

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE AKLI MOHAND OULHADJ – BOUIRA
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET DES SCIENCES DE LA TERRE
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Réf :/UAMOB/FSNVST/DEP.BIO/20

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES
EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME MASTER

Domaine : SNV Filière : Biotechnologie
Spécialité : Biotechnologie microbienne

Présenté par :

SMAILI Mouna & SAADAOUI Sara
Thème

**Interaction bactérie-antibiotique sous stress abiotique :
Cas des infections urinaires**

Soutenu le : 17 /09/ 2020

Devant le jury composé de :

<i>Nom et Prénom</i>	<i>Grade</i>		
<i>TAFER Mourad</i>	<i>MAA.</i>	<i>Univ. de Bouira</i>	<i>Président</i>
<i>DAHMOUNE Farid</i>	<i>MCA.</i>	<i>Univ. de Bouira</i>	<i>Examineur</i>
<i>RAI Abdelwahab</i>	<i>MCB.</i>	<i>Univ. de Bouira</i>	<i>Promoteur</i>

Année Universitaire : 2019/2020

Remerciements

Remerciements

Ce travail est l'aboutissement d'un dur labeur et beaucoup de sacrifices, nos remerciements vont d'abord au créateur du l'univers qui nous a doté d'intelligence et nous a maintenu en santé pour mener à bien cette année d'étude.

*Nous tenons à adresser nos vifs remerciements à notre promoteur «**RAI Abdelwahab**» pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils qui ont contribué à alimenter notre réflexion. Permettez-nous Monsieur de vous témoigner ici notre profonde gratitude et notre respect.*

*On remercie vivement Monsieur «**TAFER Mourad**» pour son soutien, ses encouragements, sa sympathie et sa gentillesse. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines et d'avoir accepté de présider le jury de notre soutenance.*

*Nous tenons également à remercier notre chef de département et examinateur de notre travail, Monsieur «**DAHMOUNE Farid**», Merci de nous avoir fait l'honneur de juger et d'examiner notre travail.*

Nos remerciements s'adressent à tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail, on les remercie et on leur présente notre totale gratitude.

Dédicace

Dédicace

J'ai le grand plaisir de dédier ce modeste travail,

*À la mémoire de ma très chère mère « **Malika** » qui nous a quittés très tôt, que ce travail soit le couronnement de tes vœux tant formulés, de tes ferventes prières et le fruit de tes innombrables sacrifices. Que DIEU t'accueille dans son vaste paradis.*

*À la bougie qui a brûlé pour illuminer mon chemin de vie, mon cher **papa** aucune expression ne saurait exprimer toute l'affection et l'amour que je te porte. DIEU tout puissant te garde et te procure santé, bonheur et longue vie.*

*À Mama « **Fatima** » qui me donne toujours l'espoir de vivre et qui n'a jamais cessé de prier pour moi, aucune dédicace n'est susceptible de vous exprimer la profondeur de mon amour. Que DIEU le tout puissant, te comble de santé, et t'accorde une longue vie.*

*À mes chers **Mounir** et **Oumnia**, aucun mot ne saurait exprimer mes sentiments les plus profonds envers vous. Votre soutien moral, votre gentillesse sans égale, votre profond attachement m'ont permis de réussir mes études. Que ce travail soit témoignage de ma reconnaissance.*

*À l'âme de ma chère **grand-mère**, que ce travail soit le témoignage de mes pensées indéfectibles à ta mémoire.*

*À mon cher oncle **Amirouche** qui a une place spéciale dans mon cœur, que DIEU le protège.*

À ma chère sœur bien aimée Chahra et son mari Hocine, puisse ce travail être le témoignage de ma profonde affection, mon estime et mon attachement.

À mes chères tantes Djamila, Karima, Chérifa, Karima et Kahina que DIEU vous comble de bonheur, de santé, de succès et de prospérité dans votre vie et vous protège.

À mes chers grands-parents, que DIEU le tout puissant, vous comble de santé et vous accorde une longue vie.

À mes chers oncles Hocine, mohammed, Karim et Kamel, Je vous souhaite une longue vie pleine de joie et de bonheur.

À mon oncle « Ahmed » pour son soutien, affection et encouragements.

À mes petits adorables Amir, Islam, Randa, Ibtissem et Tasnim. Ainsi à zinou et Dina que DIEU vous protège et vous garde pour nous.

À ma chère copine, amie et binôme Sara, .

À mes chères copines Tinhinen, Hanan, Ryma, Nedjma et Saliha, je remercie Allah de nous avoir unies dans une si belle amitié.

À tous ceux que j'aime.

SMAILI Mouna

Dédicace

Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du Bonheur elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes fleuris

Je dédie ce mémoire,

À mes parents pour leur sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leur prières toute au long mes études. Aucune dédicace ne pourrait exprimer l'amour, l'estime et respect que je vous porte. J'implore le tout puissant pour qu'il vous accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse.

*À ma deuxième mère « **Mamas** », tu m'as permis d'aimer cette vie, comment ne pas t'aimer toi qui m'as tout donné. Je te souhaite une longue vie pleine de bonheur.*

*À l'âme de mon deuxième père « **Med Salah** », décédé trop tôt qui m'a toujours poussé et motivé dans mes études. Puisse DIEU l'accueillir dans son vaste paradis.*

*À mon unique et cher frère **Abderezak** qui m'a toujours soutenue et encourager durant ces années, je lui souhaite beaucoup de succès et de bonheur dans sa vie.*

*À mon cher fiancé **Sofiane** pour son amour, sa compréhension et son soutien, à qui je souhaite tout le bonheur du monde. Je remercie également sa famille pour leurs encouragements.*

*À la mémoire de mon grand-père **Mhend** et ma grand-mère **Messouda**, que Dieu les accueille dans son vaste paradis.*

À mes *grands-parents*, à mes oncles et *tantes*, mes cousins et cousines, à tous les membres de ma famille SAADAOUI et KADOUM petit et grand. Que DIEU vous protège et vous garde.

À ma chère cousine *Amira* que j'adore, tu es une des belles fleurs de mon jardin de bonheur. Que dieu te comble de joie et de bonheur.

À ma chère copine et binôme *Mouna*, une personne que je porte dans mon cœur, avec qui j'ai partagé des moments spéciaux inoubliables, merci d'être une aussi belle personne.

À mes chères amies *Ryma*, *Imane* et *Khokha* merci pour l'amitié qui nous a toujours unis.

SAADAOUI Sara

Liste des Tableaux

Liste des tableaux

Tableau 1. Les autres antibiotiques agissant sur la paroi bactérienne.	4
Tableau 2. Facteurs de risques favorisant les infections urinaires.....	9
Tableau 3. Prévalence des IU selon les espèces.	13
Tableau 4. Critères de catégorisation des souches bactériennes selon les valeurs critiques.....	15
Tableau 5. Effets du PH sur l'activité de quelques antibiotiques.	25

Liste des Figures

Liste des figures

Figure 1. Cibles des principales familles d'antibiotiques	3
Figure 2. Anatomie de l'appareil urinaire	7
Figure 3. Effet du stress salin sur la réponse de E. coli aux antibiotiques Tétracycline et Chloramphénicol.....	21

Liste des Abréviations

Liste des abréviations

Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

ARN : Acide Ribonucléique.

ATCC : *American Type Culture Collection*

BLSE : Bêta-Lactamases à spectre Etendu.

C3G : céphalosporines de troisième génération.

CMI : Concentration minimale inhibitrice.

Max D : Diamètre critique haut.

MBC : *Minimum Bactericidal Concentration*

MBEC : *Minimal biofilm eradication concentration*

Min d : Diamètre critique bas.

PA : Prostatite aigue.

PCR : *Polymerase Chain Reaction*.

PLP : Protéine de Liaison aux Pénicilline.

RSA : Relations structure–activité.

Sommaire

Sommaire

Remerciements

Dédicaces

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction 1

Premier chapitre : Introduction à l'antibiothérapie

I. Définition 2

II. Mode d'action 2

III. Classification des antibiotiques 3

1. Antibiotiques ciblant la paroi bactérienne 3

1.1. Les bêta-lactamines 3

1.2. Autres bêta-lactamine 4

2. Antibiotiques ciblant la membrane plasmique 4

3. Antibiotiques agissant sur la synthèse des protéines 5

3.1. Les tétracyclines 5

3.2. Les aminosides 5

3.3. Les macrolides 5

3.4. Les Phénicolés 6

4. Les antibiotiques ciblant l'ARN 6

5. Les antibiotiques ciblant l'ADN 6

Deuxième chapitre : Les infections urinaires

I. L'appareil urinaire 7

1. Les reins 7

2. Les uretères 8

3. La vessie 8

4. L'urètre 8

5. L'urine 8

II. Infection de l'appareil urinaire 9

1. La voie ascendante 9

2. La voie hématogène (localisation rénale d'une septicémie).....	9
III. Facteurs de risque liés aux infections urinaires	9
IV. Les différents types d'infections urinaires.....	10
1. L'urétrite	11
2. La cystite.....	11
3. Pyélonéphrite aigue.....	11
4. Bactériurie asymptomatique	12
5. Prostatite	12
5.1. Prostatite aigue	12
5.2. Prostatite chronique	12
V. Les infections urinaires d'origine bactérienne	12
1. Prévalence.....	13
2. Facteurs de virulences des bactéries responsables d'IU	14
3. Détermination de la sensibilité bactérienne aux antibiotiques.....	14
3.1. Technique par diffusion.....	14
3.2. Lecture et interprétation.....	15
3.3. Limite importante	15
3.4. Infections urinaires et résistance aux antibiotiques	16
VI. Effet des infections urinaires sur les caractères physicochimiques des urines	17
 Troisième chapitre : Avancées et perspectives	
I. Avancées	19
1. Effet de la salinité	20
2. Effet du pH.....	22
II. Perspectives.....	25
Conclusion	27

Références bibliographiques

Résumé

Introduction

Introduction

Depuis l'introduction de la pénicilline au cours des années quarante du 20^{ème} siècle, un grand nombre d'agents antibactériens ont été développés et commercialisés à des fins thérapeutiques, réduisant ainsi la morbidité et la mortalité humaine associées aux infections bactériennes (**Muylaert et Mainil, 2012**). En particulier, les infections urinaires sont un motif de consultation assez fréquent en médecine et constituent un vrai problème de santé publique. Ces infections sont dues à l'agression d'un tissu de l'arbre urinaire par un ou plusieurs microorganismes, générant une réponse inflammatoire et des symptômes de nature et d'intensité variables selon le type de l'agent et la réponse de l'hôte (**Bouzenoune et al., 2008**).

