES

Table des matières

Liste des abréviations	XIV
Liste des tableaux	XVII
Introduction :	2
Objectif général	6
Objectifs spécifiques	6
I. Généralité sur les infections urinaires	7
I.1 Rappel anatomique de l'appareil urinaire	7
I.2 Définitions	8
I.3 Epidémiologie	8
I.4 Physiopathologie	9
I.5 Clinique	15
I.6 Diagnostic Biologique	17
I.7 Traitement	23
I.8 Les entérobactéries	27
I.9 Résistance bactérienne aux antibiotiques	35
II. Matériel et Méthode	43
II.1 Matériel	43
II.1.1 Cadre de l'étude	43
II.1.1.1 Description de l'INSP	43
II.1.2 Période et Type d'étude	44
II.1.3 La taille de l'échantillon	44
II.1.4 Population d'étude	44
II.1.5 Critères d'inclusion	44
II.1.6 Critères de non inclusion	44
II.1.7. Considérations éthiques :	44
II.2.1 Matériels, Milieux de culture et réactifs	44
III. La démarche Méthodologique	45
III.1 Analyse bactériologique	45
III.2 Gestion et analyse des données	52
IV. RESULTATS	54
IV.1 Résultats globaux	54
IV.2 Profil épidémiologique des entérobactéries isolées	56
IV.3 Profil bactériologique des entérobactéries isolées	62

IV.4	Profil de résistance des différents groupes d'entérobactéries :	65
IV.5	DISCUSSION	78
IV.5.1	Les limites de l'étude.....	78
IV.5.2	Profil épidémiologique des entérobactéries isolées.....	78
IV.5.3	Fréquence des espèces isolées	79
IV.5.4	Résistance aux antibiotiques	79
IV.6	CONCLUSION	82
IV.7	RECOMMANDATIONS.....	84
IV.8	REFERENCES.....	85

INTRODUCTION

Introduction :

Les infections urinaires (**IU**) correspondent à l'agression d'un tissu de l'arbre urinaire par un ou plusieurs micro-organismes générant une réponse inflammatoire et des symptômes de nature et d'intensité variable selon le terrain (**1**).

Elles constituent une des plus fréquentes infections aussi bien en milieu communautaire qu'hospitalier. Elles viennent, après les infections respiratoires, au second rang des motifs de consultation et de prescription d'antibiotiques et représentent environ 40% des infections nosocomiales (**2**). Environ 150 millions de cas d'infections urinaires par an dans le monde, elles constituent à ce titre une préoccupation de santé publique (**3**).

La majorité de ces infections urinaires ont une origine bactérienne, et les agents pathogènes les plus fréquemment rencontrés sont les entérobactéries (**4**). *Escherichia coli* est le germe le plus incriminé ; il est responsable dans 85% des cas, *Klebsiella pneumoniae* vient en deuxième position avec 10 % des cas, *Proteus mirabilis* vient en troisième position avec 4% des cas, d'autres bacilles à Gram négatif (*Pseudomonas aeruginosa*) ou Cocci à Gram positif (*Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus sp*) peuvent être moins souvent en cause (**5**).

Le traitement de ces infections urinaires est basé sur l'administration d'antibiotique de manière soit empirique ; en fonction des données épidémiologiques ; soit guidé par les résultats de l'examen cytobactériologique des urines.

L'émergence et la diffusion des résistances aux antibiotiques représentent une réelle menace pour la santé publique mondiale (**6**).

La prescription de nouvelles molécules d'hémisynthèses, les céphalosporines de troisième génération, a constitué un grand progrès thérapeutique. Cependant la résistance acquise vis-à-vis de celle-ci a été rapidement reliée à la production de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE). Les conséquences de cette résistance sont multiples et parfois associées à d'autres résistances aux autres antibiotiques notamment les fluoroquinolones, aboutissant à l'apparition d'espèces multirésistantes contre lesquelles les possibilités thérapeutiques sont très réduites voire nulles(**7**).

Les échecs connus avec le traitement empirique deviennent de plus en plus inquiétants.

Il en est de même pour la fréquence des résistances bactériennes aux antibiotiques. Cette résistance est un facteur majeur compliquant le traitement des infections bactériennes et la dissémination des souches multirésistantes (**8**).

Le système mondial sur la surveillance de la résistance aux antimicrobiens (connu sous le sigle GLASS) révèle que la résistance aux antibiotiques est un problème très répandu qui

touche 500000 personnes présentant des infections bactériennes présumées dans 22 pays. Il a rapporté également que les bactéries résistantes les plus souvent signalées sont entre autres *Escherichia coli* ; *Klebsiella pneumoniae* ; *Staphylococcus aureus* ; *Streptococcus pneumoniae* ; *Salmonella spp*(9) .

En Europe, le Centre Européen de Contrôle des Maladies (ECDC) a évalué le nombre de décès résultant de la résistance aux antibiotiques à 25000 par an (10) .

Environ 700000 personnes dans le monde meurent chaque année en raison d'infections résistantes aux médicaments et, si aucune mesure n'est prise, on estime que ces infections tueraient 10 millions de personnes par an d'ici 2050. La situation est alarmante dans les pays à ressources limitées où les maladies infectieuses, la pauvreté et la malnutrition sont endémiques. La survenue des résistances aux antibiotiques est un processus complexe impliquant souvent les facteurs de l'hôte, du pathogène et de l'environnement. Au cours de ces dernières années, une augmentation de l'incidence des résistances aux antibiotiques des germes responsables d'infection urinaire a été constatée. L'irruption des entérobactéries sécrétrices de Bêtalactamases à Spectre Étendu (BLSE) est de plus en plus prévalente (11). En Afrique de l'Ouest comme à travers le monde, la résistance aux antibiotiques concerne principalement les bactéries produisant des BLSE (12) . Au sein de la population hospitalière, la prévalence du portage de BLSE était de 10,3% au Nigeria (13), de 21,4% dans un hôpital au Mali (14) et de 31,0% chez les enfants hospitalisés pour malnutrition au Niger (15) . Au cours d'une étude dans un orphelinat au Mali, les auteurs ont trouvé une prévalence de portage de BLSE qui variait de 63,0% chez les membres du personnel à 100,0% chez les enfants (16).

Les causes de l'émergence et de la dissémination de cette résistance sont multiples, mais l'utilisation excessive et /ou inappropriée de ces antibiotiques est, sans conteste, la principale raison de cette évolution.

Cette évolution de la résistance est imprévisible et doit inciter une surveillance régulière de la sensibilité des espèces bactériennes prédominantes aux différents antibiotiques utilisés(17) .

Et pour bien élucider ce concept de résistance croissant, nous avons entrepris une étude prospective longitudinale sur la résistance aux antibiotiques des entérobactéries isolées des urines à l'Institut National en Santé Publique de 2016 à 2018.

Question de recherche

Les entérobactéries isolées dans les urines présentent-elles des niveaux de résistance élevés aux antibiotiques de 2016 à 2018 ?

Hypothèse de recherche

Les entérobactéries isolées dans les urines présentent des niveaux de résistance élevés aux antibiotiques de 2016 à 2018.

OBJECTIFS

Objectifs

Objectif général

Evaluer le niveau de résistance aux antibiotiques des souches d'entérobactéries isolées dans les urines au service de bactériologie de l'INSP de 2016 à 2018.

Objectifs spécifiques

- ✓ Identifier les entérobactéries responsables d'infection urinaire au service de bactériologie de l'INSP de 2016 à 2018 ;
- ✓ Déterminer les taux de résistances aux antibiotiques des espèces d'entérobactéries isolées ;
- ✓ Identifier les phénotypes de résistance de ces entérobactéries aux antibiotiques.

I. Généralité sur les infections urinaires

I.1 Rappel anatomique de l'appareil urinaire

L'appareil urinaire comprend : la vessie (réservoir des urines), le rein (qui fabrique l'urine), les uretères, l'urètre (canal situé sous la vessie qui permet l'évacuation des urines), et la prostate (glande située autour de l'urètre de l'homme). Pour des raisons anatomiques, l'IU est plus fréquente chez la femme. En effet, chez la femme, le méat urinaire est proche de l'anus où sont toujours présentes des bactéries (**Figure 1**). Ces bactéries peuvent remonter le long de l'urètre vers la vessie et proliférer dans l'urine. Un défaut d'hygiène locale peut donc favoriser les IU de la femme. L'homme est relativement protégé des IU par la distance qui sépare l'anus de son méat urinaire (**Figure 2**), orifice situé à l'extrémité du gland (la longueur de l'urètre masculin est en moyenne de 16 cm, alors que celle de l'urètre féminin est de 2 cm(18)). L'IU est donc plus souvent chez lui, la traduction d'une anomalie au niveau des voies urinaires, en particulier l'existence d'un adénome de la prostate (qui provoque une stase des urines dans la vessie). La forme des uretères et de la vessie prévient le retour de l'urine vers les reins (18).

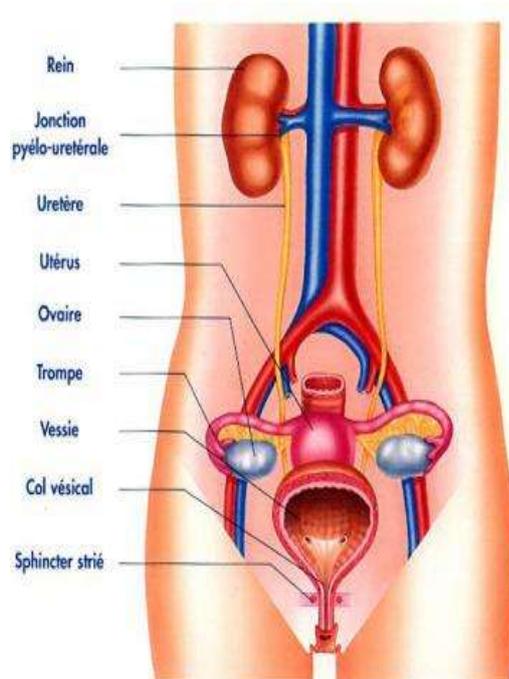


Figure 1: Appareil génito-urinaire chez la femme (19)

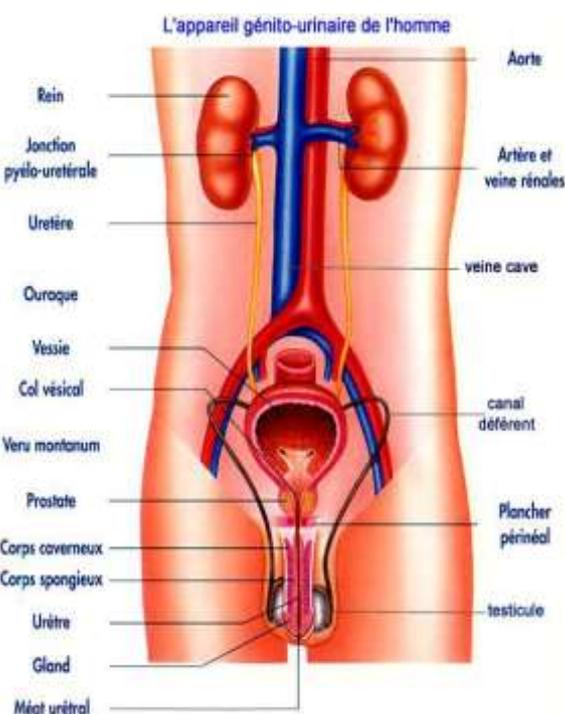


Figure 2: Appareil génito-urinaire chez l'homme (19)

I.2 Définitions

Colonisation

La colonisation urinaire ou bactériurie asymptomatique est la présence d'un micro-organisme (ou de plusieurs micro-organismes) dans l'arbre urinaire sans manifestations cliniques associées. Il n'y a pas de seuil de bactériurie, sauf chez la femme enceinte, où un seuil de bactériurie $\geq 10^5$ UFC /ml est classiquement retenu. La leucocyturie n'intervient pas dans la définition (2).

Infection urinaire

Une infection urinaire correspond à l'agression d'un tissu par un (ou plusieurs) microorganisme, générant une réponse inflammatoire et des symptômes de nature et d'intensité variable selon le terrain. Elle associe :

- Au moins un des signes suivants : fièvre ($>38^{\circ}\text{C}$), impériosité mictionnelle, pollakiurie, brûlures mictionnelles ou douleur sous-pubienne, en l'absence d'autre cause infectieuse ou non ;
- À une uro-culture positive.(20)

Infection urinaire communautaire

Une infection urinaire est dite communautaire lorsqu'elle n'est pas acquise dans une structure de soins ou lorsqu'elle n'est pas liée aux soins.

Infection urinaire nosocomiale

Une infection urinaire est dite nosocomiale lorsqu'elle n'était ni ne présente ni en cours d'incubation à l'admission du patient dans une structure de soins dans les 48 heures. Si l'état infectieux du patient à l'admission n'est pas connu, l'infection est habituellement considérée comme nosocomiale si elle survient après un délai de 48 heures d'hospitalisation.

L'origine des bactéries nosocomiales est endogène (flore du patient) dans les deux tiers des cas, ou exogène. Ce délai de 48 heures correspond à la durée d'incubation de la plupart des infections aiguës liées à une bactérie à croissance rapide (21).

I.3 Epidémiologie

L'IU est le deuxième site d'infection bactérienne communautaire et elle est le premier site de colonisation et d'infection nosocomiale dans environ 40% (2).

Le sexe et l'âge sont des facteurs de risque importants pour contracter une infection urinaire. De façon générale et toutes catégories d'âges confondues, les femmes sont plus à risque de

développer une infection urinaire. Jusqu'à 40 % à 50 % des femmes rapportent avoir souffert d'au moins une infection urinaire au cours de leur vie. La fréquence augmente avec l'âge et deux périodes sont plus propices : en début d'activité sexuelle et en période post-ménopausique. La grossesse est aussi un facteur favorisant d'ailleurs, la fréquence d'une bactériurie pendant la grossesse varie de 2% à 6% (22).

Chez l'homme, cette infection, représentée principalement par l'atteinte prostatique, est rare sauf en cas d'anomalies anatomiques ou fonctionnelles du tractus urinaire. La fréquence augmente après 50 ans au moment où surviennent la pathologie prostatique et le nombre plus important d'explorations urinaires instrumentales(22).

Chez les personnes âgées, la cystite est également l'infection la plus fréquente mais elle est souvent asymptomatique. Jusqu'à 5 % à 10% des hommes et 10 % à 20 % des femmes âgées de plus de 65 ans ont une bactériurie asymptomatique(22).

I.4 Physiopathologie

L'arbre urinaire est normalement stérile, à l'exception de la flore des derniers centimètres de l'urètre distal qui est diverse et reflète à la fois la flore digestive (Entérobactéries, streptocoques, anaérobies), la flore cutanée (staphylocoques à coagulase négative, corynébactéries) et la flore génitale (lactobacilles chez la femme) (2).

I.4.1 Germes en cause (23)

Les germes responsables de l'infection urinaire sont avant tout les entérobactéries (bacille Gram négatif) et principalement *Escherichia coli* qui représente 80 à 90 % des infections urinaires, *Proteus mirabilis* 10 %, (germe à uréase qui favorise la précipitation des ions phosphates avec constitution de calculs phospho-ammoniacomagnésiens et de carbapatites), *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter* et *Acinetobacter* viennent ensuite. Les Cocci Gram positif rencontrés sont les *Staphylococcus (aureus, saprophyticus)* et l'*entérocoque*.

Les anaérobies : d'origine digestive (souvent témoins d'une fistule colo-vésicale).

Les infections à *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* et germes multirésistants se voient plus spécifiquement lors des infections urinaires nosocomiales (16).

I.4.2 Voies de contamination

L'urine est habituellement libre de tout organisme et la présence de plus de 10^8 microorganismes/L doit être reconnue comme un signe d'une infection urinaire possible. Pour causer une infection, les microorganismes doivent parvenir au niveau de la vessie ou du tissu

rénal en échappant aux mécanismes de défense de l'hôte et débuter leur croissance. Toutefois, il existe trois voies principales : ascendante, hématogène, lymphatique avec extension à partir d'autre organe.

- **Voie ascendante (24)**

L'infection par voie ascendante (rétrograde, canalaire) à point de départ urétral est la cause la plus fréquente de l'infection urinaire.

La flore fécale étant la source habituelle des germes. Les bactéries d'origine intestinale colonisent la région périnéale, la cavité vaginale et la partie distale de l'urètre. Après avoir migré à travers le périnée, la bactérie gagne le méat urinaire et remonte le long de l'urètre avant de coloniser la vessie. Il y a alors apparition des signes de cystite et l'infection peut se développer vers l'uretère et le parenchyme rénal réalisant alors une pyélonéphrite.

- **Voie hématogène (24)**

Cette voie est moins fréquente, les exceptions les plus notables étant constituées par la tuberculose, les abcès aux reins et les abcès périnéaux. Par contre, il arrive souvent que les bactéries pénètrent dans la circulation sanguine au cours des infections aiguës du rein et de la prostate et limitée à quelques rares microbes, tels que *Staphylococcus aureus* et *Mycobacterium tuberculosis*.

- **Voie lymphatique (25)**

Elle est rare, mais les germes infectieux peuvent gagner la vessie et la prostate par les ramifications lymphatiques de rectum et du colon chez l'homme et les voies urogénitales féminines par les lymphatiques utérins.

I.4.3 Facteurs favorisants et mécanismes de défense

I.4.3.1 Facteurs favorisants

Les moyens de défenses de l'appareil urinaire sont limités et parfois altérés par des anomalies morphologiques ou fonctionnelles. De plus les bactéries possèdent des facteurs de virulence bien adaptés à la situation (26) .

- **Facteurs de virulence bactérienne**

- *Les antigènes de la paroi bactérienne (25)*

Les antigènes de la paroi bactérienne ont été les premiers incriminés à rendre les bactéries plus résistantes à la phagocytose et à l'action du complément. Plus de 150 souches d'*Escherichia coli* aient été déterminées mais la plupart des infections sont due aux groupes

sériques o1, o2, o4, o6, o18 et o75. Ainsi, l'antigène o est considéré comme facteur de virulence.

- *L'acquisition du fer (23)*

Certaines bactéries expriment des sidérophores, acquérant le fer de l'hôte au bénéfice de leur croissance et de leur développement et elles codent des systèmes de chélation du fer tel que l'aérobactine. Le rôle de ces sidérophores dans la virulence bactérienne a été clairement établi avec certaines espèces bactériennes à croissance extracellulaire (*Escherichia coli*, *Klebsiella*) ou intracellulaire (certaines *salmonelle*).

- *Les adhésines (27)*

La colonisation bactérienne des muqueuses dépend de la capacité d'adhésion du germe aux cellules épithéliales. Cette adhésion se fait d'une manière sélective à diverses muqueuses et cela au moyen de structures filamenteuses de surface qui sont des prolongements chevelus minuscules appelées pili ou fimbriae ou au moyen des protéines non filamenteuses de la membrane externe de la paroi appelées affimbrial adhésins. Le rôle joué par ces adhésines dans la sévérité des infections urinaires est évident. On considère que 80% des *Escherichia coli* responsable de pyélonéphrite possèdent des fimbriae, alors que cette adhésine n'est retrouvée que dans 40% à 50% des souches responsables de cystites, et dans 20% seulement des souches de bactériurie asymptomatiques.

- **Facteurs favorisant extrinsèques à la vessie**

- *Chez la femme (28)*

L'adhésion des bactéries à l'épithélium de surface, l'infection bactérienne des glandes péri-urétrales, la nature de la turbulence du flux urinaires baignant à la surface de l'urètre la contiguïté des orifices périnéaux, la brièveté de l'urètre et les rapports sexuels favorisent tous la survenue d'IU chez la femme.

- *Chez l'homme (29)*

La principale voie d'IU chez l'homme est la voie ascendante à partir d'une colonisation de l'urètre, malgré qu'il ne soit pas à proximité de l'anus et qu'il ne touche aucune muqueuse susceptible d'être colonisée par des bactéries. La diminution des sécrétions prostatiques antibactériennes favorise elle aussi ce type d'infection.

- **Facteurs favorisant intrinsèques à la vessie (30)**

Il a été démontré que plusieurs facteurs de la vessie favorisent les IU tant chez l'homme que chez la femme tels que le dysfonctionnement de la vessie, le résidu post mictionnel et la présence d'un corps étranger.

- **Facteurs urétéraux et rénaux (30)**

Il existe plusieurs facteurs qui sont spécifiques à l'infection du haut-appareil urinaire par voie ascendante tels que la présence ou l'absence de reflux vésico-urétéral, la qualité du péristaltisme de l'urètre et la prédisposition relative de la médullaire rénale à l'infection. L'uropathie obstructive, une maladie primitive du rein et la présence d'un corps étranger dans le rein ou l'urètre, tous ces états pathologiques sont considérés comme autant des facteurs prédisposant aux IU.

- **Autres facteurs**

- *La variation de la réceptivité : (31)*

La réceptivité des cellules urothéliales aux bactéries est augmentée en cas de contraception par des produits spermicides et en cas des toilettes inadaptées.

- *La ménopause (24)*

Elle est caractérisée par l'élévation du pH vaginal ; par la diminution physiologique des œstrogènes ; facilitent la colonisation de l'appareil urinaire par les entérobactéries.

- *Les facteurs génétiques (32)*

L'antigène HLA-A3 est plus fréquent chez les patientes se plaignant d'IU récidivantes en raison de la réceptivité urothéliale accrue.

I.4.3.2 Mécanismes de défense (33)

- **La flore saprophyte**

La flore saprophyte, est un maillon important de la défense antibactérienne. Elle permet de limiter la multiplication de germes pathogènes. Après 7 jours d'hospitalisation, cette flore saprophyte est remplacée par une flore hospitalière où prédominent levures et bacilles Gram négatif. Cette modification rapide s'explique par un état d'immunodépression vraie ou relative (dénutrition, grand âge, etc.) et par une exposition à la flore hospitalière.

