



MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITÉ SAAD DAHLEB – BLIDA  
FACULTÉ DE MÉDECINE - DÉPARTEMENT DE PHARMACIE



**Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de  
Docteur en pharmacie**

**Intitulé :**

**Actualité sur l'antibiorésistance  
d'*Escherichia Coli* uropathogène**

**Présenté et soutenu par :**

KOUINI Asmaa

**Le : 25 /09/2021**

**Dirigé par :**

**Pr S.OUKID**

Jury d'évaluation :

- Présidente du jury : **Pr. O.BENAZIZ**
- Examinatrice : **Dr OUCIF**

***Année universitaire :***

***2020 - 2021***

## Remerciement :

Je voudrais dans un premier temps remercier chaleureusement, ma directrice de mémoire madame **S.OUKID**, professeur en Microbiologie médicale, je la remercie de m'avoir accepté de diriger ce travail, encadré, orienté, aidé, conseillé et pour tous son soutien moral.

Je tiens à remercier également Pr. O.BENAZIZ, professeur en pharmacie galénique et chef de département de pharmacie-Blida, et Dr. S.BENNOUAR, maître assistante en biochimie médicale, pour m'avoir accueilli, écouté et m'avoir traité avec leur gentillesse.

Je remercie sincèrement les membres du jury qui me font le grand honneur d'évaluer ce travail.

Je désire aussi remercier tous les professeurs du département de pharmacie Blida, qui m'ont fourni les outils nécessaires à la réussite de mes études universitaires.

Je remercie chaleureusement mes très chers parents, qui ont toujours été là pour moi, pour leur soutien constant, leurs encouragements, leur amour et leur patience surtout avec mon état de santé.

Enfin, je remercie sincèrement ma cousine Imane pour ses conseils précieux et son aide concernant la rédaction de cette mémoire.

À tous ces intervenants, je présente mes remerciements, mon respect et ma gratitude.

## Liste des abréviations :

- : Caractère négatif

+ : Caractère positif

**AAP** : American Academy of Pediatrics

**AARN** : le Réseau algérien de surveillance de la résistance aux antibiotiques (the Algerian Antimicrobial Resistance Network)

**ADH** : Arginine dihydrolase

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**Ag H** : Antigène flagellaires

**Ag K** : Antigène de surface

**Ag O** : Antigène somatique

**AME** : Enzymes modifiant les aminoglycosides (Aminoglycoside Modifying Enzymes)

**ARNr** : Acide ribonucléique ribosomique (Ribosomal ribonucleic acid)

**BLSE** : Bêta Lactamases à Spectre Elargi

**BMR** : Bactérie multirésistante

**C3G** : Céphalosporines de troisième génération

**CAT** : Colistin Agar Test

**CBDE** : Colistin Broth Disk Elution

**CDC** : The Centers for Disease Control

**CLSI** : Clinical and Laboratory Standards Institute

**CMI** : Concentration minimale inhibitrice

**EAEC** : Escherichia coli entéroagrégate (Enteroggregative Escherichia coli)

**ECBU** : Examen cytobactériologique des urines

**ECDC** : The European Centre for Disease Prevention and Control

**EDTA** : L'acide éthylène diamine tétra-acétique

**EHEC** : Escherichia coli entérohémolytique (Enterohemorrhagic Escherichia coli)

**EIEC** : Escherichia coli entéroinvasive (Enteroinvasive Escherichia coli)

**EPEC** : Escherichia coli entéropathogène (Enteropathogenic Escherichia coli)

**ESBL** : Extended Spectrum Beta-Lactamase

**ETEC** : Escherichia coli entérotoxigène (Enterotoxigenic Escherichia coli)

**EUCAST** : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

**ExPEC** : Escherichia coli pathogène extra-intestinale (Extraintestinal Pathogenic Escherichia coli)

**FDA** : The United States Food and Drug Administration

**H<sub>2</sub>S** : Sulfure d'hydrogène

**IU** : Infections urinaires

**IVU** : Les infections des voies urinaires

**LDC** : lysine décarboxylase

**MF** : McFarland

**MLST** : Le typage de séquences multilocus (Multilocus sequence typing)

**ODC** : Ornithine décarboxylase

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**ONPG** : O-Nitrophényl-β-D-Galactopyranoside

**PLP** : Protéines de liaison aux pénicillines

**SPA** : Aspiration sus-pubienne (Sus-pubien aspiration)

**TDA** : Tryptophane Désaminase

**TMF** : La transplantation du microbiote fécal

**UE/EEE** : L'Union européenne/ L'Espace économique européen

**UFC** : Unité Formant Colonie

**UPEC** : Escherichia coli uropathogène (Uropathogenic Escherichia coli)

**VUR** : Reflux vésico-urétéral (Vesicoureteral Reflux)

**WBC** : Globules blancs (White blood cells)

## Liste des figures :

Figure 1 Micrographie électronique à balayage colorisée représentant un certain nombre de bactéries Escherichia coli Gram-négatives de la souche O157:H7, grossissement 6 836x [11]. .....	14
Figure 2 Escherichia Coli [19] .....	16
Figure 3 Escherichia coli sur milieu de Mac Conkey agar après une incubation de 24h [21]. .	17
Figure 4 Classification des infections des voies urinaires [41]. .....	29
Figure 5 Ordre chronologique de l'apparition des différentes classes d'antibiotiques en usage clinique [49]. .....	36
Figure 6 Schéma illustrant les deux grands types de résistance bactérienne [54]. .....	38
Figure 7 Résistance naturelle d'E .coli aux $\beta$ -lactamines [57]. .....	39
Figure 8 Les différents mécanismes de la résistance d'une bactérie aux antibiotiques [60]. ....	42
Figure 9 Mécanisme d'hydrolyse d'une $\beta$ -lactamine par une $\beta$ -lactamase [49]. .....	44
Figure 10 Sélection de souches résistantes aux antimicrobiens [51]. .....	47
Figure 11 Sensibilités mondiales d'E. coli aux antibiotiques oraux dans les infections des voies urinaires acquises dans la communauté au cours de la dernière décennie [69]. .....	54
Figure 12 Stratégies et les cibles bactériennes utilisées pour lutter contre la résistance aux antibiotiques [70]. .....	57
Figure 13 Schéma illustrant les rôles du pharmacien d'officine dans la lutte contre le développement de l'antibiorésistance [71]. .....	62
Figure 14 Pourcentages de résistance aux antibiotiques testés. [48] .....	66
Figure 15 Prévalence et distribution phylogénétique de la résistance aux antibiotiques dans les isolats uropathogènes d'Escherichia coli (n = 150) [62] .....	67
Figure 16 Nombre total d'isolats invasifs testés (N) et pourcentage d'isolats présentant un phénotype résistant (%), d'e.coli et du groupe antimicrobien, moyenne UE/EEE pondérée en fonction de la population, 2015-2019 [66] .....	68
Figure 17 Escherichia coli. Nombre total d'isolats invasifs testés (n : 118 399) et pourcentage de résistance (%) par phénotype, UE/EEE, 2019 [66] .....	68

## Liste des tableaux :

Tableau 1	Caractères biochimiques d'E. Coli.....	18
Tableau 2	Liste des acronymes des souches (potentiellement) pathogènes d'E. Coli [24]. .....	22
Tableau 3	Syndromes d'infection des voies urinaires : résultats de laboratoire, signes et symptômes [44]. .....	30
Tableau 4	Facteurs contribuant à la résistance aux antibiotiques [51]. .....	47
Tableau 5	Stratégies de prévention selon approche multidisciplinaire [51]. .....	59
Tableau 6	Sensibilité aux antibiotiques de 49 souches d'Escherichia coli [63]. .....	64
Tableau 7	Taux de résistance aux antibiotiques des souches d'E. coli [49]. .....	65
Tableau 8	Taux de résistance aux antibiotiques d'Escherichia coli à différents antibiotiques. [68] .....	69

## Sommaire :

Remerciement :

Liste des abréviations :

Liste des figures :

Liste des tableaux :

Sommaire :

Introduction :.....	11
Chapitre 01 Escherichia Coli .....	12
I. Généralité : .....	13
II. Habitat :.....	14
III. Taxonomie :.....	15
1. La famille des Entérobactéries :.....	15
2. Le genre <i>Escherichia</i> : .....	16
IV. Caractères bactériologique : .....	16
1. Caractères morphologiques : .....	16
2. Caractères cultureux :.....	17
3. Caractères biochimiques et enzymatique [20] [13] : .....	18
4. Structures antigéniques : .....	18
4.1. Les sérotypes d' <i>Escherichia coli</i> : .....	18
4.1.1. L'antigène O : .....	19
4.1.2. L'antigène H : .....	19
4.1.3. L'antigène K : .....	19
4.2. Les phylogroupes d' <i>E. Coli</i> :.....	20
4.3. Les pathotypes d' <i>E. Coli</i> : .....	20
V. Pouvoir pathogène : .....	23
1. Les infections intestinales : .....	23
2. Les infections extra-intestinales :.....	23

2.1. Les septicémies et méningites néonatales :	24
2.2. Les infections urinaires :	24
2.3. Les facteurs de virulence d' <i>E. coli</i> uropathogène :	24
VI. Analyse et détermination d' <i>E. coli</i> dans les urines :	25
VII. Mode de transmission :	25
VIII. Epidémiologie :	26
Chapitre 02 Infections urinaires .....	27
I. Définition de l'infection urinaire :	28
II. Classification des infections des voies urinaires :	28
III. Physiopathologie :	29
IV. Symptômes :	30
V. Diagnostic :	30
1. Collecte d'échantillons :	31
2. Transport et conservation de l'échantillon :	31
3. Critères d'interprétation des résultats :	31
VI. Etiologies :	32
VII. Facteurs de risque d'infections urinaires [45] :	33
VIII. Épidémiologie :	33
IX. Traitement / Gestion [47] :	34
Chapitre 03 Antibiorésistance d' <i>E. Coli</i> uropathogène .....	35
I. Antibiotiques :	36
II. Définition de la résistance aux antibiotiques :	36
III. Types de résistances :	37
1. Résistance naturelle d' <i>E. coli</i> (intrinsèque) :	38
2. Résistance acquise d' <i>E. coli</i> (extrinsèque) :	39
2.1. Les résistances chromosomiques :	39
2.2. La résistance par acquisition de gènes :	40

IV.	L'antibiogramme et son interprétation : [59] [55] .....	40
1.	Antibiogramme d' <i>E. coli</i> : .....	41
V.	Les différents mécanismes de résistance : .....	42
1.	Modification de la cible de l'antibiotique : .....	42
2.	Inactivation enzymatique de l'antibiotique : .....	43
3.	Réduction de la perméabilité cellulaire : .....	43
4.	Pompes à efflux : .....	43
VI.	Résistance d' <i>E. coli</i> aux antibiotiques : .....	44
1.	Résistance aux bêtalactamines : .....	44
2.	Résistance aux aminosides : .....	45
3.	Résistance aux fluoroquinolones : .....	46
VII.	Facteurs de risque d'acquisition d'une résistance aux antimicrobiens chez <i>E. coli</i> :	46
VIII.	Actualité de l'antibiorésistance d' <i>E. coli</i> uropathogène : .....	48
1.	En Algérie : .....	48
2.	En Europe : .....	51
3.	Dans le monde : .....	52
IX.	Epidémiologie : .....	54
Chapitre 04 Moyens de lutte contre la dissémination des Bactéries résistantes .....		55
I.	Stratégies et perspectives de lutte contre l'antibiorésistance : .....	56
1.	Recherche de nouvelles perspectives thérapeutiques : .....	56
2.	Perspectives pour diminuer les densités intestinales des bactéries multirésistantes :	
	57	
2.1.	Décontamination digestive : .....	57
2.2.	Inactivation de l'antibiotique : .....	57
2.3.	Probiotiques et transplantation de microbiote fécal : .....	58
2.4.	Programmes de contrôle de l'antibiothérapie : .....	58
II.	Prévention de l'émergence de l'antibiorésistance : .....	58

1. Stratégies de prévention [52] :.....	58
1.1. Au niveau individuel : .....	58
1.2. Les professionnels de santé : .....	59
1.3. Les responsables politiques : .....	60
1.4. Le secteur des soins de santé : .....	60
1.5. Le secteur agricole : .....	60
2. Rôle du pharmacien : .....	60
2.1. Pharmacien hospitalier : .....	61
2.2. Pharmacien d'officine : .....	61
Conclusion : .....	63
Annexes : .....	64
Références :.....	70

## Introduction :

**L**es infections urinaires (IU) sont un motif très fréquent de consultation et de prescription médicale en pratique courante, environ 150 millions de cas par an dans le monde dont près de 2 millions en France, représentant ainsi une préoccupation de sante publique [1].

Une infection urinaire correspond à l'agression d'un tissu du tractus urinaire ou de ses annexes par un (ou plusieurs) micro-organisme, générant une réponse inflammatoire et des signes et symptômes de nature et d'intensité variables selon le terrain. Le terme d' « infection de l'appareil urinaire » est donc plus approprié que le terme d' « infection urinaire » consacré par l'usage.

Les entérobactéries, majoritairement Les *E. coli* uropathogènes (UPEC), sont les principaux micro-organismes responsables des IU à la fois en milieux communautaire et hospitalier. En raison de l'abondance et du caractère ubiquitaire d'*E. coli*, de la fréquence des infections communautaires et associées aux soins dans lesquelles cette espèce est impliquée, la diffusion de l'antibiorésistance chez *E. coli* inquiète grandement la communauté scientifique et médicale [2], avec une augmentation actuelle de la résistance de celles-ci aux antibiotiques dont la pénicilline A, le cotrimoxazole mais aussi les fluoroquinolones avec 10 % de souches résistantes [3].

L'usage excessif et/ou inapproprié des antibiotiques dans le traitement des infections urinaires est à l'origine de l'émergence et de la dissémination des bactéries uropathogènes multirésistantes. L'importance de cette pathologie tient de sa fréquence qui en fait, après les infections respiratoires, la deuxième indication de prescription d'antibiotiques.

Malheureusement, la fréquence de plus en plus élevée à travers le monde de la résistance bactérienne aux antibiotiques complique la conduite thérapeutique de cette pathologie, et justifie une surveillance régionale périodique de l'efficacité de ces médicaments [4].

L'objectif général de ce mémoire est de faire le point sur l'état actuel de la résistance aux antibiotiques chez les souches d'*E. coli* isolées dans les différents hôpitaux Algériens, ainsi que les actualités de cette résistance au niveau européen et mondiale.

## **Chapitre 01**

# **Escherichia**

# **Coli**

## I. Généralité :

Les bactéries *Escherichia coli* (*E. coli*) vivent dans les intestins des humains et des animaux à sang chaud et sont essentiels à une bonne santé du tractus intestinal. La plupart des souches d'*E. coli* sont inoffensives, quelques-unes seulement sont pathogènes pour l'homme [5]. Il colonise généralement le tractus gastro-intestinal des nourrissons humains quelques heures après la naissance et coexiste avec son hôte humain en bonne santé avec un bénéfice mutuel pendant des décennies [6].

Cette bactérie a été décrite pour la première fois par un pédiatre allemand, Theodore Escherich, à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle (Escherich, 1885), l'espèce *Bacterium coli* commune, isolée de selles de bébés nourris exclusivement au lait maternel [7]. Après le décès de Theodore Escherich en 1911 et en son honneur, *Bacterium Commune* a été renommée *Escherichia coli* 1919 [8].

C'est l'un des organismes les plus étudiés et sert de modèle procaryote des organismes. Malgré le fait que cet organisme soit le plus étudié, il continue de susciter de nombreuses discussions dans les secteurs académique et industriel et est utilisé à plusieurs fins notamment dans l'étude et l'application de la microbiologie et de la biotechnologie [9].

*E. coli* est un organisme polyvalent qui joue un rôle dans différents secteurs de la vie humaine. Bien qu'étant principalement un organisme commensal vivant dans les intestins des humains et des animaux, certains *E. coli* sont pathogènes, ce qui signifie qu'ils peuvent provoquer une maladie et peuvent être responsables d'infections intestinales et extra-intestinales, soit une diarrhée, soit une maladie en dehors du tractus intestinal. Les types d'*E. coli* qui peuvent causer la diarrhée peuvent être transmis par de l'eau ou des aliments contaminés, ou par contact avec des animaux ou des personnes [10]. *E. coli*, par exemple, est une cause importante d'infections des voies urinaires avec des conséquences graves, notamment l'infertilité masculine, un sujet rarement abordé dans de nombreux livres débattant de la pathogénèse de cet organisme [9].

*E. coli* joue également un rôle important en tant qu'organisme modèle en raison de sa capacité à se développer facilement dans des milieux de culture simples, son temps de génération court et le cas avec lequel son matériel génétique peut être manipulé pour n'en citer que quelques-uns. En outre, de nombreux processus moléculaires ont été découverts en étudiant *E. coli*, et nombre d'entre eux ont été étendus à d'autres organismes bactériens. Ces problèmes incluent,

par exemple, l'adaptation des cellules dans des environnements difficiles, les processus génétiques et la production d'enzymes spécifiques par différentes voies biochimiques [9].

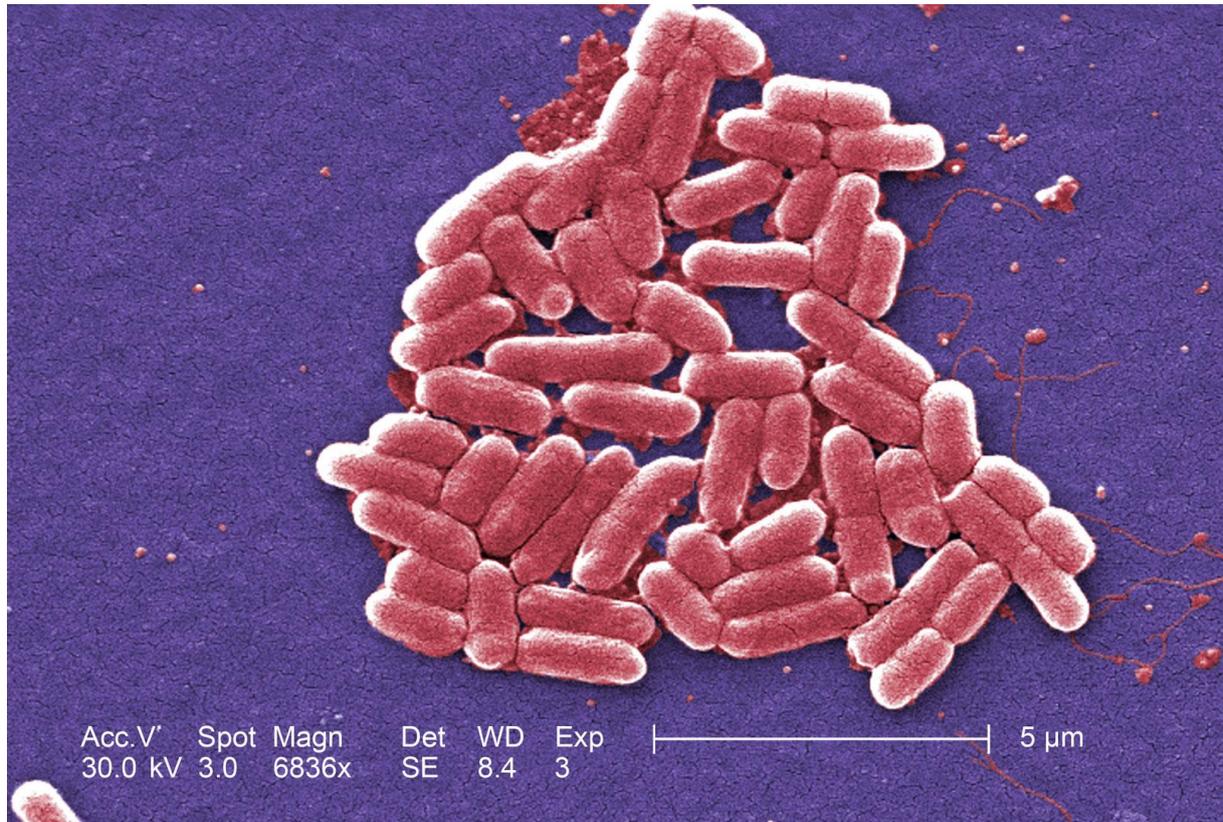


Figure 1 Micrographie électronique à balayage colorisée représentant un certain nombre de bactéries *Escherichia coli* Gram-négatives de la souche O157:H7, grossissement 6 836x [11].

