

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
UNIVERSITE de TLEMCEM
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de
l'Univers



Département : Biologie



MEMOIRE

Présenté par

LATRECHE Wissam

OUAHMED Widad

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Infectiologie

Thème

**Mécanismes moléculaires de l'antibiorésistance
des uropathogènes nosocomiales**

Soutenu le **27 / 09 / 2020**, devant le jury composé de :

Encadreur	Lakhal Abdelhaid	MCB	Université Tlemcen
Président	Azzi Rachid	MCA	Université Tlemcen
Examinatrice	Sari Fadia	MCB	Université Tlemcen

Année universitaire 2019/2020

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force, le courage, et de la patience pour accomplir ce travail dans cette période pandémique.

En ce préambule à ce mémoire, on souhaite adresser nos remerciements distingués et toute notre gratitude aux personnes qui ont été contribué et aidé à la réalisation de ce travail de fin d'étude.

On tient à remercier chaleureusement Monsieur **Lakhel Abdelhafid** maitre de conférences à l'université de Tlemcen promoteur du dit mémoire pour avoir accepté de superviser ce travail, sa disponibilité a été sans faille et sa gentillesse sans égal, on le remercier infiniment pour nous avoir prodigué ses conseils, il a réussi j'espère à nous 'inculquer une certaine rigueur et à donner le meilleur de nous même

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury Monsieur Azzi **Rachid** maitre de conférences à l'université de Tlemcen et Madame **Sari Fadia** maitre de conférences à l'université de Tlemcen, pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.

Merci



Dédicace

Avec un énorme plaisir, un cœur ouvert et une immense joie, je dédie le fruit de mes 18 bougies d'études aux plus précieux des trésors :

*A l'homme de ma vie le plus gentils des papas, le symbole de sacrifice, l'ami et le frère qui a été et sera toujours mon exemple éternel par ses qualités humaines, son honnêteté et sa responsabilité. Voilà Papa **Nor-Eddine** recevez ce travail comme le fruit de votre patience et la récompense de tous les moments que vous avez supporté à mon égard.*

*A la lumière de mes jours, la flamme de mon cœur, le symbole de tendresse et d'amour Ma douce et chère mère qui m'a donné le gout de vivre et le gout d'apprendre. Voilà Mama **Ammara** recevez ce travail en témoignage de tous les espoirs que vous aviez placé en moi et comme le fruit de votre innombrable sacrifice.*

C'est grâce à Dieu puis a vous mes chers parents que je suis devenu ce que je suis aujourd'hui. Aucune dédicace ne serait exprimer mes respects, ma reconnaissance et mon profond amour. Puisse Dieu vous combler santé, bonheur et langue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

*A mes très chères Sœurs : **Bouchra, Ammaria et Radjae** qui n'ont jamais cessé de prier pour moi, qui ont toujours été à mes côtés et m'ont tendu la main dans les moments les plus difficiles. J'ai beaucoup apprécié l'estime et l'amour fraternel que vous me portez. Acceptez donc ici l'hommage de ma gratitude et mon grand merci.*

*A mes Beaux-frères : **Kada et Abdelrahim** pour toute l'affection qu'ils m'ont donnée et pour leurs encouragements.*

*A mes chers neveux : **Housseem Elddine ; Adem et Ahmed***

*A ma chère nièce : **Alae Riheb***

*A mon très cher grand-père maternel « **Hadj Mohammed** » Merci pour votre soutien indéfectible et votre amour. Puisse dieu vous accorder santé, longue vie et prospérité*

*A mon cher fiancé : **Nadir** qui est mon soutien moral et ma source d'encouragement. Merci pour votre positivisme à toute épreuve et votre humour.*

*A ma belle-famille : Ma belle-mère et tante **Fatima** ; Mon beau père : **Aissa** ; Ma belle-sœur **Sihem** et ses filles **Widad et Dounia**, Mon beau-frère : **Moussa***

*A ma chère copine et ma binôme **Wissam** pour tous les moments inoubliables passés ensemble, pour sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet ainsi à sa famille.*

Votre fierté de moi me vaut tous les diplômes du monde



Je dédie ce travail

A mon très cher papa **NOUR Eddine**

Aucun mot, aucune dédicace ne sauraient exprimer mon respect, ma considération et l'amour éternel pour tes sacrifices que tu m'as consenti pour mon bien être et mon éducation.

Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, grâce à ta persévérance et ton perfectionnisme, j'ai appris le sens de la responsabilité, le travail et de l'honnêteté.

Je souhaite de tout mon cœur que ce travail t'apporte la joie de voir aboutir tes espoirs. Puisse **Dieu** te garder et te procurer santé et longue vie.

A celle qui m'a donné la vie ma maman **Aicha**

Des mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon affection et mon amour, je dédie ce travail que sans tes prières, tes douaa, ton soutien et ton amour n'aurait pu voir le *Jour*.

J'espère maman que tu trouves dans ce travail le fruit de ton dévouement et de tes sacrifices. Puisse Dieu te préserver des malheurs et te procurer santé et longue vie.

A mes chers frères **WALID, ABD SAMAD, MOUAMMED RIAD et FAYCAL** qui m'ont donné le courage et le soutien, je vous remercie énormément.

A mes chères copines : **Chemss elhouda, Nassima, Safia**, à ma belle-sœur **Ikram**, ma chère tante **Fatiha** et sa fille **wahiba** je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresses envers vous.

A mon cher binôme, ma confidente **Widad** pour le parcours que nous avons fait ensemble ainsi que toute sa famille.

Je dédie aussi ce travail à **AMAR** qui m'a encouragé pour avancer et réussir, aussi à **Omar** pour son aide et son support. A **Houssem Hachemi** merci beaucoup pour tes conseils ainsi que d'autres personnes que je n'ai pas l'occasion de les mentionner.

WISSAM 

Sommaire

Introduction	1
L'infection urinaire nosocomiale	3
Les bacilles à gram négatif uropathogènes	4
<i>Les Entérobactéries</i>	4
<i>Escherichia coli</i>	5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5
<i>Enterobacter cloacae</i>	5
<i>Staphylococcus saprophyticus et Staphylococcus aureus</i>	6
<i>Proteus mirabilis</i>	6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6
<i>Citrobacterie freundii et Acinetobacter spp</i>	7
Les cocci à Gram positif uropathogènes	7
<i>Les entérocoques</i>	7
<i>Enterococcus faecalis</i>	7
<i>B Streptococcus (GBS)</i>	8
<i>Candida spp</i>	9
Antibiotiques et antibiorésistance	9
Action des antibiotiques	10
Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne	10
Lyse de la membrane cytoplasmique	10
Inhibitions de la synthèse protéique et du métabolisme des acides nucléiques	10
La résistance bactérienne aux antibiotiques	11
La résistance intrinsèque	12
La résistance acquise	13
Mécanismes moléculaires de la résistance	15
Inactivation enzymatique de l'antibiotique	15
Modification ou remplacement de la cible de l'antibiotique	15
Pompes à efflux	16
Perméabilité réduite	17
L'épistasie	17
Références bibliographiques	20

Liste d'abréviation :

- BLSE** : bêtalactamase à spectre étendu
IU : Infection Urinaire
ITU : Les infections de tractus urinaire
IST : Infection sexuellement transmissible
UPEC : Uropathogène *Eschérichia.Coli*
GBS : Groupe *B Streptococcus*
CoNS : Coagulase négative
CAUTI : Infections urinaires associées aux cathéters
MR/P : Mannose adhésif *Proteus*
BGN : Bactéries à Gram Négatif
VREF : Entérobactérie *faecium* résistant à la vancomycine
SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline
PBP : Protéine de liaison à la pénicilline
Qnr : Résistance aux quinolones

Introduction

Dans les services de réanimation et d'urologie les patients peuvent contracter des infections urinaires, 48-72h après leurs admissions. Ces infections urinaires dites alors nosocomiales_infections les plus courante qui affectent annuellement plus de 150 millions de personnes (Spaulding and Hultgren, 2016). Les infections urinaires, de la vessie et des reins dues à l'uropathogène *Eschérichia.Coli* peuvent entraîner une grave septicémie, un effet sur la survie à long terme du greffon et même sur la mort (Castañeda et al., 2013). Elles augmentent le risque de complications chez les patients transplantés, en raison d'interactions médicamenteuses et du développement de bactéries résistantes (Bodro et al., 2013) et peuvent être mortelles (Mann et al., 2016).

Les infections urinaires représentent 25 à 50 % de l'ensemble des infections nosocomiales, ce qui constitue un grave problème économique et de santé publique pour les établissements de soins (Wiedemann et al., 2014) et représente jusqu'à 20 % de toutes les infections traitées dans les soins primaires et jusqu'à 40 % des infections traitées dans les hôpitaux (Stefaniuk, 2016), elle se produit lorsque l'agent pathogène pénètre dans le système urinaire et produisant ainsi plus de 10^5 colonies /ml dans l'urine (Smelov et al., 2016). Il est connu que ces bactéries dites_uropathogènes résistent aux antibiotiques et deviennent donc un sérieux défi thérapeutique. Les infections urinaires sont courantes dans le monde (Asadi karam et al., 2019). En cas d'infection urinaire compliquée, les voies urinaires ne sont pas systématiquement normales (Shaheen et al., 2019). Elles sont parmi les infections les plus fréquentes de la pratique clinique dans le monde (Öztürk and Murt, 2020).

L'émergence des entérobactéries ayant une bêtalactamase à spectre étendu (BLSE) (Hailaji, 2016), l'une des plus grand important mécanismes de résistance disséminé et en conférant une résistance à plusieurs médicaments Beta-lactame tel que les céphalosporines, les carbapènemes et monobactames (Bush et al., 2009).

. Des souches *d'E. coli* constituent une priorité en matière de surveillance et d'étude d'antibiorésistance étant donné leur fréquence élevée et leurs gravités Córdoba et al., 2017), d'autres souches peuvent en être notamment les souches de *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecalis* et *Proteus mirabilis* (Flores-Mireles et al., 2015 ; Bailey et al., 2019). Ces uropathogènes peuvent envahir les voies urinaires

grâce à leurs facteurs d'adhérences ([Mann et al., 2017](#)). Ces souches sont porteuses d'une série des marqueurs de virulence, notamment les adhésines, les toxines et le fer, les systèmes d'absorption (sidérophores) qui leur permettent d'envahir, de coloniser et de survivre dans les voies urinaires, ([Gao et al., 2017](#)).

L'utilisation abusive beta- lactames, triméthoprimes, nitrofurantoïnes et les quinolones dans de nombreux pays entraîne l'augmentation du taux de résistance ([Asadi Karam et al., 2019](#)) ainsi les infections se reproduisent et persistent. De même la diversité des souches intra-patient peut accroître la diversité des caractéristiques cliniques pertinentes comme la résistance aux antibiotiques ([Holmes et al., 2016](#)), ou la virulence ([Parker et al., 2015](#)) ce qui pourrait entraver les traitements basés sur les antécédents médicaux du patient ([Thänert et al., 2019](#)).

La multi résistances des entérobactéries est une menace sérieuse pour la santé de la communauté car elle limite la sélection des antibiotiques pour le traitement empirique des infections urinaires causées par les entérobactéries ([Azargun et al. ; 2018](#)).

L'actualisation des connaissances et le savoir des dernières avancées dans l'identification des souches uropathogènes nosocomiales, leurs mécanismes de leurs résistances aux antibiotiques développées pour les combattre est l'objectif de cette revue.

L'infection urinaire nosocomiale

L'infection urinaire IU fait référence à la présence d'un certain nombre de bactéries dans l'urine ($> 10^5/\text{ml}$) et selon l'ordre de gravité en syndrome d'urosepsis, pyélonéphrite et cystite (Smelov *et al.*, 2016). Au niveau clinique, l'infection urinaire peut être compliquée ou non compliquée. Elle, est due à l'invasion et la multiplication des microorganismes dans les voies urinaires (Cunha *et al.*, 2016). *E. coli* présente 70% à 95% suivie par d'autres espèces telles que : *Klebsiella* et *Proteus*, 10 à 25 % (Garnotel *et al.*, 2017). Une infection nosocomiale est une infection acquise pendant le séjour à l'hôpital (qui se produit chez un patient au moment des soins et qui se développe après 48 h d'hospitalisation et 3 jours après la sortie de l'hôpital) (Wagenlehner *et al.*, 2019 ; Motbainor *et al.*, 2020).

Les infections urinaires sont des troubles inflammatoires des voies urinaires (Odoki *et al.*, 2019). Les infections de tractus urinaire (ITU) représentent 30 à 40 % de l'ensemble des infections nosocomiales, dont 90 % sont associées à l'implantation des sondes urinaires à demeure (Bouchloukh *et al.*, 2019).

