

MINISTERE DE L'EDUCATION

UNIVERSITE DU MALI

FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE
ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

REPUBLIQUE DU MALI
UN PEUPLE – UN BUT – UNE FOI

Année Académique 2004-2005

N°.....

**EVALUATION DE LA SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES DES
BACTERIES ISOLEES DES INFECTIONS URINAIRES AU
LABORATOIRE DE BACTERIOLOGIE DU CENTRE
NATIONAL HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE – HUBERT KOUTOUKOU MAGA (C.N.H.U.-
H.K.M.) DE COTONOU**

(A propos de 231 souches bactériennes isolées
du 1^{er} Avril au 31 Juillet 2004)

THESE

Présentée et soutenue publiquement le/...../..... devant la Faculté
de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie (F.M.P.O.S.) pour
obtenir le grade de Docteur en Pharmacie, Diplôme d'Etat

Par :

ZOMAHOUN Carène Irédé Nadia Prisca
Née le 18 Janvier 1978 à Cotonou (BENIN)

<u>Président du jury</u>	:	Professeur Amadou DIALLO
<u>Membre du jury</u>	:	Docteur Zananfon OUATTARA
<u>Co-directeur de thèse</u>	:	Professeur Sévérin Y. ANAGONOU
<u>Directeur de thèse</u>	:	Professeur Flabou BOUGOUDO

**FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE ET D'ODONTO-
STOMATOLOGIE
ANNEE UNIVERSITAIRE 2003-2004**

ADMINISTRATION

DOYEN : **MOUSSA TRAORE** – PROFESSEUR

1^{er} ASSESSEUR : **MASSA SANOGO** – MAITRE DE CONFERENCES

2^{ème} ASSESSEUR : **GANGALY DIALLO** – MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

SECRETAIRE PRINCIPAL : **YENIMEGUE ALBERT DEMBELE** – MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

AGENT COMPTABLE : **MADAME COULIBALY FATOUMATA TALL**- CONTROLEUR DES FINANCES

LES PROFESSEURS HONORAIRES

Mr Alou BA	: Ophtalmologie
Mr Bocar SALL	: Orthopédie Traumatologie Secourisme
Mr Souleymane SANGARE	: Pneumo-phtisyologie
Mr Yaya FOFANA	: Hématologie
Mr Mamadou L. TRAORE	: Chirurgie générale
Mr Balla COULIBALY	: Pédiatrie
Mr Mamadou DEMBELE	: Chirurgie Générale
Mr Mamadou KOUMARE	: Pharmacognosie
Mr Mohamed TOURE	: Pédiatrie
Mr Ali Nouhoum DIALLO	: Médecine Interne
Mr Aly GUINDO	: Gastro-Entérologie

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R. ET PAR GRADE

D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdel Karim KOUMARE	: Chirurgie Générale
Mr Sambou SOUMARE	: Chirurgie Générale
Mr Abdou Alassane TOURE	: Orthopédie Traumatologie, Chef de D.E.R
Mr Kalilou OUATTARA	: Urologie
Mr Amadou DOLO	: Gynéco-obstétrique
Mr Alhousseni Ag MOHAMED	: Chirurgie Viscérale

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Abdoulaye DIALLO	: Ophtalmologie
Mr Djibril SANGARE	: Chirurgie Générale
Mr Abdel Kader TRAORE dit DIOP	: Chirurgie Générale
Mr Abdoulaye DIALLO	: Anesthésie –Réanimation

Mr Gangaly DIALLO : Chirurgie Viscérale

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mme SY Aïda SOW : Gynéco-obstétrique

Mr Salif DIAKITE : Gynéco-obstétrique

4. MAITRES ASSISTANTS

Mme DIALLO Fatimata S. DIABATE : Gynéco-obstétrique

Mr Mamadou TRAORE : Gynéco-obstétrique

Mr Sadio YENA : Chirurgie Générale et Thoracique

Mr Filifing SISSOKO : Chirurgie Générale

Mr Issa DIARRA : Gynéco-obstétrique

Mr Youssouf COULIBALY : Anesthésie –Réanimation

Mr Samba Karim TIMBO : Oto-Rhino-Laryngologie

5. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Mme Diénéba DOUMBIA : Anesthésie –réanimation

Mr Mamadou L. DIOMBANA : Stomatologie

Mr Sékou SIDIBE : Orthopédie –Traumatologie

Mr Abdoulaye DIALLO : Anesthésie –Réanimation

Mr Tiéman COULIBALY : Orthopédie – Traumatologie

Mme TRAORE J. THOMAS : Ophtalmologie

Mr Nouhoum ONGOIBA : Anatomie et chirurgie Générale

Mr Zanafon OUATTARA : Urologie

Mr Zimogo Zié SANOGO : Chirurgie Générale

Mr Adama SANGARE : Orthopédie –Traumatologie

Mme TOGOLA Fanta KONIPO : Oto- Rhino- Laryngologie

Mr Sanoussi BAMANI : Ophtalmologie

Mr Doulaye SACKO : Ophtalmologie

Mr Ibrahim ALWATA : Orthopédie –Traumatologie

Mr Lamine TRAORE : Ophtalmologie

Mr Mady MAKALOU : Orthopédie –Traumatologie

Mr Aly TEMBELY : Urologie

Mr Niani MOUNKORO : Gynéco- Obstétrique

Mr Tiemoko D. COULIBALY : Odontologie

Mr Souleymane TOGORA : Odontologie

Mr Mohamed KEITA : Oto- Rhino- Laryngologie

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS

Mr Daouda DIALLO : Chimie Générale et Minérale

Mr Bréhima KOUMARE : Bactériologie- Virologie (OMS)

Mr Siné BAYO : Anatomie-Pathologie- Histo-embryologie

Mr Yéya T. TOURE : Biologie (OMS)

Mr Amadou DIALLO : Biologie

Mr Moussa HARAMA : Chimie Organique

Mr Ogobara DOUMBO : Parasitologie –Mycologie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Yénimégué Albert DEMBELE	: Chimie Organique
Mr Anatole TOUNKARA	: Immunologie, Chef de D.E.R.
Mr Amadou TOURE	: Histo- embryologie
Mr Flabou BOUGOUDOGO	: Bactériologie- Virologie

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Bakary M. CISSE	: Biologie
Mr Abdourahmane S. MAIGA	: Parasitologie
Mr Adama DIARRA	: Physiologie
Mr Mamadou KONE	: Physiologie
Mr Massa SANOGO	: Chimie Analytique

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Mahamadou CISSE	: Biologie
Mr Sékou F. M. TRAORE	: Entomologie médicale
Mr Abdoulaye DABO	: Malacologie, Biologie Animale
Mr Abdourahmane TOUNKARA	: Biochimie
Mr Ibrahim I. MAIGA	: Bactériologie-Virologie
Mr Moussa Issa DIARRA	: Biophysique
Mr Amagana DOLO	: Parasitologie
Mr Kaourou DOUCOURE	: Biologie
Mr Bouréma KOURIBA	: Immunologie
Mr Souleymane DIALLO	: Bactériologie-Virologie
Mr Cheik Bougadari TRAORE	: Anatomie-Pathologie
Mr Lassana DOUMBIA	: Chimie Organique

5. ASSISTANTS

Mr Mounirou BABY	: Hématologie
Mr Mahamadou A. THERA	: Parasitologie
Mr Mangara M. BAGAYOKO	: Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Guimogo DOLO	: Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Abdoulaye TOURE	: Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Djibril SANGARE	: Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Mouctar DIALLO	: Biologie-Parasitologie
Mr Bokary Y. SACKO	: Biochimie

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdoulaye Ag RHALY	: Médecine Interne
Mr Mamadou K. TOURE	: Cardiologie
Mr Mahamane MAIGA	: Néphrologie
Mr Baba KOUMARE	: Psychiatrie, Chef de D.E.R.
Mr Moussa TRAORE	: Neurologie
Mr Issa TRAORE	: Radiologie
Mr Mamadou M. KEITA	: Pédiatrie

Mr Hamar A. TRAORE : Médecine Interne
Mr Dapa Aly DIALLO : Hématologie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Toumani SIDIBE : Pédiatrie
Mr Bah KEITA : Pneumo-Phtisiologie
Mr Boubakar DIALLO : Cardiologie
Mr Somita KEITA : Dermato-Leprologie
Mr Abdel Kader TRAORE : Médecine Interne
Mr Siaka SIDIBE : Radiologie
Mr Moussa Y. MAIGA : Gastro-Entérologie-Hépatologie

3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Mamadou DEMBELE : Médecine Interne
Mr Mamady KANE : Radiologie
Mme TRAORE Mariam SYLLA : Pédiatrie
Mr Adama D. KEITA : Radiologie
Mme SIDIBE Assa TRAORE : Endocrinologie
Mme Habibatou DIAWARA : Dermatologie

4. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Mr Bou DIAKITE : Psychiatrie
Mr Bougouzié SANOGO : Gastro-Entérologie
Mr Saharé FONGORO : Néphrologie
Mr Bakoroba COULIBALY : Psychiatrie
Mr Kassoum SANOGO : Cardiologie
Mr Seydou DIAKITE : Cardiologie
Mr Mahamadou B. CISSE : Pédiatrie
Mr Arouna TOGORA : Psychiatrie
Mme DIARRA Assétou SOUCKO : Médecine Interne
Mr Boubacar TOGO : Pédiatrie
Mr Mahamadou TOURE : Radiologie
Mr Idrissa CISSE : Dermatologie
Mr Mamadou B. DIARRA : Cardiologie
Mr Anselme KONATE : Hépatogastro-Entérologie
Mr Moussa T. DIARRA : Hépatogastro-Entérologie
Mr Souleymane DIALLO : Pneumologie
Mr Souleymane COULIBALY : Psychologie
Mr Daouda K. MINTA : Maladies Infectieuses
Mr Soungalo DAO : Maladies Infectieuses

5. ASSISTANT

Mr Cheïck Oumar GUINTO : Neurologie

D.E.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS

Mr Boubacar Sidiki CISSE : Toxicologie

Mr Gaoussou KANOUTE : Chimie Analytique, **Chef de D.E.R.**

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Ousmane DOUMBIA : Pharmacie Chimique

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Boulkassoum HAIDARA : Législation

Mr Elimane MARIKO : Pharmacologie

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Benoît KOUMARE : Chimie Analytique

Mr Drissa DIALLO : Matières Médicales

Mr Alou KEITA : Galénique

Mr Ababacar MAIGA : Toxicologie

Mr Yaya KANE : Galénique

5. ASSISTANTS

Mme Rokia SANOGO : Pharmacognosie

Mr Saïbou MAIGA : Législation

Mr Ousmane KOITA : Parasitologie Moléculaire

Mr Boubacar TRAORE : Immunologie-Pharmacologie

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEUR

Mr Sidi Yaya SIMAGA : Santé Publique, **Chef de D.E.R.**

2. MAITRES DE CONFERENCE AGREGE

Mr Moussa A. MAIGA : Santé Publique

3. MAITRE DE CONFERENCES

Mr Sanoussi KONATE : Santé Publique

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Bocar G. TOURE : Santé Publique

Mr Adama DIAWARA : Santé Publique

Mr Hamadoun SANGHO : Santé Publique

Mr Massambou SACKO : Santé Publique

Mr Alassane A. DICKO : Santé Publique

5. ASSISTANTS

Mr Samba DIOP : Anthropologie Médicale

Mr Seydou DOUMBIA : Epidémiologie

Mr Oumar THIERO : Biostatistique

CHARGES DE COURS ET ENSEIGNANTS VACATAIRES

Mr N'Golo DIARRA	: Botanique
Mr Bouba DIARRA	: Bactériologie
Mr Salikou SANOGO	: Physique
Mr Boubacar KANTE	: Galénique
Mr Souleymane GUINDO	: Gestion
Mme DEMBELE Sira DIARRA	: Mathématiques
Mr Modibo DIARRA	: Nutrition
Mme MAIGA Fatoumata SOKONA	: Hygiène du milieu
Mr Mahamadou TRAORE	: Génétique
Mr Yaya COULIBALY	: Législation

ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr Doudou BA	: Bromatologie
Pr Babacar FAYE	: Pharmacodynamie
Pr Eric PICHARD	: Pathologie Infectieuse
Pr Amadou DIOP	: Biochimie



Dédicaces

La crainte de l'ÉTERNEL est le commencement de la science » :
Proverbe 1 verset 7

A Mon Créateur

Qui m'a donné la vie et la grâce d'étudier. Que ton Nom soit loué !

A mes parents Cyrille et Suzanne ZOMAHOUN

Votre fidélité et votre attention à l'égard de vos enfants sont sans faille. Vous ne cessez de nous inculquer que seul, le travail bien fait est libérateur.

Que ce travail qui est aussi le vôtre, soit pour vous le gage de mon amour infini.

J'espère ne pas vous avoir déçus.

Merci fofo et dada.

Au ménage Toumany SIDIBE

Vous qui avez guidé mes premiers pas au Mali et qui n'avez ménagé aucun effort pour m'assurer un agréable séjour dans ce pays, recevez à travers ce travail l'expression de ma profonde reconnaissance.

A ma sœur Soline-Brille

Malgré la distance tu m'as soutenue moralement pendant les moments les plus difficiles de ma formation, reçois ici l'expression de ma profonde gratitude.

A mes frères Michael-Kessoun et Laurel-Joseph

Votre soutien et vos prières ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Recevez ici mes sincères remerciements.

A Franck HOUNDJAHOUÉ

Dont l'amour infailible m'a soutenu pendant ces six années d'études, reçois à travers ce travail l'expression de ma reconnaissance.

In memoriam: A ma sœur Amandine ZOMAHOUN

Ton départ prématuré a causé en moi un grand vide. Je me souviens encore de nos jeux d'enfant oh! **Mamman**, comme on aimait t'appeler. Ta mémoire restera à jamais gravée dans mon cœur. Que DIEU t'accorde la vie éternelle et que brille sur toi la lumière sans déclin.

In memoriam : Agnès ZOMAHOUN, Justin et Hortense ZOSSOU

Vous que la mort a arrachés trop prématurément à mon affection, c'est avec une forte émotion que j'évoque votre mémoire en ce jour. Que DIEU vous accorde la vie éternelle et que vos âmes reposent en paix dans son royaume céleste.

A decorative graphic featuring a light blue background with a pattern of water droplets. The word "Remerciements" is written in a large, bold, dark blue font with a slight drop shadow. The graphic is framed by a thin black border and has rounded corners. There are small, light blue circular accents at the top-left and top-right corners, resembling the ends of rolled-up paper.

Remerciements

Au Professeur Aliou Ba

Pour son accueil, son aide, sa générosité et la confiance qu'il m'a manifestée.

A tous mes oncles et tantes : Christine, Victoire, Cécile ZOMAHOUN et Jeanne, Jacob, Jules et Justine ZOSSOU

Recevez mes sincères remerciements pour tout ce que vous m'avez fait durant toute ma formation.

A tous mes cousins et cousines

Je vous embrasse.

Au ménage HOUNDJAHOUÉ Aubin

Merci pour votre soutien.

A notre Tonton le Professeur Vénérant ATTOLOU

Merci pour vos bénédictions et soutien. Trouvez ici l'expression de mes sincères remerciements.

Au ménage Mohamed COULIBALY

Pour votre aide précieuse et votre amitié, trouvez ici le témoignage de ma reconnaissance et la sincère affection portée à votre famille.

Au Docteur TOURE Kandjoura

Merci pour votre soutien, vos aides et vos conseils.

Au ménage OSSENI Safiou et Lucie-Colombe

Votre sens de l'humain m'a permis de bénéficier de bonnes conditions pour la réalisation de ce travail. Soyez-en remerciés

Au ménage KOTY Raoul et Victorine

Votre accueil et votre disponibilité suscitent l'admiration. Sincère gratitude

A la famille ZOMAHOUN de Bamako

Merci pour tout.

A mes frères Béninois de ma promotion : Arnaud SOUDE, Alain GOUDOTE

En souvenir des durs moments passés ensemble et de la sincère collaboration. Brillante carrière pharmaceutique à vous.

A l'Association des Elèves, Etudiants, Stagiaires béninois au Mali (A.E.E.S.B.M.)

Merci pour votre accueil et soutien. Préservez toujours ce climat d'entente et cette chaleur qui nous lient pour les générations futures.

A mes amies de promotion Judith MOGODE, Fatoumata DIALLO KEITA, Alice KIBA, Patricia NIKIEMA, Walou TAYA

En souvenir des nombreuses heures studieuses et de nos moments de détente passés ensemble. Je vous souhaite une brillante carrière pharmaceutique et une réussite sociale.

A la promotion Boubacar CISSE

Plein succès à tous.

A tout le peuple malien

Pour son hospitalité.

Au corps professoral de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie de Bamako

Pour leur encadrement et enseignement de qualité qu'ils m'ont donnés. Qu'il me soit permis d'exprimer maintenant toute ma reconnaissance et mon profond respect.

Au personnel du laboratoire de microbiologie du C.N.H.U.-HKM de Cotonou

Pour votre accueil, aides, conseils et la mise à disposition de vos documents.

A tous ceux qui m'ont aidé de loin ou de près dans la réalisation de ce travail

Merci pour tout.

Au Professeur Achille MASSOUGBODJI

Vos conseils ne nous ont pas manqué dans la réalisation de ce travail. Votre calme, votre abord facile et votre simplicité sont autant de qualités qui forcent l'admiration.

Hommages respectueux à vous.

A notre Président du jury,

- **Professeur Amadou DIALLO**
- **Professeur agrégé de biologie et d'entomologie médicale et vétérinaire**
- **Chef du DER des sciences fondamentales à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie**

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de notre thèse.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre profonde gratitude.

Profonds respects.

A notre Maître et membre du jury,

- **Docteur Zananfon OUATTARA**
- **Chirurgien urologue- andrologue**
- **Assistant chef de clinique à l'hôpital du Point G**
- Enseignant à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

Vous avez accepté d'apprécier ce modeste travail. Nous vous prions de recevoir l'expression de notre sincère reconnaissance.

A notre Directeur de thèse, Le Professeur Flabou BOUGOUDOGO

- **Maître de conférence agrégé en bactériologie et virologie à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie**
- **Directeur de l'Institut National de Recherche en Santé Publique**
- **Professeur des cours de bactériologie et virologie à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie**

Vous nous avez fait l'honneur de conduire ce travail. Grâce à votre accueil, votre disponibilité, vos conseils et votre bienveillance nous nous sommes arrivés au bout. Trouvez ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A notre co-Directeur de thèse, Le Professeur Sévérin ANAGONOU YEHOUENOU

- **Professeur Titulaire de Bactério-Virologie à la Faculté des Sciences de Santé de Cotonou (BENIN)**
- **Praticien Hospitalier au C.N.H.U. – HKM de Cotonou**

Vous nous avez fait l'honneur de diriger cette thèse. Pour la confiance que vous nous avez accordé en nous proposant ce sujet, et pour votre aide précieuse dans la réalisation de ce travail, trouvez ici l'expression de notre gratitude. Plus qu'un maître vous êtes pour nous un père.

Liste des abréviations

%	: Pourcentage
<	: Inférieur
>	: Supérieur
≤	: Inférieur ou égal
≥	: Supérieur ou égal
°C	: Degré Celsius
AA-ARNt	: Amino Acyl-Ribonucléique de transfert
AAC	: Aminosides Acétyltransférase
AAD	: Adényltransférase
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AMP	: Adénosine Mono Phosphate
ANT	: Aminosides adényliltransférases
APH	: Phosphotransférase
ARN ou RNA	: Acide ribonucléique
ATB	: Antibiotique
BLSE	: Bêta-Lactamase à Spectre Elargi ou Etendu
C1G	: Céphalosporine de première génération
C2G	: Céphalosporine de deuxième génération
C3G	: Céphalosporine de troisième génération
CD	: Céphalosporinase Déréprimée
C.Ind	: Céphalosporinase Inductible
Cip R.	: Ciprofloxacine Résistant
CLED	: Cystine Lactose Electrolyte Déficient
CMI	: Concentration Minimale Inhibitrice
C.N.H.U.-H.K.M.	: Centre National Hospitalier et Universitaire Hubert Koutoukou Maga de Cotonou
CO ₂	: dioxyde de carbone
DCI	: Dénomination Commune Internationale
DHFR	: Dihydrofolate réductase
DHPS	: Dihydroptéroate synthétase
ECB	: Examen cytbactériologique

ECBU	: Examen cyto bactériologique des urines
EMB	: Eosin Méthyle Blue
F.M.P.O.S.	: Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontologie
I. E. C.	: Information, Education, Communication
LCR	: Liquide Céphalo - Rachidien
LPS	: Lipopolysaccharide
Méti-R	: Mécilline Résistant
MLS	: Macrolides, Lincosamides et Streptogramines
NaIR	: Acide Nalidixique Résistant
Nal S	: Acide Nalidixique Sensible
Mm	: millimètre
NaCl	: Chlorure de sodium
PBN	: Pénicilline de Bas Niveau
Pef R	: Péfloxacin Résistant
PH	: Potentiel d'Hydrogène
PHN	: Pénicilline de Haut Niveau
PLP	: Protéine liant la pénicilline
PS	: Phénotype Sensible
PSE	: Pseudomonas Spécific Enzym
SARM	: Staphylocoque Mécillino - Résistant
β	: Bêta
OXA	: Oxacilline

SOMMMAIRE

INTRODUCTION	:	1
Chapitre 1 : GENERALITES	:	2
Chapitre 2 : METHODOLOGIE	:	28
Chapitre 3 : RESULTATS	:	37
Chapitre 4 : COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS	:	50
CONCLUSIONS ET SUGGESTIONS	:	60
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES		
ANNEXES		

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	: 1
CHAPITRE 1 : GENERALITES	
1.1. Définitions	: 2
1.1.1. L'urine	: 2
1.1.2. L'infection urinaire bactérienne	: 2
1.2. Les bactéries rencontrées lors des infections urinaires	: 2
1.3. Porte d'entrée de l'infection urinaire	: 2
1.3.1. Les sources des bactéries des infections urinaires	: 2
1.3.2. Les voies de pénétration des bactéries des infections urinaires	: 2
1.4. Mécanisme de l'infection urinaire	: 3
1.5. Mécanisme de défense de l'organisme contre les infections urinaires	: 3
1.6. Les facteurs favorisant les infections urinaires	: 4
1.7. Les antibiotiques	: 4
1.7.1. Définition d'antibiotique	: 4
1.7.2. Classification, mécanisme et spectre d'action des antibiotiques	: 4
1.7.2.1. Les inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane	: 4
Les bêta-lactamines	: 4
Les antibiotiques phosphoniques : la fosfomycine	: 8
La bacitracine	: 8
Les glycopeptides	: 8
1.7.2.2. Les inhibiteurs de la synthèse protéique	: 9
Les aminosides ou aminoglycosides	: 9
Les tétracyclines ou cyclines	: 10
Les phénicolés	: 10
Les macrolides, lincosamides, streptogramines	: 11
L'acide fusidique	: 11
1.7.2.3. Les inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques	: 12
Les quinolones	: 12
Les rifamycines	: 13
Les dérivés-5-nitro-imidazolés	: 13
La mupirocine	: 14
La novobiocine	: 14
Les nitrofuranes	: 14
1.7.2.4. Les inhibiteurs de la synthèse des folates	: 15
Les sulfamides	: 15
1.7.2.5. Les antibiotiques qui provoquent l'altération des membranes	: 16
Les polymyxines	: 16
La gramicidine	: 16
1.8. La résistance bactérienne aux antibiotiques	: 16
1.8.1. Définition de la résistance	: 17
1.8.2. Les types de résistance	: 17
1.8.3. Les niveaux de résistance	: 17
1.8.4. Les mécanismes d'apparition des résistances	: 17
1.8.5. Le support génétique de la résistance	: 17
1.8.6. Les mécanismes de la résistance bactérienne	: 19
1.9. Les phénotypes de résistance des bactéries à Gram négatif aux antibiotiques	: 25
1.9.1. Les bêta-lactamines	: 25

1.9.1.1. Les résistances naturelles	: 25
1.9.1.2. Les résistances acquises : phénotypes de résistance des bacilles Gram négatif aux bêta-lactamines	: 26
1.9.2. Les quinolones	: 27
 CHAPITRE 2 : METHODOLOGIE	
2.1. Cadre de travail	: 28
2.1.1. Cotonou et le CNHU	: 28
2.1.2. Le laboratoire de bactériologie	: 29
2.2. Matériel d'étude	: 30
2.3. Nature et durée de l'étude	: 31
2.4. Population d'étude	: 31
2.4.1. Critères d'inclusion	: 31
2.4.2. Critères de non inclusion	: 31
2.4.3. Mode de recrutement	: 31
2.4.4. Collecte des données	: 31
2.5. Méthodes de laboratoire : Conduite de l'ECBU	: 31
2.5.1. Recueil des urines	: 31
2.5.2. Acheminement de l'urine	: 32
2.5.3. Conduite méthodologique	: 32
2.6. Traitement des données	: 36
 CHAPITRE 3 : RESULTATS	
3.1. Caractéristiques de la population étudiée	: 37
3.1.1. L'âge et le sexe des patients	: 37
3.1.2. La profession	: 38
3.1.3. Le niveau d'instruction	: 38
3.2. Consommation d'antibiotiques	: 39
3.2.1. Fréquence de consommation des antibiotiques	: 39
3.2.2. Prescripteurs des antibiotiques	: 40
3.2.3. Lieux d'achat des antibiotiques	: 41
3.2.4. Présentation des antibiotiques consommés	: 41
3.2.5. Durée du traitement	: 42
3.3. Isolement des germes	: 43
3.3.1. Répartition globale des germes	: 43
3.3.2. Fréquence d'isolement des germes	: 43
3.4. Sensibilité des germes isolés	: 44
3.4.1. Sensibilité de <i>Escherichia coli</i>	: 44
3.4.2. Sensibilité de <i>Klebsiella spp</i>	: 46
3.5. Phénotypes de résistance des germes	: 48
3.5.1. Phénotypes de résistance de <i>Escherichia coli</i>	: 48
3.5.2. Phénotypes de résistance de <i>Klebsiella spp</i>	: 49
 CHAPITRE 4 : COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS	
4.1. Caractéristiques de la population	: 50
4.2. Consommation d'antibiotique avant le prélèvement des urines	: 50
4.3. Isolement des germes	: 51
4.3.1. Répartition des germes isolés	: 51
4.3.2. Fréquence d'isolement des bactéries	: 52
4.4. Sensibilité des bactéries aux antibiotiques	: 52
4.4.1. Sensibilité de <i>Escherichia coli</i> aux antibiotiques	: 52

4.4.1.1. Les bêta-lactamines	: 52
4.4.1.2. Les aminosides	: 54
4.4.1.3. Les phénicolés	: 54
4.4.1.4. les quinolones	: 54
4.4.1.5. Les sulfamides et associations	: 55
4.4.2. Sensibilité de <i>Klebsiella spp</i> aux antibiotiques	: 55
4.4.2.1. Les bêta-lactamines	: 55
4.4.2.2. Les aminosides	: 56
4.4.2.3. Les phénicolés	: 57
4.4.2.4. les quinolones	: 57
4.4.2.5. Les sulfamides et associations	: 57
4.5. Phénotypes de résistance des bactéries	: 58
4.5.1. Phénotypes de résistance de <i>Escherichia coli</i> aux antibiotiques	: 58
4.5.1.1. Phénotypes de résistance de <i>Escherichia coli</i> aux bêta-lactamines	: 58
4.5.1.2. Phénotypes de résistance de <i>Escherichia coli</i> aux quinolones	: 58
4.5.2. Phénotypes de résistance de <i>Klebsiella spp</i> aux bêta-lactamines	: 59
CONCLUSIONS ET SUGGESTIONS	
Conclusions	: 60
Suggestions	: 61
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	
ANNEXES	



Introduction

INTRODUCTION [32, 41, 44, 60, 62, 83, 102, 105]

Les infections urinaires sont d'une extrême fréquence. Elles sont habituellement causées par les bactéries qui proviennent de la flore intestinale ou de la flore périnéale. Classiquement, on distingue deux types d'infections urinaires :

- les infections urinaires basses qui concernent le bas de l'appareil urinaire (vessie, urètre). Généralement elles sont considérées comme bénignes.
- les infections urinaires hautes qui se rapportent à une infection du haut appareil (rein).