Les infections de l'appareil urinaire sont classées en infections urinaires **simples** chez des patients sans facteurs de risque et infections urinaires **compliqués** survenant chez des patients présentant au moins un facteur de risque (**Vorkafer, 2011**).

D'un autre côté, la fréquence de plus en plus élevée de la résistance bactérienne aux antibiotiques complique la conduite thérapeutique de cette pathologie. Cette résistance est due non seulement à la mauvaise utilisation ou à la surutilisation des antibiotiques, mais également à l'efficacité de ces derniers. Cette dernière est fortement liée aux facteurs abiotiques du site de l'infection, notamment le pH et la salinité (**yang, 2014**). L'adaptation microbienne aux stress physiologiques (choc thermique, rayonnement, pH, stress osmotique) et la tolérance aux antimicrobiens constituent un autre facteur de résistance (**Coronado et al., 1995**).

Il est frappant de constater qu'une réponse bactérienne à un stress abiotique au site de l'infection peut provoquer une modification de la réponse du microorganisme à un agent thérapeutique en modifiant ses structures de contact avec l'agent ou en modifiant la structure de l'agent en question (**Coronado et al., 1995**). Cette étude avait pour but d'étudier l'effet du stress abiotique, précisément le pH et la salinité, sur le comportement des bactéries uropathogènes vis-à-vis de certains antibiotiques. Malheureusement, cette année (2019/2020) a été marquée par des conditions de travail particulières. La pandémie due au COVID-19 a fortement influencé l'avancement des travaux pratiques de l'ensemble des étudiants en fin de cycle et a également fait en sorte que ce travail constitue, dans la mesure du possible, une synthèse théorique d'une partie importante des avancées réalisées dans ce domaine de recherche.

Chapitre I
Introduction à
l'Antibiothérapie

Le terme « antibiotique », dérivé d'antibiose, a été utilisé pour la première fois par Vuillemin en 1889 pour désigner le phénomène d'antagonisme (**Asselineau et Zalta, 1973**). En 1941, ce même terme a été proposé pour désigner toute substance produite par un microorganisme et ayant un pouvoir inhibiteur « **effet bactériostatique** » et/ou destructeur « **effet bactéricide** » d'autres microorganismes (**Larpent et Sanglier, 1989**). D'autres observations de ces phénomènes d'antibiose ont été faites avant l'année 1929, date capitale de l'histoire des antibiotiques quand Alexander Fleming découvrit l'activité antibactérienne du champignon *penicillium notatum*. Il suggéra que cette moisissure synthétise une substance antibactérienne qu'il purifia et appela par la suite : **Pénicilline** (**Asselineau et Zalta, 1973 ; Taright, 2006**).

I. Définition

On appelle « antibiotique » toute substance d'origine biologique synthétisée par un organisme vivant (champignon ou bactérie) ou substance chimique synthétique, ou semi-synthétique obtenue par modification chimique d'une molécule naturelle possédant les caractéristiques suivantes (**Rahal, 2017**) :

- Activité antibactérienne ;
- Toxicité sélective ;
- Activité en milieu organique ;
- Bonne absorption et bonne diffusion dans l'organisme.

II. Mode d'action

Les antibiotiques agissent essentiellement par inhibition de réactions de synthèse chez la cible (**Larpent et Sanglier, 1989**). Ils se fixent sur des sites précis ou cibles moléculaires de la cellule bactérienne, ce qui entraîne la perturbation de diverses réactions métaboliques de cette dernière (**Larpent et Sanglier, 1989**).

Cinq cibles sont distinguées (**Gaudy et Buxeraud, 2005**) :

- La paroi bactérienne ;
- La membrane plasmique ;
- Les ribosomes ;
- L'ADN ;
- L'ARN.

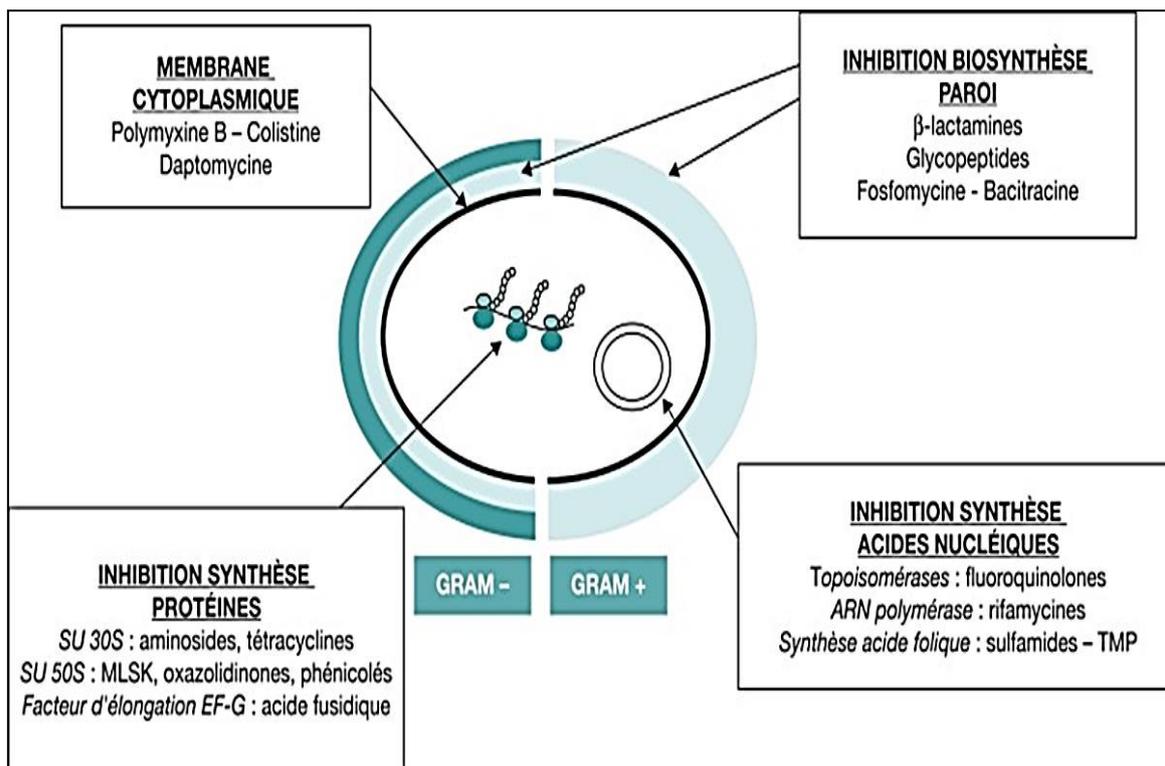


Figure 1. Cibles des principales familles d'antibiotiques (Demoré *et al.*, 2016).

III. Classification des antibiotiques

Les antibiotiques peuvent être classés selon plusieurs critères : famille chimique, origine, mode d'action et cibles (Larpent et Sanglier, 1989).

Les principales familles d'antibiotiques sont classées comme suit :

1. Antibiotiques ciblant la paroi bactérienne

1.1. Les bêta-lactamines

Les bêta-lactamines se fixent sur les protéines spécifiques de la paroi de la cible (Protéine de Liaison aux Pénicilline : PLP) et inhibent la dernière étape de synthèse du peptidoglycane, provoquant ainsi un effet bactériostatique. L'effet bactéricide des bêta-lactamines est dû à leur capacité à provoquer une surexpression des enzymes lytiques : glycosidases, amidases et peptidases impliquées dans l'assemblage de la structure de la cible, entraînant une destruction de la paroi bactérienne et donc, une lyse cellulaire (Demoré *et al.*, 2016).

Le nom bêta-lactamine est lié à la présence d'une structure commune (un noyau bêta-lactame) chez tous les membres de cette famille d'antibiotiques. Il existe quatre sous-groupes de cette catégorie chimique (Patrik *et al.*, 2007) :

- Les Pénicillines ;
- Les céphalosporines ;
- Les carbapénèmes ;
- Les monobactames.

Les bêta-lactamines sont parfois associées à des inhibiteurs de bêta-lactamase comme l'acide clavulanique. Ces derniers n'ont aucune activité antibactérienne. Leur seul objet est d'empêcher l'inactivation des bêta-lactamines par les bêta-lactamases de la bactérie cible (**Patrik *et al.*, 2007**).

1.2. Autres bêta-lactamines

Les autres antibiotiques agissant sur la paroi bactérienne sont résumés dans le tableau suivant (**Nauciel et Vildé, 2005**) :

Tableau 1. Les autres antibiotiques agissant sur la paroi bactérienne.

Famille	Exemple d'antibiotiques	Mode d'action
Glycopeptides	Vancomycine Teicoplanine	Ils bloquent la polymérisation du peptidoglycane en se fixant sur la partie DAla-D-Ala terminale des peptides impliqués dans la phase de polymérisation du peptidoglycane
Non classé	Fosfomycine	Elle se fixe sur une enzyme impliquée dans la formation de l'acide Nacétylmuramique qui est l'un des précurseurs du peptidoglycane.

2. Antibiotiques ciblant la membrane plasmique

Ces antibiotiques ont la particularité de se fixées aux phospholipides de membrane cytoplasmique de la bactérie, et crée une désorganisation membranaire ce qui traduit par une fuite des constituants cytoplasmiques qui entraine la mort cellulaire comme la Polymyxine (**Larpen et Sanglier, 1989**). Cette action s'effectue sur les bactéries métaboliquement actives que celle au repos (**Mazri, 2015**).

