

UNIVERSITÉ DE NANTES
UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

ANNÉE 2017

N° 043

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Mohamed Nejib BAROUNI

Présentée et soutenue publiquement le 10 Novembre 2017

***ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE DES INFECTIONS URINAIRES
COMMUNAUTAIRES ET LA RESISTANCE DES BACTERIES ISOLEES
AUX ANTIBIOTIQUES DANS UN LABORATOIRE
DE VILLE TUNISIEN***

Président : Mme Virginie FERRE, Professeur de Virologie

Membres du jury :

Mme Nathalie CAROFF, Professeur Universitaire de Bactériologie

Mr Jamel TOUNSI, Biologiste Laboratoire Biolam

Dédicaces

Avec l'aide du Tout Puissant, j'ai pu réaliser ce modeste travail que je dédie :

A ma mère.

A ma femme et mes enfants Yasmine, Mohamed Aziz et Fatma.

A tous mes Amis.

Pour leur aide et leur soutien moral durant l'élaboration de cette thèse.

A tous ceux qui m'aiment.

Remerciements

A Madame Le Professeur Virginie FERRE, vous me faites l'honneur d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. Veuillez recevoir ici ma gratitude et mon profond respect.

A Madame Le Professeur Nathalie CAROFF, je vous suis reconnaissant d'avoir bien voulu diriger ce travail. Votre soutien et vos conseils m'ont permis de mener à terme cette thèse après tant d'années d'exercice dans le secteur libéral. Veuillez accepter ma reconnaissance et mon respect.

A Monsieur Jamel TOUNSI, je suis honoré que vous avez accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Sommaire

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	1
I. INTRODUCTION	2
II. EPIDEMIOLOGIE	3
1. Prévalence des infections urinaires.....	3
2. Fréquence des bactéries responsables des infections urinaires.....	4
III. AGENTS RESPONSABLES D'INFECTIONS URINAIRES.....	6
IV. PHYSIOPATHOLOGIE DES INFECTIONS URINAIRES	7
1. L'arbre urinaire	7
2. Voies de colonisation de l'arbre urinaire.....	8
2.1. Voie ascendante	8
2.2. Voie hématogène.....	9
2.3. Mécanismes d'acquisition des infections urinaires nosocomiales	9
3. Facteurs favorisant la survenue des infections urinaires	10
3.1. Facteurs endogènes.....	10
3.1.1. Le Sexe.....	10
3.1.2. L'âge	10
3.1.3. Les facteurs pathologiques.....	10
3.1.4. Les facteurs physiques.....	11
3.1.5. Les facteurs physiologiques.....	11
3.2. Les facteurs de pathogénicité bactérienne	11
3.2.1. L'adhérence bactérienne	12
3.2.2. L'approvisionnement en Fer	13
3.2.3. Les facteurs cytotoxiques nécrosants(CNF).....	14
3.2.4 Les hémolysines	15
3.2.5. Autres mécanismes.....	15
4. Les mécanismes de défense de l'hôte.....	15
4.1. La protection hydrodynamique.....	16
4.2. Les facteurs physicochimiques.....	16
4.3. Les facteurs cellulaires	16

4.3.1 La protection pariétale	16
4.3.2 La phagocytose	16
4.3.3 Autre mécanisme.....	16
V. MANIFESTATIONS CLINIQUES DES INFECTIONS URINAIRES.....	17
1. Les cystites.....	17
1.1. La cystite aigue simple	17
1.2. La cystite urinaire à risque de complication	17
1.3. La cystite aiguë récidivante	18
2. Colonisation urinaire (Bactériurie asymptomatique).....	18
3. Pyélonéphrite aiguë	19
4. Infection urinaire masculine ou prostatite	19
5. Infection urinaire de la femme enceinte	19
6. Infection urinaire cas du nourrisson et de l'enfant.....	20
VI. DIAGNOSTIC DES INFECTIONS URINAIRES.....	21
1. Diagnostic biologique	21
1.1. Modalités de Prélèvements	21
1.2. Acheminement au laboratoire	22
1.3. Examen cyto bactériologique des urines	23
1.3.1. Examen macroscopique	23
1.3.2. Examen microscopique	23
1.3.3. Uroculture.....	24
1.3.4. La spectrométrie de masse.....	26
1.3.5. Interprétation des résultats	26
VII-EXAMENS COMPLEMENTAIRES.....	32
1. Les Bandelettes Urinaires (BU).....	32
2. L'imagerie	33
VIII. TRAITEMENT	34
IX. PROPHYLAXIE.....	35
1. Règles hygiéno-diététiques	35
2. Antibio prophylaxie	35
3. Prévention des infections urinaires nosocomiales	35
3.1. Mesures générales	35

3.2. Recommandations pour la prévention des infections urinaires nosocomiales	36
ETUDE EXPERIMENTALE.....	37
I. OBJECTIF.....	38
II. MATERIELS ET METHODES	38
1. Matériels	38
2. Méthodes d'étude	38
2.1. Examen macroscopique :	38
2.2. Examen microscopique :	38
2.3. Uroculture	39
2.4. Lecture des cultures.....	41
2.5. Identification	41
2.6. Antibiogramme	42
III. RESULTATS.....	45
1. Répartition selon la culture	45
2. Répartition selon les germes isolés.....	46
3. Evaluation de la résistance des entérobactéries aux antibiotiques	47
3.1. Résistance aux bêtalactamines	47
3.2. Résistance aux Aminosides.....	49
3.3. Résistance aux quinolones.....	49
3.4. Résistance aux autres antibiotiques	50
DISCUSSION.....	51
CONCLUSION.....	61

Liste des tableaux

Tableau I	: Fréquence des germes responsables d'infections urinaires.....	5
Tableau II	: Classification des pathogènes impliqués dans les infections urinaires...	6
Tableau III	: Les différents éléments pouvant être retrouvés dans les urines ainsi que leurs définitions.....	24
Tableau IV	: Attitude pratique.....	27
Tableau V	: Les différents phénotypes de la résistance acquise aux bêtalactamines chez les entérobactéries	31
Tableau VI	: Répartition des germes isolés	46
Tableau VII	: Phénotypes de résistance aux Bêtalactamines.....	48

Liste des figures

Figure 1	: Anatomie de l'arbre urinaire masculin et féminin	7
Figure 2	: Comptage sur cellule de Malassez	23
Figure 3	: Mesure de la CMI du Céfotaxime sur gélose MH (E-test).....	29
Figure 4	: Aspect de bouchon de champagne sur gélose MH	30
Figure 5	: Test de Hodge modifié sur MH.....	30
Figure 6	: Bandelette urinaire.....	33
Figure 7	: Urine claire (à gauche), urine trouble (à droite).	38
Figure 8	: Cellule de Malassez.	39
Figure 9	: Schéma d'une Cellule de Malassez.....	39
Figure 10	: Ensemencement par isolement.....	40
Figure 11	: Culture d'une souche de K.pneumoniae sur gélose ordinaire	40
Figure 12	: Culture d'une souche de K.pneumoniae sur Drigalski	40
Figure 13	: Culture d'une souche d'E.coli sur gélose ordinaire.....	40
Figure 14	: Ensemencement pour numération	41
Figure 15	: Culture d'une souche de K.pneumoniae sur Uriselect.....	42
Figure 16	: Culture d'une souche d'E.coli sur CPS	42
Figure 17	: Antibiogramme standard d'une souche d'E.coli sauvage.....	43
Figure 18	: Test de double synergie sur antibiogramme standard souche d'E.coli BLSE.....	44
Figure 19	: Test de rapprochement des disques test de synergie positif : présence de BLSE.....	44
Figure 20	: Répartition selon la culture	45
Figure 21	: Résistance aux bêtalactamines chez E.coli et K.pneumoniae(%). 48	
Figure 22	: Résistance aux aminosides (%).	49
Figure 23	: Résistance aux quinolones (%).	50

Liste des abréviations

AK:	Amikacine
AMC:	Association : Amoxicilline + Acide clavulanique
AMX:	Amoxicilline
ATCC:	American type control collection
AZT:	Aztréonam
BK :	Bacille de Koch
BLSE :	Bétalactamase à spectre élargi
BMR :	Bactéries multirésistantes
BU :	Bandelette Urinaire
C3G :	Céphalosporine de 3ème génération
CAZ:	Ceftazidime
CHP :	Céphalosporinases hyper produites
CIP:	Ciprofloxacine
CMI :	Concentration minimale inhibitrice
CS:	Colistine
CTX:	Céfotaxime
E BLSE :	Entérobactéries productrices de BLSE
E coli:	Escherichia coli
ECBU :	Examen cyto bactériologique des urines
EMR :	Entérobactéries multirésistantes
ERT:	Ertapénème
ETB :	Entérobactéries
FEP:	Céfépime
FOS:	Fosfomycine
FOX:	Céfoxitine
FT:	Nitrofuranes
GB :	Globules blancs
GM:	Gentamicine
IM :	Intramusculaire
IMP:	Imipénème

IU :	Infection urinaire
IUN:	Infections urinaires nosocomiales
IV :	Intraveineuse
K.p:	Klebsiella pneumoniae
LE :	Leucocyturie
NET:	Nétilmicine
Ni :	Nitrites
OFL:	Ofloxacin
Pase :	Pénicillinase
PIP:	Pipéracilline
SPILF :	Société de pathologie infectieuse de langue française
SXT:	Association Sulfaméthoxazole -Triméthoprim
TIC:	Ticarcilline
UFC :	Unité Formant Colonies

Etude Bibliographique

I. Introduction

L'intérêt porté aux infections urinaires et leur prise en charge en thérapeutique anti-infectieuse restent encore d'actualité. En effet, ces infections constituent un véritable problème de santé publique tant par leur fréquence qu'en raison de l'augmentation au cours des dernières années de la résistance aux antibiotiques des principaux agents que sont les entérobactéries. On estime qu'environ 1 % des sujets venant consulter chez un médecin généraliste pour la première fois, le fait pour des signes (brûlures mictionnelles, pollakiurie) évoquant une infection urinaire. Ces infections du tractus urinaire sont ainsi responsables d'une part significative de la charge de travail dans beaucoup de laboratoires de biologie clinique [1, 2].

De nombreux auteurs se sont intéressés à évaluer les infections urinaires sous divers aspects : épidémiologique, clinique voire thérapeutique. A notre connaissance et jusqu'à ce jour, peu de travaux rapportent en Tunisie les aspects épidémiologiques et thérapeutiques de ces infections urinaires en pratique de biologie clinique de ville.

Aussi, nous nous proposons, pour notre part, d'étudier la sensibilité des entérobactéries responsables d'infections urinaires communautaires vis-à-vis des antibiotiques couramment utilisés. Pour cela nous avons comme objectifs spécifiques:

- De déterminer la prévalence des entérobactéries responsables d'infections urinaires communautaires.
- D'établir leur profil de résistance aux différents antibiotiques couramment utilisés.
- De préciser les mécanismes de résistance aux bêtalactamines chez les entérobactéries incriminées dans les infections urinaires communautaires.

Une telle étude contribue à mieux connaître l'épidémiologie locale afin de guider l'adaptation des stratégies thérapeutiques en médecine ambulatoire. Enfin, nous avons comparé et discuté nos résultats par rapport à ceux décrits à partir de travaux d'origine hospitalière afin d'en ressortir les différences.

II. Epidémiologie

L'envahissement bactérien de l'arbre urinaire constitue la seconde pathologie infectieuse après celle de l'arbre respiratoire malgré les progrès de la prise en charge thérapeutique. En effet, des études faites aux USA affirment que les infections urinaires sont responsables de plus de 8 millions de visites médicales par an [2,3].

1. Prévalence des infections urinaires

Les infections urinaires sont plus courantes chez la femme que chez l'homme. Ainsi on considère qu'il y a 10 à 20 fois plus de cas dans la population féminine que la population masculine. Selon des données épidémiologiques, 40 à 50% des femmes souffriraient d'infections urinaires symptomatiques (cystite) au moins une fois au cours de leur vie. Effectivement, l'incidence croît au début de l'activité sexuelle et en période post ménopausique pour la femme. Par contre, cette fréquence est augmentée chez les hommes dès l'âge de 50 ans témoignant d'une pathologie prostatique. La prévalence de la colonisation urinaire qui peut aboutir à une infection varie en fonction de l'âge, du sexe, de l'existence ou non d'une anomalie urologique sous-jacente. Mais elle est surtout élevée chez les sujets diabétiques, immunodéprimés et les sujets sondés [4].

Les infections urinaires associées aux soins (IUAS) représentent 40% des infections associées aux soins dont elles occupent le premier rang. Elles surviennent dans 80% des cas chez des patients porteurs de sonde à demeure.

Bien que leur mortalité soit très faible, estimée à 0,8%, les infections urinaires constituent un véritable problème de santé publique du fait de leur fréquence [5].

➤ **Cas particuliers :**

- **Chez l'enfant** une infection urinaire témoigne souvent d'une anomalie fonctionnelle ou anatomique des voies urinaires [6].
- **Femme enceinte :** Les infections urinaires sont plus fréquentes lors de la grossesse. Une bactériurie est retrouvée chez 3% à 8% des femmes enceintes contre 1 à 3 % chez les femmes non enceintes. De plus, les

pyélonéphrites aiguës gravidiques sont très fréquentes au cours du 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (1 à 2% des grossesses) [4,8].

- **Sujets diabétiques** : Le diabète est un facteur favorisant la survenue des infections urinaires. En effet, le taux de pyélonéphrite aiguë est 4 fois plus élevé chez les diabétiques. De plus, les sujets diabétiques sont prédisposés aux manœuvres urologiques et aux hospitalisations, ce qui les expose encore plus aux infections urinaires associées aux soins [8,9]. Cependant, d'après la Société Française de Pathologie Infectieuse, le diabète ne représenterait plus un facteur de risque de complication des infections urinaires [4].
- **Les personnes âgées** : Les infections urinaires sont fréquentes chez les personnes dont l'âge est supérieur à 50 ans. C'est la seconde infection chez les personnes âgées et cela représente environ 25% des infections. Il semble que les personnes dont l'âge est de plus de 70 ans et particulièrement les femmes soient plus exposées aux bactériuries asymptomatiques puisqu'elles concernent 50% des femmes et 30% des hommes âgés [7, 8].

2. Fréquence des bactéries responsables des infections urinaires

La famille des entérobactéries tient une place de choix. En effet l'espèce la plus fréquemment identifiée, dans 75 à 90% des cas, est *Escherichia coli*. Les autres espèces sont plus rarement rencontrées : *Proteus mirabilis*, le groupe KES «*Klebsiella, Enterobacter, Serratia* ». D'autres bactéries peuvent aussi être responsables d'infections urinaires, notamment les cocci à Gram positif tels que *Staphylococcus saprophyticus* surtout chez la jeune femme, et les entérocoques : *Enterococcus faecalis* dans environ 5% à 10% des cas [8, 10,11]. La fréquence des micro-organismes varie également selon qu'il s'agit d'une infection urinaire associée aux soins ou d'une infection urinaire communautaire [10,11]. (Tableau I).

Tableau I : Fréquence des germes responsables d'infections urinaires [11].

Famille	Espèce	Infection communautaire	Infection associée aux soins
Enterobacteriaceae	<i>Escherichia coli</i>	75 à 90%	50 à 60%
	<i>Proteus spp</i>	5%	8 à 15%
	<i>Klebsiella spp</i>	3 à 4%	8 à 11%
	Autres	1 à 2%	--
Pseudomonaceae	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1%	5 à 10 %
Staphylococcaceae	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1 à 4%	--
	<i>Staphylococcus aureus</i>	--	4%
Streptococcaceae	<i>Enterococcus faecalis</i>	5 à 10%	7%

III. Agents responsables d'infections urinaires

Un groupe de travail de la société Européenne de microbiologie a proposé un classement de différentes espèces bactériennes isolées dans les urines. On distingue les pathogènes primaires, les pathogènes secondaires (isolés chez les patients avec facteurs favorisants : ils concernent les infections associées aux soins) et les pathogènes dits « douteux » qui nécessitent une bactériurie $>10^5$ UFC/ml comme le montre le Tableau II [4,8]

Tableau II : Classification des pathogènes impliqués dans les infections urinaires [8].

Fréquence	>10%	1 -10%	0,1 -1%
Pathogènes reconnus primaires $>10^3$ UFC/ml	<i>E. coli</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	
Pathogènes secondaires (facteur de risque +) $>10^4$ UFC/ml		<i>Enterobacter</i> <i>Enterococcus</i> <i>Klebsiella</i> <i>P.aeruginosa</i>	<i>Citrobacter</i> <i>M .morganii</i> <i>P .vulgaris</i>
Pathogènes douteux $>10^5$ UFC/ml		Levures Streptocoque du groupe B Staphylocoque à coagulase (-)	<i>Acinetobacter</i> <i>S .maltophilia</i>

E. coli reste toujours le premier germe isolé au niveau communautaire ou hospitalier quel que soit l'âge et le sexe du patient [12, 13,14]. Parmi les entérobactéries, *P. mirabilis* et *K. pneumoniae* sont isolées dans des proportions variables (5 à 12%) [15,16]. Selon les études, *P. aeruginosa* est plus souvent isolé lorsqu'il s'agit d'infections nosocomiales. Chez l'enfant il représente 3,6 à 18% des isollements alors que chez l'adulte, il est rarement isolé s'il n'y a pas d'antécédents d'hospitalisation, ni d'antibiothérapie. Les cocci à Gram positif sont représentés principalement par *Staphylococcus saprophyticus* et les entérocoques, dont la fréquence d'isolement augmente nettement lorsqu'il y a eu une hospitalisation antérieure (16,8 vs 3,3%), un sondage urinaire (12vs7%) ou une antibiothérapie préalable (9 à 10%) [17,18].

IV. Physiopathologie des infections urinaires

L'arbre urinaire est normalement stérile, à l'exception des derniers centimètres de l'urètre distal qui peuvent être colonisés par des bactéries appartenant à :

- La flore digestive qui comprend essentiellement les entérobactéries, les streptocoques et les anaérobies.
- La flore cutanée formée par les staphylocoques à coagulase négative et les corynébactéries.
- La flore génitale formée par les lactobacilles chez la femme.

1. L'arbre urinaire

La figure 1 représente l'arbre urinaire masculin et féminin

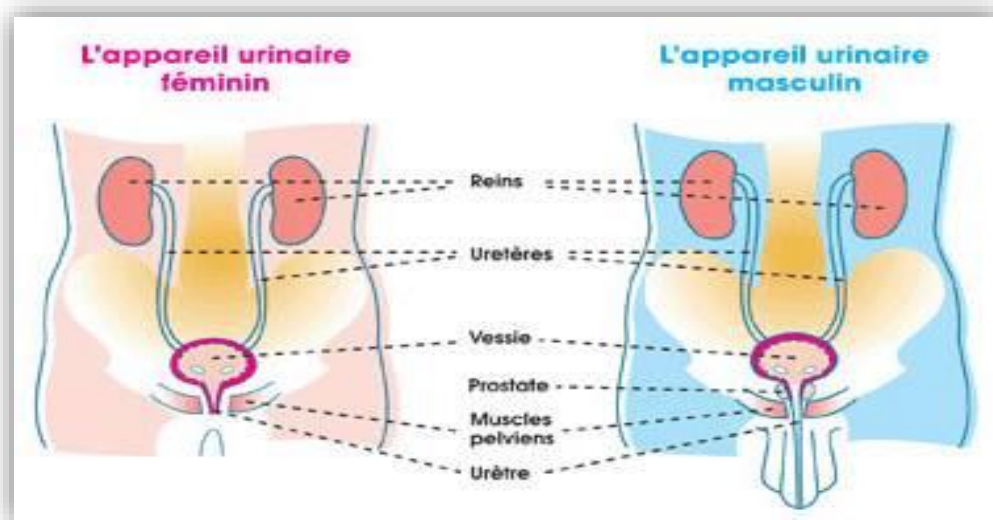


Figure 1 : Anatomie de l'arbre urinaire masculin et féminin.

2. Voies de colonisation de l'arbre urinaire

Les micro-organismes atteignent l'appareil urinaire par différentes voies :

2.1. Voie ascendante

C'est la principale voie de contamination qui se fait à partir de l'urètre. La majeure partie des pathogènes responsables d'infection sont d'origine endogène provenant soit de la flore digestive soit de la flore cutanée ou génitale. L'infection urinaire par voie ascendante correspond à une succession d'étapes qui ne sont pas toutes obligatoirement franchies :

a) Colonisation périnéale puis urétrale : Le remplacement, pour des raisons non élucidées, de la flore normale du périnée (germes saprophytes) par des germes pathogènes d'origine fécale est l'élément initiateur de l'infection urinaire [19].

b) Invasion vésicale et prolifération des germes dans l'urine vésicale : Un véritable reflux uréthro-vésical provoque en fin de miction l'aspiration des germes ayant colonisé le méat urétral [19].

c) Réponse inflammatoire de la vessie : La présence latente de germes dans la vessie constitue une étape, plus ou moins longue, de l'infection urinaire et entraîne une infection vésicale. Ainsi les germes doivent :

- Se fixer à la muqueuse (adhérence bactérienne).
- Puis se multiplier à la surface de la muqueuse et en profondeur.
- Entraîner enfin une réaction inflammatoire qui engendre des signes cliniques.

