

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
People's Democratic Republic of Algeria
The Minister of Higher Education and Scientific Research

ⵜⴰⵎⴰⵎⴰⵏⵜ ⵏ ⵏⵓⵏⵉⵎⴰⵏ ⵏ ⵜⴰⵎⴰⵎⴰⵏⵜ
ABOU BEKR BELKAID UNIVERSITY OF
TLEMCEN
FACULTY OF MEDICINE
MEDICINE DEPARTMENT
Dr. B. BENZERDJEB



جامعة أبو بكر بلقايد – تلمسان
كلية الطب
قسم الطب
د. ب. بن زرجب

n° Année 2022-2023

THESE DE DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES

PREVALENCE ET RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES DES GERMES RESPONSABLES DE PYELONEPHRITE AIGUE DE L'ADULTE AU CHU TLEMCEN

Dr. BOUSSELHAM ép. AISSANI Ammara

Maître Assistante en Microbiologie Médicale

Soutenue publiquement, le 09.02.2023

Composition du jury :

Président : Professeur Wahiba AMHIS	Faculté de médecine d'Alger 1
Membres : Professeur Chafia BENTCHOUALA	Faculté de médecine de Constantine
Professeur Samia BENCHOUK	Faculté de médecine de Tlemcen
Professeur Lahcen BENMAHDI (MCA)	Faculté de médecine d'Oran
Directeur de thèse : Professeur Kamel KEZZAL	Faculté de médecine d'Alger 1
Codirecteur de thèse : Professeur Hanifa ZIANE	Faculté de médecine d'Alger 1

Année 2023

**PREVALENCE ET RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES DES
GERMES RESPONSABLES DE PYELONEPHRITE AIGUE DE
L'ADULTE AU CHU TLEMCEN**

Présentée par

Dr. BOUSSELHAM ép. AISSANI Ammara

Maitre Assistante en Microbiologie Médicale

Directeur de thèse : Professeur Kamel *KEZZAL*

Codirecteur de thèse : Professeur Hanifa *ZIANE*

DEDICACES

Je tiens tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui m'a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

Mes vifs remerciements à mes chers parents *Mohamed mokaddem* et *BENABDELOUAHED Rabha* ; En hommage à tous les sacrifices que vous avez consenti pour moi durant mes années d'études et que vous étiez toujours à mes côtés et m'avaient soutenu et encouragé à progresser dans ma carrière hospitalo-universitaire. Puisse Dieu, tout puissant vous combler de santé, de bonheur et vous procurer une longue vie.

À mon cher époux *Kamel AISSANI*, sans ton indéfectible amour combiné avec ton niveau élevé de compréhension et ton sens aigu du progrès, les interminables moments que j'ai passés à produire cette thèse m'auraient été très ennuyeux et, pour le moins, frustrants pour toi. Je reste donc marqué par ton soutien et ton amour.

À Mes filles *Wissal, Hind et Yasmine* ; C'est à vous mes adorables anges, ma joie, que maman dédie ce travail pour vous dire que vous resterez pour toujours le rayon du soleil qui égaye ma vie. Je vous aime mes petites princesses et je vous souhaite tous le bonheur du monde.

À mes chers et adorables frères et sœurs ainsi que leurs familles ; Sans qui, la vie n'aurait aucun charme, vous me remplissez de joie et de bonheur, je vous aime fort.

À toute ma belle famille (beau père, belle mère, belles sœurs et beaux frères) que dieu vous bénisse pour tout vos encouragements et soutiens.

REMERCIEMENTS

Je dois témoigner d'une marque de reconnaissance envers la présidente et les membres du jury pour l'effort d'évaluation de ce travail de recherche scientifique.

A mon Maître, Madame le Professeur **Wahiba AMHIS**, cheffe de service de Microbiologie au CHU Mustapha Bacha et présidente de la Société Algérienne de Microbiologie Clinique SAMIC ; vous nous faites un grand honneur de présider notre jury de thèse. Les conseils fructueux que vous nous avez prodigués ont été très précieux. Nous vous prions d'accepter nos vifs remerciements et notre profonde reconnaissance.

Un grand merci au Professeur, **Chafia BENTCHOUALA**, à qui je témoigne tout le respect et la reconnaissance pour avoir accepté d'être parmi le jury et de me faire part de ses remarques et conseils pertinents afin de parfaire ce travail de recherche. Nous vous prions de voir dans cette thèse, l'expression de notre estime et de notre reconnaissance.

Madame le Professeur, **Samia BENCHOUK**, Vous nous faites un grand honneur d'accepter de juger notre travail. Merci pour vos remarques et orientations constructives. Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre gentillesse méritent toute admiration. Nous vous exprimons notre profond respect et toute notre reconnaissance.

Je ne manquerais pas non plus de remercier Monsieur, le Professeur **Lahcen BENMAHDI**. C'est pour nous, un grand honneur de vous voir siéger dans notre jury. Nous avons apprécié vos remarques si précieuses. Nous vous sommes très reconnaissants de la spontanéité et de la gentillesse avec lesquelles vous avez accepté de juger notre travail.

Ce travail n'aurait pu être mené à bien sans l'aide de mon Directeur de thèse, Professeur **Kamel KEZZAL** ; votre clairvoyance, l'esprit critique et l'art de combiner dans l'harmonie les aspects scientifiques et personnels ont très grandement contribué à la qualité de ce travail. Je tiens à vous exprimer mon entière reconnaissance pour votre aide, votre professionnalisme et votre humanité surtout.

Un grand merci à Madame le Professeur, **Hanifa ZIANE**, elle a contribué énormément à ma formation ; elle a accepté sans aucune réserve de co-encadrer cette thèse et de me faire part de ses remarques et orientations pertinentes qui contribueront, sans nul doute, au perfectionnement du présent travail.

Mes vifs remerciements à tout qui m'ont aidé à l'élaboration de ce travail particulièrement **Pr CHABNI Nafissa** « Professeur en épidémiologie » qui m'a beaucoup aidé, merci encore une fois pour votre aide précieuse.

Pour la réalisation de la présente thèse de doctorat en sciences médicales, j'ai bénéficié de la collaboration de quelques personnes à l'échelle locale et nationale que je voudrais remercier du fond de mon cœur.

Pr TALI-MAAMAR Hassiba	Institut pasteur d'Algérie
Dr DALI YAHIA Radia	EHU Oran
Dr ZOUAGUI Souad	CHU Oran
Dr LOUAIL Ahmed	HMRUO
Dr BOULENOUAR Housseem	Généticien à la faculté de Médecine de Tlemcen
Dr BOUHRAOUA Salma	Institut pasteur d'Algérie
Dr DJIDJIC Fatema	Institut pasteur d'Algérie
Mme GUETTOU Badia	Institut pasteur d'Algérie

Enfin, je remercie tout le personnel médical et paramédical du service microbiologie médicale, service des maladies infectieuses et le service de néphrologie du Centre Hospitalo-Universitaire de Tlemcen.

TABLE DES MATIERES

DEDICACES	i
REMERCIEMENTS	ii
LISTE DES FIGURES	xi
LISTE DES TABLEAUX	xiv
LISTE DES ABREVIATIONS	xvi
I. INTRODUCTION.....	1
II. PROBLEMATIQUE ET OBJECTIFS	3
III. REVUE DE LITTERATURE.....	5
III. 1. Rappel anatomique et physiologique de l'appareil urinaire	5
III.2. Définitions et classifications.....	6
III.2.1. Infections urinaires	6
III.2.2. Pyélonéphrite aigue.....	6
III.2.2.1. Pyélonéphrite aiguë simple sans risque de complication, non grave	7
III.2.2.2. Pyélonéphrite aiguë à risque de complication, non grave	7
III.2.2.3. Pyélonéphrites aiguës graves	7
III.3. Epidémiologie	8
III.3.1. Prévalence, incidence	8
III.3.2. Epidémiologie microbienne et résistance aux antibiotiques	8
III.3.3. Taux de mortalité	10
III.4. Physiopathologie.....	10
III.4.1. Portes d'entrées	10
III.4.1.1. La voie ascendante.....	10
III.4.1.2. La voie hématogène	11
III.4.2. Les facteurs favorisant la PNA.....	11
III.4.2.1. Facteurs bactériologiques.....	11
III.4.2.2. Facteurs mécaniques	11
III.4.2.3. Facteurs iatrogènes	11

III.4.2.4. Facteurs liés aux terrains	11
III.4.3. Moyens de défense de l'hôte.....	13
III.5. Agents étiologiques.....	13
III.5.1. <i>Escherichia coli</i>	14
III.5.1.1. Taxonomie.....	14
III.5.1.2. Habitat et pouvoir pathogène	14
III.5.1.3. Caractères bactériologiques.....	14
III.5.1.4. Sensibilité naturelle aux antibiotiques	16
III.5.2. <i>Klebsiella pneumoniae subsp. pneumoniae</i>	17
III.5.3. <i>Proteus mirabilis</i>	19
III.5.4. <i>Staphylococcus saprophyticus</i>	21
III.5.5. <i>Staphylococcus aureus</i>	23
III.5.6. <i>Enterococcus</i> spp.	23
III.5.7. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	25
III.6. Résistance bactérienne aux antibiotiques.....	28
III.6.1. Résistance aux β -lactamines	29
III.6.1.1. Mécanismes et support génétique	29
III.6.1.1.1. Imperméabilité	29
III.6.1.1.2. Efflux.....	30
III.6.1.1.3. Modification de PLP	30
III.6.1.1. 4. Inactivation enzymatique par les β -lactamases	30
III.6.1.2. Facteurs de risque de résistance	34
III.6.1.3. Détection phénotypique de la résistance aux β -lactamines	35
III.6.1.3.1. Détection des BLSE	35
III.6.1.3.2. Détection des céphalosporinases hyper produites AmpC	36
III.6.1.3.3. Détection des carbapénèmases	36
III.6.2. Résistance aux fluoroquinolones	37
III.7. Manifestations cliniques.....	40
III.8. Diagnostic	42

III.8.1. Clinique	42
III.8.2. Biologique	42
III.8.2. 1. La bandelette urinaire BU	42
III.8.2.2. Examen cyto bactériologique des urines	43
III.8.2.2.1. Prélèvement	43
III.8.2.2.2. Examen macroscopique	44
III.8.2.2.3. Examen cytologique	44
III.8.2.2.4. Examen bactériologique	45
III.8.2.3. Les hémocultures	48
III.8.2.4. Autres examens biologiques	49
III.8.3. Radiologique	49
III.9. Traitement	50
III.9.1. Principe	50
III.9.2. Modalités du traitement antibiotique	51
III.10. Evolution et suivi	54
IV. MATERIEL ET METHODES	55
IV.1. Type d'étude	55
IV.2. Lieu de l'étude	55
IV.3. Période de l'étude	55
IV.4. Population d'étude	55
IV.4.1. Critères d'inclusion	55
IV.4.2. Critères de non inclusion	56
IV.5. Déroulement de l'étude	56
IV.5.1. Moyens matériels	56
IV.5.2. Diagnostic bactériologique	56
IV.5.2.1. Les prélèvements	56
IV.5.2.2. Fiche d'enquête ou de renseignement	57
IV.5.2.3. Processus technique	58
IV.5.2.3.1. Etude cyto bactériologique des urines (ECBU)	58

IV.5.2.3.2. Hémocultures	62
IV.5.2.3.3. Détermination des phénotypes de résistance	62
IV.5.2.3.4. Etude des gènes de résistance aux β -lactamines	64
IV.6 .Techniques d'exploitation des résultats	66
V.RESULTATS	67
V.1. Répartition des cas de PNA par sexe	67
V.2. Répartition des cas de PNA selon l'âge.....	67
V. 3. Répartition des cas de PNA par sexe et âge	68
V.4. Répartition des cas de PNA selon la situation familiale.....	68
V.5. Répartition des cas de PNA selon la situation familiale et le sexe	69
V.6. Répartition des cas de PNA selon la provenance.....	69
V.7. Répartition des cas de PNA hospitalisés selon le service d'hospitalisation.....	70
V.8. Répartition des cas de PNA par année d'étude	70
V.9. Répartition des cas de PNA selon le mois.....	71
V.10. Répartition des femmes mariées atteintes de PNA selon la grossesse	71
V.11. Répartition des cas de PNA de la femme enceinte selon l'âge de la grossesse	72
V.12. Répartition des cas de PNA de la femme enceinte selon le nombre de gestations et de parité.....	72
V.13. Répartition des cas de PNA selon la présence des symptômes cliniques	73
V.14. Répartition des cas de PNA selon la présence des anomalies de l'arbre urinaire.....	73
V.15. Répartition des cas de PNA présentant une anomalie de l'arbre urinaire selon le type de l'anomalie	74
V.16. Répartition des cas de PNA selon les ATCD d'infections du tractus urinaire au cours de l'année précédente.....	74
V.17. Répartition des cas de PNA selon le terrain diabétique.....	75
V.18. Répartition des cas de PNA selon les ATCD de prise d'antibiotiques.....	75
V.19. Répartition des cas de PNA selon les ATCD d'hospitalisation	76
V.20. Répartition des cas de PNA selon les ATCD d'intervention chirurgicale	76
V.21. Répartition des cas de PNA selon la notion du sondage vésical.....	77
V.22. Répartition des cas de PNA selon la présence de la néphrostomie	77
V.23. Répartition des cas de PNA selon la gravité	78

V.24. Répartition des cas de PNA selon l'origine	78
V.25. Répartition des cas de PNA selon les infections associées	79
V.26. Répartition des cas de PNA selon le bilan sanguin	79
V.27. Répartition des cas de PNA selon le bilan radiologique	80
V.28. Répartition des cas de PNA selon le traitement probabiliste	80
V.29. Répartition des cas de PNA selon la bandelette urinaire et la cytologie	81
V.30. Répartition des cas de PNA selon la culture bactérienne des urines	81
V.31. Répartition des cas de PNA à culture positive selon le nombre de germes	82
V.32. Répartition des germes responsables de PNA par groupe bactérien	82
V.33. Répartition des germes isolés des cas de PNA.....	83
V.34. Répartition des cas de PNA selon les résultats des hémocultures effectuées	84
V.35. Répartition des germes responsables de PNA de l'adulte selon le sexe.....	85
V.36. Répartition des germes isolés selon l'origine de la PNA	86
V.37. Répartition des bactéries isolées des cas de PNA acquises sur sonde urinaire	87
V.38. Répartition des bactéries isolées des cas de PNA acquises sur lithiase	87
V.39. Répartition des germes isolés des cas de PNA chez les femmes enceintes	88
V.40. Répartition des bactéries isolées des cas de PNA chez les transplantés rénaux	88
V.41. Profil de résistance aux antibiotiques des souches d' <i>Escherichia coli</i> isolées des cas de PNA de l'adulte au CHU Tlemcen	89
V.42. Profil de résistance aux antibiotiques des souches de <i>K. pneumoniae</i> responsables de PNA de l'adulte au CHU Tlemcen.....	90
V.43. Profil de résistance aux antibiotiques des souches de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> isolées des cas de PNA au CHU Tlemcen	91
V.44. Profil de résistance aux antibiotiques des souches d' <i>Enterococcus faecium</i> isolées des cas de PNA de l'adulte au CHU Tlemcen.....	92
V.45. Profil de résistance aux antibiotiques des souches d' <i>Enterococcus faecalis</i> isolées des cas de PNA de l'adulte au CHU Tlemcen.....	93
V.46. Profil de résistance aux antibiotiques des souches de <i>Proteus mirabilis</i> isolées des cas de PNA de l'adulte au CHU Tlemcen.....	94
V.47. Profil de résistance aux antibiotiques des souches d' <i>Enterobacter</i> spp. isolées des cas de PNA de l'adulte au CHU Tlemcen	95
V.48. Profil de résistance aux antibiotiques des souches de <i>Staphylococcus aureus</i> isolées des cas de PNA de l'adulte au CHU Tlemcen.....	96

V.49. Profil de résistance aux céfotaxime des entérobactéries isolées des cas de PNA de l'adulte au CHU Tlemcen.....	97
V.50. Profil de résistance des entérobactéries isolées des cas de PNA selon la sécrétion de β -lactamase à spectre élargi (EBLSE)	98
V.51. Répartition des EBLSE selon l'espèce bactérienne	99
V.52. Répartition des EBLSE selon l'origine de PNA	99
V.53. Répartition des EBLSE selon la gravité de la PNA.....	100
V.54. Profil de résistance des EBLSE aux aminosides, ciprofloxacine et sulfaméthoxazole-triméthoprime	100
V.55. Répartition des EBLSE selon la prise d'antibiotiques.....	101
V.56. Répartition des EBLSE selon les ATCD d'hospitalisation	101
V.57. Répartition des EBLSE selon les ATCD d'intervention chirurgicale	102
V.58. Répartition des EBLSE selon la présence d'une sonde urinaire.....	102
V.59. Répartition des EBLSE selon le terrain diabétique	103
V.60. Profil de résistance des bactéries (Gram positif et Gram négatif) à la ciprofloxacine	104
V.61. Répartition de la résistance à la ciprofloxacine selon l'âge supérieur à 65 ans	105
V.62. Répartition de la sensibilité à la ciprofloxacine selon la notion de prise des antibiotiques.....	106
V.63. Répartition de la sensibilité à la ciprofloxacine selon les ATCD d'hospitalisation .	106
V.64. Répartition de la sensibilité à la ciprofloxacine selon les ATCD d'intervention chirurgicale	107
V.65. Répartition de la résistance à la ciprofloxacine selon la présence d'une sonde urinaire	107
V.66. Répartition des entérobactéries selon le profil de la résistance aux céfotaxime et ciprofloxacine	108
V.67. Répartition des entérobactéries CIP R CTX R selon l'espèce	108
V.68. Facteurs de risque de la résistance des entérobactéries au céfotaxime et ciprofloxacine	109
V.69. Place des entérobactéries productrices de carbapénèmases	109
V.70. Profil de résistance des souches productrices de carbapénèmase	110
V.71. Impact de la pandémie Covid-19 sur la résistance bactérienne aux antibiotiques des souches de PNA de l'adulte au CHU Tlemcen	110
V.72. Répartition des cas de PNA selon le traitement adapté.....	111
V.73. Etude des gènes de résistances aux β -lactamines	112

V.73.1. Recherche des gènes <i>bla_{TEM}</i> , <i>bla_{HSV}</i>	112
V.73.2. Recherche du gène <i>bla_{CTXMI}</i> chez les souches d'EBLSE	113
V.73.3. Recherche du gène <i>bla_{NDM-1}</i> New Delhi metallo- β -lactamase chez les entérobactéries productrices de carbapénèmase (EPC)	114
V.74. Répartition des cas de PNA selon l'évolution.....	114
V.75. Répartition des patients décédés selon le sexe	115
V.76. Répartition des patients décédés selon l'âge	115
V.77. Répartition des patients décédés selon le germe	116
V.78. Répartition des patients décédés selon les pathologies associées	116
V.79. Les facteurs de risque associés au décès	117
V.80. Le devenir des transplantés rénaux présentant une PNA	118
VI. DISCUSSION	119
VII. CONCLUSION	130
VIII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	132
ANNEXES	123

Liste des figures

Numéro	Titre.....	Page
Figure 1:	Anatomie des reins	5
Figure.2:	Quatre facteurs de virulence bien caractérisés chez les souches classiques et hypervirulentes de <i>K. pneumoniae</i>	19
Figure 3:	Facteurs de virulence chez le <i>Staphylococcus saprophyticus</i>	23
Figure 4:	Entrée des molécules de β -lactamines dans le périplasme d' <i>E. coli</i>	29
Figure 5:	Bandelette urinaire typiquement positive aux nitrites et leucocytes	43
Figure 6:	Représentation schématique de l'ensemencement et de la numération bactérienne par la technique utilisant l'anse calibrée.....	46
Figure.7:	Uroscanner mettant en évidence une pyélonéphrite gauche compliquée d'une abcédation avec pyonéphrose.....	49
Figure 8:	Prélèvement d'urine chez un patient présentant une stomie de type Bricker	57
Figure 9:	Numération bactérienne urinaire par ensemencement à l'anse calibrée	59
Figure10:	Arbre expliquant le test appliqué pour le phénotypage des Entérobactéries présentant le profil de résistance (CTX \leq 27mm, et/ou CAZ \leq 22mm, et/ou ATM \leq 27mm, et IPM \geq 23).....	62
Figure 11:	Test de synergie d'une souche de <i>K. pneumoniae</i> responsable de PNA de l'adulte au CHU Tlemcen (image en bouchon de champagne).....	63
Figure 12:	Test de double disque positif pour une souche de PNA de l'adulte au CHU Tlemcen	63
Figure 13:	Test à l'EDTA positif d'une entérobactérie productrice de carbapénèmase isolée d'un cas de PNA de l'adulte au CHU Tlemcen	64
Figure 14:	Répartition des cas de PNA par sexe	67
Figure 15:	Répartition des cas de PNA par classe d'âge.....	67
Figure 16:	Répartition des cas de PNA selon la classe d'âge et le sexe.....	68
Figure 17:	Répartition des cas de PNA selon la situation familiale	68
Figure 18:	Répartition des cas de PNA selon la situation familiale et le sexe	69
Figure 19:	Répartition des cas de PNA selon la provenance	69
Figure 20:	Répartition des cas de PNA hospitalisés selon le service d'hospitalisation	70
Figure 21:	Répartition des cas de PNA selon la période de l'étude	70
Figure 22:	Répartition des cas de PNA selon le mois	71

Figure 23: Répartition des femmes mariées atteintes de PNA selon la grossesse	71
Figure 24: Répartition des cas de PNA de la femme enceinte selon l'âge de la grossesse	72
Figure 25: Répartition des cas de PNA de la femme enceinte selon le nombre de gestation et de parité.....	72
Figure 26: Répartition des cas de PNA selon la présence des symptômes cliniques	73
Figure 27: Répartition des cas de PNA selon la présence des anomalies de l'arbre urinaire...	73
Figure 28: Répartition des cas de PNA selon le type d'anomalie de l'arbre urinaire	74
Figure 29: Répartition des cas de PNA selon les antécédents d'infections urinaires au cours de l'année précédente.....	74
Figure 30: Répartition des cas de PNA selon le terrain diabétique	75
Figure 31: Répartition des cas de PNA selon les ATCD de prise des antibiotiques	75
Figure 32: Répartition des cas de PNA selon les ATCD d'hospitalisation	76
Figure 33 : Répartition des cas de PNA selon les ATCD d'intervention chirurgicale	76
Figure 34: Répartition des cas de PNA selon la notion du sondage vésical	77
Figure 35: Répartition des cas de PNA selon la présence de la néphrostomie	77
Figure 36: Répartition des cas de PNA selon la gravité	78
Figure 37: Répartition des cas de PNA selon l'origine	78
Figure 38: Répartition des cas de PNA selon les infections associées	79
Figure 39: Répartition des cas de PNA selon le bilan sanguin	79
Figure 40: Répartition des cas de PNA selon le bilan radiologique	80
Figure 41: Répartition des cas de PNA selon le traitement probabiliste	80
Figure 42: Répartition des cas de PNA selon la culture bactérienne des urines	81
Figure 43: Répartition des cas de PNA à culture positive selon le nombre de germes	82
Figure 44: Répartition des germes responsables de PNA par groupe bactérien	82
Figure 45: Répartition des cas de PNA selon les résultats des hémocultures effectuées	84
Figure 46: Répartition des bactéries isolées des cas de PNA acquises sur sonde urinaire	87
Figure 47: Répartition des bactéries isolées des cas de PNA acquises sur lithiase.....	87
Figure 48: Répartition des bactéries isolées des cas de PNA de la femme enceinte.....	88
Figure 49: Répartition des bactéries isolées des cas de PNA chez les transplantés rénaux	88
Figure 50: Profil de résistance des entérobactéries isolées des cas de PNA aux céfotaxime ..	97
Figure 51: Profil de résistance des entérobactéries isolées des cas de PNA selon la sécrétion de β -lactamase à spectre élargi (BLSE).....	98
Figure 52: Répartition des EBLSE selon l'origine de la PNA.....	99

Figure 53: Répartition des EBLSE selon la gravité de la PNA.....	100
Figure 54: Profil de résistance des EBLSE aux aminosides, ciprofloxacine et sulfaméthoxazole-triméthoprime	100
Figure 55: Répartition des EBLSE selon la prise d'antibiotiques	101
Figure 56: Répartition des EBLSE selon les ATCD d'hospitalisation.....	101
Figure 57: Répartition des EBLSE selon les ATCD d'intervention chirurgicale	102
Figure 58: Répartition des EBLSE selon la présence d'une sonde urinaire	102
Figure 59: Répartition des EBLSE selon le terrain diabétique	103
Figure 60: Profil de résistance des bactéries isolées à la ciprofloxacine	105
Figure 61: Répartition de la sensibilité à la ciprofloxacine selon l'âge supérieur à 65 ans ...	105
Figure 62: Répartition de la sensibilité à la ciprofloxacine selon les ATCD de prise des antibiotiques	106
Figure 63: Répartition de la sensibilité à la ciprofloxacine selon les ATCD d'hospitalisation.....	106
Figure 64: Répartition de la sensibilité à la ciprofloxacine selon les ATCD d'intervention chirurgicale	107
Figure 65: Répartition de la résistance à la ciprofloxacine selon la présence d'une sonde urinaire	107
Figure 66: Répartition des entérobactéries selon le profil de la résistance aux céfotaxime et ciprofloxacine.....	108
Figure 67: Répartition des entérobactéries CIP R CTX R selon l'espèce	108
Figure 68: Place des entérobactéries productrices de carbapénèmase	109
Figure 69: Profil de résistance des entérobactéries productrices de carbapénèmase	110
Figure 70: Répartition de la résistance aux antibiotiques selon la pandémie Covid-19.....	111
Figure 71: Répartition des cas de PNA selon le traitement adapté	111
Figure 72: Résultat PCR point final <i>bla_{TEM}</i> , <i>bla_{HSV}</i>	112
Figure 73: Résultat PCR point final du gène <i>bla_{CTXMI}</i> pour les souches d'EBLSE isolées des cas de PNA de l'adulte au CHU Tlemcen	113
Figure 74: Résultat PCR point final du gène <i>bla_{NDM-1}</i> pour les souches d'EPC isolées des cas de PNA de l'adulte au CHU Tlemcen	114
Figure 75: Répartition des cas de PNA selon l'évolution.....	114
Figure 76: Répartition des patients décédés selon le sexe	115
Figure 77: Répartition des patients décédés selon l'âge	115
Figure 78: Devenir des transplantés rénaux présentant une PNA.....	118

Liste des tableaux

Numéro	Titre	page
Tableau 1:	Classification des uropathogènes	13
Tableau 2:	Facteurs de risque de colonisation ou d'infection par un entérocoque.	25
Tableau 3 :	Phénotypes de résistance aux quinolones chez les entérobactéries : mécanismes probables	39
Tableau 4:	Recommandations de l'AFFSSAPS sur le bon usage des antibiotiques	52
Tableau 5:	Seuil de significativité de la bactériurie en fonction du groupe d'uropathogènes	60
Tableau 6:	Séquence des gènes de résistances aux β -lactamines.	65
Tableau 7:	Mix réactionnel pour la recherche des gènes de résistance aux β -lactamines	65
Tableau 8:	Répartition des cas de PNA selon la bandelette urinaire et la cytologie	81
Tableau 9:	Répartition des germes isolés des cas de PNA de l'adulte au CHU Tlemcen	83
Tableau 10:	Répartition des germes responsables de PNA de l'adulte selon le sexe	85
Tableau 11:	Répartition des germes isolés selon l'origine du PNA	86
Tableau 12:	Profil de résistance aux antibiotiques des souches d' <i>Escherichia coli</i> isolées des cas de PNA au CHU Tlemcen	89
Tableau 13:	Profil de résistance aux antibiotiques des souches de <i>K. pneumoniae</i> responsables de PNA de l'adulte au CHU Tlemcen.	90
Tableau 14:	Profil de résistance aux antibiotiques des souches de <i>P. aeruginosa</i> chez les cas de PNA de l'adulte au CHU Tlemcen	91
Tableau 15:	Profil de résistance de l' <i>Enterococcus faecium</i> des cas de PNA de l'adulte au CHU Tlemcen	92
Tableau 16:	Profil de résistance aux antibiotiques des souches d' <i>Enterococcus faecalis</i> isolées des cas de PNA de l'adulte au CHU Tlemcen	93
Tableau 17:	Profil de résistance aux antibiotiques des souches de <i>Proteus mirabilis</i> isolées des cas de PNA de l'adulte au CHU Tlemcen	94
Tableau 18:	Profil de résistance aux antibiotiques des souches d' <i>Enterobacter</i> spp. isolées des cas de PNA de l'adulte au CHU Tlemcen	95
Tableau 19:	Profil de résistance aux antibiotiques des souches de <i>Staphylococcus aureus</i> isolées des cas de PNA de l'adulte au CHU Tlemcen	96
Tableau 20:	Profil de résistance des entérobactéries isolées des cas de PNA aux céfotaxime.	97

Tableau 21: Profil de résistance des entérobactéries isolées des cas de PNA (N=64) selon la sécrétion de β -lactamase à spectre élargi (EBLSE).....	98
Tableau 22: Répartition des entérobactéries sécrétrices de BLSE selon l'espèce bactérienne	99
Tableau 23: Profil de résistance des germes à la ciprofloxacine	104
Tableau 24: Facteurs de risque de la résistance des entérobactéries au céfotaxime et ciprofloxacine.....	109
Tableau 25: Impact de la pandémie covid 19 sur la résistance bactérienne aux antibiotiques des souches de PNA de l'adulte au CHU Tlemcen	110
Tableau 26: Répartition des patients décédés selon le germe.....	116
Tableau 27: Répartition des patients décédés selon les pathologies associées.....	116
Tableau 28: Facteurs de risques associés au décès	117
Tableau 29: Répartition des uropathogènes responsables de PNA monomicrobienne selon les séries	122
Tableau 30: Comparaison des germes isolés des PNA communautaires	123
Tableau 31: Comparaison des taux de résistance des souches d' <i>E. coli</i> isolées des cas PNA	124
Tableau 32: Comparaison des taux de résistance des souches de <i>K. pneumoniae</i> isolées des cas de PNA.....	125
Tableau 33: Liste des disques d'antibiotiques utilisés	158

Liste des abréviations

AARN : Algerian Antimicrobial Resistant Network

ADH : Arginine dihydrolase

ADN : Acide désoxyribonucléique

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

ATB : Antibiotique

ATCC : American type culture collection

ATCD : Antécédents

BHRe : Bactéries hautement résistantes émergentes

BGN : Bacilles à Gram négatif

BLSE : β -lactamases à spectre étendu

BU : Bandelette urinaire

CHN : Céphalosporinase de haut niveau

CHU : Centre Hospitalo-universitaire

CIM : Classification internationale des maladies

CLED : Cysteine Lactose Electrolyte Déficient

CLSI : Clinical and Laboratory Standards Institute

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CMY : Céphamycinase

CRP : Protéine C réactive

CTX-M : Céfotaximase - munich

CXCR1 : Récepteur de chimiokine

C1G : Céphalosporine de 1^{ère} génération

C2G : Céphalosporine de 2^{ème} génération

C3G : Céphalosporine de 3^{ème} génération

C4G : Céphalosporine de 4^{ème} génération

DsdA : D-sérine désaminase

EBLSE : Entérobactérie sécrétrice de β -lactamase à spectre élargi

ECBU : Examen cytbactériologique des urines

EDTA : Ethylène –diamino-tétra-acétique

EHS : Etablissement Hospitalier Spécialisé

EPC : Entérobactérie productrice de carbapénèmase

EPH : Etablissement Public Hospitalier

ESP : Enterococcal surface protein

FQ : Fluoroquinolones

GES : Guyana Extended-Spectrum β -lactamase

GN : Gélose nutritive

GSF : Gélose au sang frais

GSC : Gélose au sang cuit

HV : Hypervirulente

I : Intermédiaire

IDSA : Infectious Disease Society of America

IBL : Inhibiteur de β -lactamase

IM : Intramusculaire

IMP : Imipenemase

IPA : Institut Pasteur d'Algérie

ITU : Infection du tractus urinaire

IU : Infection urinaire

IV : Intraveineuse

IVU : Infection des voies urinaires
KPC : *Klebsiella pneumoniae*
carbapénémase
LDC : Lysine décarboxylase
LPS : Lipopolysaccharide
MBL : Metallo-β-lactamase
MC : Mac Conkey
mCIM : Modified carbapenem
inactivation method
MF : McFarland
MH : Mueller-Hinton
MHT : Modified Hodge Test
mL : Millilitre
NDM : New Delhi Metallo-Bêta-lactamase
NMC-A : Non-Metallo Carbapénémase A
NS : Non significatif
ODC : Ornithine décarboxylase
OMP : Outer Membrane Protein
OXA : Oxacillinase
Pap : Pyelonephritis-associated pili
PER : *Pseudomonas* Extended Resistance
PLP : Protéines liant pénicilline
PNA : Pyélonéphrite aigue

PO : Per Os
R : Résistant
S : Sensible
SA : Semaine d'aménorrhée
SC : Sous cutanée
SHV : Sulfhydryl variable lactamase
SFC-1 : *Serratia fonticola* carbapénémase
SME : *Serratia marcescens* enzyme
SOFA : Sepsis-related Organ Failure
Assessment
TEM : Temoneira (nom du patient)
TRI : TEM Résistante aux inhibiteurs
UafA : Uro-adhérence facteur A
UafB : Uro-adhérence facteur B
UFC : Unités formant colonie
UMC : Urgences Médico-chirurgicales
UPEC : *Escherichia coli* uropathogène
VEB : Vietnam Extended-spectrum β-
lactamase
VIM : Verona Imipenemase
VP : Voges-Proskauer
μL : MicroLitre

INTRODUCTION

I. INTRODUCTION

Les infections des voies urinaires (IVU) bactériennes sont des infections communautaires fréquentes, en particulier chez les femmes. Les voies urinaires représentent le second site d'infections bactériennes après l'arbre respiratoire. On estime que la moitié des femmes ont eu au moins un épisode d'infection urinaire au cours de leur vie adulte (1). En milieu hospitalier, il s'agit de la première cause d'infections associées aux soins (2).

La pyélonéphrite aiguë (PNA) est la manifestation la plus grave des IVU, et l'une des principales infections bactériennes systémiques rencontrées aux urgences. Elle se caractérise par une inflammation du parenchyme rénal et du bassinet, généralement due à une infection bactérienne ascendante de la vessie ou à des bactéries véhiculées par le sang (3)(4). Elle est distinguée en PNA simple (sans signes de complication) et PNA grave (présence de signes de sepsis grave, de choc septique ou en cas de nécessité de drainage chirurgical ou d'interventions sur les voies urinaires). Ainsi, la première phase d'évaluation d'une pyélonéphrite aiguë (PNA) vise à rechercher des signes de gravité ou de complication (5).

Le diagnostic de la PNA repose sur l'anamnèse, l'examen clinique et l'examen cyto bactériologique des urines (ECBU). Une imagerie peut être indiquée en cas de forme hyperalgique ou de doute diagnostique (6).

En général, les PNA sont monomicrobiennes. Les bactéries impliquées sont avant tout les entérobactéries avec au premier rang *Escherichia coli* (7).

La PNA expose à un double risque : complication à une urosepsie sévère (parfois mortelle) et à une réduction néphronique lorsque le foyer infectieux n'est pas rapidement contrôlé. Le pronostic de la PNA se trouve potentiellement aggravé devant tout retard au traitement ou en cas de traitement antibiotique empirique inapproprié (8). Ce dernier doit tenir compte de l'épidémiologie bactérienne des PNA et de l'évolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques aux échelles nationale et locale.

En l'absence de signes de gravité, un traitement ambulatoire de deux semaines par une fluoroquinolone (FQ) ou une céphalosporine de troisième génération (C3G) est instauré. En revanche, en présence de signes de gravité, une hospitalisation s'impose avec initialement une double antibiothérapie pour une durée de trois à six semaines (9).

Le relais est en fonction de l'évolution clinique et des résultats de l'antibiogramme en cas de documentation bactériologique de la PNA.

L'augmentation de la résistance des uropathogènes aux antibiotiques rend difficile la prise en charge thérapeutique des PNA (10)(11). Ainsi, l'augmentation des fréquences de résistances d'*Escherichia coli* à l'amoxicilline, l'amoxicilline + acide clavulanique et au cotrimoxazole ne permettent pas de recommander ces molécules en traitement probabiliste des PNA (12).

Les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE) ou résistantes aux fluoroquinolones sont devenues des agents pathogènes importants dans les infections nosocomiales ainsi que dans les infections communautaires. La diffusion de ces bactéries entraîne une réduction de l'efficacité clinique du traitement de la PNA et expose au risque d'augmentation des prescriptions de carbapénèmes (13). Ces derniers contribuent à l'émergence des plus redoutées entérobactéries productrices de carbapénémases ; classées comme bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe), et qui font craindre le risque d'impasse thérapeutique (14).

L'Algérie fait partie des pays à forte prévalence de résistance bactérienne aux antibiotiques. Selon les données du dernier rapport du réseau national de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques (20^{ème} Rapport d'évaluation 2019), *Escherichia coli* est la première bactérie responsable d'infections urinaires avec des taux de résistance aux C3G, aux carbapénèmes et à la ciprofloxacine de 12,72 % , 0,60 % et 21,38 % respectivement (15).

Devant ces taux alarmant de la résistance des uropathogènes aux antibiotiques, la gravité des PNA, et l'absence, dans la limite de notre recherche bibliographique, de données quant à la PNA, notre travail monocentrique au CHU de Tlemcen se veut d'identifier les micro-organismes responsables des PNA chez l'adulte, leur profil de résistance aux antibiotiques, notamment les bêta-lactamines et les fluoroquinolones, ainsi que les facteurs de risque d'acquisition de la résistance.

PROBLEMATIQUE ET OBJECTIFS

II. PROBLEMATIQUE ET OBJECTIFS

II.1. Problématique

L'utilisation des antibiotiques a grandement contribué à réduire la mortalité causée par l'infection; néanmoins, à mesure que leur prescription se généralise, le cercle vicieux du développement de nouveaux antibiotiques et de l'émergence de bactéries résistantes ne peut être rompu (16).

La pyélonéphrite aiguë (PNA) représente une urgence diagnostique et thérapeutique.

Bien que la mortalité associée ne soit que de 0,7%, la PNA évolue parfois vers une septicémie, une urémie et une défaillance de plusieurs organes et, par conséquent, des atteintes des pronostics fonctionnel et / ou vital peuvent en résulter (17).

Le traitement probabiliste doit être débuté immédiatement après la réalisation d'un prélèvement d'urine pour étude cyto bactériologique (ECBU).

L'émergence rapide de la résistance des bactéries uropathogènes aux antibiotiques est un grave problème qui complique l'antibiothérapie des PNA et aggrave ainsi le pronostic de cette pathologie.

L'écologie bactérienne est marquée par l'émergence de bactéries multirésistantes, notamment l'*E. coli* producteur de BLSE dans les infections urinaires communautaires qui expose au risque d'une augmentation des prescriptions de carbapénèmes.

Selon E. PILLY 2020, pour le traitement probabiliste des PNA, on utilise des antibiotiques pour les lesquels les taux de résistance des *E. coli* sont inférieurs à 10 %. Les lignes directrices internationales de traitement de 2010 de l'Infectious Disease Society of America (IDSA) recommandent pour la pyélonéphrite aiguë non compliquée une fluoroquinolone et une dose initiale d'une molécule d'une autre classe d'antibiotiques (par exemple, la ceftriaxone ou la gentamicine) si le taux de résistance aux fluoroquinolones est de plus de 10% (13)(18).

La rareté des données en Algérie à l'échelle nationale et locale sur la prévalence et la résistance aux antibiotiques des bactéries responsables de PNA de l'adulte nous a incité à réaliser ce travail afin d'établir l'épidémiologie bactérienne des PNA de l'adulte au CHU Tlemcen et de déterminer la résistance aux antibiotiques des bactéries isolées.

L'absence de consensus en Algérie d'antibiothérapie des infections urinaires rend ce travail nécessaire car il apportera les éléments de base nécessaires à l'élaboration d'un consensus concernant l'antibiothérapie probabiliste et adaptée des PNA à l'échelle locale.

II. 2.Objectifs de l'étude

- Notre travail sur les PNA de l'adulte a pour **objectifs principaux** de :
 - Déterminer la prévalence des micro-organismes responsables de pyélonéphrite aigüe (PNA) de l'adulte au CHU Tlemcen et la prévalence de leurs résistances aux antibiotiques.
 - Déterminer les mécanismes de résistance des entérobactéries isolées aux bêta-lactamines.

- Nos **objectifs secondaires**, se résument à :
 - Evaluer la place des entérobactéries productrices de carbapénèmases incriminées dans les PNA.
 - Décrire les facteurs de risque d'acquisition de la résistance aux bêta-lactamines, aux fluoroquinolones des bactéries responsables de PNA.

REVUE DE LITTERATURE

III. REVUE DE LITTERATURE

III. 1. Rappel anatomique et physiologique de l'appareil urinaire

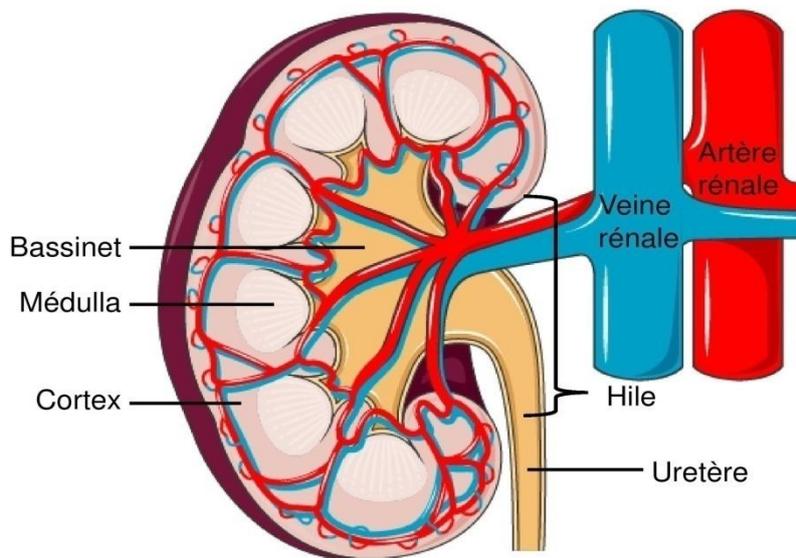
III.1.1. Les reins

Les reins sont localisés au sein du rétropéritoine. Le rein gauche est situé plus haut que le rein droit. Chez l'adulte, ils mesurent environ 12 cm de hauteur, 6 cm de largeur et 4 cm d'épaisseur (19).

Le rein est divisé en deux : le cortex rénal et la médulla ; le cortex rénal est la partie la plus superficielle, contenant principalement les glomérules et les tubes contournés proximaux et distaux ; la médulla correspond à la zone située plus en profondeur qui rassemble en grande majorité les anses ascendantes et descendantes de Henlé ainsi que les tubes collecteurs. L'ensemble des tubes collecteurs se réunissent au niveau du bassinnet pour former l'uretère (Figure 1).

Le rein joue un rôle important dans l'élimination des déchets issus du catabolisme, ce qui prévient l'accumulation de métabolites, parfois toxiques, dans l'organisme.

L'urine primitive est formée au niveau des glomérules situés dans le cortex rénal. La formation de l'urine définitive est liée à des mécanismes de réabsorption et de sécrétion spécifiques de chaque région du néphron.



(19)

Figure 1 : Anatomie des reins

III.1.2. Les uretères

Les deux uretères sont de longs conduits extrapéritonéaux plaqués contre la paroi abdominale postérieure puis pelvienne. Ils traversent une partie de la cavité pelvienne pour rejoindre la face postérieure de la vessie (20).

III.1.3. La vessie

La vessie est un réservoir fait de fibres musculaires lisses schématiquement organisées en un muscle détrusor et un muscle trigone.

Le détrusor constitue l'essentiel de la paroi vésicale ; Le trigone, d'aspect triangulaire s'inscrit entre les méats urétéraux et le col vésical.

Durant la phase de remplissage, au delà d'un seuil de distension la stimulation des récepteurs vésicaux entraîne une volée d'influx dans les nerfs pelviens. La volée gagne la moelle sacrée et par stimulation du système parasympathique, déclenche la contraction du muscle détrusor et conjointement l'ouverture du col vésical (21).

III.1.4. L'urètre

C'est une structure tubulaire complexe pluristratifiée, qui s'étend de l'orifice urétral interne (col vésical) au méat externe urinaire. Il est de longueur différente chez l'homme et chez la femme. La longueur de l'urètre, chez l'homme, est un bon moyen pour prévenir la migration ascendante des bactéries du méat urétral vers la vessie (21)(13).

III.2. Définitions et classifications

III.2.1. Infections urinaires

Les infections du tractus urinaire (ITU) regroupent un ensemble hétérogène d'infections de l'un des constituants de l'arbre urinaire et se distingue en cystite (infection des urines et de l'épithélium vésical), pyélonéphrite (infection du bassinet et parenchyme rénal) et bactériurie asymptomatique (infection limitée aux urines vésicales) (22).

III.2.2. Pyélonéphrite aiguë

La pyélonéphrite aiguë est une inflammation du parenchyme rénal, des calices et du bassinet. Elle englobe un spectre de maladies allant d'une infection fébrile légère à une septicémie (4). Selon le tableau clinique et le terrain, on distingue les pyélonéphrites aiguës simples, les pyélonéphrites aiguës à risque de complication et les pyélonéphrites aiguës graves, dont les pyélonéphrites aiguës obstructives, qui sont une urgence urologique (7).

La PNA porte le nom de néphrite aiguë tubulo-interstitielle ; code numéro 10 selon la Classification Internationale des Maladies, dixième révision (CIM-10) (23).

III.2.2.1. Pyélonéphrite aiguë simple sans risque de complication, non grave

Elle concerne la femme de 15 à 65 ans sans ATCD ni facteurs de risques de complication.

III.2.2.2. Pyélonéphrite aiguë à risque de complication, non grave

Du fait du terrain qui peut être :

- Une anomalie fonctionnelle ou organique de l'arbre urinaire (lithiase, tumeur, reflux vésico-urétéral, résidu vésical chronique, chirurgie urologique récente).
- Sexe masculin : les pyélonéphrites chez l'homme sont généralement liées à l'existence d'un des facteurs de risque ci-dessus.
- Grossesse.
- Sujet âgé : âge > 75 ans ou âge > 65 ans avec ≥ 3 critères de fragilité (*Critères de Fried*) :
 - perte de poids involontaire au cours de la dernière année
 - vitesse de marche lente
 - faible endurance
 - faiblesse/fatigue
 - activité physique réduite
- Immunodépression grave.
- Insuffisance rénale chronique sévère (clairance < 30 ml/min).

III.2.2.3. Pyélonéphrites aiguës graves

Les critères de gravité sont un sepsis grave, un choc septique ou l'indication d'un drainage des voies excrétrices.

- Sepsis grave (Quick SOFA ≥ 2 : Sepsis-related Organ Failure Assessment) : sepsis et au moins un des éléments suivants :

- hypotension artérielle : pression systolique < 90 mmHg ou diastolique < 40mmHg ;
- dysfonction respiratoire : PaO₂ < 60 mmHg ou SpO₂ < 90% ;
- dysfonction rénale : oligurie < 0,5 ml/kg/h pendant au moins 03 heures malgré remplissage ou créatininémie > 177 μ mol/L, ou +50% par rapport à la valeur de base ;
- trouble de la coagulation : thrombopénie < 100000 /mm³, ou TP < 50 % ou chute des plaquettes ou du TP de plus de plus de 30% sur 02 prélèvements successifs ;
- dysfonction hépatique : bilirubinémie > 34 μ mol/l ;
- trouble des fonctions supérieures : score de Glas-gow < 14, encéphalopathie, syndrome confusionnel ;
- lactates > 2 mmol/ L ou > 1,5 N.

- Choc septique : persistance de l'hypotension ou de signes d'hypotension malgré le remplissage vasculaire.
- Pyélonéphrite obstructive : nécessitant un drainage chirurgical ou interventionnel en urgence.
- Pyélonéphrite emphysemateuse est une forme rare de pyélonéphrite aiguë grave, caractérisée par la présence de gaz dans les cavités rénales, le parenchyme ou l'espace périrénal (13)(7).

III.3. Epidémiologie

III.3.1. Prévalence, incidence

III.3.1.1. Aux Etats-Unis

L'incidence annuelle de la pyélonéphrite aiguë est estimée à 459 000 à 1 138 000 (24).

Le taux d'incidence annuel de PNA est de 15 à 17 cas pour 10 000 personnes dont 80 % des cas surviennent chez les femmes (10).

En général, le pourcentage de patients hospitalisés est inférieur à 20 % chez les jeunes femmes mais plus élevé chez les jeunes enfants et adultes de plus de 65 ans (24).

III.3.1.2. En Corée du Sud

Le taux d'incidence annuel global (pour 10 000 personnes) de PNA était de 39,1 et était en augmentation d'année en année (35,6 en 2010 ; 36,7 en 2011 ; 38,9 en 2012 ; 40,1 en 2013 ; et 43,8 en 2014) (10).

III.3.1.3. En France

La PNA est à la fois fréquente (estimée à 50 000 cas par an en France, dont 90 % de patientes) et potentiellement sévère (50 à 90 % des cas nécessitant une hospitalisation)(8).

Le taux d'incidence globale de la PNA était de 4,2 pour 1000 patientes année et de 0,1 pour 1000 patient année (25).

III.3.2. Epidémiologie microbienne et résistance aux antibiotiques

Les PNA sont essentiellement d'origine bactérienne, dues à des bactéries d'origine digestive.

Les agents pathogènes non bactériens les plus fréquents sont les *Candida* spp. et, moins fréquemment, des mycobactéries, des virus et des parasites. Les pathogènes non bactériens affectent généralement les patients immunodéprimés; qui ont un diabète, une obstruction, des anomalies structurelles des voies urinaires; ou qui ont subi récemment une instrumentation des voies urinaires (26).

Les PNA sont monomicrobiennes en général ; Les germes impliqués sont avant tout les entérobactéries, au premier rang desquelles *E. coli*. L'écologie bactérienne des PNA est marquée par l'émergence de bactéries multirésistantes ; notamment les entérobactéries sécrétrices de β -lactamase à spectre étendu (7).

Escherichia coli et *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) étaient les deux causes les plus fréquentes de PNA dans la série américaine de 689 cas publiée par Talan *et al.* (27).

La résistance de l'*E. coli* aux C3G injectables dans les IU communautaires progresse. Elle est actuellement proche de 5 % avec une grande variabilité selon la présentation clinique, le terrain et d'une région à l'autre. La production d'une β -lactamase à spectre étendu (BLSE) est le principal mécanisme de résistance (plasmidique), rendant la bactérie multirésistante (13).

Dans une autre étude américaine, sur 521 patients ; 453 (86,9%) étaient positifs à *E. coli* dont 272 isolées chez des patients avec pyélonéphrite non compliquée et 181 avec pyélonéphrite compliquée, la prévalence de la résistance aux fluoroquinolones était de 6,3 % et 19,9 % respectivement ; par contre la prévalence de la production de β -lactamase à spectre étendu (BLSE) était de 2,6 % et 12,2 % respectivement (28).

Dans une étude coréenne, sur 329 cas de PNA ; 258 cas étaient causés par l'*E. coli* et 71 cas par *K. pneumoniae*. Parmi eux, 219 cas ont été classés en PNA communautaire ; 194 cas d'*Escherichia coli* et 25 cas de *K. pneumoniae* et 110 patients ont été classés en PNA associée aux soins dont 64 cas d'*E. coli* et 46 cas de *K. pneumoniae* (27).

L'émergence de la résistance aux antimicrobiens est attribuable en grande partie à la propagation du clone épidémique d'*E. coli* très réussis, notamment le Sous-ensemble H30 dans le type de séquence ST 131(24).

En France, une série publiée en 2013 concernant 386 patientes présentant une PNA. Ces patientes étaient vues en médecine de ville ; les entérobactéries étaient majoritaires avec un pourcentage de 90 % pour l'*E. coli* suivi de *Klebsiella* spp. (2,5 %) et de *Proteus mirabilis* (1,6 %) ; les germes cocci à Gram positif étaient beaucoup plus rares : *Staphylococcus aureus* (1%), *Staphylococcus saprophyticus* (1%), *Enterococcus* (1%). Dans une autre étude pour les bacilles Gram négatif (BGN) responsables de pyélonéphrite, 10 % étaient résistants aux C3G et 9% aux fluoroquinolones (29) (30).

Dans une étude indienne (n= 54), *E. coli* était l'isolat urinaire le plus courant (47 [87%] patients) dont 36 (78%) étaient résistants à la ciprofloxacine (31).

Dans une étude Tunisienne, sur des cas de PNA chez des diabétiques, l'*E. coli* était la bactérie prédominante (68,3 %) suivie de *K. pneumoniae* (22,2 %). La résistance globale des souches d'*E. coli* à l'amoxicilline, au céfotaxime et à la ciprofloxacine était de 74 %, 11,4 % et 19,2 % respectivement. Ces résistances ont augmenté au fil des années : passant de 14,3 % en 2004 à 33,3 % en 2010 pour les fluoroquinolones (FQ) et de 3,6 % en 2004 à 11,1 % en 2010 pour les céphalosporines de 3^e génération (C3G) (32).

III.3.3. Taux de mortalité

Un total de 712 décès a été attribué à une infection rénale dans les rapports des statistiques nationales de l'état civil des États-Unis pour 2014, 10 % des cas de septicémie proviennent de la pyélonéphrite, il peut y avoir près de 4000 décès par pyélonéphrite par an (24).

Dans une étude coréenne le taux global de mortalité hospitalière pour 1 000 épisodes de PNA était de 0,6 ; la mortalité hospitalière des patients de sexe masculin était plus élevée que celle des patients de sexe féminin (hommes contre femmes, 1,5 contre 0,5). Le taux annuel de mortalité hospitalière est resté stable tout au long des années d'étude (2010-2014) (10).

Chez les hommes hospitalisés pour pyélonéphrite, le taux de mortalité est de 16,5 décès pour 1000 hospitalisations, pour les femmes, le chiffre est plus faible mais reste conséquent : 7,3 décès pour 1000 hospitalisations (33).

III.4. Physiopathologie

III.4.1. Portes d'entrées

III.4.1.1 La voie ascendante

Les urines contenues dans les voies excrétrices supérieures, dans la vessie et dans l'urètre initial sont normalement stériles (7).

La pyélonéphrite est le plus souvent le résultat d'une contamination de l'épithélium urinaire pyélo-caliciel par voie ascendante des germes : lorsque les entérobactéries progressent le long du périnée depuis l'orifice anal jusqu'au vagin et l'urètre, avant de pénétrer dans la vessie. Il peut alors exister une inflammation du trigone vésical susceptible de perturber la continence des orifices urétéraux et de créer un reflux vésico-urétéral. Ce reflux d'urine infectée dans l'uretère, puis dans le bassinet (pyélite) facilite alors l'infection du parenchyme rénal (néphrite). Dans certains cas, une anomalie anatomique du méat urétéral engendre un reflux vésico-urétéro-rénal de manière primitive et chronique et toute infection urinaire du bas appareil est susceptible de diffuser au haut appareil excréteur (9).

III.4.1.2. La voie hématogène

Elle est rare (3 % des cas), les bactéries passent par le sang pour atteindre la filtration glomérulaire et infecter les reins : on parle de diffusion hématogène d'un foyer infectieux chronique (endocardite, abcès viscéral) du à *Staphylococcus aureus* ou *Candida* spp. (24)(9).

III.4.2. Les facteurs favorisant la PNA

III.4.2.1. Facteurs bactériologiques

Une charge microbienne élevée, attributs de virulence de l'agent pathogène (par exemple, adhésines telles que P fimbriae). Chez les jeunes femmes en bonne santé, des clones d'*E. coli* virulents et spécifiques représentent plus de 90 % des cas de pyélonéphrite. En revanche, chez les hommes, les femmes âgées et les personnes urologiquement compromises, des souches d'*E. coli* moins virulente, des BGN (bacilles à Gram négatif) autre qu'*E. coli*, des bactéries à Gram positifs et *Candida* sont plus prévalents, bien que les infections à *E. coli* prédominent toujours (24).

III.4.2.2. Facteurs mécaniques

L'obstruction des voies urinaires (tumeur de la vessie, rétrécissement de l'urètre, hyperplasie bénigne de la prostate ou calculs urinaires) qui peut engendrer une stase urinaire rénale.

La stase est alors un facteur favorisant de surinfection urinaire, y compris dans les cavités rénales (9).

III.4.2.3. Facteurs iatrogènes

Les PNA peuvent être iatrogènes, secondaires à des manœuvres instrumentales (sondage, urétrocystographie) (13).

III.4.2.4. Facteurs liés aux terrains

➤ Le sexe

Les PNA sont plus fréquentes chez la femme en partie parce que l'urètre est plus court (13). Les facteurs de risque de cystite (activité sexuelle, nouveau partenaire sexuel, exposition aux spermicides, antécédents d'ITU, les périodes pré- et post menstruelles, les infections gynécologiques, l'insuffisance ou l'excès d'hygiène périnéale, la ménopause, ou les prolapsus génitaux) confèrent également une prédisposition à la pyélonéphrite (9)(34).

Les PNA chez l'homme sont très rares et principalement des PNA obstructives (25) (35).