- **La réponse inflammatoire (25)**

Selon la localisation, l'inflammation va rester localisée s'il n'y a pas d'atteinte parenchymateuse, ou va se généraliser dans le cas de pyélonéphrite. Cette réponse est intéressante à connaître car elle détermine les principaux signes cliniques des infections urinaires. La principale conséquence de cette réaction est l'afflux cellulaire qui résulte de toute inflammation, phénomène non spécifique mais d'installation rapide. Les cellules déplacées sont les cellules phagocytaires comme les macrophages et les polynucléaires.

- **Les sécrétions prostatiques antibactériennes (30)**

La prostate secrète normalement une substance à activité antibactérienne qui sert de mécanisme naturel de défense contre les infections ascendantes de l'arbre urinaires. Fair, Couch et Wehner, en 1976, ont identifié cette substance comme étant un sel de zinc et ont observé qu'elle était absente ou en quantité réduite chez les hommes qui avaient des prostatites bactériennes.

- **La miction (34)**

Cox et Hinman, en 1961, ont montré que les bactéries mises dans la vessie de volontaires étaient rapidement éliminées par les mictions spontanées normales, sans traitement. En fait la miction est une étape importante des défenses naturelles contre l'infection urinaire. Elle permet d'éliminer la quasi-totalité des micro-organismes qui ont pénétré le tractus urinaire et dépose un film bactéricide et stérile (d'urine) sur la paroi vésicale.

- **La composition de l'urine (31)**

L'osmolarité extrême, le pH très acide et les fortes concentrations d'urée et d'acides organiques jouent un rôle antibactérien.

- **La protéine de Tamm Horst all (uromucoïde) (26)**

C'est une glycoprotéine sécrétée dans l'urine par les cellules de la branche ascendante de l'anse de Henlé et du tube contourné distal, qui agit en piégeant les bactéries munies de fimbriae et en favorisant leur clairance.

- **Les immunoglobulines urinaires (IgA sécrétoires) (32)**

Ces immunoglobulines réduisent l'adhérence aux cellules urothéliales. Cependant cette présence d'IgA sécrétoires n'existe qu'après une stimulation bactérienne, c'est à dire au décours d'une infection. Il n'a donc pas de rôle préventif.

- **Les facteurs vésicaux (25)**

Les principaux facteurs vésicaux se manifestent par l'activité bactéricide de l'urothélium et la vidange vésicale permettant l'élimination rapide des bactéries et par la couche de mucopolysaccharides recouvrant les cellules urothéliales et les protégeant contre l'adhérence bactérienne.

I.4.4 Facteurs de risque

I.4.4.1 Facteurs endogènes (35)

Les facteurs de risque endogènes sont les facteurs inhérents au patient. Ils sont secondaires à une anomalie anatomique, une dysfonction organique ou une maladie concomitante.

- **Age et sexe du patient**

- **Sexe (36)**

L'IU est plus fréquente chez la femme que chez l'homme avec un risque relativement élevé et cela est probablement pour des raisons anatomiques : la brièveté de l'urètre féminin à proximité du méat urétral, du vagin et de l'anus avec un risque de colonisation de l'urètre par la flore vaginale et anale (36).

- **Age (32)**

Les patients de plus de 65 ans sont plus exposés au risque d'IU. La vieillesse est ainsi un des facteurs favorisant de l'apparition d'une bactériurie chez 20% des vieillards institutionnalisés non sondés et chez 30% vivant en milieu hospitalier ou en soins continus.

- **Durée d'hospitalisation (37)**

La durée du séjour est primordiale dans le risque d'apparition d'une IU. L'hospitalisation entraîne une modification de la flore cutanée du patient, l'allongement du séjour préopératoire majore les complications de décubitus et s'associe souvent à des explorations invasives pour lesquelles les complications septiques sont réelles

- **Motif d'hospitalisation (32)**

Les IU dans le cadre de chirurgie urologique, sont des infections du site opératoire et ont un risque élevé. Elles sont directement liées à l'acte chirurgicale chez des patients dont le terrain est favorable à leur développement ou présentant des anomalies. Leurs principaux facteurs de risque sont l'existence d'une anomalie obstructive (lithiase, tumeurs, diverticules vésicaux) ou

d'une anomalie anatomique (reflux vésico-urétéral autres anomalies congénitales) ou d'une anomalie fonctionnelle (vessie neurologique).

- **L'antibiothérapie et les immunosuppresseurs (38)**

Certains traitements tels l'administration d'immunosuppresseurs ou d'antibiothérapie à large spectre, déséquilibrent les flores commensales et participent à la sélection des bactéries multirésistantes, favorisent ainsi la survenue des infections.

- **Les calculs rénaux (35)**

Les entérobactéries telles les espèces *Proteus*, produisent une uréase très active, et favorisent la formation de calculs coralliformes ou infectieux. Il a également été démontré par culture de calculs rénaux non infectés une présence microbienne dans 30-70 % des lithiases.

I.4.4.2 Facteurs exogènes

Le facteur exogène correspond à tout élément introduit pour une raison ou une autre et qui contribue directement ou indirectement à augmenter le risque infectieux.

- **Les sondes dans les voies urinaires (35)**

Vingt-cinq pour cent des patients hospitalisés recevront une sonde urinaire durant leur séjour. Une simple mise en place d'une sonde vésicale implique un risque d'infection urinaire de 1 à 2 %. La mise en place d'une sonde urinaire induit une colonisation bactérienne chez 3-10 % des patients par jour. Après un mois, près de 100 % des patients en sonde présentent une bactériurie. Les infections urinaires nosocomiales, associées dans la vaste majorité des cas au sondage urinaire, sont la cause la plus fréquente des infections liées aux soins hospitaliers, et représentent 30-40 % de celles-ci.

- **L'environnement (29)**

L'environnement est le cadre dans lequel le patient est soigné, c'est-à-dire le service, mais aussi le personnel soignant qui l'entoure. Il est aussi relatif aux micro-organismes et à leur virulence et leur susceptibilité. Une hospitalisation préopératoire prolongée, permettant notamment une colonisation des voies urinaires par des germes hospitaliers, est un facteur de risque important.

I.5 Clinique

Une croissance microbiologique générera une réponse inflammatoire locale. Si cette dernière est insuffisante pour éradiquer le microorganisme, il en résultera une réponse systémique et

persistante produisant des symptômes tels que la dysurie, la sensation de brûlure et la pollakiurie (39).

Il est simple d'adopter une classification basée sur les organes infectés : cystites, pyélonéphrites, prostatites.

I.5.1 Cystite (24)

Ce terme doit être réservé à la femme, car chez l'homme, une cystite s'accompagne pratiquement toujours d'une prostatite. Les signes en sont bien connus : brûlures urinaires, pollakiurie, parfois hématurie terminale est présente dans 15 à 20 % des cas, due à un purpura de la muqueuse vésicale, absence de fièvre, présence dans les urines de germes et de leucocytes. La cystite simple est banale, fréquente, facilement diagnostiquée et guérit sans séquelle, rapidement.

Cystites récidivantes :

Certaines femmes souffrent de récurrence, elle n'est souvent grave que dans la mesure où elle altère la qualité de vie. Elle se définit par la répétition des épisodes au long des années (> ou = à 4 épisodes/an). La prise en charge implique la recherche d'un facteur favorisant. Cela justifie un examen local, surtout si elles sont rythmées par les rapports sexuels. Chez une femme âgée, une échographie, éventuellement une cystoscopie, doivent rechercher une tumeur vésicale. La plupart de ces récurrences ne sont que de nouvelles infections favorisées par un terrain favorable et/ou le fait que la femme est porteuse de souches uropathogènes.

I.5.2 Pyélonéphrite (40)

I.5.2.1 Pyélonéphrite aiguë

La pyélonéphrite aiguë est un état inflammatoire, transitoire, d'origine infectieuse, atteignant le rein et sa voie excrétrice par voie canalaire plus souvent qu'hématogène, responsable d'un œdème, d'un afflux leucocytaire et d'une ischémie localisée du parenchyme rénal. Le tableau clinique associe une température supérieure à 38 °C, frissons, douleurs lombaires spontanée ou provoquée, le plus souvent unilatérale. Les signes de cystite sont fréquents, mais leur absence (40% des cas environ) ne permet pas d'éliminer le diagnostic de pyélonéphrite. Nausées et vomissements sont inconstants.

I.5.2.2 Pyélonéphrite chronique

Il s'agit habituellement d'une pyélonéphrite aiguë qui semblait avoir guéri mais qui a évolué lentement vers la chronicité sans signes subjectifs. Se manifeste par épisodes fébriles,

douleurs lombaires, fatigabilité, céphalée anorexie, bactériurie, pyurie, anémie secondaire, hypertension tardive, détérioration fonctionnelle.

I.5.3 Prostatite (41)

I.5.3.1 Prostatite aiguë

La prostatite aiguë est souvent consécutive à une infection à entérobactéries (essentiellement colibacilles). Elle peut également faire suite par voie hématogène à une infection à distance, staphylococcique ou autre, parfois observée dans les jours précédents. Il se manifeste chez un homme jeune par l'apparition brusquement une fièvre à 40 °C accompagnée de frissons et d'un malaise général d'allure grippale, des brûlures urinaires et l'émission d'urines purulentes. Cependant, ces signes peuvent manquer et conduire à un diagnostic de « grippe », avec ce que cela implique de retard de traitement.

I.5.3.2 Prostatite chronique

Une prostatite chronique fait suite à une prostatite aiguë ou apparaît progressivement sans qu'on puisse en dater le début. Au toucher, la prostate est hypertrophique, parfois œdémateuse ou pseudo adénomateuse et surtout douloureuse. Le traitement au moment des poussées est analogue à celui d'une prostatite aiguë.

I.6 Diagnostic Biologique

En présence des signes cliniques évoquant une infection urinaire, deux examens biologiques sont pratiqués :

Test de bandelette urinaire

Examen cyto bactériologique des urines (ECBU)

I.6.1 Bandelettes urinaires (42)

La pratique des bandelettes urinaires permet d'orienter le diagnostic d'infection. Ces bandelettes réactives utilisent des méthodes biochimiques pour détecter la présence des deux stigmates essentiels de l'infection : la leucocyturie et la bactériurie. La présence de leucocytes se traduit par l'excrétion d'une enzyme, la leucocyte estérase, qui réagit avec la bandelette lorsque la leucocyturie est supérieure à 10/mm³. La mise en évidence des bactéries utilise la présence des nitrates. Seules les bactéries possédant une nitrate réductase sont capables d'élaborer des nitrites dans les urines.

I.6.2 Examen cyto bactériologiques des urines (ECBU) (43)

Le diagnostic de l'IU se base sur l'anamnèse, l'examen clinique et des paramètres de laboratoire. Ainsi, l'ECBU est le seul élément diagnostique de certitude de l'infection urinaire isolant la bactérie causale et étudiant sa sensibilité aux antibiotiques. Cet examen comprend plusieurs étapes :

L'examen direct pour rechercher des leucocytes et des bactéries dans les urines ;

La culture quantitative de l'urine, considérée comme l'examen de référence qui permet un diagnostic de certitude ;

L'antibiogramme qui étudie la sensibilité des germes isolés aux antibiotiques, et qui permet d'adapter le traitement.

- **Recueil des urines :**

- **Conditions de prélèvement des urines (43)**

Le prélèvement est le premier point critique susceptible d'influer sur le résultat de l'ECBU du fait de la présence d'une colonisation de l'urètre et des voies génitales externes par une flore commensale. Ainsi, de rigoureuses conditions d'hygiène et d'asepsie doivent être entretenues.

- Une asepsie locale préalable ;
- Une toilette génitale rigoureuse : désinfection du méat soit avec une solution de Dakin soit à l'eau et au savon puis le rincer soigneusement
- Le prélèvement doit se faire en dehors de tout traitement anti-infectieux.
- Eviter la contamination de l'échantillon par des bactéries de l'environnement.

Il est préférable de réaliser le prélèvement d'urine le matin afin de recueillir une urine ayant séjourné suffisamment longtemps dans la vessie. On élimine la première partie de la miction pour recueillir le milieu de jet dans un flacon stérile.

Cas particuliers (44)

- Chez le nourrisson, après toilette soignée de la région périnéale, le recueil des urines se fait en fixant l'urinocol (sac plastique collecteur muni d'un adhésif) au méat urétral. Ce sac doit être changé toutes les 30 minutes après nettoyage.
- Chez le patient porteur de sonde, le recueil de l'urine se fait en clampant le tuyau évacuateur pendant 10 à 15 minutes pour laisser l'urine s'accumuler

en amont, le recueil se fera par ponction direct dans la paroi de la sonde après désinfection. Un site de ponction spécifique est incorporé dans la plupart des sondes.

○ **Transport et conservation (45)**

La réalisation du prélèvement devrait être effectuée chaque fois que cela est possible au laboratoire. A défaut, il faut s'assurer que les urines n'ont pas été conservées plus de 2 heures à température ambiante ou plus de 24 heures à 4°C. Il existe des systèmes de transport stabilisateurs contenant de l'acide borique en conditionnement stérile qui permet une conservation de l'urine pendant 48 heures à température ambiante sans modification notable de la bactériurie et de la leucocyturie. Une conservation à +4°C permet une stabilisation de la bactériurie, mais les leucocytes peuvent s'altérer au-delà de la 12ème heure.

● **Réalisation de l'examen cyto bactériologique des urines (46)**

○ **Examen macroscopique**

L'examen macroscopique de l'urine homogénéisée permet d'apprécier l'aspect et la couleur des urines, le pH, et la présence ou l'absence de pus ou de sang. La valeur prédictive positive de cet examen est faible et sa valeur prédictive négative est de l'ordre de 95%.

○ **Examen microscopique**

Cet examen associe obligatoirement deux étapes, cytologique et bactériologique, qui ont pour but d'apprécier de façon quantitative et qualitative la présence d'éléments figurés (leucocytes, hématies, cellules épithéliales cristaux, cylindres) et de bactéries dans les urines.

Bactériurie :

La pratique d'une coloration de Gram, sur une urine centrifugée permet de connaître la morphologie des bactéries alors que sur une urine non centrifugée et homogénéisée, elle permet en plus d'effectuer une numération semi quantitative des bactéries. Elle est hautement recommandée car elle présente plusieurs intérêts

- L'orientation du diagnostic en facilitant le choix de milieu de culture et des conditions de culture spécifiques ;
- L'orientation du prescripteur pour la mise en route d'une antibiothérapie probabiliste.
- Par ailleurs la présence de micro-organisme au fort grossissement en immersion est bien corrélée avec présence d'une bactériurie $>10^5$ UFC/ml,

elle présente une sensibilité et une spécificité de 90% pour un micro-organisme par champ.

Leucocyturie

Elle est considérée comme le témoin d'une atteinte inflammatoire des tissus de l'arbre urinaire.

La leucocyturie est mesurée par numération dans un volume donné de l'urine homogénéisée sur cellule de type Malassez, de préférence à usage unique. En cas d'infection urinaire, un processus inflammatoire se traduit par la présence de plus de 10^4 leucocyte/ml, parfois en amas, fréquemment associée à une hématurie supérieure à 10^4 hématies/ml dans environ 30% des cas.

Le seuil significatif de leucocyturie est fixe de manière consensuelle à 10^4 /ml (10 leucocytes/mm³). Une leucocyturie non significative possède une excellente valeur prédictive négative (VPN) permettant souvent d'exclure une infection urinaire (sauf chez le sujet neutropénique ou à la phase initiale de l'infection). Cependant ce paramètre n'a pas de valeur chez un patient porteur d'une sonde à demeure ou présentant une vessie neurologique, circonstance où la leucocyturie est quasi constante.

○ **Uroculture (47)**

Depuis Kass, l'uroculture permet de détecter une infection urinaire en dénombrant les unités formant colonies (UFC) par ml d'urine.

La culture est toujours nécessaire pour préciser l'espèce bactérienne, quantifier la bactériurie et effectuer un antibiogramme.

Il est classique de considérer qu'une culture donnant un résultat $\geq 10^5$ ufc/ml est significative d'infection urinaire. En dessous de ce seuil, la contamination du prélèvement est possible. En présence de symptômes, une bactériurie retrouvée 2 fois consécutivement le même germe et un seuil supérieur à 10^5 ufc/ml a une sensibilité supérieure à 80% et une spécificité supérieure à 95%. Néanmoins, il est possible d'avoir une véritable infection urinaire avec un taux inférieur à 10^5 ufc/ml. Les milieux les plus usuels sont : Cystine Lactose Electrolyte Déficiant (CLED), Mac Conkey, gélose au sang, gélose lactosée au Bromocresol Pourpre (BCP). L'incubation dure de 18 à 24 heures à 37°C. Dans certains cas (bactéries exigeantes ou déficientes), il faut prolonger l'incubation de 24 heures.

Interprétation des résultats

On distingue

- ✓ Bactériurie $\geq 10^5$ /ml et leucocyturie $< 10^4$ /ml ➡ IU récente.
- ✓ Bactériurie $\leq 10^3$ /ml :
 - Leucocyturie $> 10^4$ /ml :
 - IU au début d'une antibiothérapie.
 - Réaction inflammatoire non infectieuse.
 - Possible IU tuberculeuse.
 - Leucocyturie $< 10^4$ /ml : Absence d'IU.
- ✓ 10^3 /ml $<$ Bactériurie $< 10^5$ /ml :
 - Urines n'ayant pas séjourné assez longtemps dans la vessie.
 - Malade sondé ou incontinent.
 - Auto-agglutinassions bactérienne (Pseudomonas, Staphylocoque).
 - **Identification (48)**

Pour l'identification de l'agent pathogène, la technique à utiliser découle de la morphologie des colonies, complétée si besoin d'une coloration de Gram et de la recherche de l'oxydase et de la catalase. Le nombre limité d'espèce microbiennes simplifie le choix de la galerie à utiliser. Cette dernière permet la recherche de plusieurs caractères biochimiques par des réactions enzymatiques, qui se traduisent par des virages colorés spontanés ou révélés par addition de réactifs. L'utilisation du catalogue d'identification permet de reconnaître l'espèce bactérienne.

- **Antibiogramme (49)**

Le but de la réalisation d'un antibiogramme est triple :

- la prédiction de la sensibilité d'un germe à un ou plusieurs antibiotiques dans une optique essentiellement thérapeutique,
- la surveillance épidémiologique de la résistance bactérienne
- et l'identification bactérienne par la mise en évidence de résistances naturelles.

- **Techniques classiques**
 - **Méthodes de dilution**

Les méthodes de dilution sont effectuées en milieu liquide ou en milieu solide. Elles consistent à mettre un inoculum bactérien standardisé au contact de concentrations croissantes d'antibiotiques selon une progression géométrique de raison 2

En milieu liquide : Une solution mère d'antibiotique est diluée de 2 en 2. Le diluant est le bouillon de Muller-Hinton. L'inoculum est préparé à partir d'une culture de 24 heures en milieu liquide.

En milieu solide : l'antibiotique est incorporé à des concentrations croissantes dans un milieu gélosé coulé en boîtes de pétri. La surface de la gélose estensemencée avec un inoculum des souches à étudier. Après incubation, la Concentration minimale inhibitrice (CMI) de chaque souche est déterminée par l'inhibition de la croissance sur le milieu contenant la plus faible concentration d'antibiotique.

Dans la pratique courante, les méthodes de dilution sont de mise en œuvre délicate et onéreuse et elles sont réservées pour les infections graves.

- **Méthodes de diffusion : antibiogramme standard en milieu gélosé**

La culture bactérienne estensemencée à la surface d'une gélose spécialement étudiée, la gélose de Muller-Hinton. Des disques pré-imprégnés d'une dose connue d'antibiotique sont déposées à la surface de la gélose. L'antibiotique diffuse à partir du disque en créant un gradient de concentration décroissante. La détermination du diamètre de la zone d'inhibition permet une estimation de la concentration minimale inhibitrice. Les caractères de sensibilités ou de résistance de la souche bactérienne en seront déduits.

- **Méthodes automatisées**

Chaque antibiotique est testé avec deux concentrations critiques et le résultat s'exprime en croissance (+) ou en absence de croissance (-) pour chacune des concentrations en 24 heures. L'interprétation est directe : sensible, intermédiaire ou résistant.

○ **Interprétation des résultats**

Les résultats quantitatifs (CMI en mg/L) sont le plus souvent interprétés par les laboratoires en termes de possibilité thérapeutique. Cette interprétation consiste à comparer les valeurs des CMI avec les concentrations critiques établies pour les diverses classes d'antibiotiques.

- Si, pour un antibiotique donné, la CMI d'une souche est inférieure à la concentration critique inférieure, la souche est qualifiée de sensible(S).
- Si la CMI d'une souche est supérieure à la concentration critique supérieure, la souche est qualifiée de résistante (R).
- Si la CMI est comprise entre les deux concentrations critiques la souche est dite de sensibilité intermédiaire (I).

La confrontation des CMI aux concentrations critiques permet donc aux laboratoires de donner les résultats sous la forme de bactérie sensible, intermédiaire ou résistante à un antibiotique. L'analyse de ces résultats doit être complétée par une lecture interprétative de l'antibiogramme. Cette dernière est fondée sur la connaissance des phénotypes de résistance, elle nécessite une identification correcte de la souche et une méthode d'antibiogramme parfaitement standardisée. La mise en évidence de phénotypes de résistance hautement improbables compte tenu de l'identification de la souche doit conduire à vérifier l'identification bactérienne à contrôler la pureté de l'inoculum et à contrôler la technique de l'antibiogramme.

I.7 Traitement

Les modalités de prise en charge thérapeutique des infections urinaires ont évolué ces dernières années. Dans certaines situations, l'antibiothérapie s'est révélée efficace sans avoir recours systématiquement à l'ECBU.

