

**UNIVERSITE MOHAMMED V  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-**

**ANNEE : 2011**

**THESE N°:28**

**SENSIBILITE DES ENTEROBACTERIES URINAIRES A LA  
FOSFOMYCINE ET A LA NITROFURANTOINE A  
L'HOPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION MOHAMMED V DE  
RABAT**

**THESE**

*Présentée et soutenue publiquement le :.....*

**PAR**

**Mlle. ESKOURI ZOHRA**

Née le 25 Mai 1985 à Zagora

**Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie**

**MOTS CLES** : Sensibilité, Entérobactéries, fosfomycine, nitrofurantoïne.

**MEMBRES DE JURY**

**Mr. M. ZOUHDI**

Professeur de Microbiologie

**PRESIDENT**

**Mr. Y.SEKHSOKH**

Professeur agrégé de Microbiologie

**RAPPORTEUR**

**Mr. A. AMEUR**

Professeur agrégé d'Urologie

**Mr. M. RABHI**

Professeur agrégé de Médecine Interne

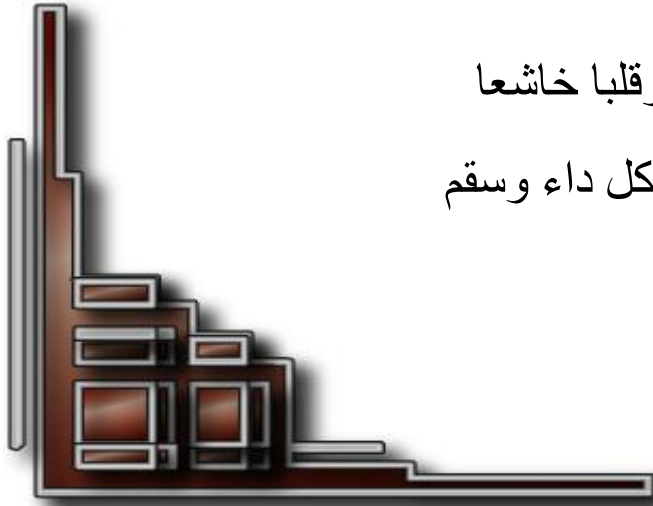
**JUGES**





سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 32



اللهم إنا نسألك علما نافعا وقلبا خاشعا  
وشفاء من كل داء وسقم



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

- 1962 - 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ  
1969 - 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 - 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 - 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 - 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 - 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

**ADMINISTRATION :**

- Doyen : Professeur Najia HAJJAJ  
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes  
Professeur Mohammed JIDDANE  
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération  
Professeur Ali BENOMAR  
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie  
Professeur Yahia CHERRAH  
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**PROFESSEURS :**

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie  
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie  
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie  
7. Pr. HAMANI Ahmed\* Cardiologie  
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire  
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie - Réanimation  
10. Pr. TAOBANE Hamid\* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali\* Oto-Rhino-Laryngologie

- |     |                              |                             |
|-----|------------------------------|-----------------------------|
| 12. | Pr. BENOMAR M'hammed         | Chirurgie-Cardio-Vasculaire |
| 13. | Pr. BENSOUA Mohamed          | Anatomie                    |
| 14. | Pr. BENOSMAN Abdellatif      | Chirurgie Thoracique        |
| 15. | Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie                 |

Novembre 1983

- |     |                               |                     |
|-----|-------------------------------|---------------------|
| 16. | Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*      | Pneumo-phtisiologie |
| 17. | Pr. BALAFREJ Amina            | Pédiatrie           |
| 18. | Pr. BELLAKHDAR Fouad          | Neurochirurgie      |
| 19. | Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia | Rhumatologie        |
| 20. | Pr. SRAIRI Jamal-Eddine       | Cardiologie         |

Décembre 1984

- |     |                                  |                         |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 21. | Pr. BOUCETTA Mohamed*            | Neurochirurgie          |
| 22. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie           |
| 23. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz            | Médecine Interne        |
| 24. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi         | Anesthésie -Réanimation |
| 25. | Pr. NAJI M'Barek *               | Immuno-Hématologie      |
| 26. | Pr. SETTAF Abdellatif            | Chirurgie               |

Novembre et Décembre 1985

- |     |                                       |   |
|-----|---------------------------------------|---|
| 27. | Pr. BENJELLOUN Halima                 | Cardiologie                               |
| 28. | Pr. BENSAID Younes                    | Pathologie Chirurgicale                   |
| 29. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie                                |
| 30. | Pr. IHRAI Hssain *                    | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 31. | Pr. IRAQI Ghali                       | Pneumo-phtisiologie                       |
| 32. | Pr. KZADRI Mohamed                    | Oto-Rhino-laryngologie                    |

Janvier, Février et Décembre 1987

- |     |                                       |                              |
|-----|---------------------------------------|------------------------------|
| 33. | Pr. AJANA Ali                         | Radiologie                   |
| 34. | Pr. AMMAR Fanid                       | Pathologie Chirurgicale      |
| 35. | Pr. CHAHED OUAZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie           |
| 36. | Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq    | Pneumo-phtisiologie          |
| 37. | Pr. EL HAITEM Naïma                   | Cardiologie                  |
| 38. | Pr. EL MANSOURI Abdellah*             | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 39. | Pr. EL YAACOUBI Moradh                | Traumatologie Orthopédie     |
| 40. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah          | Gastro-Entérologie           |
| 41. | Pr. LACHKAR Hassan                    | Médecine Interne             |
| 42. | Pr. OHAYON Victor*                    | Médecine Interne             |
| 43. | Pr. YAHYAOUI Mohamed                  | Neurologie                   |

Décembre 1988

- |     |                                 |                          |
|-----|---------------------------------|--------------------------|
| 44. |                                 |                          |
| 45. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique    |
| 46. | Pr. DAFIRI Rachida              | Radiologie               |
| 47. | Pr. FAIK Mohamed                | Urologie                 |
| 48. | Pr. HERMAS Mohamed              | Traumatologie Orthopédie |
| 49. | Pr. TOLOUNE Farida*             | Médecine Interne         |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

50.	Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne
51.	Pr. AOUNI Mohamed	Médecine Interne
52.	Pr. BENAMEUR Mohamed*	Radiologie
53.	Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali	Cardiologie
54.	Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
55.	Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
56.	Pr. FARCHADO Fouzia ép.BENABDELLAH	Pédiatrique
57.	Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
58.	Pr. HACHIMI Mohamed	Urologie
59.	Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
60.	Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
61.	Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie
62.	Pr. SEDRATI Omar*	Dermatologie
63.	Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

64.	Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
65.	Pr. ATMANI Mohamed*	Anesthésie Réanimation
66.	Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
67.	Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM	Néphrologie
68.	Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
69.	Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
70.	Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif	Chirurgie Générale
71.	Pr. BENSOU DA Yahia	Pharmacie galénique
72.	Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
73.	Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
74.	Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
75.	Pr. CHANA El Houssaine*	Ophtalmologie
76.	Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
77.	Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
78.	Pr. FAJRI Ahmed*	Psychiatrie
79.	Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
80.	Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
81.	Pr. NEJMI Maati	Anesthésie-Réanimation
82.	Pr. OUAALINE Mohammed*	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
83.	Pr. SOULAYMANI Rachida ép.BENCHEIKH	Pharmacologie
84.	Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

85.	<u>Décembre 1992</u>	
86.	Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
87.	Pr. BENOUDA Amina	Microbiologie
88.	Pr. BENSOU DA Adil	Anesthésie Réanimation
89.	Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
90.	Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
91.	Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
92.	Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
93.	Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
94.	Pr. EL HADDOURY Mohamed	Anesthésie Réanimation

95. Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
 96. Pr. FELLAT Rokaya  
 97. Pr. GHAFIR Driss\*  
 98. Pr. JIDDANE Mohamed  
 99. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine  
 100. Pr. TAGHY Ahmed  
 101. Pr. ZOUHDI Mimoun

Neurochirurgie  
 Cardiologie  
 Médecine Interne  
 Anatomie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie

Mars 1994

102. Pr. AGNAOU Lahcen  
 103. Pr. AL BAROUDI Saad  
 104. Pr. BENCHERIFA Fatiha  
 105. Pr. BENJAAFAR Nouredine  
 106. Pr. BENJELLOUN Samir  
 107. Pr. BEN RAIS Nozha  
 108. Pr. CAOUI Malika  
 109. Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
 110. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT  
 111. Pr. EL AOUAD Rajae  
 112. Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
 113. Pr. EL HASSANI My Rachid  
 114. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur  
 115. Pr. EL KIRAT Abdelmajid\*  
 116. Pr. ERROUGANI Abdelkader  
 117. Pr. ESSAKALI Malika  
 118. Pr. ETTAYEBI Fouad  
 119. Pr. HADRI Larbi\*  
 120. Pr. HASSAM Badredine  
 121. Pr. IFRINE Lahssan  
 122. Pr. JELTHI Ahmed  
 123. Pr. MAHFOUD Mustapha  
 124. Pr. MOUDENE Ahmed\*  
 125. Pr. OULBACHA Said  
 126. Pr. RHRAB Brahim  
 127. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR  
 128. Pr. SLAOUI Anas

Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Ophtalmologie  
 Radiothérapie  
 Chirurgie Générale  
 Biophysique  
 Biophysique  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Gynécologie Obstétrique  
 Immunologie  
 Traumato-Orthopédie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Cardio- Vasculaire  
 Chirurgie Générale  
 Immunologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Médecine Interne  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique  
 Traumatologie - Orthopédie  
 Traumatologie- Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie -Obstétrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

129. Pr. ABBAR Mohamed\*  
 130. Pr. ABDELHAK M'barek  
 131. Pr. BELAIDI Halima  
 132. Pr. BRAHMI Rida Slimane  
 133. Pr. BENTAHILA Abdelali  
 134. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
 135. Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
 136. Pr. CHAMI Ilham  
 137. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
 138. Pr. EL ABBADI Najia

Urologie  
 Chirurgie - Pédiatrique  
 Neurologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Gynécologie - Obstétrique  
 Traumatologie - Orthopédie  
 Radiologie  
 Ophtalmologie  
 Neurochirurgie

- |                            |                         |
|----------------------------|-------------------------|
| 139. Pr. HANINE Ahmed*     | Radiologie              |
| 140. Pr. JALIL Abdelouahed | Chirurgie Générale      |
| 141. Pr. LAKHDAR Amina     | Gynécologie Obstétrique |
| 142. Pr. MOUANE Nezha      | Pédiatrie               |

Mars 1995

- |  |  |
|--|--|
| 143. Pr. ABOUQUAL Redouane               | Réanimation Médicale                           |
| 144. Pr. AMRAOUI Mohamed                 | Chirurgie Générale                             |
| 145. Pr. BAIDADA Abdelaziz               | Gynécologie Obstétrique                        |
| 146. Pr. BARGACH Samir                   | Gynécologie Obstétrique                        |
| 147. Pr. BEDDOUCHE Amocrane*             | Urologie                                       |
| 148. Pr. BENZAOUZ Mustapha               | Gastro-Entérologie                             |
| 149. Pr. CHAARI Jilali*                  | Médecine Interne                               |
| 150. Pr. DIMOU M'barek*                  | Anesthésie Réanimation                         |
| 151. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine* | Anesthésie Réanimation                         |
| 152. Pr. EL MESNAOUI Abbes               | Chirurgie Générale                             |
| 153. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila         | Oto-Rhino-Laryngologie                         |
| 154. Pr. FERHATI Driss                   | Gynécologie Obstétrique                        |
| 155. Pr. HASSOUNI Fadil                  | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 156. Pr. HDA Abdelhamid*                 | Cardiologie                                    |
| 157. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed     | Urologie                                       |
| 158. Pr. IBRAHIMY Wafaa                  | Ophtalmologie                                  |
| 159. Pr. MANSOURI Aziz                   | Radiothérapie                                  |
| 160. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia           | Ophtalmologie                                  |
| 161. Pr. RZIN Abdelkader*                | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale      |
| 162. Pr. SEFIANI Abdelaziz               | Génétique                                      |
| 163. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali              | Réanimation Médicale                           |

Décembre 1996

- |  |                                    |
|--|------------------------------------|
| 164. Pr. AMIL Touriya*                 | Radiologie                         |
| 165. Pr. BELKACEM Rachid               | Chirurgie Pédiatrie                |
| 166. Pr. BELMAHI Amin                  | Chirurgie réparatrice et plastique |
| 167. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim          | Ophtalmologie                      |
| 168. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan | Chirurgie Générale                 |
| 169. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*           | Parasitologie                      |
| 170. Pr. GAOUZI Ahmed                  | Pédiatrie                          |
| 171. Pr. MAHFOUDI M'barek*             | Radiologie                         |
| 172. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid          | Chirurgie Générale                 |
| 173. Pr. MOHAMMADI Mohamed             | Médecine Interne                   |
| 174. Pr. MOULINE Soumaya               | Pneumo-phtisiologie                |
| 175. Pr. OUADGHIRI Mohamed             | Traumatologie-Orthopédie           |
| 176. Pr. OUZEDDOUN Naima               | Néphrologie                        |
| 177. Pr. ZBIR EL Mehdi*                | Cardiologie                        |

Novembre 1997

- |                               |                         |
|-------------------------------|-------------------------|
| 178. Pr. ALAMI Mohamed Hassan | Gynécologie-Obstétrique |
| 179. Pr. BEN AMAR Abdesselem  | Chirurgie Générale      |
| 180. Pr. BEN SLIMANE Lounis   | Urologie                |
| 181. Pr. BIROUK Nazha         | Neurologie              |

182. Pr. BOULAICH Mohamed	O.RL.
183. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
184. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
185. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
186. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
187. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
188. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
189. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
190. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
191. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
192. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
193. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
194. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
195. Pr. SAFI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
196. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
197. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

#### Novembre 1998

198. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
199. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
200. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
201. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
202. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
203. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
204. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
205. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
206. Pr. LAZRAK Khalid (M)	Traumatologie Orthopédie

#### Novembre 1998

207. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
208. Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
209. Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

#### Janvier 2000

210. Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
211. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
212. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
213. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
214. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
215. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
216. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
217. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
218. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
219. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
220. Pr. EL OTMANYAzzedine	Chirurgie Générale
221. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
222. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
223. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation

224. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
225. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
226. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
227. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
228. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne
<u>Novembre 2000</u>	
229. Pr. AIDI Saadia	Neurologie
230. Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
231. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
232. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
233. Pr. BENCHEKROUN Nabih	Ophtalmologie
234. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
235. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
236. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
237. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
238. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
239. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
240. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
241. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
242. Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
243. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
244. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
245. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
246. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
247. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
248. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie
<u>Décembre 2001</u>	
249. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
250. Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
251. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
252. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
253. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
254. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
255. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
256. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
257. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
258. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
259. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
260. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
261. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
262. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
263. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
264. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
265. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
266. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
267. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
268. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie

269. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
270. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
271. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
272. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
273. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
274. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
275. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
276. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
277. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
278. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
279. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
280. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
281. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
282. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
283. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
284. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
285. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
286. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
287. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
288. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
289. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
290. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
291. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
292. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
293. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
294. Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie
<u>Décembre 2002</u>	
295. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
296. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
297. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
298. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
299. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
300. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
301. Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
302. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
303. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
304. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
305. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
306. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
307. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
308. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
309. Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
310. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
311. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
312. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
313. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
314. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique

315. Pr. HADDOUR Leila  
 316. Pr. HAJJI Zakia  
 317. Pr. IKEN Ali  
 318. Pr. ISMAEL Farid  
 319. Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 320. Pr. KRIOULE Yamina  
 321. Pr. LAGHMARI Mina  
 322. Pr. MABROUK Hfid\*  
 323. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 324. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
 325. Pr. MOUSTAINE My Rachid  
 326. Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
 327. Pr. OUJILAL Abdelilah  
 328. Pr. RACHID Khalid \*  
 329. Pr. RAISS Mohamed  
 330. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
 331. Pr. RHOU Hakima  
 332. Pr. SIAH Samir \*  
 333. Pr. THIMOU Amal  
 334. Pr. ZENTAR Aziz\*  
 335. Pr. ZRARA Ibtisam\*

Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Médecine Interne  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Pneumophtisiologie  
 Néphrologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique

### **PROFESSEURS AGREGES :**

Janvier 2004

336. Pr. ABDELLAH El Hassan  
 337. Pr. AMRANI Mariam  
 338. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 339. Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 340. Pr. BENRAMDANE Larbi\*  
 341. Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
 342. Pr. BOULAADAS Malik  
 343. Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 344. Pr. CHAGAR Belkacem\*  
 345. Pr. CHERRADI Nadia  
 346. Pr. EL FENNI Jamal\*  
 347. Pr. EL HANCHI ZAKI  
 348. Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 349. Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
 350. Pr. HACHI Hafid  
 351. Pr. JABOUIRIK Fatima  
 352. Pr. KARMANE Abdelouahed  
 353. Pr. KHABOUZE Samira  
 354. Pr. KHARMAZ Mohamed  
 355. Pr. LEZREK Mohammed\*  
 356. Pr. MOUGHIL Said  
 357. Pr. NAOUMI Asmae\*  
 358. Pr. SAADI Nozha

Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chimie Analytique  
 Anesthésie Réanimation  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Neurologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Anatomie Pathologique  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Urologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique

359. Pr. SASSENOU ISMAIL\*  
 360. Pr. TARIB Abdelilah\*  
 361. Pr. TIJAMI Fouad  
 362. Pr. ZARZUR Jamila

Gastro-Entérologie  
 Pharmacie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Cardiologie

**Janvier 2005**

363. Pr. ABBASSI Abdellah  
 364. Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
 365. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
 366. Pr. ALLALI Fadoua  
 367. Pr. AMAR Yamama  
 368. Pr. AMAZOUZI Abdellah  
 369. Pr. AZIZ Nouredine\*  
 370. Pr. BAHIRI Rachid  
 371. Pr. BARKAT Amina  
 372. Pr. BENHALIMA Hanane  
 373. Pr. BENHARBIT Mohamed  
 374. Pr. BENYASS Aatif  
 375. Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
 376. Pr. BOUKLATA Salwa  
 377. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
 378. Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
 379. Pr. EL HAMZAOUI Sakina  
 380. Pr. HAJJI Leila  
 381. Pr. HESSISSEN Leila  
 382. Pr. JIDAL Mohamed\*  
 383. Pr. KARIM Abdelouahed  
 384. Pr. KENDOUCI Mohamed\*  
 385. Pr. LAAROUSSI Mohamed  
 386. Pr. LYAGOUBI Mohammed  
 387. Pr. NIAMANE Radouane\*  
 388. Pr. RAGALA Abdelhak  
 389. Pr. SBIHI Souad  
 390. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam  
 391. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Rhumatologie  
 Néphrologie  
 Ophtalmologie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Pédiatrie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
 Ophtalmologie  
 Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Radiologie  
 Ophtalmologie  
 Biophysique  
 Microbiologie  
 Cardiologie  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Ophtalmologie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Parasitologie  
 Rhumatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Histo-Embryologie Cytogénétique  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique

**AVRIL 2006**

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
 424. Pr. AFIFI Yasser  
 425. Pr. AKJOUJ Said\*  
 426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra  
 427. Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
 428. Pr. BENCHEIKH Razika  
 429. Pr. BIYI Abdelhamid\*  
 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes  
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas

Rhumatologie  
 Dermatologie  
 Radiologie  
 Dermatologie  
 Hématologie  
 O.R.L  
 Biophysique  
 Chirurgie - Pédiatrique  
 Chirurgie Cardio - Vasculaire  
 Chirurgie Cardio - Vasculaire  
 Gynécologie Obstétrique

434. Pr. DOGHMI Nawal  
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa  
 436. Pr. FELLAT Ibtissam  
 437. Pr. FAROUDY Mamoun  
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham  
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine  
 442. Pr. JROUNDI Laila  
 443. Pr. KARMOUNI Tariq  
 444. Pr. KILI Amina  
 445. Pr. KISRA Hassan  
 446. Pr. KISRA Mounir  
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz\*  
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
 450. Pr. MANSOURI Hamid\*  
 451. Pr. NAZIH Naoual  
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak  
 453. Pr. SAFI Soumaya\*  
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
 455. Pr. SEFIANI Sana  
 456. Pr. SOUALHI Mouna  
 457. Pr. TELLAL Saida\*  
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

- Cardiologie  
 Gastro-entérologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Urologie  
 Médecine Interne  
 Anesthésie Réanimation  
 Microbiologie  
 Radiologie  
 Urologie  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Médecine Interne  
 Pharmacie Galénique  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 O.R.L  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Pneumo – Phtisiologie  
 Biochimie  
 Pneumo – Phtisiologie

### Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila  
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid  
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar \*  
 462. Pr. BAITE Abdelouahed \*  
 463. Pr. TOUATI Zakia  
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra \*  
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
 466. Pr. SELKANE Chakir \*  
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
 469. Pr. EL ABSI Mohamed  
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*  
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad \*  
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq \*  
 473. Pr. GHARIB Nouredine  
 474. Pr. TABERKANET Mustafa \*  
 475. Pr. ISMAILI Nadia  
 476. Pr. MASRAR Azlarab  
 477. Pr. RABHI Monsef \*

- Anatomie pathologique  
 Anesthésie réanimation  
 Anesthésier réanimation  
 Anesthésie réanimation  
 Anesthésie réanimation  
 Cardiologie  
 Biochimie  
 Biochimie  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie plastique  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Dermatologie  
 Hématologie biologique  
 Médecine interne

478. Pr. MRABET Mustapha \*  
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
 480. Pr. SEFFAR Myriame  
 481. Pr. LOUZI Lhoussain \*  
 482. Pr. MRANI Saad \*  
 483. Pr. GANA Rachid  
 484. Pr. ICHOU Mohamed \*  
 485. Pr. TACHFOUTI Samira  
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
 487. Pr. MELLAL Zakaria  
 488. Pr. AMMAR Haddou \*  
 489. Pr. AOUI Sarra  
 490. Pr. TLIGUI Houssain  
 491. Pr. MOUTAJ Redouane \*  
 492. Pr. ACHACHI Leila  
 493. Pr. MARC Karima  
 494. Pr. BENZIANE Hamid \*  
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
 496. Pr. EL OMARI Fatima  
 497. Pr. MAHI Mohamed \*  
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib \*  
 499. Pr. KEBDANI Tayeb  
 500. Pr. SIFAT Hassan \*  
 501. Pr. HADADI Khalid \*  
 502. Pr. ABIDI Khalid  
 503. Pr. MADANI Naoufel  
 504. Pr. TANANE Mansour \*  
 505. Pr. AMHAJJI Larbi \*

Médecine préventive santé publique et hygiène  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Virologie  
 Neuro chirurgie  
 Oncologie médicale  
 Ophtalmologie  
 Ophtalmologie  
 Ophtalmologie  
 ORL  
 Parasitologie  
 Parasitologie  
 Parasitologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Pharmacie clinique  
 Pharmacie galénique  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Radiothérapie  
 Radiothérapie  
 Radiothérapie  
 Réanimation médicale  
 Réanimation médicale  
 Traumatologie orthopédie  
 Traumatologie orthopédie

### Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. AZENDOUR Hicham \*  
 Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
 Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. AMAHZOUNE Brahim \*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
 Pr. BOUI Mohammed \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. FATHI Khalid

Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Biochimie  
 Cardiologie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Dermatologie  
 Gastro-entérologie  
 Gynécologie obstétrique

Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali *	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
Pr. L'kassimi Hachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamyra	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

### Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. CHERRADI Ghizlan	Cardiologie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. KANOUNI Lamyra	Radiothérapie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. RAISSOUNI Zakaria*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
Pr. LEZREK Mounir	Ophthalmologie
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie

Pr. CHADLI Mariama\*

Microbiologie

**ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES**

**PROFESSEURS**

1.	Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2.	Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3.	Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4.	Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5.	Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6.	Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7.	Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8.	Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9.	Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie
10.	Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11.	Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12.	Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13.	Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootechnie
14.	Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
15.	Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16.	Pr. IBRAHIMI Azeddine	
17.	Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18.	Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19.	Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20.	Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
21.	Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22.	Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23.	Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

\* *Enseignants Militaires*

# DEDICACES



A decorative corner ornament in the top right corner, featuring a dark red L-shaped border with intricate black and white scrollwork and floral patterns.

*Tous les mots ne sauraient exprimer*

*La gratitude, l'amour, le respect,  
la reconnaissance...*

A decorative corner ornament in the bottom left corner, featuring a dark red L-shaped border with intricate black and white scrollwork and floral patterns.

