

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université SAAD DHLEB BLIDA 1



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biotechnologie

Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention
du diplôme de Master II

Filière :Science Biotechnologique

Option :Biotechnologie Microbienne

Thème

Contribution d'évaluation de l'utilisation des probiotiques
pour traitement des infections urinaires

Présenté par :

***M^{elle}* BENTOUMI ASMA**

***M^{elle}* YETTOU AMAL**

Soutenu le : 21 / 09/ 2020

Devant le Jury composé de :

Mme .AMMAD F

MCA

Univ. de USDB

Présidente

Mme BENKORTEBY H

MAA

Univ. De USDB

Promotrice

Mme BENSAID FT

MAA

Univ. de USDB

Examinatrice

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



Remerciements

Le présent travail est pour nous une occasion et un agréable devoir d'exprimer notre reconnaissance et notre gratitude envers **Dieu: Le tout puissant,**

de nous avoir donnée la patience, la santé et surtout beaucoup de courage et de volonté pour accomplir et achever ce modeste travail pour enfin pouvoir le mettre entre vos mains.

Nos plus sincères remerciements vont spécialement à :

Notre Promotrice : Mme BENKORTEBY pour sa confiance, sa rigueur, sa patience et son exigence dans le travail.

aux membres de jury:

Mme AMMAD la présidente

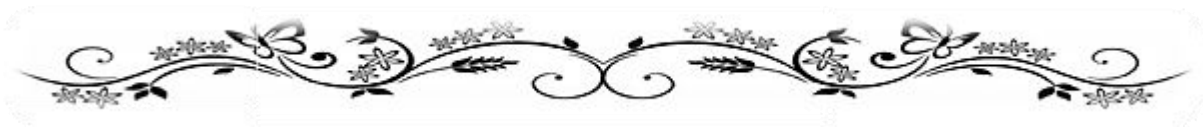
Mme BENSAID FT l'examinatrice

Que tous nos professeurs qui ont contribué à notre formation ces 5 ans trouvent ici l'expression de notre gratitude.

On vous remercie également pour votre disponibilité, votre patience et votre qualité humaine.

Enfin, nous tenons à remercier tout la promo de Biotechnologie Microbienne pour leur coopération et leur union en cette période difficile que sa soit de remonter le morale entre nous ou d'y changer les informations et les expériences





Dédicace

Je tiens à dédier ce travail à toutes les personnes qui me sont chères :

Ce travail n'aura jamais pu voir le jour sans le soutien indéfectible sans limite de mes chers parents (*Mr & Mme BENTOUMI*) qui ne cessent de me donner avec leurs amour les conseils et orientations dans ma vie pour que je puisse arriver à ce que je suis aujourd'hui.

Que dieux vous protège

A ma très chères sœur *FATMA ZOHR*A et son mari et leurs petite ange *MALAK*.

A ma très chère copine *HOUDA CHARIFI*.

Merci infiniment pour votre aide moral

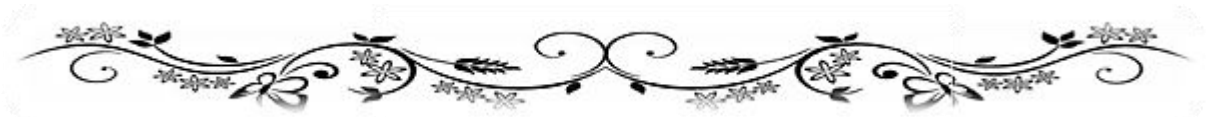
A Tous mes amis, mes collègues et tous ceux qui m'estiment

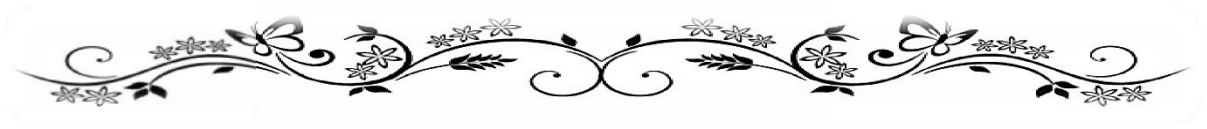
A toutes les personnes m'ayant consacré un moment pour me faire plaisir , me conseiller, m'encourager avec un simple geste ou bien un sourire.

En fin à ma chérebino*me YETTOU AMAL*

Ce n'été pas facile de réaliser ce travail dans ces circonstances, mais votre compréhension, coopération et serrement de couds nous a permis de l'atteindre .

ASMAA .B





Dédicace

Je dédie ce travail qui n'aura jamais pu voir le jour sans les soutiens indéfectibles et sans limites de mes chers parents (*Mr & Mme YETTOU*) qui ne cessent de me donner avec amour conseils et orientations dans ma vie pour que je puisse arriver à ce que je suis aujourd'hui.
Que dieux vous protège et que la réussite soit toujours à ma portée pour que je puisse vous combler de bonheur

A ma très chèresœur *LAMIA* et mon frère *MOHAMED*

A l'homme de ma vie, mon précieux offre du dieu, *DNIDNI AMINE* qui été mon bras droit durant cette période
Avec ces conseils et orientations et son encouragement
Que DIEU te protège

Sans oublier de remercier mes chères copines : *CHAIMA, SABRINA & RANIA*

Merci infiniment Pour votre aide moral

A toutes les personnes m'ayant consacré un moment pour m'aider, me conseiller, m'encourager avec un simple geste ou un sourire

En fin à ma chèrebinôme *ASMA ABENTOUMI*
Considérer comme deuxième sœurs avant d'être une collègue
Merci beaucoup pour votre efforts , votre compréhension , coopération et ton encouragement au moments de faiblesse
Merci infiniment

AMAL.Y



Contribution d'évaluation de l'utilisation des probiotiques pour traitement des infections urinaires

Résumé

Les infections urinaires constituent un problème majeur de santé publique. Elles se caractérisent par la prolifération anormale d'agents infectieux dans le tractus urinaire.

Elles sont provoquées par des souches bactérienne *Escherichia . coli* uropathogènes classées à l'en tête de la liste des agents causals suivie d'autre espèces et les levures de type *Candidas*.

Le traitement d'infection urinaire est basé sur le choix d'un antibiotique plus efficace permettant d'éliminer la bactérie causale. Ce choix résulte de la réalisation d'antibiogramme au cours du diagnostic cyto bacteriologique.

Cependant, ces antibiotiques utilisés de mauvaise façon entraînent un phénomène d'antibio-résistance qui est devenue la cause d' un impasse thérapeutique .Face au besoin de confronter l'antibiorésistance , deux anciennes approches sont réapparue : la phagothérapie et l'utilisation de probiotiques .

L'utilisation des probiotiques font remplacer une flore vaginal déficiente par la même espèce bactérienne la composant administrée par voie locale ou orale et exerçant son action par la production d'acides lactique , de peroxyde d'hydrogène, de bactériocines ou en modulant les réponses inflammatoire et immunitaire de la muqueuse.comme préventif .

Ces deux approches sont encore en cours de recherche de preuves solides généralisée pour tous les cas mais on peut dire qu'il y a des résultats positifs et prometteuses de réduire ces infections.

Mot clé :

Infections urinaires ,agents infectieux ,traitement , antibiotiques , antibiorésistance phagothérapie , probiotiques

Contribution for the Evaluation of Probiotics used for the Treatment of Urinary Infections

Abstract

Urinary tract infections are a major public health problem, they are characterized by the abnormal proliferation of infectious agents in the urinary tract. They are caused by *Escherichia coli* uropathogenic bacterial strains that are classified at the top of the list of causal agents followed by other species and yeasts type *Candidas*..

The treatment of urinary tract infection is based on the choice of a more effective antibiotic to eliminate the causal bacterium. This choice results from the realization of antibiogram during cytobacteriological diagnosis.

However, these antibiotics used incorrectly causes a phenomenon of antibiotic resistance that has become a therapeutic impasse. to confront antibiotic resistance, two old approaches have reappeared: phagotherapy and the use of probiotics as a precaution.

The use of probiotics results in the replacement of a deficient vaginal flora by the same bacterial species administered locally or orally and exerting its action by the production of lactic acids, hydrogen peroxide, bacteriocins or by modulating the inflammatory and immune responses of the mucosa.

These two approaches are still in the process of searching for generalized solid evidence for all cases but it can be said that there are positive and promising results to reduce these infections.

Key word:

Urinary tract infections ,infectious agents ,treatment , antibiotics , phagotherapy antibiotics , probiotics

دراسة تقييم استخدام مواد البروبيوتيكس من أجل علاج الأمراض البولية

الملخص :

إن التهابات المسالك البولية مشكلة صحية عامة كبرى تتسم بانتشار الكائنات الممرضة بشكل ونسبة غير طبيعية في المسالك البولية.

من مسببات هذا المرض نوع من سلالات بكتيريا القولونية (*E. coli*) التي تتراس قائمة البكتيريا الممرضة تليها مجموعة سلالات بكتيريا اخرى و نسبة نادرة من الخمائر اهمها *Candida*.