Toutefois, avec l'augmentation des résistances aux antibiotiques, il est essentiel de réévaluer périodiquement la prévalence des bactéries responsables d'infections urinaires et leur résistance. Le choix et les modalités d'administration de l'antibiotique se font en fonction du type d'infection, de sa localisation, de sa gravité, du germe probablement responsable et doivent être adaptés à l'antibiogramme quand il est disponible. Ce choix doit se porter sur une molécule qui diffuse dans le parenchyme rénal et qui s'élimine par voie urinaire. Les associations d'antibiotiques doivent être réservées au traitement des infections urinaires ayant des signes de gravité (choc septique) ou dues à certaines bactéries (*Pseudomonas aeruginosa*,

Serratia marcescens ou *Acinetobacter baumannii*). Cette bithérapie doit être limitée à la période initiale la plus à risque (50).

I.7.1 Colonisation urinaire (51)

Pas de traitement antibiotique.

I.7.2 Cystite (51)

Tableau I : traitements des cystites

Famille Pharmacologique	Substance active	Posologie	Durée de traitement
CYSTITE AIGÜE SIMPLE : traitement probabiliste			
Dérivé de l'acide fosfonique	Fosfomycine Trometamol	3 g PO x 1/jour	1jour (traitement monodose)
Apparentes aux β -lactamines	Pivmecillinam	400 mg PO x 2 /jour	5 jours
Nitrofuranes	Nitrofurantoïne	100mg PO x 3/jour	5 jours
Fluoroquinolones	Ciprofloxacine	500mg PO x 1/jour	(Traitement monodose)
	Ofloxacine	400 mg PO x 1/jour	(Traitement monodose)
CYSTITE A RISQUE DE COMPLICATION : traitement différé selon antibiogramme (à privilégier)			
β -lactamines – pénicillines	Amoxicilline Amoxicilline ac Clavulanique	1 g PO x 3/jour 1 g PO x 3/jour	7 jours
	Apparentes aux β -Lactamines	Pivmecillinam	
Bêtalactamines-céphalosporines	Céfixime	200mg PO x 2/jour	
Nitrofuranes	Nitrofurantoïne	100 mg PO x 3/jour	5 jours
	Ciprofloxacine Ofloxacine	500 mg PO X2/jour 200 mg PO X2/jour (obeses : 600-800 mg/jour)	
Triméthoprime	Triméthoprime	300 mg PO X1/jour	Avis d'expert
Triméthoprime + Sulfamide	Trimethoprime sulfamethoxazole	Dosage << forte >> (TMP 160 mg + SMX 800 mg) 1 cp X2/jour	
Dérive de l'acide Fosfonique	Fosfomycine Trometamol	3 g PO x 1/jour	Avis d'expert
CYSTITE A RISQUE DE COMPLICATION : traitement probabiliste (s'il est impossible de différer le traitement)			
Nitrofuranes	Nitrofurantoïne	100 mg PO x 3/jour	7 jours (si poursuivi après antibiogramme) 7jours (si poursuivi après antibiogramme)
β -lactamine Cephalosporines	Cefixime	200 mg PO x 2/jour	
Fluoroquinolones	Ciprofloxacine Ofloxacine	500 mg PO X2/jour 200 mg PO X2/jour (obeses :600-800 mg/jour)	5 jours (si poursuivi après antibiogramme)
Cystite récidivante : traitement prophylactique			
Dérive de l'acide fosfonique	Fosfomycine Trometamol	3 g PO x 1/jour	1 sachet (3g) tous les 7 jours, 6 mois minimum 6 mois minimum
Triméthoprime	Triméthoprime	100 mg PO X1/jour	6 mois minimum
Triméthoprime +sulfamide	Trimethoprimesulfamethoxazole	Dosage << adulte >> (TMP 80 mg +SMX 400 mg) : 1 cp/jour	

I.7.3 Pyélonéphrite (51)

Tableau II : traitements des pyélonéphrites

Famille pharmacologique	Substance active	Posologie	Durée de traitement
Pyélonéphrite aiguë simple ou compliquée : traitement probabiliste			
Bêtalactamines Céphalosporines	Céfotaxime	Voie injectable (IM ou IV) : 1 g x 3/jour, voire 2 g x 3/jour	Si le traitement probabiliste est poursuivi après résultats de l'antibiogramme : PNA simple : 10-14 jours (Sauf fluoroquinolone ou β-Lactamine parentérale : 7 jours) PNA a risque de complication : 10-14 jours
	Ceftriaxone	Voie injectable (IM ou IV ou SC) : 1 g x1/jour, voire 2 g x1/jour	
Fluoroquinolones	Ciprofloxacine	500 PO x 2/jour, si IV même posologie	
	Lévofloxacine	500 mg PO x1/jour, si IV même posologie	
	Ofloxacine	200 mg PO x2 /jour, si IV Si IV : même posologie Patient obese : 600-800 mg/jour	
Monobactames	Aztréonam	Voie injectable (IV ou IM) : 2 g x 3/jour	
	Amikacine	Voie injectable (IV ou IM) : 15mg/kg X1/jour	Si la monothérapie d'aminoside est poursuivie après résultats de l'antibiogramme :5-7 jours
Aminosides(monothérapie)	Gentamicine	Voie injectable (IV ou IM) : 3 mg/kg x 1/jour	
	Netilmecine	Voie injectable (IV ou IM) : 6 g/kg x 1/jour	
	Tobramicine	Voie injectable (IV ou IM) : 3 mg/kg x 1/jour	
PYELONEPHRITE AIGUË SIMPLE OU A RISQUE DE COMPLICATION, AVEC OU SANS SIGNE DE GRAVITE : Autres traitements possibles en relais, après obtention de l'antibiogramme			
Bêtalactamine	Amoxicilline	1 g PO x 3/jour	Pyélonéphrite aiguë simple : 10-14 jours Pyélonéphrite aiguë compliquée : 10-14 jours ou plus selon la situation clinique
	Amoxicilline-acide clavulanique	1 g PO x 3/jour	
	Céfixime	200 mg PO x 2/jour	
Sulfamide + triméthoprime	Sulfaméthoxazole-triméthoprime	Dosage « forte » (SMX 800 mg + TMP 160 mg) : 1 cp PO x 2/jour	
PYELONEPHRITE AIGUE GRAVE : Traitement probabiliste			
β-lactamines – Céphalosporines	Céfotaxime	Voie injectable (IV) : 2 g x 3/jour	Relais par voie orale selon antibiogramme Durée totale de traitement : 10-14 Jours
	Ceftriaxone	Voie injectable (IV) : 2 g x 1/jour	
Monobactames	Aztréonam	Voie injectable (IV) : 2 g x 3/jour	
En association avec : Aminocyclitol	Amikacine	Voie injectable (IV) : 30 mg/kg X1/jour	1 à 3 jours en bithérapie

I.7.4 Prostate (51)

Tableau III : traitements des prostatites

IU MASCULINE SANS SIGNE DE GRAVITE : Traitement probabiliste

β-lactamines – cephalosporines	Cefotaxime	Voie injectable (IM ou IV) : 1 g x 3/jour, voire 2 gx3/jour	21 jours (si Pour suivi après antibiogramme)
	Ceftriaxone	Voie injectable (IM ou IV ou SC) : 1gx1/jour, voire 2gx1/jour	
Fluoroquinolones	Ciprofloxacine	500 mg PO x 2/jour, si IV :400 mg x 2 /jour	14 jours 21 jours si troubles urinaires vesicoprostatique Ou autre facteur de complication associée
	Lévofloxacine	500 mg PO x1/jour, si IV même posologie	
	Ofloxacine	200 mg PO x2 /jour, si IV : même posologie Patient obese : 600-800mg/jour	
Monobactames	Aztréonam	Voie injectable (IV ou IM) : 2 g x 3/jour	21 jours
Aminosides(monothérapie)	Amikacine	Voie injectable (IV ou IM) :15mg/kg X1/jour	
	Gentamicine	Voie injectable (IV ou IM) :3 mg/kg x 1/jour	
	Tobramicine	Voie injectable (IV ou IM) :3 mg/kg x 1/jour	
Aminosides (si allergie ou intolérance aux autres molécules)	Gentamicine	Voie injectable (IV ou IM) :3 mg/kg x 1/jour	Jusqu'à 5-7 jours en monothérapie avant relais par une autre molécule selon antibiogramme, durée totale 21 jours
	Tobramycine	Voie injectable (IV ou IM) :3 mg/kg x 1/jour	
	Amikacine	Voie injectable (IV ou IM) :15 mg/kg x 1/jour	

IU MASCULINE AVEC SIGNES DE GRAVITE : Traitement probabiliste

Idem + Aminoside	Amikacine	Voie injectable (IV ou IM) : 30 mg/kg x 1/jour	1-3 jours en bithérapie avant relais par une autre molécule selon antibiogramme, durée totale 14 jours si fluoroquinolone ou TMP- SMX, 21 jours si autre molécule, ou trouble urinaire vesicoprostatique ou autre facteur de complication associe
------------------	-----------	---	--

IU MASCULINE RELAIS : à privilégier après obtention de l'antibiogramme

Fluoroquinolone	Ciprofloxacine	500 mg PO x 2/jour, si IV : 400 mg x 2 /jour	14 jours ;21 jours si trouble urinaire vesicoprostatique ou autre facteur de complication associe
	Lévofloxacine	500 mg PO x1/jour, si IV même posologie	
	Ofloxacine	200 mg PO x2 /jour, si IV : même posologie Patient obese : 600-800 mg/jour	
Triméthoprime + Sulfamide	Triméthopri mesulfameth oxazole	Dosage « forte » (TMP 160 mg + SMX 800 mg) : 1 cp PO x 2/jour	

I.7.5 Prophylaxie

I.7.5.1 Les règles hygiéno-diététiques (50)

Mesures sont les suivantes

- Assurer une diurèse suffisante avec mictions complètes à intervalles réguliers.
- Miction post-coïtale, lorsque les relations sexuelles sont un facteur déclenchant potentiel.
- Régularisation du transit intestinal.
- S'essuyer avec le papier hygiénique en allant d'avant vers l'arrière.
- Hygiène périnéale régulière mais sans excès
- Les conseils vestimentaires (sous-vêtements en coton, pantalon peu serré) sont utiles.
- Limiter l'utilisation de spermicides.

I.7.6 Antibioprophylaxie (52)

L'antibioprophylaxie a un double sens. Il peut s'agir d'antibioprophylaxie chirurgicale classique mais aussi l'administration au long cours dans le but de prévenir et/ou réduire la fréquence des épisodes répétés d'IU.

Idéalement, les antibiotiques proposés pour l'antibioprophylaxie devraient :

- Être actifs sur la majorité des germes habituels des infections urinaires ;
- Être administrables par voie orale et bien tolérés ;
- Avoir une élimination prédominante par voie urinaire ;
- Être différents de ceux qui sont proposés en traitement curatif : aucun traitement prophylactique ne pouvant prétendre à une efficacité totale, si une infection survient, le même antibiotique ne pourra être utilisé en curatif car la bactérie impliquée à toutes les chances d'être résistante à l'anti-infectieux ;
- Avoir un effet écologique minimal sur la flore digestive.

I.8 Les entérobactéries

I.8.1 Définition et caractère généraux(53)

Les entérobactéries appartiennent à la famille des Enterobacteriaceae. C'est une famille de bactéries usuellement rencontrées en bactériologie médicale. La plupart des espèces sont des hôtes commensaux ou pathogènes du tube digestif de l'homme et des autres mammifères. Mais des genres plus récemment décrits sont plutôt des bactéries de l'environnement. En fait, les Enterobacteriaceae ont une définition bactériologique, ce sont des bactéries

Bacilles ou coccobacilles à Gram négatif (2 à 4 μ de long sur 0,4 à 0,6 μ de large) ;

- Mobiles avec ciliature péritriche ou immobiles ;
- Non exigeants poussant sur milieux de culture ordinaires ;
- Aérobies - anaérobies facultatifs ;
- Fermentant le glucose avec ou sans production de gaz ;
- Nitrate réductase positive (réduisant les nitrates en nitrites) ;
- Oxydase négative ;
- Catalase positive ;
- Non sporulés.

I.8.2 Historique

La période de naissance de la famille des *Enterobacteriaceae* se situe entre 1937 lorsque Otto Ranh proposa le genre *Enterobacter* pour regrouper les microorganismes présentant des propriétés biochimiques et morphologiques communes et parmi lesquels on trouve déjà des noms tels que *Escherichia*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia* ou *Shigella*. Deux années après cette description qui concerne 112 espèces, ce nombre fut ramené à 67. Avec les travaux de Don Brenner et de Patrick Grimont, cette famille a connu un essor et beaucoup de nouveaux genres et espèces furent découvertes (54).

En 1972, Edward et Ewing intégraient 11 genres et 26 espèces dans la famille des *Enterobacteriaceae* (55).

Une année après, 31 genres et 139 espèces étaient caractérisés. En 1985, Farmer et Coll décrivaient 22 genres comprenant 69 espèces et 29 groupes entériques (56).

I.8.3 Classification

Tableau IV: Subdivisions hiérarchiques de classification des entérobactéries (57)

Rangs taxonomique	Classification
Domaine	Bacteria
Embranchement	Proteobacteria
Classe	Gammaproteobacteria
Ordre	Enterobacteriales
Famille	Enterobacteriaceae

La famille des *Enterobacteriaceae* comprend actuellement 100 espèces répertoriées.

Les espèces les plus communément isolées en bactériologie clinique appartiennent à 12 genres : *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Hafnia*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Proteus*, *Providencia*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella*, *Yersinia*. On peut les classer dans le tableau suivant (42).

Tableau V : Classification des espèces d'Entérobactéries les plus fréquentes en clinique humaine.

	Famille	Genre	Espèces
GROUPE I	<i>Edwardsiellae</i>	<i>Edwardsiella</i>	
	<i>Salmonelleae</i>	<i>Salmonella</i>	<i>Salmonella Thyphi</i>
			<i>Salmonella paratyphi</i>
			<i>Salmonella enteritidis</i>
GROUPE II	<i>Escherichiaee</i>	<i>Escherichia</i>	<i>Escherichia coli</i>
		<i>Shigella</i>	<i>Shigella dysenteriae</i>
			<i>Shigella flexneri</i>
			<i>Shigella boydii</i>
		<i>Shigella sonnei</i>	
	<i>Levineae</i>	<i>Levinea</i>	
GROUPE III	<i>Klebsielleae</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
			<i>Klebsiella oxytoca</i>
		<i>Enterobacter</i>	<i>Enterobacter aérogènes</i>
			<i>Enterobacter cloacae</i>
	<i>Serratia</i>	<i>Serratia marcescens</i>	
	<i>Erwinia</i>		
GROUPE IV	<i>Protea</i>	<i>Proteus</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
			<i>Proteus vulgaris</i>
		<i>Proteus rettgerii</i>	
		<i>Providencia</i>	
GROUPE V	<i>Yersinieae</i>	<i>Yersinia</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i>
			<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>

I.8.4 Habitat

Les entérobactéries sont des hôtes du tube digestif de l'homme et de nombreux animaux où ils sont retrouvés soit à l'état de pathogène, soit à l'état de commensaux. Mais cette localisation digestive n'est pas exclusive. On les retrouve également dans l'environnement (sols, eau) où ils participent à la dégradation des matières organiques, à l'altération des plantes suite à des nécroses, à une dégénérescence ou à un ramollissement (5).

I.8.5 Pouvoir pathogène (58)

I.8.5.1 Pathogènes opportunistes

Elles se rencontrent principalement en milieu hospitalière ; dénuées de pouvoir pathogène propre ; elles sont responsables d'infections nosocomiales

(Infections urinaires, pneumonies, infections de plaies, et septicémie) chez des malades débilisés.

La fréquence de leurs manifestations pathologiques est en augmentation, car souvent due à l'existence chez ces espèces de plasmides de résistance aux antibiotiques permettant leur sélection et favorisant à leur avantage les dysmicrobismes.

I.8.5.2 Pathogènes spécifiques

Le pouvoir pathogène des entérobactéries concerne des syndromes digestifs, des infections du tractus urinaire, et une maladie très particulière, la peste. D'autres localisations sont possibles mais liées souvent à la dissémination germes à partir du foyer initial. N'oublions pas que des entérobactéries sont phytopathogènes comme *Enterobacter agglomerans*.

I.8.6 Caractères bactériologiques

I.8.6.1 Les caractères morphologiques

Toutes les entérobactéries ont une morphologie habituellement typique de type bacilles à Gram négatif de 2-3 μ de long sur 0,6 μ de large, généralement polymorphes.

De nombreuses espèces sont mobiles grâce à une ciliature péritriche, et d'autres sont immobiles (*Klebsiella*, *Shigella*, *Yersinia pestis*). La présence d'une capsule visible au microscope est habituelle chez les *Klebsielles*. La plupart des espèces pathogènes pour l'homme possèdent des fimbriae ou pili qui sont des facteurs d'adhésion (59).

I.8.6.2 Caractères cultureux (58)

Les entérobactéries se développent rapidement *in vitro* sur des milieux ordinaires. La température optimale de croissance est 37°C mais la culture est possible entre 20° et 40°C. Leur temps de division varie de 20 à 40 minutes.

- **Les formes S (smooth)**

Elles sont l'aspect naturel au sortir de l'organisme. Les colonies sont lisses, bombées, brillantes et humides, elles ont 2 à 4 mm de diamètre. Le bouillon est trouble de façon homogène.

- **Les formes R (rough)**

Elles s'observent surtout avec des souches ayant subi plusieurs repiquages. Les colonies sont rugueuses, sèches, à contours irréguliers et teinte mate ; En bouillon, les formes R donnent un aspect grumeleux.

○ **Les colonies muqueuses**

Elles sont habituelles avec les *Klebsiella*. Leur diamètre peut dépasser 10 mm ; elles ont une tendance à la confluence.

○ **Les colonies naines**

Elles s'observent avec des souches déficientes dans certaines de leurs chaînes métaboliques. Elles ne sont pas exceptionnelles chez les *Escherichia coli* isolés d'infections urinaires.

I.8.6.3 Caractères biochimiques (58)

Les caractères d'identification sont essentiellement biochimiques et utilisent des tests qui étudient le métabolisme protéique (présence d'uréase, production d'indole, dégradation du tryptophane) ou la fermentation des sucres (glucose, lactose, saccharose...), la capacité d'utiliser le citrate, la présence d'enzymes (décarboxylases, désaminases), la production d'hydrogène sulfuré ou la formation de gaz.

Tableau VI : les caractères d'identification biochimiques des genres les plus fréquemment rencontrés.

Espèce	Glucose	Lactose	ONPG	Indole	VP	Citrate	Mobilité	Urée	PDA	H ₂ S
<i>Escherichia</i>	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-
<i>Citrobacter</i>	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+/-
<i>Enterobacter</i>	+	+	+	-	+	+	+	-	-	-
<i>Klebsiella</i>	+	+	+	+/-	+	+	-	+	-	-
<i>Serratia</i>	+	-	+	-	+	+	+	-	-	-
<i>Salmonella</i>	+	-	-	-	-	+/-	+	-	-	+
<i>Shigella</i>	+	-	-	+/-	-	-	-	-	-	-
<i>Proteus</i>	+	-	-	+/-	-	+/-	+	+	+	+/-
<i>Providencia</i>	+	-	-	+	-	+	+	-	+	-
<i>Yersinia</i>	+	-	-	+/-	+	-	+	+	-	-

I.8.6.4 Caractères antigéniques

L'étude des caractères antigéniques permet d'individualiser les espèces au sein de chaque genre, Les entérobactéries possèdent toutes des antigènes de paroi « somatiques » ou antigènes O, certains possèdent des antigènes de surface tel que les adhésines et les antigènes d'enveloppe ou antigènes K, alors les entérobactéries mobiles possèdent en plus des antigènes

de flagelle « flagellaires » ou antigènes H. On peut identifier ces antigènes par plusieurs techniques dont la plus courante est l'agglutination sur lame avec des sérums spécifiques : la présence d'une agglutination indique qu'il y a correspondance entre le sérum utilisé et un antigène de la souche étudiée.

- **Antigène ECA**

Antigène ECA (Enterobacterial Common Antigen) ou antigène de Kunin, il n'existe que chez les entérobactéries et de ce fait a un intérêt taxonomique. Sa présence chez les *Yersinia* a permis d'inclure ce genre dans la famille des entérobactéries.

- **Antigène O**

L'antigène O est l'endotoxine des bactéries à Gram négatif. Il est composé de lipopolysaccharides (LPS) complexes qui sont thermostables et résistent à l'alcool, très toxiques, Il est constitué d'une mosaïque d'antigènes dont certains sont des constituants communs à toutes les entérobactéries et germes apparentés, et d'autres, des constituants spécifiques de chaque espèce.

- **Antigène H**

L'antigène H n'est pas toxique, de nature protéique (flagelline), il est thermolabile et inactivé par l'alcool, il est constitué comme l'antigène O d'une mosaïque d'antigènes avec des constituants communs à toutes les entérobactéries mobiles et des constituants spécifiques à chaque espèce.

- **Antigène de surface**

L'antigène K capsulaire, de nature polysaccharidique, qui entoure la paroi de certaines entérobactéries et peut masquer l'antigène O, on le trouve chez *Escherichia coli*, *Shigella* où chez certaines *Salmonella* et *Citrobacter* (ex : antigène Vi, pour virulence, de *Salmonella Typhi*). Les antigènes d'adhérence ou andésines de nature protéique, portés par des pilis communs encore appelés fimbriae (60).

1.8.6.5 Structure de la paroi (61)

Les entérobactéries sont des bacilles à Gram négatif et possèdent donc une paroi dont la structure en trois couches est particulière à ces bactéries. Cette paroi est constituée de l'extérieur vers l'intérieur : d'une membrane externe, d'une Couche mince de peptidoglycane et d'un espace périplasmique qui entoure la membrane cytoplasmique.

La membrane externe protège les entérobactéries de l'action des sels biliaires et des ferments digestifs. Elle est constituée d'une double couche lipidique dans laquelle sont inclus des molécules de lipopolysaccharide (LPS).