*Aussi, c'est tout simplement que ...*

*Je dédie cette thèse*




*A MES CHERS PARENTS*

*A ma très chère mère :*

*Mme. Douib Aicha*

*Ce travail est le fruit de tes efforts, des longues années de sacrifices auxquels tu as consentis.*

*Je ne trouverai jamais assez de mots pour t'exprimer toute ma gratitude et mon affection.*



*Qu'Allah t'accorde longue vie et te rende au centuple tout ce que tu fais pour nous.*



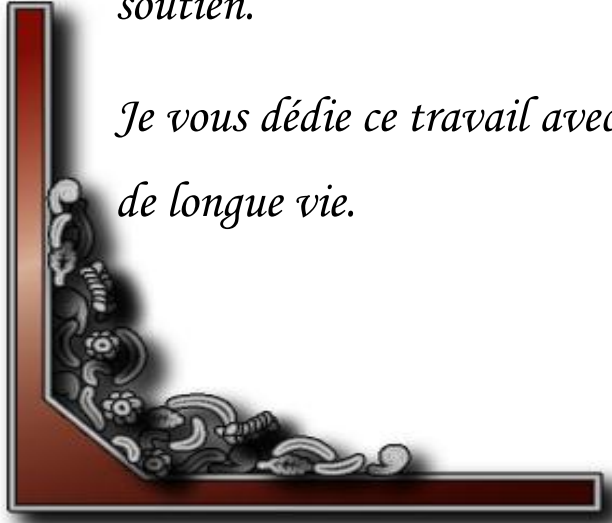
*À ma très chère sœur Hayate*

*En témoignage de mon affection fraternelle et ma  
profonde estime.*

*Je te souhaite beaucoup de bonheur et de réussite.*

*À mes chers frères Zakaria et Hicham*

*En témoignage de mon attachement profond, sincère et  
sans égale, mon amour et ma gratitude pour votre  
soutien.*



*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur et  
de longue vie.*



*A tous les amis:*

*En souvenir des moments agréables passés ensemble.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma tendre affection et mes sentiments les plus respectueux avec mes vœux de succès de bonheur et de bonne santé.*





*REMERCIEMENTS*



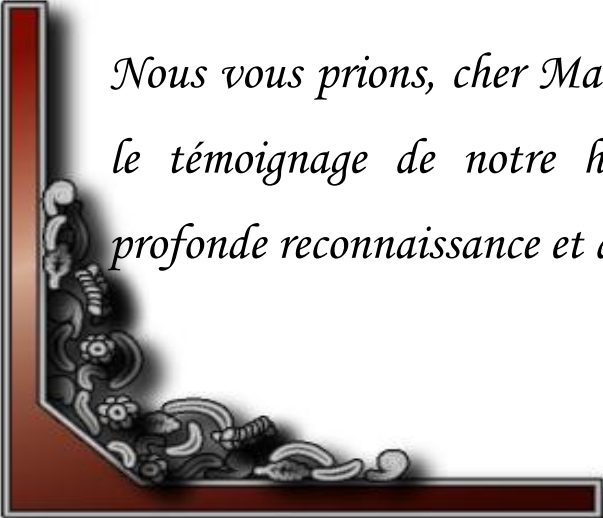
*A NOTRE MAITRE PRESIDENT DE THESE*

*MR. LE PROFESSEUR M. ZOUHDI*

*C'est un grand honneur de vous trouver parmi nos juges.*

*Nous vous remercions pour l'amabilité avec laquelle vous avez accepté de siéger à la présidence de notre jury.*

*Nous avons pu apprécier vos grandes qualités humaines et professionnelles, la richesse et la clarté de vos connaissances qui font de vous un maître estimé par tous.*




*Nous vous prions, cher Maître, d'accepter dans ce travail le témoignage de notre haute considération, de notre profonde reconnaissance et de notre sincère respect.*



*A mon très cher père :*

*Mr. Esskouri Mbarek*

*Tu as rempli ton devoir envers tes enfants, tu nous as mis dans le droit chemin. Tu nous as appris la simplicité, la politesse, le respect des autres et l'honnêteté. Nous sommes fiers de toi.*



*Reçoit à ton tour le témoignage de notre respect et de notre reconnaissance infinis. Que Dieu te garde longtemps parmi nous.*

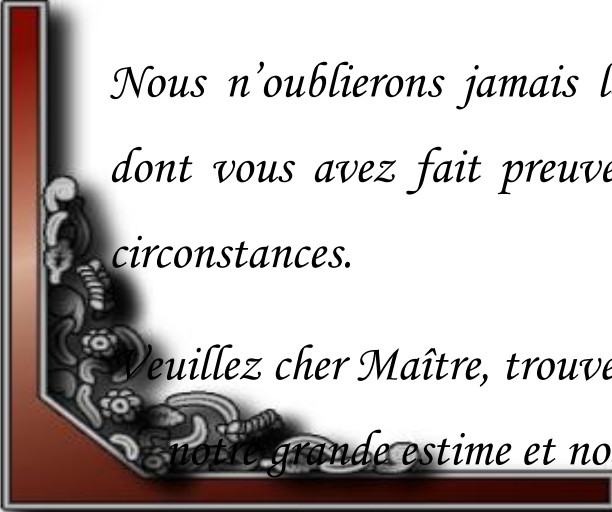


*A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE*  
*MR. LE PROFESSEUR Y. SESKHSOKH*

*Nous vous remercions vivement de nous avoir fait l'honneur de diriger ce travail sans ne jamais épargner aucun effort pour nous guider dans le chemin sinueux de la recherche.*

*Sans votre Clairvoyance, vos corrections méticuleuses, ce travail n'aurait pu être préparé et dirigé dans des conditions favorables.*

*Nous n'oublierons jamais la gentillesse et la disponibilité dont vous avez fait preuve en nous accueillant en toutes circonstances.*



*Veillez cher Maître, trouvez dans ce travail l'expression de notre grande estime et nos sentiments les plus sincères.*

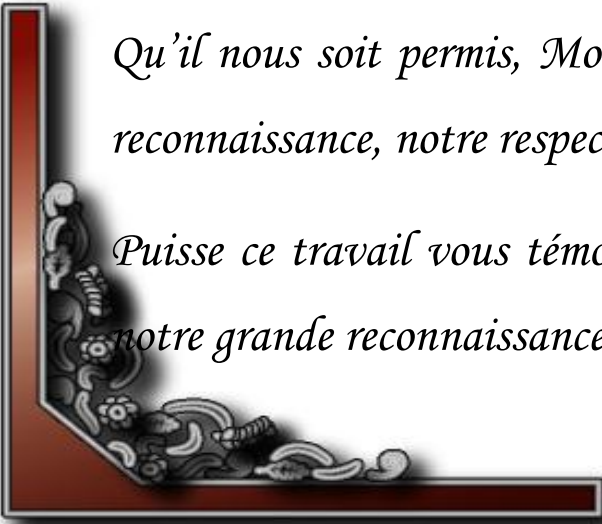


*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE*

*Mr. LE PROFESSEUR A. AMEUR*

*Nous vous sommes très reconnaissants de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.*

*Qu'il nous soit permis, Monsieur, de vous exprimer notre reconnaissance, notre respect et notre estime.*



*Puisse ce travail vous témoigner notre profond respect et notre grande reconnaissance.*

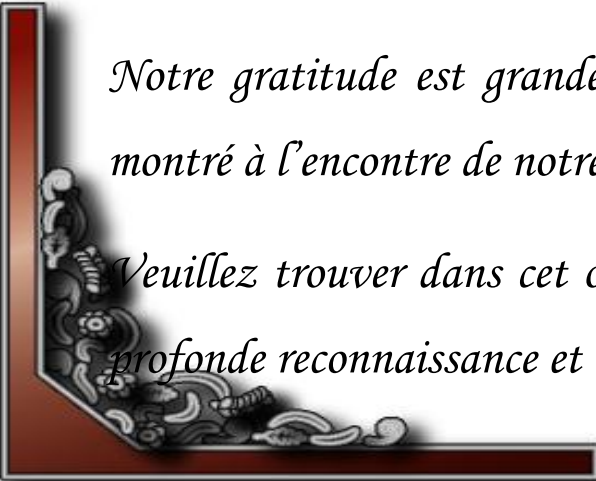


*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE*

*MR. LE PROFESSEUR M. RABHI*

*Nous sommes particulièrement reconnaissants pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.*

*Notre gratitude est grande pour l'intérêt que vous avez montré à l'encontre de notre travail.*



*Veillez trouver dans cet ouvrage le témoignage de notre profonde reconnaissance et respect.*

## LISTE DES TABLEAUX :

<b>Tableau 1</b> : Répartition de l'infection urinaire selon le sexe.....	17
<b>Tableau 2</b> : Répartition de l'infection urinaire selon service.....	19
<b>Tableau 3</b> : Répartition des principales entérobactéries dans les urines.....	20
<b>Tableau 4</b> : Sensibilité des entérobactéries aux antibiotiques.....	21
<b>Tableau 5</b> : Sensibilité à la fosfomycine selon la bactérie.....	23
<b>Tableau 6</b> : sensibilité à la nitrofurantoïne selon la bactérie.....	24
<b>Tableau 7</b> : sensibilité d' <i>E coli</i> à la fosfomycine selon le sexe.....	25
<b>Tableau 8</b> : Sensibilité de <i>Klebsiella</i> à la fosfomycine selon le sexe.....	26
<b>Tableau 9</b> : Sensibilité de <i>Proteus</i> à la fosfomycine selon le sexe.....	27
<b>Tableau 10</b> : Sensibilité d' <i>Enterobacter</i> à la fosfomycine selon le sexe.....	28
<b>Tableau 11</b> : sensibilité d' <i>E coli</i> à la nitrofurantoïne selon le sexe.....	29
<b>Tableau 12</b> : sensibilité de <i>Klebsiella</i> à la nitrofurantoïne selon le sexe .....	30
<b>Tableau 13</b> : sensibilité de <i>Proteus</i> à la nitrofurantoïne selon le sexe.....	31
<b>Tableau 14</b> : sensibilité d' <i>Enterobacter</i> à la nitrofurantoïne selon le sexe.....	32
<b>Tableau 15</b> : sensibilité d' <i>E coli</i> à la fosfomycine selon le service.....	33
<b>Tableau 16</b> : sensibilité de <i>Klebsiella</i> à la fosfomycine selon le service.....	34
<b>Tableau 17</b> : sensibilité de <i>Proteus</i> à la fosfomycine selon le service.....	35
<b>Tableau 18</b> : sensibilité d' <i>Enterobacter</i> à la fosfomycine selon le service.....	36
<b>Tableau 19</b> : sensibilité d' <i>E coli</i> à la nitrofurantoïne selon le service.....	37

<b>Tableau 20</b> : sensibilité de <i>Klebsiella</i> à la nitrofurantoïne selon le service....	38
<b>Tableau 21</b> : sensibilité de <i>Proteus</i> à la nitrofurantoïne selon le service.....	39
<b>Tableau 22</b> : sensibilité d' <i>Enterobacter</i> à la nitrofurantoïne selon le service...	40
<b>Tableau 23</b> : Evolution de la sensibilité à la fosfomycine.....	41
<b>Tableau 24</b> : Evolution de la sensibilité à la nitrofurantoïne.....	42

## LISTE DES FIGURES :

<b>Figure1</b> : Mise en évidence d'une céphalosporinase dérégulée chez <i>Enterobacter cloacae</i> .....	15
<b>Figure 2</b> : Répartition de l'infection urinaire selon le sexe.....	18
<b>Figure 3</b> : Répartition de l'infection urinaire selon le service.....	19
<b>Figure 4</b> : Répartition des principales entérobactéries dans les urines.....	20
<b>Figure 5</b> : Sensibilité des entérobactéries aux antibiotiques .....	22
<b>Figure 6</b> : Sensibilité à la fosfomycine selon la bactérie .....	23
<b>Figure 7</b> : sensibilité à la nitrofurantoïne selon la bactérie.....	24
<b>Figure 8</b> : sensibilité d' <i>E coli</i> à la fosfomycine selon le sexe.....	25
<b>Figure 9</b> : Sensibilité de <i>Klebsiella</i> à la fosfomycine selon le sexe.....	26
<b>Figure10</b> : Sensibilité de <i>Proteus</i> à la fosfomycine selon le sexe .....	27
<b>Figure 11</b> : Sensibilité d' <i>Enterobacter</i> à la fosfomycine selon le sexe .....	28
<b>Figure 12</b> : sensibilité d' <i>E coli</i> à la nitrofurantoïne selon le sexe.....	29
<b>Figure13</b> : sensibilité de <i>Klebsiella</i> à la nitrofurantoïne selon le sexe .....	30
<b>Figure 14</b> : sensibilité de <i>Proteus</i> à la nitrofurantoïne selon le sexe .....	31
<b>Figure15</b> : sensibilité d' <i>Enterobacter</i> à la nitrofurantoïne selon le sexe.....	32
<b>Figure16</b> : sensibilité d' <i>E coli</i> à la fosfomycine selon le service.....	33

<b>Figure 17:</b> sensibilité de <i>Klebsiella</i> à la fosfomycine selon le service.....	34
<b>Figure 18:</b> sensibilité de <i>Proteus</i> à la fosfomycine selon le service.....	35
<b>Figure19 :</b> sensibilité d' <i>Enterobacter</i> à la fosfomycine selon le service.....	36
<b>Figure 20 :</b> sensibilité d' <i>E coli</i> à la nitrofurantoïne selon le service.....	37
<b>Figure 21 :</b> sensibilité de <i>Klebsiella</i> à la nitrofurantoïne selon le service.....	38
<b>Figure 22:</b> sensibilité de <i>Proteus</i> à la nitrofurantoïne selon le service.....	39
<b>Figure 23:</b> sensibilité d' <i>Enterobacter</i> à la nitrofurantoïne selon le service.....	40
<b>Figure 24:</b> Evolution de la sensibilité à la fosfomycine .....	41
<b>Figure 25:</b> Evolution de la sensibilité à la nitrofurantoïne.....	42
<b>Figure 26 :</b> Structure de la fosfomycine.....	54
<b>Figure 27:</b> structure chimique de la nitrofurantoïne.....	62

# *TABLE DES MATIERES*



INTRODUCTION.....	1
MATERIEL ET METHODES .....	6
A. Lieu et période d'étude .....	7
B.Critères d'inclusion .....	7
C.Critères d'exclusion.....	7
D.Recueil des donnés .....	7
E. Analyse bactériologique des urines .....	7
1. l'examen cytobactériologique des urines .....	7
1.1- Prélèvement d'urines .....	8
1.2-Conservation des urines .....	8
1.3-Réalisation de l'examen cytobactériologique des urines .....	9
a-Examen macroscopique .....	9
b-Examen microscopique .....	9
c-Uroculture .....	10
d-Interprétation des résultats .....	11
e-Identification .....	11
2. Antibiogramme .....	12
2.1. Principe .....	12
2-2.Techniques classiques .....	12
2-3.Techniques automatisées .....	13
2-3.Interprétation des résultats .....	13
RESULTATS .....	16
I-Fréquence de l'infection urinaire à entérobactéries.....	17
II-Répartition de l'infection urinaire .....	17

1- Selon le sexe .....	17
2-selon le service .....	17
III – Bactériologie .....	20
A - Répartition des principales entérobactéries dans les urines .....	20
B - Sensibilité des entérobactéries aux antibiotiques.....	21
C- Sensibilité à la fosfomycine selon la bactérie.....	23
D - Sensibilité à la nitrofurantoïne selon la bactérie.....	24
E-Sensibilité à la fosfomycine selon le sexe.....	25
F -Sensibilité à la nitrofurantoïne selon le sexe.....	29
G - Sensibilité à la fosfomycine selon le service .....	33
H - Sensibilité à la nitrofurantoïne selon le service.....	37
I - Evolution de la sensibilité à la fosfomycine et à la nitrofurantoïne.....	41
a-Evolution de la sensibilité à la fosfomycine .....	41
b-Evolution de la sensibilité à la nitrofurantoïne .....	41
DISCUSSION .....	43
I. INFECTION URINAIRE .....	44
1. Définition .....	44
2. Classification des infections urinaires .....	44
2-1. Infection urinaire simple et infection urinaire Compliquée.....	44
2-2.Cystite récidivante .....	45
2-3. Colonisation urinaire /Bactériurie asymptomatique .....	46
II.RAPPEL SUR LES ENTEROBACTERIES .....	46
1. caractères généraux .....	46

2. groupes d'entérobactéries .....	47
3. Espèces d'entérobactéries... .....	48
4. Pouvoir pathogène .....	52
III.FOSFOMYCINE.....	53
1. Définition .....	53
2. Structure et propriétés physicochimiques .....	53
3. Mécanisme d'action de la fosfomycine .....	54
4. Spectre de la fosfomycine .....	55
5. Résistance à la fosfomycine .....	55
6. Pharmacocinétique .....	57
7. Indications cliniques.....	57
8. Associations .....	58
9. Tolérance .....	59
10. Intérêt de la fosfomycine dans les infections urinaires .....	59
VI. NITROFURANTOÏNE .....	61
1. Définition .....	61
2. Structure et propriétés physicochimiques .....	62
3. Mécanisme d'action .....	62
4. Spectre antibactérien .....	63
5. Résistance/Résistance croisée .....	63
6. Pharmacocinétique .....	65
7. Indication cliniques .....	65
8. Tolérance .....	66
V. EPIDEMIOLOGIE .....	67

1. Fréquence des entérobactéries.....	67
2. Répartition de l'infection urinaire selon le sexe .....	67
3. Répartition de l'infection urinaire selon le service .....	69
4. Répartition des principales bactéries dans les urines .....	69
VI.ETUDE DE LA SENSIBILITE DES ENTEROBACTERIES AUX ANTIBIOTIQUES .....	71
VII.ETUDE DE LA SENSIBILITE SELON LE TYPE DE LA BACTERIE .....	74
1. sensibilité à la fosfomycine .....	74
2. Sensibilité à la nitrofurantoïne.....	75
VIII. ETUDE DE LA SENSIBILITE SELON SEXE.....	77
1. Sensibilité à la fosfomycine .....	78
2. Sensibilité à la nitrofurantoïne.....	79
IX.ETUDE DE LA SENSIBILITE SELON LE SERVICE.....	80
1. Sensibilité à la fosfomycine .....	81
2-Sensibilité à la nitrofurantoïne .....	82
X.ETUDE DE L'EVOLUTION DE LA SENSIBILITE DURANT LA PERIODE D'ETUDE .....	83
1-Evolution de la sensibilité à la fosfomycine .....	83
2. Evolution de la sensibilité à la nitrofurantoïne.....	83
XI.PREVENTION DES RESISTANCE BACTERIENNES AUX ANTIBIOTIQUES .....	84
CONCLUSION	
RESUMES	
REFERENCES BIBLIOGRPHIQUES	

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>IU</b>	: infection urinaire
<b>AMM</b>	: Autorisation de mise sur le marché
<b>ADN</b>	: Acide désoxyribonucléique
<b>ARN</b>	: Acide ribonucléique
<b>BK</b>	: Bacille de Koch
<b>ECBU</b>	: Examen cyto bactériologique des urines
<b>UFC</b>	: Unité Formant <a href="#">Colonie</a>
<b>C.L.E.D</b>	: Cystine Lactose Electrolyte Déficient
<b>PBC</b>	: pourpre de bromocrésol
<b>CMI</b>	: Concentration minimale inhibitrice
<b>I</b>	: Intermédiaire
<b>FOS</b>	: Fosfomycine
<b>FT</b>	: Nitrofurantoïne
<b>AMX</b>	: Amoxicilline
<b>AMC</b>	: Amoxicilline-acide clavulanique
<b>CRO</b>	: Ceftriaxone
<b>NOR</b>	: Norfloxacin
<b>SXT</b>	: sulfaméthoxazole –triméthoprime
<b>AK</b>	: Amikacine
<b>CIP</b>	: Ciprofloxacine
<b>CXT</b>	: Céfotaxime
<b>N</b>	: Nombre
<b>E coli</b>	: Escherichia coli
<b>F</b>	: Féminin
<b>M</b>	: Masculin
<b>PM</b>	: Poids moléculaire

**GlpT** : [Glycerol-3-Phosphate Transporter](#)  
**UhpT** : The Sugar Phosphate Antiporter of *Escherichia coli*  
**UDP** : Uridine diphosphate  
**H** : Homme  
**F** : Femme  
**CH** : Centre hospitalier universitaire  
**Afssaps** : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé  
**AMPc** : Adénosine monophosphate cyclique

# *Introduction*

L'infection urinaire (IU) est une pathologie très connue tant en médecine de ville qu'en pratique hospitalière. Elle est située en seconde position, après les infections respiratoires, des indications d'antibiothérapie [1].

La plupart des infections urinaires sont d'origine bactérienne. Les germes les plus fréquemment rencontrés sont les entérobactéries [2].

Les Entérobactéries sont des bacilles Gram négatif facultatifs, retrouvés partout dans le sol, dans l'eau, et surtout dans l'intestin de l'homme et des animaux. Elles comprennent un nombre très élevé de genres et d'espèces.

Leur abondance dans l'intestin, leur mobilité, la rapidité de leur multiplication, l'acquisition fréquente de mécanismes de résistance aux antibiotiques expliquent qu'elles soient les bactéries les plus souvent impliquées en pathologie infectieuse humaine surtout en milieu hospitalier [3].

Plusieurs processus métaboliques caractérisent cette famille bactérienne. Il s'agit notamment de la capacité de réduire les nitrates en nitrites (en vue de générer de l'énergie), de fermenter le glucose, de ne pas avoir de cytochrome-oxydase, d'être aérobies ou anaérobies, mobiles ou immobiles [4].

L'augmentation des taux de résistance aux antibiotiques chez les entérobactéries a réduit le nombre de médicaments qui peuvent être utilisés pour traiter les infections induites par ces pathogènes [5].

C'est dans ce contexte général que nous avons été amenés à entreprendre ce présent travail pour évaluer l'activité et la place de deux molécules intéressantes

dans le traitement des infections urinaires non compliquées représentées par la fosfomycine et la nitrofurantoïne.

La fosfomycine encore appelée, phosphomycine est un antibiotique bactéricide<sup>[6]</sup>. Isolé pour la première fois en 1969 sous le nom de «phosphonomycine » à partir de colonies de *Streptomyces fradiae* [8] elle inhibe la pyruvyl transférase impliquée dans l'une des premières réactions de la synthèse du peptidoglycane [7].

Son utilisation en monodose est limitée au traitement de la cystite aiguë non compliquée de la jeune femme. La fosfomycine demeure toujours l'unique représentant de sa propre famille [8].

La nitrofurantoïne est une molécule ancienne dont la mise sur le marché remonte à 1953[9].

C'est un antibactérien de la famille des nitrofuranes indiquée chez l'adulte dans le traitement de la cystite aiguë non compliquée de la femme, et chez l'enfant de plus de 6 ans dans le traitement préventif de la cystite récidivante ou des infections urinaires à risque de pyélonéphrite aiguë (reflux vésico-urétéral, uropathie obstructive). Bien qu'elle ne soit pas indiquée selon son AMM en traitement préventif [10].

Son mode d'action antibactérien est original : des réductases bactériennes réduisent la nitrofurantoïne en métabolites réactifs qui inactivent chez la bactérie, l'ADN, l'ARN, les enzymes de synthèse protéique et des enzymes Inductibles ( $\beta$ -galactosidase et galactokinase) [11].

La fréquence élevée à travers le monde de la résistance bactérienne aux antibiotiques complique la conduite thérapeutique de cette pathologie, et justifie Une surveillance régionale périodique de l'efficacité de ces médicaments [12].

La prescription des antibiotiques doit prendre en compte non seulement l'effet recherché sur l'infection des malades traités, mais aussi leurs effets sur l'écologie bactérienne et donc sur la collectivité.

Il est ainsi essentiel de retarder l'apparition et/ou l'extension des résistances bactériennes et de préserver le plus longtemps possible l'activité des antibiotiques.

Tous les professionnels de santé, ont leur part de responsabilité et donc un rôle dans le bon usage des antibiotiques [13].

**Les objectifs de notre étude sont :**

- Evaluer la fréquence d'isolement des différentes entérobactéries
- Connaître la sensibilité des entérobactéries à la fosfomycine et à la nitrofurantoïne est en fonction de plusieurs paramètres tels que la bactérie, le sexe, et le service.
- Etablir le profil de sensibilité des ces germes à des antibiotiques appartenant à d'autres familles
- Déterminer l'évolution de la sensibilité des entérobactéries à la fosfomycine et à la nitrofurantoïne.
- Préciser le rôle des professionnels de santé dans le bon usage des antibiotiques.

# *Matériels et Méthodes*

### **A. Lieu et période d'étude :**

Nous avons mené une étude rétrospective sur une période de 4 ans (2005-2008). Elle porte sur 2907 patients présentant une infection urinaire confirmée dans le laboratoire de microbiologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat .Cet hôpital a une capacité hospitalière de plus de 700 lits et comporte toutes les spécialités.

Les urines provenaient de patients hospitalisés ou adressés par les consultations et les structures communautaires rattachées à l'hôpital.

### **B. Critères d'inclusion :**

L'étude englobe toutes les souches d'entérobactéries isolées à partir des urines provenant de patients hospitalisés et non hospitalisés.

### **C. Critères d'exclusion :**

L'étude exclue tous les autres prélèvements que les urines, ainsi que tous les autres micro-organismes (parasites, champignons, BK), isolés dans les urines.

### **D. Recueil des données :**

Différents paramètres ont été recueillis pour chaque patient : âge, sexe, service d'admission, bactérie isolée et profil de résistance aux antibiotiques.

### **E. Analyse bactériologique des urines :**

#### **1. l'examen cyto bactériologique des urines**

L'examen cyto bactériologique des urines (ECBU) est l'examen clé pour diagnostiquer l'infection urinaire, adapter la thérapeutique et suivre son

efficacité. Il impose des techniques de prélèvement rigoureuses, des conditions de conservation et de réalisation précises ainsi qu'une interprétation critique des résultats [14,15].

### **1.1- Prélèvement d'urines**

Le prélèvement est le premier point critique susceptible d'influer sur le résultat de l'ECBU du fait de la présence d'une colonisation de l'urètre et des voies génitales externes par une flore commensale.

Il est préférable de recueillir l'urine du matin afin d'obtenir une urine ayant séjourné suffisamment longtemps (au moins 3 à 4 heures) dans la vessie notamment en cas de diurèse importante

La méthode habituellement recommandée consiste à récupérer de manière aseptique l'urine de milieu de jet, « à la volée », après un lavage hygiénique des mains et une toilette des organes génitaux externes au savon doux puis rinçage à l'eau ou par un antiseptique non agressif. Après évacuation du premier jet (20 ml) contaminé par la flore commensale, au moins 20 à 30 ml sont recueillis dans un pot stérile [14].

### **1.2-Conservation des urines**

Dans l'idéal, les urines recueillies dans un récipient stérile doivent êtreensemencées dans les 20 minutes. Elles ne doivent jamais être conservées plus de deux heures à température ambiante ou, à défaut, conservées à +4°C pour une durée maximale de 24 heures. Des milieux de transport contenant de l'acide borique permettent de conserver les urines à température ambiante pendant 48 heures [15].

### **1.3- Réalisation de l'examen cyto bactériologique des urines :**

#### **a- Examen macroscopique :**

L'examen macroscopique de l'urine homogénéisée permet d'apprécier la limpidité et de noter l'existence d'une hématurie. Son intérêt reste limité.

En effet, le caractère trouble d'une urine ne signe pas systématiquement la présence d'une infection et peut simplement refléter la présence de cristaux [14].

#### **b-Examen microscopique :**

Il comprend un examen cytologique et un examen bactériologique.

- L'examen cytologique : l'examen en cellule de Malassez permet de dénombrer les éléments figurés contenus dans un volume donné de l'urine à étudier. Leur concentration est exprimée par millilitre [16].

Il est quantitatif par comptage des leucocytes et des hématies et qualitatif par recherche d'autres éléments figurés de l'urine (cristaux, cylindres, levures, parasites.....)[17].

En cas d'infection urinaire, un processus inflammatoire se traduit par la présence de plus de  $10^4$  leucocytes/ml, parfois en amas, fréquemment associée à une hématurie supérieure à  $10^4$  hématies/ml dans environ 30 % des cas.

- L'examen bactériologique : L'examen bactériologique d'un frottis coloré au Gram de 10  $\mu$ L d'une urine homogénéisée non centrifugée est un examen simple, rapide et très utile. Un résultat positif est très évocateur d'une bactériurie supérieure à  $10^4$  UFC/ml.

Cet examen permet une orientation diagnostique rapide (bacilles à Gram négatif, cocci à Gram positif, levures..) et permet éventuellement de cibler le choix des milieux et des conditions de culture spécifiques. Il permet également d'orienter le prescripteur pour la mise en route d'une antibiothérapie probabiliste, notamment lors de pyélonéphrite ou de prostatite [14].

### **c- Uroculture :**

La culture est toujours nécessaire et permet de préciser l'espèce bactérienne, de quantifier la bactériurie et d'effectuer un antibiogramme.

L'ensemencement s'effectue le plus souvent sur des milieux de type C.L.E.D. ou B.C.P qui permettent la croissance des entérobactéries tout en inhibant l'envahissement par les *Proteus* [14].

- Le milieu CLED (Cystine Lactose Electrolyte Déficiant) est un milieu non sélectif
- Milieu PBC est un milieu utilisé pour la détection et l'isolement des entérobactéries, il contient un critère de différenciation : la fermentation du lactose révélée par le virage en milieu acide de l'indicateur coloré de pH, le bromocrésol pourpre, Il est déficient en électrolytes : absence d'ions minéraux [18].

Selon les résultats de l'observation microscopique, on ensemence une gélose au sang voire une gélose chocolat sous 10% de CO<sub>2</sub>.

Après 24 h d'incubation voire 48 h si besoin, la poursuite de l'analyse microbiologique dépend de l'interprétation cyto bactériologique,

des renseignements cliniques et d'éventuels examens antérieurs [19].

#### **d- Interprétation des résultats**

On distingue :

❖ Bactériurie  $\geq 10^5$ /ml :

- Leucocyturie  $> 10^4$ /ml : IU avec réaction inflammatoire.
- Leucocyturie  $< 10^4$ /ml : IU récente.

❖ Bactériurie  $\leq 10^3$ /ml :

- Leucocyturie  $> 10^4$ /ml :

- IU au début d'une antibiothérapie.

- Foyer infectieux cloisonné n'ensemencant pas les urines.

- Réaction inflammatoire non infectieuse.

- Possible IU tuberculeuse.

- Leucocyturie  $< 10^4$ /ml : Absence d'IU

❖  $10^3$ /ml  $<$  Bactériurie  $< 10^5$ /ml :

- Urines n'ayant pas séjourné assez longtemps dans la vessie.

- Malade sondé ou incontinent.

- Auto-agglutination bactérienne (Pseudomonas, Staphylocoque) [20].

#### **e- Identification**

Pour l'identification de l'agent pathogène, la technique à utiliser découle de la morphologie des colonies, complétée si besoin d'une coloration de Gram et de la recherche de l'oxydase et de la catalase. Le nombre limité d'espèces microbiennes simplifie le choix de la galerie à utiliser [19].