Il a été estimé que les femmes sont presque cinq fois plus susceptibles que les hommes d'être hospitalisées pour PNA (11,7/10 000 vs 2,4/10 000) (4).

➤ **La ménopause**

Durant la ménopause, la carence œstrogénique entraîne des modifications de la flore bactérienne vaginale (13).

➤ **Le diabète**

Il favorise les infections urinaires (IU) par la glycosurie et les troubles de la miction.

➤ **La grossesse**

Des modifications anatomiques, dont une compression directe de l'appareil urinaire par l'utérus gravide, en particulier du côté droit (par dextro-rotation de l'utérus). La dilatation physiologique des cavités pyélocalicielles débute dès le premier trimestre et augmente de façon progressive jusqu'au troisième trimestre. Au fur et à mesure du développement de l'utérus, la vessie prend une position plus abdominale que pelvienne provoquant une dysurie, tandis que l'étirement des uretères favorise le reflux vésico-urétéral. A coté des modifications anatomiques s'ajoutent d'autres facteurs qui augmentent le risque de PNA gravidique dont l'antécédent d'IU, le jeune âge maternel, la nulliparité, le bas niveau socio-économique, ainsi qu'un suivi de grossesse insuffisant favoriserait l'évolution vers la PNA de colonisations urinaires gravidiques non traitées (36).

➤ **Autres facteurs**

- Les troubles du transit, la prise insuffisante de boissons, l'immunosuppression, l'alitement prolongé.
- D'autres facteurs de risque incluent probablement une prédisposition génétique (par exemple, immunité innée altérée à partir d'une faible expression de récepteur de chimiokine CXCR1, les antécédents familiaux d'infections des voies urinaires) (24).

➤ **Facteurs associés aux décès**

Les facteurs associés au décès chez les hommes et les femmes atteints de PNA comprennent :

- l'âge > 65 ans ;
- le choc septique et le fait de rester alité ;
- l'immunosuppression est un facteur de risque de décès chez les hommes ;
- l'utilisation récente d'antibiotiques est un facteur de risque de décès chez les femmes.

Une étude analysant la PNA non compliquée chez les femmes a montré que l'hospitalisation au départ, la présence d'un organisme infectieux résistant, le diabète sucré et des antécédents de calculs rénaux étaient des facteurs de risque importants pour une mauvaise réponse clinique (4).

III.4.3. Moyens de défense de l'hôte

La défense majeure contre les infections urinaires est le flux permanent de l'urine au niveau urétéral et une vidange complète de la vessie pendant la miction.

Les autres mécanismes qui maintiennent les voies urinaires stériles comprennent l'acidité et l'osmolarité faible des urines, la valvule vésico-urétérale et diverses barrières immunologiques et muqueuses (les mictions au niveau vésical luttent contre l'adhésion bactérienne ; cette adhésion est également limitée en présence d'une muqueuse urothéliale saine) (13)(37).

III.5. Agents étiologiques

Les uropathogènes sont classés en 04 groupes (Tableau 1).

Tableau 1: Classification des uropathogènes

Groupes	Espèces bactériennes	Seuil de significativité	Sexe
1	<i>E. coli</i> , <i>Staphylococcus saprophyticus</i>	10 ³ UFC/mL	Homme ou Femme
2	Entérobactéries autres que <i>E. coli</i> ; Entérocoques (monomicrobien) ; <i>Corynebacterium urealyticum</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	10 ³ UFC/mL	Homme
		10 ⁴ UFC/mL	Femme
3	Bactéries à Gram positif (<i>Streptococcus agalactiae</i> , Staphylocoques à coagulase négative autre que <i>S. saprophyticus</i> , entérocoques (en association avec <i>E. coli</i>) Bacilles à Gram négatif (<i>Acinetobacter</i> spp., <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , autres <i>Pseudomonaceae</i> .) <i>Candida</i> spp.	10 ⁵ UFC/mL	Homme ou Femme
4	Lactobacilles, streptocoques alpha-hémolytiques, <i>Gardenerella vaginalis</i> , <i>Bifidobacterium</i> spp. , bacilles diphtèrimorphes (sauf <i>Corynebacterium urealyticum</i> , <i>C. seminale</i>)	Pas de seuil, contaminants probables A reconrôler	Homme ou femme

(2).

III.5.1. *Escherichia coli*

E. coli uropathogène (UPEC) avec ses facteurs de virulence est la principale cause d'infections des voies urinaires, y compris à la fois la cystite et la pyélonéphrite (38) (39).

III.5.1.1. Taxonomie

Le genre *Escherichia* (du nom de son découvreur Theodor Escherich en 1885) appartient à la famille des *Enterobacteriaceae*, ordre *Enterobacteriales*, classe *Gammaproteobacteria*, phylum *Proteobacteria*. *Escherichia coli* est l'espèce type du genre *Escherichia*.

Le genre *Escherichia* comprend 4 autres espèces isolées chez l'homme *Escherichia albetii*, *Escherichia fergusonii*, *Escherichia hermanii* et *Escherichia vulneris* (38) .

III.5.1.2. Habitat et pouvoir pathogène

E. coli est une bactérie largement répandue ; est un habitant commun du tractus gastro-intestinal des humains et des animaux à sang chaud. Elle se produit également dans l'environnement, y compris l'eau et le sol (38)(40).

Bien que l'organisme soit généralement considéré comme un commensal inoffensif (*E. coli* forme une relation symbiotique bénéfique avec son hôte et joue un rôle important dans la promotion de la stabilité de la flore microbienne luminale) ; certaines souches d'*E. coli* ont développé la capacité d'induire des maladies extra-intestinales (infection des voies urinaires et septicémie/méningite) et gastro-entériques chez les humains et les animaux (38).

E. coli uropathogène (UPEC) est un agent causal dans la grande majorité des infections des voies urinaires (IVU), y compris la cystite et la pyélonéphrite, et des complications infectieuses, qui peuvent entraîner une insuffisance rénale aiguë chez les individus sains ainsi que chez les patients transplantés rénaux (40).

Les souches isolées des infections urinaires appartiennent plus particulièrement à certains sérogroupes : O1, O2, O4, O6, O7, O8, O16, O18, O25, O75, O78, O114, O142, O164, O157.

III.5.1.3. Caractères bactériologiques

➤ Caractères morphologiques

Bacille à Gram négatif, sous forme de bâtonnet mesurant environ 0.6 X 2 µm, non sporulé, parfois capsulé, généralement mobile grâce à une ciliature péritriche.

➤ Caractères cultureux

Bactérie non exigeante, la plupart des souches se multiplient rapidement sur les milieux gélosés ordinaires ou sélectifs.

Elles donnent en 18 à 24 heures des colonies d'environ 2 mm de diamètre qui ont un aspect caractéristique mais non spécifique (rondes, plate en « dos de scarabée » et à bord régulier) (41).

➤ **Caractères biochimiques**

E. coli est catalase positif, oxydase négatif. Il réduit les nitrates en nitrites et fermente le glucose avec production de gaz en général, fermente le lactose (95% des souches), produit de l'indole à partir du tryptophane, n'utilise pas le citrate (Simmons) comme source d'énergie et de carbone, présente une réaction de Voges-Proskauer (VP) négative. Concernant les décarboxylases, il possède une lysine décarboxylase (LDC positif chez plus de 90% des souches), et parfois une ornithine décarboxylase (ODC positif chez environ 50% des souches). Par contre, il ne possède pas d'arginine dihydrolase (ADH).

➤ **Facteurs de virulence**

L'UPEC exprime une multitude de facteurs de virulence et de stratégies pour briser l'inertie de la barrière muqueuse, faciliter sa croissance et sa persistance dans les voies urinaires de l'hôte (38)(39). Elles exposent un degré élevé de diversité génétique en raison de la possession de gènes de virulence spécialisés localisés sur des éléments génétiques mobiles appelés îlots de pathogénicité (40).

Les facteurs de virulence peuvent être divisés en deux groupes : facteurs de virulence associés à la surface de la cellule bactérienne et facteurs de virulence qui sont sécrétés et exportés vers le site d'action.

- Les facteurs de virulence de surface

Ils comprennent un certain nombre d'adhésines fimbriales (pili) et afimbriales qui favorisent l'attachement des bactéries aux tissus de l'hôte dans les voies urinaires, de polysaccharide capsulaire, de lipopolysaccharide (LPS) et de flagelles.

L'UPEC utilise des pili de type 1 et P pour lier et envahir les cellules et les tissus de l'hôte dans les voies urinaires (42).

Les pili de type 1 se caractérisent par leur capacité à agglutiner les érythrocytes de poulet et de cobaye en l'absence de D mannose (39).

Les pili de type P sont le deuxième facteur de virulence commun de *L'UPEC*. Il se définissent sur la base de leurs propriétés d'agglutination des érythrocytes humains du groupe sanguin P (43). Ils jouent un rôle important dans la pathogenèse des pyélonéphrites, dénommés de ce fait pili Pap pour « Pyelonephritis-associated Pili ».

Les Pap sont responsables de l'adhésion à la matrice muqueuse et tissulaire et de la production de cytokines. Ils se composent de fibres hétéropolymères composées de différentes sous-unités protéiques, codées par l'opéron du gène *pap A-K*.

Des fimbriaes type S (codé par *sfa*) et F1C : sont souvent associés à des souches d'*E. coli* qui provoquent une septicémie, méningite et infections urinaires ascendantes.

Les adhésines afimbriales Afa (codé par *afa*) d'*E. coli* sont associées aux infections urinaires, en particulier aux pyélonéphrites gestationnelles et cystites récidivantes.

La capsule : est principalement une structure de polysaccharide qui couvre et protège la bactérie du système immunitaire de l'hôte. Elle offre une protection contre la phagocytose.

Le LPS fait partie intégrante de la paroi cellulaire de bactéries Gram négatives, est connu pour activer la réponse immunitaire de l'hôte, d'induire la production d'oxyde nitrique et de cytokines. Bien que le LPS de l'UPEC soit important dans l'activation de réponse pro-inflammatoire dans les infections urinaires non compliquées, il n'est pas clair si le LPS joue un rôle dans la médiation d'une insuffisance rénale.

Les Flagelles, un organite responsable de la motilité bactérienne, est impliqué dans l'interaction de diverses souches d'*E. coli* pathogènes avec des cellules épithéliales. L'*UPEC* flagellée cause 70-90% de toutes les infections des voies urinaires. Celles associées à la pyélonéphrite peuvent envahir les cellules du canal collecteur rénal (CD) par la flagelline qui agit comme une invasine dans ce processus.

- Des facteurs de virulence, qui sont sécrétés et exportés vers le site d'action

Il s'agit, de toxines sécrétées, d'hémolysine et de systèmes d'acquisition de fer (sidérophores). L'*UPEC* utilise une gamme de toxines, telles que α -Haemolysine et le facteur nécrosant cytotoxique 1, pour infliger de vastes lésions tissulaires, qui contribuent à la dissémination bactérienne, libérant ainsi les nutriments de l'hôte et désactivant les cellules effectrices immunitaires.

III.5.1.4. Sensibilité naturelle aux antibiotiques

E. coli est naturellement sensible aux antibiotiques actifs sur les bactéries à Gram négatif. Il appartient au groupe 1 des phénotypes de résistance des entérobactéries, c'est le phénotype « sensible » d'espèces produisant naturellement une céphalosporinase chromosomique non inductible de type AmpC. Il est naturellement sensible aux aminopénicillines, carboxypénicillines, uréidopénicillines, à l'aztréonam, aux céphalosporines et aux carbapénèmes (44).

III.5.2. *Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumoniae*

III.5.2.1. Taxonomie

Le genre *Klebsiella* fait partie de la famille des *Entérobacteriaceae*. Il se compose de 05 espèces : *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. granulomatis*, *K. variicola* et *K. singaporensis*.

L'espèce *K. pneumoniae* comporte 03 sous espèces : *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae*, *K. pneumoniae* subsp. *ozaenae* et *K. pneumoniae* subsp. *rhinoscleromatis* (45).

K. pneumoniae a été isolé pour la première fois à la fin du 19ème siècle et était initialement connu sous le nom de Bactérie de Friedlander.

III.5.2.2. Habitat et pouvoir pathogène

K. pneumoniae subsp. *pneumoniae* est ubiquitaire dans la nature. Elle réside dans l'environnement, y compris les sols, les eaux de surface et les dispositifs médicaux. Elle colonise facilement la muqueuse humaine, y compris le tractus gastro-intestinal, l'oropharynx et sur la peau où les effets de sa colonisation semblent bénins. Depuis ces sites, les souches de *K. pneumoniae* peuvent pénétrer dans d'autres tissus et provoquer des infections chez l'homme d'origine communautaire ou nosocomiale.

Historiquement, *K. pneumoniae* a causé de graves infections principalement chez les personnes immunodéprimées, mais l'émergence et la propagation récentes de souches qui ont acquis des traits génétiques supplémentaires et sont devenues hypervirulentes (HV) ou résistantes aux antibiotiques ont élargi le nombre de personnes susceptibles aux infections à inclure ceux qui sont en bonne santé et immunocompétents (46).

Parmi les infections communautaires, *K. pneumoniae* est responsable d'infections bronchopulmonaires, d'infections intra-abdominales et de mal perforant plantaire. C'est surtout actuellement un agent d'infections nosocomiales responsable d'infections urinaires sur sonde, de bactériémie, de pneumonies, d'infections de sites opératoires et d'infections néonatales (47).

III.5.2.3. Caractères bactériologiques

➤ Morphologiques

Il s'agit de bacilles à Gram négatif, encapsulée et immobile.

➤ Cultureux

Sur milieux usuels, *K. pneumoniae* donne après une incubation de 24 heures à 37°C des colonies généralement lactose positif.

Les colonies sont rondes, de 3 à 4 mm de diamètre, bombées, muqueuses et ayant une tendance à la confluence. Cet aspect muqueux est en relation avec la présence habituelle d'une capsule plus ou moins volumineuse.

➤ **Biochimiques**

Oxydase négative, catalase positive, galactosidase (ONPG) positive et réaction Voges-Proskauer (VP) positive, Lysine décarboxylase LDC (+) et attaque le glucose en produisant beaucoup de gaz, la majorité des souches est uréase (+) et indole négative (48).

➤ **Facteurs de virulence**

Quatre facteurs : capsule, lipopolysaccharide, fimbriae et sidérophores sont importants pour la virulence (Figure 2).

- **Capsule** : est une matrice polysaccharidique qui recouvre la cellule, elle est nécessaire pour la virulence de *K. pneumoniae* ; de plus les souches HV de *K. pneumoniae* produisent une hypercapsule, également appelée hypermucovisqueuse, qui consiste en un enrobage bactérien mucovisqueux d'exopolysaccharide qui est plus robuste que celle de la capsule typique (Figure 2) ; ces polysaccharides capsulaires spécifiques à la souche sont appelés antigènes K (K1 - K2, jusqu'à K78).

- **Lipopolysaccharide** : Le LPS, également connu sous le nom d'endotoxine, est un composant majeur et nécessaire de la membrane cellulaire externe de toutes les bactéries Gram-négatives ; il est généralement composé d'un antigène somatique O, un oligosaccharide central et le lipide A. Il est à la fois un avantage et un obstacle pour *K. pneumoniae* pendant l'infection, car c'est un facteur de virulence important qui protège contre les défenses humorales mais peut aussi être un puissant activateur immunitaire (le lipide A, est bien connue pour étant un puissant ligand de TLR4, un récepteur de reconnaissance de formes).

La stimulation de TLR4 conduit à la production de cytokines et chimiokines qui aident à recruter et à activer les réponses cellulaires, y compris les neutrophiles et les macrophages, qui éliminent *K. pneumoniae*.

- **Fimbriae** : représentent une autre classe de facteurs de virulence de *K. pneumoniae* et sont des médiateurs importants de l'adhésion de *K. pneumoniae* ; les fimbriae de type 1 et 3 sont les principales structures adhésives qui ont été caractérisées comme étant pathogènes facteurs.

- **Sidérophores** : le fer est une ressource limitée dont *K. pneumoniae* a besoin et doit être acquis dans l'environnement pour que *K. pneumoniae* progresse pendant l'infection. Ce métal n'est pas facilement disponible dans l'hôte pendant l'infection, principalement parce que, dans le cadre de la réponse immunitaire, l'hôte le séquestre pour limiter la croissance d'un nombre d'agents pathogènes possibles.

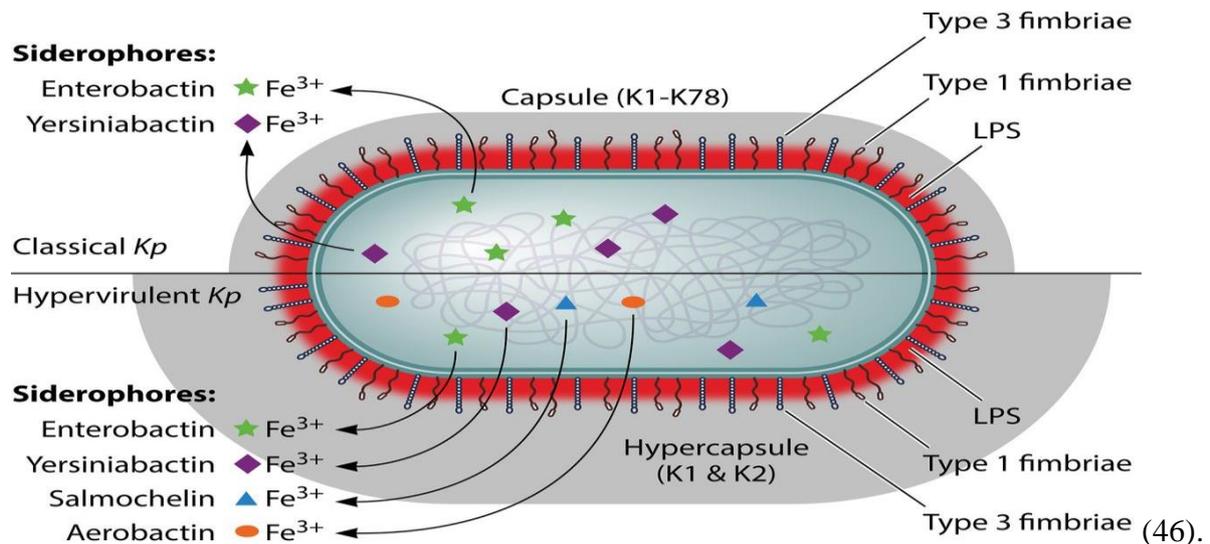


Figure 2: Quatre facteurs de virulence bien caractérisés chez les souches classiques et hypervirulentes de *K. pneumoniae*

III.5.2.4. Sensibilité naturelle aux antibiotiques

K. pneumoniae est naturellement résistante aux pénicillines des groupes G et A et à la carbénicilline, elle appartient au groupe phénotypique 2 de résistance des entérobactéries aux bêtalactamines : phénotype « pénicillinase bas niveau », elle produit naturellement et de façon constitutive (non induite par les B-lactamines) un enzyme chromosomique sensible aux inhibiteurs : SHV-1 (Sulfhydryl variable).

III.5.3. *Proteus mirabilis*

III.5.3.1. Taxonomie

Le genre *Proteus* est l'un des trois premiers genres décrits dans la famille des Enterobacteriaceae ; il comprend actuellement 8 espèces : *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *Cosenzaea myxofaciens*, *P. penneri*, *P. hauseri*, Genomospecies 4, Genomospecies 5, Genomospecies 6 (49). *P. mirabilis* est l'espèce type du genre *Proteus*.

III.5.3.2. Habitat et pouvoir pathogène

P. mirabilis est extrêmement répandu dans l'environnement. On le trouve partout, sur le sol, dans les eaux de surface, dans les eaux d'égout etc. C'est un hôte habituel du tube digestif de l'homme et des animaux.

P. mirabilis est avant tout responsable d'infections urinaires ; est un uropathogène majeur.

Les bactériuries à *P. mirabilis* sont de 02 types distincts :

Le premier correspond à des infections non compliquées du tractus urinaire chez les femmes jeunes à type de cystite ou de pyélonéphrite.

Le second groupe d'infection urinaire apparaît chez des patients prédisposés présentant des altérations structurales, physiologiques ou neurologiques impliquées dans le bon fonctionnement du tractus urinaire (diabète, hypertrophie prostatique, la drépanocytose, la maladie polykystique du rein, les cancers des voies urinaires, l'acte chirurgical...).

P.mirabilis est également fréquemment retrouvé dans des plaies, des abcès de la peau et des tissus des syndromes invasifs tels que fasciites et cellulites nécrosantes.

III.5.3.3.Caractères bactériologiques

➤ Morphologiques

P. mirabilis est un bacille Gram négatif très polymorphe. Dans une culture jeune, il peut exister des formes courtes et des formes longues. Les souches très mobiles sont pourvues de longs flagelles.

➤ Cultureux

- En bouillon, les cultures se développent en donnant souvent un voile en surface.
- En milieu gélosé, 85 à 100% des souches de *P. mirabilis* forment des vagues concentriques à partir du point d'ensemencement « swarming » de la gélose. Cet essaimage, ou swarming, est dû à la grande mobilité de la bactérie et il peut être réduit par la présence dans le milieu de sels biliaires ou de détergents, par accroissement de la teneur en gélose ou par une diminution de la teneur en NaCl (milieu CLED = Cysteine Lactose Electrolyte Déficiant).

➤ Biochimiques

P. mirabilis appartient aux groupe proteae (entérobactéries TDA positive), il est lactose négatif, saccharose positif, produit de l'H₂S et d'une gélatinase, caractérisé par son uréase très active, il est indole (-) et ODC (+).

➤ **Facteurs de pathogénicité**

- *P. mirabilis* produit une grande quantité d'uréase dans la vessie ; qui est responsable d'une alcalinisation de l'urine produisant une précipitation des composés organiques et inorganiques qui aboutira à la formation de cristaux ayant pour conséquences le développement d'un biofilm pouvant obturer les cathéters urétraux. Des calculs au niveau rénal peuvent également se former.

- *P. mirabilis* possède des pili qui en augmentant leur adhérence aux cellules épithéliales favorisent la survenue d'une pyélonéphrite ascendante.

La grande mobilité des *Proteus* favorise leur diffusion dans l'appareil urinaire ; des travaux expérimentaux ont montré que des souches mises en contact avec des anticorps anti-flagelles perdaient leur aptitude à provoquer une infection ascendante (48).

III.5.3.4. Sensibilité naturelle aux antibiotiques

P. mirabilis appartient au groupe 0 des groupes phénotypiques de résistance des entérobactéries aux bêta-lactamines : phénotype « sensible » d'espèces dépourvues de gène de Bêta-lactamase à l'état « sauvage ». Il est naturellement sensible aux aminopénicillines, carboxypénicillines, uréidopénicillines, à l'aztréonam, aux céphalosporines et aux carbapénèmes.

Les diamètres d'inhibition de l'imipénème sont souvent réduits ; la faible affinité de cette molécule pour PLP2 de *P. mirabilis* serait responsable de cette diminution. Cette moindre sensibilité à l'imipénème est cependant sans conséquence clinique, contrairement à la résistance acquise par mutation de la PLP2 (44).

P. mirabilis a une résistance naturelle à la colistine et à la tétracycline (48).

III.5.4. *Staphylococcus saprophyticus*

Staphylococcus saprophyticus est une cause importante d'infections des voies urinaires en ambulatoire, en particulier chez les femmes jeunes sexuellement actives (39). Les infections ont tendance à être graves et impliquent souvent les voies urinaires supérieures.

➤ **Taxonomie**

Le genre *Staphylococcus* (du grec *staphylê*, grappe de raisin et *kokkos*, grain) appartient à la famille des *Staphylococcaceae*. Début 2014, le genre *Staphylococcus* regroupe 47 espèces dont *S. saprophyticus* (50).

➤ **Habitat**

Plus de 40% de femmes jeunes sexuellement actives sont colonisées par *S. saprophyticus* dans le rectum, l'urètre ou le col de l'utérus à un moment donné (51).

➤ **Caractères bactériologiques**

S. saprophyticus est un cocci à Gram positif de 0,5 à 1 µm de diamètre, immobile, asporulé, habituellement non capsulé.

Les colonies de *S. saprophyticus* sont souvent pigmentées de jaune, non hémolytique. Elles sont catalase positive, coagulase négative.

La résistance à la novobiocine est une caractéristique de laboratoire pour l'identification de *Staphylococcus saprophyticus*.

➤ **Facteurs de virulence**

S. saprophyticus possède une forte capacité d'adhésion aux cellules uro-épithéliales médiée par des protéines de surface (Figure 3).

- **Hémagglutinine Aas** : possède des propriétés autolytiques et adhésives, se lie à la fibronectine et aux uretères humains in vitro, et a été impliquée dans la colonisation des reins de rat in vivo (52) (53).

- **La lipase associée à la surface (Ssp)** : se trouve dans > 90 % des souches de *Staphylococcus saprophyticus*. Elle forme une surface de type fimbria appendices ; elle était importante pour les infections urinaires aiguës ainsi que pour les infections rénales persistantes chez un murin.

- **L'uro-Adhérence facteur A (UafA)** : est une hémagglutinine qui médie l'adhésion aux cellules épithéliales de la vessie in vitro et se trouve dans toutes les souches de *Staphylococcus saprophyticus* examinées à ce jour (54).

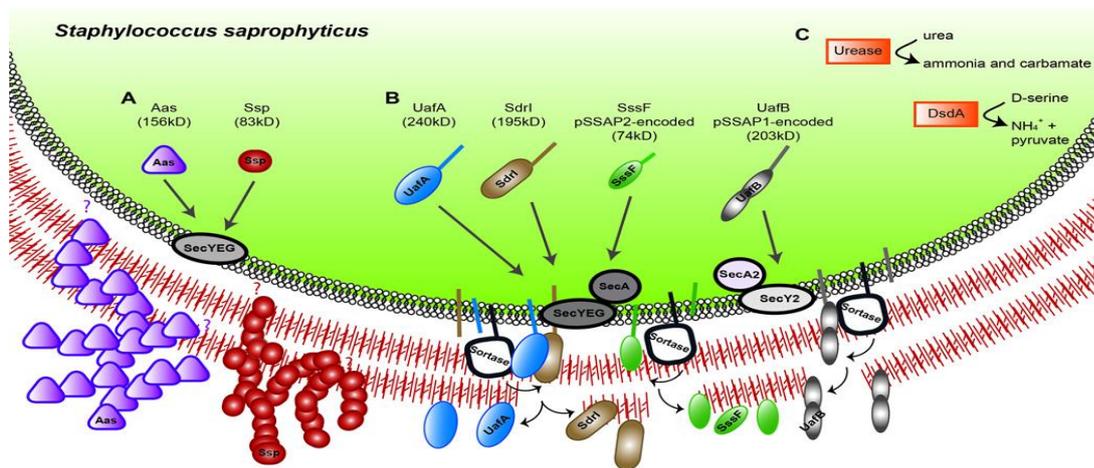
- **L'uro-Adhérence facteur B (UafB)** : est une glycoprotéine riche en sérine qui lie la fibronectine, le fibrinogène et l'épithélium de la vessie humaine (55).

- **SdrI** : est une protéine riche en sérine-aspartate associée à la paroi cellulaire trouvée dans une minorité de souches de *S. saprophyticus*, elle lie le collagène et joue un rôle dans les infections urinaires aiguës et les infections rénales persistantes (56) (55) (57).

- **Uréase** : *S. saprophyticus* code pour l'uréase qui est importante pour une colonisation efficace de la vessie et des reins et pour l'inflammation de la vessie (58).

La présence des souches productrices d'uréase a été associée à la formation de calculs urinaires (59).

- **D-sérine désaminase (DsdA)** : La capacité de *S. saprophyticus* pour tolérer des concentrations élevées de D-sérine qui se produisent dans l'urine est conférée par la D-sérine désaminase, trouvée chez *S. saprophyticus* mais chez aucun autre staphylocoque (60).



(61).

Figure 3: Facteurs de virulence chez le *Staphylococcus saprophyticus*

III.5.5. *S. aureus*

Contrairement à *S. saprophyticus* qui est une cause prédominante d'infection urinaire communautaire, *S. aureus* est responsable d'IVU associées aux soins. Il survient le plus souvent chez les personnes sondées (62).

La majorité des isolats de *Staphylococcus aureus* d'IVU est résistante à la méthicilline.

La bactériurie de *S. aureus* est souvent associée au développement ultérieur d'infections invasives (62).

Comme le *S. saprophyticus*, le *S. aureus* code également une enzyme uréase active. Deux transporteurs ABC de nickel (Opp2 et Opp5a) ont été identifiés comme nécessaires à l'activité uréase in vitro. Ceux-ci, accompagnés d'un troisième transporteur ABC qui importe du nickel et du cobalt lorsque le zinc est épuisé. Tous deux sont impliqués dans la colonisation et la virulence des infections urinaires dans un modèle murin (61).

III.5.6. *Enterococcus* spp.

➤ Taxonomie

Ils étaient classés parmi les streptocoques du groupe D, mais ils sont à présent considérés comme appartenant à un genre distinct.

Il existe plus de 17 espèces, mais *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium* sont celles qui causent le plus souvent des infections chez l'être humain (63).

➤ **Habitat et pouvoir pathogène**

Les entérocoques jouent un double rôle dans l'écologie humaine. Ils servent d'organismes commensaux du tractus gastro-intestinal (10^8 UFC par g de matières fécales dans le côlon) et sont également les principales causes d'infections hospitalières multiples résistantes aux antibiotiques (64).

Enterococcus faecalis et *E. faecium* provoquent toute une gamme d'infections, dont des endocardites, les infections urinaires, les prostatites, les infections intra-abdominales, les cellulites, les infections de plaies et des bactériémies concomitantes (63).

Ainsi ; *E. faecalis* et *E. faecium* sont responsables d'une minorité d'infections urinaires acquise dans la communauté mais ensemble causent 15 à 30 % des infections urinaires associées aux cathéters et sont la troisième cause d'infections urinaires nosocomiales (65) (66) (67). Les personnes diabétiques courent également un risque accru d'infection urinaire à *Enterococcus sp.* (68) (69), qui sert de foyer à l'incidence plus élevée de bactériémie chez cette population (70) (71).

➤ **Caractères bactériologiques**

Les entérocoques sont des cocci à Gram positif sous forme de diplocoques ou de courtes chainettes. Ce sont des anaérobies facultatifs, γ -hémolytiques.

Ils peuvent tolérer une diversité des conditions environnementales : la température de 10 à 45 °C, le pH de 4,6 à 9,9, les concentrations de chlorure de sodium jusqu'à 6,5 % et les sels biliaires jusqu'à 40 % (72).

➤ **Facteurs de virulence**

E. faecalis adhère facilement et développe des biofilms sur les cathéters urinaires (61). Les biofilms sont des communautés bactériennes attachées à un substrat biotique ou abiotique enfermées dans une matrice qui peut être composée de glucides, d'ADN ou de protéines (73).

Il possède une protéine de surface Esp de 200 kilodalton (kD) composée de plusieurs domaines répétitifs, partageant une similarité de séquence avec les déterminants de la virulence Rib et C alpha dans le groupe des streptocoques B (74). L'ESP est affichée à la surface de la cellule ; il y a une association significative de la protéine Esp avec les souches d'*E. faecalis* isolées d'infections urinaires par rapport aux isolats fécaux (75).

L’Esp contribue à la formation de biofilm par *Enterococcus faecalis* et favorise la colonisation de la vessie dans un modèle de souris. La capacité d’*E. faecalis* à causer la pyélonéphrite dans un modèle murin expérimental d’infection a été rapportée (64).

➤ **Facteurs de risque de colonisation ou d’infection par un entérocoque**

Les facteurs de risque de colonisation et d’infection doivent être reconnus, notamment un traitement préalable par des antibiotiques tels que les céphalosporines (voir tableau 2).

Tableau 2: Facteurs de risque de colonisation ou d’infection par *Enterococcus* spp.

Facteurs de risque de colonisation	Facteurs de risque d’infection
<ul style="list-style-type: none"> • Long séjour hospitalier • Contact avec patient porteur • Traitement antibiotique préalable surtout céphalosporines 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance rénale, hémodialyse • Immunosuppression • Néoplasie • Séjour en milieu de soins intensifs • Intervention chirurgicale • Colonisation préalable • Traitement antibiotique préalable

(76).

➤ **Sensibilité naturelle aux antibiotiques**

E. faecalis et *E. faecium* possèdent une PLP 5 de faible affinité pour les pénicillines. Cette diminution d’affinité de la PLP 5 est plus marquée pour l’*E. faecium* que l’*E. faecalis* conduisant à des valeurs de CMI des pénicillines plus élevés.

- CMI à l’ampicilline (0,25-2 µg/L pour *E. faecalis* et 0,5-256 µg/L pour *E. faecium*) ; ainsi *E. faecium* sont plus résistants à la pénicilline que *E. faecalis*
- CMI à l’imipénème (0,5-4 µg/L pour *E. faecalis* et 1-512 µg/L pour *E. faecium*) (77)(63).

III.5.7. *Pseudomonas aeruginosa*

➤ **Taxonomie**

Pseudomonas aeruginosa du grec pseudo (« imitation ») et du latin aeruginosus (« couvert de rouille ») autrefois appelée « bacille pyocyanique », du grec puon (« pus ») et kuanos (« bleu foncé ») est l’espèce la plus connue et la plus pathogène du genre *Pseudomonas*, famille *Pseudomonadacea* (78).

➤ **Habitat et pouvoir pathogène**

P. aeruginosa est un germe hydrotellurique, présent essentiellement dans les environnements humides. C'est une bactérie ubiquitaire et résistante dans l'environnement, répandue dans les eaux polluées ou non, les sols humides et les végétaux où elle vit à l'état saprophyte.

Il peut être transitoirement présent chez l'homme et les animaux, au niveau du tractus digestif (selles), de la peau (plis cutanés humides), du conduit auditif externe ou du nasopharynx.

Plusieurs propriétés de *P. aeruginosa* favorisent sa persistance en milieu hospitalier. La bactérie est intrinsèquement résistante à plusieurs désinfectants tels que les biguanides et les composés d'ammonium quaternaire.

Les infections les plus graves à *P. aeruginosa* sont observées dans les établissements de soins de santé. Elles comprennent la bactériémie, la pneumonie, l'urosepsis et l'infection des plaies, y compris l'infection secondaire des brûlures (79).

Environ 80 % des infections à *P. aeruginosa* à l'hôpital sont acquises dans les unités de soins intensifs dont plus de 50% sont d'origine exogène, impliquant la transmission à partir d'autres patients, du personnel ou de l'environnement (80).

Chez les patients porteurs d'une sonde vésicale, *P. aeruginosa* est retrouvé dans 5 % des infections urinaires si aucun traitement antibiotique n'est associé ; en revanche, il est retrouvé dans 13 % des prélèvements lorsqu'une antibiothérapie est associée (81).

➤ **Caractères bactériologiques**

P. aeruginosa est un fin bacille à Gram négatif de 1 à 3µm de long et 0,5 à 1µm de large, mobile grâce à un flagelle polaire.

C'est une bactérie aérobie stricte, chimio-organotrophe, à métabolisme respiratoire, non exigeante ; elle pousse sur milieu usuel non enrichi.

Sur milieu nutritif, *P. aeruginosa* présente une couleur caractéristique due à la présence de deux pigments : la pyoverdine, pigment jaune-vert fluorescent commun à *P. aeruginosa* et aux deux autres espèces du groupe fluorescens (*Pseudomonas fluorescens* et *Pseudomonas putida*), et la pyocyanine, pigment bleu hydrosoluble spécifique de *P. aeruginosa*. Il existe des souches apigmentées (5–10 %, surtout chez les patients atteints de mucoviscidose) et de rares souches exprimant un pigment rouge (pyorubrine) ou brun-noir (pyomélanine).

Il possède une catalase et une cytochrome oxydase (82).

➤ **Facteurs de virulence**

Un arsenal impressionnant de facteurs de virulence peut être déployé par *P. aeruginosa*. Ils incluent des enzymes telles que les protéases et les élastases, des pigments phénazines tels que la pyocyanine et des rhamnolipides.

La bactérie possède plusieurs systèmes d'exportation différents. Ils sont impliqués dans la sécrétion de facteurs de virulence. Un système de sécrétion de type III qui permet l'injection de protéines effectrices directement dans le cytoplasme des cellules hôtes revêt une importance particulière.

Ces facteurs permettent l'adhérence de la bactérie, sa multiplication, sa persistance dans un environnement hostile et la formation de biofilms.

➤ **Sensibilité aux antibiotiques**

La faible perméabilité de la membrane externe de *P. aeruginosa* lui confère une résistance naturelle à de nombreux antibiotiques, restreignant les possibilités thérapeutiques à un nombre limité d'agents antimicrobiens.

C'est l'association synergique de l'imperméabilité, des pompes d'efflux et de la production d'une céphalosporinase inductible AmpC spécifique de l'espèce qui expliquent la résistance naturelle à des bêta-lactamines habituellement actives sur les bacilles à Gram négatif comme les aminopénicillines ou les céphalosporines de première et deuxième génération, mais aussi de troisième génération comme les oxyminocéphalosporines (céfotaxime ou ceftriaxone) et même certains carbapénèmes (ertapénème).

P. aeruginosa est également naturellement résistant à la kanamycine, au chloramphénicol, aux cyclines (incluant la tigécycline), au triméthoprime et aux quinolones de première génération.

Les antibiotiques habituellement actifs sont : ticarcilline, ticarcilline/acide clavulanique, pipéracilline, pipéracilline/tazobactam, ceftazidime, imipénème ou méropénème ou doripénème, céfépime, aztréonam, gentamicine, tobramycine, amikacine, nétilmicine, ciprofloxacine, lévofloxacine, colistine, sulfamides, fosfomycine et rifampicine.

➤ **Activité des antiseptiques et désinfectants**

P. aeruginosa se situe parmi les bactéries à Gram négatif les moins sensibles à l'action bactériostatique et bactéricide des antiseptiques et désinfectants ; du fait de l'imperméabilité de la membrane externe associée à un mécanisme d'efflux.(83).

Les antiseptiques et désinfectants les plus actifs sur *P. aeruginosa* sont les dérivés chlorés, les dérivés iodés et iodophores (polyvidone iodée), les aldéhydes, l'acide peracétique et le peroxyde d'hydrogène. Par contre, l'alcool, les dérivés phénoliques (hexachlorophène, triclosan), les ammoniums quaternaires, les biguanides (chlorhexidine), les dérivés mercuriels et les dérivés argentiques comme la sulfadiazine d'argent sont moins actifs (78).

III.6. Résistance bactérienne aux antibiotiques

Les antibiotiques sont regroupés en classes (ou familles) sur la base de leur structure chimique par exemple, les β -lactamines (pénicillines, céphalosporines), les aminosides (streptomycine, kanamycine, gentamicine), les tétracyclines, etc.

Les principales classes d'antibiotiques agissent sur quatre cibles différentes : inhibition de la biosynthèse de la paroi cellulaire, inhibition de la biosynthèse des protéines, inhibition de la réplication de l'ADN, inhibition de la synthèse de l'acide folique et augmentation de la perméabilité de la membrane cellulaire (84).

Depuis l'introduction de la pénicilline au cours des années quarante du siècle passé, un grand nombre d'agents antibactériens ont été développés et commercialisés à des fins thérapeutiques, réduisant ainsi la morbidité et la mortalité humaine importantes associées aux infections bactériennes observées avant « l'ère des antibiotiques » (85).

L'augmentation de la résistance aux antibiotiques menace notre capacité à traiter efficacement les infections bactériennes. Ainsi ; l'antibiothérapie améliore la croissance des bactéries résistantes existantes et favorise l'échange de mécanismes de résistance entre les bactéries ; elle sélectionne les mutations de résistance, non seulement chez l'agent pathogène, mais aussi chez les bactéries commensales présentes chez le patient, créant ainsi un réservoir de résistance (33).

Les uropathogènes dans la communauté et dans les hôpitaux sont de plus en plus résistants aux antibiotiques (33).

La pression de sélection exercée par l'utilisation importante de l'antibiothérapie et la diffusion épidémique des souches résistantes sont les deux facteurs principaux conditionnant cette évolution (86) (87).

III.6.1. Résistance aux β -lactamines

Les β -lactamines constituent une famille majeure d'antibiotiques très largement utilisés en clinique. Ces molécules agissent en inhibant la synthèse de la paroi bactérienne par fixation aux protéines liant les pénicillines (PLP), enzymes impliquées dans la synthèse du peptidoglycane (88).

L'ampicilline, premier antibiotique actif contre les entérobactéries comme *Escherichia coli*, fut mise sur le marché en 1961. La première souche d'*E. coli* productrice de pénicillinase fut décrite dès 1963 (23).

III.6.1.1. Mécanismes et support génétique

Chez les bacilles à Gram négatif (BGN), il existe 3 types de mécanismes de résistance aux β -lactamines : la faible affinité pour les PLP (impermeabilité), les phénomènes d'efflux, et surtout l'inactivation enzymatique par les β -lactamases.

III.6.1.1.1. Imperméabilité

La membrane externe des entérobactéries est formée de lipopolysaccharide (LPS) dont la structure est hydrophile grâce à ses acides gras insaturés. Cette organisation explique une résistance naturelle aux antibiotiques hydrophobes et/ou de masse moléculaire élevée (pénicilline G, V et M, macrolides, rifampicine, acide fusidique et glycopeptides) (90).

Les β -lactamines empruntent principalement la voie des porines (protéines de 35 à 40 KDa formant dans la membrane externe des canaux aqueux permettant la diffusion passive des antibiotiques hydrophiles de poids moléculaire inférieure à 600 Da) (91).

La résistance acquise par diminution de la perméabilité de paroi a été rapportés chez *E. coli*, *Proteus*, *Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Enterobacter* et *Serratia* suite à une altération quantitative ou qualitative des porines. Ce mécanisme de résistance s'exprime généralement à bas niveau et est souvent associé à d'autres mécanismes de résistance efflux et/ou production de B-lactamase (Figure 4).

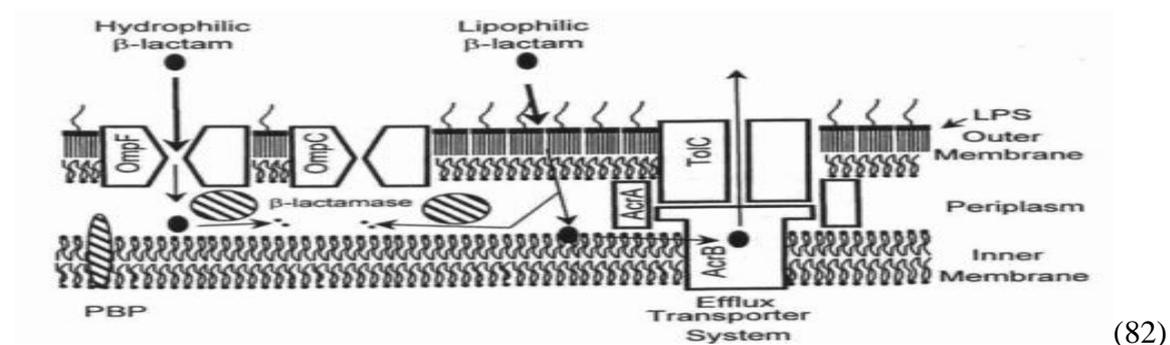


Figure 4: Entrée des molécules de β -lactamines dans le périplasme d'*E. coli*

III.6.1.1.2. Efflux

Les systèmes d'efflux sont des pompes assurant l'expulsion active des antibiotiques, ils sont constitués chez les entérobactéries de trois protéines (Figure 4)

- ✓ une, insérée dans la membrane cytoplasmique, jouant le rôle de pompe.
- ✓ une seconde, insérée dans la membrane externe, assurant le passage au travers de la membrane externe.
- ✓ une troisième, périplasmique qui formerait un lien entre la pompe et la porine.

En cas d'hyper expression, ces systèmes comme celui correspondant aux gènes *marRAB* chez *E. coli* entraînent généralement une résistance à bas niveau et croisée à différentes familles d'antibiotiques comme les β -lactamines, les quinolones, le chloramphénicol et les tétracyclines.

III.6.1.1.3. Modification de PLP

Plusieurs facteurs peuvent concourir à cette résistance : perte d'affinité des PLP pour les β -lactamines par mutation, acquisition de gènes ou fragments de gènes codant pour des PLP d'affinité diminuée ou hyperproduction de PLP normales. Ce type de résistance reste très rare chez les entérobactéries.

Des souches de *P. mirabilis* résistantes à la fois à l'imipénème et au mécilinam mais sensibles aux autres bêtalactamines ; ont été observées suite à une perte d'affinité de la PLP2 et à une diminution de la quantité de PLP1A (92).

III.6.1.1. 4. Inactivation enzymatique par les β -lactamases

La production d'enzyme inactivatrice est le principal mécanisme de résistance des entérobactéries aux β -lactamines.

La diversité des β -lactamases a entraîné de nombreuses tentatives de classification dont 02 sont actuellement utilisées :

La classification structurale d'Ambler : qui distingue 4 classes de β -lactamases : A, B, C et D. Les enzymes de classe A, C et D sont dites à sérine active tandis que celles de classe B sont appelées métallo enzymes (93).

La classification fonctionnelle de K. Bush : qui repose sur l'activité hydrolytique et la sensibilité des β -lactamases aux inhibiteurs (tels que le clavulanate et l'EDTA) au sein des 4 classes structurales :

- La classe A est subdivisée en 07 groupes fonctionnels
 - 2a : Pénicillinase à spectre restreint
 - 2b : Pénicillinase à large spectre
 - 2be : β -lactamases à spectre étendu
 - 2br : TEM résistantes aux inhibiteurs
 - 2c : Carbénicillinases
 - 2e : Céfuroximases
 - 2f : Carbapénèmases
- La classe C : un seul groupe fonctionnel « 1 » : Céphalosporinases
- La classe D : un seul groupe fonctionnel « 2d » : Oxacillinases
- La classe B : un seul groupe fonctionnel « 3 » : Carbapénèmases (métallo enzymes à zinc)

III.6.1.1.4.1. Pénicillinases à spectre étroit ou restreint

Elles sont les premières β -lactamases décrites, elles sont plasmidiques (TEM-1/2, SHV-1). Initialement décrites dans les années 60 chez *E. coli* et *K. pneumoniae*, elles ont très vite diffusé parmi d'autres espèces d'entérobactéries, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *P. aeruginosa* (94). Elles sont résistantes aux pénicillines et sensibles aux inhibiteurs.

III.6.1.1.4.2. Pénicillinases à large spectre « pénicillinase de haut niveau »

Les β -lactamases impliquées sont les pénicillinases plasmidiques de classe A à large spectre (groupe fonctionnel 2b) : TEM-1 en premier lieu et plus rarement TEM-2, HSV-1.

Elles confèrent une résistance aux aminopénicillines, à leur association aux inhibiteurs, aux carboxypénicillines, aux uréidopénicillines et aux C1G (44).

III.6.1.1.4.3. Pénicillinases résistantes aux inhibiteurs

Le phénotype « pénicillinase résistante aux inhibiteurs » a été initialement décrit chez *E. coli* en 1991.

Il comporte une résistance aux aminopénicillines, aux carboxypénicillines, à moindre niveau aux uréidopénicilline et aux associations des aminopénicillines et des carboxypénicillines avec les β -lactamines inhibitrices alors que les C1G conservent généralement leur efficacité.

Ce phénotype est observé essentiellement chez les espèces *E. coli* et *P. mirabilis* mais aussi *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* et *K. pneumoniae*.

Les enzymes en cause sont le plus souvent des TRI (TEM résistantes aux inhibiteurs) dans 90%, des oxacillinases (OXA) dans 9% et carbenicillinases (CARB) dans 1%.

III.6.1.1.4.4. Les bêtalactamases à spectre élargi (BLSE)

Elles sont des β -lactamases de classe A selon la classification d'Ambler (comme TEM-1/2 et SHV-1) ou classe D type OXA (88).

Elles sont résistantes aux pénicillines, aux céphalosporines de 1^{ère}, 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} génération et aux monobactames (ex. aztréonam). Par contre, elles restent généralement sensibles aux céphamycines et aux carbapénèmes (95). La plupart des BLSE sont sensibles aux β -lactamines inhibitrices.

Elles sont nombreuses ; supérieure à 230 BLSE ont été décrites à travers le monde représentant un problème majeur de santé publique (96).

Dans les années 90, les BLSE dérivait par mutation ponctuelle des pénicillinases TEM-1, TEM-2 et SHV-1(94). La nature des mutations détermine le spectre de substrat de l'enzyme. Il permet de les classer schématiquement en deux grands groupes : les Cefotaximases qui confèrent un plus haut niveau de résistance à la ceftazidime (CAZ) qu'au céfotaxime (CTX) (ex : TEM-5, TEM-24, SHV-4, SHV-5) et les Céfotaximases qui confèrent un niveau de résistance équivalent à ces 02 molécules (ex : TEM-3, SHV-2 : mutant ponctuel de SHV-1). Ces enzymes sont généralement codés par des plasmides qui facilitent leur dissémination. Elles étaient surtout et sont encore observées chez *K. pneumoniae* et *Enterobacter* spp. dans le cadre d'infections nosocomiales souvent acquises dans des services de soins intensifs.

A partir de 1995, de nouvelles BLSE non dérivées des pénicillinases TEM et SHV ont émergé, notamment des céfotaximases de type CTX-M « Céfotaximase-Munich » chez les entérobactéries et des ceftazidimases de type PER (Pseudomonas Extended Resistance), VEB (Vietnam Extended-spectrum Beta-lactamase), GES (Guyana Extended-Spectrum Beta-lactamase) et la situation épidémiologique a complètement changé au niveau mondial (88).

Au cours de la dernière décennie, la famille des BLSE CTX-M a rapidement émergé et est devenue le type BLSE prédominant. Basées sur les séquences d'acides aminés, les enzymes CTX-M sont classés en cinq groupes principaux : CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M8, CTX-M-9 et CTX-M-25/26. Parmi ces groupes, CTX-M-1 est le groupe le plus répandu, qui s'est largement répandu dans le monde entier (97).

III.6.1.1.4.5. Céphalosporinase de haut niveau « CHN »

Le phénotype « CHN » correspond à une résistance plus ou moins marquée aux pénicillines, aux C1G, aux C2G, à l'aztréonam, et au moins une C3G. Les céphamycines ne sont pas actives et les C4G restent le plus souvent efficaces. La résistance aux C3G peut être totalement ou partiellement restaurée en présence de cloxacilline (44).

Ce type de mécanisme de résistance a été identifié dès les années 1990, il est suspecté lorsqu'il existe une résistance acquise aux C3G avec un test de synergie négatif.

Ce phénotype est commun avec les espèces *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *S. marcescens*, *C. freundii* et *E. coli*.

Chez les espèces productrices d'AmpC chromosomiques et inductibles (*Enterobacter* spp., *S. marcescens*, *C. freundii*...), ce phénotype est généralement déterminé par l'hyperproduction constitutive d'AmpC suite à des mutations dans les gènes régulant la synthèse de cette enzyme. De très rares souches de *E. cloacae*, *C. freundii* et *S. marcescens* produisent des AmpC mutantes ayant une activité accrue sur les C3G et les C4G (98).

Ce phénotype CHN peut aussi résulter de l'acquisition d'un gène ampC plasmidique (ex. : CMY, FOX, MOX, ACT, DHA...). Les gènes ampC, mobilisés par transposition, ont migré du chromosome des espèces naturellement productrices d'AmpC sur des plasmides souvent conjugatifs qui peuvent ensuite diffuser au sein des entérobactéries telles que *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. mirabilis* et *salmonella* spp. La distribution de cette enzyme plasmidique est mondiale.

III.6.1.1.4.6. Carbapénèmases

Les carbapénèmases chez les entérobactéries représentent un phénomène émergent. Apparues au début des années 2000, elles sont aujourd'hui largement répandues à travers le monde notamment chez les espèces *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* et *Citrobacter freundii*.

Elles constituent un groupe hétérogène d'enzymes pouvant appartenir classiquement aux trois classes d'Ambler A, B et D.

- Les carbapénèmases de classe A chromosomiques et inductibles par les β -lactamines (NMC-A, SME, IMI et SFC-1) : sont produites par de rares souches d'*E. cloacae*, *S. marcescens* et *S. fonticola*. Ces souches ont une sensibilité diminuée ou sont résistantes aux pénicillines, aux C1G, aux C2G, à l'aztréonam et à l'imipénème. Elles restent sensibles aux C3G et C4G.

- Les carbapénèmases de classe A plasmidiques (type KPC et GES) : sont plus inquiétantes et présentes chez de nombreuses espèces telles que *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *Enterobacter spp.* et *Salmonella enterica*. La découverte de l'enzyme KPC-2 en Caroline du Nord en 1996 a été suivie par une apparition de cette enzyme dans de nombreux hôpitaux de la Côte Est des Etats-Unis. Après cette expansion rapide aux USA, les enzymes KPC ont été rapportées en Europe, Amérique du Sud, au Moyen Orient et en Asie. Elles peuvent conférer une résistance à l'ensemble des β -lactamines, y compris les céphamycines, les C3G, les C4G, et les carbapénèmes.
- Les carbapénèmases de classe B plasmidiques « Métallo enzymes » (type NDM, VIM et IMP) : ont été caractérisées chez les entérobactéries au Japon et plus rarement en Europe. Ces enzymes hydrolysent toutes les β -lactamines à l'exception de l'aztréonam. Elles résistent aux inhibiteurs des β -lactamases (acide clavulanique, tazobactam) mais elles sont sensibles à l'action inhibitrice de l'EDTA.
- Les carbapénèmases de classe D plasmidiques (OXA-48 et ses variants) : les carbapénèmases de type OXA-48 sont les carbapénèmases les plus courantes chez les entérobactéries dans certaines régions du monde et elles diffusent régulièrement dans des régions non endémiques, où elles sont responsables d'épidémies nosocomiales. OXA-48, OXA-181, OXA-232, OXA-204, OXA-162 et OXA-244, dans cet ordre, sont les enzymes les plus courantes identifiées dans le groupe des carbapénèmases de type OXA-48 (99).

III.6.1.2. Facteurs de risque de résistance

- ✓ Les facteurs de risque d'acquisition d'entérobactéries sécrétrices de bêtalactamase à spectre élargi (EBLSE) sont :
 - antécédent d'infection urinaire ou de colonisation à EBLSE dans les six mois ;
 - antibiothérapie par pénicilline+inhibiteur, C1G, C2G ou fluoroquinolones dans les six mois ;
 - voyage récent en pays d'endémie d'EBLSE ;
 - hospitalisation dans les 03 mois ;
 - vie en établissement de long séjour ;
 - présence d'une sonde urinaire (7) (100).
- ✓ Les facteurs de risque d'infection à Entérobactérie Productrice de Carbapénèmase (EPC) sont : le séjour en milieu de réanimation, l'exposition aux antibiotiques, au cathétérisme central et à la ventilation mécanique (101).

III.6.1.3. Détection phénotypique de la résistance aux β -lactamines

III.6.1.3.1. Détection des BLSE

➤ Quand rechercher une BLSE ? (102)

Selon les recommandations du Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), la recherche de la BLSE n'est plus obligatoire pour l'interprétation de la sensibilité des entérobactéries aux céphalosporines. Cependant la détection phénotypique de la BLSE garde tout son intérêt dans les études épidémiologiques et en hygiène hospitalière.

On recherche une BLSE devant les valeurs suivantes de diamètres d'inhibition et / ou de CMI :

- Pour *klebsiella pneumoniae*, *klebsiella oxytoca* et *E. coli*

Antibiotique	Diamètre (mm)	CMI ($\mu\text{g/ml}$)
Céfotaxime 30 μg	CTX ≤ 27	≥ 1
Ceftazidime 30 μg	CAZ ≤ 27	≥ 1
Ceftriaxone 30 μg	CRO ≤ 27	≥ 1
Aztréonam 30 μg	ATM ≤ 27	≥ 1
Céfpodoxime 10 μg	CPO ≤ 17	≥ 4

- Pour *P. mirabilis*

Antibiotique	Diamètre (mm)	CMI ($\mu\text{g/ml}$)
Céfotaxime 30 μg	CTX ≤ 27	≥ 1
Ceftazidime 30 μg	CAZ ≤ 22	≥ 1
Céfpodoxime 10 μg	CPO ≤ 22	≥ 1

➤ Tests phénotypiques de détection

- **Test de synergie**

Les BLSE dérivées des enzymes de classe A (Ambler) sont inactivées par les inhibiteurs de β -lactamases (acide clavulanique, sulbactam et tazobactam). Le principe de la technique et son interprétation figurent dans l'annexe 1.

- **Test du double disque**

Ce test devra être fait systématiquement devant l'absence de synergie avec diminution des diamètres des C3G. Le principe de la technique, lecture et interprétation (voir annexe 2).

- **Détermination de la CMI des C3G seules et associées à l'acide clavulanique**

Par des CMI en milieu liquide pour CTX et CAZ seuls et associés à l'acide clavulanique (Annexe 3).

III.6.1.3.2. Détection des céphalosporinases hyper produites AmpC

Ce type de mécanismes de résistance est suspecté lorsqu'il existe une résistance acquise aux C3G avec un test de synergie négatif.

Les CHN ne sont inhibées ni par l'acide clavulanique, ni par l'EDTA mais par la cloxacilline et l'acide boronique : test à la cloxacilline et test d'inhibition par l'acide boronique (voir annexe 4).

III.6.1.3.3. Détection des carbapénèmases

➤ Screening des souches d'entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC)

Les signes d'appel sont :

- une diminution de la sensibilité aux carbapénèmes
- présence de colonies (ou de doubles zones) à l'intérieur des diamètres d'inhibition conférés par les carbapénèmes.