Le peptidoglycane constitue une couche rigide, plus mince et plus lâche que chez les bactéries à Gram positif. Il est composé de chaînes linéaires de polysides reliées entre elles par des peptides. L'assemblage et le remodelage du peptidoglycane sont sous la dépendance de transpeptidases et de carboxypeptidases qui fixent les bêtalactamines et sont pour cette raison dénommées PBP (pour Penicillin Binding Protéines) ou PLP (pour Protéines de Liaison aux Pénicillines).

Dans l'espace périplasmique s'accumulent des enzymes qui dégradent les substances prélevées dans le milieu extérieur et nécessaires au métabolisme de la bactérie. On y trouve également les bêtalactamases capables d'hydrolyser les bêtalactamines.

La membrane cytoplasmique est constituée, comme toutes les membranes cellulaires, d'une double couche phospholipidique hydrophobe dont la perméabilité est rendue sélective par la présence de protéines dénommées perméases. De nombreuses enzymes et notamment celles qui interviennent dans le métabolisme énergétique sont insérées dans cette membrane

I.8.6.6 Entérobactéries et antibiotiques (62)

Les entérobactéries ont une résistance naturelle aux Pénicilline G, oxacilline, macrolides, kétolides, lincosamides, acide fusidique, streptogramines, glycopeptides, et aux oxazolidinones.

Cependant de nombreuses classes d'antibiotiques restent actives comme la plupart des bêtalactamines, les aminoglycosides, les tétracyclines, les quinolones et les sulfamides.

Certaines d'entre elles sont naturellement résistantes à d'autres molécules. Ces résistances étant naturelles définissent des phénotypes dits "sensibles" ou "sauvages" (voir tableau 3).

Or les entérobactéries sont classées en quatre groupes en fonction de leur résistance naturelle aux bêtalactamines (voir tableau 4).

Tableau VII : Résistance naturelle chez les entérobactéries selon les espèces (63)

Espèce	AM	AMC	TIC/PIP	CIG	FOX	CXM	GN	TOB	TET	TIG	COL	NIT
<i>C.freundii</i> , <i>C.bri</i> , <i>C.murlin</i> , <i>C.Werkai</i> , <i>C.young</i>	R	R		R	R							
<i>C.amalonaticu</i> <i>C. sedlakii</i> , <i>farmeri</i> , <i>C. rodenm</i>	R		R	R		R						
<i>E.aeroges</i>	R	R		R	R							
<i>E.cloacaecomplex</i>	R	R		R	R						R	
<i>E.hermatii</i>	R		R									
<i>H. alvei</i> , <i>H.paraali</i>	R	R		R							R	
<i>Klebsiella spp</i> , <i>Raoultella spp</i> , <i>C.</i> <i>koseri</i>	R		R									
<i>M. morganii</i>	R	R		R					R	R	R	R
<i>P.vulgaris</i> , <i>P.peni</i>	R			R		R			R	R	R	R
<i>P. rettgeri</i>	R	R		R		R	R	R	R	R	R	R
<i>P. stuartii</i>	R	R		R		R	R	R	R	R	R	R
<i>S. marcescens</i>	R	R		R	R	R		R	R		R	R
<i>Y. enterocolitica</i>	R	R	R	R	R							

Tableau VIII: Classification des entérobactéries selon leur mécanisme de résistance naturelle aux bêtalactamines(41)

Groupe de bêtalactamines	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4
Principales espèces d'entérobactéries rencontrées	<i>Escherichia coli</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Salmonella spp</i> <i>Shigella spp</i>	<i>Klebsiella spp</i> <i>Citrobacter koseni</i>	<i>Enterobacter spp</i> <i>Serratia spp</i> <i>Providencia spp</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Hafnia alveii</i> <i>Proteus vulgaris</i>	<i>Yersinia spp</i>
Aminopénicillines	S	R	RR R	R
Carboxypénicillines	S	R	S	R
Uréidopénicillines	S	I/R	S	I/R
C1G	S	S	R	R
C3G	S	S	S	S
Carbapénèmes	S	S	S	S
Mécanismes de résistances	Absence de Béta lactamase	Pénicillina se	Céphalosporines	Pénicillinase + Céphalosporinase

I.9 Résistance bactérienne aux antibiotiques

La résistance des bactéries aux antibiotiques pose aujourd'hui un problème majeur de santé publique, comme l'attestent de nombreux rapports publiés (5).

Les entérobactéries sont souvent les bactéries responsables d'infections dues à des souches multi résistantes.

Aucune espèce bactérienne, parmi celles croisées en pathologie humaine, et aucun antibiotique, même parmi les plus récents, n'échappe aujourd'hui au phénomène de résistance, notamment en pathologie infectieuse urinaire (5).

Les infections urinaires sont très fréquentes aussi bien en milieu communautaire qu'hospitalier (64).

Elles occupent la deuxième position après les infections respiratoires (65).

Les bactéries les plus fréquemment isolées appartiennent à la famille des entérobactéries avec *E. coli* en tête de liste.

I.9.1 Définition des antibiotiques

Du grec *anti* : « contre » et *bios* : « la vie ». Au sens strict, les antibiotiques sont des agents antibactériens naturels d'origine biologique ; qui, à basse concentration, peuvent inhiber la croissance des micro-organismes. Ils sont élaborés par des microorganismes, champignons et diverses bactéries. Les produits employés actuellement sont des dérivés semi-synthétiques préparés par modification de produits de base naturels (66).

Le premier antibiotique a été découvert par Flemming en 1929, c'était la pénicilline mais il a fini par abandonner cette recherche après avoir publié ses résultats. En 1939, Howard Florey (professeur de pathologie à Oxford) testait l'activité de substances bactéricides. Son collaborateur, Ernest Chain a entrepris de reprendre les travaux de Flemming et de purifier la pénicilline avec l'aide de Heatley, un biochimiste. Ils réussirent et confirmèrent les résultats de Flemming, ce qui leur valut le prix Nobel (67).

I.9.2 Notions de résistance et sensibilité

La résistance bactérienne à un antibiotique est d'origine génétique. Les gènes de résistance se trouvent soit dans le chromosome (résistance chromosomique), soit dans un élément mobile, comme les plasmides, les éléments transposables ou les intégrons (résistance extra chromosomique). La résistance peut être soit naturelle, soit acquise. En fait, une souche est dite « résistante » lorsque la concentration d'antibiotique qu'elle est capable de supporter est plus élevée que la concentration que l'on peut atteindre in vivo à la suite d'un traitement (68).

I.9.3 Résistance naturelle et résistance acquise

I.9.3.1 Résistance naturelle

La résistance naturelle ou intrinsèque correspond à la capacité de résister à la présence d'un antibiotique pour toutes les souches d'une espèce ou d'un genre bactérien. La Société Française de Microbiologie (SFM) définit la résistance naturelle comme la caractéristique d'une espèce bactérienne qui se traduit par des concentrations minimales inhibitrices (CMI) supérieures à la concentration critique supérieure des tests de sensibilité pour l'antibiotique concerné. Habituellement, le support de cette résistance est chromosomique (69).

I.9.3.2 Résistance acquise

Ont opposé à la résistance naturelle, propriété d'espèce ou de genre, la résistance acquise qui est une propriété de souche. Cette dernière correspond à la capacité de supporter une concentration d'antibiotique beaucoup plus élevée que celle supportée par les autres souches

de la même espèce. Elle peut s'acquérir soit par mutation chromosomique, soit par acquisition de matériel génétique exogène (69).

I.9.4 Résistance par mutation chromosomique

Le mécanisme chromosomique des résistances bactériennes peut être dû à une mutation spontanée au niveau du génome ou à une recombinaison. La mutation est un changement fortuit dans la séquence des acides nucléiques qui peut transformer la molécule cible d'un antibiotique et rendre l'interaction avec l'antibiotique impossible. Quant à la recombinaison, elle consiste en un transfert de fragments de gènes d'un endroit du chromosome bactérien à un autre. Si ces fragments sont incorporés à des endroits bien précis, ils sont appelés intégrons, alors que s'ils se déplacent librement, il s'agit de transposons (58).

I.9.5 Résistance par acquisition de matériel génétique exogène (extra chromosomique)

Ce type de résistance procède de l'acquisition de gènes de résistance par l'intermédiaire d'un plasmide ou de transposons à la faveur de 3 mécanismes d'échange possibles : conjugaison, transformation ou transduction.

I.9.5.1 Conjugaison

Dans le phénomène de conjugaison, une bactérie donneuse transmet à une bactérie receveuse une copie de son plasmide porteur de gène de résistance (appelé plasmide R ou facteur R). Ce mécanisme peut s'effectuer entre bactéries de la même espèce, au sein d'un même genre ou parfois entre bactéries de genres différents d'où son efficacité. Par exemple *Staphylococcus aureus* peut échanger du matériel génétique avec *E. coli* (69).

I.9.5.2 Transformation

La transformation est le résultat d'un réarrangement de séquences d'ADN échangées entre deux bactéries. On peut alors obtenir de nouveaux gènes de résistance. Ce processus se fait généralement entre bactéries de genre proche car il doit y avoir une forte analogie entre les séquences nucléotidiques pour permettre (69).

I.9.5.3 Transduction recombinaison

Dans la transduction, un virus bactériophage incorpore une séquence d'ADN d'une bactérie et la transmet à une autre bactérie. Du fait de la spécificité des bactériophages espèce, ce phénomène n'a lieu que pour les bactéries de la même (69).

I.9.6 Mode d'action

Les antibiotiques bloquent de manière spécifique les processus métaboliques vitaux des bactéries sensibles et arrêtent ainsi leur développement, le plus souvent seulement temporairement (effet bactériostatique) mais parfois définitivement (effet bactéricide).

Il existe différents types d'antibiotiques capables d'agir sur les bactéries selon différents mécanismes (5).

I.9.6.1 Antibiotiques agissant sur la synthèse du peptidoglycane

Le peptidoglycane est un polymère réticulé fait de chaînes de glycanes relié par des peptides. Cette molécule n'existe que chez les bactéries et assure la rigidité de la paroi. Les précurseurs du peptidoglycane sont synthétisés dans le cytoplasme et assemblés à l'extérieur de la membrane cytoplasmique. Lorsque les bactéries sont en phase de croissance, il existe simultanément des phénomènes de synthèse et de destruction du peptidoglycane. L'équilibre entre ces deux phénomènes est rompu par les antibiotiques inhibant la synthèse du peptidoglycane. Il en résulte une altération de la paroi ayant un effet létal pour la bactérie (70).

I.9.6.2 Antibiotiques inhibant la synthèse des protéines

Plusieurs familles d'antibiotiques peuvent inhiber par différents mécanismes, l'élongation de la chaîne polypeptidique chez les bactéries (70).

Antibiotiques se fixant sur la sous-unité 30S du ribosome : Les cyclines se fixent de manière réversible et les aminoacides de manière irréversible sur la sous-unité 30S.

Antibiotiques se fixant sur la sous-unité 50S du ribosome : Le chloramphénicol, les macrolides, les lincosamides et les synergistes se fixent de manière réversible sur la sous-unité 50S.

Antibiotique inhibant le facteur d'élongation G : C'est le mode d'action de l'acide fusidique.

I.9.6.3 Antibiotiques agissant sur les acides nucléiques

On distinguera les antibiotiques actifs d'une part sur la synthèse des ARN et d'autre part, sur la synthèse des ADN ou de leurs précurseurs.

Les inhibiteurs de l'ARN polymérase sont représentés par la classe des ansamycines, tandis que les inhibiteurs des topo isomérases regroupent les quinolones. Ces 2 familles d'antibiotiques doivent leur spécificité d'action aux différences qui existent

entre les enzymes procaryotes et eucaryotes et qui permettent la reconnaissance spécifique d'un type de cible exclusivement.

Les sulfamides agissent sur la synthèse de l'acide folique, un cofacteur de la synthèse des bases puriques et pyrimidiques à incorporer dans les acides nucléiques. Leur spécificité d'action provient du fait que les eucaryotes ne synthétisent pas d'acide folique.

Les diaminopyridines inhibent la réduction de l'acide folique en tirant parti de la différence de sensibilité de la dihydrofolate réductase bactérienne par comparaison avec l'enzyme des cellules eucaryotes (71).

I.9.6.4 Antibiotiques agissant sur les membranes

Les poly myxines se fixent sur les membranes bactériennes (en particulier la membrane externe des bactéries à Gram négatif) et les désorganisent bactéries (70).

I.9.7 Facteurs favorisant la résistance aux antibiotiques

La prescription à grande échelle et parfois impropre d'antibiotiques fait que les bactéries évoluent constamment vers la résistance (72).

Le recours intempestif à des antibiotiques dans l'élevage animal industriel (en particulier les volailles) contribue au phénomène de résistance. En milieu vétérinaire, les antibiotiques issus de la pharmacopée humaine sont utilisés sans règle stricte. Soit comme promoteur de la croissance, soit à des fins prophylactiques et thérapeutiques. Cette pratique très répandue de traitement antibiotique sur de longues durées conduit inévitablement à la sélection de bactéries multirésistantes, en particulier les entérobactéries et entérocoques. Éliminées du tube digestif des animaux, les bactéries passent dans les affluents, l'eau et selon la chaîne alimentaire, finissent par coloniser le tube digestif de l'homme. Lors de l'abattage des animaux une contamination de la viande est quasi inéluctable. L'administration répétée d'antibiotique chez l'homme élimine les bactéries sensibles et sélectionne les bactéries résistantes lesquelles en profitent pour se développer et former des nouvelles colonies, elles aussi résistantes (73).

La dissémination de résistance liée à la circulation des gènes entre bactéries est plus importante que l'on ne l'imaginait. Elle rend compte de la rapidité avec laquelle évolue le phénomène de résistance au sein du monde bactérien (74).

I.9.8 Classification des antibiotiques

Actuellement, il existe un nombre très important d'antibiotiques. Il est plus facile pour le praticien, en vue d'une prescription, d'avoir un classement rigoureux des molécules existantes.

Une famille d'antibiotiques regroupe des composés dont les structures chimiques sont proches.

Les modes d'action, ainsi que les spectres d'action, sont aussi semblables. Cette famille pourra ensuite être subdivisée en groupes et en sous-groupes. Cependant, il faut noter qu'il existe des antibiotiques « orphelins », n'appartenant à aucune famille tels que l'acide fusidique, la fosfomycine (71).

I.9.9 Critères de classification

Les antibiotiques peuvent être classés selon plusieurs critères :

Leur origine (bio-synthétisés par des champignons, des bacilles ou des Streptomyces, artificiels)

Le type de leur activité antibactérienne.

Leur structure chimique (dérivés d'acides aminés, hétérosidiques ou polycycliques).

I.9.10 Classification selon l'origine

On distingue trois grands groupes d'antibiotiques :

Les antibiotiques naturels, élaborés par les micro-organismes :

Des champignons inférieurs : Penicillium, Cephalosporium

Des bactéries : Bacillus et surtout Streptomyces (90% des antibiotiques sont produits par des Streptomyces)

Les antibiotiques hémi synthétiques ou de ½ synthèse : ils résultent de la transformation chimique des composés naturels.

_ Les antibiotiques artificiels : obtenus par synthèse chimique (71).

I.9.11 Classification des antibiotiques en fonction de leur spectre d'activité

Le spectre d'activité d'un anti-infectieux correspond à l'ensemble des espèces bactériennes qui lui sont sensibles. Lorsque le spectre d'activité est limité à un certain nombre d'espèces bactériennes, il est dit « étroit », tandis qu'un antibiotique actif sur de nombreuses bactéries est dit à spectre « large ».

Enfin, une bactérie insensible à un antibiotique est définie comme étant résistante. Un antibiotique à spectre large agit sur un grand nombre de bactéries (sur les bacilles et coques Gram + et Gram-).

Un antibiotique à spectre étroit agit seulement sur les bacilles et coques Gram⁺ ou Gram-(71)

Tableau IX : Classification en familles d'antibiotiques

Famille	Sous famille	Origine	Molécule (s)
Bêtalactamine	Pénicilline	Naturelle	Pénicilline G
		Semi-synthétique	Oxacilline et cloxacilline (Groupe M) Ampicilline et amoxicilline (Groupe A)
	Céphalosporines	Naturelle ou semi-synthétique	Céfalocone ; céfalexine (1 ^{er} génération)
			Cefalonium (2 ^{en} génération)
			Cefoperazome, ceftiofur (3 ^{en} génération) Cefquinome (4 ^{eme} génération)
Polypeptides		Naturelle	Colistine Bacitracine
			Aminoside
Macrolide		Naturelle ou semi-synthétique	
Apparentés aux macrolides	Lincosamides	Naturelle ou semisynthétique	Lincomycine, clindamycine
Tétracycline		Naturelle ou semi-synthétique	Chlortétracycline, oxytétracycline, Doxycycline
Phénicol		Naturelle ou semi-synthétique	Florfenicol, chloramphénicol et thiamphenicol
Sulfamides		Synthétique	Sulfaguanidine, sulfadimidine, sulfadiméthoxine...
Quinolones		Synthétique	Acide nalidixique et oxolinique (1 ^{er} génération)
			Fluméquine (2 ^{en} génération)
			Enro-dano-marbodifloxacin (3 ^{en} génération)

Travail personnel

II. Matériel et Méthode

II.1 Matériel

II.1.1 Cadre de l'étude

Notre étude a été réalisée au service de bactériologie-virologie de l'Institut National en Santé Publique (INSP) de Bamako

II.1.1.1 Description de l'INSP

L'INSP situé à l'hippodrome est un établissement public à caractère scientifique et technologique. Il a été créé par l'ordonnance n°2019-011/P-RM du 27 Mars 2019, il est né de la fusion de l'INRSP avec d'autres structures de la santé d'où ce travail a été réalisé.

Le laboratoire dispose :

- ✚ D'une salle d'accueil où sont reçus les patients ;
- ✚ De deux salles de prélèvements (sanguins et génitaux) ;
- ✚ D'une unité de bactériologie ;
- ✚ D'une unité d'hématologie ;
- ✚ D'une unité de sérologie-immunologie ;
- ✚ D'une unité de charge virale ;
- ✚ D'une unité de biochimie ;
- ✚ Le bureau du responsable.

Les locaux du service de bactériologie se composent comme suit :

- ✚ Un bureau pour le chef de service ;
- ✚ Une salle comprenant les paillasse des prélèvements vaginaux, des pus et divers produits pathologiques ;
- ✚ Une petite salle réservée à l'examen cytbactériologique des urines ;
- ✚ Une petite salle réservée à l'examen cytbactériologique des urines ;
- ✚ Une salle pour la coproculture, l'hémoculture et la recherche de bactéries dans les LCR ;
- ✚ Une salle pour la recherche de bacilles de Koch dans les crachats et autres produits pathologiques ;
- ✚ Une salle pour la recherche de bacilles de Koch dans les crachats et autres produits pathologiques ;
- ✚ Une laverie pour la stérilisation du matériel et la destruction du matériel usagé.

Le laboratoire de bactériologie réalise les activités suivantes :

- ✚ L'examen cytbactériologique des urines ;

- ✚ L'examen cytbactériologique des prélèvements génitaux ;
- ✚ L'examen cytbactériologique des pus de diverses origines
- ✚ L'examen cytbactériologique des liquides de ponction (LCR et autres liquides biologiques), des prélèvements de gorge, de nez et de la bouche, des spermés, des liquides prostatiques, des prélèvements urétraux et de crachats.

II.1.2 Période et Type d'étude

Il s'agissait d'une étude prospective longitudinale qui s'étalait de Janvier 2016 à Décembre 2018, soit 36 mois.

II.1.3 La taille de l'échantillon

Notre étude a porté sur l'ensemble des souches d'entérobactérie isolées pendant la période d'étude.

II.1.4 Population d'étude

La population d'étude est constituée par tous les patients reçus pour examen cytbactériologique des urines venant des différentes structures sanitaires de Bamako et environnant pendant la période de l'étude. Nous avons analysé le profil de résistance des enterobacteries isolées entre janvier 2016 et décembre 2018.

II.1.5 Critères d'inclusion

Ont été incluses dans notre étude, l'ensemble des espèces d'entérobactéries isolées dans les urines émanant des patients hospitalisés ou externe dont les données étaient disponibles.

II.1.6 Critères de non inclusion

N'ont pas été incluses dans notre étude, l'ensemble des espèces d'entérobactéries isolées dans les urines émanant des patients hospitalisés ou externe en dehors de notre période d'étude ; et les données sur les bactéries isolées autres que les entérobactéries.

II.1.7. Considérations éthiques :

Les références bibliographiques n'ont fait l'objet d'aucune modification ;

Le protocole a reçu l'approbation du comité d'éthique de l'INRSP.

II.2.1 Matériels, Milieux de culture et réactifs

Les matériels, les réactifs et consommables utilisés sont listés ci-dessous :

✚ **Registre d'enregistrement**

✚ **Consommables**

- Disque d'antibiotiques, Boites de Pétri
- Lames et lamelles, Ecouvillons stériles, Tubes a hémolyse,
- Tubes à essai, anses de platine

Réactifs et Milieux de culture

- Réactif pour coloration de Gram, Gélose Muller Hinton
- Gélose CLED, Galerie d'identification API 20 E
- Huile a immersion, eau physiologique

Equipements

- Microscope, Etuve, bec bunsen, Automate VITEK 2 compact

III. La démarche Méthodologique

III.1 Analyse bactériologique

Les échantillons ont été analysés selon la démarche méthodologique suivante

Prélèvement

Chez l'adulte

Après la désinfection du méat urinaire avec une solution antiseptique, les urines émises au milieu du jet sont recueillies dans un flacon stérile.

Chez le malade porteur d'une sonde a demeure

Le tuyau d'évacuation est clampé pendant 10 mm, les urines s'accumulent ainsi en amont Et on ponctionne la tubulure avec une seringue (2 à 5 ml) après désinfection et on traverse dans un flacon stérile.