Les symptômes évocateurs de la multiplication des bactéries au niveau de la vessie ne se manifestent que lors du déclenchement d'un processus inflammatoire qui dépend à la fois de la virulence de la bactérie et des mécanismes de défense de l'hôte [19]. Dans certains cas, la multiplication des germes au sein de la vessie peut ne pas engendrer une réponse inflammatoire. C'est le cas de la bactériurie asymptomatique au cours de laquelle l'absence de répercussions cliniques traduit une relative tolérance vis-à-vis des bactéries (absence d'inflammation pariétale). Cette colonisation silencieuse est un phénomène fréquent chez la femme. En l'absence

d'uropathie, les germes disparaissent la plupart du temps spontanément de l'urine, sans avoir déclenché de symptômes [19].

d) Invasion du haut appareil : L'existence d'un reflux est nécessaire à l'atteinte infectieuse du haut appareil. La pyélonéphrite aiguë peut survenir sur un reflux minime, voire temporaire ou même occasionnel, mais les lésions rénales les plus graves se voient sur les reflux massifs et permanents [19].

e) Atteinte inflammatoire du parenchyme rénal : L'agression du parenchyme rénal est favorisée par une faiblesse des défenses de la médullaire rénale contre l'infection, par l'inhibition de la phagocytose du fait de l'hypertonie interstitielle et l'anoxie relative de la médullaire rénale [19].

2.2. Voie hématogène

Elle est rare. La contamination se fait à partir d'un foyer infectieux chronique à distance (endocardite, abcès viscéral ...). Cette voie est limitée à quelques rares micro-organismes, tels que *Staphylococcus aureus*, *Candida* spp et *Mycobacterium tuberculosis* [10,11].

2.3. Mécanismes d'acquisition des infections urinaires nosocomiales

Plusieurs mécanismes sont possibles :

- ✓ Acquisition lors de la mise en place de la sonde : En effet, la mise en place d'une sonde perturbe les mécanismes de défense de l'hôte contre les micro-organismes ce qui le rend plus sensible à l'infection [20, 21,22].
- ✓ La voie extra-luminale ou péri-urétrale : Ce mode de contamination implique des bactéries d'origine digestive, qui colonisent le méat, puis migrent progressivement vers l'urètre et la vessie par capillarité dans le fin film muqueux contigu à la surface externe de la sonde [21].
- ✓ Le manuportage : la transmission manuportée de germes au cours des manœuvres de pose ou d'entretien des sondes urinaires est souvent à l'origine de la contamination de ces dispositifs (cathéter vésical) [23,24].

3. Facteurs favorisant la survenue des infections urinaires

Plusieurs facteurs interviennent dans les infections urinaires et sont liés à la fois à l'agent pathogène et à l'hôte.

3.1. Facteurs endogènes

Ce sont les facteurs liés à l'hôte. On distingue :

3.1.1. Le Sexe

L'urètre constitue une défense naturelle variable selon le sexe. En effet chez l'homme, la longueur de l'urètre et l'existence de sécrétions prostatiques bactéricides rendent difficile la colonisation de l'urètre. Chez la femme, l'urètre étant court, la défense "anatomique" est inefficace [19].

3.1.2. L'âge

Le risque de survenue d'une infection urinaire augmente avec l'âge. Ceci est favorisé par la carence hormonale chez la femme et l'hypertrophie prostatique chez l'homme.

3.1.3. Les facteurs pathologiques

- ✓ Les anomalies de l'urètre créent des turbulences mictionnelles et facilitent le reflux.
- ✓ Une lésion muqueuse préalable va entraîner la disparition du film épithélial protecteur de mucine et par suite la pénétration des bactéries adhérentes dans la paroi vésicale.
- ✓ Les perturbations digestives : lors de constipation ou de colite spasmodique, ces troubles digestifs agissent en favorisant la sélection d'une flore pathogène et sa diffusion périnéale.
- ✓ Le diabète : La neuropathie autonome du diabète favorise la stase urinaire [25].
- ✓ Les déficits immunitaires facilitent les infections hématogènes plus que l'infection ascendante [25].
- ✓ Un corps étranger intra vésical : la sonde à demeure constitue une cause majeure de pénétration, de persistance et de multiplication bactérienne [19].

- ✓ Une prédisposition génétique : La nature et le nombre des récepteurs d'adhésines bactériennes présents à la surface des muqueuses varient d'un individu à un autre.

3.1.4. Les facteurs physiques

La stagnation prolongée de l'urine dans la vessie due aux mictions rares et incomplètes, ou encore des boissons peu abondantes favorisent les infections urinaires. Le résidu vésical se constitue en cas de:

- Retour dans la vessie d'urines séquestrées durant la miction.
- Obstacle sous-vésical : hypertrophie prostatique, maladie du col vésical [19].

3.1.5. Les facteurs physiologiques

- ✓ Les rapports sexuels (brassage exercé sur l'urètre durant le coït) favorisent la pénétration des germes le long de l'urètre vers la vessie [19].
- ✓ Grossesse : Elle constitue une circonstance classique de survenue des IU. En effet, une stase physiologique apparaît au cours de la gestation due à la fois à un facteur mécanique (l'utérus comprime les voies urinaires) et à un facteur hormonal : les hormones progestatives ayant un effet relaxant sur les voies urinaires entraînent une atonie (passivité) urétrale précoce d'où un résidu post mictionnel, avant même que la compression par l'utérus n'ait pu s'exercer [25].

3.2. Les facteurs de pathogénicité bactérienne

Les entérobactéries occupent le premier rang dans les infections du tractus urinaire et plus spécifiquement l'espèce *Escherichia coli*. Il est connu que les infections urinaires à colibacille sont dues à la migration de ces germes du tube digestif vers l'arbre urinaire par voie ascendante et externe. Des raisons anatomiques expliquent leur plus grande fréquence chez la femme mais toutes les causes de stase (lithiase, prostatite, compression, grossesse, malformation) constituent des facteurs favorisants.

Cependant, la contamination vésicale par le colibacille ne provoque une infection urinaire et surtout une atteinte du parenchyme rénal, qu'avec certaines souches particulières capables d'adhérer aux cellules de l'arbre urinaire. Ces souches sont appelées UPEC (uropathogènes *E. coli*) et appartiennent majoritairement au groupe

phylogénétique B2 et aux sérotypes O : 1, 2, 4, 6, 7, 16, 18, 75 et K : 1, 2, 3, 12, 13 qui possèdent de nombreux facteurs de virulence et notamment des adhésines. Les facteurs de pathogénicité d'*E. Coli* impliqués dans la genèse des infections urinaires sont essentiellement :

- Des **adhésines** : conférant aux souches qui possèdent la propriété de se fixer aux cellules épithéliales. De nature protéique, elles sont portées le plus souvent par des pili communs. L'adhérence constitue une étape essentielle de la pathogénèse des infections dues aux bactéries entériques.
- Une **capsule** qui s'oppose à la phagocytose.
- Des **protéines** de la membrane externe et le **LPS** donnant aux bactéries la capacité d'échapper à l'activité bactéricide du sérum de l'hôte en s'opposant à la fixation du complément.
- Des **systèmes de captation du fer** - les sidérophores - fournissant aux bactéries le fer indispensable à leur multiplication, au détriment de la transferrine.
- Des **toxines**.

Nous nous proposons de détailler ces facteurs de pathogénicité cités ci-dessus.

3.2.1. L'adhérence bactérienne

Certaines bactéries uropathogènes (*E.coli*, staphylocoques, corynébactéries etc...) possèdent la propriété d'adhérer spécifiquement aux cellules de l'arbre urinaire grâce à des structures spécialisées les adhésines ou fimbriae :

- ✓ Les adhésines de type 1 ou mannose sensibles, elles se fixent aux résidus mannose des protéines de l'épithélium de la vessie et elles sont souvent associées aux cystites bactériennes.
- ✓ Les adhésines de type P ou mannose résistantes, elles se lient aux récepteurs glycolipidiques présents sur la membrane des cellules rénales, elles sont donc à l'origine des pyélonéphrites.
- ✓ Les fimbriae F1c sont importants pour la formation de biofilms. Ils se lient aux cellules épithéliales des tubules distaux et des canaux collecteurs ainsi qu'aux cellules endothéliales des reins et de la vessie.

Les fimbriae S sont mannose résistants, leur spécificité de liaison est similaire aux fimbriae F1c.

3.2.2. L'approvisionnement en Fer

Le fer est présent en grande quantité dans le sang et les tissus de l'homme, mais le fer libre, sous forme d'ions ferreux, seul utilisable par les bactéries, est présent en très faibles quantités. Le fer se trouve, en fait, dans les cellules, lié à l'hème, à l'hémosidérine, à la ferritine, et, dans le milieu extracellulaire, lié à des glycoprotéines comme la transferrine dans le plasma, le liquide céphalorachidien ou la lactoferrine dans le lait et les sécrétions.

Les rôles physiologiques de la transferrine et de la lactoferrine sont de chélater et de livrer les ions fer aux cellules eucaryotes. Les concentrations en fer libre dans les fluides corporels diminuent jusqu'à des valeurs extrêmement basses (10⁻¹⁸ molaire), empêchant les bactéries de s'approvisionner en fer et limitant ainsi fortement leurs métabolismes enzymatiques et respiratoire et, donc, leur croissance.

Les bactéries peuvent s'approvisionner en fer selon différentes stratégies:

- ✓ La première stratégie est celle utilisée par les bactéries produisant des hémolysines, car elles sont en plus capables de digérer l'hémoglobine et d'assimiler les porphyrines. Les hémolysines d'*E.coli* peuvent jouer ce rôle, mais, à lui seul, ce mécanisme est insuffisant. De plus, beaucoup de souches invasives d'*E.coli* ne produisent pas d'hémolysine.
- ✓ Une deuxième stratégie consiste à synthétiser des sidérophores de très haute affinité pour détacher le fer des chélateurs de l'hôte. Ces sidérophores sont des composés d'hydroxamates ou de catéchols de 0,5 à 1,0 kDa dont la synthèse est activée par la déficience en fer. Ils sont excrétés dans le milieu extérieur, fixent le fer et soit sont transportées directement dans le cytoplasme bactérien, soit se fixent eux-mêmes sur un récepteur membranaire spécifique. Le fer est ensuite libéré à l'état ferreux. La synthèse de tels sidérophores a été démontrée pour diverses bactéries Gram positives et Gram négatives et les systèmes des entérobactéries sont les mieux connus.
- ✓ Le système le plus répandu chez les entérobactéries est celui d'un catéchol appelé entérochéline ou entérobactine. Après capture du fer,

une molécule d'entérobactine interagit avec un récepteur spécifique (FepA) présent dans la membrane externe. Le transfert de l'entérobactine au travers du périplasma et des membranes est un mécanisme énergétique actif, sous le contrôle du système TonB. Ce transport se fait par liaison avec un récepteur du périplasma (FepB) suivi d'une liaison avec un récepteur présent dans la membrane cytoplasmique. La dissociation du complexe entérobactine-Fe⁺⁺⁺ se fait après réduction enzymatique en Fe⁺⁺ avec intervention de NADP. Les ions Fe⁺⁺ solubles sont libérés dans le cytoplasme bactérien et sont récupérés par des transporteurs spécifiques. Une molécule d'entérobactine transporte donc un ion ferrique jusqu'au cytoplasme bactérien, mais ne peut être utilisée qu'une fois.

- ✓ Un autre type de chélateur bactérien est l'aérobactine. Contrairement à l'entérobactine, l'aérobactine délivre l'ion ferrique à un récepteur spécifique (IutA) présent dans la membrane externe de la cellule bactérienne et dont la synthèse est co-régulée avec sa propre synthèse. Le fer est ensuite transporté vers la membrane cytoplasmique par un autre système énergie-dépendant.

Les données épidémiologiques ont confirmé que la production d'aérobactine est restreinte aux souches à potentiel invasif et uropathogènes d'*E.coli* chez l'homme.

3.2.3. Les facteurs cytotoxiques nécrosants(CNF)

Chez les *E. coli*, trois différents facteurs cytotoxiques CNF1, CNF2, CNF3 ont été décrits. Ce sont des protéines de 110 à 115 k daltons, le CNF1 est le facteur le mieux étudié. Les gènes codant pour le CNF1 se trouvent sur le chromosome bactérien, et il est produit par 40% UPECs ; d'autre part, 90% des UPECs produisant le CNF1. Les études épidémiologiques ont montré que la production de CNF1 est souvent associée aux souches responsables des infections urinaires sévères [26]. La toxine CNF1 comme l'hémolysine sont capables de déréguler plusieurs processus cellulaires tel que la forme des cellules, la motilité, l'endocytose, le cycle cellulaire, le trafic vésiculaire et l'apoptose [26]. Toutefois comme pour l'hémolysine, le rôle du CNF1 dans l'uropathogénèse n'est pas clairement élucidé malgré la preuve qu'il induit une perturbation des fonctions des PMN (diminution de la capacité de phagocytose)

et une augmentation de l'invasion des cellules épithéliales [26,27].

3.2.4 Les hémolysines

La mise en évidence de l'hémolysine chez des souches uropathogènes *d'E.coli* a été réalisée depuis 1929 par M.W. Lyon. La notion de plusieurs types d'hémolysines est de plus en plus réfutée, il s'agirait en fait de la même protéine mais dont la production est différente d'une souche à une autre ; les producteurs d'alpha hémolysines ont des promoteurs plus forts tandis que les souches désignées bêta-hémolytiques ont des promoteurs plus faibles. Comme pour le CNF1 les études épidémiologiques ont montré l'association de la présence de l'hémolysine chez les UPECs responsables des infections sévères des voies urinaires supérieures, des pyélonéphrites et des urosepsis [26,27]. Son mode d'action ressemble au CNF1 à savoir, qu'elle perturbe la cascade des signaux cellulaires et induit l'apoptose de la cellule hôte conduisant à la libération de nutriments dont le fer. Ces hémolysines facilitent ainsi l'invasion et la dissémination bactérienne.

3.2.5. Autres mécanismes

Ces dernières années certains auteurs explorent les stratégies mises en œuvre par les *E. coli* Uropathogènes pour assurer leur établissement au niveau de l'arbre urinaire en retardant la réponse inflammatoire et échapper ainsi aux défenses de l'hôte. Selon ces auteurs, la compréhension de ces mécanismes au niveau moléculaire ouvrirait la voie à de nouvelles thérapies de l'infection urinaire [28].

4. Les mécanismes de défense de l'hôte

L'organisme va mettre en œuvre différents mécanismes pour préserver la stérilité du tractus urinaire. Ces derniers agissent :

- En empêchant la fixation bactérienne sur la muqueuse de l'arbre urinaire.
- En inhibant la croissance des germes
- En détruisant ou en assurant l'élimination des bactéries résiduelles.

Ces mécanismes sont représentés essentiellement par :

4.1. La protection hydrodynamique

Son rôle est capital, en effet la vidange urinaire doit être fréquente et complète ce qui permet d'éliminer les bactéries qui ont commencé à coloniser l'urètre et la vessie.

4.2. Les facteurs physicochimiques

L'acidité de l'urine (pH : 5-6) inhibe la croissance bactérienne. De plus chez l'homme les sécrétions prostatiques ont des propriétés antibactériennes.

4.3. Les facteurs cellulaires

4.3.1 La protection pariétale

La présence d'inhibiteurs de l'adhésion bactérienne, en effet la protéine de Tamm-Horsfall est une glycoprotéine soluble riche en résidus mannose, sécrétée par le rein et présente dans l'urine, elle se lie aux fimbriae de type 1 de certaines souches d'*E.coli* uropathogènes et les empêche d'adhérer à la surface de l'épithélium urinaire. L'exfoliation des cellules pariétales infectées et leur élimination dans les urines permet de diminuer la population bactérienne.

4.3.2 La phagocytose

Les cellules spécialisées : Polymorphonucléaires (PMN), macrophages et différentes sous populations lymphocytaires concourent à éliminer les bactéries résiduelles ou en début de la phase invasive.

4.3.3 Autre mécanisme

Les cellules uroépithéliales sont capables de sécréter des substances à activité anti microbienne : défensines, cathélicidines etc. [29, 30, 31].

V. Manifestations cliniques des infections urinaires

Le terme d'infection urinaire regroupe des situations cliniques hétérogènes qui ont comme caractéristique commune la présence de quantité significative de bactéries dans les urines. Ces infections sont cependant d'importance et de sévérité très variables. Plusieurs formes cliniques sont possibles.

1. Les cystites

C'est l'inflammation de la vessie, différents tableaux cliniques peuvent se présenter.

1.1. La cystite aigue simple

C'est une infection urinaire survenant chez des patients ne présentant pas de facteurs de risque de complications. Elle est courante chez les femmes [10]. Les signes cliniques de cystite aiguë sont :

- brûlures et douleurs à la miction.
- pollakiurie (augmentation de la fréquence des mictions).
- mictions impérieuses.

Ces signes peuvent survenir de façon plus ou moins brutale. Ils peuvent être isolés ou associés entre eux. La présence d'une hématurie macroscopique est fréquente (environ 30 %) et ne constitue pas un signe de gravité de l'infection. Dans une étude, la présence de brûlures et douleurs mictionnelles associées à une pollakiurie chez une femme adulte, en l'absence de prurit et de pertes vaginales, a une VPP > 90% d'une infection urinaire [4]. A contrario, une méta-analyse récente souligne que ces signes cliniques seraient peu discriminants [4]. Ces derniers résultats ne permettent toutefois pas de remettre en cause les éléments cliniques servant au diagnostic. Le diagnostic clinique doit s'assurer qu'il n'existe aucun facteur de risque de complication et qu'il ne s'agit pas d'une pyélonéphrite aiguë (PNA) de présentation fruste (fébricule, lombalgie sourde) [4 ,10].

1.2. La cystite urinaire à risque de complication

C'est une infection urinaire survenant chez des patients ayant au moins un facteur de risque pouvant rendre l'infection plus grave et le traitement plus complexe.

Ces facteurs de risque de complication sont :

- Toute anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire, quelle qu'elle soit (résidu vésical, reflux, lithiase, tumeur, acte récent...).

- Certaines situations physiologiques (sexe, âge, grossesse...).

- Sujet âgé :

Patient de plus de 65 ans mais inférieur à 75 ans avec au moins trois critères de fragilité (critères de Fried) qui sont :

* Perte de poids involontaire au cours de la dernière année.

* Vitesse de marche lente.

* Faible endurance.

* Faiblesse/fatigue.

* Activité physique réduite.

Au-delà de 75 ans, d'autres facteurs de fragilité se surajoutent :

* Immunodépression grave.

* Insuffisance rénale chronique sévère (clairance < 30 ml/min).

1.3. La cystite aiguë récidivante

Elle est définie par la survenue d'au moins 4 épisodes durant une période de 12 mois consécutifs. Une récurrence survient chez 20% à 30% environ des patients ayant présenté une cystite aiguë. Les facteurs favorisant les cystites récidivantes sont :

-L'activité sexuelle.

-L'utilisation de spermicides.

-Les antécédents de cystite.

-Les femmes ménopausées, le prolapsus vésical, l'incontinence urinaire [4].

2. Colonisation urinaire (Bactériurie asymptomatique)

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

3. Pyélonéphrite aiguë

La présentation clinique typique associe, de façon inconstante, des signes de cystite souvent discrets et des signes témoignant d'une atteinte parenchymateuse rénale :

- Fièvre, frissons,
- Douleurs de la fosse lombaire, typiquement unilatérales, à irradiation descendante vers les organes génitaux, spontanées ou provoquées par la palpation ou la percussion de la fosse lombaire, avec éventuellement un empâtement à la palpation.
- Des signes digestifs (vomissements, diarrhée, météorisme abdominal) peuvent être présents, parfois au premier plan.
- Il existe des formes frustes avec simple fébricule et lombalgie uniquement provoquée, d'où l'importance de rechercher systématiquement ces symptômes chez une patiente consultant pour un tableau évocateur de cystite [4]. La complication d'une pyélonéphrite se voit surtout chez les sujets immunodéprimés, diabétiques et les patients présentant des anomalies fonctionnelles de l'arbre urinaire (abcès rénal, uropathie...) et donnant ainsi des septicémies [4,11].

4. Infection urinaire masculine ou prostatite

Il s'agit d'une inflammation aiguë d'origine microbienne de la glande prostatique. Le tableau clinique typique associe : des signes fonctionnels urinaires (brûlure mictionnelle, pollakiurie, dysurie, des douleurs pelviennes indépendantes de la miction, ainsi que des signes généraux (fièvre, frisson, malaise) La glande prostatique peut apparaître augmentée de volume, plus ou moins tendue, et très douloureuse [4].

5. Infection urinaire de la femme enceinte

Chez la femme enceinte toute infection urinaire est par définition une infection à risque de complication pour la mère et/ou le fœtus d'où l'intérêt de la rechercher au cours du suivi de la grossesse. Elle peut se manifester sous trois formes :

- Colonisation urinaire gravidique appelée encore bactériurie asymptomatique.

- Cystite gravidique.
- Pyélonéphrite aigüe gravidique.

6. Infection urinaire cas du nourrisson et de l'enfant

Devant un syndrome fébrile du nourrisson ou du jeune enfant la suspicion d'une infection urinaire doit être posée.