## **2. Antibiogramme**

### **2-1. Principe**

L'antibiogramme a pour but de déterminer les Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) d'une souche bactérienne vis-à-vis des divers antibiotiques. Par définition, la CMI est la plus faible concentration d'antibiotique capable de provoquer une inhibition complète de la croissance d'une bactérie donnée, appréciable à l'œil nu, après une période d'incubation donnée.

### **2-2. Techniques classiques :**

#### **➤ Méthodes de dilution :**

Les méthodes de dilution sont effectuées en milieu liquide ou en milieu solide. Elles consistent à mettre un inoculum bactérien standardisé au contact de concentrations croissantes d'antibiotiques selon une progression géométrique de raison deux.

#### **➤ Méthodes de diffusion :**

Les méthodes de diffusion sont les plus utilisées par les laboratoires de diagnostic.

Des disques de papier buvard, imprégnés des antibiotiques à tester, sont déposés à la surface d'un milieu gélosé, préalablement ensemencé avec une culture pure de la souche à étudier. Dès l'application des disques, les antibiotiques diffusent de manière uniforme si bien que leurs concentrations sont inversement proportionnelles à la distance du disque. Après incubation, les disques s'entourent de zones d'inhibition circulaires correspondant à une absence

de culture. Lorsque la technique est parfaitement standardisée, les diamètres des zones d'inhibition dépendent uniquement de la sensibilité du germe.

### **2-3. Techniques automatisées :**

Chaque antibiotique est testé avec deux concentrations critiques et le résultat s'exprime en croissance (+) ou en absence de croissance (-) pour chacune en 24 heures. L'interprétation est directe : sensible, intermédiaire ou résistant.

### **2-4. Interprétation des résultats**

Les résultats quantitatifs (CMI en mg/L) sont le plus souvent interprétés par les laboratoires en termes de possibilité thérapeutique. Cette interprétation consiste à comparer les valeurs des CMI avec les concentrations critiques établies pour les diverses classes d'antibiotiques.

. Si, pour un antibiotique donné, la CMI d'une souche est inférieure à la concentration critique inférieure, la souche est qualifiée de sensible(S).

. Si la CMI d'une souche est supérieure à la concentration critique supérieure, la souche est dite résistante (R)

Si la CMI est comprise entre les deux concentrations critiques, la souche est dite de sensibilité intermédiaire(I).

La confrontation des CMI aux concentrations critiques permet donc aux laboratoires de donner les résultats sous la forme de bactérie sensible, intermédiaire ou résistante à un antibiotique. Selon le Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie les définitions de bactérie sensible, intermédiaire ou résistante sont les suivantes :

- Une souche sensible est une souche pour laquelle la probabilité de succès thérapeutique est forte dans le cas d'un traitement par voie systémique avec la posologie recommandée.
- Une souche de sensibilité intermédiaire est une souche pour laquelle le succès thérapeutique est imprévisible. La catégorie intermédiaire est aussi une zone tampon qui tient compte des incertitudes techniques et biologiques.
- Une souche résistante est une souche pour laquelle il existe une forte probabilité d'échec thérapeutique quels que soient le type de traitement et la dose d'antibiotique utilisée.

Mais l'analyse de ces résultats doit être complétée par une lecture interprétative. La lecture interprétative de l'antibiogramme est fondée sur la connaissance des phénotypes de résistance, elle nécessite une identification correcte de la souche et une méthode d'antibiogramme parfaitement standardisée. La mise en évidence de phénotypes de résistance hautement improbables compte tenu de l'identification de la souche doit conduire à vérifier l'identification bactérienne, à contrôler la pureté de l'inoculum et à contrôler la technique de l'antibiogramme [20,21].



**Figure1 : Mise en évidence d'une céphalosporinase dérégulée chez *Enterobacter cloacae* [22].**

Les antibiotiques testés dans cette étude appartiennent aux familles suivantes :

- ✓ La fosomycine (FOS)
- ✓ Les furanes : la nitrofurantoïne (FT)
- ✓ Les bêtalactamines : l'amoxicilline (AMX), l'amoxicilline-acide clavulanique (AMX), la ceftriaxone(CRO).
- ✓ Les quinolones : la norfloxacin (NOR).
- ✓ Les sulfamides : la sulfaméthoxazole –triméthoprim (SXT)
- ✓ Les aminosides : l'amikacine (AK)

# *Résultats*

## I. Fréquence de l'infection urinaire à entérobactéries

Sur **2907** cas d'infection urinaire **2317** patients ont développés une infection urinaire à entérobactéries d'où une fréquence de **79.70%**.

## II. Répartition de l'infection urinaire :

### 1- Selon le sexe :

-L'étude porte sur 1550 femmes (56.51%) et 1193 hommes (43.49%)

Tableau 1 : Répartition de l'infection urinaire selon le sexe

	Féminin		Masculin	
	N	%	N	%
2005	482	53.79	414	46.21
2006	296	65.34	157	34.66
2007	514	56.80	391	43.20
2008	258	52.76	231	47.24
TOTAL	1550	56.51	1193	43.49

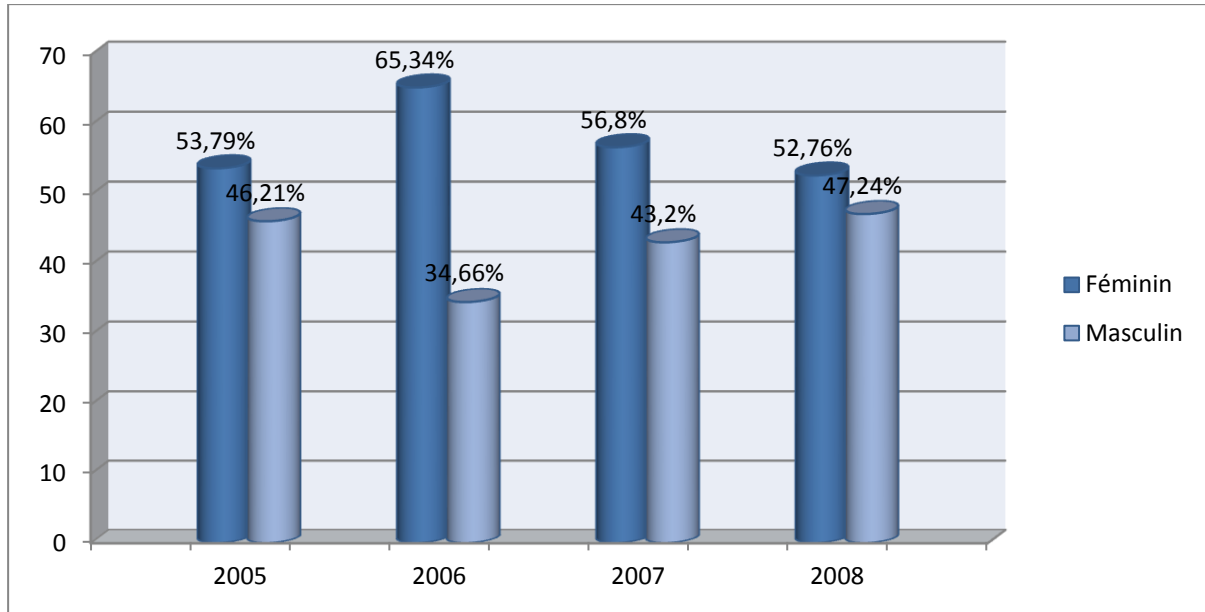


Figure 2 : Répartition de l'infection urinaire selon le sexe

## 2- selon le service :

Tableau 2 : Répartition de l'infection urinaire selon service

	Externes		Hospitalisés	
	N	%	N	%
2005	379	42.30	517	57.70
2006	383	62.89	226	37.11
2007	524	57.90	381	42.10
2008	315	65.63	165	34.37
TOTAL	1601	55.40	1289	44.60

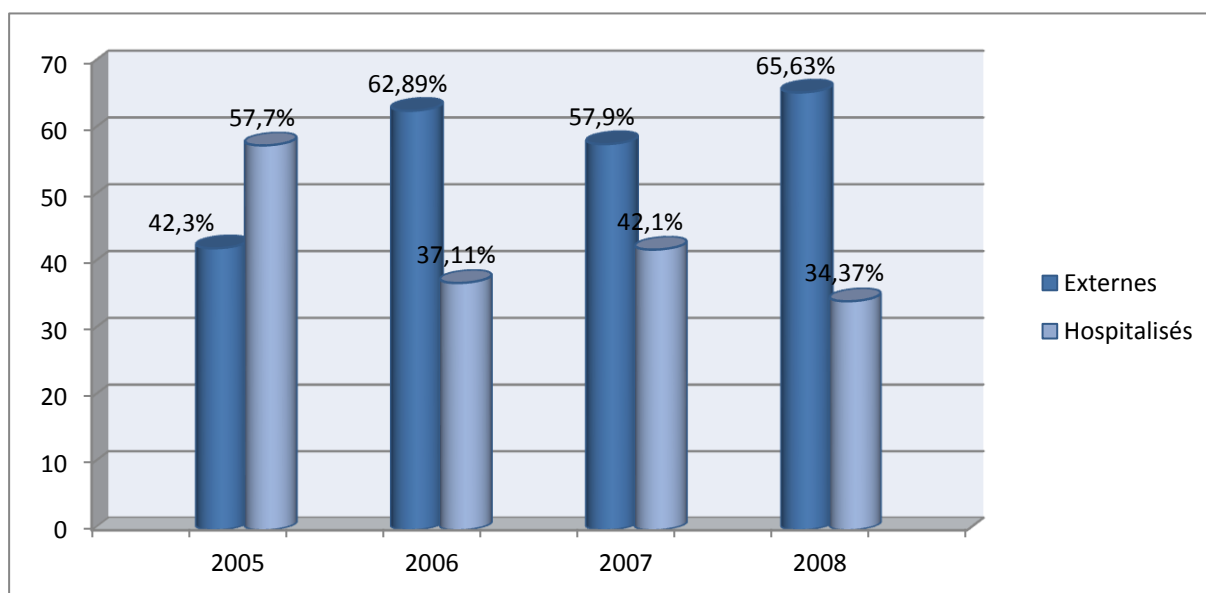


Figure 3 : Répartition de l'infection urinaire selon le service

### III – Bactériologie

#### A-Répartition des principales entérobactéries dans les urines :

Tableau 3 : Répartition des principales entérobactéries dans les urines

	2005		2006		2007		2008		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>E coli</i>	401	56.40	343	67	526	72.15	241	66.03	1511	65.21
<i>Klebsiella</i>	183	25.74	90	17.58	132	18.11	79	21.64	484	20.89
<i>Proteus</i>	56	7.87	38	7.42	34	4.67	25	6.85	153	6.60
<i>Entérobacter</i>	44	6.19	31	6.05	37	5.07	16	4.38	128	5.53
<i>Autres</i>	27	3.80	10	1.95	0	0	4	1.1	41	1.77

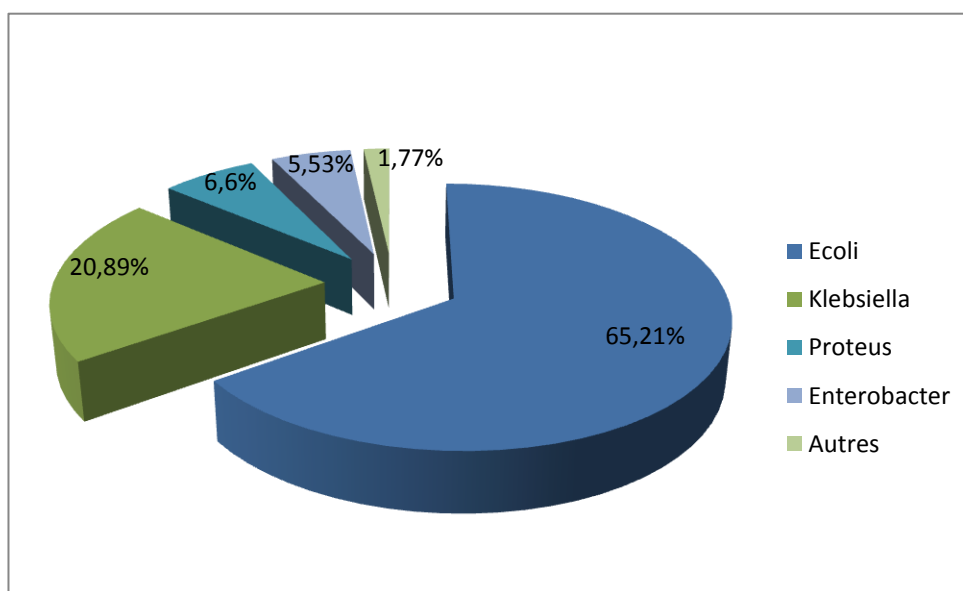


Figure 4 : Répartition des principales entérobactéries dans les urines

## B- Sensibilité des entérobactéries aux antibiotiques :

Tableau 4 : Sensibilité des entérobactéries aux antibiotiques

	<b>S</b>		<b>R+I</b>	
	N	%	N	%
<b>AMX</b> <b>(n=1967)</b>	435	22.11	1532	77.89
<b>AMC</b> <b>(n=2128)</b>	847	39.80	1281	60.20
<b>SXT</b> <b>(n=1875)</b>	1104	58.88	771	41.12
<b>NOR</b> <b>(n=1889)</b>	1342	71.04	547	28.96
<b>AK</b> <b>(n=1783)</b>	1683	94.39	100	5.61
<b>CRO</b> <b>(n=1941)</b>	1748	90.06	193	9.94
<b>FUR*</b> <b>(n=1511)</b>	1207	79.88	304	20.12
<b>FOS</b> <b>(n=1167)</b>	1084	92.89	83	7.11

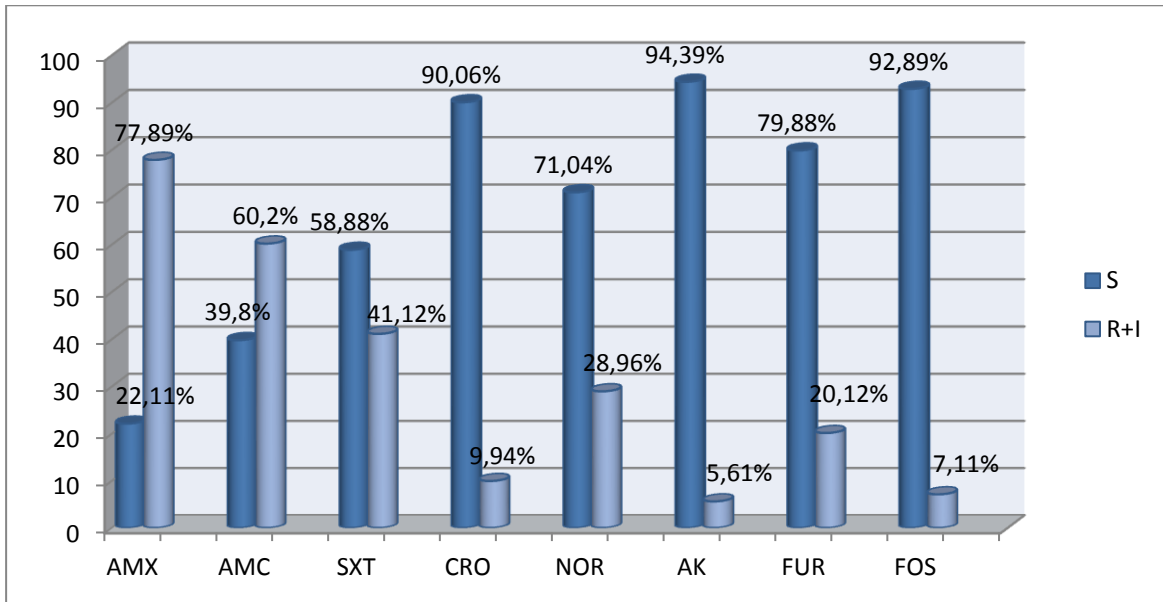


Figure 5: Sensibilité des entérobactéries aux antibiotiques

### C- Sensibilité à la fosfomycine selon la bactérie

Tableau 5 : Sensibilité à la fosfomycine selon la bactérie

	S		R+I	
	N	%	N	%
<i>E coli</i> (n=797)	772	96.86	25	3.14
<i>Klebsiella</i> (n=229)	195	85.15	34	14.85
<i>Proteus</i> (n=70)	59	84.29	11	15.71
<i>Entérobacter</i> (n=59)	48	81.35	11	18.64

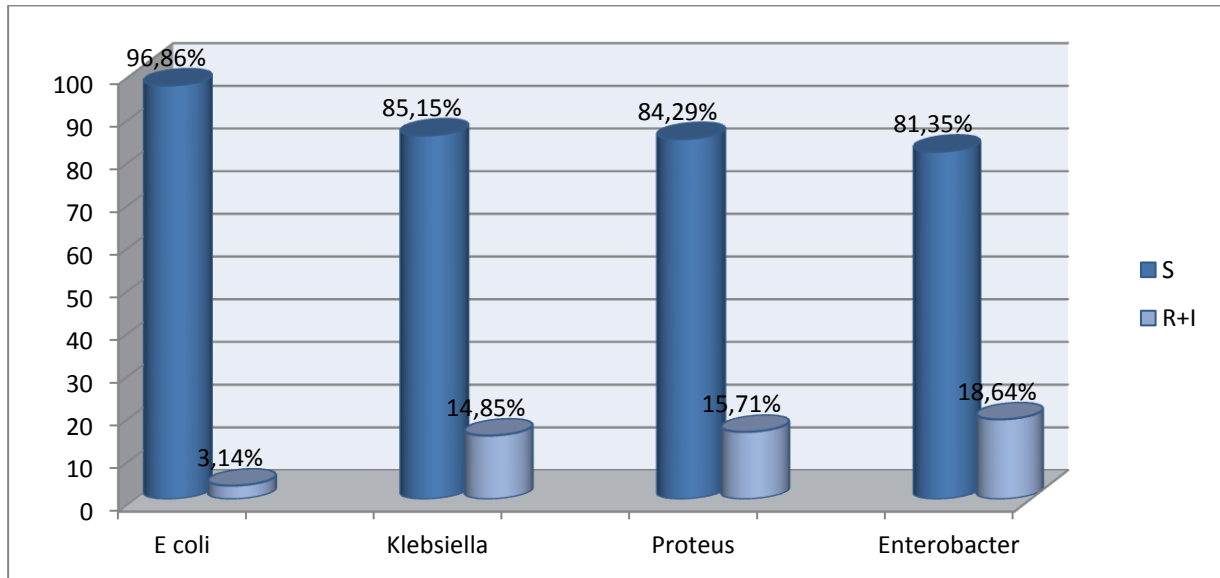


Figure 6 : Sensibilité à la fosfomycine selon la bactérie

## D- Sensibilité à la nitrofurantoïne selon la bactérie

Tableau 6 : Sensibilité à la nitrofurantoïne selon la bactérie

	S		R+I	
	N	%	N	%
<b><i>E coli</i></b> <b>(n=1084)</b>	981	90.50	103	9.50
<b><i>Klebsiella</i></b> <b>(n=258)</b>	152	58.91	106	41.09
<b><i>Proteus</i></b> <b>(n=76)</b>	22	28.95	54	71.05
<b><i>Entérobacter</i></b> <b>(n=81)</b>	46	56.79	35	43.21

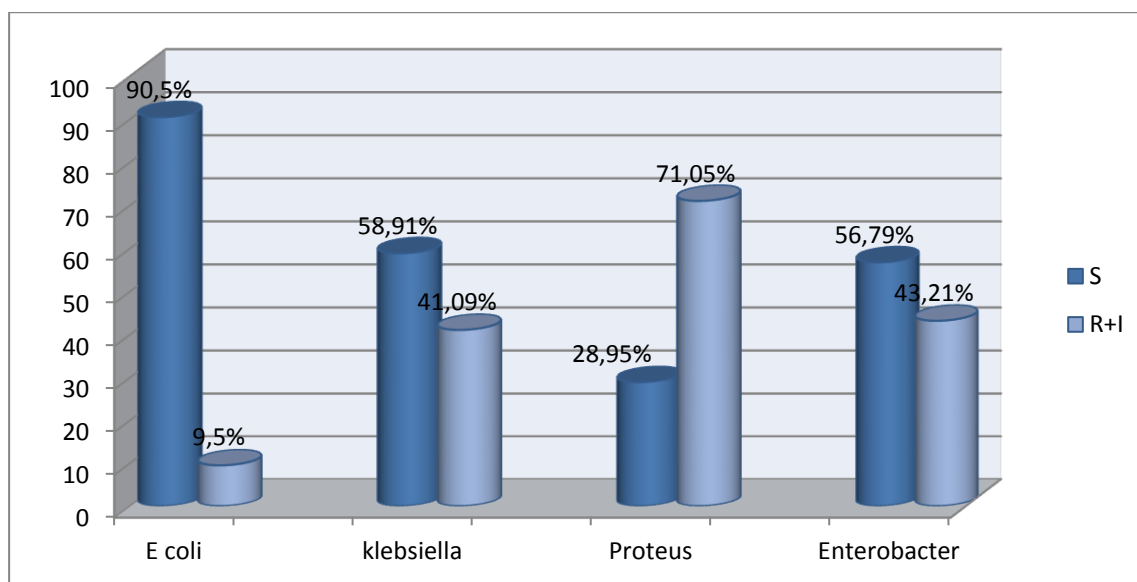


Figure 7 : Sensibilité à la nitrofurantoïne selon la bactérie

## E- Sensibilité à la fosfomycine selon le sexe

❖ Sensibilité d'*E coli* à la fosfomycine selon le sexe :

Tableau 7 : Sensibilité d'*E coli* à la fosfomycine selon le sexe

	F				M			
	S		R		S		R	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>2005</b>	53	98.15	1	1.85	38	100	0	0
<b>2006</b>	56	100	0	0	28	90.32	3	9.68
<b>2007</b>	232	98.72	3	1.28	150	98.04	3	1.96
<b>2008</b>	130	95.59	6	4.41	84	9.032	9	9.68
<b>Total</b>	471	<b>97.92</b>	10	2.08	300	<b>95.24</b>	15	4.76

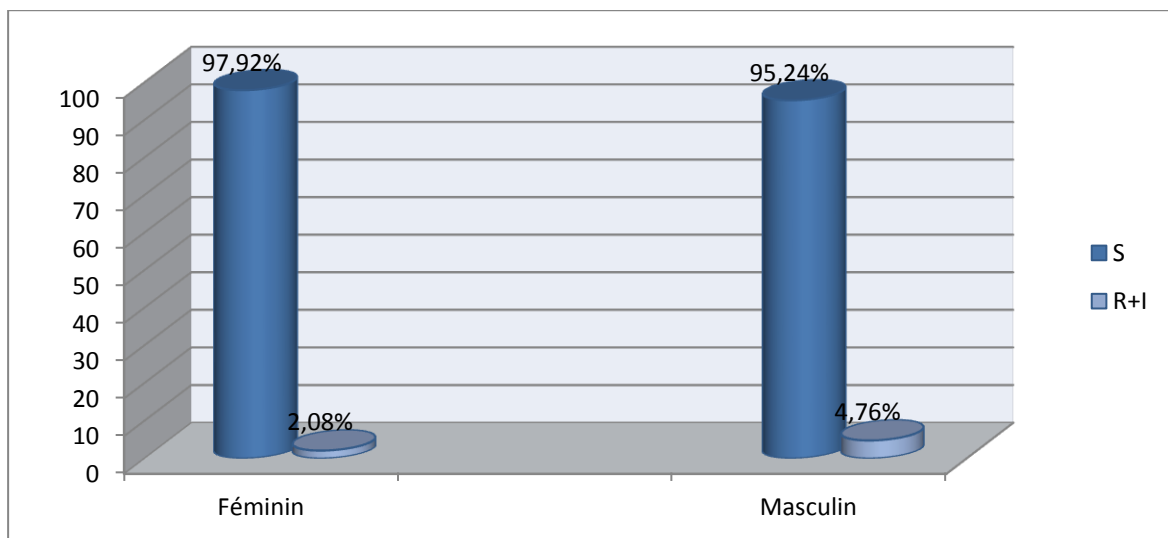


Figure 8: Sensibilité d'*E coli* à la fosfomycine selon le sexe

❖ Sensibilité de *Klebsiella* à la fosfomycine selon le sexe

Tableau 8 : Sensibilité de *Klebsiella* à la fosfomycine selon le sexe :

	F				M			
	S		R		S		R	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>2005</b>	20	83.33	4	16.67	23	85.19	4	14.81
<b>2006</b>	9	81.82	2	18.18	5	71.43	2	28.57
<b>2007</b>	41	97.62	1	2.38	33	82.5	7	17.50
<b>2008</b>	34	94.44	2	5.56	28	70	12	30
<b>Total</b>	104	<b>92.04</b>	9	7.96	89	<b>78.07</b>	25	21.93

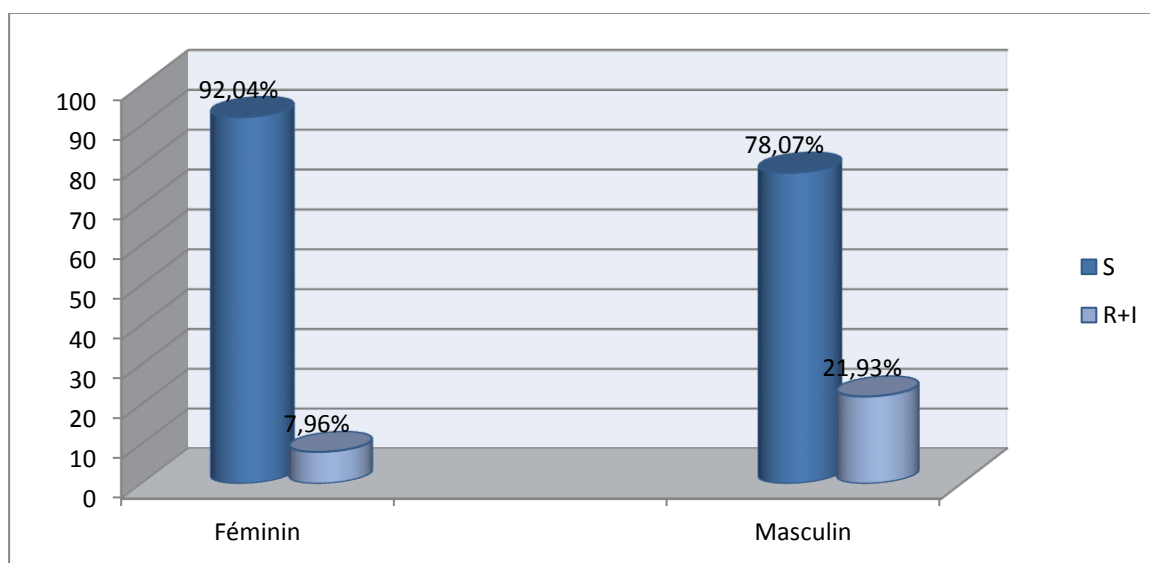


Figure 9 : Sensibilité de *Klebsiella* à la fosfomycine selon le sexe

❖ Sensibilité de *Proteus* à la fosfomycine selon le sexe

Tableau 9: Sensibilité de *Proteus* à la fosfomycine selon le sexe

	F				M			
	S		R		S		R	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>2005</b>	5	62.50	3	37.50	4	57.14	3	42.86
<b>2006</b>	2	66.67	1	33.33	1	100	0	0
<b>2007</b>	19	100	0	0	7	77.78	2	22.22
<b>2008</b>	11	91.67	1	8.33	10	90.91	1	9.09
<b>Total</b>	37	<b>88.10</b>	5	11.90	22	<b>78.57</b>	6	21.43