On a quatre types d'infections urinaires celle qui touche la vessie et dite *cystite* (Deyra *et al.*, 2016), provoquée par les entérobactéries à Gram négatif environ 90% de la flore digestive suivies par les Gram positif à faible pourcentage 15% et finalement les entérocoques (Frossard, 2019), alors qu'une inflammation du bassin rénal et des reins est dite *Pyélonéphrite*. La manifestation soudaine, avec des symptômes d'inflammation systémique indique une *pyélonéphrite* (Johnson and Russo, 2018). La plus courante : *L'urétrite* (Jordan *et al.*, 2019), syndrome d'infection sexuellement transmissible (IST), fréquente chez les hommes (Rossignol *et al.*, 2019), où les germes se propagent par contact sexuel, cause de morbidité et de mortalité dans le monde entier. (Yarbrough and Burnham, 2016). Enfin : inflammation et gonflement de la prostate est une *Prostatite* (Zaidi *et al.*, 2018), entraîne une morbidité due à une septicémie ou à un abcès, ou une fistule si elle n'est pas prise en charge (Gill and Shoskes, 2016). Ces infections peuvent causer des cicatrices rénales parenchymateuses, une hypertension artérielle, une protéinurie ou une réduction néphronique. (Maleb *et al.*, 2019).

Les bacilles à gram négatif uropathogènes

Les infections nosocomiales à bactéries antibiorésistantes sont à prédominance de bactéries à gram négatifs (Vasudevan *et al.*, 2014). Les familles de ce groupe possèdent des caractères variés tels que : l'habitat, l'exigence de culture et le type respiratoire. Certaines espèces sont strictement humaines (*S.a Typhi*, *Haemophilus influenzae*), d'autres humaines et animales (nombreuses salmonelles, *E. coli*, etc.) (Denis and Ploy, 2011).

Les Entérobactéries

Causes importantes, des infections du sang, des pneumonies nosocomiales et d'infections intra-abdominales diverses. Les enzymes des entérobactéries inactivent les bêtalactamines, y est compris les céphalosporines de 3ème génération (Robin *et al.*, 2012) Les entérobactéries sont la cause la plus fréquente d'infections urinaires non compliquées. (Schlager, 2016) *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *Citrobacter* et *Enterobacter*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. aureus*, *S. saprophyticus*, *Streptococcus* et *E. faecalis* sont les espèces de la famille des Enterobacteriaceae causant la plupart des infections urinaires. (Fig.1)

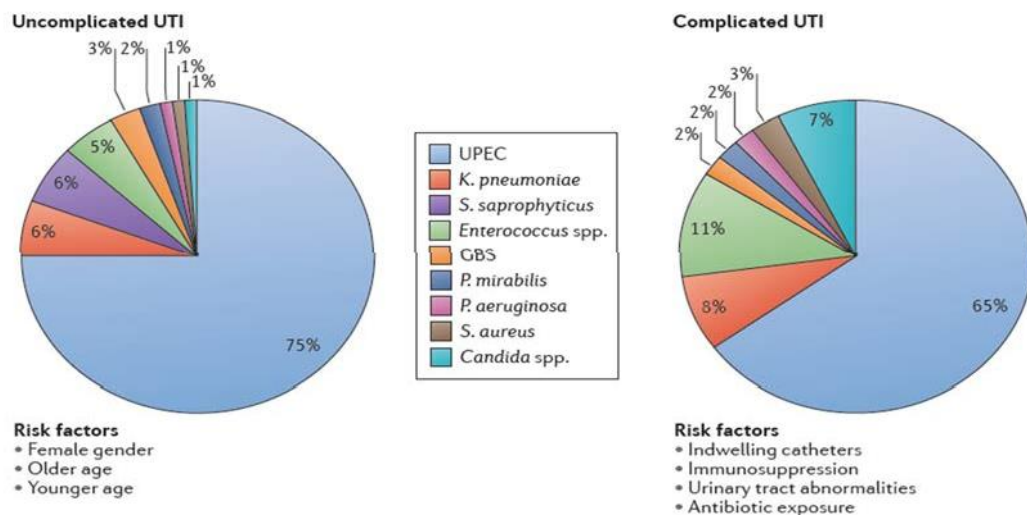


Figure 1 | Epidémiologie des infections urinaires. Les infections urinaires sont causées bactéries Gram négatif et Gram positif, ainsi que des champignons. Les non compliquées affectent femmes, enfants et personnes âgées qui sont par ailleurs en bonne santé. Les infections urinaires compliquées sont associées à des cathéters, des anomalies des voies urinaires, de l'immunosuppression ou de l'exposition aux antibiotiques. L'agent causal le plus courant pour les infections urinaires simples et compliquées est *E. coli* (UPEC). Pour les infections urinaires non compliquées, par ordre de prévalence) *K. pneumoniae*, *S. saprophyticus*, *E. faecalis*, groupe B *Streptococcus*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* et *Candida spp.* Pour les autres agents responsables sont (par ordre de prévalence) *Enterococcus spp.*, *K. pneumoniae*, *Candida spp.*, *S. aureus*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* et GBS. (Flores-Mireles *et al.*, 2015).

Les entérobactéries sont à prédominance des infections urinaires, *E. Coli* à 40,28 %, *K. pneumoniae* 24,07 %, *P. mirabilis* 2,31 %. Pour Les cocci gram positifs *E. faecalis* 15,28 %, *S. aureus* 12,04 %. Le *P aeruginosa* à seulement 6,02%. (Mbuya et al., 2020).

Escherichia coli

E. coli est un bacille à Gram négatif, le plus souvent impliqué dans l'IU. Ces souches ont des facteurs de virulence distinctifs, en conjonction avec leur fond phylogénétique (Vila et al., 2016). Afin de provoquer des lésions tissulaires et se disséminent dans les voies urinaires (Subashchandrabose et al., 2016). La plupart des *E. coli* sont considérés comme inoffensifs pour les humains (Yang et al., 2017). Elle peut infecter les voies urinaires, le sang, la prostate et d'autres sites non intestinaux (Manges et al., 2019). Bactérie qui s'internalise dans les cellules facettes de la vessie et change les conditions de leur survie. (Asadikaram et al., 2019).

Klebsiella pneumoniae

Sa capsule de polysaccharide lui confère un phénotype monoïde, elle fermente le lactose (Magill et al., 2014). Agents pathogènes préoccupant impliqué dans la résistance aux antibiotiques reconnue comme une cause de morbidité et de mortalité humaine importante (Navon-Venezia et al., 2017). Les espèces de *K. pneumoniae* sont omniprésentes dans la nature et se retrouvent les appareils médicaux et l'environnement des soins de santé (Bengoechea et al., 2018). Elles infectent les voies urinaires, causent des pneumonies et infectent le sang. Sur le plan génétique *K. pneumoniae* a un large génome accessoire de plasmides et de loci de gènes chromosomiques (Martin and Bachman, 2018).

Enterobacter cloacae

E. cloacae, représente jusqu'à 5% des septicémies nosocomiales, 5% des pneumonies nosocomiales, 4% des infections urinaires nosocomiales et 10% des cas de péritonite post-chirurgicale (Hoffmann and Roggenkamp, 2003). Elle fermente le glucose avec production d'acide et de gaz et sont rouge de méthyle négatif et Voges-Proskauer positif. (Anthony Hart, 2006) peut passer à l'état pathogène opportuniste chez les patients immunodéprimés (Guérin, 2015). Elle fait partie de la flore normale du tractus gastro-intestinal de 40 % à 80 % des humains et des animaux domestiques (Liu et al., 2018).

Staphylococcus saprophyticus et Staphylococcus aureus

Ces uropathogènes sont responsables des infections non compliquées environ 42 % chez les jeunes femmes (Hur *et al.*, 2016). Des infections urinaires après colonisation du tractus gastro-intestinal, un transfert accidentel de fèces contaminées vers l'urètre est possible (Somers *et al.*, 2017). *S. saprophyticus*, est à coagulase négative (CoNS) pathogène courant des infections urinaires aiguës non compliquées (Silva *et al.*, 2020) *S. saprophyticus* provoque des infections graves (Wang *et al.*, 2019).

S. aureus, provoque une large gamme d'infections (Rowe *et al.*, 2019). *S. aureus* peut capter le plasminogène sérique qui sera converti par l'hôte ou les activateurs de plasminogène bactériens en serine-protéase plasmine ce qui dégrade les opsonines et facilite la propagation des bactéries dans les tissus infecté (Foster *et al.*, 2019).

Proteus mirabilis

P. mirabilis provoque des cystites et des pyélonéphrites et des bactériuries asymptomatiques, chez les personnes âgées et les patients atteints de diabète de type 2 (Schaeffer and Pearson, 2015). *P. mirabilis* provoque des infections urinaires associées aux cathéters (CAUTI) et des calculs urinaires (Norsworthy et Pearson, 2016).

Ces pathogènes forment un biofilm, qui encrasse rapidement la surface d'un cathéter urinaire nouvellement inséré. les fimbriae et autres adhésines jouent un rôle dans ce processus (Armbruster *et al.*, 2018). Souvent associés à diverses infections humaines contractées à la fois dans la communauté et dans les hôpitaux. *P. mirabilis* est une bactérie opportuniste (Silva *et al.*, 2020). *P. mirabilis* utilise divers facteurs de virulence canoniques pour établir l'infection de la vessie, y compris les flagelles et les fimbriae résistantes au mannose adhésif *Proteus* (MR/P) (Klein and Hultgren, 2020).

Pseudomonas aeruginosa

P. aeruginosa survit dans un large éventail d'environnements, il s'associe à beaucoup d'organismes hôtes, le plus prévalent causant des infections chez l'être humain et la plus commune cause d'une éventuelle infection respiratoire persistante chez les patients (in cystic fibrosis patients). (Pang *et al.*, 2019). Les souches de *P. aeruginosa* possèdent de grands génomes (~5-7 Mbp) à métabolisme étendu, métabolites et polymères secondaires et utilisent diverses sources de carbone et les accepteurs d'électrons (Moradali *et al.*, 2017).

Citrobacterie freundii et Acinetobacter spp

Provient de diverses sources environnementales, se trouve dans le tractus intestinal des humains et d'autres animaux (Anderson *et al.*, 2018). Appartient à la famille des *Enterobacteriaceae*, bactérie à Gram négatif, aérobie ou anaérobie facultative, pathogène conditionnel. (Liu *et al.*, 2020). Pour *Acinetobacter* (Kim *et al.*, 2014) recense 34 espèces pathogènes nosocomiales importants à l'origine saprophytes hétérogènes libres, dans l'environnement, *Acinetobacter.spp* est un Gram-négatif non mobile, strictement aérobie, thermotolérant et survit sur des surfaces abiotiques. (Lupo *et al.*, 2018).

Les cocci à Gram positif uropathogènes

Du fait de leur multi résistance ces souches sont impliquées dans 30–40 % des infections nosocomiales. (Akoua-Koffi *et al.*, 2004). Les cocci Gram-positifs pathogènes expriment une panoplie de facteurs de virulence, comme les protéines de surface ancrées au peptidoglycane de la paroi cellulaire essentielles pour favoriser la colonisation de l'hôte et donc l'infection (Foster, 2019) où, il existe certaines associations caractéristiques entre les espèces et le site d'infection, c'est-à-dire les pneumocoques (pneumonie), les entérocoques (endocardite, infections gastro-intestinales et urinaires) et les staphylocoques à coagulase négative. (Brøndserud *et al.*, 2019).

Les entérocoques

Gram positif anaérobies facultatifs colonisant le tube digestif, les voies urogénitales et la peau (Lesens, 2009) peu virulents, leur antibiopolymérorésistance est un problème en pratique clinique (Cattoir and Leclercq, 2010). Indicateur de la contamination fécale des eaux (Bourdon, 2011) *S. agalactiae* cause des septicémies et des méningites néonatales. (Fujita *et al.*, 2015) Bactérie, qui provoque des infections graves. Causant des morbidités et des mortalités (Furfaro *et al.*, 2018). Des adhésines bactériennes reconnaissent les récepteurs sur l'uropéthélium de la vessie et servent de médiateur dans la colonisation (tableau.1). Les uropathogènes produisent des toxines, de l'hémolysine et le facteur de nécrose des colonies, qui perturbent l'intégrité épithéliale et permettent l'invasion bactérienne. (Dougnon *et al.*, 2020).

Enterococcus faecalis

E. faecalis espèce commune et la plus virulente cause des infections chez les patients hospitalisés (Heidari *et al.*, 2017). Les infections à entérocoques liées à un biofilm, telles que les endocardites, les infections urinaires, les infections des plaies et du site chirurgical

et les infections associées aux dispositifs médicaux, deviennent souvent chroniques, lors de la formation du biofilm (Keogh *et al.*, 2018).

B Streptococcus (GBS)

S. agalactiae (du groupe B [SGB]) à Gram positif, facultative, bêta-hémolytique (Broomande *et al.*, 2008). Colonise de manière asymptomatique le tractus intestinal et/ou urogénital des humains. Des polysaccharides capsulaires, des protéines régulatrices, des protéines localisées en surface et des toxines (Al safadi *et al.*, 2011) sont des déterminants de la virulence des streptocoques du groupe B impliqués dans l'adhésion et l'invasion des cellules hôtes, ainsi que dans l'évasion du système immunitaire (Dutra *et al.*, 2014) et facilitant leur capacité à provoquer des maladies. (Jiang *et al.*, 2016).

Tabl.1 Facteurs de virulence utilisés par les principaux uropathogènes. (Flores-Mireles, *et al.*, 2015).

