

Infections urinaires

Comment orienter le diagnostic d'une infection urinaire plus rapidement et contribuer à une thérapie mieux ciblée

Introduction

Les infections urinaires (IU) représentent le second site d'infections bactériennes après les infections bronchopulmonaires touchant environ 150 millions de personnes chaque année [1, 2]. Cela se traduit par des millions de consultations médicales en milieu hospitalier et ambulatoire, par des dépenses de santé et des coûts sociaux élevés [2].

La voie pathogène peut être soit externe par une contamination microbienne de la zone périurétrale et une colonisation ultérieure vers la vessie, soit interne par une colonisation des voies urinaires via des cathéters urinaires. Les infections urinaires sont l'une des principales infections nosocomiales [3].

L'anatomie féminine, l'âge, l'activité sexuelle, le diabète, l'obésité font partie des facteurs favorisant des infections urinaires. Sur le plan clinique, les infections urinaires sont classées comme simples ou à risque de complication respectivement selon l'absence ou la présence de facteurs de risque (anomalies organiques ou fonctionnelles de l'arbre urinaire, le sexe masculin, grossesse, immunodépression, âge, insuffisance rénale chronique ...) [1, 3]. Les infections dites graves sont représentées par les pyélonéphrites aiguës et les infections urinaires associées à un sepsis grave ou à un choc septique [1, 4].

Le diagnostic clinique repose sur des signes fonctionnels urinaires comme une impériosité (envie fréquente d'uriner), une pollakiurie

(augmentation de la fréquence des mictions), une dysurie, des brûlures ou des douleurs mictionnelles, et/ou la présence d'urines troubles ou hématuriques. Ces symptômes peuvent être plus discrets chez le sujet très âgé [5].

Le syndrome infectieux peut témoigner d'une atteinte organique (rein, prostate) en présence d'une fièvre et de frissons, inconstants, évocateurs d'une bactériémie. Les symptômes en faveur d'une pyélonéphrite aiguë sont : des douleurs d'une fosse lombaire, spontanées ou provoquées par la percussion, parfois associées à des signes digestifs (douleurs, vomissements, diarrhées). Le diagnostic de pyélonéphrite peut être porté à tort devant des douleurs lombaires et une bandelette urinaire positive.

Les symptômes en faveur d'une infection urinaire masculine sont : l'existence de douleurs pelviennes, périnéales, urétrales ou rectales, intenses et indépendantes de la miction ; la présence d'une dysurie et/ou d'une rétention aiguë d'urine ; parfois associées à des douleurs lombaires. Par ailleurs, il est à noter que chez le patient masculin, la notion de cystite aiguë n'existe pas et toute symptomatologie évoquant une cystite devra être considérée et traitée comme une prostatite aiguë [6].

Bien qu'*Escherichia coli* soit le principal pathogène retrouvé dans les infections simples ou à risque de complication, d'autres bactéries à Gram négatif et à Gram positif ainsi que des microorganismes fongiques, peuvent causer des infections urinaires (Fig. 1 ; [4]).

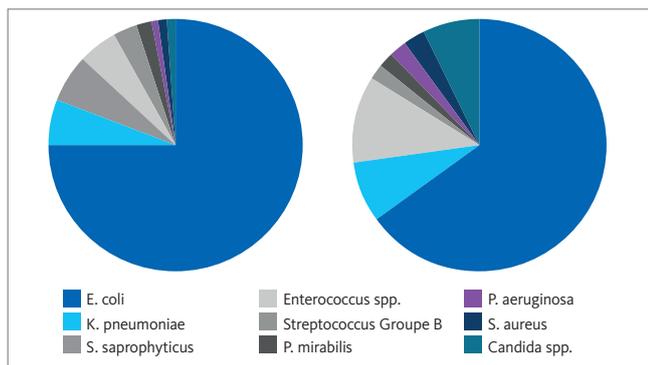


Fig. 1 Epidémiologie des infections urinaires simples (schéma de gauche) et à risque de complication (schéma de droite). Adapté de [4].

La recherche d'infections urinaires entraîne une charge de travail importante des laboratoires, pour des explorations négatives dans 80% des échantillons. Cela entraîne le traitement inutile et empirique des patients avec des antibiotiques à large spectre, favorisant l'apparition de résistances antibactériennes. Étant donné que la grande majorité des patients potentiellement atteints d'infections urinaires se voient prescrire une antibiothérapie avant d'avoir été testés par une analyse appropriée, une nouvelle prescription d'antibiotiques peut être nécessaire [7].

Diagnostic biologique des IU

L'examen macroscopique d'un échantillon urinaire est souvent le premier indicateur d'une potentielle infection urinaire. Une coloration anormale en raison d'une macrohématurie ou d'une colonisation par *Pseudomonas*, une odeur désagréable des urines ou un trouble pyurique sont des manifestations urinaires connues.