العلاج الرئيسي للالتهابات البولية يتمثل في الوصف الطبي المضادات الحيوية الفعالة ضد البكتيريا الممرضة و هذا الوصف يتم بعد تشخيص السيتوبكتيريولوجي و تحديدا بعد اجراء اختبار المضادات الحيوية *antibiogramme* و لكن الوصف الطبي و الاستعمال المتكرر و العشوائي للمضادات الحيوية ادى الى اكتساب البكتيريا الممرضة ميزة المقاومة و ادى تفاقم هذه الظاهرة الى سلوك معادي للعلاج .

الافاق العلاجي بالمضادات الحيوية تسبب في اعادة ظهور منهجين علاجيين سابقين يتمثلان في :

العلاج بالفيروسات القاتلة للبكتيريا او ما يعرف بالبكتيريا العاثية اما المنهج الثاني فيتمثل في استعمال البروبيوتيك للحد من التهابات المسالك البولية و المهبلية .
يؤدي استخدام البروبيوتيكس إلى استبدال الكائنات الحيوية الدقيقة المهبلية الناقصة بالأنواع البكتيرية نفسها التي تستخدم محلياً أو شفهيًا، اما من حيث تأثيرها يتجلى في إنتاج الأحماض اللاكتيرية، أو بيروكسيد الهيدروجين، أو البكتيريا، أو من خلال تعديل الاستجابات التهابية و المناعية للمخاطية
ولا يزال هذين المنهجين العلاجيين في طور البحث عن أدلة قوية و تأثيرات معممة على جميع الحالات، ولكن يمكن القول إن هناك نتائج إيجابية و واعدة للحد من الاصابة بهذا النوع من الالتهابات.

الكلمات المفتاحية :

التهابات المسالك البولية ، مسببات الأمراض ، علاجات ، المضادات الحيوية ، مقاومة المضادات الحيوية،
البكتيريا العاثية *phage*، البروبيوتيك .

Liste de figures

Figures	Titre	Page
Figure 1	Forme topographique des types des infections urinaires chez l'homme	03
Figure 2	Caractères morphologiques d' <i>E.coli</i>	08
Figure 3	Caractères morphologiques de <i>Klebsiella pneumoniae</i>	10
Figure 4	Caractères morphologiques de <i>Proteus mirabilis</i>	11
Figure 5	Caractères morphologiques de <i>Candida albicans</i>	12
Figure 6	Schéma des étapes d'examen cyto bactériologique	15

Liste de tableaux

Liste	Titre	Page
Tableau 1	les symptômes d'infections urinaires	05
Tableau 2	les principaux espèces bactériennes responsables d'infections urinaire	06
Tableau 3	Caractères biochimiques d'E.coli	08
Tableau 4	Caractères biochimiques Proteus mirabilis	11
Tableau 5	Classes d'antibiotiques et leurs spectres d'action dans les infections urinaires	20
Tableau 6	Les souches microbiennes considérer comme probiotiques	22

Sommaire

INTRODUCTION.....	01
-------------------	----

PARTIE 1 : Généralités sur les infections urinaires

1. Définition d'infection urinaire.....	03
2. Classification d'infection urinaire.....	03
▪ Infection urinaire simple.....	03
▪ Infection urinaire compliqué.....	03
3. Types d'infection urinaire.....	03
▪ Cystite.....	04
▪ Urétrite.....	04
▪ Prostatite.....	04
▪ Pyélonéphrite.....	04
4. Les symptômes d'infection urinaire.....	04
5. Les facteurs favorisant les infections urinaires.....	05
5-1 Facteurs lié à l'hôte.....	05
5-2 Facteurs lié aux agents infectieux.....	05
6. Principaux agents étiologiques.....	06

PARTIE 2 : Les agents causaux des infections urinaires

1. <i>E.coli</i>	08
1-1 Position taxonomique.....	08
1-2 Caractères morphologiques.....	08
1-3 Caractère biochimiques.....	08
1-4 Pouvoir pathogène.....	09
1-5 Résistance aux antibiotiques.....	09
2. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	09
2-1 Position taxonomique.....	09
2-2 Caractères morphologiques.....	10
2-3 Caractère biochimiques.....	10
2-4 Pouvoir pathogène.....	10
2-5 Résistance aux antibiotiques.....	10
3. <i>Proteus mirabilis</i>	11
3-1 Position taxonomique.....	11
3-2 Caractères morphologiques.....	11
3-3 Caractère biochimiques.....	11
3-4 Pouvoir pathogène.....	11
3-5 Résistance aux antibiotiques.....	12
4. <i>Candida albicans</i>	12
4-1 Position taxonomique.....	12
4-2 Caractères morphologiques.....	12
4-3 Critères d'identifications.....	13
4-4 Pouvoir pathogène.....	13

PARTIE 3 : Diagnostic et approches thérapeutiques des infection urinaires

I. Diagnostic	15
1. Examen cyto bactériologique des infections urinaires.....	15
1-1 Généralité.....	
1-2 Méthode d'examen cyto bactériologique des infections urinaires....	15
A. Recueil d'urine	15
B. Examen cytologique d'urine	15
C. Examen bactériologique.....	16
▪ mise en culture.....	16
▪ identification.....	16
▪ antibiogramme.....	16
II. Traitements	18
1. Antibiothérapie	18
1-1 Généralité.....	18
1-2 Mode d'action.....	18
1-3 Les antibiotiques utilisés en infection urinaire.....	19
2. La phagothérapie	20
2-1 Généralité.....	20
2-2 Mode d'action.....	20
2-3 Protocole de phagothérapie.....	21
2-4 Effet de la phagothérapie sue les uropathpgènes.....	21
3. Les probiotiques	22
3-1 Généralité.....	22
3-2 Les principaux micro organismes probiotiques.....	22
▪ les Lactobacilles.....	23
▪ les Bifidobactérie.....	23
3-3 Critère fonctionnelle	23
3-4 Mécanisme d'action des probiotique.....	24
▪ Mécanisme d'action de lactobacille	24
A. inhibition de la croissance de pathogène	24
B. inhibition d'adhésion des pathogènes	25
3-5 Probiotiques et infection urinaire.....	25
3-6 Forme et dose d'administration	26
3-7 Exemple de probiotique.....	26
CONCLUSION	27

Référence

Introduction

Les infections des voies urinaires sont considérées comme l'une des infections bactériennes les plus fréquentes, en particulier dans les hôpitaux de soins primaires (**Hotchandani et Aggarwal , 2012**).

L'infection urinaire est la deuxième maladie infectieuse la plus fréquente, après la pneumonie. L'infection urinaire est tenue responsable de 15,5% des hospitalisations et 6,2% des décès chez les adultes de 65 ans ou plus (**Detweiler et al., 2015 ; Kline et Bowdish , 2016**).

Les femmes sont plus atteintes d'infections urinaires que les hommes en raison de leur anatomie (urètre court), de facteurs comportementaux et de l'utilisation de spermicides (**Hotchandani et Aggarwal, 2012**).

La population âgée en raison de l'évolution de son système immunitaire et la microflore prédominante adapté dans leurs corps (microbiome) est également très sujette aux infections urinaires.

Les infections urinaires sont causées par la prolifération anormale d'agents infectieux dans le système urinaire (reins, uretères, vessie, l'urètre) (**Kenkouo , 2008**).

Elles peuvent être asymptomatique de l'urine et symptomatique avec inflammation des structures de système urinaire (**Kouta , 2009**).

L'examen cyto bactériologique des urines est l'un des examens biologiques les moins invasifs et les plus réalisés comme diagnostic de ce type d'infection.

Il se caractérise par une analyse quantitative de la culture de l'urine associée à une analyse quantitative des leucocytes (globules blancs)(**François et al., 2012**).

Le traitement d'infection urinaire est basé sur la prise d'un antibiotique efficace permettant d'éliminer la bactérie.

Ceci est réalisé grâce à la méthode de l'antibiogramme au cours du diagnostic, cependant il existe des bactéries résistantes aux effets de ces antibiotiques ce qui limite le choix de ces derniers (**Dublanchet , 2009**).

Ces antibiotiques, utilisés systématiquement ou de mauvaise façon, créent de plus en plus le phénomène d'antibio-résistance des bactéries responsables des ces infections et donc des risques de réinfection.

C'est pourquoi, aujourd'hui, des recherches sont menées sur l'utilisation de thérapies naturelles et biotechnologiques pour soigner les infections urinaires (Cécile , 2007).

Ces thérapies sont entre autre : la phagothérapie et l'utilisation des probiotiques en traitement préventif.

C'est dans ce cadre que s'inscrit l'objectif de ce travail qui consiste à :

- Identifier les principaux germes à l'origine des infections urinaires.
- Prescrire un traitement alternatif et préventif purement biotechnologique
- Connaitre le principe de chaque traitement et son effet sur les infections urinaires

Partie 1 :
Généralité sur les infections
urinaires

Partie 1 : généralité sur les infections urinaires

1 Définition des infections urinaire

L'infection urinaire est une pathologie qui résulte de la colonisation et de la prolifération des microorganismes dans le tractus de l'appareil urinaire (Pechère et al., 1982).