Technique et traitement des urines

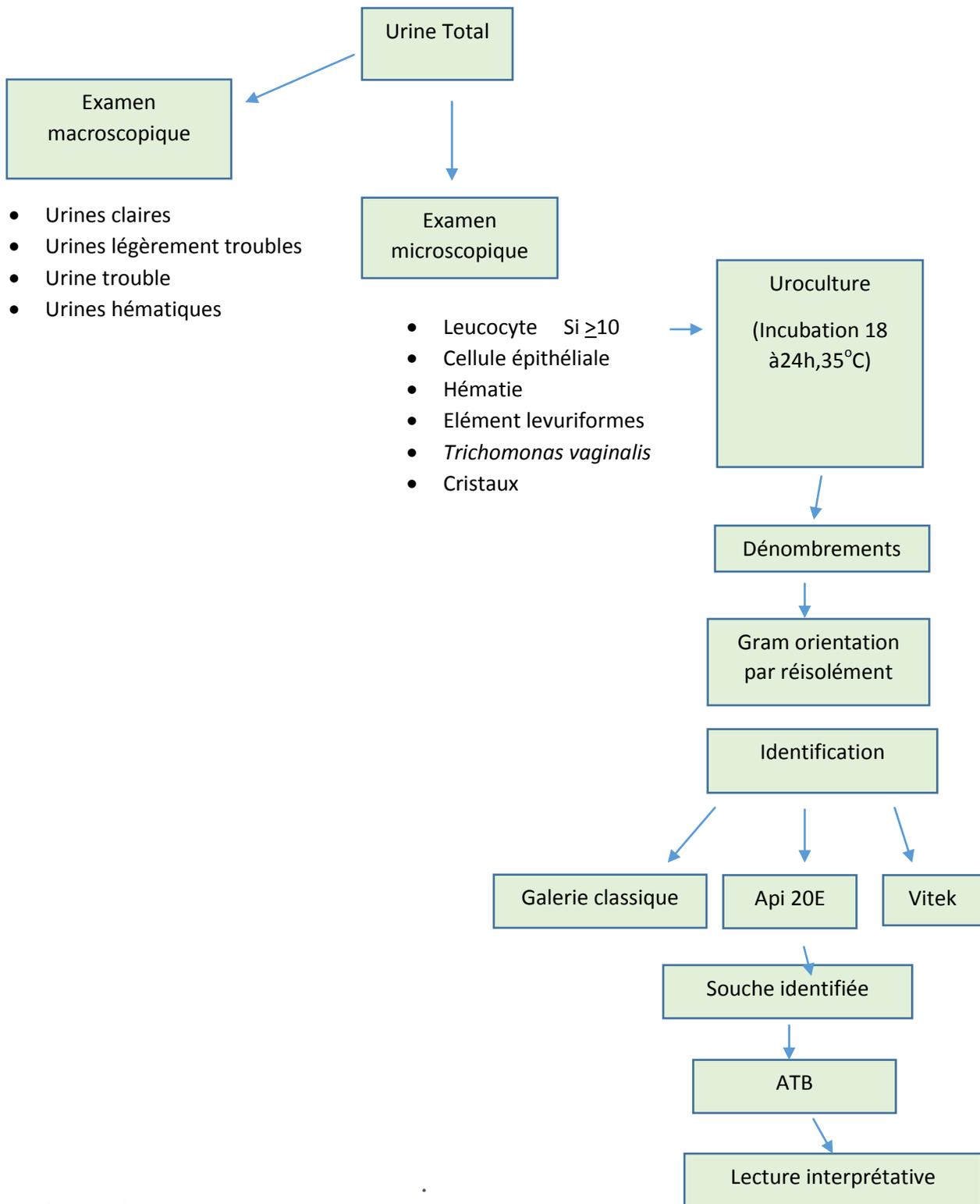


Figure 3: technique et traitement des urines

➤ **Examen macroscopique**

Il consiste à noter l'aspect macroscopique des urines totales qui peuvent être claires, légèrement troubles, trouble, purulentes, ou hématique.

➤ **Examen microscopique : « Examen cytologique »**

Il comporte un examen à l'état frais et un examen après coloration de Gram

- ✚ L'examen à l'état frais permet de mettre en évidence la présence de leucocytes, d'hématies, de levures, de parasite et la flore bactérienne.
- ✚ L'examen du culot après une centrifugation à 3000 tours par minute pendant 5 minutes a permis de noter la présence de cellules épithéliales, de cristaux, de parasites tels que *Trichomonas vaginalis*, *Schistosoma haematobium*
- ✚ La coloration de Gram permet de voir la morphologie de la flore bactérienne, le mode de groupement, et le type de Gram positif ou négatif.

➤ **Culture et identification**

- ✚ Au premier jour, les urines diluées au 10^{-5} ont étéensemencées sur un milieu CLED puis incubées à 37°C pendant 18-24h.
- ✚ Le dénombrement des germes urinaires (DGU) a été effectué en comptant le nombre de colonies sur le CLED. Une colonie représente 10^4 germe/ml et le seuil de positivité était de 10^5 germes/ml. L'identification des entérobactéries a été effectuée par l'étude des caractères morphologique, cultureux et biochimique.

➤ **Méthodes d'identification des bactéries :**

Nous avons utilisé deux méthodes : soit par la galerie classique API 20E soit par l'automate Vitek® 2 Compact

✚ **Identification par API 20E :**



Figure 4 API 20E

- **Principe de la galerie API 20E :**

La galerie API 20E comporte 20 micro tubes contenant des substances sous forme déshydratées. Les tests étaient inoculés avec une suspension bactérienne qui constitue les milieux. Les réactions produites pendant la période d'incubation se traduisent par des virages

colorés spontanés ou révélés par l'addition de réactifs. L'identification est obtenue à l'aide du catalogue analytique.

- ✓ Une barrette de fermeture,
- ✓ Une notice technique.

- **Procédure**

- Repartir un peu d'eau dans les alvéoles du fond pour créer une atmosphère humide ;
- Inscrire la référence de la souche sur la languette latérale de la boîte ;
- Déposer la galerie de façon stérile dans la boîte d'inoculation,
- Ouvrir une ampoule de « suspension medium » ou introduire quelques ml d'eau distillée stérile (avec une pipette Pasteur) dans un tube à vis stérile ;
- Avec la pipette Pasteur, prélever une seule colonie bien isolée sur milieu gélosé ;
- Réaliser une suspension bactérienne en homogénéisant soigneusement les bactéries dans le milieu,
- Avec la suspension bactérienne et la pipette ayant servi au prélèvement, remplir tubes et cupules des tests CIP, VP, GE ;
- Remplir uniquement les tubes (et non les cupules) des autres tests ;
- Créer une anaérobiose dans les tests ; ADH ; LDC ; ODC ; URE ; H2S ; en remplissant leurs cupules d'huile de paraffine ;
- Refermer la boîte d'incubation et la placer dans l'étuve à 35-37°C pendant 18 à 24 heures.
- Après incubation de 18-24 heures à 35-37°C, la lecture de la galerie est réalisée en se référant au tableau de lecture ;
- Noter sur la fiche de résultats toutes les réactions spontanées ;
- Si le glucose est positif, révéler les tests nécessitant l'addition de réactif ;
- Noter les résultats de la galerie et les résultats des tests complémentaires sur la fiche des résultats en se référant au tableau de lecture,
- Avec le tableau d'identification : comparer les réactions notées sur la fiche de résultats avec celle du tableau ;
- Avec le catalogue analytique : les tests sont groupés en un groupe de 3, et une valeur (1, 2 ou 4) est indiquée pour chacun ;
- Additionner à l'intérieur de chaque groupe les nombres correspondants aux tests positifs, on obtient un nombre 7 chiffres qui sert de code d'identification.

✚ L'automate Vitek® 2

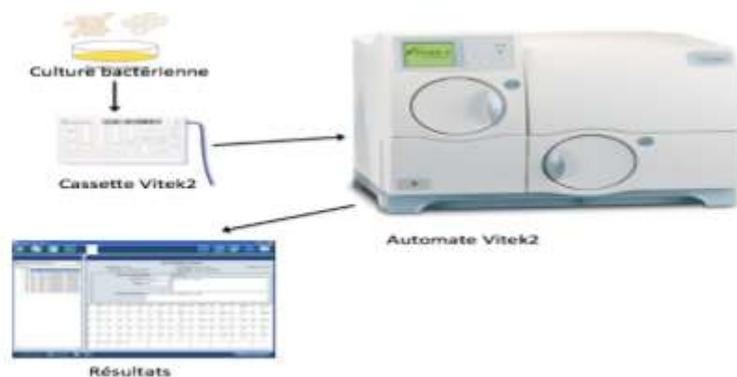


Figure 5 : L'automate Vitek® 2

L'automate Vitek ® compact est utilisé pour l'identification des bactéries et la détermination de leur sensibilité aux antibiotiques.

Dans le cadre de notre travail, nous avons utilisé la carte d'identification GN (Gram négatif) ainsi que les cartes d'antibiogrammes AST-N233

L'identification avec le système Vitek ® 2 Compact est réalisée selon les données et les connaissances sur le germe et les réactions en cours d'analyse. En effet, une quantité suffisante de données concernant des souches connues ont été pour estimer les réactions typiques d'espèces pour un ensemble de tests biochimiques discriminant.

La carte AST-N233 est utilisée pour déterminer la sensibilité aux antibiotiques des entérobactéries fréquemment rencontrés en microbiologie clinique.

Le principe de l'antibiogramme de Vitek ® 2 Compact fait appel à la détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI).

La carte AST-N233 de Vitek ® 2 Compact contient 64 micro puits. Un puits de contrôle contenant uniquement un milieu de culture est présent sur la carte ; les autres puits contiennent des concentrations préétablies d'un antibiotique donné et un milieu de culture.

➤ **Antibiogramme**

L'antibiogramme a été réalisé sur les bactéries identifiées comme responsables d'infection urinaire. La technique utilisée est la diffusion sur gélose Muller Hinton selon la recommandation du comité de l'antibiogramme de la société Française de microbiologie (CA-SFM) (Recommandation 2018).

Les antibiotiques testés pour les entérobactéries sont ceux figurant sur la liste ci-dessous. Pour chaque souche 12 disques d'antibiotiques ont été utilisés sur une boîte de 60 mm Les antibiotiques testés figurent sur la liste suivante :

- ✚ **Bêtalactamines** : Amoxicilline, Amoxicilline+ Acide clavulanique, Céfalotine, Ticarcilline, Ceftriaxone, Ceftazidime, Aztréonam, Imipénème
- ✚ **Aminoside** : Kanamycine, Gentamycine, Tobramycine, Amikacine
- ✚ **Quinolones** : Acide Nalidixique, Ciprofloxacine, Norfloxacine, Ofloxacine, Pefloxacine
- ✚ **Cyclines** : Doxycycline, Tétracycline
- ✚ **Autres molécules** : Colistine, Sulfaméthoxazole/Triméthoprime.

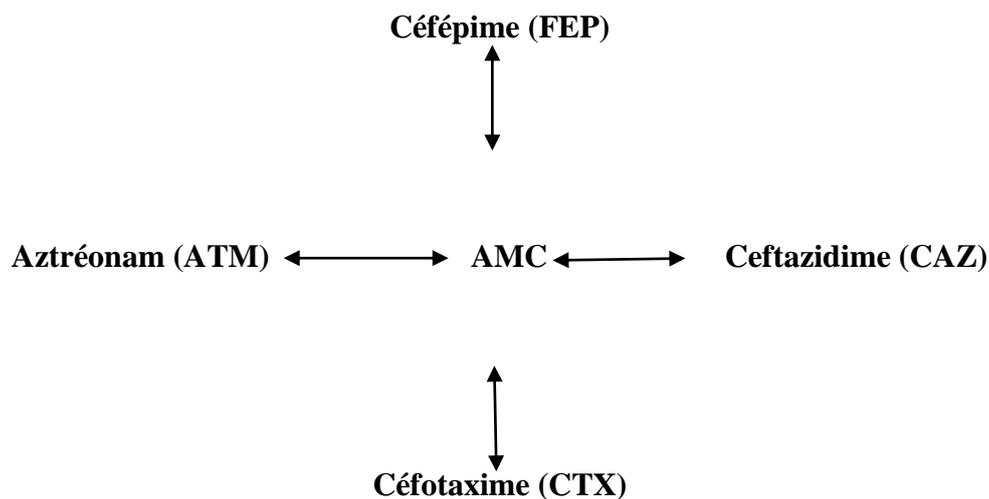
L'antibiogramme des souches a été réalisé sur la gélose Mueller Hinton selon la méthode inondation interprétée suivant les recommandations du comité de l'antibiogramme, de la société Française de microbiologie (CA-SFM version 2018).

Les géloses ont été ensemencées par inondation à partir d'une suspension de germes de densité égale à 0,5 Marc Ferland. Des disques d'antibiotiques ont été déposés à la surface des géloses à l'aide d'une pince stérile. Les boîtes ont été mises à incubation pendant 18 à 24 heures à 37°C. À l'aide d'une règle graduée en mm, les différents diamètres des zones d'inhibition obtenues autour des disques d'antibiotiques ont été mesurés par deux fois, puis interprétés en Sensible (S) Intermédiaire (I) ou Résistante (R). Dans cette étude les souches interprétées comme intermédiaires ont été classées « résistantes ».

➤ **Recherche de la production de Bêtalactamases à spectre élargie (BLSE)**

La recherche de BLSE a été systématique et consistait à placer autour d'un disque d'amoxicilline + acide clavulanique des disques de Ceftazidime, de Cefotaxime, de Ceftriaxone et d'Aztréonam.

La présence d'une image de synergie en bouchon de champagne dans la zone de contact entre l'AMC et les céphalosporines ou Aztréonam a été retenue comme signe de production de BLSE.



Coris resist-3 O.K.N.

Les souches résistantes aux carbapénèmes ont été testées au **Coris Résist-3. O.K.N -set**



Figure 6: Coris resist-3 O.K.N.

- Principe du test de Coris resist-3O.K. N

Repose sur l'utilisation d'une technologie sur membrane avec des nanoparticules d'or colloïdal. Une membrane de nitrocellulose est sensibilisée avec un anticorps monoclonal dirigé contre un épitope du carbapénémase OXA-48, avec un second anticorps monoclonal dirigé contre un épitope carbapénémase KPC et avec un troisième anticorps monoclonal dirigé contre un épitope du carbapénème NDM.

Il y a quatre différents conjugués couplés à des particules d'or colloïdal qui sont insolubilisés sur une membrane : un conjugué dirigé contre un second épitope à la carbapénémase OXA-48, un conjugué dirigé contre un second épitope à la carbapénémase KPC, un troisième conjugué spécifique à la carbapénémase NDM et un conjugué contrôle pour valider les conditions de tests.

Ce test est destiné à la détection des carbapénèmase OXA-48, KPC et NDM sur une colonie d'enterobacteries isolée, d'une culture sur boite gélosée. L'échantillon doit être dilué dans le tampon de dilution fourni avec le test. Lorsque le tampon contenant de suspension de bactérie entre en contact avec la bandelette, les conjugués solubilisés migrent par diffusion passive avec l'échantillon et l'ensemble rencontrent le premier anticorps anti OXA-48 restera fixé sur la première ligne. La solution continue à migrer par diffusion passive et rencontre le second ligne anticorps anti-KPC, le complexe conjugué -KPC restera fixé sur le second ligne d'anticorps anti -KPC. Si l'échantillon contient une carbapénèmase NDM, le complexe conjugué NDM restera fixé sur la troisième ligne d'anticorps anti-NDM. Finalement la solution continue à migrer et rencontre la quatrième ligne de réactif qui fixe le conjugué de contrôle générant la ligne rouge de contrôle qui confirme le bon fonctionnement du test. Le résultat est visible dans 15 minutes.

- **Procédure**

- Préparer un tube semi-rigide fourni dans la trousse ;
- Ajouter 10 gouttes de tampon LY-A dans le tube ;
- Récolter une colonie avec une anse bactériologique jetable et la plongé jusqu'au fond du tube semi rigide contenant le tampon.
- Mélanger soigneusement pour homogénéiser la solution ;
- Insérer fermement le compte-goutte sur le tube ;
- Retourner le tube et ajouter lentement 3 gouttes dans le petit puit de casette ;
- Laisser réagir au maximum 15 minutes et lire le résultat

III.2 Gestion et analyse des données

Pour l'enquête rétrospective, nous avons extraits les résultats archivés et nous les avons saisis sur EPI INFO. Le logiciel Excel 2016 a été utilisé pour l'exportation des résultats et la saisie des données de l'étude prospective. L'analyse a été effectuée par sur le logiciel SPSS version 20. La rédaction a été faite sur Word 2016. Le pourcentage de résistance des germes isolés aux antibiotiques est déterminé à partir des résultats de l'antibiogramme selon la formule suivante

$$\% \text{ de résistance} = \frac{\text{Nombre de souches résistantes à un antibiotique donné}}{\text{Nombre total de souches testée du même genre}}$$

Nombre total de souches testée du même genre

Résultats

IV. RESULTATS

Résumés introductifs des résultats

Sur 3690 ECBU demandés durant la période d'étude du premier janvier 2016 au 31 décembre 2018, 34,36% répondaient aux critères d'infection urinaire, le sexe féminin était le plus touché avec 54,2% contre 45,9%. Les personnes âgées (âge >60 ans) étaient les plus représentées avec 30,4% des cas. *Escherichia coli* était l'espèce d'entérobactérie la plus fréquemment isolée avec une fréquence de 66,6%, *Klebsiella pneumoniae* vient en deuxième position (17%), suivie d'*Enterobacter cloacae* (5,5%). L'amoxicilline a été l'antibiotique le moins efficace sur nos souches avec (87,8%) de résistance. Par contre l'imipénème a eu une très bonne activité avec une résistance à 5,5%. Les souches productrices de BLSE étaient à 27% et 5,1 étaient productrice de carbapénèmase

IV.1 Résultats globaux

Tableau X : Incidence de l'IU sur les trois années, 2016-2017-2018, dans le service bactériologie de l'INSP.

Année	Nombre d'ECBU	Nombre d'IU	Nombre D'entérobactérie	% Nombre D'entérobactérie
2016	1042	267	95	35,58
2017	1242	266	201	75,56
2018	1406	735	306	41,63
Total	3690	1268	602	47,48

Sur 3690 ECBU demandés durant les trois ans du premier janvier 2016 à 31 décembre 2019, 34,36% répondaient aux critères d'infection urinaire, soit 47,48% entérobactéries isolées.

Tableau XI : Répartition des espèces en fonction de l'année

Espèces Bactériennes	2016		2017		2018	
	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage	Effective	Pourcentage
<i>Escherichia coli</i>	72	75,79	145	72,13	184	60,13
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	7,37	36	17,91	59	19,28
<i>Enterobacter cloacae</i>	10	10,52	10	5,00	13	4,25
<i>Enterobacter agglomerans II</i>	-	-	-	-	11	3,60
<i>Enterobacter spp</i>	-	-	-	-	2	0,65
<i>Citrobacter freundii</i>	-	0,00	4	2,00	3	0,99
<i>Proteus vulgaris</i>	3	3,16	-	0,00	2	0,65
<i>Morganella morganii</i>	-	0,00	2	1,00	5	1,63
<i>Proteus mirabilis</i>	2	2,11	-	0,00	6	1,96
<i>Citrobacter koseri</i>	-	-	1	0,49	-	-
<i>Klebsiella oxytoca</i>	-	-	1	0,49	21	6,86
<i>Providencia alcalifaciens</i>	-	-	1	0,49	-	-
<i>Providencia stuartii</i>	-	-	1	0,49	-	-
<i>Salmonella para Tiphys A</i>	1	1,05	-	0,00	-	-
Total	95	100	201	100	306	100

Durant les trois années d'étude 2016-2017-2018 *Escherichia. Coli* a été l'espèce bactérienne la plus fréquemment isolée avec des fréquences respectives 75,5% ;72,1% ;60% suivie de *Klebsiella pneumoniae* 7,4% ; 17,9% ;19,3%.