## II. Habitat :

*Escherichia coli* est un commensal du microbiote intestinal des mammifères et des oiseaux (habitat principal) [12], elle est un hôte normal du tube digestif de l'homme. La bactérie *E. coli* est présente principalement au niveau du colon et du cæcum à des concentrations supérieures à  $10^6$  UFC/g de contenu intestinal [13]. On le trouve également à environ  $10^8$  UFC/g de matières fécales. Ainsi, dans les analyses de séquences shotgun du génome entier du microbiome, le genre *Escherichia* est au seuil de détection. Elle demeure très souvent dans le mucus recouvrant les cellules épithéliales de la paroi du tube digestif qui constitue une niche écologique favorable pour son développement de par ses conditions de température, d'humidité et de disponibilité en nutriment [14].

La bactérie *E. coli* a été trouvée dans des habitats secondaires indépendants de l'hôte, notamment le sol, les sédiments et l'eau [15]. L'environnement est contrairement à l'habitat primaire plutôt défavorable à leur survie. Dans l'environnement, la bactérie *E. coli* est

soumise à plusieurs types de pression, biotiques (prédation et compétition de flore) et abiotiques (lumière, température, oligotrophie et salinité) [13].

### III. Taxonomie :

*Escherichia coli* est une bactérie Gram-négative en forme de bâtonnet et classée comme membre de la famille des entérobactéries au sein de la classe des gammaprotéobactéries. Elle a été caractérisée sur les plans phénotypique, biochimique et physiologique. Aujourd'hui, ce sont des techniques basées sur l'utilisation de l'ADN qui permettent une étude génétique des populations et la caractérisation des différentes souches d'*E. coli* [16].

La classification d'*Escherichia coli* selon le Bergey's manual 2012 [17].

**Règne :** *Procaryotae*

**Domaine :** *Bacteria*

**Phylum :** *Proteobacteria*

**Classe :** *Gammaproteobacteria*

**Ordre :** *Enterobacteriales*

**Famille :** *Enterobacteriaceae*

**Genre :** *Escherichia*

#### 1. La famille des Entérobactéries :

Au sein du règne des bactéries, *E. coli* est l'espèce type de la famille *Enterobacteriaceae* créée en 1937 par Rahn. Dans la hiérarchie de la classification bactérienne, cette famille appartient à l'embranchement *Proteobacteria*, à la classe *Gamma Proteobacteria* et à l'ordre *Enterobacteriales*. Elle est l'une des plus importantes familles de bactéries, autant d'un point de vue quantitatif que qualitatif. Elle regroupe ainsi 49 genres très ubiquitaires, allant des commensales (comme *Proteus*, *Klebsiella*, ou *Escherichia*) aux saprophytes (comme *Proteus*, *Enterobacter*, ou *Serratia*), en passant par des pathogènes pour les plantes (comme *Erwinia*, ou *Pantoea*), les hommes et les animaux à sang chaud (comme *Salmonella*, *Yersinia*, *Serratia*, *Klebsiella*, ou *Escherichia*). Sept critères définissent classiquement les bactéries de cette famille, également appelées entérobactéries :

- Un Gram négatif.
- Une culture facile.
- L'absence d'oxydase.
- La capacité à réduire les nitrates.
- Une aéro-anaérobie facultative.
- La capacité à fermenter le glucose.
- Leur immobilité ou leur mobilité grâce à la possession d'une ciliature 77 pérित्रiche

Les différences entre les nombreux genres et espèces viennent de critères plus précis, comme la capacité à fermenter différents sucres, la production ou non de sulfures, la présence ou l'absence d'enzymes métaboliques spécifiques, ou la réalisation d'un type de fermentation bien précis [18].

## 2. Le genre *Escherichia* :

Le genre *Escherichia* est constitué notamment par cinq autres espèces en plus d'*Escherichia coli* qui sont : *Escherichia abertii*, *Escherichia fergusonii*, *Escherichia hermani*, *Escherichia velneris* et *Escherichia blattae*. Les caractéristiques biochimiques permettent de les identifier et chaque espèce est caractérisée par des caractéristiques biochimiques spécifiques.

Les bactéries du genre *Escherichia* sont des bacilles Gram négatifs, aérobies anaérobies facultatives, non halophiles et non sporulées [13].

## IV. Caractères bactériologique :

### 1. Caractères morphologiques :

*Escherichia coli* ou colibacille est un bacille à Gram négatif asporulé mesurant 2 à 4  $\mu\text{m}$  de long sur 0,4 à 0,6  $\mu\text{m}$  de large. C'est une bactérie fine et allongée à extrémité arrondie, mobile grâce à une ciliature péritriche, leur présence soit isolées ou en courte chaînette, et de temps en temps sous forme de très longs filaments [13].

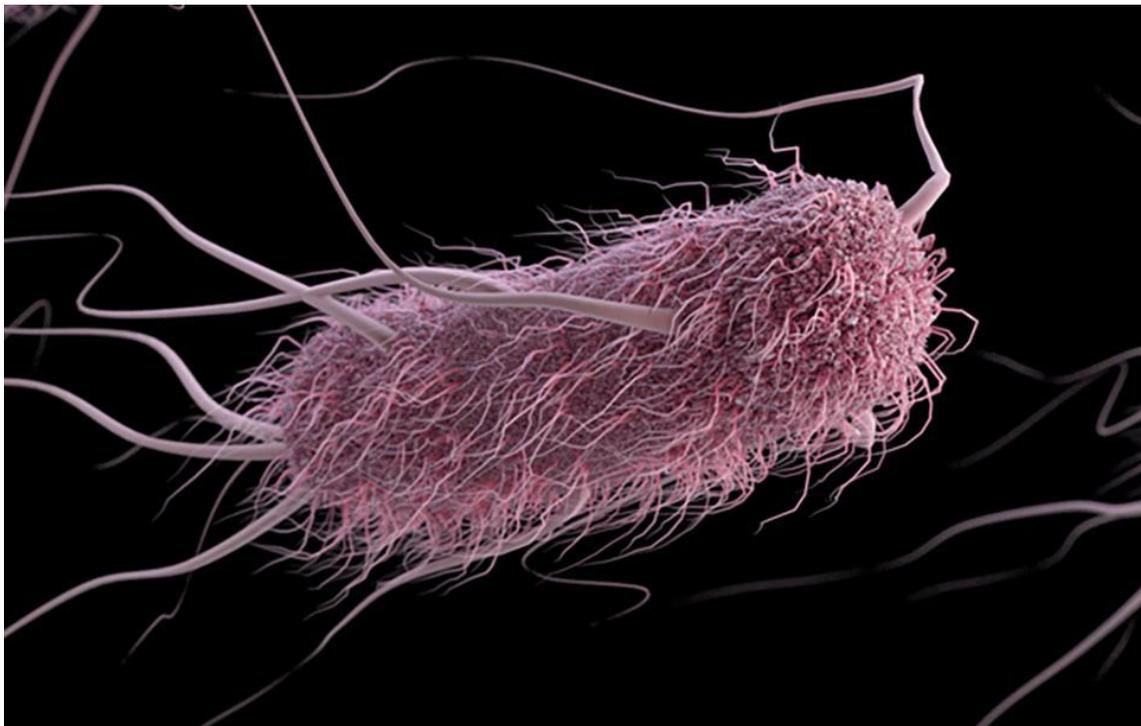


Figure 2 *Escherichia Coli* [19]

## 2. Caractères cultureux :

Bactérie aéro-anaérobie facultatif à culture facile sur milieux ordinaires ou lactosés. Sur milieux solides après 18-24h les colonies sont arrondies, lisses, à bords réguliers brillantes et homogènes, de 2 à 3 mm de diamètre. Elle pousse sur milieux sélectifs pour entérobactéries type Mac Conkey, Drigalski [20]. Sa température de croissance optimale est de 37 °C.

Certaines colonies apparaissent parfois muqueuses (présence de l'antigène K). Sur milieu gélosé sélectif : Hektoen : les colonies apparaissent de couleur jaune –orangé dues à la dégradation du lactose et du saccharose. Sur milieu liquide : apparition d'un trouble homogène après 24 h d'incubation [19].



Figure 3 Escherichia coli sur milieu de Mac Conkey agar après une incubation de 24h [21].

### 3. Caractères biochimiques et enzymatique [20] [13] :

Test	Résultat
Oxydase	-
Catalase	+
Glucose	+
Nitratase	+
ONPG	+
H <sub>2</sub> S	-
Lactose	+
Mannitol	+
Sorbitol	+ (le plus souvent sauf souches de EHEC, mais pas toutes)
Indole	+
Citrate De Simmons	-
Citrate De Christensen	+
VP Voges-Proskauer	-
Urée	-
TDA	-
Gélatine	-
Malonate	-
Inositol	-
Adonitol	-
LDC	variable (90% +)
ODC	Variable
ADH	-

Tableau 1 Caractères biochimiques d'*E. coli*

La plupart des souches fermentent le sorbitol en dehors du sérotype O157 : H7. Ces caractéristiques biochimiques sont partagées par l'ensemble des souches d'*E. coli* en dehors de certains mutants qui sont dépourvus de l'enzyme Glucuronidase. Ces caractéristiques distinctes permettent de rechercher et d'isoler les souches d'*E. coli* dans l'environnement et l'alimentation [22].

### 4. Structures antigéniques :

#### 4.1. Les sérotypes d'*Escherichia coli* :

Ensemble des caractéristiques antigéniques de la bactérie *E. coli* permettant de différencier des souches appartenant à cette espèce [23], Trois (03) antigènes de surface ont pu être étudiés

et retenus: les antigènes somatiques « O » (de l'Allemand "OhneKapsel ") de nature lipopolysaccharidique (LPS), les antigènes capsulaires « K » (ou antigènes de Kauffmann) de nature polysaccharidique et les antigènes ciliaires « H » (de l'Allemand "Hauch ") de nature protéique [24].

#### 4.1.1. L'antigène O :

L'antigène O est l'un des constituants cellulaires les plus variables, en raison de la variation des sucres présents dans l'unité O et des liaisons au sein et entre les unités O. La diversité permet aux différents clones de l'espèce de présenter chacun une surface qui offre un avantage sélectif dans sa niche spécifique, ce qui explique probablement le maintien de la diversité de l'antigène O. Actuellement le sérotype O d'*E. coli* comprend 181 antigènes O [6].

#### 4.1.2. L'antigène H :

Les antigènes H ne servent pas à l'identification des *E. coli* pathogènes mais présentent un grand intérêt au point de vue épidémiologique : l'identité de l'antigène H constitue un élément pour assurer qu'il s'agit d'une même souche. La diversité des antigènes H est due aux différents types de flagelline composant la structure du flagelle. C'est le flagelle qui permet la mobilité bactérienne [25]. La sérologie a défini 53 antigènes flagellaires H [26].

#### 4.1.3. L'antigène K :

Il existe 3 types d'antigène K désignés par les lettres L, A ou B.

L'antigène L est le plus fréquent mais est thermolabile (il est détruit en une demi-heure à 100 °C). Donc le chauffage provoque une perte du pouvoir antigénique, du pouvoir de fixer les anticorps et du pouvoir de masquer l'antigène O.

L'antigène A est rare ; c'est un antigène capsulaire (les *E. coli* encapsulés sont relativement fréquents dans les infections urinaires). L'Ag A est très thermostable (il faut un autoclavage pour le détruire).

L'antigène B est toujours présent chez les *E. coli* entéro-pathogènes de gastro-entérite infantile. Il a une thermolabilité intermédiaire : après une demi-heure à 100 °C, il reste toujours de l'antigène B mais l'antigène O peut entrer en contact avec le sérum par « trouage » de l'enveloppe, la fixation de l'anticorps est toujours positive mais le pouvoir antigénique se perd progressivement (en fonction de la durée de chauffage) [25]. On différencie plus de 80 antigènes K [27].

#### **4.2. Les phylogroupes d'*E. Coli* :**

Un *E. coli* comporte de 4200 à 5500 gènes dans son génome et il existe dans l'espèce *E. coli* un total d'environ 20.000 gènes [28].

Des combinaisons de gènes peuvent être utilisées pour regrouper les souches d'*E. coli* en groupes phylogénétiques. Les données de typage de séquences multilocus (MLST) améliorent la compréhension de la structure phylogénétique d'*E. coli* et ont permis de classer les souches dans l'un des sept phylogroupes ; quatre groupes majeurs A, B1, B2 et D et trois groupes mineurs C, E et F [29].

La prévalence et la répartition de la bactérie *E. coli* appartenant aux phylogroupes principaux A, B1, B2 et D chez les mammifères sont conditionnées par les caractéristiques de l'hôte (alimentation, morphologie du tube digestif et masse corporelle) et par les facteurs environnementaux (climat et géolocalisation) [30].

#### **4.3. Les pathotypes d'*E. Coli* :**

Le vétérinaire danois Carl Oluf Jensen se basant sur le concept de "pathotype" affirme que la bactérie *E. coli* est composée de groupes hétérogènes composés de souches provoquant des pathologies et de souches tout à fait inoffensives [24].

On distingue les souches d'*E. coli* pathogènes selon la localisation intestinale ou extraintestinale des infections qu'elles produisent. Les souches d'*E. coli* pathogènes extra-intestinales sont regroupées sous la dénomination commune ExPEC (Extra intestinal Pathogenic *E. coli*). On distingue essentiellement deux pathovars au sein des ExPEC :

- les *E. coli* uro-pathogènes (UPEC),
- les *E. coli* responsables de méningites, le plus souvent chez le nouveau-né.

Les infections extra-intestinales à *E. coli* sont communes à tous les groupes d'âge et peuvent mettre en jeu quasiment n'importe quel organe ou site anatomique chez l'homme. Les infections extra-intestinales à *E. coli* regroupent des infections du tractus urinaire, des méningites (le plus souvent chez le nouveau-né), diverses infections intra-abdominales, des pneumonies (chez les patients hospitalisés), des infections sur dispositifs intravasculaires, des ostéomyélites et des infections des tissus mous. Des bactériémies peuvent compliquer l'infection de l'ensemble de ces sites. Les ExPEC sont incapables de produire des infections intestinales, mais peuvent coloniser le tractus intestinal [28].

Par analogie avec la terminologie des souches pathogènes extra-intestinales ExPEC, les souches d'*E. coli* pathogènes intestinales sont regroupées sous la dénomination commune InPEC (Intestinal Pathogenic *E. coli*). On distingue sept pathovars au sein des InPEC :

- les *E. coli* entéro-toxinogènes (ETEC),
- les *E. coli* entéro-hémorragiques (EHEC),
- les *E. coli* entéro-invasifs (EIEC) et les *Shigella*,
- les *E. coli* entéro-pathogènes (EPEC),
- les *E. coli* à adhérence diffuse (DAEC),
- les *E. coli* adhérents et invasifs (AIEC)
- les *E. coli* entéro-agrégatifs (EAEC) [6]

Les souches EIEC, *Shigella* sont des pathogènes obligatoires, c'est à dire qu'elles ne sont quasiment jamais trouvées à l'état commensal dans la flore intestinale. A l'inverse, les souches EAEC, DAEC, EPEC ainsi que les ExPEC sont des pathogènes non obligatoires c'est-à-dire qu'elles peuvent être retrouvées dans les selles des sujets sains avec une fréquence variable selon les individus et les populations humaines étudiées [28].

Acronyme (ordre alphabétique)	Anglais	Français	Classe	Définition
<b>AdEC</b>	Adhesin-positive <i>E. coli</i>	<i>E. coli</i> positives pour des adhésines		
<b>AEEC</b>	AttachingEffacing <i>E. coli</i>	<i>E. coli</i> attachant et effaçant		(AEEC) est une désignation pour les souches d' <i>E. coli</i> connues pour causer des lésions A/E ou au moins porter les gènes de ce trait, et donc inclure des organismes qui entrent dans les classes EHEC ou EPEC [31].
<b>APEC</b>	AvianPathogenic <i>E. coli</i>	<i>E. coli</i> pathogènes aviaires	Invasives : Septicémie Bactériémie	Production d'aérobactine, résistance au complément, fimbriae P, S et/ou F17 et/ou adhésines Afa, antigène capsulaire K1, (hémolysine $\alpha$ )
<b>CDEC</b>	CellDetaching <i>E. coli</i>	<i>E. coli</i> cyto-détachant		
<b>CNEC</b>	Cytonecrototoxic <i>E. coli</i>	<i>E. coli</i> cytonécrototoxinogènes		
<b>DAEC</b>	Diffuse-adherent <i>E. coli</i>	<i>E. coli</i> à adhésion diffuse	Diarrhéogènes : Entérites Entérocolites	Adhésion diffuse sur cellules en culture : adhésines AIDA-I ou Afa

<b>DHEC</b>	Diarrhea-associated Hemolytic E. coli	E. coli diarrhéogènes hémolytiques		
<b>EAEC</b>	Enteroadherent E. coli*	E. coli entéro-adhérent*	Diarrhéogènes : Entérites Entérocolites	Adhésion agrégative sur cellules en culture : adhésines AAF/I
<b>EAEC</b>	Enteroggregative E. coli	E. coli entéro-agrégatifs		
<b>EHEC</b>	Enterohaemorrhagic E. coli	E. coli entérohémostatiques	Diarrhéogènes : Entérites Entérocolites	Responsables d'une entérocolite souvent hémorragique, production de lésions A/E et de toxines Véro
<b>EIEC</b>	Enteroinvasive E. coli	E. coli entéro-invasifs	Diarrhéogènes : Entérites Entérocolites	Envahissement des entérocytes
<b>EPEC</b>	Enteropathogenic E. coli	E. coli entéro-pathogènes	Diarrhéogènes : Entérites Entérocolites	Production de la lésion d'attachement et d'effacement (A/E)
<b>ETEC</b>	Enterotoxigenic E. coli	E. coli entérotoxigènes	Diarrhéogènes : Entérites Entérocolites	Production d'entérotoxines avec accumulation de fluide dans l'intestin, de fimbriae F2 à F6, F41
<b>MAEC</b>	Meningitis Associated E. coli	E. coli associés aux méningites		
<b>NMEC</b>	Neonatal Meningitis E. coli	E. coli des méningites néonatales	Invasives : Septicémie Bactériémie	Production d'aérobactine, résistance au complément, fimbriae P, S et/ou F17 et/ou adhésines Afa, antigène capsulaire K1, (hémolysine $\alpha$ )
<b>NTEC</b>	Non-toxicogenic E. coli*	E. coli non toxigènes*		
<b>NTEC</b>	Necrotoxicogenic E. coli	E. coli nécrotoxigènes	Diarrhéogènes : Entérites Entérocolites	Production de facteurs cytotoxiques nécrosants 1 (CNF1), facteurs cytotoxiques nécrosants 2 (CNF2), fimbriae P, S et/ou F17, adhésines Afa, hémolysine $\alpha$
<b>SePEC</b>	Septicaemic E. coli	E. coli septicémiques		
<b>VTEC/ STEC</b>	Verotoxigenic E. coli/Shiga toxinogenic E. coli	E. coli vérotoxigènes / E. coli shiga toxigènes	Diarrhéogènes : Entérites Entérocolites	Production de toxines actives sur cellules Véro en culture
<b>UPEC</b>	Uropathogenic E. coli	E. coli uropathogènes		

Tableau 2 Liste des acronymes des souches (potentiellement) pathogènes d'E. Coli [24].