Quel que soit le type d'infection, le traitement est basé sur l'administration d'antibiotique de manière soit empirique (en fonction des données épidémiologiques), soit guidé par les résultats de l'examen cyto bactériologique des urines (E.C.B.U.).

Les échecs connus avec le traitement empirique deviennent de plus en plus inquiétants. Il en est de même pour la fréquence des résistances bactériennes aux antibiotiques. L'émergence et la diffusion des mécanismes de résistance acquise au sein des espèces bactériennes limitent maintenant les indications d'un certain nombre d'antibiotiques de première intention.

La surveillance de ces mécanismes de résistance est nécessaire pour vérifier la validité des protocoles de traitement de première intention et de proposer d'éventuelles mesures susceptibles de contrôler cette évolution.

Ceci a motivé notre étude qui s'intitule :

« Evaluation de la sensibilité aux antibiotiques des bactéries isolées des infections urinaires au laboratoire de bactériologie du Centre National Hospitalier Universitaire - Hubert Koutoukou Maga (C.N.H.U.- H.K.M.) de Cotonou ».

Les objectifs de notre étude sont :

- **Objectif général**

Evaluer la sensibilité aux antibiotiques des bactéries isolées des infections urinaires au laboratoire de bactériologie du Centre National Hospitalier Universitaire – Hubert Koutoukou Maga (C.N.H.U.- H.K.M.) de Cotonou.

- **Objectifs spécifiques :**

- déterminer le pourcentage de patients ayant pris des antibiotiques avant les prélèvements urinaires pour les examens de bactériologie ;
- déterminer la fréquence d'isolement des différentes bactéries urinaires ;
- évaluer les niveaux de résistance des bactéries par rapport aux antibiotiques ;
- déterminer les phénotypes de résistance des deux principales bactéries aux antibiotiques



Généralités

1- GENERALITES

1.1. DEFINITIONS [12, 41, 59, 62, 73, 99, 115]

1.1.1. L'urine

Issue du latin *urina* et du grec *ouron*, l'urine est un liquide organique de couleur jaune ambrée, d'odeur safranée souvent acide. Elle est secrétée par les reins puis emmagasinée dans la vessie entre les mictions. Les reins sont les organes qui permettent l'élaboration et l'excrétion de l'urine.

1.1.2. Infection urinaire bactérienne

Elle est la colonisation et l'infection de l'appareil urinaire contaminé par voie ascendante par des germes digestifs (flore périnéale).

Elle se définit par la présence dans l'urine d'un germe à une concentration supérieure à 10^5 par millilitre. Cette bactériurie est, sauf exception, accompagnée d'une augmentation de la leucocyturie et parfois, associée à des signes cliniques d'infection urinaire haute ou basse.

On distingue :

- la bactériurie asymptomatique,
- la cystite aiguë,
- la pyélonéphrite aiguë,
- la prostatite aiguë.

1.2. LES BACTERIES RENCONTREES LORS DES INFECTIONS URINAIRES [41, 60, 66, 73]

Elles sont généralement regroupées en 2 catégories :

- les bacilles Gram négatif,
- les cocci Gram positif.

1.3. PORTES D'ENTREE DE L'INFECTION URINAIRE [41, 62, 66]

1.3.1. Les sources des bactéries des infections urinaires.

Les sources les plus fréquemment rencontrées sont : l'oropharynx, l'appareil génital (salpingite, prostatite chronique, cervicite chronique, vaginite, bartholinite, vestibule vulvaire, périnée), l'appareil digestif (rectum, canal anal, marge anale...)

1.3.2. Les voies de pénétration des bactéries des infections urinaires

On en distingue quatre types :

- la voie hématogène : il s'agit des bactéries amenées au niveau des reins par le sang.
- la voie lymphatique : il s'agit des bactéries apportées par la lymphe.
- la voie ascendante : il s'agit des bactéries qui pénètrent dans l'appareil urinaire par l'urètre.
- la voie iatrogène : elle est due au cathétérisme instrumental ou à la pose d'une sonde à demeure.

1.4. MECANISME DES INFECTIONS URINAIRES [41, 62, 66, 73]

L'urine vésicale normale est stérile. Cependant on rencontre des bactéries de façon permanente surtout chez la femme.

La bactériurie dépend de 3 phénomènes :

- la vitesse de pénétration des bactéries dans la vessie,
- la vitesse de croissance de ces bactéries,
- la vitesse d'élimination ou de la destruction des bactéries.

* Les infections ascendantes

Elles constituent le cas le plus fréquent : le réservoir bactérien de l'infection est constitué par les intestins, en particulier leur flore aérobie (*E. coli* chez la femme).

Les bactéries entériques colonisent le périnée, le méat urétral, l'urètre antérieur, la vulve et le vagin.

La proximité des orifices urétral, vaginal et anal, de même que la brièveté de l'urètre, expliquent la prédominance marquée de l'infection urinaire chez la femme.

La pénétration des bactéries dans la vessie est favorisée chez la femme par une mauvaise hygiène et l'activité sexuelle.

Chez l'homme, la remontée des bactéries le long de l'urètre est plus difficile et entraîne des infections urinaires moins fréquentes, plutôt associées à des malformations des voies urinaires ou à des atteintes prostatiques.

Chez la femme comme chez l'homme, les infections urinaires sont favorisées par :

- les sondes à demeure,
- tout obstacle à l'écoulement de l'urine (lithiase),
- l'état grabataire (pour les malades qui ne quittent pas le lit).

Une fois dans la vessie, les bactéries, si elles disposent d'un bagage suffisant de facteurs de virulence (adhésion, propriétés antiphagocytaires, ...), colonisent la muqueuse, s'y multiplient et peuvent entraîner une réponse inflammatoire (cystite).

L'infection peut évoluer jusqu'à atteindre le parenchyme rénal entraînant une pyélonéphrite.

L'urine constitue donc un excellent milieu de culture des bactéries.

* Les infections hématogènes (descendantes)

Lors d'une septicémie, les reins ou la prostate peuvent être directement inoculés par voie hématogène.

1.5. MECANISMES DE DEFENSE DE L'ORGANISME CONTRE LES INFECTIONS URINAIRES [60, 66]

Il s'agit :

- du volume du flux urinaire (1,5 litres par jour),
- de la vidange régulière et complète de la vessie (4 à 5 fois par jour),
- de l'intégrité de l'urothélium,
- de la sécrétion de la protéine de Tamm-Horsfall,
- des sécrétions génitales,

- de la sécrétion locale d'anticorps et de polynucléaires,
- de l'inhibition de la croissance bactérienne par l'osmolalité, le pH, la teneur en urée et en acides organiques de l'urine,
- de l'inhibition de l'adhérence des bactéries par les glycosaminoglycanes.

1.6. LES FACTEURS FAVORISANT LES INFECTIONS URINAIRES

[9, 28, 41, 60, 62, 66, 73, 83]

Nous pouvons citer :

- la diminution ou perturbation de la diurèse,
- la grossesse, la ménopause,
- la présence d'un obstacle ou d'un corps étranger,
- l'altération de la muqueuse urinaire,
- la modification de l'acidité vaginale et des sécrétions vaginales par les hormones, les agents chimiques (tels que les gels spermicides...),
- le diabète, les mauvaises habitudes d'hygiène, les rapports sexuels.

1.7. LES ANTIBIOTIQUES

1.7.1. Définitions d'antibiotique [50, 57, 66, 72]

En 1942, Waksman a défini l'antibiotique comme étant toute substance produite par des micro-organismes et capable, à faible concentration, d'empêcher la croissance d'autres micro-organismes ou de les détruire.

D'après les bactériologistes, les antibiotiques sont des composés naturels ou chimiques qui agissent à faibles doses sur les micro-organismes et qui n'ont pas de toxicité sur l'hôte.

1.7.2. Classification, mécanisme et spectre d'action des antibiotiques

[2, 8, 10, 42, 43, 44, 56, 63, 68, 72, 75, 86, 87, 88, 102, 103, 106, 107, 108, 110]

Les antibiotiques agissent par :

- l'inhibition de la synthèse du peptidoglycane,
- l'inhibition de la synthèse protéique,
- l'inhibition de la synthèse des acides nucléiques,
- l'inhibition de la synthèse des folates,
- l'altération des membranes.

1.7.2.1. Les inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane

1.7.2.1.1. Les bêta-lactamines

Elles sont des acides plus ou moins forts qui traversent difficilement la membrane bactérienne. Elles ont une action bactéricide.

1.7.2.1.1.1. Les cibles

Les cibles sont les protéines liant les pénicillines (PLP). Elles correspondent à une fonction enzymatique : transpeptidases, glycosylases, peptidases.

1.7.2.1.1.2. Le mécanisme d'action

Les bêta-lactamines agissent sur la membrane des bactéries. En effet elles se fixent aux protéines liant les pénicillines (les transpeptidases et les carboxypeptidases), indispensables à la formation du peptidoglycane. L'inhibition de ces enzymes fait accumuler des précurseurs du peptidoglycane qui activent le système autolytique de la bactérie (la muréine-hydrolase), entraînant ainsi sa lyse.

Les bêta-lactamines n'agissent donc que sur les bactéries en croissance.

1.7.2.1.1.3. La classification

Elles sont divisées en plusieurs groupes :

- ❖ Les pénames [96, 98, 111]
Dans ce groupe, nous pouvons citer :
- Les pénicillines

Selon le spectre, nous avons :

- les pénicillines à spectre étroit (pénicillines G et V) : elles sont actives sur les bactéries Gram positif (cocci et bacilles), les cocci Gram négatif, la majorité des anaérobies, les spirochètes et les tréponèmes. Mais elles sont inactives sur les bacilles Gram négatif, *Bacteroides fragilis*, les *Chlamydiae*, les mycobactéries, les rickettsies, les mycoplasmes et les gonocoques.
- les pénicillines à spectre étroit mais résistantes aux pénicillinases staphylococciques : il s'agit des pénicillines du groupe M inactives sur la plupart des bactéries Gram négatif résistantes à la pénicilline G et sur les entérocoques mais très efficaces sur les staphylocoques producteurs de pénicillinases. Nous retrouvons dans ce groupe :
 - la méticilline (actuellement retirée du marché en raison des accidents rénaux).
 - le groupe des isoxazoylpénicillines (oxacilline, cloxacilline, dicloxacilline).
- les pénicillines à spectre élargi vers les bacilles Gram négatif (*Escherichia*, *Proteus*, *Bordetella*, *Brucella*, *Shigella*...) : il s'agit des pénicillines du groupe A. Elles sont sensibles à certaines bêta-lactamases telles que les bêta-lactamases staphylococciques, mais actives sur certains cocci Gram positif (Streptocoques, *Diplococcus pneumoniae*), et sur certains bacilles Gram positif (*Listeria*, *Clostridium*). Elles sont en règle générale résistantes sur les cocci Gram négatif, et habituellement sensibles sur les bacilles Gram négatif (*Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia*...). Ces pénicillines sont celles du groupe de l'ampicilline. Nous distinguons les produits suivants :
 - l'association ampicilline + probenicide,
 - la pro-ampicilline : Métacilline,
 - la bacampicilline,
 - la pivampicilline,
 - la métampicilline,
 - l'amoxicilline,
 - l'association amoxicilline + acide clavulanique.
- les pénicillines à spectre élargi vers les entérobactéries multirésistantes et vers les *Pseudomonas* : il s'agit des N-acylpénicillines (antipyocyaniques). Elles sont

sensibles aux bêtalactamases mais actives sur les entérobactéries, les *Pseudomonas*.

Les principaux produits sont :

- les carboxypénicillines (la carbénicilline , la carfécilline, la ticarcilline, l'association ticarcilline + acide clavulanique),
- les uréidopénicillines (la mézlocilline, l'azlocilline, l'apalcilline, la pipéracilline, l'association pipéracilline + tazobactam).
- les amidinopénicillines : dans ce groupe, nous pouvons citer la mécillinam et la pivmécillinam actives sur les bacilles Gram négatif uniquement, à l'exception du *Pseudomonas*. Toutefois les *Serratia* et les *Proteus* sont rarement sensibles.

❖ Les pénèmes

Ils ont une action bactéricide.

- Classification des pénèmes

Ils sont divisés en :

- oxapénèmes,
- carbapénèmes (imipénème, méropénème)
- sulfopénèmes.

- Spectre d'action des pénèmes

Les pénèmes sont actifs sur les entérobactéries, sur quelques souches de *Pseudomonas* et sur certaines bactéries Gram positif.

Par contre, certaines bactéries résistent à leur action. Il s'agit des staphylocoques sécréteurs de pénicillinases, de *Pseudomonas maltophilia* et de *Pseudomonas cepacia*.

❖ Les céphèmes [97, 111]

Classification

Concernant leur classification, on distingue :

- * les oxacéphèmes,
- * les céphalosporines,
- * les céphamycines ou 7-alpha-méthoxycéphèmes,
- * les carbacéphèmes.

- Les oxacéphèmes

Le lamoxactam est l'un des principaux produits.

- Les céphalosporines

Elles sont bactéricides et bactériostatiques.

Selon leur classification, nous pouvons distinguer :

- * Céphalosporines de 1^{ère} génération

Nous avons 10 molécules : la céfalotine, la céfalexine, la céfatrizine, la céfador, la céfazoline, la céfapirine, la céfradine, la céfadroxil, la céfacétrile, et la céfaloridine.

Elles sont actives sur les bactéries Gram positif (streptocoque bêta-hémolytique, *Haemophilus*, pneumocoque, staphylocoque sauf méti-R), et sur quelques bacilles Gram négatif.

Par contre : *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* sont pratiquement toujours résistants.

* Céphalosporines de 2^{ème} génération,

On distingue les molécules suivantes : la céfamandole, la céfoxitine, et la céfuroxime . Elles ont une grande efficacité vis-à-vis de certaines souches de bactéries Gram négatif (*Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*) et une efficacité amoindrie vis-à-vis des bactéries Gram positif (pneumocoque, streptocoque). Cependant, certaines bactéries sont souvent résistantes. Il s'agit du *Streptococcus D*, du *Staphylococcus méti-R*, du *Pseudomonas* et d'*Acinetobacter*.

* Céphalosporines de 3^{ème} génération,

Leur classification est la suivante : la céfépime, la céfopérazone, la céfotaxime, la céfotétan, la cefpirome, la cefsulodine, la ceftazidime, la ceftizoxime, la ceftriaxone, la céfixime, la céfotiam et la cefpodoxime.

Les céphalosporines de 3^{ème} génération sont moins actives sur les bactéries Gram positif et plus actives sur les entérobactéries.

Elles sont actives sur de nombreux bacilles Gram négatif , *Pseudomonas*, *Bacteroides fragilis* et les entérobactéries (*Escherichia*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Serratia...*).

- Les céphamycines (ou 7-alpha-méthoxycéphèmes)

C'est une autre forme de classification pour les molécules classées par ailleurs. On peut avoir : la céfoxitine, la céfotétan et la cefmétazole.

- Les carbacéphèmes

On peut citer le loracarbef.

- ❖ Monolactames

Les monolactames sont isolés de *Chromobacterium violaceum*, et sont résistants aux bêta-lactamases. Ils sont des inactivateurs des céphalosporinases.

Dans cette classe, nous pouvons citer les molécules suivantes : le carumonam, le dicholate de tigemonan et l'aztréonam (qui est le seul produit utilisé en clinique).

Ils sont actifs sur les *Enterobacteriaceae*, le *Pseudomonas*, la plupart des cocci Gram négatif. Les bactéries à Gram positif et les anaérobies sont toujours résistantes [97, 111].

- ❖ Les inhibiteurs de bêta-lactamases

Dans cette catégorie, nous pouvons citer : l'acide clavulanique (qui peut être associé à l'amoxicilline et à la ticarcilline), le tazlobactam (qui est associé à la pipéracilline) et le sulbactam (qui peut être associé à l'ampicilline).

Ces inhibiteurs ont une faible activité intrinsèque [91, 98, 111, 118].

1.7.2.1.2. Les antibiotiques phosphoniques : la fosfomycine [82, 111]

Elle est un antibiotique bactéricide.

1.7.2.1.2.1. Mode d'action

Elle possède une action bactéricide. Elle agit en inhibant la pyruvyl-transférase cytoplasmique, responsable de la formation de l'acide N-Acétyl Muramique. Elle inhibe donc le premier stade de la synthèse du peptidoglycane.

1.7.2.1.2.2. Spectre d'action

Certaines bactéries sont habituellement sensibles telles que : le *Streptococcus pneumoniae*, le *Neisseria meningitidis*, l'*Escherichia coli*, le *Citrobacter*, le *Klebsiella*, le *Proteus mirabilis*, l'*Enterobacter*, et l'*Haemophilus spp...*

Par contre d'autres sont résistantes telles que : les streptocoques A, B, D ; l'*Acinetobacter*, le *Proteus morgani*.

1.7.2.1.3. La bacitracine

Elle est un surfactif polypeptide cyclique (peptolide). Elle est une substance très toxique.

1.7.2.1.3.1. Le mode d'action

Elle interfère avec les phospholipides de la paroi bactérienne et perturbe la perméabilité membranaire en empêchant la déphosphorylation du phospholipide indispensable à la synthèse du peptidoglycane.

1.7.2.1.3.2. Le spectre d'action

Le spectre inclut les bactéries Gram positif (surtout *Staphylococcus aureus*).

1.7.2.1.4. Les glycopeptides [81, 111]

Ils sont des antistaphylococciques.

1.7.2.1.4.1. La classification des glycopeptides

On peut distinguer :

- la vancomycine,
- la teichoplasmine.

1.7.2.1.4.2. Le mécanisme d'action

Ces antibiotiques inhibent la 2^{ème} phase de la synthèse de la paroi des bactéries en croissance, et ce après fixation précoce et irréversible aux parois bactériennes.

En effet, elles recouvrent le D-Ala-D-Ala terminal du pentapeptide-disaccharide prêt à être incorporé dans le peptidoglycane en cours d'élongation. En raison de leur volume, les glycopeptides vont ainsi empêcher l'action des glycosyltransférases et des transpeptidases et bloquer l'élongation du peptidoglycane.

1.7.2.1.4.3. Le spectre d'action

Il concerne les bactéries Gram positif car ils ne peuvent pas traverser la membrane externe à cause de leur masse trop grande pour passer par les porines.

Les glycopeptides sont actifs contre les staphylocoques, les pneumocoques, les streptocoques, les entérocoques et le *Listeria...*

1.7.2.2. Les inhibiteurs de la synthèse protéique

1.7.2.2.1. Les aminosides ou aminoglycosides [19, 111]

Elles sont bactériostatiques à faibles doses et bactéricides à fortes doses.

1.7.2.2.1.1. Le mécanisme d'action des aminosides

Elles se fixent sur des sites de la sub-unité 30S et ou 50S des ribosomes bactériens entraînant une déformation du ribosome. Ce qui perturbe la synthèse des protéines. Les aminosides induisent également des erreurs de lecture de l'ARN messager provoquant ainsi la synthèse de protéines anormales.

1.7.2.2.1.2. Le spectre d'action

Il englobe les bactéries Gram positif et négatif.

On peut citer : *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Salmonella*, *Shighella*...

Par contre, les streptocoques, les pneumocoques, les méningocoques, les tréponèmes, les *Bacteroides*, les *Clostridium*, les *Legionella*, le mycoplasme, les *Pseudomonas* sont toujours résistants.

1.7.2.2.1.3. La classification des aminosides

Elle est résumée dans le tableau suivant :

TABLEAU I : Classification des aminosides [102]

Formule chimique	Dénomination Commune Internationale	Origine naturelle (N) synthétique (S)
Streptomycine	Streptomycine	N
Déoxystreptamines		
substituées en 4-5	Néomycine Paromomycine Framycétine	N N N
substituées en 4-6	Kanamycine Amikacine Dibékacine Habékacine Tobramycine Gentamicine Sisomicine Nétilmicine Isépamicine	N S S S N N S S
Fortimicine	Astromicine Dactamicine O-déméthyl-fortimicine A	N N S

1.7.2.2.2. Les tétracyclines ou cyclines [74, 102, 111]

Elles sont bactériostatiques ou bactéricides.

1.7.2.2.2.1. La classification

- Les tétracyclines de 1^{ère} génération ou d'extraction
Nous avons les molécules telles que : l'oxytétracycline et la tétracycline

- Tétracyclines de 2^{ème} génération ou synthétiques
Dans ce groupe, nous avons les molécules suivantes : la doxycycline, la lymécycline, la métacycline et la minocycline.

1.7.2.2.2. Le mécanisme d'action

Les tétracyclines se fixent sur la sous unité 30S du ribosome et inhibent la fixation de l'aminocyl-tARN sur son site ribosomal.

1.7.2.2.3. Le spectre d'action

Elles ont un spectre large et sont efficaces contre : les *Chlamydiae*, les rickettsies, les *Vibrio cholerae*, les *Brucella*, les *Treponema pallidum*, les *Pasteurella multocida*, et les *Yersinia*...

Certaines bactéries sont toujours résistantes tels que : les staphylocoques, les *Neisseria* et les entérobactéries.

1.7.2.2.3. Les phénicolés [102, 104, 111]

1.7.2.2.3.1. La classification

On distingue :

- Le chloramphénicol

Il est un antibiotique à large spectre extrait de *Streptomyces venezuelae* en 1947 par Ehrlich. De nos jours il est obtenu par synthèse.

Il est bactériostatique mais peut être bactéricide sur certaines bactéries .

- * Mécanisme d'action

Il se fixe à l'ARNr 23S sur la sous unité 50S du ribosome et inhibe la formation des liaisons peptidiques.

Ses antagonistes compétitifs sont les macrolides et les lincosamides.

Il a un effet bactériostatique.

- * Spectre d'action

Il est actif sur: les *Vibrio*, les mycoplasmes, les *Chlamydiae*, les rickettsies, les pneumocoques, les *Listeria*, les *Bacillus subtilis*, les *Neisseria*, les *Shigella*, les *Salmonella*, les *Brucella*, et les *Bacteroides*...

Certaines bactéries sont inconstamment sensibles, telles que : les staphylocoques, les entérocoques, les colibacilles, les *Klebsiella*, les *Proteus*.

D'autres par contre sont toujours résistantes telles que: les *Acinetobacter*, les *Providencia*, les *Serratia*, les *Pseudomonas*.

- Le thiamphénicol

Il est un dérivé soufré du chloramphénicol et a un spectre identique à celui de ce dernier.

1.7.2.2.4. Les macrolides, les lincosamides et les streptogramines (MLS) [34, 52, 84, 85, 102, 111]

Ils sont bactériostatiques.

1.7.2.2.4.1. Le mécanisme d'action

Ils sont bactériostatiques ou bactéricides selon leur concentration. Ils se fixent sur la sous unité 50S et bloquent les réactions de transpeptidation et / ou de translocation.