Biologiquement, elle est définie par la présence de micro-organismes dans l'urine qui peuvent générer une réponse inflammatoire (Prakash et Subramanian, 2016).

Les infections urinaires peuvent être situées au niveau des voies urinaires basses la urètre (urétrite), vessie (cystite) et la prostate (prostatite) que les voies hautes les reins (pyélonéphrite) (François D et al., 2013).

2 Classification des infections urinaires

▪ Infections urinaires simples :

Concerne les patients qui ne présentent pas de facteurs de risque, elles touchent les femmes jeunes sans anomalie anatomique ou fonctionnelle du tractus urinaire (Afssaps, 2008).

▪ Infections urinaires compliquées :

Concerne les patients qui représentent au moins un facteur de risque comme : le diabète, la grossesse, anomalie du système urinaire (Afssaps, 2008).

3 Types d'infections urinaire

Selon la localisation, on distingue : (Fain, 2009)

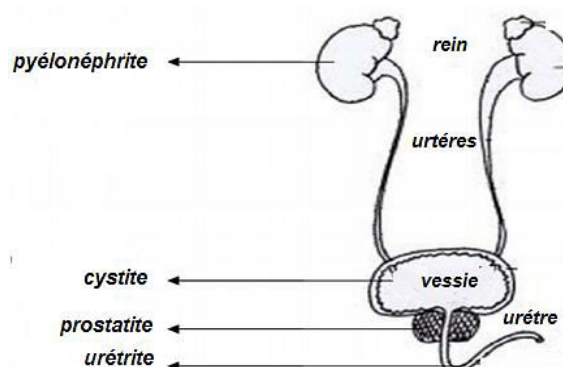


Figure 1: forme topographique des types d'infections urinaires chez l'homme (Boutolle, 2011).

Partie 1 : généralité sur les infections urinaires

➤ La cystite :

La cystite est une inflammation de la vessie souvent d'origine infectieuse bactérienne (Deyra, 2016), plus rarement virale ou fongique (Dugardin et al., 2009).

On distingue une : cystite aiguë simple, cystite aiguë à risque de complication, et cystite récidivante (Pilly, 2016).

➤ Urétrite :

L'urétrite touche uniquement l'urètre, il s'agit d'une infection sexuellement transmissible principalement masculine (Kouta, 2009).

Elle est liée à la présence de différents agents infectieux, dont le plus courant est la *chlamydia* et le *gonocoque* (Moreddu, 2007).

➤ La prostatite :

La prostatite est une inflammation de la glande prostatite aiguë ou chronique .

Elle est fréquente affectant les hommes de tout âge avec une fréquence particulière chez les jeunes adultes (Wainsten, 2012).

➤ Pyélonéphrite :

Il s'agit d'une infection grave qui doit être traitée en urgence à cause d'une cystite qui n'est pas ou mal soignée.

Celle-ci est liée à la prolifération des bactéries de la vessie vers les reins (Drai et al., 2012).

Les germes les plus fréquemment sont des bactéries à gram - types entérobactéries, *E.coli* en tête (Audenet et Bruyere, 2014).

4 Symptômes de l'infection urinaire

Les infections urinaires se manifestent par plusieurs symptômes qui apparaissent chez l'infecté que ce soit homme ou femme, enfant ou âgé (Catherine , 2014).

Ces derniers sont résumés dans le tableau :

Partie 1 : généralité sur les infections urinaires

Cystite (Anglaret et Mortier,2003)	-Pollykiurie : Mictions fréquentes ou peu abondantes, avec parfois impériosité. -Brûlures mictionnelles, urines troubles, parfois sanguinolente. -La cystite ne s'accompagne jamais de fièvre et peut être asymptomatique
Urétrite (Guy albert, 2008)	-Difficulté à uriner avec brulures et parfois urine sanguinolente
Prostatite (Guy, 2008)	- Pollykiurie et présence de pus dans les urines. - Brulures mictionnelles. - Fièvre (39-40°C) pseudo grippale
Pyélonéphrite (Brochard, 2008)	- la plus sévère des infections urinaires avec fièvre et frisson - douleurs intenses au bas du dos ,abdomen et organes sexuelle - vomissement

Tableau 1 : symptômes des infections urinaires

5 Facteurs favorisant l'infection urinaire

La pathogénèse des infections urinaires s'explique par différents facteurs relatifs à l'hôte et aux agents infectieux (Regnault, 2002).

5.1 Facteurs liés à l'hôte :

- **Âge avancé** : les dysfonctionnements mictionnels et le sondage urinaire.
- **Sexe féminin** : L'urètre féminin est court (3-4cm) par opposition au masculin se qui l'exposé aux infections.
- **Facteurs anatomiques** : L'anomalie anatomique ou fonctionnelle de l'appareil urinaire.
- **Facteurs comportementaux** : Mauvaise hygiène,miction rare, boissons insuffisantes

(Lobel et Soussy, 2007 ; Bamba, 2003 ; Anglaret et Mortier, 2003).

5.2 Facteur liés aux agents infectieux

Le pouvoir pathogène d'un agent dépend de son pouvoir invasif (capacité à se multiplier), et de son pouvoir toxicogène (capacité à produire des toxines).

Certaines souches bactériennes (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *staphylococcus aureus*) et levures ne sont pas chassées par le flux urinaire en raison de leurs facteur de virulences : les fimbraes (adhésine) ,les sidrophores , les toxines,les enzymes et proteine

(Laville et Xavier, 2003).

Partie 1 : généralité sur les infections urinaires

6 Principaux Agents étiologiques

De nombreux micro-organismes peuvent infecter les voies urinaires, mais les plus rencontrés sont : bactéries , levures et rarement des virus .

On distingue des infections causées par :

- **Les bacilles à Gram négatif** : *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae* , *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* , *Serratia*.
- **Les Cocci à Gram positif** : *staphylocoque (aureus et saprophyticus)* .
- **Levures** : *Candida spp* , *Candida galbira* , *Cryptococcus* , *Hystoplasma* et *Trichosporon*.

Dans l'infection urinaire simple, *E. Coli* représente 80 % à 90 % des germes alors que dans l'infection urinaire compliquée, il reste à 50 % mais avec l'apparition d'autres germes (**Yombi et marot, 2015**).

Espèce bactérienne		Origine	Rôle infectieux
Entérobactéries	<i>E. coli</i>	Voies génitales basses	C /BA /PN /P
	<i>Proteus mirabilis</i>		C /BA /PN
	<i>Klebsiella</i>		BA / PN / P
	<i>Serratia</i>	Urètre antérieur	
	<i>Enterobacter</i>	Colon	
	<i>Providencia</i>	Environnement hospitalier	
Cocci a gram +	<i>Entérocoque</i>	Voies génitales basses	C / BA / PN
	<i>Streptocoque grp D</i>	Urètre antérieur et postérieur Colon	
	<i>Staphylocoques</i> :	Voies génitales basses	C /BA /PN
▪ <i>S.aureus</i>	Peau		
▪ <i>S. epidermidis</i> ▪ <i>S.saprophytica</i>	Urètre antérieur Environnement hospitalier		
Baciles a gram -	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Environnement hospitalier	C /BA /PN /P

C = cystite / BA= bactériémie asymptomatiques / PN= pyélonéphrite / P= prostatite

Tableau 2 : Les principales espèces bactériennes responsables d'infections urinaire (kouta, 2009)

Partie 2 :
**Les agents causals
d'infections urinaires**

Partie 2 : Les agents causal d'infections urinaires

Les germes les plus fréquemment rencontrés dans les urines infectées sont : les bacilles à gram négatif et les cocci à gram positif, il s'agit essentiellement de *E. Coli* ($\geq 90\%$), *Proteus* (3-4%), les autres entérobactéries.

1 *Escherichia coli*

1.1 Position taxonomique

Régne : Bacteria

Ordre : Enterobacteriales

Embranchement : Proteobacteria

Famille : Enterobacteriaceae

Classe : Gamma proteobacteria

Genre : *Escherichia*

1.2 Caractères bactériologiques

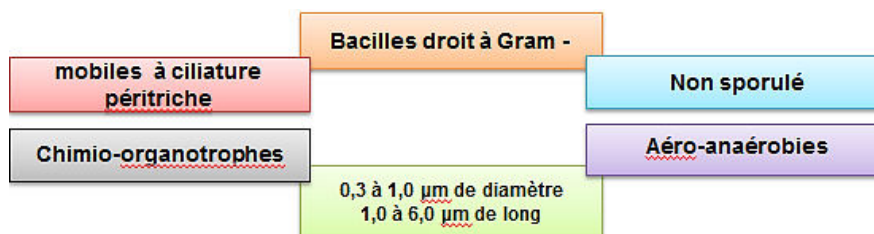


Figure 2 : caractères morphologique de *E.coli* (Loukiadis, 2007).

Ces bacilles sont capables de croître sur des **milieux ordinaires** à base de peptone ou d'extraits de viande (Loukiadis, 2007).