## **V. Pouvoir pathogène :**

Les coliformes totaux ainsi que la majorité des *E. coli* ne sont pas pathogènes. Cependant, il existe des groupes de souches pathogènes : entéropathogène (EPEC) ; entérotoxigénique (ETEC) ; entéro-invasif (EIEC) ; entérohémorragique (EHEC) ; entéro-agrégatifs (EAEC) ; à adhésion diffuse (DAEC). Ces groupes possèdent des propriétés toxigènes et invasives qui en font parfois des pathogènes puissants pouvant causer des diarrhées sanguinolantes, le syndrome hémolytique et urémique ainsi que des séquelles diverses ainsi que des décès [32].

### **1. Les infections intestinales :**

Certaines souches d'*E. coli* ont acquis des facteurs de virulence qui les rend pathogènes au niveau intestinal et responsables de gastro-entérites avec diarrhées d'allure banale ou diarrhée sanglante ou diarrhée cholériforme [33].

### **2. Les infections extra-intestinales :**

Les infections extra-intestinales à *E. coli*, telles que les infections des voies urinaires et le sepsis néonatal, représentent un énorme problème de santé publique. Elles sont principalement causées par des souches d'*E. coli* pathogènes extra-intestinales (ExPEC) spécialisées qui peuvent coloniser de manière inoffensive des hôtes humains, mais peuvent également provoquer des maladies en pénétrant dans un site corporel normalement stérile. La capacité de virulence de telles souches est déterminée par une combinaison de traits accessoires distinctifs, appelés facteurs de virulence, en conjonction avec leur arrière-plan phylogénétique distinctif [34].

*Escherichia coli* est une espèce diversifiée qui, du point de vue de la santé humaine, peut être considérée comme comprenant trois sous-ensembles principaux. Les souches commensales colonisent de manière inoffensive le côlon d'hôtes sains, provoquant une maladie extra-intestinale uniquement en présence d'un inoculum important (par exemple, avec un traumatisme abdominal pénétrant) et/ou d'une atteinte importante de l'hôte. Les souches diarrhéiques provoquent des syndromes diarrhéiques dont la présentation clinique et la pathogénèse varient selon les traits distinctifs de virulence de la souche. Ces différences servent de base à la classification des souches en sous-pathotypes, par exemple *E. coli* entérohémorragique (EHEC), *E. coli* entérotoxigène (ETEC) et *E. coli* entéropathogène (EPEC) et *E. coli* entéroagrégatif (EAEC). De telles souches ne provoquent presque jamais d'infection extra-intestinale et, en dehors des pays en développement, colonisent rarement des hôtes sains. Enfin, comme les souches commensales, les *E. coli* pathogènes extra-intestinaux

(ExPEC) colonisent souvent de manière inoffensive l'intestin humain. Cependant, ils ont une capacité unique à pénétrer et à survivre dans des sites corporels extra-intestinaux normalement stériles, et à provoquer des maladies lorsqu'ils le font. Les souches ExPEC sont la principale cause d'infections extra-intestinales à *E. coli* chez l'homme. Bien que traditionnellement désignées comme *E. coli* uropathogènes (UPEC) en raison de leur association avec les infections urinaires, ces souches sont maintenant reconnues comme étant plus largement pathogènes, ce qui conduit à une utilisation généralisée du terme plus inclusif ExPEC [34].

### **2.1. Les septicémies et méningites néonatales :**

Les méningites bactériennes néonatales ont un taux de mortalité qui dépasse 10 %. *E. coli* représente la deuxième bactérie impliquée après le streptocoque du groupe B ; Une infection est dite néonatale si sa date de survenue se situe entre la naissance et le 28<sup>ème</sup> jour, quel que soit le germe responsable. En général, il se produit suite à une contamination durant l'accouchement, en passant à travers les voies génitales, sinon à la suite d'une infection ascendante du liquide amniotique par rupture prématurée des membranes. Lorsque la colonisation des nouveaux nés se reproduit fréquemment à partir de la flore vaginale, on constate que seulement 1 % des enfants contaminés avec des souches potentiellement virulentes vont présenter une infection disséminée [33].

### **2.2. Les infections urinaires :**

*E. coli* est la bactérie la plus souvent en cause dans les infections urinaires communautaires quelles soit basses (cystite) ou hautes (pyélonéphrite) l'infection des voies urinaires se fait en général par voie ascendante. Elle est plus fréquente chez la femme en raison de la brièveté de l'urètre. La gravidité augmente le risque de pyélonéphrite. Chez l'homme, l'infection est généralement secondaire à un obstacle sur les voies urinaires. Elle peut se compliquer de prostatite. *E. coli* est souvent impliqué aussi dans les infections urinaires nosocomiales [7].

### **2.3. Les facteurs de virulence d'*E. coli* uropathogène :**

Les facteurs de virulence importants d'*Escherichia coli* peuvent être divisés en deux groupes : la surface cellulaire bactérienne et le facteur de virulence sécrété. Les facteurs de virulence de la surface cellulaire bactérienne comprennent le plus souvent des fimbriae comme principalement des fimbriae de type 1 et des fimbriae P. Ces fimbriae aident à l'adhésion à la surface de la cellule hôte, à l'invasion des tissus (ce qui est important dans la pathogenèse de l'UPEC causant les infections urinaires), à la formation de biofilm et à l'induction de

cytokines. Le facteur de virulence de la surface cellulaire bactérienne comprend également le flagelle, le lipopolysaccharide capsulaire et les protéines de la membrane externe.

L'hémolysine et les sidérophores sont des facteurs de virulence sécrétés. Ces facteurs de virulence sont importants pour permettre aux bactéries de coloniser les voies urinaires et de persister malgré le fonctionnement efficace du mécanisme de défense de l'hôte [35].

## **VI. Analyse et détermination d'*E. coli* dans les urines :**

L'examen cyto bactériologique des urines (ECBU) permet notamment de diagnostiquer une infection urinaire en identifiant le germe responsable. Associé à un antibiogramme en cas d'infection, il aide le médecin à choisir le traitement le plus efficace.

L'analyse bactériologique des urines consiste à rechercher des germes présents dans les urines, alors qu'elles sont habituellement stériles. Parmi les bactéries recherchées : *Escherichia Coli*, responsable d'environ 80 % des infections urinaires. Un résultat indiqué comme négatif signifie qu'aucune bactérie n'a été retrouvée après culture dans les urines. Un résultat positif signifie qu'une ou plusieurs bactéries ont été identifiées avec une valeur anormale : > 1 000 bactéries/ml pour *Escherichia Coli* et > 10 000 bactéries/ml pour les autres bactéries.

La mention d'une culture polymicrobienne n'est pas significative d'une infection urinaire, car le prélèvement peut avoir été contaminé par la flore génitale ou cutanée. Un nouveau prélèvement est nécessaire : cela est indiqué sur le résultat de l'analyse.

Si une bactérie est trouvée dans l'urine, un antibiogramme peut être effectué. Objectif : tester la sensibilité de la bactérie à différents antibiotiques pour guider le médecin dans sa prescription de traitement [36].

## **VII. Mode de transmission :**

La niche écologique d'*E. coli* est le tube digestif et plus particulièrement le côlon où il constitue, chez la plupart des mammifères, l'espèce prédominante du microbiote aérobie. Son acquisition se fait à partir du microbiote maternel chez le nouveau-né, puis par voie orale, à partir de l'alimentation principalement [27].

- Transmission alimentaire
- Transmission par le contact direct avec les animaux de ferme et leur environnement
- Transmission inter - humaine
- Transmission hydrique

### **VIII. Epidémiologie :**

Au début des années 90, une épidémie d'origine hydrique (243 personnes affectées, dont 32 hospitalisations et 4 décès), mettant en cause la souche O157:H7, s'est produite dans une petite municipalité du Missouri (3 000 habitants). L'origine a été attribuée à l'infiltration d'eau contaminée dans le système d'aqueduc. En 2000, l'épidémie de Walkerton (Ontario) a mis en cause les bactéries *E. coli* O157:H7 et *Campylobacter jejuni*. À la suite de la contamination de l'un des puits municipaux par des déjections de bovins, 7 personnes sont décédées et plus de 2 300 auraient été malades. De plus, chez les personnes infectées, des séquelles à long terme ont été observées [32].

**Chapitre 02**

**Infections**

**urinaires**

## **I. Définition de l'infection urinaire :**

Les infections des voies urinaires (IVU) sont l'une des infections bactériennes les plus dominantes chez l'homme, représentant jusqu'à 150 millions de cas enregistrés par an dans le monde [37]. L'incidence chez les femmes est beaucoup plus élevée que chez les hommes ; la distance plus courte de la vessie chez les femmes (par rapport aux hommes) permet aux colonisateurs bactériens d'atteindre plus facilement la vessie. De plus, l'orifice urétral chez la femme est proche du rectum. Les manipulations urogénitales associées à la vie quotidienne ou aux interventions médicales facilitent le mouvement des bactéries vers l'urètre [38].

L'infection des voies urinaires (IVU) survient lorsque l'agent pathogène est capable de pénétrer dans le système des voies urinaires et d'atteindre plus de  $10^5$  colonies/ml dans l'urine. Les infections urinaires sont connues comme la deuxième cause fréquente de maladies infectieuses. Selon les études précédentes, les infections urinaires représentent environ 40 % de toutes les infections contractées dans les hôpitaux et 50 % des bactériémies qui peuvent prolonger l'hospitalisation et augmenter le taux de morbidité et de mortalité des patients. Aux États-Unis, environ 11 millions de personnes causant des infections urinaires ont été référées chaque année aux centres de santé, et environ 470 000 ont été hospitalisées. En général, on estime que près de la moitié des femmes et 12 % des hommes subiront au moins une infection urinaire au cours de leur vie, et un quart de ces personnes auront la forme de récurrence de la maladie à l'avenir [39].

Les infections urinaires représentent 40 % des infections nosocomiales, généralement associées aux sondes urinaires [40].

## **II. Classification des infections des voies urinaires :**

Les infections urinaires symptomatiques sont classées en uro-septicémie, pyélonéphrite (infection des voies urinaires supérieure) ou cystite (infection des voies urinaires inférieure)

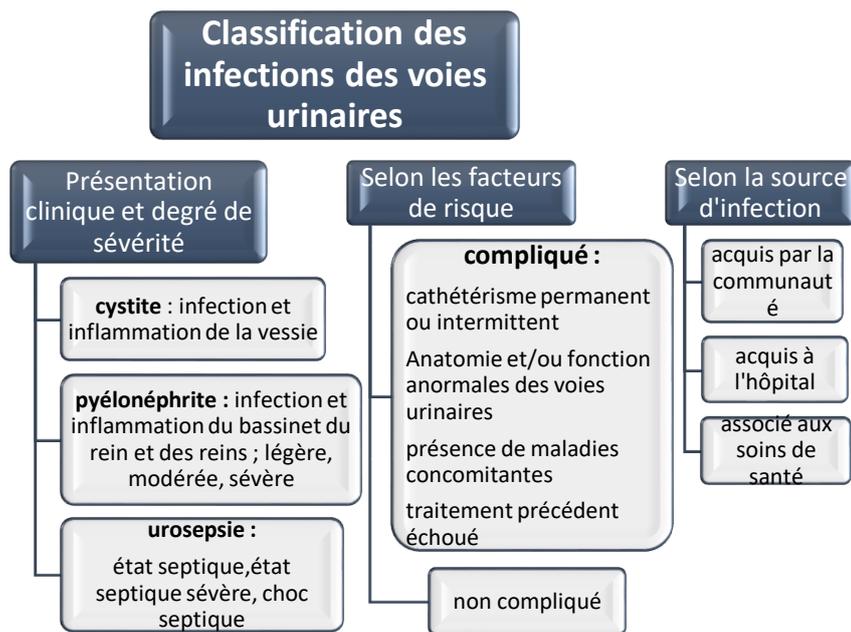


Figure 4 Classification des infections des voies urinaires [41].

### III. Physiopathologie :

La majorité (91 à 96 %) des infections urinaires résultent de la remontée de bactéries de la zone péri-urétrale, migrant de façon rétrograde via l'urètre pour atteindre la vessie et potentiellement les voies urinaires supérieures. La colonisation périurétrale par des bactéries uropathogènes est considérée comme un facteur important. La susceptibilité accrue des filles aux infections urinaires pourrait s'expliquer par la longueur relativement plus courte de l'urètre féminin et la forte colonisation régulière du périnée par des organismes entériques. Les facteurs qui augmentent la colonisation du périnée féminin comprennent un pH vaginal élevé, une adhérence accrue des bactéries aux cellules vaginales et une diminution des anticorps cervico-vaginaux. L'espace préputial est un réservoir potentiel d'agents pathogènes bactériens chez les garçons. Des bactéries peuvent également être introduites dans les voies urinaires via des instruments tels que le cathétérisme. Une propagation hématogène peut également se produire et est plus fréquente au cours des premiers mois de la vie. Autant dire que la majorité des infections urinaires surviennent dans les voies urinaires inférieures. Seule une minorité entraîne une pyélonéphrite. L'invasion du rein par des agents pathogènes génère une réponse inflammatoire intense pouvant conduire à une cicatrisation rénale [42].

#### IV. Symptômes :

Les symptômes d'une infection urinaire sont le besoin constant d'éliminer de très faibles quantités d'urine. Uriner s'accompagne de sensations de brûlure. L'urine peut être trouble et sentir mauvais. La cystite peut parfois s'accompagner d'une fièvre légère, moins de 38°C, et d'un sentiment de malaise. Dans la plupart des cas, les cystites n'entraînent pas de complications. Toutefois, l'infection peut remonter et atteindre le rein. L'apparition de fièvre doit inciter à la vigilance [43].

Syndrome	Culture	Analyse d'urine	Signes et symptômes
<b>Bactériurie asymptomatique</b>	+	+	Aucun se rapportant aux voies urinaires
<b>Cystite</b>	+	+	Fréquence, urgence, dysurie ; moins fréquemment pression sus-pubienne, malaise, nycturie, incontinence (plus fréquent chez les enfants et les personnes âgées)
<b>Pyélonéphrite</b>	+	+	Fréquence, impériosité, dysurie, maux de dos, douleurs au flanc, fièvre, frissons, malaise, nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales
<b>Infection urinaire associée au cathéter</b>	+	+	Fièvre, frissons, altération de l'état mental, malaise ou léthargie sans autre cause identifiée ; douleur au flanc, sensibilité de l'angle costo-vertébral, hématurie aiguë, gêne pelvienne. Si le cathéter a été retiré : comme pour la cystite ou la pyélonéphrite

Tableau 3 Syndromes d'infection des voies urinaires : résultats de laboratoire, signes et symptômes [44].

#### V. Diagnostic :

Les directives de pratique clinique de l'American Academy of Pediatrics (AAP) définissent les infections urinaires en fonction de la culture d'urine et de la présence de pyurie. Plus précisément, la pyurie est identifiée par analyse d'urine : supérieure ou égale à 10 globules blancs (WBC)/mm<sup>3</sup>. Une culture d'urine positive pour les infections urinaires est définie par l'isolement d'un seul uropathogène à une densité supérieure à 10 000 unités formant colonie (UFC)/ml pour les échantillons d'urine prélevés par cathétérisme ou aspiration sus-pubienne (SPA), ou supérieure à 100 000 UFC/ml pour un échantillon d'urine à mi-parcours propre [45].

Cependant, jusqu'à 20 % des femmes présentant des symptômes urinaires classiques peuvent avoir des cultures négatives, selon la valeur seuil utilisée [38].

### **1. Collecte d'échantillons :**

Dans des conditions normales, l'urine dans la vessie est un liquide stérile. Pendant la miction, il peut être facilement contaminé par la flore du périnée, de l'urètre ou du vagin, il est donc important de donner les instructions pour effectuer un prélèvement adéquat de l'échantillon. Ces instructions varieront selon la manière dont le prélèvement est obtenu : par miction moyenne spontanée, cathétérisme vésical, cathétérisme à demeure, ponction sus-pubienne ou chez l'enfant sans contrôle sphinctérien par poche adhésive. Les urines obtenues par miction moyenne représentent de loin les plus fréquentes en laboratoire, et il existe des études qui suggèrent qu'éviter le contact avec les organes génitaux externes est le facteur le plus important pour prévenir la contamination, plutôt que le nettoyage ; cependant le lavage est toujours recommandé [40].

### **2. Transport et conservation de l'échantillon :**

En raison de l'excellent milieu de culture que représente l'urine pour les bactéries, après le prélèvement, les échantillons d'urine doivent être transportés et traités le plus rapidement possible ; Cela minimise la possibilité d'une augmentation des agents pathogènes présents dans l'échantillon, ainsi que des contaminants qui peuvent être présents. Si le transport doit être retardé de plus de 2 h après le prélèvement, l'échantillon doit être conservé à 4 °C ou utiliser des tubes de transport avec conservateur (par exemple 0,5 ml d'acide borique avec du glycérol ou de l'acide borique sodique lyophilisé). Ces tubes de transport de conservateur doivent être remplis d'au moins 3 ml d'urine pour éviter un effet inhibiteur sur les micro-organismes. Ils ne seraient pas indiqués pour la culture de champignons, de mycobactéries, la détection de parasites ou de virus. Il existe des divergences concernant l'utilisation de conservateurs dans le tube urinaire, en raison de l'augmentation ou de la diminution du nombre de certaines espèces productrices d'infections urinaires, de sorte que leur utilisation doit être limitée lorsqu'il n'y a aucune possibilité de réfrigération. Dans tous les cas, le traitement doit être aussi rapide que possible et toujours en suivant les instructions du fabricant [40].

### **3. Critères d'interprétation des résultats :**

Le diagnostic des infections urinaires dans la pratique clinique actuelle dépend de la culture. Selon les critères décrits par Kass, des comptes  $\geq 10^5$  UFC/ml sont considérés comme

significatifs et peuvent être appliqués à la plupart des échantillons. Ce critère serait appliqué dans les bactériuries significatives chez l'homme, et chez la femme s'il est répété dans un deuxième échantillon. Cependant, dans l'urine obtenue par ponction sus-pubienne ou par prélèvements peropératoires, toute numération est considérée comme significative ; chez les femmes atteintes de cystite, des comptages  $\geq 10^2$  UFC/ml sont évalués et chez les hommes chez qui l'obtention du prélèvement est plus difficile à contaminer, l'existence d'une infection urinaire est admise avec des comptages  $\geq 10^3$  UFC/ml, les urines obtenues par cathétérisme vésical sont considérées comme significatives compte  $\geq 10^3$  UFC/ml de tout micro-organisme. Dans des situations autres que celles décrites, une numération  $\leq 10^4$  UFC/ml est considérée comme non significative. Le problème de l'application de ces seuils est que, dans de nombreuses occasions, le laboratoire de microbiologie ne dispose pas de données cliniques pour aider à appliquer ces critères. Les cultures à croissance mixte chez les patients atteints d'une infection urinaire non compliquée acquise dans la communauté indiquent probablement une contamination par la flore fécale ; cependant, ces cultures mixtes chez des patients cathétérisés, hospitalisés ou âgés de plus de 65 ans doivent être évaluées avec prudence [40].

## VI. Etiologies :

Les organismes responsables les plus courants proviennent de la flore intestinale ; *Escherichia coli* représente 80 à 90 % des infections urinaires chez les enfants [38]. D'autres organismes comprennent *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus spp* et *Serratia spp*. *Proteus mirabilis* est plus fréquent chez les garçons que chez les filles [42].