IV.2 Profil épidémiologique des entérobactéries isolées

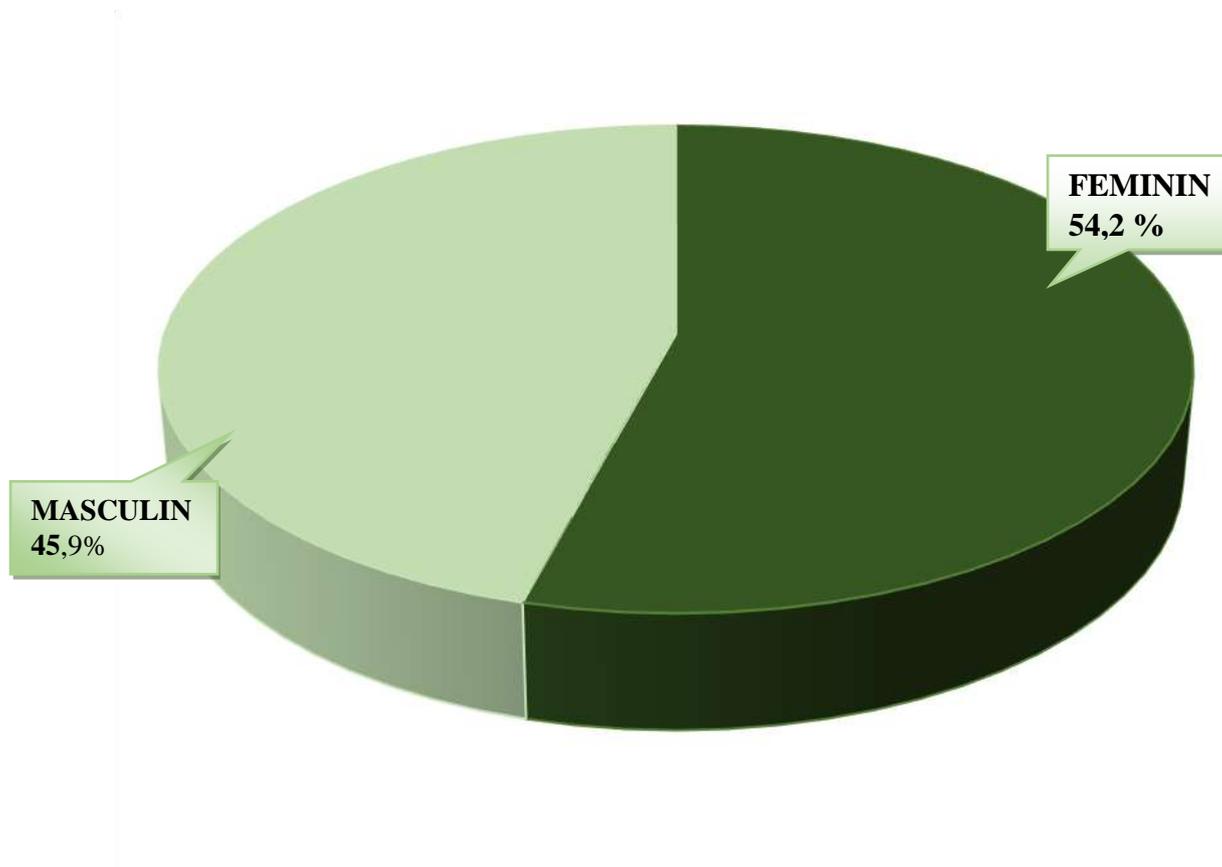


Figure 7 : Répartition des souches selon le sexe

Dans notre étude on a noté une prédominance féminine avec 326 femmes soit une fréquence de 54,2% contre 276 hommes soit une fréquence de 45,9% avec une sex-ratio F/M=1,18

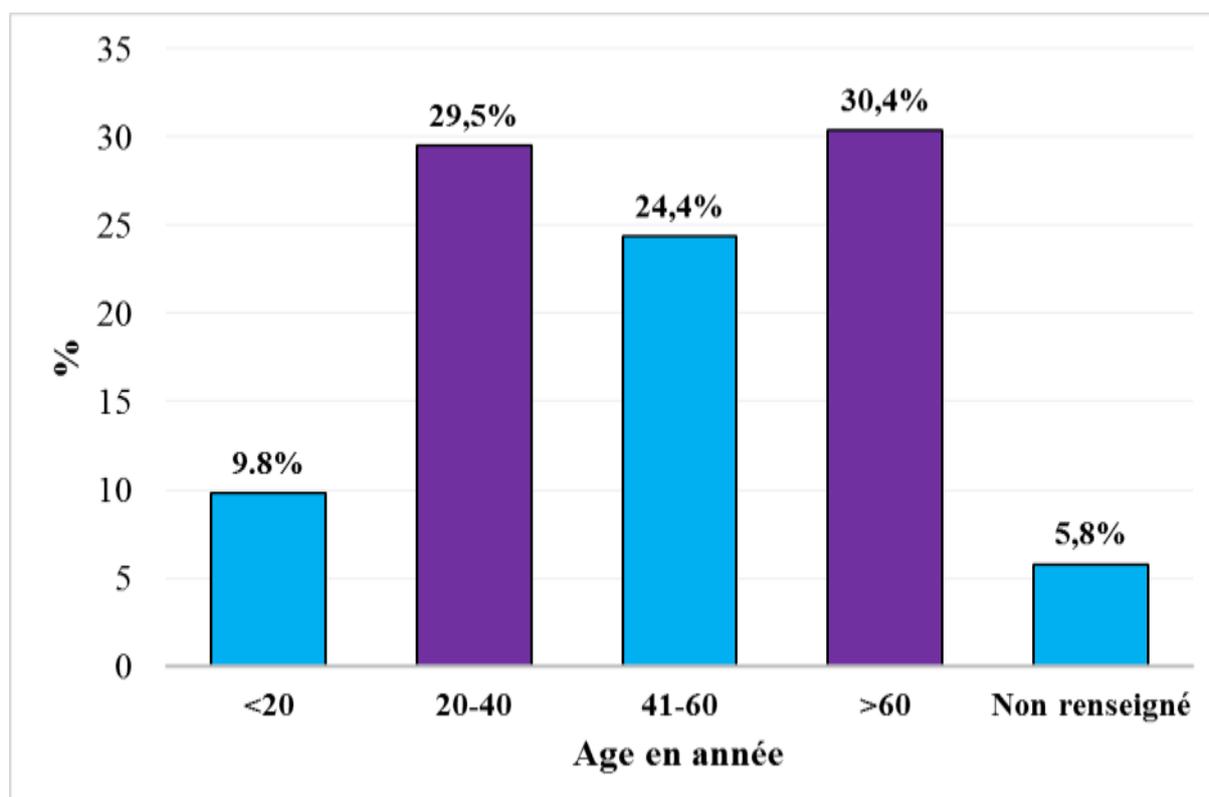


Figure 8 : Répartition des souches selon l'âge

Dans notre étude, les personnes âgées étaient les plus représentées (âges > 60 ans) avec 30,4% des cas soit 567 échantillons. La moyenne d'âges de notre étude était de 46 ans avec les extrêmes de 1 et 96 ans. L'âge médian dans la population fait 48 ans.

Tableau XII : Répartition de l'effectif en fonction de la profession

Profession	Fréquence	Pourcentage
Ménagère	160	26,6%
Non renseigné	138	22,9%
Ouvrier	109	18,1%
Elève/Etudiant(e)	58	9,6%
Commerçant(e)	45	7,4%
Retraité	28	4,7%
Cadre supérieur	24	3,9%
Enfant	18	2,9%
Cadre moyen	14	2,8%
Autre	8	1,3%
Total	602	100%

Autres : Chef de quartier, Gardien, Marabout

Les ménagères étaient les plus représentées avec 26,6% suivies des non renseignés 22,6%.

Tableau XIII : Répartition des patients en fonction de la résidence

Résidence	Fréquence	Pourcentage
Commune I	151	25,1%
Commune II	93	15,4%
Commune III	46	7,6%
Commune IV	41	6,8%
Commune V	31	5,2%
Commune VI	70	11,6%
Kati	59	9,8%
Non renseigné	111	18,4%
Total	602	100%

Nos patients provenaient pour la plupart de la commune I soit 25,1% et de la commune II avec 15,4%.

Tableau XIV : Répartition des souches selon leur l'origine

Type de structure	Fréquence	Pourcentage
Hôpital	148	24,6%
CS Réf	42	6,9%
Cabinet	12	2,0%
Clinique	5	0,8%
Non renseigné	395	65,6%
Total	602	100%

Dans notre étude, nos échantillons provenaient pour la plupart des hôpitaux avec une fréquence de 24,6 % suivie des CS Réf avec une fréquence de 6,9%.

Tableau XV : Répartition des souches selon les services d'hospitalisation

Service de provenance	Fréquence	Pourcentage
Non renseigné	535	88,8
Urologie	37	6,1
Néphrologie	4	0,7
Cardiologie	3	0,5
Neurologie	2	0,3
Médecine interne	3	0,5
ORL	1	0,2
Neurochirurgie	1	0,2
Maladies infectieuses	1	0,2
Rhumatologie	1	0,2
Gynécologie	14	2,3
Total	602	100,0

Dans notre étude le service urologie est le service qui a prescrit le plus grand nombre d'ECBU soit 6,1%.

IV.3 Profil bactériologique des entérobactéries isolées

Tableau XVI : Répartition globale des entérobactéries isolées selon les espèces bactériennes

Espèces bactériennes	Fréquence	Pourcentage
<i>Escherichia coli</i>	401	66,6%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	102	17%
<i>Enterobacter cloacae</i>	33	5,5%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	22	3,7%
<i>Enterobacter agglomerans</i>	11	1,8
<i>Proteus mirabilis</i>	8	1,3%
<i>Citrobacter freundii</i>	7	1,2%
<i>Morganella morganii</i>	7	1,2%
<i>Proteus vulgaris</i>	5	0,8%
<i>Enterobacter spp</i>	2	0,3
<i>Citrobacter koseri</i>	1	02%
<i>Providencia alcalifaciens</i>	1	0,2%
<i>Providencia stuartii</i>	1	0,2%
<i>Salmonella para Typhi A</i>	1	0,2%
Total	602	100%

Escherichia coli est l'espèce d'entérobactérie la plus fréquemment isolée avec une fréquence de 66,6%, *Klebsiella pneumoniae* vient en deuxième position avec 17%, suivie d'*Enterobacter cloacae* 5,5%.

Tableau XVII : Répartition des espèces bactériennes selon le sexe

Espèces bactériennes	Sexe		Total
	Féminin	Masculin	
<i>Escherichia coli</i>	225	176	401
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	55	47	102
<i>Enterobacter cloacae</i>	14	19	33
<i>Enterobacter agglomerans II</i>	5	6	11
<i>Proteus mirabilis</i>	2	6	9
<i>Citrobacter freundii</i>	4	3	7
<i>Proteus vulgaris</i>	3	2	5
<i>Morganella morganii</i>	2	5	7
<i>Salmonella para Typhi A</i>	0	1	1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	12	10	22
<i>Providencia stuartii</i>	1	0	1
<i>Providencia alcalifaciens</i>	1	0	1
<i>Citrobacter koseri</i>	1	0	1
<i>Enterobacter spp</i>	1	1	2
Total	326	276	602

Escherichia coli est l'espèce bactérienne la plus isolée chez les femmes avec 225 contre 176 pour les hommes.

Tableau XVIII : Répartition des espèces bactériennes selon l'âges

Espèces bactériennes	Tranche d'âge (année)				Total
	<30	30-60	>60	NR	
<i>Escherichia coli</i>	106	156	119	20	401
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	29	38	29	6	102
<i>Enterobacter cloacae</i>	11	6	15	1	33
<i>Enterobacter agglomerans II</i>	1	5	2	3	11
<i>Proteus vulgaris</i>	2	1	1	1	5
<i>Morganella morganii</i>	-	2	4	1	7
<i>Providencia alcalifaciens</i>	-	-	1	-	1
<i>Providencia stuartii</i>	1	-	1	-	2
<i>Citrobacter freundii</i>	1	4	1	1	7
<i>Proteus mirabilis</i>	3	2	3	-	8
<i>Klebsiella oxytoca</i>	5	10	6	1	21
<i>Salmonella para typhi</i>	1	-	0	0	1
<i>Citrobacter koseri</i>	-	-	0	1	1
<i>Enterobacter spp</i>	1	1	-	-	2
Total	158	224	115	40	602

La tranche d'âge la plus touchée par une infection urinaire à *Escherichia coli* est celle de 30-60 ans avec 156 cas.

IV.4 Profil de résistance des différents groupes d'entérobactéries :

Tableau XIX : profil de résistance aux bêtalactamines des espèces d'entérobactéries du groupe I (*E. coli* n=403, *P. mirabilis* n=8 ; *S para Typhi*=1) :

Antibiotiques	Nombre de souches testées	(%) de résistance
Amoxicilline/Ampicilline	362	87,6%
Amoxicilline acide clavulanique	314	72,6%
Ticarcilline	313	80,8%
Pipéracilline	236	72,8%
Céfalotine	274	66,1%
Ceftriaxone	339	44,5%
Cefotaxime	339	48,3%
Ceftazidime	244	38,5%
Céfoxitine	236	48,7%
Cefixime	143	34,9%
Aztréonam	88	19,3%
Imipenème	239	5,8%

L'Amoxicilline a été l'antibiotique le moins efficace sur les espèces d'entérobactéries du groupe I avec 87,6% de résistance sur ces souches. Par contre l'Imipenème a eu une très bonne activité avec une résistance de 5,8%.

Tableau XX : profil de résistance aux bêtalactamines des espèces d'entérobactéries du groupe II (K. pneumoniae n=102 ; K. oxytoca n=22 ; C. koseri n= 1)

Antibiotiques	Nombre de souches testées	(%) de résistance
Amoxicilline acide clavulanique	81	80,2%
Céfalotine	74	71,6%
Cefixime	41	56,1%
Céfotaxime	86	55,8%
Ceftriaxone	88	55,6%
Ceftazidime	66	45,5%
Aztréonam	23	30,4%
Céfoxitine	54	30,0%
Imipenème	65	6,2%

Nous avons observé une résistance relativement faible à la Ceftazidime (45,5%) par rapport au Ceftriaxone (55,6%) alors que l'Imipenème (6,2%) et la Céfoxitine (30%) ont toujours gardé leur activité.

Tableau XXI : profil de résistance aux bêtalactamines des espèces d'entérobactéries du groupe III (E. cloacae n=33 ; E. agglomerans II n=11 ; C. freundii n=7 ; M. morgani=7 ; Providencia n=2,

Antibiotiques	Nombre de souches testées	(%) de résistance
Céfoxitine	57	96,5%
Ticarcilline	45	73,3%
Céfotaxime	55	58,2%
Ceftriaxone	52	55,8%
Ceftazidime	38	42,1%
Aztréonam	16	37,5%
Cefixime	14	21,4%
Imipenème	31	3,2%

La plus grande résistance du groupe III a été observé par Céfoxitine avec 96,5% par contre l'Imipenème se révèle être l'antibiotique le plus efficace avec 3,2% de résistance .

Tableau XXII : profil de résistance aux bêtalactamines des espèces d'entérobactéries du groupe V *P. vulgaris* n=5

Antibiotiques		Nombre de souches testées	% de résistance
Amoxicilline clavulanique	acide	4	75%
Céfoxitine		3	66,7%
Cefixime		3	66,7%
Ticarcilline		4	50%
Céfotaxime		4	50%
Imipenème		2	50%
Ceftazidime		4	25%
Ceftriaxone		5	20%
Aztréonam		1	0%

Le niveau de résistance atteint par le genre *Proteus vulgaris* varié d'un antibiotique à l'autre :

La résistance est élevée vis-à-vis de l'association amoxicilline +acide clavulanique (75%) et nulle avec l'Aztréonam (0%).

Tableau XXIII : Les résultats du test de Coris Resist-3 OKN K -set pour les souches résistants aux carbapénèmes

Souches résistant aux carbapénèmes	Nombres de souches	Résultats du test Coris			
		Négatif	Positif		
			NDM	OXA	KPC
<i>Escherichia coli</i>	14	13	0	1	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	2	1	0	0
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	1	0	0	0
<i>Proteus vulgaris</i>	1	1	0	0	0
<i>Morganella morganii</i>	1	1	0	0	0

Sur les 12 souches résistantes à l'Imipénème deux souches a été positive au test de Coris de type OXA et NDM.

Tableau XXIV : Taux de résistance des entérobactéries aux quinolones :

Antibiotiques	Nombre de souches testés	(%) de résistance
Acide Nalidixique	346	71,7%
Ciprofloxacine	382	45,3%
Ofloxacine	368	47,6%
Pefloxacine	309	56,9%
Norfloxacine	360	55%

La résistance des souches d'entérobactérie était de 71,7% pour l'Acide Nalidixique, 45,3% pour la Ciprofloxacine et 56,9% pour la Pefloxacine.

Tableau XXV : Taux de résistance des entérobactéries aux aminosides :

Antibiotiques	Nombre de souches testés	(%) de résistance
Gentamycine	353	35,9%
Amikacine	302	19,5%
Kanamycine	302	19,5
Tobramycine	228	36,8%
Netilmycine	205	20,9%

Le pourcentage de résistance vis-à-vis des aminosides s'étendait de 19,5% pour la kanamycine à 35,9% pour la gentamycine.

Tableau XXVI : Taux de résistance des entérobactéries aux Cyclines :

Antibiotiques	Nombre de souches testés	(%) de résistance
Doxycycline	212	58,3%
Tétracycline	195	91,3%
Minocycline	205	61,9%

Tétracycline se révèle être l'antibiotique le moins efficace pour les souches avec une fréquence 91,3%.

Tableau XXVII : Taux de résistance des entérobactéries aux autres antibiotiques

Antibiotiques	Nombre de souches testés	(%) de résistance
Colistine	344	1,8%
Chloramphénicol	289	34,3%
Cotrimoxazole	293	72,6%
Nitrofurane	150	33,3%

Les entérobactéries étaient résistantes au Cotrimoxazole dans 72,6% des cas ; des faibles taux de résistance ont été observés pour la colistine avec 1,8% de résistance.

Phénotype de résistance des entérobactéries aux différentes famille d'antibiotiques :

Phénotype de résistance aux bêtalactamines des entérobactéries isolées aux bêtalactamines :

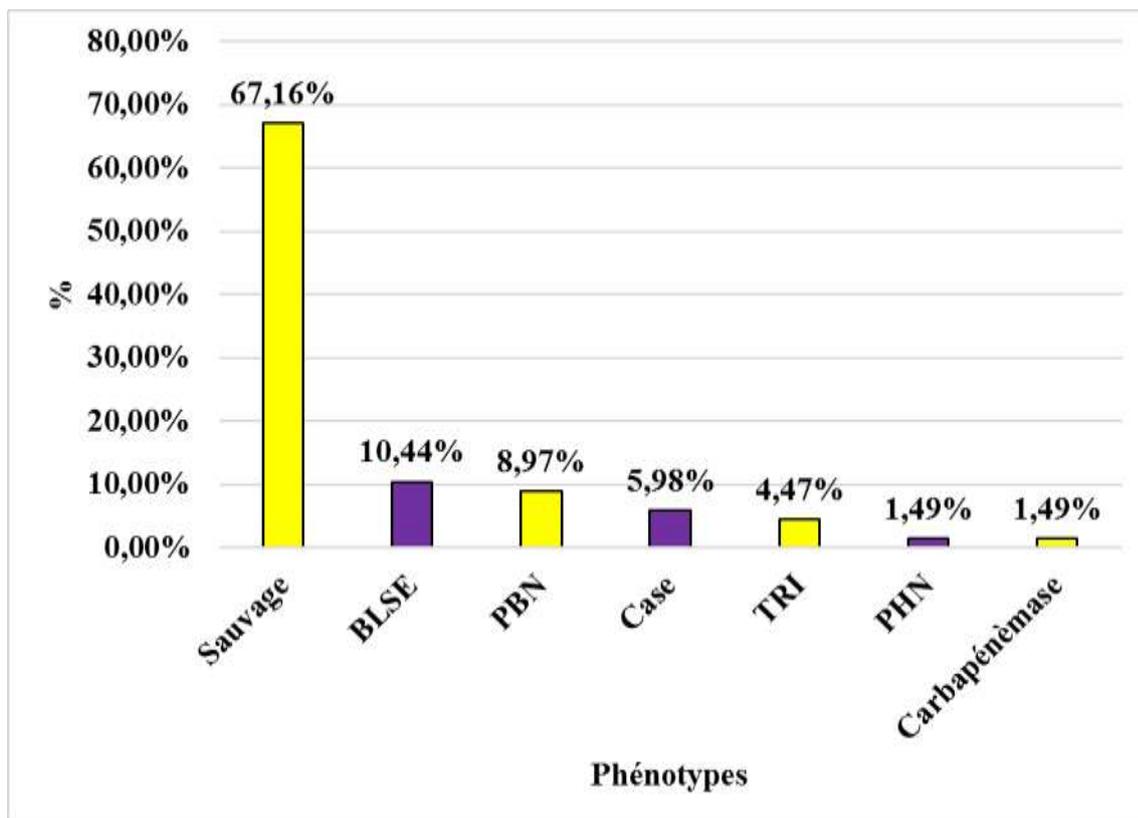


Figure 9: Phénotype de résistance des entérobactéries du groupe I aux bêtalactamines

Les espèces d'entérobactéries isolées du groupe I ont exprimé, majoritairement le phénotype sauvage à hauteur de 67,16% et le BLSE à 10,44 %.

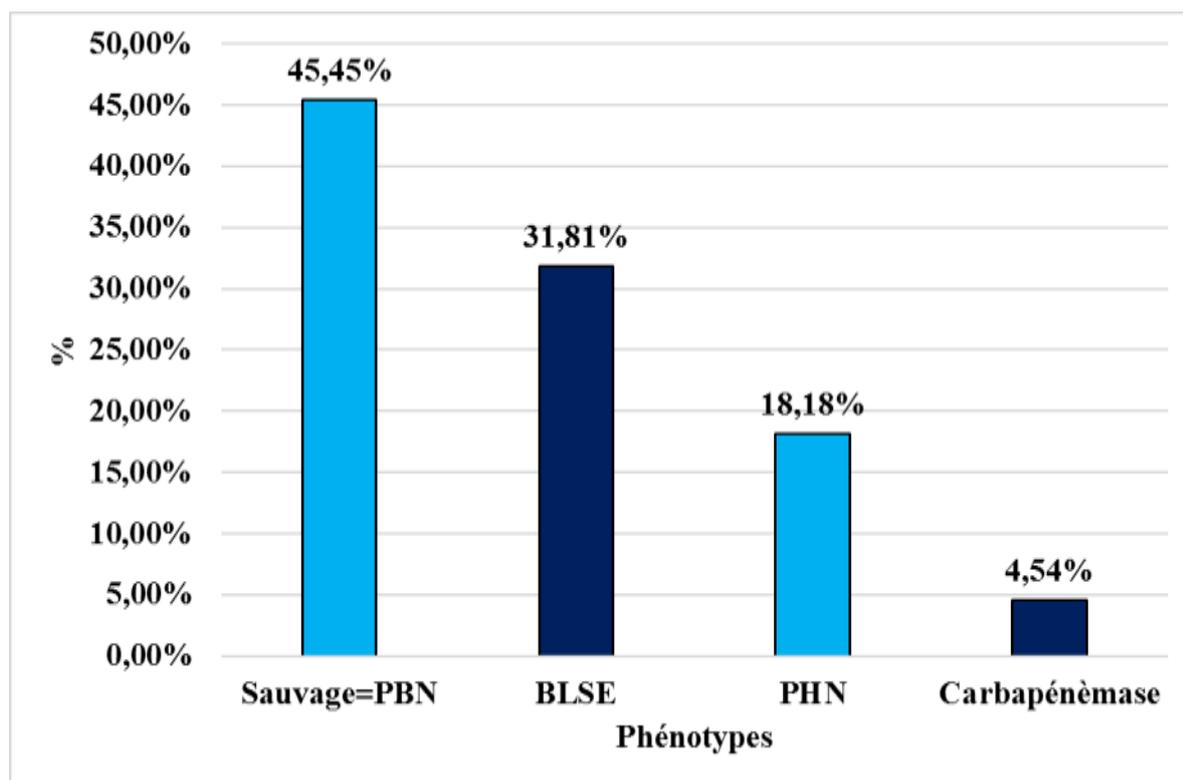


Figure 10: Phénotype de résistance des entérobactéries du groupe II aux bêtalactamines

La majorité des espèces d'entérobactéries du groupe II isolés ont exprimé le phénotype BLSE à hauteur de 31,81 %.