Uropathogens	Virulence factor				
	Adherence	Toxin	Immune evasion	Iron acquisition	Other
UPEC	<ul style="list-style-type: none"> • F1C pili • P pili • S pili • Type 1 pili • Dr adhesins 	<ul style="list-style-type: none"> • HlyA • CNF1 	<ul style="list-style-type: none"> • HlyA • Capsular antigens • CNF1 • Yersiniabactin 	<ul style="list-style-type: none"> • Aerobactin • Enterobactin • Salmochelin • Yersiniabactin 	<ul style="list-style-type: none"> • Antigen43 • Flagella
<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Type 1 pili • Type 3 pili 	ND	Capsule	<ul style="list-style-type: none"> • Aerobactin • Enterobactin 	ND
<i>Proteus mirabilis</i>	<ul style="list-style-type: none"> • MR/P pili • NAFs • PMFs • AipA adhesin • TaaP adhesin 	<ul style="list-style-type: none"> • Haemolysins (HpmA and HlyA) • Pta 	<ul style="list-style-type: none"> • Capsule • ZapA 	<ul style="list-style-type: none"> • Proteobactin • Yersiniabactin related 	<ul style="list-style-type: none"> • Flagella • Urease
<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Extracellular DNA • Exopolysaccharides (alginate, PEL and PSL) 	ND	<ul style="list-style-type: none"> • Capsule • Elastase • ExoS • Phospholipase • Rhamnolipids 	<ul style="list-style-type: none"> • Pyochelin • Pyoverdin 	Quorum sensing
<i>Staphylococcus Saprophyticus</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Aas adhesin • SdrI adhesin • Uaf adhesin 	Aas	ND	ND	Urease
<i>Enterococcus Faecalis</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Ebp pili • Ace adhesin • Esp adhesin 	ND	Epa	ND	<ul style="list-style-type: none"> • SortasA • SigV • MsrA & MsrB
<i>Enterococcus Faecium</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Ebp pili • Esp adhesin 	ND	ND	ND	ND

AipA, adhesion and invasion mediated by the *Proteus* autotransporter; **CNF1**, cytotoxic necrotizing factor 1; **Ebp**, endocarditis- and biofilm-associated; **Epa**, enterococcal polysaccharide antigen; **Esp**, enterococcal surface protein; **ExoS**, exoenzyme S; **F1C pili**, type 1-like immunological group C pili; **HlyA**, α -haemolysin; **HpmA**, haemolysin; **MR/P**, mannose-resistant *Proteus*-like; **Msr**, methionine sulfoxide reductase; **NAF**, non-agglutinating fimbria; **ND**, not determined; **PMF**, *P. mirabilis*-like fimbria; **P pili**, pyelonephritis-associated pili; **Pta**, *Proteus* toxic agglutinin; **TaaP**, trimeric autoagglutinin autotransporter of *Proteus*; **UPEC**, uropathogenic *E. coli*

L'infection invasive à SGB peut être compliquée par le syndrome de choc toxique streptococcique (STLS), caractérisé par une hypotension accompagnée de fièvre ou d'éruptions cutanées avec une progression rapide vers le choc et la défaillance de plusieurs organes (Ballard *et al.*, 2016).

Candida spp

C. albicans produit des protéinases, phospholipases et hémolysines, la pathogénicité de *Candida spp* est médiée par la formation de biofilm (Kočendová *et al.*, 2019) . Les espèces de *Candida* infectent les muqueuses et les tissus profonds (Singla *et al.*, 2019 ; Rodrigues *et al.*, 2019). La paroi cellulaire de *Candida spp.* présente des motifs moléculaires (des mannanes, des mannoprotéines, de la chitine et des b-glucanes) associés aux agents pathogènes (PAMPS) (Oliver *et al.*, 2019).

Antibiotiques et antibiorésistance

Le choix de l'antibiothérapie dépend de site d'infection. Elle nécessite une connaissance actualisée des données bactériologiques locales. (Zahir *et al.*, 2019). L'utilisation des antibiotiques a permis de diminuer le taux de mortalité et de morbidité mondiale (Bouyahya *et al.*, 2017). Ils bloquent des étapes métaboliques indispensables à la croissance et survie des pathogènes, aussi les mécanismes de défense de l'organisme éliminent le germe.

Le terme "antibiotique" est toute classe de molécule organique qui inhibe ou tue les microbes par des interactions spécifiques avec des cibles bactériennes, sans considération de la source du composé ou de la classe particulière (Davies, 2010).

Les antibiotiques bactéricides ont des effets plus puissants tel que : β -lactames, fluoroquinolones, glycopeptides sont capables de tuer les bactéries (Aouni *et al.*, 2013). Les antibiotiques bactériostatiques sont supposés exiger des cellules phagocytaires pour éliminer définitivement la bactérie et donc moins efficaces sans une réponse immunitaire efficace tel que : glycyliclines, lincosamides, macrolides (Nemeth, 2014), alors, la classification d'un antibiotique comme bactériostatique ou bactéricide est basé sur un test opérationnel in vitro, qui offre une perspective limitée sur l'activité physiologique de l'antibiotique. (Lobritz *et al.*, 2015).

Action des antibiotiques

Yala et al., (2001) classe les antibiotiques selon leur origine, leur nature chimique, et leur mécanisme d'action et enfin leur spectre d'action.

Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne

A large spectre d'action bactéricide La famille de bêta-lactamine comprend quatre classes : pénicillines, céphalosporines, monobactames et carbapénèmes (**Cavallo et al., 2004**); groupe d'antimicrobiens couramment utilisé, en milieu communautaire et hospitalier (**Tsivkovski et al., 2020**). Cette famille d'antibiotique inhibe par acylation irréversible le site actif de la transpeptidase, perturbant la construction de la paroi cellulaire des bactéries, qui entraîne une inhibition de la croissance ou une lyse cellulaire. (**Chen et al., 2019**). Les différents modes d'action des antibiotiques sont montrés sur la **fig.2**.

Lyse de la membrane cytoplasmique

Les polymyxines perturbent la structure de la membrane externe puis la membrane cytoplasmique. (**Buxeraud and Faure, 2016**). Ils forment des radicaux libres, lysent des membranes bactériennes ; créent des contact vésicule-vésicule (**Dortet et al., 2016**).

Seules la polymyxine B et la polymyxine E (colistine) sont utilisées. (**Buxeraud et Faure, 2016**). Les polymyxines se fixent sur le lipopolysaccharide et augmentent la perméabilité membranaire créant la fuite du contenu cellulaire et enfin la mort cellulaire. (**Laurent et Sylvain, 2018**).

Inhibitions de la synthèse protéique et du métabolisme des acides nucléiques

Aminosides bactéricides, perturbent la synthèse protéique et inhibent l'élongation et l'entrée des erreurs de la lecture des codons de L'ARNm (**Faure, 2009**) la tobramycine, la gentamicine, et la nétilmicine, sont des antibiotiques homogènes. (**Coiffier, 2012**). Les aminosides ont une néphrotoxicité et une ototoxicité (**Chaussade et al., 2013**).

Chez les bactéries à Gram positif, les quinolones agissent sur l'ADN (topoisomérase de type IV) et inhibent la synthèse d'ADN bactérien (**Meradi et al., 2011**) Les sulfamides et les diaminopyridines inhibent les bases pyrimidiques et puriques. Les rifamycines inhibent la transcription d'ADN (**Cambau and Guillard, 2012**). Chez les germes à Gram négatif, l'action se fait sur l'ADN gyrase (topoisomérase de type II) (**Buxeraud and Faure, 2016**).

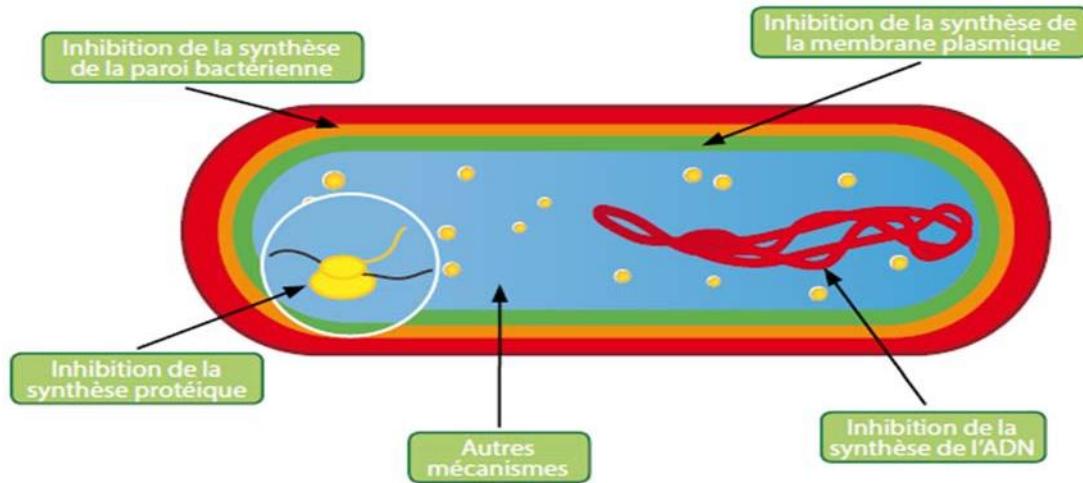


Fig.2 Mode d'action des antibiotiques sur les bactéries (Chardon and Brugere, 2014)

2.La résistance bactérienne aux antibiotiques

Après l'entrée en pratique clinique de chaque agent antibactérien, une résistance a été signalée chez au moins un agent pathogène bactérien (Tabl.2).La découverte de nouveaux antibiotiques permis de contrôler ce phénomène de résistance L'apparition de bactéries résistantes était la déception rapide (Lemaoui et al., 2017).

Tab.2. Résistance à de nouveaux agents après l'approbation de l'utilisation clinique (Bush,2004)

Agent pour lequel une résistance a été observée	Approbation de la FDA(Food and Drug Administration)	Résistance rapportée	Mécanisme de résistance
Pénicilline G	1940	1943	Production de pénicillinase
Streptomycine	1947	1947	Mutation dans la protéine ribosomale S12
Tétracycline	1952	1952	Efflux
Pénicilline et tétracycline(Neisseria gonorrhoeae et les entérobactéries)	1943 et 1952	1976-80	Pompe à efflux de b-lactamases et de tétracycline à large spectre codée par plasmide
La méthicilline (éventuellement tous les b-lactames chez S. aureus)	1960	1961	MecA (protéine 2a de liaison à la pénicilline)
Acide nalidixique	1964	1966	Mutations de la topoisomérase
Gentamicine	1967	1969	Enzyme modifiant les aminoglycosides
Cefotaxime	1981	1981 1983	AmpC b-lactamase Les b-lactamases à spectre étendu (ESBL)
Linezolid	1999	2000	23S mutation de l'ARN

Un antimicrobien exerce une pression sélective vers l'émergence de bactéries résistantes, et induit le transfert des déterminants de la résistance entre les micro-organismes. L'impact répété et sélectif des antibiotiques entraîne l'éradication des bactéries sensibles. Sa transmission, sa dissémination et sa persistance, de même que la sécrétion, développée par cette même bactérie, élimine ses compétiteurs de son environnement (Joon-Hee, 2019). 45% des BGN étaient multi-résistants, 34 % produisaient une β lactamase à spectre élargi et 7 % une carbapénémase. La résistance à l'amoxicilline a été détectée dans 82 %, à l'amoxicilline/acide clavulanique 47 %, à la ciprofloxacine 42 %, aux C3G 30 %, à la gentamicine 26 % et à l'imipénème 8 % des cas. (Badi *et al.*, 2018).

Les uropathogènes impliquent 3 voies de récurrences : une prolifération intestinale d'infections uropathogènes et la colonisation de la vessie, (ii) la réinfection d'une source externe, et (iii) la persistance des bactéries dans les voies urinaires (Thänert *et al.*, 2019).

Des mécanismes naturels de résistances pré-existants, mais des résistances qui apparaissent de novo, la fréquence des infections causées par des bactéries résistantes ont augmenté en milieu hospitalier et en milieu communautaire. (Carle, 2009). Alors, des infections autrefois traitables peuvent être fatales à nouveau. (Santos-beneit *et al.*, 2016). Les souches bactériennes multirésistantes dans les unités de soins intensifs entraînent des taux élevés de traitement inadéquat. (Obolski *et al.*, 2016). C'est pour cela l'antibiorésistance est une menace croissante pour la santé publique dans le monde entier. (Pulcini *et al.*, 2018)

La résistance intrinsèque

Ciblant le chromosome, la résistance naturelle est spécifique à chaque espèce bactérienne, due à un trait structurel ou fonctionnel permettant la tolérance d'un ou d'une classe d'antibiotique. La résistance de la membrane externe des bacilles à Gram négatif aux antibiotiques est liée aux propriétés naturelles des bactéries (Vittecoq *et al.*, 2016) voir **fig 3** La résistance aux glycopeptides chez les bactéries Gram-négatives (l'imperméabilité de la membrane extérieure présente dans l'enveloppe) est un exemple de résistance intrinsèque. (Christaki *et al.*, 2019).