*Streptococcus agalactiae* est relativement plus fréquent chez les nouveau-nés. *Staphylococcus saprophyticus* est très fréquent chez les adolescentes sexuellement actives, représentant 15 % des infections urinaires [46]. Chez les enfants présentant des anomalies des voies urinaires (anatomiques, neurologiques ou fonctionnelles) ou un système immunitaire affaibli, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridians* et *Streptococcus agalactiae* peuvent être responsables. La propagation hématogène de l'infection, une cause rare d'infection urinaire, peut être causée par *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Salmonella non typhoïde*. Les causes bactériennes rares des infections urinaires comprennent *Mycobacterium tuberculosis* et *Streptococcus pneumoniae*. Des virus tels que les adénovirus, les entérovirus, les échovirus et les virus coxsackie peuvent provoquer une

infection urinaire. L'infection associée est généralement limitée aux voies urinaires inférieures [46].

À cet égard, les adénovirus sont connus pour provoquer des cystites hémorragiques. Les champignons (p. ex., *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp.*) sont des causes rares d'infection urinaire et surviennent principalement chez les enfants porteurs d'une sonde urinaire à demeure, d'anomalies des voies urinaires, d'une utilisation prolongée d'antibiotiques à large spectre ou d'un système immunitaire affaibli [42].

## VII. Facteurs de risque d'infections urinaires [45] :

- Dysfonctionnement intestinal et vésical
- Anomalies des voies urinaires structurelles
  - VUR ; Reflux vésico-urétéral
  - Valves urétrales postérieures
  - Syndrome du ventre de pruneau
  - Obstruction de la jonction urétéro-pelvienne ou urétéro-vésicale
  - Mégauretère
  - Maladie polykystique des reins Fonctionnel
  - Vessie neurogène
- Cathéter à demeure
- Statut immunodéprimé
- Nouveau-nés
- Garçons non circoncis

## VIII. Épidémiologie :

Les infections urinaires comptent parmi les infections bactériennes les plus courantes, touchant 150 millions de personnes dans le monde chaque année. L'incidence annuelle des IU est estimée à 11 millions de cas aux États-Unis et à 4-6 millions de cas en France.

Près de la moitié de toutes les femmes connaîtront une IU au cours de leur vie et près d'une femme sur trois aura eu au moins un épisode d'IU nécessitant une antibiothérapie avant l'âge de 24 ans.

Les IU associées aux soins de santé (infections nosocomiales) sont les infections les plus fréquentes parmi toutes les infections associées aux soins de santé. La prévalence de ces infections varie de 12,9 % aux États-Unis et 19,6 % en Europe à 24 % dans les pays en

développement. 80 % des IU associées aux soins enregistrées aux États-Unis sont attribués aux sondes urinaires. Le risque d'IU augmente avec la durée du sondage urinaire [48].

### **IX. Traitement / Gestion [47] :**

Le traitement a varié historiquement de 3 jours à 6 semaines. Il existe d'excellents taux avec la « thérapie à mini-doses » qui implique trois jours de traitement. La résistance d'*E. coli* aux antimicrobiens courants varie selon les régions du pays, et si le taux de résistance est supérieur à 50 %, choisissez un autre médicament.

Le triméthoprim/sulfaméthoxazole pendant 3 jours est un bon traitement à mini-dose, mais les taux de résistance sont élevés dans de nombreuses régions. Les céphalosporines de première génération sont de bons choix pour le traitement à mini-dose. La nitrofurantoïne est un bon choix pour les infections urinaires non compliquées, mais elle est bactériostatique et non bactéricide et doit être utilisée pendant 5 à 7 jours. Les fluoroquinolones ont une résistance élevée mais sont les préférées des urologues pour une raison quelconque.

Récemment, la FDA a approuvé la fosfomycine comme traitement à dose unique pour les infections urinaires non compliquées causées par *E coli*. Un traitement d'appoint par la phénazopyridine pendant plusieurs jours peut aider à soulager les symptômes.

Même sans traitement, l'infection urinaire se résoudra spontanément chez environ 20% des malades.

La bactériurie asymptomatique est assez fréquente et ne nécessite aucun traitement, sauf chez les femmes enceintes, celles qui sont immunodéprimées, ont subi une greffe ou ont subi une intervention urologique.

**Chapitre 03**

**Antibiorésistance**

**d'E. Coli**

**uropathogène**

## I. Antibiotiques :

Le terme « antibiotique » fut proposé en 1941 par Waksman pour désigner toute substance chimique produite par un micro-organisme et capable d'inhiber le développement ou de détruire d'autres micro-organismes. Par la suite, cette notion s'est étendue aux substances semi-synthétiques ou même synthétiques ayant la même fonction. L'antibiotique doit répondre aux critères de la définition de Paul Ehrlich sur la chimiothérapie. Pour ce dernier, une substance chimio-thérapeutique utilisable par voie générale dans le traitement des maladies infectieuses doit être nuisible pour le microorganisme pathogène mais inoffensive pour les cellules de l'hôte. De ce fait, un nombre restreint d'antibiotiques découverts est utilisés en médecine thérapeutique [49].

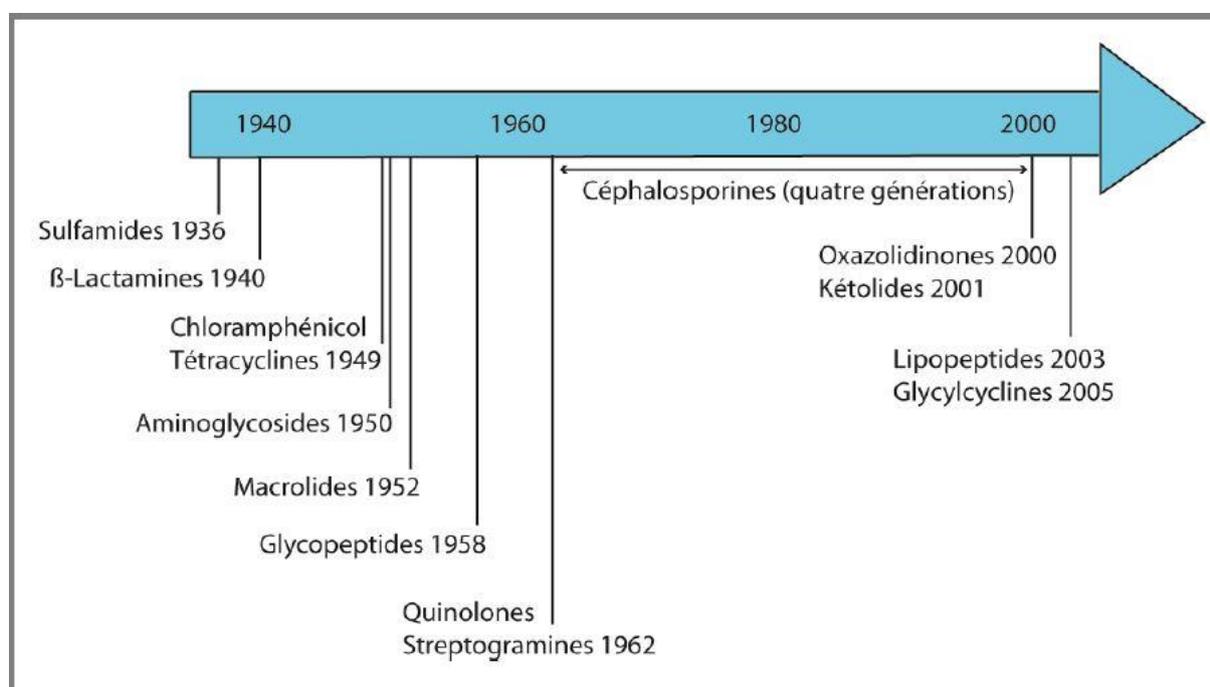


Figure 5 Ordre chronologique de l'apparition des différentes classes d'antibiotiques en usage clinique [49].

## II. Définition de la résistance aux antibiotiques :

On parle de résistance d'une bactérie à un antibiotique lorsque cette bactérie est capable de continuer à se développer en présence de l'antibiotique en question [50].

Un micro-organisme est considéré « résistant » lorsque sa concentration minimale inhibitrice (CMI) est plus élevée que celle qui inhibe le développement de la majorité des autres souches de la même espèce. Les CMI ciblées pour une sensibilité, une sensibilité intermédiaire ou une résistance microbiologique pour chaque espèce de bactéries et pour chacun des antibiotiques sont déterminées par un laboratoire indépendant ; Clinical and Laboratory Standards Institute

(CLSI) et sont mises à jour régulièrement. En fait, une souche est dite « résistante » lorsque la concentration d'antibiotique qu'elle est capable de supporter est plus élevée que la concentration que l'on peut atteindre in vivo à la suite d'un traitement [51].

La résistance des bactéries aux antibiotiques est considérée aujourd'hui par les instances internationales médicales, que l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), The Centers for Disease Control, CDC des états unis, ainsi que The European Centre for Disease Prevention and Control comme une menace mondiale. En effet cette résistance des bactéries aux antibiotiques n'a épargné aucun pays, que ce dernier soit riche ou pauvre, comme l'avait bien précisé le Dr Keji Fukuda, alors Directeur Général adjoint de l'OMS, en avril 2014.

La résistance aux antibiotiques entraîne une augmentation des dépenses médicales, une prolongation des hospitalisations et une hausse de la mortalité [52].

### **III. Types de résistances :**

Le support génétique de la résistance est porté sur le chromosome bactérien, ou sur le plasmide. Les gènes de résistance sont utiles aux bactéries et sont facilement transférables et fréquemment portés par des éléments génétiques mobiles.

Il existe deux grands types de la résistance aux antibiotiques, la résistance intrinsèque ou naturelle et la résistance acquise, (Figure 6). Il y a également d'autres types de résistances telles que la résistance croisée et la Co-résistance [53].

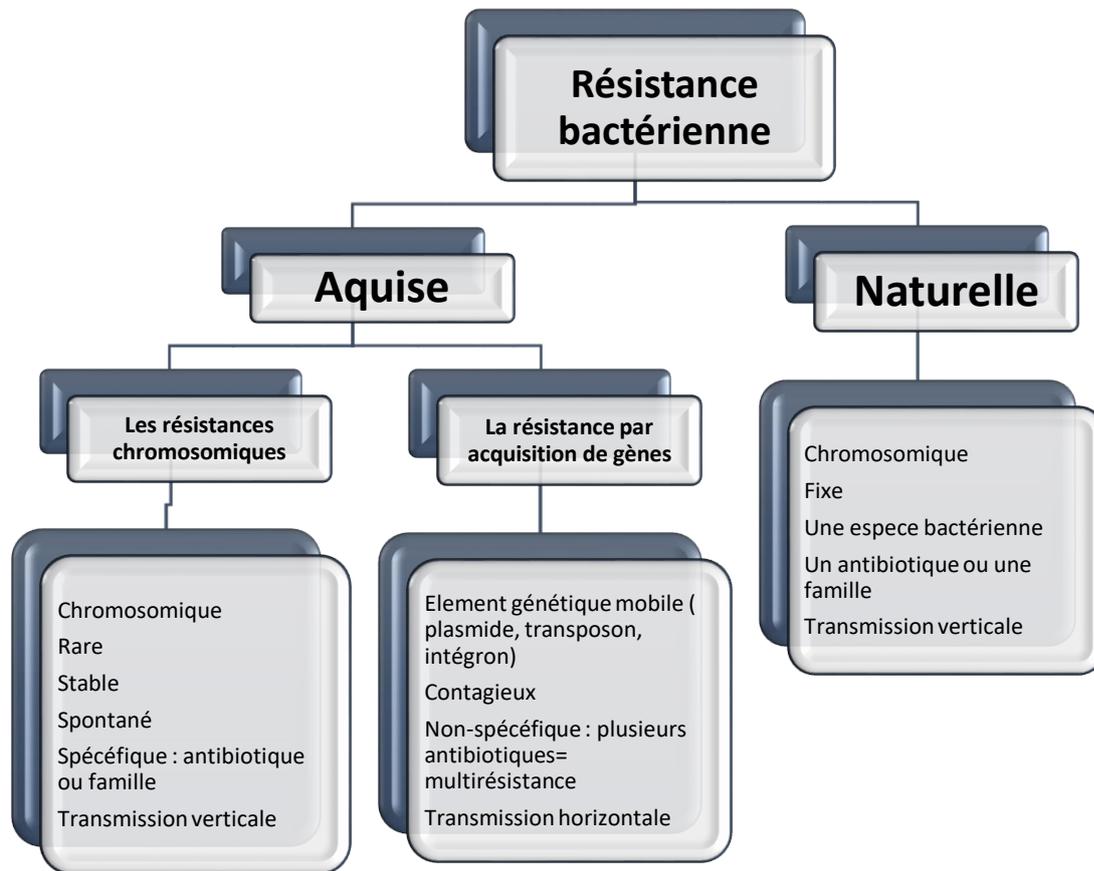


Figure 6 Schéma illustrant les deux grands types de résistance bactérienne [54].

### 1. Résistance naturelle d'*E. coli* (intrinsèque) :

On parle de résistance naturelle lorsque toutes les souches d'une même espèce bactérienne sont résistantes à un antibiotique donné. Il s'agit en fait de bactéries qui sont insensibles au mode d'action de l'antibiotique. Certaines bactéries sont naturellement résistantes à de nombreuses molécules : c'est le cas du bacille de la tuberculose qui n'est sensible qu'à quelques antibiotiques bien précis [50].

Les souches d'*E. coli*, ainsi que toutes les bactéries à Gram négatif non exigeantes, sont résistantes naturellement aux : Pénicilline G, oxacilline, macrolides (érythromycine), lincosamides (lincomycine), streptogramines (pristinamycine), acide fusidique, glycopeptides (vancomycine), oxazolidinones, lipoglycopeptides, rifampicine [55] [56].

Les souches d'*E. coli* sont sensibles à toutes les bêta-lactamines [55] [57].

FOS	AMX	TIC	CF
MOX	CTX	MA	FOX
IPM	AMC	TCC	PIP
	CAZ	ATM	CIP

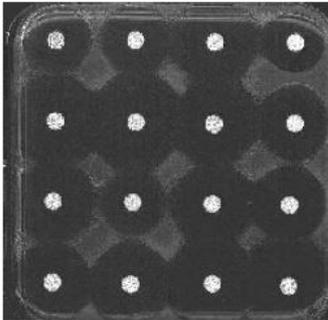


Figure 7 Résistance naturelle d'*E. coli* aux  $\beta$ -lactamines [57].

## 2. Résistance acquise d'*E. coli* (extrinsèque) :

On parle de résistance acquise lorsqu'une ou plusieurs souches d'une espèce bactérienne naturellement sensible à un antibiotique y deviennent résistantes [50].

Elle ne concerne alors que quelques (ou parfois de nombreuses) souches d'une espèce donnée. La résistance acquise est moins stable, mais elle se propage souvent de façon importante dans le monde bactérien. La résistance acquise résulte d'une modification du capital génétique de la bactérie, lui permettant de tolérer une concentration d'antibiotique plus élevée que celle qui inhibe les souches sensibles de la même espèce.

Sur le plan génétique, la résistance peut être acquise par deux voies totalement distinctes, soit des mutations affectant des gènes présents sur le chromosome, soit l'acquisition de gènes étrangers. Ces gènes peuvent provenir du chromosome d'espèces différentes ou être véhiculés par des éléments génétiques mobiles pouvant être transférés d'une bactérie à l'autre [7].

### 2.1. Les résistances chromosomiques :

Elles sont liées à des mutations de l'ADN chromosomique lors de la réplication. La mutation peut porter sur un point quelconque du métabolisme bactérien. Si elle vient à modifier le site d'action de l'antibiotique, ce dernier devient inactif. On parle alors de mutant résistant [7].

Cette résistance chromosomique présente un caractère de rareté puisqu'il intervient en moyenne tous les  $10^5$  à  $10^{10}$  divisions de la bactérie. Ensuite elle possède un caractère

aléatoire car l'antibiotique n'est pas une molécule mutagène donc n'induit pas de mutation chez la bactérie [58].

Cependant l'antibiotique participe à la sélection des bactéries mutantes. On note aussi son caractère spécifique (affecte un antibiotique ou une famille d'antibiotiques qui ont le même mécanisme d'action) [58].

### **2.2.La résistance par acquisition de gènes :**

C'est le mécanisme le plus important, les gènes acquis par la bactérie peuvent être un plasmide ou un transposon. Ces éléments génétiques rendent la bactérie résistante à l'antibiotique par la synthèse de nouvelles protéines. Ces protéines interviennent dans la résistance bactérienne en modifiant la perméabilité à un antibiotique ou en l'inactivant, c'est le cas des enzymes type bêta Lactamase. La résistance par acquisition de gènes est fréquente, elle peut concerner plusieurs antibiotiques à la fois contrairement à la mutation et elle est transférable d'une bactérie à une autre. Il existe quelques antibiotiques pour lesquels le seul mécanisme de résistance est la mutation, alors qu'aucune résistance par acquisition de gènes n'a été retrouvée : les Rifamycines, les Quinolones, Polypeptides et les Furanes [7].

## **IV. L'antibiogramme et son interprétation : [59] [55]**

L'antibiogramme est un examen de routine qui permet de déterminer la sensibilité d'une bactérie aux antibiotiques. Plusieurs méthodes peuvent être utilisées :

- La méthode par diffusion en milieu gélosé : des disques de papier imprégnés d'antibiotiques sont déposés à la surface d'une géloseensemencée avec la bactérie à étudier et diffusent dans la gélose, s'entourant ainsi de zones d'inhibition circulaires, correspondant en une absence de culture. Les diamètres d'inhibition sont dépendants de la sensibilité du germe.
- Les méthodes en milieu liquide, qui sont le plus souvent automatisées.

La lecture de l'antibiogramme doit tenir compte de l'identification de l'espèce bactérienne. Elle permet de :

- Comparer le phénotype étudié au phénotype « sauvage » de la bactérie
- Déterminer les résistances et en déduire les mécanismes

- Donner les résultats de l'antibiogramme :
  - Les antibiotiques testés doivent être classés par familles et leurs noms écrits intégralement sur la feuille de résultat de l'antibiogramme (et non sous forme d'abréviations).
  - Les trois catégories de sensibilité aux antimicrobiens sont définies « JAMAIS PAR DES CROIX » comme suit :
    - ✓ Sensible : l'infection provoquée par la souche testée répondra probablement au traitement par cet antibiotique.
    - ✓ Résistant : l'infection provoquée par la souche testée ne répondra probablement pas au traitement à cet antibiotique.
    - ✓ Intermédiaire : la réponse au traitement est imprévisible, La nouvelle définition de la catégorie I, dont la terminologie proposée par l'EUCAST est « sensible à forte exposition », indique que la probabilité de succès thérapeutique est élevée lorsque l'exposition à l'antibiotique est augmentée [56].
  - Suite aux applications de plus en plus importantes des notions de pharmacocinétique et pharmacodynamie ces récentes années, une nouvelle catégorie de classement dans l'interprétation du test de sensibilité aux antibiotiques a été adoptée. A côté des catégories R, I et S, une 4<sup>me</sup> catégorie, appelée SDD (Susceptible-Dose Dependant), a été proposée pour une interprétation basée sur des valeurs critiques dépendantes de la dose d'antibiotique communément administrée au patient.
  - En cas de BLSE et de carbapénèmases chez les entérobactéries interpréter uniquement en fonction des valeurs critiques. Il est cependant déconseillé de traiter une infection avec une céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération seule ou même associée avec un aminoside. Ne pas hésiter à faire des CMI lorsqu'un traitement antibiotique est entrepris avec ce type de bactéries.