➤ Tests phénotypiques de détection

▪ Test de Hodge modifié (MHT)

Il permet la détection de la présence de carbapénémase par l'inhibition de l'activité des carbapénèmes vis-à-vis d'une souche indicatrice sensible (*E. coli* ATCC 25922) lorsqu'elle est au contact d'une souche productrice de carbapénémase (souche à tester) (voir annexe 5).

▪ Méthode de l'inactivation des carbapénèmes modifiée (mCIM)

Elle détecte la présence ou l'absence de carbapénèmases (classe A, B et D), par la mise en évidence de la perte de l'activité de la carbapénème au contact de l'enzyme produite par la souche à tester (voir annexe 6).

▪ Test à l'EDTA

Il met en évidence les carbapénèmases de classe B (métallo enzymes VIM, NDM et IMP) par la restauration de l'activité de la carbapénème en présence d'EDTA (chélateur de zinc) (voir annexe 7).

▪ Test à l'acide boronique

Il met en évidence des carbapénèmases de classe A d'Ambler (KPC) par la restauration de l'activité de la carbapénème en présence d'un inhibiteur l'acide boronique ou phényl boronique (PBA).

▪ Test à la témocilline

Détection des carbapénèmases du type OXA-48 qui dégradent à haut niveau la témocilline (CMI élevées ou des diamètres particulièrement réduits).

▪ **Tests rapides : Carba NP test, test immuno chromatographique**

- Le Carba NP test permet la détection rapide de carbapénèmases (classes A, B et D) par la mise en évidence de l'activité de l'enzyme, qui lorsqu'elle est secrétée par la bactérie dégrade la carbapénème conduisant à la production d'un composé acide, qui va faire virer l'indicateur coloré présent dans le milieu (réaction colorimétrique ou acidimétrique). Ce test existe sous forme de plusieurs kits commercialisés prêts à l'emploi à savoir Rapidec Carba NP (bioMérieux), Neo Rapid Carba screen (Rosco) et β CARBA Test (Biorad).

- Le test immuno chromatographique permet la détection rapide de carbapénèmases des classes A, B et D en précisant leur type moléculaire KPC, NDM, OXA-48, IMP, VIM ; par la mise en évidence des immun-complexes antigène-anticorps colorés sur une bandelette de nitrocellulose sensibilisée par des anticorps monoclonaux murins spécifiques des épitopes de l'enzyme (carbapénèmase). Ce test existe sous forme de kits commercialisés (CORIS Bioconcept, NG-Biotech) prêts à l'emploi pour la détection des principales carbapénèmases (OXA-48, KPC, NDM, VIM, IMP) en simplex ou en multiplex.

III.6.2. Résistance aux fluoroquinolones

Les fluoroquinolones sont une classe importante d'agents antibactériens à large spectre. L'acide nalidixique (NAL) est la première quinolone, il a été décrit en 1962 (103).

Quelques années après, d'autres molécules ont vu le jour comme l'acide pipémidique, l'oxolinique et la fluméquine (1^{ère} fluoroquinolone). Ces quinolones de 1^{ère} génération, en raison de leur spectre étroit, ont été utilisées seulement dans les infections urinaires de l'adulte à entérobactéries sensibles.

L'apparition des fluoroquinolones de 2^{ème} génération était vers les années 80 ; avec des produits spécifiquement urinaires tels qu'énoxacine, loméfloxacin et norfloxacin et des produits systémiques tels que ciprofloxacine, ofloxacine et péfloxacin. Les fluoroquinolones systémiques présentent une activité intrinsèque supérieure sur les entérobactéries et actifs également sur les staphylocoques et le bacille pyocyanique.

L'arrivée de nouvelles molécules (lévofloxacine, moxifloxacine, gatifloxacine) ; dites quinolones de 3^{ème} génération ; a permis un nouvel élargissement des indications des fluoroquinolones, essentiellement aux infections respiratoires (activité accrue sur le pneumocoque) (104).

Les quinolones exercent une inhibition sélective de la synthèse de l'ADN bactérien en agissant sur 02 enzymes impliquées dans cette synthèse :

- l'ADN topoisomérase de type II ou ADN gyrase : responsable du surenroulement de type négatif de l'ADN lors de la réplication.

Elle est constituée de 02 sous unités A et B ; la sous-unité A est codée par le gène *gyrA* et est principalement impliquée dans la rupture et la réunion de l'ADN, tandis que la sous-unité B est codée par le gène *gyrB* et présente une activité ATPase (105).

- l'ADN topoisomérase IV : responsable de désenchevêtrement des ADN-fils en fin de réplication. Il est également composé de deux sous-unités A (ParC) et B (ParE). Le ParC est codé par le gène *parC* (également appelé gène *grlA* chez *Staphylococcus aureus*) ; le Par E est codé par le gène *parE*. Ces sous-unités partagent environ 35% d'identité avec GyrA et GyrB de l'ADN gyrase (106).

➤ **Mécanismes de résistance**

La résistance aux quinolones est fréquemment liée à :

(i) Des mutations chromosomiques telles que :

- les mutations des gènes codant pour les sous-unités A et B des cibles protéiques (*gyrA*, *gyrB*, *parC* et *parE*)

- ou les mutations provoquant une diminution d'accumulation intracellulaire de l'antibiotique, soit par diminution de l'absorption (mutations non spécifiques responsables de modifications de la membrane externe comme les mutations *Omp F*, *OmpC* et *norC*), soit par une augmentation de l'efflux (système *AcrA-AcrB-TolC* de *E. coli*, système *MexA-MexB-OprM* et *MexC-MexD-OprJ* de *P. aeruginosa*).

(ii) Des gènes de résistance aux quinolones associés à des plasmides :

- le gène *qnr* : il code pour un pentapeptide. Il bloque l'action des quinolones sur l'ADN gyrase et la topoisomérase IV

- le gène *aac (6') -Ib-cr* : il code pour une acétylase qui modifie le groupe amino du cycle pipérazine des fluoroquinolones.

- le gène *qepA* : il code pour la pompe d'efflux qui diminue les taux intracellulaires de l'antibiotique.

Ces mécanismes de résistance à médiation plasmidique confèrent de faibles niveaux de résistance.

➤ **Phénotypes sensibles et résistants pour les entérobactéries**

- phénotype sensible : sensibilité à l'acide nalidixique, la norfloxacin, la péfloxacin et la ciprofloxacine.

- défaut d'accumulation : les diamètres des zones d'inhibition sont faiblement diminués, notamment autour du disque NAL.

- une seule mutation *gyr A* : résistance à l'acide nalidixique, et sensibilité à la CIP, péfloxacine, norfloxacine ou seulement intermédiaires à la péfloxacine ou la norfloxacine.
- association d'une mutation *gyrA* à une mutation par *C* : diminution des diamètres et les souches pouvant alors apparaître intermédiaires à la CIP.
- deux mutations dans *gyrA* + une mutation dans *parC* : diamètre encore plus réduit autour de la CIP.
- association de plusieurs mécanismes de résistances : absence totale d'inhibition par les trois molécules. Le tableau 3 récapitule les différents phénotypes observés et leur mécanisme probable.

Tableau 3 : Phénotypes de résistance aux quinolones chez les entérobactéries : mécanismes probables

NAL	NOR	CIP	Mécanisme probable
S	S	S	sauvage
I	S	S	Réduction d'accumulation
R	S	S	1 mutation <i>gyrA</i>
R	I	S	1 mutation <i>gyrA</i>
R	R	S	1 mutation <i>gyrA</i> + 1 mutation <i>parC</i>
R	R	I	2 mutations <i>gyrA</i> + 1 mutation <i>parC</i>
R	R	R	2 mutations <i>gyrA</i> + 1 mutation <i>parC</i> (± perméabilité)
I	S	S	Résistance plasmidique

CIP, ciprofloxacine ; NAL,acide nalidixique ; NOR, norfloxacine (104).

➤ **Facteurs de risque de la résistance aux fluoroquinolones**

- âge supérieure à 50 ans
- sondage urinaire
- intervention chirurgicale sur les voies urinaires
- prise des antibiotiques au cours de l'année précédente et surtout la prise des fluoroquinolones plus d'une fois (107).

III.7. Manifestations cliniques

La pyélonéphrite se manifeste généralement soudainement par des signes de l'inflammation systémique (fièvre, frissons et malaise), des signes de l'inflammation de la vessie (la pollakiurie, la dysurie) et des douleurs typiquement unilatérales d'une fosse lombaire, irradiant éventuellement vers le bas (7)(24). Les signes vésicaux peuvent précéder les signes généraux, ou manquer. Des symptômes digestifs peuvent être associés à type de nausées, vomissements, météorisme et diarrhée (7).

L'examen clinique peut révéler ou majorer les douleurs à la palpation ou à l'ébranlement de la fosse lombaire. Une douleur à la palpation de l'angle costovertébral est classique (9).

Cependant, il n'y a pas de consensus concernant les critères diagnostiques (108). Les séries cliniques publiées montrent une grande variabilité de l'association des signes et des symptômes et il n'y a pas de définition consensuelle de la PNA (7). Jusqu'à 20% des patients ne présentent pas de symptômes vésicaux, et certains patients n'ont pas de fièvre; en outre, certaines études sur la pyélonéphrite n'ont pas exigé la présence de douleur ou de sensibilité au flanc comme critère d'inclusion (109) (110).

Les présentations cliniques et la gravité de la maladie varient considérablement, allant d'une légère douleur du flanc à fièvre faible ou inexistante jusqu'au choc septique.

Les taux de bactériémie varient d'un pays à l'autre et dépendent des facteurs de l'hôte (immunodépression, obstruction des voies urinaires et l'âge de 65 ans ou plus) (24).

Pyélonéphrite aigue de l'homme

Chez l'homme, la PNA reste un diagnostic d'élimination compte tenu de la grande fréquence des prostatites aigues bactériennes, qui peuvent entraîner un tableau identique, les lombalgies étant inconstantes au cours des PNA. La notion d'anomalie anatomique rénale, de lithiase du haut appareil ou d'antécédent chirurgicale à ce niveau, est importante pour le diagnostic (7).

Pyélonéphrite aigue du sujet âgé

Chez le sujet âgé, le diagnostic de PNA peut être difficile ; des signes atypiques tels que confusion, anorexie, vomissement, chutes à répétition peuvent compliquer le diagnostic.

La présence d'une douleur lombaire spontanée ou déclenchée par la palpation de l'angle costo-vertébrale reste le signe le plus évocateur mais peut manquer dans 60% des cas (111).

Pyélonéphrite aiguë de la femme enceinte

En cas de pyélonéphrite aiguë gravidique, un ECBU en urgence pose le diagnostic. Une échographie et un bilan du retentissement fœtal sont également requis (17).

Pyélonéphrite aiguë chez le transplanté rénal

Les épisodes de pyélonéphrites aiguës sont fréquents chez le transplanté, surtout pendant la première année après la greffe, car pendant cette période ils s'associent les facteurs de risque postopératoires immédiats et l'immunodépression iatrogène profonde. Les signes urinaires sont inconstants, de même que la douleur du greffon (113)(114).

Pyélonéphrites aiguës graves

Les PNA graves peuvent aller d'une bactériémie, fongémie, vers un sepsis ou choc septique (31). Près de 25 % des cas de septicémie proviennent du tractus urogénital (116). Dans certains cas, le tableau septique est au premier plan et révélateur de la pyélonéphrite, et le diagnostic est parfois difficile. Dans les formes obstructives, notamment lithiasiques, la douleur lombaire peut être au premier plan sous la forme d'une colique néphrétique.

Les symptômes cliniques en faveur d'un sepsis grave : hypotension artérielle (pression systolique inférieure à 90 mmHg ou diastolique inférieure à 40 mmHg), dysfonctionnement respiratoire ($SpO_2 < 90\%$), oligurie $< 0,5$ ml/kg/h pendant au moins 03 heures malgré remplissage. La persistance de l'hypotension ou de signes d'hypoperfusion malgré le remplissage vasculaire évoquent le choc septique (7).

Abcès rénal

Les abcès rénaux sont rares. A côté de l'exceptionnel anthrax du rein correspondant à une localisation septique métastatique d'origine staphylococcique, la grande majorité des abcès du rein est une complication d'une PNA à bacilles Gram négatif (117) (118). Ils sont souvent associés à des anomalies urologiques sous-jacentes : calculs, obstruction, anomalies anatomiques (119). Le diabète est fréquemment retrouvé chez les patients porteurs d'abcès rénal (28 à 62 % selon les séries)(117)(95) (119).

Pyélonéphrite aiguë emphysémateuse

C'est une entité rare de PNA grave ; caractérisée par la présence de gaz dans les cavités rénales, le parenchyme ou l'espace périrénal. Elle touche plus volontiers les sujets de plus de 50 ans, volontiers atteints d'un diabète mal équilibré (13).

III.8. Diagnostic

Le diagnostic est fondé sur l'anamnèse, l'examen clinique et l'examen cyto bactériologique des urines (ECBU) (6).

III.8.1. Clinique

Il repose sur l'association variable d'une fièvre, de frissons, d'une lombalgie unilatérale (éventuellement majorée par la palpation) et de signes urinaires : brûlures mictionnelles, pollakiurie(7). Le diagnostic de PNA sera retenu après éliminations des autres causes de douleur au flanc ou sensibilité, avec ou sans fièvre : cholécystite aiguë, appendicite, lithiase urinaire, troubles des muscles para-épineux, thrombose veineuse rénale et maladie inflammatoire pelvienne.

Chez les hommes, fièvre plus pyurie, bactériurie, ou les deux, mais sans douleur ou sensibilité au flanc, suggère beaucoup plus une prostatite (24).

Il convient de réaliser une analyse par bandelette urinaire, suivie d'un ECBU en cas de positivité (112).

Le prélèvement d'urines pour ECBU avec culture et antibiogramme avant tout traitement est fondamental (7).

III.8.2. Biologique

III.8.2. 1. La bandelette urinaire BU

Il est recommandé de réaliser un test à la bandelette urinaire devant toute suspicion clinique de PNA en raison de la bonne valeur prédictive négative de ce test (36).

➤ **Principe** : C'est une bandelette réactive détectant la présence de leucocytes à partir de 10^4 leucocytes / mL (témoin de la réaction inflammatoire) et de nitrites (produits par les entérobactéries uniquement) à partir de 10^5 bactéries / mL (Figure 5). Toutes les bactéries ne produisent pas de nitrites, car certaines sont dépourvues de nitrate réductase (notamment Cocci Gram positif et bacilles Gram négatifs autres que les entérobactéries, comme *Pseudomonas* spp.)(13).

➤ **Prélèvement** : Les urines du 2ème jet fraîchement émises dans un récipient propre mais non stérile, sans toilette préalable (13).

➤ **Technique et Interprétation** : On trempe la bandelette dans des urines, le résultat est obtenu en 2 minutes environ.



(9)

Figure 5: Bandelette urinaire typiquement positive aux nitrites et leucocytes

➤ **Performances diagnostiques de la BU**

- ✓ La BU est une aide au diagnostic.
- ✓ Chez la femme symptomatique, l'absence simultanée de leucocytes et de nitrites présente une très bonne valeur prédictive négative (> 95 %). En l'absence d'immunodépression, une BU négative doit faire rechercher un autre diagnostic.
- ✓ Chez l'homme, une BU positive pour les leucocytes et/ou les nitrites a une bonne valeur prédictive positive (> 85 %). En revanche, une BU négative ne permet pas d'éliminer une infection urinaire (13).

III.8.2.2. Examen cyto bactériologique des urines

L'ECBU est l'un des examens biologiques les moins invasifs, mais son étape pré-analytique est l'une des plus critiques en microbiologie notamment parce qu'il existe une flore polymorphe d'origine digestive, cutanée et génitale qui perturbe la qualité de l'échantillon au moment du prélèvement (2).

Les résultats de l'ECBU sont fortement tributaires de la rigueur des prélèvements et des conditions de conservation des urines (112).

III.8.2.2.1. Prélèvement

➤ **Conditions de prélèvement**

- Le prélèvement d'urine doit être réalisé avant toute antibiothérapie et si possible au moins quatre heures après la miction précédente pour permettre un temps de stase suffisant dans la vessie (le compte de bactéries est alors maximal).
- Le prélèvement peut être effectué au laboratoire ou au domicile du patient. Seuls les flacons ou les poches stériles peuvent être utilisés pour le recueil (112).

- Il doit être précédé d'un lavage des mains à l'eau et au savon ou friction avec une solution hydro-alcoolique) et d'une toilette de la région urétrale ou vulvaire à l'aide de savon ou de lingettes, suivie d'un rinçage et de l'application d'un antiseptique (d'un seul geste d'avant vers l'arrière chez la femme), les grandes lèvres ou le prépuce étant maintenus écartés.
- La méthode de recueil la plus fréquemment utilisée est celle du "milieu de jet" : il s'agit d'éliminer le premier jet (20 mL d'urines ; élimine la flore physiologique de l'urètre distal) pour ne recueillir que les 20-30 mL suivants dans un flacon stérile sans en toucher le bord supérieur.
- En cas de pertes vaginales, il est indispensable de mettre au préalable un tampon, pour éviter la contamination.
- En cas d'incontinence totale, on aura recours à un sondage "aller-retour" chez la femme, et à la pose d'un collecteur pénien chez l'homme.
- En ce qui concerne les patients sondés, le recueil se fait par ponction après désinfection sur le site spécifique du dispositif de la sonde (jamais à partir du sac collecteur) (13).

➤ **Transport et conservation**

Le prélèvement doit être transporté rapidement au laboratoire (pour éviter la pullulation microbienne de l'inévitable minime contamination par la flore périnéale, ce qui rendrait des résultats faussement positifs). Les urines ne doivent jamais être conservées plus de 2 h à température ambiante ou plus de 24 h à +4°C (13).

III.8.2.2.2. Examen macroscopique

L'examen macroscopique de l'échantillon d'urines permet de noter :

- l'aspect : limpide, trouble ou avec des hématies ;
- la couleur : (jaune pâle ou jaune foncé) qui renseigne sur la concentration en eau de l'urine, sachant toutefois que certains médicaments peuvent la teinter.

III.8.2.2.3. Examen cytologique

Correspond à la numération des différentes cellules présentes dans un volume donné d'urine préalablement homogénéisées :

- Méthodes manuelles : examen microscopique à l'aide d'un dispositif à numération de type cellule de Malassez (1mm³) ou cellule de Nageotte (50 mm³) et leur nombre rapporté par millilitre.
- Méthodes automatisées (cytométrie en flux couplée à une détection de fluorochrome ou une technique d'analyse d'images après capture par système vidéo).

- La présence de leucocytes est un élément décisif de l'infection urinaire et du processus inflammatoire (leucocyturie) ;
- Le seuil de significativité de la leucocyturie est fixé à $\geq 10/\text{mm}^3$, soit $\geq 10^4/\text{ml}$. Cependant il faut noter que ce critère peut manquer dans de rares cas d'authentiques PNA chez les immunodéprimés ;
- La présence d'hématies en faible quantité est normale ; leur nombre important traduit une infection possible mais ne constitue pas un élément décisif du diagnostic (hématurie) ;
- La présence de cylindres leucocytaires signe une réaction inflammatoire du parenchyme rénal.
- La présence des cellules épithéliales d'origine vaginale signent une contamination rendant le prélèvement non interprétable (112).

III.8.2.2.4. Examen bactériologique

Comprend l'examen microscopique avec coloration de Gram , la mise en culture , le dénombrement des germes exprimé en unités formant colonies (UFC)/mL, l'interprétation, l'identification et l'antibiogramme (112).

➤ **Examen microscopique avec coloration de Gram**

L'examen microscopique avec coloration de Gram, facultatif, est réalisé sur des urines non centrifugées présentant un ou plusieurs critères cytologiques d'infection urinaire. Il est peu sensible pour détecter une bactériurie de l'ordre de 10^3 - 10^4 UFC/mL.

➤ **Mise en culture**

• **Choix des milieux**

- **Milieux non chromogènes**

La grande majorité des bactéries responsables d'infections urinaires ne sont pas exigeantes, et se cultivent facilement sur gélose nutritive. Dans certains cas et surtout chez le malade sondé on utilise un milieu sélectif pour les BGN (Hektoene ou MacConkey) ou un milieu enrichi au sang chez les transplantés rénaux.

- **Milieux chromogènes**

Les milieux chromogènes utilisent des substrats synthétiques qui sont des analogues structuraux d'une molécule naturellement clivée par une enzyme caractéristique d'une espèce bactérienne ou d'un groupe d'espèces bactériennes. Le substrat clivé acquiert des propriétés chromogéniques et précipite en colorant la colonie sans diffuser dans la gélose. Ces milieux chromogènes permettent une bonne différenciation des colonies et une identification présomptive de ou des espèces bactériennes présentes dans l'urine.

• **Ensemencement**

L'ensemencement doit répondre au double but de dénombrer les bactéries et d'isoler la ou les bactéries en cause en obtenant des colonies bien distinctes les unes des autres.

▪ **Méthode de KASS : (méthode de référence)**

On fait des dilutions de 10 en 10 (1/10,1/100,1/1000) en eau distillée stérile. Un volume connu (0,1ml) de chaque dilution est ensemencé sur une boîte de Petri (contenant une gélose nutritive ou autre) à l'aide d'un râteau stérile.

Chaque bactérie ou amas de bactéries présentes dans les urines donne naissance à une colonie visible à l'œil nu (UFC). Le nombre de bactéries par millilitre est apprécié en comptant le nombre de colonies présentes sur la gélose puis en le rapportant au volume d'urine ensemencée et à la dilution correspondante.

▪ **Méthode de VERON**

L'urine est diluée au 1/100 seulement en eau distillée stérile. On étale 0,1ml de cette dilution. Une colonie correspond à 10^3 UFC/ml.

▪ **Méthode à l'anse calibrée**

L'ensemencement est réalisé à l'aide d'une anse calibrée stérile à 10 µl : immerger l'anse dans l'urine en la tenant verticalement ; décharger le contenu de cette anse en appuyant la boucle sur le haut de la gélose ; tirer de ce point une verticale jusqu'au milieu de la boîte ; sans recharger l'anse, faire des stries perpendiculaires serrées en partant du point de dépôt puis des stries plus larges à partir du milieu de la gélose pour avoir un bon isolement des colonies (Figure 6).

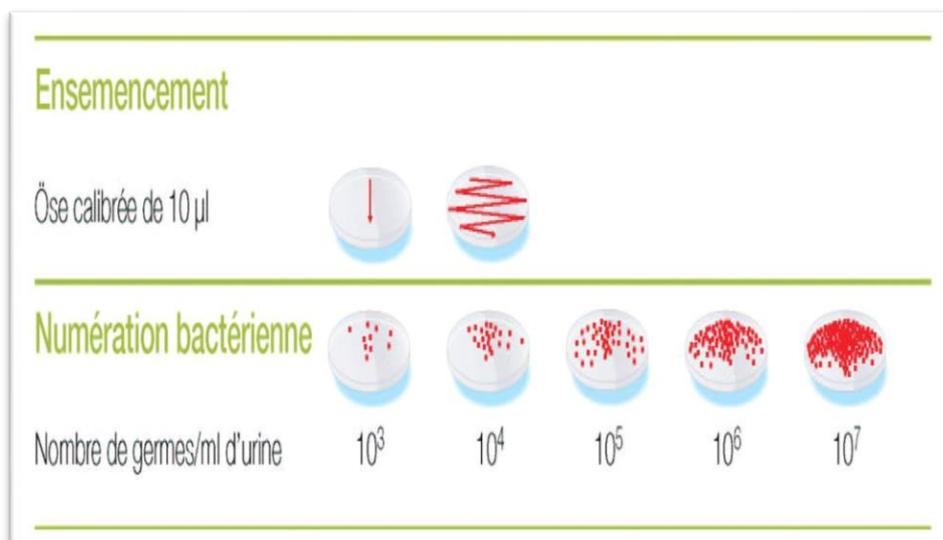


Figure 6: Représentation schématique de l'ensemencement et de la numération bactérienne par la technique utilisant l'anse calibrée

▪ **Méthode de la lame immergée**

Système constitué d'une lame en plastique recouverte de deux milieux de culture gélosés (CLED et Mac Conkey) permettant de déterminer la bactériurie après avoir été plongée dans l'urine fraîchement émises et incubée 18-24 heures à 37°C en position verticale. Plusieurs systèmes sont commercialisés (Exemple : Système URILINE bioMérieux, DGU BioRad, URICULT FUMOUSE).

• **Conditions d'incubation**

Les boîtes de Petri ensemencées sont incubées à 35± 2°C, pendant 20 à 24h en atmosphère ordinaire pour les milieux usuels et 24 à 48h en atmosphère contenant 5% de CO₂ pour les milieux enrichis (gélose au sang).

➤ **Identification**

L'orientation du choix de la méthode d'identification des espèces isolées découle de l'aspect morphologique des colonies, de la morphologie des bactéries après coloration de Gram, de leurs caractéristiques de croissance (vitesse, type respiratoire, exigences culturelles, etc.), de leur pigmentation, de leur odeur et de leur caractère hémolytique sur gélose au sang.

L'identification précise des espèces bactériennes se base sur les tests d'orientation biochimique (catalase, oxydase) et les galeries d'identification biochimique. Celles-ci peuvent être classiques en tube (TSI, Citrate de Simmons, test à l'urée, etc), miniaturisées en système API de bioMérieux, ou automatisées sur des automates d'identification bactérienne : Viteck (bioMérieux), Phoenix (BD), Walk-Away (Microscan).

➤ **Antibiogramme**

L'isolement de micro-organismes responsables de PNA doit faire pratiquer un antibiogramme par diffusion en milieu gélosé selon les recommandations du Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ou par la détermination des CMI des antibiotiques sur des automates d'étude de la sensibilité aux antibiotiques (Viteck2, Phoenix, Microscan). Ces appareils permettent à la fois une identification bactérienne et une détermination des CMI des antibiotiques dans un délai rapide.

- **Principe de l'antibiogramme par diffusion en milieu gélosé**

La technique de l'antibiogramme par diffusion en milieu gélosé consiste à utiliser des disques de papier imprégnés des différents antibiotiques à tester. Les disques sont déposés à la surface d'une gélose uniformément ensemencée avec une suspension de la bactérie à étudier à 0,5 Mc Farland. Chaque antibiotique diffuse à partir du disque au sein de la gélose et y détermine un

gradient de concentrations. Les bactéries croissent sur toute la surface de la gélose sauf là où elles rencontrent une concentration d'antibiotique suffisante pour inhiber leur croissance. On observe ainsi autour des disques, une zone circulaire indemne de colonie bactérienne, appelée zone d'inhibition.

- Technique et interprétation de l'antibiogramme

La technique de l'antibiogramme par diffusion en milieu gélosé et son interprétation selon les normes du Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) figurent dans l'annexe 8.

➤ Interprétation d'ECBU

L'interprétation de l'ECBU repose sur : la présence de signes cliniques de PNA, la leucocyturie significative, la bactériurie significative selon la classe d'uropathogénicité des espèces isolées et le nombre d'espèces isolées (voir tableau1).

- une bactériurie $> 10^3$ UFC/mL avec une ou deux espèces (*E. coli*, *S. saprophyticus*) signe une infection urinaire ;
- en présence de bactéries de groupe 2 : entérobactéries autres qu'*E. coli*, entérocoques, *Corynebacterium urealyticum*, *P. aeruginosa* ou *S. aureus*, le seuil de significativité de la bactériurie dans les infections urinaires est de 10^3 UFC/mL chez l'homme et 10^4 UFC/mL chez la femme ;
- en présence de micro-organismes du groupe 3, le seuil de significativité se situe à 10^5 UFC/mL ;
- chez la femme, il n'y a pas de distinction de seuil qu'il s'agisse d'une cystite ou d'une pyélonéphrite aiguë ; la présence de lactobacilles à 10^3 - 10^4 UFC/mL et/ou d'une flore polymorphe et de nombreuses cellules épithéliales, avec ou sans leucocyturie, est évocatrice d'une contamination du prélèvement (112).

III.8.2.3. Les hémocultures

Bien que les hémocultures soient couramment pratiquées chez les patients avec les infections urinaires fébriles, elles ne peuvent pas être systématiquement requises pour l'évaluation de la pyélonéphrite non compliquée chez les femmes (120).

Dans la littérature une bactériémie à entérobactérie a été constatée chez 10 à 20% des femmes hospitalisées pour PNA simple, sans incidence sur le traitement ni sur le pronostic. Il n'y a donc pas d'indication à la pratique d'hémoculture devant un tableau de PNA simple sans signe de gravité. Par contre elles sont systématiques en cas de PNA grave (121).

III .8.2.4. Autres examens biologiques

En cas de PNA simple sans signes de gravité, en dehors de l'ECBU aucun autre examen biologique n'est demandé.

En cas de PNA à risque de complication, Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale par le dosage de la créatinémie et de doser la protéine C réactive (CRP).

En cas de PNA grave : en plus de l'ECBU, du dosage de la créatinémie, une numération formule sanguine et un dosage de CRP ainsi que des hémocultures sont systématiques. Puis selon le tableau, gaz du sang artériel, un bilan hépatique, un dosage de lactates, procalcitonine (122) (123) (124).

III.8.3. Radiologique

L'imagerie n'est pas indiquée sauf en cas de forme hyperalgique ou doute diagnostic. Elle vise à rechercher toute forme de pyélonéphrite compliquée, en particulier la forme obstructive due à un obstacle (le plus souvent un calcul) sur les voies urinaires (9) (7).

➤ Echographie

Elle est recommandée en urgence en cas de pyélonéphrite hyperalgique à la recherche d'une obstruction des voies excrétrices.

L'échographie avec produit de contraste a des performances comparables à celle du scanner pour le diagnostic de PNA (125).

➤ L'uroscanner

L'uroscanner n'est pas recommandé en première intention et est indiqué en cas de doute diagnostic, d'évolution défavorable à 72 heures ou pour préciser une éventuelle anomalie vue à l'échographie ; il est l'examen d'imagerie de référence pour déterminer l'aspect des lésions parenchymateuses et la présence éventuelle d'une obstruction associée (6) (Figure 7).

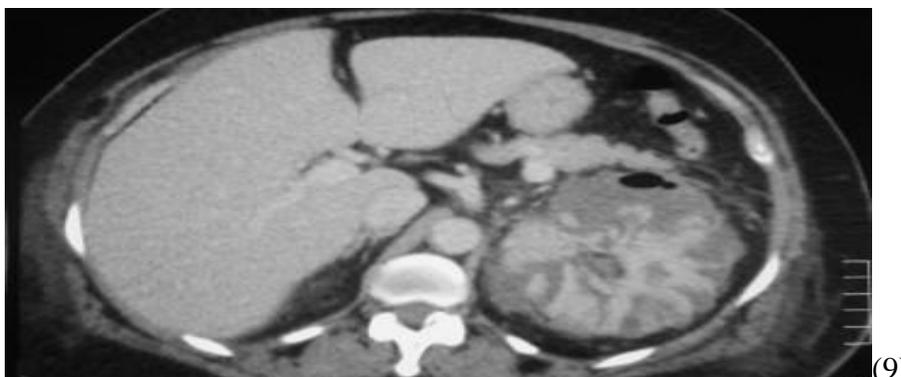


Figure 7 : Uroscanner mettant en évidence une pyélonéphrite gauche compliquée d'une abcédation avec pyonéphrose

III.9. Traitement

III.9.1. Principe

Le traitement d'une pyélonéphrite aiguë repose sur une antibiothérapie. Il doit débuter dès le diagnostic posé et les prélèvements (ECBU) effectués.

L'antibiothérapie initiale est probabiliste puis doit être adaptée aux résultats de l'antibiogramme.

Les antibiotiques utilisés doivent atteindre une haute concentration tissulaire rénale et doivent être bactéricides sur les bactéries présumées responsables de la PNA. Le taux de résistance doit être inférieur à 10%. Ces conditions réunies conduisent à écarter l'amoxicilline, l'amoxicilline+acide clavulanique, le cotrimoxazole (taux de résistance élevé), la nitrofurantoïne et la fosfomycine- trométamol (concentrations sériques et tissulaires trop faibles).

Le traitement repose donc sur 02 classes d'antibiotiques : les fluoroquinolones et les céphalosporines de 3^{ème} génération (7).

La très bonne biodisponibilité des fluoroquinolones (la ciprofloxacine, la lévofloxacine et l'ofloxacine) permet leur utilisation par voie orale pour le traitement des PNA.

Parmi les C3G, le céfotaxime ou la céftriaxone peuvent être utilisés ; par contre le céfixime, seule C3G par voie orale n'est pas recommandé pour le traitement initial probabiliste des PNA en raison des faibles pics sériques obtenus et du manque de données convaincantes chez l'adulte (36).

Les mesures associées à l'antibiothérapie sont la prise d'antalgiques et d'antispasmodiques, ainsi qu'une diurèse suffisante en l'absence d'obstacle (9).

Concernant les fluoroquinolones :

✓ Il faut éviter de les prescrire chez un patient ayant reçu un traitement par quinolones dans les 6 mois précédents (quelle qu'en ait été l'indication), car le risque de résistance est alors augmenté.

✓ Il faut éviter de les prescrire si la bactérie est résistante à l'acide nalidixique ou à la norfloxacine, car cela témoigne d'un 1er niveau de mutation, et donc d'une augmentation des concentrations minimales inhibitrices (CMI) de ciprofloxacine, ofloxacine et lévofloxacine, avec risque d'échec clinique (13).

III.9.2. Modalités du traitement antibiotique

Elles varient selon la gravité de l'atteinte, les posologies sont résumées dans le tableau 4.

III.9.2.1. Traitement de la pyélonéphrite aiguë simple sans signe de gravité

Une monoantibiothérapie par fluoroquinolone per os (PO) ou céphalosporine de troisième génération (C3G) par voie injectable en intramusculaire (IM) ou intraveineuse (IV).

La durée du traitement varie entre dix à 14 jours, voire moins dans les formes les plus simples (9). Ainsi chez les femmes qui ont des agents pathogènes sensibles, les taux de succès clinique sont élevés (> 90 %) avec un délai de 5 à 7 jours d'une fluoroquinolone ou d'un aminoglycoside ou une cure de 14 jours de triméthoprime-sulfaméthoxazole (SXT) (126) (109)(127) (18) (128) (129) (130).

III.9.2.2. Traitement de la pyélonéphrite aiguë à risque de complication, sans signe de gravité

Chez la femme enceinte, on ne donne pas de fluoroquinolone mais une bêta-lactamine (les C3G représentent le traitement probabiliste de premier choix), associée à une surveillance du fœtus (9).

Les femmes atteintes de pyélonéphrite nécessitant une hospitalisation doivent être initialement traitées avec un régime antimicrobien intraveineux, tel qu'une fluoroquinolone ; un aminoglycoside, avec ou sans ampicilline ; une céphalosporine à spectre étendu ou une pénicilline à spectre étendu, avec ou sans aminoglycoside ; ou un carbapénème. Le choix entre ces agents doit être basé sur des données locales sur la résistance et le schéma thérapeutique doit être adapté en fonction des résultats de l'antibiogramme du germe isolé (18).

Chez le sujet âgé, la posologie des traitements doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine (7).

III.9.2.3. Traitement de la pyélonéphrite aiguë grave

L'hospitalisation est systématique. Une biantibiothérapie par fluoroquinolone ou C3G, associée à un aminoglycoside. La durée du traitement est généralement de 14 à 21 jours, voire plus en cas de complications (9).

Etant donné les variations importantes du taux de résistances aux quinolones, ces molécules ne sont plus utilisées pour le traitement probabiliste et une association C3G et amikacine est recommandée en première intention. Cette association est synergique et permet d'élargir le

spectre à une partie des BLSE (90% des EBLSE sont sensibles à l'amikacine et 60% seulement à la gentamycine).

Les carbapénèmes ne sont utilisés que dans deux situations :

- lors d'un sepsis grave ou d'un drainage des voies extrémités chez un patient ayant un ATCD de colonisation ou d'infection urinaire à EBLSE dans les six mois précédents.
- lors d'un choc septique avec au moins un facteur de risque d'infection à EBLSE (colonisation ou infection dans les 6 mois précédents, voyage récent en zone d'endémie d'EBLSE, hospitalisation dans les 03 mois précédents, ou vie en établissement de long séjour) (121).

III.9.3. Traitement chirurgical

Dans certaines situations spécifiques, une hospitalisation en urologie est nécessaire :

- pyélonéphrites avec obstruction urinaire (calculs, tumeurs) : pour mise en place d'un drainage des urines obstruées par sonde JJ ou néphrostomie.
- pyélonéphrites compliquées de phlegmon périnéphrétique, d'abcès rénal ou d'une pyonéphrose, avec nécessité de réaliser un drainage.

Tableau 4: Recommandations de l'AFFSSAPS sur le bon usage des antibiotiques

Type de traitement	Famille pharmacologique	Substance active	Posologie	Durée totale de traitement
Traitement probabiliste	Bêtalactamines	Céfotaxime	Voie injectable (IM ou IV) : 1 g×3/jour, voire 2 g×3/jour	Pyélonéphrite aiguë simple : 10–14 jours (sauf pour les fluoroquinolones : 7 jours)
	Bêtalactamines	Ceftriaxone	Voie injectable (IM ou IV ou SC) : 1 g×1/jour, voire 2 g×1/jour	
	Fluoroquinolones	Ciprofloxacine	500 à 750mg PO×2/jour, si IV : 400 mg×2 à 3/jour	Pyélonéphrite aiguë compliquée : 10–14 jours, voire 21 jours ou plus selon la situation clinique
		Lévofloxacine	500 mg PO ×1/jour, si IV : 500 mg×1/jour	

		Ofloxacin	200 mg PO×2 à 3/jour, si IV : 200 mg×2 à 3/jour	
	Monobactames	Aztréonam (si allergie aux autres molécules)	Voie injectable (IV ou IM) : 1 g×2/jour, voire 1 g×3/jour	
	Aminosides	Gentamicine	Voie injectable (IV ou IM) : 3 mg/kg×1/jour	1 à 3 jours en bithérapie
		Nétilmicine	Voie injectable (IV ou IM) : 6 mg/kg×1/jour	
		Tobramycine	Voie injectable (IV ou IM) : 3 mg/kg×1/jour	
Traitement possible après obtention de l'antibiogramme	Bêtalactamines	Amoxicilline	1 g PO×3/jour	Pyélonéphrite aiguë simple : 10–14 jours
		Amoxicilline-ac clavulanique	1 g PO×3/jour	
		Céfixime	200 mg PO×2/jour	Pyélonéphrite aiguë compliquée : 10–14 jours, voire 21 jours ou plus selon la situation clinique
	Sulfamide+triméthoprime	Sulfaméthoxazole-triméthoprime (à éviter au 1er trimestre de grossesse)	Dosage « forte » (SMX 800 mg+TMP 160 mg) : 1 cp PO×2/jour	

(9).

III.10. Evolution et suivi

Le suivi est fondamental : il comprend une surveillance clinique (température, tension artérielle, fréquence cardiaque, saturation transcutanée en oxygène, intensité des douleurs).

Lorsque le diagnostic est fait sans délai et que l'observance médicamenteuse est bonne, l'évolution est très souvent favorable sous traitement approprié (avec une amélioration de l'état du patient, une disparition des symptômes notamment fièvre et douleur en 48 à 72 heures, ainsi qu'une décroissance du syndrome inflammatoire biologique CRP et le nombre de globules blancs).

Aucune amélioration après 24 à 48 heures ; suscite une préoccupation pour les complications potentielles qui peuvent justifier une intervention urgente.

Ces complications comprennent : une obstruction (plus probable avec une lithiase urinaire, des tumeurs, une drépanocytose ou un diabète), abcès rénal ou périnéphrique (souvent causé par l'obstruction), et pyélonéphrite emphysémateuse (une infection rare, nécrosante et gazogène associée au diabète) (24) (6).

Toute absence d'amélioration doit faire réaliser des examens complémentaires tels qu'un ECBU de contrôle et une nouvelle imagerie (uroscanner) (9) par contre il est recommandé de ne pas faire d'ECBU de contrôle dans le suivi si l'évolution clinique est favorable (7)(13).

À distance de l'infection, les patients doivent être informés des mesures hygiéno-diététiques simples permettant de prévenir les infections urinaires, telles que : boire 1,5 litre d'eau par jour, mictions régulières, miction postcoïtale, hygiène périnéale correcte mais non excessive, s'essuyer d'avant en arrière lors de la selle, régulariser le transit intestinal, éviter le port de vêtements serrés et de sous-vêtements en fibres synthétiques. Les patients présentant des pyélonéphrites récidivantes peuvent être adressés en consultation d'urologie afin de ne pas méconnaître les anomalies anatomiques pouvant générer une stase des urines, et être à l'origine de l'infection : syndrome de jonction pyélo-urétérale, reflux vésicoréнал primitif, adénome de prostate, etc (9).

MATERIEL ET METHODES

IV. Matériel et méthodes

IV.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude transversale, monocentrique, descriptive, à recrutement prospectif, portant sur les cas de pyélonéphrite aigue diagnostiqués au CHU Tlemcen.

IV.2. Lieu de l'étude

Notre étude a été réalisée au niveau de service de microbiologie du CHU Tlemcen.

En collaboration avec les services d'hospitalisations de CHU Tlemcen : Maladies infectieuses, Urgences médico-chirurgicales UMC, Néphrologie, Neurologie, Rééducation, Cardiologie, le service de la maternité de l'EHS mère- enfant, l'EPH Remchi pendant la pandémie de la covid 19 car le CHU Tlemcen était désigné comme centre de référence pour la prise en charge des malades atteints du SARS-Cov2.

L'identification bactérienne a été réalisée pour certaines souches au niveau de service de microbiologie de CHU Oran et le laboratoire central de l'hôpital militaire régional universitaire d'Oran HMRUO.

L'analyse moléculaire s'est faite au niveau du laboratoire de biologie moléculaire de la faculté de Médecine de Tlemcen (département de pharmacie), le service de bactériologie médicale de l'Institut Pasteur d'Algérie (IPA) et le service de microbiologie médicale de l'établissement hospitalo-universitaire EHU d'Oran.

IV.3. Période de l'étude

La collecte des cas a été faite sur une durée de 26 mois allant du 01 Septembre 2019 au 31 Octobre 2021 ; Où 105 prélèvements d'urines et 14 hémocultures de 105 cas de pyélonéphrite aigue ont été analysés.

IV.4. Population d'étude

Cette étude a concerné les patients adultes présentant une pyélonéphrite aigue (PNA).

IV.4.1. Critères d'inclusion

Les adultes présentant une PNA diagnostiquée cliniquement et pour lesquels un prélèvement d'urine a été réalisé et envoyé au laboratoire de Microbiologie CHU Tlemcen pour une étude cytobactériologique.

IV.4.2. Critères de non inclusion

- Les nouveaux nés, les nourrissons et les enfants âgés de 3 à 15 ans présentant une PNA.
- Les cas de PNA de l'adulte dont l'urine n'a pas été reçue au laboratoire de Microbiologie CHU Tlemcen.

IV.5. Déroulement de l'étude

IV.5.1. Moyens matériels

Comporte les équipements de laboratoire, la verrerie, le consommable, les réactifs, les milieux de culture et les disques d'antibiotiques (Annexe 9) utilisés au cours de notre travail.

IV.5.2. Diagnostic bactériologique

IV.5.2.1. Les prélèvements

➤ Types et modalités de prélèvement

✓ Le prélèvement d'urine

- Pour les adultes coopérants : Le recueil du milieu du jet des urines matinales dans un récipient stérile était le mode de prélèvement le plus adopté après une bonne toilette. Pour les cas urgents et graves, l'urine qui a séjourné au moins 4 heures dans la vessie a été prélevée.
- Pour les patients sondés : On a préconisé la première urine émise après changement de la sonde pour éviter toute contamination de l'urine prélevée à partir du dispositif de la sonde en place.
- Pour les patients présentant une stomie : Le prélèvement d'urine a été effectué à partir de la stomie après un bon nettoyage de la stomie (Figure 8).

✓ Hémocultures

Les hémocultures étaient effectuées pour 14 cas de PNA au moment des pics thermiques, d'hypothermies ou des frissons.



Figure 8: Prélèvement d'urine chez un patient présentant une stomie de type Bricker

➤ **Acheminement au laboratoire et conservation**

Les prélèvements d'urines effectués la matinée ont été acheminés dans les 30 minutes par contre les prélèvements des patients hospitalisés nécessitant une antibiothérapie en urgence durant la garde (ceux des UMC et de la maternité) ont été conservés à +4°C par les résidents en infectiologie puis récupérés le lendemain.

Les hémocultures ont été acheminées rapidement au service de microbiologie ou conservés pendant la garde dans une étuve à 35°C au service d'infectiologie puis on les récupère le lendemain.

IV.5.2.2. Fiche d'enquête ou de renseignement

Pour chaque patient présentant une PNA une fiche de renseignement était remplie comportant 04 volets (Annexe 10) :

- Le premier volet concernant les données sociodémographiques du patient (nom, prénom, âge, sexe, situation familiale, grossesse...).
- Le 2ème volet correspond aux symptômes cliniques (fièvre, douleurs lombaires, symptômes urinaires...); aux antécédents du patient et son terrain (présence d'anomalies des voies urinaires, terrain d'immunodépression, utilisation d'antibiotiques au cours des 2 derniers jours et des 60 jours précédents, notion d'hospitalisation antérieure...), signes de gravité de la maladie (classification des PNA) et les infections associés.
- Le 3^{ème} volet était consacré aux données biologiques (BU, taux de leucocytes, CRP, ...), radiologiques (échographie abdominopelvienne...) et traitement(s) antibiotique (s) prescrit(s) (probabiliste).
- Le dernier volet était réservé aux données microbiologiques (date de prélèvement, bactéries isolées, antibiogramme) et l'évolution du patient.

Nous avons classé les patients ayant une pyélonéphrite aigue comme à risque de complication, s'ils étaient des femmes enceintes, des sujets de sexe masculin, les personnes présentant une anomalie fonctionnelle ou anatomique des voies urinaires actuelle ou préexistante ou un état d'immunodépression actuel. Les anomalies possibles des voies urinaires préexistantes étaient les antécédents de calculs rénaux, les procédures génito-urinaires au cours des 30 derniers jours, la pathologie prostatique, le cathéter vésical au cours des 30 derniers jours, la rétention urinaire neurogène, la sténose urétérale, le cancer de la vessie, la transplantation rénale, la dérivation urétérale, le reflux vésico-urétéral, le rein unique et les tubes de néphrostomie. Les conditions immunodéprimantes étaient le diabète, le cancer actif, l'utilisation systémique de corticostéroïdes, l'utilisation actuelle d'autres immunosuppresseurs, l'affection débilitante chronique (insuffisance cardiaque, Syndrome de Fahr...), l'insuffisance rénale chronique.

Nous avons défini les infections associées aux soins comme une infection nosocomiale si les symptômes cliniques de PNA sont apparus 48 heures après l'admission à l'hôpital ou des infections d'apparition communautaire avec des facteurs de risque associés aux soins de santé comme celles chez les patients hospitalisés au cours des 90 jours précédents ou porteurs d'une sonde urinaire à demeure ou présentant une néphrostomie percutanée, ou ayant eu recours à une procédure invasive dans les 90 jours précédents.

IV.5.2.3. Processus technique

IV.5.2.3.1. Etude cyto bactériologique des urines (ECBU)

a. Examen macroscopique : On homogénéise l'urine et on note :

- **L'aspect :** Limpide ; trouble.
- **La couleur :** Jaune, hématurique ou ambrée

b. Examen microscopique

- **Etat frais (EF) :** Examen effectué entre lame (cellule de Malassez) et lamelle pour le dénombrement des leucocytes et des hématies.
- **La coloration de Gram :** Etait effectuée pour les greffés rénaux.

c. Mise en culture

Pour tous les cas de la série le prélèvement d'urine étaitensemencé (lancé en culture) systématiquement quelque soit la cytologie urinaire.

- **Milieux de culture :** Les urines ont été lancées sur gélose nutritive (GN), un milieu sélectif pour les bacilles à Gram négatif (Mac Conkey MC) et gélose au sang frais (GSF) pour les

patients greffés rénaux à la recherche de *Corynébactérium uréalyticum*.

- **Technique d'ensemencement** : La technique de l'anse calibrée à 10µL était utilisée.
- **Condition d'incubation** : Température : 35±2°C pendant 24 à 48h, en atmosphère ordinaire pour les milieux GN, MC et atmosphère contenant 5% de CO2 pour la GSF.

d. Interprétation

- La numération bactérienne était effectuée selon la figure suivante (Figure 9).

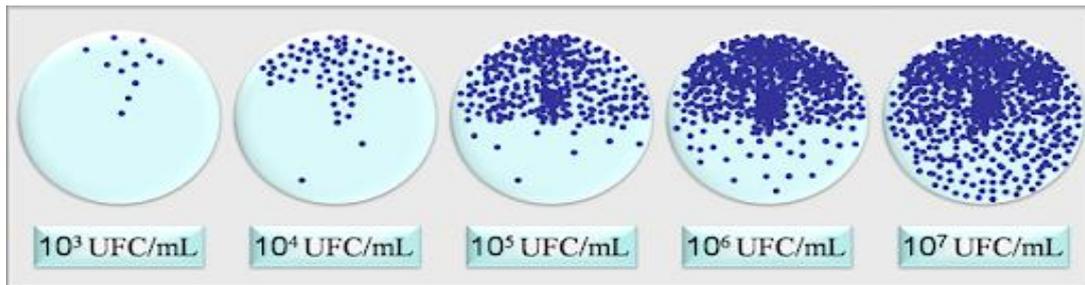


Figure 9: Numération bactérienne urinaire par ensemencement à l'anse calibrée

- Les résultats des ECBUs étaient interprétés selon le tableau 5 : il n'y a pas de distinction de seuil selon qu'il s'agisse d'une cystite ou d'une PNA.
- Les cultures positives à 02 uropathogènes étaient prises en considération pour les patients sondés, pour les patients porteurs de dérivations urétéro-iléales selon Bricker ou de néo-vessies et les patients présentant une néphrostomie.

e. Identification bactérienne

L'identification de la ou des bactéries responsable(s) de la pyélonéphrite était effectuée par les différents tests du laboratoire : coloration de Gram, les tests biochimiques rapides (catalase, oxydase) et les galeries biochimiques : classique (TSI, Urée-indole, citrate de Simmons...) pour les souches d'*E. coli*, système API 20E pour les autres entérobactéries, système API 20NE pour les souches de *Pseudomonas* spp. .

Les souches d'entérocoque et certaines souches d'entérobactéries ont été identifiées par automate d'identification bactérienne Compact Vitek2 à l'hôpital militaire régional universitaire d'Oran HMRUO ou CHU d'Oran.

Une souche de *Candida* spp. a poussé sur gélose nutritive, a fait objet d'un examen à l'état frais puis d'un isolement sur milieu de Sabouraud et l'espèce a été identifiée par le test de filamentation en sérum à 35 ± 2°C (test de blastèse). Ce test a été effectué par nos collègues parasitologues.

Tableau 5: Seuil de significativité de la bactériurie en fonction du groupe d'uropathogènes

Groupes	Espèces bactériennes	Seuil de significativité	Sexe
1	<i>E. coli</i> , <i>Staphylococcus saprophyticus</i>	10 ³ UFC/mL	Homme ou Femme
2	Entérobactéries autres que <i>E. coli</i> ; Entérocoques (monomicrobien) ; <i>Corynebacterium urealyticum</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i> .	10 ³ UFC/mL	Homme
		10 ⁴ UFC/mL	Femme
3	Bactéries à Gram positif (<i>Streptococcus agalactiae</i> , Staphylocoques à coagulase négative autre que <i>S. saprophyticus</i> , Entérocoques (en association avec <i>E. coli</i>) Bacilles à Gram négatif (<i>Acinetobacter</i> spp., <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , autres <i>Pseudomonaceae</i> .) <i>Candida</i> spp.	10 ⁵ UFC/mL	Homme ou Femme
4	Lactobacilles, Streptocoques alpha-hémolytiques, <i>Gardenerella vaginalis</i> , <i>Bifidobacterium</i> spp. , bacilles diphtèrimorphes (sauf <i>Corynebacterium urealyticum</i> , <i>C. seminale</i>)	Pas de seuil, contaminants probables A reconstrôler	Homme ou femme

(2).

f. Etude de la sensibilité aux antibiotiques des souches isolées

L'étude de la sensibilité des bactéries isolées aux antibiotiques était effectuée par la technique de diffusion sur milieu gélosé et par détermination des concentrations minimales inhibitrices CMI des antibiotiques sur automate Vitek2 pour les souches d'entérobacéries productrices de carbapénémase EPC selon les recommandations du CLSI (128).

Pour la souche de *Candida* : l'antifongigramme n'a pas été réalisé par manque de réactifs.

Pour l'antibiogramme par diffusion des disques, nous avons adopté les protocoles de standardisation des tests de sensibilité aux antibiotiques à l'échelle nationale (IPA/AARN) 7ème et 8ème édition (131).

- **Milieu utilisé**

Mueller-Hinton (MH) gélosé (épaisseur 4mm) pour les souches d'entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus* spp. , *Enterococcus* spp. ; la gélose Mueller-Hinton + 5% de sang pour les souches de *Streptococcus agalactiae*.

- **Inoculum**

A partir d'une culture pure de 18 à 24 heures sur milieu d'isolement approprié, une suspension bactérienne est préparée à une opacité de 0,5 Mc Farland (MF).

- **Ensemencement**

L'ensemencement par écouvillonnage à l'aide d'un écouvillon stérile.

- **Application des disques d'antibiotiques**

L'application des disques d'antibiotiques à la pince flambée ou au distributeur.

La liste des antibiotiques testés diffère selon la bactérie isolée.

- **Incubation**

L'incubation des boîtes 18 heures à 35°C dans une atmosphère ordinaire pour les MH simple ; 20-24 heures à 35°C dans une atmosphère contenant 5% de CO₂ pour les MH au sang.

- **Lecture**

Mesurer avec précision des diamètres des zones d'inhibition à l'aide d'un pied à coulisse (boîte de Petri fermée pour les bactéries testées sur MH simple, boîte de Petri ouverte et bien éclairée pour les bactéries testée sur MH au sang).

Les résultats des tests de sensibilité ont été comparés aux valeurs critiques figurant dans les tables de lecture correspondantes dans la Standardisation de l'antibiogramme à l'échelle nationale (Annexe 11).

- **Contrôle de qualité**

Pour chaque espèce bactérienne testée, un contrôle de qualité était réalisé dans les mêmes conditions (*Escherichia coli* ATCC 25922 pour les souches d'Entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 pour les souches de *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 pour les cocci à Gram positif).

g. Conservation des souches : Toutes les souches ont été conservées dans des géloses de conservation en tube fournis par l'Institut Pasteur d'Algérie IPA.

IV.5.2.3.2. Hémocultures

- L'automate VersaTREK a été utilisé.
- L'incubation des flacons était de 5 jours.
- Les flacons ont été ensemencés sur des milieux enrichis (GSF et GSC) et sur milieu sélectif pour bacilles à Gram négatif ; la durée d'incubation des cultures était de 24 heures à 48 heures.
- L'identification des bactéries isolées, l'étude de leur sensibilité aux antibiotiques ont été réalisés comme décrits.

IV.5.2.3. 3. Détermination des Phénotypes de résistance

- **La recherche de β -lactamase à spectre étendu chez les entérobactéries**

Pour les souches d'entérobactérie présentant un diamètre de céfotaxime CTX ≤ 27 mm et/ou ceftazidime CAZ ≤ 22 mm, et/ou aztréonam ATM ≤ 27 mm, et imipénème IPM ≥ 23 ; où il n'y avait pas l'image en Bouchon de champagne sur l'antibiogramme on a effectué les tests de synergie et les tests de double disque (Figure 10).

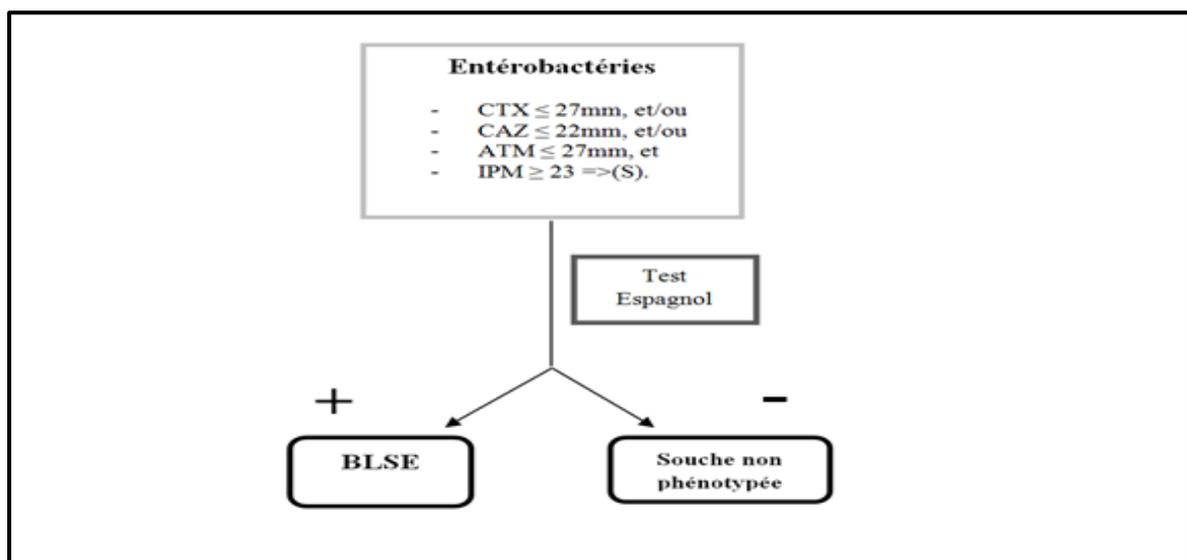


Figure 10 : Arbre expliquant le test appliqué pour le phénotypage des Entérobactéries présentant le profil de résistance (CTX ≤ 27 mm, et/ou CAZ ≤ 22 mm, et/ou ATM ≤ 27 mm, et IPM ≥ 23)

- **Test de synergie**

Ce test a été fait dans les conditions standards de l'antibiogramme en déposant un disque d'AMC à 30 mm centre à centre d'un disque de CTX ou CAZ ou ATM.