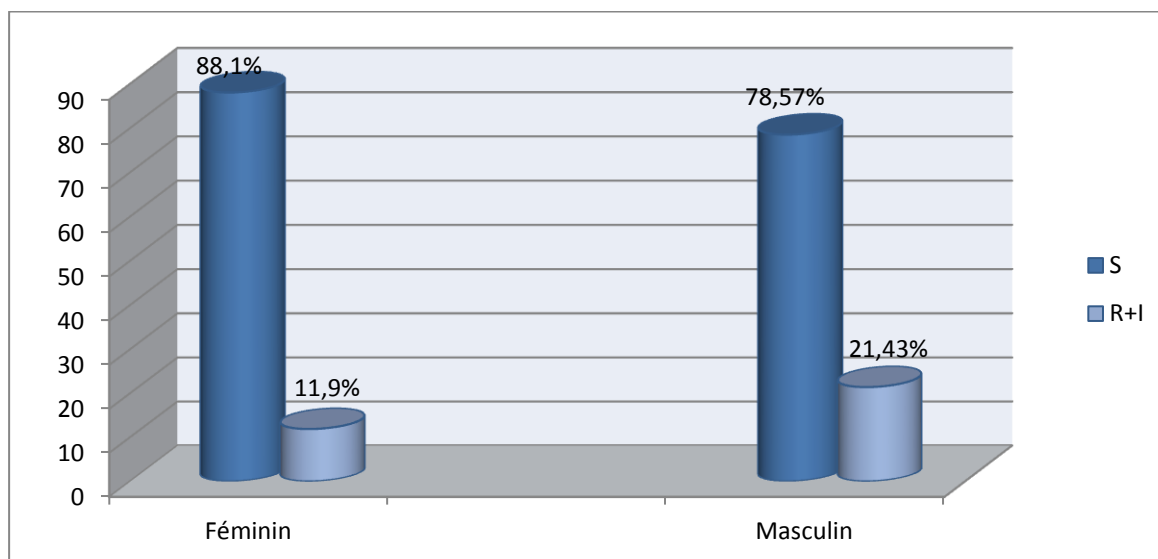


Figure10 : Sensibilité de *Proteus* à la fosfomycine selon le sexe

❖ Sensibilité d'*Enterobacter* à la fosfomycine selon le sexe

Tableau 10 : Sensibilité d'*Enterobacter* à la fosfomycine selon le sexe

	F				M			
	S		R+I		S		R+I	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>2005</b>	2	66.67	1	33.33	3	100	0	0
<b>2006</b>	2	50	2	50	2	100	0	0
<b>2007</b>	13	92.86	1	7.14	14	82.35	3	17.65
<b>2008</b>	4	66.67	2	33.33	8	80	2	20
<b>Total</b>	21	<b>77.78</b>	6	22.22	27	<b>84.38</b>	5	15.62

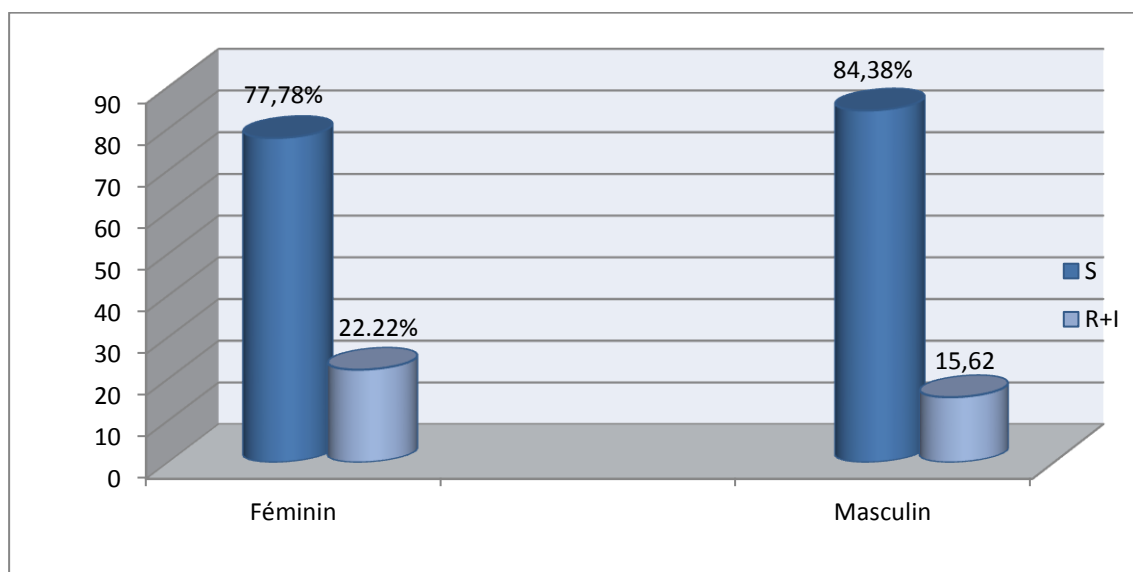


Figure 11 : Sensibilité d'*Enterobacter* à la fosfomycine selon le sexe

## F - Sensibilité à la nitrofurantoïne selon le sexe

❖ Sensibilité d'*E coli* à la nitrofurantoïne selon le sexe

Tableau 11: Sensibilité d'*E coli* à la nitrofurantoïne selon le sexe

	F				M			
	S		R		S		R	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>2005</b>	64	94.12	4	5.88	28	96.55	1	3.45
<b>2006</b>	201	91.78	18	8.22	83	83.84	16	16.16
<b>2007</b>	250	92.94	19	7.06	151	90.96	15	9.04
<b>2008</b>	121	87.68	17	12.32	80	86.02	13	13.98
<b>Total</b>	636	<b>91.94</b>	58	8.36	342	<b>88.37</b>	45	11.63

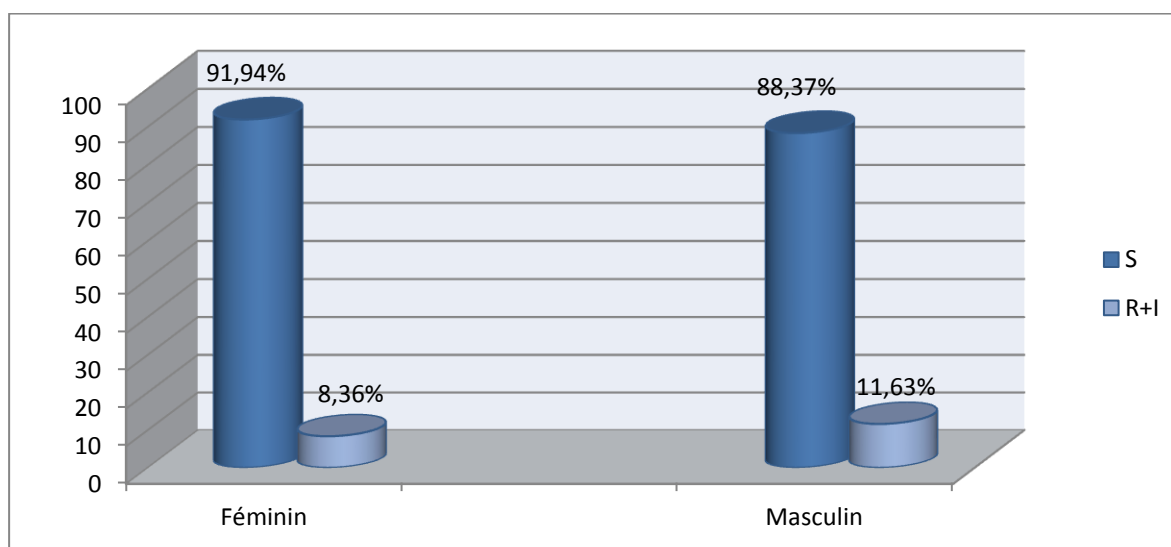


Figure 12: Sensibilité d'*E coli* à la nitrofurantoïne selon le sexe

❖ Sensibilité de *Klebsiella* à la nitrofurantoïne selon le sexe

Tableau 12: Sensibilité de *Klebsiella* à la nitrofurantoïne selon le sexe

	F				M			
	S		R		S		R	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>2005</b>	10	47.62	11	52.38	15	60	10	40
<b>2006</b>	13	52	12	48	5	35.71	9	64.29
<b>2007</b>	40	74.07	14	25.93	31	67.40	15	32.60
<b>2008</b>	22	62.86	13	37.14	14	38.89	22	61.11
<b>Total</b>	85	<b>62.96</b>	50	37.04	65	<b>53.72</b>	56	46.28

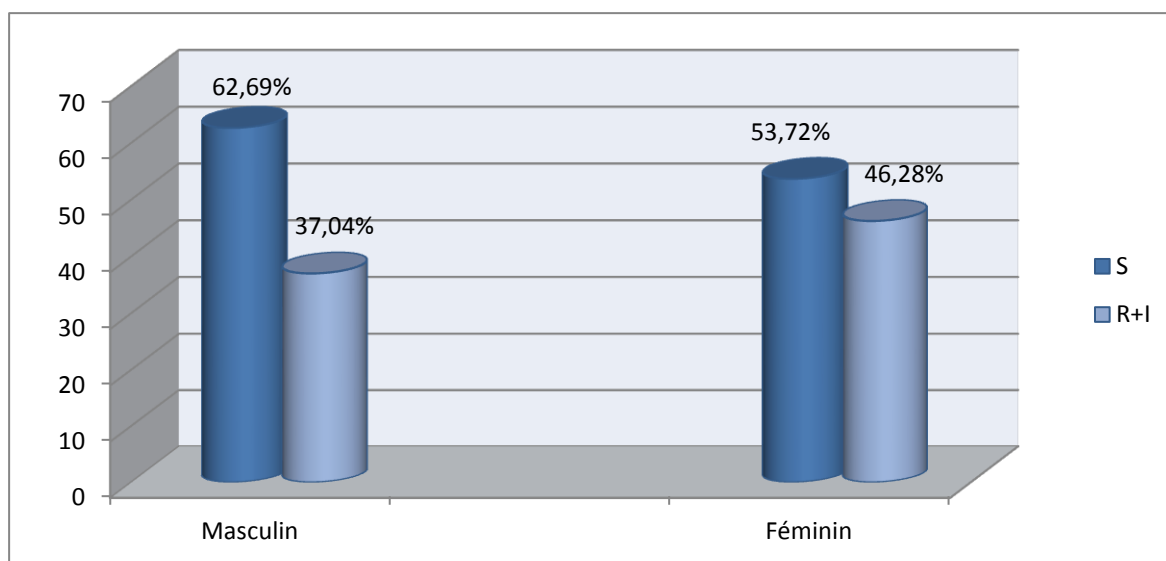


Figure 13: Sensibilité de *Klebsiella* à la nitrofurantoïne selon le sexe

❖ Sensibilité de *Proteus* à la nitrofurantoïne selon le sexe

Tableau 13 : Sensibilité de *Proteus* à la nitrofurantoïne selon le sexe

	Féminin				Masculin			
	S		R		S		R	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>2005</b>	1	12.5	7	87.50	0	0	3	100
<b>2006</b>	0	0	10	100	1	50	1	50
<b>2007</b>	8	40	12	60	2	22.2	7	77.78
<b>2008</b>	3	25	9	75	7	58.33	5	46.67
<b>Total</b>	12	<b>24</b>	38	76	10	<b>38.46</b>	16	61.54

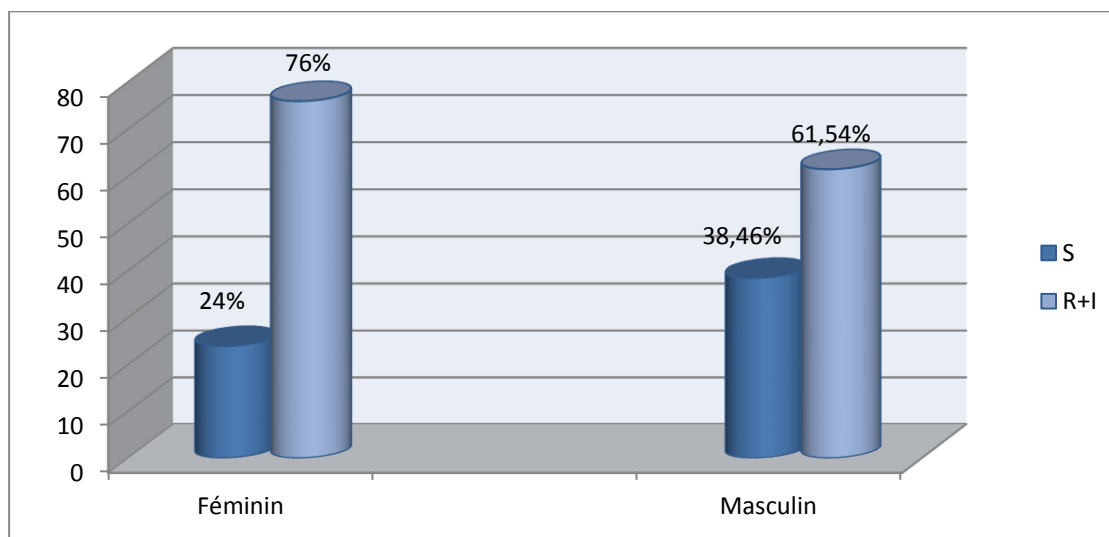


Figure 14 : Sensibilité de *Proteus* à la nitrofurantoïne selon le sexe

❖ Sensibilité d'*Enterobacter* à la nitrofurantoïne selon le sexe

Tableau 14 : sensibilité d'*Enterobacter* à la nitrofurantoïne selon le sexe

	F				M			
	S		R		S		R	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>2005</b>	1	14.29	6	85.71	3	25	9	75
<b>2006</b>	4	50	4	50	4	66.67	2	33.33
<b>2007</b>	9	75	3	25	15	75	5	25
<b>2008</b>	4	66.67	2	33.33	6	60	4	40
<b>Total</b>	18	<b>54.55</b>	15	45.45	28	<b>58.33</b>	20	41.67

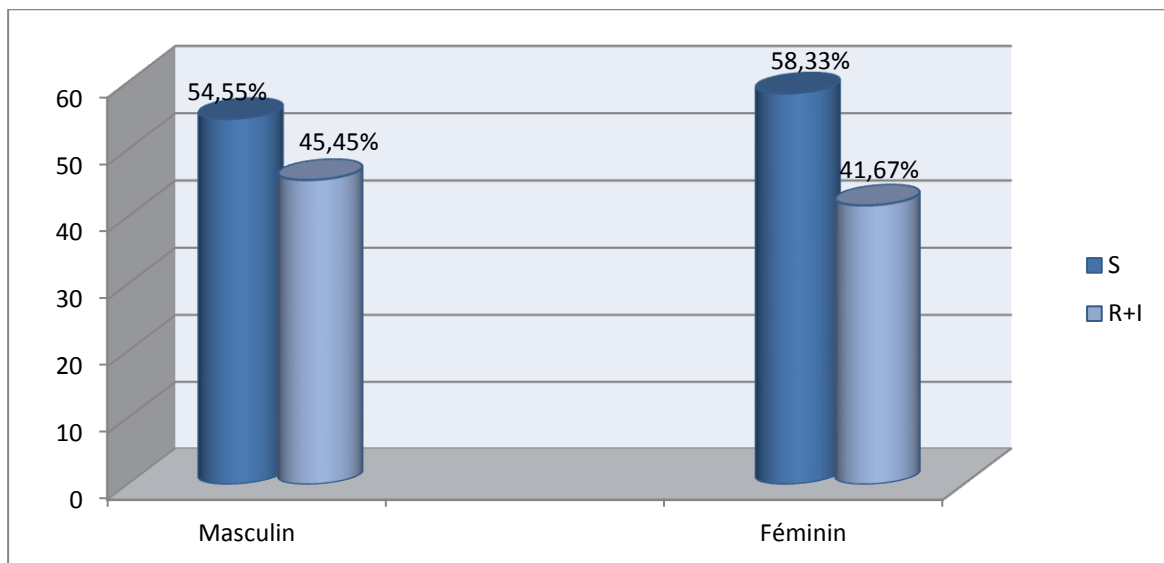


Figure 15: sensibilité d'*Enterobacter* à la nitrofurantoïne selon le sexe

## G- sensibilité à la fosfomycine selon le service

❖ sensibilité de *d'E coli* à la fosfomycine selon le service

Tableau 15: Sensibilité *d'E coli* à la fosfomycine selon le service

	Externes				Hospitalisés			
	S		R		S		R	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>2005</b>	44	100	0	0	47	97.92	1	2.08
<b>2006</b>	63	95.45	3	4.55	21	100	0	0
<b>2007</b>	237	97.53	6	2.47	145	100	0	0
<b>2008</b>	148	91.36	14	8.64	61	98.39	1	1.61
<b>Total</b>	492	<b>95.53</b>	23	4.47	274	<b>99.28</b>	2	0.72

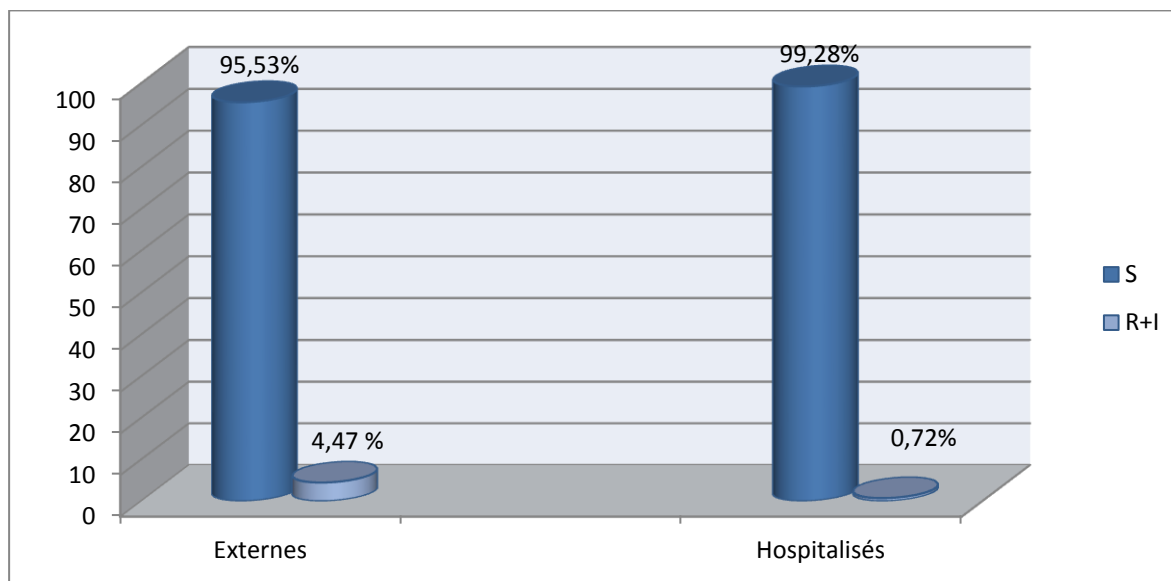


Figure 16: Sensibilité *d'E coli* à la fosfomycine selon le service

❖ sensibilité de *Klebsiella* à la fosfomycine selon le service

Tableau 16 : sensibilité de *Klebsiella* à la fosfomycine selon le service

	Externes				Hospitalisés			
	S		R		S		R	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>2005</b>	22	91.67	2	8.33	21	77.78	6	22.22
<b>2006</b>	8	72.73	3	27.27	6	85.71	1	14.29
<b>2007</b>	38	90.48	4	9.52	37	90.24	4	9.52
<b>2008</b>	38	84.44	7	15.56	24	77.42	7	22.58
<b>Total</b>	106	<b>86.89</b>	16	13.11	88	<b>83.02</b>	18	16.98

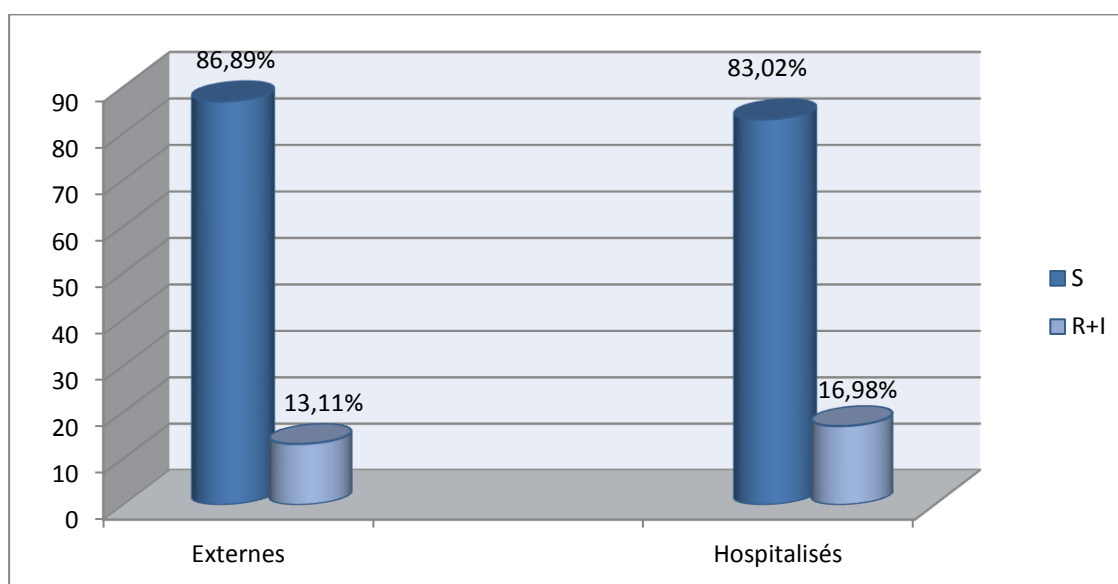


Figure 17 : sensibilité de *Klebsiella* à la fosfomycine selon le service

❖ Sensibilité de *Proteus* à la fosfomycine selon le service

Tableau 17 : Sensibilité de *Proteus* à la fosfomycine selon le service

	Externes				Hospitalisés			
	S		R		S		R	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>2005</b>	5	83.33	1	16.67	4	44.44	5	55.56
<b>2006</b>	2	66.67	1	33.33	1	100	0	0
<b>2007</b>	16	88.89	2	11.11	11	100	0	0
<b>2008</b>	10	83.33	2	16.67	10	100	0	0
<b>Total</b>	33	<b>84.62</b>	6	15.38	26	<b>83.87</b>	5	16.13

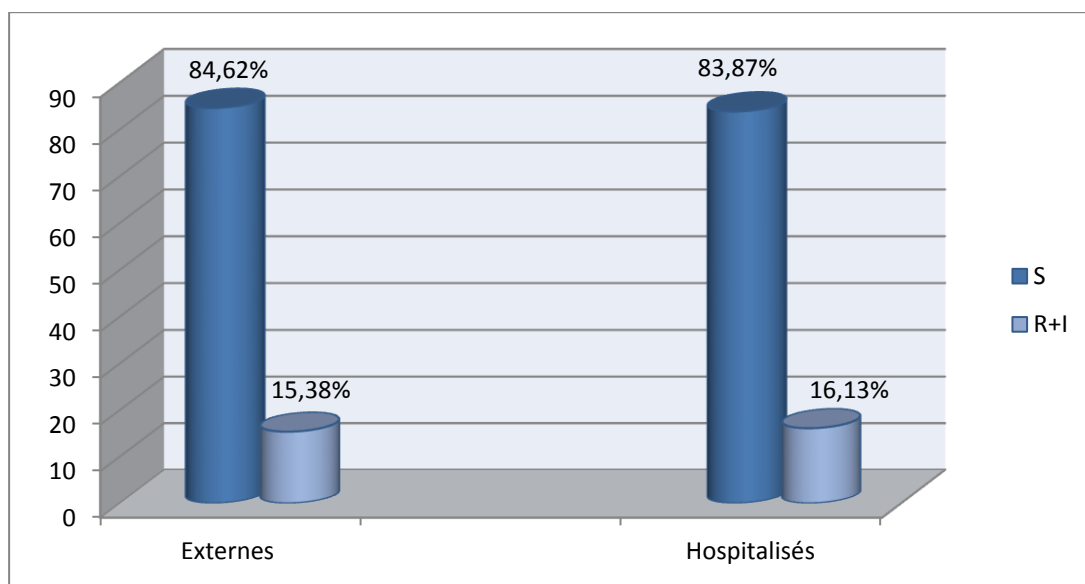


Figure 18 : Sensibilité de *Proteus* à la fosfomycine selon le service

❖ Sensibilité d'*Enterobacter* à la fosfomycine selon le service

Tableau18 : Sensibilité d'*Enterobacter* à la fosfomycine selon le service

	Externes				Hospitalisés			
	S		R		S		R	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>2005</b>	1	100	0	0	4	80	1	20
<b>2006</b>	3	100	0	0	1	33.33	2	66.67
<b>2007</b>	13	86.67	2	13.33	14	87.50	2	12.50
<b>2008</b>	8	72.73	3	27.27	4	80	1	20
<b>Total</b>	25	<b>83.33</b>	5	16.67	23	<b>79.31</b>	6	20.69

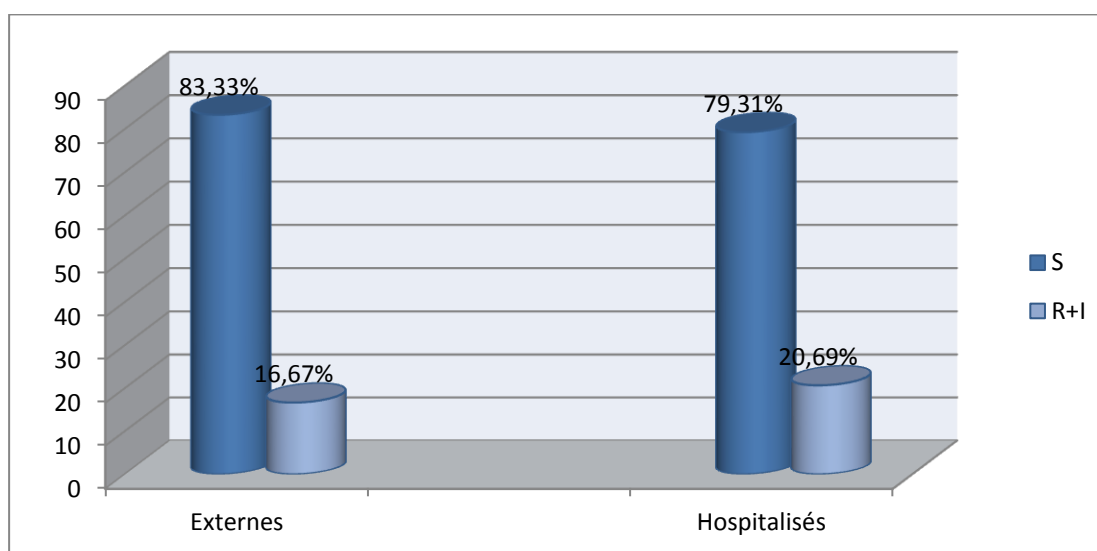


Figure 19 : Sensibilité d'*Enterobacter* à la fosfomycine selon le service

## H-sensibilité à nitrofurantoïne la selon le service

❖ Sensibilité d'*E coli* à la nitrofurantoïne selon le service

Tableau 19 : Sensibilité d'*E coli* à la nitrofurantoïne selon le service

	Externes				Hospitalisés			
	S		R		S		R	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>2005</b>	44	97.78	1	2.22	48	92.31	4	7.69
<b>2006</b>	203	90.22	22	9.78	82	87.23	12	12.77
<b>2007</b>	253	93.36	18	6.64	148	90.24	16	9.76
<b>2008</b>	142	86.59	22	13.41	56	90.32	6	9.68
<b>Total</b>	642	<b>91.06</b>	63	8.94	334	<b>89.78</b>	38	10.22