### **1. Antibiogramme d'*E. coli* :**

Méthode par diffusion en milieu gélosé.

Milieu : Mueller-Hinton.

Inoculum : 0.5 MF en eau physiologique.

Conditions d'incubation : 18 heures, 35°C, atmosphère ordinaire.

## V. Les différents mécanismes de résistance :

Un antibiotique agit du fait de son affinité pour une cible vitale pour la bactérie. Sa fixation spécifique inhibe le fonctionnement de cette cible qui est en général une enzyme ou une structure clé impliquée dans la synthèse de la paroi, des acides nucléiques, des protéines ou de la membrane cytoplasmique [53].

Il existe quatre mécanismes principaux (Figure 8) par lesquels les micro-organismes développent de la résistance :

- Modification de la cible de l'antibiotique.
- Inactivation enzymatique de l'antibiotique.
- Réduction de la perméabilité cellulaire.
- Pompes (transporteurs) à efflux.

### Mécanismes de résistance à l'antibiotique

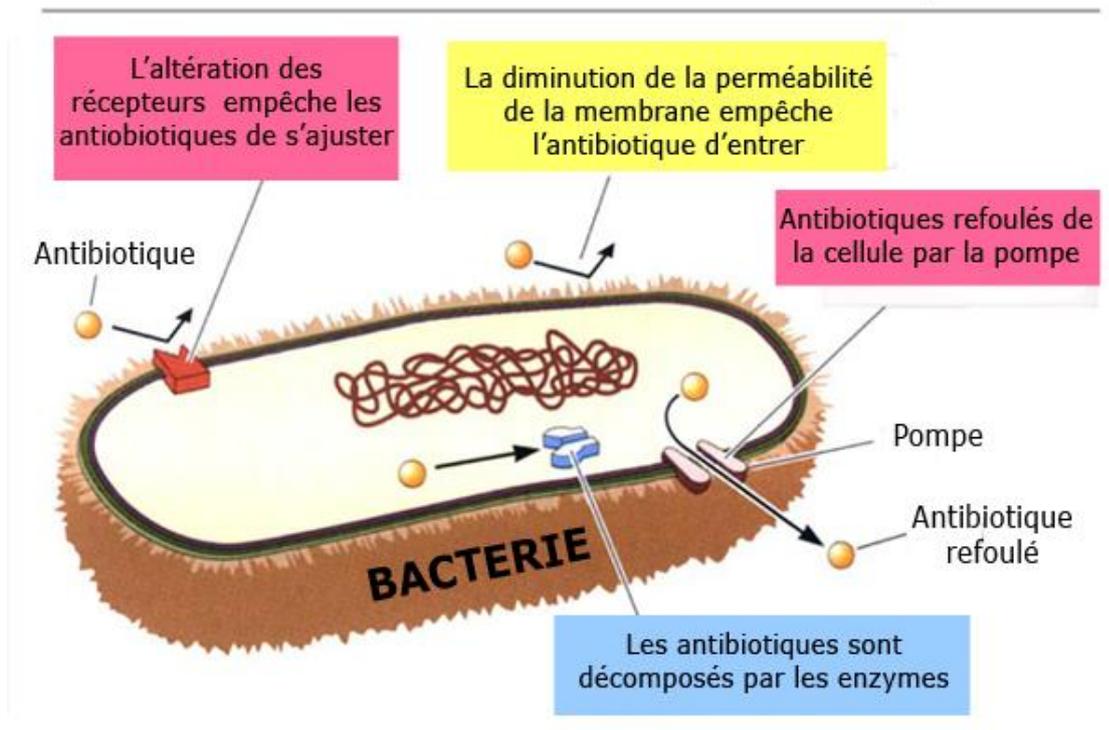


Figure 8 Les différents mécanismes de la résistance d'une bactérie aux antibiotiques [60].

#### 1. Modification de la cible de l'antibiotique :

La cible de l'antibiotique est modifiée et l'antibiotique ne peut plus s'y fixer. Parfois, la cible n'est pas modifiée mais la bactérie est capable de synthétiser une nouvelle cible résistante à l'antibiotique, on parle alors de substitution de cible. C'est un phénomène engendré par des chromosomes ou des plasmides, ce mécanisme de résistance produit une baisse de l'affinité

de l'antibiotique pour son site d'action. Voici quelques exemples de ce mécanisme de résistance

- Altération des protéines de liaison aux pénicillines (PLP).
- Altération des sites de liaison ribosomiaux.
- Altération de l'ADN-gyrase et de la topoisomérase.
- Altération des précurseurs cibles de la paroi cellulaire bactérienne.
- Altération des enzymes cibles [53].

## **2. Inactivation enzymatique de l'antibiotique :**

Le micro-organisme produit une enzyme qui détruit ou inactive l'antibiotique. La production enzymatique peut être induite par un facteur externe (un autre antibiotique) ou constante (non affectée par stimuli externes).

On appelle inductible une résistance qui se produit à la suite d'une exposition à un agent d'une classe pharmacologique donnée et constitutive lorsque les gènes à l'origine de la résistance s'expriment en permanence, même en l'absence de tout antibiotique [53].

## **3. Réduction de la perméabilité cellulaire :**

Les bactéries sont des micro-organismes unicellulaires : une membrane cytoplasmique sépare leur cytoplasme du milieu externe. Les bactéries à gram négatif sont également munies d'une enveloppe additionnelle, la paroi externe, qui sert de barrière et protège les protéines de liaison aux pénicillines (PLP) du milieu externe. Les nutriments et les antibiotiques doivent traverser cette enveloppe pour pénétrer dans la bactérie. Le passage se fait par diffusion passive à travers les canaux que forment les protéines canaliculaires nommées porines, La réduction de la perméabilité cellulaire se produit par diminution de l'entrée de l'antibiotique sur son site, provoquée par une modification de la perméabilité de la membrane interne ou externe de la bactérie. Une altération des porines dans la paroi des bactéries à gram négatif peut réduire ou bloquer la pénétration de l'antibiotique jusqu'à son site d'action. Cette forme de résistance s'exerce généralement à l'endroit de plusieurs antibiotiques appartenant à plus d'une classe [53].

## **4. Pompes à efflux :**

L'antibiotique ne peut atteindre son site d'action par pompage actif de l'antibiotique à l'extérieur de la bactérie (efflux). Les transporteurs d'efflux de plusieurs médicaments sont des composants normaux des cellules bactériennes et contribuent pour une large part à la

résistance intrinsèque des bactéries à de nombreux agents antibactériens. Ces pompes ont besoin d'énergie. L'exposition aux antibiotiques favorise une surexpression par mutation de transporteurs, entraînant une hausse de la résistance bactérienne. Il est également possible qu'une résistance par efflux apparaisse à cause de l'exposition à un antibiotique d'une autre classe. Ainsi, on sait que la ciprofloxacine peut favoriser l'émergence d'une résistance à la céphalosporine par la voie de ce mécanisme. Parmi les bactéries d'importance clinique munies d'une pompe à efflux comme mécanisme de résistance, on trouve l'*E. coli* et le *Shigella*. Le *S. aureus* peut également comporter une pompe à efflux lui permettant d'acquérir une résistance aux macrolides [53].

## VI. Résistance d'*E. coli* aux antibiotiques :

### 1. Résistance aux bêtalactamines :

Les mécanismes de résistance déployés par les entérobactéries, y compris *E. coli*, à l'encontre des  $\beta$ -lactamines sont de quatre ordres, parfois plus ou moins associés : défaut de pénétration par imperméabilité de la paroi bactérienne, excrétion de la molécule antibiotique, défaut d'affinité pour la cible (PLP), mais la production d'enzymes inactivatrices, les  $\beta$ -lactamases, est le principal mécanisme. Les  $\beta$ -lactamases sont des enzymes capables d'ouvrir le cycle  $\beta$ -lactame en créant un intermédiaire acylenzyme instable, menant au final à la perte d'un groupement carboxyle (Figure 9).

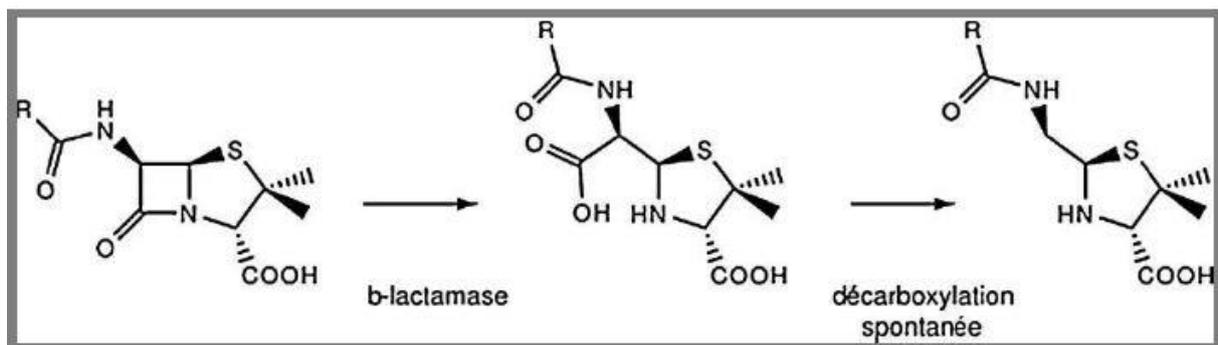


Figure 9 Mécanisme d'hydrolyse d'une  $\beta$ -lactamine par une  $\beta$ -lactamase [49].

La classification structurale d'Ambler des enzymes  $\beta$ -lactamases distingue quatre classes. La classe A correspond aux « pénicillinases » inhibées par l'acide clavulanique, la classe B correspond aux carbapénémases inhibées par l'acide éthylène diamine tétra-acétique (EDTA), la classe C regroupe les « céphalosporinases » non inhibées par l'acide clavulanique et la classe D correspond aux oxacillinases de sensibilité variable à l'acide clavulanique.

*E. coli* produit à très bas niveau une céphalosporinase chromosomique naturelle non inductible de type AmpC, qui peut entraîner chez certaines souches une réduction de la sensibilité aux aminopénicillines, à leur association au clavulanate et/ou aux céphalosporines de première génération.

Dans les dernières décennies, de nombreuses études ont montré l'augmentation, dans le monde, des infections à *E. coli* productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre étendu (BLSE). Ces enzymes sont définies comme des  $\beta$ -lactamases appartenant à la classe A ou D de la classification d'Ambler, capables d'hydrolyser les pénicillines, les céphalosporines de 1ère, 2ème, 3ème et 4ème génération et les monobactames. Par contre, les céphamycines (céfoxitine, céfotétan et latamoxef) et les carbapénèmes restent actifs. Les BLSE sont inhibées par les inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases. En effet, Pour les souches productrices de BLSE, il en résulte une synergie remarquée entre les C3G inactivées et l'acide clavulanique, ce qui est à la base du test de synergie utilisé pour leur détection [49].

## **2. Résistance aux aminosides :**

La modification enzymatique de l'antibiotique est le mécanisme de résistance aux aminosides le plus fréquemment observé chez les entérobactéries. Trois familles d'enzymes modifiant les aminosides (AME) ont été décrites et classées en fonction de la réaction qu'elles catalysent : acétylation d'un groupement aminé (AAC : aminosides N-acétyltransférases), phosphorylation (APH : aminosides O-phosphotransférases) ou nucléotidylation (ANT : aminosides O-nucléotidyltransférases) d'un groupement hydroxyle.

Un autre mécanisme, non enzymatique, conférant la résistance aux aminosides a été décrit chez *E. coli*, il s'agit de la diminution de la concentration intra-cytoplasmique en aminosides. Ce mécanisme est du généralement à une exportation active de l'antibiotique par des pompes d'efflux. Ces systèmes expulsent des antibiotiques dans le milieu extérieur, en utilisant l'énergie du gradient électrochimique de la membrane cytoplasmique [49].

Plus récemment, un autre mécanisme de résistance aux aminosides a été décrit. Il s'agit de la méthylation des nucléotides spécifiques, situés au niveau du site A de l'ARNr 16S, site de liaison des aminosides sur le ribosome, ce qui empêche la liaison de ces antibiotiques à la sous-unité 30S ribosomale. Ce mécanisme confère une résistance de haut niveau à tous les aminosides cliniquement importants, à l'exception de la streptomycine [49].

### **3. Résistance aux fluoroquinolones :**

Depuis leur mise sur le marché, l'incidence de la résistance aux quinolones ne cesse de croître chez les entérobactéries. Cette résistance fait intervenir différents mécanismes chromosomiques et plasmidiques [49].

La résistance chromosomique aux quinolones chez les entérobactéries, résulte essentiellement des mutations ponctuelles au niveau des gènes codant les cibles de ces molécules, les sous-unités A et B de l'ADN gyrase (GyrA et GyrB) et les sous-unités C et E de la topoisomérase IV (ParC et ParE)

La résistance chromosomique aux quinolones peut également être associée à la diminution de la perméabilité membranaire et/ou à la surexpression des systèmes d'efflux. Chez *E. coli*, l'altération des protéines de la membrane externe (porines) a déjà été observée. Ces porines sont nécessaires à la diffusion des quinolones dans le cytoplasme. De plus, des systèmes d'efflux, non spécifiques et constitutifs, sont exprimés par des bacilles à Gram négatif et prennent en charge les quinolones [49].

Un autre mécanisme de résistance plasmidique aux quinolones a été décrit chez des souches d'*E. coli* isolées en Chine. Il s'agit d'une inactivation de ces antibiotiques par acétylation [49].

## **VII. Facteurs de risque d'acquisition d'une résistance aux antimicrobiens chez *E. coli* :**

L'émergence et la propagation de la résistance aux antibiotiques sont le résultat d'une pression sélective exercée par les agents antimicrobiens et de la transmission de micro-organismes résistants. L'exposition à un antimicrobien favorise la survie des souches bactériennes résistantes présentes dans une population. La réduction de la pression sélective des antibiotiques est importante pour prévenir l'émergence d'une résistance microbienne et préserver le plus longtemps possible l'efficacité des médicaments disponibles. La figure 10 présente la manière dont la pression sélective de la résistance s'effectue. Elle décrit les événements qui suivent une mutation spontanée dans une population bactérienne. Si la mutation favorise l'émergence d'une résistance à un antibiotique, celui-ci va détruire les autres bactéries et sélectionner la souche mutante. Les mutants vont se multiplier et devenir prédominants [51].

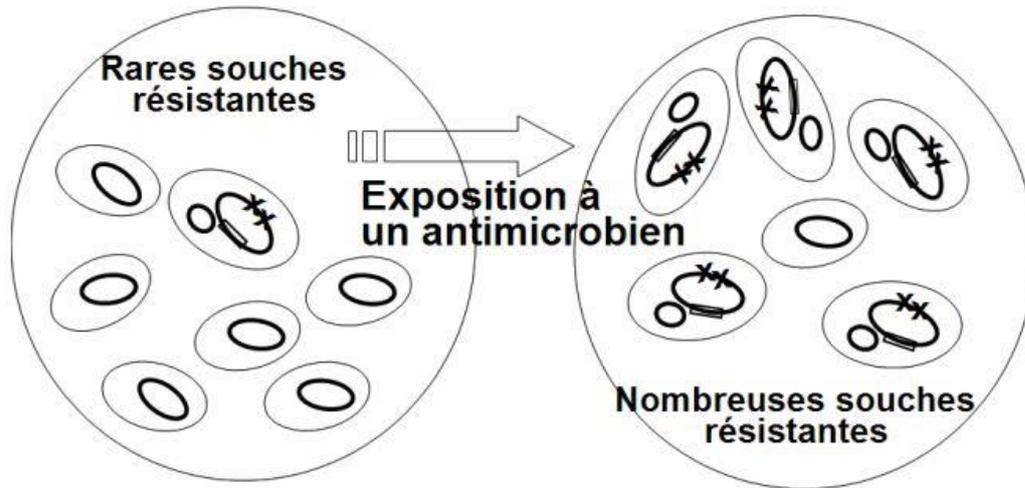


Figure 10 Sélection de souches résistantes aux antimicrobiens [51].

Les principaux facteurs contribuant à l'émergence et à la propagation de la résistance bactérienne sont présentés au tableau 4 suivant :

Facteurs	Exemples
<b>Émergence de la résistance</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usage abusif d'antibiotiques ;</li> <li>• Gravité accrue de l'état des malades hospitalisés ;</li> <li>• Manque de fidélité au traitement ;</li> <li>• Durée trop courte ou dose sous-thérapeutique ;</li> <li>• Diagnostic non confirmé d'infection bactérienne ;</li> <li>• Utilisation inadéquate d'antibiotiques dans les pays en voie de développement.</li> </ul>
<b>Propagation des souches résistantes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mesures d'hygiène inadéquates dans les hôpitaux ;</li> <li>• Non-respect des directives de lutte contre les infections ;</li> <li>• Promiscuité des patients hospitalisés ;</li> <li>• Réduction du personnel infirmier et de soutien ;</li> <li>• Déplacements accrus des patients (transferts de patients colonisés ou infectés entre hôpitaux et milieu communautaire) ;</li> <li>• Voyages internationaux.</li> </ul>
<b>Utilisation d'antibiotiques dans le secteur agro-alimentaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Animaux destinés à la consommation Agriculture et aquaculture.</li> </ul>
<b>Utilisation d'antiseptiques et de désinfectants</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agents antibactériens dans les produits d'entretien ménager, le dentifrice, les pastilles contre le mal de gorge, les savons, etc.</li> </ul>

Tableau 4 Facteurs contribuant à la résistance aux antibiotiques [51].

## VIII. Actualité de l'antibiorésistance d'*E. coli* uropathogène :

### 1. En Algérie :

En 2013, une étude de la prévalence et du profil de résistance des souches d'*Escherichia coli* isolées de différents types de prélèvements a été faite durant une période de 03 mois allant du 17 Février au 17 Mai 2013 qui s'est déroulée au niveau du laboratoire de bactériologie du CHU Khelil Amrane (Bejaia). Parmi 607 prélèvements, 45 souches d'*E. coli* sont isolées dont 32 souches sont isolées des urines [61]. Les résultats de sensibilité des souches d'*E. coli* aux antibiotiques étaient comme suit :

- Une résistance totale à la ticarcilline (100%) Toutes les souches isolées sont sensible à l'imipénème. La résistance des souches isolées vis-à-vis d'autres  $\beta$ -lactamines est variable, La résistance aux quinolones est moins élevée dans les urines avec un taux de 25% pour l'acide nalidixique, 18,75% pour la ciprofloxacine et est de 21,87% pour l'ofloxacine. Sur 32 souches d'*E. coli*, 05 souches sont retrouvées résistantes à la gentamicine (15,62%), 02 souches sont résistantes à le chloramphénicol (6,25%), 18 souches sont résistantes à la colistine (56,25%) et 17 souches à le triméthoprim/sulfaméthoxazole (53,12%), dans les urines.

