

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة الجيلالي بونعامة خميس مليانة
Université Djilali Bounaama de Khemis Miliana
Faculté des sciences de la nature et de la vie et des sciences de la terre
Département des sciences biologiques



Mémoire de fin d'étude

En vue de l'obtention d'un diplôme de Master en

Domaine : sciences de la nature et de la vie

Filière : sciences biologiques

Spécialité : Microbiologie Appliquée

Etude des bêta-lactamases à spectre élargi

Présenté par :

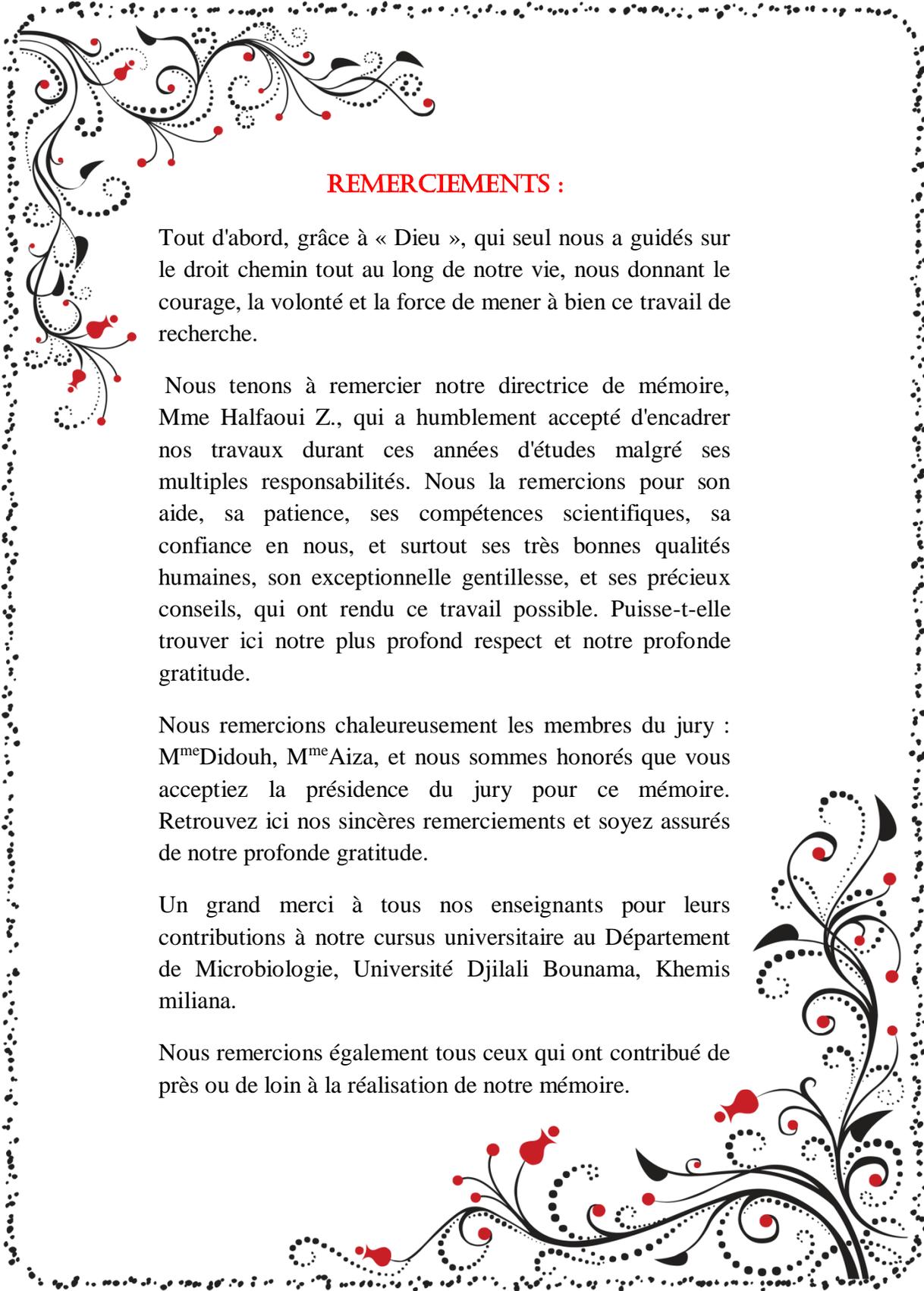
- TAIEB Nour EL Houda
- OULD ABDESSADOK Zahra
- BENOSTMANE Mehdiya

Devant le jury :

M ^{me} DIDOUH.N.	MCA Présidente	UDB Khemis Miliana
M ^{me} AIZA.A.	MAA Examinatrice	UDB Khemis Miliana
M ^{me} HALFAOUI Z.	MAA Promotrice	UDB Khemis Miliana

Année Universitaire : 2021/2022





REMERCIEMENTS :

Tout d'abord, grâce à « Dieu », qui seul nous a guidés sur le droit chemin tout au long de notre vie, nous donnant le courage, la volonté et la force de mener à bien ce travail de recherche.

Nous tenons à remercier notre directrice de mémoire, Mme Halfaoui Z., qui a humblement accepté d'encadrer nos travaux durant ces années d'études malgré ses multiples responsabilités. Nous la remercions pour son aide, sa patience, ses compétences scientifiques, sa confiance en nous, et surtout ses très bonnes qualités humaines, son exceptionnelle gentillesse, et ses précieux conseils, qui ont rendu ce travail possible. Puisse-t-elle trouver ici notre plus profond respect et notre profonde gratitude.

Nous remercions chaleureusement les membres du jury : M^{me}Didouh, M^{me}Aiza, et nous sommes honorés que vous acceptiez la présidence du jury pour ce mémoire. Retrouvez ici nos sincères remerciements et soyez assurés de notre profonde gratitude.

Un grand merci à tous nos enseignants pour leurs contributions à notre cursus universitaire au Département de Microbiologie, Université Djilali Bounama, Khemis miliana.

Nous remercions également tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de notre mémoire.



DÉDICACE :

J'adresse également mes salutations et mes remerciements à mon cher père Taieb Djilali, qui a contribué en Premier lieu à mon succès par ses riches leçons et ses dons sans fin dans la vie. Je t'aime beaucoup Et je te remercie beaucoup, mon père. Je demande à Dieu pour toi. paradis parce que c'est vraiment Ce que tu mérites.

Je remercie ma mère Mokran Aicha, qui mérite plus de remerciements que quiconque dans ma vie après Dieu pour Tous ses sacrifices, son don et sa patience pour nous jusqu'à ce que nous devenions ce que nous Sommes maintenant. Je t'aime beaucoup, ma chérie, je demande à Dieu pour toi Paradis.

Que Dieu vous protège et prenne soin de vous, et que Dieu m'aide à vous rendre heureux dans la vie De ce monde avant l'au-delà, mes chers parents.

À mes chers frères Mohamed, Layla, Sabiha et Ayoub, je demande à Dieu le bonheur pour vous, Comme je n'oublie pas Abd EL Haq mon frère, à qui je demande à Dieu de le bénir avec L'immensité de sa miséricorde et de son pardon.

Ama chère promotrice M^{me} Halfaoui Z que j'aime beaucoup.

A mes trinômes : zahra et Mehdiya

Et à tous ceux qui m'ont soutenu à l'aide de mon mémoire, et à notre spécialisation batch microbiologie 2021-2022.

Nour EL Houda

DÉDICACE

Avant tout, je remercie le Dieu, le tout puissant, pour m'avoir donnée
la force et la patience.

Je dédie ce modeste travail :

Les deux grands cœurs, l'espoir de ma vie.

A ma Chère Mère Kheira, A mon Père Brahime

Les symboles de l'amour, affable, honorable et de tendresse pour tous
leurs sacrifices, leur soutien et leurs prières surtout votre patience avec
moi pour terminer mes études. Que Dieu vous garde et vous accorde
longue vie et la santé.

Ames chères sœurs : Mebarka, Mimouna.

Ames chères frères : Bilal, Hannachi, AbdeKadder, Mohamed,
Mazouz.

A mes princesses : Lidya, Sidra et Farah et Mon prince :Brahime

A toute la Famille : Amina et Fati.

A mes très chères amies : Nawale, Chaima, Rayane, Sabrina, Ahlam,
Hadjer, Souhila, Nadjate, Fatima et fayza

A mes trinôme : Houda et Mehdiya.

A ma chère et adorable enseignante Mme Halfaoui Zohor Et à toute
mes amies de promotion de Microbiologie Appliquée

Zahra.



DÉDICACE :

Tout d'abord, je remercie Dieu Tout-Puissant de m'avoir donné la patience, le courage et la force de continuer mes études malgré tous les obstacles.

Je dédie ce travail tout spécialement A mes chers parents. Grâce à leurs tendres enciuragement et leurs grands sacrifices.

Je prie le bon dieu de les benir, de veiller sur eux, en espérant qu'ils seront toujours fiers de moi.

A mes très chers frères les mots ne suffisent guère pour exprimer, l'amour et l'affection que je porte pour vous, vous avez été toujours présents pour les bons conseils. Et surtout à mes nièces et mes neveux que j'adore.

A mes très chères copines mes mon âme sœur les personnes qui m'ont toujours aidé, aimer et encourager qui étaient toujours à mes coté durant toute mon chemin.

A mes chère copine Asma ,

A tous les enseignants qui ont contribué à ma étudié.

Mehdiya

Résumé :

Les bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) sont une famille d'enzymes responsables du développement de la résistance de certaines bactéries à une vaste gamme de bêta-lactamines. Parmi ces antibiotiques on trouve les pénicillines et les céphalosporines. Les entérobactéries, particulièrement, jouent un rôle majeur dans la dissémination des BLSE notamment dans les infections nosocomiales en Algérie.

L'objectif de cette étude est l'analyse et la discussion d'études qui s'intéressent à l'évolution des BLSE en Algérie, publiés entre 2005 et 2021. Dans ces études des souches d'entérobactéries ont été isolées à partir de prélèvements provenant d'hôpitaux et collectés dans différentes régions d'Algérie (Alger, Constantine, Annaba, Skikda, Tlemcen, Bejaia, Sidi bel Abbes, Sétif, Oran, Laghouat, Tizi-Ouzou). La résistance aux antibiotiques a été évaluée par la méthode classique de diffusion de disque sur gélose. Les déterminants génétiques des β -lactamases à spectre étendu (BLSE) ont été étudiés par amplification en chaîne (PCR) et séquençage.

Cette étude met en lumière l'émergence et la signalisation des premiers rapports des bactéries productrices de BLSE, les types CTX-M, TEM et SHV sont les plus fréquemment rencontrés chez les entérobactéries responsables d'infections communautaires, ou hospitalières notamment urinaires, et une émergence des types PER et VEB. Les résultats obtenus montrent également une résistance croissante, ainsi qu'une émergence faible mais tout de même inquiétante des carbapénémases, le plus décrit étant le type OXA-48, d'où l'importance des mesures préventives.

Cette augmentation en Algérie et à l'échelle mondiale de la résistance médiée par les bêta-lactamases à spectre étendu constitue une menace importante pour la santé publique. Des efforts visant à comprendre et à circonscrire la propagation de ces organismes multi résistants aux antibiotiques doivent être adoptés.

Mots-clés : BLSE, Antibiorésistance, Algérie, entérobactérie, carbapénémases.

Abstract.

Extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) are a family of enzymes responsible for the development of resistance of certain bacteria to a wide range of beta-lactam antibiotics, including penicillins and cephalosporins. *Enterobacteriaceae*, in particular, play a major role in the dissemination of ESBLs, especially in nosocomial infections in Algeria.

The objective of this study is the analysis and discussion of studies that focus on the evolution of ESBL in Algeria, published between 2005 and 2021. In these studies strains of *Enterobacteriaceae* were isolated from hospital samples collected in different regions of Algeria (Algiers, Constantine, Annaba, Skikda, Tlemcen, Bejaia, Sidibel Abbes, Setif, Oran, Laghouat, Tizi-Ouzou). Antibiotic resistance was evaluated by the classical agar disc diffusion method. Genetic determinants of extended-spectrum β -lactamases (ESBL) were studied by chain reaction (PCR) and sequencing.

This study highlights the emergence and signaling of the first reports of ESBL-producing bacteria, the CTX-M, TEM and SHV types are the most frequently encountered in enterobacteria responsible for community or hospital infections, especially urinary tract infections, and an emergence of the PER and VEB types. The results obtained also show increasing resistance, as well as a small but worrying emergence of carbapenemases, the most described being type OXA-48, hence the importance of preventive measures.

This increase in Algeria and globally in extended-spectrum beta-lactamase-mediated resistance is a significant threat to public health. Efforts to understand and contain the spread of these multi-resistant organisms to antibiotics must be adopted.

Key words: ESBL, antibiotic resistance, Algeria, enterobacteria, carbapenemases.

ملخص

بيتا لاكتاماز واسعة الطيف (BLSE) هي عائلة من الإنزيمات المسؤولة عن تطوير مقاومة بكتيريا معينة لمجموعة واسعة من المنتجات. وتشمل هذه المضادات الحيوية البنسلين والسيفالوسبورينات.

تلعب البكتيريا المعوية، على وجه الخصوص، دورًا رئيسيًا في انتشار BLSE ، لا سيما في التهابات nosocomial في الجزائر. الهدف من هذه الدراسة هو تحليل ومناقشة الدراسات المهمة بتطور BLSE في الجزائر، والتي نُشرت بين عامي 2005 و 2021 في هذه الدراسات تم عزل سلالات البكتيريا المعوية من عينات من المستشفيات وجمعت في مناطق مختلفة من الجزائر (الجزائر، قسنطينة، عنابة، سكيكدة، تلمسان، بجاية، سيدي بلعباس، سطيف، وهران، الأغواط، تيزي وزو). تم تقييم مقاومة المضادات الحيوية من خلال الطريقة التقليدية لانتشار القرص على الأغار. تمت دراسة المحددات الجينية للطيف الممتد β لاكتاماز (BLSE) عن طريق تضخيم السلسلة (PCR) والتسلسل.

تسلط هذه الدراسة الضوء على ظهور إشارات التقارير الأولى للبكتيريا المنتجة لـ BLSE ، والأنواع CTX-M و TEM و SHV التي يتم العثور عليها بشكل متكرر في البكتيريا المعوية المسؤولة عن الالتهابات المجتمعية، ولا سيما البولية وظهور أنواع PER و EBV تظهر النتائج أيضًا مقاومة متزايدة، بالإضافة إلى ظهور منخفض Carbapénemases ولكنه لا يزال مقلًا للتكاثر، وأكثرها وصفًا هو النوع OXA-48 ، ومن هنا تأتي أهمية التدابير الوقائية. هذه الزيادة في الجزائر وفي جميع أنحاء العالم في المقاومة بواسطة بيتا لاكتاماز ممتدة الطيف تشكل تهديدًا كبيرًا للصحة العامة. يجب اعتماد الجهود لفهم ومكافحة انتشار هذه الكائنات المقاومة للأحياء المتعددة.

الكلمات المفتاحية: BLSE ، مقاومة مضادات الميكروبات، الجزائر، *enterobacteriaceae*، carbapenemes.

Table des matières

Résumé	
Liste des abréviations	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Introduction	1
I. Larésistance bactérienne aux antibiotiques	3
1.1. Généralités.....	3
1.1.1. Résistance naturelle	3
1.1.2. Résistance acquise	3
1.2. Découverte de la résistance	4
II. Mécanismes de résistance	4
2.1. Mécanismes biochimiques	4
2.1.1. Interférence avec le mécanisme de transport de type imperméabilité.....	6
2.1.2. Inactivation ou détoxification enzymatique.....	6
2.1.3. Modification d'affinité de la cible	7
2.1.4. Substitution de cible	7
2.1.5. Interférence avec le mécanisme de transport de type efflux.....	8
2.2. Mécanismes génétiques.....	9
II. Les bêta-lactamases à spectre élargi(BLSE)	12
2.1. Historique	12
2.2. Définition :	13
2.3. Dénomination	13
2.4. Nomenclature des β -lactamases à spectre élargi	14
2.5. Épidémiologie.....	15
2.6. Classification des bêtalactamases:	18
2.6.1. Classification de Ambler	18
2.6.2. Classification de Bush-Jacoby-Medeiros	21
2.7. Les types des BLSE	22

2.7.1. Anciennes BLSE	22
2.7.2. Nouvelles BLSE.....	23
2.8. Les tests de détection de BLSE	26
2.8.1. Test de synergie.....	27
2.8.2. Tests complémentaires	28
2.9. Les bactéries productrices d'une β -lactamase à spectre élargi	30
2.9.1. Les bactéries qui peuvent produire des β -lactamases d'intérêt médicale	30
1. Contexte méthodologique	32
2. Objectifs du travail.....	32
3. Description de la population d'étude	32
3.1. <i>Enterobacter cloacae</i>	32
3.2. <i>Proteus vulgaris</i> et <i>Providencia stuartii</i>	34
3.3. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	34
3.4. <i>Escherichia coli</i>	35
3.5. <i>Salmonella enterica</i>	36
4. Discussion des Résultats antérieurs	37
4.1. <i>Enterobacter cloacae</i>	37
4.2. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	38
4.3. <i>Proteus vulgaris</i> et <i>Providencia stuartii</i>	41
4.4. <i>E.coli</i>	42
4.5. <i>Salmonella enterica</i>	44
Conclusion.....	47
Références Bibliographiques	48

Liste des abréviations

BLSE : Bêta-lactamases à spectre élargi/étendu.

BGN : Bacilles à Gram négatif.

PLP : Protéines liant les pénicillines.

E. coli : *Escherichia coli*.

Mc : Membrane cytoplasmique.

CMI : Concentration minimale inhibitrice.

SHV : Sulfhydril-Variabl.

TEM : Type pénicillinases Mutées.

GES: Guyana extended spectrum.

BES: Brazilian extended spectrum.

PER : *Pseudomonas* extended résistance.

SFO : *Serratia fonticola*.

TLA: Tlahuicas.

VEB: Vietnam extended spectrum.

CTX-M: Céfotaximase-Munich.

KPC: *Klebsiella Pneumoniae* Carbapenemases.

IMP : Impénémases.

VIM : Verona imipenemases.

GIM : German imipenemases.

SPM : Saopaulo imipenemases.

OXA : Oxacillinases.

MDR : Multidrug résistance.

Mar : multiple antibiotique résistance.

ARN_M : Acide Ribonucléique messenger.

PCR : Polymérase chain réaction.

CR: Common region.

OXY: *K. oxycota*.

PSE : *Pseudomonas* Specific Enzyme.

FES : Fecal *E. Coli*.

MAL : *Levineamalonatica*.

MOR : *Morganella morgani*.

C3G : Céphalosporine de troisième génération.

EDTA : Acide éthylène dianine tétra acétique.

CIG : Céphalosporine de première génération.

ICU :Unité de soins intensifs.

MBL : Métallo- β -lactamases.

CMT : **Complex** mutant TEM.

TRI : **TEM** résistantes aux inhibiteurs.

EBLSE : *Entérobactéries* Productrices de β -lactamases à spectre étendu.

PAR : *Pseudomonas aeruginosa* Multirésistant.

ABR : *Acinetobacter baumannii* Multirésistant.

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méthiciline.

C⁰ : Degré Celsius.

n : Nombre de souche.

DDST : test de double disque.

CLSI : Institut des normes Cliniques et de laboratoire.

UTIs : Urinary tract infections.

Liste des tableaux

N° de tableau	Titre de tableau	Page
01	Exemples d'appellation de certaines BLSE	15
02	Principales bêtalactamases et leurs inhibiteurs	16
03	Facteurs de risque pour la colonisation/infection par des bactéries productrices bêta- lactamases à spectre élargi	17
04	Caractéristiques structurales des carbapénèmases selon la classification de Ambler	19
05	Les articles ayant étudiés <i>E.cloacae</i> dans Algérie	33
06	Les articles ayant étudiés <i>Klebsiella pneumoniae</i> en Algérie	34
07	Les articles ayant étudiés <i>E.coli</i> en Algérie	35
08	Les différents sérovars de <i>Salmonella Enterica</i>	36
09	Résultats de sensibilité de <i>Proteus vulgaris</i> et <i>Providenciastuartii</i> .	41

Liste des figures

N ^o des figures	Titre des figures	Page
Figure01	Représentation schématique du mode d'action d'un antibiotique (exemple d'une bêtalactamine).	05
Figure02	Mécanismes biochimiques de la résistance bactérienne.	05
Figure03	Différents mécanismes de résistance aux antibiotiques dans une bactérie Gram négative.	09
Figure04	Destins possibles d'un gène de résistance aux antibiotiques.	10
Figure05	Historique de l'émergence des principaux types de β -lactamases .	12
Figure06	Méthodologie suivie pour la détection des souches de <i>K. pneumoniae</i> productrices de BLSE	26
Figure07	Description de l'image de synergie 1: Synergie en bouchon de champagne, 2 : Synergie en entonnoir.	27
Figure08	Schéma de détection des BLSE par le test espagnol	29
Figure09	Schéma de détection des BLSE par le test espagnol	30
Figure10	Répartitions de nombre des souches <i>E. cloacae</i> productrices de BLSE détectées	37
Figure11	Répartitions de souches <i>Klebsiella pneumoniae</i> selon le type de prélèvement	39
Figure12	Répartitions des souches de <i>Klebsiella pneumoniae</i> productrices de BLSE	40
Figure13	Répartitions de souches d' <i>E. coli</i> isolés à partir de l'urine	42
Figure14	Répartitions du nombre des souches d' <i>E. coli</i> productrices BLSE	43
Figure15	Répartitions du nombre des souches <i>salmonella enterica</i> productrices de BLSE à différents sérotype	45



Introduction:

Introduction

L'antibiorésistance est un problème de santé publique très préoccupant qui touche de nombreux pays, même si les souches résistantes aux antibiotiques varient souvent d'un pays à l'autre. Cette résistance est une réalité présente et, par ces effets, menace l'avenir par des options de traitement de plus en plus difficiles et incertaines, source d'échec et surcoûts de traitement (**Gorbach SL et al.,1992**).

Les antibiotiques sont à l'origine des molécules naturellement synthétisées par des microorganismes pour lutter contre des bactéries concurrentes de leur environnement. Aujourd'hui, il existe plusieurs familles d'antibiotiques, naturels, semi-synthétiques ou de synthèse, qui s'attaquent spécifiquement à une bactérie ou à un groupe de bactéries (**Inserm**) Parmi eux Les bêta-lactamines sont une grande famille d'antibiotiques bactéricides temps-dépendants à spectre antibactérien plus ou moins large et sont préconisés dans le traitement de nombreuses infections. Ces molécules agissent en inhibant la synthèse de la paroi bactérienne par fixation aux protéines liant les pénicillines (PLP), enzymes impliquées dans la synthèse du peptidoglycane (**Pisella PJ et al., 2015**).