3. Antibiotiques agissant sur la synthèse des protéines

Ces antibiotiques qui ont pour cible les ribosomes interfèrent avec la synthèse protéique en induisant des erreurs de synthèse ou en inhibant cette synthèse. La cellule bactérienne est ainsi dans une incapacité de synthétiser des protéines qui lui sont vitales (**Patrik *et al.*, 2007**).

3.1. Les tétracyclines

Les tétracyclines sont des inhibiteurs de traduction, ils vont se lier de façon irréversible sur un site de forte affinité la sous unité 30S du ribosome, ainsi ils vont empêcher la liaison de l'ARN de transfert bactérien à son site accepteur donc il aura blocage d'élongation de la chaîne peptidique (**Guyen et Baumard, 2012**).

Ce groupe contient (**Patrik *et al.*, 2007**) :

- L'oxytétracycline ;
- La doxycycline ;
- La minocycline ;
- La chlorotétracycline ;
- La tétracycline de base etc.

3.2. Les aminosides

Ces antibiotiques empêchent les cellules bactériennes à produire des protéines qui fonctionnent correctement (leur cible principale le ribosome), la présence des protéines malformées est mortelle pour les cellules bactériennes (**Patrik *et al.*, 2007**).

Selon la même référence, ce groupe comprend :

- La streptomycine ;
- La gentamicine ;
- La kanamycine etc.

3.3. Les macrolides

Les macrolides agissent en se fixant sur la sous unité 50s du ribosome et bloquent l'assemblage du complexe ribosomique de la synthèse protéique chez la bactérie cible (effet bactériostatique) (**Yala *et al.*, 2001**).

Les membres de ce groupe comprennent (**Patrik et al., 2007**) :

- L'érythromycine ;
- La clarithromycine ;
- L'azithromycine ;
- La josamycine ;
- La spiramycine etc.

3.4. Les Phénicolés

Les phénicolés se fixent sur la sous unité 50s du ribosome et empêchent la liaison du complexe aminoacyle-ARNt à son site fixateur et donc la réaction de transpeptidation (**Demoré et al, 2016**).

4. Les antibiotiques ciblant l'ARN

Ces antibiotiques inhibent la synthèse protéique à une étape précoce par une inhibition de la transcription d'ADN en ARN_m en se fixant l'ARN polymérase bactérienne et bloquant son action, ce groupe contient les Rifampicines (**Larpent et Sanglier, 1989**).

5. Les antibiotiques ciblant l'ADN

Les antibiotiques ciblant l'ADN agissent soit en bloquant la réplication des ADN ou en se liant à des protéines réductrices qui entraînent la libération des radicaux toxiques capables de couper l'ADN (**Larpent et Sanglier, 1989**).

Ce groupe contient :

- Les sulfamides et triméthoprimes : sont des inhibiteurs enzymatiques de la biosynthèse d'acide tetra-hydro folique, précurseur des bases puriques et pyrimidiques ;
- Les quinolones, novobiocines et métronidazoles : inhibent la réplication de l'ADN, à différentes étapes de sa synthèse.

Chapitre II

Les Infections Urinaires

Les infections urinaires (IU) regroupent un ensemble hétérogène d'infections de l'un des constituants de l'arbre urinaire ou de ses annexes (Lobel et Soussy, 2007). Elles sont caractérisées par une multiplication des micro-organismes au sein du système urinaire (bactériurie), s'accompagnant d'une réaction inflammatoire (Pilly, 2018).

En pratique bactériologique, on admet que la bactériurie est positive quand elle est supérieure ou égale 10^5 unités formant colonies (bactéries viables et dénombrables) par millilitre du liquide analysé ($>10^5$ UFC/mL) (Lobel et Soussy, 2007).

I. L'appareil urinaire

On entend par appareil urinaire, l'ensemble des organes et conduits s'étendant du rein jusqu'au méat urétral (Shapiro, 1992). La figure 02 résume l'anatomie de l'appareil urinaire chez l'Homme.

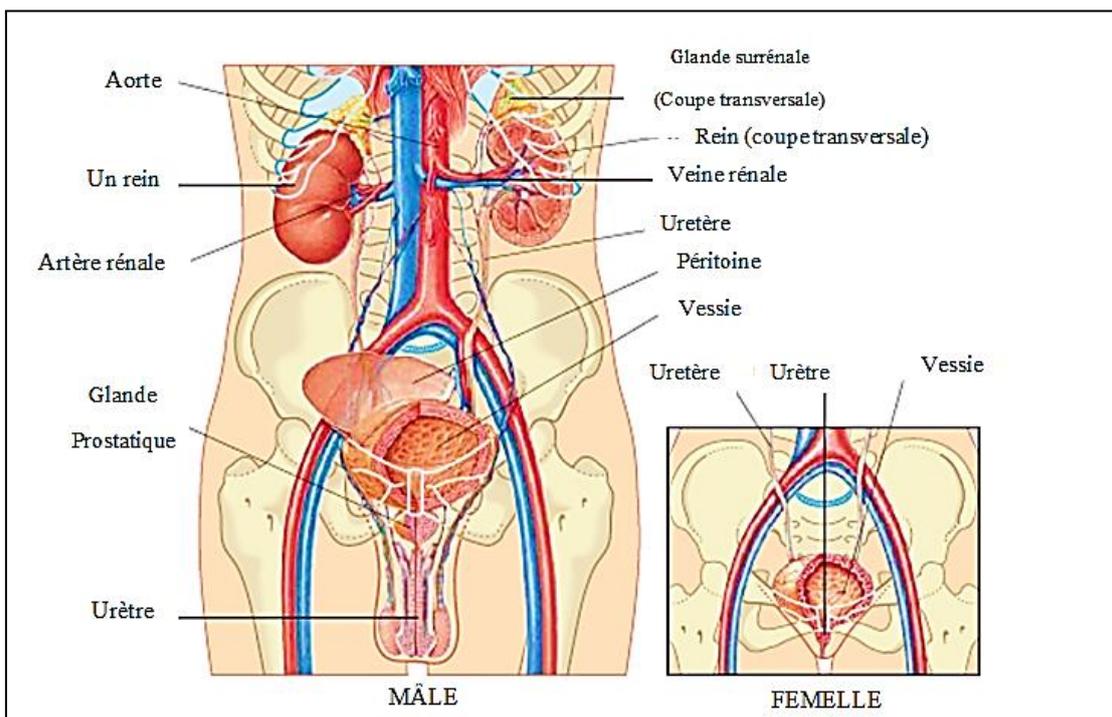


Figure 2. Anatomie de l'appareil urinaire (Burns et Hamblin, 2007).

L'appareil urinaire comprend donc :

1. Les reins

Le rein est un organe pair qui sécrète l'urine. Il est situé de chaque côté de la colonne vertébrale dans la région lombaire, en arrière du péritoine. Les reins sécrètent l'urine et

exerce une activité de glande endocrine, avec production de substances vasopressives comme la rénine (**Quevauvilliers et al., 2007**).

2. Les uretères

Les uretères relient les bassinets à la vessie, leur rôle est d'acheminer l'urine dès sa formation dans les bassinets jusqu'à la vessie. Cette fonction est facilitée par la structure de leur paroi qui est composée de trois couches tissulaires superposées : une couche interne, une couche musculaire intermédiaire (la muqueuse) et une couche externe constituée d'un tissu conjonctif fibreux (**Anonyme, 2006**).

3. La vessie

Réservoir musculaire dans lequel l'urine, qui s'écoule par les uretères, s'accumule dans l'intervalle des mictions ; elle s'évacue par l'urètre. La vessie est située dans la cavité pelvienne, en arrière du pubis (**Quevauvilliers et al., 2007**).

4. L'urètre

Une petite structure tubulaire qui draine l'urine de la vessie. Chez les femmes, il mesure environ 3 cm de long et se trouve directement derrière la symphyse pubienne, en avant du vagin. Chez les hommes, il mesure environ 20 cm de long et commence au niveau de la vessie, passe par le centre de la prostate, passe entre deux feuilles de tissu reliant les os pubiens et passe finalement à travers le méat urinaire du pénis (**Marie, 2013**).

5. L'urine

Le terme « urine » est un mot issu du latin : *urina* et du grec : *ouron*. C'est un liquide excrémental, sécrété par les reins et excrété par les voies urinaires par filtration du sang. L'urine contient en poids, environ 95 % d'eau et 5 % de composants organiques et minéraux (**Quevauvilliers et al., 2009**).

L'urine est principalement composée de (**Hallouët et Borry, 2009**) :

- 96% d'eau ;
- Sodium : 100 à 300 mmol/24h ;
- Potassium : 50 à 100 mmol/24h ;
- Chlore : 80 à 270 mmol/24h ;
- Phosphate : 16 à 48 mmol/24h ;

- Urée : 335 à 500 mmol/24h ;
- Créatinine F : 9 à 12 mmol/24h et Créatinine H : 10 à 22 mmol/24h ;
- Acide urique : 2.4 à 7.5 mmol/24h ;

II. Infection de l'appareil urinaire

1. La voie ascendante

La voie ascendante est la voie de contamination la plus fréquente (97% des cas), l'infection se fait le plus souvent par l'urètre et la prolifération bactérienne est favorisée par (Caron, 2003).

- La stase urinaire : miction peu fréquente ou incomplète (résidus post-mictionnel) ;
- Un corps étranger calcul ou sonde vésicale ;
- La présence de glucose dans l'urine ;
- La présence de facteurs de virulence spécifiques de bactéries uropathogènes.

2. La voie hématogène (localisation rénale d'une septicémie)

La voie hématogène est très rare, au maximum 3% des cas (Bruyere *et al.*, 2008). Les germes de la voie hématogène sont donc le plus souvent spécifiques tel que *Staphylocoque aureus*, *Candida*, *Mycobacterium tuberculosis* etc. (Vorkafer, 2011).