La bandelette urinaire est le test de dépistage le plus fréquemment utilisé pour détecter la présence d'infections urinaires. La présence de nitrite en tant que produit métabolique provenant de la réduction du nitrate urinaire par certaines espèces bactériennes (par exemple *Escherichia*, *Proteus*, *Klebsiella*) est un indicateur de bactériurie. Toutefois, de nombreux agents pathogènes des voies urinaires ne génèrent pas de nitrate (par exemple *Enterococcus*, *Gonococcus*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas*), ce qui signifie que les nitrites dans ce contexte n'est pas un paramètre fiable. L'estérase leucocytaire, les protéines et le sang sont des paramètres courants indiquant des conditions inflammatoires. Cependant, la sensibilité et la spécificité sont souvent relativement faibles, et un résultat négatif à la bandelette est insuffisant pour exclure les infections urinaires en présence de symptômes classiques [5].

La coloration de Gram, réalisée sur un échantillon urinaire sur une lame séchée à l'air, est un standard de l'examen microscopique. Son principal avantage est de fournir des informations sur l'agent infectieux afin de débiter une antibiothérapie.

Bien que la sensibilité du Gram reste bonne pour les échantillons $\geq 10^5$ UFC/mL, celle-ci est plus faible pour des échantillons à faible concentration bactérienne notamment pour les infections urinaires simples en milieu ambulatoire [8].

La culture reste un test important dans le diagnostic de l'infection urinaire, en particulier pour l'identification des pathogènes. Le seuil de significativité pour une bactériurie est variable en fonction de l'espèce bactérienne en cause et du sexe du patient, allant de 10^3 UFC/mL à 10^5 UFC/mL [1].

Les cultures urinaires positives sont complétées par un test de sensibilité aux antibiotiques (antibiogramme) afin d'identifier un antibiotique approprié et spécifique pour cibler le traitement d'une infection bactérienne. L'antibiogramme par diffusion en milieu gélosé [9] reste la référence, mais des approches indirectes, notamment des technologies émergentes telles que la spectrométrie de masse MALDI-TOF et la mesure des métabolites bactériens en présence d'antibiotiques, sont en cours d'évaluation [10].

Détection des particules urinaires par fluorocytométrie en flux

Les systèmes Sysmex UF-4000 et UF-5000 utilisent la fluorocytométrie en flux pour détecter tous types de particules, y compris les bactéries, les levures, les hématies, les leucocytes et d'autres paramètres pour les urines et les liquides biologiques (Fig. 2).

Paramètres Diagnostiques	Paramètres de recherche
Hématies	Hém. lysées
Hém. Non-lysées	Ptes cellules rondes
Leucocytes	Cellules atypiques
Amas de leucocytes	Debris
Cellules épithéliales	Conductivité
CE Squameuses	Osmolarité
CE Non-squameuses	
CE Transitionnelles	
CE Tubulaires rénales	
Cylindres	
Cylindres hyalins	
Cylindres Patho.	
BACT	
X'TAL	
Levures	
Spermatozoïdes	
Mucus	
	Param. Liq. biologiques.
	Hématies
	Leucocytes
	MN#/%
	PMN#/%
	Cellules épithéliales
	Cell. Nucléées totales
	BACT

Fig. 2 Liste des paramètres de diagnostic, de recherche et des liquides biologiques fournis par les analyseurs UF-series

La détection des particules urinaires par les UF-4000 et UF-5000 se fait au travers de deux canaux, le canal Core (CR) et le canal Surface (SF). Alors que le canal SF détecte les particules qui ne contiennent pas d'acide nucléique (GR, cristaux, etc.), le canal CR détecte les particules contenant des acides nucléiques. La détection d'une particule nécessite sa coloration à l'aide d'un agent diluant et d'une solution pour le marquage par fluorescence des structures intra-cellulaires.

Dans le canal CR, les membranes des leucocytes (Fig. 3) et les parois cellulaires des bactéries sont perforées par le diluant. Ces petites perforations des membranes permettent au colorant fluorescent de pénétrer dans le cytoplasme et le noyau et de marquer les molécules d'acides nucléiques.

Dans le canal SF, les composants membranaires des cellules telles que les hématies sont colorés par le fluorochrome sans affecter l'intégrité cellulaire (Fig. 3).

Les particules marquées sont injectées dans une chambre de flux au sein de laquelle une focalisation hydrodynamique assure leur séparation, garantissant ainsi un comptage précis de chacune d'entre elles (Fig. 4).