VI. Diagnostic des infections urinaires

1. Diagnostic biologique

1.1. Modalités de Prélèvements

Le prélèvement est une étape très importante pour le diagnostic des infections urinaires. De ce fait, le recueil des urines doit se faire selon des normes bien précises:

- Prélèvement chez l'adulte et le grand enfant

L'objectif est de recueillir l'urine vésicale, normalement stérile, en évitant sa contamination lors de la miction, par la flore commensale qui colonise l'urètre et la région périnéale. Le prélèvement doit obéir à des conditions qui doivent être respectées :

- Il doit être fait avant toute antibiothérapie.
- L'échantillon est prélevé, si possible le matin au réveil, ou au moins 4 heures après une miction pour permettre un temps de stase suffisant dans la vessie.
- Le recueil des urines se fait après une toilette soignée des organes génitaux, avec élimination de toute trace d'antiseptique ou de savon, qui risquerait de fausser le résultat, par des compresses sèches ou rinçage à l'eau physiologique. L'homme nettoie la verge et le gland en relevant le prépuce. La femme nettoie les petites, les grandes lèvres et la vulve (en allant du méat urinaire vers l'anus). En cas de pertes vaginales, même banales, il faut mettre une protection vaginale (un tampon hygiénique ou une compresse).
- La technique habituellement recommandée chez un patient non sondé consiste à éliminer le premier jet (20 ml) d'urines pour ne recueillir dans un flacon stérile que les 20-30 ml suivants au minimum, en écartant les grandes lèvres chez la femme ou rétractant le prépuce chez l'homme, et en prenant soin de ne pas toucher le bord supérieur du récipient afin d'éviter les contaminations [32].

- Prélèvement chez un patient sondé

Chez un patient porteur de sonde urinaire, il ne faut en aucun cas prélever dans le sac collecteur car à température ambiante, les germes s'y multiplient.

Le recueil des urines se fait par ponction directe dans la paroi de la sonde après avoir clampé la tubulure du collecteur sous le site de prélèvement pendant 15min (ou plus pour les bandelettes) avant le recueil. Puis aseptiser l'opercule du site de prélèvement avec de l'alcool iodé. Enfin prélever à la seringue 20 ml d'urine (aiguille 0,7 mm) et transvaser dans un pot stérile. Toutefois, ce type de prélèvement n'assure pas un échantillon aussi représentatif des espèces bactériennes réellement présentes dans la vessie. Quand on le peut, il faut profiter du changement de sonde pour recueillir l'échantillon d'urine à partir de la sonde« neuve » [32,33].

- Prélèvement chez le nourrisson

Une poche stérile est placée avec soin autour des organes génitaux de l'enfant après avoir procédé à la toilette soigneuse de la peau (un tampon pour chaque zone, sans aller-retour, suffisamment large, avec du dakin suivi de rinçage à l'eau physiologique et séchage). La poche ne doit pas rester en place plus de 30mn à cause du risque de contamination par les selles. Les urines sont recueillies dès l'émission et ensuite transvasées dans un pot stérile [32]. Toutefois les autres types de prélèvement à savoir prélèvement au milieu du jet, cathétérisme urétral, ponction sus-pubienne sont de plus en plus préférés à la poche à urines, mais cela exige un personnel qualifié et disponible.

1.2. Acheminement au laboratoire

Les conditions de transport et de conservation de l'urine doivent être respectées pour éviter la multiplication des bactéries faussant l'interprétation du test. Les urines ne doivent pas être conservées avant analyse plus de 2 heures à température ambiante, mais elles peuvent être conservées jusqu'à 24 heures à +4°C sans modification de la bactériurie [4]. Toutefois l'usage de flacon avec conservateur (en particulier l'acide borique) permet de prolonger la période d'acheminement jusqu'à 48 heures sans altérer la flore bactérienne ni les éléments cytologiques.

1.3. Examen cyto bactériologique des urines

L'examen cyto bactériologique des urines (ECBU) est l'examen bactériologique le plus demandé en pratique médicale de ville. Il permet l'identification du microorganisme responsable d'IU (bactérie ou levure) et permet de déterminer la sensibilité des bactéries isolées aux antibiotiques (antibiogramme) [32].

1.3.1. Examen macroscopique

L'examen macroscopique permet de noter l'aspect de l'urine et sa couleur. L'urine normale est claire, d'aspect jaunâtre, alors que l'urine infectée peut être trouble, ictérique, hématurique, d'odeur nauséabonde [32].

1.3.2. Examen microscopique

Après avoir bien homogénéisé l'échantillon, on dénombre les leucocytes et les hématies à l'aide de la cellule de Malassez. On peut noter également la présence d'autres éléments (des cristaux, des cellules épithéliales, des éléments levuriformes, des filaments mycéliens, *Trichomonas vaginalis*, *Schistosoma haematobium*...) [32]. (Figure 2).

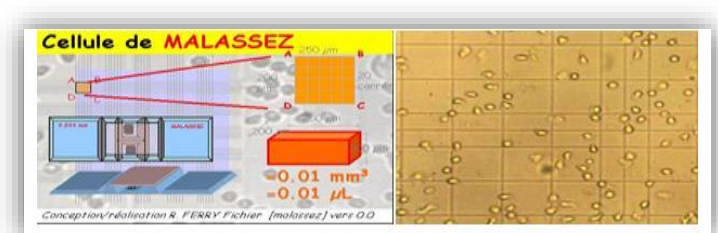


Figure 2 : Comptage sur cellule de Malassez.

- La leucocyturie

Le dénombrement d'un nombre important de leucocytes ($> 10^4$ leucocytes/ml) est un bon argument en faveur d'une infection urinaire. Cependant une leucocyturie ($< 10^3$ leucocytes/ml) n'élimine pas une infection, notamment chez les patients dont les défenses immunitaires sont affaiblies [32].

- L'hématurie

Plusieurs facteurs peuvent engendrer une hématurie tels que les traumatismes, les calculs, les tumeurs siégeant en un point quelconque de l'appareil urinaire, la tuberculose et aussi les cystites hématuriques [32].

Tableau III : les différents éléments pouvant être retrouvés dans les urines ainsi que leurs définitions [32].

Les cellules épithéliales	Proviennent des tubules rénaux ou des voies excrétrices
Les cylindres	Représentent les moulages de tubules rénaux éliminés dans les urines tels que le cylindre hyalin dont sa présence dans l'urine n'est pas pathologique.
Les cristaux	Ne sont pas pathologiques quand ils sont constitués de substances normalement présentes dans l'urine (acide Oxalique ; acide urique ou sels de calcium). Cependant, les cristaux de phosphate ammoniaco-magnésiens ont un intérêt dans le diagnostic d'une infection urinaire car ils sont en faveur d'une infection par une bactérie uréasique.
Les micro-organismes	levures, <i>Trichomonas vaginalis</i> .

L'examen microscopique des urines est un examen manuel et chronophage pour le technicien. C'est pourquoi il est en train d'être supplanté par des méthodes automatisées grâce aux stations de cytologie urinaire basées sur le principe de cytométrie de flux et à la reconnaissance et l'interprétation d'images de particules. Cela permet des mesures quantitatives et standardisées des bactéries et des différents éléments figurés des urines. Ces stations commercialisées par différentes firmes : iQ200 Iris de chez Beckman-Coulter ; UF 1000i de chez Bio Mérieux permettent un gain de temps technicien appréciable.

1.3.3. Uroculture

En pratique, elle se fait avant l'examen microscopique afin d'éviter toute contamination et comporte simultanément l'isolement du germe et sa numération :

- Choix des milieux

On recourt généralement à l'utilisation des milieux gélosés tels que :

- Gélose ordinaire.

- Géloses GDL ou Drigalski (sélectives des bactéries Gram négatif) [34].
- Milieux chromogènes lorsqu'ils sont disponibles.

- Ensemencement

L'urine est ensemencée sur milieux solides que l'on incube en atmosphère aérobie à 37°C. En routine, il n'y a pas de recherche de bactéries anaérobies dans les urines. Les géloses sont observées après 24H d'incubation [32,34].

- Dénombrement des bactéries

L'évaluation de la bactériurie s'opère selon:

- La méthode des anses calibrées : un volume défini d'urine est étalé sur une boîte de pétri. Après 18-24H d'incubation à 37°C, les microorganismes formant des colonies sont dénombrés et leur quantité est ramenée au ml d'urine.
- La méthode de Kass : elle consiste à diluer les urines en série de 10 en 10 afin de les étaler sur gélose. Le résultat est exprimé en nombre de bactéries/ml.
- La méthode de la lame immergée ou Uricult®: Il s'agit en fait d'une lame de plastique revêtue sur chaque face de milieux de culture, en général, un milieu usuel et un milieu sélectif des bacilles à Gram négatif. La quantité de micro-organismes présents dans l'urine est alors estimée visuellement par comparaison du nombre de colonies obtenues à une gamme schématique de concentrations microbiennes ($<10^3$ à $>10^7$ germes /ml) [32].

- Identification :

L'aspect des colonies bactériennes sur les milieux de culture orientera la suite de l'identification, les différents moyens sont :

- La coloration de Gram
- Identification classique : des galeries de milieux de culture spécifiques utilisant les caractères biochimiques des bactéries.
- Certains automates tels que Vitek2® de la firme Bio Mérieux permettent d'automatiser cette étape.

1.3.4. La spectrométrie de masse

C'est une nouvelle technique de diagnostic microbiologique, qui malheureusement n'est pas encore disponible en Tunisie, mais pourrait dans un avenir proche être un atout considérable dans la démarche diagnostic des différents examens microbiologiques, en particulier les examens bactériologiques urinaires vu leurs fréquences et vu le gain de temps que pourrait nous faire gagner une telle technologie. Pour cela, il est intéressant de connaître son principe, ses avantages et ses inconvénients.

➤ Cette technique consiste à séparer et identifier des molécules selon leur masse et leur charge. Le spectromètre de masse MALDI-TOF est un spectromètre utilisant une source d'ionisation laser assistée par une matrice (MALDI = Matrix-Assisted Laser Désorption/Ionisation) et un analyseur à temps de vol (TOF = Time-Of-Flight).

➤ La séparation des molécules par cette technique est plus douce qu'avec les autres méthodes. Elle permet d'ioniser des molécules de grande taille, peu volatiles et sensibles à la chaleur sans les dégrader. La méthode MALDI-TOF s'applique aux biomolécules plus fragiles comme les peptides, les protéines, les glycoprotéines et les oligonucléotides. L'échantillon est mélangé à la matrice et placé sur une lame. Le dépôt (ou spot) formé est appelé cible. Une source laser est dirigée sur la cible afin d'ioniser les molécules de l'échantillon. Les ions sont ensuite détectés en mesurant le temps que mettent les différentes particules à atteindre le détecteur. La vitesse de chaque particule dépend du rapport masse/charge. Les molécules plus grandes mettront plus de temps à atteindre le détecteur, tandis que les molécules plus petites arriveront plus vite. Une fois l'ion arrivé au détecteur, le signal est amplifié et envoyé à un ordinateur qui traite les données et donne les résultats sous forme de spectre.

1.3.5. Interprétation des résultats

L'interprétation du résultat de l'ECBU repose sur la leucocyturie, la bactériurie, le type et le nombre de micro-organismes isolés.

Ainsi une leucocyturie $< 10^4$ /ml a une bonne valeur prédictive négative pour exclure une infection urinaire chez des patients non sondés, sauf en cas de neutropénie ou si l'ECBU a été effectué très tôt au cours de l'infection. Les seuils de bactériurie

significatifs dépendent de l'espèce isolée. L'Infection urinaire typique (haute ou basse) est mono microbienne, avec une bactériurie $>10^5/\text{ml}$ et une leucocyturie $>10^4/\text{ml}$. En toutes circonstances, au-delà de deux types de colonies différentes ; l'analyse n'est pas poursuivie [35].

Tableau IV : Attitude pratique [3].

Critères significatifs de STAMM			Eventualité Interprétation	Conduite à tenir
Leucocyturie	Bactériurie	Types de colonies		
Non	Non	0	ECBU stérile	Aucune
Oui	Non	0	Traitement antibiotique Bactérie exigeante (BK) Leucocytes génitaux	A refaire et adapter les techniques
Non	Oui	1	Infection débutante Infection aplasique Contamination	Identification et antibiogramme Ou à contrôler
Oui	Oui	1	Infection typique	Identification et antibiogramme
Non	Non	>1	Souillure	Aucune
Oui	Oui	≥ 2	Infection sur sonde	A contrôler
Non	Oui	≥ 2	Souillure	Aucune

1.3.6 Antibiogramme

Il s'agit de la détermination in vitro de la sensibilité d'une bactérie aux antibiotiques. En effet, plusieurs méthodes permettent de préciser le spectre d'activité antibactérienne des antibiotiques :

- La méthode la plus utilisée est la technique de diffusion en milieu gélosé des disques chargés d'antibiotiques afin de mesurer les diamètres d'inhibition de la croissance de la souche bactérienne vis-à-vis des molécules testées. Ceux-ci sont comparés à des diamètres critiques afin d'établir le profil de sensibilité (Sensible, intermédiaire, résistant). La concentration minimale inhibitrice (CMI) se définit comme la concentration la plus faible d'un antibiotique capable d'empêcher la croissance visible d'une bactérie particulière dans un milieu de croissance spécifique. Les différents tests permettant de déterminer ces valeurs sont effectués dans des conditions normalisées. Les valeurs de CMI sont ensuite comparées aux concentrations critiques de chaque antibiotique préalablement déterminées par diverses institutions scientifiques internationales. Ces valeurs critiques appelées aussi seuils et exprimées en mg/l ou µg/l permettent de classer la bactérie dans l'une des catégories cliniques suivantes :
 - Sensible (S) : une souche sensible peut être atteinte par l'antibiotique par un traitement à dose habituelle par voie générale. Les souches bactériennes catégorisées S sont celles pour lesquelles la probabilité de succès est forte.
 - Intermédiaire (I) : Une souche intermédiaire n'est pas complètement sensible à l'antibiotique. Ce dernier peut être efficace si des doses plus élevées sont utilisées ou que la période d'administration est plus longue ou que l'infection est localisée dans une zone où peuvent être obtenues des concentrations élevées de l'antibiotique. Les souches catégorisées (I) sont celles pour lesquelles le succès thérapeutique est imprévisible.
 - Résistant (R) : La bactérie est résistante à l'antibiotique lorsque sa croissance n'est pas affectée par la présence de ce dernier. Les souches catégorisées (R) sont celles pour lesquelles il existe une forte probabilité d'échec thérapeutique quel que soit le type de traitement et la dose d'antibiotique utilisée.
- Les tests complémentaires de l'antibiogramme pour l'étude de la sensibilité des souches bactériennes :
 - Détermination de la CMI par les bandelettes E-test®

La technique de l'E-test[®] est utilisée en milieu Muller-Hinton(MH) ensemencé avec une culture pure de la souche à tester. On utilise des bandelettes (commercialisées sous le nom E-test) avec un gradient exponentiel continu d'antibiotique sur une face et une échelle de lecture de concentration sur l'autre face. La lecture se fait entre 24h et 48 h (figure 3).



Figure 3 : Mesure de la CMI du Céfotaxime sur gélose MH (E-test).

- Test de détection des souches sécrétrices d'une BLSE

La détection des BLSE chez les entérobactéries est simple dans la plupart des cas : elle est objectivée par une synergie entre l'association Amoxicilline-acide clavulanique, les céphalosporines de 3^{ème} génération et/ou l'Aztréonam. On place sur un milieu Mueller-Hinton un disque contenant de l'acide clavulanique (AMC) entouré à 30 mm (centre à centre) des disques : Céfépime et/ou Ceftazidime et/ou Aztréonam. Cette synergie se concrétise par l'apparition d'un aspect en « bouchon de champagne » sur la gélose (figure). Si cette image n'est pas visible le 1^{er} jour on refait le test en rapprochant les disques à 20 mm. Pour les *Proteus spp* et *Morganella morganii*, la BLSE s'exprime à bas niveau, dans ce cas, le test est optimisé en plaçant les disques à une distance de 40-45 mm

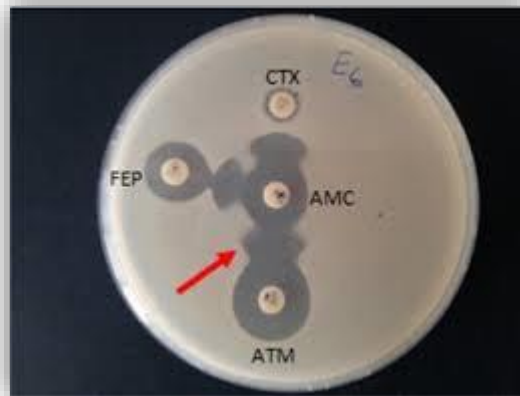


Figure 4 : Aspect de bouchon de champagne sur gélose MH.

- Test de détection des souches sécrétrices d'une Carbapénèmase

Le test de Hodge modifié : Ce test repose sur l'utilisation d'un disque d'Ertapénème 10 μ g et la souche de référence sensible *E. coli* ATCC 25922 ensemencée par écouvillonnage sur gélose Mueller- Hinton. La souche étudiée et suspectée de produire une Carbapénèmase et des souches témoins (témoin positif productrice de Carbapénèmase et témoin négatif non productrice) sont ensemencées en strie depuis le disque vers le bord de la gélose sur une longueur d'au moins 20 mm. La lecture se fait entre 24h et 48h (Figure5).

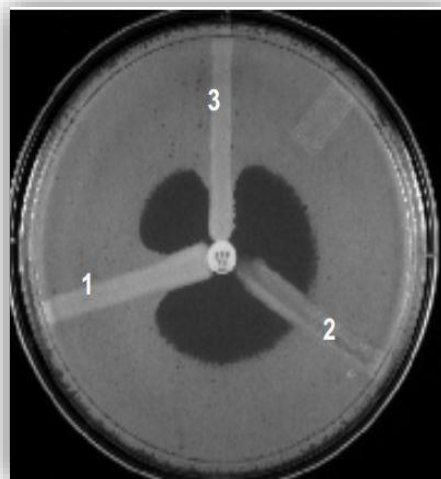


Figure 5 : Test de Hodge modifié sur MH.

La souche(1) à tester : une souche sécrétrice d'une Carbapénèmase

La souche (2) : souche témoin négatif. La souche (3) : souche témoin positif.

- Différents phénotypes de résistance aux bêtalactamines

Tableau V: Les différents phénotypes de la résistance acquise aux bêtalactamines chez les entérobactéries.

Phénotypes	AMX	AMC	TIC	PIP	C1G	C2G	C3G	C4G	FOX	IMP/ERT
Pénicillinase de bas niveau (PBN)	R	S	R	S	S	S	S	S	S	S
TEM résistant aux inhibiteurs (TRI)	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S
Pénicillinase de haut niveau (PHN)	R	R	R	R	R	R/S	S	S	S	S
Bêtalactamase à spectre élargi (BLSE)	R	R/I	R	R	R	R	R	R	S	S
Céphalosporinase de haut niveau	R	R	R	R	R	R/S	R	S	R	S
Carbapénèmase	R	R	R	R	R	R	R	R	R/S	R

VII-Examens complémentaires

1. Les Bandelettes Urinaires (BU)

La bandelette urinaire permet de détecter simultanément et rapidement la leucocyturie et la bactériurie de façon semi quantitative. Cet examen devrait se faire à la consultation du médecin; la BU ne se substitue pas à l'ECBU lorsque l'identification et l'antibiogramme sont nécessaires. Elle nécessite un prélèvement du 2ème jet des urines fraîchement émises dans un récipient propre et sec mais non stérile. Une toilette préalable n'est pas nécessaire. La lecture doit se faire à température ambiante, après 1 ou 2 minutes selon les tests. L'utilisation de la bandelette suppose le respect des délais de péremption et des conditions de conservation. Figure (6).

Une BU négative (nitrites et leucocytes négatifs) correctement réalisée permet d'exclure avec une excellente probabilité le diagnostic d'infection urinaire. Une BU positive (nitrites+ et/ou leucocytes+) ne permet pas d'affirmer le diagnostic d'infection urinaire mais elle a une excellente valeur d'orientation [4].

L'utilisation des BU n'élimine pas le risque de faux négatifs pour le test des nitrites en cas :

- Une bactériurie faible qui peut être due à une dilution des urines ou à un séjour des urines dans la vessie de moins de quatre heures.
- Un régime restreint en nitrates, pH urinaire acide ou traitement diurétique.

Une infection causée par certaines bactéries non productrices de nitrites comme les infections à streptocoques, entérocoques, *Acinetobacter spp.* Ou *S. saprophyticus* [4].

C'est pourquoi l'usage de la BU est le seul examen recommandé dans la cystite aigue simple alors que dans les autres formes cliniques d'infection urinaire, elle ne sert que comme aide au diagnostic avant d'entamer un traitement probabiliste dans l'attente de l'antibiogramme réalisé sur la souche bactérienne incriminée.