L'efficacité remarquable des antibiotiques a motivé leur utilisation massive et répétée en santé humaine et animale. Cela a créé une pression de sélection sur les populations bactériennes, entraînant l'apparition de souches résistantes (anonyme1), Les bactéries sont amenées à développer plusieurs stratégies pour résister aux effets des antibiotiques, chez les bacilles à Gram négatif (BGN), il existe 3 types de mécanismes de résistance aux β -lactamines : la faible affinité pour les PLP, les phénomènes d'imperméabilité et d'efflux, et surtout l'inactivation enzymatique par les β -lactamases. Cette dernière se fait en sécrétant des enzymes : les bêta-lactamases, qui, inhibent l'action de la quasi-totalité des bêta-lactamines (**Lemaoui CE et al., 2017**).

Parmi les bêta-lactamases apparues depuis 15 ans, émergent d'une part de nouvelles bêta-lactamases à spectre élargi/étendu, et d'autre part des céphalosporinases transférables/plasmidiques ou encore des céphalosporinases à spectre élargi. Les dernières étapes de cette résistance acquise concernent l'émergence actuelle de carbapénémases telles les KPC

INTRODUCTION

(*Klebsiella Pneumoniae* carbapénémases) ou l'accumulation de bêta-lactamases chez certains groupes bactériens jusqu'ici épargnés tels les *Salmonella*. (Philippon A, 2008).

Les raisons de l'émergence et de la propagation de cette résistance sont multifactorielles, mais l'utilisation excessive et/ou inappropriée de ces antibiotiques est sans aucun doute un contributeur majeur à ce développement. (Muller A et al., 2006).

En Algérie, la résistance aux antibiotiques en général et plus particulièrement l'émergence des BLSE, constitue un problème majeur de santé publique, pouvant mettre les autorités sanitaires devant de véritables impasses thérapeutiques et face à cette problématique, nous avons voulu suivre l'évolution des BLSE. Dans le cadre de notre étude, et en se basant sur des travaux publiés sur des bactéries isolées dans des hôpitaux en Algérie, nous avons envisagé l'évolution de cette résistance aux β -lactamines, et l'émergence des BLSE dans différentes régions d'Algérie. L'étude comprend une analyse et une discussion de l'évolution de la résistance des bactéries suivantes : *Enterobacter cloacae*, *salmonella enterica*, *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris* et *Providencia stuartii*, toutes productrices de BLSE.



**Partiel: synthèse
Bibliographique**



Chapitre I :
La résistance bactérienne
aux antibiotiques

I. La Résistance bactérienne aux antibiotiques

1.1. Généralités

Les antibiotiques sont des médicaments utilisés pour traiter et prévenir les infections dues à des bactéries, c'est une des découvertes les plus importantes de la médecine qui a sauvé et qui sauve des millions de vies chaque année, mais leur efficacité est menacée car les bactéries peuvent s'adapter et résister aux traitements (**Anaïs, 2019**).

On distingue deux types de résistance bactérienne. La résistance naturelle et la résistance acquise (**Jean-Luc, 2013**).

1.1.1. Résistance naturelle

Les gènes de résistance font partie du patrimoine génétique de la bactérie. La résistance naturelle est un caractère présent chez toutes les souches appartenant à la même espèce. Ce type de résistance est détecté dès les premières études réalisées sur l'antibiotique afin de déterminer son activité et contribue à définir son spectre antibactérien. Cette résistance peut être due à l'inaccessibilité de la cible pour l'antibiotique, à une faible affinité de la cible pour l'antibiotique ou encore à l'absence de la cible. La résistance naturelle est stable, transmise à la descendance (transmission verticale) lors de la division cellulaire, mais une transmission horizontale c'est généralement pas transférable d'une bactérie à l'autre (**Sylvie, 2009**).

1.1.2. Résistance acquise

La résistance bactérienne acquise à un antibiotique est un phénomène qui apparait au niveau des souches d'une espèce donnée, normalement sensible à cet antibiotique. C'est l'acquisition d'un facteur génétique qui se traduit par une réduction de la sensibilité à la molécule qui lui était fatale (**Jean-Luc, 2013**). Cette résistance est souvent instable (**Sylvie, 2009**).

Ces changements peuvent être de deux types : l'un est une mutation chromosomique (mutation spontanée) ou en acquérant un gène transféré d'un autre micro-organisme.

1.2. Découverte de la résistance

Après une période d'efficacité contre les maladies infectieuses, les antibiotiques sont de moins en moins efficaces contre certaines infections bactériennes. Dès 1940, après la découverte de la pénicilline, (**Abraham et Chain, 1940**) avaient mis en évidence l'existence de résistance à cet antibiotique chez *Escherichia coli*, Quelques années plus tard, en 1942, la résistance aux sulfamides est décrite pour la première fois. Les bactéries s'adaptent aux antibiotiques et deviennent résistantes (**Jean-Luc, 2013**).

T. Watanabe au Japon a démontré, les origines génétiques de la résistance aux antibiotiques pour la première fois et que Les gènes responsables sont portés par des plasmides bactériens (**Anais, 2019**).

II. Mécanismes de résistance

2.1. Mécanismes biochimiques

Préciser le déterminisme biochimique de la résistance présente un intérêt avant tout scientifique mais aussi pratique. Car pour des cliniciens, il amène à comprendre la résistance croisée entre antibiotiques de la même famille. L'intérêt scientifique permet d'imaginer de nouvelles molécules plus actives, car échappant à l'action de tel ou tel mécanisme.

Ainsi le renouveau des bêta-lactamines dans les années 1980 (C3G et carbapénèmes) chez les bacilles à Gram négatif a été l'obtention de molécules d'hémisynthèse plus hydrophiles, donc ayant d'une part une meilleure diffusion à travers les porines (canaux aqueux), d'autre part une meilleure affinité pour leurs cibles, à savoir les protéines liant la pénicilline (PLP) (radioactive), leur synonyme étant pénicillin binding protein (PBP). Le choix d'une nouvelle bêta-lactamine pouvait aussi porter sur une moindre affinité pour les bêta-lactamases, donc une éventuelle plus grande stabilité à l'inactivation enzymatique. (**La Figure1**) est une représentation très schématique du mode d'action d'un antibiotique (exemple d'une bêta-lactamine). Le mode d'action des antibiotiques comme celui des bêta-lactamines permet aussi une meilleure compréhension des mécanismes de résistance éventuels.

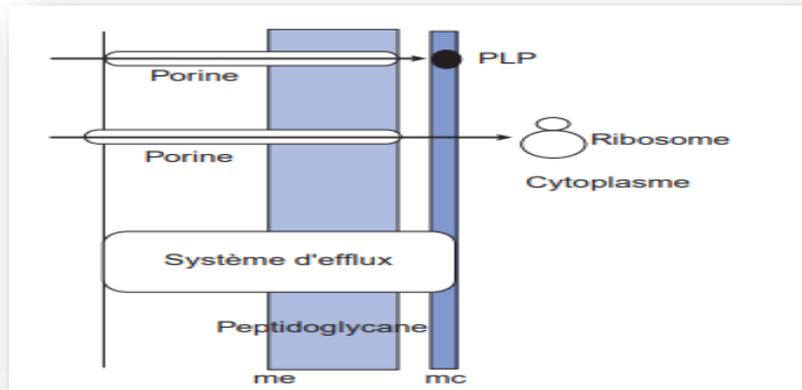


Figure01. Représentation schématique du mode d'action d'un antibiotique (exemple d'une β -lactamine); (A. Philippon *et al.*, 2008).

Depuis quelques années, cinq mécanismes ont été individualisés pour expliquer la résistance naturelle et surtout acquise des bactéries aux antibiotiques ce sont : imperméabilité ; inactivation enzymatique ; affinité diminuée ; substitution de cible ; efflux. (Figure 2).

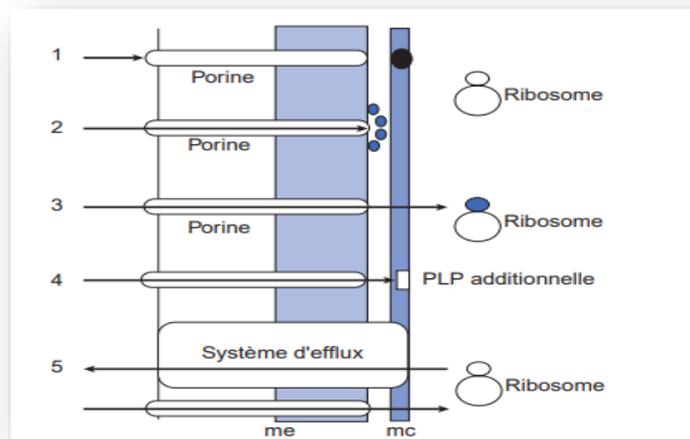


Figure02. Mécanismes biochimiques de la résistance bactérienne. me : membrane externe (A. Philippon *et al.*, 2008).

2.1.1. Interférence avec le mécanisme de transport de type imperméabilité

Ce mécanisme est connu depuis très longtemps et explique pour partie la résistance naturelle de nombreux bacilles à Gram négatif aux antibiotiques hydrophobes comme les premières bêta-lactamines telles benzyl pénicilline, méticilline, oxacilline, les macrolides (érythromycine) ou encore les glyco peptides (vancomycine). La résistance acquise par imperméabilité est aussi décrite en liaison avec le dysfonctionnement d'une porine. Ce mécanisme de résistance a été par le passé difficile à distinguer de celui qui fut découvert plus tardivement et appelé efflux (cf. infra). Chez les bacilles à Gram négatif, son expression phénotypique est de niveau peu élevé, les CMI étant augmentées d'un facteur 4-8 fois pour certains antibiotiques tels que bêta-lactamines, quinolones, triméthoprime, fosfomycine, chloramphénicol ou encore tétracyclines (**Gutmann L et al.,1988**). Il peut être associé à un autre mécanisme de résistance (**Armand L et al., 2003**).

2.1.2. Inactivation ou détoxification enzymatique

La résistance par destruction des molécules d'antibiotiques soit à l'extérieur de la bactérie (enzyme exocellulaire) soit dans la bactérie (enzyme endo cellulaire ou péri plasmique) est soit naturelle, soit plus fréquemment acquise et touche plusieurs familles d'antibiotiques.

Si l'on examine la famille des bêta-lactamines, une étonnante diversité d'enzymes dénommées bêta-lactamases est maintenant individualisée, au moins 350 ; ce qui montre la prédominance de ce mécanisme de résistance, en particulier dans la résistance acquise. Il est d'ailleurs intéressant de constater depuis un peu plus d'une décennie, au niveau mondial, une émergence continue de nouveaux types enzymatiques pour expliquer la résistance vis-à-vis des C3G ou encore des carbapénèmes (**Arlet G et al.,2003 ; Bratu S et al.,2005**).