Incubation 16-18h à 35°C.

La production d'enzyme peut se traduire par l'apparition d'une image de synergie entre AMC et CTX, AMC et CAZ, AMC et ATM (Figure 11).



Figure 11: Test de synergie d'une souche de *K. pneumoniae* responsable de PNA de l'adulte au CHU Tlemcen (image en bouchon de champagne)

- **Technique du double disque dite « test espagnol »**

Ce test a été fait systématiquement devant l'absence de synergie avec diminution des diamètres des C3G.

Il a été fait dans les conditions standards de l'antibiogramme en déposant un disque d'AMC et un disque de CTX à une distance de 30 mm (centre à centre).

On a laissé diffuser les antibiotiques pendant une heure, à la température ambiante (sur la paillasse), la boîte déposée couvercle vers le haut.

Après 1h d'incubation, on a ôté le disque d'AMC et on l'a remplacé par un disque de CTX.

Après 16 - 18 H d'incubation à 35°C ; on a mesuré les diamètres d'inhibitions.

Le test de double disque est positif quand le diamètre d'inhibition autour du C3G, appliqué après diffusion du disque AMC est ≥ 5 mm par rapport au diamètre d'inhibition autour du disque de C3G (Figure 12).

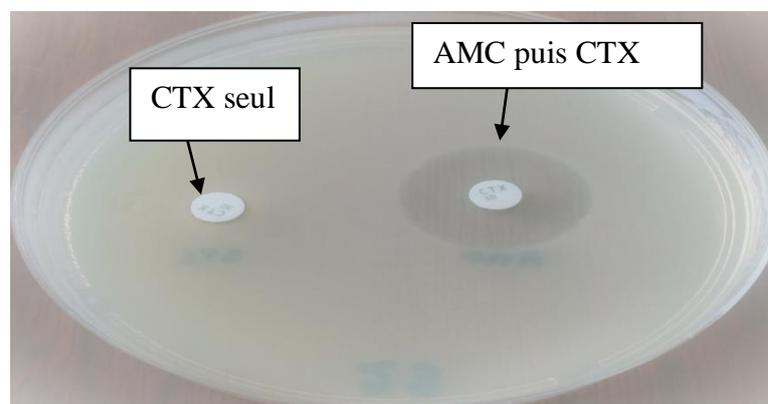


Figure 12: Test de double disque positif pour une souche de PNA de l'adulte au CHU Tlemcen

▪ **La recherche des carbapénémases de classe B par le test à l'EDTA**

Ce test met en évidence les carbapénémases de classe B (métalloenzymes VIM, NDM, et IMP) par la restauration de l'activité de la carbapénème en présence de l'EDTA (chélateur de Zinc).

Ce test était effectué pour les souches d'entérobactéries présentant un diamètre d'inhibition autour de l'ertapénème < 22 mm.

Il a été fait dans les conditions standards de l'antibiogramme en déposant un disque d'imipénème (10 µg) et un disque imipénème + EDTA.

Après une incubation de 18-24 heures à 35°C, ce test était considéré positif si une différence \geq 5mm entre les deux zones d'inhibition autour des disques imipénème + EDTA et imipénème seul est observé (Figure 13).

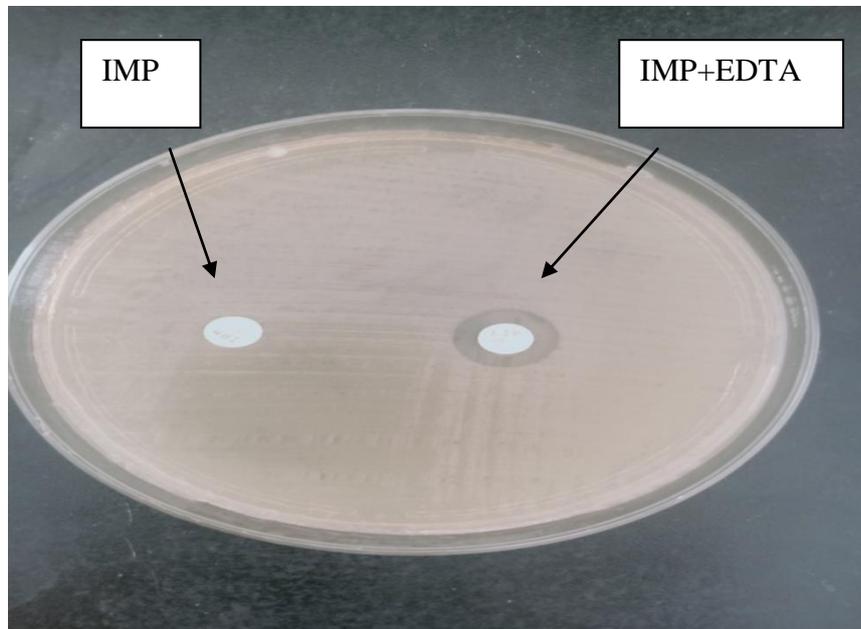


Figure 13: Test à l'EDTA positif d'une entérobactérie productrice de carbapénémase isolée d'un cas de PNA de l'adulte au CHU Tlemcen

IV.5.2.3.4 Etude des gènes de résistance aux β -lactamines

L'étude des gènes de résistance aux β -lactamines, par une PCR en point final, a concerné quatorze souches sécrétrices d'une bétalactamase à spectre élargi (12 souches isolés des urines et 2 des hémocultures), 03 souches sécrétrices d'une pénicillinase de haut niveau et 02 souches productrices de métallo- β -lactamase.

Méthode

Pour mettre en évidence le gène de résistance des souches sécrétrices d’une bêtalactamase à spectre élargi nous avons eu recours à l’étude du gène bla CTX-M-1, pour les souches sécrétrices d’une pénicillinase haut niveau les gènes bla TEM, bla SHV et pour les souches productrices de métallobêta-lactamase le gène bla NDM-1 (Tableau 6).

Tableau 6: Séquence des gènes de résistances aux β-lactamines

Gène	Forward primer sequence (5-3)	Reverse primer sequence (5-3)	Taille Amplicon
<i>CTX MI</i>	GCGTGATACCACTTCACCTC	TGAAGTAAGTGACCAGAATC	260
<i>TEM</i>	AGTATTCAACATTTYCGTGT	TAATCAGTGAGGCACCTATCTC	847
<i>HSV</i>	ATGCGTTATATTCGCCTGTG	TTAGCGTTGCCAGTGCTC	843
<i>NDM-1</i>	TAAAATACCTTGAGCGGGC	AAATGGAAACTGGCGACC	439

▪ **Extraction de L’ADN génomique bactérien**

- une culture bactérienne a été réalisée dans 05 ml du bouillon nutritif et incubée 24H à 37°C.
- centrifugation d’un volume de 03 mL mis dans 02 tubes eppendorf (chacun contenait 1,5 mL) à 6000 tr/min pendant 05 minutes à température ambiante.
- le surnageant a été jeté ; le culot bactérien de chaque tube eppendorf a été remis en suspension dans 200 µL d’eau distillée stérile.
- le mélange d’eau distillée avec le culot bactérien (400 µL) a été introduit à l’automate d’extraction des acides nucléiques EXTRA lab – ADALTIS.
- après 1H 20 min d’extraction, l’extrait a été récupéré et congelé à -20°C.

▪ **PCR point final**

A partir de l’ADNg extrait nous avons réalisé une PCR point final selon le gène recherché en utilisant le mix figurant au tableau 7.

Tableau 7: Mix réactionnel pour la recherche des gènes de résistance aux β-lactamines

Eau	34,75 µl
Tampon PCR 10X	5 µl
Amorce 20 pM	1 µl
dNTP 2,5 mM	4 µl
MgCl2 25 mM	2 µl
Easy Taq DNA polymerase 5U/µl	0,25 µl
DMSO	2 µl
ADN extrait	3µl

Le protocole d'amplification utilisé est le suivant :

Dénaturation	94°C pendant 5min	
Hybridation	94°C pendant 1 min	} 30 cycles
	60°C pendant 1 min	
	72°C pendant 1 min	
Elongation	72°C pendant 7 min	

La visualisation des produits amplifiés s'est effectuée sur gel d'agarose.

IV.6 .Techniques d'exploitation des résultats

- Les données de la fiche de renseignement ont été saisies, codées et analysées par le logiciel IBM® SPSS® version 21.
- La description de la population :
 - Pour les variables quantitatives par la moyenne et l'écart type.
 - Pour les variables qualitatives par les fréquences et les pourcentages.
- Pour le croisement des variables : le test statistique *Khi-deux* a été utilisé pour les variables qualitatives ; une valeur de $p < 0,05$ a été jugée significative.
- Les graphes ont été réalisés sur le logiciel Microsoft Excel 2007.

RESULTATS

V. Résultats

Notre étude s'appuie sur 105 cas de PNA de l'adulte diagnostiqués entre le 1er septembre 2019 et le 31 octobre 2021 au CHU Tlemcen.

V.1. Répartition des cas de PNA par sexe

La PNA est plus fréquente chez les femmes avec un pourcentage de 70% (Figure 14).

Le *sex ratio* est de 0,43.

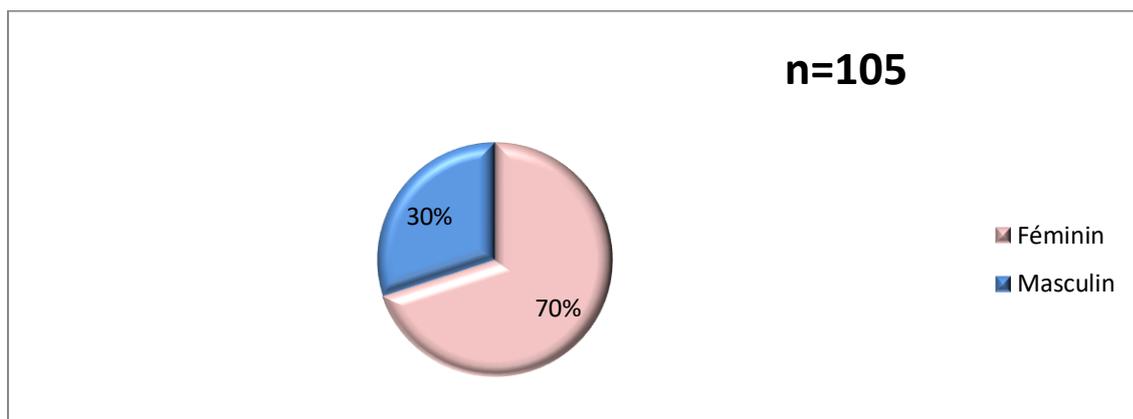


Figure 14: Répartition des cas de PNA par sexe

V.2. Répartition des cas de PNA selon l'âge

Le plus jeune cas de la série avait 19 ans et le plus âgé avait 99 ans ; la moyenne d'âge était de $51,31 \pm 22,26$ ans (médiane = 53).

La classe d'âge]20-30] est la plus importante avec une fréquence de 22% (Figure 15).

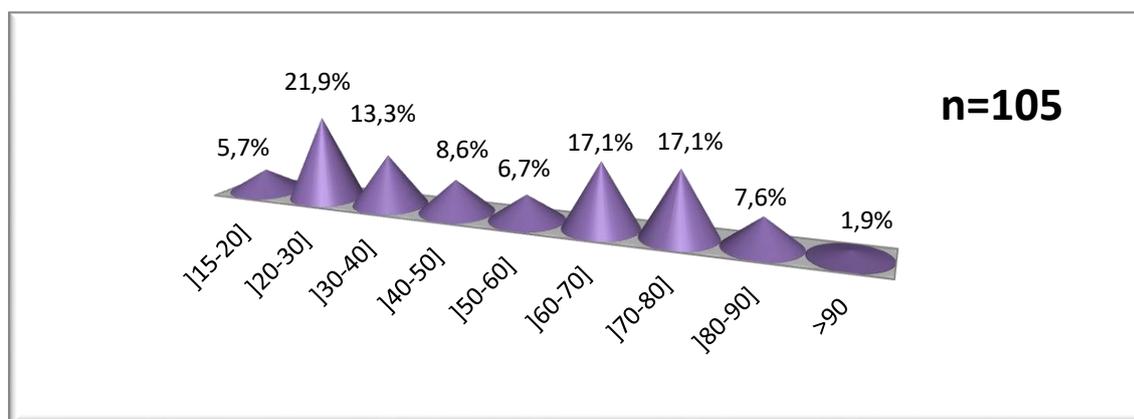


Figure 15: Répartition des cas de PNA par classe d'âge

V. 3. Répartition des cas de PNA par sexe et âge

La PNA est plus fréquente chez les femmes jeunes inférieure à 40 ans alors qu'elle devient plus fréquente chez le sujet âgé de sexe masculin avec une différence statistiquement significative ($p=0,04$) (Figure 16).

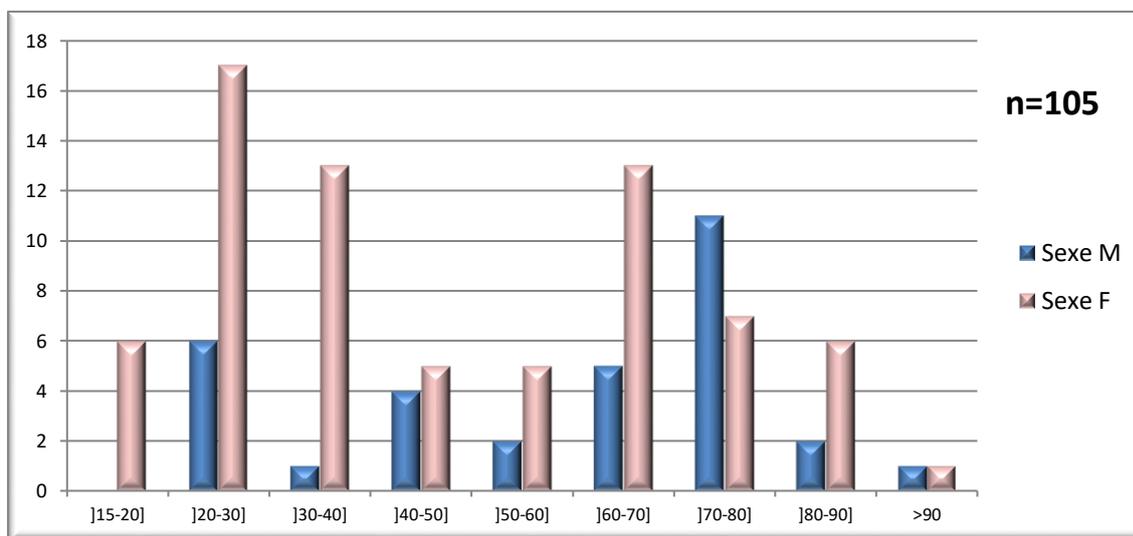


Figure 16: Répartition des cas de PNA selon la classe d'âge et le sexe

V.4. Répartition des cas de PNA selon la situation familiale

Dans notre série, 83 % des patients sont mariés, 11% célibataires, 6% des femmes veuves (Figure 17).

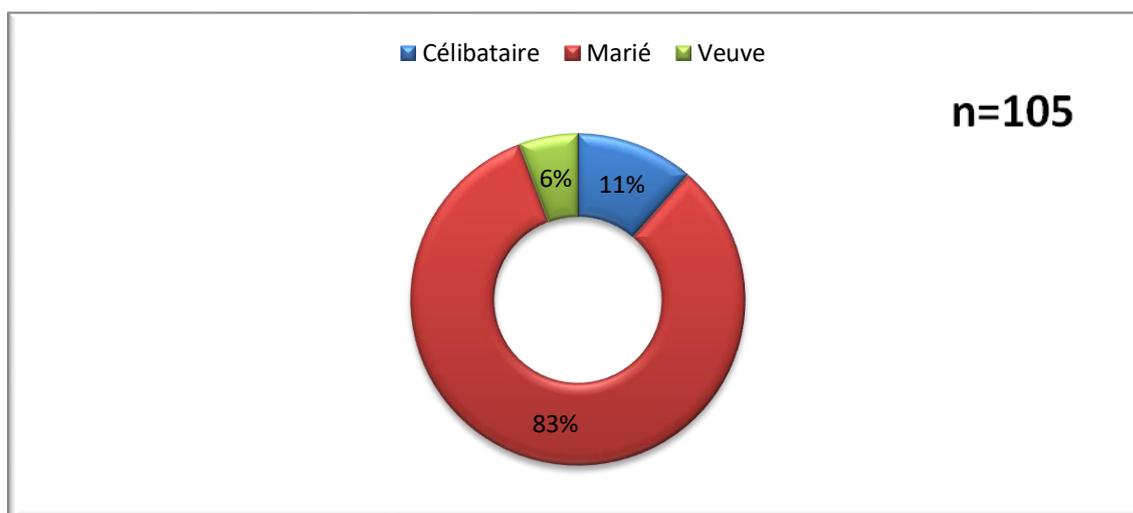


Figure 17: Répartition des cas de PNA selon la situation familiale

V.5. Répartition des cas de PNA selon la situation familiale et le sexe

Pour les célibataires il y a une répartition équitable entre le sexe masculin et féminin (n=6) pour chacun, les mariés sont à 70% des femmes (n=61) (Figure 18).

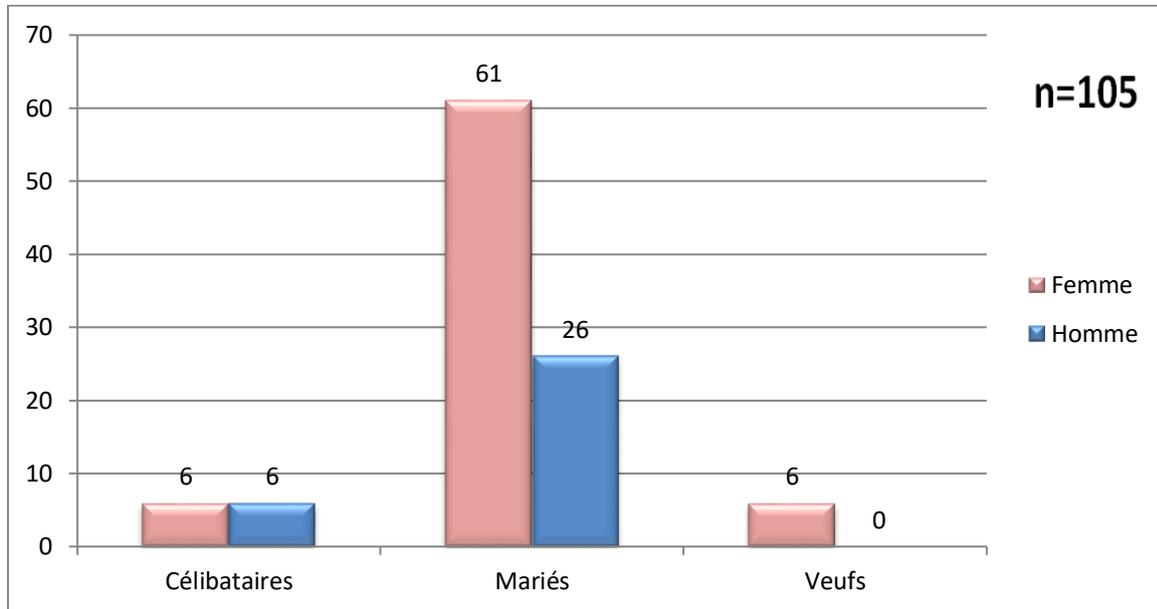


Figure 18: Répartition des cas de PNA selon la situation familiale et le sexe

V.6. Répartition des cas de PNA selon la provenance

La majorité 77% (n=81) des patients atteints de PNA de notre série ont été hospitalisés (Figure 19).

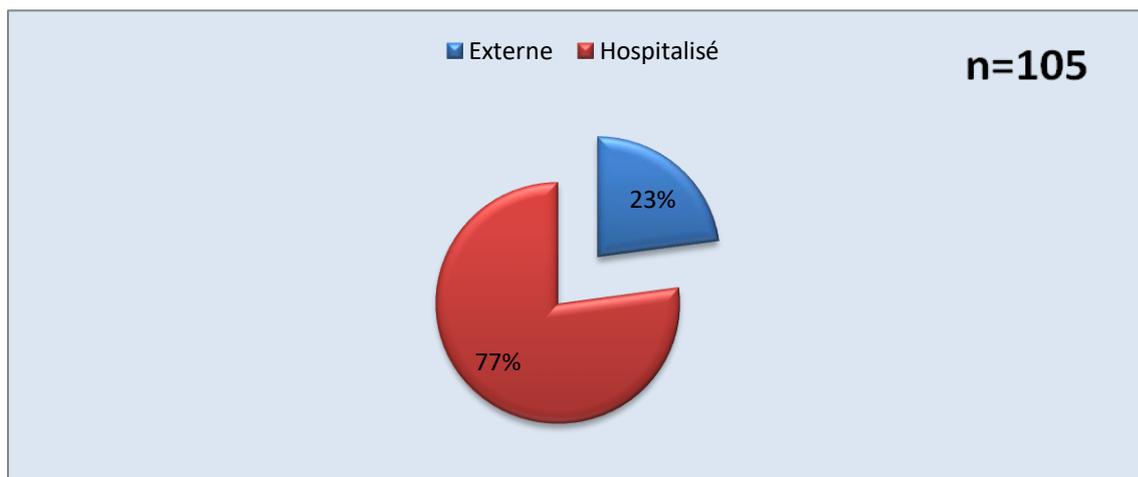


Figure 19: Répartition des cas de PNA selon la provenance

V.7. Répartition des cas de PNA hospitalisés selon le service d'hospitalisation

De nos patients hospitalisés, 28% relèvent des maladies infectieuses, 26% de la néphrologie, 22% en maternité, 16% aux UMC, 02 patients en hématologie puis un patient dans chacun des services suivants : neurologie, médecine et réadaptation physique (MPR), cardiologie et médecine interne (Figure 20).

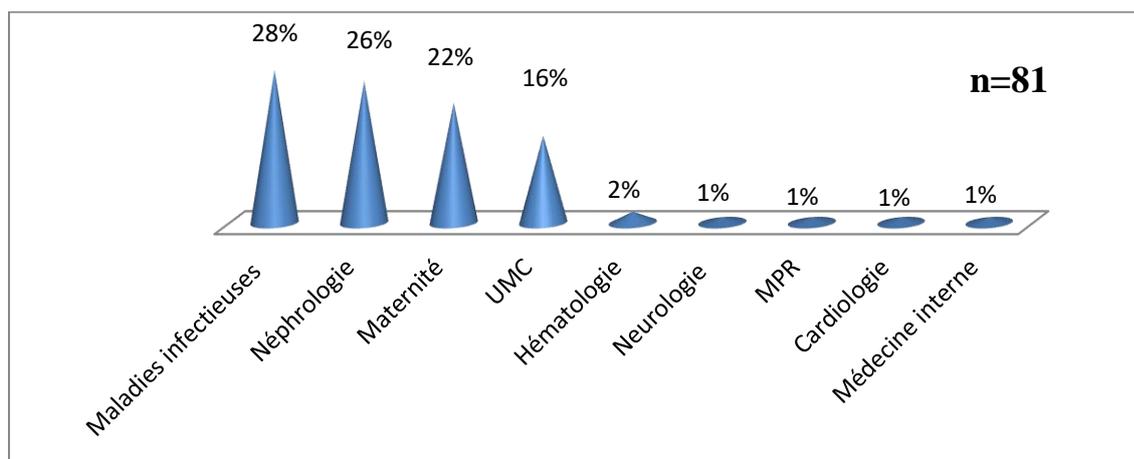


Figure 20: Répartition des cas de PNA hospitalisés selon le service d'hospitalisation

V.8. Répartition des cas de PNA par année d'étude

Les 02 tiers de notre population ont été recrutés pendant la première année de l'étude (67 cas) dont 80,59 % de septembre 2019 à mars 2020 (Figure 21).

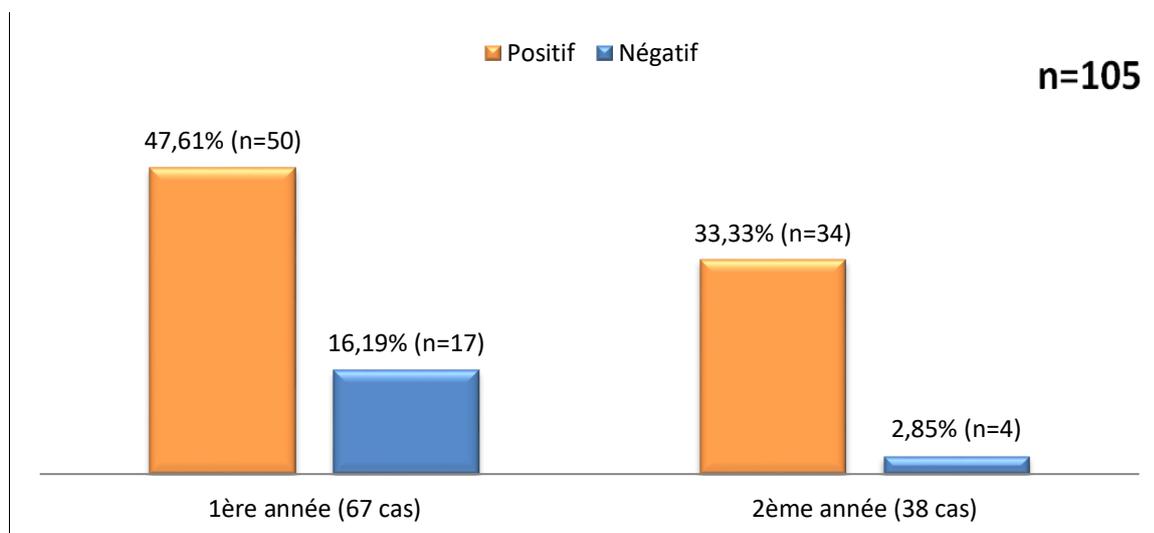


Figure 21: Répartition des cas de PNA selon la période de l'étude

V.9. Répartition des cas de PNA selon le mois

Pour les 26 mois l'étude, les cas de PNA étaient plus fréquents en mois de février (18 cas) suivi par le mois de novembre (16 cas) ; alors que les mois de septembre et octobre qui se sont répétés 03 fois dans la période de l'étude, leur nombre de cas était neuf et onze respectivement. (Figure 22).

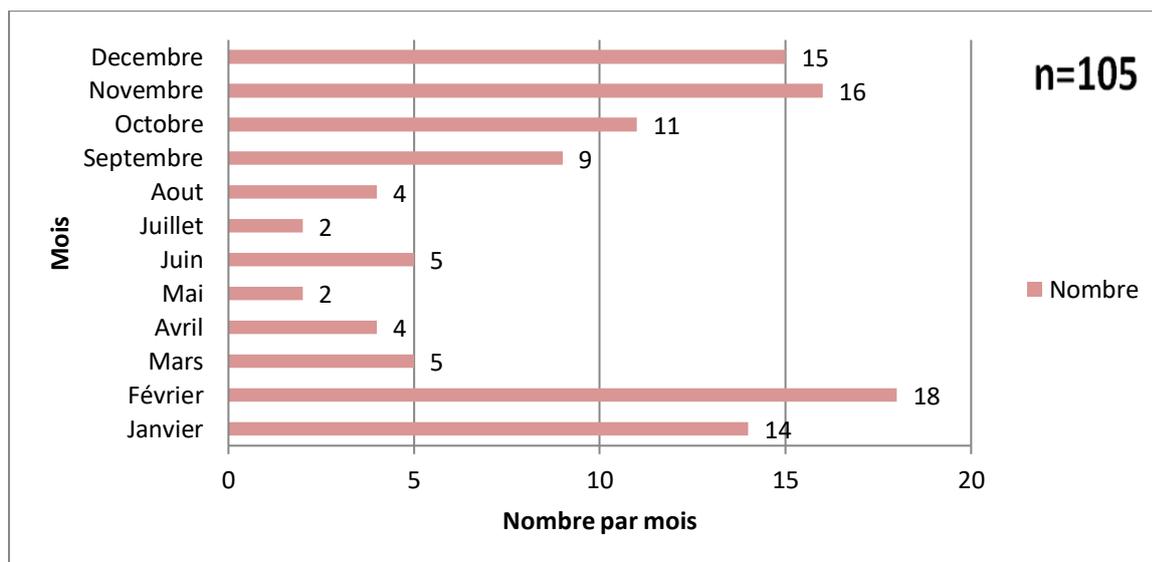


Figure 22: Répartition des cas de PNA selon le mois

V.10. Répartition des femmes mariées atteintes de PNA selon la grossesse

Sur les 61 femmes mariées, 21 étaient enceintes et présentant une PNA (Figure 23).

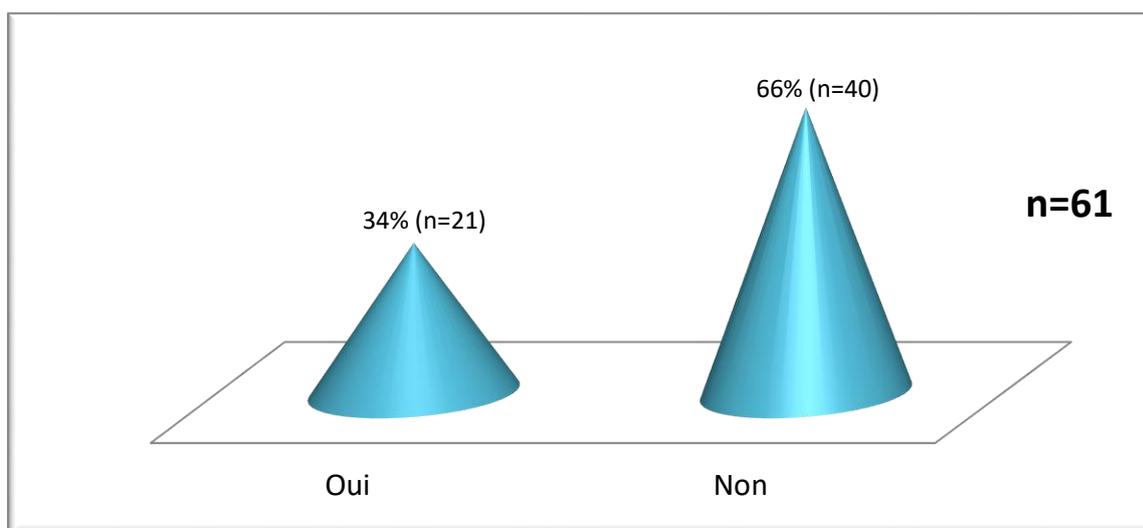


Figure 23: Répartition des femmes mariées atteintes de PNA selon la grossesse

V.11. Répartition des cas de PNA de la femme enceinte selon l'âge de la grossesse

Plus que la moitié des PNA de la femme enceinte (57%) étaient survenues au cours du 2ème trimestre (entre 13 SA et 27 SA), 43% au cours du 3ème trimestre (entre 27 SA et le terme) et aucune n'a été notée au 1^{er} trimestre (≤ 12 SA) (Figure 24).

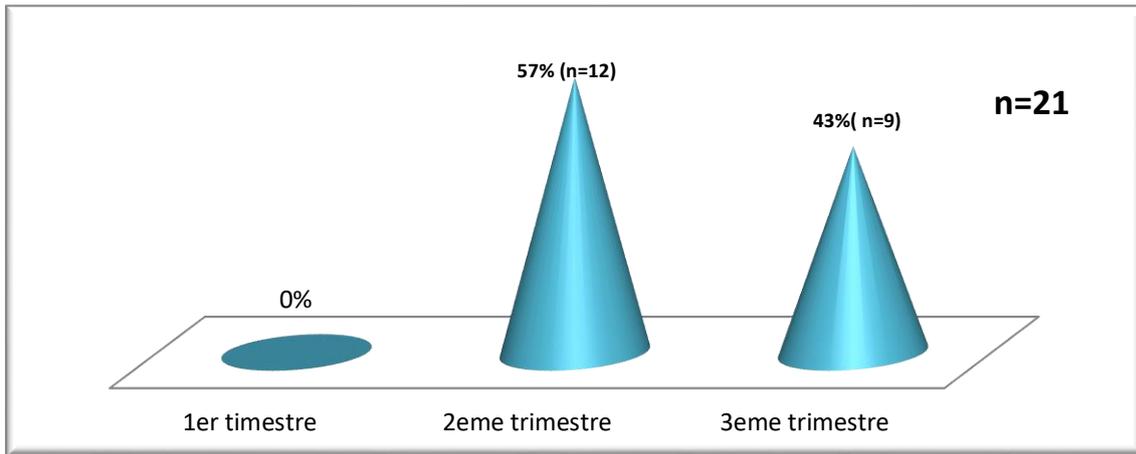


Figure 24: Répartition des cas de PNA de la femme enceinte selon l'âge de la grossesse

V.12. Répartition des cas de PNA de la femme enceinte selon le nombre de gestations et de parité

Des 21 cas de PNA de la femme enceinte, la majorité 76% (n=16) ont survenues chez les primigestes nullipares (G1P0), pour les multigestes (n=5) : 1 était au 2ème geste, 02 étaient au 3ème geste, 1 au 4ème geste et 1 au 6ème geste (Figure 25).

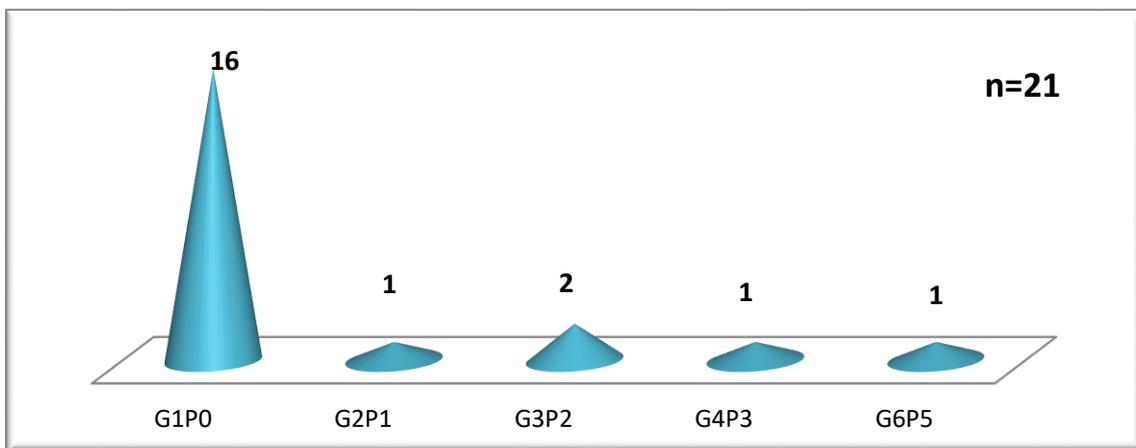


Figure 25: Répartition des cas de PNA de la femme enceinte selon le nombre de gestation et de parité

V.13. Répartition des cas de PNA selon la présence des symptômes cliniques

Des patients présentant une PNA, 81% avaient de la fièvre, 18% n'étaient pas fébriles et une patiente était en hypothermie.

Un peu plus que la moitié des patients de la série (52%) avaient des frissons.

Soixante patients (57%) avaient des symptômes urinaires à type de pollakiurie, brûlures mictionnelles, incontinence urinaire ; par contre 45 patients n'avaient pas ces symptômes.

Cependant, 68% des patients présentaient des douleurs lombaires avec à l'examen clinique un contact lombaire (test d'ébranlement) positif (Figure 26).

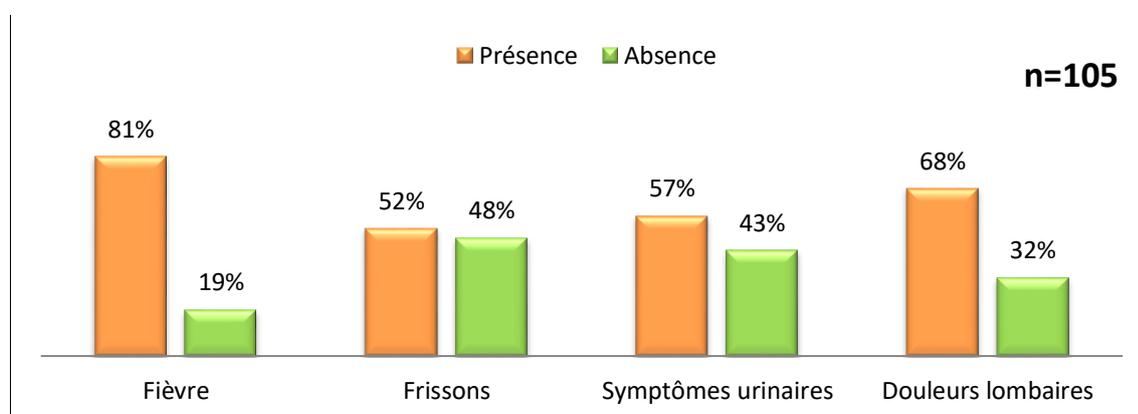


Figure 26: Répartition des cas de PNA selon la présence des symptômes cliniques

V.14. Répartition des cas de PNA selon la présence des anomalies de l'arbre urinaire

Des anomalies de l'arbre urinaire étaient présentes chez 53% des patients (n=56) (Figure 27).

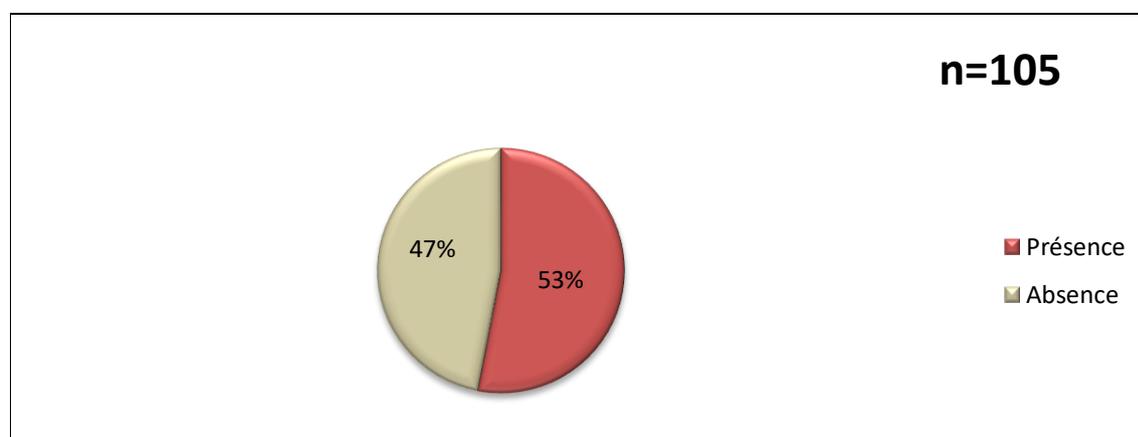


Figure 27: Répartition des cas de PNA selon la présence des anomalies de l'arbre urinaire

V.15. Répartition des cas de PNA présentant une anomalie de l'arbre urinaire selon le type de l'anomalie

L'anomalie de l'arbre urinaire la plus fréquente était la lithiase avec une fréquence de 25% (n=14) suivie par la vessie neurogène avec un pourcentage de 18% (n=10) puis viendront en 3ème position les greffés rénaux 12,5% (n=7) (Figure 28).

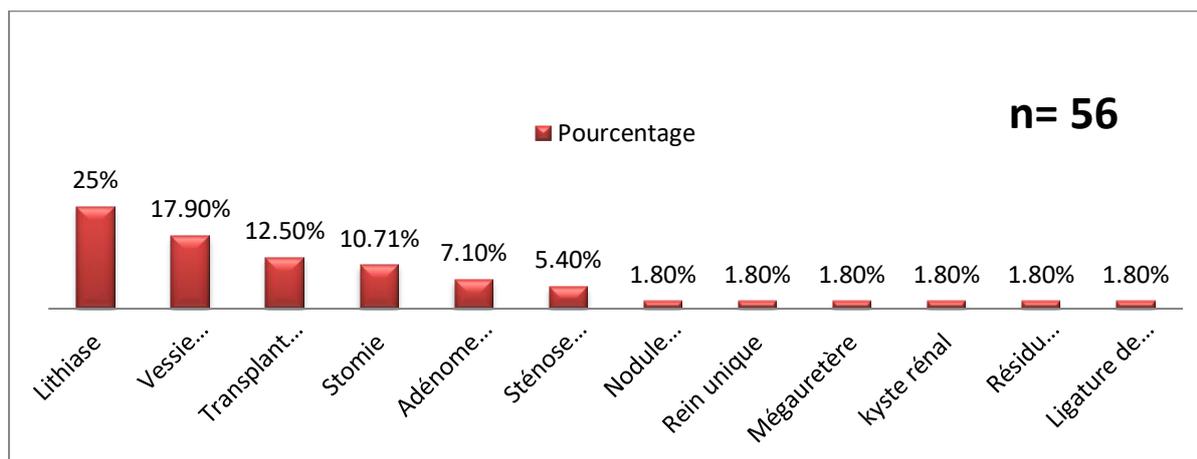


Figure 28: Répartition des cas de PNA selon le type d'anomalie de l'arbre urinaire

V.16. Répartition des cas de PNA selon les ATCD d'infections du tractus urinaire au cours de l'année précédente

Des patients inclus, 43% (n=45) ont fait des infections urinaires au cours de l'année précédente à type de PNA ou de cystites dont le nombre a varié entre un épisode et 4 épisodes (Figure 29).

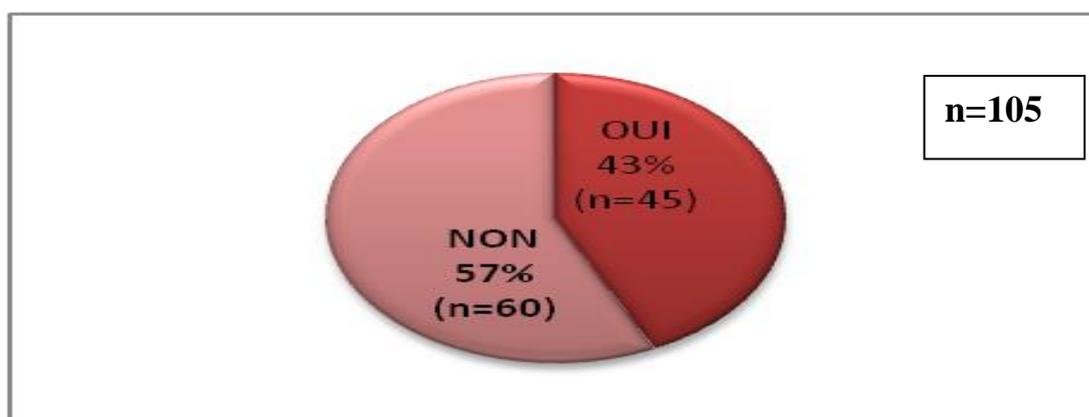


Figure 29: Répartition des cas de PNA selon les antécédents d'infections urinaires au cours de l'année précédente

V.17. Répartition des cas de PNA selon le terrain diabétique

Le diabète a été retrouvé chez 34% (n=36) des cas de PNA, de type 2 chez la majorité des cas (n=35) (Figure 30).

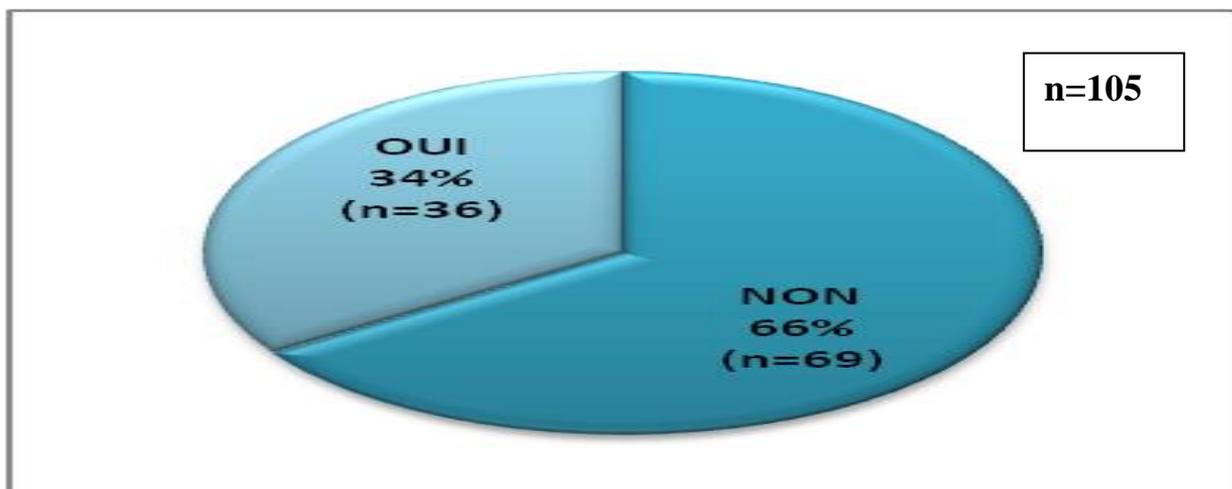


Figure 30: Répartition des cas de PNA selon le terrain diabétique

V.18. Répartition des cas de PNA selon les ATCD de prise d'antibiotiques

La notion de prise d'antibiotiques a été notée chez 65% des patients dans les 48 heures à deux mois avant l'épisode de PNA (Figure 31).

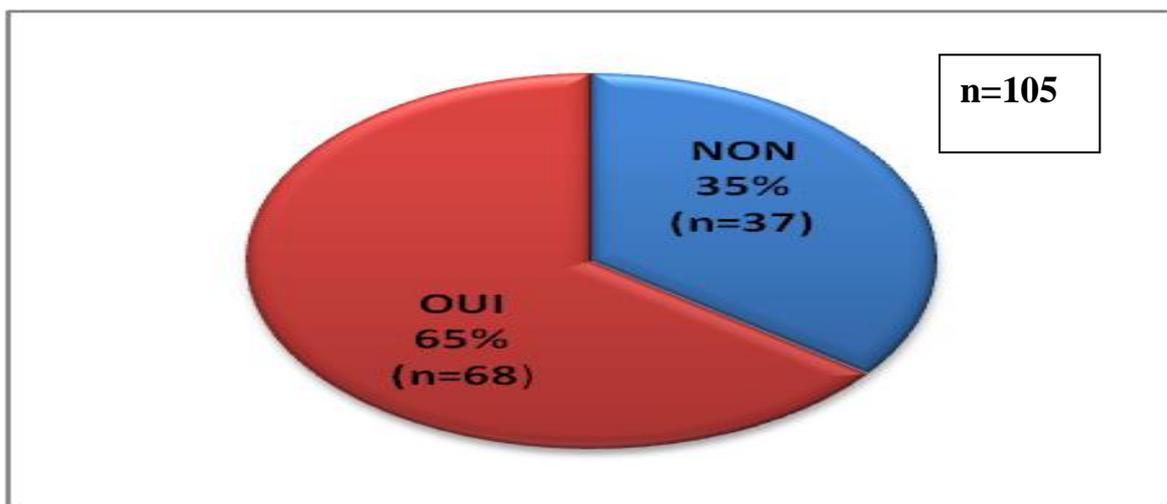


Figure 31: Répartition des cas de PNA selon les ATCD de prise des antibiotiques

V.19. Répartition des cas de PNA selon les ATCD d'hospitalisation

Des patients étudiés, 65% étaient hospitalisés auparavant et trente cinq pourcent ne l'ont jamais été (Figure 32).

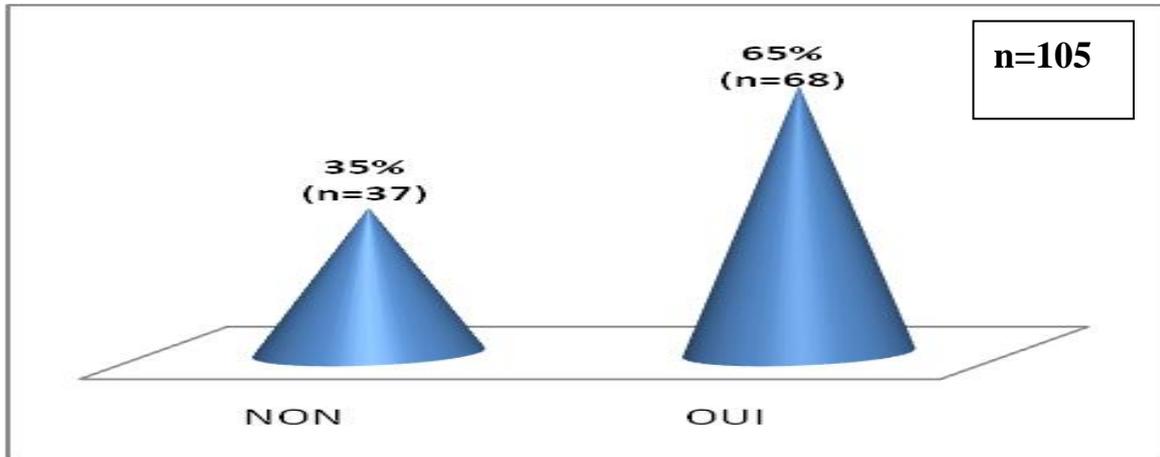


Figure 32: Répartition des cas de PNA selon les ATCD d'hospitalisation

V.20. Répartition des cas de PNA selon les ATCD d'intervention chirurgicale

Une intervention chirurgicale a été réalisé chez 43% des patients (Figure 33), à type de greffe rénale, Néphrostomie, dérivation urinaire de type Bricker, cholécystectomie, appendicectomie, etc.

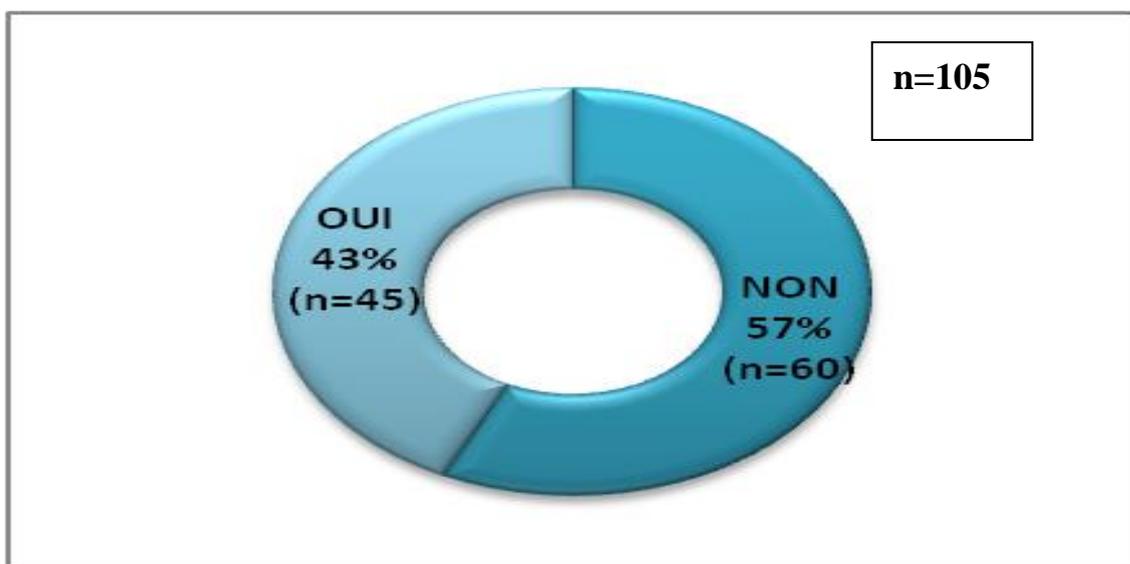


Figure 33 : Répartition des cas de PNA selon les ATCD d'intervention chirurgicale

V.21. Répartition des cas de PNA selon la notion du sondage vésical

Des patients présentant une PNA, 31% (n=33) portaient une sonde vésicale (Figure 34).

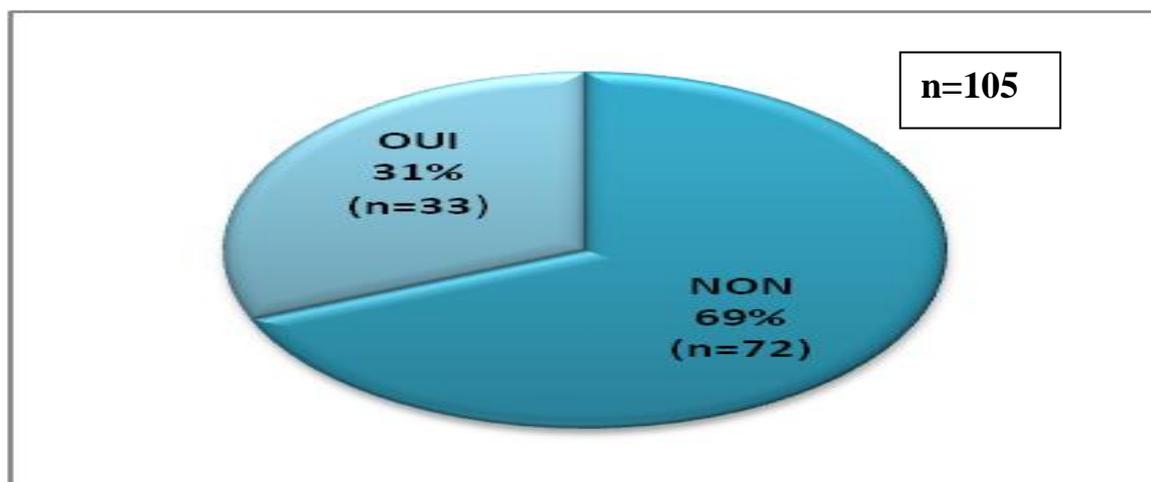


Figure 34: Répartition des cas de PNA selon la notion du sondage vésical

V.22. Répartition des cas de PNA selon la présence de la néphrostomie

Une néphrostomie a été pratiquée chez 6 patients (6%) (Figure 35) ; sur néo de la vessie pour 02 cas de PNA, sur sténose des voie excrétrices (tuberculose urogénitale) pour 02 cas de PNA, sur IRA obstructive (Lithiase sous pyélique) pour 01 cas, sur tumeurs de la prostate pour 01 cas.

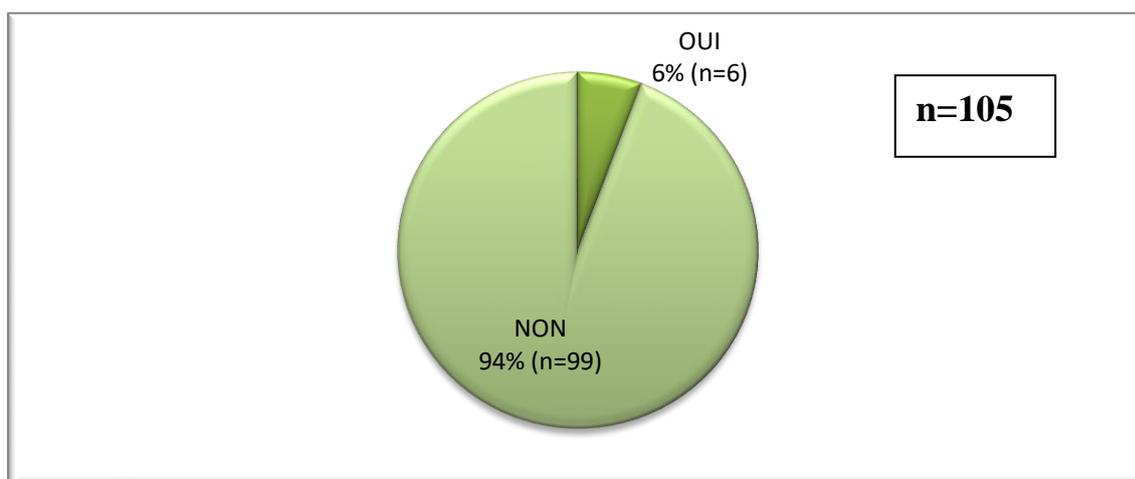


Figure 35: Répartition des cas de PNA selon la présence de la néphrostomie

V.23. Répartition des cas de PNA selon la gravité

La majorité des cas de PNA de notre série (n=86) était des pyélonéphrites aigues à risque de complication (PRC) alors que 15 cas étaient graves et seulement 04 cas étaient des PNA simples (Figure 36).