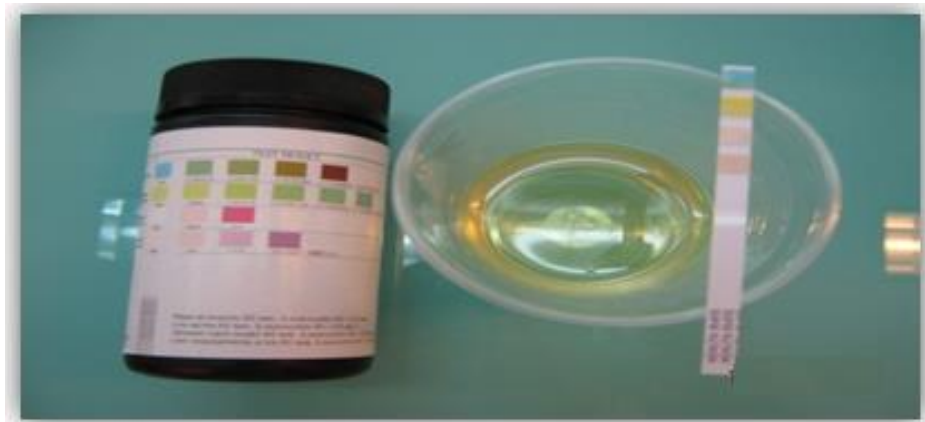


Figure 6: Bandelette urinaire.

2. L'imagerie

L'imagerie permet la détection des anomalies de l'appareil urinaire et l'affirmation d'atteinte parenchymateuse ainsi que la recherche d'éventuelles complications. On distingue différents examens tels que l'échographie qui est indiquée en première intention pour les PNA simples et les prostatites aiguës ; la tomodensitométrie est indiquée en première intention pour les PNA compliquées alors que l'IRM est l'examen radiologique de choix pour les prostatites de mauvaise évolution [4].

VIII. Traitement

Les traitements des infections urinaires diffèrent par leur durée, l'antibiotique choisi, la voie d'administration de cet antibiotique et le type de la manifestation clinique. Ainsi, on doit choisir les antibiotiques selon deux critères : La disparition de la symptomatologie clinique et l'éradication bactérienne avec absence de rechute ou de récurrence [4]. Les sociétés savantes en particulier la SPILF proposent des protocoles thérapeutiques mis à jour périodiquement. Le dernier en date est celui de 2014 mis en annexe1.

La fosfomycine est le principal antibiotique utilisé dans la prise en charge des cystites en l'absence de facteurs de risque de complications. C'est un antibiotique qui agit sur la paroi bactérienne. Dans les cystites, il est utilisé sous forme de fosfomycine trométamol, en dose unique.

Un antibiotique de la famille des bêta-lactamines, le mécillinaam, qui n'était quasiment plus utilisé en France a été intégré dans les dernières recommandations de prise en charge des cystites, en raison de l'émergence des résistances des E. coli aux antibiotiques.

Pour la prise en charge des pyélonéphrites, le traitement fait généralement appel aux céphalosporines injectables de 3^{ème} génération ou aux fluoroquinolones, qui ont l'avantage d'une excellente biodisponibilité et peuvent de ce fait, être utilisées par voie orale.

IX. Prophylaxie

1. Règles hygiéno-diététiques

La réinfection par un autre germe, ou la rechute après un certain intervalle de temps n'est pas rare, en particulier chez les femmes sexuellement actives. Des mesures simples peuvent prévenir les récurrences :

- Ingestion d'au moins 2 litres/jour de liquide.
- Vidange régulière de la vessie (toutes les 3 heures le jour et avant le coucher).
- S'assurer de la vidange complète de la vessie.
- Mictions non retenues et une régularisation du transit intestinal.
- Mesures complémentaires en cas d'IU récurrentes après les rapports sexuels : miction post coïtale et arrêt d'utilisation de spermicides [4,36].
- Des traitements prophylactiques à base de canneberge peuvent être proposés pour tenter de réduire la fréquence de la récurrence des cystites [37].

2. Antibio-prophylaxie

L'antibio-prophylaxie urinaire est le traitement préventif des infections urinaires basses récurrentes et des pyélonéphrites aiguës secondaires aux uropathies malformatives refluentes ou obstructives [38]. Lorsque les mesures d'hygiène échouent, une antibio-prophylaxie adaptée au cas par cas par le clinicien peut être recommandée [4,]. Les principaux médicaments utilisés dans cette indication sont le Triméthoprime+Sulfaméthoxazole ou bien la Fosfomycine+Trométamol à utiliser pendant au moins 6 mois.

3. Prévention des infections urinaires nosocomiales

3.1. Mesures générales

Il convient en particulier de bien différencier les sondages de courte durée (<14-21 jours) ou des mesures de prévention peuvent, selon pratiquement tous les auteurs et les essais, être efficaces et les sondages de longue durée (> 1 mois) où l'infection est pratiquement obligatoire et la prévention relativement inefficace [40].

Les précautions standards d'hygiène sont des mesures à appliquer systématiquement lors des soins pour éviter la transmission croisée des micro-

organismes. Les précautions standards correspondent principalement à deux types de mesures : l'hygiène des mains et l'application de mesures barrières lors des soins. D'après une étude récente, une observance du lavage des mains d'au moins 75 % est une des conditions requises pour espérer voir diminuer la transmission des bactéries multirésistantes aux antibiotiques [40].

3.2. Recommandations pour la prévention des infections urinaires nosocomiales

- Eviter de sonder inutilement : ne pas faire du sondage vésical un geste faussement banal pour le confort du personnel soignant, voire du malade.
- Procéder à l'ablation de toute sonde vésicale dès qu'elle n'est plus formellement indispensable compte tenu de la relation risque infectieux/durée cathétérisme.
- Mobiliser le personnel soignant sur la notion d'hygiène hospitalière et le risque de transmission manuportée des infections urinaires nosocomiales : formation permanente, protocoles écrits, respect des mesures d'asepsie lors de la pose et de l'entretien de la ligne urinaire [40,42] :
- Sonder dans de strictes conditions d'asepsie et de stérilité.
- Fixer solidement le cathéter.
- Maintenir un système clos : interdiction formelle de déconnecter la sonde vésicale du système de drainage.
- Utiliser les sondes à double courant si une irrigation vésicale est indispensable.
- Prélever de manière rigoureusement aseptique l'urine pour l'ECBU.
- Vérifier que le débit urinaire est régulier pour éviter toute obstruction à l'écoulement urinaire, facteur de stase potentielle.

Etude expérimentale

I. Objectif

Le but de notre étude rétrospective est d'évaluer le profil épidémiologique des infections urinaires à entérobactéries isolées au niveau de notre laboratoire d'analyses médicales durant 6 mois. Nos principaux points d'intérêt concernent les principales entérobactéries isolées et leurs résistances aux antibiotiques.

II. Matériels et méthodes

1. Matériels

Notre étude a concerné tous les ECBU (n= 1422) reçus au laboratoire durant la période s'étalant du 1er janvier au 30 Juin 2015.

2. Méthodes d'étude

2.1. Examen macroscopique :

Il consiste à noter l'aspect des urines (clair, légèrement trouble, purulent, hématurique...) et l'éventuelle présence de sédiments (Figure 7).



Figure 7 : Urine claire (à gauche), urine trouble (à droite).

2.2. Examen microscopique :

Cette étape se fait après la culture des urines pour éviter toute contamination. On homogénéise l'urine puis sur une cellule de Malassez propre et couverte d'une lamelle, on met une goutte d'urine. On procède au dénombrement sous microscope optique des leucocytes et des hématies et à une appréciation qualitative d'autres éléments tels que les cellules épithéliales, les cellules rénales, les cristaux, les cylindres, les parasites et les levures (Figures 8 et 9).



Figure 8 : Cellule de Malassez.

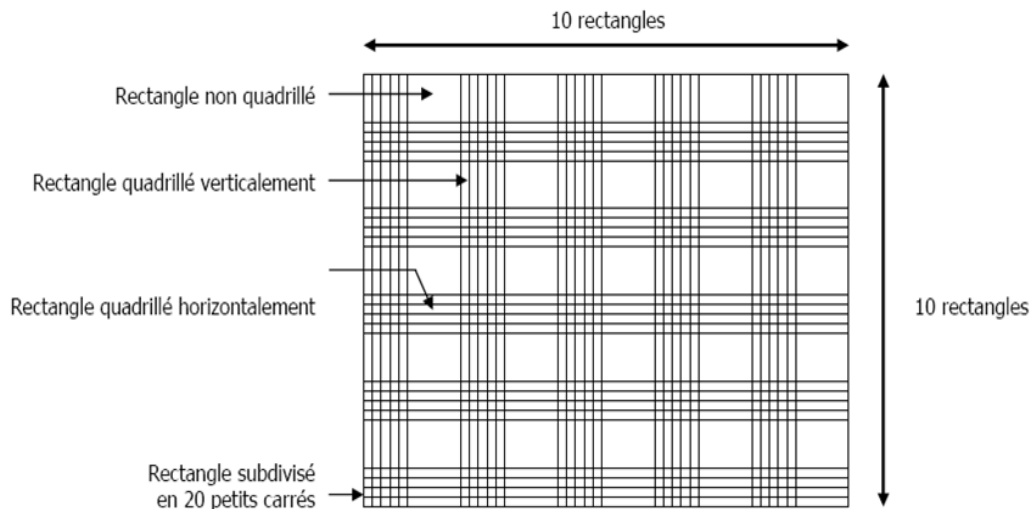


Figure 9 : Schéma d'une Cellule de Malassez.

2.3. Uroculture

La culture des urines se fait en premier lieu sur milieux solides par deux méthodes d'ensemencement à la fois qualitatif et quantitatif. Quel que soit l'aspect de l'urine (clair ou trouble), on réalise la culture sur deux milieux : gélose ordinaire et gélose Drigalski sélective des bacilles Gram négatif.

- Ensemencement qualitatif : L'ensemencement se fait en isolement (4 cadrans) sur gélose Drigalski (Figures 10, 11,12).

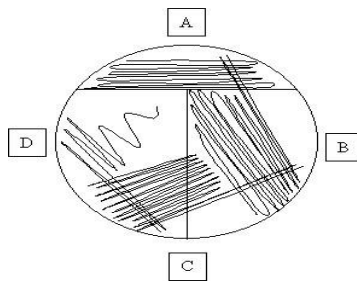


Figure 10 : Ensemencement par isolement.

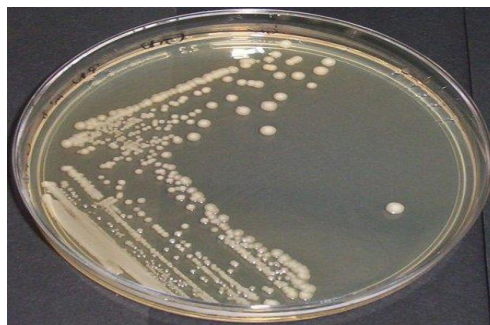


Figure 11 : Culture d'une souche de *K.pneumoniae* sur gélose ordinaire.



Figure 12 : Culture d'une souche de *K.pneumoniae* sur Drigalski.



Figure 13 : Culture d'une souche d'*E.coli* sur gélose ordinaire.

- Ensemencement quantitatif : se fait pour le dénombrement des micro-organismes. L'urine est prélevée à l'aide d'une anse calibrée de 10 μ l et ensemencée sur gélose ordinaire tryptocaséine soja selon une méthode standardisée permettant la numération des bactéries et l'obtention de colonies isolées. (figure 14)

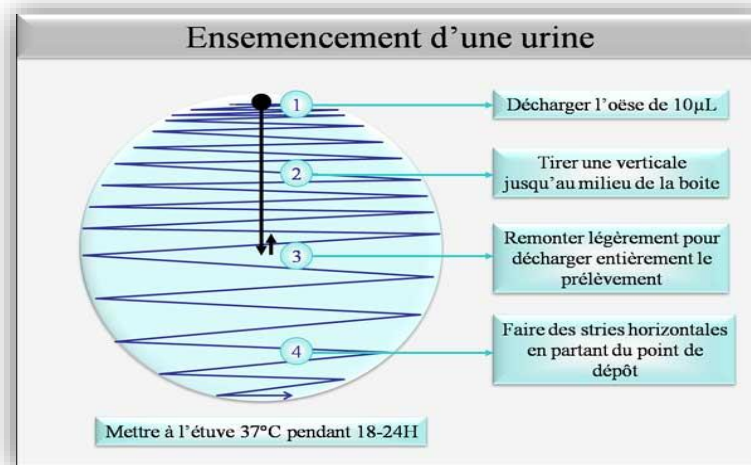


Figure 14 : Ensemencement pour numération.

2.4. Lecture des cultures

La lecture s'effectue après 18-24H d'incubation à 37°C. La détermination de la bactériurie se fait par comptage des colonies de la gélose ordinaire sur laquelle l'urine a été ensemencée en numération par l'anse calibrée de 10 μ l.

2.5. Identification

Si la culture est positive, après une incubation de 18-24H à 37°C, l'identification est réalisée par isolement sur milieux chromogènes : CPS® ou Uri select®. En cas de doute ou de discordance entre l'identification et l'antibiogramme, une identification biochimique complète est réalisée par technique automatisée Vitek 2®.

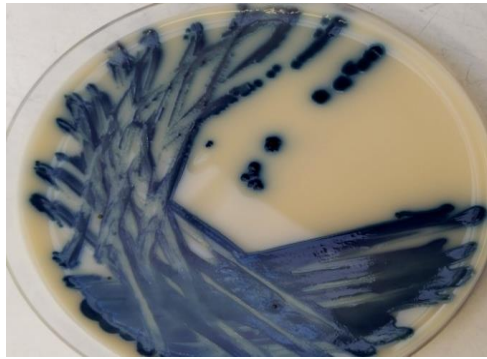


Figure 15 : Culture d'une souche de *K.pneumoniae* sur *Uriselect*.

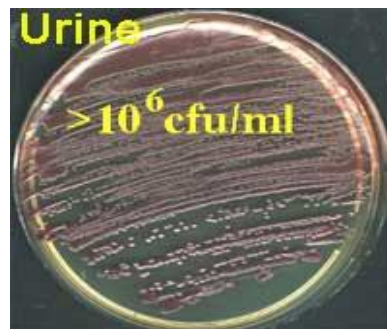


Figure 16 : Culture d'une souche d'*E.coli* sur *CPS*.

2.6. Antibiogramme

Pour chaque souche isolée, un antibiogramme a été réalisé par méthode de diffusion en milieu gélosé selon les normes du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie « CA-SFM-2013 » dans le but d'étudier la sensibilité des germes isolés aux antibiotiques.

A partir d'une culture de 18-24h sur milieu gélosé non sélectif, une suspension en solution saline (0,9% de Na Cl) est préparée (équivalente à 0,5Mc Farland). Cette suspension est diluée au 1/10^{ème} puisensemencée par écouvillonnage sur milieu Muller Hinton. Les disques de papier buvard imprégnés d'une quantité définie des différents antibiotiques sont ensuite déposés comme le présente la Figure 17.

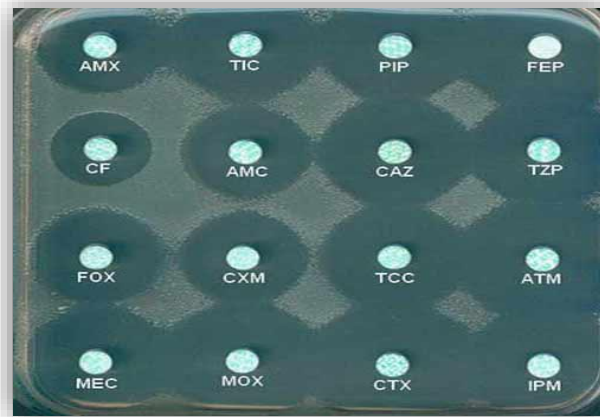


Figure 17 : Antibiogramme standard d'une souche d'*E.coli sauvage*.

AMX: Amoxicilline TIC: Ticarcilline PIP: Pipéracilline FEP: Céfépime
CF: Céfalotine AMC: Amoxicilline - Clavulanique CAZ : Ceftazidime
TZP : Tazocilline FOX : Céfoxitine CXM : Cefuroxime TCC : Ticarcilline-Acide
Clavulanique ATM : Aztréonam MEC : Mécillinam MOX : Moxalactam
CTX : Céfotaxime IPM : Imipenème

Après incubation de 18-24h à 37°C la lecture se fait en comparant les diamètres d'inhibition autour des disques par rapport aux diamètres critiques. On déduit alors si la souche est sensible, intermédiaire ou résistante à l'antibiotique.

➤ Recherche qualitative de Bétalactamase à spectre élargie (BLSE) :

La présence de BLSE est mise en évidence par une synergie significative (en bouchon de champagne) sur l'antibiogramme standard entre des disques de céphalosporines de 3^{ème} génération (CTX, CAZ) ou de 4^{ème} génération (FEP) et un disque contenant l'acide clavulanique exemple l'association Amoxicilline-Acide Clavulanique distants de 30 mm (Figure 18, 19).



Figure 18 : Test de double synergie sur antibiogramme standard souche d'E.coli BLSE.

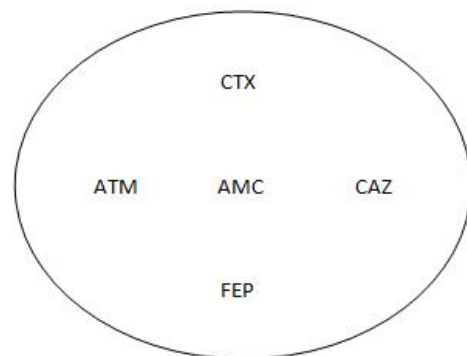


Figure 19 : Test de rapprochement des disques test de synergie positif : présence de BLSE.

III. Résultats

Au cours de la période s'étalant du 1er janvier au 30 Juin 2015, un nombre total de 1422 ECBU correspondant à 1306 patients ont été analysés. Cependant pour 4 d'entre eux, nous n'avons pris en compte qu'un échantillon par patient ; car il s'agit très probablement d'IU récidivantes ce qui ramène le nombre total d'ECBU à 1411.

1. Répartition selon la culture

Sur les 1411 échantillons analysés, 218 étaient positifs (211 bactéries et 7 *Candida* spp) soit 15,45% ($n=218/1411$). (Figure 20)

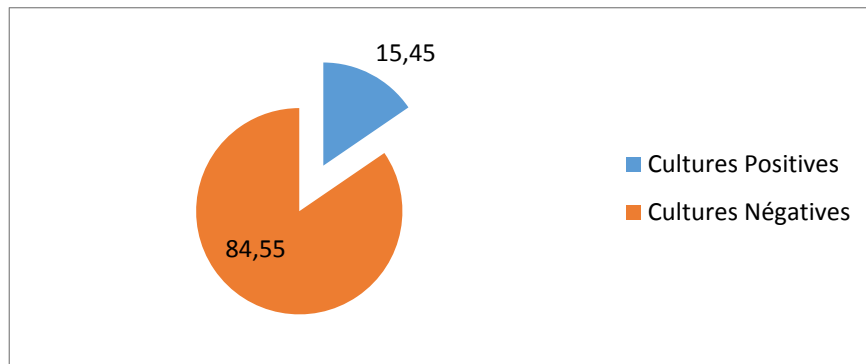


Figure 20 : Répartition selon la culture.

2. Répartition selon les germes isolés

Escherichia coli est le germe le plus fréquemment isolé avec 64,2% des isolats (n=140/218) suivi de *Klebsiella pneumoniae* avec 13,76% des isolats (n=30/218), et de *Proteus mirabilis* pour 4,59% des isolats (n=10/218). Tableau VI

Tableau VI: Répartition des germes isolés.

Germe	Nombre d'isolats	Pourcentages
<i>Escherichia coli</i>	140	64,2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	30	13,7
<i>Proteus mirabilis</i>	10	4,6
<i>Morganella morganii</i>	1	0,5
<i>Serratia marcescens</i>	1	0,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	3,2
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3	1,4
<i>Streptococcus agalactiae</i>	5	2,3
<i>Enterococcus faecalis</i>	5	2,3
<i>Enterococcus faecium</i>	1	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	1,4
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	4	1,8
<i>Corynebacterium spp</i>	1	0,5
<i>Candida spp</i>	7	3,2

La culture a permis d'isoler 211 bactéries et 7 levures. Les bacilles à Gram négatif représentent 91% des isolats (n=192/211) alors que les bactéries à Gram positif ne représentent que 8,7% des cultures bactériennes (n= 19/211). Ce sont essentiellement les entérobactéries avec 86,2% (n=182/211) des cultures positives. *E.coli* avec 66,3% (140/211) est la première bactérie suivie par *K.pneumoniae* 13,7% (n=30/211) et *P. mirabilis* 4,7% (10/211).

3. Evaluation de la résistance des entérobactéries aux antibiotiques

L'étude de la résistance aux antibiotiques concerne les 192 souches d'entérobactéries, essentiellement *Escherichia coli* (n=140) et *Klebsiella pneumoniae* (n=30).

3.1. Résistance aux bêtalactamines

- *E coli* (n=140)

La résistance à l'amoxicilline était de l'ordre de 74,3% (n=104/140) alors que pour l'amoxicilline+acide clavulanique la résistance était de 19,3% (n=27/140). La résistance aux céphalosporines de 3^{ème} génération (ceftazidime et céfotaxime) était de 14,3% (n=20/140) et a été déterminée par le test de synergie entre l'AMC et C3G et /ou l'aztréonam. Les Carbapénèmes gardent une forte activité puisqu'ils montrent des taux de sensibilité de 100%.