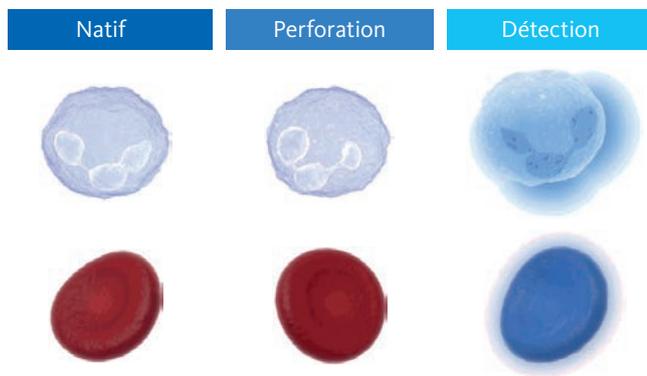


Fig. 3 Processus de marquage par les réactifs des cellules contenant des acides nucléiques (ligne du haut) et pour les particules cellulaires ou acellulaires sans acides-nucléiques (ligne du bas)

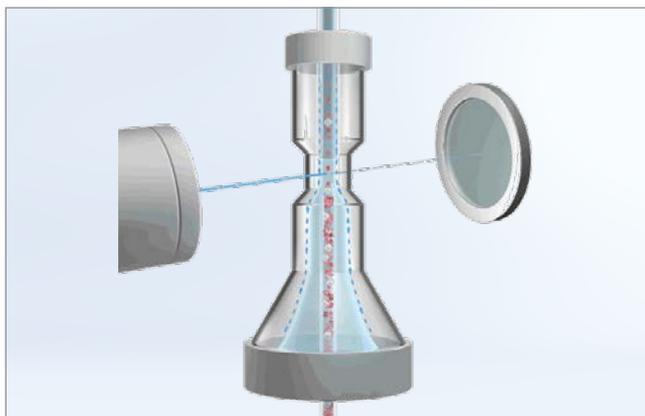


Fig. 4 Focalisation hydrodynamique des particules urinaires dans la chambre de flux des instruments UF-series

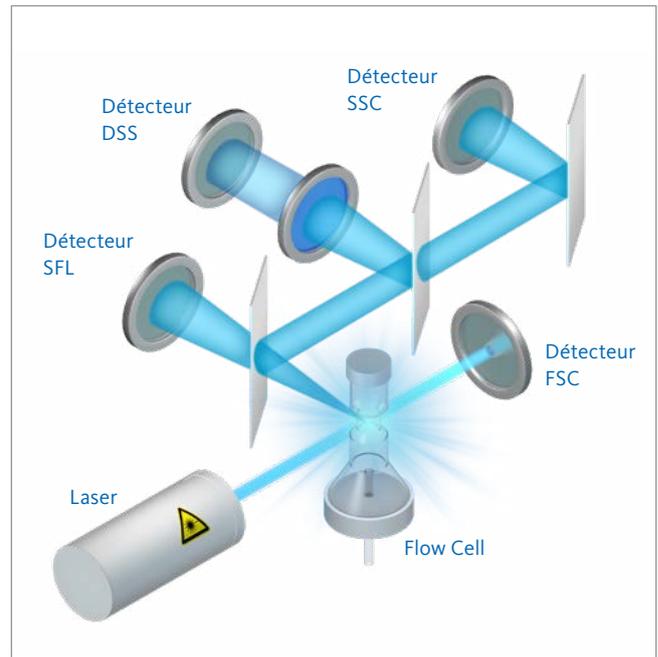


Fig. 5 Fluorocytométrie en flux des UF-series. Un faisceau laser est dirigé vers une chambre de flux, excitant toutes les particules qui la traversent. Une lumière fluorescente est émise par les électrons excités des fluorochromes et, selon le type de particule, le faisceau laser qui arrive est dévié de manière caractéristique. Les photodétecteurs reconnaissent chaque particule et, sur la base de signaux spécifiques, un scattergramme est tracé.

Enfin, l'énergie d'un faisceau laser de 488 nm excite les électrons du fluorochrome fixés aux particules urinaires, élevant ainsi leur niveau d'énergie. Lors du retour à l'état fondamental, des photons sont émis et détectés par différents photodétecteurs (Fig. 5). Selon la structure des différentes particules, la lumière laser qui arrive peut être déviée et détectée par différents détecteurs, ce qui permet de connaître la taille de chaque cellule (lumière diffusée vers l'avant ; FSC), sa complexité intracellulaire (lumière diffusée latéralement ; SSC) et sa teneur en acides nucléiques (fluorescence latérale ; SFL). Les cristaux se distinguent des hématies par l'utilisation d'un filtre de dépolariation (lumière latérale dépolariée ; DSS).