III. Facteurs de risque liés aux infections urinaires

L'ensemble des facteurs de risques favorisant les infections urinaires (IU) est résumé dans le tableau ci-dessous :

Tableau 2. Facteurs de risques favorisant les infections urinaires (Lobel et Soussy, 2007).

Age avancé	<ul style="list-style-type: none"> • L'incontinence, les dysfonctionnements mictionnelles, le sondage urinaire, l'affaiblissement du système immunitaire.
Sexe	<ul style="list-style-type: none"> • L'urètre chez le sexe féminin est court (3-4 centimètres) et topographiquement proche du vagin et du périnée qui sont régulièrement colonisée par des bactéries d'origines fécales par

	<p>contre l'urètre masculin est long de 20 centimètres et est moins exposé aux infections.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grossesse et ménopause.
Facteurs anatomiques	<ul style="list-style-type: none"> • Anomalies génito-urinaires fonctionnelles (résidus post mictionnel, Incontinence...) et anatomiques (prolapsus) liées à l'âge favorisant les infections urinaires des femmes ménopausées ; • Rétrécissement et calculs urétraux (chez l'homme surtout) ; • Colonisation du gland et du prépuce chez les hommes non circoncis ; • Les anomalies congénitales qui sont le premier facteur de risque des infections urinaires ;
Facteurs comportementaux	<ul style="list-style-type: none"> • Rapports sexuels fréquents et récents, • Utilisation de diaphragme vaginal et de spermicides à but contraceptif ; • Rapports anaux ; • Mictions différées après rapports sexuels ; • Prise récente d'antibiotique, quel que soit le motif de prescription ;

IV. Les différents types d'infections urinaires

Selon **Audenet et Bruyère (2015)**, on distingue :

- Les IU simples ; survenant chez des patients sans facteur de risque de complication ;
- Les IU à risque de complication ; présentant au moins un des facteurs de risque précédemment cités.

Selon **Afssaps (2008)**, Il existe trois types d'IU selon l'organe touché (l'urètre, la vessie et les reins). Lorsque l'infection se localise au niveau de l'urètre on parle d'urétrite. Lorsqu'elle remonte au niveau de la vessie c'est la cystite et si elle atteint les reins, on parle de pyélonéphrite.

1. L'urétrite

C'est une infection touchant uniquement l'urètre. Elle entraîne une difficulté à uriner (dysurie), une douleur à l'écoulement de l'urine, et généralement un écoulement urétral. Chez l'homme, l'urétrite non traitée correctement expose au risque ultérieur de rétrécissement de l'urètre (**Himi, 2016**).

2. La cystite

Résulte d'une réponse inflammatoire à l'adhésion des bactéries à la surface de la muqueuse de la vessie ou de l'urètre (**Pilly, 2018**). Cela commence par une contamination bactérienne de la région vaginale et péri urétrale qui, selon **Gerber (2003)** est favorisée par :

- Une prédisposition génétique, en relation complexe avec les groupes sanguins des femmes ;
- L'emploi de spermicides et de diaphragmes comme contraceptifs ;
- Le manque d'œstrogènes.

L'ascension des bactéries de l'urètre jusqu'à la vessie (infection ascendante) est liée à des facteurs mécaniques (surtout l'activité sexuelle) et des facteurs bactériens tels que la motilité et l'adhésion des bactéries (**Gerber, 2003**)

Symptomatologie (**Anglaret et Mortier, 2002**) :

- Pollakiurie : mictions fréquentes a peu abondantes, avec parfois impériosité ;
- Brulures mictionnelles ;
- Urines troubles, parfois hématurie macroscopique ;
- Une cystite peut être totalement asymptomatique, révélée par l'examen microscopique des urines (cas fréquent pendant la grossesse).

3. Pyélonéphrite aigue

C'est un état inflammatoire transitoire d'origine infectieux, atteignant le rein et sa voie excrétrice responsable de l'œdème et d'un afflux leucocytaire (**Pilly, 2018**). Elle peut ou non être précédée d'une cystite et elle est considérée comme simple, sans obstruction et sans hypotension, lorsqu'elle est unilatérale chez un patient en bonne santé (**Emonet et al., 2011**).

Par contre, une pyélonéphrite compliquée est une infection bilatérale, souvent associée à un obstacle sur les voies urinaires (calcul ou malformation) ou à la présence d'un abcès, de l'aire lors d'imagerie (pyélonéphrite emphysémateuse). Elle est souvent associée à une immunosuppression (**Emonet *et al.*, 2011**).

Symptomatologie (**Anglaret et Mortier, 2002**) :

- Un début brutal ;
- Une fièvre élevée supérieure à 38,8 avec frisson ;
- Une douleur lombaire le plus souvent unilatérale localisée ;
- Des signes inconstants de cystite.

4. Bactériurie asymptomatique

En absence des symptômes cliniques, une croissance bactérienne au niveau urinaire résulte généralement d'une colonisation bactérienne. Cette situation est fréquemment rencontrée chez les personnes âgées, les patients atteints de diabète et ceux ayant des cathéters urinaires (**Thirion et Williamson, 2003**).

5. Prostatite

5.1. Prostatite aigue

La prostatite aigue (PA) est une inflammation d'origine bactérienne de la glande prostatique (**Lobel et Soussy, 2007**). Les symptômes apparaissent brusquement avec une fièvre à 40 °C, accompagnée de frissons, d'un malaise général d'allure grippale, de brûlures urinaires et d'une émission d'urines purulentes (**Meyrier, 2003**).

5.2. Prostatite chronique

Il s'agit d'une entité difficile à diagnostiquer, les risques principaux de l'échec thérapeutique de la PA sont les récides et le passage à la chronicité. Cette évolution vers la prostatite chronique bactérienne s'explique par la formation de « biofilms bactériens » (**Lobel et Soussy, 2007**).

V. Les infections urinaires d'origine bactérienne

Les infections urinaires d'origine bactérienne constituent la principale cause d'infections urinaires. Les espèces bactériennes les plus souvent incriminées varient en fonction de l'âge, le sexe et l'état de santé des personnes atteintes.

1. Prévalence

La flore normale de l'urètre distal est composée de staphylocoques à coagulase négatif, *Streptococcus viridans* non hémolytiques, de lactobacilles, de corynébactéries, de *Neisseria* spp. et d'autres bactéries non pathogènes (**Léone et al., 2000**).

On note que les pH extrêmes, l'hypertonie de l'urée et la présence de résidus acides limitent la croissance bactérienne (**Léone et al., 2000**). L'infection urinaire fait suite à une colonisation de l'urètre par la flore rectale ou vaginale (**Emonet et al., 2011**). Lors de cystite simple, *Escherichia coli* est l'agent responsable de la plupart des IU (**Thirion et Williamson, 2003**). Les IU compliquées sont causées souvent par *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Morganella* spp., *Enterococcus* spp. et parfois par *Pseudomonas aeruginosa* (**Emonet et al., 2011**). Le tableau ci-dessous résume la répartition des bactéries responsables d'IU selon le type de ces dernières :

Tableau 3. Prévalence des IU selon les espèces (**Mouton et al., 2000**).

Type d'infection	Espèces bactériennes habituelle
Cystite simple	<i>Escherichia coli</i> (80%) ; <i>Proteus mirabilis</i> ; Autres bacilles à gram négatif (<i>Klebsiella</i> ...) ; <i>Enterococcus</i> ; <i>Staphylococcus aureus</i> ; <i>Staphylococcus</i> à coagulase négative.
Cystite récidivante	<i>Proteus mirabilis</i> (lithiase) ; Autres bacilles gram négatif.
Infection urinaire compliquée communautaires (pyélonéphrite...)	<i>E. coli</i> ; Autres bacilles à gram négatif.
Infection urinaires compliquées nosocomiales (après investigation, chirurgie urologique, cathétérisme vésicale prolongé...)	<i>Klebsiella</i> ; <i>Enterobacter</i> ; <i>Serratia</i> ; <i>Proteus</i> indole positif ; <i>Providencia</i> ; <i>Citrobacter</i> ; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .

2. Facteurs de virulences des bactéries responsables d'IU

La virulence d'une bactérie au niveau urinaire est principalement déterminée par la présence de facteurs d'adhérence, la majorité des *E. coli* pathogènes ont la capacité de se lier aux récepteurs des cellules épithéliales à l'aide d'organelles filamenteuses que l'on retrouve à leur surface (**Thirion et Williamson, 2003**).

Un autre facteur de virulence bactérienne est la capacité des bactéries de se reproduire dans l'urine (synthèse d'acides aminés bactériens, enzymes, protéines et endotoxines habituellement absents dans l'urine), et leur capacité d'adaptation aux facteurs urinaires inhibant la prolifération bactérienne (osmolarité, acides organiques, anticorps produits localement...) (**Gerber, 2003**). Il existe aussi d'autres facteurs, telle leur capacité de se mouvoir pour progresser vers la vessie à partir de l'urètre. Le développement des connaissances sur les facteurs de virulence pourra mener possiblement à l'optimisation des outils thérapeutiques et expliquer la réussite ou l'échec de ceux déjà existants (**Thirion et Williamson, 2003**).

3. Détermination de la sensibilité bactérienne aux antibiotiques

En pratique bactériologique, la détermination de sensibilité bactérienne à un antibiotique se fait à travers « l'antibiogramme ». C'est une technique spécifique ayant pour but de déterminer l'action d'un ou de plusieurs molécules d'antibiotiques sur le germe étudié (**Adam, 2005**).

3.1. Technique par diffusion

La méthode par diffusion réalise le classement en utilisant la relation entre CMI (Concentration minimale inhibitrice) et diamètre de l'inhibition autour d'une source d'antibiotique (disque de papier le plus souvent) ; la lecture est donc relativement directe. Le diamètre d'inhibition est comparé à des diamètres critiques prédéfinis pour chaque antibiotique [MAX (D) et Min (d)] : en dessous d'un diamètre critique inférieur (d) la souche est classée R, au-dessus d'un diamètre critique supérieur (D) la bactérie est classée S (**Cavallo, 2015**).