- Les milieux géloses : *E. coli* se développe en 24 h à 37°C en donnant de colonies rondes, lisses, à bords réguliers, de 2 à 3 mm de diamètre, non pigmentées.
- Les milieux lactoses : les colonies sont lactose positif.
- Gélose au sang : elles peuvent être hémolytiques (Avril et al, 1992).

1.3 Principaux caractères biochimiques

Selon la galerie Api E20 on trouve :

ONPG	ADH	LDC	ODC	CIT	H2S	URE	TDA	IND	VP
+	-	+	+	-	-	-	-	+	-
GEL	GLU	MAN	INO	SOR	RHA	SAC	MEL	AMY	ARA
-	+	+	-	+	+	-	+	-	+

Tableau 3 : caractères biochimiques de *E.Coli* (Avril et al, 1992)

Partie 2 : Les agents causal d'infections urinaires

1.4 Pouvoir pathogène

Les *E. coli* sont les bactéries les plus fréquemment responsables d'infection urinaire qui ont les facteurs de pathogénicité suivantes :

- **Fimbriae** : On distingue deux principaux groupes de fimbriae chez *E. coli* :
 - Les adhésines mannose-sensibles ou pili de type 1 se fixent à l'épithélium de la vessie (**Ulett et al., 2013**).
 - Les adhésines mannose-résistantes ou pili de type P se lient aux récepteurs des cellules rénales (**Dobrindt, 2010**).

Ces adhésines permettent la colonisation, l'invasion mais aussi la formation du biofilm où les bactéries sont protégées.

- **Les siderophores** :

Aérobactine, Entérobactine sont secrétés pour chélater le fer de l'hôte et l'utiliser pour leur croissance (**Ulett et al., 2013**).

- **Des toxines** :

Le facteur cytotoxique nécrosant détruit les cellules de l'épithélium urinaire, associé à l' α -hémolysine, contribue au phénomène inflammatoire (**Dhakal et al., 2008**).

1.5 Résistance aux antibiotiques

-Résistance naturelle : *E. coli* a une résistance naturelle aux glycopeptides et à la pénicilline G (**Saidani, 2013**).

- Résistance acquise : résulte le plus fréquemment d'une modification de cible. Certaines souches ont acquis de nouveaux mécanismes de résistance leur permettant d'échapper aux antibiotiques.

β -lactamines : La résistance acquise au β -lactamines résulte de l'évolution vers l'acquisition de pénicillinases, de céphalosporinases et une enzyme dite TRI.

Aminosides : Les variants à petites colonies sont résistants aux aminosides.

Fluoroquinolones : Les quinolones sont actives sur *E. coli* (**Clave, 2013**).

2 *Klebsiella pneumoniae*

2.1 Position taxonomique

Selon la classification de la 2^{ème} édition de Bergy, *Klebsiella pneumoniae* appartient au

Partie 2 : Les agents causal d'infections urinaires

Domaine :Bactéria

Ordre :Entérobactériale

Phylum:Proteobacteria

Famille :enterobacteriaceae

Classe:Gammaproteobacteria

Genre *Klebsiella pneumoniae*

2.2 Caractères bactériologiques



Figure 3 : caractères morphologique de *Klebsiella pneumoniae* (El ferrtaset Aissani , 2013)

Klebsiella pneumoniae pousse sur milieux ordinaires en 18 heures, à 37°C, ces colonies apparaissent rondes bombées, d'aspect plus ou moins muqueux.

Les colonies sont lactose + sur les milieux lactose (Clave , 2013).

2.3 Principaux caractères biochimiques

Klebsiella pneumoniae est comme les entérobactéries catalase +, oxydase -, fermente le glucose avec production de gaz, possède une nitrate-réductase et fermente de très nombreux sucres (Sekhri , 2011).

2.4 Pouvoir pathogène

Klebsiella pneumoniae est l'une des principales espèces bactériennes impliquées dans les infections urinaires qui utilise :

- pili de type 1 afin de coloniser la vessie (Gerlach et al., 1989).
- les pili de type 3, qui jouent également un rôle important dans la colonisation, la formation de biofilm et la répétition des épisodes infectieux (Struve et al., 2008 ;Guiton et al., 2012 ; Murphy et al., 2013).

2.5 Resistance aux antibiotiques

- Résistance naturelle : *Klebsiella pneumoniae* est naturellement résistant aux pénicillines (amoxicilline, ticarcilline) par production d'une bêta-lactamase de classe A d'espèce (chromosomique) appelée K2.
- Résistance acquise : Elle résistante aux inhibiteurs des bêta-lactamases de classe A à spectre étendu (BLSE) et plasmidiques de classe C, au céfépime et au cefpirome et à l'imipénème (Sougakoff et al., 2003).

Partie 2 : Les agents causal d'infections urinaires

3 *Proteus mirabilis*

3.1 Position taxonomique

Phylum :Proteobacteria

Famille : enterobacteriaceae

Classe:gammapro

Genre : proteus

Ordre:Enteriobacterial

Espece:*Proteus mirabilis*

3.2 Caractères bactériologique

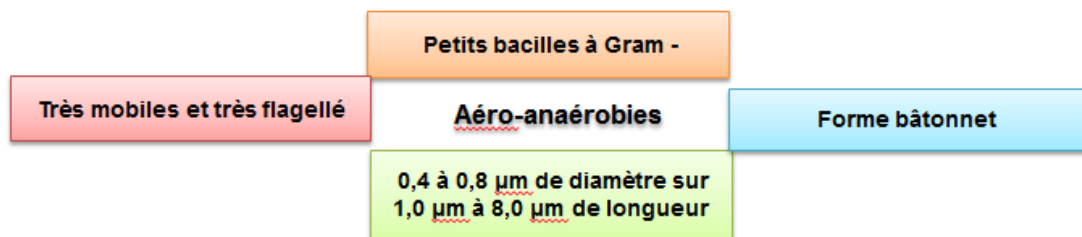


Figure 4 : caractères morphologique de *Proteus mirabilis*(Belas, 1996).

Proteus mirabilis pousse bien sur milieux ordinaires à 37°C en 24 h, ces colonies grosses, non hémolytiques, envahissant la surface de la gélose au sang en ondes concentriques (cette propriété est liée à la mobilité exceptionnelle) .

Sur Bromo Crésol Pourpre (BCP) les colonies sont petites, transparentes, lactose -.

En bouillon, les cultures se développent en donnant souvent un voile en surface (Clave , 2004).

3.3 Caractères biochimiques

ADH	LDC	ODC	CIT	H2S	URE	TDA	IND	VP	GEL	GLU	MAN	INO	SAC
-	-	+	-	+	+	+	+	-	+	+	-	-	-

Tableau4 :caracteres biochimiques de *Proteus mirabilis*

3.4 Pouvoir pathogène

Proteus mirabilis grâce à son uréase puissante peut alcaliniser les urines et être responsable de lithiases,ces dernières se comportent comme du matériel étranger qui permet à l'infection de devenir chronique, entraînant ainsi une destruction progressive du parenchyme rénal.

Après son attachement, il produit un Proteus-like résistant au mannose qui facilite la formation de biofilm et la colonisation de la vessie et reins (Armbrusteret Mobley, 2012).

Partie 2 : Les agents causal d'infections urinaires

3.5 Résistance aux antibiotiques

- Résistance naturelle : *Proteus mirabilis* est naturellement résistant à la colistine.
- Résistance acquise : Mécanismes identiques à ceux décrits pour *E. coli*.
 - **beta-lactamase de classe A haut niveau (pénicillinase)** : des carbénicillinases (type PSE-4) ont été décrites.
 - **résistance aux inhibiteurs des beta-lactamases** : résulte un mutant de type TEM, IRT-2 (Arg244Ser), a été décrit en association avec TEM-1
 - **beta-lactamases de classe A à spectre étendu (BLSE)** : une souche produisant TEM-10 a été décrite.
 - **résistance à l'imipénème** : La résistance à l'imipénème semble associée à une altération des PLP1A et 2 (protéines liant la pénicilline).

4 *Candida albicans*

4.1 Position taxonomique

Phylum : Fungi

Famille: Saccharomycetaceae

Classe : Saccharomycetes

Genre: *Candida*

Ordre : Saccharomycetales

Espec: *Candida albicans*

4.2 Caractères morphologiques

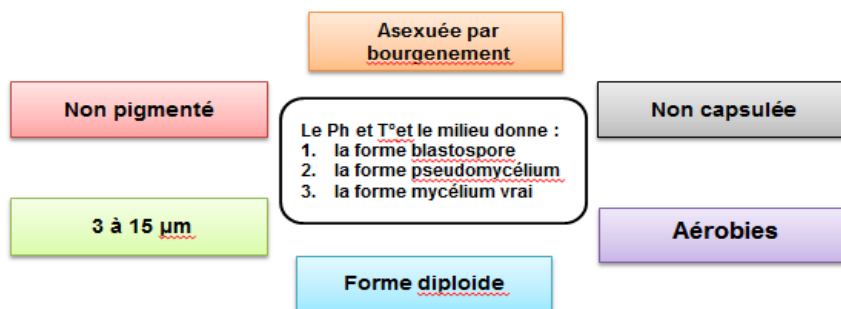


Figure 5 : caractères morphologique de *Candida albicans*(Lagane , 2007).