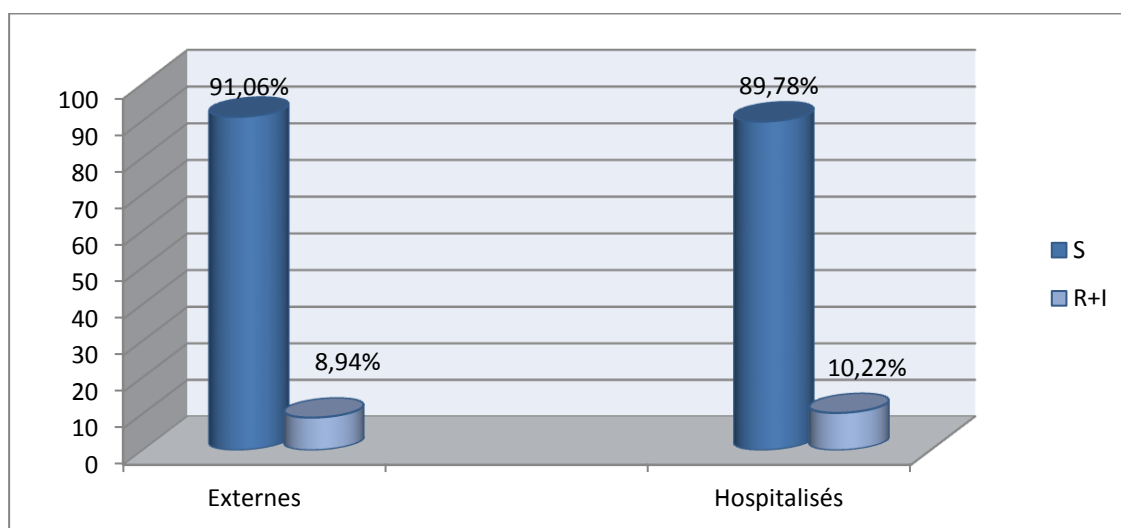


Figure 20 : Sensibilité d'*E coli* à la nitrofurantoïne selon le service

❖ Sensibilité de *Klebsiella* à la nitrofurantoïne selon le service

Tableau 20 : Sensibilité de *Klebsiella* à la nitrofurantoïne selon le service

	Externes				Hospitalisés			
	S		R		S		R	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>2005</b>	13	68.42	6	31.58	12	44.44	15	55.56
<b>2006</b>	12	46.15	14	53.85	6	46.15	7	53.85
<b>2007</b>	37	71.15	15	28.85	35	72.92	13	27.08
<b>2008</b>	26	59.09	18	40.91	10	37.04	17	62.96
<b>Total</b>	88	<b>62.41</b>	53	37.59	63	<b>54.78</b>	52	45.22

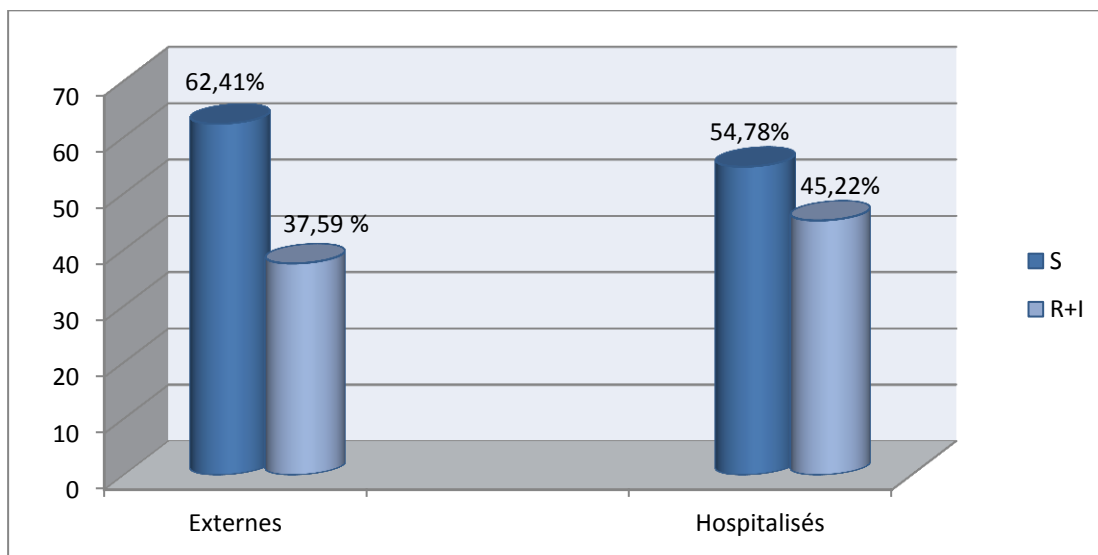


Figure 21: Sensibilité de *Klebsiella* à la nitrofurantoïne selon le service

❖ Sensibilité de *Proteus* à la nitrofurantoïne selon le service

Tableau 21: Sensibilité de *Proteus* à la nitrofurantoïne selon le service

	Externes				hospitalisés			
	S		R		S		R	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>2005</b>	1	33.33	2	66.67	0	0	8	100
<b>2006</b>	1	14.29	6	85.71	0	0	5	100
<b>2007</b>	7	36.84	12	63.16	3	30	7	70
<b>2008</b>	3	23.08	10	76.92	7	70	3	30
<b>Total</b>	12	<b>28.57</b>	30	71.43	10	<b>30.30</b>	20	69.70

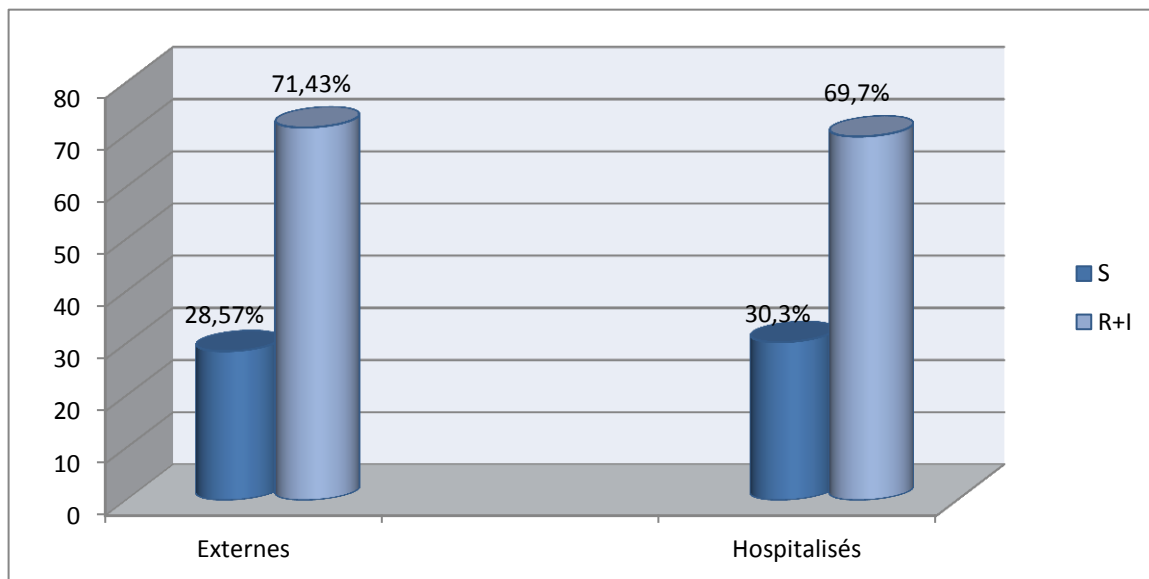


Figure : 22: Sensibilité de *Proteus* à la nitrofurantoïne selon le service

❖ Sensibilité d'*Enterobacter* à la nitrofurantoïne selon le service

Tableau 22 : Sensibilité d'*Enterobacter* à la nitrofurantoïne selon le service

	Externes				Hospitalisés			
	S		R		S		R	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>2005</b>	1	20	4	80	3	21.43	11	78.57
<b>2006</b>	3	60	2	40	5	55.56	4	44.44
<b>2007</b>	9	69.23	4	30.77	15	78.95	4	21.05
<b>2008</b>	8	72.73	3	27.27	2	40	3	60
<b>Total</b>	21	<b>61.76</b>	13	38.24	25	<b>53.19</b>	22	46.81

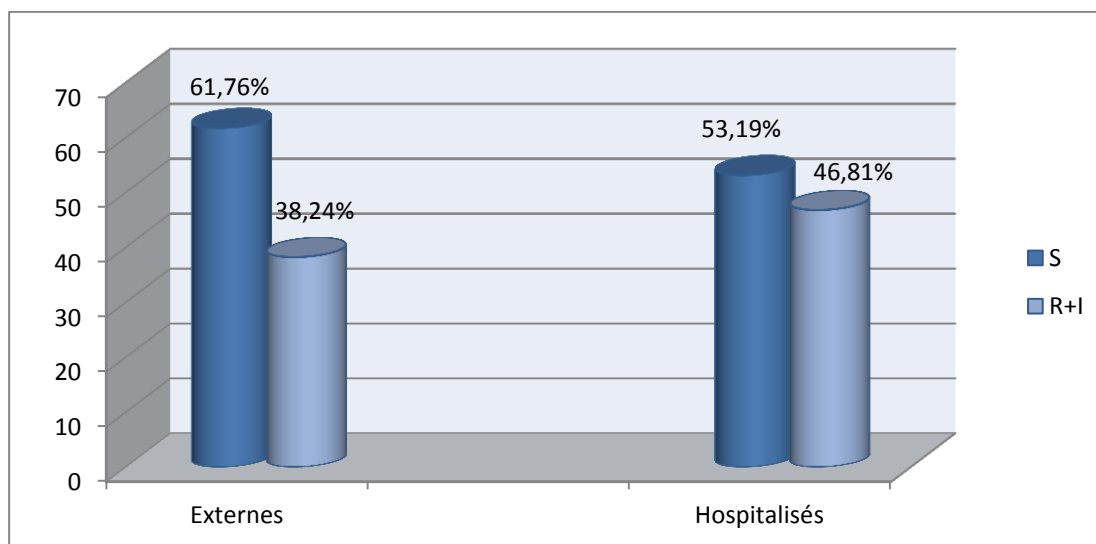


Figure 23 : Sensibilité d'*Enterobacter* à la nitrofurantoïne selon le service

## I-Evolution de la sensibilité à la fosfomycine et à la nitrofurantoïne

a-Evolution de la sensibilité à la fosfomycine :

Tableau 23 : Evolution de la sensibilité à la fosfomycine

	2005	2006	2007	2008
	S(%)	S(%)	S(%)	S(%)
<i>E coli</i>	98.91	96.55	98.45	93.48
<i>Klebsiella</i>	84.31	77.78	90.36	81.82
<i>Enterobacter</i>	83.33	66.67	87.10	75
<i>Proteus</i>	60	75	92.86	91.30

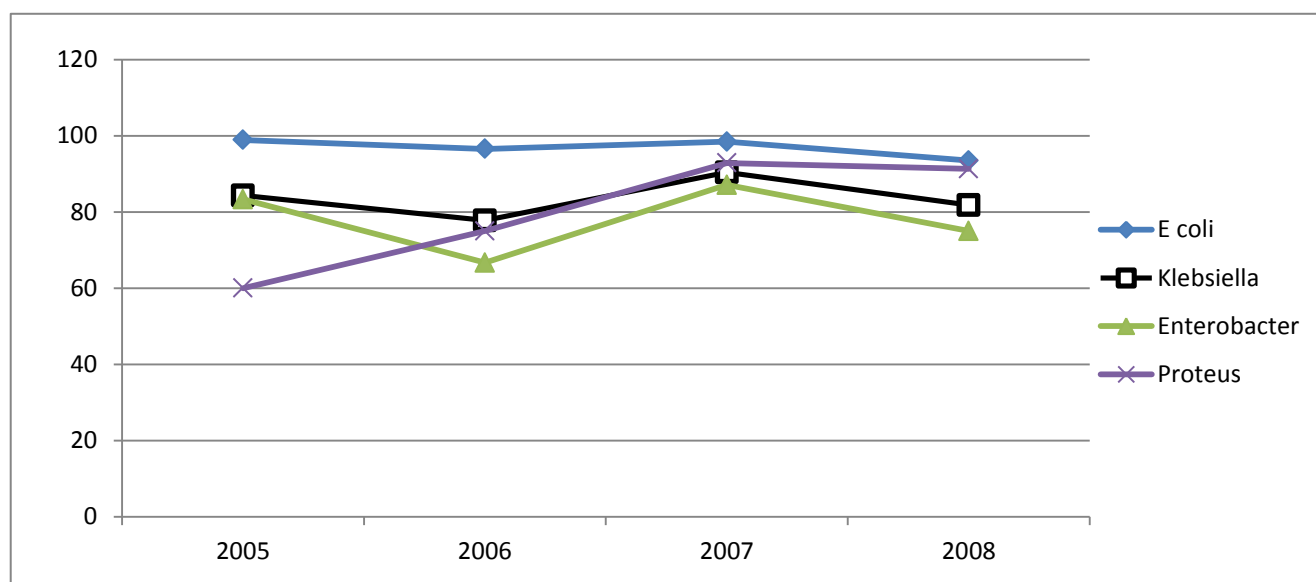


Figure 24 : Evolution de la sensibilité à la fosfomycine

b-Evolution de la sensibilité à la nitrofurantoïne:

Tableau 24 : Evolution de la sensibilité à la nitrofurantoïne

	2005	2006	2007	2008
	S(%)	S(%)	S(%)	S(%)
<i>E coli</i>	94.85	89.38	92.18	87.07
<i>Klebsiella</i>	54.35	46.15	71.29	51.39
<i>Enterobacter</i>	21.05	57.14	25	62.50
<i>Proteus</i>	9.09	8.33	34.48	41.67

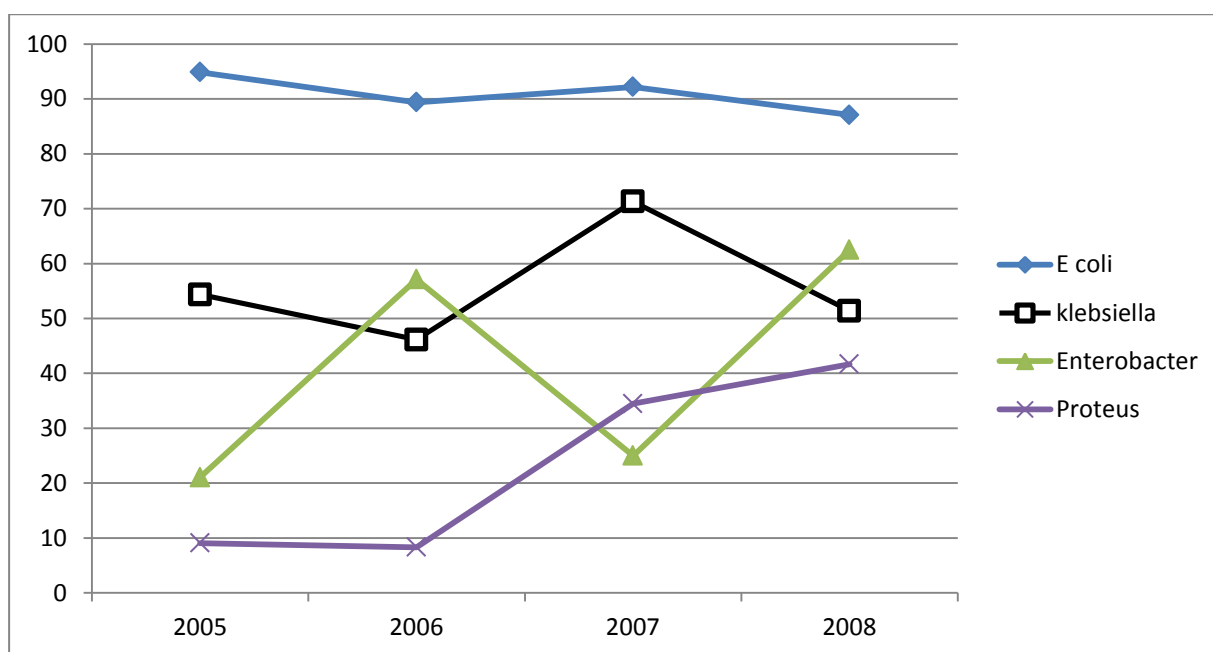


Figure 25 : Evolution de la sensibilité à la nitrofurantoïne



*Discussion*

# **I. INFECTION URINAIRE**

## **1. Définition**

Une infection urinaire correspond à l'agression d'un Tissu par un (ou plusieurs) micro-organisme, générant une réponse inflammatoire et des signes et symptômes de nature et d'intensité variables selon le terrain [23].

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

Elle se définit par la présence dans l'urine d'un germe à une concentration supérieure à  $10^5$  par millilitre. Cette bactériurie est, sauf exception, accompagnée d'une augmentation de la leucocyturie et parfois, associée à des signes cliniques d'infection urinaire haute ou basse [24].

## **2. Classification des infections urinaires**

### **2-1. Infection urinaire simple et infection urinaire compliquée**

#### **❖ Infections urinaires simples :**

Par définition, ce sont des IU survenant chez des patients ne présentant pas de facteurs de risque de complication. En pratique, elles ne concernent que la femme sans terrain particulier et sans comorbidité.

Les IU simples comprennent les cystites aiguës simples et les pyélonéphrites aiguës simples [25].

- **Cystite :** De loin la forme d'infection urinaire la plus courante, la cystite touche presque uniquement les femmes. Il s'agit de l'inflammation de la vessie.

- Pyélonéphrite : La pyélonéphrite est une affection plus grave. Elle désigne l'inflammation du bassinet et du rein lui-même [26].

### ❖ Infections urinaires compliquées

Par définition, ce sont des IU survenant chez des patients ayant au moins un facteur de risque pouvant rendre l'infection plus grave et le traitement plus complexe.

Ces facteurs de risque de complication sont :

- les anomalies organiques ou fonctionnelles de l'arbre urinaire, qu'elles soient (résidu vésical, reflux, lithiase, tumeur, acte récent, ...)
- certaines situations pathologiques (diabète, immunodépression, insuffisance rénale, ...)
- certains terrains physiologiques (homme, sujet âgé avec comorbidité, grossesse).

Les IU compliquées regroupent les cystites compliquées, les pyélonéphrites compliquées et les prostatites [25].

- Prostatite aiguë est une inflammation aiguë d'origine microbienne de la glande prostatique [27].

## 2.2. Cystite récidivante

Sont qualifiées de récidivantes les cystites qui se répètent avec une fréquence particulièrement élevée. La définition en est arbitraire. Jusqu'à présent, en France, il y avait IU récidivante dans les cas suivants : « au moins 4 épisodes par an ou dernier épisode datant de moins de 3 mois » [25].

### **2.3. Colonisation urinaire /Bactériurie asymptomatique**

La colonisation urinaire correspond à une situation de portage, c'est-à-dire à la mise en évidence d'un microorganisme, lors d'un prélèvement urinaire correctement réalisé, sans que ce microorganisme ne génère de manifestations cliniques [14].

## **II.RAPPEL SUR LES ENTEROBACTERIES**

### **1. caractères généraux**

La famille des Enterobacteriaceae comprend de nombreux genres bactériens répondant à la définition suivante :

- Bacilles à Gram négatif
- aéro-anaérobies
- mobiles ou immobiles
- facilement cultivables
- fermentant le glucose
- réduisant les nitrates en nitrites
- dépourvus d'oxydase

Les entérobactéries se développent rapidement in vitro sur des milieux "ordinaires". La température optimale de croissance est 37°C mais la culture est possible entre 20° et 40°C. Leur temps de division varie de 20 à 40 minutes.

Sur gélose, les colonies sont lisses et régulières et atteignent 2 millimètres de large sauf celles des *Yersinia* qui sont plus petites.

Les *Proteus* ont tendance à envahir la gélose et à y former un tapis uniforme. Les *Klebsiella* forment des colonies souvent très muqueuses, larges, grasses et luisantes.

En milieu liquide, les entérobactéries occasionnent un trouble uniforme du bouillon.

Leurs exigences nutritionnelles sont en général réduites la plupart se multiplient en milieux synthétique avec une source de carbone simple comme le glucose [28,29].

## **2. groupes d'entérobactéries**

On peut schématiquement subdiviser l'ensemble des Entérobactéries en deux groupes :

D'une part les *Entérobactéries* qui font partie des flores fécales commensales habituelles de l'homme et des animaux ; ce groupe comprend principalement *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Morganella*, *Providencia*, *Serratia*, *Citrobacter*. Ces espèces ne provoquent pas de pathologies intestinales mais sont très fréquentes dans beaucoup d'infections extra-intestinales, en premier lieu dans les infections urinaires.

D'autre part les espèces pathogènes pour l'intestin dont l'ingestion provoque une infection intestinale (*Salmonella*, *Yersinia*, *Shigella* et certaines souches d'*Escherichia coli*) ou un syndrome septicémique (*Salmonella Typhi*) [30].

### 3. Espèces d'entérobactéries

#### ❖ *Escherichia coli*

C'est, de loin, l'espèce bactérienne la plus souvent impliquée en pathologie infectieuse chez l'homme. *E coli* constitue l'acteur majeur de plusieurs pathologies, dont les principales, sont les infections urinaires, les diarrhées infectieuses, les méningites néonatales, les pneumonies nosocomiales, les infections hépatobiliaires, les abcès abdominaux et pelviens, et les septicémies.

Près de 50% des souches d'*E coli* sont résistantes à l'amoxicilline par production d'une  $\beta$ -lactamase qui est, le plus souvent, inhibée par l'acide clavulanique et les autres inhibiteurs. il existe actuellement des souches productrices de  $\beta$ -lactamase à spectre élargi qui leurs confèrent une résistance à toutes les  $\beta$ -lactamines, à l'exception de l'imipenème .ces souches posent de sérieux problèmes thérapeutiques surtout en milieu hospitalier [30].

#### ❖ *Klebsiella*

Le genre *Klebsiella* compte 7 espèces : *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. ozaenae*, *K. rhinoscleromatis*, *K. planticola*, *K. terrigena*, *K. ornithinolytica*.

En raison de parentés génomiques les taxonomistes considèrent les espèces *K. ozaenae* et *K. rhinoscleromatis* comme des sous-espèces de *Klebsiella pneumoniae*, soit respectivement *K. pneumoniae* subsp. *ozaenae* et subsp. *Rhinoscleromatis* [3].

Les *Klebsiella pneumoniae* forment, sur milieux solides, de grosses colonies muqueuses, luisantes. Elles expriment des antigènes K, capsulaires utilisables comme marqueurs épidémiologiques [28].

*K. pneumoniae* et *K. oxytoca* sont fréquemment isolées dans les infections urinaires mais aussi dans les infections de plaie et les bactériémies principalement lorsque ces infections sont nosocomiales. Certaines

*K. pneumoniae* peuvent être en cause dans des pneumopathies aiguës.

*K. ozaenae* et *K. rhinoscleromatis* sont strictement adaptées au tractus respiratoire de l'homme. Isolées d'expectoration et de pus de sinus, ils sont souvent responsables d'affections sévères de l'arbre respiratoire.

*K. planticola* et *K. terrigena* sont psychrophiles et dénuées de tout pouvoir pathogène pour l'homme.

*K. pneumoniae* et *K. oxytoca* présentent une résistance naturelle de nature chromosomique à l'ampicilline et à la carbenicilline. La majorité des souches isolées d'infections nosocomiales hébergent des plasmides de résistance multiple, en particulier aux aminosides et aux céphalosporines de troisième génération [3].

### ❖ ***Enterobacter***

Ce sont des entérobactéries comprenant plusieurs espèces : *Enterobacter cloacae* qui est l'espèce type, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter gergoviae*, *Enterobacter sakazakii*

Les *Enterobacter*, présents dans l'environnement, sont également des commensaux du tube digestif. Ce sont des pathogènes opportunistes responsables, en milieu hospitalier surtout, d'infections urinaires, de bactériémies, de méningites ou de suppurations diverses.

*Enterobacter cloacae* oppose une résistance naturelle aux pénicillines A et aux céphalosporines de 1ère génération.

Les autres espèces sont généralement plus sensibles aux antibiotiques, sauf en cas d'acquisition de résistances d'origine plasmidique (bêtalactamase à spectre étendu d'*Enterobacter aerogenes*, par exemple, redoutable en milieu hospitalier où sévissent les infections nosocomiales) [28].

### ❖ **Citrobacter**

Les *Citrobacter* sont des bactéries commensales du tube digestif de l'homme. Le genre *Citrobacter* comprend deux espèces fréquemment isolées dans le laboratoire de bactériologie : *Citrobacter freundii* et *Citrobacter koseri*

Les *Citrobacter* peuvent se comporter comme des pathogènes opportunistes dans des cas d'infection urinaire, de septicémie et de surinfection de l'arbre respiratoire. Il y a absence de pouvoir entéropathogène [3].

Les *Citrobacter* opposent une résistance naturelle aux aminopénicillines et aux céphalosporines de première génération mais dans de nombreux cas, cette résistance s'étend à d'autres, voire à toutes, les bêtalactamines.

Les carbapénems restent généralement actives. Les aminosides fluoroquinolones sont souvent efficaces [28].

### ❖ **Serratia**

Le genre *Serratia* comprend 8 espèces, dont les espèces *marcescens* et *liquefaciens* sont les plus souvent rencontrés.

Longtemps considéré comme un saprophyte, *Serratia marcescens* se comporte de plus en plus souvent comme un pathogène opportuniste responsable, à

l'hôpital, d'infections nosocomiales, urinaires, pulmonaires, cutanées ou bactériémiques.

Les *Serratia* opposent une résistance naturelle aux antibiotiques polypeptidiques et sont par ailleurs très souvent polyrésistantes et ceci explique sans doute les isollements de plus en plus fréquents à l'hôpital [3,28].

#### ❖ ***Proteus-Morganella-Providencia***

Ce groupe comprend les genres :

- *Proteus* avec les espèces *mirabilis*, *vulgaris* et *penneri*
- *Morganella* avec l'espèce *morganii*
- *Providencia* avec les espèces *stuartii*, *rettgeri*, *alcalifaciens*, et *rustigianii*.

Toutes ces bactéries produisent des désaminases (tryptophane désaminase et phénylalanine désaminase) [28].

Tous ces *Proteus* et *Providencia* peuvent se trouver dans diverses infections surtout des voies urinaires.

*P mirabilis* est le plus fréquent .il possède une uréase très active ce qui provoque une forte alcalinité des urines. Ce PH élevé prédispose le patient à la formation de calculs urinaires en induisant la précipitation de sels normalement présents dans l'urine.il diminue également l'efficacité de certains antibiotiques utilisés pour traiter les infections urinaires [30].

#### **4. Pouvoir pathogène :**

Le pouvoir pathogène des entérobactéries a évolué depuis plusieurs décennies, en particulier dans le domaine humain.les infections dont elles sont responsables sont devenues plus variées dans leurs localisations et leurs manifestations .Elles

jouent maintenant un rôle majeur dans les infections nosocomiales et dans les pathologies infectieuses opportunistes.

Leur pouvoir d'adaptation, et notamment leur multirésistance aux antibiotiques explique la grande variété des espèces et les multiples circonstances dans lesquelles elles sont isolées

L'importance médicale et économique des entérobactéries, ainsi que leur grand intérêt comme matériel de recherche, font de ce groupe bactérien l'un des mieux connues et des plus étudiés [30].

### III.FOSFOMYCINE

#### 1. Définition

La fosfomycine est un produit « naturel » isolé de *Streptomyces fradiae* ou de *Streptomyces viridochromogenes* connu depuis 1969 et identifié quant à sa nature et son mode d'action antibactérien dès 1974.

Son spectre comprend de nombreuses bactéries à Gram positif et à Gram négatif. Ses propriétés de structure (Très petite molécule de PM 138,06 rapidement diffusible) et son mode d'action bactéricide par blocage d'un stade précoce de synthèse de la paroi bactérienne ont conduit à son développement et à son utilisation clinique [11].

Le sel de fosfomycine sodique commercialisé en France n'est utilisable que par voie parentérale, son utilisation est limitée au traitement des infections sévères en milieu hospitalier, et toujours en association.

Un sel trométamol de fosfomycine a été développé au début des années 1990 pour permettre l'utilisation orale de la molécule, son utilisation en monodose est limitée au traitement de la cystite aiguë non compliquée de la jeune femme.