1.7.2.2.4.2. Le spectre d'action

Il est résumé dans le tableau suivant :

TABLEAU II : Spectre d'action des macrolides, lincosamides et streptogramines
[75]

	Macrolides	Lincosamides	Streptogramines
Habituellement sensibles	streptocoque pyogenes, staphylocoque méti-S, leptospires...	staphylocoque, streptocoque, <i>Clostridium</i> , <i>Bacteroides</i>	bactéries Gram positif, <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>
Parfois sensibles	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Toxoplasma gondii</i>	Pneumocoques	
Toujours résistants	staphylocoques Méti-R, entérobactéries, <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i>	gonocoques, méningocoques, <i>Haemophilus influenzae</i>	

1.7.2.2.4.2. La classification

- les macrolides

Les principaux macrolides sont : l'érythromycine, l'oléandomycine, la sporéamicine, la roxithromycine, la dirithromycine, la clarithromycine, la flurithromycine, l'azithromycine, la leucomycine, la josamycine, la spiramycine, la midécamycine, la rokitamycine et la miocamycine.

- les lincosamides

Les principaux lincosamides sont : la lincomycine, la clindamycine et la pirlimycine (en cours de développement)

- les streptogramines [112]

Les principales streptogramines sont : la virginiamycine, la pristinamycine et l'association quinupristine + dalfopristine.

1.7.2.2.5. L'acide fusidique [36, 102, 111, 116]

De structure stéroïdique, il a été isolé de *Fusidium coccineum* en 1962. Il a un effet bactériostatique.

1.7.2.2.5.1. Le mécanisme d'action

Il inhibe la synthèse des protéines en agissant sur le facteur G (substance responsable de la translocation de la chaîne des peptides durant la synthèse des protéines); ceci entraîne le blocage de la traduction de l'ARN messager au niveau de la sous unité 50S du ribosome.

1.7.2.2.5.2. Le spectre d'action

Il est actif sur les bactéries à Gram positif, les cocci à Gram négatif, les *Neisseria*, les *Clostridium*, les corynebactéries et les bactéries anaérobies Gram positif.

Il est particulièrement actif contre des staphylocoques.

1.7.2.3. Les inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques

1.7.2.3.1. Les quinolones [14, 23, 102, 111]

Elles ont une action bactéricide.

1.7.2.3.1.1. La classification

Elles sont classées en 3 générations :

- les quinolones de 1^{ère} génération

Nous pouvons citer : l'acide nalidixique, l'acide pipémidique, l'acide oxolinique, la rosoxacin et la fluméquine.

- les quinolones de 2^{ème} génération (fluoroquinolones)

Parmi celles-ci, nous distinguons : la péfloxacin, la norfloxacin, l'ofloxacin, la ciprofloxacine, la loméfloxacin et l'énoxacin.

- les quinolones de 3^{ème} génération (fluoroquinolones) : la sparfloxacin

1.7.2.3.1.2. Le mécanisme d'action

Après pénétration des quinolones dans la membrane externe des bactéries, elles inhibent la réplication de l'ADN. En effet, les quinolones agissent sur les topoisomérases (gyrase, topoisomérase de type 1) qui sont des enzymes régulant les changements de formes topologiques de l'ADN. Il s'en suit alors la formation d'un complexe ADN-Gyrase-Quinolone. Ainsi elles empêchent la réplication, transcription, recombinaison, réparation au niveau du noyau cellulaire inhibant donc la synthèse de l'ADN.

1.7.2.3.1.3. Le spectre d'action

TABLEAU III : Spectre d'action des quinolones [75]

	Habituellement sensibles	Parfois sensibles	Toujours résistants
Quinolones de 1 ^{ère} Génération	<i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Salmonella</i> , bactéries coliformes diverses	<i>Acinetobacter</i> , <i>Serratia</i>	<i>Pseudomonas</i> , <i>Providencia</i>
Quinolones de 2 ^{ème} génération	<i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Morganella</i> , <i>Vibrio</i>	<i>Acinetobacter</i> , <i>Serratia</i>	<i>Pseudomonas</i> , <i>Providencia</i> , mycobactéries, tréponème
Quinolones de 3 ^{ème} génération	<i>Streptococcus</i> (sauf B1), staphylocoque (méti-S), <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> ...	streptocoques B1, <i>Helicobacter</i> , <i>Clostridium</i> <i>perfringens</i> , <i>Bacteroides</i> <i>fragilis</i>	staphylocoque méti- R, <i>Listeria</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Providencia</i> , mycobactéries, tréponème

1.7.2.3.2. Les rifamycines [93, 102, 111]

Les principales rifamycines du marché sont : la rifampicine, la rifabutine et la rifamycine SV.

1.7.2.3.2.1. Le mécanisme d'action

Elles sont bactéricides. Elles se fixent sur l'ARN polymérase en formant un complexe irréversible. Ainsi elles inhibent la RNA-polymérase bactérienne et bloquent la formation de l'ARN messager.

1.7.2.3.2.2. Le spectre d'action

Il est très large. On a entre autres : la plupart des cocci Gram positif (streptocoques, pneumocoques, staphylocoques...), les *Neisseria*, les *Haemophilus influenzae*, les *Listeria*, les *Clostridium*, les *Escherichia coli*, les *Enterobacter*, les *Proteus*, les *Serratia*, les *Klebsiella*, les *Acinetobacter*, les *Providencia*, les *Brucella*, les *Salmonella*, les *Shigella*, les *Pseudomonas aeruginosa*...

1.7.2.3.3. Les dérivés 5-nitro-imidazolés [102, 111]

1.7.2.3.3.1. La classification

Dans ce groupe, nous pouvons citer : la métronidazole qui est le chef de file, la mimorazole, l'ornidazole, la tinidazole et la secnidazole.

1.7.2.3.3.2. Le mécanisme d'action

Ils ont une action bactériostatique et bactéricide liée à la lipophilie de la molécule et se fixent sur l'ADN.

1.7.2.3.3.3. Le spectre d'action

Il est résumé dans le tableau suivant :

TABLEAU IV : Spectre d'action des dérivés 5 nitro-imidazolés [75]

Habituellement sensibles	Parfois sensibles	Toujours résistants
<i>Clostridium perfringens</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Bacteriodes fragilis</i> , <i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Trichomonas vaginalis</i> , <i>Giardia intestinalis</i>	<i>Peptococcus</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Veillonella</i> <i>Campylobacter fetus</i> <i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Actinomyces</i> , <i>Propionibacterium</i> <i>Bifidobacterium</i>

1.7.2.3.4. La mupirocine [102]

1.7.2.3.4.1. Le mécanisme d'action

La mupirocine inhibe l'isoleucyl-ARN-synthétase qui permet la synthèse de l'ARN de transfert.

1.7.2.3.4.2. Le spectre d'action

Elle est active sur les staphylocoques.

1.7.2.3.5. La novobiocine [102]

1.7.2.3.5.1. Le mécanisme d'action

Elle est bactériostatique mais le mécanisme d'action n'est pas bien élucidé.

1.7.2.3.5.2. Le spectre d'action

Parmi les germes sensibles on peut citer : les staphylocoques, les *Haemophilus*, les *Neisseria*.

Les entérobactéries et les *Pseudomonas* sont toujours résistants.

1.7.2.3.6. Les nitrofuranes [102, 111]

1.7.2.3.6.1. La classification

Nous pouvons citer :

- les nitrofuranes résorbables : la nitrofurantoïne
- les nitrofuranes non résorbables : la nifuroxazide, la nifurzide.

1.7.2.3.6.2. Le mécanisme d'action

Elles ont une action bactéricide en inhibant le fonctionnement normal de l'ADN bactérien.

1.7.2.3.6.3. Le spectre d'action

TABLEAU V : Spectre d'action des nitrofuranes [75, 102]

Le tableau suivant le résume.

Habituellement sensibles	Parfois sensibles	Toujours résistants
staphylocoque, streptocoque D, <i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella, Enterobacter,</i> <i>Serratia, Proteus</i>	<i>Pseudomonas</i>

1.7.2.4. Les inhibiteurs de la synthèse des folates**1.7.2.4.1. Les sulfamides** [74, 94, 102, 111]**1.7.2.4.1.1. Le mécanisme d'action**

Les sulfamides sont bactériostatiques. La bactérie édifie l'acide folique à partir de l'acide para-amino-benzoïque, l'acide glutamique et la ptéridine grâce à une enzyme appelée la dihydrofolique acide synthétase.

L'acide folique ainsi secretée doit être réduite par une hydrofolate réductase en tétrahydrofolate acide synthétase.

Les sulfamides inhibent la dihydrofolique acide synthétase et bloquent ainsi la synthèse de l'acide folique.

Le triméthoprime et la pyriméthamine inhibent l'hydrofolate réductase et bloquent également la synthèse de l'acide folique. Ceci explique la synergie d'action entre sulfamides et triméthoprimes.

1.7.2.4.1.2. La classification

- Les sulfamides seuls
- * Classification

Dans ce groupe nous pouvons citer : la sulfadiazine, la sulfaméthoxazole, la sulfadoxine (+ pyriméthamine), la sulfaméthizol, la sulfanilamide, la sulfacétamide, la sulfadiazine argentique, la sulfaguanidine, la salazosulfa-pyridine, la méosalazine et l'olsalazine.

- * Spectre d'action

TABLEAU VI : Spectre d'action des sulfamides [75, 102]

Il est résumé dans le tableau ci-dessous :

Souvent sensibles	Parfois sensibles	Toujours résistants
Entérobactériacées : <i>Escherichia coli,</i> <i>Proteus, Yersinia,</i> <i>Salmonella, Shigella,</i> <i>Listeria, Bacillus</i> <i>Anthraxis, Toxoplasma...</i>	<i>Klebsiella, Enterobacter</i> <i>Serratia, Providencia</i> Streptocoque pyogenes <i>Streptococcus pneumoniae</i> et <i>Streptococcus viridans</i>	Staphylocoques Mycoplasme Tréponèmes, <i>Neisseria</i> <i>Mycobacterium, Borrelia</i> <i>Pseudomonas, Brucella</i> <i>Bacteroides, rickettsies</i> Amibes, <i>Fungi, virus</i>

- Les associations sulfamides + triméthoprime

Les préparations disponibles sont : le cotrimoxazole (association sulfaméthoxazole + triméthoprime) et l'association sulfadiazine + triméthoprime.

- * Spectre d'action

Le tableau suivant le résume :

TABLEAU VII : Spectre d'action des sulfamides et associations [75, 102]

Souvent sensibles	Parfois sensibles	Toujours résistants
Entérobactériacées : <i>Escherichia coli</i> <i>Proteus, Yersinia</i> <i>Samonella, Shigella</i> <i>Listeria, Toxoplasma</i> <i>Bacillus, Peumocystis</i>	streptocoque A, pneumocoque, <i>Serratia</i> , méningocoque, <i>Klebsiella</i> , entérocoque	staphylocoque, <i>Borrelia</i> , <i>Brucella, Bacteriodes</i> <i>Pseudomonas, Bordetella</i> <i>Francisella tularensis</i> tréponèmes, mycoplasme

1.7.2.5. Les antibiotiques qui provoquent l'altération des membranes

1.7.2.5.1. Les polymyxines [11, 102, 111]

Elles appartiennent à la classe des polypeptides cycliques et sont extraites de *Bacillus polyxema*.

1.7.2.5.1.1. La classification

On distingue 5 types de polymyxines :

- * polymyxine A,
- * polymyxine B,
- * polymyxine C,
- * polymyxine D,
- * polymyxine E (colistine).

Les polymyxines A, D, C sont trop toxiques ; c'est pour cette raison que seules les polymyxines B et E sont utilisées.

1.7.2.5.1.2. Le mécanisme d'action

Les polymyxines pénètrent dans la bactérie et se fixent sur les phospholipides des membranes externes et cytoplasmiques. Ceci entraîne la désorganisation de celles-ci.

1.7.2.5.1.3. Le spectre d'action

Elles sont actives contre les germes Gram négatif : *Escherichia coli, Enterobacter, Klebsiella, Salmonella, Vibrio, Shigella...*

1.7.2.5.2. La gramicidine [102]

Elle réagit également avec les phospholipides et détruit la membrane cytoplasmique. Elle est active sur les bactéries Gram positif.

1.8. LA RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES [87, 102, 106]

Pour être efficace, un antibiotique doit pénétrer dans la bactérie, sans être détruit ni être modifié, se fixer sur une cible et perturber la physiologie bactérienne. Un antibiotique peut être caractérisé par son spectre d'action.

Normalement les espèces bactériennes n'appartenant pas au spectre d'action d'un antibiotique sont les seules résistantes à cet antibiotique.

Depuis l'émergence de nouvelles molécules d'antibiotiques dans la thérapeutique, on constate que beaucoup de bactéries appartenant au spectre d'action d'un antibiotique ne sont plus sensibles à ce dernier.

1.8.1. Définitions [55, 87, 102, 111]

Une souche bactérienne est dite résistante à un antibiotique lorsqu'elle peut croître en présence d'une concentration plus élevée de cet antibiotique que la concentration qui inhibe la majorité des souches de la même espèce.

1.8.2. Les types de résistance [35, 43, 54, 55, 72, 102, 106]

Il existe des :

- résistances naturelles : leur mécanisme sur le génome bactérien, est constant dans un taxon et est généralement chromosomique. Elles correspondent à la résistance de toutes les souches d'une même espèce bactérienne à un antibiotique.
Elles sont dues soit à une absence de cible pour l'antibiotique soit à une imperméabilité de la paroi à cet antibiotique.
Par exemple les entérobactéries sont résistantes aux macrolides.
- résistances acquises dues à des modifications génétiques, chromosomiques ou plasmidiques. Elles ne concernent que quelques souches, d'une même espèce, normalement sensibles à un antibiotique donné.

1.8.3. Les niveaux de résistance [106]

On parle de résistance de bas niveau lorsque la croissance des bactéries est arrêtée par de faibles doses d'antibiotique et de résistance de haut niveau lorsque cette croissance bactérienne est stoppée par de fortes concentrations d'antibiotique.

1.8.4. Mécanisme d'apparition des résistances [108]

Il existe 2 mécanismes :

- la transmission verticale

Lorsque les conditions de vie deviennent désagréables, la bactérie peut muter et transmettre à sa descendance la résistance.

- la transmission horizontale

Les bactéries peuvent être parasitées par des virus dont l'ADN code une multirésistance aux antibiotiques. Elle est responsable de la majorité des résistances.

1.8.5. Le support génétique de la résistance [43, 55, 61, 63, 67, 86, 87, 88, 102, 106, 109]

La résistance naturelle est sur le génome bactérien.

La résistance acquise est due à une mutation chromosomique ou à une acquisition de gène (résistance extra-chromosomique).

1.8.5.1. Les résistances mutationnelles ou mutations chromosomiques

Elles sont dues aux mutations de gènes existants.

Elles sont :

- spontanées : elles existent avant l'utilisation d'antibiotique et ne sont donc pas provoquées par la présence d'antibiotique.
- stables : elles se transmettent verticalement dans le clone bactérien.

- spécifiques : elles ne concernent qu'un seul antibiotique ou qu'une famille d'antibiotiques. Dans ce cas, la résistance à un antibiotique peut aboutir à une résistance croisée pour des antibiotiques appartenant à une même famille.
- rares : le taux de mutation est faible et est de l'ordre de 10^{-7} et 10^{-8} .

Les résistances chromosomiques sont rares en clinique .

1.8.5.2. Les résistances extra-chromosomiques

Elles ont pour support un plasmide ou un transposon. Ce mécanisme de résistance est certainement le plus fréquent en clinique (80 à 90% de souches résistantes).

La résistance plasmidique concerne la plupart des antibiotiques sauf les rifamycines, les polypeptides, les nitrofuranes, les quinolones, les glycopeptides.

Elles ont les caractéristiques suivantes :

- elles sont fréquentes : c'est cette forme de résistance qui est la plus souvent rencontrée.
- elles sont contagieuses et ont une transmission horizontale entre bactéries cohabitantes de même espèce ou d'espèces différentes.
- elles peuvent concerner plusieurs antibiotiques ou plusieurs familles d'antibiotiques et peuvent entraîner des polyrésistances.

➤ Apparition du phénomène en clinique

En 1955 au Japon est apparue une épidémie de dysenterie bacillaire due à *Shigella flexneri* résistante à plusieurs antibiotiques simultanément (streptomycine, chloramphénicol, tétracycline, sulfamides).

➤ Les plasmides

Ce sont des molécules d'ADN bicaténaires, circulaires extra-chromosomiques, douées de réplication autonome, qui sont transmises de façon stable au cours des générations et qui peuvent exister séparément du chromosome bactérien ou y être intégrées.

Une bactérie pathogène est fréquemment résistante aux antibiotiques parce qu'elle contient un plasmide de résistance porteur d'un ou de plusieurs gènes de résistance : ce sont des plasmides R (plasmides de résistance).

Un plasmide R dans une cellule peut être rapidement transmis à d'autres cellules par des mécanismes d'échange génétique tels que la conjugaison (par simple contact entre bactéries ou par contagion directe), la transduction (par l'intermédiaire d'un vecteur qui peut être un virus de bactérie, un bactériophage), la transformation.

Le facteur de résistance est formé de plusieurs déterminants génétiques :

- caractères de résistance (souvent à plusieurs antibiotiques à la fois),
- gènes de transfert d'une bactérie résistante à une bactérie sensible,
- d'autres gènes éventuels.

Les plasmides de résistance peuvent conférer la résistance à un ou plusieurs antibiotiques appartenant à des familles différentes.

Les plasmides de résistance sont rencontrés principalement chez les staphylocoques (chez qui ils sont transmis par transduction) et les bacilles Gram négatif (chez qui ils sont transmis par conjugaison).

➤ Les transposons

Les transposons sont des séquences d'ADN capables de promouvoir leur translocation d'un réplicon sur un autre (transposition intermoléculaire) ou en un autre site du même réplicon (transposition intra-moléculaire), en absence d'homologie entre les ADN qui interagissent et indépendamment des fonctions de recombinaison réciproque de la bactérie-hôte.

Le caractère transposable chez la majorité des gènes est responsable de l'apparition des souches multi-résistantes.

1.8.6. Les mécanismes de la résistance bactérienne [18, 27, 61, 71, 91, 102, 111]

Les bactéries se défendent contre les antibiotiques par :

- réduction de la quantité d'antibiotique atteignant la cible par diminution de la perméabilité (obstruction ou disparition des porines) ou par apparition de systèmes d'efflux (protéines jouant le rôle de pompe à extrusion qui expulsent l'antibiotique dès qu'il apparaît dans la cellule bactérienne),
- inactivation de l'antibiotique par destruction ou modification de la molécule par ajout de radicaux,
- modification de la cible de l'antibiotique.

TABLEAU VIII : Principaux mécanismes de résistance acquise aux antibiotiques [79, 102]

Types de résistance	Mécanismes de résistance
Altération de la cible - aminosides - bêta-lactamines - macrolides, lincosamides, streptogramines - quinolones - rifampicine - sulfamides - tétracyclines - triméthoprim - glycopeptides	- Altération des protéines ribosomales - Altération ou nouvelle PLP - Méthylation de l'ARN ribosomal - Altération de la topo-isomérase II et IV - Altération de l'ARN-polymérase - DHPS insensible - Protection ribosomale - DHFR insensible - Modification de la structure du précurseur du peptidoglycane
Détoxification enzymatique - Aminosides - Bêta-lactamines - chloramphénicol - Macrolides - Lincosamides - Streptogramines A, B	- Acétyltransférases, adénylyl-ransférase, phosphotransférases - Bêta-lactamases - Acétyltransférases - Estérases, phosphotransférases - Nucléotidyltransférases - Acétyltransférases, hydrolases
Modification de la perméabilité -Bêta-lactamines, quinolones, chloramphénicol, tétracyclines, triméthoprimes, sulfamides, polymixines -Erythromycine, lincosamides, quinolones, tétracyclines.	- Altération des protéines des membranes externes (porines) - Efflux actif, nouveaux système de transport membranaire

ARN : acide ribonucléique ; PLP : protéines liant la pénicilline ;
 DHFR : dihydrofolate réductase, DHPS : dihydroptéroate synthétase

1.8.6.1. Les enzymes inactivant les antibiotiques

L'inactivation se fait par modification ou par hydrolyse de l'antibiotique.

Leurs substrats sont les bêtalactamines, les aminosides, le chloramphénicol, les macrolides, les lincosamides et les streptogramines.

1.8.6.1.1. Les bêtalactamases

Les bactéries résistantes élaborent les bêtalactamases qui sont des enzymes qui agissent sur la structure de l'antibiotique par ouverture du cycle bêta lactame. Ainsi ces enzymes hydrolysent les bêtalactamines.

Parmi ces bêtalactamases, on peut citer principalement les pénicillinases (qui détruisent les pénicillines) et les céphalosporinases (qui détruisent les céphalosporines).

Les pénicillinases ont pour substrat préférentiel les pénicillines G, les aminopénicillines, les carboxypénicillines et les uréidopénicillines.

Les céphalosporinases hydrolysent principalement les céphalosporines de 1^{ère} génération et certaines céphalosporines de 2^{ème} génération mais aussi les pénicillines G et les aminopénicillines.

Les bêtalactamases sont définies par certains caractères qui sont :

- la localisation : elle est extracellulaire pour les bactéries Gram positif et périplasmique pour les bactéries Gram négatif.
- la biogenèse : elle est inductible (pénicillinase de *Staphylococcus aureus* et céphalosporinase des bactéries Gram négatif) ou constitutive (pénicillinase des bactéries Gram positif).
- le déterminisme génétique : il est chromosomique (céphalosporinases) ou plasmidique (pénicillinases des bactéries Gram négatif).
- la sensibilité aux inhibiteurs tels que l'acide clavulanique (les pénicillinases sont inhibées, les céphalosporinases résistent).

TABLEAU IX: Principales caractéristiques des bêtalactamases [106]

	Pénicillinases de <i>S. aureus</i>	Pénicillinases des Gram négatif	Céphalosporinases
Extracellulaire	+	-	-
Périplasmique	-	+	+
Chromosomique	-	-	+
Plasmique	+	+	-
Inductible	+	-	+
Constitutive	-	+	+
Inhibée par l'acide clavulanique	+	+	-

Les bêtalactamases sont généralement contrôlées par le chromosome ou par le plasmide.

1.8.6.1.1. Les pénicillinases plasmidiques

Elles donnent des résistances acquises.

- La bêtalactamase de *Staphylococcus aureus*

Elle est inductible : production augmentée en présence de pénicilline.

Elle est extracellulaire : excrétée par la bactérie.

Elle détruit les pénicillines G et V, les aminopénicillines, les carboxypénicillines et les uréidopénicillines.

Elle est inactive sur les autres bêtalactamines surtout les pénicillines M.

- Les bêtalactamases des bacilles Gram négatif

Elles sont nombreuses :

* TEM du nom du malade chez qui cette souche a été isolée premièrement (surtout chez les entérobactéries)

* OXA hydrolysant l'oxacilline (surtout chez *Pseudomonas*),

* PSE : *Pseudomonas* Specific Enzyme (surtout chez *Pseudomonas*).

Une même enzyme peut être désignée par plusieurs noms différents.

Elles sont constitutives et ont une localisation périplasmidique.

Les effets des inhibiteurs de bêtalactamases dépendent de la quantité d'enzymes élaborées : lorsque le niveau de production est bas la sensibilité est maintenue pour les acyluréidopénicillines et les céphalosporines mais dès que ce niveau est élevé les aminopénicillines, les carboxypénicillines, les acyluréidopénicillines, les amidinopénicillines, les céphalosporines de 1^{ère} et de 2^{ème} génération puis certaines céphalosporines de 3^{ème} génération sont inactivées tandis que les autres céphalosporines de 3^{ème} génération (sauf céfamandole, cefsulodine), les monobactames, les carbapénèmes sont actifs.

1.8.6.1.1.2. Les pénicillinases chromosomiques

Les pénicillinases chromosomiques sont des pénicillinases constitutives qui sont spécifiques à *Klebsiella* et *Levinea*.

Elles confèrent une résistance naturelle aux pénicillines A, aux carboxypénicillines.

Vu le bas niveau de production d'enzymes, elles sont sensibles aux bêtalactamines, aux inhibiteurs des bêtalactamases.

1.8.6.1.1.3. Les céphalosporinases

Elles sont codées par un gène chromosomique et ont une localisation périplasmidique. Elles sont produites à faible quantité par certains genre tels que : les *Enterobacter*, les *Citrobacter*, les *Proteus* indole +, les *Morganella*, les *Providencia*, les *Pseudomonas*, les *Acinetobacter* et les *Serratia*. Ces genres sont résistants aux aminopénicillines et aux céphalosporines de 1^{ère} génération. Mais ils sont sensibles à la plupart des céphalosporines de 2^{ème} et 3^{ème} génération, aux acyluréidopénicillines, monobactames, carbapénèmes.

- Les céphalosporinases inductibles

La production de céphalosporinase chromosomique est souvent inductible. Des inducteurs (tels que les bêtalactamines) peuvent lever l'action du répresseur chargé du contrôle du gène qui règle la production de cette céphalosporinase. Ce gène est alors activement transcrit et ainsi la production de l'enzyme augmente.

- Les céphalosporinases dérprimées

Certaines espèces peuvent perdre par mutation le contrôle de la production de céphalosporinase qui est alors dérprimée et donc produite abondamment.

Ces souches modifiées deviennent résistantes à toutes les bêtalactamines sauf les amidinopénicillines et les carbapénèmes.

- Les céphalosporinases d'*Escherichia coli*

Chez 7% des souches, une céphalosporinase est mise en évidence. Cette céphalosporinase est due à l'augmentation par mutation de la production de la céphalosporinase chromosomique naturelle.

Elle détruit les pénicillines A, les céphalosporines de 1^{ère} génération, la céfoxitine. Les autres céphalosporines de 2^{ème} et de 3^{ème} génération, l'aztréonam et les pénèmes restent actifs.

1.8.6.1.1.4. Les bêta-lactamases à spectre étendu

Elles sont surtout retrouvées chez les *Klebsiella pneumoniae* et plus rarement chez les *Enterobacter*, les *Citrobacter* ou les *Escherichia coli*. Elles hydrolysent toutes les bêta-lactamines jusqu'aux céphalosporines de 3^{ème} génération. Elles sont plasmidiques, transférables et sensibles aux inhibiteurs des bêta-lactamases.