- *Klebsiella pneumoniae* (n=30)

Les résultats de notre étude confirment les résistances naturelles de *K.pneumoniae* aux aminopénicillines, carboxypénicillines et aux uréidopenicillines par production d'une pénicillinase de bas niveau. Les inhibiteurs des bêtalactamases associés aux bêtalactamines rétablissent l'action de l'amoxicilline. Ainsi pour l'AMC on passe à 23,3% de résistance (n=7/30) contre 100% pour l'AMX.

La résistance aux céphalosporines de 3^{ème} génération (céfotaxime et ceftazidime) est de 20% (n=6/30). Figure 21.

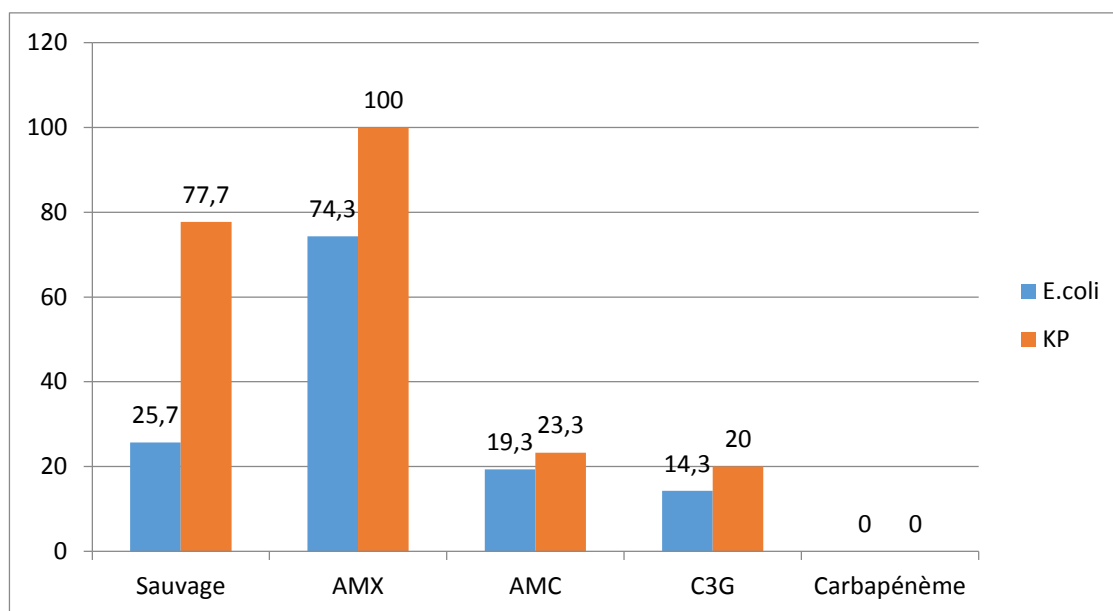


Figure 21 : Résistance aux bêta-lactamines chez *E.coli* et *K.pneumoniae* (%).

Le tableau VII montre que le phénotype de résistance prédominant est la production de pénicillinase de bas niveau chez le phénotype sauvage de *K.pneumoniae* (77,7%) et *E.coli* (55%) et que, le taux de BLSE est plus élevé chez *K.pneumoniae* (20%) que chez *E.coli* (14,3%).

Tableau VII : Phénotypes de résistance aux Bêta-lactamines.

Phénotypes	Pénicillinase		BLSE
	Pénicillinase bas niveau	Pénicillinase de haut niveau ou TRI	
<i>E.coli</i>	55% (n=77/140)	5% (n=7/140)	14,3% (n=20/140)
<i>K.pneumoniae</i>	Phénotype sauvage 77,7% (n=23/30)	3,3% (n=1/30)	20% (n=6/30)

3.2. Résistance aux Aminosides

- Chez *E.coli*, le pourcentage le plus élevé de résistance concerne la gentamicine (5% ; n=7/140) et la nétilmicine (5% ; n=7/140) alors que pour l'amikacine, il n'est que de 4,3% (6/140).
- Chez *K. pneumoniae*, la résistance aux aminosides est plus élevée. En effet elle est de 16,7% (5/30) pour la gentamicine et la nétilmicine alors qu'elle est de 3,3% (1/30) pour l'amikacine.
- Toutes les autres entérobactéries sont sensibles aux aminosides. Figure 22.

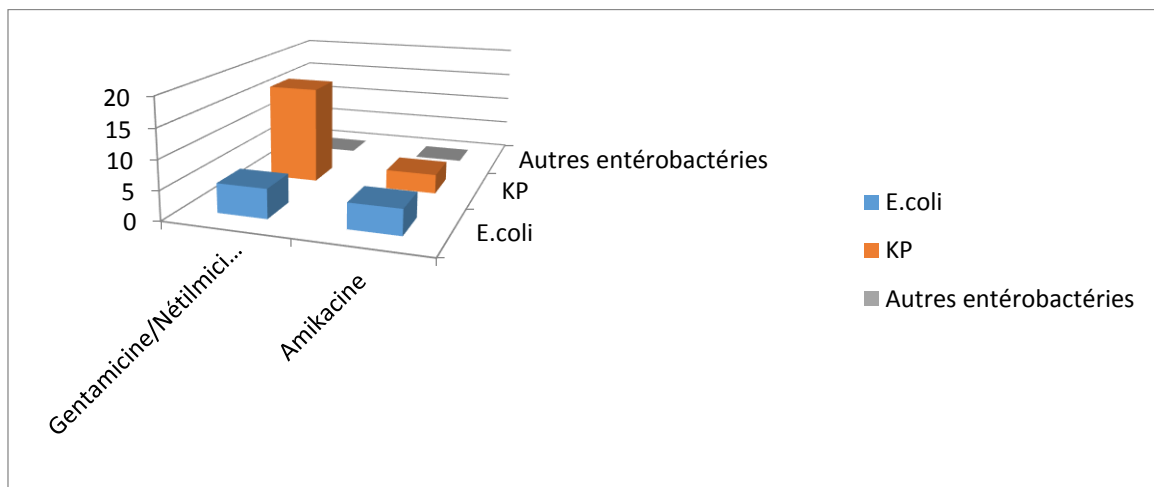


Figure 22 : Résistance aux aminosides (%).

3.3. Résistance aux quinolones

Chez *E.coli* la résistance aux fluoroquinolones (Ciprofloxacine) est de 22,1% (31/140) alors que chez *K.pneumoniae* elle est de 33,3% (10/30). Concernant les autres entérobactéries elle est de 8,3% (1/12) comme le montre la figure 23.

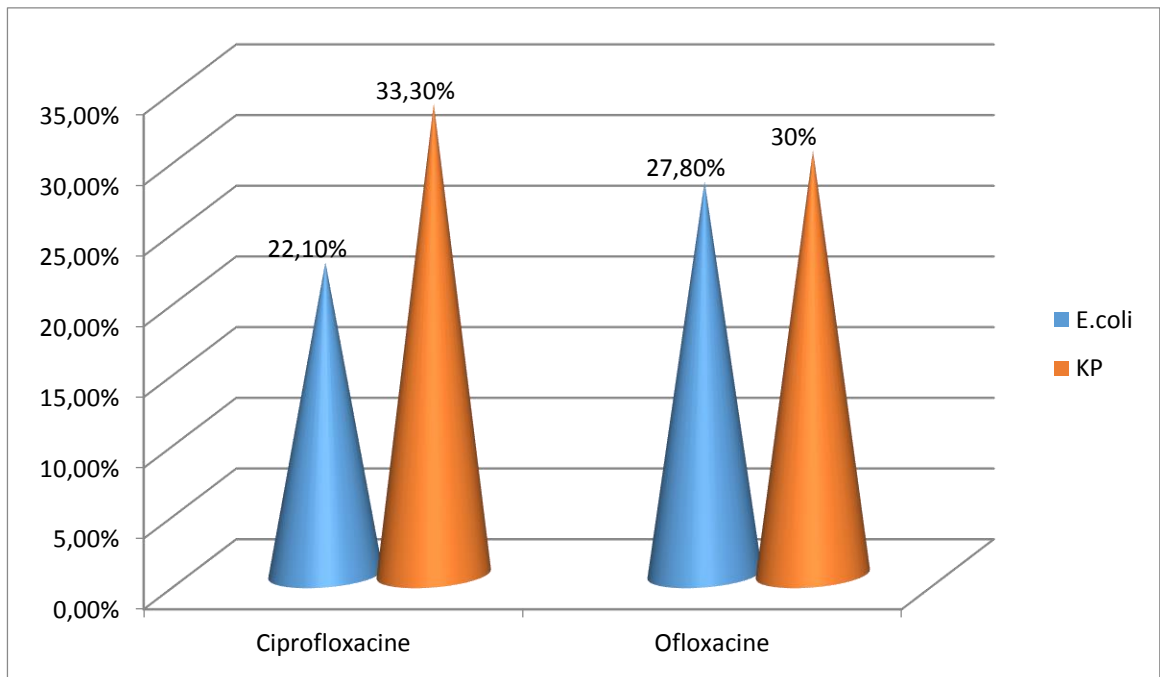


Figure 23 : Résistance aux quinolones (%).

3.4. Résistance aux autres antibiotiques

-La résistance à l'association Triméthoprime+Sulfaméthoxazole est de 39,3% (n=55/140) chez *E. coli* et 30% (n=9/30) chez *Klebsiella pneumoniae*.

- Concernant les nitrofuranes et la fosfomycine, Le pourcentage de résistance est plus faible chez *E. coli* que *Klebsiella pneumoniae* soit respectivement 1,4% (2/140) et 0,7% (1/140) contre 13,3% (4/30) et 16,7% (5/30).

- La colistine garde une efficacité dans 100% des cas chez toutes les entérobactéries.

Discussion

Notre étude est discutée d'après les données de la littérature, et nous a permis de tirer plusieurs conclusions :

- Prévalence des infections urinaires selon le sexe

Une étude multicentrique montre que 77% des infections ont été décrites chez les femmes contre 21% chez l'homme [17]. Une autre étude nationale révèle que sur un total de 4536 examens cytot bactériologiques, 495 cas d'infections urinaires ont été colligés chez les femmes consultantes (67%) [41]. Ceci est cohérent avec notre étude puisqu'on retrouve 66,7% d'IU chez la femme contre 33,3% chez la population masculine.

Toutes les études confirment que le sexe féminin est en soi un facteur de risque de l'IU. En effet, environ un tiers des femmes ont une infection urinaire une fois dans leur vie [46,48].

Plusieurs raisons permettent d'expliquer ceci :

- Chez la femme, les voies génitales sont proches de méat urinaire et l'urètre est court et large. La colonisation préexistante de l'urètre par des germes intestinaux explique aussi la facilité des IU chez la femme. De plus, trois épisodes correspondent à la recrudescence de l'IU chez la femme : les premières relations sexuelles, la grossesse et la ménopause.

- Chez l'homme, la longueur de l'urètre et les propriétés antibactériennes des sécrétions prostatiques expliquent la rareté des IU.

- Répartition selon les bactéries isolées

Dans notre étude les entérobactéries ont représenté 86,2% des souches isolées (182/211): *E.coli* est le premier germe isolé 66,4% (n=140/211) suivi de *K.pneumoniae* 14,2% (n=30/211) et de *P. mirabilis* 4,7% (n=10/211). Ceci est concordant avec une étude nationale réalisée en 2010 qui a montré une prédominance des entérobactéries (90,4%) en particulier *Escherichia coli* (71%), *Klebsiella pneumoniae* (11%) et *Proteus mirabilis* (5%) [41], ainsi qu'avec d'autres études internationales [43]. Ce résultat se retrouve également en milieu hospitalier [43, 47, 50]. En effet, selon les travaux réalisés au CHU la Rabta à Tunis sur les entérobactéries

urinaires [44] *E.coli* est toujours le premier germe isolé mais à une fréquence inférieure (51,6%) suivi de *K.pneumoniae* (15,6%).

Les entérobactéries représentent 86,25% des bactéries isolées; ceci est en rapport avec la physiopathologie de l'IU qui est en général ascendante et se fait à partir des germes de la flore périnéale riche en entérobactéries [45,48]. A cela s'ajoutent des facteurs d'uropathogénicité spécifiques de certaines bactéries : *E. coli* possède des adhésines portées par les pili (adhésines 1 et S) et par d'autres structures (adhésines AFA et M). Ces adhésines sont capables de lier les bactéries à l'épithélium urinaire et d'empêcher leur élimination par les vidanges vésicales [48,49]. *Klebsiella pneumoniae* et *Proteus* produisent une uréase qui alcalinise l'urine dont le pH naturellement acide empêche la multiplication des germes [50].

- Répartition en fonction de la résistance aux bêtalactamines

E. coli :

Le taux de résistance à l'amoxicilline est de 74,3% (présence de pénicillinase bas niveau dans 55%, pénicillinase haut niveau ou TRI dans 5% et BLSE dans 14,3%). Ces taux sont en concordance avec ceux d'une étude nationale en 2008 (amoxicilline 50,3% et l'association acide clavulanique + amoxicilline 17% de résistance) et une étude internationale (amoxicilline 45,2% et l'association acide clavulanique + amoxicilline 28,9%) [51]. Au CHU la Rabta de Tunis, 60% des souches avaient une pénicillinase de bas niveau [44].

Notre étude a montré que 14,29% des souches d'*E.coli* résistent aux céphalosporines de 3^{ème} génération. Cette proportion est nettement supérieure aux données de la littérature puisque une étude antérieure a permis de montrer que 2,1% des isolats étaient I ou R aux céphalosporines de 3^{ème} génération [52,53].

K.pneumoniae :

Il est à noter que différents phénotypes de résistances acquises aux bêtalactamines ont été retrouvés dans notre étude. Les inhibiteurs des bêtalactamases associées aux bêtalactamines, rétablissent l'action de l'amoxicilline. Ainsi pour l'AMC on passe à 23,3% contre 100% de résistance pour l'AMX. Ce résultat est nettement

supérieur aux résultats d'une étude réalisée aux Etats Unis (7,4% de résistance à l'AMC) et au Canada (2,7%) [54]. La résistance aux céphalosporines de 3^{ème} génération (céfotaxime et ceftazidime) était de 20% (n=6/30), résultat plus élevé que celui décrit au sein d'une étude nationale réalisée en 2010 ainsi qu'en France [41,55]. Cependant, il est concordant avec celui observé dans une étude faite en Algérie (25,7%), en Turquie (27%) et dans certains pays asiatiques Inde (34%) et Chine (32%) [54]. Au CHU la Rabta de Tunis, la résistance de *K. pneumoniae* aux céphalosporines de 3^e génération était de 35,6%, donc plus élevée. Cette variation géographique pourrait être expliquée par la variabilité des facteurs épidémiologiques, de l'utilisation des antibiotiques et des mesures d'hygiène entre les différentes institutions.

L'évolution de la résistance aux céphalosporines de 3^{ème} génération est liée à l'émergence et la diffusion de certains mécanismes de résistance dont le plus important est la production plasmidique des BLSE et de certaines céphalosporinases plasmidiques.

Depuis leur découverte en 1980 en Turquie, les entérobactéries productrices de BLSE (E BLSE) sont devenues un problème majeur de santé publique et leur incidence n'a pas cessé d'augmenter. A Mahdia le pourcentage des entérobactéries BLSE entre 2006 et 2008 était de 6,5% avec prédominance des *K.pneumoniae* (40% des isolats) [51]. Dans notre étude les *K. pneumoniae* BLSE étaient de l'ordre de 20% (n=6/30), résultat plus important que celui d'une étude nationale 2,1% [41] mais qui date de 2006. De même, les souches d'*E.coli* productrices de BLSE isolées dans notre étude sont à un niveau élevé 14,3 % (20/140), résultat supérieur à celui d'une étude internationale (1,3%) [53].

Les entérobactéries productrices de BLSE font partie de la plupart des programmes de maîtrise des bactéries multirésistantes (BMR) et *K. pneumoniae* représentait jusqu'à ces dernières années, l'espèce productrice de BLSE le plus souvent rencontré [54, 55, 56]. Cette forte prévalence de la production de BLSE par *K. pneumoniae* est bien confirmée dans notre étude, même si l'échantillonnage reste faible (seulement 30 souches)

Récemment, la dissémination des carbapénèmases essentiellement de type OXA-48 a été rapportée en Tunisie chez *K. pneumoniae* en milieu hospitalier [57].

Dans notre laboratoire de ville, sur la période de 6 mois, nous n'avons pas isolé de souches productrices de carbapénèmase. Une vigilance doit cependant être maintenue sur ces mécanismes de résistance, qui sont parfois difficiles à détecter.

L'augmentation de la résistance chez les entérobactéries est associée à une utilisation globale élevée d'antibiotiques dans la communauté et à l'hôpital. Cette constatation doit inciter à diminuer la surconsommation d'antibiotiques et à instaurer une prescription adéquate et justifiée de ces molécules.

- Répartition en fonction de la résistance aux Aminosides

Les aminosides gardent une bonne activité vis-à-vis de nos souches *d'E.coli* puisqu'elles présentent des taux de résistance de 5% (n=7/140) pour la gentamicine et la nétilmicine. L'amikacine garde une meilleure activité (résistance 4,3%, n=6/140). Leurs activités restent inférieures à celles décrites dans des études nationales et internationales : une étude réalisée à l'hôpital Aziza Othmana à Tunis montre des taux de résistances de 4,8% à la gentamicine et 1,2% à l'amikacine [41]. L'autre menée à l'hôpital Tahar Sfar à Mahdia et qui révèle une résistance de 4,1% à gentamicine et 0,6% à l'amikacine [51].

Chez *K.pneumoniae*, les taux de résistances aux aminosides étaient de l'ordre de 16,7%, 16,7% et 3,3% respectivement pour la gentamicine, la nétilmicine et l'amikacine. Une étude nationale faite à Monastir montre un taux de résistance à l'amikacine de 5,6% [59]. Ces taux sont inférieurs à ceux observés à Dakar : 79,3%, 32,9% et 23,2% respectivement pour les mêmes molécules [58]. Leur usage devrait être limité étant donné qu'il s'agit de molécules néphrotoxiques susceptibles d'aggraver l'atteinte rénale chez les patients. Ainsi, les aminosides gardent une bonne activité en particulier l'amikacine qui est active sur presque toutes les souches testées. Elle représente à ce titre l'antibiotique le plus actif particulièrement indiqué en cas d'association avec d'autres antibiotiques dans les infections urinaires graves [47,60].

- Répartition en fonction de la résistance aux Quinolones

Le taux de résistance de nos souches *d'E.coli* à la ciprofloxacine était de 22,14% (31/140). Ce résultat est supérieur à celui réalisé par le réseau SPHERES entre 2005 - 2008 et par une autre étude effectuée par 'AFORCOPI-BIO' en 2011 [47,52]. Pour nos souches de *Klebsiella pneumoniae*, le taux de résistance à la ciprofloxacine était de 33,3% (n=10/30). Ce résultat est supérieur à celui d'une étude nationale 22,5% [51]. Ceci s'explique par l'utilisation importante de cette famille d'antibiotiques en milieu communautaire. En conclusion, ces antibiotiques qui sont à élimination rénale et qui sont souvent préconisés dans le traitement des IU doivent être soumis à une surveillance. En effet, certains pays ont pris des mesures concernant ces prescriptions, en limitant l'utilisation des fluoroquinolones aux infections où elles étaient les seules molécules actives ou bien en seconde intention après un échec. Au-delà du choix de la molécule, la durée du traitement apparaît également influencer la pression de sélection. Les traitements supérieurs à cinq jours ou l'emploi des traitements « minute » exerceraient une forte pression. Au total, la maîtrise de la diffusion de la résistance aux fluoroquinolones semble passer principalement par le respect de certaines recommandations : limiter les prescriptions de fluoroquinolones en monothérapie et/ou pour des indications inadaptées [52,61] et ne pas les utiliser si le patient a déjà reçu des fluoroquinolones dans les 6 mois précédents.

- Répartition en fonction de la résistance au « SXT »

La résistance de nos isolats *d'E.coli* à l'association Triméthoprimé +Sulfaméthoxazole était de 39,3% (55/140), résultat comparable à celui d'une autre étude nationale (36,2%) [62]. La résistance au SXT est en général associée à une résistance à d'autres antibiotiques en particulier l'amoxicilline. Ceci est dû à la présence d'un plasmide qui code pour la résistance multiple [63].

Les taux élevés de résistance *d'E.coli* uropathogènes au TMP-SMX rapportés (39,29% selon notre étude) confirment l'abandon de cet antibiotique dans le traitement de première intention de l'IU non compliquée.

- Répartition en fonction de la résistance aux autres antibiotiques

Les nitrofuranes ainsi que la fosfomycine possèdent une excellente activité non seulement pour les isolats de *E.coli* avec des taux de sensibilité 98,57% et 99,3% respectivement mais aussi pour les souches de *Klebsiella pneumoniae* dont les taux de sensibilité étaient respectivement de l'ordre de 86,7% et 83,3%. Nos résultats concordent avec une étude nationale [41]. Nos souches de *E.coli* et de *Klebsiella pneumoniae* ne présentent aucune résistance à la colistine. Cette molécule connaît actuellement un regain d'intérêt [63], en raison de la fréquence d'isolement de souches multirésistantes. L'utilisation de molécules présentant des faibles niveaux de résistance est recommandée (furanes, fosfomycine) dans le traitement des IU. En effet ces molécules possèdent l'avantage de n'avoir aucun mécanisme de résistance croisée avec les autres familles d'antibiotiques.