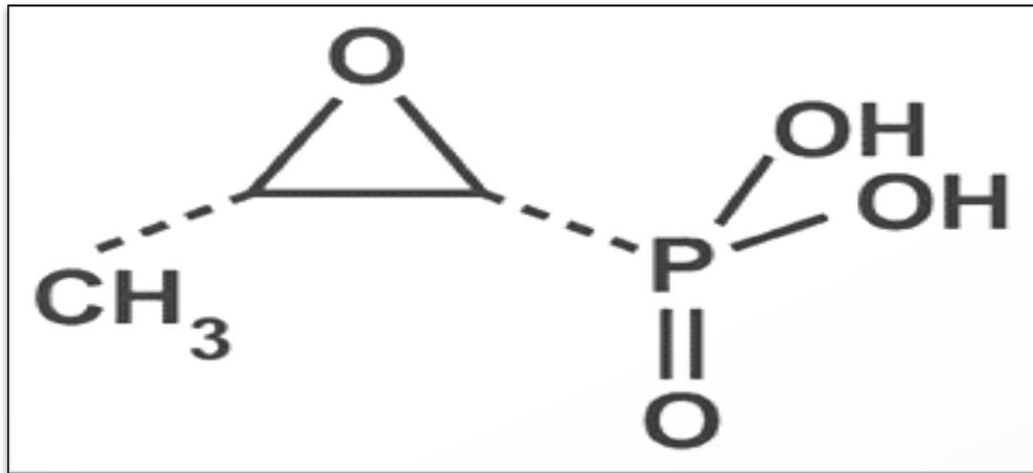
La fosfomycine demeure toujours l'unique représentant de sa propre famille [8].

#### 2. Structure et propriétés physicochimiques :

Sa structure chimique est très simple il s'agit de l'acide L-cis 1-2époxy propyl-phosphonique [31].

La forme injectable, le sel disodique, facilement soluble dans l'eau, dont le faible poids moléculaire (138) contribue à sa grande diffusibilité tissulaire.

La forme orale, le sel trométamol de fosfomycine, possède un poids moléculaire de 259,2 et il est très soluble dans l'eau [8].



**Figure 26 : Structure de la fosfomycine [32]**

### **3. Mécanisme d'action de la fosfomycine :**

La fosfomycine est un antibiotique bactéricide qui agit en inhibant la synthèse des précurseurs du peptidoglycane, composant principal de la paroi bactérienne [8].

Elle inhibe la conversion de l'UDP-N-acétylglucosamine en acide UDP-N-acétylmuramique en se liant par une liaison covalente à un résidu cystéine de la pyruvyltransférase.

Son spectre d'action est large, mais pour pouvoir pénétrer dans le cytoplasme la fosfomycine doit franchir la membrane cytoplasmique en empruntant deux systèmes de transport : celui des L-a-glycérophosphates et celui des hexoses-

phosphates. Ce dernier système de transport est inductible par le glucose-6 P et, pour la détermination in vitro de la sensibilité à la fosfomycine, il convient d'utiliser un milieu contenant du glucose-6 P [33].

#### **4. Spectre de la fosfomycine :**

La fosfomycine est un antibiotique bactéricide à large spectre actif sur les bactéries gram-positifs et gram-négatifs [34].

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

Par contre d'autres sont résistantes telles que : les streptocoques A, B, D ; l'*Acinetobacter*, le *Proteus morgani* [24].

#### **5. Résistance à la fosfomycine :**

La résistance naturelle est liée à l'absence, chez la bactérie, du système de transport L-glycérophosphate, alors que la résistance acquise est liée à la perte du système de transport inductible du glucose-6-phosphate. L'émergence de mutants résistants à haut niveau par mutation chromosomique est rapide en monothérapie [8].

##### **➤ Résistance d'*E coli* à la fosfomycine :**

La pénétration de la fosfomycine à l'intérieur de la bactérie est nécessaire à son activité. Elle y pénètre par le système de transport de l'a-glycérophosphate et des hexoses monophosphates [35].

Chez *E coli*, la fosfomycine est transportée dans la cellule par l'intermédiaire de deux transporteurs GlpT et UhpT.

L'expression de ces gènes nécessite la présence du complexe de l'AMP cyclique et son récepteur et pour le gène *uhpT*, l'expression de haut niveau nécessite aussi la présence des gènes régulateurs *uhpA*, *uhpB* et *uhpC*.

Toute anomalie dans l'un ou les deux systèmes de transport peut conférer une résistance à la fosfomycine [36].

Dans des conditions expérimentales *E coli* développe rapidement une résistance à la fosfomycine qui peut être conférer par un certain nombre de mutations chromosomiques. Ces mutations abaissent le taux d'AMPc et donc l'expression des systèmes de transport *glpT* et *uhpT* [36].

Malgré la fréquence élevée de résistance dans les conditions expérimentales, et son utilisation fréquente dans les infections urinaires pendant plusieurs années, la résistance d'*E coli* à la fosfomycine reste faible [37].

L'absence de mutants *in vivo* peut être expliquée par le faite que ces mutations peuvent entraver la croissance des bactéries [36].

En effet, les mutants isolés *in vitro* montrent une diminution de la croissance en présence et en absence de la fosfomycine ce qui explique la difficulté d'installation de bactéries résistantes dans la vessie.

En outre plusieurs souches d'*E coli* peuvent adhérer à l'épithélium de la vessie et par conséquent peuvent y subsister même si leur taux de croissance est réduit. Ainsi si l'antibiotique réduit l'adhésion ceci pourrait alors prévenir l'installation de bactéries dans la vessie.

En effet il a été montré que la fosfomycine diminue cette adhésion et donc elle pourrait réduire le développement de résistance [38].

## 6. Pharmacocinétique

### ➤ Fosfomycine disodique intraveineuse :

La petite taille de la molécule, sa solubilité, son faible degré d'ionisation et de fixation protéique expliquent sa grande diffusibilité tissulaire.

La fosfomycine n'est pas métabolisée dans l'organisme. Par un mécanisme de transport actif, la fosfomycine se concentre à l'intérieur des polynucléaires.

Son excrétion biliaire est nulle. Elle est éliminée par voie urinaire sous forme active.

### ➤ Sel de fosfomycine trométamol :

Son élimination prépondérante est urinaire sous forme active où les concentrations après l'administration de 3 g restent supérieures à 1 000 mg/L pendant 12 heures et 100 mg/L pendant 48 heures [8].

## 7. Indications cliniques

La fosfomycine intraveineuse reste indiquée dans le traitement des infections staphylococciques nosocomiales, en particulier en cas de localisations méningées, ventriculaires ou ostéoarticulaires, à condition d'avoir préalablement vérifié son activité, en raison de la fréquence croissante des résistances. Elle sera toujours utilisée en association, en particulier avec la céfotaxime ou la ceftriaxone dans les méningites postneurochirurgicales ou avec les fluoroquinolones dans les infections ostéoarticulaires.

Elle peut être utilisée, toujours en association avec une céphalosporine, un pénicilline ou un aminoside, dans le traitement des infections sévères à entérobactéries (*Serratia*) ou à *Pseudomonas aeruginosa*.

Son utilisation pourrait être envisagée en deuxième intention dans certaines situations délicates : méningite aiguë à *Streptococcus pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline, infections à entérocoques vanco-R.

Par voie orale, la fosfomycine trométamol est commercialisée dans la seule indication du traitement minime de la cystite aiguë non compliquée de la femme jeune [8].

### **8. Associations :**

Le risque de développement de bactéries mutantes résistantes étant élevé sous monothérapie, la fosfomycine doit toujours être utilisée en association (sauf pour le traitement monodose des infections urinaires basses de la femme jeune). [39].

L'association de la fosfomycine avec d'autres classes d'antibiotiques (bêta-lactamines, aminosides, fluoroquinolones, glycopeptides) a un effet le plus souvent synergique ou additif.

L'association fosfomycine-bêta-lactamines restaure une activité sur les staphylocoques méti-R lorsque ceux-ci sont encore sensibles à la fosfomycine.

L'association avec les aminosides et les glycopeptides réduirait la toxicité rénale de ces derniers [8].

### **9. Tolérance :**

La tolérance de la fosfomycine est bonne, avec absence de réaction allergique, de toxicité hépatique, rénale ou sanguine. Les effets indésirables rapportés sont

des veinites lors des perfusions répétées, et surtout des apports sodés importants (4 g/j lors de la posologie habituelle) pouvant être à l'origine d'œdème chez l'insuffisant, cardiaque ou rénal et d'hypokaliémies par excrétion urinaire accrue.

Chez la femme enceinte, les risques ne sont pas connus. La forme orale peut être à l'origine, en cas d'utilisation de doses quotidiennes supérieures à 3 g, de troubles digestifs [8].

### **10-Intérêt de la fosfomycine dans les infections urinaire :**

La fosfomycine est connue depuis 1969. La nouvelle forme orale la fosfomycine-trométamol a démontré une activité antibactérienne très efficace ainsi qu'une biodisponibilité élevée [40].

De nombreux facteurs ont contribué à préserver l'activité antibactérienne de la fosfomycine trométamol :

- L'utilisation à dose unique limitée aux infections urinaires
- La résistance est le plus souvent acquise par des mutations chromosomiques qui ne s'étendent pas facilement à d'autres organismes.
- Les très fortes concentrations au niveau urinaire qui permettent d'éliminer rapidement les bactéries uropathogènes, et limitent ainsi la possibilité de sélection de mutants résistants.
- Un autre point important en faveur de la fosfomycine trométamol est apparue récemment avec la publication de nouvelles données importantes qui prouvent que même dans les infections urinaires non compliquées, y compris les cystites, le pathogène le plus souvent responsable, *E. coli*, peut être organisé en biofilms avec des éléments sessiles enrobés dans une vaste couche visqueuse.

Cette organisation confère aux micro-organismes infectants une sorte d'antibiorésistance phénotypique malgré l'absence des gènes qui commandent normalement la perte de sensibilité.

La fosfomycine trométamole possède la capacité d'inhiber la formation de ces biofilms, et même à en favoriser la destruction ce qui contribue à prévenir les récurrences et l'installation d'une infection chronique [40,41].

- La diminution de la capacité d'adhésion des bactéries sur les cellules de l'épithélium des voies urinaires et, par conséquent, également leur virulence.

- Le spectre d'activité réunit tous les germes typiques de l'infection des voies urinaires.

- La tolérance, de la fosfomycine est nettement supérieure aux fluoroquinolones, au cotrimoxazole et à la nitrofurantoïne [40].

- L'absence de résistance croisée avec les autres antibiotiques suite à sa structure chimique différente des autres [25,34].

## **IV. NITROFURANTOÏNE :**

### **1. Définition :**

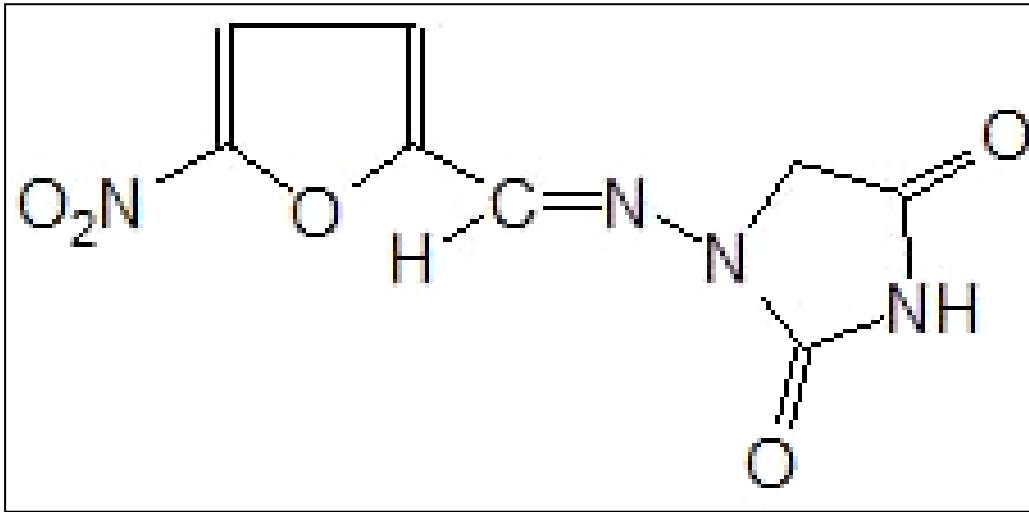
La nitrofurantoïne est dérivé synthétique appartenant au groupe des nitrofuranes. Elle est sur le marché depuis plus de 50 ans et continue d'être prescrite, en particulier en ambulatoire [38].

C'est une substance antibactérienne utilisée dans le traitement des affections aiguës et chroniques des voies urinaires causées par des germes sensibles.

Elle est également utilisée dans la prévention anti-infectieuse lors d'explorations urologiques [42].

Or la plupart des effets indésirables graves rapportés avec ce médicament, en particulier les hépatites qui peuvent être fulminantes et les pneumopathies interstitielles qui peuvent évoluer vers la fibrose, surviennent en cas de traitement supérieur à un mois. Une nouvelle évaluation du risque d'effet indésirable grave en cas de traitement chronique par la nitrofurantoïne chez l'adulte est en cours [10]

## 2. Structure et propriétés physicochimiques :



**Figure 27 : structure chimique de la nitrofurantoïne [43]**

Il s'agit (Nitro-5 Furfurylidene-2 Amino)-1 Imidazolidinedione-2,4.

C'est un composé solide cristallin de couleur jaune citron très soluble dans l'eau et l'alcool [44, 45].

## 3. Mécanisme d'action :

Le mécanisme d'action exact de la nitrofurantoïne n'est pas entièrement élucidé. Son action repose probablement sur une interférence avec divers systèmes enzymatiques bactériens (intervention dans la biosynthèse des protéines).

A faible concentration, l'effet de la nitrofurantoïne est essentiellement bactériostatique; à concentration élevée, elle exerce un effet bactéricide sur des germes en phase proliférative et en phase de quiescence. Les concentrations antibactériennes efficaces ne sont atteintes qu'à l'intérieur des voies urinaires basses, mais pas dans le sang ni dans d'autres tissus [46].

#### **4. Spectre antibactérien :**

Le spectre d'activité comprend la majorité des germes responsables des infections des voies urinaires, p.ex. *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, les entéro- et les *staphylocoques* [46].

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

Par contre d'autres sont résistantes telles que : les streptocoques A, B, D ;

l'*Acinetobacter*, le *Proteus morgani* [24].

Selon l'afssaps les genres *Proteus*, *Morganella* et *Providencia* sont naturellement résistants à la nitrofurantoïne [25].

#### **5. Résistance/Résistance croisée :**

##### **➤ Résistance d'*E coli* :**

Malgré plus de 30 années d'utilisation, la fréquence de résistance à la nitrofurantoïne n'a pas augmenté. Cela s'explique par le fait que la molécule a des indications limitées et des mécanismes de résistance particuliers [25].

Son mécanisme d'action n'est pas bien connu, mais l'activité semble avoir besoin d'une réduction enzymatique dans la cellule bactérienne [38].

En effet, les études d'extraits d'*E coli* ont montré que les souches sensibles et résistantes à la nitrofurantoïne diffèrent par leurs capacités à réduire ce composé

ce qui suggère que les furanes doivent être réduits pour voir leurs effets antibactériens se manifester.

On a montré que *E coli* possède deux types d'activité nitroréductase,

une insensible à l'oxygène (type I), et une autre inhibée par l'oxygène (type II).

L'isolement *in vitro* de mutants résistants à la nitrofurantoïne, a révélé que cette résistance est due à l'augmentation progressive de mutations accompagnée d'une diminution de l'activité et la capacité réductrice.

La fréquence de mutations est assez élevée, mais au niveau clinique cette résistance ainsi que les échecs thérapeutiques sont rares.

Ceci est dû à plusieurs facteurs :

-Les mutants isolés présentent un taux de croissance faible, ainsi qu'une faible capacité de s'établir dans la vessie.

-Les concentrations thérapeutiques de nitrofurantoïne (200 mg /L) inhibent la sélection de mutants résistants. Ainsi même si ces mutants apparaissent dans la vessie ils seront incapables de s'enrichir et d'entraîner une infection suite à leurs taux de croissance faible à des concentrations thérapeutiques de nitrofurantoïne [47].

### ➤ Résistance croisée

Une résistance croisée avec d'autres nitrofuranes peut se manifester; toutefois, aucune résistance croisée n'a été signalée à ce jour avec d'autres substances antibactériennes [46].

## 6. Pharmacocinétique

- Absorption : l'absorption digestive de la nitrofurantoïne est rapide. Elle se fait principalement au niveau de l'intestin grêle. La présence de nourriture favorise l'absorption.
- Distribution : Aux doses thérapeutiques, les concentrations sanguines sont faibles : 1 à 2 µg, et les concentrations tissulaires infra-thérapeutiques. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 20 à 30 minutes. La nitrofurantoïne circulante est liée aux protéines plasmatiques dans une proportion de 20 à 60%.
- Biotransformation : La moitié environ de la nitrofurantoïne absorbée est métabolisée.

Quelque 40–50% sont inactivés dans le foie par glucuroconjugaison et N-acétylation [46, 48].

### ➤ Elimination

L'élimination de la nitrofurantoïne se fait principalement par voie rénale. On retrouve environ 40% de la dose administrée sous forme inchangée dans les urines. Les 60% restants sont métabolisés principalement dans le foie. En présence d'une fonction rénale intacte, la demi-vie d'élimination plasmatique n'est que de 20 minutes [46].

## 7. Indication cliniques :

-Infections aiguës des voies urinaires basses, en particulier dans les cas réfractaires aux autres agents antimicrobiens.

-Infections chroniques des voies urinaires basses.

-Prophylaxie anti-infectieuse lors d'explorations urologiques ou après intervention chirurgicale sur les voies urinaires [46].

Également indiquées chez l'enfant de plus de 6 ans dans le traitement préventif de la cystite récidivante et dans le traitement préventif des infections urinaires à risque de pyélonéphrite aiguë (reflux vésico-urétéral, uropathie obstructive) [49].

## **8. Tolérance :**

Dans les études cliniques, les effets indésirables les plus fréquents sont les nausées et vomissements (7 % à 12 %). Un effet indésirable grave à type de pneumopathie d'hypersensibilité (dyspnée, toux, fièvre, douleur thoracique et hyperéosinophilie) a été décrit. Cet effet est cependant très rare

Ces pneumopathies sont habituellement réversibles à l'arrêt du traitement.

D'autres effets indésirables, notamment des réactions cutanées allergiques et des complications neurologiques ou hépatiques, ont été mis en évidence.

La nitrofurantoïne a fait l'objet d'une enquête nationale de pharmacovigilance en France dont les résultats ont conduit l'Afssaps, en décembre 2006, à modifier

Le résumé des caractéristiques du produit et à rappeler aux prescripteurs les effets indésirables possibles et l'augmentation du risque chez les patients traités au long cours [25].

## **V. EPIDEMIOLOGIE :**

### **1. Fréquence des entérobactéries**

Les entérobactéries occupent une place très importante dans les infections urinaires [50].

Dans la présente étude on note que 79.70% des germes isolés sont des entérobactéries. Cette prédominance est rapportée par d'autres travaux.

En effet une étude rétrospective effectuée au laboratoire de microbiologie de l'hôpital Universitaire Tahar Sfar (Tunisie), rapporte une fréquence de 89% [51].

Alors qu'en Algérie les entérobactéries représentent 87% des bactéries isolées dans les infections urinaires [12].

Une étude bactériologique au Mali rapporte une fréquence de 74% [24].

### **2-Répartition de l'infection urinaire selon le sexe :**

L'infection urinaire est l'infection bactérienne la plus commune et la cause d'un fardeau important pour les ressources du système de santé.

Le sexe et l'âge sont des facteurs de risque importants pour contracter une infection urinaire. De façon générale et toutes catégories d'âges confondues, les femmes sont plus à risque de développer une infection urinaire [52].

En effet dans notre étude il ya une prédominance du sexe féminin avec un pourcentage de 56.51%, contre 43.49 % pour le sexe masculin d'où un sex-ratio F /H=1.3 (Tableau 1, figure2).

Cette susceptibilité féminine à développer cette infection est rapportée également par différentes études, nationales et internationales.

A Casablanca 66 % des IU sont enregistrées chez des femmes, contre 34 % chez les hommes [53], et à Meknès le sex-ratio est de 1.08 [54].

Alors qu'El-Jadida 85 % de ces infections sont observées chez des patients de sexe féminin [55].

Une étude tunisienne rapporte aussi une prédominance féminine (79%) [56], et en Espagne les fréquences enregistrées sont de l'ordre de 80.5 % pour le sexe féminin et de 19.5% pour le sexe masculin [57].

Cette fréquence considérablement élevée chez les femmes est due à plusieurs facteurs.

En effet Chez la femme, la fréquence augmente avec l'âge et deux périodes sont plus propices : en début d'activité sexuelle et en période post-ménopausique. En période pré ménopausique, les principaux facteurs de risque de cystites aiguës sont le coït, l'exposition aux spermicides, les antécédents d'infections urinaires et un traitement antibiotique récent. La grossesse est également un facteur favorisant.

En période post ménopausique, les principaux facteurs de risque sont les anomalies anatomiques ou fonctionnelles du tractus urinaire comme l'incontinence, le cystocèle. Lors de cette période, l'absence relative d'œstrogènes favorise la perte des lactobacilles au niveau de la flore du vagin, l'élévation du pH vaginal, l'augmentation de la colonisation de l'urètre par *E. coli* et donc les infections urinaires.

Chez l'homme, cette infection, représentée principalement par l'atteinte prostatique (prostatites aiguës), est rare sauf en cas d'anomalies anatomiques ou fonctionnelles du tractus urinaire. La fréquence augmente après 50 ans au moment où survient la pathologie prostatique et le nombre plus important d'explorations urinaires instrumentales [2].

### **3. Répartition de l'infection urinaire selon le service :**

D'après notre travail la majorité des IU concernent des consultants (55.40%), (Tableau 2, figure 3) car l'IU est une des infections bactériennes communautaires les plus fréquentes [51].

Cela est en accord avec d'autres études, qui confirment le caractère communautaires de ces infections, mais rapportent des pourcentages supérieurs aux nôtres.

A Meknès ces IU concernent des patients hospitalisés au service d'urologie

(30 %) et surtout des consultants (70 %) [54], et en Tunisie la majorité de ces infections sont enregistrées chez des consultants (69,1 %) [58].

### **4. Répartition des principales bactéries dans les urines :**

D'après notre étude *E coli* représente l'espèce la plus fréquente (65.21%) suivi de *Klebsiella* (20.89%), alors que *Proteus* et *Enterobacter* représentent respectivement 6.60 % et 5.53% et en dernier lieu on retrouve les autres entérobactéries (*Serratia*, *Salmonella* *Citrobacter* *Morganella*) dont la fréquence est négligeable (1.77%). (Tableau 3, et figure 4).

Cela est en rapport avec la physiopathologie de l'IU. L'IU est en général ascendante, et il existe une forte colonisation du périnée par les entérobactéries d'origine digestive, et en particulier *E. coli*.

À cela s'ajoutent des facteurs spécifiques d'uropathogénicité, *E. coli* possède des adhésines, capables de lier la bactérie à l'épithélium urinaire et d'empêcher son élimination par les vidanges vésicales *Klebsiella* et *Proteus* secrètent une uréase qui alcalinise l'urine, dont le pH naturellement acide empêche la prolifération des germes [1].

Cette notable prédominance est en accord avec d'autres études.

Une étude à El Jadida montre qu' *E coli* représente 80% des isolats, suivi de *klebsiella* (13%) et d'*Enterobacter* (6%) [55].

Par contre à Casablanca les fréquences enregistrées sont : *E coli* (61.39%) suivie de *Klebsiella* sp (21%), les autres espèces interviennent avec un pourcentage variant entre 1-8% [53].

Alors qu'un travail réalisé en Espagne rapporte les fréquences suivantes : *Escherichia coli* (81.8%), *Klebsiella pneumoniae* (7.9%), *Proteus mirabilis* (5.2%), autres (5.1%) [59].

L'étude menée en Tunisie confirme aussi la prédominance d'*Escherichia coli* 64,25%, qui est suivie de *Klebsiella spp* (18,1%) [51].

## **VI. ETUDE DE LA SENSIBILITE DES ENTEROBACTERIES AUX ANTIBIOTIQUES:**

Les espèces de cette famille, ont été depuis une vingtaine d'années largement exposées à une utilisation extensive des antibiotiques. Revers de la médaille, elles n'ont pas été épargnées par la résistance croissante aux molécules les plus fréquemment utilisées [60].

L'étude de la sensibilité des entérobactéries aux antibiotiques testés (Tableau 4, figure5) permet de dégager plusieurs points :

- Un niveau de sensibilité faible pour l'amoxicilline (22.11%), et l'association amoxicilline acide clavulanique (39.80%). Cette situation générale est la conséquence de la pression de sélection due au large usage de bêtalactamines. De plus ces résistances acquises du fait de leur déterminisme plasmidique ont un grand pouvoir de dissémination [61].

- Un taux moyen pour l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime (58.88%)  
Ce produit est encore très utilisé, bien que des résistances acquises par mutations ou plasmides chez les entérobactéries se situent à des taux de 10 à 40 % [11].  
Ces taux de sensibilité relativement faibles à la sulfaméthoxazole-triméthoprime et surtout aux aminopénicillines limitent leur intérêt en traitement probabiliste des infections urinaires communautaires [62].

- Une sensibilité modérée pour les fluoroquinolones (71.04 %). Cette classe souffre parfois non pas d'un « mésusage » mais d'un « surusage » qui entretient l'évolution de la résistance des bactéries pour cette famille d'antibiotiques dont nous avons tant besoin de maintenir l'efficacité [63].

- Un bon niveau d'activité pour les céphalosporines de troisième génération (92.89 %). L'évolution de la résistance des entérobactéries à cette génération est liée à l'émergence et à la diffusion de certains mécanismes de résistance dont le plus important est la production d'une  $\beta$ -lactamase à spectre élargi .D'autres mécanismes ont été décrits comme les céphalosporinases hyperproduites et les céphalosporinases plasmidiques [64].

- Les aminosides gardent une excellente activité (94.39%). Les résistances acquises, bien que plasmidiques, concernent surtout les entérobactéries productrices de BLSE et les *P. aeruginosa* [1].

- Les nitrofurantoïne garde une excellente activité (79.88%) sur la plupart des entérobactéries. il faut noter que sont inclus dans cette analyse les genres *Proteus*, *Morganella* et *Providencia* naturellement résistants aux furanes.

- Une grande sensibilité des souches étudiées vis à vis de la fosfomycine (92.89%), qui s'explique par la faiblesse relative des prescriptions, l'indication étant limitée aux cystites simples, ce qui n'est pas le cas des quinolones ou des  $\beta$ -lactamines [25].

En plus, la fosfomycine est épargnée des mécanismes de résistance multiples auxquels sont exposés les autres antibiotiques en raison de sa structure unique et son mode d'action [5].

Les taux de sensibilités enregistrés dans notre travail sont supérieurs à ceux trouvés pour les souches communautaires et nosocomiales lors de l'étude réalisée à l'hôpital Moulay Ismail de Meknès sauf pour les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération où les souches communautaires expriment un taux supérieur au notre.

Les pourcentages enregistrés au niveau communautaire pour l'amoxicilline, l'amoxicilline-acide clavulanique ; sulfaméthoxazole-triméthoprimine, ciprofloxacine (CIP) ; céfotaxime (CXT) ,amikacine ,et les nitrofuranes sont respectivement de 20% , 30 % . 35% ,64% ,98.83%,89%, et 50%.

Au niveau hospitalier les taux de sensibilité trouvés sont : 10% pour l'AMX, 25% pour l'AMC ,67% pour la CXT ,60% pour la CIP ,87% pour l'AK, 40% pour la SXT et 55% pour les nitrofuranes [54].