Sur un milieu gélosé (Mueller-Hinton) spécifiquement destiné à cette méthode, une culture pure de la souche à étudier estensemencée en stries superficielles très serrées en trois couches successives et perpendiculaires. Des disques de papier buvard imprégnés d'antibiotiques à concentrations données sont déposés à la surface de la gélose, ces

derniers diffusent très rapidement de manière uniforme autour de chaque disque (**Talibi, 2008**).

Après incubation à 37°C dans les conditions requises, une zone d'inhibition entoure les disques d'antibiotiques, signifiant une absence de culture et donc ; un effet positif de l'antibiotique testé (**Talibi, 2008**).

3.2. Lecture et interprétation

Les résultats des antibiogrammes sont exprimés sous forme de catégories cliniques (Sensible, Résistant et Intermédiaire), qui sont destinées à guider vers le choix d'un antibiotique pour le traitement d'une infection urinaire (**Vandepitte, 1973**).

Tableau 4. Critères de catégorisation des souches bactériennes selon les valeurs critiques (**Talibi, 2008**).

	Sensible	Résistant	Intermédiaire
Diamètre	Diamètre $\geq D$	Diamètre $< d$	$d < \text{Diamètre} < D$
Succès thérapeutique	Une forte Probabilité de succès dans le cas d'un traitement par voie systémique avec la posologie recommandée	Une faible probabilité de succès quel que soit le type de traitement et la dose d'antibiotique utilisée	Le succès est imprévisible

3.3. Limite importante

Tous les tests de laboratoire utilisent des milieux de culture empiriques qui ne reflètent pas la composition des diverses parties du corps : le pH et la force ionique de l'urine ou de la bile, à titre d'exemple, ne sont pas les mêmes du milieu. Les bactéries étudiées sont dans un état physiologique assez éloigné de celui qu'elles ont in vivo. Les phénomènes de biofilm et de bactéries adhérentes ne sont pas pris en compte, pas plus que les carences des bactéries présentes dans l'organisme (**Schulz et al., 2012**).

3.4. Infections urinaires et résistance aux antibiotiques

La résistance bactérienne aux antibiotiques dans le cas des infections urinaires est un problème majeur de santé publique. Cette résistance est principalement due à l'utilisation massive d'antibiotiques avec ou sans prescription, mais aussi à leur présence en doses non négligeables dans les viandes (**Thirion et Williamson, 2003**).

La plupart des infections urinaires sont causées par des entérobactéries naturellement résistantes à la pénicilline G et M et ayant développé la capacité de production d'enzymes des résistances aux autres antibiotiques de la famille des β -lactamines (pénicillines et céphalosporines), Ils sont ainsi classés en 4 groupes (**Letertre, 2014**) :

- **Groupe 1** : absence de β -lactamase (*E. coli*, *P. mirabilis* ...);
- **Groupe 2** : producteur d'une pénicillinase induisant une résistance aux antibiotiques de la famille des pénicillines (*Klebsiella spp...*);
- **Groupe 3** : producteur d'une céphalosporinase induisant une résistance aux antibiotiques de la famille des céphalosporines (sauf les Céphalosporines de 3^{ème} génération : C3G) et aux aminopénicillines (*Enterobacter spp*, *Serratia spp...*);
- **Groupe 4** : producteur d'une pénicillinase et d'une céphalosporinase induisant une résistance aux pénicillines et aux céphalosporines (sauf les C3G).

Il existe une tendance inquiétante à la hausse de la résistance aux antimicrobiens chez les pathogènes responsables d'IU. Ce phénomène était surtout observé chez les patients présentant des comorbidités telles que le diabète ou la néphropathie par reflux. De plus, la résistance était plus fréquente chez les pathogènes nosocomiaux. Cependant, actuellement, la résistance aux antimicrobiens est également notée dans un nombre important d'infections communautaires. Ce n'est pas limité à un pays en particulier mais c'est un phénomène mondial (**Nickel, 2007**).

Certaines entérobactéries produisent une β -lactamase à spectre élargi (BLSE) qui inhibe toutes les β -lactamines, y compris les C3G (**Letertre, 2014**). Dans une étude récente en Inde réalisée par **Metri et al. (2012)** et ciblant les souches productrices de BLSE dans les pathogènes urinaires, il a été constaté que 40% des souches d'*E. Coli* et 45% des souches de *Klebsiella* produisaient des BLSE.

Dans une méta-analyse récente, des niveaux significatifs de résistance aux antimicrobiens ont été notés pour *E. coli* dans les infections urinaires pédiatriques. Le niveau de résistance a été noté plus élevé dans les régions du monde où les agents antimicrobiens sont disponibles en vente libre. Cependant, outre cette mauvaise utilisation des agents antimicrobiens, d'autres facteurs tels que l'utilisation non réglementée d'antimicrobiens chez le bétail contribuent également à ce phénomène de résistance croissante (**Bryce et al., 2016**).

Dans une autre étude norvégienne des niveaux très élevés de résistance aux agents antimicrobiens couramment utilisés pour le traitement des IU tels que l'ampicilline et la nitrofurantoïne. UTI est souvent traitée de manière empirique. Par conséquent, les lignes directrices pour le traitement des infections urinaires doivent prendre en considération ces changements dans les modèles de résistance (**Fagan et al., 2015**).

VI. Effet des infections urinaires sur les caractères physicochimiques des urines

En général, les propriétés physicochimiques et le volume urinaires sont très variables et dépendent de plusieurs facteurs. La présence d'une infection urinaire peut être la cause d'une modification majeure de ses paramètres. A titre d'exemple, Le pH normal de l'urine est légèrement acide, «4,5 à 8,0 ». Un pH urinaire de 8,5 ou 9,0 indique parfois la présence d'un microorganisme, tel que *Proteus*, *Klebsiella* ou *Ureaplasma* dans les urines ; par conséquent, un patient asymptomatique avec un pH élevé signifie une infection urinaire indépendamment des autres résultats des tests d'urine (**Bono et Reygaert, 2020**).

De même, l'urine ou la bile, à titre d'exemple, ne possèdent pas les mêmes propriétés physico-chimiques du milieu de l'antibiogramme. Ce dernier ne reflète donc pas le destin réel de l'antibiotique une fois à l'intérieur de l'organisme, ni la réaction des bactéries vis-à-vis des antibiotiques testés car elles sont dans un état physiologique assez éloigné de celui qu'elles ont *in vitro*. Également, les phénomènes de biofilm et de bactéries adhérentes ne sont pas pris en compte dans une boîte de Pétri, pas plus que les carences nutritionnelles des bactéries présentes dans l'organisme (**Schulz et al., 2012**).

En littérature, il est facilement remarquable que l'effet des infections urinaires sur les propriétés physicochimiques des urines et l'effet de ces derniers sur la sensibilité bactérienne aux antibiotiques sont très peu étudiés. Dans le prochain chapitre, nous tentons de synthétiser les travaux scientifiques qui se sont intéressés à l'interaction bactérie-

antibiotique, soit dans un environnement naturel (l'hôte), soit *in vitro* en simulant l'instabilité abiotique (pH et salinité) des différents organes du corps.

Chapitre III

Avancées et Perspectives

Ce travail était censé être une suite d'un travail de Master réalisé durant l'année universitaire 2018/2019. Pour résumer, le précurseur de ce travail (**Chelkia et Gueriani, 2019**) évalue l'interaction bactérie-antibiotique sous stress environnemental dû au pH et à la salinité. Pour ceci, deux souches bactériennes *Escherichia coli* ATCC 25922 et *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 ont été utilisées. Elles ont été testées vis-à-vis de deux antibiotiques chacune ; Gentamycine/Acide Nalidixique pour *E. coli* et Gentamycine/Ceftazidime pour *P. aeruginosa*. Le stress a été appliqué soit directement en modifiant la composition du milieu de culture de l'antibiogramme, soit de façon précoce sur l'inoculum à tester. Les résultats obtenus ont clairement montré que le stress environnemental affecte sévèrement la réponse bactérienne aux antibiotiques.

L'objectif initial du présent mémoire était de passer de cas de stress standard, appliqué *in vitro* sur des souches de référence, vers une étude simulant les propriétés abiotiques des échantillons d'urines (pH et salinité). L'objectif global en est d'étudier le comportement des bactéries responsable d'IU vis-à-vis des antibiotiques dans des conditions de stress similaire à leur environnement naturel (l'urine). Le travail a été orienté, suite aux circonstances mentionnées en introduction, vers une synthèse théorique ouvrant des perspectives vers ce genre d'investigations au futur.

I. Avancées

L'adaptation des microorganismes, de façon progressive, aux antibiotiques a obligé les scientifiques à poursuivre le chemin des travaux visant à chercher, identifier et synthétiser de nouvelles molécules de cet ordre thérapeutique (**Matyara et al., 2008**). L'apparition menaçante et continue des résistances bactériennes aux antibiotiques n'est pas uniquement due à la forte pression de sélection exercée par l'utilisation excessive des antibiotiques, mais aussi aux changements climatiques et à la mauvaise posologie lors des traitements appliqués faces aux agents pathogènes (**Stanley et al., 2007**).

A nos jours, l'effet de tous les antibiotiques sur la quasi-totalité des souches pathogènes est déjà étudié. Cependant, la plupart des tests sont réalisés dans des conditions standards et n'ayant rien à voir avec l'environnement auquel ils sont censés avoir effet. En fait, les résultats obtenus du travail de l'année passée laissent penser que les variations dans les valeurs du pH et de la concentration de sel dans le milieu

Muller Hinton affectent considérablement le comportement bactérien vis-à-vis des antibiotiques testés.

La structure chimique des antibiotiques peut être fortement liée aux changements de leurs effets antibactériens une fois confrontés aux conditions de stress. La structure chimique d'un antibiotique permet, dans une proportion non négligeable, de comprendre le comportement de l'antibiotique sous stress abiotique. Elle influence l'activité antibactérienne, les performances pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (solubilité, absorption, diffusion tissulaire etc.) et la non susceptibilité aux mécanismes de résistances des bactéries. De plus la connaissance des **Relations Structure-Activité (RSA)** est une des bases nécessaires à la compréhension des mécanismes de résistances développés par les bactéries (**Démoré et al., 2016**).