1.8.6.1.2. Les enzymes inactivant les aminosides

Elles sont constitutives, intracellulaires, non diffusibles, plasmidiques (donc transférables).

L'antibiotique n'est modifié qu'après sa pénétration dans la cellule.

On les classe en 3 groupes en fonction de leur action. Ainsi on peut avoir :

- une acétylation d'une fonction amine,
- une phosphorylation,
- une adénylation d'une fonction hydroxyle.

Ces enzymes sont :

- aminosides phosphotransférases APH,
- aminosides adénylitransférases ANT,
- aminosides acétyltransférases AAC.

1.8.6.1.2. Les enzymes inactivant les macrolides, les lincosamides et les streptogramines (MLS)

Elles ont une faible influence sur la fréquence de la résistance aux antibiotiques de la famille des MLS. Chez les *Staphylococcus*, des enzymes inactivant l'érythromycine, les streptogramines A et B ou les lincosamides ont été décrites.

1.8.6.1.4. Les enzymes inactivant les phénicolés

Chez certaines entérobactéries et d'autres espèces appartenant aux genres *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Neisseria*, *Haemophilus*, *Pseudomonas* une résistance plasmidique due à la production d'une « chloramphénicol acétyltransférase » a été décelée.

Des épidémies de résistances au chloramphénicol par production d'enzyme, chez *Salmonella typhi*, ont modifié le schéma classique du traitement de la fièvre typhoïde.

1.8.6.1.4.1. Résistance par diminution de la perméabilité

Pour être efficace tout antibiotique doit d'abord pénétrer dans la cellule bactérienne.

Tout facteur altérant la perméabilité cause une résistance. Ce mécanisme ne concerne que les bactéries Gram positif car les antibiotiques diffusent de façon libre à travers le peptidoglycane.

Chez les bactéries Gram négatif, les polysaccharides de la membrane externe forment une barrière qui s'oppose à la pénétration des antibiotiques. Mais les porines (protéines formant des canaux) permettent le passage des molécules hydrophiles (pénicillines à large spectre, céphalosporines, aminosides, phénicolés, tétracyclines).

Des mutations entraînent des résistances acquises souvent croisées à plusieurs familles d'antibiotiques chez les entérobactéries (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*, *Serratia*).

Une modification de la composition des lipopolysaccharides semble être la cause de la résistance des *Pseudomonas* aux bêta-lactamines.

Une modification d'une porine spécifique entraîne une résistance isolée à l'imipenem chez *Pseudomonas aeruginosa*.

Un mécanisme oxydatif permet le transport actif des aminosides à travers la membrane cytoplasmique. Ce mécanisme peut être inactivé par mutation ; ceci entraîne une résistance croisée à tous les aminosides.

Les résistances peuvent également être causées par un défaut de perméabilité aux antibiotiques (phénicolés, quinolones, sulfamides, triméthoprime), ou par une insuffisance de concentration intracellulaire par sécrétion rapide ou efflux (tétracyclines).

1.8.6.1.4.2. Résistance par modification de la cible

Pour être efficace un antibiotique doit se fixer sur sa cible. Toute modification ou altération de cette cible entraîne une résistance.

- Modification des protéines de liaison à la pénicilline (PLP)

Les PLP sont des enzymes qui interviennent dans l'assemblage du peptidoglycane. La fixation des bêtalactamines inactive ces enzymes entraînant ainsi le blocage de la synthèse du peptidoglycane. Ainsi la bactérie est donc privée de paroi.

Ce sont des résistances mutationnelles (staphylocoques, entérocoques) ou acquises par transformation (pneumocoques).

- Modification de la cible ribosomale

Les ribosomes étant des lieux de synthèse protéique, ils peuvent être altérés par la fixation d'un antibiotique.

Toute modification acquise par mutation de la cible ribosomale diminue l'affinité du site de fixation de l'antibiotique et rend la bactérie résistante. Ainsi on peut observer des résistances aux tétracyclines, macrolides, lincosamides, phénicolés, fucidine et plus rarement aux aminosides.

- Altération de la synthèse des acides nucléiques

L'inhibition de l'action de l'ADN gyrase, indispensable à la réplication de l'ADN, permet aux quinolones d'avoir un effet bactéricide. Des mutations peuvent entraîner la production d'enzymes insensibles à ces antibiotiques.

Les rifampicines bloquent l'action de l'ARN polymérase nécessaire à la synthèse de l'ARN messager. La production de transcriptase modifiée est la cause des résistances acquises par mutation.

Enterococcus faecalis est résistant naturellement aux sulfamides tandis que *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Mycobacterium*, *Enterococcus* le sont au triméthoprime.

Les résistances sont acquises par mutation ou codées par des plasmides ou des transposons.

1.8.6.1.5. Les bactéries multi-résistantes

Elles sont résistantes à plusieurs familles d'antibiotiques.

- *Streptococcus pneumoniae* : de sensibilité diminuée à la pénicilline pour lesquels la CMI de la pénicilline dépasse 0,06 mg/l. Les souches pour lesquelles cette CMI dépasse 1 mg/l sont résistantes.
- Staphylocoques méticillino-résistants (Staph. Méti R ou SARM) : dont la résistance est due à une modification des protéines de liaison à la pénicilline. Elles sont résistantes aux bêtalactamines et aux fluoroquinolones. Les glycopeptides et les synergistines restent actifs.
- Les entérobactéries et les souches de *Pseudomonas* productrices de céphalosporinase déréprimée : elles sont résistantes aux bêtalactamines, uréidopénicillines, carboxypénicillines, céphalosporines de 3^{ème} génération, monobactames. Mais elles sont sensibles à l'imipénème et aux dernières céphalosporines de 3^{ème} génération (cefpirome, cefépime).
Les *Pseudomonas* sont résistants aux pénicillines A, G et M, aux céphalosporines de 1^{ère} et 2^{ème} génération et à la plupart des céphalosporines de 3^{ème} génération. Mais ils sont sensibles aux carboxypénicillines, aux uréidopénicillines, aux céphèmes et aux céphalosporines de 3^{ème} génération dites antipyocyaniques (cefsulodine, cefépime, cefpirome).
Les souches hyperproductrices de céphalosporinases sont résistantes aux carboxypénicillines et uréidopénicillines.
Certaines souches bactériennes sont résistantes à l'imipémème.
Les entérobactéries productrices de bêtalactamase à spectre étendu (*Klebsiella*, *Enterobacter*...) sont résistantes à toutes les bêtalactamines sauf l'imipénème et les céphamycines.
- Les *Acinetobacter* sont naturellement résistants à de nombreux antibiotiques (pénicillines, céphalosporines, aminosides, quinolones). Seuls l'imipénème, les carboxypénicillines, les uréidopénicillines associées à un inhibiteur restent actifs.

1.9. LES PHENOTYPES DE RESISTANCE DES BACILLES GRAM NEGATIF AUX ANTIBIOTIQUES [62, 63, 65]

1.9.1. Les bêta-lactamines

1.9.1.1. Les résistances naturelles

Les entérobactéries ont une résistance naturelle vis à vis de la pénicilline G et peuvent être divisées en 4 groupes en fonction de leur comportement vis à vis des bêta-lactamines :

TABLEAU X: Entérobactéries et bêta-lactamines [62]

Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4
<i>E. coli</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Salmonella</i> <i>Shigella</i>	<i>Klebsiella</i> <i>Citrobacter diversus</i> <i>Levinea</i>	<i>Enterobacter</i> <i>Serratia</i> <i>Morganella</i> <i>Providencia</i>	<i>Yersinia</i>

* Les entérobactéries du groupe 1 : elles sont sensibles aux bêta-lactamines (exceptées les pénicillines G et M). Le phénotype sauvage est sensible aux aminopénicillines.

* Les entérobactéries du groupe 2 : elles produisent à bas niveau une pénicillinase naturelle et sont résistantes aux aminopénicillines, uréidopénicillines et carboxypénicillines.

* Les entérobactéries du groupe 3 : elles secrètent à bas niveau une céphalosporinase naturelle et sont résistantes aux aminopénicillines et aux céphalosporines de 1^{ère} génération.

* Les entérobactéries du groupe 4 : elles sont résistantes aux aminopénicillines, uréidopénicillines, carboxypénicillines et aux céphalosporines de 1^{ère} génération par l'action associée d'une pénicillinase et d'une céphalosporinase naturelle produite à bas niveau.

TABLEAU XI : Attitudes des entérobactéries vis à vis des bêta-lactamines [62]

Groupe de bêta-Lactamines	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4
Amino	S	R	R	R
Carboxy	S	R	S	R
Uréido	S	I	S	I
C1G	S	S	R	R
C3G	S	S	S	S
Carbapénèmes	S	S	S	S
Mécanismes de Résistance	absence de bêta-lactamase	pénicillinase	céphalosporinase	pénicillinase + céphalosporinase

Amino : aminopénicilline, Carboxy : carboxypénicilline, Uréido : uréidopénicilline, C1G : céphalosporine de 1^{ère} génération, C3G : céphalosporine de 3^{ème} génération, S : sensible, I : intermédiaire, R : résistant

1.9.1.2. Résistance acquise : Phénotypes de résistance des bacilles Gram négatif aux bêta-lactamines [65]

Nous avons identifié 6 phénotypes qui sont :

- phénotype sensibles (P.S.)

Les souches de ce phénotype sont sensibles aux bêta-lactamines. Il s'agit des entérobactéries du groupe 1.

- phénotype pénicillinase de bas niveau (P.B.N.)

Les souches sont résistantes à l'amoxicilline et sensibles à l'association amoxicilline + acide clavulanique, à la céfalotine et à la ceftriaxone.

- phénotype pénicillinase haut niveau (P.H.N.)

Les souches sont résistantes à l'amoxicilline, à l'association amoxicilline + acide clavulanique, à la céfalotine mais sont sensibles à la ceftriaxone.

- phénotype pénicillinase résistante aux inhibiteurs des bêta-lactamases (T.R.I.)

Les souches sont résistantes à l'amoxicilline, l'association amoxicilline + acide clavulanique mais sont sensibles à la céfalotine et à la ceftriaxone.

- Phénotype céphalosporinase inductible (C.Ind.)

Les souches de ce phénotype sont résistantes à l'amoxicilline, à l'association amoxicilline + acide clavulanique, à la céfalotine mais sont sensibles à la ceftriaxone et à la ticarcilline.

- phénotype céphalosporinase déréprimée (C.D.)

Les souches sont résistantes à l'amoxicilline, à l'association amoxicilline + acide clavulanique, à la ticarcilline, à la céfalotine et à la ceftriaxone mais elles sont sensibles au mécillinam.

- phénotype bêta-lactamase à spectre élargi (B.L.S.E.)

Les souches de ce phénotype sont résistantes à l'amoxicilline, à l'association amoxicilline + acide clavulanique, à la céfalotine et à la ceftriaxone.

1.9.2. Les quinolones

La résistance des entérobactéries aux quinolones est due principalement à des modifications de l'ADN gyrase. Cette résistance est croisée entre toutes les quinolones. Les marqueurs suivants sont testés: l'acide nalidixique, la péfloxacine et la ciprofloxacine.

TABLEAU XII : Phénotypes de résistance des entérobactéries aux quinolones [62]

Marqueurs	NaIS	NaIR	PefR	CipR
Acide nalidixique	S	R	R	R
Péfloxacine	S	S	R	R
Ciprofloxacine	S	S	S	R

NaIS : acide nalidixique sensible,
 NaIR : acide nalidixique résistant,
 PefR : péfloxacine résistant,
 CipR : ciprofloxacine résistant.



Méthodologie

2 - METHODOLOGIE

2.1. CADRE DE TRAVAIL

2.1.1. Cotonou et le Centre National Hospitalier et Universitaire (CNHU)



Le Bénin, pays de l'Afrique de l'ouest, est limité au nord par le Niger et le Burkina Faso, au sud par l'Océan Atlantique, à l'ouest par le Togo et à l'est par le Nigeria. Il a une superficie de 112 622 Km² et une population d'environ 5 000 000 habitants. Sa capitale économique est Cotonou.

Cette ville peuplée de 599 625 habitants abrite le CNHU-HKM, un service hospitalier, qui a ouvert ses portes en juin 1978.

Dans cet hôpital, on peut trouver les services de médecine et les laboratoires. Parmi ces derniers, nous pouvons citer les laboratoires de biochimie, d'hématologie et de microbiologie qui comprend 3 sections (le laboratoire de parasitologie, le laboratoire de bactériologie-virologie et celui de mycologie).

Notre étude a été réalisée dans le laboratoire de bactériologie-virologie.

2.1.2. Le laboratoire de bactériologie



2.1.2.1. L'infrastructure

Le laboratoire de bactériologie est constitué de :

- 3 salles de manipulation dont :
 - * 1 salle de réception et de traitement des échantillons,
 - * 1 salle de préparation et de conservation des milieux,
 - * 1 laverie pour la stérilisation du matériel, des milieux de culture préparés et la destruction du matériel usagé.
- 2 bureaux (dont l'un pour le chef de service et l'autre pour le secrétariat),
- 1 salle de garde,
- 1 salle de prélèvements génito-urinaires.

2.1.2.2. Le matériel

Le laboratoire dispose de :

- 1 étuve de marque JOUAN,
- 1 four pupinel de marque JOUAN,
- 1 centrifugeuse de marque KOKUSAN,
- 1 réfrigérateur pour la conservation des réactifs (+ 8 degrés Celsius),
- 1 microscope optique de marque NIXON,
- 1 hotte de bactériologie à flux laminaire de marque FLUFRANCE,
- 1 réfrigérateur pour la conservation des milieux de culture préparés (+8 degrés Celsius),
- 2 autoclaves dont l'un pour la stérilisation de la verrerie (tube, boîtes de pétri, lames, flacons d'hémoculture), et l'autre pour la préparation des milieux de culture.

2.1.2.3. Les ressources humaines

Le personnel est composé de :

- 1 professeur titulaire de bactériologie-virologie (chef de service),
- 1 médecin hygiéniste en santé publique,
- 1 médecin biologiste,
- 5 ingénieurs des travaux de biologie humaine,
- 4 techniciens de laboratoire de niveau B dont un en formation,
- 1 secrétaire,
- 2 aides soignants.

2.1.2.4. Les activités

2.1.2.4.1. Les activités techniques

Le laboratoire réalise les examens suivants et autres activités :

- l'examen cyto bactériologique des urines,
- l'examen cyto bactériologique des prélèvements génitaux,
- l'examen cyto bactériologique des pus de diverses origines,
- l'examen cyto bactériologique des liquides de ponctions (LCR, liquide pleural, liquide d'ascite, autres),
- l'examen cyto bactériologique des prélèvements tels que gorge, colostrum, crachats, peau, conjonctive, langue, sperme...
- le spermogramme, spermocytogramme,
- la préparation des milieux de culture.

2.1.2.4.2. Les activités de formation

Les élèves et étudiants techniciens de laboratoire y sont formés au cours de leurs stages pratiques.

2.1.2.4.3. Les activités de recherche

Plusieurs thèses de médecine, de pharmacie, des mémoires d'analyses biomédicales, des mémoires d'élèves techniciens de laboratoire, des publications y sont souvent réalisés.

2.2. MATERIEL D'ETUDE

2.2.1. Les souches bactériennes

Les souches bactériennes faisant partie de l'étude étaient uniquement isolées des urines des patients venus à titre externe.

2.2.2. Les milieux de culture

Confère annexes III et VII.

2.2.3. Les réactifs utilisés

Confère annexe IV.

2.2.4. Les disques d'antibiotiques

Confère annexe V.

2.3. NATURE ET DUREE DE L'ETUDE

C'est une étude prospective, descriptive et analytique portant sur les prélèvements urinaires des patients venus à titre externe au laboratoire de bactériologie du Centre National Hospitalier et Universitaire de Cotonou, d'avril 2004 à juillet 2004.

La collecte des données a duré 4 mois (du 1^{er} Avril au 31 juillet).

2.4. POPULATION D'ETUDE

Notre étude s'est intéressée uniquement aux patients venus à titre externe pendant la période d'étude.

2.4.1. Critères d'inclusion

Pendant la période d'étude, tous les patients venus à titre externe dont les prélèvements ont été reçus au laboratoire de bactériologie étaient éligibles pour l'enquête.

2.4.2. Critères de non inclusion

Tous les prélèvements urinaires des malades hospitalisés au Centre National Hospitalier et Universitaire, quelque soit le service, sont exclus de notre étude.

2.4.3. Mode de recrutement

Les patients ont été recrutés au fur et à mesure qu'ils venaient déposer leurs prélèvements au laboratoire.

2.4.4. Collecte des données

Elle a été réalisée sur la base d'interviews individuels à l'aide d'un questionnaire (confère annexe I) ; semi-structuré pré-codé administré aux patients.

Pour les patients chez qui des germes ont été isolés et identifiés, les résultats de l'examen cyto bactériologique des urines et les données d'antibiogramme sont annexés au questionnaire.

2.5. METHODES DE LABORATOIRE : CONDUITE DE L'EXAMEN

CYTOBACTERIOLOGIQUE DES URINES [5, 6, 20, 25, 26, 32, 35, 38, 39, 46, 51, 53, 57, 58, 62, 64, 68, 89, 113]

2.5.1. Recueil des urines

L'urine contenue dans la vessie est normalement stérile mais elle peut être contaminée lors de la miction par la flore normale qui colonise habituellement l'urètre.

Le recueil de l'urine se fait dans un pot stérile, après une soigneuse toilette intime.

La toilette locale est très importante : gland et prépuce relevés chez l'homme, pourtour urinaire, grandes et petites lèvres chez la femme. Le lavage se fait avec un savon antiseptique doux suivi d'un rinçage à l'eau.

Pour limiter la contamination, l'urine est recueillie au milieu du jet. Le prélèvement urinaire peut se faire à n'importe quel moment de la journée, mais de préférence le matin après avoir retenu l'urine dans la vessie pendant au moins 4 heures.

Le premier jet (environ 20 ml) est éliminé et le deuxième jet est ensuite recueilli dans un récipient stérile. Il est important de bien expliquer au patient comment exécuter le prélèvement.

Cas particuliers :

- Chez le nourrisson, après toilette soigneuse de la région périnéale, le recueil des urines se fait en fixant l'urinocol (sac plastique collecteur muni d'un adhésif) au méat urétral. Ce sac doit être changé toutes les 30 minutes après nettoyage.
- Chez le patient porteur de sonde, le recueil de l'urine se fait en clampant le tuyau évacuateur pendant 10 à 15 minutes pour laisser l'urine s'accumuler en amont ; puis après avoir désinfecté à l'alcool iodé, le tuyau évacuateur est ponctionné à l'aide d'une seringue. Le contenu de la seringue est ensuite transvasé dans un pot stérile.

Après avoir recueilli l'urine , le pot stérile doit être hermétiquement fermé.

2.5.2. Acheminement de l'urine

L'urine est acheminée au laboratoire juste après le prélèvement pour éviter la multiplication des germes.

2.5.3. Conduite méthodologique

2.5.3.1. Identification des flacons d' urines

Une fois après acheminement de l'urine au laboratoire, un numéro est donné à chaque pot après avoir fait une interview aux patients venus à titre externe.

Les urines sont ensuite déposées sur la paillasse pour l'ensemencement.

2.5.3.2. L'uroculture

Elle permet l'isolement des bactéries et leur numération.

Sur les différentes boîtes de pétri, le numéro d'identification attribué au prélèvement correspondant y est inscrit.

L'homogénéisation des urines est réalisée en remuant délicatement le pot d'urine pendant quelques secondes avant l'ensemencement.

L'urine est ensuiteensemencée sur 3 milieux :

- la gélose au sang,
- la gélose E.M.B (Eosin Methylen Blue),
- la gélose C.L.E.D. (Cystine-Lactose-Electrolyte-Deficient).

L'ensemencement sur les deux premiers milieux permet d'isoler la ou les bactéries en cause en obtenant des colonies bien distinctes les unes des autres.

L'ensemencement sur la gélose C.L.E.D. permet de faire la numération des bactéries. Sur ce milieu, à l'aide d'une anse calibrée, 10 µL d'urine sont déposés au centre de la gélose puis ensemencés en étoile sur toute la surface de la gélose.

Les boîtes ensemencées sont ensuite incubées à l'étuve à une température de 37°C pendant 18 heures.

2.5.3.3. Examen direct

2.5.3.3.1. Examen macroscopique

Sur l'urine, on fait les examens macroscopiques qui permettent de déterminer son aspect (la couleur, la turbidité, l'odeur et l'abondance).

2.5.3.3.2. Examen microscopique

L'examen microscopique réalisé sur le culot permet de faire une étude quantitative et qualitative.

Examen cytologique

La technique utilisée est celle du culot urinaire entre lame et lamelle. Cette méthode est moins reproductible.

Le culot est déposé entre lame et lamelle et observé au microscope à l'objectif 40 ; ceci permet de quantifier les éléments figurés de l'urine (hématies, leucocytes, cellules épithéliales, trichomonas, spermatozoïdes, levures, œufs de bilharzie, cristaux, cylindres...).

Les échantillons renfermant un nombre élevé de leucocytes (quelques, assez nombreux et nombreux leucocytes) font l'objet de la coloration de Gram.

2.5.3.4. Examen après coloration

- Coloration de Gram

Elle permet de différencier les bactéries Gram positif (colorées en violet) des bactéries Gram négatif (colorées en rose) au microscope à l'objectif 100 à l'immersion.

* Technique de coloration

Le produit pathologique est étalé sur une lame puis séché. Il est ensuite fixé sur la lame à l'aide d'une flamme de Bec de Bensen. La lame (portant le produit pathologique séché et fixé) est recouverte de violet de Gentiane pendant une minute puis lavée sous un jet de robinet.

Ensuite, la lame est recouverte de lugol pendant une minute. Après avoir renversé le lugol, la lame est décolorée à l'aide de l'alcool à 90 °C pendant une minute. L'action de l'alcool est arrêtée en trempant la lame dans un bain d'eau. Sur la lame décolorée à l'alcool, la fuschine est versée. Après 20 secondes, un deuxième rinçage est effectué pour arrêter l'action de la fuschine.

La lame est séchée dans un papier buvard et observée au microscope à l'objectif 100 après l'avoir couverte d'une goutte d'huile d'immersion.

2.5.3.5. Numération des bactéries

Après incubation desensemencements sur la gélose C.L.E.D. à l'étuve pendant 24 heures, la bactériurie est déterminée. Une bactériurie supérieure à 10^4 bactéries par ml suivie d'une leucocyturie supérieure ou égale à 10^4 définissent l'infection des urines vésicales. Les bactériuries supérieures à 10^2 et inférieures à 10^4 sont comparées aux résultats de la coloration de Gram, à la leucocyturie et au nombre de colonies obtenu pour conclure l'existence d'une infection urinaire ou non .

Le tableau suivant résume les différentes éventualités :

TABLEAU XIII : Interprétation des résultats de l'E.C.B.U [39, 46, 64, 89, 113]

Critères significatifs de Stamm			Eventualités Interprétation	Suites Conduite
Leucocyturie	Bactériurie	Colonie		
Non	Non	0	E.C.B.U stérile	normal
Oui	Non	0	* infection traitée * bactérie exigeante (B.K.) * leucocytes génitaux	E.C.B.U. à refaire
Non	Oui	1	* infection débutante * infection aplasique *contamination	Identification et antibiogramme ou à contrôler
Oui	Oui	1	infection typique	Identification et antibiogramme
Non	Non	> 1	souillure	Aucune
Oui	Non	≥ 2	infection polybactérienne sur sonde	A contrôler
Non	Oui	≥ 2	souillure	Aucune
Oui	Oui	≥ 2	* infection polybactérienne sur sonde * fistule recto-vésicale	A refaire

2.5.3.6. Identification des bactéries

2.5.3.6.1. Aspect des colonies

Après 18 heures d'incubation à l'étuve à 37°C, chaque bactérie ou amas de bactéries présent dans l'urine donne naissance à une colonie visible à l'œil nu. Pour l'identification la technique à utiliser découle de la morphologie des colonies complétée au besoin des résultats de la coloration de Gram.

2.5.3.6.2. Etude du métabolisme et recherche de certaines enzymes

2.5.3.6.2.1. Les bacilles à Gram négatif

- La galerie Api 20 E

Elle permet la recherche de plusieurs caractères biochimiques par des réactions enzymatiques.

Elle comporte 20 caractères biochimiques avec 20 microcupules contenant des substrats déshydratés. L'inoculation des microcupules de la suspension bactérienne permet de reconstituer les milieux. La galerie est ensuite placée à l'étuve à 37°C pendant 24 heures. Les réactions produites au cours de l'incubation se traduisent par des virages colorés spontanés ou révélés par addition de réactifs. L'utilisation du catalogue d'identification Api 20 E permet de reconnaître les bacilles Gram négatif.

- Recherche de la catalase

* Principe

La catalase est une enzyme contenant du fer, qui catalyse la décomposition du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) en eau (H_2O) et en oxygénée ($1/2 O_2$). Le test à la catalase sert à détecter la présence de cette enzyme dans une souche bactérienne. La mise en évidence de la catalase est réalisée en présence d'eau oxygénée, par obtention d'un dégagement important d'oxygène.

* Mode opératoire

On prélève une colonie isolée qu'on disperse à l'aide d'une pipette Pasteur stérile dans une goutte d'eau oxygénée précédemment déposée sur une lame porte-objet.

* Lecture

La présence de catalase se traduit par le dégagement en moins de 5 secondes de bulles d'oxygène qui forment une mousse persistante.

- Recherche d'une bêta-lactamase à spectre élargi (B.L.S.E.)