Une autre étude nationale réalisée à Casablanca au centre de biologie médical à l'institut Pasteur du Maroc, évaluant la résistance d'*E coli* aux antibiotiques confirme le caractère inquiétant de l'augmentation de la résistance de ce germe et de l'ensemble des entérobactéries aux antibiotiques. Dans ce travail les taux de sensibilité enregistrés sont : 24% pour l'AMX, 43% pour l'AMC, 49% pour SXT, 67% pour CIP ; 95% pour la CRO, et enfin 98% des souches sont sensibles à la fosfomycine [65].

A l'échelle internationale on remarque que les taux de sensibilité sont différents des nôtres : En effet une étude réalisée à l'hôpital Islami de Bienfaisance à Tripoli au nord du Liban étudiant des souches d'entérobactéries issues de différents prélèvements avec une prédominance de prélèvements urinaires (67.5%) rapporte des taux de sensibilités plus faibles et les pourcentages trouvés sont respectivement les suivants : amoxicilline (15 %), amoxiclav (30 %), céftazidime (75,2 %) amikacine (89 %) ,nitrofurane (40 % ), et ciprofloxacine (71 %) [66].

Par contre en Espagne une étude prospective montre des taux de sensibilités très importants avec 79.70% pour la NOR, 72.60% pour la SXT ; 86.90% pour la nitrofurantoïne, 95.20% pour la fosfomycine ,97.70% pour la CXT et 99.95 % l'AK [59].

Nos résultats sont aussi inférieurs à ceux rapportés par une étude rétrospective réalisée à l'hôpital Foch(France) où les taux de sensibilités enregistrés pour l'amoxicilline , l'amoxicilline-acide clavulanique ; sulfaméthoxazole,triméthoprime,norfloxacin , les nitrofuranes , la fosfomycine sont respectivement : 42.2% , 71.2 % , 75.5% , 88.4% ,81.6% et 93.9% [63].

## **VII.ETUDE DE LA SENSIBILITE SELON LA BACTERIE :**

### **1-Sensibilité à la fosfomycine :**

L'évaluation de la sensibilité des principales entérobactéries uropathogènes à la fosfomycine montre qu'une forte proportion de souches d'*E coli* est sensible à la fosfomycine (96.86%), suivi de *klebsiella* (85.15%), puis de *Proteus* (84.29%) et en quatrième position on retrouve l'*Enterobacter* avec un taux de sensibilité de l'ordre 81.35%. (Tableau 5, figure 6).

Donc la présente étude révèle une forte activité de la fosfomycine sur *E coli* et sur les autres espèces dont les taux de sensibilité dépassent 80%.

Cette constatation est accord avec d'autres études.

En effet une étude prospective, réalisée à Casablanca déterminant le profil de résistance aux antibiotiques des *E coli* uropathogènes communautaires au Maroc, rapporte un taux de sensibilité très élevé (98%) [65].

En Turquie ce germe exprime une sensibilité de l'ordre de 97.5%.vis à vis de la fosfomycine [67].

Une étude rétrospective faite en Tunisie à l'Hôpital Aziza Othmana montre des pourcentages supérieurs à ceux enregistrés dans notre travail et confirme la très grande sensibilité d' *E coli* à cet antibiotique avec un taux de (100 %), suivi de *Klebsiella pneumoniae* (95.6%), puis de *Proteus mirabilis* (88.9%) [61].

En Portugal Filipe Martins et al, avaient noté une sensibilité de 61.2% pour *Klebsiella* et de 81% pour *Proteus* [68].

L'étude menée en Espagne rapporte des taux de sensibilité très importants pour les principales entérobactéries avec 99.4% de souches d'*Ecoli* sensibles à la fosfomycine, suivi de *Klebsiella pneumoniae* (88.2%), de *Klebsiella oxytoca* (88%), et enfin on retrouve *Proteus mirabilis* avec 87.5 % de souches sensibles [59].

## **2-Sensibilité à la nitrofurantoïne:**

Concernant la nitrofurantoïne nos résultats montrent que 90.50% des souches d'*E coli* sont sensibles, alors que *klebsiella* ne présente qu'un pourcentage de l'ordre de 58.91%, suivi d'*Enterobacter* (56.79%) et de *Proteus* (28.95 %). (Tableau 6, figure 7)

La nitrofurantoïne dans notre étude affiche une très importante activité sur *E coli*, qui domine nettement le profil général des bactéries responsables d'infections urinaires. Mais les autres entérobactéries sont moins sensibles.

En Tunisie J. Boukadida, et al ont détecté une forte sensibilité de l'espèce

*E coli* (99%), suivi de *Klebsiella* (76,2%), puis d'*Enterobacter* (72 %), mais aucune souche de *Proteus* n'était sensible à la nitrofurantoïne [69].

Alors que l'étude menée en Espagne confirme l'activité de cette molécule sur les entérobactéries urinaires surtout *E coli* avec 97.8% de souches sensibles, pour les autres espèces les sensibilités trouvées sont 75.8% pour *Klebsiella oxytoca*, 52.4% pour *klebsiella pneumoniae*, et 72 % pour *Enterobacter*, et 0% pour *Proteus* [59].

Tandis le pourcentage de sensibilité le plus élevé à la nitrofurantoïne est observé dans une étude faite en Turquie (100% des souches d'*E coli*) [70].

Donc La nitrofurantoïne s'illustre par une remarquable activité sur *E coli*.

Ceci s'explique par la prévalence très faible des résistances acquises et l'absence de résistance croisée avec les autres antibiotiques [25].

Les taux relevés dans notre étude sont inférieurs aux autres travaux sauf pour le *Proteus* ou la valeur trouvée est supérieure à celles rapportées par les différentes publications où ce germe présente une sensibilité nulle.

Ceci est expliqué dans ces études ainsi que dans d'autres publications par la résistance naturelle que présente ce germe vis-à-vis de cet antibiotique [23, 25,71].

Dans ce cas les taux enregistrés dans notre travail sont soit dues à une faute de lecture ou d'interprétation de l'antibiogramme, ou à une erreur lors de l'enregistrement de ces données dans les dossiers.

Par contre d'autres études rapportent une résistance concernant uniquement le *Proteus morgani* [24], ou *Proteus rettgeri* avec une sensibilité du *Proteus mirabilis* à cet antibiotique [48].

Dans ce cas les souches sensibles retrouvées dans notre étude appartiennent aux espèces décrites comme étant sensibles à cet antibiotique,

En effet une étude réalisée au Laboratoire Universitaire de Butare (Rwanda) sur l'activité des antibiotiques contre les germes isolés au service de bactériologie rapporte un taux de sensibilité de *Proteus* proches du notre (38.5 %) [72].

### **VIII.ETUDE DE LA SENSIBILITE SELON SEXE :**

Les infections de la sphère urinaire sont une cause fréquente de morbidité chez la femme.

La plus part de ces infections sont des cystites aiguës non compliquées et sont aisément traitées en médecine ambulatoire [73].

L'expérience du clinicien, les références aux diverses publications et recommandations, conduisent dans ce type d'infections où le coût et l'observance sont à prendre en considération, à une prescription d'antibiotique en première intention [74].

Parmi les médicaments recommandés par l' Afssaps .on retrouve la fosfomycine trométamol, et la nitrofurantoïne [25].

#### **1- Sensibilité à la fosfomycine :(Tab : 7, 8, 9,10) et (Fig : 8, 9, 10,11)**

La présente étude montre que les souches d'*E coli* isolées chez les deux sexes présentent une très grande sensibilité à la fosfomycine, avec un pourcentage de 97.92% chez les femmes et de 95.24% chez les hommes.

Ce taux à même atteint une valeur de 100% en 2005 chez le sexe masculin et en 2006 chez le sexe féminin.

La fosfomycine possède aussi une excellente activité sur *klebsiella* isolée chez des femmes (F=92.04%, H =78.07%).

Pour *Proteus* les taux trouvés sont respectivement : 88.10% chez le sexe féminin et 78.57% chez le sexe féminin.

Enfin l'*Enterobacter* présente une sensibilité plus élevée chez le sexe masculin :

En 2005 et en 2006 on note que 100 % des souches issues d'hommes sont sensibles.

Et pour la période totale nous avons enregistré les valeurs suivantes : femmes (77.78%) et hommes (84.38%).

Donc notre étude montre que quelque soit le sexe la fosfomycine conserve une excellente activité surtout sur *E coli*.

Cette remarque est confirmée par plusieurs travaux :

En effet en France R.fabre et al révèlent que les souches d'*E coli* isolées chez des femmes de différents âges ainsi que celles issues de patients de sexe masculin expriment une forte sensibilité à la fosfomycine avec les pourcentages suivants 98.7% ( femmes entre 15 et 65 ans) ; 97.3% ( femmes > de 65 ans), 99% (homme entre 15 et 65 ans ) et 96 % (hommes > 65 ans) [75].

Alors qu'une étude incluant le Brésil et neuf pays européens rapporte une sensibilité égale à 98,1 % pour des *E coli* isolés chez des femmes [76].

Et en 2008 aux Pays bas une évaluation de la place de la fosfomycine dans le traitement des infections urinaires non compliquées chez les femmes révèle une sensibilité de 99.35% [77].

## **2- Sensibilité à la nitrofurantoïne :** (Tab : 11, 12, 13,14) et (Fig : 12, 13, 14,15)

L'étude de la sensibilité à la nitrofurantoïne montre qu'elle présente une excellente activité sur *E coli* isolées des deux sexes avec des taux dépassant les 80% (F : 91.94%, H : 88.37%), et les pourcentages les plus importants sont observés en 2005.

Les autres espèces se sont montrées moins sensibles chez les deux sexes :

Chez *Klebsiella* on note uniquement 62.96% de souches sensibles chez la femme contre 53.72% chez l'homme.

L'*Enterobacter* montre aussi une faible sensibilité chez les deux sexes

(F : 54.55% H : 58.33%).

Le *Proteus* présente les taux les plus faibles avec 24% chez les femmes

et 38.46 % chez les hommes, nous avons même noté l'absence de souches sensibles en 2005 chez le sexe masculin et en 2006 chez le sexe opposé.

Nos résultats sont supérieurs à ceux rapportés par d'autres auteurs,

En effet une étude menée en Espagne en 2007 chez des patientes atteintes de cystite simple rapporte un taux de 66.6% pour l'espèce *E coli*

Alors que le travail incluant le Brésil et certains pays européens signale un pourcentage égale 87 % [76].

Par contre d'autres études ont enregistré des valeurs de sensibilité qui dépassent largement les nôtres :

Des données espagnoles récemment publiées rapportent les taux suivants : 98.1% chez les femmes et 100 % chez les hommes [78].

L'étude de R. fabre et al confirme aussi la forte activité de la nitrofurantoïne sur *E coli* avec 97.2%(femmes 15-65 ans) ,95.2 % (femme > 65 ans), 93 %(homme 15-65 ans) et 90(homme> 65 ans) [75].

## **IX.ETUDE DE LA SENSIBILITE SELON LE SERVICE :**

Les infections urinaires sont parmi les infections bactériennes les plus fréquentes, tant en médecine de ville qu'en milieu hospitalier ou les IU nosocomiales se classent en première ou deuxième place des principaux sites d'infections [11].

*E coli* domine nettement le profil général des bactéries responsables d'infections urinaires .le comportement de cette bactérie pathogène à la fois à l'hôpital et en ville vis-à-vis des antibiotiques reflète à la fois la pression de sélection hospitalière et communautaire des antibiotiques [79].

### **1. Sensibilité à la fosfomycine :( Tab : 15, 16, 17,18,) et (Fig : 16, 17, 18,19)**

L'étude de la sensibilité des entérobactéries hospitalières et communautaires à la fosfomycine permet de dégager plusieurs points :

- Les souches hospitalières d'*E coli* sont plus sensibles à la fosfomycine (99.28%) que celles isolées chez des consultants (95.53%).

- Le taux de sensibilité enregistrés pour *Klebsiella* au niveau communautaire (86.89%) est légèrement supérieur à celui observé à l'hôpital.
- La fréquence obtenue pour *Proteus* et *Enterobacter* sont aussi plus élevées au niveau communautaire.

L'un des résultats essentiels de ce travail est la forte sensibilité d'*E coli* à la fosfomycine que ce soit en ville ou à l'hôpital.

Nos résultats sont similaires à ceux rapportés par une enquête française au cours de laquelle les souches d'*E coli* expriment une grande sensibilité vis-à-vis de la fosfomycine aussi bien à l'hôpital (99.1%) qu'en ville (98.9%) mais on note que dans cette étude que la sensibilité en ville dépasse celle observée chez les externes inclus dans notre travail [80].

Chez les consultants, le taux de sensibilité que nous avons observé pour *E coli* est inférieur à celui fourni par une étude européenne réalisée en 2003 ou le pourcentage trouvé, est de l'ordre de 99.3 % [81].

La remarquable activité que présente la fosfomycine sur les entérobactéries et sur *E coli* surtout, est confirmée aussi par une étude faite au CHU d'Antananarivo à Madagascar ou les auteurs rapportent un cas de surinfection urinaire nosocomiale à *E. coli*.et la fosfomycine était le seul antibiotique actif chez ce patient [82].

**2-Sensibilité à la nitrofurantoïne:**(Tab : 19, 20, 21,22) et (Fig : 20, 21, 22,23)

Cette partie permet de dégager plusieurs remarques :

- Les souches d'*E coli* issues de consultants sont plus sensibles à la nitrofurantoïne (91.06%) que celles provenant de patients hospitalisés (89.78%).
- Le taux de sensibilité enregistré pour *Klebsiella* isolée de prélèvements externes (62.41%) dépasse celui observé à l'hôpital (54.78%).
- Les fréquences de sensibilité pour *Proteus* et *Enterobacter* sont aussi plus élevées au niveau communautaire.

Donc la sensibilité à cette molécule varie suivant que l'on considère les patients venant en consultation ou les patients hospitalisés

Les fréquences de sensibilité observées chez les patients hospitalisés sont supérieures à ceux rapportés par une étude réalisée en Amérique latine où les taux enregistrés sont : *E coli* (85.5%), *Klebsiella* (40.4%), *Proteus* (0%) , *Enterobacter* (14.3%) [83].

Par contre les taux observés pour *Ecoli* chez les consultants sont inférieurs à ceux publiés par R.Fabre et al(France) où 95.7% des souches communautaires sont sensibles à la nitrofurantoïne [75].

Une autre étude française rapporte aussi des valeurs supérieures aux nôtres aussi bien en milieu communautaire qu'en milieu hospitalier dans cette enquête 94% des souches issues de consultants sont sensibles contre 93% chez les patients au moyen et long séjour et 94 % pour le service de médecine , de chirurgie ,et d'obstétrique [84].

## **X.ETUDE DE L'EVOLUTION DE LA SENSIBILITE DURANT LA PERIODE D'ETUDE :**

### **1-Evolution de la sensibilité à la fosfomycine :(Tab : 23, Fig : 24)**

D'après notre étude on note que la sensibilité à la fosfomycine pour l'année 2005 était de 98.91% pour *E coli*, et de 84.31% pour *Kleibsiella* alors que pour *Proteus* et *Enterobacter* les taux enregistrés sont respectivement 83.33% et 60%.

Tandis qu'en 2006 on observe une diminution pour *E coli* (96.55%), *Kleibsiella* (77.78%) et *Enterobacter* (66.67 %),

Par contre les souches de *Proteus* présentent une augmentation significative de la sensibilité (75%).

Alors qu'en 2007 les fréquences enregistrées pour toutes les espèces sont très importantes avec une sensibilité de 98.45% pour *E coli*, de 90.36% pour *klebsiella*, alors que l'*Enterobacter* affiche un pourcentage de 87.10%.

Concernant l'espèce *Proteus* la fosomycine montre une activité remarquable sur ce germe (92.86%)

En fin, en 2008 on observe une diminution de la sensibilité pour l'ensemble des entérobactéries avec 93.48% pour *E coli*, 81.82% pour *Klebsiella*, 75% pour *Enterobacter*, et 91.30% pour *Proteus*.

L'analyse comparative année par année montre une évolution significative en terme de sensibilité des entérobactéries à la fosfomycine.mais malgré les différences notées, cette molécule conserve une excellente activité sur

l'ensemble de ces bactéries, avec plus de 80% de sensibilité au long des quatre années de suivi

La comparaison de ces données avec d'autres pays montre que :

Nos résultats se rapprochent de ceux rapportés par une étude multicentrique réalisée en Espagne où les fréquences obtenues (*E coli*) varient durant la période d'étude mais demeurent toujours élevées avec 97,8% (2003)

96,4 % (2004), 96,9% (2005), 96,71% (2006), et 95,5% (2007) [85].

Tandis qu'une enquête prospective (2003) française rapporte une stabilité de la sensibilité à cet antibiotique en comparant la fréquence obtenue en 2003 (99.5%) avec celle de l'année 2000(99.3%) [62].

## **2. Evolution de la sensibilité à la nitrofurantoïne (Tab 24, Figure 25) :**

Dans la présente étude l'évolution de la sensibilité à cet antibiotique varie d'une bactérie à l'autre :

Pour *E coli* la sensibilité est passée de 94.85 % à 89.3 % puis en 2007 cette fréquence augmente pour atteindre 92.18 % puis on remarque une régression du taux de sensibilité en 2008(87.07%).

Pour les autres espèces les fréquences varient au fil des années et la sensibilité vis-vis de cet antibiotique demeure faible.

Ces résultats sont différents de ceux publiés dans plusieurs études européennes :

En effet, en Belgique la comparaison des données de deux enquêtes avec dix ans d'intervalle révèle une stabilité de la sensibilité des souches d'*E coli* à

l'ensemble des antibiotiques y compris la nitrofurantoïne (99.3% en 1996 et 100 % en 2006) [86].

Cette stabilité est observée aussi dans l'étude multicentrique réalisée en Espagne avec 96,9 % en 2003, 96,8% en 2004, 96,2% en 2005 ; et 95,1% en 2006 et 96 % en 2007 [85].

En France malgré la diminution de la sensibilité à cet antibiotique ; les fréquences enregistrés au fil des années sont supérieurs aux nôtres.

Les taux observés dans cette étude allant de l'année 2000 à l'année 2005 sont respectivement : 99,1% 95,9% 94,9 % 95,5 % 97,3% et 98,2% [63].

## **XI. Prévention des résistances bactériennes aux antibiotiques :**

La résistance aux antimicrobiens est la conséquence naturelle de l'usage des antimicrobiens qui tuent les micro-organismes sensibles et laissent les souches résistantes survivre et se multiplier (résistance sélective). Le mauvais usage ou l'abus des antimicrobiens n'apporte rien aux malades mais aggrave le problème de la résistance et entraîne un gaspillage des ressources [87].

### **Rôle du pharmacien :**

Le rôle du pharmacien dans l'amélioration de la qualité de l'antibiothérapie a pu être évalué au travers de différentes actions [88].

Au niveau hospitalier les pharmaciens jouent plusieurs rôles :

- Rôle dans la politique générale du médicament à l'hôpital et des antibiotiques en particulier
- ✓ Les pharmaciens élaborent, en fonction de règles internes, la liste qualitative et quantitative des médicaments disponibles dans l'établissement. Ils connaissent les consommations par service, peuvent en faire l'analyse et la mettre à disposition des autres professionnels (microbiologistes, cliniciens, département d'information médicale..).
- ✓ Ils participent à la mise à disposition des personnels soignants d'informations nécessaires à leur bon usage. À ce titre ils sont partie prenante dans la définition de la politique antibiotique de l'établissement notamment celle concernant la lutte contre les bactéries multirésistantes.

- Rôle dans la sensibilisation des acteurs hospitaliers pour la mise en place d'une politique antibiotique :

Le pharmacien hospitalier est le mieux situé pour mettre en œuvre un système d'information transversal permettant le suivi et l'analyse des consommations d'antibiotiques.

La mise en relation de la consommation des antibiotiques avec d'autres indicateurs comme les données microbiologiques et cliniques est un moyen pour initialiser une régulation des prescriptions d'antibiotiques et sur les méthodes pour y parvenir.

- Ainsi si le taux de résistance aux antibiotiques d'un hôpital est élevé mais que sa consommation est modérée, la mise en place d'une politique restrictive de prescription est, a priori, inadaptée. La réponse est clinique : contrôle de transmissions croisées, identification des patients colonisés dès l'entrée, réévaluation des posologies et du choix des antibiotiques.

- En revanche, si le taux de résistance est élevé et que la consommation antibiotique est importante, la mise en œuvre d'une politique restrictive se justifie amplement.

- Si le taux de résistance est élevé et que la consommation antibiotique est basse, il faut rechercher une utilisation inadaptée des antibiotiques notamment du fait de posologies trop faibles.

La solution idéale est un niveau de résistance faible et une consommation modérée. Dans ce cas une politique informative permet de maintenir ce niveau de qualité.

- Rôle dans les structures de régulation de la politique antibiotique de l'hôpital

Les établissements de santé disposent de structures réglementaires dans

Lesquelles un pharmacien, au moins, est membre de droit. Elles sont des lieux d'échanges et de consensus. La participation active des intervenants concernés, en premier lieu les prescripteurs, facilite l'acceptabilité des mesures préconisées et leur mise en place.

Parmi ces structures on retrouve le comité d'antibiothérapie [89].

### **Rôle du clinicien :**

La prescription des antibiotiques est souvent irrationnelle (prescription abusive et prescription inadaptée) et cette pratique contribue au développement de la résistance aux antimicrobiens [87].

La prise de conscience du mauvais usage des antibiotiques, de ces conséquences économiques et de l'évolution des résistances bactériennes a conduit la promotion de méthodes concernant l'organisation et les modalités de la prescription des antibiotiques à l'hôpital .Le clinicien est au cœur du processus de décision en matière d'antibiothérapie [90, 91].

Le bon usage des antibiotiques est l'acte thérapeutique qui aboutit à la guérison du malade en limitant l'émergence de souches bactériennes résistantes et ses conséquences. Une prescription de non qualité engage le pronostic du malade, entraîne un risque d'échec thérapeutique et expose au risque d'émergence de résistances bactériennes [92].

La décision de prescrire une antibiothérapie doit être fondée sur les données de l'examen clinique, les résultats des examens microbiologiques et ceux d'autres examens complémentaires éventuels. Le choix rationnel d'un antibiotique nécessite une évaluation pertinente de l'état clinique du malade, du processus

infectieux en cours et notamment de sa gravité, une connaissance du micro-organisme potentiellement en cause [92].

La restriction de l'utilisation de certains antibiotiques a souvent été instituée pour faire face à des épidémies de bactéries multirésistantes. Cette méthode a été particulièrement efficace en terme de réduction de l'utilisation probabiliste de molécules à large spectre et des dépenses engendrées, sans nuire à la qualité des soins [90].

Il existe actuellement un regain d'intérêt pour la rotation des antibiotiques (cycling) dont l'objectif principal est d'essayer de contenir l'évolution des résistances bactériennes. Dans la théorie, un ou plusieurs antibiotiques d'une même classe sont exclus de toute prescription pendant une période définie et sont réutilisés plus tard [90].

L'analyse de la littérature concernant le rôle du clinicien dans l'amélioration de la qualité de l'antibiothérapie met essentiellement en avant le rôle du clinicien infectiologue, reconnu comme « expert » dans différentes orientations : formation des prescripteurs, contrôle de certaines molécules et restriction des prescriptions, expertise clinique pour justifier le choix d'un traitement, modification de prescription, participation aux instances multidisciplinaires décidant de la politique d'utilisation des antibiotiques dans l'établissement. L'impact de l'infectiologue est évalué isolément ou au sein d'actions multidisciplinaires [88].

## **Rôle du microbiologiste :**

Un bon laboratoire de microbiologie diagnostique est essentiel. Les laboratoires devraient utiliser des protocoles universellement reconnus pour identifier les organismes et la sensibilité aux antibiotiques [93].

Le microbiologiste contribue à l'amélioration de la qualité de l'antibiothérapie en collaborant avec les cliniciens par une interface indispensable. Il doit agir par ces recommandations sur les indications précises des examens bactériologiques améliorant la qualité des prélèvements, sur l'opportunité de leur réalisation et aux bonnes conditions de leur transport [94].

Le rôle du microbiologiste dans la maîtrise de l'antibiothérapie est intégré dans l'évaluation du rôle des équipes multidisciplinaires.

Cependant certaines actions du microbiologiste peuvent être individualisées :

- information du clinicien par un commentaire lors du rendu d'un résultat bactériologique, avec le cas échéant un conseil pour l'adaptation de l'antibiothérapie ;
- intervention associant un contrôle des prescriptions d'antibiotiques au renforcement des mesures d'hygiène lors de la survenue d'une épidémie ;
- suivi des résistances aux antibiotiques au sein d'une espèce bactérienne dans le cadre de la surveillance pharmaco-épidémiologique ;
- évaluation des prescriptions et participation à des actions de restriction d'utilisation des antibiotiques [88].

# *Conclusion*

Cette étude menée au laboratoire de microbiologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat a permis d'avoir une idée sur la fréquence d'isolement des entérobactéries, qui sont les principaux germes responsables d'infections urinaires, ainsi qu'une idée sur l'augmentation de la résistance de ces germes à la majorité des molécules utilisées dans le traitement de ces infections.

Ce présent travail a montré aussi que la fosfomycine constitue une option précieuse pour le traitement des infections des voies urinaires causées par ces agents pathogènes, et la nitrofurantoïne, proposée actuellement pour le traitement de l'infection urinaire non compliquée s'illustre dans notre étude par une remarquable activité surtout sur *E coli*.

Ces anciens antibiotiques connaissent actuellement un regain d'intérêt ; ils méritent réellement de meilleures considérations dans les schémas thérapeutiques de l'infection urinaire, du moins dans sa forme non compliquée : la nitrofurantoïne et la fosfomycine sont des antibiotiques à prix intéressant. alors que la résistance bactérienne inquiète, à juste raison, toutes les autorités sanitaires, leur prescription permet d'alléger la pression de sélection exercée sur les autres antibiotiques ( $\beta$ -lactamines et fluoroquinolones en particulier).

Donc Il semble légitime d'en promouvoir l'usage dans un cadre de prescription précis comme cela est d'ailleurs recommandé par nombre de sociétés savantes et de « guidelines ». Il est de même souhaitable de ne pas dépasser les cadres de prescription définis par les AMM afin de ne pas minimiser les risques

encourus par un usage trop prolongé de ces molécules en particulier les furanes comme l'a rappelé l'Afssaps dans une lettre d'avril 2006 aux prescripteurs.

# *Résumés*



# Résumé

**TITRE** : Sensibilité des Entérobactéries urinaires à la fosfomycine et à la nitrofurantoïne à l'hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat

**Auteur** : ZOHRA ESKOURI

**Mots clés** : Sensibilité -Entérobactéries urinaires, Fosfomycine, Nitrofurantoïne.

**Introduction** : Les entérobactéries sont les agents étiologiques les plus fréquemment décrits dans les infections urinaires. L'objectif de notre étude est d'évaluer la sensibilité des entérobactéries urinaires à la fosfomycine et la nitrofurantoïne et préciser le rôle des professionnels de santé dans le bon usage des antibiotiques.

**Matériel et Méthodes** : Étude rétrospective et descriptive effectuée au laboratoire de microbiologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat portant sur les bactéries isolées des urines provenant de patients hospitalisés et de consultants durant quatre ans (2005-2008).

**Résultats**: Sur 2907 souches isolées responsables d'infection urinaire, 2317 sont des entérobactéries soit une fréquence de 79.70%.

Le profil bactériologique était largement dominé par *Escherichia coli* (65.21%), suivi de *Klebsiella* (20.89%), de *Proteus* (6.60%), et d'*enterobacter* (5.53%).

Le taux de sensibilité de ces germes à la fosfomycine était : *E coli* (96.86%), *Klebsiella* (85.15%), *Proteus* (84.29%), *Enterobacter* (81.35%).

La fréquence de la sensibilité à la nitrofurantoïne était : *E coli* (90.50%), *Klebsiella* (58.91%), *Proteus* (28.95%), *Enterobacter* (56.79%).