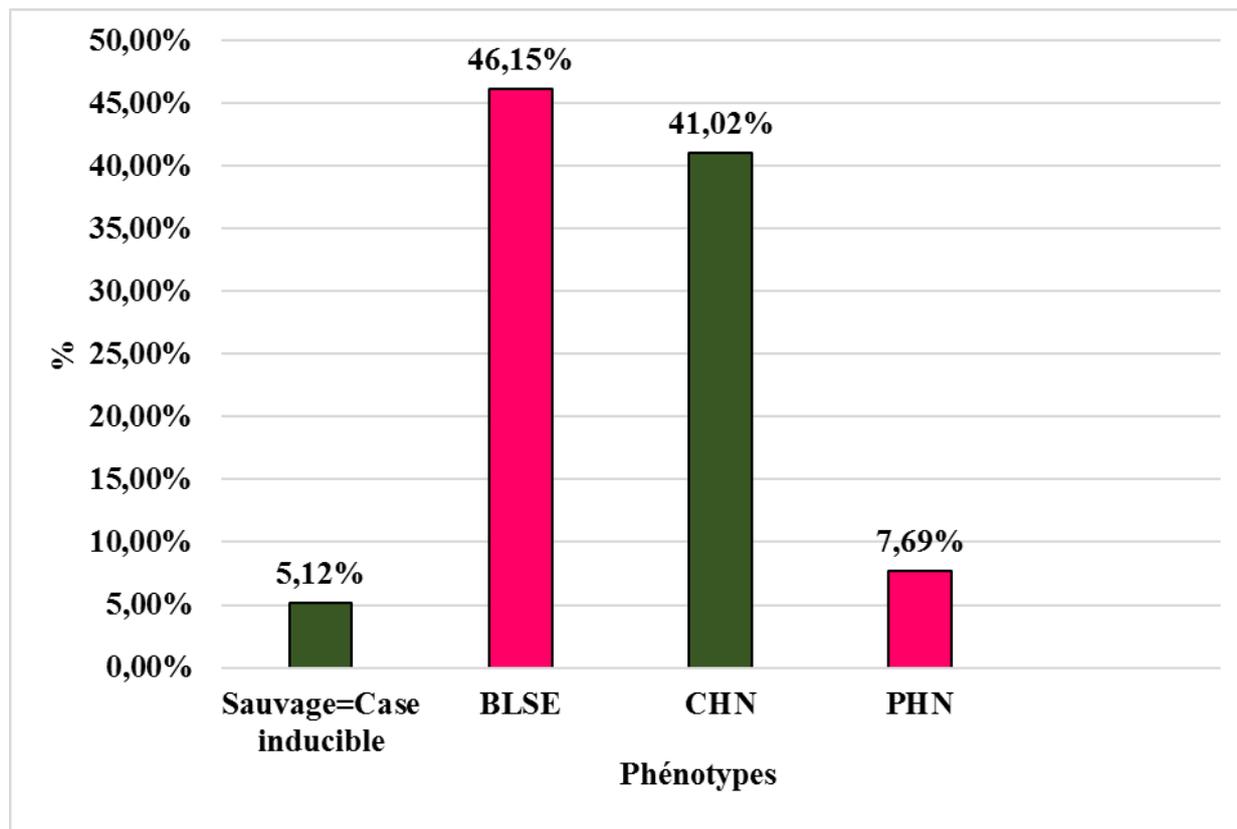


Figure 11: Phénotype de résistance des entérobactéries du groupe III aux bêtalactamines

Le phénotype BLSE a été le phénotype le plus représenté à hauteur de 46,15%.

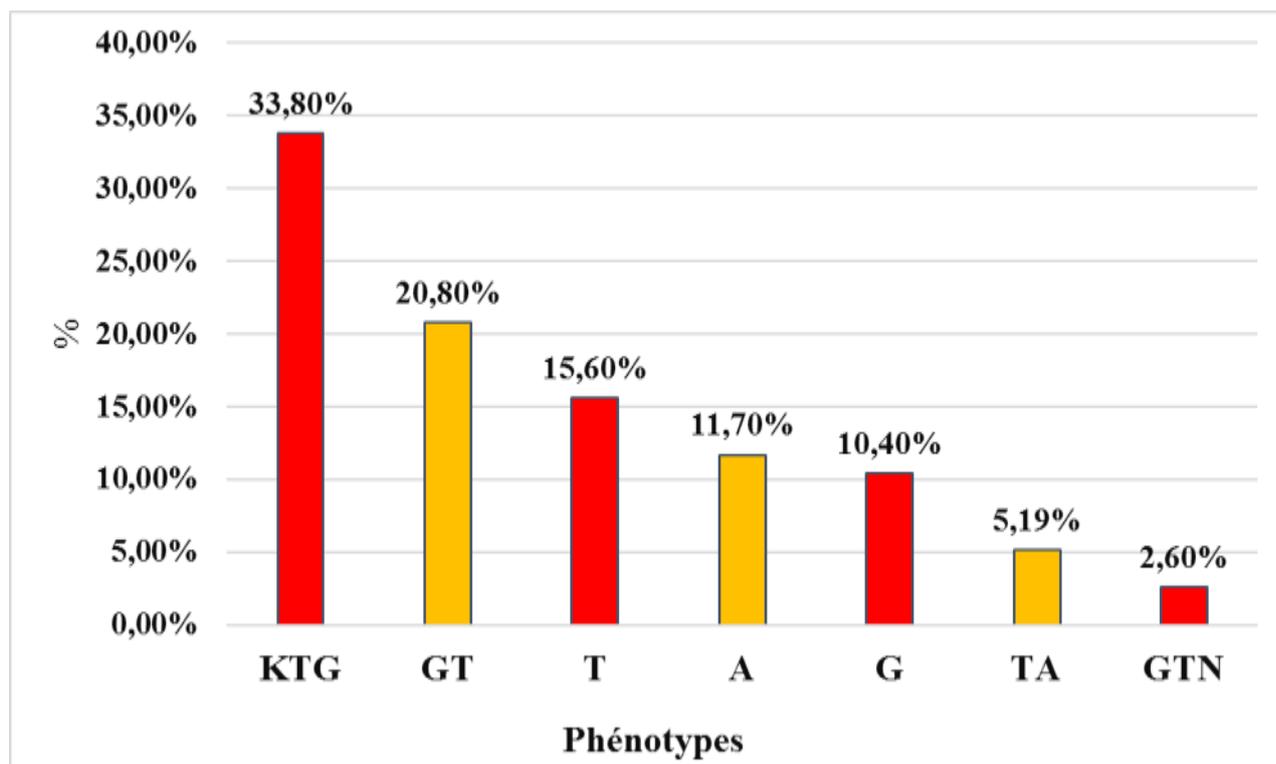


Figure 12 : Phénotype de résistance aux aminosides des entérobactéries

Le phénotype (Kanamycine, Tobramycine et Gentamycine résistant) était le plus exprimé avec 33,80 % ; suivi de phénotype (Gentamycine et Tobramycine résistant) avec 20,80%

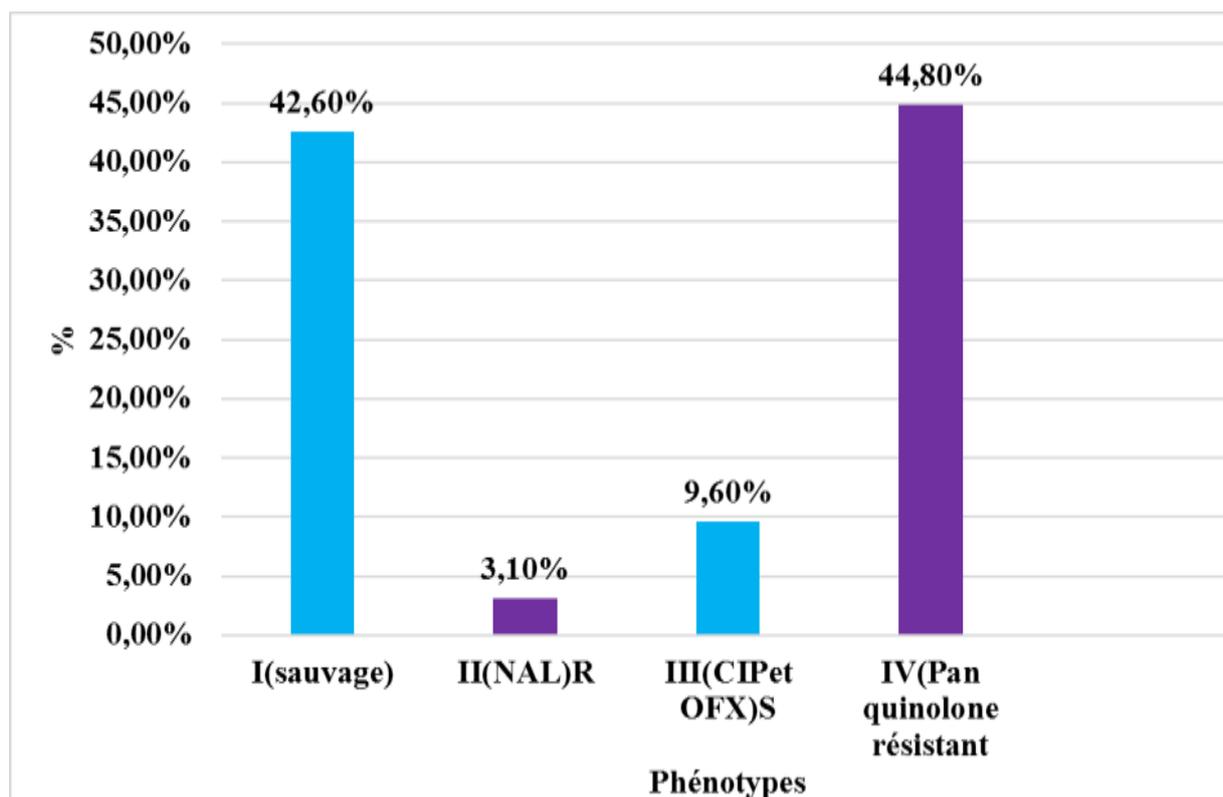


Figure 13 : Phénotype de résistance aux quinolones des entérobactéries

En ce qui concerne les quinolones, le Pan quinolone résistant était le phénotype le plus exprimé avec 44,80% .

DISCUSSION

IV.5 DISCUSSION

IV.5.1 Les limites de l'étude

La PCR pour confirmer les carbapénèmase n'a pas été possible pour tous les imipénèmes résistants.

IV.5.2 Profil épidémiologique des entérobactéries isolées

Dans cette étude réalisée sur plus de 3690 échantillons d'urines, le taux d'ECBU positifs était de 34,4%. Les entérobactéries représentaient 47,48% des bactéries isolées. Des taux légèrement supérieurs (76,7%) ont été rapportés dans la littérature par **KALAMBRY** en 2019 à l'Hôpital du Mali. (75). La répartition par genre retrouvait une prédominance féminine avec 54,2% des ECBU positifs chez les femmes (326 sur 602 ECBU positifs) et 43,0% chez les hommes (276 sur 602 ECBU positifs) avec un sexe ratio 1,18. Ce même constat a été fait par d'autres études :

Une étude réalisée à l'Hôpital du Mali en 2019 a trouvé une prédominance féminine avec 57,0% des ECBU positifs chez les femmes et 43,0% chez les hommes avec un sexe ratio 1,3. (75)

Une autre étude menée au Maroc en 2014 par **Rachidi N** a montré également une prédominance féminine de 57,4% de patients de sexe féminin et 42,6% de sexe masculin soit un sexe ratio 1,3 (76). Une fréquence élevée d'ECBU positifs a été retrouvée chez les patients âgées (âges > 60 ans) avec 30,4% des cas soit 183 échantillons. La moyenne d'âges de notre étude était de 46 ans (pour les 567 échantillons dont l'âges était renseigné) avec les extrêmes allant de 1 et 96 ans. Nos résultats sont confirmés par ceux retrouvés en 2017 par **SABOR** qui avaient les personnes de plus de 60 ans qui était les plus représenté avec un pourcentage de 25.37% (77). Déplus, **Tassouiket** au Maroc en 2014 (78) et **Zhanel et al** en Amérique du nord en 2005 qui ont retrouvé une prédominance de cette même catégorie dans leurs études avec des taux respectifs de 37% et 34,1%. (79)

Ces résultats pourraient être expliqués par le fait que ces personnes sont plus vulnérables aux infections à cause de la fragilité et au vieillissement de leur système immunitaire. La majorité des patients présentant un ECBU positif provenait des hôpitaux avec 24,6% soit 148 échantillons suivi des CS Réf avec 6,6% soit 42 échantillons. Pour les services de provenance, le service d'urologie est le service qui prescrit plus avec 6,1% soit 37 cas, 88,8% de nos échantillons n'étaient pas renseigné soit 534 cas. **SEBOR** en 2017 à DAKAR avait retrouvé les services de neurologie et des maladies infectieuses et tropicales avec de taux respectifs de 24,8% et 19% respectivement (77) . Au CHNU de Fann de Dakar en 2015 qui a objectivé une

prédominance du service de neurologie soit 42% suivi du service des maladies infectieuses et tropicale avec 35,68% des cas **(80)** .

Cette différence avec les données de la littérature pourrait s'expliquer par le fait que dans nos échantillons, on note une grande négligence de certain personnel de santé qui oublie de mettre tous les renseignements à propos des échantillons donc il souhaite une analyse. Par contre ceux des autres auteurs, on note une rigueur dans la rédaction des fiches en matière de prélèvement en vue de faire des analyses.

IV.5.3 Fréquence des espèces isolées

Escherichia coli était l'entérobactérie la plus isolée (66,6%), vraisemblablement à cause de sa capacité d'adhérence aux cellules, suivie par *Klebsiella pneumoniae* (17,0%), ce qui est concordant avec les résultats d'une partie de la littérature en 2019 au Mali **(75)** .De plus **SABOR** en 2017 à DAKAR a retrouvé également une prédominance de ces deux espèces d'entérobactérie avec un taux pour *E coli* de 40,2% et 27,54% pour *Klebsiella pneumoniae*.

SANGARE en 2010 à Bamako a rapporté **34,9%** d'*Escherichia coli* suivie de *Klebsiella pneumoniae* avec 24,5%.

IV.5.4 Résistance aux antibiotiques

Sur les 3 années de l'étude, plus de 72,6% des entérobactéries du groupe I isolées présentaient une résistance à l'association Amoxicilline + Acide clavulanique. Ces résultats sont similaires à ceux de **KALAMBRY**, 2019 au Mali, qui retrouvaient 71,0% mais ils sont inférieurs à ceux de Kara Terki *et al.* en 2016 en Algérie, qui retrouvaient 94,0% **(81)** .Cette résistance acquise serait la conséquence de la pression de sélection liée à la consommation abusive de ces antibiotiques dans les pays en développement **(82)**.Ces taux élevés de résistance à l'Amoxicilline justifient que les aminopénicillines ne soient plus actuellement recommandées en traitement probabiliste des infections urinaires.

Nous avons obtenu une fréquence de résistance très élevée aux céphalosporines de 3^{ème} génération.

Elle variait de 34,9% à 66,1%. Ces résultats sont proches de ceux obtenus par **Dembélé et al** .au Mali en 2017 qui ont trouvé une résistance d'*Escherichia coli* aux C3G qui variait entre 53% et 85%. Par ailleurs **Moghim et al** en 2018 en Iran en **(83)** ont trouvé une résistance d'*E. coli* à la Cefotaxime dans 38,5% des cas et à la Cefotaxime 48,3%.

Les entérobactéries du groupe II avaient un taux de résistance de 71,6% à la Céfalotine, 56,1% pour Cefixime, 55,8% pour Cefotaxime 45,5% pour la Ceftazidime. Ces résultats se rapprochent bien de ceux obtenus en 2018 par **Hossein et al** en Iran (83) qui ont retrouvé 39,1% pour la Ceftazidime et 47,8% pour Ceftriaxone de *Klebsiella pneumoniae*. Et une fréquence supérieure à la nôtre a été obtenue en Algérie par **Djahida et al (17)** avec 80% de résistance à la Ceftazidime.

Quant au groupe III nos taux de résistance aux C3G variaient entre 58,2% et 21,4%.

Ces résultats sont inférieurs de ceux obtenus en Croatie en 2017 par **Uzunovic et al** qui ont trouvé une résistance du groupe III variant entre 53,3% et 90%.

La résistance élevée de ce groupe aux C3G dans cette étude pourrait être due à une utilisation inappropriée de ces molécules.

10,44% de nos souches étaient productrices de bêtalactamases à spectre élargi. Ces résultats sont proches de ceux trouvés dans une autre étude réalisée en 2019 à l'hôpital du Mali de 12,5%. Cette résistance pourrait s'expliquer par une baisse de l'activité de l'inhibiteur des Bêtalactamases (Acide clavulanique), résultante d'une hyperproduction de pénicillinase, ou par l'inactivation de l'inhibiteur lui-même (81). Cela est probablement dû aux prescriptions souvent empiriques de cette molécule particulièrement en médecine ambulatoire dans l'attente des résultats des ECBU. Ce résultat est inférieur à celui de **Moutachakkir et al.** en 2014 qui avaient trouvé 17,5% (84). Ces mêmes auteurs avaient trouvé 99,0% de souches sensibles à l'Imipénème contre 94,2% dans cette étude. Nos résultats sont inférieurs à ceux rapportés par d'autres auteurs en 2019 qui avaient trouvé 100%. Cette tendance a également été retrouvée au Népal par **Rijal** en 2017 avec 91,2% pour *Escherichia coli* 93,2% pour *Klebsiella pneumoniae* et aucune résistance pour *Citrobacter spp* (85).

Par ailleurs **Hshemi et al.** ont retrouvé un taux de résistance aux entérobactéries à l'imipénème de l'ordre de 19% (86).

Selon la 5^{ème} enquête démographique et de santé du Mali (EDSM V 2012-2013), 52,0% de la population urbaine et 63,0% de la population rurale ont pratiqué l'automédication. L'éducation de la population, l'interdiction de vente d'antibiotiques sans ordonnance et la minimisation de l'antibiothérapie probabiliste dans les services d'hospitalisation pourraient être des solutions pour limiter la résistance aux antibiotiques.

En ce qui concerne les quinolones, les taux de résistance étaient de 45,5% pour la ciprofloxacine et 55% pour la Norfloxacine. Par contre l'Acide Nalidixique est moins efficace

avec 71,7% de résistance. Ces résultats sont supérieurs à ceux des études récentes menées sur la résistance des entérobactéries au Sénégal par **SABOR et al.** ont trouvé une résistance de 52,5% à la Norfloxacin et 42,1% à la Ciprofloxacine (**87**). Mais inférieur de ceux retrouvés au Mali en 2012 par **Minta et al.**, qui ont trouvé une résistance de 70% pour la Ciprofloxacine de *Escherichia coli* (**88**).

Ces niveaux de résistance obtenus sont inquiétants et alarmants. Cette situation est la conséquence de la pression de sélection due à la prescription massive et l'usage abusif des quinolones qui sont très utilisées dans le traitement des infections dues aux entérobactéries, notamment les infections urinaires et digestives.

Les aminosides peuvent être considérés comme efficaces sur les entérobactéries, vu le taux de résistance relativement faible obtenu avec la kanamycine, Amikacine 19,5%, Netilmycine 20,9% Gentamycine 35,9% et Tobramycine 36,8% dans notre étude. Nos résultats sont confirmés par ceux trouvés en 2017 par **SABOR (77)**.

L'efficacité apparemment conservée des aminosides pourrait s'expliquer par leur voie d'administration souvent parentérale qui limite leur utilisation.

Concernant les autres familles d'antibiotique nous avons remarqué une faible résistance des souches à la colistine 1,8%, et au chloramphénicol 34,3% contre une grande résistance au Cotrimoxazole 72,6%. Des taux plus élevés au Cotrimoxazole étaient observés également dans l'étude de **SABOR (77)**, **Ebongue et al (89)**.

IV.6 CONCLUSION

Cette étude nous a permis de connaître le profil de résistance aux antibiotiques les entérobactéries identifiées dans les prélèvements urinaires à l'institut national de recherche en santé publique. *Escherichia coli* avait dominé le profil épidémiologique avec une fréquence de 66,6%, suivie de *Klebsiella pneumoniae* 17% et *Enterobacter cloacae* 5,5%.

Des taux élevés de résistance ont été observés aussi pour les bêtalactamines que pour les autres antibiotiques Amoxicilline 87,6% ; Ticarcilline 80,8% ; Amoxicilline +acide clavulanique 72,6% ; Céfalotine 66,1%, Acide Nalidixique 71,7% et Tétracycline 91,3%.

Cependant beaucoup d'autres antibiotiques avaient conservé une bonne activité pour les entérobactéries avec des taux faibles de résistance : Kanamycine 19,5% ; Netilmycine 20,9% et la colistine 1,8 %. L'antibiotique le plus actif était l'imipénème 5,8%.

Le phénotype sauvage était le plus représenté 67,16%, suivie BLSE 10,44%. Les autres phénotypes ont été peu représentés.

Grâce à cette étude, des discussions pourra être mises en place entre les biologistes, les pharmaciens et les médecins des principaux services prescripteurs d'ECBU, pour adapter au mieux les prescriptions à l'écologie bactériologique locale et mettre en place des protocoles d'antibiothérapie.