Au centre d'une gélose de Mueller-Hinton ensemencée en inondant par un inoculum, poser un disque d'amoxicilline-acide clavulanique distant de 3 cm des disques de cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone et aztréonam pour les entérobactéries des groupes I et II, des disques de cefpirome, cefepime et ceftazidime pour les entérobactéries du groupes III.

L'obtention d'une image en « bouchon de champagne » signe la présence d'une B.L.S.E.

2.5.3.6.2.2. Les cocci à Gram positif

- Recherche de la catalase

Elle est réalisée comme pour les entérobactéries et est positive pour les cocci Gram positif.

- Recherche de la coagulase

Dans 10 gouttes d'une émulsion de plasma de lapin, 2 à 3 colonies ont été triturées. La suspension ainsi constituée est placée à l'étuve à 37°C pendant 4 heures. La coagulation du milieu indique une réaction positive.

2.5.3.7. L'antibiogramme

2.5.3.7.1. Inoculum

La réalisation de l'inoculum consiste à prélever une colonie de la bactérie à étudier et émulsionner dans un tube en verre contenant 10 ml d'eau distillée.

2.5.3.7.2. Ensemencement

La méthode utilisée est celle de l'ensemencement du milieu par inondation ou flottage. La gélose Mueller Hinton est inondée avec une quantité suffisante de l'inoculum. Il faudra veiller à ce que toute la surface de la gélose soit couverte en faisant des rotations dans les deux axes. Ensuite, enlever l'excès de liquide à l'aide d'une pipette Pasteur munie d'une poire en inclinant la boîte. Juste après cette opération, refermer immédiatement la boîte. Enfin sécher à l'air libre les boîtes ensemencées pendant 15 minutes avant la pose des disques d'antibiotiques.

2.5.3.7.3. Choix des disques antibiotiques à tester

Ce choix dépend de plusieurs paramètres. Il s'agit de :

- la connaissance de l'espèce bactérienne,
- la fréquence des mécanismes de résistance,
- des habitudes de prescription,
- du spectre d'action de l'antibiotique,
- de l'origine du prélèvement.

2.5.3.7.4. Application des disques d'antibiotiques

Les disques (de papier buvard imprégné des antibiotiques à tester) sont déposés, à la surface de la gélose sans glissement en appuyant légèrement, à l'aide une pince flambée.

Afin d'éviter le chevauchement des zones d'inhibition nous avons respecté une distance 15 mm entre le bord de la boîte et les disques périphériques puis une distance de 30 mm entre deux disques.

2.5.3.7.5. Prédifusion et incubation

Un délai de 15 à 30 mn à la température ambiante a été observé pour permettre la prédifusion des antibiotiques. Ensuite les boîtes, couvercle en bas, ont été portées à l'étuve à 37°C pendant 18 heures.

2.5.3.7.6. Lecture et interprétation

Dans un premier temps la pureté des souches a été vérifiée pour éliminer toute souillure visible. La lecture de l'antibiogramme a été faite en mesurant à l'aide d'une règle graduée, les diamètres d'inhibition autour des disques d'antibiotiques.

L'interprétation est faite selon les critères du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Les différents résultats ont été classés en sensible (S), intermédiaire (I) et en résistant (R).

Pour faciliter l'analyse des données les souches intermédiaires ont été considérées comme résistantes.

2.6. TRAITEMENT DES DONNEES

Nous l'avons fait de façon informatique. Après vérification des données codifiées, nous avons procédé à la saisie de ces données sur un micro-ordinateur.

Les logiciels Epi info 2000 et Excel ont été utilisés.



Résultats

3- RESULTATS

3.1. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE

3.1.1. L'âge et le sexe des patients

TABLEAU XIV : Répartition des patients selon l'âge

Age	Nombre	Pourcentage
0 – 4 ans	32	14,1
5 – 14 ans	5	2,2
15 – 24 ans	42	18,9
25 – 39 ans	92	40,5
40 – 54 ans	25	11,0
55 ans et plus	30	13,2
Total	227	100

La tranche d'âge la plus concernée est celle de 25 à 39 ans ; soit 40,5%. Les patients d'âge inférieur à 15ans sont moins concernés ; soit 16,3%.

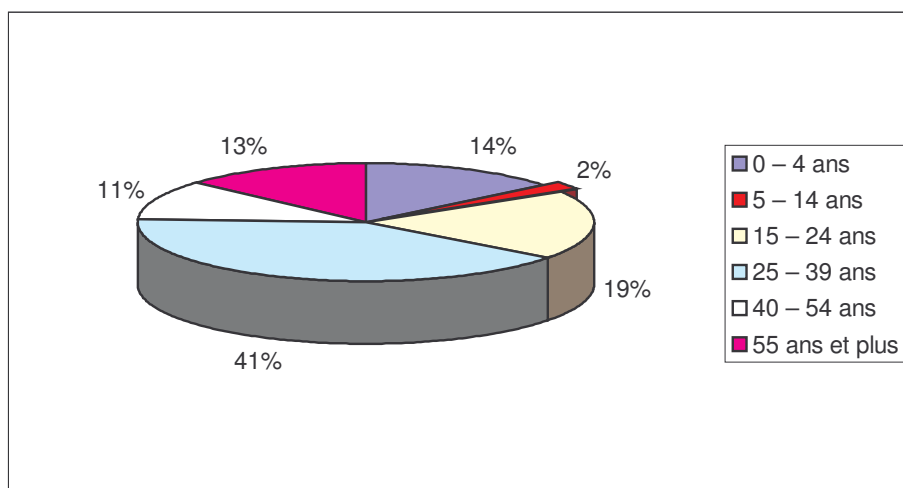


Figure 1 : Répartition des patients selon l'âge

TABLEAU XV : Répartition des patients selon le sexe

Sexe	Nombre	Pourcentage
Masculin	60	26,4
Féminin	167	73,6
Total	227	100

On note une prédominance féminine au sein de la population des personnes infectées. La sex-ratio est d'environ 1 homme pour 3 femmes.

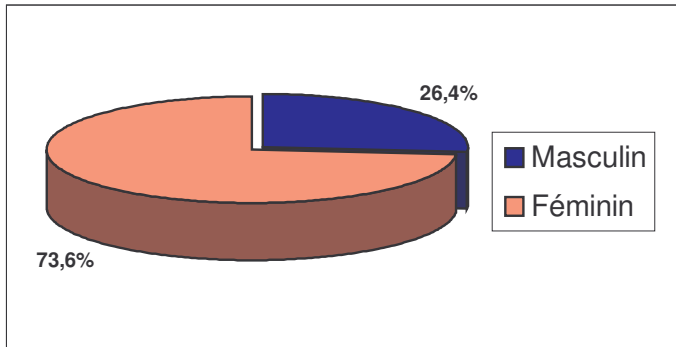


Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe

3.1.2. La profession

Tableau XVI : Professions des patients

Profession	Nombre	Pourcentage
Elève	33	14,5
Salarié de l'Etat	60	26,4
Ouvrier	22	09,7
Artisans	2	0,9
Cultivateur	2	0,9
Salarié du privé	13	05,7
Commerçant	21	09,3
Retraité	20	08,8
Ménagère	16	07,0
Enfants non scolarisés	10	04,4
Autres	28	12,3
Total	227	100

Les groupes professionnels les plus atteints sont les salariés de l'Etat (26,4%) et les élèves et étudiants (14,5%).

3.1.3. Le niveau d'instruction

TABLEAU XVII : Niveau d'instruction des patients

Niveau	Nombre	Pourcentage
Non scolarisés	33	14,6
Primaire	53	23,3
Secondaire	72	31,7
Supérieur	43	18,9
Autres (enfants non encore scolarisés)	26	11,5
Total	227	100

On note une prédominance des patients de niveau secondaire (31,7%).

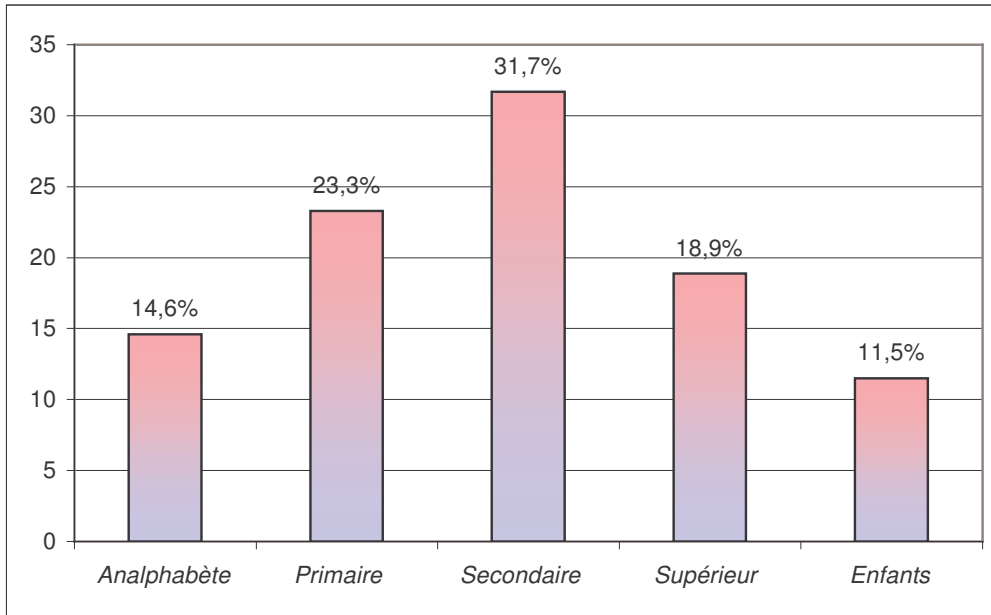


Figure 3 : Niveau d'instruction des patients

3.2. CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUE

3.2.1. Fréquence de consommation des antibiotiques

TABLEAU XVIII : Répartition des patients en fonction de la prise d'antibiotiques avant le prélèvement

Prise	Nombre	Pourcentage
Oui	25	11,0
Non	202	89
Total	227	100

Onze pour cent (11%) des patients ont déclaré avoir pris un antibiotique avant le prélèvement.

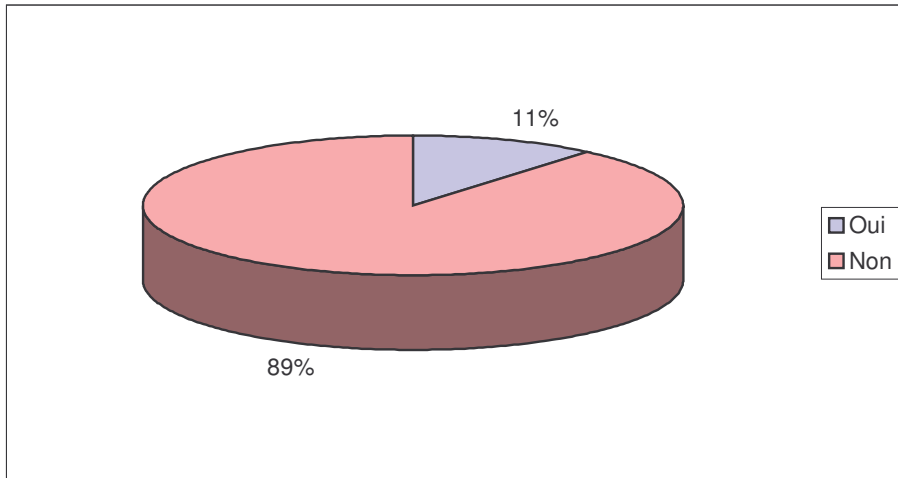


Figure 4 : Répartition des patients en fonction de la prise d'antibiotiques avant le prélèvement

3.2.2. Prescripteurs des antibiotiques

TABLEAU XIX : Les prescripteurs des antibiotiques avant prélèvement

Prescripteurs	Nombre	Pourcentage
Médecin	17	73,9
Autres agents de santé	2	8,7
Automédication	4	17,4
Total	23	100

Trois prescripteurs sur quatre des antibiotiques sont des médecins.

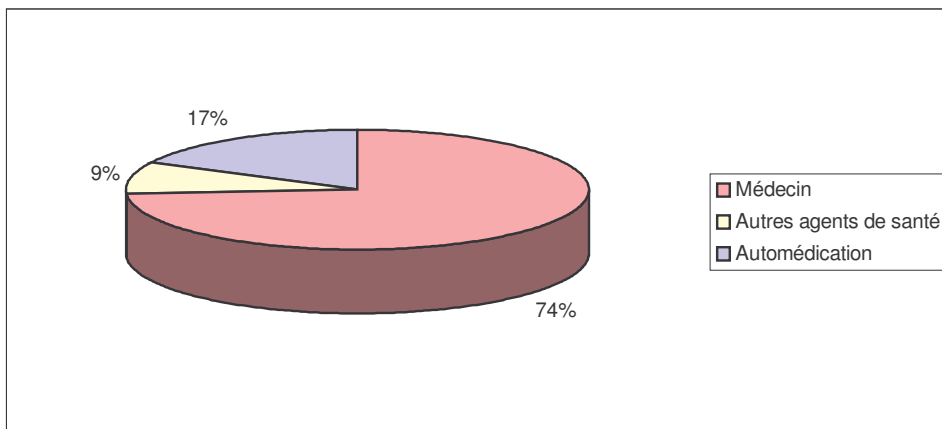


Figure 5 : Les prescripteurs des antibiotiques

3.2.3. Lieux d'achat des antibiotiques consommés

TABLEAU XX : Lieux d'achat des antibiotiques

Lieux	Nombre	Pourcentage
Centre de santé	5	21,7
Etalage	1	4,3
Pharmacie	17	73,9
Total	23	100

La pharmacie reste le principal lieu d'achat des antibiotiques.

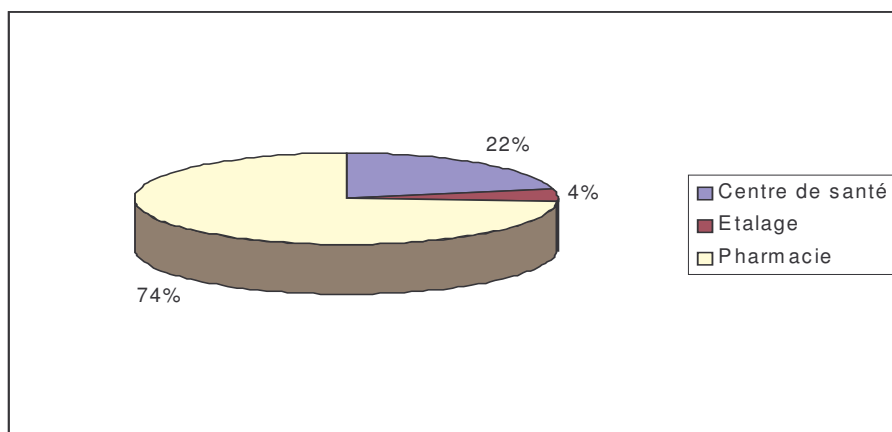


Figure 6 : Lieux d'achat des antibiotiques

3.2.4. Présentation des antibiotiques consommés

TABLEAU XXI : Différentes formes d'antibiotiques consommés par les patients avant prélèvement

Forme	Nombre	Pourcentage
Générique	13	56,5
Spécialité	10	43,5
Total	23	100

Les antibiotiques sous forme générique ont été un peu plus consommés que les spécialités.

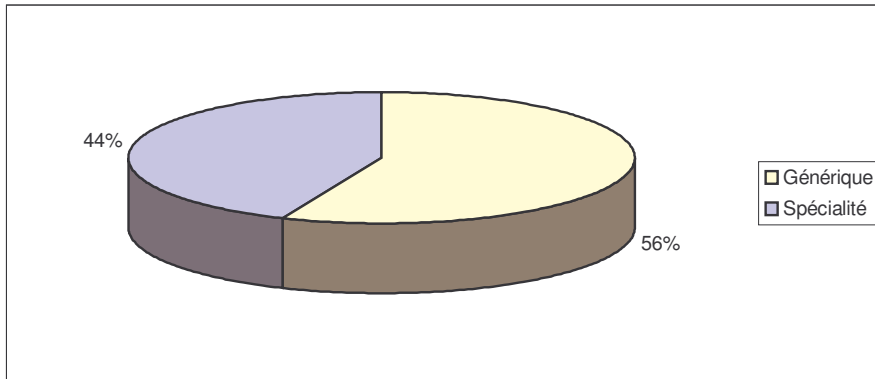


Figure 7 : Différentes formes d'antibiotiques consommés par les patients

3.2.5. Durée du traitement

TABLEAU XXII : Répartition des malades en fonction de la durée de l'antibiothérapie avant le prélèvement

Durée	Nombre	Pourcentage
< 2 jours	2	8,7
2 – 8 jours	15	65,2
> 8 jours	6	26,1
Total	23	100

Environ 2 patients sur 3 ont consommé des antibiotiques pendant une durée comprise entre deux et huit jours.

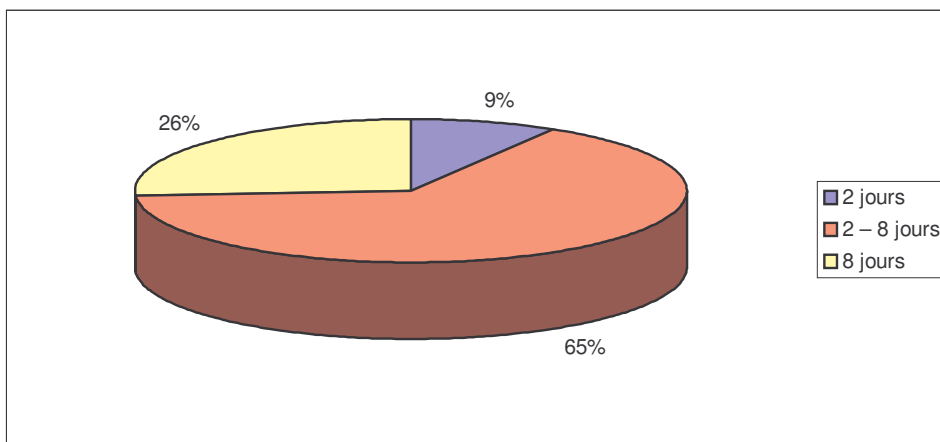


Figure 8 : Répartition des malades en fonction de la durée de l'antibiothérapie avant le prélèvement

3.3. ISOLEMENT DES GERMES

3.3.1. Répartition globale des germes

TABLEAU XXIII : Fréquence d'isolement des bactéries

Bactéries	Nombre	Pourcentage
<i>Escherichia coli</i>	87	37,7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	36	15,6
Streptocoque β hémolytique	25	10,8
<i>Staphylococcus aureus</i>	12	5,2
<i>Acinetobacter</i>	18	7,8
Entérocoque	13	5,6
<i>Enterobacter</i>	7	3,0
<i>Pseudomonas</i>	5	2,2
<i>Citrobacter</i>	5	2,2
<i>Proteus</i>	4	1,7
Autres bacilles à Gram négatif	15	6,7
<i>Chryseomonas</i>	2	0,9
<i>Vibrio metschnikovii</i>	1	0,4
Total	231	100

Escherichia coli et *Klebsiella pneumoniae* représentent plus de 50% des germes isolés dans les infections urinaires au CNHU-HKM de Cotonou.

3.3.2. Fréquence d'isolement des germes

TABLEAU XXIV : Répartition des germes en fonction des caractères morphologiques

Germes isolés		Nombre	Pourcentage	Total des pourcentages
Cocci à Gram positif	<i>Staphylococcus aureus</i>	12	5,2	21,7
	Entérocoques	13	5,6	
	Streptocoques β hémolytiques	25	10,8	
Bacilles à Gram négatif	<i>Escherichia coli</i>	87	37,7	78,3
	<i>Klebsiella spp</i>	36	15,6	
	<i>Acinetobacter spp</i>	18	7,8	
	<i>Citrobacter spp</i>	5	2,2	
	<i>Enterobacter spp</i>	7	3,0	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	2,2	
	<i>Proteus spp</i>	4	1,7	
	<i>Chryseomonas luteola</i>	2	0,9	
	Autres bacilles à Gram négatif	15	6,7	
	<i>Vibrio metschnikovii</i>	1	0,4	
Total	231	100	100	

Les bacilles à Gram négatif représentent plus des ¾ de l'ensemble des germes isolés et *Escherichia coli* est la bactérie dominante (37,7%) de ce groupe. Dans le groupe des cocci à Gram positif, les streptocoques β ont été les plus isolés (10,8%).

3.4. SENSIBILITE DES GERMES ISOLES

3.4.1. Sensibilité de *Escherichia coli*

TABLEAU XXV : Sensibilité de *Escherichia coli* aux antibiotiques

Antibiotiques		Nombre de souches testées	Nombre de souches sensibles	Pourcentage de souches sensibles
Bêta-lactamines	Ampicilline	80	6	7,5
	Amoxicilline	84	7	8,3
	Amoxicilline + acide clavulanique	87	36	42,4
	Céfalotine	56	24	42,9
	Céfotaxime	86	75	87,2
	Ceftriaxone	87	76	87,4
	Cefoxitine	73	66	90,4
Aminosides	Gentamicine	87	70	80,5
	Netilmicine	86	73	84,9
Phéniols	Chloramphénicol	84	37	44,0
Quinolones	Acide nalidixique	85	59	69,4
	Ciprofloxacine	87	68	78,2
	Péfloxacine	86	66	76,7
	Norfloxacine	86	67	77,9
Sulfamides et associations	Cotrimoxazole	86	19	22,1

Escherichia coli est très sensible aux bêta-lactamines telles que : la céfoxitine (90,4%), la ceftriaxone (87,4%) et la céfotaxime (87,2%).

Elle est sensible aux aminosides testées. Ce germe est moins sensible aux quinolones qu'aux bêta-lactamines. L'action du cotrimoxazole sur *Escherichia coli* est faible (22,1%).

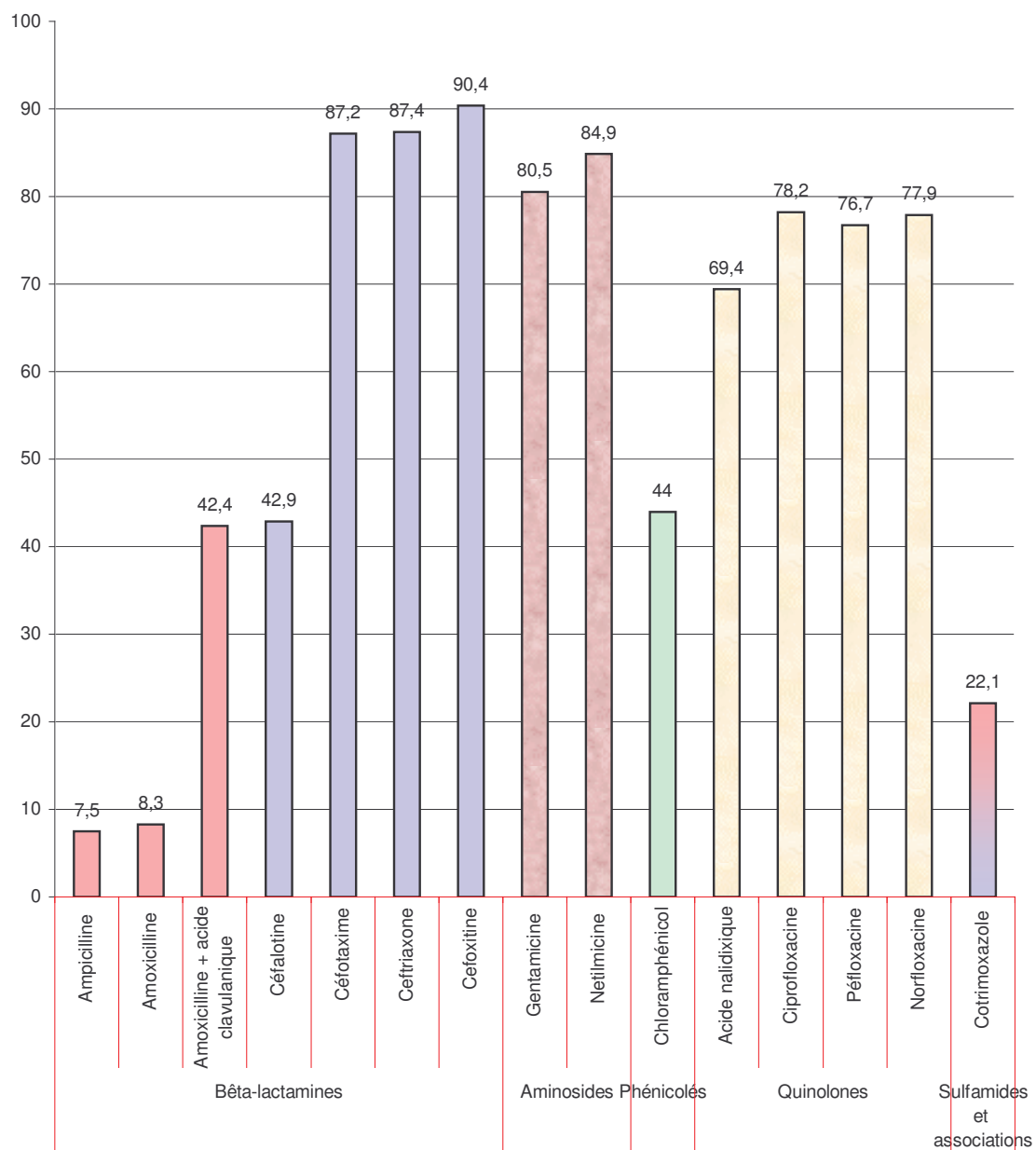


Figure 9 : Sensibilité de *Escherichia coli* aux antibiotiques

3.4.2. Sensibilité de *Klebsiella spp*

TABLEAU XXVI : Sensibilité de *Klebsiella pneumoniae* aux antibiotiques

Antibiotiques		Nombre de souches testées	Nombre de souches sensibles	Pourcentage de souches sensibles
<i>Bêta-lactamines</i>	Ampicilline	36	0	0
	Amoxicilline	36	0	0
	Amoxicilline + acide clavulanique	36	14	38,9
	Céfalotine	16	6	37,5
	Céfotaxime	36	27	75,0
	Ceftriaxone	36	27	75,0
	Cefoxitine	30	22	73,3
<i>Aminosides</i>	Gentamicine	36	23	63,9
	Netimicine	35	24	68,6
<i>Phénicolés</i>	Chloramphénicol	36	19	52,8
<i>Quinolones</i>	Acide nalidixique	36	32	88,9
	Ciprofloxacine	36	34	94,4
	Pefloxacine	36	33	91,7
	Norfloxacine	35	32	91,4
<i>Sulfamides et associations</i>	Cotrimoxazole	35	18	51,4

Deux groupes d'antibiotiques sont efficaces sur le *Klebsiella pneumoniae* :

- les quinolones (88,9% à 99,4% selon les antibiotiques),
- les céphalosporines (la céfalotine, la céfotaxime, la ceftriaxone et la céfoxitine) avec un pourcentage allant de 37,5% à 75,0%.