Une étude rétrospective similaire à la nôtre a été menée sur une durée de trois années (du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2012). Elle a porté sur 924 patients présentant une IU confirmée à *E. coli* dans le laboratoire de microbiologie de l'hôpital Avicenne de Marrakech. Au cours de cette étude, 1472 entérobactéries uropathogènes ont été isolées dont 924 souches d'*E.coli*. L'antibio-résistance des souches d'*E.coli* non productrices de BLSE isolées a mis en évidence des taux de résistance à l'amoxicilline de 65 %, à l'AMC de 43%, au Triméthoprime+Sulfaméthoxazole « TMP-SMX » de 55 %, à la ciprofloxacine de 22 %, à la gentamicine de 14 %, à l'amikacine de 8%, aux nitrofuranes de 11 %, à la fosfomycine de 7 % et à l'imipénème de 0 %[65]. Au niveau de la ville de Rabat, la résistance à l'association amoxicilline+acide clavulanique a été de 50 % chez les patients consultants [64].

La propagation des bactéries multirésistantes et l'absence de nouveaux antibiotiques font courir un risque d'impasse thérapeutique de plus en plus fréquent. Pour faire face à cette situation, l'idée n'est pas de trouver une solution permettant d'éviter l'apparition de résistances, car les bactéries trouveront toujours un moyen de s'adapter. Il convient plutôt de préserver le plus longtemps possible l'efficacité des antibiotiques disponibles. Des mesures élémentaires comme le lavage systématique

des mains en sortant des toilettes restent fondamentales pour éviter la diffusion d'entérobactéries résistantes. Il est nécessaire de réduire la consommation d'antibiotiques pour faire baisser la pression de sélection qui pèse sur les bactéries. Grâce aux plans de rationalisation des prescriptions et aux campagnes de sensibilisation destinées au grand public, la consommation de ces médicaments a chuté de 16 % entre 2000 et 2009. La France reste cependant parmi les plus gros utilisateurs, et la consommation est légèrement repartie à la hausse depuis 2009 (rapport ANSES). L'utilisation des antibiotiques en Tunisie est encore plus importante (rapport de la DPM ministère de la Santé Publique 2015) [66].

Selon une étude récente du Ministère de la Santé Publique effectuée sur l'usage de cette classe médicamenteuse entre 2005 et 2013, le taux de recours aux antibiotiques en Tunisie a augmenté de 38% et dépasse les taux qui existent dans la plupart des pays de la communauté européenne [66], cette surconsommation continue jusqu'à présent. Le mauvais usage de ces traitements et la résistance médicamenteuse entraînent une élévation des dépenses sanitaires, une prolongation des séjours hospitaliers et une hausse de la mortalité des patients. En outre, un usage excessif des antibiotiques induit une antibio-résistance, de même que de mauvaises pratiques de la prévention en matière de prise en charge des infections. Dans ce contexte, il est important que les médecins puissent distinguer les infections virales des infections bactériennes: si l'infection est virale, l'antibiotique est inutile. Des tests de dépistage rapide existent pour les angines, malheureusement, ils sont encore sous-utilisés en Tunisie.

De nouveaux antibiotiques sont nécessaires pour lutter contre les bactéries multirésistantes. Malheureusement, peu de nouveaux antibiotiques ont été développés pour les bacilles à Gram négatif ces dernières années.

Des équipes tentent de développer des thérapies "anti-virulence". L'objectif n'est plus de tuer la bactérie responsable de l'infection, mais de bloquer les systèmes qui la rendent pathogène pour l'Homme. La phagothérapie est une autre voie intéressante, mais dans laquelle tout reste à faire.

Comme les chances de découvrir de nouveaux antibiotiques dans un avenir proche sont faibles, il appartient à la population et aux professionnels de la santé de ménager ceux qui existent à l'aide de ce que l'on appelle la gérance des antibiotiques

(ou gérance des antimicrobiens). Ce terme englobe une gamme de gestes, notamment : encourager les programmes de promotion de l'hygiène et du lavage des mains ainsi que promouvoir des pratiques de prescription adéquates (c'est-à-dire prescrire un antibiotique seulement lorsqu'il est nécessaire et, le cas échéant, s'assurer qu'il s'agit du bon médicament et que la dose ainsi que la durée du traitement soient exactes). Au niveau organisationnel, il se traduit par des systèmes de surveillance et de directives visant à favoriser une approche fondée sur des données probantes. En ce qui touche les patients, il s'agit « du choix, de la posologie et de la durée de traitement qui produisent les meilleurs résultats cliniques pour le traitement ou la prévention de l'infection de même qu'une toxicité minimale pour le patient et une répercussion minimale sur une résistance ultérieure ».

D'autre part il est admis que les prescripteurs n'adhèrent pas toujours aux pratiques fondées sur des données probantes. Ils cherchent à traiter l'individu plutôt qu'à considérer les effets à long terme du traitement sur l'écologie bactérienne ou sur la population. Les pharmaciens exercent habituellement une fonction de second plan quant à la prescription d'antibiotiques aux patients; ils sont donc en mesure d'offrir aux prescripteurs des conseils professionnels objectifs. En tant qu'experts dans le domaine des médicaments, les pharmaciens sont bien placés pour diriger le programme de gérance des antibiotiques, pas seulement en réalisant des vérifications et en attirant l'attention sur un problème, mais en influençant les décisions importantes liées à la prescription. En fait, on a déjà vanté le rôle du pharmacien au sein des équipes de gérance des antibiotiques ; mais malheureusement il n'y a eu que peu de recherche dans ce domaine [67].

Une étude récente, réalisée au Royaume-Uni et échelonnée sur une période de 18 mois [67, 68], a produit des résultats encourageants sur les effets positifs d'un programme-conseil (de vérification et de recommandations) dirigé par des pharmaciens qui visait à améliorer les habitudes de prescription des antibiotiques. Le programme s'appliquait surtout à resserrer l'observance des lignes directrices et à consigner l'indication thérapeutique dans le dossier médical. Malgré les limites de cette étude qui a été réalisée dans un seul milieu et selon un modèle avant-après, ce rapport confirme l'hypothèse : les pharmaciens auront un rôle important à jouer dans la lutte contre cette menace mondiale qui nous touche tous. D'autres rapports isolés

semblables étayent cette hypothèse, mais davantage de preuves issues d'essais cliniques à répartition aléatoire sont nécessaires pour démontrer que la gérance des antibiotiques devrait normalement revenir aux pharmaciens.

Conclusion

L'infection urinaire est une pathologie fréquente particulièrement chez les femmes et les personnes âgées. Les entérobactéries représentent la majorité des infections à BGN avec en tête de liste *E coli*. Le traitement d'IU nécessite une bonne connaissance des différentes espèces d'entérobactéries qui sont caractérisées par des profils différents de résistance aux antibiotiques.

L'extrême plasticité de la résistance aux antibiotiques oblige le microbiologiste à détecter l'émergence de souches résistantes aux antibiotiques, à suivre l'évolution de la sensibilité aux agents antimicrobiens par des études telles que celle présentée ici et à prôner une utilisation plus raisonnée, plus justifiée c'est à dire en définitif plus restreinte des antibiotiques. Le choix d'un traitement antibiotique doit ainsi nécessiter l'aide du laboratoire pour guider et rectifier la prescription médicale. La collaboration entre bactériologistes et prescripteurs nous paraît comme une nécessité vitale dans le choix de meilleures options thérapeutiques.

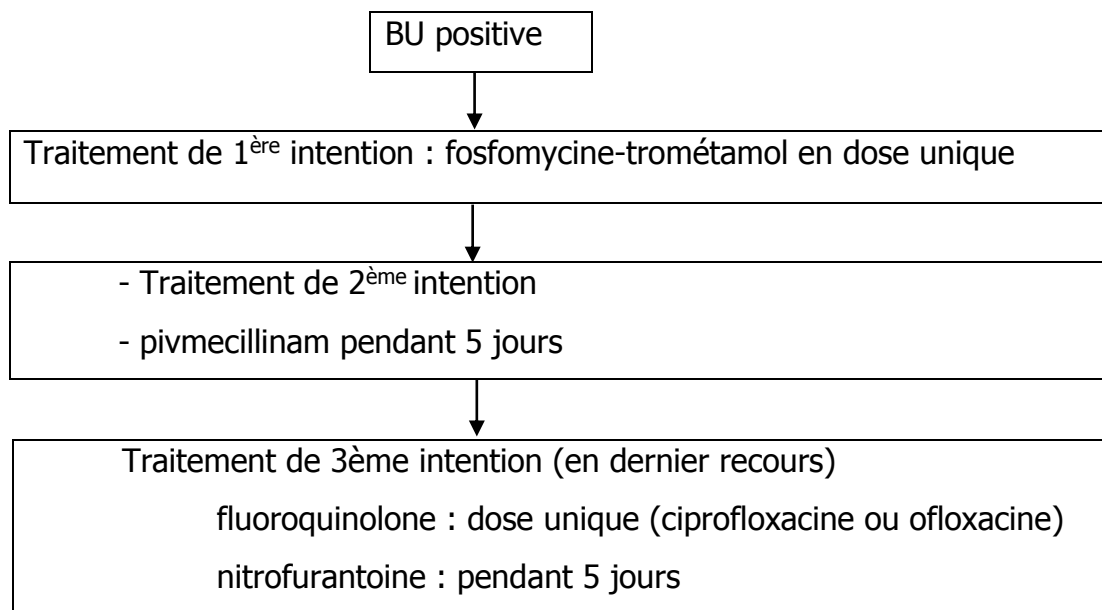
La pression de sélection liée en partie à l'abus de prescription médicale, à l'excès d'automédication, aux règles d'hygiène non appliquées, au non-respect des protocoles d'antibiothérapie et au développement de mécanismes d'adaptation des bactéries pathogènes à leur environnement permettent l'émergence et la diffusion de celles-ci. Ainsi, l'augmentation des résistances aux différents antibiotiques doit conduire à renforcer la surveillance dans notre pays et à mettre en place une politique des bonnes pratiques d'antibiothérapie aussi bien dans la communauté qu'à l'hôpital. Les études épidémiologiques sont ainsi susceptibles de faciliter l'évaluation de cette politique et de suivre l'évolution des résistances bactériennes pour pouvoir limiter leur développement voire leur explosion.

ANNEXE 1

Infections urinaires chez l'adulte (en dehors de la grossesse)

Cystite aiguë simple

Le diagnostic repose sur l'examen des urines par la bandelette urinaire (BU). L'objectif du traitement est l'amélioration des signes cliniques, l'évolution est spontanément favorable dans 25 à 50% des cas en dehors de tout traitement. Le traitement probabiliste recommandé est le suivant :



Recommandations de la SPILF pour le traitement de la cystite aiguë simple [4]

Cystite aiguë récidivante

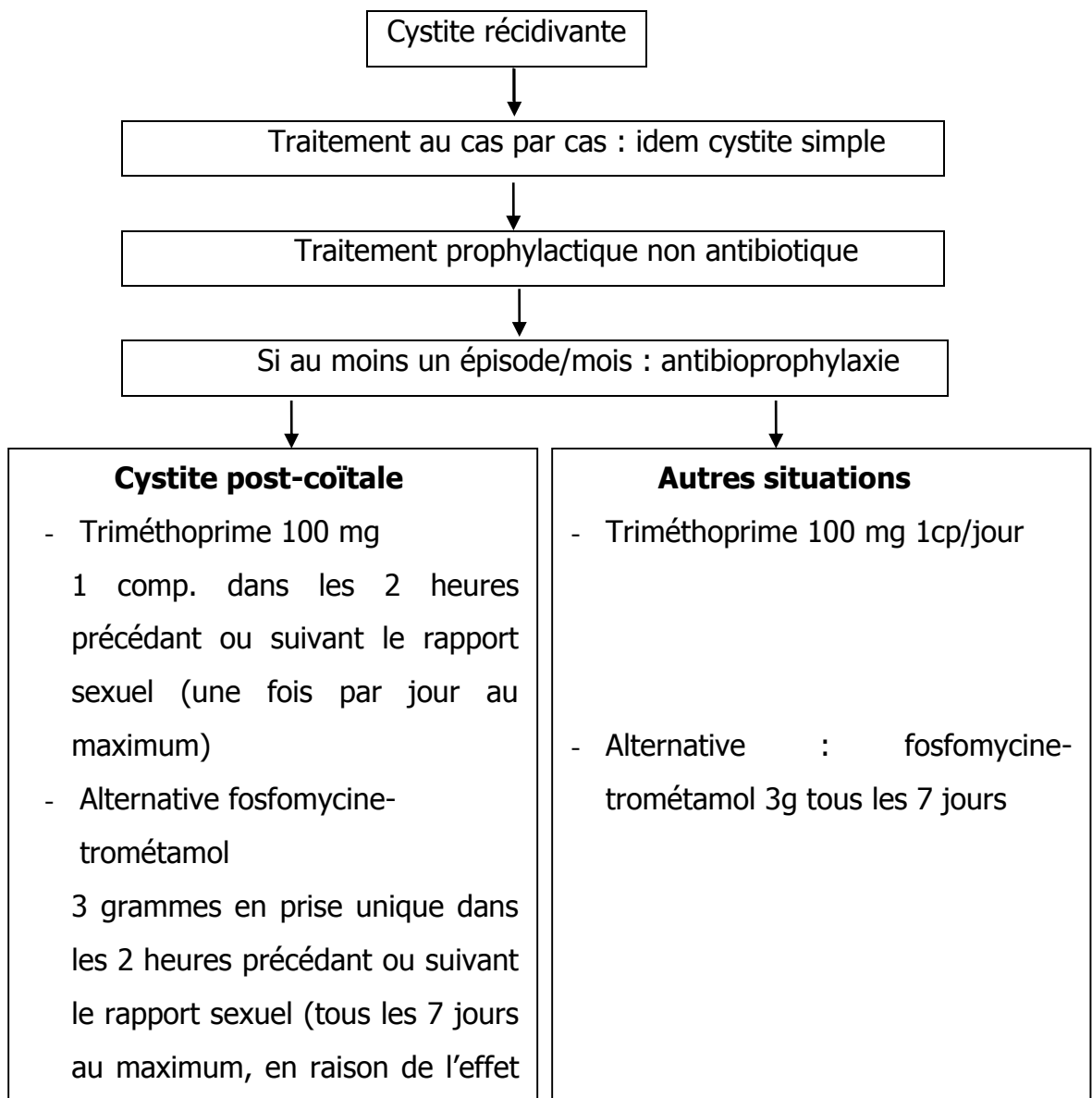
Une cystite aiguë simple est qualifiée de récidivante s'il y a eu au moins 4 épisodes en 12 mois :

- Traitement préventif non-antibiotique :

Ce traitement prophylactique est proposé par le médecin :

- Mesures hygiéno-diététiques :
 - Boissons abondantes (au moins 1,5 litre par jour).
 - Régularisation du transit intestinal, toilette périnéale quotidienne.
 - Mictions non retenues, mictions post-coïtale.
- Traitement hormonal substitutif chez les femmes ménopausées.

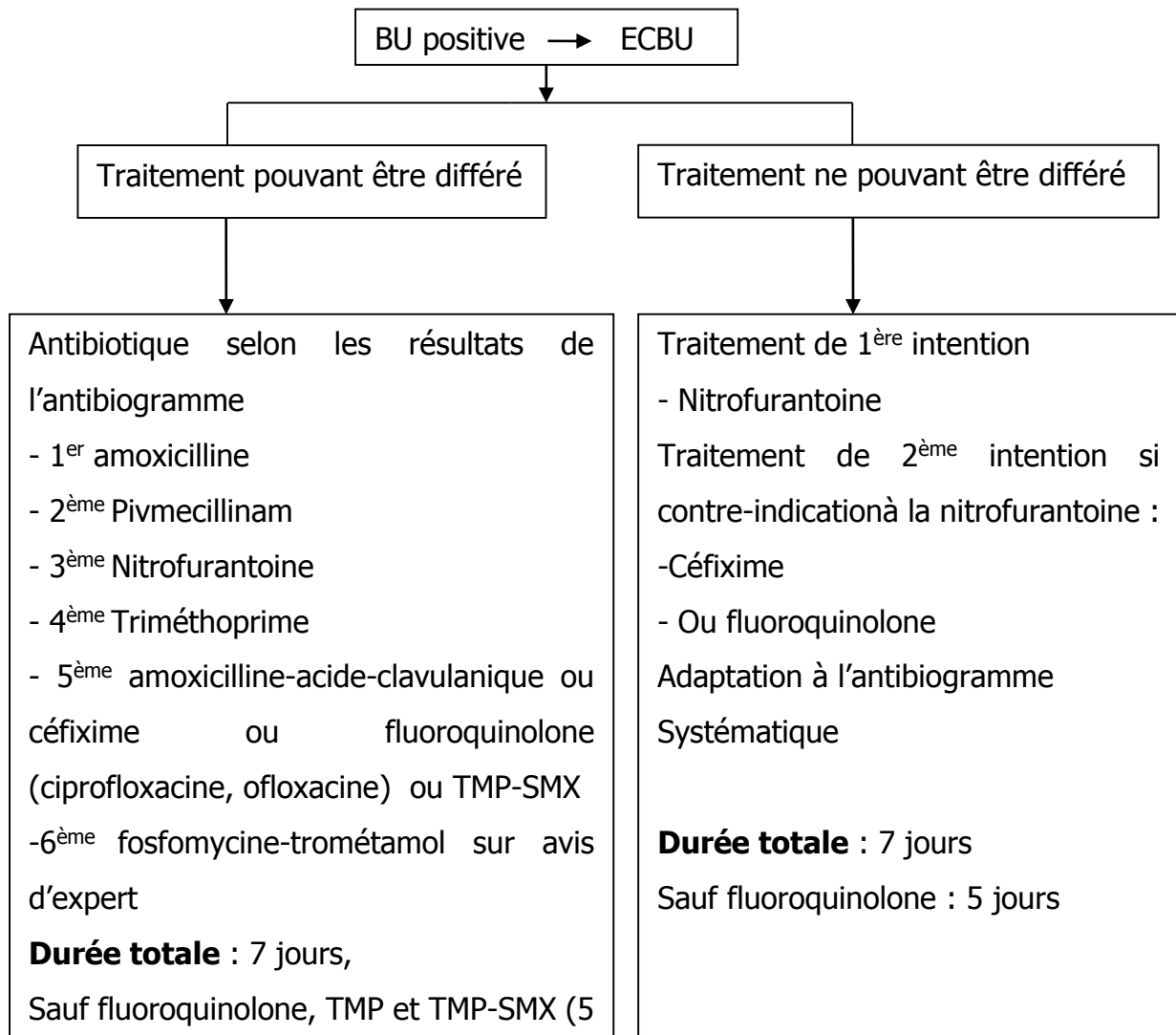
- Traitement préventif antibiotique : C'est un traitement « long » de 5 à 7 jours durant lequel plusieurs protocoles sont envisageables :
 - Triméthoprim 100 mg : 1 fois/jour le soir.
 - Fosfomycine-trométamol 3 g tous les 7 jours.
 - Les autres molécules ne sont pas recommandées en raison du risque d'émergence de la résistance [34].



Recommandations de la SPILF pour le traitement de la cystite récidivante [4].