Partie 2 : Les agents causal d'infections urinaires

4.3 Critère d'identification

- Le test de germination positif : En effet *Candida albicans* formera un hyphe sans constriction une fois placé dans du plasma de lapin à 37 C° .
- Le test de chlamydospore : positif sur milieu RAT(issu de ses composants : Riz, Agar Tween).
- test de l'uréase : négatif sur milieu Christensen .

La description des colonies sur gélose sang ou sabouraud est blanche crémeuse .

4.4 Pouvoir pathogène

Le rôle infectieux de *Candida albicans*, pathogène opportuniste, semble favorisé par :

- **L'adhérence aux surfaces :**

Adhésines, de la famille de Als1, la formation de biofilms par l'introduction de matières plastiques (les sondes urinaire) et l'hydrophobicité de la paroi du champignon favorise l'interaction avec les épithéliums.

- **La formation de vrais/pseudo mycéliums :**

Les tubes germinatifs augmentent l'adhérence aux cellules épithéliales et favorisent la colonisation l'invasion et la destruction tissulaire.

- **Les enzymes :**

Sécrétion d'enzyme hydrolytiques dégrade les surfaces des muqueuses de l'hôte comme : Aspartyl protéinases (Saps), des Phospholipases et des Lipases (**Lagane , 2007**).

Partie 3 :
diagnostic et approches
thérapeutiques des infections
urinaires

I. Diagnostic:

Acte médical et para médical qui permet d'identifier la nature et la cause dont un patient est atteint pour prescrire un traitement .

Dans le cas d' infection urinaire ,on fait l'appelle à l'examen cyto bactériologique .

1 Examen cyto bactériologique des urines

1.1 Généralité

L'examen cyto bactériologique des urines est l'analyse microbiologique la plus réalisée et permet de rechercher la présence d'une infection urinaire, de déterminer les germes responsables et d'adapter ainsi le traitement antibiotique (**Berthélémy,2016**).

1.2 La méthode d'examen cyto bactériologique

Elle se résume dans le schéma suivant :

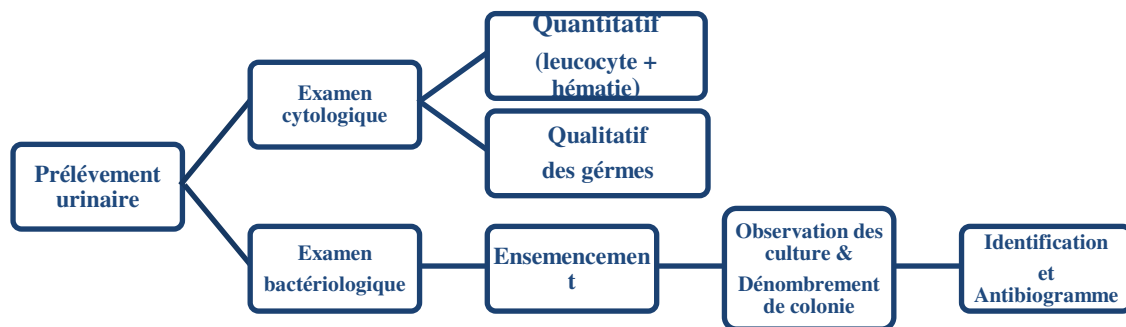


Figure 6 : Schéma les étapes de l'examen cyto bactériologique des urines

A. Recueil des urines

Le mode de prélèvement idéal des urines est la ponction vésicale sus-pubienne afin d'éviter toute contamination par la flore de l'urètre (**Bonar, 2011**).

Le recueil se fait à partir de la première miction matinale dans des conditions hygiéniques .

B. Examen cytologique

Il consiste à examiner l'échantillon d'urine au microscope à l'objectif (×40), après l'homogénéisation .

Cette observation permet de déterminer la présence ou l'absence des leucocytes ,hématies, cellule épithéliale ,bactéries (analyse qualitatif) et les dénombrer (analyse quantitatif).

- Une leucocyturie $>10^4$ /mL signe une réaction inflammatoire (infection urinaire) mais ce paramètre n'a pas de valeur chez les patients sondé ou à anomalie urologique.
- Une urine normale contient moins de 10^3 hématies/mL mais une hématurie $>10^4$ /mL risque d'indiquer une infection.
- Les cellules épithéliales peuvent indiquer le lieu d'infection selon leurs types vu que ces cellules résulte d'exfoliation de l'uroépithélium suite à une pathologie .
- L'existence bactéries indique l'existence d'une infections urinaire au dépend du dénombrement après la mise en culture .

C. Examen bactériologique

➤ La mise en culture :

C'est la première étape permettant l'identification des bactéries à partir d'observation macroscopique des colonies après incubation et les dénombrer (Mendaci et Mihoubi ,2015) Les milieux utilisés sont : Gélose nutritive , Héктоen et Chapman.

L'urine est ensemencé dans ces milieu avec l'anse a calibre en strie serré puis incubé à 37 C° pendant 24h .

Après incubation les bactéries présentes dans l'urine apparaissent sous forme de colonie .

Leurs descriptions permet de s'orienté vers une famille bacterienne et leurs seuil $\geq 10^5$ UFC confirme l'existence d'une infection urinaire.

➤ Identification bactérienne

Si la culture est positive l'identification de l'espèce est réalisée par les testes :

- **Catalase** : identifie des bactéries à Gram + en utilisant l'eau oxygéné.
- **Coagulase** : utilisé pour différencier *Staphylococcus aureus* (positif) du staphylocoque négatif en utilisant un mélange de (suspension bactérienne +plasma).
- **Testes biochimiques** : en utilisant la galerie Api pour savoir les enzymes produites ,type respiratoire et les sucres utilisés par la bactérie.

➤ Antibiogramme

L'antibiogramme est une technique qui vise à tester la sensibilité d'une souche bactérienne vis-à-vis de plusieurs antibiotiques pour une prescription d'un antibiotique efficace à traiter l'infection .

L'antibiogramme se fait sur gélose Mueller-Hinton par ensemencement de la suspension bactérienne suivie d'un dépôt de 4 disques d'antibiotiques sur la surface du gélose et incubation

Partie 3 : Le diagnostic et les approches thérapeutiques des infections urinaires

37 C° pendant 24h.

Après incubation, les diamètres de la zone d'inhibition (en mm) sont mesurés pour détecter les souche (Sensible, Résistante, ou bien Intermédiaire). Suite a ces résultats les choix de traitements sont réalisé.

II. Les traitements

Le traitement des infections urinaires est choisi en fonction du diagnostic précédent et de la bactérie isolée et a pour objectif principal de stériliser le plus rapidement les voies urinaires et le parenchyme rénal.

Le premier acte de médecin traitant après avoir consulté les résultats du diagnostic est la prescription d'une antibiothérapie .

1 Antibiothérapie

1.1 Généralité

L'antibiothérapie est le traitement d'une pathologie en utilisant un ou plusieurs classes d'antibiotiques (**Bouarouj et Boutabza , 2015**).

Ces dernières sont des substances d'origine biologique, synthétique ou semi-synthétique capables de s'opposer à la multiplication ou destruction des bactéries sans affecter l'hôte (**Senhadji ,2019**).

Les antibiotiques utilisés pour traiter une infection urinaire doivent avoir certaines caractéristiques :

- un large spectre antibactérien,
- une forte concentration urinaire,
- un nombre de prises quotidiennes réduit
- une bonne tolérance,
- une faible toxicité et faible coût (**Duhamel , 2013**).

1.2 Mode d'action

Les antibiotiques agissent à l'échelon moléculaire au niveau d'une ou plusieurs étapes métaboliques indispensables à la vie de la bactérie avec un effet bactériostatique ou bactéricide ,ils agissent par :

➤ Toxicité sélective au niveau de la :

a) Synthèse de la paroi bactérienne(peptidoglycane) :

La bactéries en phase de croissance synthétise peptidoglycane qui assure la rigidité de la paroi.

Ce métabolisme est rompu par les antibiotiques qui inhibent la synthèse de cette molécule se qui cause une altération de la paroi ayant un effet létal pour la bactérie.

Inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane sont :

- **β lactamines** :Ils agissent sur la synthèse du peptidoglycane en inhibant les protéines liant la pénicilline causant la destruction de structure réticulée de la paroi.
- **glycopeptides** : bloquant la polymérisation du peptidoglycane .

b) Membrane cytoplasmique :

- **Les polymyxines** : se fixent sur les phospholipides d'où rupture la barrière osmotique des membranes bactériennes et les désorganisent agissant comme des agents tensio-actifs.

c) Synthèse des protéines :

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

- Antibiotiques se fixant sur la sous unité 30S du ribosome: Les cyclines et les aminoacides
- Antibiotiques se fixant sur la sous-unité 50S du ribosome: le chloramphénicol, les macrolides, les lincosamides et les synergistines
- Antibiotique inhibant le facteur d'élongation G: l'acide fusidique.

d) Acides nucléiques :

Les antibiotiques sont actifs soit sur la synthèse des ARN ou l'ADN ou leurs précurseurs, ces inhibiteurs sont :

- **Quinolones et Fluoroquinolones** : agissant sur deux enzymes impliqués dans cette synthèse: l'ADN gyrase et l'ADN topo- isomérase.
- **Rifamycines** : Inhibition de la transcription de l'ADN en ARN messager (ARNm) par inhibition de l'ARN polymérase.
- **Nitrofuranes** : Agissent directement sur l'ADN provoquant diverses lésions.
- **Novobiocine et Nitro-imidazoles** : Inhibe la réplication de l'ADN.

- **Inhibition compétitive** : dans ce cas l'antibiotique est un analogue structural, il interfère avec une fonction essentielle à la bactérie.

1.3 Les antibiotiques utilisés en infections urinaire

Nous ne pouvons dans le cadre de cette étude que citer brièvement quelques médicaments usuels :

- **Les Bêta-lactamines** : Les pénicillines (G), (M), (A) & les céphalosporines .
- **Aminosides**
- **Macrolides**
- **Sulfamides et Triméthoprime**
- **Quinolones** : Elles sont beaucoup utilisées actuellement .
La 1^{ère} génération ou Quinolones urinaires sont habituellement actives sur E. coli.

Le tableau ci-dessous illustre ces antibiotiques et leurs spectre d'action en détail .

Partie 3 : Le diagnostic et les approches thérapeutiques des infections urinaires

Béta lactamine	pénicillines du groupe « G »	un spectre actif sur les Cocci et bacilles à Gram + autre que le <i>staphylocoque</i> .
	pénicillines du groupe « M »	- actives sur les staphylocoques
	pénicillines du groupe « A »	- un spectre élargi aux germes Gram -en particulier le colibacille.
	Céphalosporines : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cefalotine ▪ Cefoxitine ▪ Cefotaxime 	- actives sur le <i>staphylocoque</i> avec un spectre élargi aux Gram -.
	monobactames	- un spectre d'activité étroit sur les bactéries à Gram - aérobies. - Pas d'activité sur les anaérobies et les bactéries à Gram +
Aminosides		actifs sur les bacilles à Gram – et les <i>staphylocoques Méti-S</i> , les Cocci à Gram négatif.
Macrolides		actifs sur les Cocci à Gram + (à l'exception des <i>staphylocoques</i>)
Sulfamides + Trimethoprime		actifs sur les <i>staphylocoques</i> , les <i>salmonelles</i> , <i>Shigella</i>
Quinolones		<u>1^{ere} génération ou Quinolones urinaires</u> : actives sur <i>E. coli</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>K. oxytoca</i>

Tableau 5: les classes d'antibiotiques et leurs spectre d'actions dans les infections urinaires
(Lacheheb et Bendagha , 2016)

2 Phagothérapie

2.1 Généralité

La santé publique mondiale est menacée par les bactéries devenues résistantes aux antibiotiques se qui rend le traitement des infections bactériennes par antibiothérapie difficiles.

Face à une telle situation, la recherche académique se mobilise pour proposer des alternatives aux antibiotiques ,l'une d'entre elles repose sur l'utilisation de virus infectant les bactéries : les bactériophages et cette approche est nommée : la phagothérapie (Roach et Debarbieux , 2017).

2.2 Mode d'actions

Cette approche se base sur les propriétés de phage comme prédateur naturel des bactéries pour les éliminer en plaçant ces phages si possible au contact avec l'agent infectieux sinon au plus proche des sites d'infections.

Cette actions est assuré par la reproduction des phages virulents qui ont uniquement un cycle lytique , seules ces 3 famille de phage *Myoviridae*, *hovoridae* ,*podoviridae* sont utilisées en phagothérapie.

- Les étapes de cycle lytique:

1. Reconnaissance de récepteur spécifique à la surface de la bactérie.
2. Adsorption et fixation de phage sur la bactérie .
3. Injection de l'acide nucléique phagique dans le cytoplasme bactérien.
4. Réplication des différents éléments du phage dans la bactérie.
5. Assemblage de plusieurs particules dans le cytoplasme bactérien .
6. libération des virions par perforation de la membrane bactérienne, ainsi la lyse bactérienne.

Les nouveaux phages rencontrent les bactéries voisines et surviennent d'autres cycles lytiques jusqu'à la diminutions de nombre de bactérie (**Dublanchet , 2014**).

2.3 protocoles de phagothérapie

En pratique, il existe deux protocoles de phagothérapie :

- Administration d'un mélange de bactériophages : son avantage réside dans le large spectre couvert par son utilisation qui convient aux situations d'urgence.
- Réalisation un phagogramme (pareil à antibiogrammes pour les antibiotiques) pour cibler la bactérie incriminée et choisir le phage lui correspondant, cette méthode prend plus de temps et peut s'avérer plus compliqué.

Une étude russe aurait montré que la phagothérapie serait généralement plus efficace si elle était pratiquée de façon ciblée (**Abedon et al., 2011**).

2.4 Effets de phagothérapie sur quelques uropathogènes

Expérimentalement, il a été observé que des bactériophages peuvent préserver les cathéters urinaires de la colonisation par *Pseudomonas aeruginosa* et il a été aussi montré que trois bactériophages réduisent significativement le biofilm formé par une souche uropathogène.

De nombreux succès ont été rapportés dans les pays de l'Europe de l'Est (Pologne) et la Russie mais les études cliniques contrôlées permettant de démontrer tout le potentiel des phages dans les infections urinaires sont absentes dans les pays occidentaux.

Une petite série polonaise rapporte le traitement par voie rectale de prostatites chroniques à *Enterococcus faecalis* (**Dublanchet , 2014**).

3 Probiotique

3.1 Généralité

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, exercent des effets positifs sur la santé, au-delà des effets nutritionnels traditionnels (Biard , 2016).

Cette notion a été développée grâce à Metchnikoff en 1907 qui suggéra que la bonne santé des paysans bulgares était due à leur consommation de produits laitiers contenant les *Lactobacillus* (Ebel , 2012).

Cette hypothèse fait suite à celle du pédiatre français Henry Tissier en 1906 qui suggéra d'administrer les *Bifidobactéries* aux patients diarrhéiques pour les aider à restaurer une microflore intestinale .

Des investigations ont été réalisées à l'aide des techniques non fiables de cette époque, le concept demeura sans preuve et fut abandonné.

Mais cette dernière décennie ce concept est réapparu en raison de la recherche des traitements alternatifs à l'antibiothérapie face au phénomène d'antibiorésistance (Crutchet , 2016).

3.2 Les principaux micro-organismes probiotiques

Les principales souches reconnues en tant que probiotiques chez l'humain sont des bactéries appartenant aux genres *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Streptococcus* et des levures du genre *Saccharomyces*.

Les espèces de chacun de ces groupes sont présentées dans le tableau (Crutchet , 2016).

Tableau 6 : Liste des souches microbiennes principales considérées comme probiotiques

<i>Lactobacilles</i>	<i>Bifidobactéries</i>	<i>Autre espèces lactique</i>	<i>Levure</i>
<i>Lactobacillus</i> : <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>acidophilus</i> La5 ▪ <i>bulgaricus</i> 2038 ▪ <i>casei</i> CRL431 ▪ <i>johnsonii</i> La1 ▪ <i>reuteri</i> ▪ <i>ramnosus</i> GG 	<i>Bf.breveyaknelt</i> <i>Bf.lactis</i> Bb12 <i>Bf.longum</i> BB536 <i>Bf.amimalis</i> DNI 73010	<i>Streptococcus thermophilus</i> <i>Enterococcus faecium</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i>

▪ Le genre *Lactobacillus*

Régne : Bacteria

Ordre : Lactobacillales

Embranchement : Firmicutes

Famille : Lactobacillaceae

Classe : Bacilli

Genre : *Lactobacillus*

C'est des bactéries Gram + anaérobies facultatives, non sporulées en forme de bâtonnets et non mobiles .

Elles sont présentes chez l'homme dans des zones où les glucides sont disponibles tels que la microbiote urogénitale au niveau des muqueuses .

Leur métabolisme fermentatif glucidique permet la production d'acides, notamment l'acide lactique, contribuant à leur activité antimicrobienne par inhibition de la croissance de certaines bactéries pathogènes (**Routier , 2019**).

▪ Les *Bifidobactéries*: genre *Bifidobacterium*

Régne: Bacteria

Ordre : Bifidobacteriales

Embranchement : Actinobacteria

Famille : Bifidobacteriaceæ

Classe: Actinobacteria

Genre : *Bifidobacterium*

Ces micro-organismes sont Gram + , anaérobies polymorphes, non sporulées, non mobiles et non filamenteuses.