Ainsi, la résistance vis-à-vis des C3G apparue dans les années 1985 était en relation avec des pénicillinases mutées de type TEM ou sulfhydryl-variable (SHV) et dénommées BLSE (**Philippon A et al.,1989**). Plus de 150 enzymes modifiées sont à l'heure actuelle identifiées dans le monde, Cependant, le mécanisme allait se compliquer avec l'émergence de nouvelles BLSE aux dénominations le plus souvent exotiques comme brazilian extended spectrum (BES-1), guyana extended spectrum (GES-1), *Pseudomonas* extended resistance (PER-1), *Serratia fonticola* (SFO-1), Tlahuicas (TLA-1), tribu mexicaine, et enfin Vietnam extended spectrum

(VEB-1). Cependant, le groupe émergent le plus important reste celui dénommé céfotaximase (CTX-M) (Bradford PA, 2001; Bonnet R, 2004).

La résistance acquise aux carbapénèmes, imipénème par exemple, est plus récente. Quelques souches d'*Enterobacter* productrices d'enzymes inactivatrices ont été isolées dans les années 1985 avec l'individualisation des types imi-1, sme-1, etc. (Poirel L et al., 2005; Walsh TR et al., 2005). Plus récemment, de nouveaux types plasmidiques ont été rapportés, dénommés *Klebsiella pneumoniae carbapenemases* (KPC). Ces enzymes sont heureusement encore exceptionnelles.

Chez l'espèce *Pseudomonas aeruginosa*, les enzymes sont tout à fait différentes avec les types imipénémases (IMP) et Verona imipenemases (VIM) et plus récemment german imipenemases (GIM) ou encore Sao Paulo imipenemases (SPM). (Walsh TR et al., 2005).

Enfin, un autre exemple de cette complexité croissante des enzymes inactivatrices des bêta-lactamines est celui des souches d'*Acinetobacter baumannii* pour lesquelles les bêtalactamases produites appartiennent à la classe D, soit des oxacillinasés (OXA) (Nass T et al., 1999).

2.1.3. Modification d'affinité de la cible

La modification d'affinité d'une ou plusieurs cibles affecte plus les bactéries à Gram positif que celles à Gram négatif. L'exemple le plus important concerne la résistance à la pénicilline G de *Streptococcus pneumoniae*. Si son émergence fut longue, les premières souches résistantes en France ont été isolées dans les années 1985 (Geslin P et al., 1992). Cette modification d'affinité de la cible (Hakendek R et al., 1998; Bruckner R et al., 2004), a pour effet d'exiger une plus grande concentration de l'antibiotique concerné, donc la CMI de l'antibiotique sera supérieure. Si l'exemple des bêta-lactamines chez le pneumocoque illustre bien ce type de résistance, d'autres antibiotiques auraient pu être cités.

2.1.4. Substitution de cible

Ce mécanisme a été individualisé depuis plusieurs décennies avec l'exemple des sulfamides. Mais un exemple aussi contributif est celui de la résistance intrinsèque ou méticillino résistance des *staphylocoques*, d'autant que la cible additionnelle PLP2A identifiée dans les souches résistantes court-circuite les autres PLP (Courvalin P et al., 2003). La conséquence majeure au plan thérapeutique concerne la résistance croisée entre toutes les bêta-lactamines.

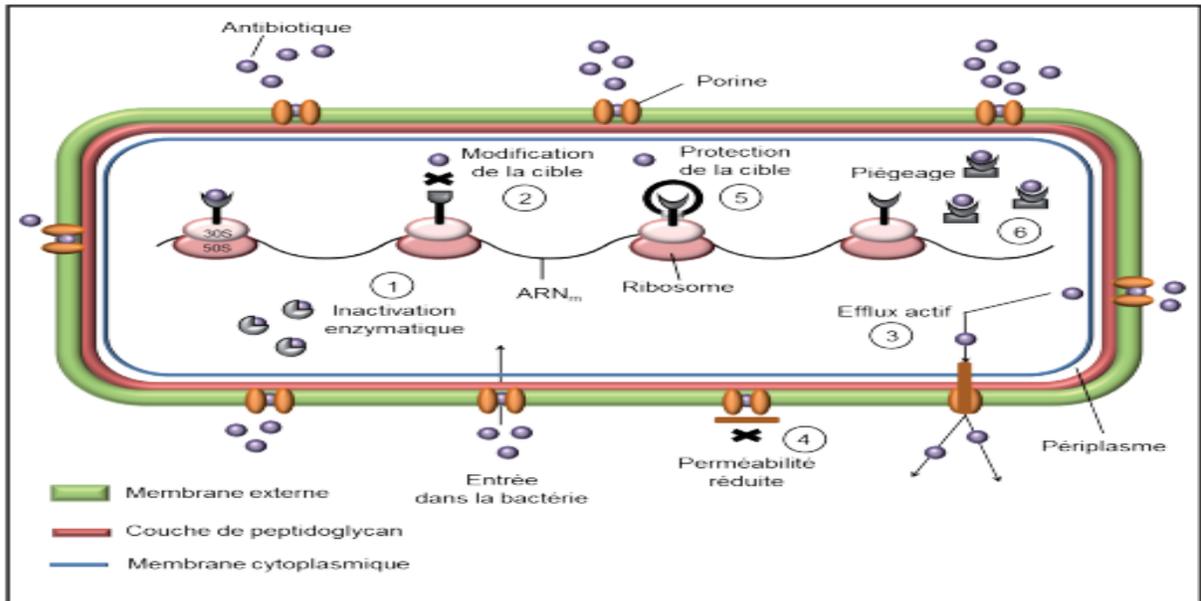
2.1.5. Interférence avec le mécanisme de transport de type efflux

La résistance non enzymatique liée à des modifications de protéines membranaires évoquant d'une part un rôle éventuel des porines (impermeabilité) et d'autre part d'autres mécanismes de résistance est rapportée depuis plus de 15 ans (**Gutmann L et al., 1988; Dang P et al., 1988**). La résistance par systèmes d'efflux, de découverte plus récente, apparaît être le principal mécanisme chez les bactéries à Gram négatif et divers gènes codent pour des protéines membranaires permettant l'efflux de l'antibiotique hors de la cellule et donc empêchant son accumulation intracellulaire. Ces protéines, de l'ordre de 40-46 kDa, montrent des homologies structurales entre elles ainsi qu'avec d'autres protéines d'efflux comme celles des systèmes multi drug resistance (MDR) (**Barbosa TM et al., 2000; Hocquet D et al., 2004**).

Les gènes chromosomiques codant des protéines membranaires de transport peuvent être responsables de la résistance à divers antibiotiques. Chez *Escherichia coli*, le système multiple antibiotique resistance (mar) est un système qui augmente le niveau de résistance à de nombreux antibiotiques dont les bêta-lactamines. Constitué de plusieurs gènes tels marA, marB, marRAB, marC, etc. marA code un activateur transcriptionnel qui agit au niveau de plusieurs promoteurs, et dont la synthèse est réprimée en l'absence d'antibiotique par un répresseur, produit du gène marRAB. La surexpression de MarA entraîne la diminution de l'expression de la porine OmpF et la surexpression de la pompe à efflux AcrAB et la résistance à divers antibiotiques. Des mutants résistants aux bêta-lactamines dans d'autres systèmes d'efflux homologues au système AcrAB ont été décrits chez d'autres entérobactéries qu'*Escherichia coli*.

En pratique médicale, l'individualisation simple de ces divers mécanismes est illusoire à l'exception de certaines bactéries à Gram positif comme la résistance des streptocoques aux macrolides [gène mef(A)] (**Courvalin P et al., 2003**).

La figure 3 présente une illustration de ces différents mécanismes de résistance au sein des bactéries à Gram négatif.



1 : inactivation enzymatique de l'antibiotique, 2 : modification de la cible de l'antibiotique, 3 : efflux actif de l'antibiotique, 4 : perméabilité réduite, 5 : protection de la cible de l'antibiotique, 6 : piégeage de l'antibiotique. ARNm : acide ribonucléique messager

Figure 03: différents mécanismes de résistance aux antibiotiques dans une bactérie Gram négative, adapté de Guardabassi et Courvalin (2006).

2.2. Mécanismes génétiques

Le déterminisme génétique de la résistance, qu'elle soit naturelle ou acquise, est de mieux en mieux appréhendé grâce aux progrès des méthodes d'analyses moléculaires incluant le clonage de gènes, l'amplification génique (polymerase chain reaction [PCR]), le séquençage et plus récemment l'amplification génomique. La résistance acquise d'une bactérie offre un éventail très diversifié de solutions génétiques que celle-ci peut développer à l'égard des antibiotiques. Parmi les définitions de la résistance proposées ci-dessus, plusieurs d'entre elles sont d'ailleurs en relation directe avec le déterminisme génétique comme les résistances chromosomique, extrachromosomique, plasmidique, transposable, inductible, constitutive ou dérégulée, etc.

De manière un peu schématique, les mécanismes génétiques sont de deux types : modification d'ADN chromosomique par mutation et transferts d'ADN plasmidiques, ces deux mécanismes pouvant survenir simultanément ou successivement. Ces deux grands types d'événements peuvent survenir de manière très variée comme l'illustrent les exemples suivants ou encore, schématiquement, (**Figure 04**)

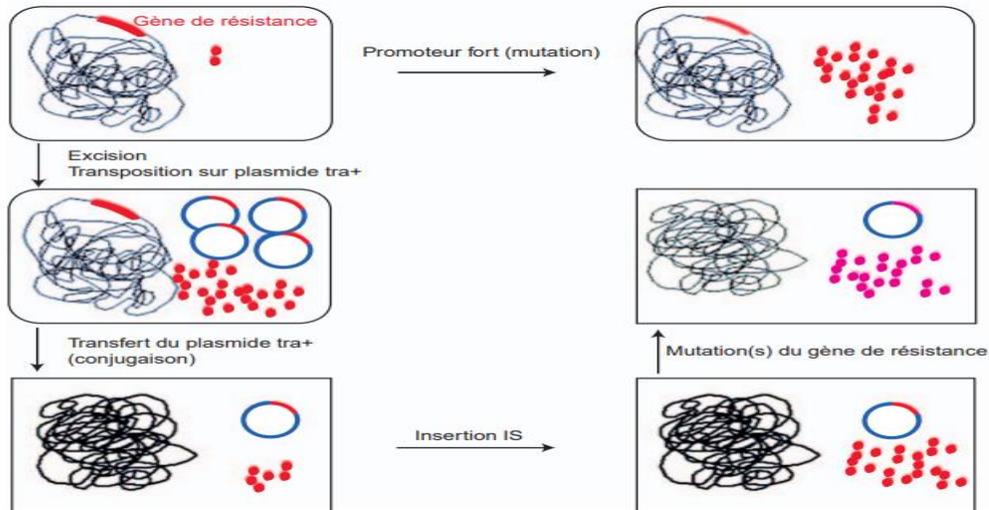


Figure 04. Destins possibles d'un gène de résistance aux antibiotiques. tra : transférable.

(A. Philippon *et al.*, 2008).