En 2013, une étude ou 150 souches d'*E. coli* non répétitives (une par patient) ont été isolées entre avril 2012 et janvier 2013 dans les urines de patients ambulatoires (non hospitalisés), au laboratoire central de l'hôpital Zemirli et des services de soins ambulatoires d'Alger [62]. Les résultats de sensibilité des souches d'*E. coli* aux antibiotiques étaient comme suit :

- Une résistance à toutes les molécules testées, à l'exception de l'imipénème, de l'ertapénème, de la fosfomycine et de la colistine, qui étaient actifs contre tous les isolats. Les taux de résistance les plus élevés ont été observés contre l'amoxicilline (71,3 %) et la céfalotine (71,3 %) suivies de la tétracycline (51,3 %), des sulfamides (49,3 %), du triméthoprim (36,7 %), du sulfaméthoxazole-triméthoprim (36,7 %), de l'acide nalidixique (34,7 %), et les fluoroquinolones (22,7-26 %). Les taux de résistance les plus faibles ont été observés contre les aminosides (0,7 à 17,3 %), les céphalosporines de troisième génération (6 à 6,7 %), l'amoxicilline-clavulanate (6 %), l'aztréonam (6 %), la céfoxitine (4 %) et la quatrième génération céphalosporines (3,3 %). **Annexe IV**

En 2017, dans une étude rétrospective sur les prélèvements urinaires prescrits dans le cadre d'ECBU réalisé au sein du service de Microbiologie de la clinique d'Urologie, Néphrologie et

Transplantation Rénale, Daksi de Constantine, durant la période allant du 16/02/2017 au 31/05/2017, 49 patients se sont révélés positifs à une infection urinaire causée par l'espèce *E. coli* [63], les résultats de sensibilité des souches d'*E. coli* aux antibiotiques étaient comme suit :

- Une très bonne sensibilité de 100% pour la colistine et l'imipénème, une forte sensibilité à la cefoxitine et l'amikacine (94%), les furanes (88%), le chloramphénicol (84%), la gentamycine (80%), une sensibilité modérée à la ceftriaxone (78%), la ciprofloxacine et l'acide nalidixique (61%), le bactrim (49%), une faible sensibilité à l'ampicilline et la cefazoline (39%), l'amoxicilline + acide clavulanique (37%).

#### **Annexe I**

En 2017, dans une étude multicentrique réalisée dans trois centres hospitalo-universitaires (CHU) situés dans le Nord-Ouest algérien. Le CHU d'Oran, le CHU de Tlemcen et le CHU de Sidi Bel Abbes, 1200 prélèvements ont été réalisés et 240 souches d'*Escherichia coli* ont été isolées [49], les résultats de sensibilité des souches d'*E. coli* aux antibiotiques étaient comme suit :

- Sur l'ensemble des souches étudiées, les résultats de l'antibiogramme et des CMI ont révélé une bonne activité des carbapénèmes (ertapénème et imipénème) avec une sensibilité de 100%, de la colistine avec 97.5% de sensibilité, de l'amikacine avec 92.9% de sensibilité, de pipéracilline/tazobactam avec 87.9% de sensibilité et de céfoxitine avec 87.1% de bactéries sensibles. Pour les autres antibiotiques, des différents taux de résistance ont été observés, ils varient de 20.4% à 70.8%. **Annexe II**

En 2018, dans une étude effectuée au niveau du laboratoire de bactériologie dans le centre hospitalo-universitaire Ibn Badis (Constantine) au niveau de la palliase d'Examen cytobactériologique des urines ECBU qui permet la détection de la présence des micro-organismes ou des substances suspectes dans les urines [33], les résultats de sensibilité des souches d'*E. coli* aux antibiotiques étaient comme suit :

- Les souches d'*E. Coli* sont résistantes pour tous les antibiotiques de la famille des  $\beta$ -lactamines : amoxicilline, ticarcilline, piperacilline, céfazoline, cefoxitine, céfotaxime, ceftazidime, cefepime, aztreonam, ertapénem. Par contre elles sont très sensibles à l'imipénème. Concernant les aminosides ; gentamycine et tobramycine, l'acide nalidixique, le triméthoprime + sulfaméthoxazole et la minocycline, les souches d'*E*

*.coli* sont résistantes. Alors qu'elles sont très sensibles à la colistine de la famille des polymyxines, les fosfomycine le nitrofurantoïne.

En 2019, une étude a été réalisée sur 20 souches non redondantes d'*Escherichia coli* (une par patient) isolées à partir des urines de patients externes (non hospitalisés), au laboratoire central de l'hôpital Sidi Beloua de Tizi Ouzou [64]. Les résultats de sensibilité des souches d'*E. coli* aux antibiotiques étaient comme suit :

- Les taux de résistance les plus élevés ont été observés avec l'amoxicilline et la céfazoline (18 souches résistantes), ils ont été suivis par les sulfamides (12 souches résistantes). En troisième position l'association sulfaméthoxazole+triméthoprime, la tétracycline, la kanamycine et l'acide nalidixique (7 souches résistantes). En quatrième position viennent le triméthoprime, le céfotaxime et le ceftriaxone (6 souches résistantes). En cinquième position la céftazidime et l'aztréonam (5 souches résistantes). En sixième position viennent l'amoxicilline-acide clavulanique, la gentamycine, l'ofloxacine, la pefloxacine et la ciprofloxacine (4 souches résistantes). En dernière position viennent le céfépime, le ceftiofène et la ceftazidime (2 souches résistantes). La netilmycine, l'amikacine, la colistine et fosfomycine ont été actifs sur toutes les souches.

En 2020, une étude a été réalisée au niveau du laboratoire de microbiologie, centre hospitalo-universitaire (CHU) Saadna Mohamed Abdenour de Sétif. Souches d'*E. coli* isolées de prélèvements d'urine chez les patients hospitalisés et non hospitalisés présentant des signes d'infection urinaire. Ces souches incluses dans l'étude, ont été isolées au laboratoire de microbiologie entre Janvier 2015 et Février 2017. 426 souches bactériennes ont été isolées à partir de 3 944 prélèvements d'urine reçus au laboratoire de microbiologie du CHU de Sétif dont 215 sont des *Escherichia coli* [48]. Les résultats de sensibilité des souches d'*E. coli* aux antibiotiques étaient comme suit :

- Le taux de la résistance des isolats vis-à-vis l'amoxicilline est 79.5%, amoxicilline-acide clavulanique 71.6%, céfotaxime 17.7%, triméthoprime-sulfaméthoxazole 45.6%. Toutes les 215 souches étaient sensibles à l'imipénème et la fosfomycine, avec chacun de ces antibiotiques, une seule souche était résistante (chacune séparément) ; l'ertapénème, mércillinam, amikacine et la colistine. **Annexe III**

En 2020, une étude sur l'émergence des entérobactéries résistantes aux  $\beta$ -lactamines et l'étude phénotypique des mécanismes de résistance de ces isolats a permis de l'identification de 45

isolats dont 17 souches d'*E.coli* ont été enregistrées [65]. Les résultats de sensibilité des souches d'*E.coli* aux antibiotiques étaient comme suit :

- Les taux de la résistance des isolats vis-à-vis l'amoxicilline, amoxicilline+ acide clavulanique ont été de 100%. La résistance aux céfotaxime, céftazidime et la céfépime était 100%, la résistance à la pipéracilline et aztréonam exprime un taux plus élevé de 100% et 94% respectivement. Pour l'imipénème, on a détecté un taux très faible des souches résistantes (6%), Concernant l'ertapénème on a constaté un taux de 19%.

## 2. En Europe :

Ces données sont extraites du rapport basé sur les données communiquées au Réseau européen de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (EARS-Net) pour la période 2015 à 2019, extraites du Système européen de surveillance et du stockage de données décentralisé de l'ECDC pour la résistance aux antimicrobiens et les infections nosocomiales le 10 septembre 2020 [66].

En 2019, 30 pays de l'UE/EEE ont signalé 163 005 isolats d'*Escherichia coli*. Parmi ceux-ci, 129 576 (79 %) isolats avaient des résultats des tests de sensibilité aux antimicrobiens pour les aminopénicillines. 156 887 (96 %) Isolats avaient des résultats des tests de sensibilité aux antimicrobiens pour les céphalosporines de troisième génération. 160 692 (99 %) Isolats avaient des résultats des tests de sensibilité aux antimicrobiens pour les fluoroquinolones. 160 406 (98 %) isolats avaient des résultats des tests de sensibilité aux antimicrobiens pour les aminosides, et 155 841 (96 %) isolats avaient des résultats des tests de sensibilité aux antimicrobiens pour les carbapénèmes. **Annexe V**

- Au niveau de l'UE/EEE, plus de la moitié (57,1 %) des isolats d'*E. coli* étaient résistants à au moins un des groupes d'antimicrobiens sous surveillance (c'est-à-dire les aminopénicillines, les fluoroquinolones, les céphalosporines de troisième génération, les aminosides et les carbapénèmes) **Annexe VI**. Le pourcentage de résistance moyen pondéré en fonction de la population de l'UE/EEE le plus élevé a été signalé pour les aminopénicillines (57,1 %), suivies des fluoroquinolones (23,8 %), des céphalosporines de troisième génération (15,1 %) et des aminosides (10,8 %). La résistance aux carbapénèmes est restée rare (0,3%). **Annexe V**
- Entre 2015 et 2019, il y a eu des tendances significativement à la hausse des pourcentages moyens pondérés en fonction de la population de l'UE/EEE pour la

résistance aux céphalosporines de troisième génération et la résistance aux carbapénèmes, tandis que les tendances de l'UE/EEE pour la résistance aux aminopénicillines, la résistance aux fluoroquinolones et la résistance aux aminosides ont diminué de manière significative au cours de la même période. **Annexe V**

- La résistance à plusieurs groupes antimicrobiens était courante. Parmi les phénotypes résistants, la résistance aux aminopénicillines, à la fois en tant que résistance unique ou en combinaison avec d'autres groupes antimicrobiens, était la plus courante au niveau de l'UE/EEE **Annexe VI**. En 2019, le pourcentage de résistance combinée, mesurée en tant que résistance aux fluoroquinolones, aux céphalosporines de troisième génération et aux aminosides, était de 5,9 % (moyenne pondérée en fonction de la population UE/EEE) et cela avait montré une tendance à la baisse faible, mais statistiquement significative, au cours de la période. 2015-2019. **Annexe V**
- À l'exception de la résistance aux carbapénèmes, d'importantes variations entre les pays ont été notées pour tous les groupes d'antimicrobiens sous surveillance **Annexe V**, avec des pourcentages de résistance généralement plus élevés signalés en Europe méridionale et orientale qu'en Europe septentrionale [66].

### **3. Dans le monde :**

La prévalence de la résistance aux antibiotiques dans les souches d'*E. coli* isolées simultanément à partir d'échantillons humains, animaux, alimentaires et environnementaux de 2000 à 2018 a été évaluée dans cette méta-analyse. La présente étude est la première revue systématique complète sur la prévalence de la résistance aux antimicrobiens chez *E. coli* provenant de différentes sources [67] ;

- Sur la base des résultats de la méta-analyse de cette étude, la prévalence globale de la BMR dans les isolats humains d'*E. coli* était de 22 %. Les résultats de la CMI ont montré que les taux d'isolats d'*E. coli* BMR chez les humains étaient de 12,6 %. La prévalence d'*E. coli* producteurs de BLSE basée sur la CMI dans les isolats humains, était de 42,4 %.
- La prévalence d'*E. coli* producteurs de BLSE dans les isolats humains était de 13 %.

Les analyses ont montré la prévalence de la résistance aux médicaments dans différentes sources et une augmentation documentée de la résistance aux médicaments d'*E. coli*. Les données ont démontré l'évolution de la résistance aux antibiotiques et ont aidé à décrire la prévalence de la résistance aux médicaments dans les souches modernes d'*E. coli*.

Aux États-Unis en 2017, la prévalence nationale des souches d'*E. coli* productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre étendu (BLSE) isolées d'infections des voies urinaires (IU) était de 15,7 %, tandis que les taux de résistance à la lévofloxacine et au triméthoprim-sulfaméthoxazole étaient  $\geq 24$  %. Dans les pays en développement, la situation s'aggrave, comme le rapportent les données de surveillance nationale du Mexique, de la Chine et de la Turquie, où il a été démontré que les souches résistantes à *E. coli* ont une prévalence  $> 40$  % aux céphalosporines, quinolones et triméthoprim/sulfaméthoxazole (TSX), médicaments largement utilisés dans le monde pour traiter empiriquement les infections bactériennes [68].

#### **Annexe VI**

Selon les résultats, la surveillance systématique des infections nosocomiales, la surveillance appropriée des processus d'élimination dans les hôpitaux, la surveillance de l'utilisation des antibiotiques chez les animaux, la surveillance et l'évaluation des schémas de sensibilité aux antibiotiques et la préparation de stratégies antibiotiques fiables peuvent faciliter des actions plus correctives pour l'inhibition et le contrôle des infections à *E. coli* dans différentes parties du monde.

## IX. Epidémiologie :

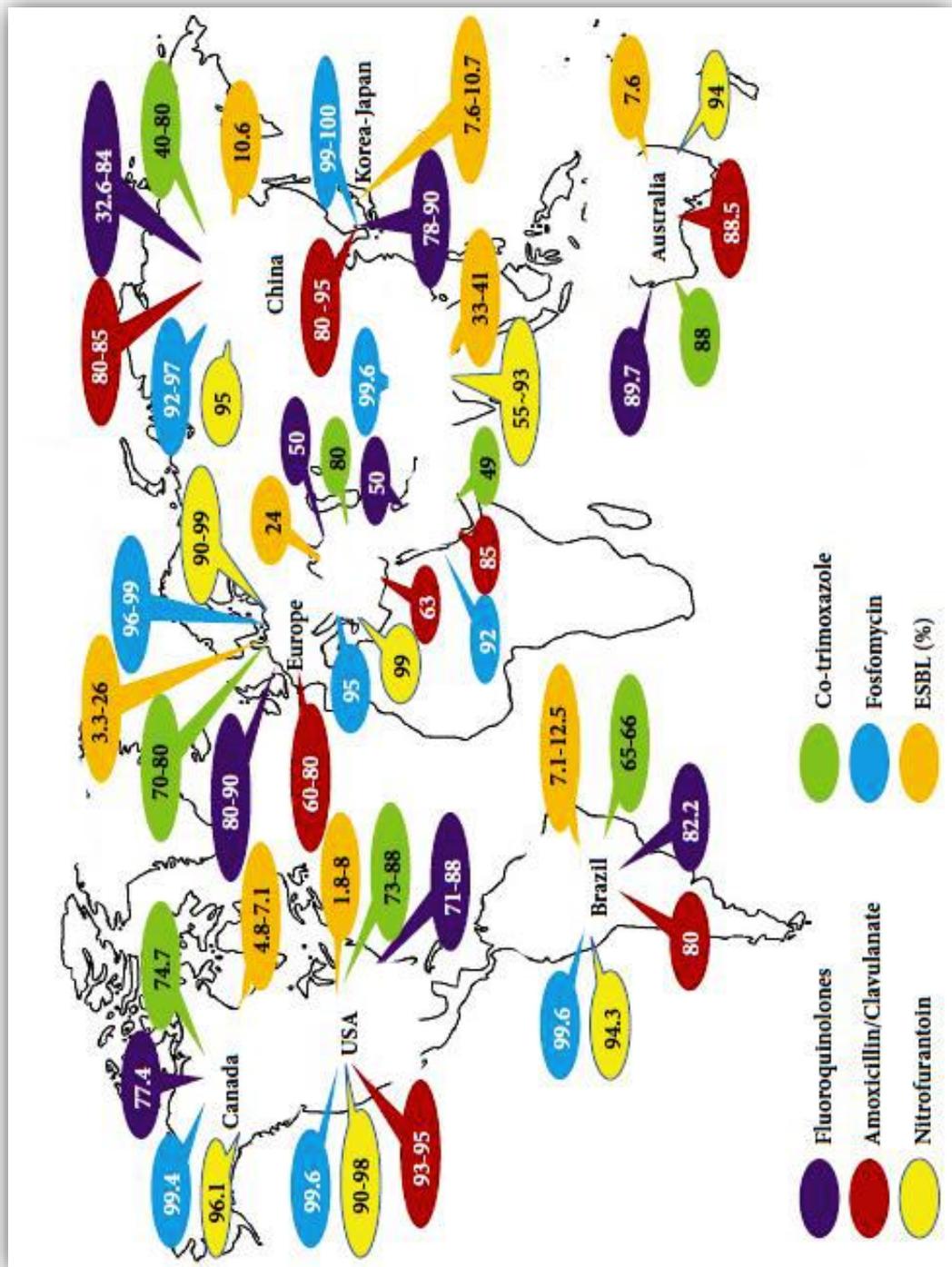


Figure 11 Sensibilités mondiales d'E. coli aux antibiotiques oraux dans les infections des voies urinaires acquises dans la communauté au cours de la dernière décennie [69].

**Chapitre 04**

**Moyens de lutte**

**contre la**

**dissémination des**

**Bactéries résistantes**

## **I. Stratégies et perspectives de lutte contre l'antibiorésistance :**

### **1. Recherche de nouvelles perspectives thérapeutiques :**

Depuis la découverte du premier cas de résistance aux antibiotiques dans les années 1940, les laboratoires pharmaceutiques n'ont pas cessé de développer des solutions et des stratégies, en particulier pharmacologiques, afin de limiter sa survenue [70].

- Modification de la structure des anciens antibiotiques
- Recherche des nouveaux inhibiteurs de bêta-lactamases
- Nouvelles structures d'antibiotiques face aux bactéries résistantes
- Association des antibiotiques avec d'autres molécules :
  - Inhibiteurs des bêta-lactamases.
  - Sels de bismuth (effet antibactérien par inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne/ils alcalinisent le milieu)
  - Huiles essentielles (potentialiser l'efficacité des antibiotiques contre la bactérie multirésistante).
- Anticorps monoclonaux : Leur utilisation a pour but de contrer l'effet pathogène des bactéries, tandis que la bactérie en elle-même doit être contrôlée par le système immunitaire ou par des antibiotiques administrés en plus. Ils sont établis dans le domaine de l'oncologie et pour la prise en charge des maladies auto-immunes, ils ne sont pour l'instant guère utilisés pour la prise en charge des infections bactériennes.
- Inhibiteurs de quorum sensing (QS) : Le quorum sensing (QS) est un système de communication utilisé par de nombreuses bactéries pour synchroniser leur comportement à la densité de population.
- Utilisation de la nanotechnologie : Il s'agit d'une administration de médicaments à l'aide des nanovecteurs. Ces derniers permettent de transporter et de libérer le principe actif au niveau de sa cible pharmacologique. Cette approche augmente par conséquent l'efficacité des médicaments et limite leurs effets indésirables en modulant le parcours pharmacocinétique ainsi que la biodisponibilité. Actuellement, il existe différents systèmes de vectorisation, principalement à base de liposomes ou de nanoparticules constitués le plus souvent de polymères naturels biocompatibles.

- Peptides antimicrobiens (AMPs) : ils favorisent la rupture de la membrane cellulaire bactérienne. Les peptides antimicrobiens sont d'excellents candidats pour le développement de nouveaux antibiotiques [53].

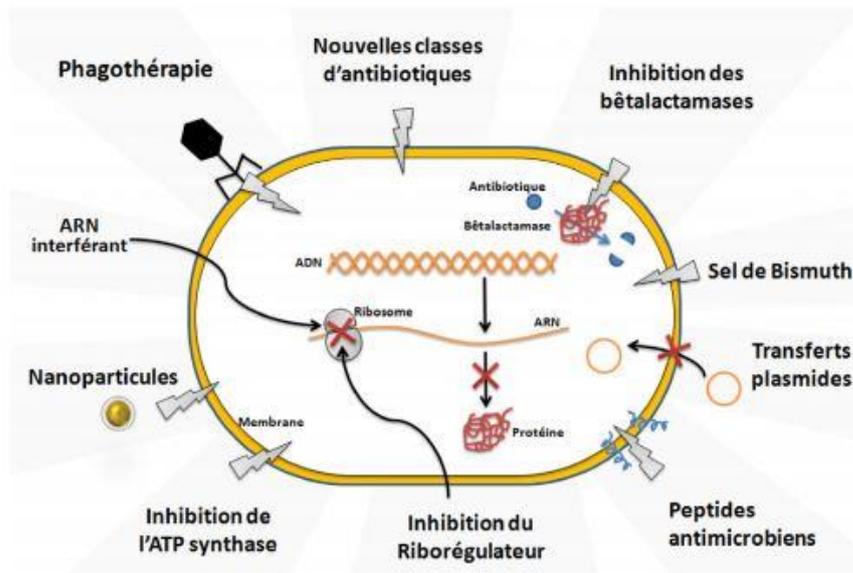


Figure 12 Stratégies et les cibles bactériennes utilisées pour lutter contre la résistance aux antibiotiques [70].