Leurs métabolisme jouent un rôle clé dans la maturation du système immunitaire.

En raison de ces propriétés communes y compris la et de production d'acides lactique, les *Lactobacilles* et les *Bifidobactéries* se retrouvent souvent associées (**Routier , 2019**).

3.3 Critères fonctionnels des probiotiques

Afin d'atteindre le site d'action et exercer leurs effets bénéfiques, les probiotiques doivent d'abord surmonter un certain nombre de barrières physiques et chimiques dans le tractus gastro-intestinal (**Huckle et Zhang , 2011**).

La capacité de survie des probiotiques est variable d'une souche à l'autre.

Les probiotique doit avoir une tolérance élevée à l'acidité pour qu'il puisse survivre (**Belhamra , 2017**).

3.4 Mécanismes d'action des probiotiques

Les probiotiques exercent des effets bénéfiques par divers mécanismes :

- ✓ Le maintien du pH acide
- ✓ Les bactériocines
- ✓ La production de peroxyde d'hydrogène
- ✓ La prévention de la colonisation du pathogène

La dégradation des toxines et la stimulation de l'immunité de l'hôte

(Amdekar et al., 2011)

➤ Mécanisme d'actions de *Lactobacillus*

Au niveau urogénital, l'action probiotique repose sur les capacités antimicrobiennes des *Lactobacilles* et plus spécifiquement de certaines souches : *Lactobacillus. reuteri RC14* ; *Lactobacillus caseis sp Rhamnosus Lcr35 et GRI*.

Ils sont la première ligne de défense urogénitale et exerce une activité protectrice (Crutchet , 2016).

A. Inhibition de la croissance du pathogène

a) Production d'acides organiques

Les *Lactobacilles* consomment le glucose dans le milieu vaginal en produisant des lactates avant de les excrétés sous forme d'acide lactique selon le pH (Chapman et al., 2014).

Dans son action, l'acide lactique augmente la perméabilité membranaire des bactéries Gram - entraînant une acidification du cytoplasme conduisant à une inhibition du métabolisme bactérien (Crutchet , 2016).

b) Le peroxyde d'hydrogène

Certaines souches de lactobacilles sont capables de produire du peroxyde d'hydrogène comme : *Lactobacillus cripatus* et *Lactobacillus jensenii*.

Sa toxicité entraîne la mort cellulaire par interaction avec les structures biologiques du pathogène . (Lecomte , 1999) .

c) Les bactériocines

Ce sont des substances protéiques antimicrobiennes synthétisées par certaines souches comme : *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus salivarius* et *Lactobacillus caseis sp rhamnosus* au niveau vaginal.

Elles agissent en créant des pores au niveau de la membrane induisant la lyse du pathogènes et peuvent avoir une action synergique avec l'acide lactique ou le peroxyde d'hydrogène (Crutchet , 2016).

B. Inhibition de l'adhésion du pathogène

a) Adhésion aux cellules épithéliales vaginales

Les *Lactobacilles* présents en surface de l'épithélium vaginal constituent un biofilm couvrant les moyen de liaisons des récepteurs du pathogène (Lepargneur et Rousseau , 2002).

b) Les biosurfactants

Ce sont des molécules glycolipidiques ou lipopeptidiques amphiphiles synthétisées par les constituants microbiens de la flore.

Les biosurfactants sont présents chez certains *lactobacilles* (*Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus acidophilus*) et ont un effet antimicrobien par effet sur les tensions superficielles membranaires pouvant entraîner une rupture cellulaire à forte concentration (Crutchet , 2016).

3.5 Probiotiques et infections urinaires

Des résultats favorables ont été observés en utilisant les probiotiques comme traitement aux côtés d'antibiotiques pour traiter les infections urinaires et restaurer un microflore vaginal saine (Chapman , 2013).

La colonisation urinaire par des bactéries pathogènes est en général d'origine fécale, leur remontée dépend de leur capacité d'adhésion.

La reconstitution d'un biofilm par l'apport de *Lactobacilles* au niveau vaginal induit aussi la colonisation périnéale et de l'urètre.

L'étude de Stapleton et al en 2011 portant sur groupe de 100 femmes avec un protocole *Lactobacillus crispatus* versus placebo (médicament inactif) sur une durée de 10 semaines a montré la diminution d'occurrence à 15% du groupe probiotique contre 27% avec placebo.

D'un autre côté, l'étude de la combinaison probiotiques(*Lactobacillus acidophilus* et *Bifidobacterium lactis*) avec l'antibiotique (*nitrofurantoïne*) versus antibiotique seul sur 85 enfants en période de 3 ans a montré une plus faible occurrence des infections urinaires avec cette association (Mohseni et al., 2013).

3.6 Formes et doses d'administration

L'introduction des probiotiques au niveau du microfloire vaginal perturbé est par 2 voies d'administration : La voie locale qui est la plus directe, ou la voie orale .

Il n'a pas jusqu'ici été démontré de différence en terme d'efficacité (**Wittemer , 2004**).

Reid et al., 2001 ont mis en évidence la nécessité d'un dosage en *Lactobacilles* $\geq 10^9$ UFC pour avoir un effet protecteur intéressant mais ils ont également observé que l'administration d'une seule souche est peu efficace et peu persistante dans le temps.

3.7 Exemple de probiotiques

Lactobacillus rhamnosus GR-1 et *Lactobacillus reuteri RC-14* sont deux souches physiologiques du microfloire vaginal qui répondent aux critères de sélection suivante :

- Des propriétés de résistance à l'acidité gastrique et biliaire .
- Des capacités à produire des facteurs inhibant de germes pathogènes .
- Leur innocuité totale .
- coloniser la cavité vaginale .

La souche *Lactobacillus reuteri RC-14* a démontré une inhibition de la croissance des entérocoques et une production de biosurfactant.

La souche *Lactobacillus rhamnosus GR-1*, mise en culture, induit une régression du gène impliqué dans la filamentation, phénomène agissant dans la prolifération du champignon .

Enfin ses deux souches sont porteuses de gènes de résistance envers les antibiotiques habituellement utilisés en cas de vaginose bactérienne et sont administrer par voie orale (**Crutchet , 2016**).

Conclusion

La santé de notre microflore urogénital est très largement dépendante de l'équilibre de son écosystème largement dominé par les *Lactobacilles*.

Comme nous avons pu le voir au cours de cette thèse, la perturbation de ce dernier est une cause principale pour la fréquence des pathologies urogénitales plus prononcées chez les femmes .

Le principe de l'utilisation des probiotiques dans les pathologies urogénitales semble cependant attractif avec de solides bases scientifiques et une stratégie cohérente puisqu'il s'agit de remplacer une flore déficiente par la même espèce bactérienne la composant administrée par voie locale ou orale et exerçant son action par la production d'acides lactique , de peroxyde d'hydrogène, de bactériocines ou en modulant les réponses inflammatoire et immunitaire de la muqueuse.

L'analyse de la littérature, plus ou moins nombreuse selon les applications, manque encore d'études cliniques d'efficacité standardisées.

Même les méta-analyses publiées ces dernières années peinent à conclure mais tendent néanmoins à reconnaître l'intérêt d'approfondir les investigations concernant les propriétés bénéfiques des souches probiotiques et leurs applications urogénitales.

Les produits probiotiques sont majoritairement des produits conseils et le rôle du pharmacien d'officine est donc primordial pour aviser les patients sur les conditions d'utilisation de ces produits pour la guérison des pathologies urogénital.

Référence

- **Abedon S.,2011.** Phage Therapy Pharmacology. *Advances in Applied Microbiology*, 1–40.
- **Afssaps, juin 2008 .**Recommandations « Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l’adulte » : cystite aiguë simple, cystite.
- **Anglaret Xavier et Mortier Emmanuel, 2002.** Maladies infectieuses, 3ème édition, Edition ESTEM, édition MED-LINE. France.
- **Armbruster, C. E., Mobley, H. L. T, 2012.** Merging mythology and morphology: the multifaceted lifestyle of *Proteus mirabilis*. *Nature Reviews Microbiology*, 10(11), 743–754.
- **Audenet. F., Bruyère. F ,2014.** Infections urinaires de l’enfant et de l’adulte -Leucocyturie-, Thèse de Doctorat en médecine, Université Médicale Virtuelle Francophone, France. P : 292- 294.
- **Avril J. M., Dabernat H. et Monteil D. H , 2000.** Bactériologie clinique. 3ème Ed.
- **Bamba M, 2003.**Contribution à l’étude de l’infection urinaire au cours de la grossesse : étude prospective du 1er janvier 2001 au 31 août 2001 au service de gynécologie obstétrique du CHU de Treichville. Thèse Med .Abidjan.
- **Belhamra,Z.,2017.** « Croissance et survie des probiotiques en présence des édulcorants et des additifs alimentaires », Thèse Doctorat 3 ème CYCLE en Microbiologie, Université Ferhat Abbas Sétif 1
- **Berthélémy, S.,2016.** L’examen cytobactériologique des urines. *Actualités Pharmaceutiques*, 55(556), 57–59.
- **Biard N.,2016.** Le microbiote intestinal, les probiotiques et leur place dans les pathologies digestives basses du nourrisson. *Sciences pharmaceutiques*.
- **Bonar O., 2011.** Chapitre 18 – Examen cytobactériologique des urines (ECBU). *Bactériologie Médicale* (2ème édition largement revue et actualisée). pp. 179-187
- **Bouaroj y., Boutebza F., 2015.** Les infections urinaires, Mémoire de Master : Ecologie, Université des Frères Mentouri Constantine.