On remarque que la bactérie est plus sensible aux quinolones qu'aux céphalosporines.

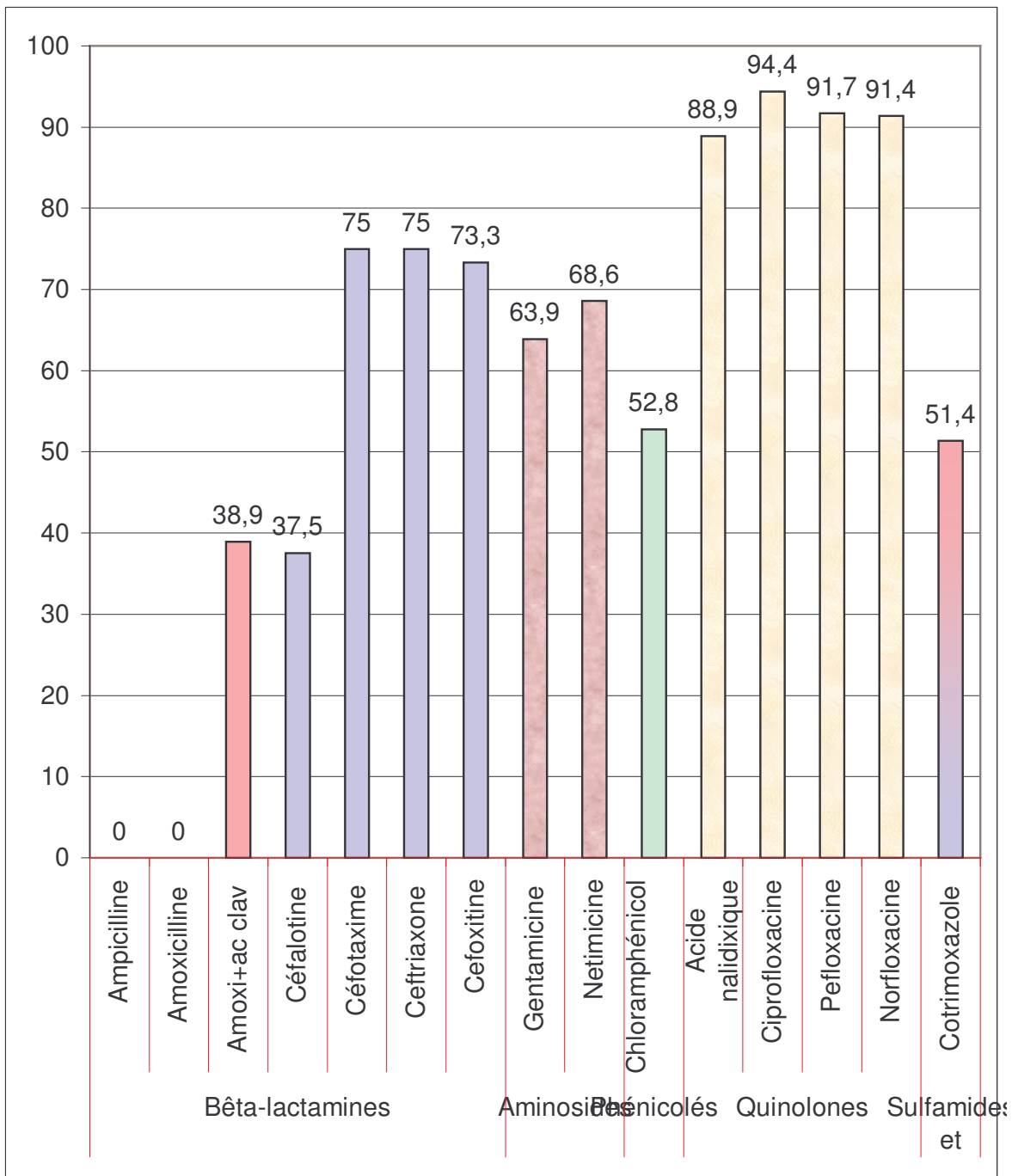


Figure 10 : Sensibilité de *Klebsiella pneumoniae* aux antibiotiques

3.5. PHENOTYPES DE RESISTANCE DES GERMES

3.5.1. Phénotypes de résistance de *Escherichia coli*

TABLEAU XXVII : Phénotypes et mécanismes de résistance de *Escherichia coli* aux bêta-lactamines

Antibiotiques testés	Phénotypes				
	1	2	3	4	5
Amoxicilline	S	R	R	R	R
Amoxicilline acide clavulanique	S	S	R	R	R
Céfalotine	S	S	S	R	R
Ceftriaxone	S	S	S	S	R
Mécanisme de résistance	absence de bêta-lactamase	pénicilline de bas niveau	pénicilline résistante aux inhibiteurs des bêta-lactamases	pénicilline de haut niveau ou céphalosporine de bas niveau ou pénicilline + céphalosporine de bas niveau	céphalosporine de haut niveau ou bêta lactamase à spectre élargi
Nombre	5	14	5	21	6
Pourcentage	5,7	16,1	5,7	24,1	6,9

Au cours de notre étude les mécanismes de résistance les plus rencontrés sont :

- Pénicilline de haut niveau ou céphalosporine de bas niveau ou pénicilline + céphalosporine de bas niveau (24,1%) ;
- Pénicilline de bas niveau (16,1%).

TABLEAU XXVIII : Phénotypes de résistance de *Escherichia coli* aux quinolones

Antibiotiques testés	NaIS	NaIR	PefR	CipR
Acide Nalidixique	S	R	R	R
Péfloxacin	S	S	R	R
Ciprofloxacine	S	S	S	R
Nombre	58	7	0	19
Pourcentage	66,7	8	0	21,8

Le phénotype le plus fréquent est NaIS (66,7%).

3.5.2. Phénotypes de résistance de *Klebsiella spp*

TABLEAU XXIX : Phénotypes et mécanismes de résistance de *Klebsiella spp* aux bêta-lactamines

Antibiotiques Testés	Phénotypes			
	1	2	3	4
Amoxicilline	R	R	R	S
Amoxicilline + acide clavulanique	S	R	R	S
Céfalotine	S	R	R	S
Ceftriaxone	S	S	R	S
Mécanisme de résistance	pénicillinase naturelle de bas niveau	pénicillinase de très haut niveau	bêta-lactamase à spectre élargi	résistance naturelle non détectée
Nombre	4	4	6	0
Pourcentage	11,1	11,1	16,7	0

Le mécanisme de résistance le plus courant est la production d'une bêta-lactamase à spectre élargie (16,7%).

TABLEAU XXX : Phénotypes de résistance de *Klebsiella spp* aux quinolones

Antibiotiques Testés	NaIS	NaIR	PefR	CipR
Acide Nalidixique	S	R	R	R
Péfloxacin	S	S	R	R
Ciprofloxacine	S	S	S	R
Nombre	31	2	3	2
Pourcentage	86,11	5,55	8,33	5,55

Le phénotype de résistance le plus fréquent est NaIS (86,11%).



Commentaires et Discussions

4. COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

4.1. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION

Notre étude s'est déroulée du 1^{er} Avril au 31 Juillet 2004 ; période au cours de laquelle nous avons interviewé 1750 patients venus à titre externe parmi lesquels 227 résultats positifs. Cet effectif nous a permis d'avoir 231 souches bactériennes car chez quatre patients, il a été isolé deux souches bactériennes.

Dans cette population, nous notons une prédominance du sexe féminin avec un pourcentage de 73,6 contre 26,4 pour les hommes (soit une sex-ratio de 2,78). Ce pourcentage élevé chez les femmes peut être dû aux causes anatomiques (brièveté de l'urètre, la proximité des orifices anal et vaginal), les mauvaises habitudes d'hygiène, les rapports sexuels, la grossesse, utilisation de gel spermicide, les prolapsus de l'utérus et de la vessie.

Cette observation est en conformité avec les données de la littérature [29, 102]. Par contre d'autres auteurs tels que EPOK [41] en 1999 à Bamako ont trouvé une prédominance masculine.

Dans notre étude, la tranche d'âge la plus touchée est celle de 25 à 39ans. Cette couche sociale représente celle des personnes sexuellement actives. Pour PODIE [102] à Cotonou en 1999, la tranche d'âge la plus concernée est celle de 20 à 50 ans (63,9%).

EPOK [41] en 1999 à Bamako a rapporté que les infections urinaires ont été plus fréquentes chez les malades âgés de plus de 65 ans (35,48%).

Les salariés de l'Etat constituent la profession la plus atteinte (soit 27,1%) ; ensuite viennent les élèves et étudiants (14,9%), puis les nourrissons (12,7%), et enfin les ouvriers (10%). Dans cette population : 73,9% étaient instruits contre 14,6% de personnes âgées non instruites.

PODIE [102] en 1999 à Cotonou a rapporté également que les fonctionnaires sont plus atteints que les autres professions.

Pour EPOK [41] en 1999 à Bamako les cultivateurs ont été les plus affectés (30,55%).

4.2. CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES AVANT LE PRELEVEMENT DES URINES

La comparaison des données relatives à la consommation d'antibiotiques obtenues dans notre étude avec celles d'autres auteurs est difficile à cause des différences d'ordre méthodologique, notamment en ce qui concerne la composition de la population étudiée et le mode de recueil de l'information.

Cependant, il est possible de comparer certains de nos résultats à ceux d'autres auteurs. Quarante-neuf pour cent (49%) de la population d'étude ont reconnu n'avoir pas pris d'antibiotique avant le prélèvement. Onze pour cent (11%) ont pris au moins un antibiotique avant les analyses des urines. Ce pourcentage est de loin inférieur à celui trouvé par PODIE [102] en 1999 à Cotonou (40,5%) et à celui de 60% rapporté par HOUNTON [55] à Cotonou en 2000.

Le large éventail de produits qu'offre cette famille, la facilité d'approvisionnement, la vente illicite au marché à moindre coût et l'utilisation des pénicillines en première intention dans les maladies infectieuses seraient à l'origine de l'utilisation accrue des bêta-lactamines [12].

Quant aux prescripteurs des antibiotiques pris avant le prélèvement, 3 sur 4 sont des médecins avec un pourcentage de 73,9. L'automédication a été constatée dans 17,4% des cas de prise d'antibiotique. Ce taux constitue un danger pour la population à cause de la sélection des souches bactériennes résistantes. Les autres agents de santé suivent avec un pourcentage de 8,7.

PODIE [102] en 1999 à Cotonou a rapporté les pourcentages suivants : 80,2% pour les médecins, 9% pour les autres agents de santé et 10,8% pour l'automédication.

HOUNTON [55] en 2000 à Cotonou a trouvé 88,5% pour les médecins, 3,1% pour les autres agents de santé et 8,4% pour l'automédication.

Concernant les lieux d'achat des antibiotiques, on note une prédominance de l'officine pharmaceutique (73,9%), suivie des centres de santé dans 21,7% des cas. Dans 4,3% des cas, les antibiotiques ont été achetés au marché.

Nos résultats confirment ceux de PODIE [102] en 1999 à Cotonou qui a écrit que les officines pharmaceutiques prédominent avec 83,5% des cas suivies des centres de santé (9,3% des cas) et lieux de vente illicite des antibiotiques (7,3%). Ces résultats sont de loin inférieurs à ceux trouvés par FAYOMI [45] en 1996 à Cotonou qui a obtenu en ce qui concerne la vente illicite des antibiotiques 49%.

Les génériques représentent 56,5% des antibiotiques consommés tandis que les spécialités occupent 43,5%.

PODIE [102] en 1999 à Cotonou a rapporté 50,9% d'antibiotiques consommés avant les prélèvements sous forme de spécialité et 36,8% sous forme générique.

Environ soixante cinq pour cent des patients ayant pris des antibiotiques ont observé une antibiothérapie d'une durée allant de 2 à 8 jours. 21,1% ont dépassé huit (8) jours d'antibiothérapie, tandis que 8,7% des patients sous antibiotique avant le prélèvement ont fait une antibiothérapie d'une durée inférieure à 2 jours.

Pour PODIE [102] à Cotonou en 1999 : dans 44% des cas la durée du traitement à l'antibiotique se situe entre 5 et 10 jours. Elle est inférieure à 5 jours dans 42% des cas et supérieure à 10 jours dans 14% des cas.

4.3. ISOLEMENT DES GERMES

4.3.1. Répartition des germes isolés

Les bacilles à Gram négatif représentent 78,3% de l'ensemble de germes isolés. Quant aux cocci, ils ont une fréquence de 21,7%.

Cette répartition est conforme aux données de la littérature : PINCHON et coll. [95] en 1993, GABASTOU et coll. [48] en 1995, WEBER [119] en 1993, ESLAHPAZIRE [43] en 1993 à Cotonou, COLLET et coll. [22] en 1996, GARDIEN et coll. [49] en 1997, PERRIN et coll. [92] en 1998.

4.3.2. Fréquence d'isolement des bactéries

Escherichia coli est la bactérie la plus isolée dans 37,7% des cas. Elle est suivie de *Klebsiella spp* (15,6%), de Streptocoque B hémolytique (10,8%), de *Acinetobacter* (7,8%). Le *Staphylococcus aureus* occupe le 7^{ème} rang (5,2%) ; les autres bacilles Gram négatif constituent 6,7% de l'échantillon et l'entérocoque 5,6%.

Enfin suivent l'*Enterobacter* (3%), le *Citrobacter* (2,2%), le *Pseudomonas* (2,2%), le *Proteus* (1,7%), le *Chryseomonas* (0,9%) et le *Vibrio metschnikovii* (0,4%).

La prédominance de *Escherichia coli* a été mentionnée dans plusieurs études africaines :

- HOUNTON [55] en 2000 à Cotonou a rapporté une prépondérance de *Escherichia coli* (42,2%) suivi de *Klebsiella pneumoniae* (28,3%), d'*Acinetobacter spp* (7,1%) et de *Klebsiella oxytoca* (4,4%) ;
- ESLAHPAZIRE [43] en 1993 à Cotonou a retrouvé une prédominance de *Escherichia coli*. *Klebsiella pneumoniae* vient en 2^{ème} place ;
- PODIE [102] en 1999 à Cotonou a rapporté 25,6% de *Escherichia coli* suivi de *Klebsiella spp* (20,8%).

4.4. SENSIBILITE DES BACTERIES AUX ANTIBIOTIQUES

Dans cette partie nous nous limiterons aux deux principales bactéries dont l'importance quantitative est significative. Ces deux bactéries les plus fréquemment isolées sont : *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*.

4.4.1. Sensibilité de *Escherichia coli* aux antibiotiques

4.4.1.1. Les bêta-lactamines

4.4.1.1.1. Les aminopénicillines

Autrefois l'ampicilline et l'amoxicilline étaient les molécules les plus utilisées dans le traitement des infections causées par *Escherichia coli*. De nos jours, la sensibilité de cette bactérie à ces deux antibiotiques a beaucoup diminué.

Notre étude confirme le caractère inquiétant de l'évolution de la résistance de *E. coli* aux aminopénicillines (amoxicilline, ampicilline). Dans notre étude 7,5% des souches d'*E. coli* sont sensibles à l'ampicilline et 8,3% à l'amoxicilline.

Cette observation est pratiquement conforme aux résultats de certains auteurs africains :

- HOUNTON [55] en 2000 à Cotonou a retrouvé 6% et 2,4% de sensibilité à l'ampicilline et à l'amoxicilline.
- ESLAHPAZIRE [43] en 1993 à Cotonou a rapporté 12,6% de sensibilité à l'ampicilline ;
- BATHILY [10] en 2002 à Bamako a obtenu 14% de souches d'*E. coli* sensibles à l'amoxicilline ;
- DEMBELE [31] en 2001 à Bamako a trouvé 17,65% de sensibilité à l'ampicilline ;
- PODIE [102] en 1999 à Cotonou a noté des sensibilités égales à 18% et 19,9% respectivement pour l'ampicilline et pour l'amoxicilline

- KOUMARE et coll. [69] en 1993 à Bamako a rapporté 29% de sensibilité à l'ampicilline.

En opposition aux précédentes données, d'autres auteurs trouvent des sensibilités beaucoup plus élevées :

- TIOUIT et coll. [83] en 2001 au Maghreb ont rapporté 40,96% de sensibilité à l'ampicilline et à l'amoxicilline ;
- KODIO [66] en 1988 à Bamako a rapporté 50% de sensibilité à l'ampicilline ;
- Le réseau Franc-Comtois [105] en 2001 en France a trouvé 53,1% de sensibilité à l'amoxicilline ;
- Selon GABASTOU et coll. [48] en 1995 en France, il y a 55% de sensibilité à l'ampicilline ;
- D'après DE MOUY et coll. [29] en 1995 en France, 62,8% des souches sont sensibles à l'ampicilline ;
- GARDIEN et coll. [49] en 1997 en Martinique ont rapporté 61,2% de souches sensibles à l'ampicilline.

En ce qui concerne l'association amoxicilline + acide clavulanique, 42,4% des souches d'*E. coli* sont sensibles. Ce résultat est pratiquement semblable à celui trouvé par le réseau Franc-Comtois [105] en 2001 en France dont les fréquences de résistance à l'association amoxicilline/acide clavulanique sont de 40,9%. PODIE [102] en 1999 à Cotonou, a retrouvé un pourcentage de sensibilité (29,1%) plus faible que le nôtre.

Notre étude démontre à l'instar de nombreux autres travaux que la résistance d'*Escherichia coli* est un phénomène grandissant. La mauvaise utilisation des antibiotiques, l'automédication, la recrudescence des lieux de vente illicite des antibiotiques, la mauvaise conservation des antibiotiques, les erreurs de prescription pourraient expliquer en partie l'évolution de la fréquence des résistances en Afrique.

4.4.1.1.2. Les céphalosporines

La céfoxitine et les céphalosporines de 3^{ème} génération utilisées (la céfotaxime et la ceftriaxone) restent les plus actives sur nos souches.

Dans notre étude 42,9% des souches d'*Escherichia coli* sont sensibles à la céfalotine. Ce pourcentage est très proche de ceux rapportés par PODIE [102] en 1999 à Cotonou et BATHILY [10] en 2002 à Bamako qui ont trouvé respectivement 43,8% et 45% de sensibilité. D'autres auteurs tels que ANAGONOU et coll. [4] en 1994, puis ESLAHPAZIRE [43] en 1993 ont obtenu respectivement 35% et 43,3% à Cotonou.

Par contre d'autres auteurs ont retrouvé des résultats différents :

- KEITA [65] en 1999 à Bamako a obtenu 25,7% ;
- KODIO [66] en 1988 à Bamako a rapporté 86,5% ;
- CISSE [21] en 1992 à Bamako a trouvé 57,9% ;
- AFORCOPIBIO [89] en 1996 a rapporté 79,5%.

Quant aux céphalosporines de 2^{ème} et 3^{ème} génération, elles sont très efficaces sur ce germe avec des pourcentages respectifs de 90,4% pour la céfoxitine et environ 87,2% pour les céphalosporines de 3^{ème} génération (la céfotaxime et la ceftriaxone).

Ces pourcentages très élevés ont été retrouvés par plusieurs auteurs africains et européens [10, 17, 21, 31, 65, 89, 102].

4.4.1.2. Les aminosides

Concernant les aminosides, notre étude révèle respectivement 80,5% de souches sensibles à la gentamicine et 84,9% de souches sensibles à la nétilmicine.

Ces taux de sensibilité de *Escherichia coli* aux aminosides étaient bien encadrés par les travaux antérieurs. Ainsi :

- PODIE [102] en 1999 à Cotonou, a rapporté 78,6% de souches sensibles à la gentamicine et 92,1% de souches sensibles à la nétilmicine ;
- ESLAHPAZIRE [43] en 1993 à Cotonou a révélé 82% de souches sensibles à la gentamicine ;
- TIOUIT et coll. [83] en 2001 au Maghreb ont obtenu 98,93% de souches sensibles à la gentamicine ;
- AFORCOPIBIO [89] en 1996 a publié 97,2% de souches sensibles à la gentamicine ;
- Les études de CISSE [21] à Bamako en 1992, ont rapporté 96,1% de souches sensibles à la gentamicine et 97,4% de souches sensibles à la nétilmicine ;
- DEMBELE [31] en 2001 à Bamako a obtenu 89,47% de souches sensibles à la gentamicine ;
- BATHILY [10] en 2002 à Bamako a trouvé 84% de souches sensibles à la gentamicine.

L'efficacité plus ou moins conservée de ces produits pourrait s'expliquer par le fait que ces molécules s'administrant par voie parentérale limite leur fréquente utilisation.

4.4.1.3. Les phénicolés

Du côté du chloramphénicol, nous avons obtenu 44% de souches sensibles. Ce faible niveau de sensibilité a été retrouvé par plusieurs auteurs :

- PODIE [102] en 1999 à Cotonou qui a rapporté 33,1% de souches sensibles ;
- ANAGONOU et coll. [4] en 1994 à Cotonou ont retrouvé 39,5% de souches sensibles ;
- KEITA [65] en 1999 à Bamako a obtenu 44,4% de souches sensibles ;
- BATHILY [10] en 2002 à Bamako a trouvé 47% de souches sensibles ;
- Les études de CISSE [21] en 1992 à Bamako ont rapporté 44% de souches sensibles.

4.4.1.4. Les quinolones

Notre étude a montré que parmi les quinolones testées, 69,4% des souches sont sensibles à l'acide nalidixique ; 78,2% de souches sensibles à la ciprofloxacine ; 76,7% de souches sensibles à la péfloxacinine et 77,9% de souches sensibles à la norfloxacine.

Plusieurs auteurs ont rapporté les résultats suivants :

- TIOUIT et coll. [83] au Maghreb, 91,62% de souches sensibles ;
- BATHILY [10] à Bamako, 70,8% de souches sensibles à l'acide nalidixique et 72% de souches sensibles à la péfloxacinine ;
- CISSE [21] à Bamako en 1992, 99% de souches sensibles à la péfloxacinine et 98,2% de souches sensibles à l'acide nalidixique ;

- PODIE [102] à Cotonou en 1999, 78% de souches sensibles à l'acide nalidixique, 82,8% de souches sensibles à la norfloxacine et 81,9% de souches sensibles à la péfloxacin ;
- KODIO [66] à Bamako, 100% de souches sensibles à l'acide nalidixique.

4.4.1.5. Les sulfamides et associations

Notre étude révèle un faible taux de sensibilité au cotrimoxazole (22,1%). Cette constatation a été faite par certains auteurs :

- TIOUIT et coll. [83] en 2001 au Maghreb ont trouvé 29,94% de souches sensibles ;
- PODIE [102] en 1999 à Cotonou a rapporté 25,4% de souches sensibles ;
- ANAGONOU et coll. [3] en 1994 à Cotonou ont obtenu 37,1% de souches sensibles.

Par contre d'autres auteurs ont trouvé des pourcentages plus élevés de souches sensibles au cotrimoxazole :

- COLLET et coll. [22] en 1993 soit 98% ;
- WEBER et coll. [119] en 1991 soit 86,6% ;
- AFORCOPIBIO [89] en 1996 publie 80,1% de souches sensibles ;
- CISSE [21] à Bamako en 1992 a rapporté 55,3% de souches sensibles ;
- KEITA [65] en 1999 à Bamako a obtenu 52,6% de souches sensibles.

L'utilisation très fréquente de cette molécule dans le traitement de certaines affections serait à l'origine de l'augmentation du pourcentage des souches résistantes.

4.4.2. Sensibilité de *Klebsiella spp* aux antibiotiques

4.4.2.1. Les bêta-lactamines

4.4.2.1.1. Les aminopénicillines

Les pénicillinases chromosomiques retrouvées chez *Klebsiella spp* font de ce germe une bactérie naturellement résistante aux aminopénicillines [13, 40, 65, 102]. Ceci exprime la forte résistance de nos souches de *Klebsiella spp* à l'ampicilline (100% de résistance) et à l'amoxicilline (100% de résistance). Nos résultats sont comparables à ceux de HOUNTON en 2000 à Cotonou [55] et légèrement différents de ceux de PODIE [102] en 1999 à Cotonou qui a rapporté 4,5% de souches sensibles à l'ampicilline et 12% de souches sensibles à l'amoxicilline.

Néanmoins, cette bactérie est sensible aux inhibiteurs de bêta-lactamases. Nos souches de *Klebsiella spp* sont faiblement sensibles à l'association amoxicilline/ acide clavulanique (38,9%). Cette fréquence est supérieure à celle de PODIE [102] en 1999 à Cotonou qui a obtenu 28,1% de souches sensibles et à celle de ESLAHPAZIRE [43] en 1993 à Cotonou qui a trouvé 3,3% de souches sensibles.