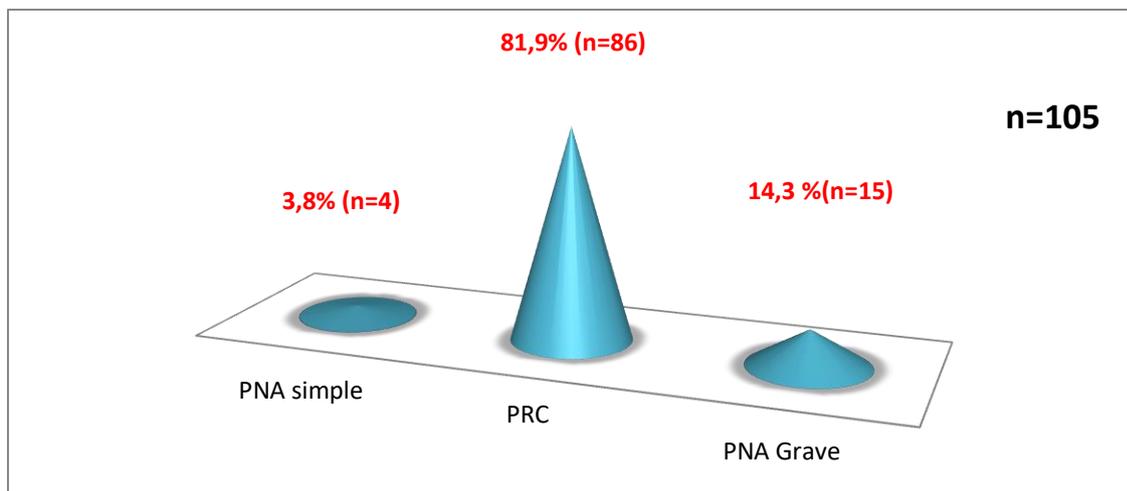


Figure 36: Répartition des cas de PNA selon la gravité

V.24. Répartition des cas de PNA selon l'origine

Les cas de PNA de la série étaient associés aux soins dans 53,33% (n=56) (hospitalisation supérieure à 48H, sondage vésical, sonde JJ, néphrostomie...etc) (Figure 37).

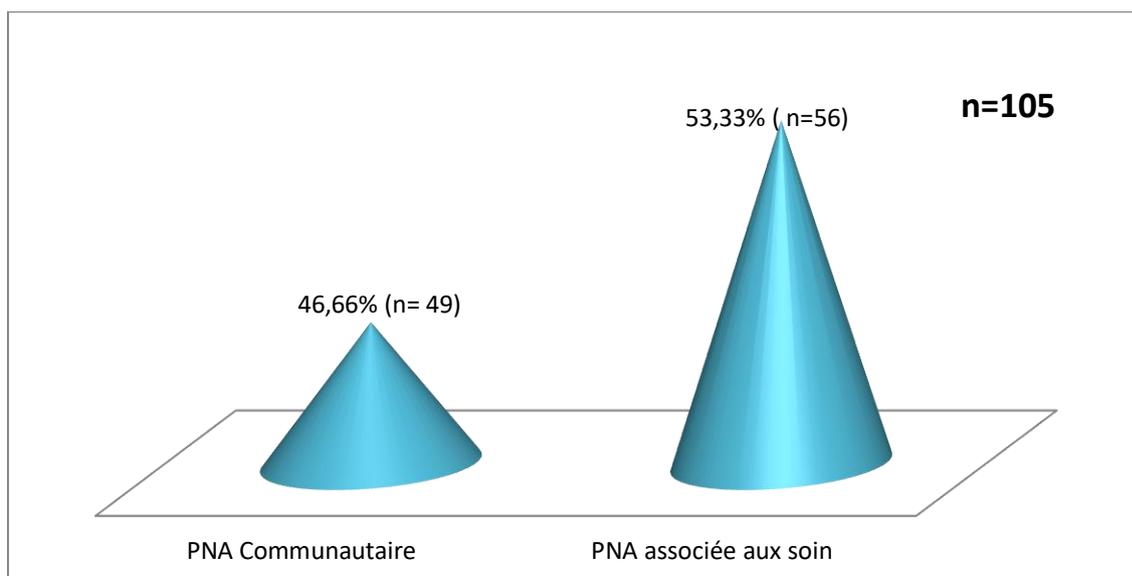


Figure 37 : Répartition des cas de PNA selon l'origine

V.25. Répartition des cas de PNA selon les infections associées

Dans 74% des cas de PNA il n’y avait pas d’infections associées. Cependant, 26 % avaient des infections associées à type de pneumopathie (7%), Covid-19 (4%), escarres (4%), tuberculose urogénitale (3%), grippe (2%), pneumopathie... (1%), méningo-encéphalite TBC (1%), syndrome interstitiel (1%), pneumopathie d'inhalation (1%), anémie à parvovirus B19 (1%), diarrhée à *Clostridium difficile* (1%), etc (Figure 38).

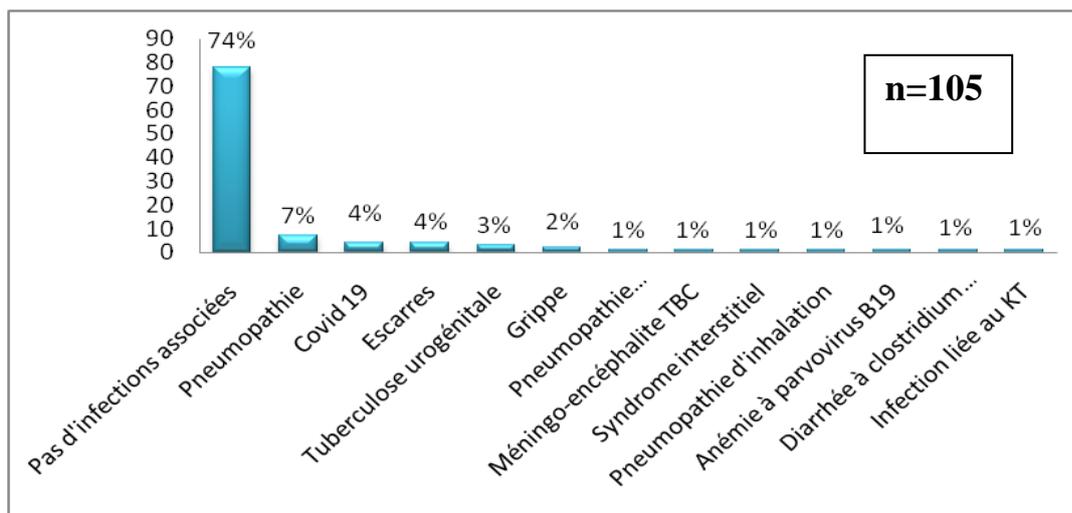


Figure 38: Répartition des cas de PNA selon les infections associées

V.26. Répartition des cas de PNA selon le bilan sanguin

Dans 68% des cas il y avait une hyperleucocytose avec un taux minimal de 10001/mm³, un taux maximal de 44000 /mm³ et une moyenne de 16527,08 ± 6526 ,492.

La CRP était positive à 100%, le taux minimum était 7,66 ; le taux maximum 402,34 avec une moyenne de 101,37± 74,16. 22% des patients avaient une insuffisance rénale (Figure 39).

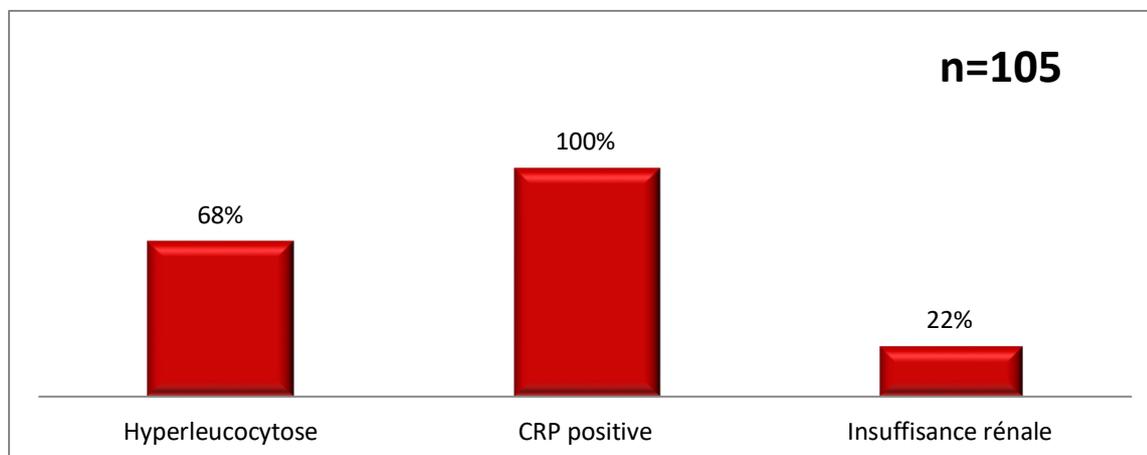


Figure 39: Répartition des cas de PNA selon le bilan sanguin

V.27. Répartition des cas de PNA selon le bilan radiologique

Dans notre étude 53,33% des patients ont bénéficiés d'un bilan radiologique à type d'échographie abdominopelvienne objectivant une hydronéphrose dans 35,71% (Figure 40).

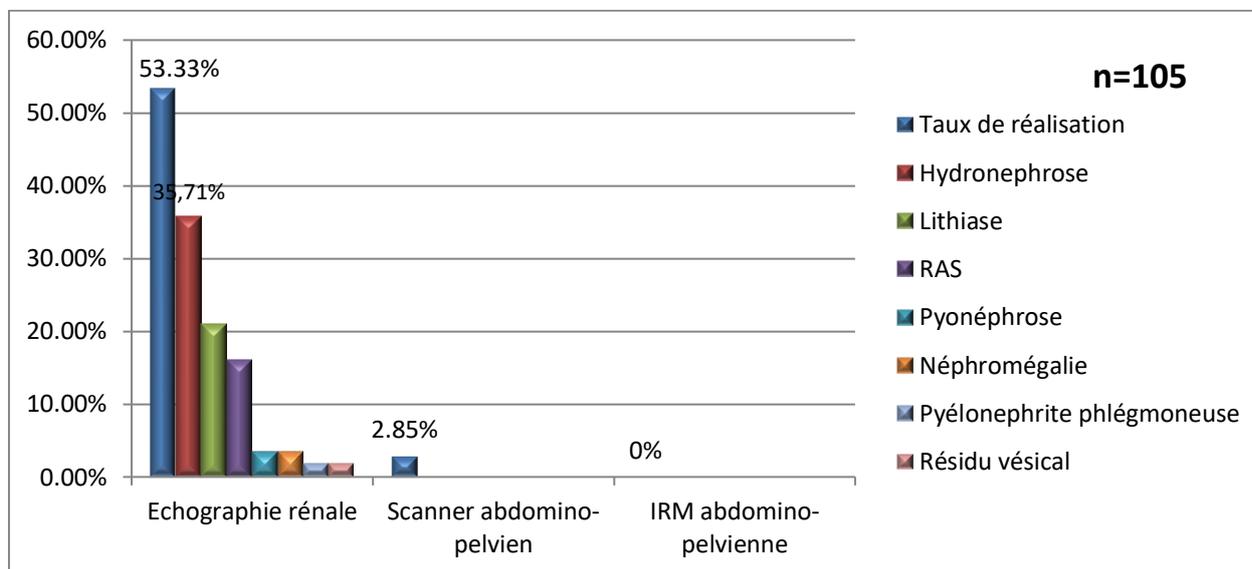


Figure 40: Répartition des cas de PNA selon le bilan radiologique

V.28. Répartition des cas de PNA selon le traitement probabiliste

Le traitement probabiliste des cas de PNA de notre série était une C3G injectable (céfotaxime ou ceftizoxime) dans 38% des cas, la ciprofloxacine dans 18% des cas, une C3G orale (céfixime) dans 15% des cas et l'imipénème dans 4% des cas (Figure 41).

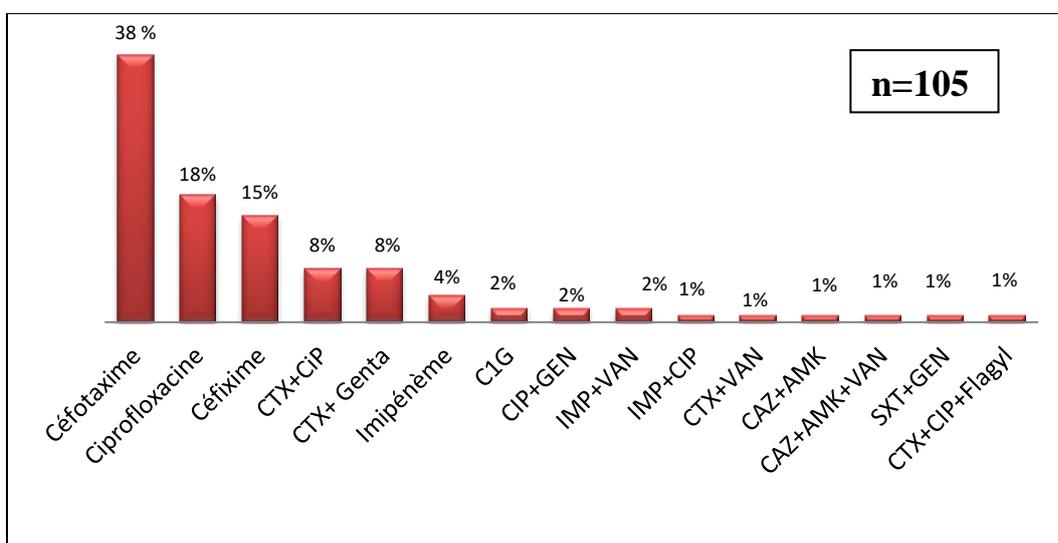


Figure 41: Répartition des cas de PNA selon le traitement probabiliste

V.29. Répartition des cas de PNA selon la bandelette urinaire et la cytologie

La majorité des cas de PNA (n=95) avaient une bandelette urinaire (BU) positive et une cytologie positive, 1 cas BU positive et cytologie négative. Pour les cas à BU négative (n=9) ; 5 cas avaient aussi une cytologie négative et 4 cas avaient une cytologie positive ; avec une corrélation statistiquement significative entre la BU et la cytologie (p= 0,000) (Tableau 8).

Tableau 8: Répartition des cas de PNA selon la bandelette urinaire et la cytologie

		La cytologie		Total
		Négative	Positive	
Bandelette urinaire	Négative	Effectif 5	4	9
		% 4,76%	3,80%	8,57%
Bandelette urinaire	Positive	Effectif 1	95	96
		% 0,95%	90,47%	91,42%
Total		Effectif 6	99	105
		% 5,7%	94,3%	100%

V.30. Répartition des cas de PNA selon la culture bactérienne des urines

Quatre vingt quatre (80%) cas de PNA avaient une culture bactérienne des urines positives alors que 20% (n=21) étaient négatives (Figure 42).

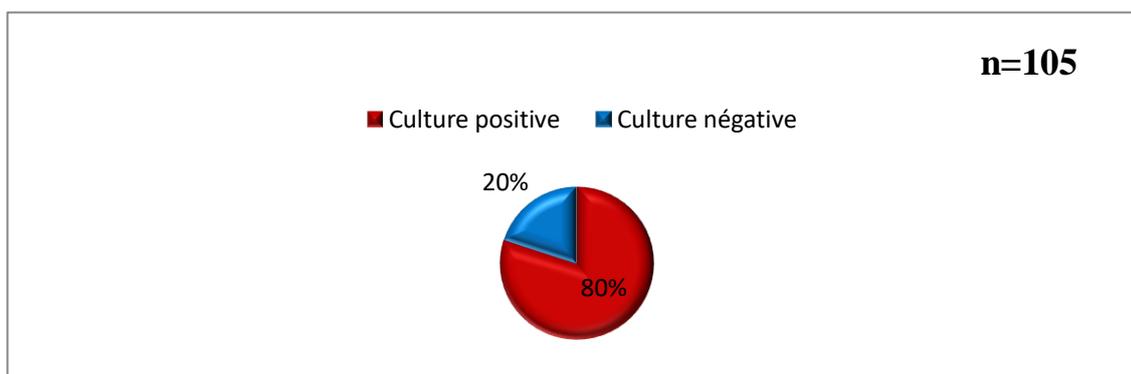


Figure 42: Répartition des cas de PNA selon la culture bactérienne des urines

V.31. Répartition des cas de PNA à culture positive selon le nombre de germes

Les cas de PNA à culture des urines positive étaient mono microbiens dans 88% des cas (n=74), alors qu'ils étaient bimicrobiens dans 12% (n=10) des cas (Figure 43). On note l'absence des cultures à 03 germes (Figure 43).

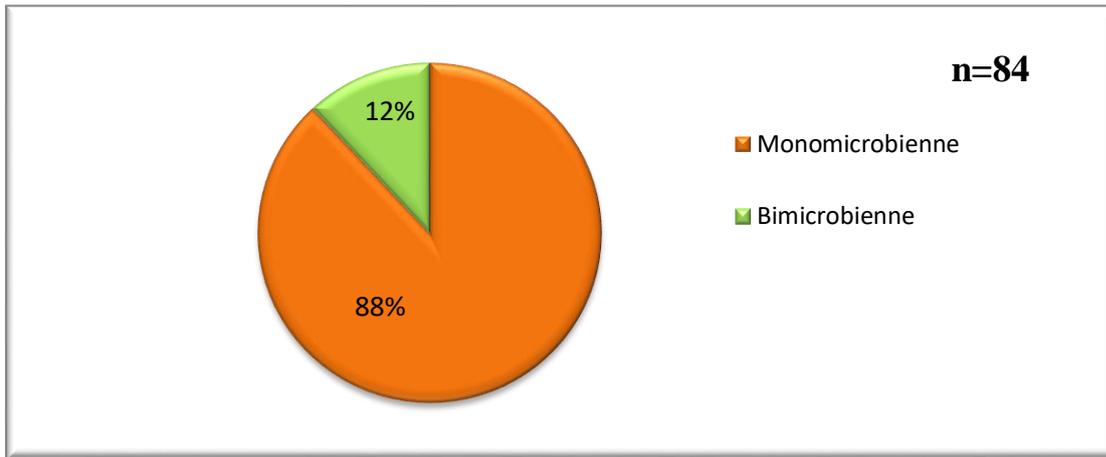


Figure 43: Répartition des cas de PNA à culture positive selon le nombre de germes

V.32. Répartition des germes responsables de PNA par groupe bactérien

Pour les 84 de PNA à culture positive, 94 micro-organismes ont été isolés. Les entérobactéries sont les premiers à être responsable de PNA de l'adulte (68%) suivi par les entérocoques puis le *P. aeruginosa* (Figure 44).

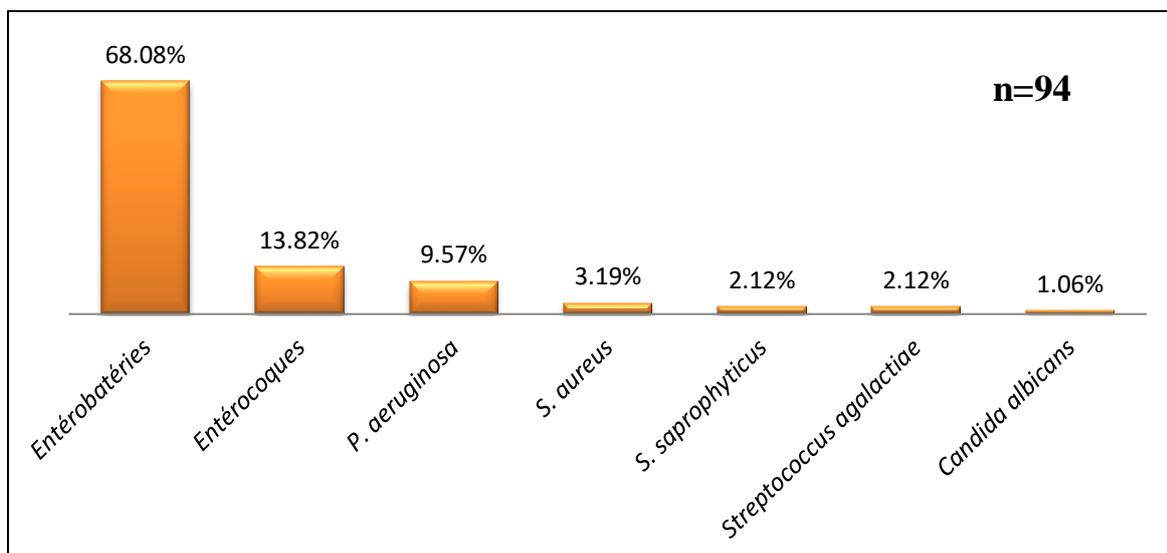


Figure 44: Répartition des germes responsables de PNA par groupe bactérien

V.33. Répartition des germes isolés des cas de PNA

Des 94 agents microbiens isolés des 84 cas de PNA on note une prédominance des entérobactéries dont le chef de file était l'*E. coli* (33 souches) ; suivi par *Klebsiella pneumoniae* (15 souches). Pour les bacilles à Gram négatif oxydatifs ; 09 souches de *Pseudomonas aeruginosa* ont été isolées. Le reste des agents pathogènes figurent dans le tableau 9.

Tableau 9: Répartition des germes isolés des cas de PNA de l'adulte au CHU Tlemcen

Groupe de micro-organismes	Espèces	Nombre	Pourcentage %
Entérobactéries (n=64, 68,08%)	<i>E. coli</i>	33	35,10
	<i>K. pneumoniae</i>	15	15,95
	<i>P. mirabilis</i>	5	5,31
	<i>E. aerogenes</i>	2	2,12
	<i>E. cloacae</i>	2	2,12
	<i>K. oxytoca</i>	2	2,12
	<i>C. freundii</i>	2	2,12
	<i>M. morgani</i>	1	1,06
	<i>S. marscescens</i>	1	1,06
	<i>P. penneri</i>	1	1,06
Bacilles à Gram négatif oxydatifs (n=9, 9,57%)	<i>P. aeruginosa</i>	9	9,57
Staphylocoques (n=5, 5,31%)	<i>S. aureus</i>	3	3,19
	<i>S. saprophyticus</i>	2	2,4
Streptocoques (n=2, 2,12%)	<i>S. agalactiae</i>	2	2,12
Entérocoques (n=13, 13,82%)	<i>E. faecium</i>	7	7,44
	<i>E. faecalis</i>	6	6,38
Levures (n=1, 1,06%)	<i>Candida albicans</i>	1	1,06
Total		94	100%

V.34. Répartition des cas de PNA selon les résultats des hémocultures effectuées

Des 105 patients atteints de PNA 14 ont été prélevés pour hémoculture (Figure 45) dont trois étaient positives (taux de positivité de 21,42%) ; 2 à *K. pneumoniae* et 01 à (*K. pneumoniae* + *E. faecium*). Il s'agit des mêmes bactéries que celles isolées des urines.

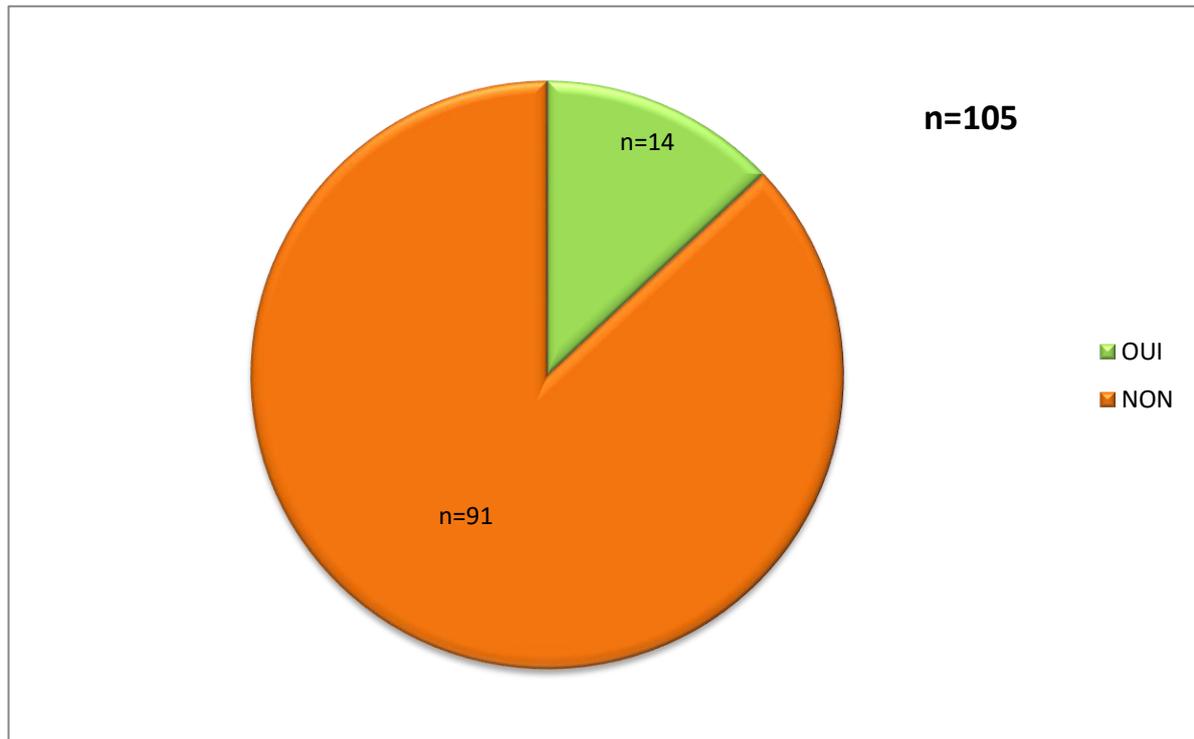


Figure 45: Répartition des cas de PNA selon les résultats des hémocultures effectuées

V.35. Répartition des germes responsables de PNA de l'adulte selon le sexe

La répartition des germes responsables de PNA de l'adulte selon le sexe (Tableau 10) a révélé que certaines espèces sont plus isolées chez le sexe féminin comme *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *S. saprophyticus*, *S. agalactiae*. Alors que *P. aeruginosa* et *E. faecalis* sont plus isolés chez le sexe masculin. Les 03 souches de *Staphylococcus aureus* ont été isolées chez le sexe masculin. Cette différence est statistiquement significative ($p = 0,004$).

Tableau 10: Répartition des germes responsables de PNA de l'adulte selon le sexe

Germes	Sexe		Total
	M	F	
<i>E. coli</i>	6	27	33
<i>K. pneumoniae</i>	1	14	15
<i>P. mirabilis</i>	1	4	5
<i>E. aerogenes</i>	2	0	2
<i>E. cloacae</i>	1	1	2
<i>K. oxytoca</i>	1	1	2
<i>C. freundii</i>	1	1	2
<i>M. morgani</i>	1	0	1
<i>S. marscescens</i>	1	0	1
<i>P. penneri</i>	1	0	1
<i>P. aeruginosa</i>	6	3	9
<i>S. aureus</i>	3	0	3
<i>S. saprophyticus</i>	0	2	2
<i>S. agalactiae</i>	0	2	2
<i>E. faecium</i>	3	4	7
<i>E. faecalis</i>	4	2	6
<i>Candida albicans</i>	1	0	1
Total	33	61	94

V.36. Répartition des germes isolés selon l'origine de la PNA

Toutes les PNA bimicrobiennes étaient associées aux soins. Pour les 02 chefs de file de la PNA de l'adulte *E. coli* était prédominante en communauté et *K. pneumoniae* était prédominante dans les PNA associées aux soins. Toutes les souches de *Pseudomonas aeruginosa* étaient associées aux soins (Tableau 11). Cette différence est statistiquement significative (p= 0,037).

Tableau 11: Répartition des germes isolés selon l'origine de PNA

Germes	Origine		Total
	PNA communautaire	PNA associée aux soins	
<i>E. coli</i>	20	13	33
<i>K. pneumoniae</i>	4	11	15
<i>P. mirabilis</i>	4	1	5
<i>E. aerogenes</i>	0	2	2
<i>E. cloacae</i>	1	1	2
<i>K. oxytoca</i>	1	1	2
<i>C. freundii</i>	1	1	2
<i>M.morgani</i>	0	1	1
<i>S.marscescenis</i>	0	1	1
<i>P.penneri</i>	0	1	1
<i>P. aeruginosa</i>	0	9	9
<i>S. saprophyticus</i>	2	0	2
<i>S. aureus</i>	0	3	3
<i>S.agalactiae</i>	2	0	2
<i>E. faecium</i>	2	5	7
<i>E. faecalis</i>	1	5	6
<i>Candida albicans</i>	0	1	1
Total	38	56	94

V.37. Répartition des bactéries isolées des cas de PNA acquises sur sonde urinaire

Des 26 cas de PNA sur sonde, 84,61 % (22/ 26) étaient monomicrobienne avec *E. coli* en premier lieu (n=6) suivis par *P. aeruginosa* (n=5), puis *K. pneumoniae* en 3eme position (n=4) (Figure 46).

La répartition des bactéries selon le sondage urinaire n'était pas statistiquement significative p= 0,120.

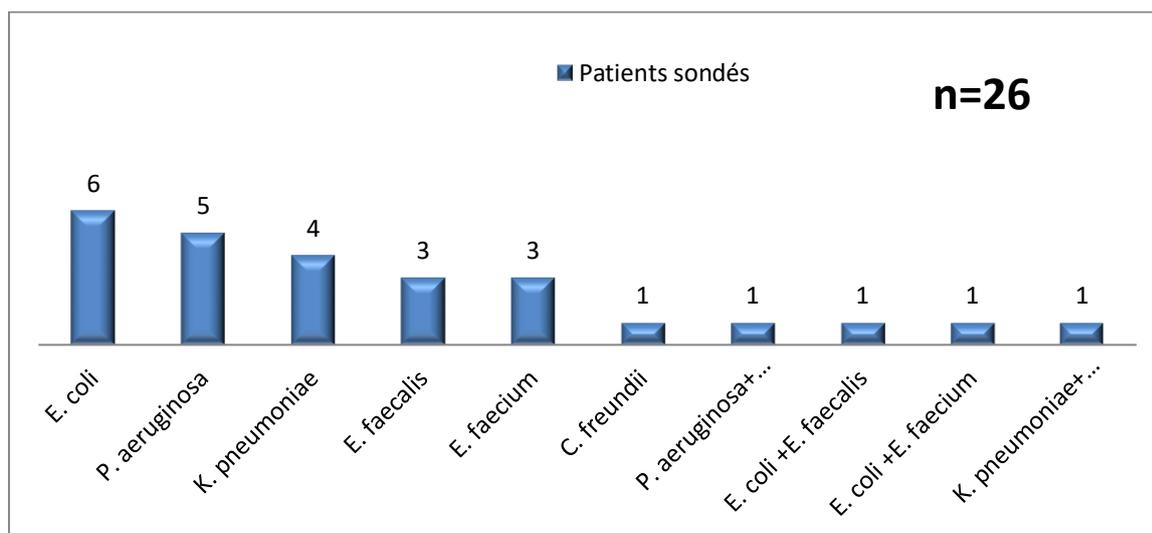


Figure 46: Répartition des bactéries isolées des cas de PNA acquises sur sonde urinaire

V.38. Répartition des bactéries isolées des cas de PNA acquises sur lithiase

Toutes les PNA lithiasiques étaient monomicrobiennes ; *E. coli* occupe la première place (n= 3) suivi par *S. agalactiae* (n=2) (Figure 47).

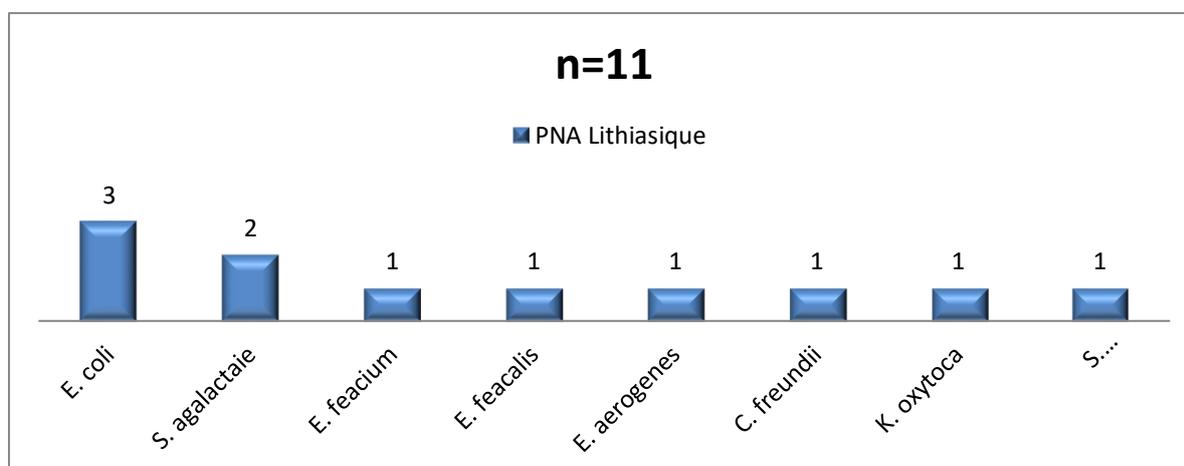


Figure 47: Répartition des bactéries isolées des cas de PNA acquises sur lithiase

V.39. Répartition des germes isolés des cas de PNA chez les femmes enceintes

L'*E. coli* était la cause de PNA de la femme enceinte dans 08 cas ; *K. pneumoniae* dans deux cas ; et un cas pour chacune des espèces suivantes : *E. feacium*, *E. cloacae*, *P. mirabilis*, *S. saprophyticus* (Figure 48).

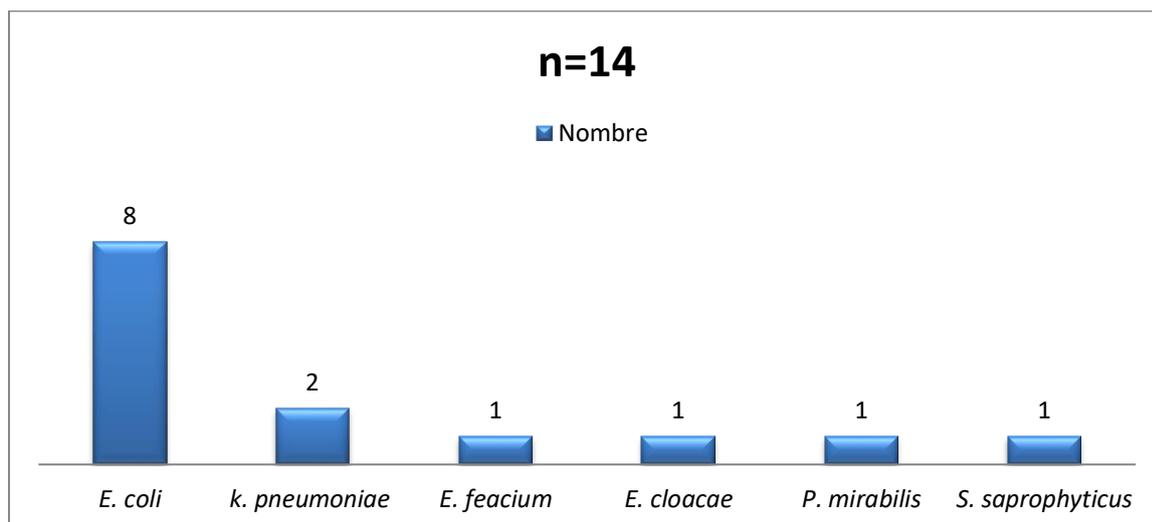


Figure 48 : Répartition des bactéries isolées des cas de PNA de la femme enceinte

V.40. Répartition des bactéries isolées des cas de PNA chez les transplantés rénaux

K. pneumoniae était isolée dans 03 cas de PNA chez les transplantés rénaux, *E. coli* dans deux cas ; sans signification statistique $p= 0,52$ (Figure 49).

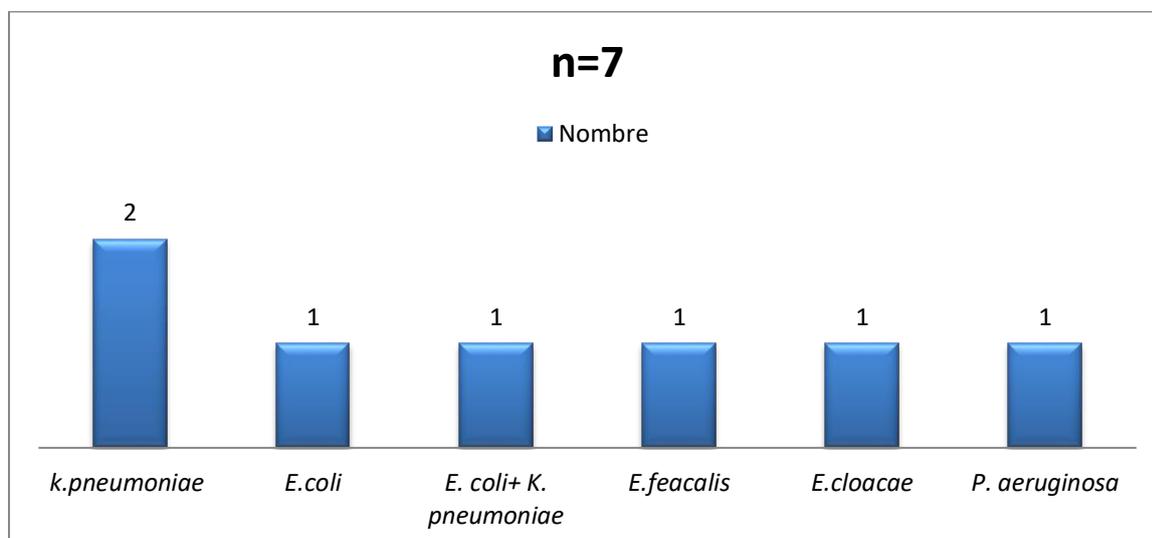


Figure 49: Répartition des bactéries isolées des cas de PNA chez les transplantés rénaux

V.41 Profil de résistance aux antibiotiques des souches d'*Escherichia coli* isolées des cas de PNA

L'étude de la sensibilité aux antibiotiques des 33 souches d'*E. coli* isolés des cas de PNA a révélé une résistance de 87,9 % à l'ampicilline, de 67% à l'amoxicilline+acide clavulanique, 24% de résistance au céfotaxime ; pour les aminosides 24% de résistance à la gentamicine et 6% à l'amikacine. La résistance à la ciprofloxacine était de 58% (Tableau 12).

Tableau 12: Profil de résistance aux antibiotiques des souches d'*Escherichia coli* isolées des cas de PNA au CHU Tlemcen

Famille	Antibiotique	Nombre (R+I)	Total	%(R+I)
B-LACTAMINES	Ampicilline	29	33	87,87
	Amoxicilline+Acide clavulanique	22	33	66,66
	Céfazoline	20	33	60,6
	Céfoxitine	5	33	15,15
	Céfotaxime	8	33	24,24
	Aztréonam	7	33	21,21
	Imipénème	0	33	0
	Ertapénème	0	33	0
AMINOSIDES	Amikacine	2	33	6,06
	Gentamicine	8	33	24,24
QUINOLONONES	Acide nalidixique	22	33	66,66
	Ciprofloxacine	19	33	57,57
NITROFURANTOINES	Furanes	10	33	30,3
SULFAMIDES ASSOCIES	Triméthopri-me-sulfaméthoxazole	23	33	69,69
AUTRES	Fosfomycine	0	33	0

V.42. Profil de résistance aux antibiotiques des souches de *K. pneumoniae* responsables de PNA de l'adulte au CHU Tlemcen

L'étude de la sensibilité aux antibiotiques des souches de *K. pneumoniae* isolées (n=15) a révélé une résistance de 60% à la ciprofloxacine et de 47% au céfotaxime, une souche était productrice de carbapénèmase (Tableau 13).

Tableau 13: Profil de résistance aux antibiotiques des souches de *K. pneumoniae* responsables de PNA de l'adulte au CHU Tlemcen.

Antibiotique	Nombre (R+I)	Total	%(R+I)
Amoxicilline+Acide clavulanique	10	15	66,6
Céfazoline	8	15	53,28
Céfoxitine	2	15	13,32
Céfotaxime	7	15	46,62
Aztréonam	6	15	39,96
Imipénème	1	15	6,66
Ertapénème	1	15	6,66
Amikacine	1	15	6,66
Gentamicine	10	15	66,6
Acide nalidixique	10	15	66,6
Ciprofloxacine	9	15	59,94
Nitrofurantoines	11	15	73,26
Triméthoprime-sulfaméthoxazole	10	15	66,6
Fosfomycine	1	15	6,66

V.43. Profil de résistance aux antibiotiques des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées des cas de PNA au CHU Tlemcen

La résistance des souches de *P. aeruginosa* (n=9) à la ceftazidime était de l'ordre de 44%, à la gentamicine 33%, à l'amikacine 22% et de 11% à l'imipénème, aux fluoroquinolones, à la tobramycine et nétilmicine (Tableau 14).

Tableau 14: Profil de résistance aux antibiotiques des souches de *P. aeruginosa* chez les cas de PNA de l'adulte au CHU Tlemcen

Antibiotique	Nombre (R+I)	Total	% (R+I)
Ticarcilline	8	9	88,88
Ticarcilline+acide clavulanique	8	9	88,88
Pipéracilline	4	9	44,44
Ceftazidime	4	9	44,44
Imipénème	1	9	11,11
Amikacine	2	9	22,22
Gentamycine	3	9	33,33
Nétilmicine	1	9	11,11
Tobramycine	1	9	11,11
Ciprofloxacine	1	9	11,11
Levofloxacine	1	9	11,11

V.44. Profil de résistance aux antibiotiques des souches d'*Enterococcus faecium* isolées des cas de PNA de l'adulte au CHU Tlemcen

Les souches d'*E. faecium* isolées des cas de PNA de l'adulte au CHU Tlemcen (n=7) étaient toutes résistantes aux fluoroquinolones, 6 résistantes à l'ampicilline, aucune souche n'était résistante aux glycopeptides ni à la pristinaamycine (Tableau 15).

Tableau 15: Profil de résistance aux antibiotiques des souches d'*Enterococcus faecium* isolées des cas de PNA de l'adulte au CHU Tlemcen

Antibiotique	Nombre (R+I)	Total	% (R+I)
Ampicilline	6	7	85,71
Vancomycine	0	7	0
Teicoplanine	0	7	0
Gentamycine de haut niveau	1	7	14,28
Streptomycine de haut niveau	1	7	14,28
Ciprofloxacine	7	7	100
Levofloxacine	7	7	100
Erythromycine	7	7	100
Furanes	4	7	57,14
Fosfomycine	2	7	28,57
Pristinaamycine	0	7	0

V.45. Profil de résistance aux antibiotiques des souches d'*Enterococcus faecalis* isolées des cas de PNA de l'adulte au CHU Tlemcen

Des souches d'*Entérocooccus faecalis* isolées (n=6), trois étaient résistantes à la ciprofloxacine et à la pristinamycine ; une résistante à l'ampicilline, aucune souche n'était résistante aux glycopeptides, ni à la fosfomycine (Tableau 16).

Tableau 16: Profil de résistance aux antibiotiques des souches d'*Enterococcus faecalis* isolées des cas de PNA de l'adulte au CHU Tlemcen

Antibiotique	Nombre(R+I)	Total	% (R+I)
Ampicilline	1	6	16,6
Vancomycine	0	6	0
Teicoplanine	0	6	0
Gentamycine de haut niveau	2	6	33,3
Streptomycine de haut niveau	4	6	66,6
Ciprofloxacine	3	6	50
Levofloxacine	2	6	33,3
Erythromycine	5	6	83,3
Furanes	0	6	0
Fosfomycine	0	6	0
Pristinamycine	3	6	50

V.46.Profil de résistance aux antibiotiques des souches de *Proteus mirabilis* isolées des cas de PNA de l'adulte au CHU Tlemcen

Les souches de *Proteus mirabilis* (n=5) étaient toutes résistantes à l'ampicilline, à l'amoxicilline+ac.clavulanique et à la céfazoline, aucune souche n'était résistante aux C3G, ni à la ciprofloxacine (Tableau 17).

Tableau 17: Profil de résistance aux antibiotiques des souches de *Proteus mirabilis* isolées des cas de PNA de l'adulte au CHU Tlemcen

Antibiotique	Nombre (R+I)	Total	% (R+I)
Ampicilline	5	5	100
Amoxicilline+ Ac. clavulanique	5	5	100
Céfazoline	5	5	100
Cefoxitine	0	5	0
Céfotaxime	0	5	0
Aztréonam	0	5	0
Imipénème	0	5	0
Ertapénème	0	5	0
Amikacine	0	5	0
Gentamicine	1	5	20
Acide nalidixique	1	5	20
Ciprofloxacine	0	5	0
Triméthoprime+Sulfaméthoxazole	1	5	20
Fosfomycine	0	5	0

V.47. Profil de résistance aux antibiotiques des souches d'*Enterobacter* spp. isolées des cas de PNA de l'adulte au CHU Tlemcen

Pour les 04 souches d'*Enterobacter* spp. isolées des cas de PNA (dont 02 *Enterobacter cloacae* et 02 *Enterobacter aerogenes*) ; outre leurs résistances naturelles à l'ampicilline, amoxicilline+acide clavulanique, céfazoline et céfoxitine ; 03 souches étaient résistantes au céfotaxime et ciprofloxacine, une souche aux carbapénèmes et 02 souches à la gentamicine (Tableau 18).

Tableau 18: Profil de résistance aux antibiotiques des souches d'*Enterobacter* spp. isolées des cas de PNA de l'adulte au CHU Tlemcen

Antibiotiques	Nombre (R+I)	Total	% (R+I)
Céfotaxime	3	4	75
Aztréonam	3	4	75
Imipénème	1	4	25
Ertapénème	1	4	25
Amikacine	0	4	0
Gentamicine	2	4	50
Acide nalidixique	3	4	75
Ciprofloxacine	3	4	75
Furanes	4	4	100
Triméthoprim+Sulfaméthoxazole	3	4	75
Fosfomycine	1	4	25

V.48. Profil de résistance aux antibiotiques des souches de *Staphylococcus aureus* isolées des cas de PNA de l'adulte au CHU Tlemcen

Les 03 souches de *Staphylococcus aureus* étaient méticillino-résistantes et résistantes à l'amikacine ; 02 souches étaient résistantes aux fluoroquinolones, à la gentamicine, à l'érythromycine et au triméthoprime-sulfaméthoxazole (Tableau 19).

Tableau 19: Profil de résistance aux antibiotiques des souches de *Staphylococcus aureus* isolées des cas de PNA de l'adulte au CHU Tlemcen

Antibiotique	Nombre (R+I)	Total	% (R+I)
Penicilline	3	3	100
Céfoxitine	3	3	100
Gentamicine	3	3	100
Amikacine	3	3	100
Erythromycine	2	3	66,6
Clindamycine	1	3	33,3
Vancomycine	0	3	0
Teicoplanine	0	3	0
Ofloxacine	2	3	66,6
Ciprofloxacine	2	3	66,6
Levofloxacine	2	3	66,6
Triméthoprime-sulfaméthoxazol	2	3	66,6
Pristinamycine	1	3	33,3
Acide fusidique	1	3	33,3

V.49. Profil de résistance aux céfotaxime des entérobactéries isolées des cas de PNA de l'adulte au CHU Tlemcen

La résistance de toutes les entérobactéries isolées des cas de PNA (n=64) aux céfotaxime est de l'ordre de 34,37% (22 /64) (Tableau 20) (Figure 50).

Tableau 20: Profil de résistance des entérobactéries isolées des cas de PNA aux céfotaxime

Espèce	Céfotaxime R+I (nombre)	Total (nombre)
<i>E. coli</i>	8	33
<i>K. pneumoniae</i>	7	15
<i>Enterobacter spp.</i>	3	4
<i>C. freundii</i>	2	2
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	2
<i>Morganella morganii</i>	0	1
<i>Proteus mirabilis</i>	0	5
<i>Proteus penneri</i>	1	1
<i>Serratia marcescens</i>	0	1
Total	22 (34,37%)	64 (100%)

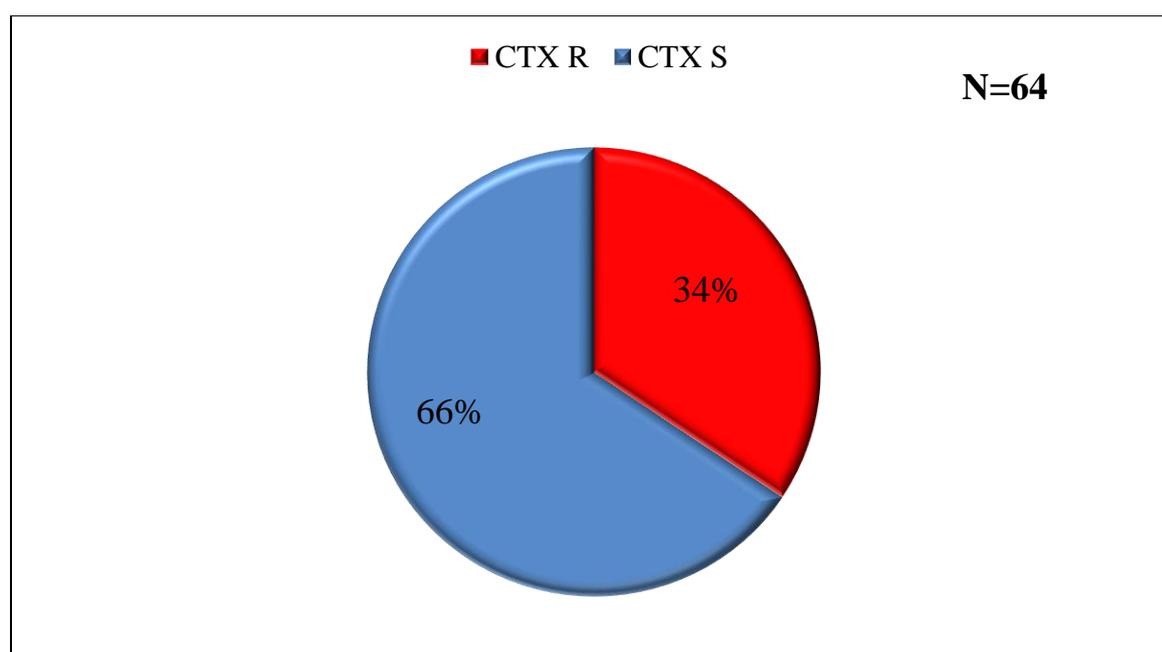


Figure 50 : Profil de résistance des entérobactéries isolées des cas de PNA aux céfotaxime

V.50. Profil de résistance des entérobactéries isolées des cas de PNA selon la sécrétion de β -lactamase à spectre élargi (EBLSE)

Sur les 64 souches d'entérobactéries isolées des cas de PNA, 13 étaient sécrétrices d'une β -lactamase à spectre étendu (BLSE) comme représenté dans le tableau 21 et figure 51.

Tableau 21: Profil de résistance des entérobactéries isolées des cas de PNA selon la sécrétion de β -lactamase à spectre élargi (EBLSE)

	Nombre	Fréquence %
BLSE Négatif	51	80
BLSE Positif	13	20
Total	64	100

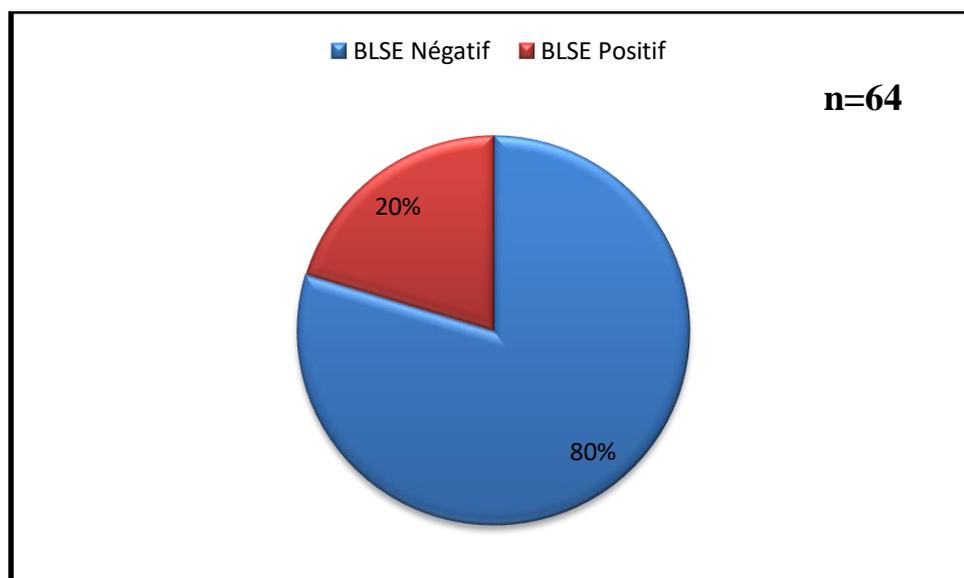


Figure 51: Profil de résistance des entérobactéries isolées des cas de PNA selon la sécrétion de β -lactamase à spectre élargi (BLSE)

V.51. Répartition des EBLSE selon l'espèce bactérienne

Des 13 souches d'entérobactéries productrices de BLSE, six étaient de l'*E. coli* suivi par *Klebsiella pneumoniae* (5 souches) (Tableau 22).

Tableau 22: Répartition des entérobactéries sécrétrices de BLSE selon l'espèce bactérienne

Bactérie	Nombre	Fréquence %
<i>E. coli</i>	6	46,15
<i>K. pneumoniae</i>	5	38,46
<i>C. freundii</i>	1	7,69
<i>E. aerogenes</i>	1	7,69
Total	13	100

V.52. Répartition des EBLSE selon l'origine de PNA

Les EBLSE étaient majoritairement 62% (8/13) isolées des PNA associés aux soins sans signification statistique (p= 0,27) (Figure 52).

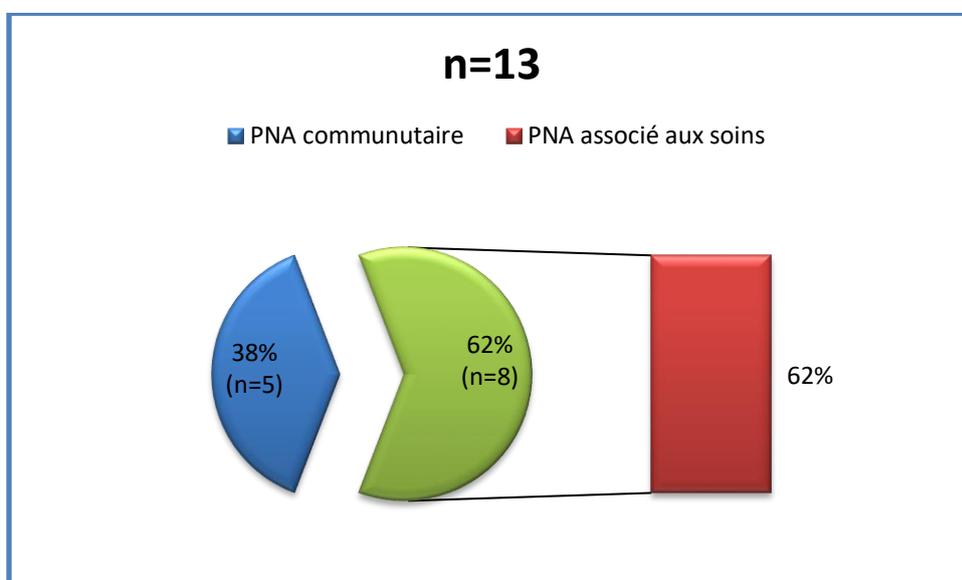


Figure 52 : Répartition des EBLSE selon l'origine de la PNA

V.53. Répartition des EBLSE selon la gravité de la PNA

Onze des EBLSE (85%) étaient associées à des PRC et 15% (n=2) étaient associées à des PNA graves (les 02 ont été isolées des hémocultures). Aucune n'était associée à des PNA simples (Figure 53). Cette association est statistiquement non significative $p=0,42$.

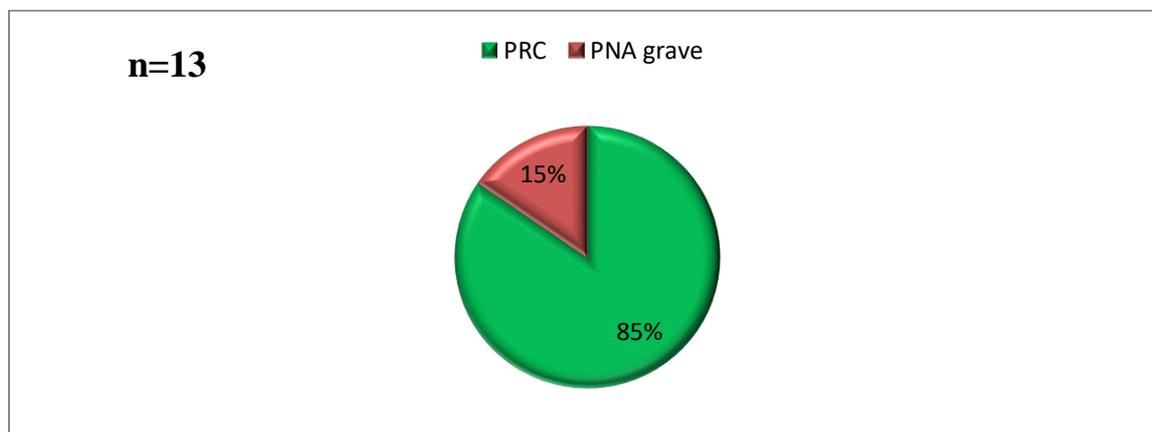


Figure 53 : Répartition des EBLSE selon la gravité de la PNA

V.54. Profil de résistance des EBLSE aux aminosides, ciprofloxacine et sulfaméthoxazole-triméthoprime

Des 13 souches EBLSE, 12 étaient résistantes au sulfaméthoxazole-triméthoprime, 11 étaient résistantes à la gentamicine et à la ciprofloxacine, 1 était résistante à l'amikacine (Figure 54). L'association des EBLSE avec la résistance à d'autres antibiotiques était significative avec la gentamicine et la ciprofloxacine avec un p de 0,000 et 0,047 respectivement ; mais non significative avec l'amikacine et sulfaméthoxazole-triméthoprime (p de 0,67 et 0,074 respectivement).