1. Effet de la salinité

Les stress environnementaux coexistent souvent lorsque les bactéries rencontrent un traitement antibiotique à l'intérieur du corps humain. La réponse cellulaire aux facteurs de stress environnementaux peut modifier le schéma d'expression génique global des bactéries et leur sensibilité/résistance à un antibiotique. Cependant, la relation entre la réponse cellulaire au stress et la sensibilité aux antibiotiques reste mal déchiffrée aujourd'hui (**Zhu et Dai, 2018**).

Tel que démontré dans la figure 3, le taux de croissance bactérienne diminue considérablement avec l'augmentation des concentrations de tétracycline dans des conditions normales (rouges). Dans des conditions de forte teneur en sel, bien que le taux de croissance soit beaucoup plus faible que dans des conditions normales en milieu sans médicament, il diminue très lentement avec des concentrations croissantes de tétracycline (violets). Le taux de croissance dans des conditions à forte teneur en sel dépasse celui dans des conditions normales lorsque la concentration en tétracycline est de 1 μM . Ce résultat montre qu'une teneur élevée en sel peut conduire à une protection croisée contre les antibiotiques.

Selon **Masi et al. (2017)**, le stress salin peut altérer la concentration intracellulaire de certaines protéines. Ce qui pour conséquence une réduction drastique de la perméabilité et de l'efflux des antibiotiques. Dans l'étude précédemment cité de (**Zhu et Dai, 2018**), il a été postulé que les protéines de porine

OmpF et OmpC sont parmi les protéines membranaires externes les plus abondantes et sont proposées pour être responsables du contrôle de l'afflux de médicaments dans les cellules. D'autre part, AcrAB-TolC est le principal système de pompe à efflux multidrogues qui pompe un médicament hors de la cellule pour réduire sa concentration intracellulaire efficace. Zhu et Dai ont donc appliqué la spectrométrie de masse quantitative et la PCR en temps réel pour mesurer l'expression relative de l'ensemble ompF, ompC, acrA, acrB et tolC dans des milieux normaux et salins. Comme résultats, les niveaux d'expression relatifs d'acrA, acrB et tolC augmentent fortement sous stress. L'expression de l'OmpF diminue fortement tandis que l'expression de l'ompC augmente remarquablement dans des conditions à forte teneur en sel. En conclusion, la diminution de la sensibilité aux antibiotiques sous forte teneur en sel peut être attribuée à une augmentation de l'efflux de médicament, à une diminution de l'afflux de médicament (médiée par OmpF), ou aux deux.

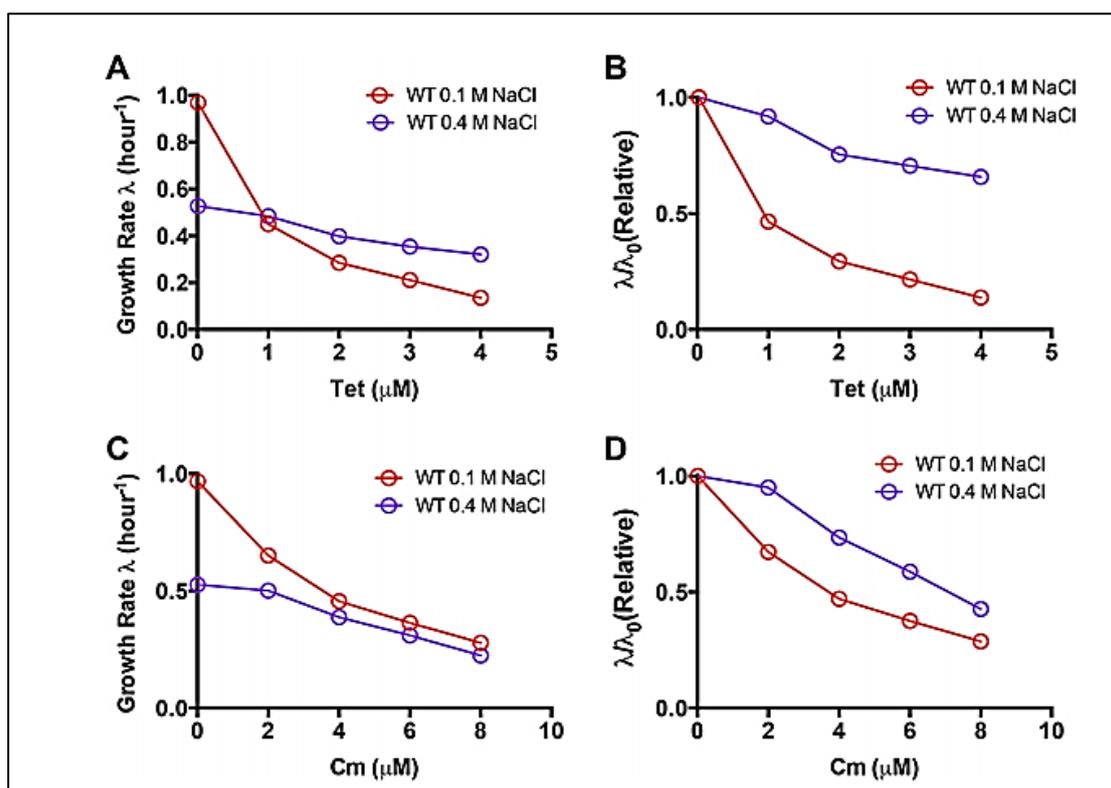


Figure 3. Effet du stress salin sur la réponse de *E. coli* aux antibiotiques Tétracycline et Chloramphénicol (Zhu et Dai, 2018).

Dans le travail de Beggs et Andrews (1976), la sensibilité des aminoglycosides au sel et son action sur les deux bactéries *Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli* ont été évalués. Ils ont démontré que, quelques soient les ions

utilisés, la protection de *E. coli* contre la gentamycine augmente avec l'augmentation du stress. Ils ont également trouvé que les variations de la force ionique influencent significativement l'efficacité des aminosides contre les deux souches testées.

Dans une étude réalisée par **Coronado *et al.* (1995)**, 13 souches modérément halophiles appartenant aux genres *Chromohalobacter*, *Deleya*, *Halomonas*, *Vibrio* et *Volcaniella* ont été testées vis-à-vis des antibiotiques : ampicilline, gentamycine, kanamycine, néomycine et streptomycine. En général, les résultats obtenus montrent clairement que les concentrations élevées en sels diminuent considérablement le pouvoir antibactérien de la plupart des antibiotiques testés.

Les auteurs ont suggéré plusieurs explications de l'augmentation de la tolérance aux agents antimicrobiens sous stress salin ; le sel inactive l'antibiotique comme dans le cas des tétracyclines, connues pour être inactivées par des ions inorganiques, éventuellement par chélation. Pareillement, le sel peut modifier la structure des antibiotiques, altérant leur capacité à pénétrer dans la cellule. Il peut également diminuer la perméabilité membranaire des bactéries vis-à-vis des antibiotiques en altérant les structures réceptrices de telles molécules, s'associant à une perte de leur activité intracellulaire.

2. Effet du pH

En 1983, Bauearnfeind démontra qu'une activité bactériostatique accrue de fluoroquinolones, ciprofloxacine et norfloxacine contre *Proteus mirabilis* est constaté aux pH élevés. De même, **Mou (1962)** démontra que les fluoroquinolones, cotrimoxazole, aminoglycoside et les macrolides fonctionnent de manière optimale aux pH alcalins, tandis que les tétracyclines, nitrofurantoïne et un bon nombre de beta lactames testés montrent une activité plus élevée dans des conditions plus acides. Également, les sulfaméthoxazole, l'oxacilline, l'acide clavulanique, la vancomycine et la clindamycine ne sont pas affecté par le pH.

Le pH, comme la salinité, affecte également le fonctionnement et la structure des microorganismes. Les microbes, tels que les bactéries, sont sensibles à la concentration en ions hydrogène qu'ils trouvent dans leur environnement. Les grosses protéines sont affectées par le pH. Leur forme change (ils se dénaturent) et entraînent très souvent une altération des charges ioniques de la molécule (**Ratzke et Gore,**

2018), ce qui peut expliquer la perte de l'activité de certains antibiotiques en état de stress.

Yang et al. (2014) ont étudié l'impact du pH à une gamme de 5 à 8 sur l'efficacité de 24 antibiotiques largement utilisés contre des souches uropathogènes courantes (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus* et *S. epidermidis*). Pour ceci, des antibiogrammes standards des cultures préalablement soumises au stress dû au pH, et des tests de micro dilutions en bouillon à pH variables et contenant, ou non, des antibiotiques ont été utilisés afin de déterminer les CMI.

Les résultats ont montré que pour 18 des 24 agents antimicrobiens testés, le PH a joué un rôle important dans leurs activités inhibitrices. Les quinolones (fluoroquinolones), les cotrimoxazoles, les aminoglycosides et les macrolides ont montré une augmentation d'activités aux pH élevés, avec des valeurs de CMI plus basses à pH 8 et plus élevées à pH 5. Yang et ses collègues ont postulé que c'est probablement dû à l'augmentation des interactions zwitterioniques avec les porines et les lipides membranaires à pH élevé, favorisant une accumulation bactérienne accrue.

Yang et ses collègues ont suggéré que, selon **Eisenberg et al. (1984)**, les résultats obtenus étaient dû à des augmentations du potentiel électrique à travers la membrane bactérienne à pH élevé, conduisant à une absorption accrue des antibiotiques. D'autre part, les tétracyclines, les nitrofurantoïne et de nombreux β -lactames testés ont montré leur activité la plus élevée dans des conditions plus acides avec des valeurs de CMI plus basses à pH 5. Le sulfaméthoxazole, l'oxacilline, l'amoxicilline, la vancomycine, l'imipenème et la clindamycine étaient insensibles aux variations du pH.