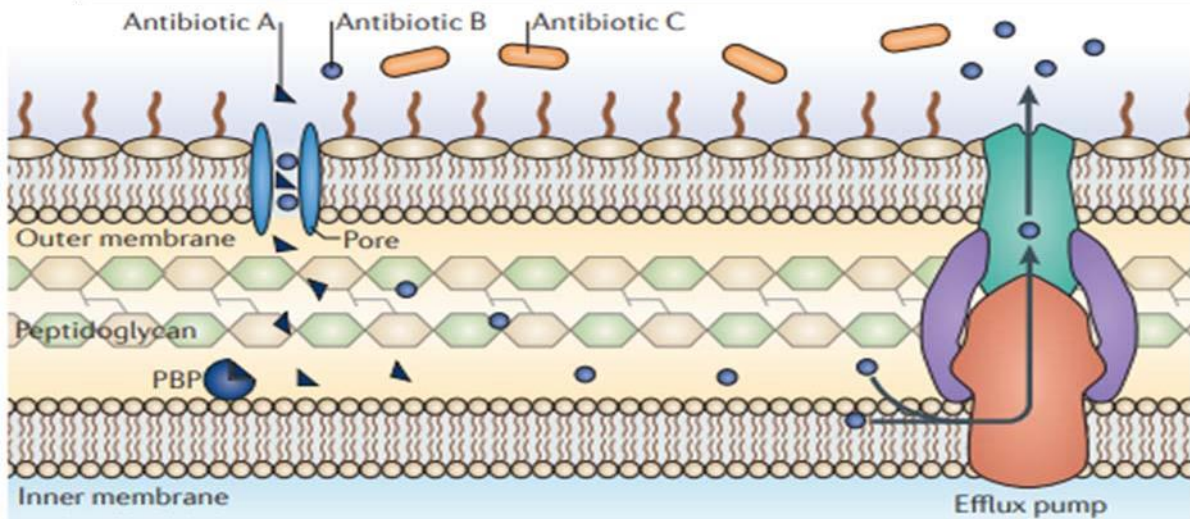


Figure 3 | Mécanismes intrinsèques de résistance. L'exemple montré est celui des antibiotiques β -lactame ciblant une protéine de liaison à la pénicilline (PBP). L'antibiotique A peut pénétrer dans la cellule par une membrane porine, d'atteindre sa cible et d'inhiber la synthèse des peptidoglycanes. L'antibiotique B peut également pénétrer dans la cellule par une porine, mais contrairement à l'antibiotique A, il est efficacement éliminé par efflux. L'antibiotique C ne peut pas traverser la membrane externe et ne peut donc pas accéder au PBP cible. (Blair *et al.*, 2014). *Molecular mechanisms of antibiotic resistance. Nature Reviews Microbiology*, 13(1), 42–51. doi:10.1038/nrmicro3380)

De nombreux gènes qui sont responsables de la résistance intrinsèque aux antibiotiques de différentes classes, dont β -lactames, les fluoroquinolones et les aminoglycosides (Wright, 2011). Des bibliothèques mutantes qui ont été créées par insertion ciblée, ou une mutagenèse par transposon aléatoire dans des bactéries telles que *S. aureus*, *E. coli* et *Pseudomonas*. Chacun de ces mécanismes a été examiné (Fernández *et al.*, 2012).

La résistance acquise

Les bactéries possèdent une grande diversité des mécanismes de résistance aux antibiotiques (Figure. 4a) et par le transfert horizontal des gènes de résistance existant entre les bactéries (Figure. 4b) (Tenover, 2006).

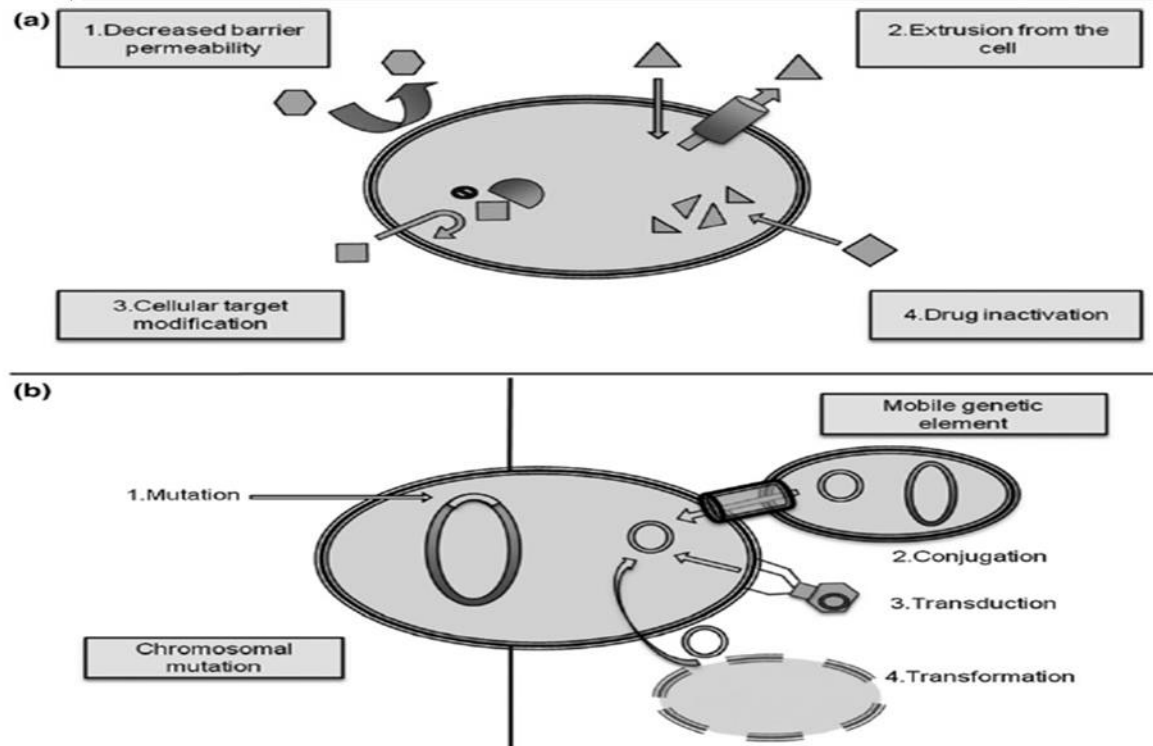


Fig4 mécanismes de résistance aux antimicrobiens (a) et leurs voies de transmission entre les bactéries (b). (a) Principaux mécanismes de résistance aux antimicrobiens : (1) Diminution de la perméabilité de la membrane à un médicament. (2) Extrusion active du médicament de la cellule. (3) Modification de la cellule cible d'un médicament. (4) L'inactivation du le médicament. b) Mécanismes de l'antimicrobien l'acquisition de la résistance : la résistance à une peut résulter d'une mutation (1). Le site Les bactéries mutées qui deviennent résistantes vont être sélectionné en présence de du médicament. Ce type de résistance ne sera transmis à la prochaine génération dans un de la souche. En revanche, certaines résistances peuvent être porté par des plasmides qui peuvent être transmis d'une espèce bactérienne à une autre par une conjugaison de cellule à cellule (2), la transduction (3) ou la transformation par l'intermédiaire des phages par l'ADN extracellulaire (4). Vittecoq, et al., F. (2016). *Antimicrobial resistance in wildlife. Journal of Applied Ecology*, 53(2),

Des erreurs de réplication ou une mauvaise réparation de l'ADN, mutations spontanées ou dépendantes de la croissance peuvent être à l'origine de l'antibiorésistance acquise. Présente chez certaines souches au sein d'une espèce donnée. (Muylaert et Mainil, 2012). Deux phénomènes permettant d'initier cette résistance. : des mutations ou l'acquisition de gènes de résistance aux antibiotiques (Kempf, 2012). Elle résulte du remplacement de la cible, son altération enzymatique, sa protection, sa surproduction, de ses mutations, ou son contournement ou sa destruction. C'est une adaptation de la cellule bactérienne (Christaki et al., 2019).

Auto réplcatifs les plasmides confèrent une résistance aux principales classes d'antimicrobiens, y compris les b-lactames, les aminoglycosides, les tétracyclines, le chloramphénicol, sulfonamides, triméthoprime, macrolides et les quinolones (Vittecoq et al., 2016) donc une bactérie acquiert un mécanisme de résistance par une mutation ou par l'acquisition d'un nouveau matériel génétique de source exogène. (Holmes et al., 2016) le

transfert de gènes par conjugaison est le mécanisme le plus important (Von-Wintersdorff *et al.*, 2016). L'assemblage de ces gènes de multirésistance sur un seul plasmide est médié par des transposons, ou des intégrons ou des éléments de la région commune de la séquence d'insertion (Christaki *et al.*, 2019).

Les réductions de l'expression des pores contribuent à la résistance aux nouveaux antibiotiques tels que les carbapénèmes et les céphalosporines, chez, *Pseudomonas spp.* et *Acinetobacter spp.* (Wozaniak *et al.*, 2010). La résistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries peut se produire en l'absence de production de carbapénémases, si les mutations réduisent la production de porine ou si la porine est mutante (Wozaniak *et al.*, 2012). La pression sélective exercée par les carbapénèmes favorise l'émergence de mutations dans les gènes de la porine, et chez *E. coli* et *Enterobacter spp.* après exposition aux carbapénèmes l'accumulation rapide de mutations dans ces gènes (Tangden *et al.*, 2013). En outre, les isolats de *K. pneumoniae* à variantes de porines ont été associée à des lignées clonales qui ont causé des épidémies mondiales (Papagiannitsis *et al.*, 2013).

Mécanisme moléculaires de la résistance

Les bactéries ont développé différents mécanismes afin de neutraliser l'action des agents antibactériens.

Inactivation enzymatique de l'antibiotique

Les enzymes modifient le noyau actif de l'antibiotique, ce qui entraîne son incapacité à se lier à son site cible et perte de l'activité antibactérienne. Soit en un clivage de la molécule, soit en l'ajout d'un groupe chimique. (Guardabassi et Courvalin, 2006). Estérases, hydrolases, glycosylases, phosphotransférases, nucléotidyltransférases et les acétyltransférases inactivent les macrolides, lincosamides, streptogramines : enzymes associées à des éléments génétiques mobiles, moins fréquents que les gènes modificateurs d'efflux et de ribosomes dans les isolats cliniques. Les β -lactamases dégradent les antibiotiques, les macrolides et les protéines modifiant les aminoglycosides qui effectuent les transformations chimiques (Alekhshun et Levy, 2007).

Modification ou remplacement de la cible de l'antibiotique

La résistance peut être la conséquence de l'acquisition de matériel génétique mobile codant pour une enzyme modifiant la cible de l'antibiotique, ou peut résulter d'une

mutation au niveau de la séquence nucléotidique de la cible (Alekshun et Levy, 2007) et aussi grâce à des mutations qui rendent la protéine cible moins sensible à l'agent. (Minarini and Darini 2012). Modification de la cible via une enzyme, c'est le cas de la résistance aux macrolides et lincosamides. (Fyfe et al., 2016).

Pompes à efflux

Retrouvés chez les bactéries à gram positif et les bactéries à gram négatif, repose sur l'élimination et le rejet des substances endogènes pour les bactéries sous forme antibiotiques à l'extérieur de la cellule bactérienne. (Doléans-Jordheim et al., 2008).

C'est un mécanisme de défense et de détoxification vis-à-vis des composés toxiques (métaux lourds, sels biliaries, solvants organiques, antiseptiques,). La surexpression de ces pompes participe à l'élimination des métabolites endogènes ou à la sécrétion de produits cellulaires (toxines, bactériocines, facteurs de virulence) (Aires, 2011). Les pompes d'efflux sont classées en six familles (fig :5) la superfamille des ABC (Adenosine triphosphate-Binding Cassette) [1], la superfamille des MFS (Major Facilitator Superfamily) [2], la famille des MATE (Multidrug And Toxic compound Extrusion) [3], celle des SMR (Small Multidrug Resistance) [4], celle des RND (Resistance Nodulation cell Division) [5], et enfin la famille des PACE (Proteobacterial Antimicrobial Compounds Efflux) [6] (Boulant et al., 2020).