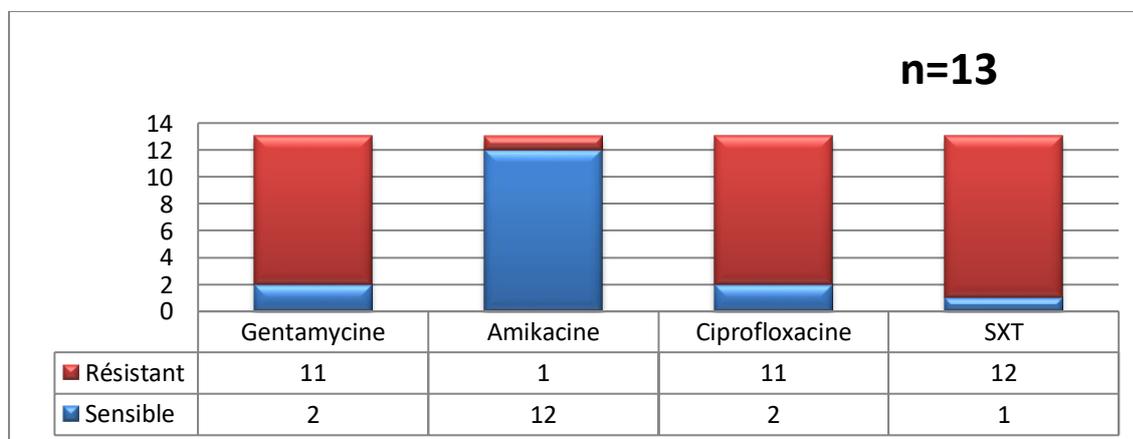


Figure 54: Profil de résistance des EBLSE aux aminosides, ciprofloxacine et sulfaméthoxazole-triméthoprime

V.55. Répartition des EBLSE selon la prise d'antibiotiques

Toutes les EBLSE ont été isolés chez des patients qui avaient pris des antibiotiques, cette corrélation est statistiquement significative $p=0,013$ (Figure 55).

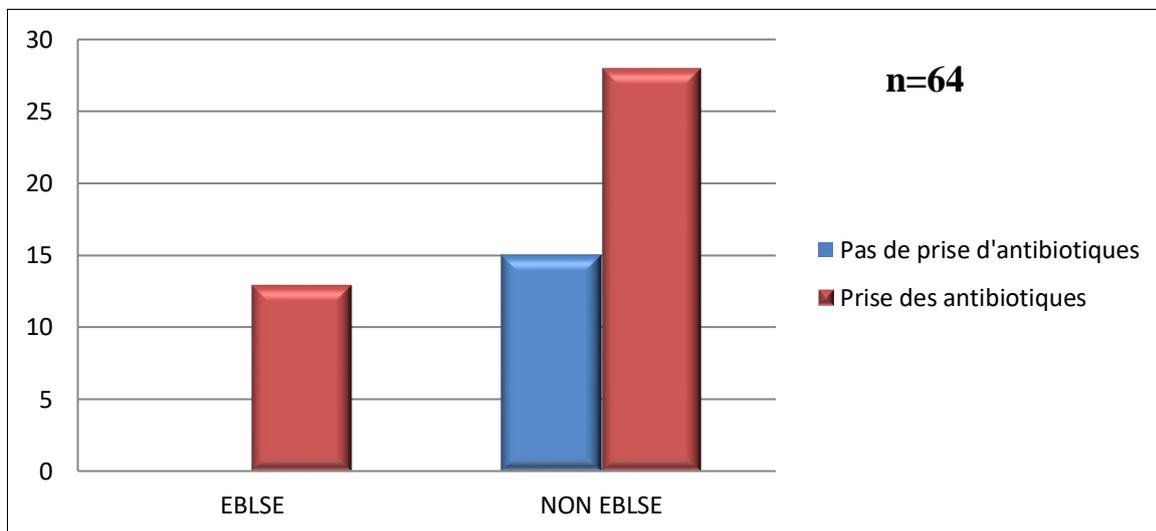


Figure 55: Répartition des EBLSE selon la prise d'antibiotiques

V.56. Répartition des EBLSE selon les ATCD d'hospitalisation

Des EBLSE 84,6% ont été isolés chez des patients qui avaient des ATCD d'hospitalisation contre seulement 15,4% qui n'avaient pas des ATCD d'hospitalisation mais cette différence est statistiquement non significative ($p=0,081$) (Figure 56).

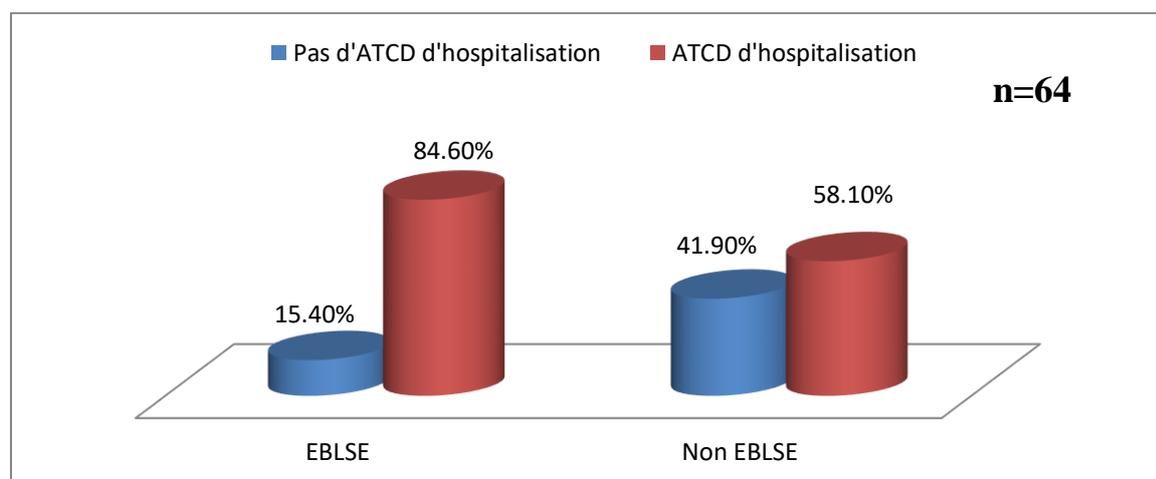


Figure 56 : Répartition des EBLSE selon les ATCD d'hospitalisation

V.57. Répartition des EBLSE selon les ATCD d'intervention chirurgicale

Des cas de PNA à EBLSE 61,50% avaient des ATCD d'intervention chirurgicale, cette association n'était pas significative ($p=0,162$) (Figure 57).

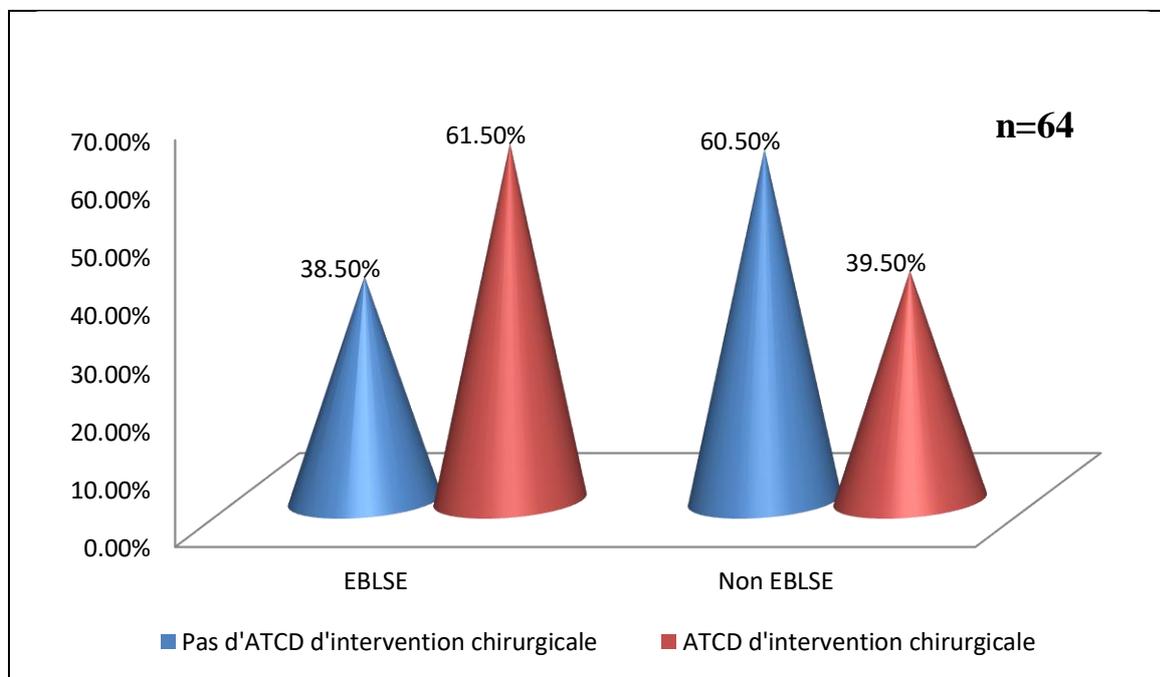


Figure 57: Répartition des EBLSE selon les ATCD d'intervention chirurgicale

V.58. Répartition des EBLSE selon la présence d'une sonde urinaire

Des treizes patients présentant une PNA à EBLSE six (46,15%) étaient sondés, cette association est statistiquement significative $p= 0,044$ (Figure 58).

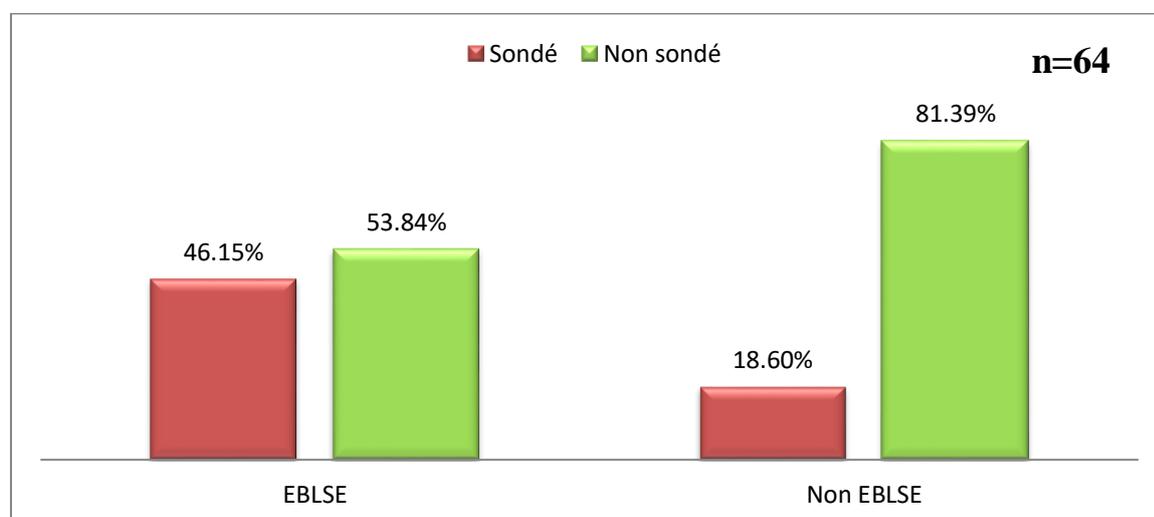


Figure 58: Répartition des EBLSE selon la présence d'une sonde urinaire

V.59. Répartition des EBLSE selon le terrain diabétique

Des patients présentant une PNA à EBLSE 53,84% (7/13) étaient diabétiques, cette association est statistiquement significative ($p= 0,036$) (Figure 59).

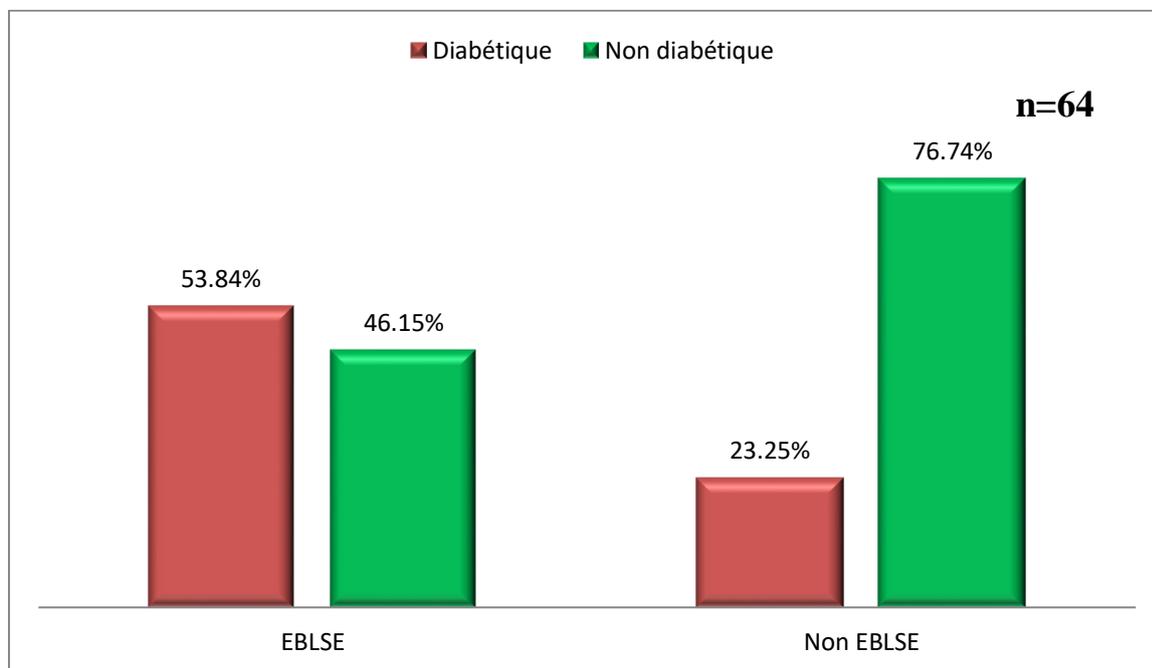


Figure 59 : Répartition des EBLSE selon le terrain diabétique

V.60. Profil de résistance des bactéries (Gram positif et Gram négatif) à la ciprofloxacine

La résistance de toutes les bactéries (Gram positif et Gram négatif) (n=93) isolées des cas de PNA de l'adulte au CHU Tlemcen à la ciprofloxacine était de l'ordre de 51,61% et les taux de résistance d'*E. coli* et *K. pneumoniae* à cette molécule étaient proches 57,7 % et 60% respectivement (Tableau 23) (Figure 60).

Tableau 23: Profil de résistance des bactéries (Gram positif et Gram négatif) à la ciprofloxacine

Entérobactérie	Nombre (R+I)	Total	%
<i>E. coli</i>	19	33	57,57
<i>K. pneumoniae</i>	9	15	60
<i>E. feacium</i>	7	7	100
<i>E. feacalis</i>	3	6	50
<i>E. aerogenes</i>	2	2	100
<i>C. freundii</i>	2	2	100
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	3	66,66
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	2	50
<i>E. cloacae</i>	1	2	50
<i>P. aeruginosa</i>	1	9	11,11
<i>Morganella morganii</i>	1	1	100
<i>Proteus mirabilis</i>	0	5	0
<i>Proteus penneri</i>	0	1	0
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0	2	0
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	0	2	0
<i>Serratia marcescens</i>	0	1	0
Total nombre (%)	48 (51,61%)	93 (100%)	

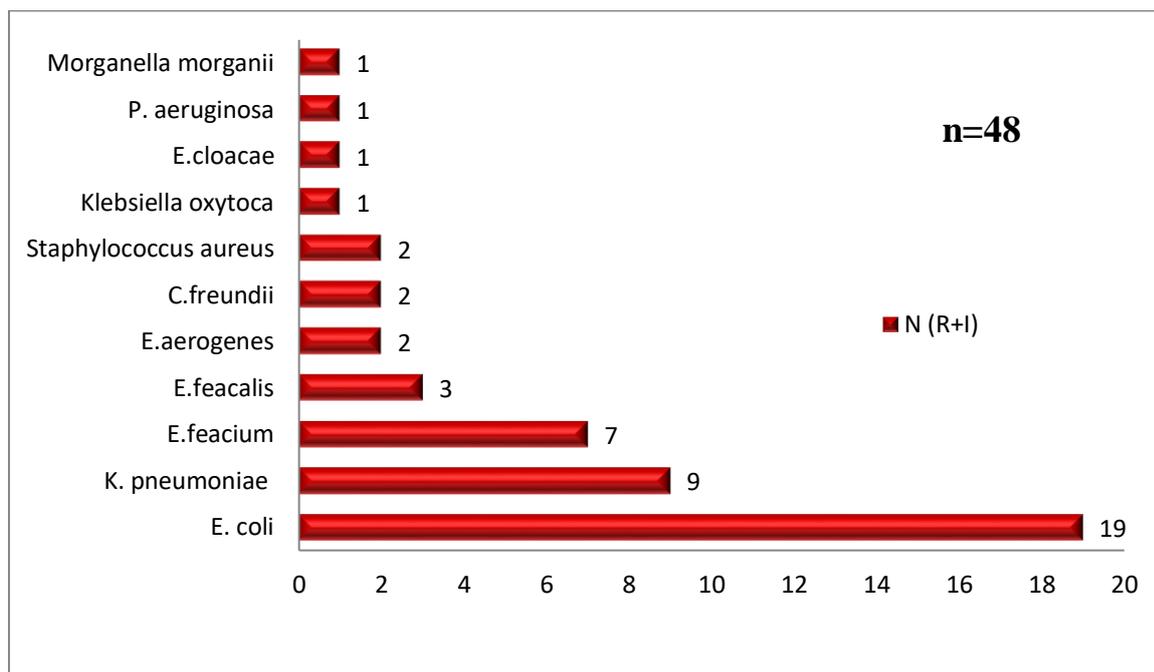


Figure 60: Profil de résistance des bactéries isolées à la ciprofloxacine

V.61. Répartition de la résistance à la ciprofloxacine selon l'âge supérieur à 65 ans

L'âge supérieur à 65 ans n'est pas un facteur de risque de la résistance à la ciprofloxacine pour les cas de PNA de notre série ($p=0,159$) (Figure 61).

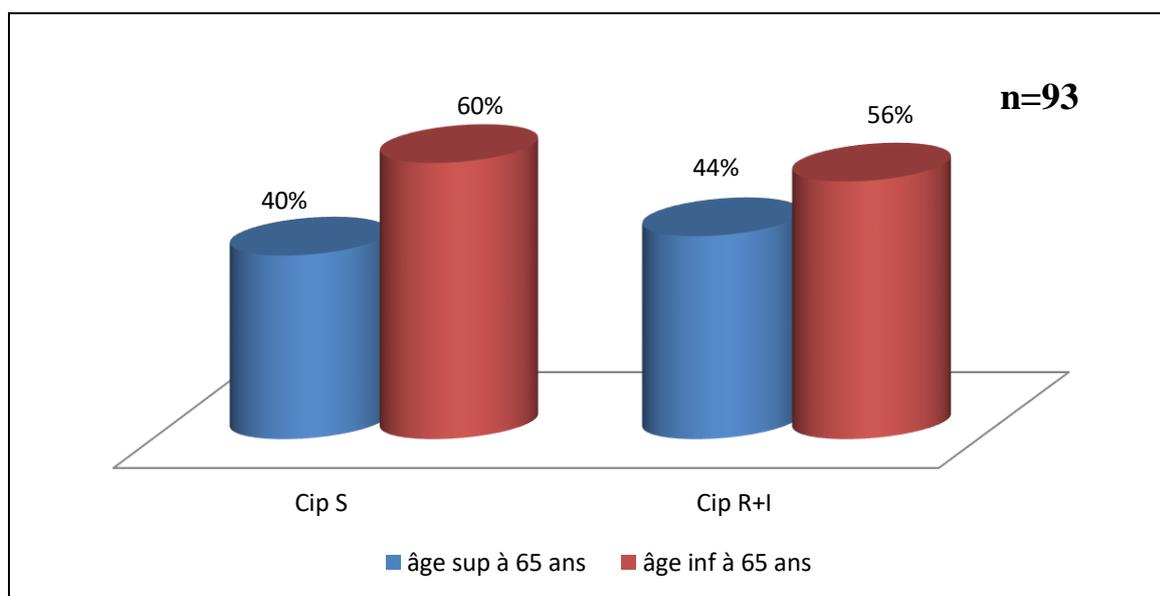


Figure 61: Répartition de la sensibilité à la ciprofloxacine selon l'âge supérieur à 65 ans

V.62. Répartition de la sensibilité à la ciprofloxacine selon la notion de prise des antibiotiques

Des souches résistantes à la ciprofloxacine 92% ont été isolées chez des patients qui ont pris des antibiotiques au cours des 02 à 60 derniers jours auparavant, cette différence est statistiquement significative $p=0,000$ (Figure 62).

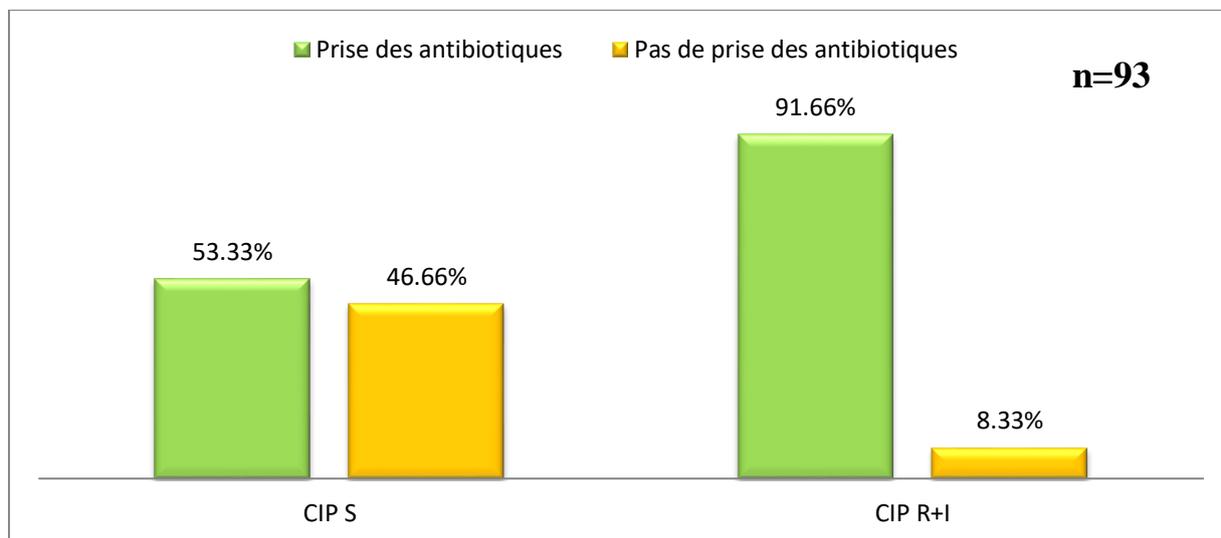


Figure62 : Répartition de la sensibilité à la ciprofloxacine selon la notion de prise des antibiotiques

V.63. Répartition de la sensibilité à la ciprofloxacine selon les ATCD d'hospitalisation

Des souches résistantes à la ciprofloxacine 81 % ont été isolées chez des patients avec des ATCD d'hospitalisation ; qui est statistiquement significative $p=0,042$ (Figure 63).

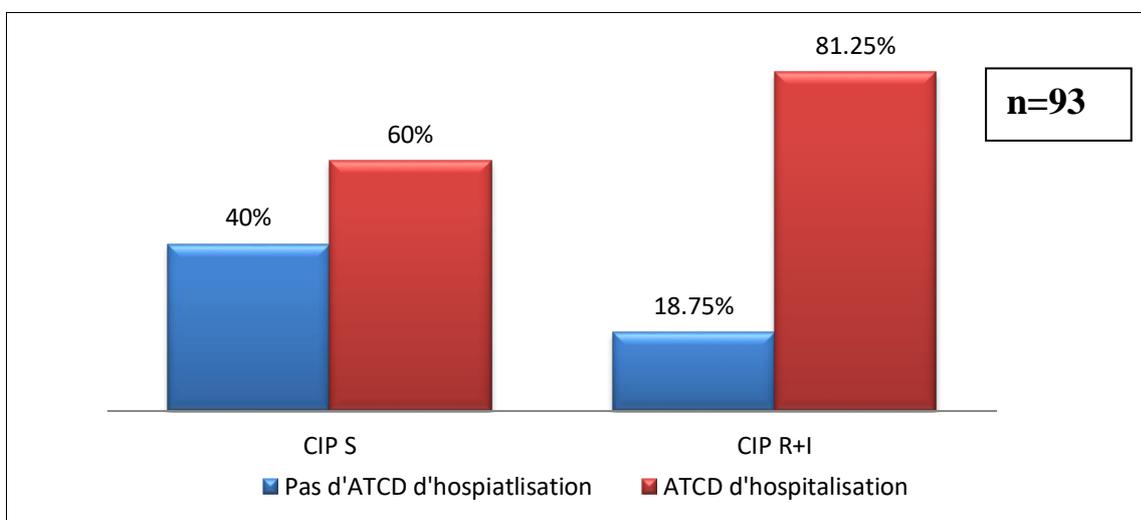


Figure 63: Répartition de la sensibilité à la ciprofloxacine selon les ATCD d'hospitalisation

V.64. Répartition de la sensibilité à la ciprofloxacine selon les ATCD d'intervention chirurgicale

L'ATCD d'intervention chirurgicale n'est pas un facteur de risque de la résistance à la ciprofloxacine $p=0,110$ (Figure 64).

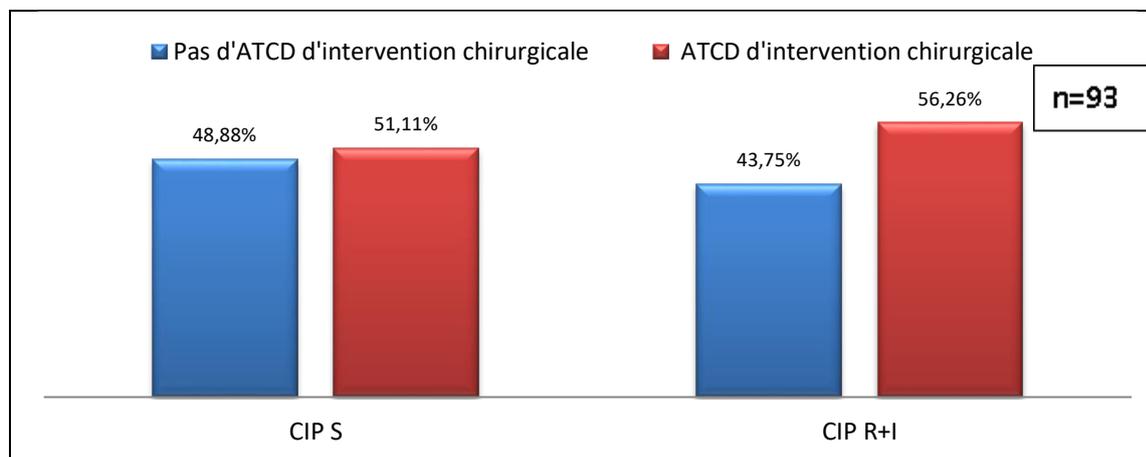


Figure 64: Répartition de la sensibilité à la ciprofloxacine selon les ATCD d'intervention chirurgicale

V.65. Répartition de la résistance à la ciprofloxacine selon la présence d'une sonde urinaire

Les souches résistantes à la ciprofloxacine étaient plus isolées chez les malades non sondés (Figure 65).

Le sondage urinaire n'était pas un facteur de risque de résistance à la ciprofloxacine $p= 0,075$.

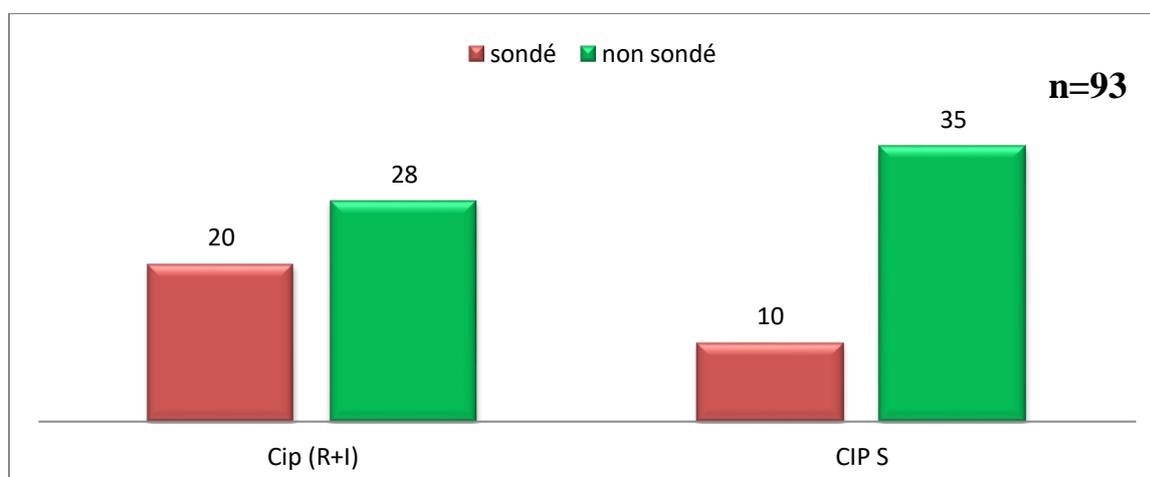


Figure 65: Répartition de la résistance à la ciprofloxacine selon la présence d'une sonde urinaire

V.66. Répartition des entérobactéries selon le profil de la résistance aux céfotaxime et ciprofloxacine

Vingt six souches (40,62%) des entérobactéries étaient sensibles au céfotaxime et à la ciprofloxacine, 29,68% (n=19) étaient résistantes au céfotaxime et ciprofloxacine (Figure 66).

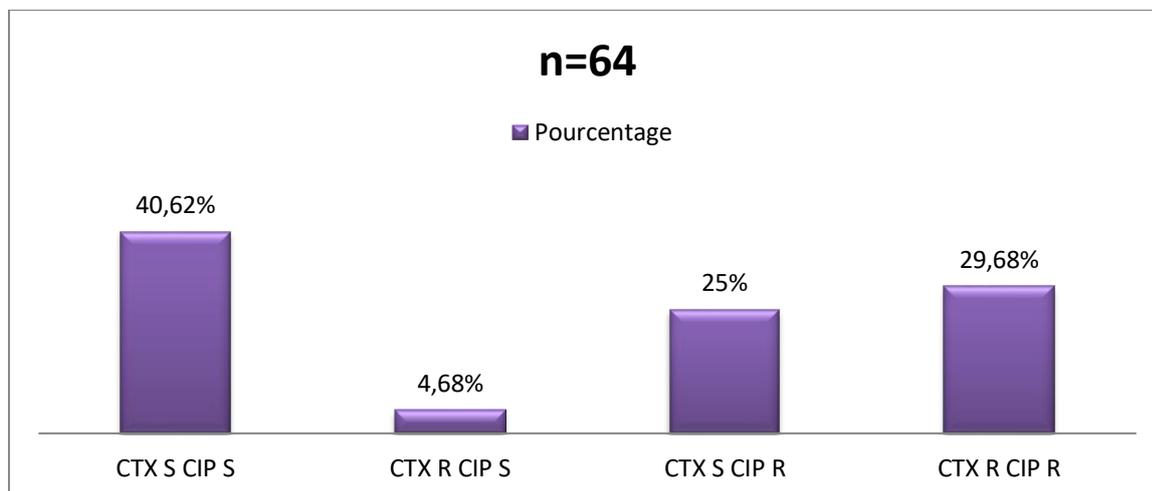


Figure 66: Répartition des entérobactéries selon le profil de la résistance aux céfotaxime et ciprofloxacine

V.67. Répartition des entérobactéries CIP R CTX R selon l'espèce

Des entérobactéries CIP R CTX R 36,84 % étaient des *K. pneumoniae* suivi par *E. coli* (31,57%) avec une corrélation statistiquement significative $p= 0,029$ (Figure 67).

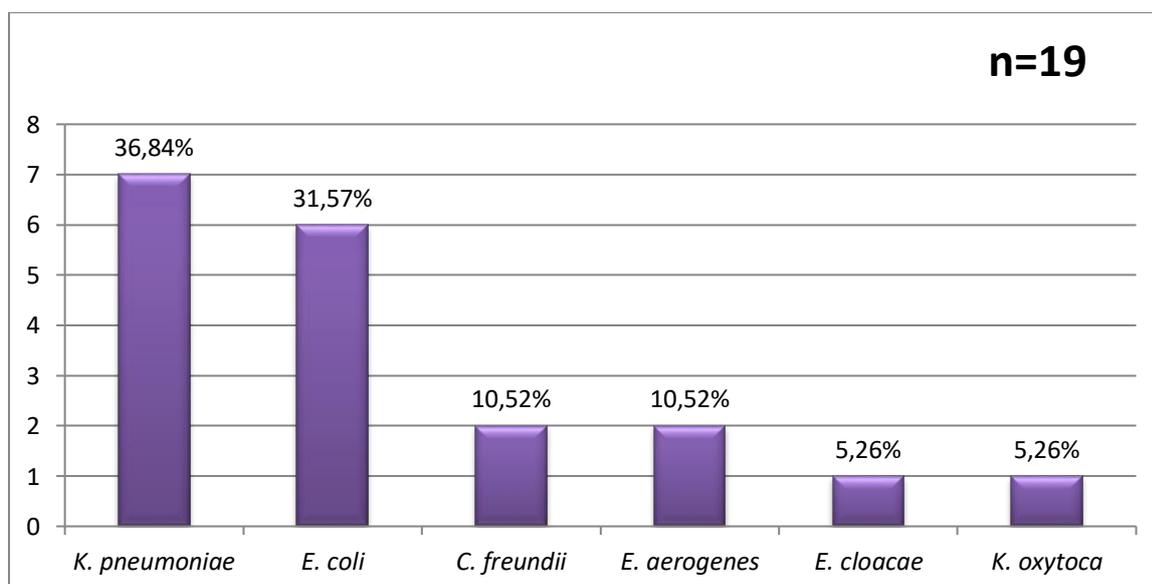


Figure 67: Répartition des entérobactéries CIP R CTX R selon l'espèce

V.68. Facteurs de risque de la résistance des entérobactéries au céfotaxime et ciprofloxacine

L'association des souches d'entérobactéries CTX R CIP R avec le terrain diabétique était significative $p= 0,003$.

Les ATCD de prise d'antibiotiques et d'hospitalisation étaient des facteurs de risque d'acquisition des souches d'entérobactéries CTX R CIP R ($P = 0,001$ et $0,022$ respectivement) (Tableau 24).

Tableau 24: Facteurs de risque d'acquisition de la résistance des entérobactéries au céfotaxime et ciprofloxacine

Facteur de risque	P	Signification
Age sup à 65 ans	0,060	NS
Terrain d'immunodépression	0,872	NS
Prise des antibiotiques	0,001	Significatif
ATCD d'hospitalisation	0,022	Significatif
ATCD d'intervention chirurgicale	0,081	NS
Sondage urinaire	0,304	NS

V.69. Place des entérobactéries productrices de carbapénèmases

Trois pourcent des souches d'entérobactéries étaient productrices de carbapénèmase (2/64). Il s'agit d'une souche de *K. pneumoniae* et d'une souche d'*E. aerogenes* (Figure 68).

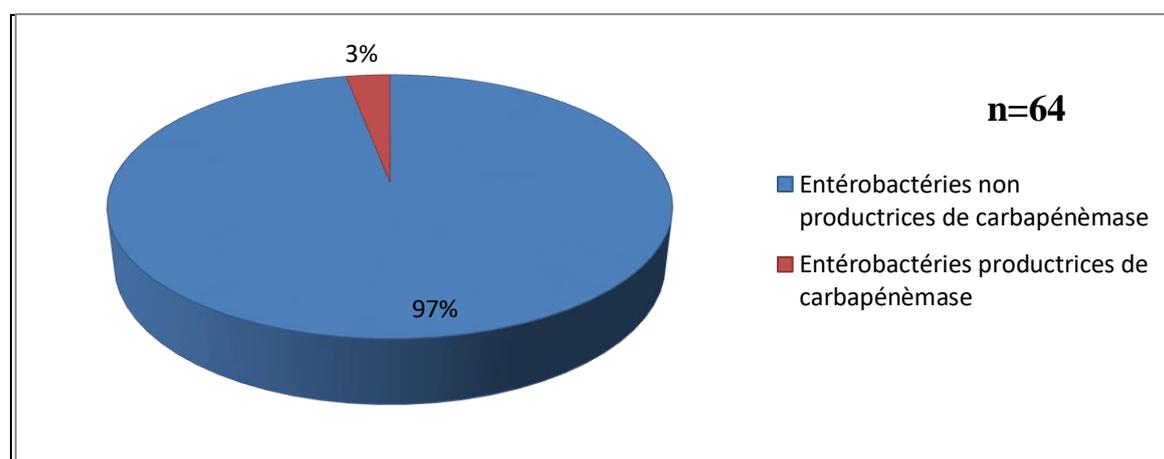


Figure 68: Place des entérobactéries productrices de carbapénèmases

V.70. Profil de résistance des souches productrices de carbapénèmase

En plus de la résistance aux β -lactamines, les 02 souches étaient résistantes à la ciprofloxacine et à l'association triméthoprim-sulfaméthoxazole, pour les aminosides et la fosfomycine seulement la souche d'*E. aerogenes* était sensible. Ces 02 BHRé étaient sensibles à la colistine (CMI \leq 0,5 mg/L) (Figure 69).

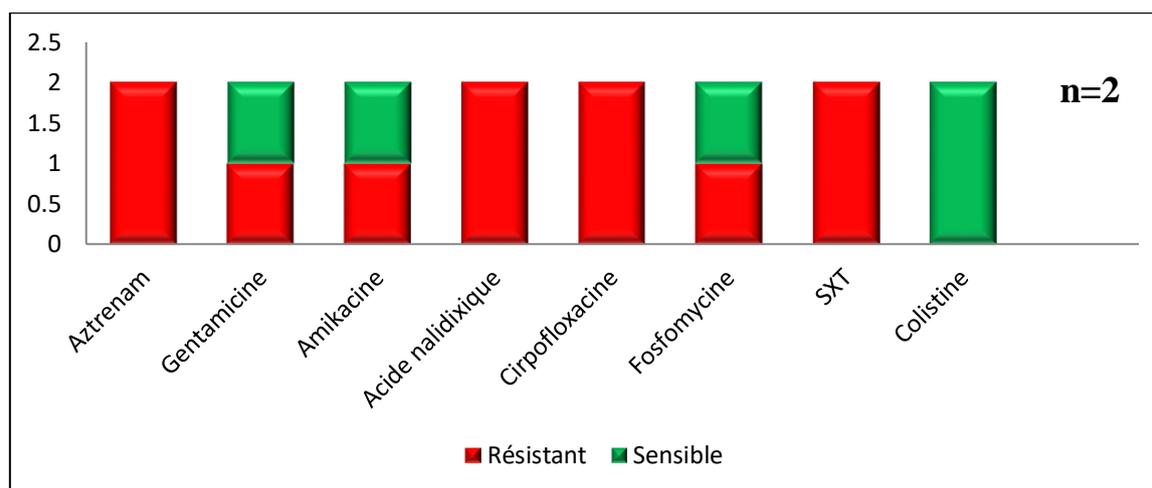


Figure 69: Profil de résistance des entérobactéries productrices de carbapénèmase

V.71. Impact de la pandémie Covid-19 sur la résistance bactérienne aux antibiotiques des souches de PNA de l'adulte au CHU Tlemcen

L'impact de la pandémie Covid-19 sur la résistance bactérienne aux antibiotiques était très significatif pour la résistance au CTX (p=0,019) et la résistance au CTX et CIP (p=0,004), à la limite de signification pour la résistance à la ciprofloxacine (p= 0,050), pas du tout significatif pour les EBLSE et la résistance aux carbapénèmes (p =0,784, p=0,188 respectivement) (Tableau 25) (Figure 70).

Tableau 25: Impact de la pandémie Covid-19 sur la résistance bactérienne aux antibiotiques des souches de PNA de l'adulte au CHU Tlemcen

	Avant Covid-19	Pendant Covid-19	P
EBLSE	6	7	0,446
CTX (R+I)	6	16	0,019
CIP (R+I)	16	32	0,050
CTX R CIP R	5	14	0,004
IMP (R+I)	1	2	0,188

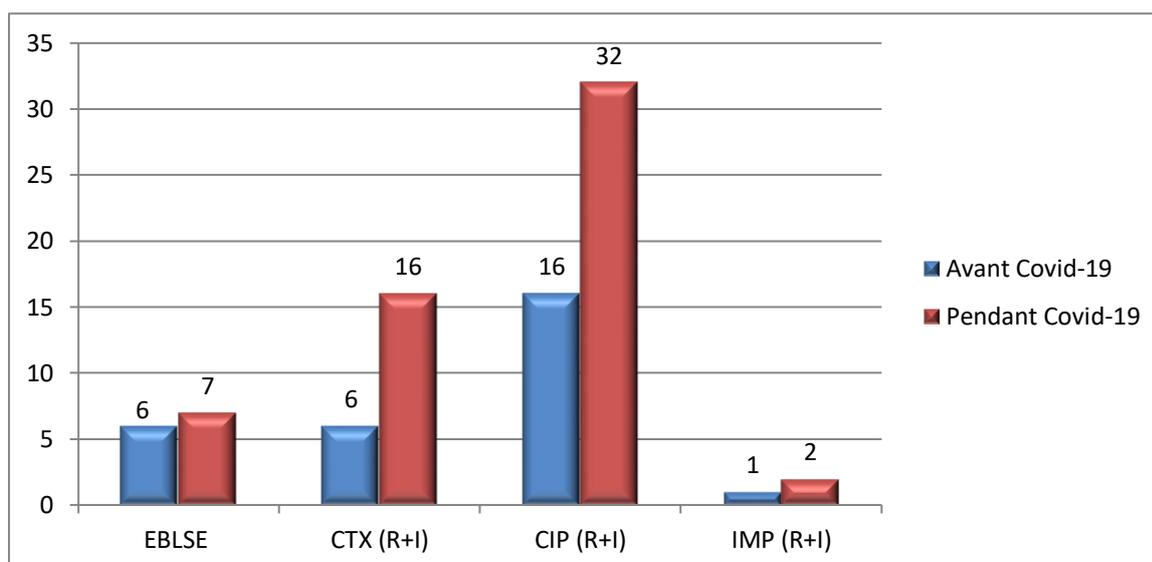


Figure 70 : Répartition de la résistance aux antibiotiques selon la pandémie Covid-19

V.72. Répartition des cas de PNA selon le traitement adapté

Le traitement probabiliste était dans 56,19 % des cas en adéquation.

Le recours aux carbapénèmes (imipénème ou ertapénème) a augmenté (24 %) ; utilisés en monothérapie ou en association avec un autre antibiotique, par contre le taux du traitement par la ciprofloxacine a diminué.

L'utilisation de la vancomycine associée à un autre antibiotique était dans 4%.

La colistine a été utilisée pour une patiente ; l'adaptation par l'amoxicilline était de l'ordre 6%. Le fluconazol était utilisé pour le patient positif à *Candida albicans* (Figure 71).

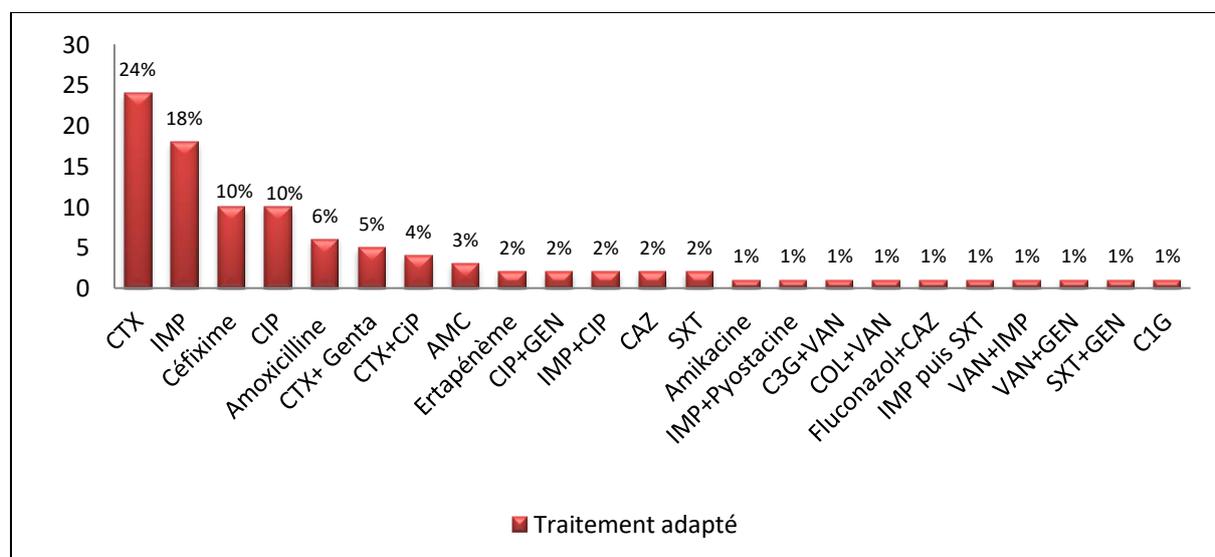


Figure 71: Répartition des cas de PNA selon le traitement adapté

V.73. Etude des gènes de résistances aux β -lactamines

V.73.1. Recherche des gènes *bla_{TEM}* , *bla_{HSV}*

Des pénicillinases haut niveau type TEM ont été retrouvées chez les 03 souches d'*E. coli* testées (Figure 72).



Figure 72: Résultat PCR point final *bla_{TEM}*, *bla_{HSV}*

V.73.2. Recherche du gène *bla_{CTX-M1}* chez les souches d'EBLSE

Le sous-groupe phylogénétique CTX-M-1 était positif chez les souches d'E BLSE
(6 *E. coli*, 6 *K. pneumoniae*, 1 *C. freundii* et 1 *E. aérogènes*)(Figure 73).

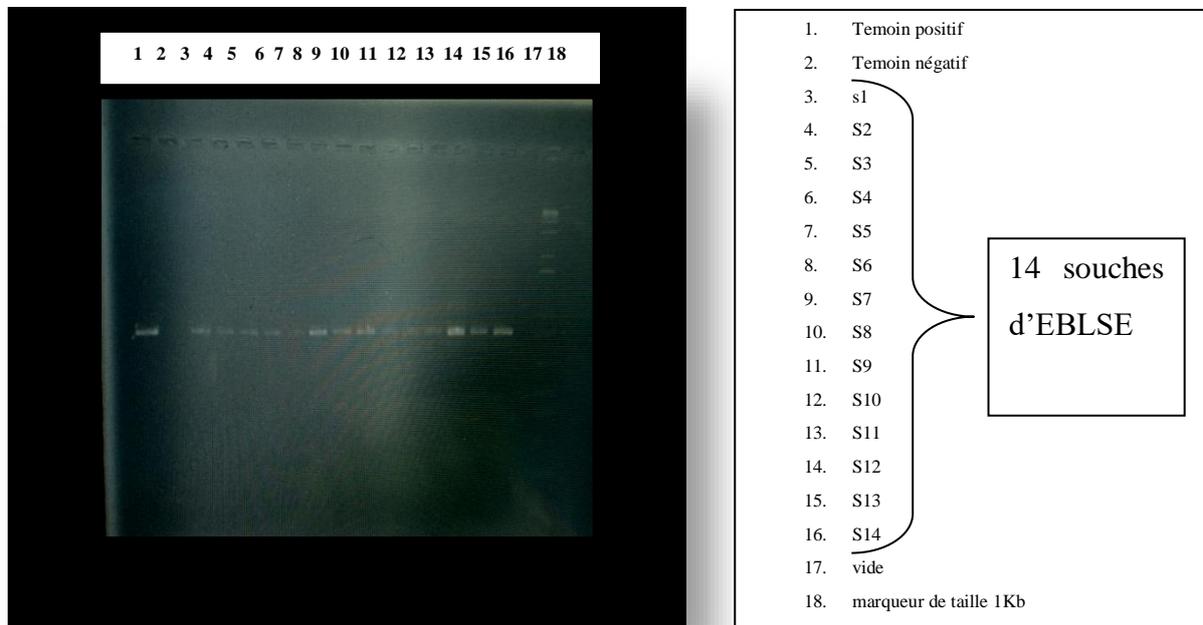


Figure 73: Résultat PCR point final du gène *bla_{CTX-M1}* pour les souches d'EBLSE isolées des cas de PNA de l'adulte au CHU Tlemcen

V.73.3. Recherche du gène *bla_{NDM-1}* New Delhi metallo-β-lactamase chez les entérobactéries productrices de carbapénèmase (EPC)

Les 02 entérobactéries productrices de métallos enzymes étaient porteuses du gène *bla_{NDM1}* (Figure 74).

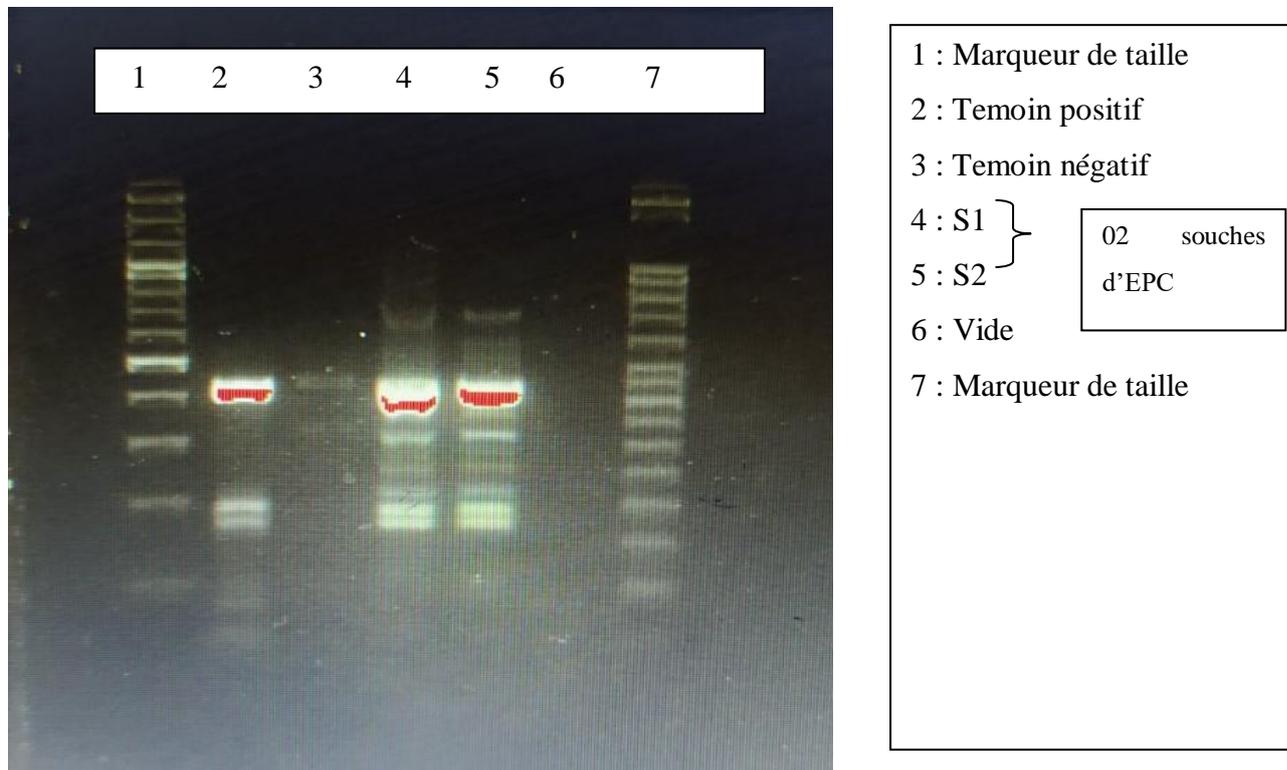


Figure 74: Résultat PCR point final du gène *bla_{NDM-1}* pour les souches d'EPC isolées des cas de PNA de l'adulte au CHU Tlemcen

V.74. Répartition des cas de PNA selon l'évolution

Des patients atteints de PNA 10 (9%) sont décédés (Figure75).

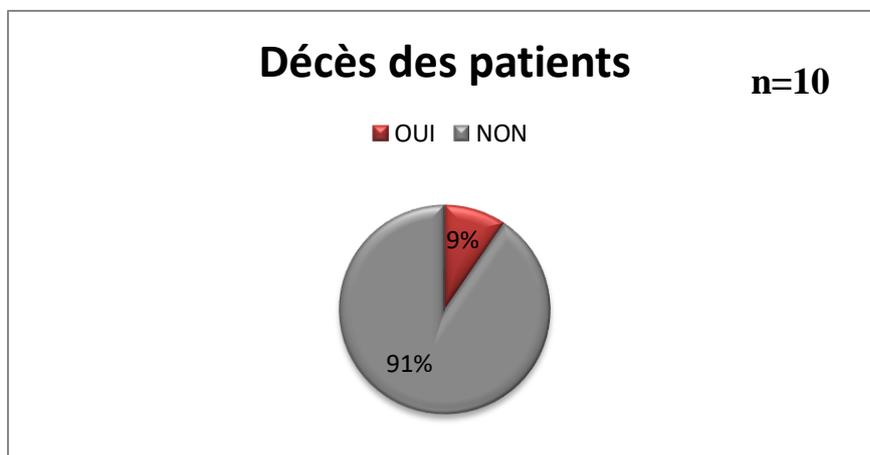


Figure 75: Répartition des cas de PNA selon l'évolution

V.75. Répartition des patients décédés selon le sexe

Des patients décédés 60% étaient de sexe masculin (Figure 76).

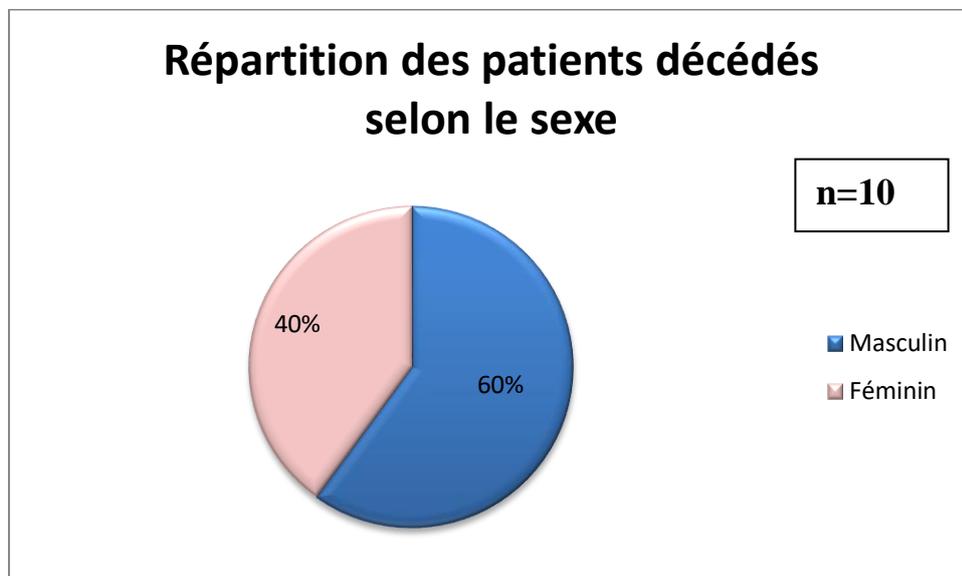


Figure 76: Répartition des patients décédés selon le sexe

V.76. Répartition des patients décédés selon l'âge

Des patients décédés 6 (60%) avaient plus de 70 ans (Figure 77).