## 2. Perspectives pour diminuer les densités intestinales des bactéries multirésistantes :

### 2.1. Décontamination digestive :

Eradiquer des bactéries pathogènes et/ou multirésistantes, tout en épargnant au maximum les bactéries commensales (en particulier les bactéries anaérobies). La décontamination digestive a été utilisée jusqu'ici le plus souvent pour éliminer les entérobactéries (résistantes ou non) chez des sujets neutropéniques ou des bactéries multirésistantes responsables d'épidémies en réanimation [53].

### 2.2. Inactivation de l'antibiotique :

Prévenir la sélection des bactéries résistantes en inactivant l'antibiotique au niveau du côlon. Les antibiotiques administrés par voie orale sont principalement absorbés au niveau du jéjunum, mais une fraction parvient au niveau du côlon dans lequel la densité bactérienne est maximale. Les antibiotiques administrés par voie parentérale peuvent être filtrés par le foie, puis excrétés par la bile et ainsi parvenir également dans le côlon. Il existe ainsi d'autres stratégies similaires basées sur des adsorbants [53].

### **2.3.Probiotiques et transplantation de microbiote fécal :**

Les probiotiques sont définis comme des micro-organismes vivants qui peuvent conférer un bénéfice à leur hôte après leur administration. Ces probiotiques pourraient exercer un effet barrière contre les bactéries exogènes,

La transplantation du microbiote fécal TMF, qui connaît un regain d'intérêt sans précédent depuis l'identification d'une dysbiose intestinale dans de nombreuses pathologies, consiste à administrer un échantillon de microbiote fécal d'un donneur sain vers un sujet dont le microbiote intestinal est altéré [53].

### **2.4.Programmes de contrôle de l'antibiothérapie :**

Enfin, la diminution de l'exposition aux antibiotiques est peut-être la première solution à apporter au problème de la sélection de bactéries multirésistantes dans le microbiote intestinal. Depuis plusieurs années, des programmes de contrôle de l'antibiothérapie ont été mis en place avec succès dans les hôpitaux, en constituant des équipes pluridisciplinaires (infectiologues, microbiologistes, pharmaciens, hygiénistes) [53].

## **II. Prévention de l'émergence de l'antibiorésistance :**

### **1. Stratégies de prévention [52] :**

On peut prendre des mesures à tous les niveaux de la société pour réduire l'impact et limiter la propagation des résistances. Voici les recommandations et les solutions apportées par l'OMS l'Organisation mondiale de la santé pour lutter contre la propagation de l'antibiorésistance :

#### **1.1.Au niveau individuel :**

Pour prévenir et combattre la propagation de la résistance aux antibiotiques :

- n'utiliser ces médicaments que s'ils sont prescrits par un professionnel de santé qualifié.
- ne jamais exiger d'antibiotiques si votre agent de santé vous dit que vous n'en avez pas besoin.
- toujours respecter les conseils du soignant lorsque vous utilisez des antibiotiques.
- ne jamais partager vos antibiotiques avec d'autres personnes ou utiliser les médicaments qui vous restent.

- prévenir les infections en vous lavant régulièrement les mains, en suivant les règles d'hygiène pour la préparation de la nourriture, en évitant les contacts proches avec des malades, en ayant des rapports sexuels protégés et en tenant vos vaccinations à jour.
- préparer les aliments de façon hygiénique en respectant les Cinq clés pour des aliments plus sains (les garder propres, séparer les aliments crus et cuits, bien les cuire, les conserver aliments à une température adaptée) et choisir des aliments, notamment les produits d'élevage sans antibiotiques.

### 1.2. Les professionnels de santé :

Les stratégies importantes à suivre par les agents de santé sont résumées dans ce tableau 8 :

Stratégies	Moyens	Effets
<b>Lutte contre les infections</b>	Vaccination.	Prévient infection.
	Retrait rapide des cathéters.	Réduit exposition aux antimicrobiens, émergence et sélection de souches résistantes.
<b>Diagnostic adéquat et traitement efficace des infections</b>	Identification rapide du pathogène, détermination de la sensibilité, sélection, posologie et durée optimales du traitement, consultation des spécialistes au besoin.	Contribue à réduire risque d'émergence et de sélection de micro-organismes résistants.
<b>Utilisation judicieuse des antimicrobiens</b>	Utilisation des données de sensibilité locale en traitement empirique, programmes de surveillance quantitative et qualitative de l'usage des antibiotiques, traitement de l'infection et non-contamination ou colonisation, savoir dire non à la vancomycine, cesser le traitement si l'infection est résolue ou non probable.	Prévient usage abusif d'antimicrobiens à large spectre et traitements inutiles.
<b>Prévention de la transmission</b>	Dépistage des patients/du personnel colonisés, Isolement et lavage des mains, barrières préventives importantes (gants, masque, blouse), Communication entre les établissements lors du transfert d'un patient colonisé, Bon rapport nombre de patients/membres du personnel, Espacement des lits.	Permet de réduire la transmission des micro-organismes résistants d'une personne à l'autre.
	Identification précoce des micro-organismes résistants.	Permet de réduire la résistance à grande échelle.

Tableau 5 Stratégies de prévention selon approche multidisciplinaire [51].

### **1.3. Les responsables politiques :**

- veiller à mettre en place un plan d'action national robuste pour endiguer la résistance aux antibiotiques.
- améliorer la surveillance des infections résistantes aux antibiotiques.
- renforcer les politiques, les programmes et la mise en œuvre des mesures de prévention et de lutte contre les infections.
- réglementer et favoriser l'usage rationnel et la mise à disposition de médicaments de qualité.
- diffuser les informations sur l'impact de la résistance aux antibiotiques.

### **1.4. Le secteur des soins de santé :**

Investir dans la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques, vaccins, produits de diagnostic et autres outils.

### **1.5. Le secteur agricole :**

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

## **2. Rôle du pharmacien :**

L'émergence de résistance, bien qu'étant un phénomène naturel d'adaptation des micro-organismes à leur environnement, peut être accélérée par divers facteurs. Toute mauvaise utilisation des antimicrobiens, tout usage abusif et traitement trop court, toute posologie insuffisante, activité trop faible et maladie ne relevant pas du médicament en question renforcent considérablement la probabilité que la bactérie ou d'autres micro-organismes s'adaptent et se multiplient au lieu de disparaître. En tant que pharmaciens, on doit s'assurer que les antibiotiques soient utilisés de façon appropriée. L'usage éclairé d'antibiotiques se définit comme étant la sélection optimale de l'agent, de la dose et de la durée du traitement

antibactérien résultant en la meilleure évolution clinique en termes de thérapie ou de prévention, avec le moins de toxicité et d'impact sur la résistance [51].

Pour toutes ces raisons, l'amélioration de l'emploi de ces médicaments est une priorité si on veut lutter contre l'émergence et la propagation des résistances. En établissement de santé, il faut s'assurer que nos systèmes de distribution des antibiotiques soient bien adaptés. Souvent des systèmes d'arrêt automatique, mis en place pour éviter des traitements prolongés inutilement, peuvent à l'inverse causer un retard de renouvellement des ordonnances d'antibiotiques pour des infections sérieuses et ainsi favoriser l'émergence de résistance si l'attente se prolonge. Le pharmacien devrait également participer activement aux comités multidisciplinaires favorisant l'usage approprié des médicaments et la prévention des infections [51].

### **2.1.Pharmacien hospitalier :**

De par sa place dans la structure hospitalière, sa culture spécifique et sa fonction d'information définie par les textes, le pharmacien hospitalier est le mieux situé pour mettre en œuvre un système d'information transversal permettant le suivi et l'analyse des consommations d'antibiotiques. Les fonctions des pharmaciens hospitaliers, lui confèrent une place déterminante dans la définition de la politique « antibiotique » de l'hôpital. Le rôle de régulateur est celui qui se semble le mieux lui correspondre. Celui-ci ne peut en effet rien tout seul mais il est destinataire en permanence d'informations diverses qui intégrées et replacées dans un contexte orientent les actions à mettre en œuvre ou les évaluent [53].

### **2.2.Pharmacien d'officine :**

Le pharmacien d'officine, en tant que professionnel de santé, est impliqué dans cette démarche de sauvegarde de l'efficacité des antibiotiques (Figure 14).

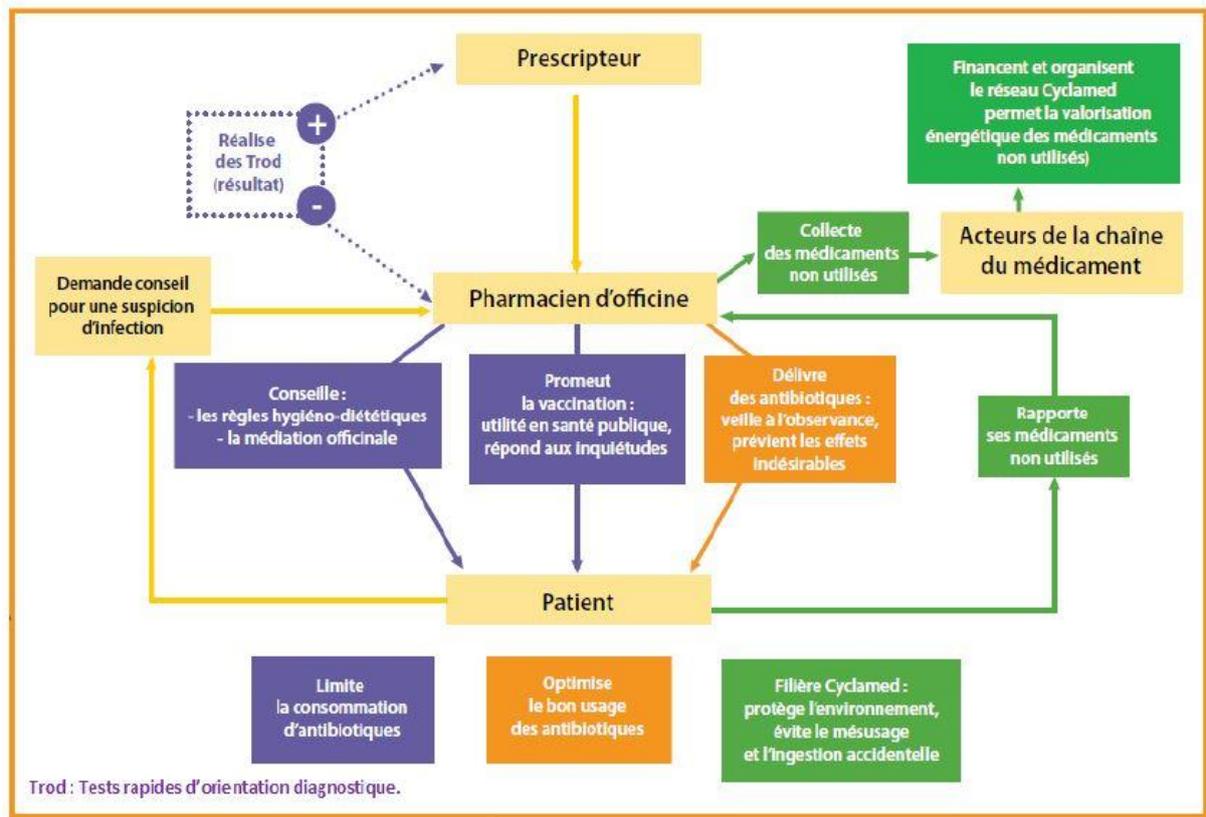


Figure 13 Schéma illustrant les rôles du pharmacien d'officine dans la lutte contre le développement de l'antibiorésistance [71].

## Conclusion :

Les infections urinaires sont causées par des bactéries à Gram-négatif et Gram-positif, ainsi que par certains champignons. Cependant, *Escherichia coli* représente le principal agent responsable d'IU associées aux soins ou d'origines communautaires.

*E. coli* est la bactérie la plus fréquemment rencontrée dans les maladies infectieuses, à la fois dans les hôpitaux et dans la communauté, elle cause à elle seule jusqu'à 75 à 90 % de toutes les IU diagnostiquées. Cette bactérie est caractérisée par une aptitude particulière à acquérir des mécanismes de résistances à des antibiotiques habituellement actifs, pouvant parfois survenir en cours d'antibiothérapie.

L'utilisation massive et inappropriée d'antibiotiques tels que les céphalosporines de troisième génération (C3G) et les fluoroquinolones dans le traitement des IU a été rapidement suivie par l'émergence de souches multirésistantes et a compromis en maints cas l'utilisation de ces molécules de choix dans le traitement de ce genre d'infections.

La résistance aux antibiotiques est devenue un problème majeur de santé publique en Algérie et à travers le monde. En effet, ces dix dernières années, on a assisté à une importante augmentation de la résistance aux antibiotiques à l'échelle nationale chez les bacilles à Gram négatif

La qualification d'*E.coli* comme étant une bactérie multi-résistante présentant une particularité remarquable puisque il avait résisté à la majorité des familles d'antibiotiques testés. C'est ce qui doit être signalé pour permettre aux équipes soignantes de le prendre en charge dans les meilleures conditions et d'éviter la transmission de ce germe qui représente une véritable menace pour la santé publique.

**Annexes :****Annexe I***Tableau 6 Sensibilité aux antibiotiques de 49 souches d'Escherichia coli [63].*

<b>Antibiotiques</b>		<b>Nombre de souches testées</b>	<b>Sensibilité (%)</b>
<b>Bêta-lactamines</b>	Ampicilline	19	39
	Amoxicilline + Acide Clavulanique	18	37
	Cefazoline	19	39
	Ceftriaxone	38	78
	Cefoxitine	46	94
	Imipénème	49	100
	<b>Aminosides</b>	Gentamycine	39
Amikacine		46	94
<b>Phénicolés</b>	Chloramphénicol	41	84
<b>Quinolones</b>	Acide nalidixique	30	61
	Ciprofloxacine	30	61
<b>Sulfamides</b>	Bactrim	24	49
<b>Polymyxines</b>	Colistine	49	100
<b>Furanes</b>		43	88

## Annexe II

Tableau 7 Taux de résistance aux antibiotiques des souches d'E. coli [49].

<b>Antibiotiques</b>	<b>Taux de résistance (%)</b>
<b>Amoxicilline</b>	70.8
<b>Amoxicilline + acide clavulanique</b>	47.5
<b>Ticarcilline</b>	70.8
<b>Ticarcilline + acide clavulanique</b>	50.8
<b>Pipéracilline</b>	68.3
<b>Pipéracilline + tazobactam</b>	12.1
<b>Ertapénème</b>	0
<b>Imipénème</b>	0
<b>Céfoxitine</b>	12.9
<b>Céfotaxime</b>	40.8
<b>Ceftazidime</b>	38.3
<b>Céfépime</b>	35
<b>Aztréonam</b>	39.6
<b>Gentamicine</b>	33.8
<b>Tobramycine</b>	34.2
<b>Nétilmicine</b>	20.4
<b>Amikacine</b>	7.1
<b>Acide nalidixique</b>	42.1
<b>Ofloxacine</b>	40.4
<b>Ciprofloxacine</b>	38.3
<b>Triméthoprim- Sulfaméthoxazole</b>	45.4
<b>Colistine</b>	2.5

## Annexe III

Figure 14 Pourcentages de résistance aux antibiotiques testés. [48]

Antibiotiques	Taux de résistance		
	EC-BLSE n (%) (n = 37)	EC-non-BLSE n (%) (n = 178)	Total n (%)
amoxicilline	37 (100)	134 (75.3)	171 (79.5)
amoxicilline-acide clavulanique	34 (91.9)	120 (67.4)	154 (71.6)
ticarcilline	37 (100)	133 (74.7)	170 (79.1)
mécillinam	1 (2.7)	0 (0)	1 (0.5)
céfoxitine	7 (18.9)	2 (1.1)	9 (4.2)
céfalexine	37 (100)	22 (12.4)	59 (27.4)
cefopodoxime	37 (100)	6 (3.4)	43 (20)
céfotaxime	37 (100)	1 (0.6)	38 (17.7)
ceftazidime	37 (100)	1 (0.6)	38 (17.7)
ceftriaxone	37 (100)	1 (0.6)	38 (17.7)
céfépime	37 (100)	0 (0)	37 (17.2)
imipénème	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ertapénème	1 (2.7)	0 (0)	1 (0.5)
gentamicine	19 (51.4)	11 (6.2)	30 (14)
amikacine	1 (2.7)	0 (0)	1 (0.5)
acide nalidixique	28 (75.7)	45 (25.3)	73 (34)
ciprofloxacine	27 (73)	30 (16.9)	57 (26.5)
triméthoprime-sulfaméthoxazole	24 (64.9)	74 (41.6)	98 (45.6)
fosfomycine	0 (0)	0 (0)	0 (0)
colistine	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.5)
nitrofurantoïne	2 (5.4)	4 (2.3)	6 (2.8)

## Annexe IV

Figure 15 Prévalence et distribution phylogénétique de la résistance aux antibiotiques dans les isolats uropathogènes d'*Escherichia coli* (n = 150) [62]

Antimicrobial	Resistance profile number of isolates (%)			Phylogenetic distribution of resistance number of isolates (%)				
	S	I	R	A (n=27)	B1 (n=27)	B2 (n=57)	D (n=18)	New phylogroups (n=21)
Amoxicillin	43 (28.7)	0 (0)	107 (71.3)	19 (70.4)	20 (74.1)	39 (68.4)	17 (94.4) <sup>a</sup>	12 (57.1)
Amoxicillin-clavulanate	141 (94)	0 (0)	9 (6)	1 (3.7)	2 (7.4)	4 (7)	1 (5.5)	1 (4.8)
Cefalotin	43 (28.7)	0 (0)	107 (71.3)	19 (70.4)	20 (74.1)	39 (68.4)	17 (94.4) <sup>a</sup>	12 (57.1)
Cefoxitin	144 (96)	0 (0)	6 (4)	0 (0)	2 (7.4)	2 (3.5)	1 (5.5)	1 (4.8)
Cefotaxime	140 (93.3)	0 (0)	10 (6.7)	0 (0)	1 (3.7)	6 (10.5)	1 (5.5)	2 (9.5)
Ceftriaxone	141 (94)	0 (0)	9 (6)	0 (0)	1 (3.7)	5 (8.8)	1 (5.5)	2 (9.5)
Ceftazidime	141 (94)	0 (0)	9 (6)	0 (0)	1 (3.7)	6 (10.5)	1 (5.5)	1 (4.8)
Cefepime	145 (96.7)	0 (0)	5 (3.3)	0 (0)	0 (0)	4 (7)	0 (0)	1 (4.8)
Cefpirome	145 (96.7)	0 (0)	5 (3.3)	1 (3.7)	0 (0)	4 (7)	0 (0)	0 (0)
Aztreonam	141 (94)	0 (0)	9 (6)	1 (3.7)	1 (3.7)	6 (10.5)	1 (5.5)	0 (0)
Imipenem	150 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ertapenem	150 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tetracyclines	73 (48.7)	0 (0)	77 (51.3)	15 (55.5)	13 (48.1)	25 (43.8)	14 (77.8) <sup>a</sup>	10 (47.6)
Sulfonamides	73 (48.7)	3 (2)	74 (49.3)	17 (63)	13 (48.1)	21 (36.8) <sup>(a)</sup>	14 (77.8) <sup>a</sup>	9 (42.8)
Trimethoprim	95 (63.3)	0 (0)	55 (36.7)	16 (59.2)	14 (51.8)	6 (10.5) <sup>(c)</sup>	12 (66.7) <sup>a</sup>	7 (33.3)
Sulfamethoxazole-trimethoprim	95 (63.3)	0 (0)	55 (36.7)	16 (59.2)	14 (51.8)	6 (10.5) <sup>(c)</sup>	12 (66.7) <sup>a</sup>	7 (33.3)
Nalidixic acid	97 (64.6)	1 (0.7)	52 (34.7)	14 (51.8)	14 (51.8)	11 (19.3) <sup>(b)</sup>	8 (44.4)	5 (23.8)
Pefloxacin	112 (74.7)	3 (2)	35 (23.3)	8 (29.6)	9 (33.3)	7 (12.3) <sup>(a)</sup>	6 (33.3)	5 (23.8)
Ofloxacin	109 (72.7)	2 (1.3)	39 (26)	9 (33.3)	9 (33.3)	7 (12.3) <sup>(a)</sup>	7 (38.9)	7 (33.3)
Ciprofloxacin	113 (75.3)	3 (2)	34 (22.7)	9 (33.3)	8 (29.6)	6 (10.5) <sup>(b)</sup>	6 (33.3)	5 (23.8)
Gentamicin	138 (92)	0 (0)	12 (8)	0 (0)	2 (7.4)	7 (12.3)	2 (11.1)	1 (4.8)
Kanamycin	124 (82.7)	0 (0)	26 (17.3)	7 (25.9)	5 (18.5)	7 (12.3)	4 (22.2)	3 (14.3)
Netilmicin	147 (98)	2 (1.3)	1 (0.7)	0 (0)	0 (0)	1 (1.7)	0 (0)	0 (0)
Amikacin	147 (98)	0 (0)	3 (2)	1 (3.7)	0 (0)	2 (3.5)	0 (0)	0 (0)
Colistin	150 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Fosfomycin	150 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
MDR phenotype				14 (51.8)	12 (44.4)	22 (38.6)	13 (72.2) <sup>a</sup>	9 (42.8)