RECOMMANDATIONS

IV.7 RECOMMANDATIONS

Au terme de notre étude, quelques recommandations nous semblent nécessaires d'être formulées :

Aux autorités sanitaires

Renforcer la surveillance de la résistance aux antibiotiques

Instaurer un dialogue entre cliniciens et microbiologistes pour la divulgation des profils observés au fil du temps.

Rendre les moyens disponibles.

Aux cliniciens

Bien renseigner les bulletins d'analyse (âge, sexe, prise d'antibiotique, structure et service de provenance).

Prescrire des antibiotiques efficaces en rapport avec les profils de sensibilité observés sur la base de l'antibiogramme.

A l'INSP

Renforcer la chaîne de froid, pour mieux conserver les échantillons destinés à être utilisés pour des études ultérieures.

Aux populations

Sensibiliser sur les méfaits et conséquences de l'automédication pour lutter contre la résistance aux antibiotiques

IV.8 REFERENCES

1. Péan Y, Bohbot JM, Chartier-Kastler E, Elia D, Haab F, Liard F. Les nouvelles recommandations pour la prise en charge des cystites aiguës simples. 09 avril 2009.
2. Conférence de Consensus co-organisée par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) et l'Association Française d'Urologie (AFU). Infections urinaires nosocomiales ; Paris : Institut Pasteur ; novembre 2002.
3. Lavigne JP, Le Moing V, Sotto A. Quels antibiotiques utiliser en pratique courante dans les infections urinaires communautaires en France Spectra Biologie n° 146 • Juin 2005.
4. Launay E, Bingen E, Cohen R. Stratégies thérapeutiques dans les infections urinaires du nourrisson et de l'enfant. Archives de pédiatrie. 2012;19:S109-S16.
5. Bruyère F, Cariou G, Boiteux JP, Hoznek A, Mignard JP, Bernard L, Sotto A, et al. (2008). Progrès en Urologie. Elsevier Masson. 18 (1) : 5-6.
6. Ouedraogo AS, Bañuls AL, Ouédraogo R, Godreuil S. Émergence et diffusion de la résistance aux antibiotiques en Afrique de l'Ouest : facteurs favorisant et évaluation de la menace. Médecine Santé Trop. 2017;27(2):147–54.
7. Slam B. Surveillance internationale de la résistance aux antibiotique en Europe. Eurosurveillance. 2001;6(1).
8. Yala D, Merad AS, Mohamedi D, Ouar Korich MN. Résistance Bactérienne Aux Antibiotiques ; Médecine Du Maghreb ;2001 n°91.
9. De nouvelles données révèlent l'existence de niveaux élevés de résistance aux antibiotiques dans le monde. from : <https://www.who.int/mediacentre/new/releases/2018/antibiotic-resistance-found/fr/>. 29 JANVIER 2018.
10. Li B, webster TJ. Bacteria antibiotic resistance:New challenges and opportunities for implant-associated orthopedic infections. J Orthop Res.2018;36(1):22-32.
11. WHO| Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014 [Internet]. .[cited 2019 Nov1]. Available from: <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/surveillancereport/en/>.
12. Pitout JDD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. Lancet Infect Dis. 2008;8 (3):159–66.
13. Olowe OA, Globbel M, Büchter B, Lübke-Becker A, Fruth A, Wieler LH. Detection of bla(CTX-M-15) extended-spectrum beta-lactamase genes in Escherichia coli from hospital patients in Nigeria. Int J Antimicrob Agents. 2010;35(2):206–7.

14. **Duval V, Maiga I, Maiga A, Guillard T, Brasme L, Forte D, et al.** High Prevalence of CTX-M-Type β -Lactamases among Clinical Isolates of Enterobacteriaceae in Bamako, Mali. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(11):4957–8.
15. **Woerther PL, Angebault C, Jacquier H, Hugede HC, Janssens AC, Sayadi S, et al.** Massive increase, spread, and exchange of extended spectrum β -lactamase-encoding genes among intestinal Enterobacteriaceae in hospitalized children with severe acute malnutrition in Niger. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2011;53 (7):677–85.
16. **Tandé D, Jallot N, Bougoudogo F, Montagnon T, Gouriou S, Sizun J.** Extended-Spectrum β -Lactamase–Producing Enterobacteriaceae in a Malian Orphanage. *Emerg Infect Dis.* 2009 ;15(3):472–4.
17. **Djahida S, Imane S, Mourad D.** Résistance aux antibiotiques des entérobactéries au niveau du CHU de Sidi Bel Abbes (Algerie). *MHA.* 2011;23(67):37-41.
18. **Lyonel R, Jacqueline R L.** "Les infections urinaires". Encyclopédie médicale 2010.
19. **Seven Mice SARL.** "Anatomie du corps humain illustration et explication". Médecine et santé 2008. [http : //www.medecineetsante.com/anatomie/Genitourinairefemme.html](http://www.medecineetsante.com/anatomie/Genitourinairefemme.html). consulté le 20 Janvier 2020
20. **Bruyère F, Cariou G, Boiteux JP, Hoznek A, Mignard JP, Escaravage L, et al.** Pyélonéphrites aiguës. *Progrès en Urologie.* 2008;18:14-8.
21. **Barbut F.** Les infections nosocomiales de l'adulte en 2005: Bilan et perspectives. *Revue francophone des laboratoires.* 2005;(376):27-36.
22. **Daniel J, Thirion G, Williamson D.** Les infections urinaires : une approche clinique *Pharmactuel* 5 Octobre-Novembre-Décembre 2003;(36) :246-255.
23. **Poirel L, Menuteau O, Agoli N, Cattoen C, Nordmann P.** Outbreak of extended-spectrum beta-lactamase VEB-1-producing isolates of *Acinetobacter baumannii* in a French hospital. *J Clin Microbiol* 2003 ;(41) :3542-7.
24. **Debré D, Saighi D, Peyromaure M.** *Abregée urologie.* Paris: Masson; 2004.
25. **Johnson Jr.** Virulence factors in *Escherichia coli* urinary tract infection; *Clin microbial Rev;* 1991; 4:8-180.
26. **Lecomte F.** Infections urinaires ; *Encycl Méd Chie* (Elsevier ; Paris) ; AKOS *Encyclopédie Pratique de Médecine* ; 1999 :4-0880.
27. **Howell AB, Vorsa N.** Inhibition of the adherence of P-fimbriated *Escherichia coli* to uroepithelial-cell surfaces by proanthocyanidin extracts from cranberries. *N Engl J Med* 1998; 339:1085-6.

28. **Katchman EA, Milo G, Paul M, Christiaens T, Baerheim A, Leibovici L.** Three-day vs longer duration of antibiotic treatment for cystitis in women: systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2005; 118:1196–207.
29. **Cattel WR.** Host factors in the acquisition of urinary tract infection; *EUR Update Series*;1997; 6:61-65.
30. **Aninch JWM, Tanagho EA.** *Smith Urologie*; Piccin; 12^{ème} édition; 1991; 207-218.
31. **Schaeffer AJ.** Infection of the urinary tract; *campbell's urology*; Philadelphia: WB Saunders;1992;731-806.
32. **Tostain J Armand C, Blanc F, Castro R.** cystite aigue et autres maladies inflammatoires bénignes de la vessie féminine ; *EMC ; Néphrologie-Urologie ; 18221A10 ; 1999 ; 16.*
33. **Andremont A.** Rôle de la flore commensale dans la dynamique d'évolution de la résistance bactérienne. *Revue francophone des laboratoires.* 2006;379(2006):49-50.
34. **Pavese P.** Nosocomial urinary tract infections: definition, diagnosis, physiopathology, treatment. *Médecine et maladies infectieuses.* 2003;33:266S-74S.
35. **Grabe M.** Les facteurs de risque pour les infections urinaires en urologie. *Les infections urinaires.* 2007:61-72.
36. **Turck M, Stamm W.** Nosocomial infection of the urinary tract. *The American journal of medicine.* 1981;70(3):651-4.
37. **Riegel P.** Aspects bactériologiques des infections urinaires nosocomiales. *Médecine et maladies infectieuses.* 2003;33:255-65.
38. **Ellenberg E.** L'infection nosocomiale: relire l'histoire et penser au présent. *Santé publique.* 2005;17(3):471-4.
39. **Gouin F, Velly L.** Épidémiologie des résistances bactériennes et place de l'écologie locale. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*; 2004.
40. **Hsu CY, Fang HC, Chou KJ, Chen CL, Lee PT, Chung HM.** The clinical impact of bacteremia in complicated acute pyelonephritis. *The American journal of the medical sciences.* 2006;332(4):175-80.
41. **Ouakhzan B.** Profil de resistance aux antibiotiques des principales enterobacteries isolees des infections urinaires au laboratoire de microbiologie de l'hôpital militaire d'instruction mohamed V . 2011.
42. **Millán-Rodríguez F, Palou J, Bujons-Tur A, Musquera-Felip M, Sevilla-Cecilia C, Serrallach-Orejas M, et al.** Acute bacterial prostatitis: two different sub-categories

according to a previous manipulation of the lower urinary tract. World journal of urology. 2006;24(1):45-50.

43. **Aspevall O, Hallander H, Gant V, Kouri T.** European guidelines for urinalysis: a collaborative document produced by European clinical microbiologists and clinical chemists under ECLM in collaboration with ESCMID. Clinical Microbiology and infection. 2001;7(4):173-8.

44. **Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé février 2007.** Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires du nourrisson et de l'enfant.

45. **Cavallo JD, Garrabé E.** Outils du diagnostic biologique des infections urinaires nosocomiales (IUN): analyse critique. Médecine et maladies infectieuses. 2003;33(9):447-56.

46. **Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé juin 2008 ;** Recommandation de bonne pratique ; diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte.

47. **Janviera F, Mbongo-Kamaa E, Merensa A, Cavallo JD.** Les difficultés d'interprétation de l'examen cyto-bactériologique des urines. Revue Francophone des laboratoires 2008 ; N°406.

48. **Cavallo J.** Bonnes pratiques de l'examen cyto-bactériologique des urines (ECBU) au laboratoire. Feuilles de biologie. 1997:7-14.

49. **Philippon A.** AntibioGramme: Quoi de neuf, en réalité, depuis 10 ans? Revue francophone des laboratoires. 2006;2006 (379):44-8.

50. **Bergeron L, Carle S, Michel MC, Thirion D.** Le cadre de référence provincial pour le parrainage des antimicrobiens en établissement de santé: encore des vœux pieux? Pharmactuel. 2009;42.

51. **Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé 2015 ;** Recommandation de bonne pratique ; diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte.

52. **Jepson RG, Williams G, Craig JC.** Cranberries for preventing urinary tract infections. Cochrane database of systematic reviews. 2012(10).

53. **Bousseboua H.** Élément de microbiologie. Edition Campus-Club. 2ème Edition.2005,304

54. **Niang O.** Validation d'une microméthode d'identification des bacilles à Gram négatif non fermentaires: Thèse Pharm., Dakar; 2003.

55. **Edwards PR, Ewing WH.** Identification of the Enterobacteriaceae. Edition Burgess Minneapolis. 1977.
56. **Farmer J, Davis BR, Hickman-Brenner F, McWhorter A, Huntley-Carter G, Asbury M, et al.** Biochemical identification of new species and biogroups of Enterobacteriaceae isolated from clinical specimens. *Journal of Clinical Microbiology.* 1985;21(1):46-76.
57. **Bergey DH, Boone DR, Castenholz RW, Garrity GM.** Bergey's manual of systematic bacteriology. Vol. 1, Archaea and the deeply branching and phototrophic bacteria: Springer; 2001.
58. **Zogheib E, Dupont H.** Entérobactéries multirésistantes. Conférences d'actualisation. 2005:153-65.
59. **Bakhoun I.** Contrôle de qualité et validation de différentes microméthodes d'identification bactérienne. Université Cheikh Anta diop de Dakar Faculté de médecine, de pharmacie Et d'odontostomatologie. 2004.
60. **Sougakoff W, Trystram D.** Résistances aux β -lactamines. Service de Bactériologie-Hygiène du CHU Pitié-Salpêtrière. 2003:9-12.
61. **Hart T, Shears P.** Atlas de Poche de Microbiologie, Flammarion Medecine-Sciences, 1997: Atlas de Poche de Microbiologie: Bukupedia; 1997.
62. **Soussy C.** Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CASFM): Recommandations 2010. Paris: Société Française de Microbiologie. Retrieved 10, 2010.
63. **Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CASFM):** Recommandations 2018. Paris: Société Française de Microbiologie. Retrieved June 10, 201. 2018. 2018.
64. **Larabi K, Masmoudi A, Fendri C.** Etude bactériologique et phénotypique de résistance des germes responsables d'infections urinaires dans un CHU de Tunis 2003.
65. **Alvarez C, Pangnon B, Allouch PY, Ghnassia JC.** Infections urinaires : principaux aspects épidémiologiques, bactériologiques et cliniques 1992.
66. **Ndiaye A.** Les Enterobacteries secretrices de beta-lactamases à spectre élargi. Université Cheikh Anta diop de dakar 65p. 2005.
67. **Favet J.** Antibiotiques et résistance bactérienne offensives et contre offensives. Séminaire de bactériologie 2014.
68. **Carle S.** La résistance aux antibiotiques: un enjeu de santé publique important! *Pharmactuel* 2009;42.

69. **Peyrou M.** Antibiorésistance des souches bactériennes d'origine équine: étude bibliographique et exemple de l'hôpital vétérinaire de St-Hyacinthe 2001.
70. **Perronne C.** Maladies infectieuses. Wolters kluwer France. 1999.
71. **Agregé S, Belguith J, Hadiji R.** Généralités sur les Anti-infectieux, en médecine vétérinaire. Ecole Nationale de médecine vétérinaire Sidi thabet 2015.
72. **Guillemot D.** Les liens entre la consommation des antibiotiques et résistance bactérienne ; conséquence propre. Med. Hys., 2000, 58, pp. 1970-1974.
73. **Kallel H, Hedi C, Maaloul I, Bahloul.** Evaluation de la consommation des antibiotiques dans un Hôpital Universitaire Tunisien. Tunis. Méd, 2005 ;83(2) :110-113.
74. **Dosso M.** Les batteries naturopath insoles à Abidjan de 1981 à 1986. Conférence présentée dans le cadre de la cérémonie du centenaire de l'Institut Pasteur de Paris 1986. 1986.
75. **Kalambry AC.** Profil de résistance aux bêta-lactamines des entérobactéries isolées des prélèvements urinaires à l'Hôpital du Mali. 2019 ;(14) :1-10
76. **Rachidi N.** Epidémiologie et résistance aux antibiotiques des bactéries isolées d'infection urinaires à l'hôpital militaire d'instruction mohamed v de rabat 2014.
77. **Sabore A.** Phénotypes de résistance des entérobactéries isolées au CHUNU de fann de dakar de 2014 à 2016. mémoire DES de biologie clinique 2017.
78. **Tassouiket .** sensibilité aux antibiotiques d'Escherichia coli responsables d'infections urinaires communautaires à l'institut pasteur de casablanca 2014.
79. **Zhanel GC, Hisanaga TL, laing NM .** antibiotic resistance in outpatient urinary isolates : final results form the North American Urinary tract infection collaborative Alliance (NAUTICA). International journal of antimicrobial agent 2005
80. **Dia ML, Chabonny H, Diagne R .** profil antibiologique des bactéries uropathogènes isolées au CHU de Dakar Uro' Andro 2015; 1 (4):212-17
81. **Kara Terki I HH, Bellifa S, M'hamedi I, Lachachi M.** Infection urinaire nosocomiale : Etude prospective dans une unité de réanimation médicale à l'ouest Algérien. Rev Microbiol Ind Sanit Environnementale. 2012;6(1):118–30.
82. **Gonsu Kanga H, Nzengang R, Toukam M, Sando Z, Shiro S.** Phénotypes de résistance des souches d'*Escherichia coli* responsables des infections urinaires communautaires dans la ville de Yaoundé (Cameroun). *African Journal of Pathology and Microbiolagy.* 2014; 3:1–4.

83. **Moghim S, Faseli H, Zare D.** Antimicrobial Resistance Pattern and Spectrum of Multiple-drug-resistant Enterbacteriaceae in Iranian Hospitalized patients with cancer. 2018;7:69
84. **Moutachakir M ,Chinbo M, Elkhoudri N, Soraa N.** La résistance aux antibiotiques chez les entérobactéries uropathogènes en milieu pédiatrique au CHU de Marrakech. J Pédiatrie Puériculture. 2015;28(1):16–22.
85. **Rijal BP, Satyal D, Parajuli NP.** High Burden of Antimicrobial Resistance among Bacteria Causing pyogenic Wound Infections at a Tertiary Care Hospital in Kathmandu; Nepal . J pathog. 2017;9458218(10):28.
86. **Hashemi SH, Esna-Ashari F, Tavakoli S, Mamani M .** The prevalence of antibiotic resistance of enterobacteriaceae strains isolated in community-and hospital-acquired infections in teaching hospitals of Hamadan, west of Iran. journal of research in Health Sciences. 2013;13 (1) : 75-80
87. **Ben Moussa A.** Profil de sensibilité des enterobacteries aux fluoroquinolones au CHU de Rabat .Thèse pharma ,Rabat 2016 ;N°22.
88. **Traoré A, Minta DK, Cissé H, Coulibaly I, Niaré B, Dollo I, et al.** Profil épidémioclinique et bactériologique actuel des infections urinaire dans le service de Maladies infectieuses du CHU du point G, à Bamako.Mali.decembre 2012;CAMES-Série A,13(2):122-126
89. **Ebongue CO,Tsaizok MD, Mefo'o JPN .** Evolution de la résistance aux antibiotiques des enterobacteries isolées à l'hôpital Générale de Douala (Cameroun).*The pan African Medical Journal* .2015;20 : 227.

Fiche signalétique

Nom : DEMBELE

Prénom : MAIMOUNA

Titre de la thèse : Profil de résistance aux antibiotiques des souches d'entérobactéries isolées dans les urines au service bactériologie de l'INSP de 2016 à 2018.

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque des facultés de la FMOS/FAPH

Année de soutenance : 2020

Contact : maimounadembele385@gmail.com

Secteurs d'intérêt : Biologie moléculaire

Introduction : Environ 700000 personnes dans le monde meurent chaque année en raison d'infections résistantes aux médicaments et, si aucune mesure n'est prise, on estime que ces infections tueront 10 millions de personnes par an d'ici 2050.

Méthodologie : Cette étude a porté sur les échantillons d'urines reçus au laboratoire pour examen cytot bactériologique des urines. La culture et l'identification ont été faites selon la procédure adaptée par le laboratoire. L'antibiogramme a été réalisé selon la technique de diffusion conformément aux recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM).

Résultat : Le sexe ratio H/F était de 1,18. L'âge moyen était de 47 ans. 30,4 % des patients avaient un âge supérieur à 60 ans. La prévalence des prélèvements positifs était de 34,4% avec 47,6% des entérobactéries. Les patients hospitalisés représentaient 24,6% de la population et provenaient du service urologie (6,1%) et beaucoup de nos services n'étaient pas renseignés (88,8%). Seuls 9,8% des infections urinaires ont été retrouvées dans la tranche d'âge inférieure à 20 ans. *Escherichia coli* était le germe le plus isolé (66,6%) suivi de *Klebsiella pneumoniae* (17%). 72,6% des entérobactéries identifiées étaient résistantes à l'Amoxicilline + Acide clavulanique et 10,44% étaient productrices de BLSE. (5,8%) souches étaient résistantes aux carbapénèmes dont (1,49 %) carbapénémase. La prédominance des entérobactéries, un taux extrêmement élevé de résistance à l'Amoxicilline + Acide clavulanique et une prédominance des malades hospitalisés ont été constatés. La présente étude a mis en exergue l'évolution croissante des résistances bactériennes aux antibiotiques, qui nécessite des mesures adéquates.

Conclusion : La présente étude a mis en exergue l'évolution croissante des résistances bactériennes aux antibiotiques, qui nécessite des mesures adéquates.

Mots clés : Antibiorésistance ; entérobactérie ; infection urinaire ; INSP

SUMMARY

Introduction: About 700,000 people worldwide die from drug-resistant infections each year and, if left unchecked, it is estimated that these infections will kill 10 million people per year by 2050.

Method: This study focused on urine samples received at the laboratory for cytobacteriological examination of the urine. Culture and identification were done according to the procedure adapted by the laboratory. The antibiogram was performed using the diffusion technique in accordance with the recommendations of the Antibiogram Committee of the French Society of Microbiology (CA-SFM).

Result: The sex ratio M / F was 1.18. The average age was 47. 30.4% of the patients were over 60 years old. The prevalence of positive samples was 34.4% with 47.6% of Enterobacteriaceae. Hospitalized patients represented 24.6% of the population and came from the urology department (6.1%) and many of our departments were not informed (88.8%). Only 9.8% of urinary tract infections were found in the age group below 20 years. Escherichia coli was the most isolated germ (66.6%) followed by Klebsiella pneumoniae (17%). 72.6% of identified Enterobacteriaceae were resistant to Amoxicillin + Clavulanic Acid and 10,44% were ESBL-producing. (5,8%) strains were resistant to carbapenems including (1,49%) carbapenemase. The predominance of Enterobacteriaceae, an extremely high rate of resistance to Amoxicillin + Clavulanic acid and a predominance of hospitalized patients were observed. The present study has highlighted the increasing evolution of bacterial resistance to antibiotics, which requires adequate measures.

Conclusion: The present study has highlighted the increasing evolution of bacterial resistance to antibiotics, which requires adequate measures.

Keywords: Antibiotic resistance; enterobacteria; urinary tract infection; INSP

SERMENT DE GALIEN

**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de
l'Ordre des Pharmaciens, et de mes condisciples :**

**D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art
et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur
enseignement ;**

**D'exercer dans l'intérêt de la Santé Publique ma profession avec
conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur,
mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du
désintéressement ;**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le
malade et sa dignité humaine ;**

**En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et
mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes
criminels ;**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes
promesses ;**

**Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y
manque !**

Je le jure !