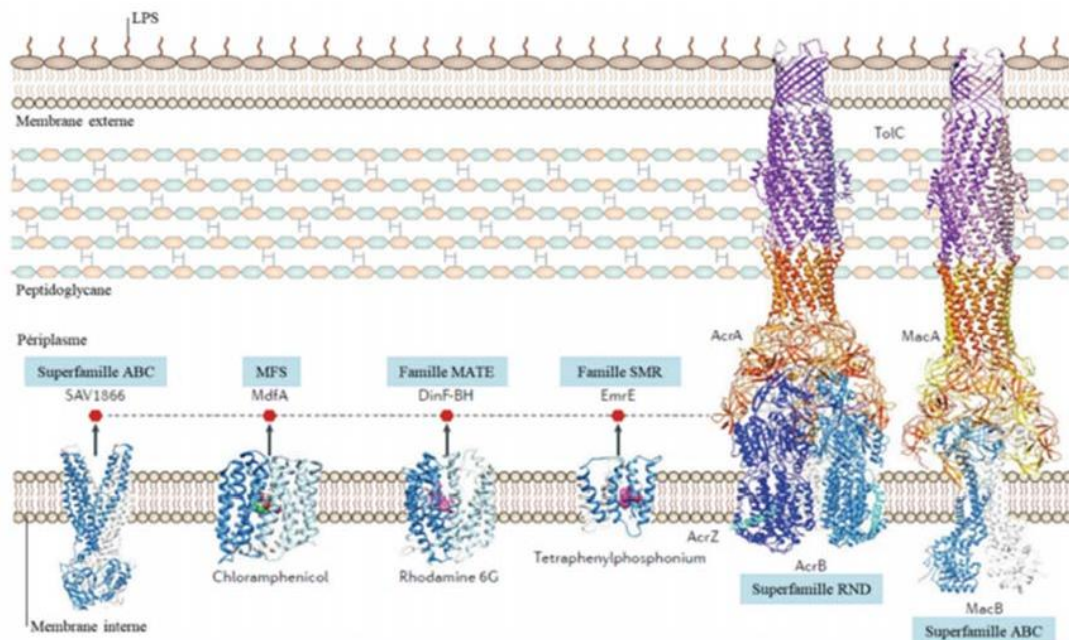


Figure 5 Schéma des structures des différentes familles de pompes d'efflux (Boulant et al., 2020)

Perméabilité réduite

La perméabilité membranaire contrôle la concentration de différents antibiotiques via l'expression des porines ou des transporteurs-pompes. Ce qui modifie les porines empêchant le passage et donc une absence de concentration intracellulaire (Fernández and Hancock, 2012). Pour *Pseudomonas Proteus Klebsiella*, *Enterobacter*, ou *Serratia*, la production d'enzymes bactériennes détruisant le cycle β -lactame associée à la disparition des porines est essentielle dans la résistance aux β -lactamines. (Jean-Marie, 2004). Chez *P. aeruginosa* une modification de la perméabilité de la membrane interne ou externe de la bactérie diminue de l'entrée de l'antibiotique sur son site. (Sylvie, 2009).

Ces mécanismes sont représentés sur la. (Fig 6)

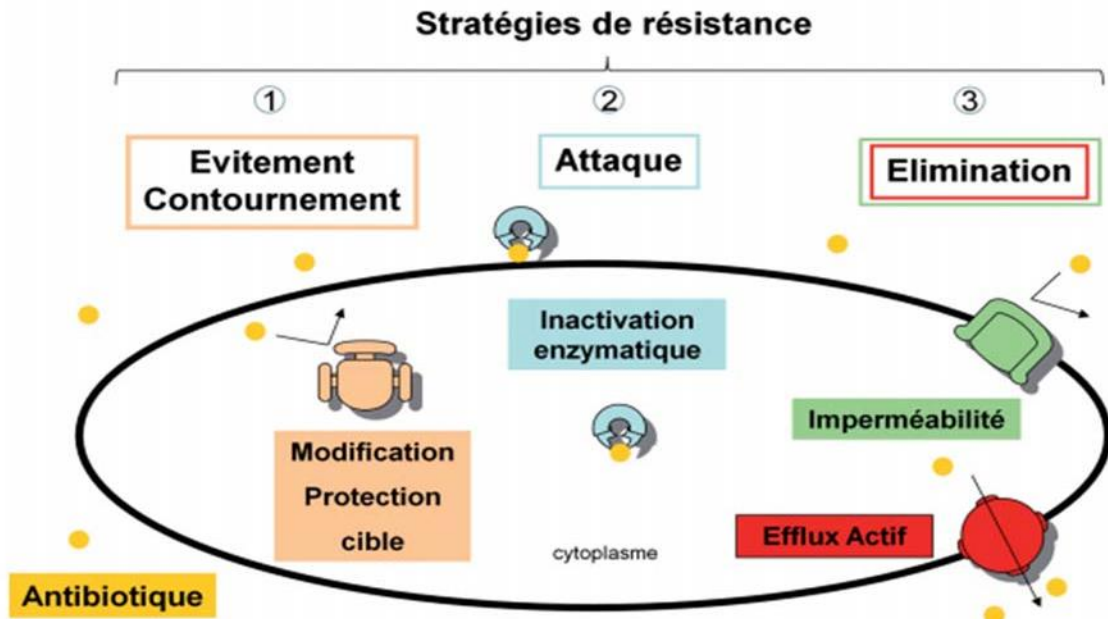


Fig.6 Principaux mécanismes de résistance bactérienne vis-à-vis des antibiotiques (Aires, 2011)

L'épistasie

Le phénotype de résistance et le coût d'adaptation des mutations de résistance dépendent de l'interaction entre les différentes mutations, un phénomène connu sous le nom d'épistasie. (Levin-Reisman et al., 2019). Une exposition à un antibiotique de faible niveau entraîne une résistance de haut niveau par l'accumulation de plusieurs mutations à faible effet. Le niveau de résistance qui en résulte est plus élevé que la résistance additive

attendue, ce qui suggère de fortes interactions épistatiques entre les différentes mutations de résistance. (Wistrand-Yuen *et al.*, 2018).

Résistant à la vancomycine, *E. faecium* est une principale cause d'infections nosocomiales, chez les patients immunodéprimés où les dommages causés au microbiote par les antibiotiques (Dubin *et al.*, 2019). *E. faecium* résistant à la vancomycine (VREF) est classé comme agent pathogène sur la liste mondiale des bactéries résistantes aux antibiotiques (Tacconelli *et al.*, 2018). Normalement, la vancomycine se lie à l'extrémité D-Ala-D-Ala des précurseurs protéiques du peptidoglycane. Une résistance se développe lorsque cette extrémité est transformée en D-Ala-D-lactate, de sorte que la vancomycine se lie avec moins d'affinité. Ce phénomène est codé par des génotypes identifiés par ordre alphabétique comme VanA à VanG. (Wassilew *et al.*, 2018).

Le *S. aureus* résistant à la méthicilline (SARM), est responsable d'une grande variété d'infections (Aires-de-Sousa *et al.*, 2017). Des clones de *S. aureus* se sont développés en SARM via le transfert horizontal de gènes de la cassette chromosomique mec (SCCmec), qui code les gènes mecA ou mecC, qui confère une résistance à la méthicilline (Lee *et al.*, 2018). *S. aureus* méthicilline résistant hydrolyse presque tous les types de lactames, entraînant un taux de mortalité élevé chez les patients infectés (Lee *et al.*, 2013). MecA code pour PBP2a, une protéine de liaison à la pénicilline (PBP) ayant une faible affinité pour les agents β -lactamines qui se répand par transfert horizontal de gènes (Watkins *et al.*, 2019).

Une hyperproduction bêta-lactamase chromosomique inductible de classe C (AmpC) de *P. aeruginosa* avec des altérations de la perméabilité conduit à une résistance aux carbapénèmes (Potron *et al.*, 2015). Il y a de plus en plus d'isolats cliniques de *P. aeruginosa* acquérant des gènes de carbapénémases (Patel et Bonomo, 2011). Qui comprennent l'IMP, la VIM, la KPC, GES, NDM, GIM et SPM (Oliver *et al.*, 2015). Les différentes classes de b-lactamases et de pompes d'efflux de *P. aeruginosa*, et les mutations qui modifient l'expression et/ou la fonction des porines, donnent résistance à différents types de carbapénèmes (Jahan *et al.*, 2019). Les b-lactamases, sont classées en quatre classes distinctes sur la base de leur structure : A (ESBL) ; B (MBL) ; C (céphalosporinases à spectre étendu / b-lactamases de type AmpC) ; et D (oxacillinases). La plupart des b-lactamases de classe D sont associés à des cassettes de gènes de la classe 1 l'intégron (intI1) pour l'acquisition de gènes de résistance aux antibiotiques (Hall, 2012).

Vu que les déterminants à base de plasmide de la résistance aux quinolones (PMQR) qui comprennent les protéines Qnr (résistance aux quinolones) (qnrA, qnrB, qnrC, qnrD et qnrS), et qui protègent l'ADN gyrase et la topoisomérase IV de l'inhibition des quinolones (Strahilevitz *et al.*, 2009), les plasmides de résistance avec des gènes codant pour les ESBL peuvent être transférés par la conjugaison qui favorise la diffusion des déterminants de la PMQR dans les espèces d'entérobactériacées (Rodríguez-Martínez *et al.*, 2011). Alors La résistance aux quinolones est constituée par des mutations chromosomiques dans la région déterminant la résistance aux quinolones des gènes codant pour l'ADN gyrase (gyrA et gyrB) et la topoisomérase IV (Ni *et al.*, 2016).

Trouvées chez *Enterobacter*, *Serratia*, ou *Citrobacter* spp. Leurs expressions est régulé par les facteurs de transcription (AmpR) et les enzymes de régulation (AmpD). La production de bêta-lactamases à spectre étendu (ESBL), les céphalosporinases et les carbapénémases de classe C constituent le principal mécanisme de résistance aux antibiotiques chez les entérobactériacées (Rubin *et al.*, 2014).

Les biofilms de *Klebsiella* et *Pseudomonas* provoquent des lésions tissulaires dans la vessie (Neethirajan *et al.*, 2014). Les peptides antimicrobiens naturels ou synthétiques empêchent la colonisation microbienne des surfaces, tuent les bactéries dans les biofilms (Yasir *et al.*, 2015) Ces biofilms (voir Fig7) contribuent à la santé et à la maladie de l'hôte (Flemming *et al.*, 2016).

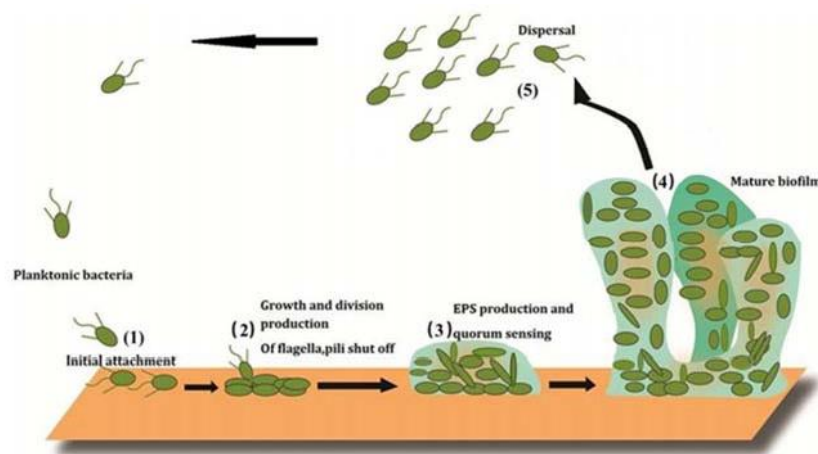


Fig7 : La formation d'un biofilm comprend 5 étapes distinctes identifiées comme 1) l'attachement initial, 2) la division de la croissance et la production de flagelles, l'arrêt des pili, 3) la production d'EPS et la détection du quorum, 4) le biofilm mature, et 5) la dispersion (adapté et modifié) (Mizan *et al.*, 2015)

Références bibliographiques

1. Aires, J. (2011). Les systèmes d'efflux actifs bactériens : caractérisation et modélisation pour quelles perspectives? *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*, (1), P :265.
2. Aires-de-Sousa, M. (2017). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among animals: current overview. *Clinical Microbiology and Infection*, 23(6), 373–380.
3. Akoua-Koffi, C., Guessennd, N., Gbonon, V., Faye-Ketté, H., et Dosso, M. (2004). La méticillino-résistance de *Staphylococcus aureus* isolés à Abidjan (1998– 2001) : un nouveau problème en milieu hospitalier. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 34(3), P :132–136.
4. Alekshun.M. N and Levy.S. B. (2007). Molecular Mechanisms of Antibacterial Multidrug Resistance. *Cell*, 128(6), P:1037–1050
5. Anderson.M. T, Mitchell.L. A, Zhao.L and Mobley H. L. T. (2018). *Citrobacter freundii* fitness during bloodstream infection. *Scientific Reports*, 8(1)
6. Anthony Hart .C, (2006). *Klebsiella, Citrobacter, Enterobacter* and *Serratia* spp.
7. Antibiotic resistance and treatment. *Journal des Anti-infectieux* ANTINF-123; P 11
8. Aouni.M , Pelen.F et Soulimani.R (2013). Étude de l'activité antimicrobienne d'un mélange de 41 huiles essentielles et domaines d'application. *Phytothérapie*, 11(4), P :225–236
9. Armbruster, C. E., Mobley, H. L. T and Pearson, M. M. (2018). Pathogenesis of *Proteus mirabilis* Infection. *EcoSal Plus*, 8(1).
10. Asadi Karam, M. R., Habibi, M and Bouzari, S. (2019). Urinary tract infection: Pathogenicity, antibiotic resistance and development of effective vaccines against Uropathogenic *Escherichia coli*. *Molecular Immunology*, 108, 56–67.
11. Azargun, R., Sadeghi, M. R., Soroush Barhaghi, M. H., Samadi Kafil, H., Yeganeh, F., Ahangar Oskouee, M and Ghotaslou, R. (2018). The prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance and ESBL-production in *Enterobacteriaceae* isolated from urinary tract infections. *Infection and Drug Resistance*, Volume 11, 1007–1014.
12. Badi, H., Marih, L., Sodqi, M., Oulad Lahsen, A., Bensghir, R., Chakib, A and Marhoum El Filali, K. (2018). Profil de résistance des bacilles gram négatif uropathogènes au service des maladies infectieuses. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 48(4), S102.