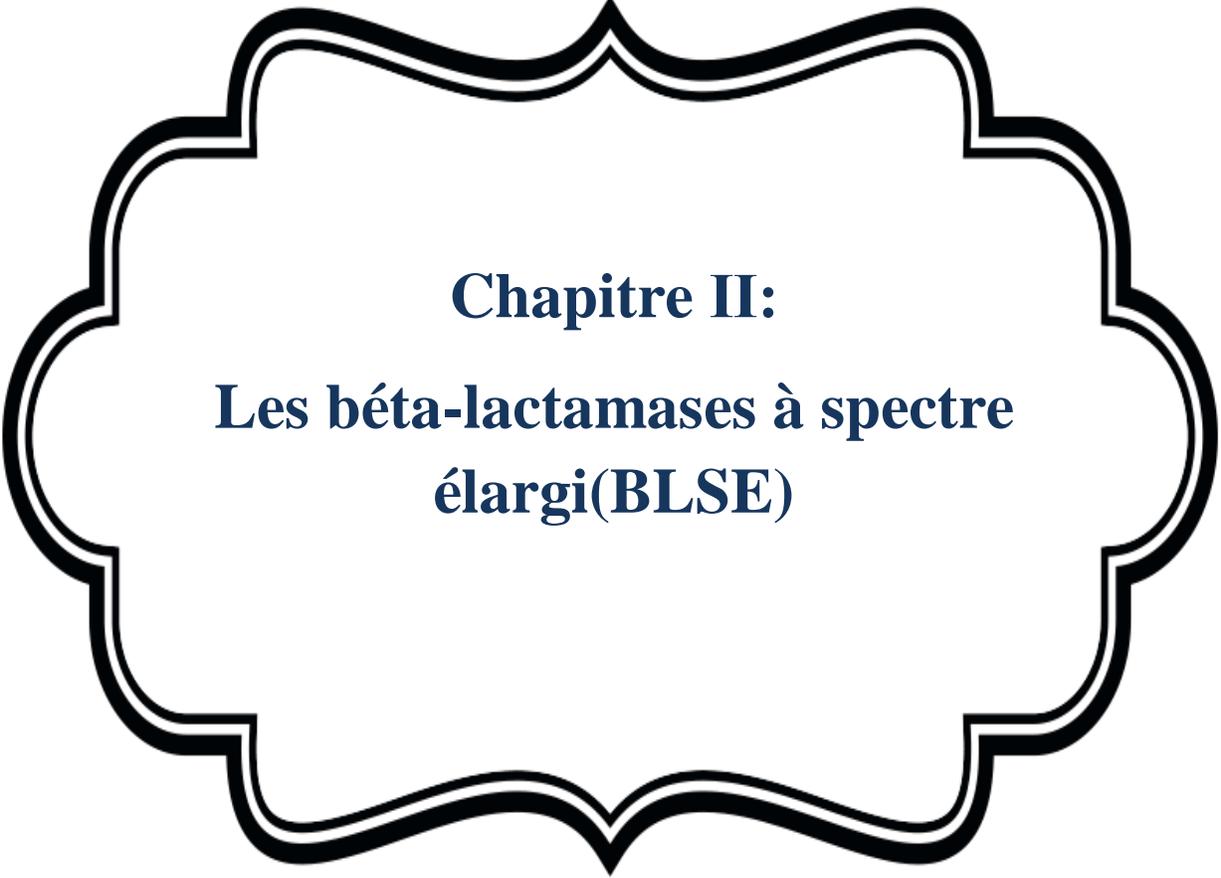
Il peut s'agir d'un gène de résistance en position chromosomique spécifique d'espèce et responsable de la résistance naturelle à plusieurs antibiotiques de la même famille, par exemple les pénicillines telles l'ampicilline, l'amoxicilline et la ticarcilline. Ce gène peut se transposer sur un ADN cytoplasmique de type plasmide multi copie qui va alors générer une plus grande quantité d'enzyme, donc un niveau de résistance beaucoup plus important incluant maintenant la piperacilline, les céphalosporines de première et de deuxième génération (C1G, C2G). Le gène transposé sur un plasmide conjugatif, dit « tra+ » pour transférable, peut alors diffuser dans d'autres bactéries, jusque-là naturellement sensibles à ces antibiotiques. Cependant, dans des conditions de survie difficiles liées à une pression antibiotique à la suite d'un traitement, certaines bactéries transposent du chromosome au plasmide, en amont du gène de résistance, une séquence d'insertion IS. La conséquence est une production d'enzyme très augmentée. Un autre événement génétique, banal en apparence, permet à la bactérie de surmonter le dernier traitement à base de C3G. Le gène de résistance peut muter, c'est-à-dire qu'à la faveur du renouvellement de l'ADN (réplication), un changement minimal d'une base va entraîner dans l'enzyme le codage d'un nouvel acide aminé. Cette mutation dite « ponctuelle » va modifier la structure tertiaire de l'enzyme et donc lui donner, peut-être, beaucoup plus d'affinité pour la C3G (K_m [constante de Michaelis] diminuée) et donc permettre de l'inactiver.

D'une pénicillinase spécifique d'espèce, la bactérie, en quelques événements génétiques de fréquence faible, de l'ordre du millionième pour chacun d'entre eux, a donné la possibilité à d'autres bactéries de parenté proche de survivre à une attaque par C3G. Si le dernier recours reste les carbapénèmes telle l'imipénème, la grande question que l'on peut se poser est la suivante : existe-t-il une mutation ponctuelle permettant à l'enzyme codée d'inactiver l'imipénème ? C'est une probabilité possible ; elle peut être appréciée soit in vitro au laboratoire par sélection de mutants, soit en clinique avec l'émergence de souches résistantes.

Le scénario précédent pourrait s'appliquer en pratique à la bêta-lactamase chromosomique de l'espèce *Klebsiella pneumoniae* dénommée SHV-1 ou encore, comme démontré beaucoup plus récemment, chez une autre entérobactérie de l'environnement, d'isolement rare en pratique médicale, *Kluyvera ascorbata*, progéniteur probable des bêta-lactamases du groupe CTX-M (**Humeniuk C et al., 2002**). Le terme CTX-M désigne une plus grande activité de ces enzymes vis-à-vis du céfotaxime (C3G) que de la ceftazidime (autre C3G). Elles peuvent ensuite évoluer par mutation et donc acquérir la résistance vis-à-vis de cette dernière C3G.

Si nos connaissances au plan génétique ont fantastiquement progressé au cours de la dernière décennie, l'usage de plus en plus répandu des techniques d'analyse moléculaire au plan mondial permet de nouvelles découvertes, expliquant partiellement la diffusion de nouveaux gènes de résistance. L'acquisition d'éventuels gènes de résistance s'effectue donc, le plus souvent par conjugaison, par simple contact entre deux bactéries pouvant être d'espèces différentes. Ces gènes de résistance sont portés sur diverses structures génétiques de type plasmide, intégron avec un ou plusieurs gènes cassettes. Les analyses comparatives de séquences ont conduit à la découverte récente de nouvelles structures génétiques avec les common region (CR) et leurs probables recombinaisons (**Partridge SR et al., 2003**).

En conclusion, les bactéries, en particulier commensales, constituent d'importantes populations, de l'ordre de 10^8 à 10^{10} individus par millilitre ou gramme dans lesquelles peuvent préexister des variants moins sensibles ; aussi la pression de sélection d'un antibiotique actif peut favoriser leur émergence, d'où de constante évolution probable.



Chapitre II:
**Les bêta-lactamases à spectre
élargi(BLSE)**

II. Les bêta-lactamases à spectre élargi(BLSE)

2.1. Historique

Le Premier mécanisme de résistance aux β -lactamines était la production de pénicillinases à spectre étroit après la commercialisation de la pénicilline au début des années 40. Devant l'émergence de ces enzymes, des céphalosporines à spectre élargi de troisième génération (C3G) ont été développées dans les années 70-80. Cependant, leur utilisation hospitalière intensive a favorisé l'apparition précoce (1983) de nouvelles enzymes capables de les hydrolyser. Ces enzymes, du fait de l'élargissement de leur activité, sont appelées β - lactamases à spectre étendu (BLSE).

La première BLSE décrite en 1983 en Allemagne était isolée en milieu hospitalier. Ces BLSE principalement produites par les *Klebsiella sp* et les *Enterobacter sp* étaient associées à de nombreuses épidémies hospitalières notamment en réanimation. Les BLSE les plus fréquentes étaient de type TEM ou SHV (El hani, 2012).

En 1989, un nouveau type de BLSE capable d'hydrolyser le céfotaxime a été isolé chez un enfant de 4 mois à Munich d'où sa désignation CTX-M (CTX pour céfotaxime et M pour Munich) ; (Ndir, 2015).

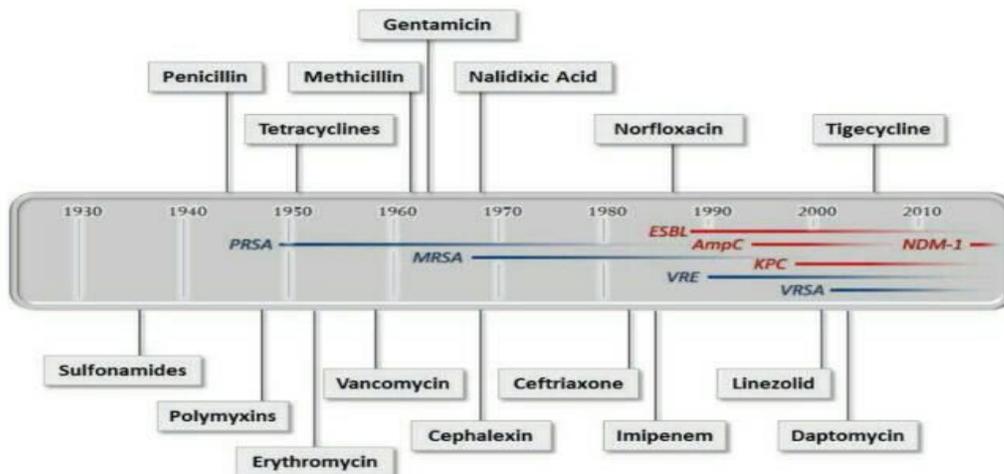


Figure 05: Historique de l'émergence des principaux types de β -lactamases (Ndir, 2015).

2.2. Définition

Les BLSE sont caractérisées par une résistance à haut niveau aux amino-carboxy-acyluréidopénicillines ainsi qu'aux céphalosporines de première et deuxième génération, et par une diminution plus ou moins franche de l'activité des C3G et des céphalosporines de quatrième génération et de l'aztréonam (**Philippon A et al., 1989**). Les BLSE « les β -lactamases à large spectre » ont été nommées ainsi afin de les différencier de leurs enzymes parentales qui n'hydrolysent pas les C3G. Cette dénomination de BLSE fait ainsi référence à un élargissement du spectre d'inactivation vis-à-vis des C3G ou encore de l'Aztréonam. L'activité des céphamycines et celle de l'imipénème restent inchangées. Cependant, ces β -lactamases sont inhibées par les inhibiteurs de β -lactamases (acide clavulanique, sulbactam, tazobactam) qui restaurent en grande partie l'activité des pénicillines auxquelles ils sont associés. Il s'agit d'un phénomène d'inhibition irréversible avec destruction de l'inhibiteur (action suicide) : l'inhibiteur sert de leurre à l'enzyme et est détruit à la place de la molécule d'antibiotique. En cas de forte production de β -lactamases, celles-ci peuvent ne pas être toutes détruites par l'inhibiteur, ce qui conduit à un échec thérapeutique (**Drawz SM et al., 2010**).

2.3. Dénomination

Le terme « BLSE », qui recouvrait les enzymes de type TEM et SHV, a été lui-même étendu aux CTX-M qui ne dérivait pourtant pas de β -lactamases à spectre étroit. Ainsi, «BLSE » a progressivement désigné les β -lactamases de classe A d'Ambler présentant un large spectre d'hydrolyse comprenant notamment les C3G.