Cystite aiguë à risque de complications

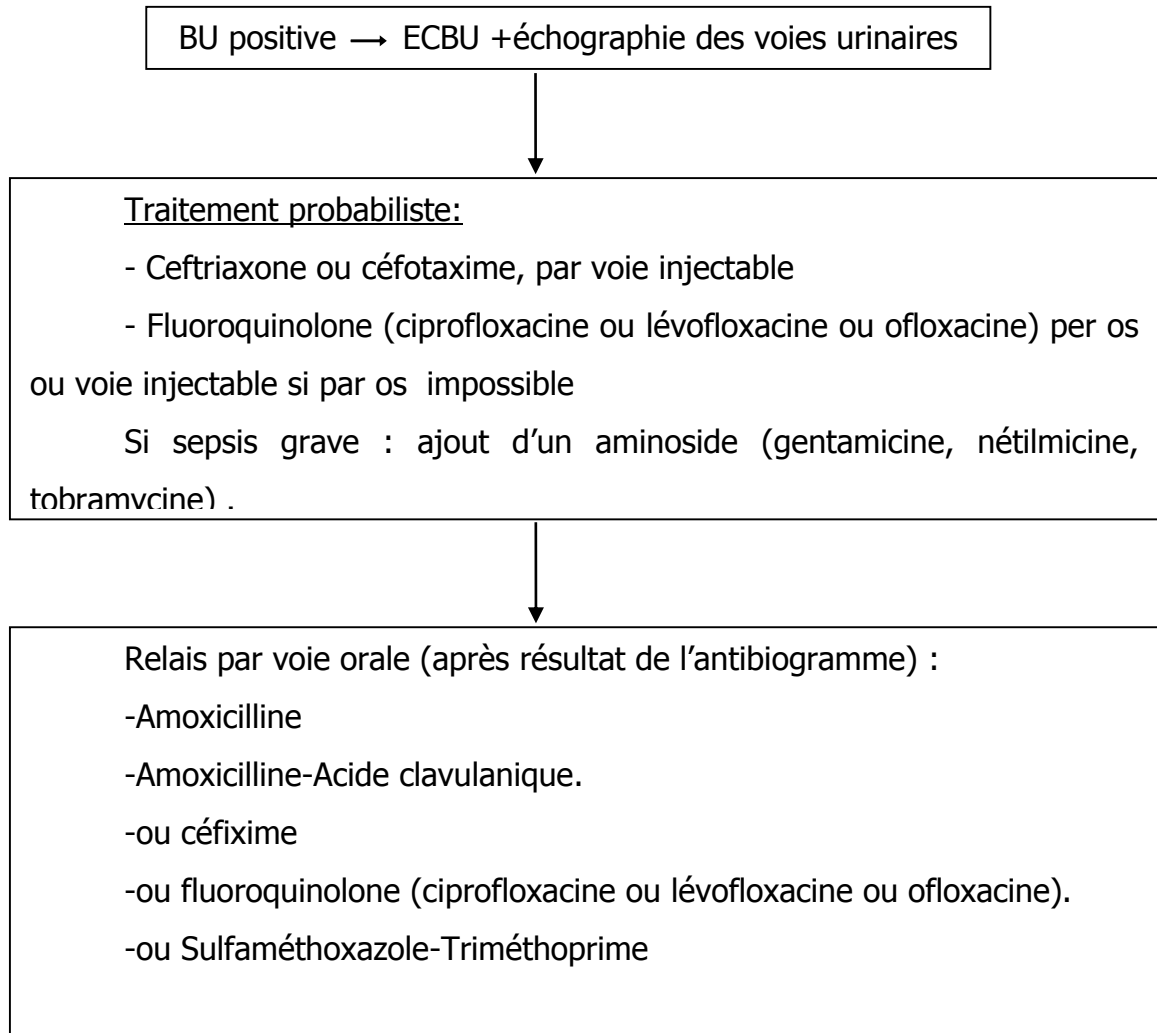
Le traitement recommandé par la SPILF est :



Recommandation de la SPILF pour le traitement de la Cystite aiguë à risque de complications [4].

Pyélonéphrite aiguë sans signes de gravité

Il repose sur la prescription d'antibiotiques bactéricides, à forte concentration dans le tissu rénal et à élimination urinaire prédominante. Figure 10 [4]



Modalités de traitement de la pyélonéphrite aiguë simple [4].

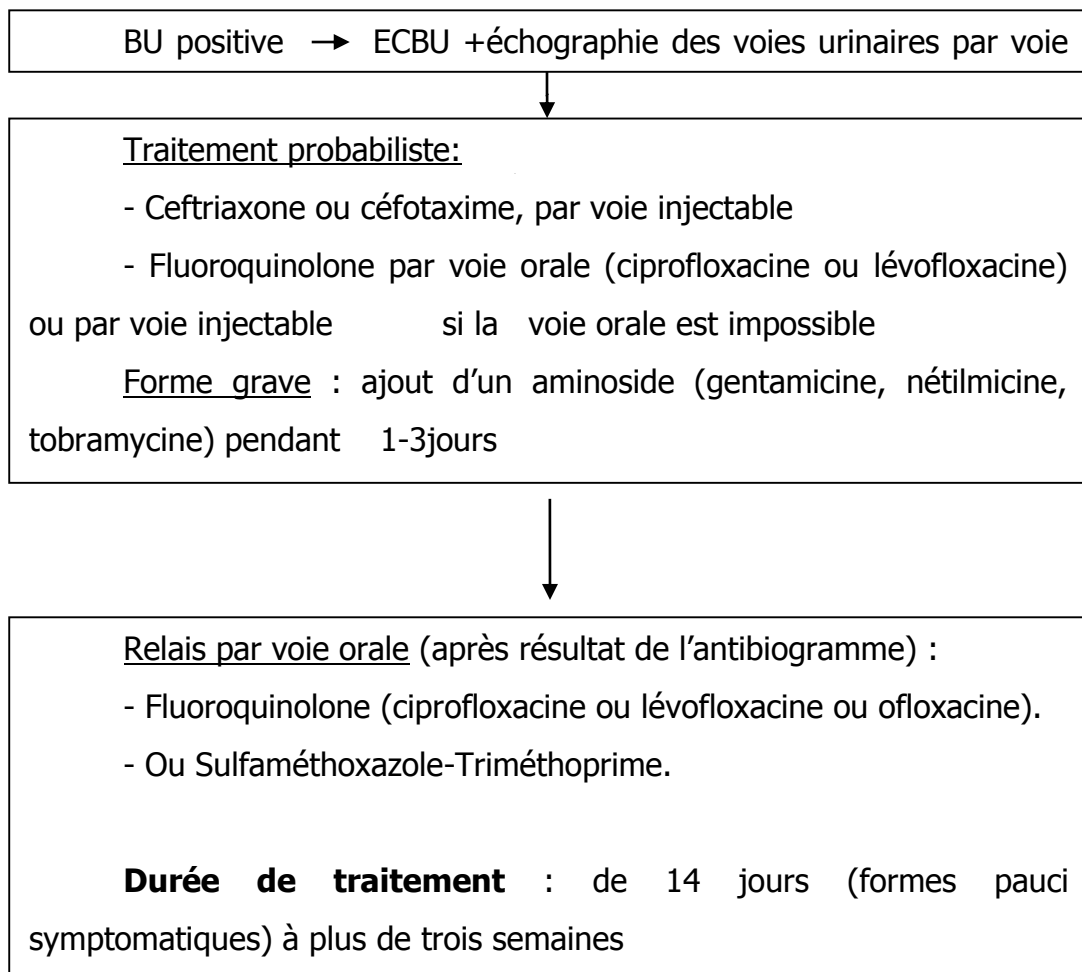
Cas de la pyélonéphrite aiguë compliquée

- Le traitement est identique à la pyélonéphrite aigue simple mais la durée du traitement est à moduler au cas par cas. Elle se situe habituellement entre 10 et 14 jours. Elle peut être prolongée jusqu'à 21 jours ou plus en fonction des situations cliniques, notamment en cas d'abcès, de bactérie multi-résistante ou d'insuffisance rénale sévère diminuant les concentrations d'antibiotiques au site de l'infection.

- Le suivi est clinique et biologique avec un ECBU systématique pendant le traitement (à 48-72 h) et après la fin du traitement (4-6 semaines) →risque d'échec notamment en cas d'obstacle, lithiases) [4].

Prostatite aiguë

La figure (11) présente les recommandations de la SPILF pour le traitement de prostatite aiguë [4].



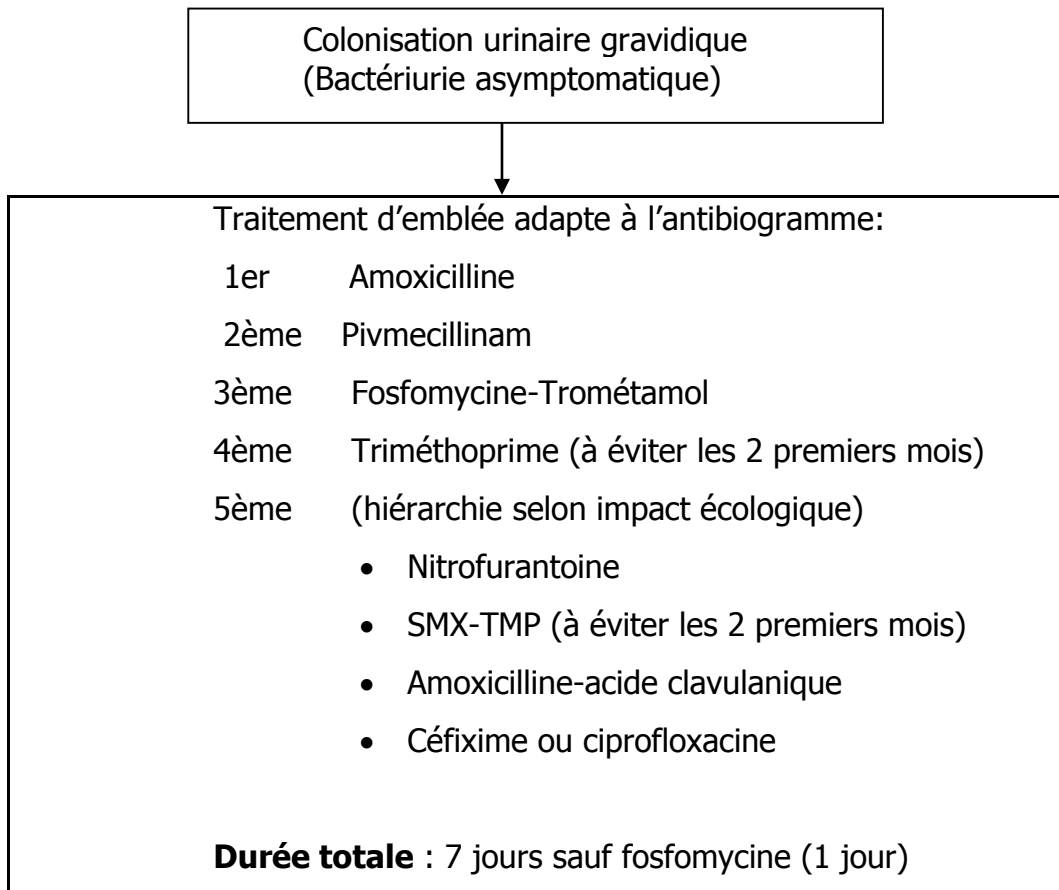
Recommandations de la SPILF pour le traitement de prostatite aigüe [4].

Cas particuliers :

Femme enceinte :

Les recommandations de la SPILF pour les différents tableaux cliniques de la femme enceinte :

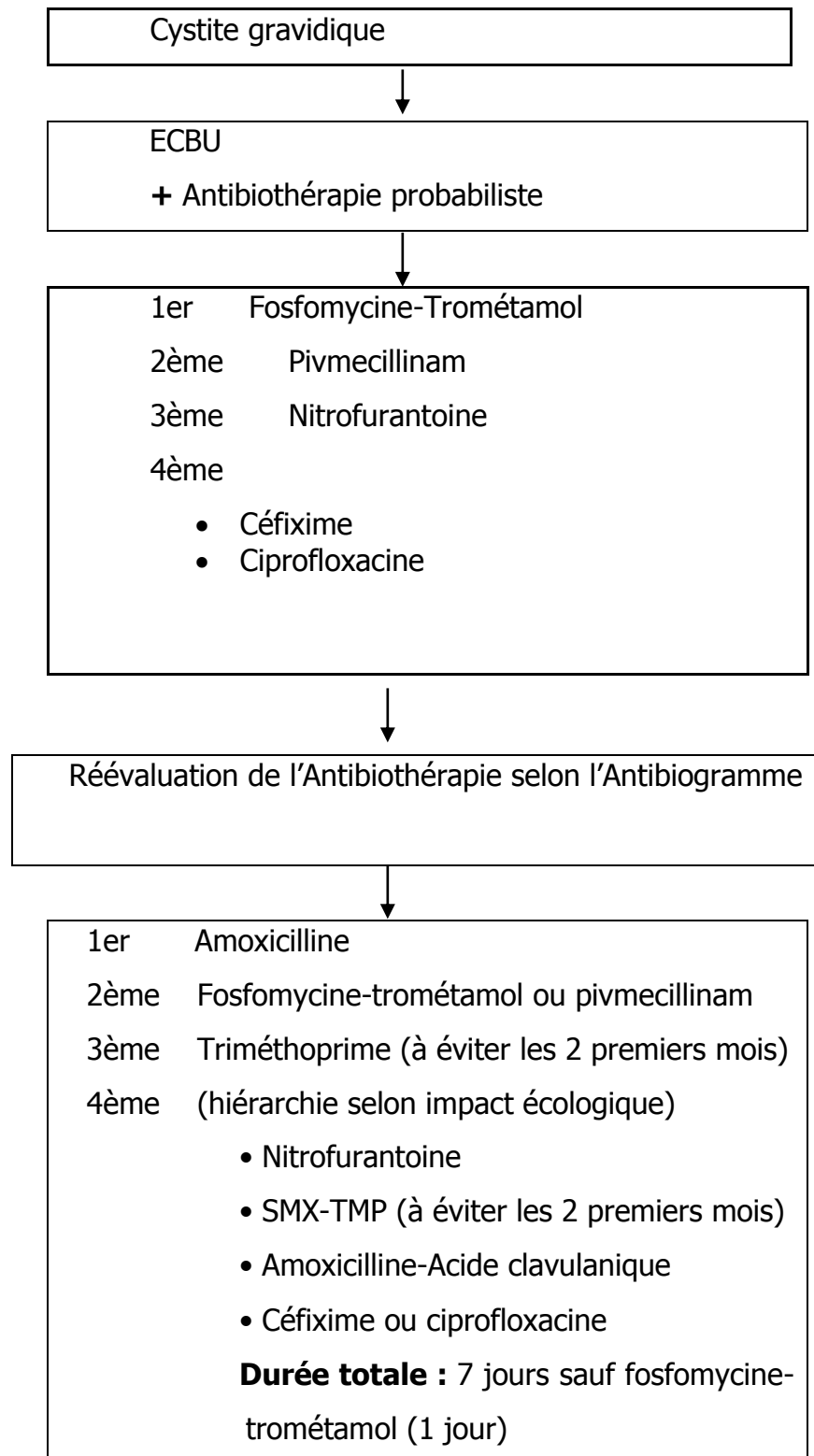
- Bactériurie asymptomatique



Recommandation de la SPILF pour le traitement de la bactériurie asymptomatique [4]

Un ECBU de contrôle sera effectué 48 h après la fin du traitement puis tous les mois jusqu'à la fin de grossesse +++.

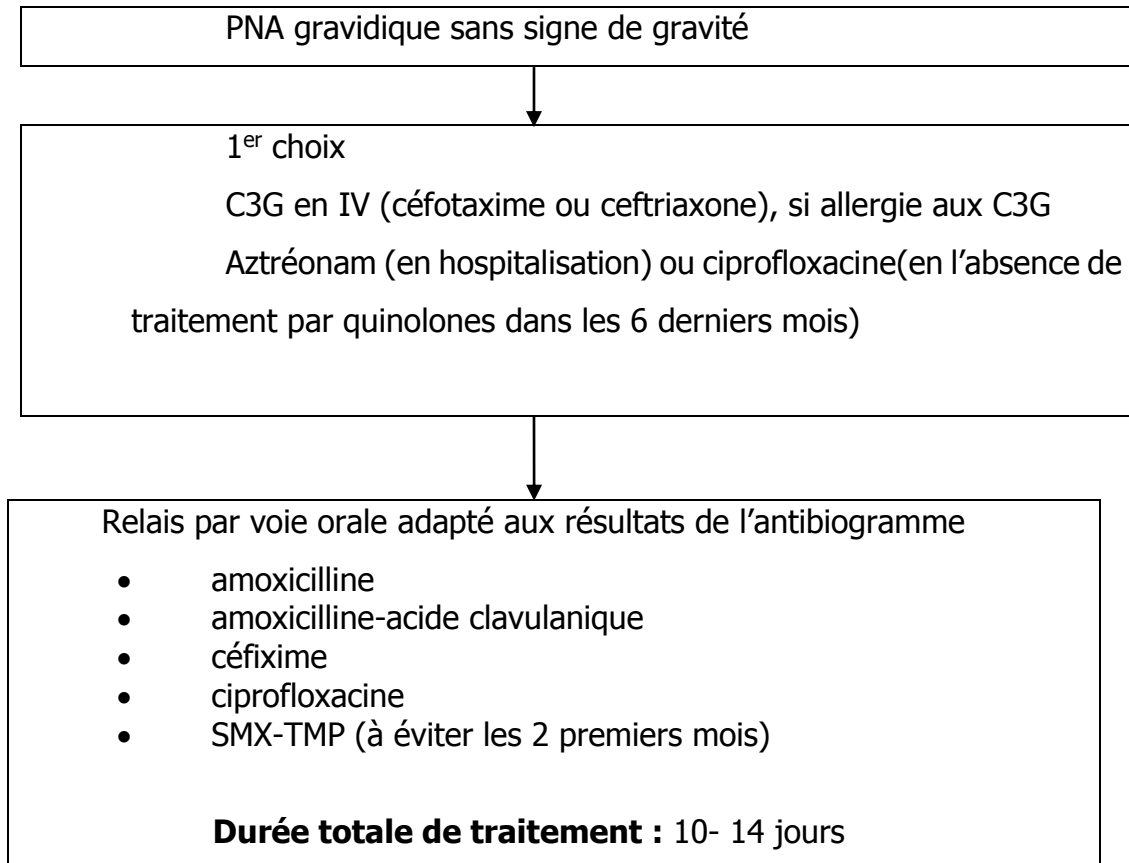
➤ Cystite aigue gravidique



Recommandations de la SPILF pour le traitement de la cystite aigüe gravidique [4].

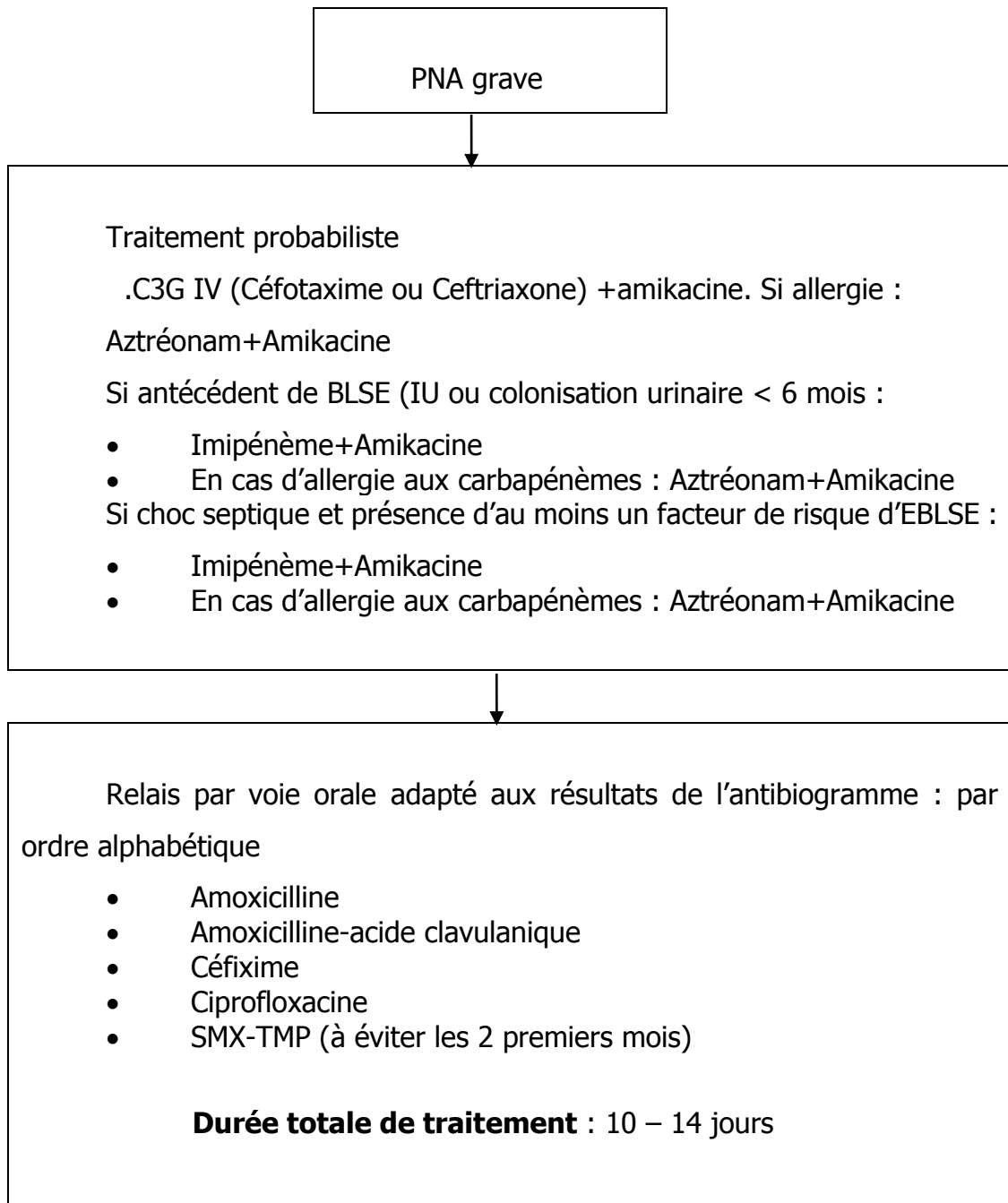
➤ Pyélonéphrite aigue gravidique sans signe de gravité

Le traitement de la PNA gravidique doit être débuté en urgence après avoir pris soin de faire au préalable les examens indispensables en particulier l'ECBU.



Recommandations de la SPILF pour le traitement de la pyélonéphrite aigue gravidique sans signes de gravité [4].