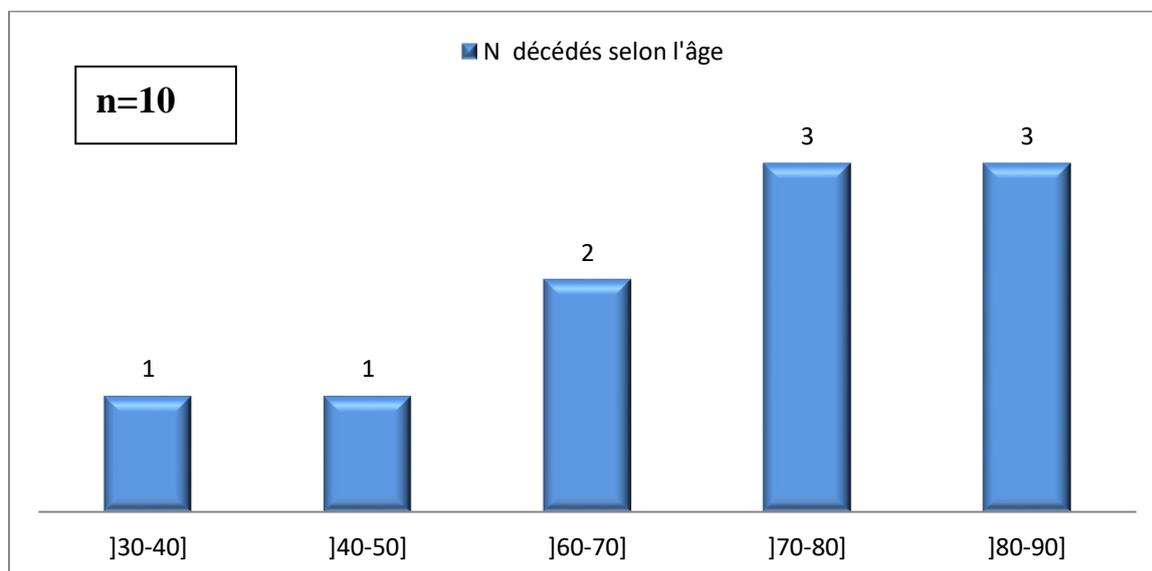


Figure 77: Répartition des patients décédés selon l'âge

V.77. Répartition des patients décédés selon le germe

Le *P. aeruginosa* était responsable de 04 cas de PNA chez les patients décédés ; il était en association avec *E. faecalis* chez un cas (Tableau 26).

Tableau 26: Répartition des patients décédés selon le germe

Germe	Nombre	Fréquence (%)
<i>P. aeruginosa</i>	3	30%
<i>E. faecalis</i>	1	10%
<i>E. faecium</i>	1	10%
<i>E. coli</i>	1	10%
<i>K. pneumoniae</i>	1	10%
<i>S. marcescens</i> + <i>P. mirabilis</i>	1	10%
<i>P. aeruginosa</i> + <i>E. faecalis</i>	1	10%
Culture négative	1	10%

V.78. Répartition des patients décédés selon les pathologies associées

Des 10 patients décédés 09 avaient des pathologies associées. La pathologie associée étaient de type infectieuse chez quatre décès (COVID-19, la méningo-encéphalite tuberculeuse, pneumopathie+ méningo-encéphalite et escarres). La pathologie associée était non infectieuse chez cinq décès (accident vasculaire cérébral (AVC), tumeur gliale...). Des 10 patients décédés 05 étaient diabétiques (Tableau 27).

Tableau 27 : Répartition des patients décédés selon les pathologies associées

Pathologie associée	Nombre
Covid-19	1
Méningo-encéphalite tuberculeuse	1
Pneumopathie + méningo-encéphalite	1
Escarres	1
AVC	1
Insuffisance rénale chronique	1
Insuffisance rénale chronique + hydrocèle	1
Tumeur gliale	1
Néphrostomie bilatérale sur tumeur de la prostate	1
Diabète	5

V.79. Les facteurs de risque associés au décès

Le sexe masculin, l'âge supérieur à 65 ans, une CRP > 180 mg/L, la gravité du tableau du PNA lors de l'hospitalisation, l'association de la PNA avec une autre infection (COVID-19, méningo-encéphalite tuberculeuse ...), ainsi que le sondage vésical étaient des facteurs de risque associés au décès (Tableau 27).

Tableau 28: Facteurs de risques associés au décès

Facteur de risque	p	Signification
Sexe masculin	0,033	Significatif
Age > 65 ans	0,014	Significatif
Anomalie des voies urinaires	0,120	Non significatif
Terrain d'immunodépression	0,750	Non significatif
CRP >180 mg/L	0,009	Significatif
Selon le germe	0,144	Non significatif
Sondage vésical	0,001	Significatif
Les infections associées	0,012	Significatif
Diabète	0,271	Non significatif
Gravité de PNA	0,000	Significatif
EBLSE	0,67	Non significatif

V.80. Le devenir des transplantés rénaux présentant une PNA

Parmi les 07 patients transplantés rénaux de notre série, 03 étaient guéris par une antibiothérapie adaptée seulement ; pour le reste des greffés en plus de l'antibiothérapie adaptée, 2 patients ont nécessité une reprise chirurgicale à type de réimplantation de l'urètre, 1 patient à bénéficié de la mise en place d'une sonde JJ puis d'une néphrostomie. Le rejet de greffon et la reprise de l'hémodialyse a été survenue chez un transplanté rénal.

Aucun transplanté n'était décédé (Figure 78).

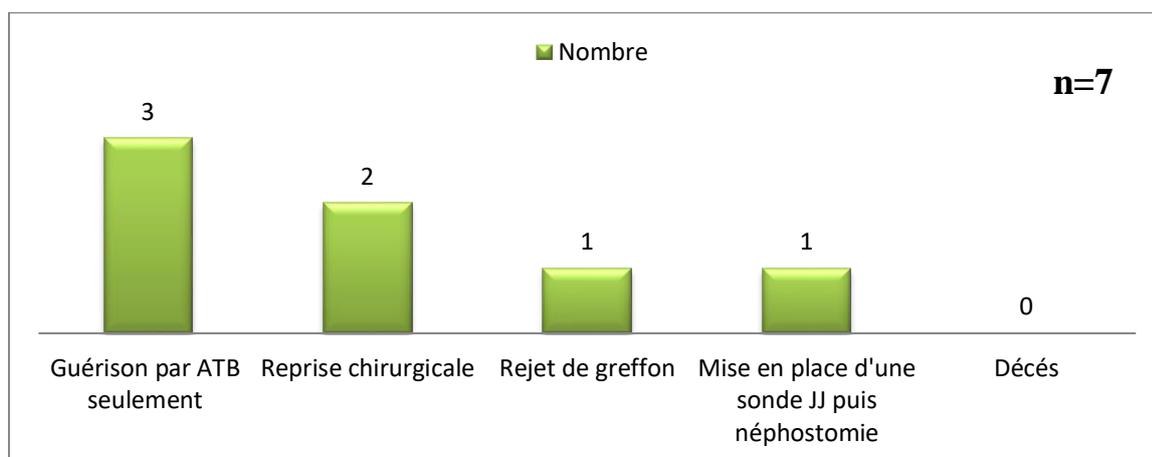


Figure 78: Devenir des transplantés rénaux présentant une PNA

DISCUSSION

VI. Discussion

Notre travail a mené une étude descriptive prospective transversale monocentrique afin de déterminer la prévalence des germes responsables de la PNA de l'adulte au CHU Tlemcen et leurs profils de sensibilité aux antibiotiques habituellement utilisés pour le traitement de PNA. Notre étude s'est étalée sur une période de 26 mois allant du 01 septembre 2019 au 31 octobre 2021 où 105 prélèvements d'urines et 14 hémocultures de patients atteints de pyélonéphrite aigue ont été analysés.

Notre étude montre une nette prédominance du sexe féminin dans 70 % des cas soit un *sex ratio* de 0,43 ; cela concorde avec la majorité des résultats des études réalisées sur les PNA comme celle réalisée par Kim *et al.*, 2018 (10) en Corée de sud sur une période de 04 ans (2010-2014) où onze fois plus de femmes ont été diagnostiquées et traitées pour PNA que les hommes .

Selon cette dernière étude l'âge moyen de la population était de 55 ans, il est proche de celui trouvé dans notre étude (51 ans).

Parmi la population féminine, le grand pic de PNA a été enregistré entre 20 et 30 ans puis les taux ont diminué graduellement dans les groupes plus âgés jusqu'à ce qu'il y a un autre pic entre 60 et 70 ans ; alors que parmi la population masculine le pic était entre 70 et 80 ans avec une différence statistiquement significative ($p=0,04$). Ce constat concorde avec les données de la littérature qui rapportent que chez la femme, la fréquence augmente avec l'âge avec deux pics, l'un au début de la vie sexuelle et l'autre après la ménopause et que chez l'homme, la fréquence augmente après 50 ans du fait de la pathologie prostatique (13).

Les deux tiers de notre population ont été recrutés pendant la première année de l'étude (soixante sept cas) dont 80,59% de septembre 2019 à mars 2020. Cela est dû à la pandémie Covid-19 qui réduit le nombre de consultants, notamment après l'enregistrement des 1ers cas dans notre wilaya à partir d'avril 2020.

Les cas de PNA de notre série étaient plus fréquentes en mois de février (18 cas) suivi par le mois de novembre (16 cas) alors que les mois de septembre et octobre qui se sont répétés trois fois dans la période de l'étude, leur nombre de cas était 9 et 11 respectivement. Ce résultat est différent de la majorité des études qui rapportent que l'incidence de PNA variait avec l'âge et est plus élevée pendant la saison estivale (23). Cela s'explique par le fait que pendant les deux

périodes estivales de l'étude notre wilaya a connu la 1ère et la 3ème vague de la Covid-19 où à chaque vague les services étaient dédiés à la prise en charge des malades atteints du SARS-CoV-2 et les autres malades sont généralement pris en charge par les médecins de ville voire pas du tout pris en charge.

La majorité 77% (n=81) des patients atteints de PNA de notre série ont été hospitalisés. De nos hospitalisés 28% étaient hospitalisés en maladies infectieuses (CHU Tlemcen et EPH Remchi), 26% en néphrologie, 22% en maternité, 16% aux UMC, 02 patients en hématologie puis un patient dans chacun des services suivants : neurologie, médecine et réadaptation physique (MPR), cardiologie et médecine interne.

La majorité des patients (81%) présentant une PNA avaient de la fièvre, 18% des patients n'étaient pas fébriles et un patient était hypothermique (patient diabétique mal équilibré avec insuffisance rénale). Un peu plus que la moitié des patients de la série (52%) avaient des frissons. Soixante patients (57%) avaient des symptômes urinaires à type de pollakiurie, brûlures mictionnelles, incontinence urinaire. Soixante-huit pourcent des patients présentaient des douleurs lombaires avec à l'examen clinique un contact lombaire (test d'ébranlement) positif.

Cela concorde avec les séries cliniques publiées qui montrent une grande variabilité de l'association des signes et symptômes. Jusqu'à 20% des patients ne présentent pas de symptômes vésicaux contre 43% dans notre étude, et certains patients n'ont pas de fièvre ; en outre, certaines études sur la pyélonéphrite n'ont pas exigé la présence de douleur ou de sensibilité au flanc comme critère d'inclusion (7).

Le taux des douleurs lombaires dans notre série (68%) est inférieur à celui de l'étude randomisée prospective de Sandberg *et al.* (95%) ; ceci est dû à la sélection dans cette étude de patientes ayant une température moyenne de 39,1 °C dont 95% avaient des douleurs lombaires (128).

La PNA à risque de complication était majoritaire dans notre étude avec un pourcentage de presque 92%, ce taux reste supérieur à celui reporté de l'étude de Kayaaslan *et al.*, 2022 (100) en Turquie où le taux de PNA compliquée étaient de 74,52%. Par contre notre taux est fortement supérieur de celui de l'étude de Talan *et al.*, 2016 (28) aux USA où il était de 45,1% ; cela s'explique par le fait que cette étude a été réalisée via un réseau de 10 urgences urbaines américaines alors que chez nous c'était beaucoup plus les patients qui ont été

hospitalisés ou orientés chez nous après des consultations d'urologie et généralement ces patients présentent au moins un facteur de risque de complication.

En ce qui concerne la PNA de la femme enceinte, sa fréquence dans notre série était de 20% avec une prédominance chez les primipares (76%) et plus que la moitié (57%) était survenu au cours du 2ème trimestre de grossesse.

Ces résultats sont proches de ceux d'une étude réalisée par El Bahri *et al.*, 2015 (132) au Maroc dans les services d'urologie et de gynécologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat sur la fréquence de PNA gravidique qui était de 27,95%, et qui prédominait chez les primipares (53,84%). Cependant, contrairement à notre étude, l'âge de survenue de la PNA était au troisième trimestre de la grossesse dans 77%.

La répartition des cas de PNA selon l'origine d'acquisition a trouvé que 53,33% (n=56) des cas de PNA étaient associés aux soins (hospitalisation supérieure à 48H, sondage vésical, sonde JJ, néphrostomie...etc). Ce taux est très proche de celui de l'étude turque (Kayaaslan *et al.*, 2022) qui était de 57.7%.

En ce qui concerne la répartition selon les résultats de la bandelette urinaire (BU) et la cytologie ; la majorité (95 cas de PNA) avaient une BU positive et une cytologie positive, un cas BU positive et cytologie négative, et 9 cas à BU négative dont 5 cas avaient aussi une cytologie négative et 4 cas avaient une cytologie positive. Une corrélation statistiquement significative entre la BU et la cytologie ($p= 0,000$) a été notée.

Le cas qui était BU positive cytologie négative avait seulement les nitrites sur la bandelette urinaire. Il s'agit d'une femme qui a des microlithiases rénales et qui fait des infections urinaires à répétition traitées plusieurs fois par les antibiotiques.

Les 04 patients qui avaient une BU négative et cytologie positive sont des malades immunodéprimés et dont le taux des leucocytes en cytologie ne dépassait pas $30/ \text{mm}^3$.

Des 105 cas de PNA diagnostiqués cliniquement 20 % étaient à culture négative. Ces cultures étaient décapitées par une antibiothérapie entamée en urgence. Ce constat est proche de celui de la série de Talan *et al.* , 2016 qui étaient de 18,8%.

Pour les 80% PNA à culture positive (n=84), elles étaient monomicrobiennes dans 88% des cas (n=74), alors qu'elles étaient bimicrobiennes dans 12% des cas (n=10).

Pour les PNA monomicrobiennes (n=74), nos résultats sont très semblables dans l'ordre de fréquence des germes avec l'étude de Talan *et al.*, 2016 aux USA (juin 2013- décembre 2014) qui n'a pris que les cas de PNA monomicrobienne (n=521) (Tableau 29).

L'*E. coli* est au 1^{er} rang dans les 02 études mais avec des pourcentages différents 39.18% dans notre étude et 86.9% dans celle de Talan *et al.*, 2016. Ceci s'explique par la différence de la taille d'échantillon de cette dernière (N=521).

Tableau 29: Répartition des uropathogènes responsables de PNA monomicrobienne selon les séries

Germe	CHU Tlemcen (n=74) N (%) (sep. 2019- oct. 2021)	USA (Talan et al) (n= 521) N (%) (juin 2013- déc. 2014)
<i>Escherichia coli</i>	29 (39,18)	453 (86.9)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12 (16,21)	25 (4.8)
Enterococcus sp.	9 (12,16)	12 (2.3)
Pseudomonas sp.	7 (9,45)	7 (1.3)
Proteus sp.	4(5,4)	4 (0.8)
Enterobacter sp.	4(5,4)	5 (1.0)
<i>S. saprophyticus</i>	2 (2,70)	2 (0.4)
<i>S .agalactiae</i>	2 (2,70)	2 (0.4)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1(1,35)	4(0.8)
Autres	4(5 ,4)*	5 (1.0)**

* : 1 *Citrobacter freundii.* , 1 *klebsiella oxytoca* et 1 *Candida albicans*.

** : 2 *Aerococcus urinae*, 2 *Citrobacter koseri* et 1 *Salmonella species*.

Dans notre série on a noté un cas de *Candida albicans* : il s'agit d'un homme atteint d'une tuberculose urogénitale avec une insuffisance rénale chronique terminale (IRCT). Qui a subi une néphrostomie.

Les 04 souches de *Proteus sp.* de notre série étaient des *P. mirabilis*. Une souche a été isolée chez une femme jeune de 40 ans sur cystite non traitée, la 2eme chez une femme enceinte de 22 ans, la 3ème chez une femme de 65 ans qui présente un nodule rénal solide et le dernier cas c'était une femme de 70 ans diabétique. Ces données sont concordantes avec les données de la littérature ; *P. mirabilis* est soit responsable d' infections non compliquées du tractus urinaire chez les femmes jeunes ou d'infections à risque de complications chez des patients prédisposés (diabète, hypertrophie prostatique, la drépanocytose, la maladie polykystique du rein, les cancers des voies urinaires, l'acte chirurgical...) (49).

La répartition des micro-organismes responsables de PNA de l'adulte selon le sexe a révélé que certaines souches sont plus isolées chez le sexe masculin que féminin (*P aeruginosa*, *E. faecalis*). Les 03 souches de *Staphylococcus aureus* de notre série ont été isolées chez le sexe masculin. La différence est statistiquement significative (P = 0,004). Cette constatation est comparable à celle de l'étude de Czaja *et al.*, 2007 ; où il y avait des différences significatives dans la répartition des germes selon le sexe avec un $p < 0,01$ (*Pseudomonas* et les entérocoques étaient plus fréquents chez les patients de sexe masculin).

La répartition des germes responsables de PNA selon l'origine d'acquisition de PNA a révélé que pour les 02 chefs de file de notre série ; l'*E. coli* était prédominante en communauté par contre *K. pneumoniae* dans les PNA associées aux soins avec une différence statistiquement significative ($p = 0,037$). Ce constat concorde avec l'étude de Hyun *et al.*, 2019 (27) qui compare les souches d'*E. coli* et *K. pneumoniae* isolées des cas de PNA chez les patients coréens (janvier 2014-décembre 2017), et qui a trouvé que selon la catégorie d'infection, la PNA d'apparition communautaire était plus causée par *E. coli*, tandis que la PNA associée aux soins a été plus liée à *K. pneumoniae*.

La comparaison des germes isolés des PNA communautaire de notre série avec celle de Kim *et al.*, 2013 trouve que le pourcentage d'*E coli* dans notre série (52,63%) est loin de celui de kim *et al.* (89%), par contre notre taux de *K. pneumoniae* était supérieur (10,52% vs 3,2%) et certaines espèces n'étaient isolées que dans ladite étude comme *P. aeruginosa*, *S. aureus* et *Acinetobacter baumannii*.

Tableau 30: Comparaison des germes isolés des PNA communautaires

Germes (PNA communautaire)	CHU Tlemcen N=38 (sept. 2019- oct. 2021)	Corée de sud (kim et al. 2013) N=557(mars 2010- févr. 2011)
<i>E. coli</i>	20 (52,63%)	497 (89%)
<i>K. pneumoniae</i>	4(10,52%)	18 (3.2%)
<i>P. aeruginosa</i>	0	6 (1.1%)
<i>E. faecium</i>	3(7,89%)	9 (1.6%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	2(0.4%)
<i>Proteus sp.</i>	4(10,52)	7 (1.2%)
<i>Enterobacter sp.</i>	1(2,63%)	3 (0.5%)
<i>Citrobacter sp.</i>	1(2,63%)	1 (0.1)
<i>S. aureus</i>	0	3 (0,5%)
<i>Autres</i>	5(13,15%)	11(2%)

Le *P. aeruginosa* est au 3eme rang dans les PNA associées aux soins dans notre série ce qui est concordant avec ce qui a été trouvé en France en 2006 dans les infections nosocomiales d'une façon générale (78).

Les hémocultures n'étaient pas systématiques pour les cas de PNA de notre étude. Quatorze hémocultures étaient pratiquées chez 14 malades. Trois étaient positives avec un taux de positivité de 21,42%, ce taux est proche de celui de l'étude de Kayaaslane *et al.* (24%), mais il est nettement supérieur à celui retrouvé dans l'étude de Toumi *et al.* 2009 effectuée au service des maladies infectieuses de l'hôpital Fattouma –Bourguiba de Monastir, où les hémocultures étaient systématiques pour les cas de PNA et 19/ 340 étaient positives (5,6%). Cette étude a conclu que la pratique systématique des hémocultures reste à évaluer (133). En effet, il est recommandé de ne faire les hémocultures qu'en présence de signes cliniques de gravité de l'infection (5).

La résistance des uropathogènes aux antibiotiques

Les souches d'*E. coli* isolées des cas de PNA aux CHU Tlemcen avaient des taux de résistance supérieurs à ceux de Hyun *et al.* 2019 pour amoxicilline+ acide clavulanique, céfazoline, amikacine, ciprofloxacine et triméthoprime-sulfaméthoxazole tandis qu'ils étaient plus faibles pour céfotaxime, aztréonam et gentamicine ainsi que la positivité BLSE.

Tableau 31: Comparaison des taux de résistance des souches d'*E. coli* isolées des cas PNA

Antibiotique	CHU Tlemcen (sep. 2019- oct. 2021) (n=33)	Corée du Sud (Hyun <i>et al.</i>) (fev. 2014- oct. 2017) (n= 258)
Amoxicilline+Acide clavulanique	66,66 %	40,1%
Céfazoline	60,6 %	45,5%
Céfotaxime	24,24%	42,4%
Aztréonam	21,21%	40,1%
Positivité BLSE	18,18%	40,5%
Gentamycine	24,24%	33,9%
Amikacine	6,06 %	0,8%
Ciprofloxacine	57,57 %	44%
Triméthoprime-sulfaméthoxazole	69,69 %	39 ,7%

La comparaison des souches de *K. pneumoniae* avec l'étude de Hyun *et al.* 2019 révèle que nos souches sont plus résistantes pour la majorité des molécules sauf pour l'aztréonam. Par contre le taux de production de BLSE est inférieur à celui rapporté par Hyun *et al.*

Tableau 32: Comparaison des taux de résistance des souches de *K. pneumoniae* isolées des cas de PNA

Antibiotique	CHU Tlemcen (sep. 2019- oct. 2021) (n=15)	Corée du Sud (Hyun <i>et al.</i>) (fev. 2014- oct. 2017) (n= 71)
Amoxicilline+Acide clavulanique	66,66%	32,4%
Céfazoline	53,28%	49,3%
Céfotaxime	64,62%	46,5%
Aztréonam	39,96%	46,5%
Positivité BLSE	33,33%	45,1%
Gentamycine	66,66%	19,7%
Amikacine	6,66 %	5,6%
Ciprofloxacine	59,94%	26,9%
Triméthoprime-sulfaméthoxazole	66,66%	35 ,2%

Tous les isolats de *S. aureus* étaient résistants à la méthicilline (3/3) ce qui concorde avec l'étude de Muder *et al.* où la majorité des isolats étaient résistants à la méthicilline (62).

Le taux de production de BLSE par les entérobactéries dans notre série était de 20% (13/64). Les EBLSE étaient majoritairement 62% (8/13) isolées des PNA associées aux soins, mais sans signification statistique (p= 0,27). Dans l'étude de Kayaaslan *et al.* 2022 le taux de production des entérobactéries de BLSE était de 64,4 %, et il était aussi plus élevé dans les pyélonéphrites associées aux soins avec une signification statistique (p= 0,013).

L'association des EBLSE avec la résistance à d'autres antibiotiques était significative avec la gentamicine et la ciprofloxacine : p de 0,000 et 0,047 respectivement ; mais non significative avec l'amikacine et sulfaméthoxazole-triméthoprime (p de 0,67 et 0,074 respectivement). Notre résultat est semblable à l'étude de Martinez *et al.*, 2012 (134) pour la ciprofloxacine où le p était $\leq 0,001$ pour les *E. coli* BLSE et de 0,006 pour les *K. pneumoniae* BLSE.

La résistance de tous les germes (Gram positif et Gram négatif) (n=93) isolés des cas de PNA de l'adulte au CHU Tlemcen à la ciprofloxacine est de l'ordre de 51,61%. Ce taux élevé

s'expliquerait par l'utilisation massive de cet antibiotique lors de la pandémie Covid-19. Tenant compte des recommandations 2015 de la société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) pour la prescription des antibiotiques, qui considère qu'un taux de résistance à un antibiotique supérieur à 10%, rend inacceptable son utilisation en antibiothérapie probabiliste des PNA ; ainsi la ciprofloxacine ne devrait pas être utilisée en antibiothérapie probabiliste des PNA de l'adulte au CHU Tlemcen.

La résistance des entérobactéries au céfotaxime et à la ciprofloxacine était de 29,68% (n=19) et étaient plus fréquentes chez les souches de *K. pneumoniae* (36,84 %) suivi par *E. coli* (31,57%) avec une corrélation statistiquement significative $p= 0,029$. Ce constat concorde avec les déclarations de Michelle *et al.* , 2016 (46) que les souches de *K. pneumoniae* sont devenues de plus en plus résistantes aux antibiotiques, ce qui rend l'infection par ces souches très difficile à traiter.

En ce qui concerne les facteurs de risque d'acquisition des EBLSE : la prise des antibiotiques au cours des 60 jours précédant l'épisode de PNA et la présence d'une sonde urinaire avaient une corrélation statistiquement significative dans notre série ($P 0,013, 0,044$ respectivement). Ce résultat concorde avec ceux de Kayaaslan *et al.* 2022 ($p < 0,001$ et $0,024$, respectivement) et Kim *et al.* 2013 ($P 0,008$ et $0,035$ respectivement) (100) (1).

Par contre les ATCD d'interventions chirurgicales et l'isolement des EBLSE dans les PNA associées aux soins n'avaient pas une association significative ($P 0,162$ et $0,27$ respectivement). Pour les PNA associées aux soins ; notre résultat ne concorde pas avec l'étude de Kayaaslan *et al.* 2022 où l'association était significative ($p 0,009$).

En ce qui concerne les facteurs de risque de la résistance à la ciprofloxacine, la prise des antibiotiques et les ATCD d'hospitalisation étaient identifiés comme facteurs de risque de la résistance à la ciprofloxacine ($p=0,000$ et $p=0,042$ respectivement) dans notre série. Par contre l'âge n'est pas un facteur de risque de résistance à la ciprofloxacine qu'il soit supérieur à 75 ans, 65ans ou 50 ans alors que dans l'étude d' Arslan *et al.* , 2005 en Turquie l'âge supérieur à 50 ans était identifié comme facteur de résistance à la ciprofloxacine (135). L'ATCD d'intervention chirurgicale et le sondage urinaire n'étaient pas non plus des facteurs de risque de la résistance à la ciprofloxacine ($p=0,110$ et $p= 0,075$ respectivement).

Le terrain diabétique avait une association significative avec les EBLSE, avec la résistance au céfotaxime et ciprofloxacine (p 0,036 et 0,003 respectivement). Ce constat a été évoqué par Saad *et al.* 2020 en Tunisie où 59,4% des patients hospitalisés en maladies infectieuses avec des infections à BMR étaient diabétiques dont 62,12% d'infections urinaires. Bien que le diabète n'est pas un facteur de risque d'acquisition de résistance bactérienne, les infections à BMR sont fréquentes chez les patients diabétiques (136).

Trois pourcent (2/64) des souches d'entérobactéries étaient productrices de carbapénémases type Métallo β -lactamases. Il s'agit d'une souche de *K. pneumoniae* et d'une souche d'*Enterbacter aerogenes*.

La *K. pneumoniae* était isolée en association avec *E. faecium* dans les urines et les hémocultures d'une patiente âgée de 43 ans hospitalisée en service d'hématologie pour une leucémie aigue sur néoplasie du sein. Elle avait reçu de la céfazoline injectable pour des brûlures mictionnelles 07 jours avant son hospitalisation, puis dès son admission en hématologie, elle a été mise sous ceftazidime + vancomycine+ amikacine (protocole du service pour l'antibioprophylaxie des leucémies aiguës). Après 48 heures d'hospitalisation, son état s'est aggravé (AEG, fièvre, frissons), d'où ECBU et hémoculture. La souche était résistante à tous les antibiotiques testés par diffusion en gélose et elle a été testée par viteck pour la colistine (CMI \leq 0,5 mg/L). La patiente a été traitée par colistine+ vancomycine et elle est guérie du choc septique. Elle a bénéficié d'une greffe de moelle après. Sachant que le service d'hématologie a fait objet de plusieurs réunions du CLIN du CHU Tlemcen à cause de la fréquence d'isolement des entérobactéries sécrétrices de carbapénémases où plusieurs mesures d'hygiène ont été prises et beaucoup d'insuffisances persistent.

L' *E. aerogenes* était isolé dans les urines d'un patient âgé de 78 ans qui avait comme ATCD ; hospitalisation pendant 10 jours en unité de soins intensif pour AVC ischémique après une pneumopathie à SARS-Cov 2 lors de la 3^{ème} vague . Au cours de son hospitalisation, ce patient a fait 02 épisodes de pneumopathie d'inhalation et il a reçu beaucoup d'antibiotiques : azithromycine, ceftazidime, métronidazole, ciprofloxacine et l'imipénème. Après 48H de sa sortie de la réanimation ; il a développé une altération de l'état général (fièvre, marbrures....) d'où ECBU et hémoculture. Comme la souche était sensible aux aminosides, il a été traité par amikacine pendant 05 jours et il était guéri.

Etude des gènes de résistance

Sur le plan génotypique, les entérobactéries sécrétrices de BLSE étaient à 100% des CTX M1. Ce résultat est proche de celui de l'étude de Copur *et al.* 2013 en Turquie où la BLSE type CTX-M1 était la plus répandue 83,18 % (366/440), suivie de TEM 44,09 % (194/440), CTX-M2 31,81 % (140/440) et SHV 1,81 % (8/440) parmi les souches d'*E.coli* sécrétrices de BLSE (137). Même dans l'étude de Moggadham *et al.* 2017 à Iran, le taux des CTX M1 était aussi de 81% et 85% dans 02 villes sur des souches d'UPEC (138).

Pour les souches de *Klebsiella. pneumoniae* ; le résultat est similaire à celui de l'étude de Bariz *et al.* 2019 au CHU de Tizi-Ouzou en Algérie où toutes les souches de *K. pneumoniae* testées partageaient des gènes producteurs de BLSE appartenant au groupe CTX-M1(139).

Les 03 souches testées d'*E. coli* productrices d'une pénicillinase de haut niveau étaient porteuses du gène bla_{TEM}, ce qui concorde avec les données de la littérature qui indiquent que les TEM notamment TEM 1 sont plus fréquents que les HSV pour les souches pénicillinase haut niveau (44).

Les deux entérobactéries productrices de métallob β -lactamases étaient porteuses du gène bla_{NDM-1} (New Delhi metallo- β -lactamase -1). Ce résultat rejoint les déclarations de Khan *et al.* que l'Algérie a montré une distribution majeure des souches NDM-1 à l'instar de sa répartition mondiale (58,15 % dans le continent asiatique principalement l'Inde et la Chine, 16,8% en Europe, 10,8% dans le continent américain et aussi 10,8% dans le continent africain)(140).

Le traitement

Dans notre série les céphalosporines de 3eme génération étaient les antibiotiques empiriques les plus couramment utilisés (38%), ce qui est concordant avec les recommandations de traitement de PNA (12) et la série de Hyun *et al.* , 2019.

Le 2eme traitement probabiliste dans notre série était la ciprofloxacine, mais dans la série de Hyun *et al.* , les carbapénèmes étaient celles utilisées.

L'adéquation du traitement empirique dans notre série était de 56,19%. Ce taux est inférieur à celui de la série de Hyun *et al.* 2019 qui était de 70.6% dans le groupe d'*E. coli* et 96.0% dans le groupe de *K. pneumoniae*. Cela s'explique par l'utilisation des carbapénèmes chez eux comme 2eme traitement probabiliste.

Evolution des patients

Dans notre étude, le décès est survenu chez dix patients atteints de PNA. Sur les dix patients décédés 09 patients avaient une pathologie associée infectieuse (Covid-19, méningo-encéphalite tuberculeuse...) ou non infectieuse (tumeur gliale, accident vasculaire cérébral...) ; pour ces cas on ne peut pas trancher la cause de décès. Un cas de décès est attribué exclusivement à la PNA. Il s'agit d'un homme diabétique âgé de 48 ans ; il avait pollakiurie et dysurie 10 jours auparavant sans traitement ; il est venu dans un état de choc septique avec insuffisance rénale. Antibiothérapie entamée en urgence (céfotaxime + gentamycine à dose septicémique) avant la réalisation d'ECBU ; ce dernier est revenu négatif.

De ce fait, le taux de décès attribué exclusivement à la PNA 0,9 % (1/105) se rapproche des données de littérature 0,7% et reste supérieur à celui de l'étude de Kim *et al.* 0,06 % (2010-2014)(10).

Soixante pourcent des patients décédés étaient de sexe masculin ; cela concorde avec l'étude de Foxman *et al.* aux USA où chez les patients hospitalisés pour PNA, les hommes avaient des taux de mortalité plus élevés (16,5/1000 contre 7,3/1000)(141). Et selon cette même étude la mortalité survenait presque exclusivement chez les personnes âgées de 40 ans et plus, ce qui est le cas pour notre série (90% des décès avaient plus de 40 ans).

Impact de la pandémie Covid-19 sur la résistance bactérienne aux antibiotiques

L'impact de la pandémie Covid -19 sur la résistance bactérienne aux antibiotiques était très significatif pour la résistance au CTX ($p=0,019$) et la résistance simultanée au CTX et CIP ($p=0,004$). À la limite de signification pour la ciprofloxacine ($p= 0,050$), mais pas du tout significatif pour les EBLSE et la résistance aux carbapénèmes ($p=0,784$, $p=0,188$ respectivement).

Notre résultat concorde avec l'étude de Jaffal *at al.*, 2022 (142) sur la stabilité des EBLSE après les 03 vagues de la Covid-19.

L'augmentation des taux de résistance aux céfotaxime avec la stabilité des EBLSE suggère une pression de sélection par l'antibiothérapie plutôt qu'une augmentation de la transmission croisée des organismes multirésistants.

CONCLUSION

VII. CONCLUSION

Les infections des voies urinaires (IVU) représentent un problème de santé publique par leurs fréquences et par l'augmentation de la résistance aux antibiotiques des bactéries uropathogènes.

La pyélonéphrite aiguë (PNA) est la manifestation la plus grave des IVU. Bien que plusieurs directives internationales pour sa gestion soient disponibles, l'étiologie et les profils de sensibilité aux antimicrobiens peuvent différer d'un pays à l'autre.

Au terme de cette étude descriptive monocentrique au CHU de Tlemcen du 1^{er} septembre 2019 au 31 octobre 2021 sur la prévalence et la résistance aux antibiotiques des micro-organismes isolés de 105 cas de PNA suspectés cliniquement ; les entérobactéries restent la famille la plus dominante (68, 06%) avec une nette prédominance d'*Escherichia coli*.

Les résultats de l'étude de la résistance sont alarmants, notamment pour l'*E. coli* avec des taux de résistance à l'ampicilline, à l'amoxicilline+ acide clavulanique, aux céfotaxime et à la ciprofloxacine de 87,87%, 66,66%, 24,24% et 57,57% respectivement.

La résistance de toutes les entérobactéries au céfotaxime était de l'ordre de 34,37% avec un taux de production de BLSE de 20% (13/64). Ces BLSE étaient majoritairement (8/13) isolées des cas de PNA associés aux soins. De ces résultats, nous ne recommandons pas l'utilisation des C3G en traitement probabiliste dans les cas de PNA associés aux soins ; surtout si le patient est sondé ou s'il a pris des antibiotiques au cours des 60 jours précédants l'épisode de PNA. Ces 02 derniers étaient des facteurs de risques d'acquisition d'EBLSE dans notre étude (P 0,044 et 0,013 respectivement). Par contre on préconise encore l'utilisation de ces molécules chez la femme enceinte car les entérobactéries isolées des cas de PNA de la femme enceinte étaient toutes sensibles aux C3G.

Le taux de résistance à la ciprofloxacine de toutes les bactéries (Gram positif et Gram négatif) isolées était de 51,61%. Ce dernier limite l'utilisation de cette molécule en antibiothérapie probabiliste des cas de PNA au CHU Tlemcen. Ce choix se renforce s'il y a des ATCD de prise d'antibiotiques et d'hospitalisation antérieur ; car ils étaient des facteurs de risque de la résistance à la ciprofloxacine ($p=0,000$ et $p=0,042$ respectivement) dans notre série.

L'utilisation d'antibiotiques à large spectre comme les carbapénèmes couvrant les agents pathogènes producteurs de BLSE pour accroître la pertinence du traitement, puis le rétrécissement du traitement en fonction des résultats de l'antibiogramme est le meilleur choix.

L'émergence d'entérobactéries productrices de carbapénémases EPC, en particulier la métallo- β -lactamase de New Delhi (NDM-1) dans le monde ; 02 souches dans notre série ; est un problème majeur de santé publique qui limite fortement l'arsenal thérapeutique et accroît le risque d'impasse thérapeutique. Ceci nécessite une collaboration étroite entre le clinicien et le microbiologiste afin de communiquer le résultat de l'antibiogramme le plus rapidement possible et d'adapter l'antibiothérapie en urgence. Ajoutant à cela, l'importance de doter le microbiologiste de moyens nécessaires pour tester la sensibilité à la colistine par une CMI en milieu liquide quand-il se trouve face à des bactéries toto résistantes comme le cas de *Klebsiella pneumoniae* productrice de carbapénémase de cette série.

Vu l'évolution permanente de la résistance bactérienne aux antibiotique ; les recommandations en tant que microbiologiste sont de :

- Documenter microbiologiquement tous cas de PNA par la réalisation d'un ECBU voir hémoculture avant de commencer toute antibiothérapie probabiliste notamment pour les cas de PNA à risque de complication ou grave et surtout celles associées aux soins.
- L'antibiothérapie probabiliste doit être de préférence basée sur l'épidémiologie locale de la résistance bactérienne aux antibiotiques et des facteurs de risques de résistances associés.
- L'adaptation du traitement probabiliste à la bactérie et à son antibiogramme est primordiale et ce, pour diminuer l'émergence des souches résistantes par une antibiothérapie à large spectre parfois abusive et inadéquate, ainsi par l'amélioration et le respect des mesures d'hygiènes.
- Eviter les prescriptions répétées de fluoroquinolones chez un même patient et ne pas les utiliser en traitement probabiliste chez un patient déjà traité par quinolones dans les 6 mois précédents (quelle qu'en ait été l'indication), car le risque de résistance est alors augmenté. L'impact écologique important des fluoroquinolones sur le microbiote intestinal rend obligatoire une stratégie d'épargne et limite leur usage à des indications spécifiques.
- Redynamiser le comité antibiotique et opter pour des référents en antibiothérapie (cliniciens, microbiologistes et pharmaciens).

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

VIII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Kim B, Kim J, Seo MR, Wie SH, Cho YK, Lim SK, et al. Clinical characteristics of community-acquired acute pyelonephritis caused by ESBL-producing pathogens in South Korea. *Infection*. 1 juin 2013 ; 41(3):603-12.
2. Canis F, Chatelain N, Guérin F, Ranque S. Rémic. Référentiel en microbiologie médicale. 6 ème édition. Vol. 1. Institut Pasteur Paris : Société Française de Microbiologie ; 2018. 181-197 p.
3. Czaja CA, Scholes D, Hooton TM, Stamm WE. Population-Based Epidemiologic Analysis of Acute Pyelonephritis. *Clinical Infectious Diseases*. 1 août 2007 ; 45(3) :273-80.
4. Wie SH, Ki M, Kim J, Cho YK, Lim SK, Lee JS, et al. Clinical characteristics predicting early clinical failure after 72 h of antibiotic treatment in women with community-onset acute pyelonephritis : a prospective multicentre study. *Clinical Microbiology and Infection*. 1 oct 2014 ; 20(10) :O721-9.
5. Bruyère F, Cariou G, Boiteux JP, Hoznek A, Mignard JP, Escaravage L, et al. Pyélonéphrites aiguës. *Pelv Perineol*. 1 juin 2010 ; 5(2):134-8.
6. J.-N. Cornu a, c, R. Renard-Penna b, c, M. Rouprêt. Pyélonéphrite aiguë non compliquée de l'adulte : diagnostic et traitement. *EMC - Urologie*. 25 janv 2008 ; 0953(08):40237-6.
7. J.-D. Doublet. Pyélonéphrites non compliquées et compliquées de l'adulte : diagnostic et traitement. *EMC - Urologie*. oct 2016 ; 9(4).
8. Etienne M, Van Elslande H, Choplin-Renard J, Pestel-Caron M, Caron F. Antibiotic resistance in adult female patients hospitalized for acute pyelonephritis : rates and predicting factors. *Med Mal Infect*. mai 2014 ; 44(5):217-22.
9. Draï J, Bessede T, Patard JJ. Prise en charge des pyélonéphrites aiguës. *Progrès en Urologie*. nov 2012 ; 22(14) :871-5.
10. Kim B, Myung R, Kim J, Lee M jae, Pai H. Descriptive Epidemiology of Acute Pyelonephritis in Korea, 2010–2014 : Population-based Study. *J Korean Med Sci*. 12 nov 2018 ; 33(49):e310.

11. Wagenlehner FME, Diemer T. Acute Pyelonephritis in Adults. *Eur Urol.* nov 2018 ; 74(5) :676.
12. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte ; Actualisation 2017 des recommandations de 2014. fév 2018
13. Pilly E, Épaulard O, Le Berre R, Chirouze C, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). ECN.Pilly 2020 : maladies infectieuses et tropicales : prépa. ECN, tous les items d'infectiologie. 2019.
14. Baquer F, Giraudon E, Jehl F. Bactéries multirésistantes et hautement résistantes émergentes : définition et mécanismes de résistance d'intérêt épidémiologique. *Revue Francophone des Laboratoires.* 1 déc 2021 ; 2021(537):28-36.
15. Surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques. Réseau Algérien de surveillance de la Résistance des Bactéries aux Antibiotiques (AARN) ; 2021 p. 76-82. (Rapport 2019 (20ème rapport)).
16. Lee DS, Lee CB, Lee SJ. Prevalence and Risk Factors for Extended Spectrum Beta-Lactamase-Producing Uropathogens in Patients with Urinary Tract Infection. *Korean Journal of Urology.* 1 juill 2010 ; 51(7):492-7.
17. Pompilio A, Crocetta V, Savini V, Petrelli D, Di Nicola M, Bucco S, et al. Phylogenetic relationships, biofilm formation, motility, antibiotic resistance and extended virulence genotypes among *Escherichia coli* strains from women with community-onset primitive acute pyelonephritis. *PLoS One.* 2018 ; 13(5) :e0196260.
18. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women : A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases | *Clinical Infectious Diseases* | Oxford Academic. *Clinical Infectious Diseases.* 2011 ; 52(5) : e 103-e 120.
19. Bessaguet F, Desmoulière A. Les reins. *Actualités Pharmaceutiques.* 1 avr 2020 ; 59(595):57-60.

20. Delmas V, Benoit G. Anatomie du rein et de l'uretère. *Encycl Méd Chir*. 1 janv 1989;
- 21 Parratte B, Bonniaud V, Tatu L, Lepage D, Vuillier F. Chapitre B - Bases anatomo-fonctionnelles du bas appareil urinaire. *Progrès en Urologie*. mai 2007 ; 17(3):331-5.
22. Lobel B, Soussy C. Les infections urinaires. Springer science & Business media ; 2007.
23. Ki M, Park T, Choi B, Foxman B. The epidemiology of acute pyelonephritis in South Korea, 1997-1999. *Am J Epidemiol*. 15 nov 2004 ; 160(10) :985-93.
24. Johnson JR, Russo TA. Acute Pyelonephritis in Adults. *New England Journal of Medicine*. 3 janv 2018 ; 378:48-59.
25. Armed Forces Health Surveillance Center (AFHSC). Urinary tract infections, active component, U.S. Armed Forces, 2000-2013. *MSMR*. févr 2014 ; 21(2) :7-11 ; comment, 11-2.
26. Imam TH, MD. Introduction aux infections des voies urinaires - Troubles génito-urinaires. Édition professionnelle du Manuel MSD. 2021. Disponible sur : <https://www.msmanuals.com>
27. Hyun M, Lee JY, Kim HA, Ryu SY. Comparison of Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae Acute Pyelonephritis in Korean Patients. *Infect Chemother*. juin 2019 ; 51(2):130-41.
28. Talan DA, Takhar SS, Krishnadasan A, Abrahamian FM, Mower WR, Moran GJ. Fluoroquinolone-Resistant and Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Escherichia coli Infections in Patients with Pyelonephritis, United States. *Emerging Infectious Diseases*. 2016 ; 22(9):1594-603.
29. Bruyère F, Vidoni M, Péan Y, Ruimy JA, Alfasii R. Analyse microbiologique de plus de 600 infections urinaires fébriles prises en charge dans un réseau de soin. *Progrès en Urologie*. 2013 ; 23(10) :890-8.
30. Ledochowski S, Abraham P, Jacob X, Lepape A, Wallet F, Friggeri A. De l'intérêt des hémocultures dans les pyélonéphrites aux urgences. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 1 sept 2014 ; 33 :A408-9.

31. Rudrabhatla P, Deepanjali S, Mandal J, Swaminathan RP, Kadiravan T. Stopping the effective non-fluoroquinolone antibiotics at day 7 vs continuing until day 14 in adults with acute pyelonephritis requiring hospitalization : A randomized non-inferiority trial. PLoS One. 2018 ; 13(5) :e0197302.
32. Ben Naceur B, Bettaïbi A, Ben Jmaâ M, Mnif Feki M, Chaâbane A, Abid M. P213 Les pyélonéphrites aiguës bactériennes chez le diabétique : quelle stratégie thérapeutique de première intention ? Diabetes & Metabolism. 1 mars 2014 ; 40 :A78.
33. Foxman B, Ki M, Brown P. Antibiotic Resistance and Pyelonephritis. Clinical Infectious Diseases. 1 août 2007 ; 45(3):281-3.
34. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Gupta K, Stapleton AE, Stamm WE. Risk Factors Associated with Acute Pyelonephritis in Healthy Women. Ann Intern Med. 4 janv 2005 ; 142(1) :20-7.
35. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte ; 2014 Disponible sur : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf-2014.pdf>
36. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française Spilf. Recommandations de bonne pratique. Infections urinaires au cours de la grossesse. Décembre 2015. Disponible sur : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-grossesse-spilf-2015.pdf>
37. Imam TH, MD. Infections bactériennes des voies urinaires - Troubles génito-urinaires Édition professionnelle du Manuel MSD. 2021. Disponible sur : <https://www.msmanuals.com>
38. Liu D. Escherichia coli. In : Schmidt TM, éditeur. Encyclopedia of Microbiology (Fourth Edition). Oxford : Academic Press ; 2019. p. 171-82.
39. Rahdar M, Rashki A, Miri HR, Rashki Ghalehnoo M. Detection of pap, sfa, afa, foc, and fim Adhesin-Encoding Operons in Uropathogenic *Escherichia coli* Isolates Collected From Patients With Urinary Tract Infection. Jundishapur J Microbiol. 17 août 2015 ; 8(8):e22647.

40. Bien J, Sokolova O, Bozko P. Role of Uropathogenic *Escherichia coli* Virulence Factors in Development of Urinary Tract Infection and Kidney Damage. International Journal of Nephrology. 8 mars 2012 ; 2012:e681473.
41. Livrelli V, Barnich N, Darfeuille-Michaud A, Bonnet R. *Escherichia coli* et autres escherichia, Shigella. In : Précis de bactériologie clinique. Editions Eska. Paris ; 2018.
42. Snyder JA, Lloyd AL, Lockatell CV, Johnson DE, Mobley HLT. Role of phase variation of type 1 fimbriae in a uropathogenic *Escherichia coli* cystitis isolate during urinary tract infection. Infect Immun. févr 2006 ; 74(2):1387-93.
43. Mainil J. Facteurs de virulence et propriétés spécifiques des souches invasives d'*Escherichia coli*. Ann Méd Vét. 2003 ;(147):105-26.
44. Bonnet R. Bêta-lactamines et entérobactéries. In : AntibioGramme. 3eme édition. Eska ; 2012.
45. Berrazeg M, Rolain JM. *Klebsiella*. In: Précis de bactériologie clinique. Editions Eska. Paris ; 2018.
46. Michelle K. Paczosa, Joan Meccas. *Klebsiella pneumoniae* : Going on the Offense with a Strong Defense | Microbiology and Molecular Biology Reviews. 15 juin 2016 ; 80(3).
47. Berrazeg M, Diene SM, Drissi M, Kempf M, Richet H, Landraud L, et al. Biotyping of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates from France and Algeria using MALDI-TOF MS. PLoS One. 2013 ; 8(4) :e61428.
48. Avril J loup, Dabernat H, Denis F, Monteil H. Bactériologie clinique. 2eme édition. Paris: Edition Marketing; 1992. 186-187 p.
49. Grillon A, Guillard T, Freney J. Proteeeae. In: Précis de bactériologie clinique. 3ème édition. Paris : Eska ; 2018.
50. Dupieux C, Bes M, Dumitrescu O, Tristan A, Bouchiat C. *Staphylococcus* spp. In: Précis de bactériologie clinique. 3ème édition du précis. Paris : Eska ; 2019. p. 593-648.
51. Rupp ME, Soper DE, Archer GL. Colonization of the female genital tract with *Staphylococcus saprophyticus*. J Clin Microbiol. nov 1992 ; 30(11):2975-9.

52. Meyer HG, Wengler-Becker U, Gatermann SG. The hemagglutinin of *Staphylococcus saprophyticus* is a major adhesin for uroepithelial cells. *Infect Immun.* sept 1996;64(9):3893-6.
53. Kleine B, Gatermann S, Sakinc T. Genotypic and phenotypic variation among *Staphylococcus saprophyticus* from human and animal isolates. *BMC Res Notes.* 10 juin 2010 ; 3:163.
54. Kuroda M, Yamashita A, Hirakawa H, Kumano M, Morikawa K, Higashide M, et al. Whole genome sequence of *Staphylococcus saprophyticus* reveals the pathogenesis of uncomplicated urinary tract infection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 13 sept 2005 ; 102(37):13272-7.
55. King NP, Beatson SA, Totsika M, Ulett GC, Alm RA, Manning PA, et al. UafB is a serine-rich repeat adhesin of *Staphylococcus saprophyticus* that mediates binding to fibronectin, fibrinogen and human uroepithelial cells. *Microbiology (Reading).* avr 2011 ; 157(Pt 4) :1161-75.
56. Kline KA, Ingersoll MA, Nielsen HV, Sakinc T, Henriques-Normark B, Gatermann S, et al. Characterization of a Novel Murine Model of *Staphylococcus saprophyticus* Urinary Tract Infection Reveals Roles for Ssp and SdrI in Virulence. *Infect Immun.* mai 2010;78(5):1943-51.
57. Sakinc T, Kleine B, Gatermann SG. SdrI, a serine-aspartate repeat protein identified in *Staphylococcus saprophyticus* strain 7108, is a collagen-binding protein. *Infect Immun.* août 2006 ; 74(8) :4615-23.
58. Gatermann S, John J, Marre R. *Staphylococcus saprophyticus* urease : characterization and contribution to uropathogenicity in unobstructed urinary tract infection of rats. *Infect Immun.* janv 1989 ; 57(1):110-6.
59. Jackson E, Fowler J. *Staphylococcus saprophyticus* as the Cause of Infected Urinary Calculus. *Annals of Internal Medicine.* 1 déc 2008;
60. Sakinç T, Michalski N, Kleine B, Gatermann SG. The uropathogenic species *Staphylococcus saprophyticus* tolerates a high concentration of D-serine. *FEMS Microbiol Lett.* oct 2009;299(1):60-4.

61. Ka K, Al L. Gram-Positive Uropathogens, Polymicrobial Urinary Tract Infection, and the Emerging Microbiota of the Urinary Tract. *Microbiology spectrum*. avr 2016;4(2).
62. Muder RR, Brennen C, Rihs JD, Wagener MM, Obman A, Obman A, et al. Isolation of *Staphylococcus aureus* from the Urinary Tract : Association of Isolation with Symptomatic Urinary Tract Infection and Subsequent Staphylococcal Bacteremia. *Clinical Infectious Diseases*. 1 janv 2006;42(1):46-50.
63. Bush LM, Vasquez-Pertego MT. Infections à entérocoques - Maladies infectieuses. Édition professionnelle du Manuel MSD. mars 2021 ; Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/cocci-gram-positifs>.
64. Tendolkar PM, Baghdayan AS, Gilmore MS, Shankar N. Enterococcal Surface Protein, Esp, Enhances Biofilm Formation by Enterococcus faecalis | *Infection and Immunity*. ASM journals. 1 oct 2004;72(10):6032-9.
65. Maki DG, Tambyah PA. Engineering out the risk for infection with urinary catheters. *Emerg Infect Dis*. 2001 ; 7(2):342-7.
66. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, et al. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections : Annual Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006–2007. *Infect Control Hosp Epidemiol*. nov 2008 ; 29(11) :996-1011.
67. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med*. mai 1999 ; 27(5):887-92.
68. Nicolle LE, Friesen D, Harding GK, Roos LL. Hospitalization for acute pyelonephritis in Manitoba, Canada, during the period from 1989 to 1992 ; impact of diabetes, pregnancy, and aboriginal origin. *Clin Infect Dis*. juin 1996 ; 22(6) :1051-6.
69. Boyko EJ, Fihn SD, Scholes D, Abraham L, Monsey B. Risk of urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria among diabetic and nondiabetic postmenopausal women. *Am J Epidemiol*. 15 mars 2005 ; 161(6):557-64.

70. Carton JA, Maradona JA, Nuño FJ, Fernandez-Alvarez R, Pérez-Gonzalez F, Asensi V. Diabetes mellitus and bacteraemia : a comparative study between diabetic and non-diabetic patients. Eur J Med. sept 1992 ; 1(5) :281-7.
71. MacFarlane IA, Brown RM, Smyth RW, Burdon DW, FitzGerald MG. Bacteraemia in diabetics. J Infect. mai 1986 ; 12(3) :213-9.
72. Fisher K, Phillips C. The ecology, epidemiology and virulence of *Enterococcus*. Microbiology (Reading). juin 2009 ; 155(Pt 6):1749-57.
73. Donlan RM, Costerton. Biofilms : Survival Mechanisms of Clinically Relevant Microorganisms | Clinical Microbiology Reviews. journals.asm. 2002;15(2):167-93.
74. Shankar V, Baghdayan AS, Huycke MM, Lindahl G, Gilmore MS. Infection-Derived Enterococcus faecalis Strains Are Enriched in esp, a Gene Encoding a Novel Surface Protein. Infect Immun. janv 1999;67(1):193-200.
75. Shankar N, Lockatell CV, Baghdayan AS, Drachenberg C, Gilmore MS, Johnson DE. Role of Enterococcus faecalis surface protein Esp in the pathogenesis of ascending urinary tract infection. Infect Immun. juill 2001 ; 69(7):4366-72.
76. Stucki K, Harbarth S, Nendaz M. Infections à entérocoques : du plus simple au plus complexe... Revue Médicale Suisse. 2014;5.
77. Mainardi JL. Béta-lactamines et entérocoques. In: AntibioGramme. 3eme édition. Eska; 2012. p. 157164.
78. Mérens A, Jault P, Bargues L, Cavallo JD. Infections à Pseudomonas aeruginosa. EMC-Maladies Infectieuses. 27 déc 2012 ; S1166-8598(12):56974-7.
79. Kerr KG, Snelling AM. *Pseudomonas aeruginosa* : a formidable and ever-present adversary. Journal of Hospital Infection. 1 déc 2009 ; 73(4):338-44.
80. Floret N, Bertrand X, Thouverez M, Talon D. Nosocomial infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*: Exogenous or endogenous origin of this bacterium? Pathol Biol (Paris). févr 2009;57(1):9-12.

81. Garibaldi RA, Burke JP, Dickman ML, Smith CB. Factors predisposing to bacteriuria during indwelling urethral catheterization. *N Engl J Med.* 1 août 1974;291(5):215-9.
82. Romano-Bertrand S, Marchandin H, Jumas-Bilak E. Le genre *Pseudomonas* spp. In: Précis de bactériologie clinique. 3ème édition du précis. Paris : Eska; 2018. p. 1135-44.
83. McDonnell G, Russell AD. Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. *Clin Microbiol Rev.* janv 1999;12(1):147-79.
84. Périchon B, Courvalin P, Stratton CW. Antibiotic Resistance. In : Reference Module in Biomedical Sciences. Elsevier ; 2015. p. B9780128012383023000.
85. Muylaert A, Mainil J. Résistance bactériennes aux antibiotiques, les mécanismes et leur "contagiosité". In : Annales de Médecine vétérinaire. ULg-Université de Liège ; 2013. p. 109–123.
86. Lobel B, Soussy C. Résistance bactérienne aux antibiotiques. In : Les infections urinaires Paris : Springer ; 2007 p.21-46. (Monographies en urologie). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-2-287-48617-3_2
87. Jarlier V. La transmission croisée dans la résistance aux antibiotiques : son contrôle dans les hôpitaux français. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine.* 1 mai 2019 ; 203(3) :170-8.
88. Cattoir V. Les nouvelles Beta-Lactamases à Spectre Étendu (BLSE). *Mise Au Point en Anesthésie Réanimation.* 2008 ; 7.
89. Ruppé E. Épidémiologie des bêta-lactamases à spectre élargi : l'avènement des CTX-M. *Antibiotiques.* 1 mars 2010 ; 12(1):3-16.
90. Nikaido H. Prevention of drug access to bacterial targets: permeability barriers and active efflux. *Science.* 15 avr 1994 ; 264(5157):382-8.
91. Nikaido H. Crossing the envelope : how cephalosporins reach their targets. *Clinical Microbiology and Infection.* 1 janv 2000;6:22-6.
92. Neuwirth C, Siébor E, Duez JM, Péchinot A, Kazmierczak A. Imipenem resistance in clinical isolates of *Proteus mirabilis* associated with alterations in penicillin-binding proteins. *J Antimicrob Chemother.* août 1995 ; 36(2) :335-42.

93. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new beta-lactamases. N Engl J Med. 27 janv 2005;352(4):380-91.
94. Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century : characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. Clin Microbiol Rev. oct 2001;14(4):933-51, table of contents.
95. Livermore DM. Defining an extended-spectrum beta-lactamase. Clin Microbiol Infect. janv 2008;14 Suppl 1:3-10.
96. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases : a clinical update. Clin Microbiol Rev. oct 2005 ; 18(4) :657-86.
97. Baroud M, Araj GF, Matar GM. Spread of CTX-M-15 Extended Spectrum Beta-lactamases Encoding Genes Among Enterobacteriaceae in the Middle Eastern Region. The International Arabic Journal of Antimicrobial Agents. 1 janv 2011;1(1).
98. Raimondi A, Sisto F, Nikaido H. Mutation in *Serratia marcescens* AmpC β -Lactamase Producing High-Level Resistance to Ceftazidime and Cefpirome. Antimicrob Agents Chemother. août 2001 ; 45(8):2331-9.
99. Pitout JDD, Peirano G, Kock MM, Strydom KA, Matsumura Y. The Global Ascendency of OXA-48-Type Carbapenemases. Clinical Microbiology Reviews. 13 nov 2019;33(1):e00102-19.
100. Kayaaslan B, Oktay Z, Hasanoglu I, Kalem AK, Eser F, Ayhan M, et al. Increasing rates of extended-spectrum B-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in uncomplicated and complicated acute pyelonephritis and evaluation of empirical treatments based on culture results. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. mars 2022 ; 41(3):421-30.
101. Maamar B, Abdelmalek R, Messadi AA, Thabet L. Étude épidémiologique-clinique des infections à entérobactéries productrices de carbapénémases chez les brûlés. Ann Burns Fire Disasters. 31 mars 2019 ; 32(1) :10-6.
102. Ouar-korichi M, Aggoun N, Azzam A. Tests complémentaires pour entérobactéries, *Pseudomonas* spp. et *Acinetobacter* spp. In : Standardisation des tests de sensibilité aux antibiotiques à l'échelle nationale. 8ème édition. 2020.

103. Leshner GY, Froelich EJ, Gruett MD, Bailey JH, Brundage RP. 1,8-Naphthyridine Derivatives. A New Class of Chemotherapeutic Agents. ACS Publications 1 mai 2002; Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/jm01240a021>
104. Soussy CJ. Quinolones et bactéries à Gram négatif. In : Antibiogramme. 3ème édition. Eska ; 2012. p. 301-15.
105. Ali J, Orphanides G, Maxwell A. Nucleotide Binding to the 43-Kilodalton N-Terminal Fragment of the DNA Gyrase B Protein | Biochemistry. Biochemistry. 1995;34(30):9801-8.
106. Kato J, Nishimura Y, Imamura R, Niki H, Hiraga S, Suzuki H. New topoisomerase essential for chromosome segregation in *E. coli*. Cell. 19 oct 1990 ; 63(2):393-404.
107. Arslan H, Azap OK, Ergönül O, Timurkaynak F, Urinary Tract Infection Study Group. Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. J Antimicrob Chemother. nov 2005 ; 56(5):914-8.
108. Piccoli GB, Consiglio V, Colla L, Mesiano P, Magnano A, Burdese M, et al. Antibiotic treatment for acute « uncomplicated » or « primary » pyelonephritis : a systematic, « semantic revision ». Int J Antimicrob Agents. août 2006;28 Suppl 1:S49-63.
109. Peterson J, Kaul S, Khashab M, Fisher AC, Kahn JB. A double-blind, randomized comparison of levofloxacin 750 mg once-daily for five days with ciprofloxacin 400/500 mg twice-daily for 10 days for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis. Urology. janv 2008;71(1):17-22.
110. Cronberg S, Banke S, Bergman B, Boman H, Eilard T, Elbel E, et al. Fewer bacterial relapses after oral treatment with norfloxacin than with ceftibuten in acute pyelonephritis initially treated with intravenous cefuroxime. Scand J Infect Dis. 2001;33(5):339-43.
111. Gavazzi G, Delerce E, Cambau E, François P, Corroyer B, de Wazières B, et al. Diagnostic criteria for urinary tract infection in hospitalized elderly patients over 75 years of age: a multicenter cross-sectional study. Med Mal Infect. mai 2013;43(5):189-94.
112. Berthélémy S. L'examen cytobactériologique des urines. Actualités Pharmaceutiques. mai 2016 ; 55(556):57-9.

113. Pellé G, Vimont S, Levy PP, Hertig A, Ouali N, Chassin C, et al. Acute Pyelonephritis Represents a Risk Factor Impairing Long-Term Kidney Graft Function. *Am J Transplant.* avr 2007 ; 7(4):899-907.
114. Floc'h AP, Buchler M, Bruyère F. Caractéristiques des pyélonéphrites aiguës chez les patients transplantés rénaux. *Progrès en Urologie.* juin 2012 ; 22(7):397-401.
115. Abdeljelil M, Kooli I, Marrakchi W, Ben Brahim H, Loussaief C, Toumi A, et al. Épidémiologie des états septiques chez les diabétiques. *Annales d'Endocrinologie.* 1 oct 2021 ; 82(5):526.
116. Porat A, Bhutta BS, Kesler S. Urosepsis. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
117. Bacha K, Miladi M, Hassine LB, Hajri M, Tanazaghti F, Ayed M. Aspects thérapeutiques des abcès du rein à propos de 50 cas. *Progrès en Urologie.* 2001 ; 6.
118. Lee BE, Seol HY, Kim TK, Seong EY, Song SH, Lee DW, et al. Recent clinical overview of renal and perirenal abscesses in 56 consecutive cases. *Korean J Intern Med.* sept 2008;23(3):140-8.
119. Shu T, Green JM, Orihuela E. Renal and perirenal abscesses in patients with otherwise anatomically normal urinary tracts. *J Urol.* juill 2004;172(1):148-50.
120. Velasco M, Martínez JA, Moreno-Martínez A, Horcajada JP, Ruiz J, Barranco M, et al. Blood Cultures for Women with Uncomplicated Acute Pyelonephritis : Are They Necessary? *Clin Infect Dis.* 15 oct 2003 ; 37(8) :1127-30.
121. SPILF. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. 2015. Disponible sur: www.infectiologie.com
122. Kamei J, Nishimatsu H, Nakagawa T, Suzuki M, Fujimura T, Fukuhara H, et al. Risk factors for septic shock in acute obstructive pyelonephritis requiring emergency drainage of the upper urinary tract. *Int Urol Nephrol.* mars 2014;46(3):493-7.
123. Hsu CY, Fang HC, Chou KJ, Chen CL, Lee PT, Chung HM. The clinical impact of bacteremia in complicated acute pyelonephritis. *Am J Med Sci.* oct 2006;332(4):175-80.

124. Ha YE, Kang CI, Wi YM, Chung DR, Kang ES, Lee NY, et al. Diagnostic usefulness of procalcitonin as a marker of bacteremia in patients with acute pyelonephritis. *Scand J Clin Lab Invest.* août 2013 ; 73(5) :444-8.
125. Mitterberger M, Pinggera GM, Colleselli D, Bartsch G, Strasser H, Steppan I, et al. Acute pyelonephritis : comparison of diagnosis with computed tomography and contrast-enhanced ultrasonography. *BJU Int.* févr 2008;101(3):341-4.
126. Van Nieuwkoop C, Van der Starre WE, Stalenhoef JE, Van Aartrijk AM, van der Reijden TJK, Vollaard AM, et al. Treatment duration of febrile urinary tract infection: a pragmatic randomized, double-blind, placebo-controlled non-inferiority trial in men and women. *BMC Med.* 3 avr 2017;15(1):70.
127. Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, Moran GJ, Burke T, Iravani A, et al. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women : a randomized trial. *JAMA.* 22 mars 2000 ; 283(12) :1583-90.
128. Sandberg T, Skoog G, Hermansson A, Kahlmeter G, Kuylenstierna N, Lannergard A. Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis : a randomised, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet.* 2012 ; 380 :484-90.
129. Talan DA, Klimberg IW, Nicolle LE, Song J, Kowalsky SF, Church DA. Once Daily, Extended Release Ciprofloxacin for Complicated Urinary Tract Infections and Acute Uncomplicated Pyelonephritis. *The Journal of Urology.* 1 févr 2004 ; 171(2, Part 1):734-9.
130. Kyriakidou KG, Rafailidis P, Matthaiou DK, Athanasiou S, Falagas ME. Short- versus long-course antibiotic therapy for acute pyelonephritis in adolescents and adults : A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Therapeutics.* 1 oct 2008 ; 30(10):1859-68.
131. Standardisation des tests de sensibilité aux antibiotiques à l'échelle nationale. 7ème édition. 2014.

132. El Bahri A, Janane A, Chafiki J, Arnaud T, Ghadouane M, Ameer A, et al. Les pyélonéphrites aiguës de la femme enceinte : place du traitement médical et indications d'un drainage de la voie excrétrice supérieure (y'a-t-il des facteurs prédictifs cliniques, biologiques et radiologiques pour rendre le drainage licite ?). *Pan Afr Med J.* 2 déc 2015 ; 22:324.
133. Toumi A, Mrani Zentar A, Loussaïef C, Ben Romdhane F, Bouzouaïa N, Chakroun M. F-03 Faut-il faire des hémocultures au cours de la pyélonéphrite, même compliquée, de l'adulte ? *Médecine et Maladies Infectieuses.* 1 juin 2009 ; 39 :S34.
134. Martinez P, Garzón D, Mattar S. CTX-M-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from community-acquired urinary tract infections in Valledupar, Colombia. *Braz J Infect Dis.* oct 2012;16(5):420-5.
135. Arslan H, Azap ÖK, Ergönül Ö, Timurkaynak F. Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 1 nov 2005;56(5):914-8.
136. Saad L, Kooli I, Kadri Y, Abdejlil M, Marrakchi W. Les bactéries multirésistantes (BMR) chez le diabétique : étude épidémiologique. *Annales d'Endocrinologie.* 30 sept 2020;81(4):456.
137. Copur Cicek A, Saral A, Ozad Duzgun A, Yasar E, Cizmeci Z, Ozlem Balci P, et al. Nationwide study of *Escherichia coli* producing extended-spectrum β -lactamases TEM, SHV and CTX-M in Turkey. *J Antibiot.* nov 2013;66(11):647-50.
138. Moghaddam MN, Zolfaghari MR, Tavakoli-Hoseini N. CTX-M-15 Type β -lactamases From Clinical Isolates of *Escherichia coli* by Polymerase Chain Reaction and DNA Sequencing. *Zahedan J Res Med Sci.* 2017;19(3).
139. Bariz K, Mendonça RD, Denis O, Nonhoff C, Azzam A, Houali K. Multidrug resistance of the extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolated in Tizi-Ouzou (Algeria). *Cellular and Molecular Biology.* 31 déc 2019;65(8):11-7.

140. Khan AU, Maryam L, Zarrilli R. Structure, Genetics and Worldwide Spread of New Delhi Metallo- β -lactamase (NDM): a threat to public health. *BMC Microbiology*. 27 avr 2017;17(1):101.
141. Foxman B, Klemstine KL, Brown PD. Acute pyelonephritis in US hospitals in 1997: hospitalization and in-hospital mortality. *Ann Epidemiol*. févr 2003;13(2):144-50.
142. Jaffal K, Dinh A. Analyse des consommations locales d'antibiotiques durant les trois premières vagues épidémiques de COVID-19 dans un hôpital de référence. *Médecine et Maladies Infectieuses Formation*. 1 juin 2022;1(2, Supplement):S64.

ANNEXES

Annexe 01

Test de synergie

Les BLSE dérivées des enzymes de classe A (Ambler) sont inactivées par les inhibiteurs de β -Lactamases (acide clavulanique, sulbactam et tazobactam).

Technique

La recherche de la BLSE se fait dans les conditions standards de l'antibiogramme en déposant un disque d'amoxicilline+ acide clavulanique (AMC 20/10 μ g) à 30 mm centre à centre d'un disque de CTX (30 μ g) ou CRO (30 μ g) ou CPO (10 μ g) ou CAZ (30 μ g) ou ATM (30 μ g).

Incuber 16 -18 H à 35°C.

Lecture

La production d'enzyme peut se traduire par l'apparition d'une image de synergie entre les disques : AMC et CTX, AMC et CAZ, AMC et ATM, AMC et CRO, AMC et CPO.

Recommandations

➤ Chez *P. mirabilis*, *P. penneri*, *P. vulgaris*, *Morganella morganii*, *Providencia stuartii*, les BLSE s'expriment à bas niveau, dans ce cas, le test de synergie est optimisé en disposant les disques à une distance de 40 à 45 mm au lieu de 30 mm.

➤ En l'absence d'image de synergie : la production de BLSE sera suspectée devant toute diminution du diamètre d'inhibition autour des disques de C3G.

Elle peut être due à l'association de plusieurs mécanismes : BLSE + CHN.

La détection des BLSE chez souches productrices de CHN est facilitée par la recherche d'une synergie entre AMC et céfépime (30 μ g) ou céfpirome (30 μ g), car ce sont des molécules stables à l'action de la CHN.

➤ Risque d'erreur d'interprétation chez *P. penneri*, *P. vulgaris*, *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter koseri*, le test de synergie est positif avec aztréonam et / ou céftriaxone mais reste négatif avec céftazidime dont l'activité est conservée, signe d'hyperproduction de β -lactamase naturelle chromosomique ou aztréonamase.

Annexe 02

Test du double disque

Ce test devra être fait systématiquement pour les entérobactéries devant l'absence de synergie avec diminution des diamètres des C3G.

Technique

Ce test se fait dans les conditions standards de l'antibiogramme.

- Déposer un disque d'AMC et un disque de C3G (CTX ou CRO) à une distance de 30 mm (centre à centre).
- Laisser diffuser les antibiotiques pendant une heure, à la température ambiante (sur la paillasse), la boîte sera déposée couvercle vers le haut.
- Après 1H d'incubation, ôter le disque d'AMC et le remplacer par un disque CTX ou CRO (ou CAZ).
- Incuber la boîte 16-18 H à 35°C.

Remarque : il est possible d'utiliser des disques combinés (CTX+ acide clavulanique et CAZ + acide clavulanique)

Lecture et interprétation

Le test du double disque est positif quand le diamètre d'inhibition autour du C3G, appliqué après diffusion du disque AMC est ≥ 5 mm par rapport au diamètre d'inhibition autour du disque de C3G.

L'interprétation (R, I ou S) se fait selon les diamètres mesurés et non sur la présence de BLSE.

Contrôle de qualité

Les mêmes techniques seront réalisées en parallèle pour les souches :

- *Escherichia coli* ATCC 25922 non productrice de BLSE (Témoin négatif).
- *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 productrice de BLSE (Témoin positif).

Annexe 03

Détermination de la CMI des C3G seules et associées à l'acide clavulanique

Le CLSI préconise de réaliser des CMI en milieu Mueller –Hinton liquide justé en cations (MHLAC) pour le céfotaxime (0,25-64 µg/ml) et la céftazidime (0,25-128 µg/ml) seuls et associés à l'acide clavulanique aux concentrations suivantes :

- Céfotaxime+ acide clavulanique (0,25 /4 – 64/4 µg/ml)
- Céftazidime+ acide clavulanique (0,25 /4 – 128/4 µg/ml)

Technique

CMI liquide, incubation 16-20 H à 35°C.

Lecture

Les valeurs des CMI des associations CTX+ acide clavulanique et CAZ+ acide clavulanique doivent être inférieures de 3 dilutions par rapport aux valeurs des CMI et CAZ seules.

Remarque : il est possible d'utiliser des bandelettes E test permettant de déterminer les CMI des C3G avec ou sans inhibiteurs.

Contrôle de qualité

Les mêmes techniques seront réalisées en parallèle pour les souches :

- *Escherichia coli* ATCC 25922 non productrice de BLSE (Témoin négatif).
- *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 productrice de BLSE (Témoin positif).

Annexe 04

Recherche des céphalosporinases hyper produites Amp C

1. Test à la cloxacilline

Principe

Pour certaines souches de bacilles à Gram négatif, il est parfois difficile de distinguer sur l'antibiogramme habituel les hypersécrétions de Céphalosporinases (CHN) des BLSE.

La Cloxacilline, ajoutée au milieu pour l'antibiogramme (MH), inhibe in vitro les CHN et révélera les autres mécanismes de résistance (pénicillinases et BLSE)

Technique

L'antibiogramme pour les β -lactamines sera réalisé simultanément sur MH et sur MH additionné de cloxacilline selon le tableau suivant.

Préparation des boîtes de cloxacilline (ou oxacilline)

	Entérobactéries groupe 1 et 2	Entérobactéries groupe 3
Concentration en cloxacilline	0,5 mg/ml (500 mg/l)	1 mg/ml (1000 mg/l)
Préparation de la solution de cloxacilline	50 mg de Cloxacilline + 10ml d'eau distillée	100 mg de cloxacilline+ 10ml d'eau distillée
Pour une boîte ronde (90mm)	2ml de solution de cloxacilline +18ml de MH	2ml de solution de cloxacilline +18ml de MH

Un contrôle de qualité sera réalisé avec la souche *E. coli* ATCC 25922

Remarque :

- Pour les entérobactéries du groupe 3, en cas d'absence de culture sur milieu à la cloxacilline, réaliser une CMI de la cloxacilline pour la souche à tester. La concentration pour le test à la cloxacilline sera inférieure de deux dilutions par rapport à la CMI retrouvée.
- Chez *Enterobacter spp.*, un disque de céfépime peut être testé à l'antibiogramme (pratiquement toujours actif sur les CHN).

Lecture

Le test à la cloxacilline est interprété en comparant l'antibiogramme réalisé sur MH additionné de cloxacilline avec celui réalisé sur MH sans cloxacilline.

Interprétation

L'inhibition de la CHN entraîne :

1) l'apparition des phénotypes sauvages de l'entérobactérie

Ou

2) l'apparition d'autres mécanismes de résistance acquise tels que :

- production de BLSE
- production de pénicillinase
- imperméabilité.

2. Test d'inhibition par l'acide boronique

Préparation des disques contenant une solution d'acide boronique

- Prendre 120 mg d'acide phenylboronique (benzen boronic acid), le dissoudre dans 3 ml de diméthyl sulfoxide, ajouter 3 ml d'eau distillée stérile.
- Déposer 20 µl (400 µg) de cette solution sur des disques non imprégnés et des disques contenant du céfotétan (30 µg).
- Les disques sont séchés pendant 30 mn à température ambiante.
- Ces disques peuvent être utilisés immédiatement ou stockés à +4 ou -70°C (dans un étui sec)
- Ensemencer une boîte de MH avec un inoculum de 0,5 Mc Farland, déposer un disque de céfotétan (30 µg) et un disque de céfotétan (30 µg) + 400 µg d'acide boronique, faire de même pour la ceftazidime (30 µg).

Incuber la boîte 18 H à 35°C.

Lecture

Toute augmentation du diamètre d'inhibition de 5 mm, en plus, autour du disque de céfotétan et céftazidime associés à l'acide boronique par rapport au disque de céfotétan et céftazidime seuls révèle la présence d'AmpC.

Annexe 05**Test de Hodge modifié (MHT)****Mode opératoire :**

- Un inoculum de densité égale à 0.5 Mc Farland dilué au 1/10^{ème} de la souche *E. coli* ATCC 25922 est ensemencé par écouvillonnage à la surface d'une gélose MH parfaitement sèche.
- Déposer un disque d'ertapénème au centre de la boîte ensemencée.
- Ensemencer les souches en stries radiales à partir de colonies :
- Souche témoin positif *Klebsiella pneumoniae* ATCC BAA-1705.
- Souche témoin négatif *Escherichia coli* ATCC 25922
- Souche à tester.
- Incuber à 35°C ±2°C pendant 16 à 24 heures.

Lecture et interprétation :

Le test est considéré positif lorsqu'on observe une repousse de la souche indicatrice le long de la strie de la souche à tester.

Remarques :

- faux positifs en présence de BLSE ou de céphalosporinase hydrolyse produite.
- détection médiocre des MBL de type NDM.

Annexe 6

Méthode de l'inactivation des carbapénèmes modifiée mCIM

Mode opératoire :

1. Réaliser une suspension dense de la souche à tester (une ôse pleine de 1 µl dans 2 ml de bouillon Trypticase-Doja (TSB) ou à défaut de l'eau saline, vortexer pendant 10 à 15 secondes.
2. Immerger un disque de méropénème 10 µg dans cette dernière suspension, puis incuber le tube à 35°C pendant une durée de 4h ± 15mn.
3. Reprendre le même disque de méropénème à l'aide d'une ôse stérile en prenant le soin d'éliminer l'excès de suspension sur la paroi interne du tube, et le replacer à la surface d'une gélose Mueller-Hinton préalablementensemencée à l'aide d'une suspension de la souche indicatrice sensible *Escherichia coli* ATCC 25922 dont la densité a été ajustée à 0,5 Mc Farland.
4. Incuber la boîte à 35°C pendant 16 à 24 heures.

Il est préférable pour la validation du test d'inclure sur la boîte 2 autres disques de méropénème ayant été immergés dans deux suspensions correspondants aux 2 souches témoins *Klebsiella pneumoniae* ATCC BAA-1706 (témoin négatif) et *Klebsiella pneumoniae* ATCC BAA-1705 (témoin positif) selon la même procédure sus décrite.

Lecture et interprétation :

- Mesurer avec précision le diamètre de la zone d'inhibition obtenu autour du méropénème et l'interpréter selon le tableau suivant

Diamètre d'inhibition autour du disque de méropénème		Interprétation
≤ 15mm		Test positif (présence de carbapénémase)
[16-18] mm	Présence de colonies à l'intérieur du diamètre d'inhibition	Test positif (présence de carbapénémase)
	Absence de colonie à l'intérieur du diamètre d'inhibition	Test indéterminé (la présence de lacarbapénémase ne peut pas être confirmée)
≥ 19 mm Présence ou absence de colonies à l'intérieur du diamètre d'inhibition		Test négatif (absence de carbapénémase)

Remarque :

Il faut toujours ignorer le halo de colonies formé autour du disque et qui correspond à la « contamination » de ce dernier par la souche à tester lors de sa préalable immersion.

Annexe 7

Test à l'EDTA

Mode opératoire :

- Sur une gélose MH parfaitement sèche, ensemercer par ecouvillonnage la souche à tester (inoculum 0,5 Mc Farland).
- Déposer sur la gélose les disques imipénème (10 µg) et imipénème + EDTA (à défaut déposer 10 µl d'une solution d'EDTA 0,1 M sur un disque d'imipénème) ou la bandelette E-test imipénème/imipénème+EDTA.
- Incuber pendant 18 à 24 heures à 35°C.

Lecture et interprétation :

Le test est considéré positif si :

- ❖ Une différence ≥ 5 mm entre les deux zones d'inhibition autour des disques imipénème + EDTA et imipénème seul est observée.
- ❖ Une réduction de la concentration minimale inhibitrice de l'imipénème en présence d'EDTA d'au moins 3 gradients ou lorsque le ratio CMI imipénème seul/ CMI imipénème +EDTA est supérieur à 8 est observé.

Remarque : vérifier l'absence d'effet inhibiteur de la solution d'EDTA seule dans le cas où cette dernière est utilisée.

Annexe 08

Antibiogramme par diffusion des disques

1. Milieu pour antibiogramme :

- Le milieu adéquat (Mueller-Hinton simple, Mueller-Hinton au sang...) doit être coulé en boîte de Petri sur une épaisseur de 4 mm.
- Les géloses doivent être séchées avant l'emploi.

2. Préparation de l'inoculum :

- A partir d'une culture pure de 18 à 24 h sur milieu d'isolement approprié, racler à l'aide d'une anse de platine quelques colonies isolées et parfaitement identiques. Dans le cas de *Streptococcus* spp. utiliser un écouvillon pour prélever plus facilement les colonies bactériennes.
- Bien décharger l'anse ou l'écouvillon dans 5 à 10 ml d'eau physiologique stérile à 0,9%.
- Bien homogénéiser la suspension, son capacité doit être équivalente à 0,5 MF ou à une densité optique (D.O.) de 0,08 à 0,10 lue à 625 nm. L'utilisation d'un densitomètre est fortement souhaitable.

3. Ensemencement

- Tremper un écouvillon stérile dans l'inoculum.
- L'essorer en le pressant fermement (et en le tournant) contre la paroi interne du tube, afin de décharger au maximum.
- Frotter l'écouvillon sur la totalité de la surface gélosée, sèche, de haut en bas, en stries serrées.
- Répéter l'opération deux fois, en tournant la boîte de 60° à chaque fois, sans oublier de faire pivoter l'écouvillon sur lui-même. Finir l'ensemencement en passant l'écouvillon sur la périphérie de la gélose.
- Dans le cas où l'on ensemence plusieurs boîtes de Petri, il faut recharger l'écouvillon à chaque fois.

4. Application des disques d'antibiotiques :

- Il est préférable de ne pas mettre plus de 6 disques d'antibiotiques sur une boîte de 90 mm.
- Pour les bactéries exigeantes (*Streptococcus* spp. , *Neisseria gonorrhoeae*...) ne pas mettre plus de 4 disques par boîte de 90 mm.
- Presser chaque disque d'antibiotique à l'aide de pinces bactériologiques stériles et ne pas déplacer les disques après application.

- La liste des antibiotiques à tester est variable selon la famille de la bactérie isolée (panel des entérobactéries, panel des *Pseudomonas* spp. , panel des *Staphylococcus* spp.,...).

5. Condition d'incubation :

Respecter la température, l'atmosphère et la durée d'incubation recommandées pour chaque bactérie.

- Bactéries non exigeantes : incubation à 35°C, en atmosphère ordinaire pendant 18 heures.
- Bactéries exigeantes : Exemple de *Streptococcus* spp. : incubation à 35°C, en atmosphère contenant 5% de CO2 pendant 20-24 heures.

6. Lecture :

- Mesurer avec précision les diamètres des zones d'inhibition à l'aide d'un pied à coulisse.
- Pour les bactéries testées sur Mueller-Hinton simple, les mesures seront prises en procédant par transparence à travers le fond de la boîte de Petri fermée.
- Pour les bactéries testées sur Mueller-Hinton au sang, les mesures de diamètres de zones d'inhibition seront prises, boîte de Petri ouverte et bien éclairée.
- Comparer les résultats obtenus, aux valeurs critiques dans les tables de lecture correspondantes.
- Classer la bactérie dans l'une des catégories Résistant (R), Sensible (S) ou intermédiaire (I).

7. Contrôle de qualité :

Pour chaque espèce bactérienne testée, un contrôle de qualité est réalisé dans les mêmes conditions (*E. coli* ATCC 25922 pour les entérobactéries, *P. aeruginosa* ATCC 27853 pour les *Pseudomonas* spp. et *Acinetobacter* spp., *S. aureus* ATCC 29213 pour les *staphylococcus* spp.).

Annexe 09

Moyens matériels

➤ **Equipements**

- Etuve
- Réfrigérateur
- Microscope optique
- Bec benzène
- Pince porte objet
- Anse de platine
- Automate d'hémoculture VersaTREK
- Automate d'extraction des acides nucléiques EXTRA lab – ADALTIS
- Thermocycler de l'IPA et EHUO
- Automate d'identification bactérienne Compact VITEK® 2 de l'Hopital Militaire Réginal d'Oran HMRO et du CHU d'Oran.

➤ **Consommable**

- Lame et lamelle en verre
- Pipette pasteur
- Boîtes de Petri
- Les écouvillons
- Les Gants
- **Les milieux de culture**
- Gélose nutritive (GN)
- Mac Conkey (MC)
- Chapman (CHP)
- Gélose au sang frais (GSF)
- Gélose au sang cuit (GSC)
- Mueller-Hinton (MH)
- Citrate de Simon (CS)
- Milieu triple sucre (TSI)
- Esculine
- Bouillon nutritif
- Urée indole

➤ **Réactifs :**

- Violet de Gentiane
- Lugol
- Alcool 95°
- Fushine
- Kovac's
- **Les galeries d'identification bactérienne**
- Api 20 E et API 20 NE
- **Les souches de référence :**
- *Escherichia coli* ATCC 25922.
- *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.
- *Staphylococcus aureus* ATCC 25923.

Les disques d'antibiotiques :

Tableau 33 : Liste des disques d'antibiotiques utilisés

Familles	ATB/Sigle sur les disques	Charge des disques
β -Lactamines	Pénicilline P Ampicilline AMP Amoxicilline + Ac.clavulanique AMC Ticarcilline TIC Ticarcilline+ acide clavulanique TCC Pipéracilline PIP Céfazoline CZ Céfoxitine FOX Céfoxime CTX Céfotaxime CAZ Céfépime FEP Imipénème IMP Ertapénème ETP Aztréonam ATM	10 UI 10 μ g 20/ 10 μ g 75 μ g 75/10 μ g 100 μ g 30 μ g 30 μ g 30 μ g 30 μ g 30 μ g 10 μ g 10 μ g 30 μ g
Aminosides	Gentamicine GEN Amikacine ANK Tobramycine TOB Nétilmicine NE	10 μ g 30 μ g 10 μ g 30 μ g
Macrolides	Erythromycine ERY Clindamycine CLI Pristinamycine PRI	15 μ g 2 μ g 15 μ g
Glycopeptides	Vancomycine VAN Teicoplanine TEC	30 μ g 30 μ g
Sulfamides et associations	Triméthoprime + Sulfaméthoxazole SXT	(1,25 / 23,75 μ g)
Quinolones	Acide nalidixique NAL Ciprofloxacine CIP Ofloxacine OFX Lévofloxacine LVX	30 μ g 5 μ g 5 μ g 5 μ g
Autres	Acide fusidique FAD Fosfomycine FOS	10 μ g 200 μ g

Annexe 10

Fiche d'enquête ou de renseignement

Centre Hospitalo-Universitaire de Tlemcen, Algérie

Service de Microbiologie : Dr BOUSSELHAM. A

Fiche d'enquête Pyélonéphrite aigue (PNA)

Numéro de la fiche:

Date :

Nom :	Prénom :	Adresse :
Age :	Sexe : H <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	Numéro de téléphone:
Situation: Célibataire <input type="checkbox"/> Marié <input type="checkbox"/>		
Femme enceinte <input type="checkbox"/> Age gestationnel		
Provenance : Hospitalisé <input type="checkbox"/> Service:..... Externe <input type="checkbox"/> Autre hôpital:.....		
Médecin traitant:		Numéro de téléphone:

Fièvre : Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/>	T°=	Depuis
Frisson: Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/>		
Symptômes urinaires : Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Types et durée :		
Douleurs lombaires : Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/>		
Contact lombaire : Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/>		
Anomalies des voies urinaires : Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Types :		
Infection du tractus urinaire UTI au cours de l'année précédente : Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Nombre :		
Terrain d'immunodépression : Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Types :		
Diabétique : Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Type : TRT :		
Utilisation d'antibiotiques au cours des 2 et 60 derniers jours : Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/>		
Lesquels ?..... Durée Dose :		
Notion d'hospitalisation antérieure : Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Nombre : Motifs		
Notion d'intervention chirurgicale : Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> NombreMotifs		
Notion de voyage à l'extérieur au cours des 90 jours précédents : Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Où.....		
Gravité de la maladie : PNA simple <input type="checkbox"/> PNA à risque de complication <input type="checkbox"/> PNA grave <input type="checkbox"/>		
Infections associés : Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Types.....Nombre d'épisodes.....		

Hyperleucocytose : Non Oui Taux :

CRP : Négative Positive Taux :

Autres anomalies biologiques: Non Oui Préciser :

Malade sondé : Non Oui

Résultats de :
 La bandelette urinaire :

Leuco	Nitrite	Sang	Glucose	PH
<input type="text"/>				

L'échographie abdomino- pelvienne :

Le scanner abdomino-pelvien :

L'IRM abdomino-pelvienne :

Traitement(s) antibiotique (s) probabiliste (s) prescrit (s) :

Dose : Durée :

Partie Réservee au laboratoire

Urine : Date :

Aspect :

Bandelette urinaire :

Leuco	Nitrite	Sang	Glucose	PH
<input type="text"/>				

Cytologie urinaire :
 Leucocytes : Hématies : Cellules épithéliales :

Culture : Négative Positive Bactérie (s):

Hémoculture: Non Oui Date : Négative Positive

Bactérie (s):

Autres prélèvements : Non Oui Types Date :

Antibiogrammes : à agrafer

Antibiothérapie adaptée : Dose : Durée :

Evolution : Favorable Non Préciser..... Oui

ECBU (c) : 72h après le traitement : Non Oui

1 semaine après l'arrêt du traitement : Non Oui

Annexe 11

Tables de lecture en médecine humaine

Table de lecture 1* : Valeurs critiques des diamètres des zones d'inhibition et des CMI pour Entérobactéries.

Antibiotiques testés	Charge des Disques	Diamètres critiques (mm)			CMI critiques (µg/ml)			Commentaires
		R	I	S	R	I	S	
Ampicilline	10µg	≤ 13	14 – 16	≥ 17	≥ 32	16	≤ 8	La réponse à l'ampicilline est variable pour l'amoxicilline
Amoxicilline +Ac. clavulanique	20/10µg	≤ 13	14 – 17	≥ 18	≥ 32/16	16/8	≤ 8/4	Les breakpoints des céphalosporines et de l'aztréonam ont été révisés en fonction des propriétés PK-PD et des données cliniques. Ainsi, l'application de ces breakpoints dépend du respect de posologies précises : céfazoline (2g toutes les 8h), céfoxitine (2g toutes les 8h), céfotaxime (1g toutes les 8h)
Céfazoline	30µg	≤ 19	20 – 22	≥ 23	≥ 8	4	≤ 2	Suite à la révision des breakpoints des céphalosporines, la lecture interprétative anciennement basée sur la détection ou non d'une BLSE, n'est plus nécessaire. La réponse R, I ou S se fait en se référant aux seuls diamètres mesurés.
Céfalotine	30µg	≤ 14	15 – 17	≥ 18	≥ 32	16	≤ 8	A souligner cependant que la détection phénotypique de la BLSE garde tout son intérêt dans les études épidémiologiques et en hygiène hospitalière. (voir chapitre recherches complémentaires)
Cefoxitine	30µg	≤ 14	15 – 17	≥ 18	≥ 32	16	≤ 8	Pour prédire les résultats des céphalosporines orales quand elles sont utilisées pour le traitement des infections non compliquées du tractus urinaire, le test de la céfazoline est préféré à celui de la céphalotine.
Céfotaxime	30µg	≤ 22	23 – 25	≥ 26	≥ 4	2	≤ 1	
Céfazoline (Infections non compliquées du tractus urinaire)	30µg	≤ 14	-----	≥ 15	≥ 32	-----	≤ 16	Les résultats de la céfazoline permettent de prédire les résultats pour les céphalosporines orales : céfador, céfidinir, céfodoxime, céfprozil, céfuroxime axétil, céphalexine et loracarbef quand elles sont utilisées pour le traitement des infections non compliquées du tractus urinaire dues à <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> et <i>P. mirabilis</i> . Céfodoxime, céfidinir et céfuroxime axétil peuvent être testés individuellement car certaines souches peuvent être sensibles à ces antibiotiques alors qu'elles sont résistantes à la céfazoline.
Ceftazidime	30µg	≤ 17	18 – 20	≥ 21	≥ 16	8	≤ 4	Les critères d'interprétation sont basés sur la posologie de 1 g toutes les 8h.
Aztréonam	30µg	≤ 17	18 – 20	≥ 21	≥ 16	8	≤ 4	Les critères d'interprétation sont basés sur la posologie de 1g toutes les 8h.
Impénème	10µg	≤ 19	20 - 22	≥ 23	≥ 4	2	≤ 1	Les breakpoints des carbapénèmes ont été révisés en fonction des propriétés PK-PD et des données cliniques. L'application de ces breakpoints dépend du respect des posologies suivantes : Impénème : 500 mg toutes les 6h ou 1 g toutes les 8h, Ertapénème : 1g toutes les 24h.
Ertapénème	10µg	≤ 18	19 - 21	≥ 22	≥ 2	1	≤ 0,5	La détection phénotypique d'une carbapénémase par le test MHT est réservée aux études épidémiologiques (voir chapitre recherches complémentaires).
Amikacine	30µg	≤ 14	15 – 16	≥ 17	≥ 64	32	≤ 16	
Gentamicine	10µg	≤ 12	13 – 14	≥ 15	≥ 16	8	≤ 4	
Acide nalidixique	30µg	≤ 13	14 – 18	≥ 19	≥ 32	---	≤ 16	La sensibilité diminuée aux fluoroquinolones est détectée chez les salmonelles isolées d'infections extra-intestinales en testant l'acide nalidixique à l'antibiogramme.
Ciprofloxacine	5µg	≤ 15	16 – 20	≥ 21	≥ 4	2	≤ 1	Variable pour entérobactéries autres que <i>Salmonella</i> Typhi et <i>Salmonella</i> spp. extra-intestinales.
Chloramphénicol	30µg	≤ 12	13 – 17	≥ 18	≥ 32	16	≤ 8	Ne pas reporter en routine pour les souches isolées d' <i>E. coli</i> sauf pour les salmonelles. Valable pour <i>S. Typhi</i> et <i>Salmonella</i> spp. extra-intestinales.
Colistine**	CMI	-----	-----	-----	>2	-----	≤2	
Furanes	300µg	≤ 14	15 – 16	≥ 17	≥ 128	64	≤ 32	
Fostomycine	200µg	≤ 12	13 – 15	≥ 16	≥ 256	128	≤ 64	Indiqué uniquement pour les souches d' <i>E. coli</i> isolées d'infections urinaires. Le disque de 200µg contient 50µg de glucose-6-phosphate. La CMI est déterminée par la technique de dilution en gélose supplémentée de 25µg/ml de glucose 6-phosphate.
Triméthoprime+ Sulfaméthoxazole	1,25/ 23,75µg	≤ 10	11 – 15	≥ 16	≥ 4/76	-----	≤ 2/38	

Table de lecture 2* : Valeurs critiques des diamètres des zones d'inhibition et des CMI pour *Pseudomonas aeruginosa*.

Antibiotiques testés	Charge des disques	Diamètres critiques (mm)			CMI critiques (µg/ml)			Commentaires
		R	I	S	R	I	S	
Ticaraciline	75 µg	≤ 15	16 - 23	≥ 24	≥ 128	32 - 64	≤ 16	Les valeurs critiques pour la piperaciline et la ticaraciline (avec ou sans ac clavulanique), sont basées sur une posologie d'au moins 3g toutes les 6 heures.
Ticaraciline + ac. clavulanique	75/10µg	≤ 15	16 - 23	≥ 24	≥ 128/2	32/2 - 64/2	≤ 16/2	Détecter une BLSE en plaçant le disque de TCC entre le disque de CAZ et le disque d'ATM (voir chapitre tests complémentaires).
Piperaciline	100 µg	≤ 14	15 - 20	≥ 21	≥ 128	32 - 64	≤ 16	L'application des breakpoints pour les céphalosporines dépend du respect de posologies précises.
Céftazidime	30 µg	≤ 14	15 - 17	≥ 18	≥ 32	16	≤ 8	Ceftazidime et Aztréonam : 1 g toutes les 6h ou 2g toutes les 8h. Il est recommandé d'informer les infectiologues, pharmaciens, comité des antibiotiques et CLIN de l'hôpital, de ces nouveaux critères d'interprétation. Consulter le clinicien, en particulier pour les patients spécifiques.
Aztréonam	30 µg	≤ 15	16 - 21	≥ 22	≥ 32	16	≤ 8	
Impipénème	10 µg	≤ 15	16 - 18	≥ 19	≥ 8	4	≤ 2	En cas de diamètre R ou I, faire une détection de carbapénèmases (voir recherches complémentaires). Valeurs critiques basées sur une posologie de 1g toutes les 8 heures ou 500mg toutes les 6 heures.
Amikacine	30 µg	≤ 14	15 - 16	≥ 17	≥ 64	32	≤ 16	
Gentamicine	10 µg	≤ 12	13 - 14	≥ 15	≥ 16	8	≤ 4	
Nétilmicine	30 µg	≤ 12	13 - 14	≥ 15	≥ 32	16	≤ 8	
Tobramycine	10 µg	≤ 12	13 - 14	≥ 15	≥ 16	8	≤ 4	
Ciprofloxacine	5µg	≤ 15	16 - 20	≥ 21	≥ 4	2	≤ 1	
Lévofloxacine	5µg	≤ 13	14 - 16	≥ 17	≥ 8	4	≤ 2	
Fosfomycine**	***	***	*****	***	***	****	***	Des observations cliniques suggèrent que les infections dues à des souches pour lesquelles la CMI de la fosfomycine est ≤ 128 mg/L (ECOFF) (Epidemiological cut-off value) pourraient être traitées avec de la fosfomycine.
Collistine	10µg	≤ 10	-----	≥ 11	≥ 8	4	≤ 2	

Table de lecture 4* : Valeurs critiques des diamètres des zones d'inhibition et des CMI pour *Staphylococcus* spp.

Antibiotiques testés	Charge des disques	Diamètres critiques (mm)		CMI critiques (µg/ml)		Commentaires	
		R	I	S	R		I
Pénicilline	10 UI	≤ 28	---	≥ 29	≥ 0,25	-----	Le test de la β-lactamase confirme les cas douteux (voir « Tests complémentaires »). Interprétation variable pour toutes les pénicillines inactivées par les β-lactamases (ampicilline, ticarcilline, pipéracilline...).
Oxacilline (<i>S. aureus</i> et <i>S. lugdunensis</i>)	-----	-----	-----	-----	≥ 4	-----	Tester le disque de céfoxitine 30 µg pour détecter la résistance à la méticilline de <i>S. aureus</i> et des staphylocoques à coagulase négative.
Céfoxitine (<i>S. aureus</i>)	30 µg	≤ 21	---	≥ 22	≥ 8	-----	La résistance à la céfoxitine signifie la résistance à toute la famille des β-lactamines.
Oxacilline (S.C.N. sauf <i>S. lugdunensis</i>)	-----	-----	-----	-----	≥ 0,5	-----	Le disque d'oxacilline n'est pas fiable. Tester le disque de céfoxitine 30 µg pour détecter la résistance à la méticilline de <i>S. aureus</i> et des staphylocoques à coagulase négative.
Céfoxitine (S.C.N. sauf <i>S. lugdunensis</i>)	30 µg	≤ 24	---	≥ 25	---	-----	Les souches résistantes à la gentamicine sont résistantes à tous les autres aminosides sauf à la clindamycine. En présence d'une image d'antagonisme, répondre « Résistance à érythromycine et clindamycine ».
Gentamicine	10 µg	≤ 12	13 - 14	≥ 15	≥ 16	8	Le disque de vancomycine ne permet pas de différencier les souches vanco « S » et « I » de <i>Staphylococcus aureus</i> , ni de différencier les souches vanco « S », « I » et « R » de S.C.N., car les diamètres d'inhibition sont similaires. La détermination de la CMI de vancomycine est obligatoire.
Kanamycine	30 µg	≤ 13	14 - 17	≥ 18	≥ 32	8 - 16	Le disque de vancomycine ne permet pas de différencier les souches vanco « S » et « I » de <i>Staphylococcus aureus</i> , ni de différencier les souches vanco « S », « I » et « R » de S.C.N., car les diamètres d'inhibition sont similaires. La détermination de la CMI de vancomycine est obligatoire.
Amikacine	30 µg	≤ 14	15 - 16	≥ 17	≥ 64	32	Déterminer la résistance à l'amikacine est mieux détectée avec la kanamycine. **
Erythromycine	15 µg	≤ 13	14 - 22	≥ 23	≥ 8	1-4	Déterminer la résistance à l'érythromycine à côté du disque de clindamycine. En présence d'une image d'antagonisme, répondre « Résistance à érythromycine et clindamycine ».
Clindamycine	2 µg	≤ 14	15 - 20	≥ 21	≥ 4	1-2	Déterminer la résistance à l'érythromycine à côté du disque de clindamycine. En présence d'une image d'antagonisme, répondre « Résistance à érythromycine et clindamycine ».
Vancomycine (<i>S. aureus</i>)	-----	---	---	-----	≥ 16	4 - 8	Le disque de vancomycine ne permet pas de différencier les souches vanco « S » et « I » de <i>Staphylococcus aureus</i> , ni de différencier les souches vanco « S », « I » et « R » de S.C.N., car les diamètres d'inhibition sont similaires. La détermination de la CMI de vancomycine est obligatoire.
Vancomycine (SCN)	-----	---	---	---	≥ 32	8 - 16	Déterminer la résistance à l'érythromycine à côté du disque de clindamycine. En présence d'une image d'antagonisme, répondre « Résistance à érythromycine et clindamycine ».
Teicoplanine	30 µg	≤ 10	11 - 13	≥ 14	≥ 32	16	Déterminer la résistance à l'érythromycine à côté du disque de clindamycine. En présence d'une image d'antagonisme, répondre « Résistance à érythromycine et clindamycine ».
Ofloxacine	5 µg	≤ 14	15 - 17	≥ 18	≥ 4	2	Déterminer la résistance à l'érythromycine à côté du disque de clindamycine. En présence d'une image d'antagonisme, répondre « Résistance à érythromycine et clindamycine ».
Ciprofloxacine	5 µg	≤ 15	16 - 20	≥ 21	≥ 4	2	Déterminer la résistance à l'érythromycine à côté du disque de clindamycine. En présence d'une image d'antagonisme, répondre « Résistance à érythromycine et clindamycine ».
Lévofloxacine	5 µg	≤ 15	16 - 20	≥ 21	≥ 4	2	Déterminer la résistance à l'érythromycine à côté du disque de clindamycine. En présence d'une image d'antagonisme, répondre « Résistance à érythromycine et clindamycine ».
Triméthoprime+ sulfaméthoxazole	1,25/23,75 µg	≤ 10	11 - 15	≥ 16	> 4/76	---	Déterminer la résistance à l'érythromycine à côté du disque de clindamycine. En présence d'une image d'antagonisme, répondre « Résistance à érythromycine et clindamycine ».
Rifampicine	5 µg	≤ 16	17 - 19	≥ 20	≥ 4	2	Déterminer la résistance à l'érythromycine à côté du disque de clindamycine. En présence d'une image d'antagonisme, répondre « Résistance à érythromycine et clindamycine ».
Tétracycline	30 µg	≤ 14	15 - 18	≥ 19	≥ 16	8	Déterminer la résistance à l'érythromycine à côté du disque de clindamycine. En présence d'une image d'antagonisme, répondre « Résistance à érythromycine et clindamycine ».
Chloramphenicol	30 µg	≤ 12	13 - 17	≥ 18	≥ 32	16	Déterminer la résistance à l'érythromycine à côté du disque de clindamycine. En présence d'une image d'antagonisme, répondre « Résistance à érythromycine et clindamycine ».
Quinupristine-dalopristine	15 µg	≤ 15	16 - 18	≥ 19	≥ 4	2	Déterminer la résistance à l'érythromycine à côté du disque de clindamycine. En présence d'une image d'antagonisme, répondre « Résistance à érythromycine et clindamycine ».
Acide fusidique**	10 µg	< 24	-----	≥ 24	> 1	≤ 1	Déterminer la résistance à l'érythromycine à côté du disque de clindamycine. En présence d'une image d'antagonisme, répondre « Résistance à érythromycine et clindamycine ».
Fosfomycine IV**	-----	---	-----	---	> 32	≤ 32	Déterminer la résistance à l'érythromycine à côté du disque de clindamycine. En présence d'une image d'antagonisme, répondre « Résistance à érythromycine et clindamycine ».

Table de lecture 5 : Valeurs critiques des diamètres des zones d'inhibition et des CMI pour *Enterococcus* spp.

Antibiotiques testés	Charge des disques	Diamètres critiques (mm)			CMI critiques (µg/ml)			Commentaires
		R	I	S	R	I	S	
Ampicilline	10µg	≤16	---	≥17	≥16	-----	≤8	Interprétation valable pour amoxicilline. Les résultats des tests de sensibilité à l'ampicilline doivent être utilisés pour prédire l'activité de l'amoxicilline.
Tétracycline	30µg	≤14	15-18	≥19	≥16	8	≤4	Interprétation valable pour la doxycycline.
Vancomycine	30µg	≤14	15-16	≥17	≥32	8-16	≤4	Rechercher la sensibilité diminuée aux glycopeptides (voir « Tests complémentaires »). Confirmer par la CMI de vancomycine et de teicoplanine en cas de réponse R ou I ou de screening test positif. Pour les souches dont la CMI est entre 8 et 16µg/ml, il faut confirmer l'identification biochimique.
Teicoplanine	30µg	≤10	11-13	≥14	≥32	16	≤8	
Gentamicine Haut niveau	120µg	≤6	7-9	≥10	>500	-----	≤500	CMI en milieu solide (BHI agar).
Streptomycine Haut niveau	300µg	≤6	7-9	≥10	>1000		≤500	CMI en milieu liquide (BHI bouillon).
					>2000		≤1000	CMI en milieu solide (BHI agar).
Ciprofloxacine	5µg	≤15	16-20	≥21	≥4	2	≤1	
Lévofloxacine	5µg	≤13	14-16	≥17	≥8		≤2	
Erythromycine	15µg	≤13	14-22	≥23	≥8	1-4	≤0,5	
Furanes	300µg	≤14	15-16	≥17	≥128	64	≤32	Interprétation valable uniquement pour les souches isolées des urines.
Rifampicine	5µg	≤16	17-19	≥20	≥4	2	≤1	
Fosfomycine	200µg	≤12	13-15	≥16	≥256	128	≤64	Recommandé pour les souches d' <i>E. faecalis</i> isolées du tractus urinaire.
Quinupristine-dalfopristine	15µg	≤15	16-18	≥19	≥4	2	≤1	A reporter pour les souches d' <i>E. faecium</i> vancomycine résistant.
								Interprétation valable pour la pristinamycine.
Chloramphénicol	30µg	≤12	13-17	≥18	≥32	16	≤8	Interprétation non valable pour les souches urinaires.
								Interprétation valable pour thiamphénicol.
Tigécycline**	15µg	15	---	18	0,5	---	0,25	Réponse en cas de multirésistance. Des CMI supérieures à la concentration critique de sensibilité sont très rares. L'identification et le test de sensibilité devront être répétés. En cas de confirmation, la souche devra être envoyée à un centre de référence et catégorisée « résistant ».

Résumé

La pyélonéphrite aiguë (PNA) est la manifestation la plus grave des infections urinaires ; elle a le potentiel de provoquer une septicémie, un choc septique et la mort. Bien que plusieurs directives internationales pour sa gestion soient disponibles, les caractéristiques cliniques, l'étiologie et les profils de sensibilité aux antimicrobiens peuvent différer d'un pays à l'autre.

Afin d'établir l'épidémiologie microbienne des PNA de l'adulte au CHU Tlemcen et le profil de sensibilité des germes isolés, nous avons mené une étude descriptive monocentrique prospective sur une période de 26 mois allant du 01 septembre 2019 au 31 octobre 2021 où 105 prélèvements d'urines et 14 hémocultures de 105 cas de pyélonéphrite aiguë ont été analysés.

Notre étude montre une nette prédominance du sexe féminin dans 70 % des cas soit un *sex ratio* de 0,43. Il s'agit d'une infection monomicrobienne dans la majorité des cas. Ainsi les entérobactéries restent la famille la plus dominante avec une nette prédominance d'*Escherichia coli*.

La résistance simultanée des entérobactéries isolées aux deux chefs de file de traitement de la PNA (céfotaxime et ciprofloxacine) était de l'ordre de 29,68 %. Le taux d'EBLSE était de 20%. Les EPC étaient de l'ordre de 3%. Le taux de résistance à la ciprofloxacine de toutes les bactéries isolées était de 51,61%. Les ATCD de prise d'antibiotiques et d'hospitalisation étaient des facteurs de risque de la résistance à la ciprofloxacine ($p=0,000$ et $p=0,042$ respectivement). La prise des antibiotiques au cours des 60 jours précédant l'épisode de PNA et la présence d'une sonde urinaire avaient une corrélation statistiquement significative avec l'acquisition des EBLSE pour les cas de PNA de notre série (P 0,013, 0,044 respectivement).

La recherche des gènes de résistance dans notre étude a trouvé le gène *bla_{CTX MI}* pour toutes les souches EBLSE, le gène *bla_{TEM}* pour les souches productrices de pénicillinases haut niveau et le gène *bla_{NDM-1}* pour les EPC.

L'émergence de bactéries productrices de carbapénèmases, en particulier la métallo- β -lactamase de New Delhi (NDM-1) dans le monde, est un problème majeur de santé publique qui limite fortement l'arsenal thérapeutique et accroît le risque d'impasse thérapeutique.

Mots clés : Pyélonéphrite aiguë de l'adulte, résistance aux antibiotiques, gènes de résistance.

Auteur : Dr A. BOUSSELHAM

Directeur de thèse : Pr K. KEZZAL

Codirecteur de thèse : Pr H. ZIANE

Abstract

Acute pyelonephritis (ANP) is the most serious manifestation of urinary tract infections ; it has the potential to cause sepsis, septic shock, and death. Although several international guidelines for its management are available, the clinical features, etiology, and antimicrobial susceptibility profiles may differ from country to country.

In order to establish the microbial epidemiology of APN in adults at the CHU Tlemcen and the sensitivity profile of isolated germs, we conducted a prospective descriptive monocentric study over a period of 26 months from september 01, 2019 to october 31, 2021 where 105 urine samples and 14 blood cultures from 105 patients with acute pyelonephritis were analyzed.

Our study shows a clear predominance of the female sex in 70% of cases with sex ratio of 0.43. It is a monomicrobial infection in the majority of cases. Thus Enterobacteriaceae remain the most dominant family with predominance of *Escherichia coli*.

Simultaneous resistance of isolated enterobacteriaceae to the two APN treatment leaders (cefotaxime and ciprofloxacin) was around 29.68%. The ESBL production rate was 20%. The CPE were around 3%. The ciprofloxacin resistance rate of all bacteria isolated was 51.61%. ATCD of taking antibiotics and hospitalization were risk factors for resistance to ciprofloxacin ($p=0.000$ and $p=0.042$ respectively). Taking antibiotics during the 60 days preceding the episode of PNA and the presence of a urinary catheter had a statistically significant correlation with the acquisition of ESBL for cases of APN from our series ($P 0.013, 0.044$ respectively).

The search for resistance genes in our study found the CTX M1 gene for all ESBL strains, the TEM gene for high level penicillinase producing strains and the NDM-1 gene for CPE strains.

The emergence of carbapenemase-producing bacteria, in particular New Delhi metallo- β -lactamase (NDM-1) in the world, is a major public health problem which severely limits the therapeutic arsenal and increases the risk of impasse therapeutic.

Keywords : Acute pyelonephritis in adults, antibiotic resistance, resistance genes.

Author : Dr A. BOUSSELHAM

Thesis director : Pr K. KEZZAL

Thesis co-director : Pr H. ZIANE

ملخص

التهاب الحويضة والكلية الحاد هو أخطر التهابات المسالك البولية. لديه القدرة على التسبب في تعفن الدم والصدمة الإنتانية والموت. على الرغم من توفر العديد من الدلائل الإرشادية الدوائية لإدارتها ، إلا أن السمات السريرية والمسببات وحساسية الجرثومات المسببة للمضادات الحيوية قد تختلف من بلد إلى آخر.

من أجل تحديد المسببات الجرثومية ومقاومة الجراثيم المعزولة للمضادات الحيوية لحالات التهاب الكلية الحاد لدى البالغين في المستشفى الجامعي تلمسان أجرينا دراسة وصفية مستقبلية احادية المركز على مدى 26 شهرًا من 1 سبتمبر 2019 إلى 31 أكتوبر 2021 حيث 105 عينة من البول و 14 عينة حضان الدم لدى 105 مرضى مصابين بالتهاب الحويضة والكلية الحاد قمنا بتحليلها.

تظهر دراستنا غلبة واضحة للجنس الأنثوي في 70% من الحالات و إنه التهاب أحادي الميكروب في اغلب الحالات مع نسبة اكبر للبكتيريا المعوية و بالخصوص الا شيريشيا المعوية.

بلغت المقاومة المتزامنة للبكتيريا المعوية المعزولة لقائدي علاج التهاب الكلية الحاد (سيفوتاكسيم وسيبروفلوكساسين) حوالي 29.68%. نسبة البكتيريا المعوية المفروزة للبيتاكتاماز واسعة النطاق كانت 20 % اما نسبة البكتيريا المعوية المفروزة للكربابينيماز فكانت 3%. كانت نسبة مقاومة السيربوفلوكساسين لجميع البكتيريا المعزولة 51.61%.

كان أخذ المضادات الحيوية والاستشفاء سابقا من عوامل الخطر لمقاومة السيبروفلوكساسين. اما مخاطر اكتساب البكتيريا المعوية المفروزة للبيتاكتاماز واسعة النطاق فكان تناول المضادات الحيوية خلال الستين يومًا التي سبقت النوبة ووجود قسطرة بولية كانت لهما علاقة ذات دلالة إحصائية.

البحث عن جينات المقاومة وجد جين **ICTXM** لجل البكتيريا المعوية المفروزة للبيتاكتاماز واسعة النطاق، و جين **TEM** للسلاسل المفروزة للبتسليناز عالية المستوى، و جين **NDM-1** لسلاسل البكتيريا المعوية المفروزة للكربابينيماز.

يعد ظهور البكتيريا المفروزة للكربابينيماز ولا سيما نيوداهي ميتالو- بيتا لكتاماز **NDM-1** في العالم، مشكلة صحية عامة رئيسية تحد بشدة من الترسانة العلاجية و تزيد من خطر حدوث مازق علاجي.

الكلمات المفتاحية: التهاب الحويضة والكلية الحاد عند البالغين ، مقاومة المضادات الحيوية ، جينات المقاومة.

المؤلف: ع. بوسلهام

مدير الأطروحة : الاستاذ ك. كزال

مساعد مدير الأطروحة : الاستاذة ح. زيان