Récemment, un groupe de microbiologistes cliniques a proposé un élargissement de la définition de ce terme vers les céphalosporinases plasmidiques et les carbapénémases (notamment KPC) (**Giske CG et al., 2009**). En réponse, un autre groupe de microbiologistes a argumenté en faveur du statu quo, en raison du raccourci proposé, et de la confusion parmi les scientifiques, le terme générique pour nommer les céphalosporines plasmidiques comme BLSE, ou l'hypothèse du clinicien selon laquelle le traitement par les carbapénèmes implique un risque de contamination des "BLSE", ce qui désignerait les carbapénèmes (**Bush K et al., 2009**).

Si aucun consensus n'a été dégagé, ce débat apparaît comme légitime devant la diversité croissante des β -lactamases.

2.4. Nomenclature des β -lactamases à spectre élargi

Les β -lactamases sont des enzymes d'inactivation hydrolysant le pont amide du cycle β lactame (correspondant à la structure de base des β -lactamines) pour donner un acyl enzyme qui sera ensuite dégradé en acide inactif. Cependant, la nomenclature des β -lactamases n'était pas toujours liée à leur fonction. En fait, l'absence, préjudiciable, de règles de dénomination précises a entraîné une continuelle confusion avec au fur et à mesure du temps, des substitutions de dénominations. Ainsi une pénicillinase plasmidique PIT-2 dans les années 1970 a été renommée SHV-1 pour sulfhydroxyl variable (**Jacoby GA, 2006**). Un autre exemple ancien d'attribution de plusieurs dénominations pour désigner la même enzyme de type BLSE illustre ce propos : TEM-12, CAZ-3 et YOU-2 (**Jacoby GA, 2006**). En fait, toutes ces enzymes sont identiques. En l'absence de règles strictes de nomenclature, le nom attribué à telle ou telle β -lactamase est le plus souvent constitué de trois lettres majuscules (exemple : TEM). Les β -lactamase sont été ainsi nommées suivant les propriétés biochimiques du substrat, l'endroit où elles ont été décrites pour la première fois, le nom du patient dont elles ont été isolées pour la première fois. Il convient de citer la caractéristique enzymatique comme l'hydrolyse préférentielle d'une β -lactamine, caractéristique d'un sous-groupe : CAZ pour ceftazidimase, CTX pour céfotaximase (**Jacoby GA, 2006**).

Tableau n°1 : Exemples d'appellation de certaines BLSE (El Bouamri, 2017).

Nom de l'enzyme	Découvreur
PIT-1 et PIT-2	Pitton
HMS	Hedges-Matthew-Sykes
NORA	Nordmann
	Pays, ville ou hôpital
SAR	South Africa
VEB-1	Vietnam Extended spectrum β -lactamase
RHH	Royal Hallamshire Hospital
MGH-1	Massachusetts General Hospital
DHA-1	Dharan Hospital
BEL-1	Belgique (2004)
BES-1	Brésil (1996)
	Espèce bactérienne
PSE	<i>Pseudomonas Specific Enzyme</i>
MAL	<i>Levineamalonatica</i>
FEC	<i>Fecal E. COLI</i>
PER-1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
OXY	<i>K.oxycata</i>
MOR	<i>Morganella morganii</i>

2.5. Épidémiologie

Les BLSE sont retrouvées essentiellement dans la famille des entérobactéries, principalement *Escherichia coli* et *Klebsiella*, plus rarement *Serratia*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Morganella*, *Proteus*, *Salmonella*, *Shigella* ou des bactéries Gram négatif non fermentatives comme *Pseudomonas*, *Acinetobacter* et d'autres.

Depuis la première découverte de bactéries productrices de BLSE, on observe une augmentation du nombre de patients colonisés et du nombre d'infections à ces germes, ainsi qu'une très grande

hétérogénéité de ces enzymes avec une nomenclature complexe (tableau 2) (Coque TM et al.,2008).

Tableau 2 : Principales bêta-lactamases et leurs inhibiteurs

Enzyme	Activité enzymatique préférentielle					Inhibiteurs	
	péniciline	CIG	C3G	Aztréonam	Imipénem	Clavulanate	EDTA
Pénicillinasés à spectre restreint (exemple : TEM-I, SHV-I)	+++	+/-	-	-	-	+++	-
Céphalosporinasés (exemple:Enterobacter)	++	++ +	+	-	-	-	-
Bêta-lactamases à spectre élargi Dérivés de TEM, SHV	+++	++	++	++	-	+++	-
Métallo-bêtalactamases Carbapénémase	++	++	++	-	++	-	++

Les BLSE type TEM et SHV ont été décrites en premier dans le milieu hospitalier, en particulier chez *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* et d'autres entérobactéries. Indépendamment, en milieu communautaire, ce sont les BLSE type CTX qui sont apparues dans *E.coli*, liées à des infections urinaires. Au cours des dernières années, on a observé une circulation des souches entre les milieux hospitalier et communautaire, Il est clairement établi que le développement et la propagation de BLSE sont liés à l'utilisation des bêta-lactamines, que la colonisation du tube digestif joue un rôle important, mais le mode de transmission n'est pas clairement établi (contact cutané, consommation d'aliments).

La complexité des BLSE expose le laboratoire de bactériologie à des difficultés diagnostiques importantes, qu'on arrive à gérer grâce à différentes techniques microbiologiques, la formation post graduée et des logiciels facilitant l'interprétation des observations.

La prévalence des BLSE varie selon les régions et les institutions. Elles sont les plus élevées en Europe méditerranéenne (> 20%) et en Amérique du Sud en comparaison à l'Europe du Nord et

aux Etats-Unis (<5%). En Suisse, en 2008, on estime à 3,3% le taux de prévalence de souches d'*E. Coli* BLSE communautaires et à 4,6% le taux des *E. coli* BLSE hospitaliers. Dans une étude espagnole, l'incidence d'infection a été estimée à 2,2 cas/100 000 personnes/an. Les facteurs de risque favorisant une colonisation ou une infection à BLSE sont résumés dans le **tableau 3**.

Tableau 3: Facteurs de risque pour la colonisation/infection par des bactéries productrices bêta-lactamases à spectre élargi. (Jacoby GA et al.,2005).

Durée	Age avancé Hospitalisation de longue durée Soins intensifs de longue durée (adultes et nouveau-nés)
Maladie sous-jacente	Diabète de type 2 Dépendant de soins lourds Maladies débilantes Escarres
Antibiotiques préalables	Céphalosporines de troisième génération Triméthoprim-sulfométhoxazole Ciprofloxacine et autres fluoroquinolones Quantité globale d'antibiotiques Antibiothérapie tardive d'infections Infections urinaires récurrentes
Corps étrangers	Sonde urinaire Gastrostomie ou trachéostomie Intubations Cathéters vasculaires, hémodialyse

Lorsque les BLSE ont été reconnues pour la première fois dans les années 1980, on a découvert qu'il s'agissait de mutations ponctuelles des enzymes TEM et SHV. des enzymes TEM et SHV, qui ont entraîné une résistance aux antibiotiques de la classe des β -lactamines (Fam N et al.,2011). Les mutations dans gènes ont entraîné une activité catalytique élevée pour les bêta-

lactames en raison de faibles valeurs de K_m (c'est-à-dire une affinité élevée) pour les composés de type TEM et SHV. Les types TEM et SHV ont été reconnus dans le monde entier et plus de 100 mutations ont été signalées comme étant responsables de la résistance aux ceintures de sécurité à spectre étendu. responsables de la résistance aux céphalosporines à spectre étendu(Khalaf NG et al.,2009).Tout autour du Globe 150 millions d'infection par le tractement urinaire par an ont été rapportés et environ 35% de ceux qui souffrent d'infection nosocomiale(Babini GS, Livermore DM, 2000).La prévalence des bactéries produisant BLSE varie globalement à travers le monde, y compris l'État américain d'Amérique(Nord et Sud), Europe, Afrique, Afrique du Nord et Afrique du Sud) et pays d'Asie. dans les hôpitaux algériens, les BLSE sont détectés dans 16,4-31,4% des échantillons cliniques. Les BLSE de classe A étaient plus communes, mais l'Ampc (pAmpC) cumolé plasmidique a également été détecté dans les échantillons. En Egypte, les BLSE ont été trouvés dans 11-42,9% des échantillons dans les deux hôpitaux et parmi la Communauté (Isendahl J et al., 2012).

2.6. Classification des bêta-lactamases

Deux types de classification sont principalement utilisés pour ces enzymes. Il s'agit de la classification structurale proposée par Ambler(1991) et la classification fonctionnelle selon Bush Jacoby-Medeiros(2010).

2.6.1. Classification de Ambler

L'arrangement d'Ambler se base sur la structure primaire des bêta-lactamases. En fonction de l'homologie de leur séquence en acides aminés, on distingue quatre catégories (A, B, C et D). Les bêta-lactamases des classes A, C et D font partie des enzymes à sérine active, qui possèdent dans leur site actif une sérine qui intervient dans le mécanisme d'acylation au cours de l'hydrolyse des bêta-lactamines. Dans la classe B sont inclus les métallo-bêta-lactamases dont l'activité nécessite la présence d'ions métalliques (un ou deux particules de zinc). (Ambler et al., 1991)

Les bêta-lactamases ayant une activité de carbapénèmase ont les plus puissants mécanismes de résistance aux carbapénèmes. Ces carbapénèmes sont identifiées de façon croissante chez les entérobactéries dans le monde entier.

2.6.1.1 Diversité des carbapénèmases

Les carbapénèmases décrites chez les entérobactéries sont très diverses sur le plan structural. Elles appartiennent aux classes A, B et D de la classification de Ambler, basée sur les homologies de séquence des β -lactamases (**tableau 4**) ; (**Ambler RP, 1980**). Les plus importantes cliniquement sont actuellement les β -lactamases de type KPC, NDM/IMP/VIM et OXA-48, appartenant respectivement aux classes A, B et D.

Tableau 4: Caractéristiques structurales des carbapénèmases selon la classification de Ambler (**Ambler RP, 1980**).

	Classe A	Classe B	Classe D
Site actif de l'enzyme	Sérine	Zinc	Sérine
Enzymes le plus souvent rencontrées	KPC	VIM, IMP, NDM	OXA-48
Espèces les plus touchées	Entérobactéries, <i>A. baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i>	Entérobactéries, <i>A. baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i>	Entérobactéries, <i>A. baumannii</i>

✓ Carbapénèmases de classe A

Les carbapénèmases de classe A (sous-groupe 2f de Bush) sont des enzymes plasmidiques (**Bush K et al., 1995**), ou plus rarement chromosomiques comme SME, IMI et NmcA (**Bush K et al., 1995**) KPC, la carbapénémase plasmidique de classe A la plus fréquemment rencontrée, hydrolyse davantage les céphalosporines et les pénicillines que les carbapénèmes et l'aztréonam (**Thomson KS, 2010**).

Les enzymes de cette classe A sont inhibées à des degrés variables par l'acide boronique, l'acide clavulanique et le tazobactam (**Pasteran F et al., 2009**), mais cependant davantage par ce dernier. L'EDTA n'a aucune action sur elles (**Bush K, Jacoby GA, 2010**).

✓ Carbapénèmases de classe B

Les métallo- β -lactamases (MBL) comme VIM, IMP, et NDM-1 correspondent à la classe B de la classification d'Ambler (groupe 3 de Bush). Les MBL diffèrent des sérines carbapénèmases par la présence d'ions zinc au niveau du site actif qui catalysent la réaction enzymatique. Elles comptent actuellement plus de 80 enzymes découvertes à travers le monde dans de nombreuses espèces, plus de 75 % de ces gènes étant portés par des plasmides (**Bush K, 2010**). Elles hydrolysent largement les carbapénèmes, les pénicillines et les céphalosporines. Elles épargnent l'aztréonam (**Bush K, Jacoby GA, 2010**). NDM-1 présente un spectre d'hydrolyse similaire à celui de VIM2 et IMP-1 mais avec une cinétique d'hydrolyse des carbapénèmes plus lente (**Bush K, 2010**).