Irwin et al. (2013) se sont également intéressés à l'évaluation de l'effet du pH sur la croissance et la sensibilité de *Proteus mirabilis* (pathogène producteur d'uréase) en mode plancton et biofilm aux antimicrobiens quinolones. La bactérie en question a été isolée d'un patient atteint du catharisme à long terme ; une infection urinaire entraînant l'élévation du pH urinaire et provoquant une incrustation du cathéter urinaire à travers la formation de biofilm cristallin.

La souche a été cultivée dans un bouillon Muller Hinton ajusté à des valeurs de pH allant de 5 à 10 avec l'addition, ou non, d'acide chlorhydrique ou de sodium

hydroxyle et en présence/absence des trois antibiotiques : acide nalidixique, norfloxacin et ciprofloxacine à des différentes concentrations. La sensibilité de la bactérie aux antibiotiques à ces valeurs de pH a été déterminée par mesure des CMI, CMB (concentration minimale bactérienne) et CMEB (concentration minimale d'éradication de biofilm). La croissance bactérienne a été déterminée par turbidimétrie.

Dans cette étude, le pH alcalin a augmenté les activités bactériostatiques et bactéricides des fluoroquinolones testées contre le germe *P. mirabilis* à ses deux états plancton et biofilms. Les valeurs CMB et CMEB pour la ciprofloxacine ont diminué environ 6000 fois et 10 fois, en variant les valeurs du pH de 5 à 9, respectivement. Également, le potentiel destructeur des 3 agents a été plus rapide à pH 7, pH optimal de croissance bactérienne en absence d'antibiotique. A pH 5, la norfloxacin s'est avérée inefficace contre le biofilm de *Proteus mirabilis* testé à des concentrations allant jusqu'à 200 mg/L. Aussi, la sensibilité bactérienne aux fluoroquinolones a remarquablement augmenté avec le pH.

Selon Irwin *et al.*, le pH a eu des effets sur l'absorption, l'état d'ionisation et donc la capacité des quinolones à atteindre leur cible intracellulaire. Les pH alcalins augmentent l'activité bactéricide et bactériostatique des quinolones contre le plancton et biofilm de *P. mirabilis*, justifiant l'utilisation de ces agents pour le traitement des infections de cathéter urinaire.

Les résultats de **Timmers et Sternglanz (1978)** suggèrent que la liaison de la norfloxacin, analogue d'acide nalidixique, à l'ADN dépend du pH et de la Force ionique ; La liaison de la norfloxacin à l'ADN plasmidique a un pH optimum compris entre 4,5 et 6,5. Elle diminue fortement lorsque le pH augmente ou diminue. La liaison de la norfloxacin est inhibée par l'augmentation de la concentration du sel également.

L'effet du pH sur l'activité des antibiotiques a été très peu étudié au passé. Le tableau ci-après résume les travaux réalisés sur l'étude de l'effet du pH sur l'activité de quelques antibiotiques à usage habituel

Tableau 5. Effets du PH sur l'activité de quelques antibiotiques (Mou, 1962).

Antibiotique	Bactérie	Constatation significative
Sulfanilamide	<i>Divers</i>	Plus efficace dans les urines alcalines (pH alcalin)
Sulfathiazole	<i>Staphylococcus faecalis</i> <i>E. coli</i>	Plus efficace à PH 5.5 qu'à pH 7.2
Pénicilline Streptomycine	<i>Divers</i>	Plus efficace à pH 5 qu'à pH 7 Moins efficace à pH 5 qu'à pH7
Pénicilline	<i>S. aureus</i>	Moins efficace lorsque le pH augmente de 7.5 à 7.7
Streptomycine	<i>S. aureus</i> <i>E. coli</i>	Plus efficace lorsque le pH passe de 5.3 à 7.3
Chloramphénicol	<i>S. aureus</i> <i>E. coli</i>	Moins efficace à pH 6.6, meilleur à des valeurs de pH plus élevées et plus basses
Streptomycine	<i>Divers</i>	Plus efficace en milieu alcalin
Streptomycine	<i>E. coli</i> <i>P. vulgaris</i>	Plus efficace en milieu alcalin
Nitrofurantoïne Streptomycine	<i>Divers</i>	L'activité a été meilleure dans les conditions acides

II. Perspectives

Les travaux réalisés jusqu'aujourd'hui ouvrent un champ large de perspectives afin de comprendre l'effet du stress sur molécules antibactériennes utilisées en thérapeutique. Il est également important de signaler l'absence d'une corrélation logique entre l'évolution du stress et son effet sur l'interaction bactérie-antibiotique. Ce qui est peut-être dû à la grande diversité des modes d'action des molécules antibactériennes et à la diversité de leurs cibles spécifiques.

Malgré l'importance de ce champ de recherche et l'émergence constante des résistances aux antibiotiques, ce champ reste très peu abordé par les scientifiques. Une compréhension plus profonde de l'effet du stress sur les bactéries pathogènes et sur

les antibiotiques une fois au site de l'infection est nécessaire pour l'élaboration de plans thérapeutiques plus efficaces. De plus, une meilleure compréhension des modalités de réponse bactérienne aux stress et l'effet de ce dernier sur les structures chimiques des antibiotiques et leurs récepteurs bactériens respectives est un champ à découvrir.

Conclusion

Conclusion

Le peu de travaux réalisés sur l'effet des stress abiotiques (pH et salinité) sur l'interaction bactérie-antibiotique révèle une grande variabilité et une hétérogénéité incontestable des résultats obtenus. Cette divergence est due aux différences remarquables dans les structures des antibiotiques, réagissant différemment aux conditions de stress, mais aussi à la diversité des espèces pathogènes étudiées et de leurs mécanismes de réponse au stress.

Puisque l'activité de certains antibiotiques est altérée dans certaines conditions de stress au niveau du site d'action, l'antibiothérapie des infections en général, et particulièrement les infections urinaires, ne donnent pas de résultats stables d'un patient à un autre, même pour un germe commun. D'autres études sont nécessaires afin de mieux comprendre les conditions abiotiques des différents sites d'action des antibiotiques dans le corps humain, mais aussi leur effet sur la réponse bactérienne à une fois en place. D'autres investigations visant à comprendre la réponse bactérienne aux variations des conditions du site de l'infection et leurs effets sur la bactérie et l'agent thérapeutique sont nécessaires afin d'instaurer une antibiothérapie plus efficace au futur.

Références Bibliographiques

Références bibliographiques

- Adam JM.** (2005). Revue Francophone des Laboratoires. Le point sur l'antibiogramme au laboratoire de bactériologie médicale. Laboratoire central de bacteriologie, Paris. N ° 375. p50.
- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.** (2008). Recommandation de bonne pratique : Diagnostic et Antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. p4
- Anglaret X. et Mortier E.** (2002). Maladies infectieuses. 3^{ème} édition.
- Anonyme.** (2006). Larousse médical. Ed. Larousse, Paris, 1219p.
- Asselineau J. et Zalta JP.** (1973). Les antibiotiques ; structure et exemples de mode d'action. Herman, Paris. p: 1-2.
- Audenet F., Bruyère F. et Poupréte M.** (2015). Urologie : infection urinaire de l'enfant et de l'adulte. 3^{ème} édition. p139-140.
- Bauernfeind A.** (1983). In vitro activity of ciproflaxacin, norfloxacin and nalidixic acid. Eur J Clin microbiol2, 111_115.
- Beggs WH. et Andrews FA.** (1976). Rôle of Ionic Strength in Salt Antagonism of Aminoglycoside Action on *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. Journal of Infectious Diseases, 134(5), 500–504.
- Bono MJ. et Reygeart WC.** (2020). Urinary tract infection. statpearls (internet). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470195/>.
- Bouzenoune F., Boudersa F., Bensaad A., Harkat F. et Siad N.** (2008). Les infections urinaires à Ain M'lila (Algérie). Résistance aux antibiotiques des 239 souches isolées entre 2006 et 2007. Laboratoire central, établissement public hospitalier d'Ain Mlila, BP f55.
- Bruyere F., Cariou G., Boiteux GP., Hoznek A., Mignard JP., Escaravage L., Bernard L., Sotto A., Soussy SJ., Coloby. et le CIAFU.** (2008). Recommandation du comité d'infectiologie de l'AFU. Généralités, prog urol. p 4-8.

- Bryce A., Hay AD., Lane IF., Thornton HV., Wootton M., Costelloe C., et al.** (2016). Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 35 :i939. [PMCID : PMC4793155] [PubMed : 26801884].
- Burns DA. et Hamblin T.** (2007). The British Medical Association; Illustrated medical dictionary. Dorling Kindersley. p571. [ISBN : 0-7513-3383-2].
- Caron F.** (2003). Physiopathologie des infections urinaires nosocomiales. *Méd et Mal infect.* p ; 438-446.
- Cavallo JD.** (2015). Lecture interprétative de l'antibiogramme. Ecole du Val-de-Grâce. P22-23.
- Chelkia H. et Gueriani A.** (2019). Facteurs abiotiques et sensibilité/résistance bactérienne aux antibiotiques : impact du pH et de la salinité. Mémoire de fin d'études en microbiologie appliquée.
- Coronado MJ., Vargas C., Kunte HJ., Galinski EA., Ventosa A. et Nieto JJ.** (1995). Influence of Salt Concentration on the Susceptibility of Moderately Halophilic Bacteria to Antimicrobials and Its Potential Use for Genetic Transfer Studies. *Current microbiology* vol. 31. pp. 365-371.
- Démoré B., Grare M. et Duval R.** (2016). Généralité sur les antibiotiques par voie systémique et principe d'utilisation. P755-789
- Eisenberg ES., Mandel LJ., Kaback HR., et al.** (1984). Quantitative association between electrical potential across the cytoplasmic membrane and early gentamicin uptake and killing in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol.* r; 157:863-867.
- Emonet S., Vandelan C. et Harbarth S.** (2011). Infection urinaire de l'adulte. *Revue suisse.*
- Fagan M., Lindbaek M., Grude N., Reiso H., Romoren M., Skaare D., et al.** (2015). Antibiotic resistance patterns of bacteria causing urinary tract infections in the elderly living in nursing homes versus the elderly living at home : An

observational study. BMC Geriatr. 15 :98. [PMCID : PMC4523906] [PubMed : 26238248]

Gaudy C. et Buxeraud J. (2005). Antibiotiques : pharmacologie et thérapeutique. Elsevier SAS. p:14-15.