13. Ballard, M Schonheyder.H.C *et al* (2016). The changing epidemiology of group B streptococcus bloodstream infection: a multi-national population-based assessment. *Infectious Diseases*, 48(5), 386-391.
14. Bengoechea, J. A and Pessoa, J. S. (2018). *Klebsiella pneumoniae* infection biology: living to counteract host defences. *FEMS Microbiology Reviews*.
15. Blair, J. M. A., Webber, M. A., Baylay, A. J., Ogbolu, D. O and Piddock, L. J. V. (2014). Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature Reviews Microbiology*, 13(1), 42–51.
16. Bodro, M, Sabé.N *et al* (2013). Risk Factors and Outcomes of Bacteremia Caused by Drug-Resistant ESKAPE Pathogens in Solid-Organ Transplant Recipients. *Transplantation Journal*, 96(9), 843–849.
17. Bouchloukh.W , Boucherit-Otmani.Z , Mena.F, et Djeribi.R(2019). Étude de la virulence d'*Acinetobacter baumannii* dans un modèle d'infection expérimental du tractus urinaire. *Revue francophone des laboratoires* ,n° 516
18. Boulant.E, Davin-Regli.A, Pagès.J.M et Bolla.J.M. (2020). Les pompes d'efflux, mécanisme de résistance bactérien. *Revue Francophone Des Laboratoires*, (519)
19. Bouyahya.A, Bakri.Y, Et-Touys.A, Talbaoui.A, Khouchlaa.A, Charfi.S, Abrini.J et Dakka, N. (2017). Résistance aux antibiotiques et mécanismes d'action des huiles essentielles contre les bactéries. *Phytothérapie*.S173 - S183 vol 16
20. Brøndserud.M.B, Pedersen.C , Rosenvinge.F.S , Høilund-Carlsen.P.F and Hess.S (2019). Clinical value of FDG-PET/CT in bacteremia of unknown origin with catalase-negative gram-positive cocci or *Staphylococcus aureus*. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imagin*. 46, P:1351–1358
21. Broomand F, Abbasy F, Nejad Rahim R, Yekta Z and Nanbaksh F (2008). Mirfakhraie G. Group B Streptococcus Positive Culture's Results in Pregnants with Preterm Premature Rupture of Membranes. *J Fam Reprod Health*. 2(3):139-141.
22. Broomande.V, Abbasy.F *et al* (2008). Enterobacteria responsible for urinary infections: a review about pathogenicity, virulence factors and epidemiology. *Journal of Applied Biology and Biotechnology* Vol. 8(01), pp. 117-124.
23. Bush.K (2004). Antibacterial drug discovery in the 21st century. *Clinical Microbiology and Infection*, 10, P :10–17
24. Bush.K and Jacoby.G. A (2009). Updated Functional Classification of -Lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(3), 969–976.

25. Buxeraud.J et Faure.S (2016). Les quinolones et les sulfamides. *Actualités Pharmaceutiques*, 55(558), P :17–22
26. Cambau.E et Guillard.T, (2012) . Antibactériens agissant sur la synthèse et la conformation des acides nucléiques Rev. sci. tech. Off. int. Epiz 31 (1), P:65-76
27. Carle.S, (2009).La résistance aux antibiotiques : un enjeu de santé publique important ! Le parrainage des antimicrobiens,*Pharmactuel* Vol. 42
28. Carrée, H. (2018). L’A.M.R ou antibiorésistance. Le point de vue du médecin homéopathe. *La Revue d’Homéopathie*, 9(3), 134–136.
29. Castañeda, D. A., León, K., Martín, R., López, L., Pérez, H. and Lozano, E. (2013). Urinary Tract Infection and Kidney Transplantation: A Review of Diagnosis, Causes, and Current Clinical Approach. *Transplantation Proceedings*, 45(4), 1590–1592.
30. Cattoir.V, and Leclercq.R (2010)Les entérocoques Résistants aux glycopeptides. *Medecine/sciences*; 26 ; P: 936-42
31. Cavallo, J.D, Fabre.R, Jehl.F, Rapp.C et Garrabé.E (2004). Bêtalactamines. *EMC - Maladies Infectieuses*, 1(3), P :129–202
32. Chardon.H et Brugere.H, (2014). Usages des antibiotiques en élevage et filières viandes. *Centre d’Information des Viandes*. Première partie.
33. Chaussade.H, Sunder.S, Bernard.L,Coloby P, Guy.L, Karsenty.G, Bastide.C et Bruyère.F,(2013) Les médicaments antibiotiques en urologie. *Progrès En Urologie*, 23(15), P :1327–1341
34. Chen.CH, Huang.CH.L , He.M.S ,Huang.F.CH and Lin.W.CH (2019). Characterization of the beta-lactam-resistant enzyme in *Acanthamoeba castellanii*. *International Journal of Antimicrobial Agents*. S0924-8579(19)
35. Christaki.E, Marcou.M and Tofarides.A(2019). Antimicrobial Resistance in Bacteria: Mechanisms, Evolution, and Persistence. *Journal of Molecular Evolution*.
36. Coiffier, G et Albert.J.D. (2012). Les aminosides ont-ils encore leur place dans le traitement des infections ostéoarticulaires aiguës de l’adulte en 2012 ? *Revue Du Rhumatisme*, 79(2),P : 104–107.
37. Córdoba, G., Holm, A., Hansen, F., Hammerum, A. M and Bjerrum, L. (2017). Prevalence of antimicrobial resistant *Escherichia coli* from patients with suspected urinary tract infection in primary care, Denmark. *BMC Infectious Diseases?*

38. Cunha.M. A, Assunção.G. L. M., Medeiros.I. M and Freitas.M. R (2016). Antibiotic resistance patterns of urinary tract infections in a northeastern brazilian capital. *Revista do instituto de medicina tropical de são paulo*, 58(0).
39. Davies.J.D, (2010) .Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. *Microbiology and molecular biology review*, p. 417–433, vol. 74, no. 3
40. Denis.F et Ploy.M.C (2011). Bactériologie Médicale (2e édition largement revue et actualisée) P :331-427
41. Deyra, B., Ait Abdellah, S et Leblanc.A (2016). Cystite et conseil officinal : intérêt d'un produit de phytothérapie associant des extraits de piloselle, de canneberge et d'orthosiphon. *Phytothérapie*, 14(5), P :321–324.
42. Doléans-Jordheim.A , Michalet.S, Bergeron.E, Boisset.S, Souard.F, Dumontet.C ,Dijoux-Franca.M.G et Freney.J(2008).Les phénomènes de résistance aux antibiotiques liés aux pompes à efflux : exemple de *Staphylococcus aureus*. *Ann Biol Clin*, vol. 66, n° 5, : P :499-508
43. Dortet.L, Bonnin.R, Jousset.A, Gauthier.L et Naas.T(2016) Émergence de la résistance à la colistinechez les entérobactéries : une brèche dansle dernier rempart contre la pan-résistance ! *Journal des Anti-infectieux* 18, P :139—159
44. Dougnon.V,Assogba.PH *et al* (2020). Enterobacteria responsible for urinary infections: a review about pathogenicity, virulence factors and epidemiology. *Journal of Applied Biology & Biotechnology* Vol. 8(01), pp. 117-124.
45. Dubin, K. A., Mathur, D., McKenney, P. T., Taylor, B. P., Littmann, E. R., Peled, J. U and Xavier, J. B. (2019). Diversification and evolution of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* during intestinal domination. *Infection and Immunity*.
46. Dutra.V.G, Alves.V.MN *et al* (2014). *Streptococcus agalactiae* in Brazil: serotype distribution, virulence determinants and antimicrobial susceptibility.*BMC infection Diseases*. Vol:14/323.
47. Eric.B, Emmanuel.M, Françoise.B et Gilles.P (2011). De la consommation d'antibiotiques aux résistances bactériennes : l'exemple de la résistance d'*Escherichia coli* aux quinolones.*Revue Mt* 17 (4) : 294-301
48. Faur.S(2009). Les aminosides Faculté de pharmacie, Angers (49) n° 482
49. Fernandez, L and Hancock, R. E. W. (2012). Adaptive and Mutational Resistance: Role of Porins and Efflux Pumps in Drug Resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, 25(4), 661–681.

50. Flemming, H.-C., Wingender, J., Szewzyk, U., Steinberg, P., Rice, S. A and Kjelleberg, S. (2016). Biofilms: an emergent form of bacterial life. *Nature Reviews Microbiology*, 14(9), 563–575.
51. Flores-Mireles, A. L., Walker, J. N., Caparon, M and Hultgren, S. J. (2015). Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature Reviews Microbiology*, 13(5), 269-284
52. Foster, T. J. (2019). The MSCRAMM Family of Cell-Wall-Anchored Surface Proteins of Gram-Positive Cocci. *Trends in Microbiology*. Vol. 27, No. 11
53. Frossard.T, Carli.D, Bugnon.O et Berger.J (2019). Prise en charge à l'officine de la cystite aiguë non-compiquée chez la femme. *PharmaJournal* 4
54. Fujita.H, Nakamura.I, Tsukimori.A, Sato.A, Ohkusu.K and Matsumoto.T (2015). Severe infective endocarditis in a healthy adult due to *Streptococcus agalactiae*. *International Journal of Infectious Diseases*, 38, P:43–45.
55. Furfaro.L. L, Chang.B. J et Payne.M.S(2018). Perinatal *Streptococcus agalactiae* *Epidemiology and Surveillance Targets. Clinical Microbiology Reviews*, 31(4).
56. Fyfe.C, Grossman.T. H, Kerstein.K and Sutcliffe. J. (2016). Resistance to Macrolide Antibiotics in Public Health Pathogens. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(10),
57. Gao.Q,Zhang.D *et al.*(2017). Virulence traits and pathogenicity of uropathogenic *Escherichia coli* isolates with common and uncommon O serotypes. *Microbial Pathogenesis*, 104, 217–224.
58. Garnotel.E, Astier.H *et al* (2017). Sensibilité aux antibiotiques d'*Escherichia coli* isolé des infections urinaires communautaires : étude AFORCOPI-BIO. *Revue Francophone Des Laboratoires*, (496), P : 66–73.
59. Gill.B. C and Shoskes.D. A(2016). Bacterial prostatitis. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 29(1), P:86–91.
60. Guérin.F (2015) Infections caused by *Enterobacter cloacae* complex: Antibiotic resistance and treatment. *Journal des Anti-infectieux* ANTINF-123; p 11
61. Hailaji, N. S. M., Ould Salem, M. L et Ghaber, S. M. (2016). La sensibilité aux antibiotiques des bactéries uropathogènes dans la ville de Nouakchott – Mauritanie. *Progrès En Urologie*, 26(6), 346-352.
62. Hall, R. M. (2012). Integrons and gene cassettes: hotspots of diversity in bacterial genomes. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1267(1), 71–78.

63. Hancock, R. E (2003). On the mechanism of solute uptake in *Pseudomonas*. *Frontiers in Bioscience*, 8(6), s472–483.
64. Heidari, H., Hasanpour, S., Ebrahim-Saraie, H. S and Motamedifar, M. (2017). High Incidence of Virulence Factors Among Clinical *Enterococcus faecalis* Isolates in Southwestern Iran. *Infection & Chemotherapy*, 49(1), 51
65. Hoffmann.H and Roggenkamp.A(2003). Population Genetics of the Nomenspecies *Enterobacter cloacae*. *Applied and environmental microbiology*, p. 5306–5318 Vol. 69,. 9
66. Holmes, A. H., Moore, L. S. P., Sundsfjord, A., Steinbakk, M., Regmi, S., Karkey, A and Piddock, L. J. V. (2016). Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *The Lancet*, 387(10014), 176–187
67. Hur.J , Lee.A, Hong.J, Jo.W ,Cho.O , Kim.S and Bae.I (2016). *Staphylococcus saprophyticus* Bacteremia originating from Urinary Tract Infections: A Case Report and Literature Review. *Infect Chemother* ;48(2):136-139
68. Jahan.M.S, Rahaman.M.M and Hossain.M.A (2019). Occurrence of intI1- associated VIM-5 carbapenemase and co-existence of all four classes of b- lactamase in carbapenem-resistant clinical *Pseudomonas aeruginosa* DMC-27b.*J Antimicrob Chemother.v:26*.
69. Jean-Marie.P, (2004). Porines bactériennes et sensibilité aux antibiotiques. *Médecine/sciences*, 20(3), P: 346–351.
70. Jiang, H., Chen, M., Li, T., Liu, H., Gong, Y and Li, M. (2016). Molecular Characterization of *Streptococcus agalactiae* Causing Community- and Hospital-Acquired Infections in Shanghai, China. *Frontiers in Microbiology*, 7.
71. Johnson.J. R et Russo.T. A. (2018). Acute Pyelonephritis in Adults. *New England Journal of Medicine*, 378(1), P:48–59
72. Jordan.S. J, Toh.E, Williams.J. A, Fortenberry.L, LaPradd, M. L, Katz.B. P. Batteiger.B.E , Nelson.D.E and Batteiger, T. A. (2019). Aetiology and prevalence of mixed-infections and mono-infections in non-gonococcal urethritis in men: a case-control study. *Sexually Transmitted Infections, sextrans*; 0:1–6
73. Kempf.I, (2012).Coût biologique et évolution de la résistance aux antibiotiques ; Eric Jouy Anses, *Spécial Antibiotiques et Antibiorésistances* no 53
74. Keogh, D., Lam, L. N., Doyle, L. E., Matysik, A., Pavagadhi, S., Umashankar, S et Kline, K. A. (2018). Extracellular Electron Transfer Powers *Enterococcus faecalis* Biofilm Metabolism. *mBio*, 9(2).