Améliorer le dépistage de l'IU

Pour les bactéries, les informations quantitatives et qualitatives sont fournies en moins d'une minute. Cela comprend une numération fiable des bactéries et une orientation du Gram.

Dans une étude réalisée sur 2719 échantillons, la performance de la numération bactérienne des UF-4000 et UF-5000 a montré une aire sous la courbe (AUC) à 0,973. En distinguant les patients masculins des patients féminins, la performance diagnostique a été estimée à une AUC de 0,988 pour les patients masculins et 0,959 pour les patients féminins (Fig. 6; [11]).

Un seuil pour la quantification bactérienne (BACT) de 58 cellules/ μL permettait d'exclure les infections urinaires avec une sensibilité de 99,4% (VPN 99,7%) et une spécificité de 78,2% (VPP 65,4%) [11]. Cependant, des valeurs seuils optimales doivent être établies en fonction de la population de patients existante.

Les échantillons avec suspicion d'infections urinaires sont directement marqués par l'alerte UTI-Info, basée sur la numération des bactéries et des globules blancs, pour faciliter leur ciblage.

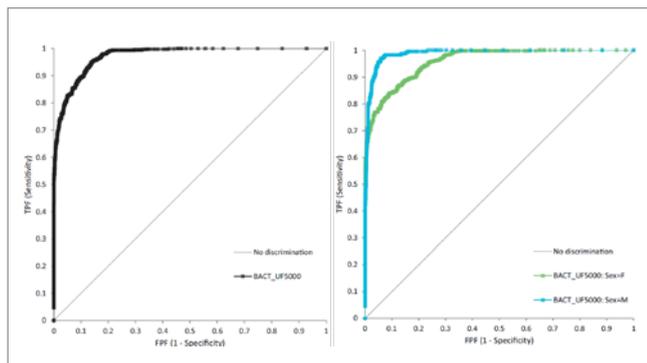


Fig. 6 Performance diagnostique de la quantification bactérienne sur UF-series par rapport à une culture urinaire quantitative à partir de 2719 échantillons, dont 792 échantillons positifs avec une croissance bactérienne $\geq 10^5$ UFC/mL (adapté de [11]).

Orientation du Gram

Avec l'alerte BACT-Info, les UF-4000 et UF-5000 fournissent des informations d'orientation à la coloration de Gram pour les échantillons avec bactériurie positive.

Sur la base de la distribution du scattergramme, les échantillons avec suspicion d'IU sont mis en évidence avec des commentaires respectifs :

■ Gram Positive ?

Sur la base de la distribution, on peut déduire que des bactéries Gram positif sont présentes.

■ Gram Negative ?

Sur la base de la distribution, on peut déduire que des bactéries Gram négatif sont présentes.

■ Gram Pos/Neg ?

Sur la base de la distribution, on peut déduire que des bactéries Gram positif et Gram négatif sont présentes.

■ Unclassified

La distribution ne permet pas une classification claire.

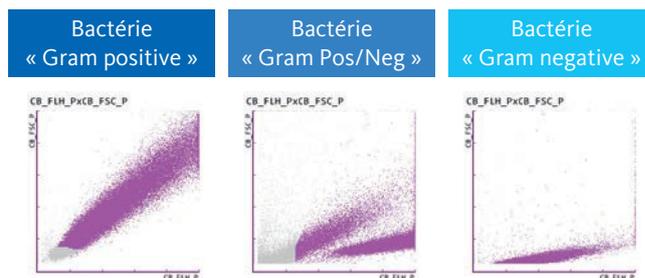


Fig. 7 Détection de bactéries Gram positif et Gram négatif par fluorocytométrie en flux sur UF-5000

La différenciation entre les bactéries Gram positif et Gram négatif repose sur la composition de leurs parois cellulaires. En raison de la complexité de la paroi cellulaire des bactéries Gram positif, une quantité moindre de fluorochrome peut pénétrer dans le cytoplasme de la bactérie, ce qui entraîne une fluorescence latérale plus faible. En outre, une plus grande quantité d'énergie laser est disponible pour la diffusion vers l'avant et conduit – en combinaison avec les photons réfléchis par la paroi cellulaire plus épaisse à un signal FSC plus élevé pour les bactéries Gram positif.

Les bactéries à Gram positif sont détectées avec une sensibilité de 78% et une spécificité de 96%, tandis que pour les bactéries à Gram négatif, la sensibilité et la spécificité atteignent toutes deux 89%. Ces bonnes valeurs de sensibilité et de spécificité dans le dépistage des infections urinaires avant la mise en culture pourraient permettre de commencer rapidement une antibiothérapie contre les infections urinaires [12] et d'établir des diagnostics de suivi plus ciblés.