Gerber AU. (2003). Infection simple des voies urinaires : diagnostic, traitement et prophylaxie. Forum médicale suisse N°11. p 267-274

Guyen YN. et Baumard S. (2012). Tétracyclines. Glycylcyclines. Elsevier Masson SAS. Volume15, N°4. p 1-6.

Hallouët P. et Borry A. (2009). Mémo-guide de biologie et de physiologie humaine. Elsevier Masson SAS, Paris. p192. [ISBN : 978-2-294-70403-1].

Himi M. (2016). Infection chez les diabétiques. Thèse pour obtention de doctorat en médecine. Université de Marrakech.

Irwin NJ., McCoy CP. et Carson L. (2013). Effect of pH on their vitro susceptibility of planktonic and biofilm-grown *Proteus mirabilis* to the quinolone antimicrobials. Journal of Applied Microbiology, 115(2), 382–389.

Larpent JP. et Sanglier JJ. (1989). Biotechnologie des antibiotiques. Ouvrage publié avec le concours du centre national des lettres, Paris. p1-10.

Léone M., Arnaud C., Boisson M., Blanc -Bimar C. et Martin C. (2000). Infection urinaire nosocomiale sur sonde en réanimation : physiologie, épidémiologie et prophylaxie. 1^{ère} édition p 23-24.

Letertre BC. (2014). Infection urinaire chez la personne âgée : difficultés du diagnostic microbiologique et impact de la prescription des ECBU pour la prise en charge des personnes âgées au CHU d'Angers. Thèse pour obtention de doctorat en pharmacie.

Lobel B. et Soussy CJ. (2007). Les infections urinaires. Springer-Verlag France. p 1-6. [ISBN-13 : 978-2-287-25172-6].

Marie T. O'Toole. (2013). Mosby's medical dictionary. 9^{ème} édition, Canada, 1986p. [ISBN : 978-0-323-08541-0].

- Masi M., Réfregiers M., Pos KM. et Pagès JM.** (2017). Mechanisms of envelope permeability and antibiotic influx and efflux in Gram-negative bacteria. *Mat Microbiol* 2 :17001. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2017.1>.
- Matyara F., Kayab A. et Dinçerb Sk.** (2008). Antibacterial agents and heavy resistance in Gram-negative bacteria isolated from seawater, shrimp and sediment in Iskenderun Bay, Turkey. *Science of the Total Environment*. 407, 279-285.
- Mazri R.** (2015). Nouvelle approche des relations structure-activité dans les molécules antibiotiques. Thèse pour obtention de doctorat en chimie théorique et pharmaceutique. Université de Biskra.
- Metri BC., Jyothi P. et Peerapur BV.** (2012). Detection of ESBL in *E.coli* and *K.Pneumoniae* isolated from urinary tract infection. *Indian J Nephrol*.22 :401-2. [PMCID : PMC3544071] [PubMed : 23326060].
- Meyrier A.** (2003). Infections de l'appareil urinaire. *Encycl Méd Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Service de néphrologie, hôpital Européen Georges Pompidou. 5 p
- Mouton Y., Binger E., Deboscker Y. et Dubruil L.** (2000). Antibiotique antiviraux anti –infectieux. Édition John libbey Eurotext, Paris. p116.
- Muylaert A. et Mainil J.G.** (2012). Résistance bactérienne aux antibiotiques, leur mécanisme et leur contagiosité.
- Nauciel C. et Vildé JL.** (2005). Principales familles d'antibiotiques et leur mode d'action. Edition : Masson. Paris .49-56p.
- Nickel JC.** (2007). Urinary tract infections and resistant bacteria : Highlights of a symposium at the meeting of the 25th international congress of chemotherapy (ICC) and the 17th European congress of clinical diseases (ECCMID), Munich, Germany, *Rev Urol*.p :78-80. [PMCID : PMC1892623] [PubMed : 17592541].
- Patrick G., Guilfoile PhD., Alcamo E. et Heymann D.** (2007). Antibiotic-Resistant Bacteria. Chelsea House, New York. p15-25. <http://www.chelseahouse.com>.
- Pilly E.** (2018). Infection urinaire de l'adulte (connaitre la particularité d'infection urinaire au cours de la grossesse). 26^{eme} édition, Alénia plus, Paris. p141-147.

- Quevauvilliers J., Somogyi A. et Fingerhut A.** (2007). Dictionnaire Médical *de poche* .2^{ème} édition. Elsevier Masson S.A.S, Paris. p410-497. [ISBN 978-2-294-70129-0].
- Rahal K.** (2017). Les antibiotiques. 2^{ème} édition, Office des publications universitaires. p11.
- Ratzke C. et Gore J.** (2018). Modifying and reacting to the environmental pH can drive bacterial interactions. *PloS Biol.* 16(3): e2004, p 248.
- Schulz Ph.D.L.T., Barry C., Fox MD., Ron E., Polk Pharm D., Fidsa. et Fshea.** (2012). Can the antibiogram be used to assess microbiologic outcomes after antimicrobiel stewardship interventions ? A critical review of the literature. *Reviews of therapeutics, Pharmacology.* <https://doi.org/10.1002/j.1875-9114.2012.01163.x>
- Shapiro ED.** (1992). Infections of urinary tract *Pediatr. Infect. Dis.* 11:165-8.
- Stanley JT., Gunsalus RP., Lory S. et Perry JJ.** (2007). Biosynthesis of Monomers, Nitrogen Assimilation. *Microbial Life. Second Edition* ed. Sunderland MA: Sinauer associates Inc, 278-282.
- Talibi M.** (2008). Infection urinaire à l'hôpital Ibn Sina thèse pour obtention de doctorat en pharmacie.
- Taright SS.** (2006). La prescription en médecine dentaire. Office des publications universitaires. p15. www.opu-dz.com
- Thirion DJG. et Williamson D.** (2003). Les infections urinaires : une approche clinique N°5 p246-254.
- Mou Thomas W.** (1962). Effect of urine ph on the antibacterial activity of antibiotics and chemotherapeutic agents. *The journal of urology.* Vol. 87, No. 6. The Williams & Wilkins Co, USA. p985.
- Timmers K. et sternglanz R.** (1978). Ionization and divalent cation dissociation constants of nalidixic and oxolinic acids .*bioinorg chem*; 9 :145-155
- Vandepitte J.** (1973). L'antibiogramme. Département de Microbiologie, Hôpital Universitaire St-Raphael. p151.

- Vorkauffer S.** (2011). Les infections urinaires communautaires bactériennes de l'adulte : prise en charge thérapeutique. Thèse pour obtention de doctorat en médecine université de lorraine France.
- Yala D., Merad AS., Mohamedi D. et OuarKorich MN.** (2001). Classification et mode d'action des antibiotiques. Médecine du Maghreb, 91(1), 5.
- Yang L., Wang K., Li H., Denstedt JD. et Cadieux PA.** (2014). The Influence of Urinary pH on Antibiotic Efficacy Against Bacterial Uropathogens. Urology, 84: 731.e1e731.e7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2014.04.048>
- Zhu M. et Dai X.** (2018). High salt crossprotects *Escherichia coli* from antibiotic treatment through increasing efflux pump expression. mSphere 3 :e00095-18. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00095-18>.

Résumé

Résumé

Le comportement des microorganismes dans un environnement dépend fortement des propriétés de ce dernier. Ce travail représente une tentative d'assemblage des données scientifiques comprenant des études du comportement des bactéries responsables d'infections urinaires vis-à-vis des antibiotiques dans un état de stress. En effet, les antibiogrammes sont généralement réalisés dans des conditions standards, négligeant les propriétés niveau du site d'action. Les urines, à titre d'exemple, ont des propriétés abiotiques souvent différentes de celles que l'on rencontre dans un antibiogramme. De ce fait, il est primordial d'approfondir le peu de connaissances actuelles sur l'interaction bactérie-antibiotique dans des environnements simulant la réalité abiotique complexe de leur site d'action dans l'organisme.

Mots-clés : Stress Abiotique, Antibiogramme, Infection, Posologie

Abstract

The microorganisms' behavior in a given environment strongly depends on the properties of this latter. This work represents an attempt to assemble scientific data including studies of the comportment of bacteria that are responsible of urinary tract infections when facing antibiotics under stressed environments. Indeed, antibiograms are generally performed under standard conditions, ignoring the target site properties. Urine, for example, has different abiotic properties when compared those found in an antibiogram. Therefore, it is essential to deepen the current knowledge on the bacteria-antibiotic interaction in environments simulating the complex abiotic reality of their target site in the body.

Keywords: Abiotic stress, Antibiogram, Infection, Dosage

ملخص

يعتمد سلوك الكائنات الحية الدقيقة في البيئة بشدة على خصائص هذه الأخيرة. يمثل هذا العمل محاولة لتجميع بيانات علمية حول دراسات سلوك البكتيريا المسؤولة عن التهابات المسالك البولية في وجود المضادات الحيوية و تحت ظروف تختلف عن تلك التي يتم تطبيقها في الفحوص الروتينية. في الواقع، يتم إجراء فحص فعالية المضادات الحيوية بشكل عام في ظل ظروف ثابتة، مع إهمال الخصائص البيئية لموقع نشاطه داخل الجسم. على سبيل المثال، للبول خصائص تختلف غالبًا عن تلك تتم تحتها دراسة فعالية المضادات الحيوية في المختبر. لذلك، من الضروري تعميق المعرفة الحالية حول تفاعل البكتيريا مع المضادات الحيوية في البيئات التي تحاكي الواقع المعقد لموقع عملها في الجسم.

الكلمات المفتاحية: الإجهاد اللاأحيائي، المضاد الحيوي، العدوى، الجرعة