- **Boutoille D.,2011.** Infections Urinaires ; Maladies infectieuses et Tropicales.

- **Brochard K.,2008.**Les Infections Urinaires Chez l'enfant (et l'adulte) ;Leucocyturie ; Item 93 ;Toulouse; 1-7 p.

- **Cécile W.,2007.**Les infections urinaires: généralités, diagnostic, traitements médicaux et non médicaux ,152 pages

- **Clave D., Archambaud M., 2015.**Centre Toulousain pour le Contrôle de qualité en Biologie clinique. Fiche technique : E.coli,klebsiella ,proteus, mirailis . Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales, pp. 229-230.

- **Crutchet A., 2016.** Intérêt de l'utilisation des probiotiques en thérapeutique urogénitale. Sciences pharmaceutiques.

- **Detweiler, K., Mayers, D., & Fletcher, S.,2015.** Bacteruria and Urinary Tract Infections in the Elderly. Urologic Clinics of North America, 42(4), 561–568.

- **Deyra B., Ait Abdellah S. & Leblanc A., 2016.** Cystite et conseil officinal: intérêt d'un produit de phytothérapie associant des extraits de piloselle de canneberge et d'orthosiphon. 14: 321-324.

- **Dhakal, B. K., Kulesus, R. R., & Mulvey, M. A.,2008.** Mechanisms and consequences of bladder cell invasion by uropathogenicEscherichia coli. European Journal of Clinical Investigation, 38, 2–11.

- **Drai, J., Bessede, T., & Patard, J.-J.,2012.** Prise en charge des pyélonéphrites aiguës. Progrès En Urologie, 22(14), 871–875.

- **Dublanchet A., 2014.**Des virus pour combattre les infections. Ed; 2009. pp. 110–5

- **Dugardin F., Jacque P., Philippe G., 2009.** Lexique urologique, éditions John Libbey Eurotext. France.

- **Duhamel M.,2013.**« Les infections urinaires chez la femme : conseils à l'officine », France, pdf

- **Ebel B., 2012.** Sélection de bactéries probiotiques et amélioration de la survie et de la fonctionnalité d'une bactérie modèle, Bifidobacterium bifidum, par modification du potentiel d'oxydoréduction par bullage de gaz. Université de Bourgogne.

- **El Fertas-A., Messai,R., Alouache Y., & R.,Bakour,2013.** Virulence profiles and antibiotic susceptibility patterns of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from different clinical specimens. *Pathologie Biologie*, 61(5), 209–216.
- **Fain A., Fonseca P., 2009.** Diagnostic bactériologique des infections urinaires, ECBU, Infection cutanée à *Staphylococcus aureus* France.
- **Gerlach G. F., Clegg S., Allen B. L.,1989.** Identification and characterization of the genes encoding the type 3 and type 1 fimbrial adhesins of *Klebsiella pneumoniae*. *Journal of Bacteriology*, 171(3), 1262–1270.
- **Guiton P. S., Cusumano C. K., Kline K. A., Dodson K. W., Han Z., Janetka, J. W., Hultgren S. J., 2012 .** Combinatorial Small-Molecule Therapy Prevents Uropathogenic *Escherichia coli* Catheter-Associated Urinary Tract Infections in Mice. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56(9), 4738–4745.
- **GUY ALBERT K., 2008.** Etude bactériologique des infections urinaires. Rapport de stage au centre Pasteur du Cameroun.
- **Hotchandani R., Aggarwal K K., 2012.** Urinary Tract Infections in Women. *Indian Journal of Clinical Practice*. Sept; 23(4): 187-194.
- **Kenkouo G.A., 2008.** Etude bactériologique des infections urinaires au centre pasteur de Cameroun, Mémoire de magistère, Institut Sous-regional de Statistique et d'Economie Appliquée (ISSEA), Cameroun. P : 11-14
- **Kline K. A.,Bowdish D. M., 2016.** Infection in an aging population. *Current Opinion in Microbiology*, 29, 63–67
- **Kouta. K. , 2009.** « Infections urinaires chez les diabétiques adultes », Mémoire de magistère, Université de KASDI-MERBAH, Ouargla, PP 09.
- **Lacheheb L.,Bendagha Y.,2016.** Les Infections Urinaires. Mémoire de Master : microbiologie ; Université de constantine 1 ; 44 p.
- **Lagane C.,2007.** « Role de L'IL-13 et des ligands de PPAR- γ dans la réponse anti infectieuse des macrophage murin et des monocytes humain vis-à-vis de *Candida albicans* implications des PPAR- γ » ,Thèse de DOCTORAt en immunopathologie, université de TOULOUSE III.p12

- **Laville M., Xavier M. 2003.** Soins infirmiers aux personnes atteintes d'affections néphrologiques et urologiques. 3eme édition ; Edition Masson. Paris. P : 113- 115.
- **Lepargneur J.P., Rousseau V., 2002.** Protective Role of the Doderlen flora. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction (Paris), 31, 485-494.
- **Lobel B., Soussy C. 2007.** Livre des infections urinaires – Paris. P : 82.
- **Loukiadis E.,2007.**« Facteurs de virulence et dissémination dans l'environnement via les effluents d'abattoirs d'animaux de boucherie d'Escherichia coli entérohémorragiques (EHEC) », Thèse de DOCTORAT, Université de TOULOUSE III , Discipline:Microbiologie.
- **Mendaci A., Mihoubi S.,2015.** Profil de sensibilité aux antibiotiques des entérobactéries, thèse de MASTER II, Université des frères Mentouri. Constantine. 88p
- **Mohseni M-J.,** Aryan Z., Emamzadeh S.,Vahid M., Joudaki H., MSc; Abdol M.,“Combination of Probiotics and Antibiotics in the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection in Children”, Iran Pediatre journal ; Aug **2013**; Vol 23 (No 4), Pp: 430-438
- **Moreddu, 2007.** Le conseil associé a une demande spontanée. 2: 144.
- **Murphy C. N., 2017.** Mortensen M. S., Krogfelt K. A., Clegg S., 2013. “Role of Klebsiella pneumoniae Type 1 and Type 3 Fimbriae in Colonizing Silicone Tubes Implanted into the Bladders of Mice as a Model of Catheter-Associated Urinary Tract Infections”. Infection and Immunity, 81(8), 3009–3017.
- **Péchere JC.,** Armensaud N., Cherubin C., Grenier B., Mollering R ., **1985.** Les infections urinaires. Paris : Masson.
- **Pilly E., 2016.** Maladies infectieuses et tropicales. 25ème édition. Paris .
- **Prakash K., Ramasubramanian V.,2016.** Urinary Tract Infection. Manual of Nephrology, 226.
- **Regnault J-P.,2002.** Eléments De Microbiologie et d'immunologie ;Edition Décarie ;Canada ;341-342 p
- **Roach D. R., Debarbieux L., 2017.** Phage therapy: awakening a sleeping giant. Emerging Topics in Life Sciences, 1(1), 93–103.
- **Routier A., 2019** .« Mecanismes d'action de probiotiques dans des modeles parodontaux », these de doctorat en chirurgie dentaire, Université de LILE.

- **Saidani M., 2013.** « Epidémiologie des pyélonéphrites et prostatites communautaires : Les traitements probabilistes recommandés sont-ils toujours adaptés ? ». Thèse de doctorat, Université Paris Diderot. France

- **Sekhri A-N., 2011.** « Fréquence et marqueurs épidémiologiques de *Klebsiella pneumoniae* dans les services à haut risque infectieux au niveau du CHU Benbadis de Constantine », Thèse de DOCTORAT, Université Constantine 1. PP 160.

- **Stahlhut S. G., Struve C., Krogfelt K. A., Reisner A. 2012.** Biofilm formation of *Klebsiella pneumoniae* on urethral catheters requires either type 1 or type 3 fimbriae. *Immunology & Medical Microbiology*, 65(2), 350–359.

- **Ulett G. C., Totsika M., Schaale K., Carey A. J., Sweet M. J., Schembri M. A., 2013.** “Uropathogenic *Escherichia coli* virulence and innate immune responses during urinary tract infection” .*Current Opinion in Microbiology*, 16(1), 100–107.

- **Wainsten J-P., 2012.** La Larousse Médical. Edition Larousse ; Paris Cedex 06

- **Yombi J-C., Marot J-C. 2015.** Le bon usage des antibiotiques en médecine générale : Focus sur les infections respiratoires et urinaires chez l’adulte, Bruxelles, *louvain med*, 134 (7). P : 363- 371.