**Conclusion** : La fosfomycine constitue une option précieuse pour le traitement des infections urinaires causées par l'ensemble des entérobactéries, et la nitrofurantoïne, s'illustre dans notre étude par une remarquable activité sur *E coli*.

## *Abstract*

**Title:** Susceptibility of urinary Enterobacteriaceae to fosfomycin and nitrofurantoin in hospital Military Instruction Mohammed V of Rabat.

**Author :** ZOHRA ESSKOURI

**Key Word:** susceptibility, Enterobacteriaceae, Fosfomycin, Nitrofurantoin.

### **INTRODUCTION:**

Enterobacteria are etiological agents most frequently described in urinary infections. The aim of our study is to evaluate the frequency of isolation and sensitivity of enterobacteriaceae to fosfomycin and nitrofurantoin, and to specify the role of health professionals in the proper use of antibiotics.

### **Materials and Methods:**

A retrospective and descriptive study was conducted in the laboratory of microbiology at the military instruction hospital Mohammed V in Rabat on the bacteria isolated from patients hospitalized in different hospital departments and outpatients during four years (2005-2008)

### **Résultats:**

On 2907 cases of urinary tract infection. 2317 patients developed an enterobacteria infection (79.70%).

The bacteriological profile was dominated by *E. coli* (65.21%), followed by *Klebsiella* (20.89%), *Proteus* (6.60%), and *Enterobacter* (5.53%).

The rate sensitivity of these bacteria to fosfomycin was: *E. coli* (96.86%), *Klebsiella* (85.15%), *Proteus* (84.29%), *Enterobacter* (81.35%).

The frequency sensitivity to nitrofurantoin was: *E. coli* (90.50%), *Klebsiella* (58.91%), *Proteus* (28.95%), and *Enterobacter* (56.79%).

### **Conclusion:**

Fosfomycin is a valuable option for the treatment of urinary tract infections caused by all enterobacteriaceae, and nitrofurantoin, in our study is illustrated by a remarkable activity in *E. coli*. These antibiotics deserves better consideration in the treatment of urinary infection

## ملخص

**العنوان:** حساسية البكتيريات المعوية للفوسفومييسن و النتروفورنتوين بالمستشفى العسكري محمد الخامس

بالرباط

**الكاتبة:** الزهرة السكوري

**الكلمات الرئيسية:** حساسية، البكتيريات المعوية، الفوسفومييسن، النتروفورنتوين

**المقدمة:** تعد البكتيريات المعوية من العناصر المرضية الأكثر شيوعا والمسؤولة عن اغلب الأمراض البولية.

يشكل تردد وتطور المقاومة لدى هذه البكتيريات ضد المضادات الحيوية مصدر قلق

هدف هذه الدراسة هو تقييم نسبة عزل البكتيريات المعوية المسؤولة عن التهاب المسالك البولية وحساسيتها للفوسفومييسن و النتروفورنتوين و تحديد دور مهني الصحة في الإستخدام السليم للمضادات الحيوية.

**المواد والأساليب:** دراسة استعادية أجريت في مختبر علم الأحياء الدقيقة بالمستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط على البكتيريات المعزولة من بول مرضى مختلف أقسام المستشفى ومرضى خارجيين خلال فترة الدراسة (2005-2008)

**النتائج:** خلال هذه الدراسة تم تسجيل 2907 حالة إصابة بالتهاب المسالك البولية و 2317 حالة ناتجة عن

البكتيريات المعوية بنسبة 79 %.

تعد اشيريشيا كولي اشد البكتيريات انتشارا % 65.21 متبوعة بكليبيسيلا % 20.89 بروتئوس % 6.60 و انتروباكتر % 5.53

نسبة حساسية هذه الجراثيم للفوسفومييسن هي: اشيريشيا كولي % 96.86 كليبيسيلا % 85.15 بروتئوس % 84.29 و انتروباكتر % 81.35

نسبة حساسية هذه الجراثيم للنتروفورنتوين هي: اشيريشيا كولي % 90.50 كليبيسيلا % 58.91 بروتئوس % 28.95 و انتروباكتر % 56.79

**استنتاج:** تعد الفوسفومييسن خيارا قيما لعلاج التهاب المسالك البولية الناتجة عن البكتيريات المعوية. أما النتروفورنتوين فلها مفعول كبير على اشيريشيا كولي. لذا يجب أخذ هذين المضادين الحيويين بعين الاعتبار لعلاج أمراض المسالك البولية



*REFERENCES*  
*BIBLIOGRAPHIQUES*

[1] **Sekhsokh Y, Chadli M, El Hamzaoui S A** .Fréquence et sensibilité aux antibiotiques des bactéries isolées dans les urines. *Médecine et maladies infectieuses* .**2008** ; 38 : 324–327.

[2] **Lavigne JP, Le Moing V, Sotto A**. Quels antibiotiques utiliser en pratique courante dans les infections urinaires communautaires en France .*Spectra Biologie*. **2005**. n° 146.

[3] **Verhaegen J**. cours de bactériologie : Les entérobactéries .Disponible sur [www.kuleuven.be/vesaliusonline/UNIKEN%20KONGO.doc](http://www.kuleuven.be/vesaliusonline/UNIKEN%20KONGO.doc) **2002**

[4] **Mirabeau M I**.Entérobactéries à bêta-lactamases à spectre élargi en pédiatrie en 1996.Thèse de médecine, faculté de médecine, université de Genève ; **2003** ; n° 10303.

[5] **E Falagas M, C Kastoris A , M Kapaskelis A, E Karageorgopoulos D**. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review . *The Lancet Infectious Diseases*.**2010** ; 10: 43–50.

[6] Les différentes classes d'antibiotiques: Disponible sur [www.123bio.net/cours/.../fosfomycine.html](http://www.123bio.net/cours/.../fosfomycine.html)

[7] **Choucair J**. Les alternatives thérapeutiques aux carbapénèmes dans les infections urinaires dues aux bactéries productrices de BLSE.

Disponible sur : [www.hdf.usj.edu.lb/ppt/10/5.pdf](http://www.hdf.usj.edu.lb/ppt/10/5.pdf)

[8] **Rabaud C, May T**. Fosfomycine. *Encyclopédie Médico-chirurgicale, Maladies infectieuses*.**2000** ; 8-004-J-30 ; 3 p

[9] **Cahen P, Honderlick P** Les nitrofuranes : un traitement des infections urinaires non compliquées. *Pathologie et biologie*.**2000** ; 48 :470-1

[10] **Autret-Leca E**. Infos médicaments .*Archives de Pédiatrie*. **2010** ; 17 : 556-564.

- [11] **Bergogne-Bérézin E.** Antibiothérapie des infections urinaires basses : bases cliniques, microbiologiques et pharmacologiques. *Antibiotiques* .2006 ; 8: 51-62
- [12] **Bouzenoune F, Boudersa F, Bensaad A, Harkat F, et al .** Les infections urinaires à Ain M'lila (Algérie). Résistance aux antibiotiques des 239 souches isolées entre 2006 et 2007. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2009 ; 39 : 142-143
- [13] Société Française d'Anesthésie et Réanimation. Le bon usage des antibiotiques à l'hôpital : recommandations pour maîtriser le développement de la résistance bactérienne. 2002
- [14] **Janvier F, Mbongo-Kama E, Mérens A, Cavallo J D.** Les difficultés d'interprétation de l'examen cyto bactériologique des urines. *Revue Francophone des Laboratoires*.2008 ; 2008 : 51-59
- [15] **Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.** Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires du nourrisson et de l'enfant : recommandations. *Archives de Pédiatrie* .2007 ; 14 : 943-950
- [16] **Dupeyron C.** Examen cyto bactériologique des urines. *Développement et Santé* .juin 1999 ; n°141
- [17] **Bouchakour A .** Evolution du profil de résistance des entérobactéries aux quinolones à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V à Rabat. Thèse de Pharmacie, faculté de médecine et de pharmacie, université Mohammed V Souissi Rabat. 2010 ; n°40
- [18] Guillaume P Y. Les milieux de culture en microbiologie.2004  
Disponible sur : [www2.ac-lyon.fr/enseigne/.../milieux.html](http://www2.ac-lyon.fr/enseigne/.../milieux.html).
- [19] **Moinard D.** Examen cyto bactériologique des urines (E.C.B.U.).Disponible sur [bacterioweb.univ-fcomte.fr/bibliotheque/.../02-ECBU](http://bacterioweb.univ-fcomte.fr/bibliotheque/.../02-ECBU).

[20] **Marouan. H.** Les infections urinaires à l'hôpital provincial de Tétouan : épidémiologie et profil de sensibilité des bactéries aux antibiotiques. Thèse de médecine, faculté de médecine et de pharmacie, université Mohammed V Souissi Rabat, **2010**, n°3.

[21] **Euzéby J P.** L'antibiogramme. Disponible sur : [www.bacteriologie.net/generale/antibiogramme](http://www.bacteriologie.net/generale/antibiogramme).

[22] **Fraperie P.**Antibiogramme en image disponible sur : [www.geniebio.ac-aix-marseille.fr](http://www.geniebio.ac-aix-marseille.fr)

[23] **Bruyère F et al.** Généralités. *Progrès en Urologie.* **2008** ; 1 : S19-S23

[24] **Zomahoun C. I. N. P.** Evaluation de la sensibilité aux antibiotiques des bactéries isolées des infections urinaires au laboratoire de bactériologie du centre national hospitalier universitaire –Hubert koutoukou maga (C.N.H.U.-H.K.M.) de Cotonou. Thèse de Pharmacie Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie, Université du Mali ; **2004-2005**

[25] **Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.** Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. *Médecine et maladies infectieuses.* **2008** ; 38S : S203–S252.

26. une infection urinaire qu'est ce que c'est ? Disponible sur : [www.passeportsante.net](http://www.passeportsante.net).

[27] **Bruyère Fet al.** Prostatites aiguës. *Progrès en Urologie.***2008** ; 1 ; S19-S23.

[28] **Decoster A, Lahieu J C.** Cours de Bactériologie : Les entérobactéries Disponible sur : [http : // anne.decoستر.free.fr/bgn/enterob.htm](http://anne.decoستر.free.fr/bgn/enterob.htm).**2006**.

[29] **Marchal N, Bourdon J L, Richard C L.**Les milieux de culture, pour l'isolement et l'identification biochimique des bactéries .Biologie appliquée. 1982.

**[30] Joly B, Reynaud A.** Entérobactéries : systématique et méthodes de diagnostic (Coll.Monographie de microbiologie).**2003**

**[31] Moulin M, Coquerel A.** Pharmacologie.**2002**

**[32] Fosse T.** Les antibiotiques et l'antibiogramme. Bactériologie-Hygiène, Faculté de Médecine, Université de Nice. Disponible sur <http://carabinsnicois.fr/phpbb/download/file.php?id=2882>

**[33]** Classification des antibiotiques selon leur mode d'action disponible sur [www.doc-dz.com/t977-classification-des-atb-selon-leur-mode-d-action](http://www.doc-dz.com/t977-classification-des-atb-selon-leur-mode-d-action).

**[34] Rodriguez-Rojas A, Macia M D , Couce A, Gomez C, et al.** Assessing the Emergence of Resistance: The Absence of Biological Cost in Vivo May Compromise Fosfomycin Treatments for *P. aeruginosa* Infections. *PLoS One*. **2010**; 5(4): e10193.

**[35]** Antibiotiques agissant sur la paroi. Disponible sur : <http://microbiologie.110mb.com> .

**[36] Nilson A I, Berg O G, Aspevall O, Kahlmeter G, et al.** Biological Costs and Mechanisms of Fosfomycin Resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* .**2003**; 47(9): 2850–2858.

**[37] Alós J I, García-Peña P, Tamayo J.** Coste biológico asociado a la resistencia a la fosfomicina en aislamientos de *Escherichia coli* de orina. *Revista Española de Quimioterapia*. **2007**; 20: 211-215

**[38] Garau J.** Other antimicrobials of interest in the era of extended-spectrum b-lactamases: fosfomycin, nitrofurantoin and tigecycline. *Clinical Microbiology and Infection*. 2008; 14: 198–202.

**[39]** Antibiotiques: Antistaphylococciques – fosfomycine.Disponible sur : <http://www.pharmacomedicale.org>.

**[40] BITTON A** .La cystite chez la femme: un fléau toujours d'actualité. Disponible sur : <http://www.andrologue.com>.

[41] **Schito GC.** Why fosfomycin trometamol as first line therapy for uncomplicated UTI. *International Journal of Antimicrobial Agents.* **2003**, 22 :S79-S83.

[42] Propriétés du médicament Furadantine retard. Disponible sur : [www.pharmamedicalpatients.net](http://www.pharmamedicalpatients.net)

[43] Structure chimique de la nitrofurantoïne disponible sur : [pharmacos.free.fr](http://pharmacos.free.fr)

[44] Nitrofurantoïne. Disponible sur : [www.biam2.org/www/Sub230.html](http://www.biam2.org/www/Sub230.html)

[45] Nitrofurantoin. Disponible sur : <http://www.toxnet.nlm.nih.gov>

[46] ODDB.org: Open Drug Database. Information professionnelle sur Furadantine® retard. Disponible Sur : [www.ch.oddb.org/fr/gcc](http://www.ch.oddb.org/fr/gcc)

[47] **Sandegren L, Lindqvist A, Kahlmeter G, Andersson D.** Nitrofurantoin resistance mechanism and fitness cost in *Escherichia coli*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* **2008** ; 62 : 495–503

[48] **Bakzinski A.** Furadantine 50 mg, gélule. 2010 disponible sur : [www.commentguerir.com](http://www.commentguerir.com)

[49] **Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.** Nitrofurantoïne et modifications du Résumé des Caractéristiques du Produit. **2006.** Disponible sur : [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)

[50] **Larabi K.** Epidémiologie des infections urinaires dans la région de Menzel-Bourguiba à propos de 933 cas. *La Tunisie médicale.* **2001**, 79: 242-246

[51] **Ben Haj Khalifa A, Khedher M.** Fréquence et résistance aux antibiotiques des bactéries uropathogènes à L'hôpital universitaire Tahar Sfar de Mahdia. *Revue Tunisienne d'Infectiologie.* **2010** ; 4 :57 - 61

[52] **Daniel J G T, Williamson D.** Les infections urinaires : une approche clinique. *Pharmactuel.* **2003** ; 36 :246-255

- [53] **Jamali. L** : Prévalence de la résistance plasmidique aux quinolones des entérobactéries isolées de différentes régions au Maroc, Laboratoire de Physiologie et Génétique Moléculaires, Bactériologie Moléculaire, Faculté des Sciences Ain Chock, Institut Pasteur du Maroc ; thèse de master **2008 -2009**
- [54] **Lahlou Amine I, Chegri M, L’Kassmi H**. Épidémiologie et résistance aux antibiotiques des entérobactéries isolées d’infections urinaires à l’hôpital militaire Moulay-Ismaïl de Meknès. *Antibiotiques*. **2009** ; 11 : 90-96
- [55] **Nadmi H, Elotmani F , Talmi M , Zerouali K , et al.** Profil de résistance aux antibiotiques des entérobactéries uropathogènes communautaires à El Jadida. *Médecine et maladies infectieuses* .**2010**; 40:303-305
- [56] **Jamoussi Kamoun H, Nafti S, Amrouche CH, Mahjoub F, et al .** Département « A » de Diabétologie et de maladies métaboliques, Institut National de Nutrition, Tunis .**2004**
- [57] **Dres V S, Frantchez V, Pintos M, Bataglino M N et al.** Etiología de la infección urinaria de adquisición comunitaria y perfil de susceptibilidad de *Escherichia coli* a los principales agentes *Antimicrobianos*. *Revista Médica del Uruguay*. **2010**; 26: 14-24
- [58] **Larabi K, Masmoudi A, Fendri C**. Étude bactériologique et phénotypes de résistance des germes responsables d’infections urinaires dans un CHU de Tunis : à propos de 1930 cas, *Médecine et maladies infectieuses* .**2003** ; 33:348–352
- [59] **Cuevasa O, Cercenadoa E, Gimeno M, Marína M, et al.** Comparative in vitro activity of cefditoren and other antimicrobials against Enterobacteriaceae causing community-acquired uncomplicated urinary tract infections in women: a Spanish nationwide multicenter study. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. **2010** ; 67 :251–260

- [60] Péan Y, Goldstein F W, De Bels F. Évolution de la sensibilité et épidémiologie de la résistance des entérobactéries de ville au cours des enquêtes Vigil'Roc. *Médecine et maladies infectieuses*. **2001** ; 31 : 609-21
- [61] Thabet L, Messadi A A, Meddeb B, Mondher M, et al . Profil bactériologique des infections urinaires chez la femme à l'Hôpital Aziza Othmana : étude à propos de 495 cas. *La tunisie Medicale* .**2010** ; 88: 898 - 901
- [62] De Mouy D et al. Infections urinaires communautaires de la femme de 15 à 65 ans : sensibilité aux antibiotiques d'*E. coli* en fonction des antécédents : étude AFORCOPI–BIO 2003. *Médecine et maladies infectieuses*. **2007** ; 37 :594–598
- [63] Honderlick P, Cahen P, Gravisse J, Vignon D. Quelle sensibilité aux antibiotiques pour les bactéries responsables d'infections urinaires ? Que penser de fosfomycine et nitrofuranes ? *Pathologie Biologie*. **2006** ; 54 :462–466
- [64] Mkaouar D, Mahjoubi F, Mezghani S, Znazen A, et al .Étude de la résistance des entérobactéries aux céphalosporines de troisième génération dans les hôpitaux de Sfax, Tunisie (1999–2005) .*Médecine et Maladies Infectieuses*.**2008** ; 38 :293-298
- [65] Bourjilat F, Dersi N, Bouchrif B, Amarouch H .Profil de Résistance Aux Antibiotiques Des *Escherichia Coli* Uropathogènes Communautaires au Maroc. *European Journal of Scientific Research*. 2009; 38: 57-62
- [66] Hamze M ; Dabboussi F; Izard D. Sensibilité des entérobactéries aux antibiotiques : étude sur quatre ans (1998-2001) dans le nord du Liban . *Santé*. **2003**;13:107-112
- [67] AFŞAR I, GÖNÜL B, ŞENER A G,TÜRKER.M.In-vitro susceptibility of clinical isolates of *Escherichia coli* to fosfomycin

Trometamol and other antibiotics. *ANKEM Derg.* **2005**; 19(2):77-79.

**[68] MARTINS F et al.** Evaluation of the antimicrobial susceptibility profile of microorganisms isolated from urine in the Region of Vale do Sousa and Tâmega. **2007**, 33: 223-227

**69] Boukadida J, Boukadida N , Elraii S.** Profil et sensibilité aux antibiotiques de 2063 bactéries uropathogènes isolées dans le centre de la Tunisie. *Bulletin de la Société de pathologie exotique.* **2002** :9 :1 :8-10.

**[70] ATEŞ F.** The analyse of urine culture results in patients with lower urinary tract infection. 2007, *Türk Üroloji Dergisi.* 2007 ;33: 223-227.

**[71] Mahamat A et al.** Profils de résistance des souches urinaires de *Proteus mirabilis* de 1999 à 2005 au CHU de Nimes.*Pathologie et Biologie.* **2006**, 54:456-461

**[72] Nkurikiyinfura J b, Bayingana C, Twagirumukiza M et al.** Etude de l'activité des antibiotiques sur les germes isolés au service de bactériologie du laboratoire universitaire de Butare de 1991 à 2000. A propos de 8047 souches. Santetropicale.com, Le guide de la santé tropicale

**[73] Lecaillon E et al.** Activité de l'acide nalidixique et des fluoroquinolones sur des souches de *Escherichia coli* isolées d'infections urinaires non compliquées(réseau TSN-France,1999-2001) .*Médecine et maladies infectieuses* **2004** ; 34 :450-454

**[74] Recommandations et Référence Médicales de l'ANASE** .cystites et pyélonéphrites aiguës simple de la femme de 15 à 65 ans en dehors de la grossesse .*Concours Médical* .**1996** ; 40 :1-9.

**[75] Fabre R et al.** Sensibilité aux antibiotiques des *Escherichia coli* isolés d'infections urinaires communautaires. *Médecine et maladies infectieuses*; **2010**.

[76] Kurt G Naber, et al. Surveillance Study in Europe and Brazil on Clinical Aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): Implications for Empiric Therapy. *European Association of Urology*. 2008 ; 54 :1164–1178.

[77] Knottnerus B J, Nys S, ter Riet G, Donker G et al. Fosfomycin tromethamine as second agent for the treatment of acute, uncomplicated urinary tract infections in adult female patients in The Netherlands. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2008: 62:356–359

[78] DresV S , Frantchez V, Pintos M, Bataglino M N et al . Etiología de la infección urinaria de adquisición comunitaria y perfil de susceptibilidad de *Escherichia coli* a los principales agentes Antimicrobianos. *Rev Med Urug*. 2010; 26: 14-24

[79] Ferjani A et al. Résistance des souches d'*Escherichia coli* isolées de prélèvements d'origine urinaires vis-à-vis de l'association amoxicilline-acide clavulanique et divers antibiotiques .*Médecine et maladies infectieuses* 2009 ; 40 :161-164

[80] B Lobel, A Valot, V Cattoir, O Lemenand, O Gaillot. Comparaison de la sensibilité aux antibiotiques de 1 217 isolats consécutifs de *Escherichia coli* responsables d'infections urinaires féminines en ville et à l'hôpital. *Presse Med*. 2008; 37: 746–750

[81] Kahlmeter G et al. Non-hospital antimicrobial usage and resistance in Community-acquired *Escherichia coli* urinary tract infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2003; 52:1005–1010

[82] Razafimpanarivo M et al. Un cas de surinfection urinaire à *Escherichia coli* monosensible contractée en Réanimation au CHU d'Antananarivo Madagascar. *Revue d'Anesthésie-Réanimation et de Médecine d'Urgence*. 2009, 1: 14-16.

**[83] GALES.AC et al.** Activity and spectrum of 22 antimicrobial agents tested against urinary tract infection pathogens in hospitalized patients in Latin America: report from the second year of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*.**2000**, 45: 295-303.

**[84] Lemort M L et al.** Évolution comparée de la sensibilité de souches de *Escherichia coli* isolées d'infections urinaires de patients consultant aux urgences et de patients hospitalisés en 2002 et 2004 à l'hôpital de Perpignan. *Pathologie Biologie* **2006** ; 54 :427–430

**[85] Tena D et al.** Evolución del patrón de sensibilidad de *Escherichia coli* en infecciones del tracto urinario diagnosticadas en la comunidad durante el periodo 2003-2007. Estudio multicéntrico en Castilla la Mancha. *Rev Esp Quimioter* .**2010**; 23:36-42

**[86] Backer D et al.** Evolution of bacterial susceptibility pattern of *Escherichia coli* in uncomplicated urinary tract infections in a country with high antibiotic consumption: a comparison of two surveys with a 10 year interval. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* .**2008**: 62, 364–368.

**[87] Holloway K** .Qui contribue au mauvais usage des antimicrobiens? *Médicaments essentiels* .**2000** ; No 28 & 29.

**[88] Beaucaire G.** Améliorer la prescription d'antibiotiques à l'hôpital : comment ? Formation, organisation, évaluation. *Médecine et maladies infectieuses*. **2003**, 33 : 93s–104s.

**[89] Saulnier JL.** Amélioration de la qualité de l'antibiothérapie : rôle du pharmacien en amont de la prescription médicale. *Médecine et maladies infectieuses*. **2003**; 33:13s–27s.

**[90] Kunin CM.** Problem of antibiotic usage. Definitions, causes, and proposed solutions. *Ann Intern Med.* **1978**; 89:802-805

**[91] Shlaes D, Gerding DN, Joseph F.** Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: Guidelines for the Prevention of Antimicrobial Resistance in Hospitals. *Clinical Infectious Diseases* .**1997**; 25:584–599

**[92] Garo B.** En quoi le clinicien contribue-t-il à l'amélioration de la qualité de l'antibiothérapie ? *Médecine et maladies infectieuses* .**2003** ; 33 :50s–60s

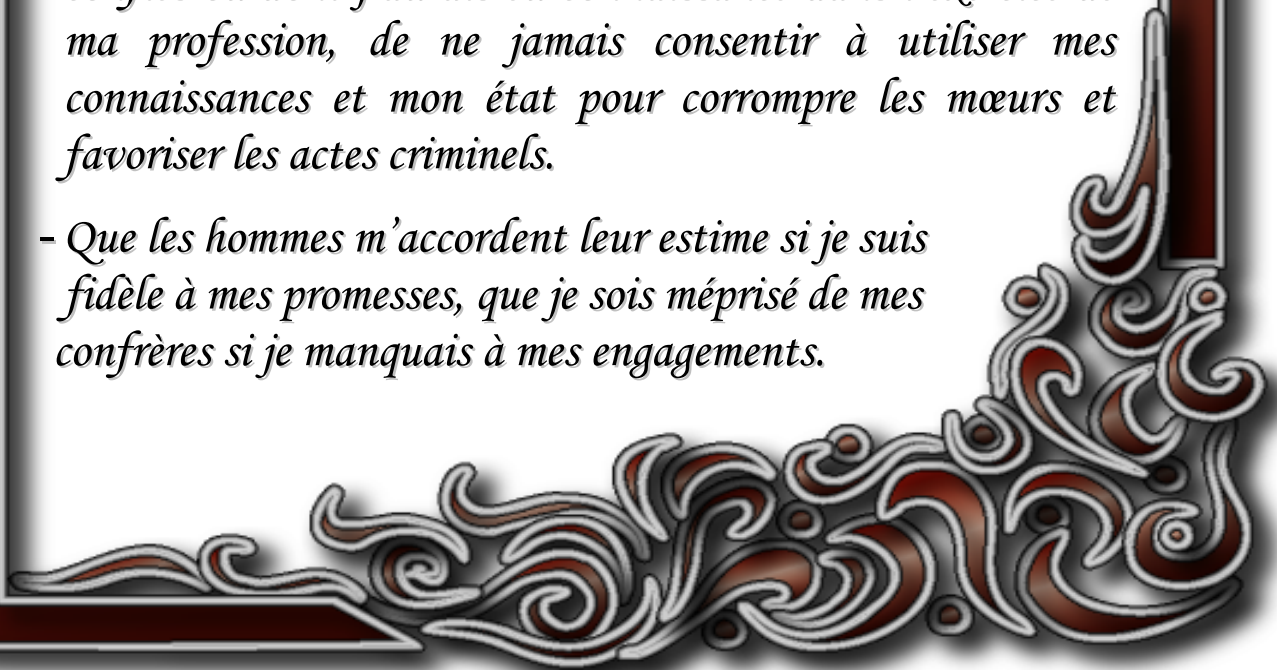
**[93] Damani N.** Circonscrire la pharmacorésistance en luttant contre les infections en milieu hospitalier. *Médicaments essentiels* . **2000**.  
No 28 & 29,

**[94] Monteil H.** En quoi le microbiologiste peut-il contribuer à l'amélioration de la qualité de l'antibiothérapie ? *Médecine et maladies infectieuses*. **2003** ;  
33 : 1-12

## *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة  
- الرياض -

### قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالثمن العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
  - أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
  - أن أزاول مهنتي بوزاع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
  - أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
  - أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
  - لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.
- "والله على ما أقول شهيد"

# حساسية البكتيريا المعوية للفوسفومييسين والنتروفورنتوين بالمستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

الآنسة : السكوري الزهرة

المزداة في 25 ماي 1985 بزاكورة

لنيل شهادة الدكتوراة في الصيدلة

الكلمات الأساسية : حساسية ، البكتيريا المعوية، الفوسفومييسين، النتروفورنتوين

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد : ميمون زهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيد : ياسين سخسوخ

أستاذ مبرز في علم الأحياء الدقيقة

السيد : أحمد عمير

أعضاء

أستاذ مبرز في أمراض المسالك البولية

السيد : منصف رابحي

أستاذ مبرز في الطب الباطني