Ce pourcentage est de loin inférieur à celui de 80% retrouvé par ALLOUCH et coll. [1] en 1994 ; à celui de 63% rapporté par l'ONERBA [70] en 2001 et à celui de KEITA [65] en 1999 à Bamako qui a trouvé 50% de souches sensibles.

4.4.2.1.2. Les céphalosporines

Dans notre étude 37,5% des souches de *Klebsiella spp* sont sensibles à la céfalotine. Cette fréquence est inférieure à celles obtenues par plusieurs auteurs :

- PODIE [102] en 1999 à Cotonou qui a trouvé 44,7% de souches sensibles ;
- KEITA [65] en 1999 à Bamako soit 41,7% de souches sensibles ;
- L'ONERBA [70] en 2001 en France soit 66% de souches sensibles ;
- CISSE [21] à Bamako en 1992 soit 79% de souches sensibles ;
- PINCHON et coll. [100] en 1992 soit 92,6% ;
- PHILIPPON et coll. [95] en 1995 soit 72%.

Parmi les céphalosporines de 2^{ème} génération, seule la céfoxitine a été testée et 73,3% des souches en sont sensibles. Ce résultat est inférieur à celui rapporté par CISSE [21] à Bamako en 1992 qui a obtenu 94% de souches sensibles.

Quant aux céphalosporines de troisième génération testées, 75% des souches sont sensibles à la céfotaxime et à la ceftriaxone. Selon la littérature [13, 40], *Klebsiella* demeure largement sensible aux céphalosporines de troisième génération comme l'ont montré nos résultats et ceux retrouvés par :

- PODIE [102] en 1999 à Cotonou soit 80,8% de souches sensibles à la céfotaxime et 73,5% de souches sensibles à la ceftriaxone ;
- L'ONERBA [70] en 2001 en France soit 87% de souches sensibles à la céfotaxime ;
- KEITA [65] en 1999 à Bamako soit 100% de souches sensibles à la céfotaxime et 88,9% de souches sensibles à la ceftriaxone ;
- ANAGONOU et coll. [4] en 1994 à Cotonou soit 81,6% de souches sensibles à la céfotaxime ;
- MAURIN et coll. [80] en 1992 soit 96% de souches sensibles à la céfotaxime ;
- WEBER [119] en 1991 soit 100% de souches sensibles à la ceftriaxone.

4.4.2.2. Les aminosides

Dans notre étude, 63,9% des souches sont sensibles à la gentamicine et 68,6% sont sensibles à la nétilmicine. Ces pourcentages sont comparables à ceux retrouvés par PODIE [102] à Cotonou (64,1% de souches sensibles à la gentamicine et 67,8% de souches sensibles à la nétilmicine).

Ces fréquences sont inférieures à celles de :

- L' ONERBA [70] en 2001 en France soit 95% de souches sensibles à la gentamicine ;
- KEITA [65] en 1999 à Bamako soit 86,7% de souches sensibles à la gentamicine ;
- CISSE [21] en 1992 à Bamako soit 87,5% de souches sensibles à la gentamicine et 95% de souches sensibles à la nétilmicine ;

- COLLET et coll. [22] en 1993 soit 77% de souches sensibles à la gentamicine et à la nétilmicine.

Par contre, ces pourcentages sont supérieurs à ceux de :

- BOUKADIDA et coll. [15] soit 48,2% de souches sensibles à la gentamicine en 1994 ;
- ESLAHPAZIRE [43] en 1993 à Cotonou soit 43,1% de souches sensibles à la nétilmicine en 1993.

4.4.2.3. Les phénicolés

Dans ce groupe, seul le chloramphénicol a été testé et 52,8% de nos souches étaient sensibles à cet antibiotique. Cette fréquence est comparable à celles obtenues par CISSE [21] en 1992 à Bamako (55% de souches sensibles) et par KEITA [65] en 1999 à Bamako (55,5% de souches sensibles) mais elle est supérieure à celle trouvée par PODIE [102] en 1999 à Cotonou (43,1% de souches sensibles).

4.4.2.4. Les quinolones

Dans notre étude, 88,9% des souches sont sensibles à l'acide nalidixique. Cette fréquence est inférieure à celle retrouvée par PODIE [102] en 1999 à Cotonou (94,2% de souches sensibles) et CISSE [21] en 1992 à Bamako (90%) mais supérieure à celle de KEITA [65] en 1999 à Bamako soit 63,6%.

Concernant les fluoroquinolones testées, elles ont une bonne efficacité sur *Klebsiella spp*. Selon notre étude 94,4% des souches sont sensibles à la ciprofloxacine ; 91,7% des souches sont sensibles à la péfloxacine et 91,4% des souches sont sensibles à la norfloxacine. Ces résultats vont dans le même sens que les données de la littérature [3, 15, 17, 21, 22, 47, 48, 65, 100, 102].

4.4.2.5. Les sulfamides et associations

Seul le cotrimoxazole a été testé et nous avons obtenu 51,4% de souches sensibles. Ce résultat est supérieur à ceux obtenus par PODIE [102] en 1999 à Cotonou (37,6% de souches sensibles) et ANAGONOU et coll [3] en 1995 à Cotonou.

Cependant pour plusieurs auteurs cette sensibilité est beaucoup plus élevée :

- L'ONERBA [70] a rapporté 80% de souches sensibles ;
- CISSE [21] en 1992 à Bamako a obtenu 66,5% de souches sensibles ;
- KEITA [65] en 1999 à Bamako a trouvé 71,4% de souches sensibles ;
- WEBER [119], PINCHON [100], COLLET et coll [22] pour qui la presque totalité des souches de *Klebsiella spp* sont sensibles.

4.5. PHENOTYPES DE RESISTANCE DES BACTERIES AUX ANTIBIOTIQUES

4.5.1. Phénotypes de résistance de *Escherichia coli* aux antibiotiques

4.5.1.1. Phénotypes de résistance de *Escherichia coli* aux bêta-lactamines

Dans notre étude, le mécanisme de résistance aux bêta-lactamines prédominant dans cette espèce est la présence d'une pénicillinase de haut niveau ou une

céphalosporinase de bas niveau ou une pénicillinase + céphalosporinase de bas niveau (24,1%).

La production d'une céphalosporinase de bas niveau suit avec un pourcentage de 16,1%. Ensuite vient la production d'une céphalosporinase de haut niveau ou la production d'une bêta-lactamase à spectre élargi avec un pourcentage de 6,9. Enfin l'absence de bêta-lactamase ou la production d'une pénicillinase résistante aux inhibiteurs des bêta-lactamases suivent avec pour chacun un pourcentage de 5,7.

Plusieurs auteurs ont rapporté les résultats :

- KEITA [65] en 1999 à Bamako a obtenu les résultats suivants :
 - * 44% des souches de *Escherichia coli* produisent une pénicillinase ;
 - * 11,5% des souches de *Escherichia coli* produisent une céphalosporinase inductible et 8,9% des souches produisent une céphalosporinase déréprimée.
- DEMOUY et coll. [30] en 1995 en Europe ont individualisé le phénotype pénicillinase chez 96% des souches d'*Escherichia coli* et 0,5% d'*E.coli* produisant une B.L.S.E.
- DIALL [33] au Mali en 1989 a rapporté 28,37% de souches d'*Escherichia coli* de phénotype pénicillinase.
- TIMBINE [114] en 1997 à Bamako a trouvé 64% de souches d'*Escherichia coli* de phénotype pénicillinase.
- COULIBALY [24] en 1994 à Bamako a rapporté 65,7% de souches d'*Escherichia coli* de phénotype pénicillinase et 1,8% d'*E.coli* produisant une B.L.S.E.
- En Europe [30] 2,8% des souches d'*Escherichia coli* produisaient une céphalosporinase.

4.5.1.2. Phénotypes de résistance de *Escherichia coli* aux quinolones

- Nous avons identifié au cours de notre étude 66,7% de phénotype NalS ; 21,8% de phénotype CipR et 8% de phénotype NalR.
Le phénotype PefR n'a pas du tout été obtenu (0%).
- Le réseau Franc-Comtois [105] a obtenu entre 1999 et 2001 :
 - * 7,4% de souches d'*E.coli* de phénotype NalR
 - * 5,4% de souches d'*E.coli* de phénotype CipR

4.5.2. Phénotypes de résistance de *Klebsiella spp* aux bêta-lactamines

La production d'une bêta-lactamase à spectre élargie est le mécanisme de résistance le plus fréquent (16,7%).

Le pourcentage de 11,1% a été obtenu pour chacun des mécanisme suivant : production d'une pénicillinase naturelle de bas niveau et production d'une pénicillinase de très haut niveau.

- KEITA [65] en 1999 à Bamako a individualisé chez 2% de souches de *Escherichia coli* le phénotype BLSE.
- DEMOUY et coll. [30] en 1995 en Europe ont rapporté 75% de *K. pneumoniae* produisant une B.L.S.E.
- COULIBALY [24] en 1994 à Bamako a retrouvé 14,8% de *K. pneumoniae* produisant une B.L.S.E.
- TIMBINE [114] en 1997 à Bamako a identifié 25% de *K.pneumoniae* produisant une B.L.S.E.



Conclusions et Suggestions

5- CONCLUSIONS ET SUGGESTIONS

5.1. CONCLUSIONS

A la fin de notre étude prospective qui s'est déroulée au laboratoire de bactériologie du C.N.H.U. – HKM de Cotonou d'avril à juillet 2004 et qui a porté sur 231 souches isolées de prélèvements urinaires chez 1750 patients interviewés, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

- selon les caractères morphologiques des germes, les bacilles Gram négatif représentent les 78,3% des germes isolés tandis que les cocci à Gram positif ont été isolés dans 21,7% des cas.
- concernant les germes isolés, *Escherichia coli* (37,7%) et *Klebsiella spp.* (15,6%) sont les deux principales espèces les plus isolées.
- quant à la consommation d'antibiotique avant le prélèvement,
 - * 11% des patients de l'étude ont consommé un antibiotique avant le prélèvement d'urine ;
 - * parmi les prescripteurs d'antibiotique, les médecins occupent une place importante avec 73,9% des cas, ensuite viennent les autres agents de santé (8,7%).
- l'automédication est estimée à environ 17,4% des cas.
 - * 73,9% des antibiotiques ont été achetés dans une officine pharmaceutique ; 21,7% dans les centres de santé et 4,3% sur les étalages.
 - * 56,5% des antibiotiques consommés se présentent sous forme de spécialité tandis que 43,5% sont sous la forme générique.
 - * quant à la durée du traitement, 8,7% des patients ont fait une antibiothérapie d'une durée inférieure à 2 jours ; 65,2% ont observé une antibiothérapie d'une durée comprise entre 2 et 8 jours ; tandis que 26,1% ont suivi un traitement d'antibiotique d'une durée supérieure à 8 jours.
- à propos de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques,

la résistance de *Escherichia coli* aux aminopénicillines est un phénomène croissant. Néanmoins cette bactérie reste sensible aux céphalosporines de 2^{ème} (90,4% des cas) et 3^{ème} génération (87,2 à 87,4% des cas) ; aux aminosides (80,5 à 84,9% des cas) et aux fluoroquinolones (76,7 à 78,2% des cas).

Klebsiella est naturellement résistante aux aminopénicillines. Cependant les céphalosporines de 2^{ème} (73,3%) et de 3^{ème} génération (75%) restent encore très efficaces sur ce germe. Les quinolones (88,9 à 94,4%), même celles de 1^{ère} génération dont l'acide nalidixique, ont une forte activité sur *Klebsiella*.

- au sujet des phénotypes de résistance,

pour *Escherichia coli* le mécanisme le plus rencontré est la présence d'une pénicillinase de haut niveau ou d'une céphalosporinase de bas niveau ou encore d'une pénicillinase + une céphalosporinase de bas niveau (24,1% des cas).

La présence d'une pénicillinase de bas niveau occupe la seconde place avec 16,1%.

Pour *Klebsiella spp*, la production d'une bêta-lactamase à spectre élargi est le mécanisme le plus rencontré (16,7%).

Le phénotype NalS est le plus fréquent avec les quinolones (86,11%).

Notre étude confirme l'importance croissante de la résistance aux antibiotiques des entérobactéries en pratique de ville et l'importance d'un suivi régulier de cette évolution.

5.2. SUGGESTIONS

A la fin de cette étude prospective, nous suggérons :

A notre endroit

Nous nous emploierons à assurer la vulgarisation de ces résultats et à participer à la sensibilisation de la population sur les dangers de l'automédication.

A l'endroit des autorités politico-administratives (Ministère de la santé)

Qu'elles prennent des dispositions pour :

- réduire les coûts de l'examen cyto bactériologique des urines + antibiogramme afin d'en faciliter l'accessibilité à la population ;
- sensibiliser la population à éviter l'automédication qui constitue un risque des échecs thérapeutiques et facilite l'émergence des résistances bactériennes ;
- améliorer les prestations de service en réduisant la durée d'attente des résultats de l'examen cyto bactériologique des urines + antibiogramme afin d'assurer une meilleure prise en charge thérapeutique ;
- lutter contre la pénurie dans les laboratoires d'analyses des structures hospitalières, de réactifs, de disques d'antibiogramme et pots stériles de prélèvement urinaire afin de mieux évaluer la sensibilité aux antibiotiques des germes urinaires ;
- mettre en place un mécanisme de surveillance de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques.

A l'endroit des bactériologistes :

- étendre l'étude à tous les autres germes urinaires ;
- refaire le plus souvent possible des études similaires pour suivre l'évolution des niveaux et des mécanismes de résistance des bactéries.

A l'endroit du personnel de santé :

- sensibiliser les patients sur la nécessité des prélèvements urinaires avant toute antibiothérapie ;
- sensibiliser la population sur les méthodes de prélèvements urinaires.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ALLOUCH PY, LABIA R, PINA P et coll. Observatoires hospitaliers de la sensibilité de *E. coli* et de *Klebsiella* à l'association amoxicilline-acide clavulanique en 1994. *Méd Mal Infect* 1995 ; 25 : 934-9.
2. AMEGNANGLO A. Marcellin : Contribution à l'étude de l'association infection urinaire et grossesse (à propos de 213 cas recensés en milieu hospitalier à Cotonou). Thèse de Méd 1985, 134 pages.
3. ANAGONOU S.Y., ESLAHPAZIRE J., MAKOUTODE M. et coll. : Sensibilité de 534 bacilles Gram négatif isolés d'infections urinaires en médecine ambulatoire à Cotonou (Bénin). *Méd Mal Infect* 1995 ; 25 : 766-9
4. ANAGONOU S. Y., MAKOUTODE M., MASSOUGBODJI A. et coll.: Sensibilité aux antibiotiques d'*Escherichia coli* en milieu hospitalier, à propos de 1468 souches isolées au Centre National Hospitalier et Universitaire de Cotonou. *Publications Médicales Africaines* 1994 ; 27(131) :8-11
5. Anonyme : 1996 Report of the Comité de l'antibiogramme de la *Société Française de Microbiologie. Clin. Microbiol. Infect.*, 1996, 2 Suppl. 1, S11-S25.
6. Antibiogramme PASTEUR : Détermination de la sensibilité aux agents antibactériens, Abaques de lecture. Pages 1- 10.
Référence : communiqué 1996 du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie.
7. APPIT, Anti-infectieux. In : APPIT, édition E. Pilly, Montmorency : 2 M2 ED, 1997 : 72-88.
8. AZELE FERRON : Bactériologie médicale à l'usage des étudiants en médecine, 12^{ème} édition 1984, par les Professeurs de Bactériologie Médicale. Edition C et R.
9. Bactériologie médicale, Collection AZAY, sous la direction de Jean-Pierre FLANDROIS ; ouvrage collectif de l'Association des Professeurs de bactériologie-virologie-hygiène hospitalière des facultés de médecine, Presses universitaires de Lyon, 1997.
10. BATHILY DIARRA Mariam : Sensibilité aux antibiotiques des bactéries Gram négatif isolées d'infections urinaires. Année scolaire 2001 – 2002.
11. BECQ-GIRAUDON B., TEXEREAU M., CAZENAVE-ROBLOT F. : Polymyxines. *Encycl chir* (Elsevier, Paris), *Maladies infectieuses*, 8-004-J-10, Thérapeutique, 25-011-B-10, 1995, 6p.
12. BERCHE P., GAILLARD J.L., SIMONET M., dans bactériologie: Les bactéries des infections humaines. Médecine-Sciences, Flammarion 1989.
13. BERGOGNE - Berezin E., DELLAMONICA P. : Antibiothérapie en pratique clinique. Paris : Masson, 1995 : 486p

14. BOISSONNAS A., CHAPUT JC, CAMELOT G. et coll. Cours de bactériologie DCEM1. Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière. Edition 1992 ; p10.
15. BOUKADIDA J., MONASTIRI K., LAMOURI N. et coll. : Aspects épidémiologiques de la résistance des entérobactéries aux céphalosporines de 3^{ème} génération en Tunisie Centrale (Etude retrospective sur 3 ans). *Méd Mal Infect* 1996 ; 26 : 1155-8.
16. BRAGUER D., PEREZ R. Consommation d'antibiotiques et sensibilité bactérienne. Etude sur une période de 4 ans : de 1987 à 1990. *Méd Mal Infect* 1992 ; 22 : 664-9.
17. BRYSKIER A., VEYSSIER P., KAZMIERZCAK A. Fluoroquinolones. Propriétés physicochimiques et microbiologiques-Editions Techniques Encycl Méd Chir (Paris-France), *Maladies infectieuses, 8-004-B-10*, 1994, 12p.
18. CARLET J. : Résistance aux antibiotiques dans les pays européens. *Pathol biol* 1998; 46 (n°4): 213-6.
19. CARON F., HUMBERT G. Aminoglycosides. Encycl Méd Chir (Paris-France), *Maladies infectieuses, 8-004-D-10*, 1993, 9P.
20. CHABBERT (Y.A.): Les antibiotiques en bactériologie médicale. In : G.L. DAGUET et Y.A. CHABBERT : techniques en bactériologie, Vol.3 : Sérologie bactérienne, antibiotiques en bactériologie médicale, Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1972, pp. 143-242.
21. CISSE Mamadou Moussa : Profil de sensibilité des bactéries Gram négatif aux antibiotiques en milieu hospitalier bamakois à propos de 904 souches, 1992.
22. COLLET B, NEBOUT G, LIABEUFG et Coll. Infection urinaire en ville : enquête sur le diagnostic et le traitement. 2^{ème} partie : examen cyto bactériologique des urines en pratique courante. *Méd Mal Infect* 1996 ; 26 : 817-21.
23. COTTERN SP, HOOPER DC et coll. Endogenous active efflux of norfloxacin in susceptible *E. coli*. *Antimicrob Agents Chemoter* 1988 ; 32 : 11-91.
24. COULIBALY Fousseyni Sensibilité des entérobactéries aux bêta lactamines à l'hôpital national du P. G. Thèse pharmacie 97P12 Bamako 1997.
25. COURVALIN (P.) : Interpretative reading of antimicrobial susceptibility tests. *ASM news*, 1992, 58, 368-375.
26. COURVALIN (P.), GOLDSTEIN (F.), PHILIPPON (A.) et SIROT (J.) : l'antibiogramme. MPC-Vidéom, Paris, 1^{ère} édition, 1985, 343 pages.
27. CRENN Y.: Le problème continu de la résistance bactérienne aux antibiotiques. La lettre de l'infectiologue Tome VII n°2/3, Février 1993. *Antimicrob Agents Chemoter* 1988 ; 32 : 1187-91.
28. Cystites : Infections urinaires :
http://www.doctissimo.fr/html/sante/mag_2001/mag0914/sa_4549_cystite.

htm du 5/3/2004

29. DE MOUY D, CAVALLO JD, FABRE R et coll. Les entérobactéries isolées d'infections urinaires en pratique de ville : étude AFORCOPIBIO 1995. *Méd Mal Infect* 1997 ; 27 : 642-5.
30. DE MOUY D., CAVALLO JD, FABRE R. et coll. Entérobactéries isolées d'infections urinaires en pratique de ville : étude AFORCOPIBIO 1995, *Méd Mal Infect*, 1997, 27 : 642-44.
31. DEMBELE Mahamadou : Etude cyto bactériologique des infections urinaires à l'INRSP, Bamako Mali, Année scolaire : 2000-2001.
32. Développement et santé, n° 141, juin 1999.
33. DIALL M. G. Etude des phénotypes de résistances aux bêta-lactamines, aminosides, macrolides et quinolones de 644 souches bactériennes isolées au Mali : Thèse de pharmacie, 89 P19, Bamako, 1989.
34. DI GIAMBATTISTA M., CHINALI G. et coll. The molecular basis of the inhibitory activities of the type A and type B synergimycins and related antibiotics or ribosomes. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24: 485-500.
35. DJIMEGNE Félicité : Infection urinaire et grossesse à la maternité du C.N.H.U. de Cotonou (Prévalence et étude microscopique, connaissances, attitudes et pratiques du personnel de santé) Thèse de Méd 1996.
36. DOPFF CH., MOY Th., CANTON Ph., Acide fusidique. *Encycl Med Chir (Paris-France) Maladies Infectieuses*, 8-004-J-20, 1993, 2p.
37. Dr A. PAVIS, Dr M. WEBER – Nancy. Epidémiologie bactérienne en maternité, 2000.
38. Dr DENISE CAZIVASILIO et Coll. Analyses urinaires, juillet 2001.
39. DUNN W.M.: Laboratory diagnosis of ITU in children. *Clin. Microbiol. Newsl.*, 1995. 17 (10), 73-80.
40. DUVAL J., SOUSSY C-J. Antibiothérapie. 4^{ème} édition, PARIS : Masson, 1990 : 188p.
41. EPOK .C. Jeanine : Les infections urinaires à Bamako, aspects épidémiologiques et étiologiques. Thèse de Pharm, Bamako 1999.
42. *Escherichia coli* : http://www.imadmaalouf.com/E_coli.html du 27/09/03.
43. ESLAHPAZIRE Jobin : Etude prospective de sensibilité des bacilles Gram négatif en milieu tropical (à propos de 1194 souches isolées au laboratoire de bactériologie du C.N.H.U.) Thèse de Méd 1993, n° 534, 131p.
44. Extrait de Médecine et Maladies infectieuses 1991 ; 21 : 51-54 : Revue de la Société de Pathologie Infectieuse de la Langue Française, deuxième conférence

de consensus en thérapeutique anti-infectieuse (S.P.I.L.F.) : Antibiothérapie des infections Urinaires 16 novembre 1990.

45. FAYOMI B., BISSAGNENE E., ZOHOUN Th. Vente illicite d'antibiotiques au marché international « Dantokpa » de Cotonou : un grave problème de santé publique. *Méd Mal Infect* 1996 ; 26 : 1177-81.
46. FLANDROIS J.P. , CHOMARAT M. : L'examen cyto bactériologique des urines. in *Bactériologie médicale pratique*, MEDSI / Mc GRAW-HILL, Paris, 1988.
47. FONKOUA MC, YOUMBISSI TJ, MANGAN JW et coll. Sensibilité in vitro des entérobactéries urinaires à la norfloxacine à Yaoundé. *Méd Mal Infect* 1993 ; 23 : 11-3.
48. GABASTOU JM., CHOUAKI T., MANGEOT J. et coll : Phénotype de résistance aux antibiotiques des germes les plus fréquemment isolés dans cinq centres hospitaliers spécialisés. Etude multicentrique. *Pathol Biol*, 1995 ;43 : n°4, 320-3.
49. GARDIEN E., OLIVE C., CHOUT R. et coll : Les entérobactéries hospitalières en Martinique en 1995 : distribution des phénotypes de résistance aux bêta-lactamines de 4511 souches, urinaires et non urinaires. *Méd Mal Infect* 1997 ; 27 :888-92.
50. Groupe des professeurs de Bactériologie des Facultés et Ecoles de Médecine d'expression française. Bactériologie médicale à l'usage des étudiants en médecine. 12^{ème} édition, La Madeleine : C et R, 1984 : 376p.
51. GUERIN-FAUBLEE (V.) et CARRET (G.) : L'antibiogramme : principes, méthodologie, intérêt et limites. *Journées nationales GTV-INRA*, 1999,5-12.
52. GUIBERT J. Les macrolides. Encycl Méd Chir (Paris, France), *Maladies infectieuses*, 8 00G¹⁰, G-1985, 8p.
53. Guide des examens de laboratoire édité par P. KAMOUN et J.P. FREJAVILLE. Médecine-Sciences, édition Flammarion Pages 477-505
54. GUTMANN L., WILLIAMSON R. Paroi bactérienne et bêta-lactamines. *Méd Sci* 1987 ; 3 : 75-81.
55. HOUNTON Narcisse W. : Sensibilité des germes aux antibiotiques dans les infections urinaires de l'enfant à Cotonou (à propos de 213 souches bactériennes) Thèse de Med 2000 N° 30.
56. http://ifr48.free.fr/recherche/labo/env_bacterienne/presentation.html: Enveloppe bactérienne, perméabilité et antibiotiques CJF9606 du 27/12/03.
57. <http://www.bacterio.cict.fr/bacdico/atbq/sensibilite.html> : Evaluation in vitro de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques du 27/12/03.
58. <http://www.e-sante.fr>: Analyses et Examens (ECBU), pages 1 et 2 du 6/11/2004.