Toutes les MBL sont inhibées par des agents chélateurs du zinc comme l'EDTA mais aussi par l'acide dipicolinique. En revanche, l'acide clavulanique, l'acide boronique ou le tazobactam n'exercent aucune activité inhibitrice sur ces enzymes (**Bush K, Jacoby GA, 2010**).

✓ Carbapénèmases de classe D

Les carbapénèmases de classe D correspondent aux enzymes de type oxacillinases à activité carbapénèmase (sous-groupe 2df de Bush) : OXA-48, OXA-163, OXA-181 essentiellement. Leur activité carbapénèmase est cependant faible avec une vitesse d'hydrolyse du méropénème inférieure à celle de l'imipénème, mais 40 à 50 fois plus faible que celles retrouvées pour les pénicillines. Elles n'hydrolysent pas ou peu les céphalosporines de 3ème génération, ce qui rend leur détection délicate. En revanche, elles hydrolysent fortement la témocilline (ou 6- α -methoxy-ticarcline) (**Maurer FP et al., 2015**). et sont définies par leur activité hydrolytique vis-à-vis de la cloxacilline ou de l'oxacilline.

Elles sont résistantes aux inhibiteurs suicides de β -lactamases (acide clavulanique et tazobactam) et l'EDTA n'a aucune action (**Bush K, Jacoby GA, 2010**).

Leur présence est souvent couplée à la présence d'une β -lactamase à spectre étendu (BLSE), ce qui conduit à une multi résistance des souches sécrétrices. Elles sont le plus fréquemment décrites chez *Acinetobacter baumannii* et les entérobactéries (**Bush K, Jacoby GA, 2010**).

Chez les entérobactéries, la carbapénèmase la plus répandue en France et en Europe est OXA-48.

2.6.2. Classification de Bush-Jacoby-Medeiros

Classées en groupe de 1 à 4 avec plusieurs sous-groupes, la classification des enzymes se base sur leurs propriétés fonctionnelles définies par leur préférence en termes de substrat et leur profil d'hydrolyse. **(Bush ET Jacoby, 2010)**

❖ Bêtalactamases classe A

Ces enzymes chromosomiques ou dérivées de plasmides se caractérisent par leur capacité à Hydrolyse des amides cycliques liés aux molécules du cycle bêta-lactame. cet événement L'hydrolyse induit la pénicilline et l'acide pénicillique pour former de l'acide pénicillique Les céphalosporines sont utilisées pour les céphalosporines. Ce sont la pénicillinase et la céphalosporinase (première génération) généralement pour les inhibiteurs tels que l'acide clavulanique et Tazobactam.

❖ Bêtalactamases classe B

Les enzymes de ce groupe sont appelées métallobêta-lactamases car elles utilisent des ions, Lors de l'attaque du cycle β -lactame, ce sont principalement les ions zinc qui agissent comme cofacteurs. Leur Hydrolyse également les pénicillines, les céphalosporines et les carbapénèmes, mais toujours présents Inactif à l'aztréonam et insensible aux inhibiteurs de bêta-lactamase **(Harris, 2015)**.

❖ Bêtalactamases classe C

Ce type d'enzyme est la céphalosporinase AmpC codée par le gène, À l'origine à médiation chromosomique, maintenant à médiation plasmidique. Ce sont des céphalosporinases à large spectre qui sont actives contre l'aztréonam et moins sensibles à l'aztréonam Inhibiteurs de la bêta-lactamase **(Harris, 2015)**.

❖ Bêtalactamases classe D

Ils se caractérisent par leur capacité à hydrolyser les pénicillines telles que l'oxacilline et Méricilline. Leur activité est peu affectée par les inhibiteurs de la β -lactamase. Décrits principalement chez *Acinetobacter*, certains membres de cette famille, dont OXA 10 et OXA-11, ont une activité à large spectre, assurant céphalosporines de troisième génération.

2.7. Les types des BLSE

2.7.1. Anciennes BLSE

2.7.1.1. Les BLSE de type TEM et SHV

Appartenant à la classe A, elles dérivent par mutation ponctuelle des gènes de β -lactamases de type TEM-1, TEM-2 et SHV-1 entraînant la substitution de 1 à 4 acides aminés (**Livermore DM, 1995**). Ces substitutions touchant moins de 2 % de la séquence protéique, sont suffisantes pour remodeler le site actif de l'enzyme et lui permettre d'être actif sur la plupart des céphalosporines amino thiazoliques en augmentant l'affinité (K_m faible) et les vitesses d'hydrolyse vis-à-vis de ces nouvelles β -lactamines « réputées stables » (C3G), d'où un élargissement du spectre d'inactivation (**Livermore DM, 1995**). Il existe aussi une relation entre la structure (localisation de ou des substitutions) et leur pouvoir d'inactivation mesurée en terme de K_m , V_{max} et indirectement dans la bactérie (CMI).

Des phénotypes de résistance ou antibiotypes ont ainsi été individualisés, tels que la "ceftazidimase" (haut niveau de résistance vis-à-vis de la ceftazidime comparé à celui de la céfotaxime. Il peut y avoir un effet cumulatif de la résistance selon le nombre de mutations (SHV-2 et SHV-5).

2.7.1.1.1. Les BLSE de type TEM (Temoneira-Non du patient)

L'enzyme parentale TEM-1 est la première β -lactamase plasmidique décrite chez les bactéries à Gram négatif en 1965 (**Datta N et al., 1965**) Elle était produite par une souche d' *E. coli* isolée chez une patiente nommée Temoneira en Grèce, d'où la nomination. Les substitutions d'acides aminés qui ont eu lieu au niveau de l'enzyme TEM sont localisées à des positions limitées. Les substitutions d'acides aminés aux positions 104, 164, 238 ou 240 produisent un phénotype BLSE mais les BLSE de type TEM avec un plus large spectre possèdent plus d'une substitution (**Bradford PA, 2001**). Beaucoup d'enzymes de type TEM induisent une résistance plus importante à la ceftazidime et à l'aztréonam qu'au céfotaxime, mais ceux qui possèdent une substitution d'une sérine à la position 238 induisent aussi une résistance au céfotaxime. Actuellement, plus de 160 enzymes de type TEM ont été décrites en se basant sur les différentes combinaisons de changement d'acides aminés. Il est important de noter que tous les mutants des enzymes TEM-1 et TEM-2 ne sont pas des BLSE, comme les enzymes TEM résistantes aux

inhibiteurs (TRI) ou encore les enzymes CMT (Complex mutant TEM) qui sont à la fois TRI et BLSE. Les gènes bla TEM-1 et blaTEM-2 sont portés par le transposon Tn3 comme la majorité des BLSE de type TEM. Les gènes bla TEM n'ont jamais été identifiés à l'intérieur d'une structure en intégron (Poirel L et al.,2008).

2.7.1.1.2. Les BLSE de type SHV (Sulphydryl Variable)

Les BLSE de type SHV dérivent toutes de SHV-1 qui est une β -lactamase codée par le gène bla -SHV chromosomique naturellement présent chez les souches appartenant au phylo groupe Kp1 de l'espèce *K. pneumoniae* (Brisse S et al., 2001) ; (Haeggman S et al., 2004). SHV-1 est responsable aussi de près de 20 % de la résistance plasmidique à l'ampicilline chez cette espèce (Bradford PA,2001). Cette désignation SHV est liée au sulfhydryl variable. Elle a été choisie parce que l'on pensait que l'inhibition de l'activité SHV par le p-chloromercuribenzoate est variable suivant le substrat utilisé (cette activité n'a jamais été confirmée avec l'enzyme purifiée) (Paterson DL et al., 2005). Plus de 100 variants SHV BLSE ont été décrits. SHV-12, SHV-2 et SHV-5 sont parmi les BLSE de type SHV les plus communes. La majorité des BLSE de type SHV a été détectée chez *K. pneumoniae*. Cependant, ces enzymes se sont disséminées vers d'autres entérobactéries et des épidémies à *Pseudomonas aeruginosa* et à *Acinetobacter spp.* producteurs de BLSE de type SHV ont été décrites (Poirel L et al., 2004;Naiemi NA et al.,2005). Comme pour les gènes blaTEM, les gènes bla SHV n'ont jamais été décrits à l'intérieur de structures en intégron (Poirel Let al., 2008).

2.7.2. Nouvelles BLSE

2.7.2.1. Les BLSE de type CTX-M (Cefotaximase-Munich)

La première BLSE de type CTX-M (FEC-1) a été décrite chez une souche d'*E. coli* au Japon en 1986 (Matsumoto Y et al., 1988). Depuis, plus de 110 variants CTX-M ont été décrits et ont été classés en 6 groupes phylogénétiques : le groupe CTX-M-1 avec M-1, 3, 10, 11, 12, 15, 22, 23, 28, 29 et 30 ; le groupe CTX-M-2 avec M-4, 5, 6, 7, 20, et Toho-1 ; le groupe CTXM-8 avec CTX-M-8, CTX-M-40 et CTX-M-63 ; le groupe CTX-M-9, avec M-13, 14, 16, 17, 18, 19, 21, 27, le groupe CTX-M-25 avec CTX-M-26 et enfin le groupe CTX-M- 45.Ces nouvelles BLSE ne sont pas étroitement liées aux β -lactamases de type TEM ou SHV puisqu'elles ne présentent que 40 % d'homologie avec ces BLSE classiques (Bradford PA,2001). Les analyses génétiques ont

montré que les gènes progéniteurs appartiennent au genre *Kluyvera*, entérobactéries d'isolement très rare en bactériologie médicale (Bonnet R, 2004; Olson AB et al., 2005). Le groupe CTX-M conférait à l'origine, chez les entérobactéries, un plus haut niveau de résistance au céfotaxime (ou ceftriaxone), céfépime et l'aztréonam qu'à la ceftazidime, d'où la nomination CTX-M. Certaines d'entre elles ont évolué plus récemment par mutation (ponctuelle ou non) générant également un haut niveau de résistance à la ceftazidime telles que les enzymes CTX-M-15, CTX-M-16, CTX-M-19, CTX-M-23 et CTX-M-32. Les BLSE de type CTX-M sont inhibées plus par le tazobactam que par l'acide clavulanique.

2.7.2.2. BLSE de type PER (*Pseudomonas expanded resistance*)

a-L'enzyme PER-1

Initialement découverte en 1993 chez *P. aeruginosa* en Turquie, est fréquente chez *P. aeruginosa* et *Acinetobacter spp.* mais a aussi été détectée chez *S. enterica* sérovar *Typhimurium*, *Providencia* spp., *Proteus mirabilis* et *Alcaligenes faecalis* (Weldhagen GF et al., 2003). En Turquie, une étude récente a montré que 32 % des souches résistantes à la ceftazidime de *P. aeruginosa* et 55 % de celles de *A. baumannii* étaient productrices de PER-1 (Nass T et al., 2008). Enfin, une souche de *P. aeruginosa* produisant à la fois PER-1 et la carbapénémase VIM-2 a été détectée en Italie (Weldhagen GF et al., 2003).

b-L'enzyme PER-2

Cette enzyme présentant 86 % d'identité avec PER-1, a été détectée en 1996 chez *S. enterica* sérovar *Typhimurium* en Argentine, et depuis chez d'autres entérobactéries, *Vibrio cholerae* et *A. baumannii* (Weldhagen GF et al., 2003; Nass T et al., 2008). A noter que tandis que PER-1 est surtout présente en Turquie et en Corée du Sud (quelques cas décrits en Italie, France et Belgique), PER-2 n'a été détectée qu'en

Amérique du Sud. Enfin, une souche de *P. aeruginosa* produisant à la fois PER-1 et la carbapénémase VIM-2 a été détectée en Italie (Weldhagen GF et al., 2003).