## Annexe V

Figure 16 Nombre total d'isolats invasifs testés (N) et pourcentage d'isolats présentant un phénotype résistant (%), d'*E. coli* et du groupe antimicrobien, moyenne UE/EEE pondérée en fonction de la population, 2015-2019 [66]

Bacterial species	Antimicrobial group	2015		2016		2017		2018		2019		2019 EU/EEA country range*	Trend 2015-2019**
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
<i>Escherichia coli</i>	Aminopenicillin (amoxicillin/ampicillin) resistance	79 507	58.9	108 239	59.0	125 866	58.7	133 700	57.5	129 576	57.1	35.5-71.7	↓
	Third-generation cephalosporin (cefotaxime/ceftriaxone/ceftazidime) resistance	91 822	14.6	123 944	14.9	140 584	14.9	152 720	15.1	156 887	15.1	6.2-38.6	↑#
	Carbapenem (imipenem/meropenem) resistance	88 020	0.2	122 437	0.1	140 438	0.1	151 457	0.1	155 841	0.3	0.0-1.6	↑
	Fluoroquinolone (ciprofloxacin/levofloxacin/ofloxacin) resistance	91 832	24.8	125 161	25.2	141 562	25.7	154 698	25.3	160 692	23.8	11.3-43.5	↓
	Aminoglycoside (gentamicin/netilmicin/tobramycin) resistance	91 746	11.6	124 480	11.6	141 788	11.4	154 266	11.1	160 406	10.8	4.7-24.4	↓
	Combined resistance to third-generation cephalosporins, fluoroquinolones, and aminoglycosides	89 780	6.3	121 582	6.4	135 108	6.3	148 206	6.2	153 818	5.9	0.4-19.0	↓

## Annexe VI

Figure 17 *Escherichia coli*. Nombre total d'isolats invasifs testés (n : 118 399) et pourcentage de résistance (%) par phénotype, UE/EEE, 2019 [66]

Resistance pattern	Number of isolates	% of total**
<b>Fully susceptible</b>	<b>50 797</b>	<b>42.9</b>
Single resistance (to indicated antimicrobial group)		
<b>Total (all single resistance)</b>	<b>41 146</b>	<b>34.8</b>
Aminopenicillins	37 854	32.0
Fluoroquinolones	2 783	2.4
Other antimicrobial groups	509	0.4
Resistance to two antimicrobial groups		
<b>Total (all two-group combinations)</b>	<b>12 456</b>	<b>10.5</b>
Aminopenicillins + fluoroquinolones	7 073	6.0
Aminopenicillins + third-generation cephalosporins	2 986	2.5
Aminopenicillins + aminoglycosides	2 190	1.8
Other antimicrobial group combinations <sup>a</sup>	207	0.2
Resistance to three antimicrobial groups		
<b>Total (all three-group combinations)</b>	<b>8 620</b>	<b>7.3</b>
Aminopenicillins + third-generation cephalosporins + fluoroquinolones	5 454	4.6
Aminopenicillins + fluoroquinolones + aminoglycosides	2 468	2.1
Other antimicrobial group combinations <sup>a</sup>	698	0.6
Resistance to four antimicrobial groups		
<b>Total (all four-group combinations)</b>	<b>5 348</b>	<b>4.5</b>
Aminopenicillins + third-generation cephalosporins + fluoroquinolones + aminoglycosides	5 305	4.5
Other antimicrobial group combinations <sup>a</sup>	43	<0.1
Resistance to five antimicrobial groups		
Aminopenicillins + third-generation cephalosporins + fluoroquinolones + aminoglycosides + carbapenems	32	<0.1

## Annexe VI

Tableau 8 Taux de résistance aux antibiotiques d'*Escherichia coli* à différents antibiotiques. [68]

Pays	Taux De Resistance (%)		
	Céphalosporines	Quinolones	TSX
<b>Mexique</b>	54.4	59.0	62.1
<b>Chine</b>	52.4	69.8	Pas fait
<b>Turc</b>	40.7	47.2	58.0

## Références :

- [1] A. A. DIALLO, «Escherichia coli pathogènes et résistantes aux antibiotiques dans les effluents d'origine humaine et animale : Prévalence et caractérisation avant et après traitement épuratoire,» *l'Université Toulouse III - Paul Sabatier*, 2013.
- [2] A. Pantel, «Multirésistance des entérobactéries aux antibiotiques et modulation de l'influx et de,» *Médecine humaine et pathologie. Université Montpellier*, 2015.
- [3] M. SAADOUN, «Thèse Epidémiologie et niveau de résistance des bactéries responsables des infections urinaires à Béni Mellal,» 2020.
- [4] I. B. T. & Z. J. Benhiba, «Epidémiologie et antibio-résistance des infections urinaires à entérobactéries chez l'adulte dans le CHU de Marrakech et implication thérapeutique,» *Revue Africaine d'Urologie et d'Andrologie*, p. 1(4), 2015.
- [5] «National Institute Of Allergy And Infectious Diseases,» [En ligne]. Available: <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/e-coli>. [Accès le 28 JUIN 2021].
- [6] B. F. A. P. A. V. G. X. C. H. W. Q. .. & W. G. Liu, «Structure and genetics of Escherichia coli O antigens,» *FEMS microbiology reviews*, pp. 655-683, 2020.
- [7] B. Assia et M. Khadidja, «Mémoire; Etude phénotypique des souches d'Escherichia coli multirésistantes isolées de CHU Constantine,» 2017.
- [8] E. Benjamin III, Analysis of metal ion catalyzed microwave destruction of Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus, and Escherichia coli, Morgan State University., 2008.
- [9] A. Samie, Escherichia coli: Recent Advances on Physiology, Pathogenesis and Biotechnological Applications, 2017.
- [10] «Centers for Disease Control and Prevention,» Décembre 2014. [En ligne]. Available: <https://www.cdc.gov/ecoli/general/index.html>. [Accès le 29 JUIN 2021].
- [11] «Britannica, The Editors of Encyclopaedia,» "E. coli". Encyclopedia Britannica, 5 Mars 2021. [En ligne]. Available: <https://www.britannica.com/science/E-coli..> [Accès le 10

JUILLET 2021].

- [12] M. P. A. D. S. J. A. M. V. B. B. S. O. C. L. .. & R. Touchon, «Phylogenetic background and habitat drive the genetic diversification of *Escherichia coli*,» *PLoS genetics*, 2020.
- [13] D. Abraham, «Thèse IDENTIFICATION DES SOUCHES D'*Escherichia coli* DANS LES SELLES EN RAPPORT AVEC LA MALNUTRITION A DIORO,» 2018.
- [14] M. C. O. B. A. F. F. D. A. D. A. S. .. & D. E. Smati, «Quantitative analysis of commensal *Escherichia coli* populations reveals host-specific enterotypes at the intra-species level,» *Microbiologyopen*, pp. 604-615, 2015.
- [15] T. R. M. C. O. D. E. & P. F. Berthe, «Evidence for coexistence of distinct *Escherichia coli* populations in various aquatic environments and their survival in estuary water.,» *Applied and environmental microbiology*, pp. 4684-4693, 2013.
- [16] J. H. H. G. S. M. J. B. M. N. Y. T. & I. S. ang, «Environmental *Escherichia coli*: ecology and public health implications—a review,» *Journal of applied microbiology*, pp. 570-581, 2017.
- [17] G. Garrity, «Bergey's Manual® of Systematic Bacteriology: Volume 2: The Proteobacteria,» *Springer Science & Business Media.*, 2007.
- [18] D. DUFOUR, «Thèse Recherche et caractérisation de déterminants génétiques permettant l'adaptation d'une souche d'*Escherichia coli* à la mamelle bovine,» 2008.
- [19] A. Bensakhria, «Magazine science Entérobactériaceae,» 17 AVRIL 2018. [En ligne]. Available: <https://www.magazinescience.com/biologie/enterobacteriaceae/>. [Accès le 9 JUILLET 2021].
- [20] D. D. CLAVE, «FICHE TECHNIQUE : *Escherichia coli*,» *Centre Toulousain pour le Contrôle de qualité en Biologie clinique*, 2015.
- [21] «Biomerieux culturemedia,» [En ligne]. Available: <http://www.biomerieux-culturemedia.com/product/39-mac-conkey-agar>. [Accès le 02 AOUT 2021].
- [22] C. Balière, «Les *Escherichia coli* potentiellement pathogènes dans l'environnement littoral: cas des STEC et des EPEC,» *Doctoral dissertation, Université de Bretagne*

*Occidentale*, 2016.

- [23] «Larousse,» [En ligne]. Available: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/s%C3%A9rotype/16090>. [Accès le 30 JUIN 2021].
- [24] J. Mainil, «Facteurs de virulence et propriétés spécifiques des souches invasives d'Escherichia coli: I) les adhésines et facteurs de colonisation,» *Ann Med Vet*, pp. 105-126, 2003.
- [25] «TechnoScience,» [En ligne]. Available: <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Escherichia-coli-page-3.html>. [Accès le 9 JUILLET 2021].
- [26] P. M. D. C. L. Y. N. D. S. B. G. M. & F. P. Fratamico, « Advances in molecular serotyping and subtyping of Escherichia coli,» *Frontiers in microbiology*, p. 644, 2016.
- [27] P. Bidet, «Escherichia coli/ Shigelle».
- [28] M. Smati, «Place de la structure génétique de l'espèce Escherichia coli dans l'état de son commensalisme intestinal et dans l'expression de sa virulence,» *Doctoral dissertation, Université Paris-Nord-Paris XIII*, 2014.
- [29] F. M. d. A. D. S. S. M. X. M. J. M. S. B. S. M. L. A. P. & H. M. B. Coura, «Phylogenetic group determination of Escherichia coli isolated from animals samples,» *The Scientific World Journal*, 2015.
- [30] O. S. D. P. B. & D. E. Tenaillon, «The population genetics of commensal Escherichia coli,» *Nature reviews microbiology*, pp. 207-217, 2010.
- [31] R. A. & S. D. R. Moxley, «Attaching-effacing Escherichia coli infections in cattle,» *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, pp. 29-56, 2010.
- [32] «Institut Nationale De Santé Publique Du Québec,» 29 AVRIL 2019. [En ligne]. Available: <https://www.inspq.qc.ca/eau-potable/e-coli>. [Accès le 12 JUILLET 2021].
- [33] A. Sarah et L. Borhane, «Mémoire Etude phénotypique des souches Escherichia Coli multi-résistantes,» 2018.

- [34] J. S.-L. E. J. J. R. R. U. D. U. C. R. .. & S. S. M. Vila, «Escherichia coli: an old friend with new tidings,» *FEMS microbiology reviews*, pp. 437-463, 2016.
- [35] C. B. R. B. B. & S. L. B. Shah, «Virulence factors of uropathogenic Escherichia coli (UPEC) and correlation with antimicrobial resistance,» *BMC microbiology*, pp. 1-6, 2019.
- [36] «santé magazine,» 14 NOVEMBRE 2018. [En ligne]. Available: <https://www.santemagazine.fr/sante/examens-medicaux/analyses/decrypter-son-analyse-durine-334952>. [Accès le 18 AOÛT 2021].
- [37] B. M. & P. R. J. Zalewska-Piątek, «Alternative treatment approaches of urinary tract infections caused by uropathogenic Escherichia coli strains-Review,» *Acta Biochimica Polonica*, pp. 129-138, 2019.
- [38] S. E. Geerlings, «Clinical presentations and epidemiology of urinary tract infections,» *Microbiology spectrum*, pp. 4-5, 2016.
- [39] M. R. A. H. M. & B. S. Karam, «Urinary tract infection: Pathogenicity, antibiotic resistance and development of effective vaccines against Uropathogenic Escherichia coli,» *Molecular immunology*, pp. 56-67, 2019.
- [40] I. M.-G. M. C. T.-P. N. & P.-B. B. de Toro-Peinado, «Diagnóstico microbiológico de las infecciones urinarias,» *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, pp. 34-39, 2015.
- [41] B. Kot, «Antibiotic resistance among uropathogenic Escherichia coli,» *Polish journal of microbiology*, p. 403, 2019.
- [42] A. K. W. A. H. L. A. A. & H. K. L. Leung, «Urinary tract infection in children,» *Recent patents on inflammation & allergy drug discovery*, pp. 2-18, 2019.
- [43] «VIDAL,» 28 DECEMBRE 2020. [En ligne]. Available: <https://www.vidal.fr/maladies/reins-voies-urinaires/infection-urinaire-cystite.html>. [Accès le 13 JUILLET 2021].
- [44] B. Foxman, «Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology,

- risk factors, and disease burden,» *Infectious Disease Clinics*, pp. 1-13, 2014.
- [45] B. B. Rachel Millner, «Urinary Tract Infections,» *Pediatr Clin N Am*, p. 1–13, 2019.
- [46] T. A. Schlager, «Urinary tract infections in infants and children,» *Microbiology spectrum*, pp. 4-5, 2016.
- [47] R. W. Bono MJ, «Urinary Tract Infection,» *StatPearls Publishing, Treasure Island*, 2017.
- [48] N. L. Zakaria, «Sensibilité aux antibiotiques et aux huiles essentielles d’Origanum glandulosum Desf. des souches d’Escherichia coli isolées d’infection urinaire au CHU de Sétif,» 2020.
- [49] A. AYAD, «Thèse Etude des mécanismes de résistance aux antibiotiques chez Escherichia coli au niveau des hôpitaux de l’Ouest algérien,» 2017.
- [50] «VIDAL,» 2 MARS 2017. [En ligne]. Available: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/antibiotiques/resistance-antibiotiques.html>. [Accès le 5 AOUT 2021].
- [51] S. Carle, «La résistance aux antibiotiques: un enjeu de santé publique important!,» *Pharmactuel*, p. 42, 2009.
- [52] «OMS,» 31 JUILLET 2020. [En ligne]. Available: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>. [Accès le 5 AOUT 2021].
- [53] K. MARRI, «Thèse Stratégies actuelles de lutte contre l'antibiorésistance,» 2019.
- [54] A. Safaâ, «Thèse EPIDEMIOLOGIE DE LA RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES AU CHU DE MARRAKECH,» 2016.
- [55] «Standardisation des test de sensibilité aux antibiotiques à l'échelle nationale,» 8ème édition, p. 19, Avril 2020. <http://www.sante.dz/aarn/>.
- [56] F. C. V. C. L. D. S. G. K. J. R. L. G. L. H. M. A. M. M.-C. P. F. S. E. V. Guillaume AUBIN, «Comité de l’antibiogramme de la Société Française de Microbiologie,» *Recommandations 2021 V.1.0*, Avril 2021.

- [57] W. & T. D. Sougakoff, «Résistances aux  $\beta$ -lactamines,» *Service de Bacteriologie-Hygiène du CHU Pitié-Salpêtrière*, pp. 9-12, 2003.
- [58] J. L. A. Moroh, «Résistance bactérienne et phytomolécules antimicrobiennes issues de *Morinda morindoides*,» *Doctoral dissertation, Université de Bretagne occidentale-Brest*, 2013.
- [59] M. BAGUERI, «Profil de l'antibio-résistance des germes uropathogènes au service d'urologie sur une durée de dix ans : 2004-2014,» 2015.
- [60] «Antibiotique.eu,» [En ligne]. Available: <https://www.antibiotique.eu/le-fonctionnement-de-la-reacutesistance.html>. [Accès le 15 AOÛT 2021].
- [61] K. Soumia et M. Hanane, «Etude des profils de résistance des souches d'*Escherichia coli* isolées de l'Hôpital Khelil Amrane (CHU Bejaia),» p. 28, 2013.
- [62] F. R. R. B. M. H. Merzouk Yahiaoui, «Antibiotic Resistance, Virulence, and Genetic Background of Community-Acquired Uropathogenic *Escherichia coli* from Algeria,» p. 3, 2015.
- [63] F. R. Chekroud Rania, «ÉTUDE DU PROFIL BACTÉRIOLOGIQUE ET DE LA SENSIBILITÉ AUX ANTIBIOTIQUES DES ENTÉROBACTÉRIES RESPONSABLES DES INFECTIONS URINAIRES,» p. 34, 2017.
- [64] O. S. KARA Hadjer, «Caractérisation phénotypique de la résistance aux antibiotiques chez des souches cliniques d'*Escherichia coli*,» p. 39, 2019.
- [65] A. FATNASSI, «L'étude de la résistance aux bêta-lactamines des entérobactéries isolées de différents prélèvements pathologiques à l'hôpital El-Hakim Saâdan-Biskra,» p. 41, Septembre 2020.
- [66] «European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) Annual Epidemiological Report for 2019,» *ECDC*, 2020.
- [67] M. J. N. a. T. A. Ali Pormohammad, «Prevalence of antibiotic resistance in *Escherichia coli* strains simultaneously isolated from humans, animals, food, and the environment: a systematic review and meta-analysis,» 8 Mai 2019.

- [68] M. Galindo-Méndez, «Antimicrobial Resistance in Escherichia coli,» *E. Coli Infections - Importance of Early Diagnosis and Efficient Treatment*, 2020.
- [69] D. S. L. S. J. & C. H. S. Lee, «Community-acquired urinary tract infection by Escherichia coli in the era of antibiotic resistance,» *BioMed research international*, 2018.
- [70] C. E. L. H. B. A. & F. N. Lemaoui, «Stratégies actuelles de lutte contre la résistance aux antibiotiques,» *Journal des Anti-infectieux*, pp. 12-19, 2017.
- [71] A. L.-F. P. & J.-B. E. Vernhet, «Antibiorésistance, quels rôles pour le pharmacien d'officine?,» *Actualités pharmaceutiques*, pp. 37-40, 2016.
- [72] M. P. a. J. S. L. Weinstein, «M100 The clinical and laboratory standards institute subcommittee on antimicrobial susceptibility testing,» *CLSI*, p. 30ème Ed, Janvier 2020.