75. Kim, C. K., Milheiriço, C., de Lencastre, H and Tomasz, A. (2017). Antibiotic Resistance as a Stress Response: Recovery of High-Level Oxacillin Resistance in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* “Auxiliary” (fem) Mutants by Induction of the Stringent Stress Response . *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(8).
76. Kim.U. J, Kim.H. K, An.J. H, Cho.S. K, Park.K.-H and Jang.H.-C. (2014). Update on the Epidemiology, Treatment, and Outcomes of Carbapenem- resistant *Acinetobacter* infections. *Chonnam Medical Journal*, 50(2), 37.
77. Klein, R. D and Hultgren, S. J. (2020). Urinary tract infections: microbial pathogenesis, host–pathogen interactions and new treatment strategies. *Nature Reviews Microbiology*.
78. Kočendová, J,Vankova.E *et al* (2019). Antifungal activity of analogues of antimicrobial peptides isolated from bee venoms against vulvovaginal *Candida* spp. *FEMS Yeast Research*.?
79. Laurent.B et Sylvain.G, (2018) . Chapitre 13 Polymyxines. *Pharmacologie des anti-infectieux*. P :109-112
80. Lee, A. S., de Lencastre, H., Garau, J., Kluytmans, J., Malhotra-Kumar, S., Peschel, A and Harbarth, S. (2018). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nature Reviews Disease Primers*. Vol:4
81. Lee, K. A., Moon, S.-H., Lee, J.-Y., Kim, K.-T., Park, Y.-S and Paik, H.-D. (2013). Antibacterial activity of a novel flavonoid, 7-O-butyl naringenin, against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Food Science and Biotechnology*, 22(6), 1725–1728.
82. Lemaoui.C.E, Layaida.H, Badi.A et Foudi.N,(2017) Stratégies actuelles de lutte contre la résistance aux antibiotiques. *Journal Des Anti-Infectieux*, 19(1), 12–19
83. Lesens.O(2009) L’Entérocoque résistant à la vancomycine (ERV). *Néphrologie & Thérapeutique*, 5, S261–S264
84. Levin-Reisman, I., Brauner, A., Ronin, I and Balaban, N. Q. (2019). Epistasis between antibiotic tolerance, persistence, and resistance mutations. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 06169.
85. Liu.L, Chen.D, Liu.L, Lan.R., Hao.S, Jin.W, Wang.Y, Liang.Y and Xu, J. (2018). Genetic Diversity, Multidrug Resistance, and Virulence of *Citrobacter freundii* From Diarrheal Patients and Healthy Individuals. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 8.

86. Liu.X, He.X, An.Z, Sun.W, Chen.N, Gao.X, Li.X and Zhang, X (2020). *Citrobacter freundii* infection in red swamp crayfish (*Procambarus clarkii*) and host immune-related gene expression profiles. *Aquaculture*, 515, 734499
87. Lobritz.M. A, Belenkyf.P , Porterb.B. M, Gutierrezb.A, Yangb.J.H, Schwarzg.E.G, Dwyerh.D.J, Khalila.A.S, and Collins. J (2015) Antibiotic efficacy is linked to bacterial cellular respiration. *Inaugural articlevol.* 112 | no. 27 | 8173–8180
88. Lupo.A, Haenni.M and Madec.J.Y. (2018). Antimicrobial Resistance in *Acinetobacter spp* and *Pseudomonas spp*. *Microbiology Spectrum*, 6(3).
89. Magill.S.S, Ph.D *et al* (2014). Multistate Point-Prevalence Survey of Health Care–Associated Infections. *New England Journal of Medicine*, 370(13), 1198–1208.
90. Maleb.A, Lahrache.K *et al* (2019). Les infections urinaires infantiles au centre hospitalier universitaire Mohammed VI d'Oujda (Maroc). *Journal de Pédiatrie et de Puériculture PEDPUE*-1364; pp 8
91. Manges.A. R, Geum.H. M, Guo. A, Edens.T. J, Fibke.C. D and Pitout. J. D. D. (2019). Global Extraintestinal Pathogenic *Escherichia coli* (ExPEC) Lineages. *Clinical Microbiology Reviews*, 32(3)
92. Mann, R., Mediati, D. G., Duggin, I. G., Harry, E. J *et* Bottomley, A. L. (2017). Metabolic Adaptations of Uropathogenic *E. coli* in the Urinary Tract. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 7.
93. Martin, R. M and Bachman, M. A. (2018). Colonization, Infection, and the Accessory Genome of *Klebsiella pneumoniae*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 8.
94. Mbuya.K.J, Twite.K.E, Nkana.M.V, Mujing.F, Kasamba.I.E and Kalenga.M.K(2020). Profil Bacteriologique Des Infections Urinaires Diagnostiquees Aux Cliniques Universitaires De Lubumbashi-RDC. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*. Vol : 19, PP 01-08
95. Meradi.L, Djahoudi.A, Abdi.A, Bouchakour.M, Perrier Gros Claude.J.D. and Timinouni.M. (2011). Résistance aux quinolones de types qnr, aac (6')-Ib-cr chez les entérobactéries isolées à Annaba en Algérie. *Pathologie Biologie*, 59(4), e73–e78
96. Minarini.L. A. R and Darini.A. L. C. (2012). Mutations in the quinolone resistance-determining regions of *gyrA* and *parC* in Enterobacteriaceae isolates from Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology*, 43(4), P:1309–1314
97. Mizan, M. F. R., Jahid, I. K and Ha, S.-D. (2015). *Microbial* biofilms in seafood: A food-hygiene challenge. *Food Microbiology*, 49, 41–55.

98. Moradali, M. F., Ghods, S and Rehm, B. H. A. (2017). *Pseudomonas aeruginosa* Lifestyle: A Paradigm for Adaptation, Survival, and Persistence. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 7.
99. Motbainor, H, Bereded, F and Mulu, W. (2020). Multi-drug resistance of blood stream, urinary tract and surgical site nosocomial infections of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* among patients hospitalized at Felegehiwot referral hospital, Northwest Ethiopia: a cross-sectional study. *BMC Infectious Diseases*, 20(1).
100. Muylaert .A et MAINIL J.G, (2012). Résistances bactériennes aux antibiotiques : les mécanismes et leur « contagiosité » Service de Bactériologie, 156, 109- 123
101. Navon-Venezia.S, Kondratyeva.K and Carattoli.A (2017). *Klebsiella pneumoniae*: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance. *FEMS Microbiology Reviews*, 252–275
102. Neethirajan, S., Clond, M. A and Vogt, A. (2014). Medical Biofilms—Nanotechnology Approaches. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 10(10), 2806–2827.
103. Nemeth.J, Oesch.G and Kuster.S. P. (2014). Bacteriostatic versus bactericidal antibiotics for patients with serious bacterial infections: systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 70(2), P :382–395.
104. Ni, Q., Tian, Y., Zhang, L., Jiang, C., Dong, D., Li, Z and Peng, Y. (2016). Prevalence and quinolone resistance of fecal carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in 6 communities and 2 physical examination center populations in Shanghai, China. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 86(4), 428–433.
105. Norsworthy, A. N and Pearson, M. M. (2016). From Catheter to Kidney Stone: The Uropathogenic Lifestyle of *Proteus mirabilis*. *Trends in Microbiology*, 25(4), 304–315.
106. Obolski.U, Dellus-Gur.E, Stein.G. Y and Hadany.L.(2016). Antibiotic cross-resistance in the lab and resistance co-occurrence in the clinic: Discrepancies and implications in *E. coli*. *Infection.Genetics and Evolution*, 40, P:155–161.
107. Odoki, M., Almustapha Aliero, A., Tibyangye, J., Nyabayo Maniga, J., Wampande, E., Drago Kato, C, Agwu.E and Bazira, J. (2019). Prevalence of Bacterial Urinary Tract Infections and Associated Factors among Patients Attending Hospitals in Bushenyi District, Uganda. *International Journal of Microbiology*, 1–8.

108. Oliver, A., Mulet, X., López-Causapé, C and Juan, C. (2015). The increasing threat of *Pseudomonas aeruginosa* high-risk clones. *Drug Resistance Updates*, 21-22, 41–59
109. Oliver, J. C., Ferreira, C. B. R. J., Silva, N. C and Dias, A. L. T. (2019). *Candida* spp. and phagocytosis: multiples evasion mechanisms. *Antonie van Leeuwenhoek*.
110. Öztürk, R and Murt, A. (2020). Epidemiology of urological infections: a global burden. *World Journal of Urology*.
111. Pang.Z, Raudonis.R, Glick.B. R, Lin.T.J and Cheng. Z. (2019). Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnology Advances*. 37 ; P :177–192
112. Papagiannitsis, C. C., Giakkoupi, P., Kotsakis, S. D., Tzelepi, E., Tzouvelekis, L. S., Vatopoulos, A. C and Miriagou, V. (2013). OmpK35 and OmpK36 porin variants associated with specific sequence types of *Klebsiella pneumoniae*. *Journal of Chemotherapy*, 25(4), 250–254.
113. Parker, K. S., Wilson, J. D., Marschall, J., Mucha, P. J and Henderson, J. P. (2015). Network Analysis Reveals Sex- and Antibiotic Resistance-Associated Antivirulence Targets in Clinical Uropathogens. *ACS Infectious Diseases*, 1(11), 523–532.
114. Patel, G and Bonomo, R. A. (2011). Status report on carbapenemases: challenges and prospects. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 9(5), 555–570.
115. Potron, A., Poirel, L and Nordmann, P. (2015). Emerging broad-spectrum resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: Mechanisms and epidemiology. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 45(6), 568–585.
116. Pulcini.C, Clerc-Urmes.I , Attinsounon.C.A, Fougnot.S and Thilly.N (2018). Antibiotic resistance of Enterobacteriaceae causing urinary tract infections in elderly patients living in the community and in the nursing home: a retrospective observational study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*.P:1-7
117. Robin.F, Gibold.L et Bonnet, R. (2012). Résistances naturelles et acquises aux β -lactamines chez les entérobactéries : comment les identifier en pratique quotidienne ? *Revue Francophone Des Laboratoires*, (445), P :47–58.
118. Rodrigues, M. E., Gomes, F and Rodrigues, C. F. (2019). *Candida* spp./Bacteria Mixed Biofilms. *Journal of Fungi*, 6(1), 5.

119. Rodríguez-Martínez, J.M., Velasco, C., Pascual, Á., Cano, M.E., Martínez-Martínez, L., Martínez-Martínez, and Pascual, Á.(2011). Plasmid-mediated quinolone resistance: an update. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 17(2), 149–182.
120. Rossignol.L, Feuillepain.L *et al* (2019). Estimate of male urethritis incidences in France between 2007 and 2017 with a specific focus on *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, and *Trichomonas vaginalis* infections. *BMC Infectious Diseases*, 19(1).
121. Rowe.S. E, Wagner.N. J, Li.L, Beam.J. E, Wilkinson, A. D, Radlinski.L. C,Zang.Q ,Miao.A.E and Conlon, B. P. (2019). Reactive oxygen species induce antibiotic tolerance during systemic *Staphylococcus aureus* infection. *Nature Microbiology*. 5, P :282–290
122. Rubin, J. E and Pitout, J. D. D. (2014). Extended-spectrum β -lactamase, carbapenemase and AmpC producing Enterobacteriaceae in companion animals. *Veterinary Microbiology*, 170(1-2), 10–18.
123. Safadi, R. A., Mereghetti, L., Salloum, M., Lartigue, M.-F., Virlogeux-Payant, I., Quentin, R and Rosenau, A. (2011). Two-Component System RgfA/C Activates the *fbsB* Gene Encoding Major Fibrinogen-Binding Protein in Highly Virulent CC17 Clone Group B *Streptococcus*. *PLoS ONE*, 6(2), e14658.
124. Safadi, R. A., Mereghetti, L., Salloum, M., Lartigue, M.-F., Virlogeux-Payant, I., Quentin, R., and Rosenau, A. (2011). Two-Component System RgfA/C Activates the *fbsB* Gene Encoding Major Fibrinogen-Binding Protein in Highly Virulent CC17 Clone Group B *Streptococcus*. *PLoS ONE*, 6(2), e14658.
125. Santos-Beneit, F, Ordóñez-Robles.M and Martín.J.F(2017). Glycopeptide resistance: Links with inorganic phosphate metabolism and cell envelope stress. *Biochemical Pharmacology*, 133, P:74–85
126. Schaffer, J. N and Pearson, M. M. (2016). *Proteus mirabilis* and Urinary Tract Infections. *Urinary Tract Infections*, 383–433
127. Schlager.Th.A (2016). Urinary Tract Infections in Infants and Children. *Molecular Pathogenesis and Clinical Management, 2nd Edition*
128. Shaheen.G, Akram.M, Jabeen.F, Ali Shah.S. M, Munir.N, Daniyal.M, Riaz.M, Tahir.I.M,Ghauri.A.O,Zainab.R and Khan, M. (2019). Therapeutic Potential of Medicinal Plants for the Management of Urinary Tract Infection: A Systematic Review. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*; 46:613–624.