Infections urinaires fongiques

Les infections fongiques chez les adultes sont souvent liées à des personnes immunodéprimées ou à d'autres affections sous-jacentes, telles que le diabète.

Les mycoses ne représentent qu'environ 7% des infections urinaires à risque de complication [3]. Les infections urinaires fongiques touchent principalement les voies urinaires basses et provoquent des symptômes classiques, tandis que les infections fongiques des voies urinaires hautes sont rares, sauf chez les patients immunodéprimés, et sont causées par une candidose disséminée [13].

Outre l'exclusion de la bactériurie, une étude récente a également démontré une spécificité élevée de 97,7% (VPN 98,8%) et une bonne sensibilité de 89,5% (VPP 81,0%) pour le paramètre des cellules de type levure [14], permettant l'exclusion des infections fongiques et des diagnostics ciblés pour identifier la stratégie de traitement correcte [15].

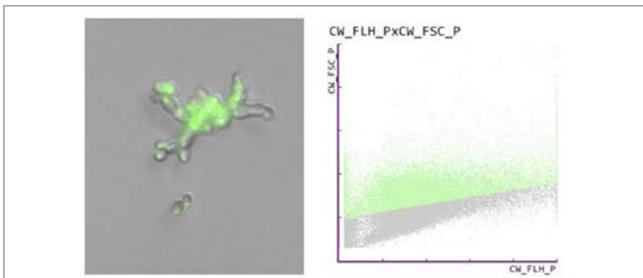


Fig. 8 Cellules semblables à des levures, détectées par microscopie à fluorescence (à gauche) et sur Sysmex UF-series, affichées dans le scattergramme correspondant (à droite)

Distinction entre IU haute et basse

La présence de cellules épithéliales tubulaires rénales (RTEC) dans l'urine est souvent un indicateur de maladie rénale ou de lésions tubulaires. Comme les RTEC tapissent l'ensemble du tubule rénal, du segment proximal au segment distal, elles représentent un marqueur diagnostique potentiel des lésions rénales lorsque d'autres paramètres sont encore peu visibles [16].

Cliniquement, la quantification des RTEC chez les personnes présentant une infection urinaire confirmée s'est révélée être un indicateur potentiel de l'infection des voies urinaires hautes (Fig. 9 ; [17]).

Avec un score diagnostique de 0,923 (AUC), le taux de RTEC est nettement supérieur aux marqueurs connus d'infection des voies urinaires supérieures, tels que α 1-microglobuline (0,735) et γ -glutamyl transférase (0,586).

La valeur diagnostique potentielle de la quantification des RTEC dépend toutefois fortement de la manipulation et du traitement appropriés des échantillons, car leur stabilité *in vitro* est compromise par des délais préanalytiques supérieurs à deux heures, ainsi qu'une conservation à température ambiante et un pH urinaire acide [17].

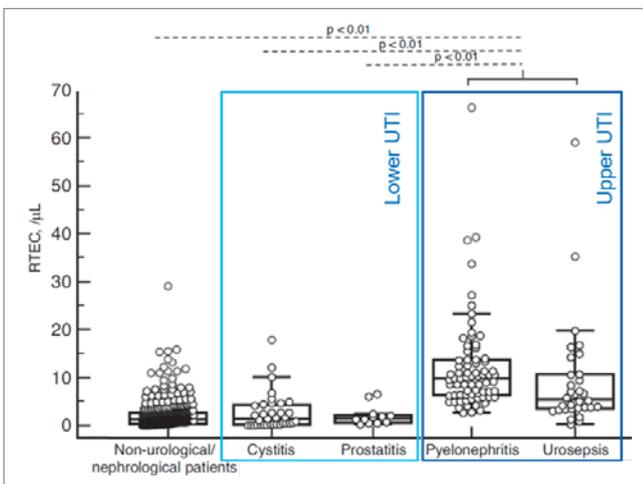


Fig. 9 Comptage des cellules épithéliales tubulaires rénales (RTEC) chez les patients (hors urologie/néphrologie) et chez les patients présentant une infection confirmée des voies urinaires hautes ou basses (modification de [17])

Essais de sensibilité aux antibiotiques sur UF-series

Les tests de sensibilité aux antibiotiques par diffusion sur milieu gélosé sont une étape obligatoire pour identifier les bons antibiotiques afin d'induire une thérapie antimicrobienne ciblée et de prévenir les résistances aux antibiotiques.

En bref, les échantillons bactériens sont étalés sur des milieux de culture en boîte, et des disques de papier imbibés d'antibiotiques sont placés sur la gélose.

Pendant l'incubation de la plaque, les antibiotiques se diffusent radialement et inhibent la croissance bactérienne, en fonction de leur efficacité. Malgré sa spécificité, ce test de référence a un temps d'exécution élevé de 18 à 48 heures [9].