59. <http://www.rein.ca/francais/publications/brochures/infectionsurinaires/infectionsurinaire...> : Les infections des voies urinaires du 27/12/03.
60. Infections urinaires: http://www.uropage.com/ART_infec.htm du 5/3/2004 Page 1 à 3.
61. JACOBY GA, LARCHER GL. New mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. *N Engl J Med* 1991; 324: 601-12.
62. JEAN LOUIS FAUCHERE. Bactériofiches : Techniques en bactériologie clinique. Edition Marketing S.A, 1997.
63. JEHL F., CHOMARAT M., WEBER M. et coll. De l'antibiogramme à la prescription. Editions Biomérieux, Mars 2003.
64. KASS E.H.: Bacteriuria and diagnosis of infection of the urinary tract. *Arch. Inter. Med.*, 1957. 100, 709-715.
65. KEITA Abdelaye : Résistance aux antibiotiques des bactéries isolées chez les malades en consultation externe au service de bactériologie à l'I.N.R.S.P. (Institut national de recherche en Santé publique). Année scolaire 1998- 1999.
66. KODIO Aïssata : Etude des infections urinaires au laboratoire de l'Hôpital National du Point G (à propos de 2000 examens bactériologiques) Thèse de Pharm, Bamako 1988.
67. KOHLER T., PECHERE J-C, PLESIAT P. L'efflux actif. Un phénomène de résistance bactérienne inquiétant. *Presse méd* 1997, 26(4) :173-7.
68. KOKODE Rébecca P.Y.O. : Evaluation de la sensibilité de *Staphylococcus aureus* aux antibiotiques à Bamako et à Cotonou (à propos de 202 souches de *Staphylococcus aureus*). Thèse de Pharm 1999.
69. KOUMARE B., BOUGOUDOGO F.: Résistance aux antibiotiques de 2187 souches bactériennes isolées au Mali. *Publications Médicales Africaines* 1993 ; 26(125) :26-29.
70. La résistance aux antibiotiques en France : bilan 2000 de l'ONERBA, Mars 2001- ONERBA.
71. LECLERC R., COURVALIN P. Bacterial resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics by target modification. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1273-76.
72. LEGBA Léon : Etude de la consommation des antibiotiques dans les services chirurgicaux du C.N.H.U. Thèse de Méd 1989.
73. Les infections urinaires : http://www.doctissimo.fr/html/sante/encyclopedie/sa_520_infection_urinaire.htm du 6/08/2004 Pages 1- 5.

74. LUCHT F. Tétracyclines. Encycl Méd Chir (Paris- France), *Maladies Infectieuses*, 8-004-E-10, 1993, 6P.
75. M. MOULIN, A. COQUEREL. Pharmacologie : Connaissance et pratique 2^{ème} Edition 2002.
76. MAINARDI J. L., GOLDSTEIN FW, GUTMANN L., Mécanismes de résistance bactérienne aux antibiotiques. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), *Maladies infectieuses*, 8-006-N-10, 1996 ; 8p.
77. MALVY D., GRANDBASTIEN B., CRENN I. et coll. Consommation des antibiotiques au CHU de Tours. *Méd Mal Infect* 1992 ; 22 : 1159-65.
78. MALVY D., SIRVAIN A., BORTEL HJ et coll. Enquête de prévalence des infections nosocomiales au CHU de Tours. Seconde Partie : Résultats-Discussion. *Méd Mal Infect* 1993 ; 23 : 607-19.
79. MARTY M., MALAUDAUD S., GORECKI N. et coll. Trois types de surveillance épidémiologique des infections nosocomiales au CHU de Toulouse (Hôpitaux Rangueil et La Grave). *Méd Mal Infect* 1996, 26 *RICAI* : 624-33.
80. MAURIN M, MUSSO D, CHARREL R et coll. Résistance aux antibiotiques des bactéries hospitalières (bacilles Gram négatif aérobies). Situation 1992 à Marseille. *Méd Mal Infect* 1995 ; 25 : 508-14.
81. MAY T., CANTON P. : Glycopeptides. Encycl. Méd. Chir. (Paris-France), *Maladies infectieuses*, 8-004-L-10, 1993, 4P.
82. MAY Th., CANTON Ph. Fosfomycine. Encycl Méd Chir. (Paris-France), *Maladies Infectieuses*, 8-004-J-30, 1993 ; 2p.
83. Médecine du Maghreb 2001 n°91 : Traitement antibiotique des infections urinaires TIOUIT D, NAIM M., AMHIS W. Page 35 à 38.
84. MEYNARD JL, FROTTIER J. Lincomycines. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), *Maladies infectieuses*, 8-004-F-10, 1996, 4p.
85. MEYNARD JL, FROTTIER J. Synergistines. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), *Maladies Infectieuses*, 8-004-H-10, 1996, 4p.
86. Microbiologie PRESCOTT, HARLEY, KLEIN. De Boeck Université, 3^{ème} tirage en 1999
87. Microbiologie générale : H. LECLERC ; édition DOIN, 1981 Pages 184 – 209.
88. Microbiologie médicale : Partie générale S. STADTSBAEDER 1984-1985 Pages 149-155.
89. MIGLIANI R., RENAUDAT A.O., BARNECHE J.-P., BROSSOLASCO M., COUE J.-C., DART T., SPIEGEL A. : Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire N°

28/1996 du 9 juillet 1996 : Les entérobactéries isolées d'infections urinaires en pratique en ville : étude AFORCOPIBIO 1995
<http://www.invs.sante.fr/beh/1996/9628> du 27/12/03.

90. MOINARD D. : Examen cyto bactériologique des urines (ECBU) chap. 8 in Bactériologie médicale techniques usuelles : Carbonnelle B., Denis F., Marmonier A., Pinon G., Vargues R., SIMEP Ed. Paris, 1987
91. MOUTON Y., DEBOSCKER Y., THABAUT A. et Coll. Antibiotiques-Antibiothérapie. 2^{ème} édition, Paris : Bristol-Myers Squibb, 1993 : 248p.
92. PERRIN M., LEGARZIC J. et coll. Infections urinaires communautaires et nosocomiales à bacilles Gram négatif en milieu gériatrique. *Méd Mal Infect* 1998, 28 (6/7) : 505-10.
93. PERRONE C., Vincent V.: Rifamycines . Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), *Maladies infectieuses*, 8-004-k-10,1995; 5p
94. PETERSCHIMTT A., STAHL J-P. Sulfamides et associations. Encycl Méd Chir (Paris-France), *Maladies Infectieuses*, 8-004-A-10, 1993 : 14p.
95. PHILIPPON A, ARLET G, LAGRANGE Ph. Escherichia coli : fréquence de résistance et évolution à divers antibiotiques urinaires dont la fosfomycine en milieu hospitalier (11816 souches, 1991-1995). *Méd Mal Infect* 1996 ; 26 : 539-41.
96. PHILIPPON A., ARLERT G., SCHLEMMER B. Bêtalactamines (1). Encycl Méd Chir (Paris-France), *Maladies Infectieuses*, 8-004-C-10, 1993, 25p.
97. PHILIPPON A., ARLERT G., SCHLEMMER B. Bêtalactamines (1). Encycl Méd Chir (Paris-France), *Maladies Infectieuses*, 8-004-C-20, 1993 : 18p.
98. PHILIPPON A., BRUNET F. Acyluréidopéicillines, amidinopénicillines, clavames et inhibiteurs de bêta-lactamases. *Rev. Prat* 1988 ; 38 : 163-74.
99. PILET C., BOURDON J.L., TOMA B., MARCHAL N., BALBASTRE C., PERSON J.M. :Bactériologie médicale et vétérinaire : systématique bactérienne, Biologie appliquée, Nouvelle édition, Doin éditeurs-Paris, 1996
100. PINCHON TM, EMERIQUE P, DEMANDE C. Consommation d'antibiotiques et profils de sensibilité de quelques micro-organismes dans un centre hospitalier général. *Méd Mal Infect* 1993 ; 23 : 360-6.
101. PINCHON TM, PINKAS M. Prescription des antibiotiques dans le secteur minier du Nord-Pas-de-Calais. *Méd Mal Infect* 1992 ; 22 : 1199-200.
102. PODIE MAGNE N. Karelle : Evaluation de la sensibilité aux antibiotiques des germes les plus fréquemment isolés au laboratoire de bactériologie du CNHU de Cotonou (à propos de 896 souches bactériennes isolées du 1^{er} Mars au 30 Juin 1999). Thèse de Med 1999. N°853, 145 pages.

103. Pratique de l'antibiothérapie en pathologie infectieuse bactérienne
CHRISTIAN LAFAIX biochimie (professeur de pathologie infectieuse
et tropicale à l'Université de Paris XII : Faculté de Médecine de Créteil),
2001, Page 15 à 19.
104. RAULT Ph. Chloramphénicol et ses dérivés. Encycl Méd Chir, *Maladies
Infectieuses*, 800411-10, 1976, 2p.
105. Réseau Franc-Comtois de Lutte contre les Infections Nosocomiales.
Rapport sur *Escherichia coli* : résistance aux quinolones et aux
bêta-lactamines des souches cliniques isolées en Franche-Comté en 2001.
106. Résistance aux antibiotiques : <http://anne.decoster.free.fr/atb/resab.htm>
du 27/12/03.
107. Résistances aux bêta-lactamines, chapitre 7- *Escherichia coli* :
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/resistlacta/POLY.Chp.7.html>
du 27/12/03.
108. Résistances bactériennes aux antibiotiques
[https://wf.lerelaisinternet.com/wf029/consultation/fichesanal/fichesinterp/
infectiologie/b...](https://wf.lerelaisinternet.com/wf029/consultation/fichesanal/fichesinterp/infectiologie/b...) du 27/09/03.
109. SANDES CC. Chromosomal céphalosporinases responsible for multiple
resistance to newer beta-lactam antibiotics. *Annu Rev microbial* 1987;
41: 573-93.
110. SANGARE Abdourahmane : Sensibilité aux antibiotiques des cocci
Gram positif responsables des infections urogénitales à l'hôpital du Point
G. Thèse de Pharm, Bamako 2003.
111. SCHORDERET M. et coll. Pharmacologie. Des concepts fondamentaux
aux applications thérapeutiques. 2^e édition, Genève : *Slatkine*, 1992 :
671-757.
112. SOW AI, FALL MI, BOYE CS et coll. : Surveillance de la sensibilité aux
antibiotiques des souches de *Staphylococcus aureus* isolées en situation
pathogène au CHU de Dakar : Sécrétion de pénicillinases, résistance
hétérogène. *Médecine d'Afrique Noire* 1993 ; 40(n^o) :407-13.
113. STAMM W. E.: Criteria for the diagnosis of UTI and for the assessment
of therapeutic effectiveness. *Infection* 20, 1992. Suppl.3, S151-S154
114. TIMBINE L. G. Etude bactériologique des infections nosocomiales dans
les services de chirurgie (chirurgie générale, gynécologie, traumatologie,
urologie et urgence-réanimation) à l'H.G.T. Thèse de pharmacie 98P6,
Bamako, 1998.
115. Unité de Technologie de l'Information et de la Communication pour
l'Enseignement en Médecine (TICEM) : Infection urinaires au cours de

- la grossesse. Avril 2004.
116. VERBIST L. The antimicrobial activity of fusidic acid. *J Antimicrob Chemother.* 1990; 25 (Suppl B), 1-5.
117. VINCENT JARLIER, YVES PEAN et coll. La résistance aux antibiotiques en France : bilan 2000 de l'ONERBA Pages 1-11.
118. WEBER Ph, SCOTTO M., PLAISANCE JJ et coll. : Activités in vivo de l'amoxicilline et de l'association amoxicilline-acide clavulanique vis-à-vis d'*Escherichia coli* en médecine de ville. *Méd Mal Infect* 1995 ; 25 :593-8
119. WEBER Ph. Etat actuel de la sensibilité à la ciprofloxacine des bactéries isolées en pratique en ville: résultats d'une enquête multicentrique. *Méd Mal Infect* 1993 ;23 :342-7.



Annexes

ANNEXE N°I: FICHE D'ENQUETE

N° d'ordre	Questions	Codes possibles
	A/ Identification du malade	
Q1	Numéro du dossier.....	/...../
Q2	Nom.....	
Q3	Prénoms.....	
Q4	Age	/...../
Q5	Sexe.....	/...../
	Masculin=1 Féminin=2	
	Profession.....	/...../
	Elève, étudiant =1 Salarié du privé = 7	
	Salarié de l'Etat =2 Vendeur, commerçant = 8	
	Ouvrier =3 Retraité = 9	
	Cultivateur = 4 Ménagère = 10	
	Bébé = 5 Artisans = 11	
	Autres = 6	
Q6	B/ Provenance.....	/...../
	Hospitalisé = 1 Non hospitalisé = 2	
Q7	C/ Consommation d'antibiotique	
	Avez-vous pris des antibiotiques avant le prélèvement ?.....	/...../
	Oui = 1 Ne sais pas = 3	
	Non = 2 Information manque = 4	
Q8	Si oui le(s)quel(s)	
	
	
	
Q9	Qui est le prescripteur ?.....	/..... /
	Médecin = 1 Automédication = 2	
	Autre agent de santé = 3 Ne sais pas = 4	
Q10	Lieu d'achat.....	/...../
	Pharmacie = 1 Centre de santé = 2	
	Etalage = 3 Ne sais pas = 4	
Q11	Durée du traitement.....	/...../
	< 2 jours Entre 2 et 8 jours >8 jours	
	Posologie d'utilisation	
	
	
	
Q12	Forme de médicament utilisée.....	/...../
	Générique = 1 Spécialité = 2 Autre = 3	
Q13	Nature du prélèvement.....	/...../
	Urines = 1 Autres = 2	

<p>Macroscopie</p> <p>Couleur de l'urine :</p> <p>Jaune = 1 Hématique = 2 Jaune foncé = 3 Claire = 4 Incolore = 5 Purulent = 6 Trouble = 7 Légèrement trouble = 8</p> <p><u>Culot de centrifugation</u></p> <p>Infime = 1 Peu abondant = 2 Abondant = 3</p> <p>Microscopie</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>rares</th> <th>Quelques</th> <th>Nombreux</th> <th>Assez nombreux</th> <th>Très nombreux</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hématies</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Levures</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Cellules épithéliales</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Leucocytes</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Cylindres</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Cristaux</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			rares	Quelques	Nombreux	Assez nombreux	Très nombreux	Hématies						Levures						Cellules épithéliales						Leucocytes						Cylindres						Cristaux						<p>/...../</p> <p>/...../</p>
	rares	Quelques	Nombreux	Assez nombreux	Très nombreux																																							
Hématies																																												
Levures																																												
Cellules épithéliales																																												
Leucocytes																																												
Cylindres																																												
Cristaux																																												
<p>Coloration de Gram</p> <p>Positive = 1 Négative = 2</p> <p><u>Si positif :</u></p> <p>Espèce retrouvée :</p> <p><i>E.coli</i> = 1 <i>Pseudomonas</i> = 8 <i>K. spp</i> = 2 <i>Enterobacter</i> = 9 <i>S. aureus</i> = 3 <i>Proteus</i> = 10 <i>S. bêta hémolytique</i> = 4 <i>Citrobacter</i> = 11 Entérocoque = 5 Streptocoque non coagulable = 12 <i>Acinetobacter</i> = 6 Pas de germe = 13 Staphylocoque à coagulase négative = 7 Autre = 14</p>		<p>/...../</p> <p>/...../</p>																																										
<p>Numération.....</p>																																												

ANNEXE N°II : FICHE D'ANTIBIOGRAMME

Antibiotiques		Sigle	S= 1	I= 2	R= 3
B E T A L A C T A M I N E S	Pénicilline	P			
	Ampicilline	AM			
	Amoxicilline	AMX			
	Amoxicilline + acide. clavulanique	AMC			
	Oxacilline	OX			
	Céfalotine	CF			
	Céfoxitine	FOX			
	Céfotaxime	CTX			
	Ceftriaxone	CRO			
	QUINOLONES	Acide nalidixique	NA		
Norfloxacin		NOR			
Péfloxacin		PEF			
Ciprofloxacine		CIP			
AMINOSIDES	Gentamicine	GEN			
	Néthilmicine	NET			
PHENICOLES	Chloramphéni col	C			
SULFAMIDES ET ASSOCIATIONS	Cotrimoxazole	STX			

ANNEXE N°III : MILIEU DE CULTURE

Milieu de culture	Rôle	Marque
Gélose au sang frais	Culture des streptocoques et autres germes exigeants	Bio Mérieux
D. Coccoxel	Isolement sélectif des entérocoques	Bio Mérieux
E.M.B.(Eosin Methylen Blue)	Isolement des entérobactéries	Bio Mérieux
Chapman mannité	Isolement des Staphylocoques	New Market Laboratories
C.L.E.D.(Cystine-Lactose-Electrolyte-Deficient)	Recherche et différenciation des bactéries à partir des urines Numération des bactéries	Bio Mérieux
Gélose à l'ADN	Recherche de la désoxyribonucléase des bactéries, en particulier celle des staphylocoques	Bio Mérieux
Milieu urée-indole	Révèle la présence d'urée et la production d'indole par les bactéries	Bio Mérieux
Galerie API 20E	Identification des entérobactéries et apparentés	Bio Mérieux

ANNEXE N°IV : REACTIFS

REACTIFS	ROLE	MARQUE
----------	------	--------

Plasma de lapin	Recherche de la coagulase de <i>Staphylococcus aureus</i>	Diagnostics Pasteur
Strepto-kit	Latex sensibilisé pour le groupage des streptocoques bêta hémolytiques A, B, C, D, F, G	Bio Mérieux
Disque d'optochine	Test d'identification du pneumocoque	Bio Mérieux
Disque O.X (oxydase)	Recherche de l'oxydase chez les bactéries à Gram négatif	Diagnostics Pasteur
Réactif de Kovacs	Mise en évidence de la production d'indole par les bactéries à Gram négatif	Pro-Lab Diagnostics
Acide chlorhydrique	Révèle la désoxyribonucléase des bactéries	Labosi
Eau oxygénée	Mise en évidence de la catalase chez les bactéries	Gifrer Barbezat

ANNEXE N°V : ECHELLE DE CONCORDANCE DES ANTIBIOTIQUES

		Antibiotiques (DCI)	Nom de Spécialités (liste indicative)	Charge du disque .	Sigle du disque	Concentration critique (mg/l)	Diamètre des zones d'inhibition en mm		
							R	I	S
B E T A L A C T A M I N E S	Pénicillines G	Pénicillines G	Pénicillines G Oспен	6µg (10UI)	P	0,25-16	<8	48-28	≥ 29
	Pénicillines A	Ampicilline	Totapen Ukopen	10µg	AM	4-16	<11	11-16	≥ 17
		Amoxicilline	Clamoxyl Bristamox	25µg	AMX	4-16	<14	14-20	≥ 21
		Amoxicilline + acide clavulanique	Augmentin	20µg + 10µg	AMC	4-16	<14	14-20	≥ 20
	Pénicillines M	Oxacilline	Bristopen	5µg	OX	2	<2		≥ 20
	Céphalosporines	Céfalo-tine	Céfalo-tine Kéflin	30µg	CF	8-32	<12	12-17	≥ 18
		Céfotaxime	Claforan	30µg	CTX	4-32	<15	15-20	≥ 21
Ceftriaxone		Rocéphine	30µg	CRO	4-32	<15	15-20	≥ 21	
AMINOSIDES		Gentamycine	Gentalline	10UI (15 µg)	GM	4-8	<14	14-15	≥ 16

	Netimicine	Nétromicine	30µg	NET	4-8	<14	17-18	≥ 19
PHENICOLES	Chloramphénicol	Chloramphénicol Solnicol Tifomycine	30µg	C	8-16	<19	19-22	≥ 23
QUINOLONES	Acide nalidixique	Négram	30µg	NA	8-16	<15	15-29	≥ 20
			5µg	PEF	1-4	<16	16-21	≥ 22
	Norfloxacin	Noroxine 400	5µg	NOR	1-8	<12	12-20	≥ 21
	Péfloxacin	Péflacine	5µg	PEF	1-4	<16	16-21	≥ 22
Ciprofloxacine	Bactiflox	5µg	CIP	1-2	<19	19-21	≥ 22	
SULFAMIDES ET ASSOCIATIONS	Triméthoprime + sulfaméthoxazole	Bactrim Eusaprim Supristol	1,25 µg + 23,75 µg	SXT	2-8 38-152	<10	10-15	≥ 16

. les valeurs mentionnées en unités internationales correspondent approximativement à la valeur pondérale en µg à l'exception de quelques antibiotiques pour lesquels la correspondance est indiquée.

Tous les disques utilisés sont de marque SANOFI DIAGNOSTICS PASTEUR.

ANNEXE N° VI : PROTOCOLE D'ENSEMENCEMENT DES URINES

PRELEVEMENT	MILIEUX DE CULTURE
Urines	Gélose au sang frais

	C.L.E.D.
	E.M.B.

C.L.E.D.: Cystine-Lactose-Electrolyte-Déficient

E.M.B.: Eosin Methylen Blue

ANNEXE N° VII: COMPOSITION DES MILIEUX

GELOSE LACTOSEE A L'EOSINE ET AU BLEU DE METHYLENE (E.M.B.)

Composition : g/l d'eau distillée

- Peptone bactériologique	10
- Phosphate dipotassique	2
- Lactose	10
- Eosine	0,4
- Bleu de méthylène	0,065
- Agarose	15
- pH	6,8

Cette gélose est coulée dans des boîtes de pétri et conservée sous forme déshydratée.

GELOSE AU SANG

C'est un milieu enrichi composé d'une gélose de base appropriée à l'espèce identifiée et dont la température est ramenée à 50°C environ. On ajoute 1 ml de sang citrate stérile pour 10 ml de gélose.

GELOSE LACTOSE C.L.E.D.

Composition: g/l d'eau distillée (Bio Mérieux)

- Extrait de viande de bœuf	3
- Lactose	10
- L. cystine	0,128
- Bleu de bromothymol	0,020
- Agar	15
- pH	7,3
- Bio gelytone	4
- Bio trypcase	4

GÉLOSE CHAPMAN (pour *Staphylococcus aureus*)

Composition : g/l d'eau distillée

- Peptone bactériologique	10
- Extrait de viande de bœuf	1
- Chlorure de sodium	75
- Mannitol	10
- Rouge de phénol	0,025
- Agar	15
- PH	7,5

Ce milieu est coulé dans des boîtes de pétri et conservé deshydraté.

MILIEU MULLER HINTON (M.H.)

Ce milieu est utilisé pour la réalisation des antibiogrammes afin de rechercher la sensibilité des germes aux antibiotiques.

C'est un excellent milieu de base pour la préparation de la gélose au sang.

Composition : g/l d'eau distillée

- Infusion de viande de bœuf	300 ml
- Hydrolysate de caséine	17,5
- Amidon	1,5
- Agar	10
- Calcium	60
- Magnésium	20
- Chlorure de sodium	25%
- PH	7,4

MILIEU MULLER HINTON HYPERSALE (M.H.H.)

C'est un milieu Muller Hinton avec 75% de chlorure de sodium. L'excès de sel inhibe tous les autres germes sauf le *Staphylococcus aureus*. D'ou l'utilisation de ce milieu pour la réalisation de l'antibiogramme de *Staphylococcus aureus* surtout pour le disque d'oxacilline.

FICHE SIGNALITIQUE

NOM : ZOMAHOUN

PRENOMS : Carène Irédé Nadia Prisca

TITRE DE LA THESE : Evaluation de la sensibilité aux antibiotiques des bactéries isolées des infections urinaires au laboratoire de bactériologie du Centre National Hospitalier Universitaire – Hubert Koutoukou Maga (C.N.H.U.- H.K.M.) de Cotonou

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2004-2005

VILLE DE SOUTENANCE : Bamako

PAYS D'ORIGINE : BENIN

LIEU DE DEPOT : Bibliothèque de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie de Bamako

SECTEURS D'INTERET : Urologie, Bactériologie

RESUME

De nos jours, l'augmentation des résistances bactériennes aux antibiotiques est un phénomène inquiétant. Ceci nous a motivé à faire une étude prospective et descriptive dans le laboratoire de bactériologie du C.N.H.U.-HKM du 1^{er} Avril au 31 Juillet 2004.

En effet, au terme de cette étude, il ressort que :

- *Escherichia coli* et *Klebsiella spp* sont les deux principales bactéries isolées des prélèvements urinaires ;
- les bactéries à Gram négatif représentent plus des $\frac{3}{4}$ de l'ensemble des germes isolés ;
- 11% des patients ont consommé au moins un antibiotique avant les prélèvements urinaires ;
- les médecins représentent 73,9% des prescripteurs d'antibiotiques ;
- 56,5% des antibiotiques consommés avant les prélèvements urinaires se présentent sous forme de spécialité ;
- dans 65,2% des cas, la durée de l'antibiothérapie avant les prélèvements urinaires de nos patients est comprise entre 2 et 8 jours ;
- *Klebsiella spp* est d'emblée résistante aux aminopénicillines;
- les céphalosporines (notamment celles de 2^{ème} et 3^{ème} génération), les aminosides, les quinolones sont les antibiotiques les plus efficaces sur *Escherichia coli* ;
- les céphalosporines de 3^{ème} génération et les quinolones restent les antibiotiques les plus actifs sur *Klebsiella spp* ;
- chez *Escherichia coli* les pénicillinases de haut niveau, les céphalosporinases de bas niveau et les pénicillinases + céphalosporinases de bas niveau sont les mécanismes de résistance aux bêta-lactamines les plus rencontrés. Chez ce même germe le phénotype de résistance aux quinolones le plus rencontré est NaIS ;
- chez le *Klebsiella spp*, le mécanisme de résistance aux bêta-lactamines les plus rencontrés est la production d'une BLSE.

Pour ce germe, le phénotype de résistance aux quinolones le plus retrouvé est NaIS (86,11%).

Aux vues de ces résultats, nous suggérerons :

- la mise en place d'une structure de surveillance de la prescription, de la consommation et de la sensibilité des antibiotiques ;
- la vulgarisation des résultats à tout le personnel médical et paramédical ;
- la sensibilisation de la population aux effets néfastes de l'automédication.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer dans l'intérêt de la Santé Publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et de sa dignité humaine.

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couverte d'opprobres et méprisée de mes confrères si j'y manque.