129. Silby.M.W, Winstanley.C, Godfrey.S.A.C, Levy.S.B and Jackson.R.W (2011). *Pseudomonas* genomes:diverse and adaptable.Review *FEMS Microbiol* 35. 652–680.
- 130.Silva.K.CH. Silva.O.L *et al* (2020). Staphylococcus saprophyticus Proteomic Analyses Elucidate Differences in the Protein Repertoires among Clinical Strains Related to Virulence and Persistence. *Pathogens*, 9, 69.
- 131.Singla.S, Wallace.E, Feng.S and Feizi.S (2019). Understanding Impacts of High-Order Loss Approximations and Features in Deep Learning Interpretation. *PMLR* 97.
- 132.Smelov, V., Naber, K and Bjerklund Johansen, T. E. (2016). Improved Classification of 26(6), 346–352.Urinary Tract Infection: Future Considerations. *European Urology Supplements*, 15(4), 71–80.
- 133.Sommers, C., Sheen, S., Scullen, O. J and Mackay, W. (2017). Inactivation of *Staphylococcus saprophyticus* in chicken meat and purge using thermal processing, high pressure processing, gamma radiation, and ultraviolet light (254 nm). *Food Control*, 75, 78–82.
- 134.Spaulding. C et Hultgren.S (2016). Adhesive Pili in UTI Pathogenesis and Drug Development. *Pathogens*, 5(1), 30.
- 135.Stefaniuk, E, Suchocka, U, Bosacka, K and Hryniewicz, W. (2016). Etiology and antibiotic susceptibility of bacterial pathogens responsible for community-acquired urinary tract infections in Poland. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 35(8), 1363–1369.
- 136.Strahilevitz, J., Jacoby, G. A., Hooper, D. C and Robicsek, A. (2009). Plasmid-Mediated Quinolone Resistance: a Multifaceted Threat. *Clinical Microbiology Reviews*, 22(4)
- 137.Subashchandrabose, S and Mobley, H. L. T. (2016). Virulence and Fitness Determinants of Uropathogenic Escherichia coli. *Urinary Tract Infections*, 235–261.
138. Sylvie.C,(2009).La résistance aux antibiotiques : un enjeu de santé publique important ! *Le parrainage des antimicrobiens*. Vol. 42
- 139.Taconelli.E, Carrara.E *et al* (2018). Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis.*The lancet infection* ;(17).
- 140.Tangden, T., Adler, M., Cars, O., Sandegren, L and Lowdin, E. (2013). Frequent emergence of porin-deficient subpopulations with reduced carbapenem susceptibility in ESBL-producing Escherichia coli during exposure to ertapenem in an in vitro

- pharmacokinetic model. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68(6), 1319–1326.
141. Tenover, F. C. (2006). Mechanisms of Antimicrobial Resistance in Bacteria. *The American Journal of Medicine*, 119(6), S3–S10.
142. Thänert, R., Reske, K. A *et al* (2019). Comparative Genomics of Antibiotic-Resistant Uropathogens Implicates Three Routes for Recurrence of Urinary Tract Infections. *mBio*, 10(4).
143. Tsivkovski, R., Totrov, M. and Lomovskaya, O. (2020). Biochemical Characterization of QPX7728, a New Ultra-Broad-Spectrum Beta-lactamase Inhibitor of Serine and Metallo-Beta-Lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.
144. Vasudevan, A., Mukhopadhyay, A., Li, J., Yuen, E. G. Y and Tambyah, P. A. (2014). A prediction tool for nosocomial multi-drug resistant gram-negative bacilli infections in critically ill patients - prospective observational study. *BMC Infectious Diseases*, 14:615
145. Vila, J, Sàez-Lopez, E *et al.* (2016). Escherichia coli: an old friend with new tidings. *FEMS Microbiology Reviews*, 40(4), 437–463.
146. Vittecoq, M, Godreuil, S *et al* (2016). Antimicrobial resistance in wildlife. *Journal of Applied Ecology*, 53(2), 519–529.
147. Von Wintersdorff, C, Penders, J *et al.* (2016). Dissemination of Antimicrobial Resistance in Microbial Ecosystems through Horizontal Gene Transfer. *Frontiers in Microbiology*, 7.
148. Wagenlehner, M. E., Daniel, J *et al* (2019). Once-Daily Plazomicin for Complicated Urinary Tract Infections. *The new england journal of medicine*, P: 729-40.
149. Walsh, T. R. (2010). Emerging carbapenemases: a global perspective. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 36, S8–S14.
150. Walsh, T. R., Weeks, J., Livermore, D. M and Toleman, M. A. (2011). Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. *The Lancet Infectious Diseases*, 11(5), 355–362.
151. Wang, J, Jiao, H *et al.* (2019). Baicalin Inhibits Biofilm Formation and the Quorum-Sensing System by Regulating the MsrA Drug Efflux Pump in *Staphylococcus saprophyticus*. *Frontiers in Microbiology*, 10.

152. Wassilew.N, Seth-Smith.H.M.B *et al* (2018). Outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* clone ST796, Switzerland, December 2017 to April 2018. *Euro Surveill.* 23(29).
153. Watkins, R. R., Holubar, M and David, M. Z. (2019). Antimicrobial resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to newer antimicrobial agents. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.
154. Wiedemann, B., Heisig, A and Heisig, P. (2014). Uncomplicated Urinary Tract Infections and Antibiotic Resistance—Epidemiological and Mechanistic Aspects. *Antibiotics*, 3(3), 341–352.
155. Wistrand-Yuen, E., Knopp, M., Hjort, K., Koskiniemi, S., Berg, O. G and Andersson, D. I. (2018). Evolution of high-level resistance during low-level antibiotic exposure. *Nature Communications*, 9(1).
156. Wozaniak.A (2012). Porin alterations present in non-carbapenemase producing *Enterobacteriaceae* with high and intermediate levels of carbapenem resistance in Chile. *Journal of medical microbiology*, V :61.
157. Wozniak, R. A. F and Waldor, M. K. (2010). Integrative and conjugative elements: mosaic mobile genetic elements enabling dynamic lateral gene flow. *Nature Reviews Microbiology*, 8(8), 552–563.
158. Wright, G. D. (2011). Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Chemical Communications*, 47(14), 4055.
159. Yala.D, Merad.A.S, Mohamedi.D and Ouar korich.M.N(2001) Resistance Bacterienneaux Antibiotiques S Médecine Du Maghreb 2001 N°91
160. Yang, S.-C., Lin, C.-H., Aljuffali, I. A and Fang, J.-Y. (2017). Current pathogenic *Escherichia coli* foodborne outbreak cases and therapy development. *Archives of Microbiology*, 199(6), 811–825.
161. Yarbrough.M.L and Burnham.C.A. D (2016). The ABCs of STIs: An Update on Sexually Transmitted Infections. *Clinical Chemistry*, 62(6), 811–823.
162. Yasir, M., Willcox, M and Dutta, D. (2018). Action of Antimicrobial Peptides against Bacterial Biofilms. *Materials*, 11(12), 2468.
163. Zahir, H, Draiss.G, Rada.N, Abourrahouat.A, Ait sab Imane, Sbihi, M, Bouskraoui.M and Soraa, N. (2019). Écologie microbienne et sensibilité aux antibiotiques des bactéries isolées d'infections urinaires chez l'enfant au Maroc. *Revue Francophone Des Laboratoires*, (511), 65–70
164. Zaidi.N, Thomas.D and Chughtai.B (2018). Management of Chronic Prostatitis (CP).

المخلص

إن التهابات المسالك البولية مشكلة حقيقية للصحة العامة والتي تمثل 20 إلى 50٪ من جميع الإصابات التي تحدث أثناء العلاج في المستشفى. تصيب التهابات المسالك البولية حوالي 150 مليون شخص حول العالم كل عام. وهي ناتجة عن البكتيريا **Gram positive** و **Gram negative** تأتي عادة من الأمعاء. تعتبر البكتيريا *Escherichia.Coli* العامل الأكثر شيوعاً لأنه يشكل مجتمعات بكتيرية متخصصة داخل الخلايا في تجويف المثانة. يؤدي سوء استخدام العوامل المضادة للميكروبات (الاستخدام المفرط والوصفات غير الكافية) إلى استعمار أو إصابة المرضى بالبكتيريا المقاومة للمضادات الحيوية، مثل *Staphylococcus aureus* المقاومة **Meticilline (MRSA)** و **entérocoques** المقاومة لـ **vancomycine (VRE)**، والبكتيريا **Gram Negative** شديدة المقاومة والتي تمثل تهديداً كبيراً للصحة العامة العالمية. يمكن أن تكون البكتيريا مقاومة بشكل طبيعي لبعض المضادات الحيوية مثل *Pseudomonas aeruginosa*، من ناحية أخرى، تكتسب البكتيريا الأخرى مقاومتها عن طريق إعادة الترتيب الجيني مثل طفرة الجينات في *Escherichia.Coli* و *Enterobacter*. تمتلك البكتيريا المسببة للأمراض مجموعة متنوعة من الآليات التي غالباً ما تسمح للكائنات الدقيقة بمقاومة جزيئات متعددة، بما في ذلك المنظفات والمطهرات والمضادات الحيوية. تشمل هذه الآليات التعطيل الأنزيمي لمضادات الجراثيم، وتعديل الهدف، والتدفق النشط وعدم النفاذية من أجل تحييد تأثير المضاد الحيوي، مما يضمن أيضاً مستوى منخفضاً من التركيز داخل الخلايا أقل من فعاليته. يمكن أن تؤدي العدوى الناتجة عن البكتيريا المقاومة للمضادات الحيوية إلى زيادة معدلات الاعتلال والوفيات لدى المرضى، ولكنها تطيل أيضاً مدة بقائهم لأن هذه المقاومة غالباً ما تؤخر بدء العلاج بالمضادات الحيوية المناسبة.

الكلمات المفتاحية: عدوى المسالك البولية، مسببات الأمراض البولية، المقاومة البكتيرية، آلية المقاومة الجزيئية

Résumé

Les infections urinaires nosocomiales sont fréquentes suite à une hospitalisation. Les infections urologiques infectent annuellement des dizaines de millions de personnes dans le monde. Causées par des uropathogènes *E. Coli* forme des communautés bactériennes intracellulaires spécialisées dans l'urothélium de la vessie. Le mésusage des agents antimicrobiens (surconsommation et prescription inadéquate) conduit à la colonisation ou à l'infection de patients par des bactéries résistantes aux antibiotiques, comme les *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline (SARM), les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV), et les bacilles à Gram négatif hautement résistants et ce qui représente un danger majeur pour la santé publique mondiale. Les bactéries peuvent être naturellement résistantes à certains antibiotiques tels que *Pseudomonas aeruginosa* par contre d'autres bactéries acquissent leurs résistances par des réarrangements génétiques tels que la mutation des gènes chez *Escherichia.Coli* et *Enterobacter spp* et aussi le transfert horizontal des gènes par conjugaison, transformation ou transduction. Les uropathogènes possèdent une variété de mécanismes leur permettant de résister à des antibiotiques. Ces mécanismes englobent l'inactivation enzymatique des antibactériens, modification de la cible, efflux actif et l'imperméabilité dans le but de neutraliser l'action de l'antibiotique assurant aussi un faible niveau de concentration intracellulaire au-dessous de son efficacité. Les infections dues aux bactéries résistantes aux antibiotiques peuvent entraîner une augmentation de la morbidité et de la mortalité des patients, mais aussi allonger leur durée de séjour parce cette résistance retarde souvent la mise en place d'une antibiothérapie adaptée.

Les mots clés : Infection urinaire, nosocomiale ; uropathogènes, antibiorésistance, mécanisme moléculaire

Abstract

nosocomial urinary tract infection is frequent. Urological infections infect dizaines of million people worldwide each year. Uropathogen *Eschérichia.Coli* forms intracellular bacterial communities specialized in bladder urothelium. Misuse of antimicrobial agents (overconsumption and inadequate prescribing) leads to colonization or infection of patients with antibiotic-resistant bacteria, such as meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), vancomycin-resistant *Enterococci* (VRE) and highly resistant Gram-negative bacilli, which pose a major threat to global public health. Bacteria can be naturally resistant to certain antibiotics such as *Pseudomonas aeruginosa* but other bacteria acquire their resistance by genetic rearrangement such as gene mutation in *Eschérichia.Coli* and *Enterobacter. Spp* and also the horizontal gene transfers by conjugation, transformation or transduction. Urophatogens have a variety of mechanisms that often allow microorganisms to resist to antibiotics. These mechanisms include enzymatic inactivation of antibacterial, modification of the target, active efflux and impermeability in order to neutralize the action of the antibiotic also ensuring a low level of intracellular concentration below its effectiveness. Infections caused by antibiotic-resistant bacteria can lead to increased morbidity and mortality in patients, but can also lengthen their length of stay because this resistance often delays the implementation of appropriate antibiotic therapy.

Keywords: Urinary tract infection; nosocomial; uropathogens, antibiotic resistance, molecular mechanism.