Une alternative potentielle pour accélérer le choix d'un traitement antibiotique a été proposée : réaliser un essai de sensibilité aux antibiotiques sur UF-4000 ou UF-5000. Des tubes de milieu de culture liquide prêt à l'emploi ont été complétés individuellement par différents antibiotiques et inoculés avec les bactéries provenant des échantillons des patients. Après une incubation allant jusqu'à quatre heures, la concentration des bactéries dans les différents tubes a été déterminée sur nos analyseurs.

Une sensibilité de 83,3% (VPP = 100%) et une spécificité de 100% (VPN = 91,3%) ont permis, par exemple, la différenciation des isolats d'*Escherichia coli* et de *Klebsiella pneumoniae* résistants et sensibles à la colistine en deux heures, grâce à l'UF-5000 (Fig. 11 ; [18]).

D'autres approches combinent la détection des bactériuries sur UF-4000 ou UF-5000 à celle de gènes de résistance bactérienne par des techniques moléculaires [19], ou encore par la spectrométrie de masse pour identifier les bactéries et les médiateurs de la résistance aux antibiotiques [20], permettant la mise en place d'une thérapie antibiotique ciblée dans les six heures.

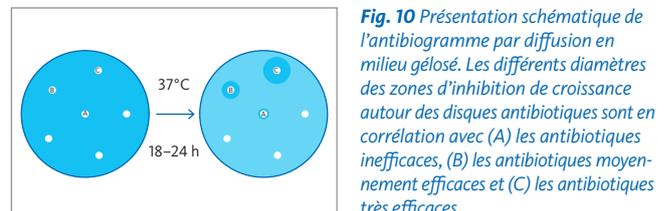


Fig. 10 Présentation schématique de l'antibiogramme par diffusion en milieu gélosé. Les différents diamètres des zones d'inhibition de croissance autour des disques antibiotiques sont en corrélation avec (A) les antibiotiques inefficaces, (B) les antibiotiques moyennement efficaces et (C) les antibiotiques très efficaces.

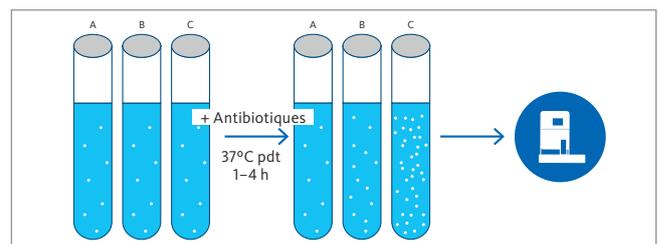


Fig. 11 Tests alternatifs de sensibilité aux antibiotiques sur UF-5000 via la surveillance de la croissance d'isolats bactériens dans un bouillon complété par différents antibiotiques. La concentration de bactéries est en corrélation avec (A) des antibiotiques hautement efficaces, (B) des antibiotiques moyennement efficaces et (C) des antibiotiques inefficaces.

Lutter contre la résistance aux antibiotiques grâce à des diagnostics ciblés

L'avènement de l'antibiothérapie, dans les années 1940, a complètement révolutionné le domaine médical et entraîné une réduction significative de la mortalité associée aux maladies infectieuses. Malheureusement, la résistance bactérienne aux antibiotiques s'était déjà développée dans les années 1950 avec la pénicilline. Au cours des dernières années, la fréquence et l'ampleur des infections causées par des bactéries résistantes ont augmenté autant en milieu hospitalier qu'en milieu communautaire [21]. L'adaptation des microorganismes et leurs mécanismes de résistance aux actions des antibiotiques est largement connue comme un problème de santé publique du 21^e siècle. L'usage abusif des antibiotiques ou leur utilisation inadéquate est principalement responsable de l'émergence de la résistance bactérienne, et celle-ci augmente à l'échelle mondiale [22].

Avec l'augmentation de la résistance aux antibiotiques et le ralentissement de développement de nouveaux médicaments anti-infectieux, une meilleure gestion de leur utilisation devient de la plus haute importance. Sans mesures appropriées et immédiates, le nombre de décès causés par la résistance aux antibiotiques d'ici 2050 dépassera celui des cancers [23]. C'est pourquoi l'Organisation Mondiale de la Santé a annoncé une crise sanitaire mondiale et a publié un plan d'action mondial [24] pour lutter contre la résistance aux antibiotiques, avec les actions suivantes :

- Sensibiliser et appréhender
- Renforcer les connaissances et les preuves scientifiques
- Réduire les infections par des mesures d'hygiène
- Optimiser l'utilisation des antimicrobiens en santé humaine et animale
- Investir durablement dans les nouveaux traitements, les outils de diagnostic et les vaccins

Résumé et conclusion

Compte tenu du nombre total de suspicion d'infections urinaires qui peuvent finalement s'avérer négatives, une optimisation du flux diagnostic incluant les UF-series de Sysmex permet d'améliorer l'efficacité des diagnostics de laboratoire en excluant les infections urinaires en un court laps de temps (Fig. 12). En outre, l'analyse urinaire moderne, basée sur la cytométrie de flux, permet d'éviter de prescrire aveuglément des antibiotiques et favorise leur utilisation ciblée et rationnelle, contribuant ainsi à une gestion optimisée.