➤ Pyélonéphrite aigue gravidique grave

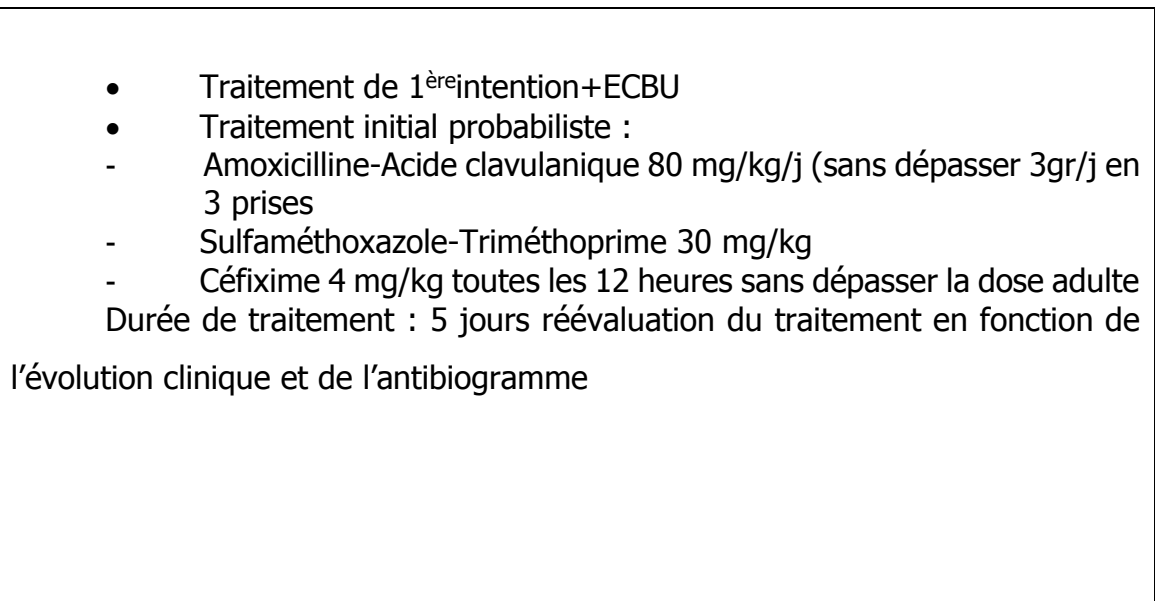


Recommandations de la SPILF pour le traitement de la pyélonéphrite aigue gravidique grave [4].

Cas de l'enfant

- Cystite (Infection urinaire basse)

BU positive



Traitement de 2^{ème} intention

- Pivmecillinam pendant 5 jours



Traitement de 3^{ème} intention (en dernier recours)

- Fluoroquinolone : dose unique (ciprofloxacine ou ofloxacine)
- Nitrofurantoïne : pendant 5 jours

Recommandations de la SPILF et de la GPIP pour le traitement de la cystite aiguë de l'enfant et du nourrisson [4].

- Pyélonéphrites et infections urinaires fébriles du nourrisson et jeune enfant :

Le traitement de la pyélonéphrite aigüe du nourrisson et du jeune enfant doit être institué d'urgence pour éviter la septicémie, les séquelles rénales. Le traitement doit démarrer juste après un prélèvement d'échantillon d'urines pour identifier la souche et étudier sa sensibilité vis-à-vis des antibiotiques (antibiogramme). Le protocole recommandé par la SPILF et le GPIIP est le suivant :

- Enfant hospitalisé (< 3 mois et/ou sepsis, et/ou uropathie connue sévère sous-jacente) : Céfotaxime 50 mg/kg/8 heures IV (sans dépasser 6 gr) ou Ceftriaxone 50 mg/kg/j en 1 injection IV sur 30 mn sans dépasser 2 gr + Amikacine 30 mg/kg/j en 1 injection IV sur 30mn.

Pour les enfants hospitalisés, le céfotaxime devrait être privilégié par rapport à la ceftriaxone du fait d'un moindre impact écologique escompté.

Chez l'enfant de moins d'un mois : la ceftriaxone ne doit pas être administrée avec des perfusions contenant du calcium.

- Enfant de plus de 3 mois consultant aux urgences pédiatriques sans nécessité d'hospitalisation, en fonction des habitudes du service, si un traitement par voie IV est envisagé pendant 2 à 4 jours : amikacine 30 mg/kg/j en 1 injection sur 30 mn.

Références bibliographiques

- [1] Boudabous L. La pyélonéphrite aigue chez la femme à propos de 438 cas. Thèse pour le diplôme d'état de doctorat en médecine, Tunis. 14/07/2006
- [2] EL Kharrat D, Arrouy L, Benhamou F, Dray A, Grenet J, Le Corre A. Epidémiologie de l'infection urinaire communautaire de l'adulte en France, auteurs : les infections urinaires : Lobel B, Soussy C.J, 2007.p.1-20
- [3] Infections urinaires. <https://www.creapharma.ch/infections-urinaires.html> (consulté le 7 avril 2017)
- [4] Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF); 2015 [consulté le 11 avril 2017]. Disponible sur : <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf.pdf>.
- [5] Ben Arab N, Maaloul I, et al. Les infections urinaires nosocomiales. Etude de 48 cas. Rev. Tun. Infectiol. Sept 07. Vol 1. N°4. 16 - 21.
- [6] Cohen R, Raymond J, Faye A, Gillet Y, Grimpel E. Prise en charge des infections urinaires de l'enfant. Recommandations du groupe de pathologie infectieuse pédiatrique de la Société française de pédiatrie et de la Société de pathologie infectieuse de langue française. Archives de Pédiatrie.2015; 22(6):665-671.
- [7] Diagnosis and management of urinary tract infection in hospitalized older people. J. Am. Geriatr. Soc.2009.57 (1)107-114.
- [8] Bergogne-Bérézin E. Infections urinaires basses : épidémiologie bactérienne et recommandations. Progrès en Urol-FMC. 2008; 18(1):11-14.
- [9] Fünstück R, Nicolle L.E, Hanfeld M., Nube K.G. Urinary tract infection in patients with diabetes mellitus. Clin. Nephro. 2012; 77(1):40-48.
- [10] Bruyere F, Cariou G et al. Généralités : progrès en urologie (2008) suppl.1, S4 - S8.
- [11] COTTIN J. Les infections du tractus urinaire (ITU) .UFR sciences pharmaceutiques et ingénierie de la santé. 2009.
- [12] Bruyere F, Boiteux J-P. Epidémiologie diagnostic et traitement des cystites aigues isolées ou récidivantes de l'adulte. 2011, 1-12.
- [13] Fadel R. Clinical and microbiological profil of urinary tract infection at a Tertiary care center in Lebanon. Infect. Con.T .hosp. ep .2004, 25: 82-85.

- [14] Pietrantonj C.DI. Multicenter study of the prevalence of Nosocomial infections in Italian hospitals. *Infect. Con.T. hosp. ep.*2004, 25: 85-87.
- [15] Mahamata A, Lavingnec J.P et al. Profils de résistance des souches urinaires de *Proteus mirabilis* de 1999 à 2005 au CHU de Nîmes *Path. Biol.*2006, 54:456-461.
- [16] Carrie A.G, Metge C.J et al. Predictors of receipt of a fluoroquinolone versus trimetoprim-sulfamethoxazole for treatment of acute pyelonephritis in women in Manitoba, Canada. *Pharmacoepidem. Dr. S.* 2004, 13:863-870.
- [17] Goldstein F.W. Antibiotic Susceptibility of Bacterial Strains Isolated from Patients with Community-Acquired Urinary Tract Infections in France. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2000, 19:112-117.
- [18] Katsarolis I, Lambri N et al. Acute uncomplicated cystitis: from surveillance data to a rational for empirical treatment. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2010,35 :62-67.
- [19] Fourcade J. Néphrologie. Infections des voies urinaires de l'adulte (I) Etude clinique. Mai 2006, 1-23.
- [20] Botto H. Conférence de Consensus : infections urinaires nosocomiales de l'adulte : conférence de consensus 2002. *Texte Ann. Fr. Anesth. Réanim.*2004, 23 :85-91.
- [21] Caron F. Physiopathologie des infections urinaires nosocomiales. *Med. Mal. Infect.* 2003, 3:438-446.
- [22] Ionnasis G, Bouraboutis, koukoulaki M. Community-acquired Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* a cause of rapidly progressing pyelonephritis with pyonephrosis: necessitating emergent nephrectomy *Am. J. of Med. Sci.* .2009, 338:233-235.
- [23] Léone M, Arnaud, Boisson C. Infections urinaires nosocomiales sur sonde en réanimation : physiopathologie, épidémiologie et prophylaxie *Ann FR Anesth. Réanim.* 2000,1 :23-34.
- [24] Girou. Prévention des risques d'infection urinaire nosocomiale dans les collectivités (hospitalières et extrahospitalières) :l'isolement. *Med. Mal. Infect.* 2003,33 : 529-533.
- [25] Fourcade J. Infections des voies urinaires de l'adulte Etude clinique(I) .Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes. 2006.

- [26] Garcia TA, Ventura CI, Smith, Merrell D S, O'brian A D. Cytotoxic, necrotizing factor1 and hemolysing from Uropathogenic E.COLI elicit different host responses in the murine bladder. *Inf. Immun.* 2013, Jan, (1) 99.
- [27] Rodney A. Welch Uropathogenic Escherichia coli-associated exotoxins. Department of Medical Microbiology and Immunology, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison, Wisconsin 53706, Phone: (608) 263-2700
Rodney A. Welch: rawelch@wisc.edu
- [28] Patrick D, Olson and David A. Hunstad. Subversion of Host Innate Immunity by Uropathogenic Escherichia coli. *Pathogens.* 2016Mar; 5 (1):2.
- [29] Christine C, Viviane S-P, Catherine M and Pascal S. Antimicrobial Peptides: A Review. *Science against microbial pathogens: communicating current research and technological advances.* A. Mendez-Vilas (Ed.). FORMATEX 2011 p 926-937.
- [30] Brian B, John David S, Ashley R, Xi Chen and al. Expression and antimicrobial function of beta-defensin1 in the lower urinary tract. *PLoS One.* 2013; 8(10): e77714
- [31] Bruno R-S, Carmen J-S, and J. Antonio E-M. Susceptibility to infectious Diseases Based on Antimicrobial Peptides Production. *Infect. Immun.* 2009 Nov; 77(11): 4690-4695
- [32] Darbas H, Marchandin H, Bourgeois N, Charachon S-M. Diagnostic et suivi des infections urinaires : le bon usage de l'examen cyto bactériologique des urines. *Mémoire2006–2007.* p4 –p5
- [33] Cavallo J-D, Garrabé E. Outils de diagnostic biologique des infections urinaires nosocomiales (IUN) : analyse critique. *Méd. Mal.*2003, 447-456.
- [34] Moinard D., Carbonelle B, Vargues R. Examen cyto bactériologique des urines In « Bactériologie médicale : techniques usuelles ». Paris .1987, 53-60.
- [35] REMIC 2015.
- [36] Nathanson S, Deschenes G. Antibioprophylaxie urinaire. *Arch. Pédiatr.*2002, 9:511-518.
- [37] Luis A. et al. Can Cranberries Contribute to Reduce the Incidence of Urinary Tract Infections? A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Clinical Trials. *JAMA* 2017.

- [38] Recommandations de bonne pratique diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte *Med Mal infect* .2008, 38 :203-252
- [39] Pilly E. Infections urinaires : In : « maladies infectieuses ». Edition ISBN Vivactusplus. Montmorency .2006, 287-291.
- [40] Alafandri S. Prévention des infections urinaires nosocomiales : effet de l'infection urinaire nosocomiale sur la durée de séjour, le coût et la mortalité. *Med Mal Infect* .2003, 33:245S -247S.
- [41] Thabet L, Messadi A, Meddeb D, Mbarek M, Turki A, Ben Rejeb S. Profil bactériologique des infections urinaires chez la femme à l'hôpital Aziza Othmana: étude à propos de 495 cas. *La Tunisie medicale*. 2010, vol. 88, 898-901.
- [42] Olin S. J, Bartges J.W. Urinary tract infections. *Vet Clinic North Am Small Anim Pract*.2015; 45(4):721-746.
- [43] Bean D-C., Wareham D-W. Antimicrobial resistance in community and nosocomial *Escherichia coli* urinary tract isolates, London 2005-2006. *Ann Clin Microbiol Antimicrobial*. 2008 Jun 18. [42] Bruyère F, Cariou G, Boiteux JP, Hoznek A., Mignard JP et al. Pyélonéphrites aiguës. *Prog. Urol*. 2008 Mar;18(Suppl. 1):14–8.
- [44] Ramla Farah. Epidémiologie des infections urinaires à entérobactéries au CHU LA RABTA. Thèse Faculté de pharmacie de Monastir Tunisie. 2011.
- [45] Bruyère F, Cariou G, Boiteux J.P, Hoznek A, Mignard J.P, et al. Pyélonéphrites aiguës. *Prog. Urol*. 2008 Mar; 18(Suppl.1) :14_8.
- [46] Mouya D, Fabreb R, Cavallo J-D. Infections urinaires communautaires de la femme de 15 à 65 ans : sensibilité aux antibiotiques d'E. Coli en fonction des antécédents. *Etude AFROCOPI-BIO 2003*. 2007, 37 :594-598 .
- [47] Bruyère F, Vidoni M, Péan J et al. Analyse microbiologique de plus de 600 infections urinaires fébriles prises en charge dans un réseau de soin : Progrès en urologie. 2013 ,23 :890-898.
- [48] Meryrier A. Infection de l'appareil urinaire. *Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie pratique de médecine*, 5-0560.2003 .p 5.
- [49] Leyralguy. Urines. In : *Bacteriologie medicale, étude cyto bactériologique des produits pathogènes*. Édition 1998, ChapIII. : 61-76.

- [50] Le Cacheux P-H, Gallet E, Charbonneau P. Prévention des infections urinaires nosocomiales en réanimation médicale. *Med. Mal. Infect.* .1994, 24:886-893.
- [51] Ben Haj Khalifa A, Khedher M. Fréquence des résistances aux antibiotiques des bactéries uropathogènes à l'hôpital universitaire Tahar Sfar de Mahdia. *Revue Tunisienne d'Infectiologie*. Avril 2010 - Vol.4 - N°2 - p57 – 61.
- [52] De Mouy, Janvier, et al. Sensibilité d'*Escherichia coli* aux quinolones et aux céphalosporines de troisième génération dans les infections urinaires communautaires : étude AFORCOPI-BIO 2011. RICA 2012 poster 574.
- [53] Fabre R, Mérens A, Lefebvre, Epifanoff G, et al. Sensibilité aux antibiotiques des *Escherichia coli* isolées d'infections urinaires communautaires. *Medicine et maladies infectieuses*. 2010, 555-559.
- [54] Jones M E, Draghil D C, et al. Emerging resistance among bacterial pathogens in the intensive care unit –European and North American surveillance study 2002. *Clinical microbiology and antimicrobial*.2004, 3-14.
- [55] Shah A, Hassan's, Ahmed S, Hameed A. Characteristic's epidemiology and clinical importance of emerging strains of Gram – negative bacilli producing extended-spectrum beta-lactamases. *Res. in microb.* 2004,155 :409-421.
- [56] Elveillard M, et al. Diffusion des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi et évolution de leurs incidences sur une période de 16 mois dans un centre hospitalier universitaire. *Pathologie biologie*.2009, 49:515-521.
- [57] Kadri S, Laouati F, et al. Spread of *Klebsiella pneumoniae* isolates producing OXA-48 beta-lactamases in a Tunisian university hospital. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011, 66 :1644-1646
- [58] Ndiaye Adja Oumou K. Les entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre élargi. Thèse pharma. Dakar. 2005 : N°37.
- [59] Ben Adallah H, Sahnoun O, Ben Romdhane F, Loussaief C et al. Profil de sensibilité aux antibiotiques des entérobactéries uropathogènes isolées dans la région de Monastir ; *Revue Tunisienne d'Infectiologie*. 2008, 2 :5 -8.
- [60] Mzoughi R, Selmi H et al. Fréquence et sensibilité aux antibiotiques des entérobactéries responsables des IU en milieu pédiatrique. *L'Eurobiologiste*. 1994, N° 212, 67-69.

- [61] Lang P-O et al. Description de la flore bactérienne responsable des bactériuries symptomatiques en unité de soins de longue durée : étude prospective au CHRU de Strasbourg. *Médecine et maladie infectieuses*. 2006,36: 280-284.
- [62] Boukadida J, Boukadida M, et al. Profil de sensibilité aux antibiotiques de 2063 bactéries uropathogènes isolées dans le centre de la Tunisie. *Bull .Soc. Pathol. Exot*. 2002, Tome 95, N°1:8-10.
- [63] Evans M E, Feola D J, et al. Polymyxin B sulfate and Colistine: old antibiotics for emerging multiresistant Gram negative bacteria. *Ann. Pharmacother*. 1999, 33 :960-967.
- [64] Mohammed Sibiti, Khalid Lahmadi, Lhoussaine louzi· Profil épidémiologique des entérobactéries uropathogènes productrices de bêta-lactamases à spectre élargi. *The Pan African Medical Journal*. 2017; 28:29.
- [65] M.C. El bouamri, L. Aarsalane, Y. Kamouni, H. Yahyaoui, N. Bennouar, M. Berraha, S. Zouhair. Profil actuel de résistance aux antibiotiques des souches d'Escherichia coli uropathogènes et conséquences thérapeutiques. *Prog. Urol*, 2014, 24, 16, 1058-1062 (Marrakech).
- [66] Evolution de la consommation des Antibiotiques en Tunisie (2005-2013 https://www.infectiologie.org.tn/pdf_ppt_docs/donnees_DPM.pdf la DPM «SIAMED» 2012. 2013. 12,3. 12,3. 11,8. 41,4. 45,3. 48,1. Pays Bas. France. Grèce. Tunisie.
- [67] M. Bond Christine. *Can. J. Hosp. Pharm*. 2015 Nov-Dec; 68(6): 443–444. French. PMID: PMC4690668. La gérance des antibiotiques : un rôle important du domaine de la pharmacie?
- [68] Roberts E, Dawoud DM, Hughes DA, Cefai C. Evaluation of a consultant audit and feedback programme to improve the quality of antimicrobial prescribing in acute medical admissions. *Int. J. Pharm. Pract*. 2015; 23(5):333–9. DOI: 10.1111/ijpp.12173.[Pub Med] [Cross Ref]

Vu, le Président du jury,

Mme Virginie FERRE

Vu, le Directeur de thèse,

Mme Nathalie CAROFF

Vu, le Directeur de l'UFR,

Nom - Prénom : BAROUNI Mohamed Nejib

Titre de la thèse :

**ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE DES INFECTIONS URINAIRES
COMMUNAUTAIRES ET LA RESISTANCE DES BACTERIES ISOLEES AUX
ANTIBIOTIQUES DANS UN LABORATOIRE DE VILLE TUNISIEN**

Résumé de la thèse :

Les Examens Cytobactériologiques des Urines (ECBU) sont les examens bactériologiques les plus fréquemment reçus dans tous les laboratoires de Biologie Médicale, et normalement réservés au diagnostic des cystites à risque de complication et aux pyélonéphrites ; les cystites simples sont diagnostiquées uniquement par réalisation d'une bandelette urinaire. Ils concernent surtout les femmes, beaucoup plus à risque d'infections urinaires (en raison d'un urètre plus court), et notamment pendant la grossesse. Notre étude rétrospective a concerné tous les ECBU (n= 1422) reçus au laboratoire de la période s'étalant du 1 janvier au 30 Juin 2015.

Les entérobactéries représentent 86,2% des souches isolées. *E.coli* était la première bactérie isolée (64,2%), suivie de *Klebsiella pneumoniae* 13,7%, et de *Proteus mirabilis* 4,6%. Globalement, les souches de *E.coli* ont montré des niveaux de résistance variables aux bêtalactamines avec 74,3%, 19,3% et 14,3% de résistance respectivement pour l'amoxicilline, l'amoxicilline+acide clavulanique et les céphalosporines de 3^{ème} génération. Chez *Klebsiella pneumoniae*, la résistance à l'AMC est de 3,3% et aux C3G de 20%. Nous n'avons pas détecté de résistance aux carbapénèmes. Le taux de résistance aux fluoroquinolones est de 22,1% pour *E. coli* et de 33,3% pour *K. pneumoniae*. La colistine garde une excellente activité avec un taux de sensibilité de 100%. Quelle que soit l'entérobactérie isolée, la pression de sélection des antibiotiques a fait émerger des bactéries de plus en plus résistantes d'où la nécessité d'une surveillance épidémiologique continue. Le niveau de résistance aux céphalosporines de 3^{ème} génération due à la production de bêtalactamases à spectre élargi est particulièrement préoccupant.

MOTS CLÉS Infections urinaires-Entérobactéries-Résistance aux antibiotiques.

JURY

PRÉSIDENT : Mme Virginie FERRE, Professeur de Virologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Mme Nathalie CAROFF, Professeur Universitaire de Bactériologie
Faculté de Pharmacie de Nantes
Mr Jamel TOUNSI, Biologiste
Laboratoire BIOLAM Rue Henri Gautier 44600 SAINT NAZAIRE

Adresse de l'auteur : Mohamed Nejib BAROUNI
Laboratoire d'Analyses Médicales BAROUNI, Centre Médical ELFARABI Menzah 6 2091
ARIANA –TUNISIE barounejjib@planet.tn