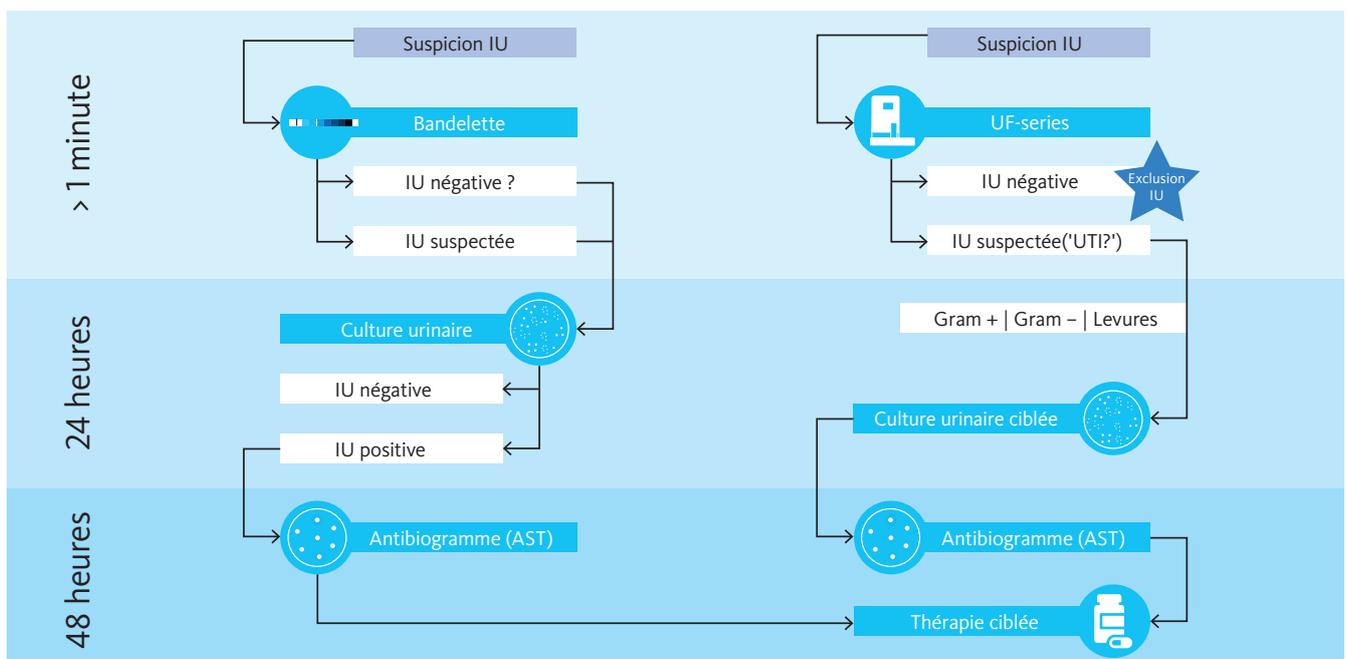


Fig. 12 Vue d'ensemble du flux diagnostique des infections urinaires sans (à gauche) et avec l'analyse automatisée à l'aide des UF-series (à droite). Les UF-series permettent d'éliminer l'infection urinaire en moins d'une minute pour jusqu'à 80 % du nombre total de cas suspects d'infection urinaire. Pour les échantillons potentiellement positifs à IU, l'indicateur « BACT Info » permet des diagnostics plus ciblés afin d'identifier la présence et le type d'infection bactérienne. Le fait d'éliminer les infections urinaires à un stade précoce contribue également à réduire la prescription d'antibiotiques et favorise la gestion des antibiotiques.

Références

- [1] **Référentiel du collège d'urologie (4ème édition)** : chapitre 11 – infections urinaires de l'enfant et de l'adulte : https://www.urofrance.org/sites/default/files/chapitre_11_item_157_-_ue_6_-_infections.pdf
- [2] **Stamm WE, Norrby SR (2001)** : Urinary tract infections: Disease paranormal and challenges. *J Infect Dis* 183 (Suppl. 1)S1–S4.
- [3] **Foxman B (2014)** : Urinary Tract Infection Syndromes: Occurrence, Recurrence, Bacteriology, Risk Factors and Disease Burden. *Infect Dis Clin North Am* 28(1):1–13.
- [4] **Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M and Hultgren SJ (2015)** : Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol* 13(5):269–284.
- [5] **Schmiemann G, Kniehl E, Gebhardt K, Matejczyk MM, Hummers-Pradier E (2010)** : The Diagnosis of Urinary Tract Infection – A Systematic Review. *Dtsch Arztebl Int* 107(21):361–367.
- [6] **SPILF 2015** : Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte ; Actualisation au 11 décembre 2015 des recommandations de mai 2014
- [7] **Pujades-Rodriguez M, West RM, Wilcox MH, Sandoe J (2019)** : Lower Urinary Tract Infections: Management, Outcomes and Risk Factors for Antibiotic Re-prescription in Primary Care. *E Clinical Medicine* 14:23–31.
- [8] **Wilson ML and Gaido L (2004)** : Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients. *Clin Infect Dis* 38(8):1150–1158.
- [9] **Bauer AW, Kirby WM, Sherris JC, Turck M (1966)** : Antibiotic susceptibility testing by a standardised single disk method. *Am J Path* 45(4):493–496.
- [10] **Oyaert M and Delanghe JR (2019)** : Progress in automated urinalysis. *Ann Lab Med* 39:15–22.
- [11] **De Rosa R, Grosso S, Lorenzi S, Bruschetta G, Camporese A (2018)** : Evaluation of the new Sysmex UF-5000 fluorescence flow cytometry analyser for ruling out bacterial urinary tract infection and for prediction of Gram-negative bacteria in urine cultures. *Clinica Chimica Acta* 484:171–178.
- [12] **Juránková J, Babušíková L, Protivínský J (2017)** : The importance of diagnosing Gram-negative/Gram-positive bacteria in urine in the pre-culture screening of urinary tract infections in the microbiology laboratory by fluorescence flow cytometry on the UF-4000 urine analyser for early initiation of targeted antibiotic therapy. Poster P2153 presented at ECCMID 2018.
- [13] **Lee SW (2010)** : An aspergilloma mistaken for a pelviureteral stone on nonenhanced CT: a fungal bezoar causing ureteral obstruction. *Korean J Urol* 51:216.
- [14] **Enko D, Stelzer I, Boeckl M, Derler B, Schnedl WJ, Anderssohn P, Meintzer A and Herrmann M (2020)** : Comparison of the diagnostic performance of two automated urine sediment analyzers with manual phase-contrast microscopy. *Clin Chem Lab Med* 58(2):268–273.
- [15] **Song D, Lee HJ, Jo SY, Lee SM and Chang CL (2018)** : Selection of unnecessary urine culture specimens using Sysmex UF-5000 urine flow cytometer. *Ann Clin Microbiol* 21(4):75–79.
- [16] **Becker GJ, Garigali G, Fogazzi GB (2016)** : Advance in urine microscopy. *Am J Kidney Dis* 67:954–964.
- [17] **Oyaert M, Speeckaert M, Boelens J, Delanghe JR (2020)** : Renal tubular epithelial cells add value in the diagnosis of upper urinary tract pathology. *Clin Chem Lab Med* 58(4):597–604.
- [18] **Liste I, Cakar A, Sancak B, Hascelik G, Ozkuyumcu (2019)** : The rapid detection of colistin resistance by using a fluorescence flow cytometry analyser. Poster 4301 presented on 'ASM Microbe 2019'.
- [19] **Wagner K, Mancini S, Ritter C, Böttger EC, Keller PM (2019)** : Evaluation of the AID AmpC Line Probe Assay for Molecular Detection of AmpC-producing Enterobacteriales. *J Glob Antimicrob Resist* 19:8–13.
- [20] **Oviaño M, de la Luna Ramírez C, Pedro Barbeyto L, Bou G (2017)** : Rapid direct detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in clinical urine samples by MALDI-TOF MS analysis. *J Antimicrobial Chemotherapy* 72(5):1350–1354.
- [21] **Dossier d'information INSERM** : Résistance aux antibiotiques Un phénomène massif et préoccupant : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/resistance-antibiotiques>
- [22] **Prestinaci F, Pezzotti P, Pantosti A (2015)** : Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. *Pathog Glob Health* 109(7):309–318.
- [23] **Review on Antimicrobial Resistance (2014)** : Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations. [https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf]
- [24] **World Health Organization (2015)** : Global plan on antimicrobial resistance. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/193736>

Retrouver d'autres documents scientifiques sur : www.sysmex.fr/whitepapers