2.7.2.3. BLSE de type VEB (*Vietnam Broadened range β -lactamase*)

L'enzyme VEB-1 (38 % d'identité avec PER-1) a été retrouvée en 1996 dans une souche de *E. coli* isolée chez un patient vietnamien puis chez *P. aeruginosa* en Thaïlande [(Weldhagen GF et

al., 2003); (Nass T *et al.*, 2008). Plusieurs études épidémiologiques en Thaïlande et au Vietnam ont montré que respectivement jusqu'à 40 % et 80 % des souches d'entérobactéries et de *P. aeruginosa* résistantes à la ceftazidime produisaient VEB-1 (Nass T *et al.*, 2008).

A ce jour, 4 dérivés de VEB-1 ont aussi été décrits (VEB-2 à VEB-5). Plusieurs épidémies ont été rapportées : *A. baumannii* VEB-1 en France et en Belgique ; *P. mirabilis* VEB-1 en Corée du Sud ; et *E. cloacae* en Chine.

2.7.2.4. BLSE de type GES (Guyana Expanded Range β -lactamase)

Les BLSE de type GES sont de plus en plus rapportées chez les BGN, notamment *P. aeruginosa*, *E. coli* et *K. pneumoniae*. GES-1 a été initialement décrite chez une souche de *K. pneumoniae* isolée en 1998 en France puis en Argentine, au Brésil, au Portugal et aux Pays-Bas (Nass T *et al.*, 2008).

A ce jour, 9 variations différents ont été décrits dont GES-2 en Afrique du Sud, GES-5 à GES-8 (GES-7 = IBC-1 ; GES-8 = IBC-2) en Grèce, GES-3 et GES-4 au Japon, GES-5 en Corée du Sud, en Chine et au Brésil, et GES-9 en France (Nass T *et al.*, 2008). A noter que, contrairement à la plupart des BLSE, GES-1 n'hydrolyse pas l'aztréonam et GES-2 hydrolyse les carbapénèmes en étant moins sensible aux IBL.

Enfin, plusieurs épidémies de BGN producteurs de BLSE de type GES ont été rapportées : *K. pneumoniae* en Corée du Sud, au France et en Grèce, *S. marcescens* aux Pays-Bas, et *P. aeruginosa* en Afrique du Sud (Nass T *et al.*, 2008).

2.7.2.5. BLSE de type OXA (oxacillinases)

Les enzymes de la classe D d'Amber (ou oxacillinases, OXA) hydrolysent fortement la cloxacilline, l'oxacilline et la méticilline. Elles se caractérisent classiquement par un phénotype de pénicillinase peu sensible aux inhibiteurs. Certaines enzymes de type OXA, qui dérivent par mutation(s) ponctuelle(s) des enzymes OXA-10, OXA-13 et OXA-2, ont un spectre d'activité étendu aux C3G et C4G. La faible activité des inhibiteurs sur ces enzymes rend leur détection phénotypique difficile. A l'inverse des BLSE de la classe A qui sont principalement isolées chez les entérobactéries, les BLSE de type OXA sont majoritairement isolées chez *P. aeruginosa* ce

qui confère aux souches de cette espèce une résistance de haut niveau à la ceftazidime (Pantel, 2015).

2.8. Les tests de détection de BLSE

Les BLSE sont des bêta-lactamases plasmidiques qui dérivent des penicillinasés de type SHV ou TEM capables d’inactiver en particulier les C3G mais sensibles à l’acide clavulanique (Phillipon A et al., 1988). Les tests de recherche de BLSE sont : le test de synergie et des tests complémentaires tels que le test à la cloxacilline et le test du rapprochement des disques ainsi que le test du double disque la Figure 06 montre un exemple de méthodologie suivie pour la détection de BLSE chez *K. pneumoniae*.

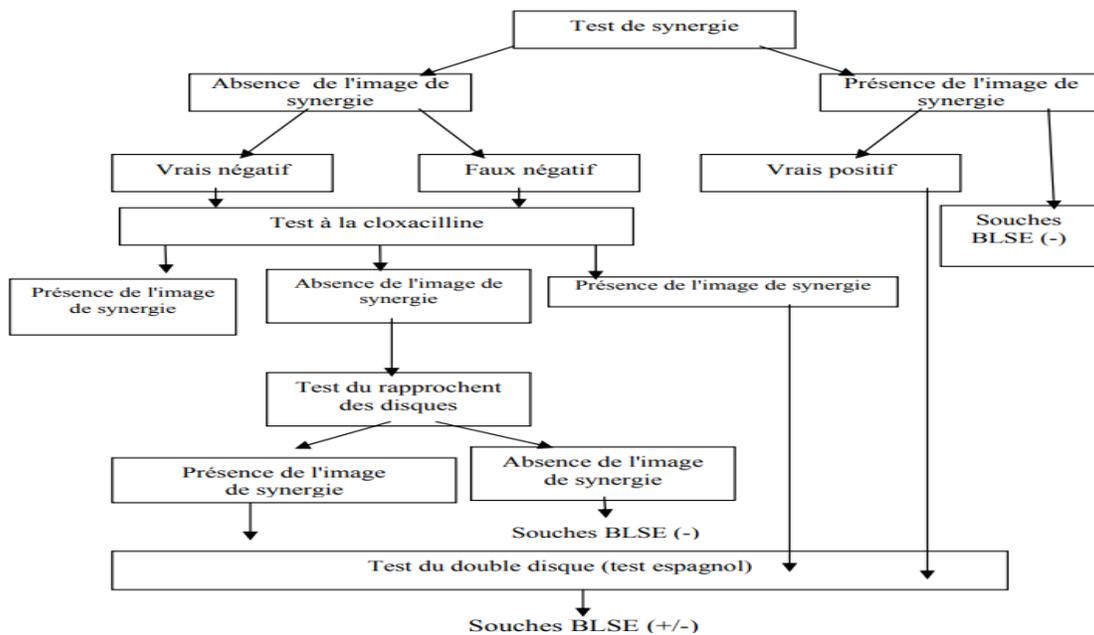


Figure 06. Méthodologie suivie pour la détection des souches de *K. pneumoniae* productrices de BLSE (Farah Abid et al., 2007).

2.8.1. Test de synergie

Le test consiste à rechercher une image de synergie entre un disque d’antibiotique contenant un inhibiteur de bêta-lactamases et un disque C3G (ceftriaxone, ceftazidime et cefotaxime) ou un mono bactame (aztréoname), cette image de synergie dite en bouchon de champagne est caractéristique de la présence de BLSE (Figure 07).

Un inoculum est préparé selon la technique N.C.C.L.S. de l'antibiogramme à partir d'une culture de 18 heures. Une gélose Mueller-Hinton est ensemencée selon la technique N.C.C.L.S. de l'antibiogramme, puis deux disques ; l'un contenant l'association amoxicilline – acide clavulanique et l'autre une cephalosporine de troisième génération il est placés côte à côte à 3 cm de distance mesurés centre à centre. Les boîtes de pétri étaient incubées pendant 18 heures à 37 °C. L'image de synergie peut être en bouchon de champagne caractéristique de la BLSE, ou bien en entonnoir correspondant souvent à une hyperproduction de bêta-lactames chromosomiques sensibles à l'acide clavulanique (**Voir figure 07**).

Certaines bactéries, comme c'est le cas chez *K. pneumoniae* sont naturellement résistantes à certaines bêta-lactamases naturelles ; la production d'une bêta-lactamase de type penicillinase rend les souches de *K. pneumoniae* résistantes aux penicillines. Si cette bêta-lactamase est d'une part sensible à l'acide clavulanique et d'autre part capable d'être hyper produite, la possibilité d'un « Faux positif » de BLSE est prévisible, chez le « Faux positif » la souche étudiée ne possède pas cette enzyme, cela évoque une production élevée de bêta-lactamase chromosomique intrinsèque. Chez le « Faux négatif » l'image de synergie est absente la production de BLSE sera suspectée devant toute diminution de diamètre autour des cephalosporines de troisième génération ou des mono lactames; $CT_x \leq 27$ mm ; $CAz \leq 22$ mm ; $CRo \leq 25$ mm ; $ATM \leq 27$ mm.

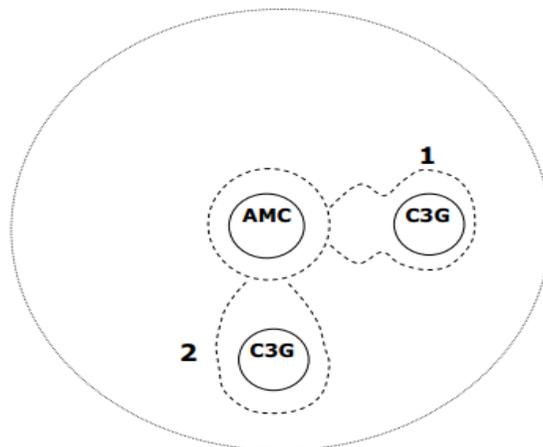


Figure 07.Description de l'image de synergie (Rahal, 1999)1: Synergie en bouchon de champagne, 2 : Synergie en entonnoir

Le « Faux négatif » s'observe chez les souches qui possèdent deux mécanismes de résistance aux bêta-lactamines, une BLSE et une hyper production naturelle, la synergie recherchée est masquée par le deuxième mécanisme de résistance. La mauvaise expression de bêta-lactamase (synergie faible) peut être également responsable de « Faux positif ». La lecture du test de synergie s'avère souvent délicate pour cela des tests complémentaires doivent être pratiqués.

2.8.2. Tests complémentaires

2.8.2.1. Test à la cloxacilline

La cloxacilline ajoutée au milieu pour antibiogramme Mueller-Hinton inhibe très fortement toutes les cephaloporines de la classe A d'Amblar (**Amblar RP,1980**). Si un tel mécanisme de résistance est présent on constate en comparant les boîtes de Pétri contenant le milieu Müeller-Hinton à la cloxacilline une restauration de l'activité des bêta-lactamases et apparition de l'image de synergie en bouchon de champagne recherchée. Le test à la cloxacilline peut être pratiquée pour l'antibiogramme ou le test de synergie. Nous pouvons constater une restauration de l'activité des bêta-lactamases testées avec ou sans apparition de l'image de synergie, ou bien pas de restauration de l'activité des bêta-lactamases testés avec ou sans apparition de l'image de synergie. Ceci nous permet de classer, selon le cas, le type d'enzyme (bêta-lactamase) secretée (penicillinase de haut niveau ou de bas niveau, cephaloporinase seuls ou avec la présence d'une BLSE).

2.8.2.2. Test du rapprochement des disques

Lorsqu'un second mécanisme de résistance est susceptible de masquer la présence de l'image de BLSE, il est possible de retrouver cette image de synergie en rapprochant du disque contenant l'acide clavulanique les disques de C3G ou d'aztréonam (15 ou 20 mm centre à centre) la préparation de l'inoculum et l'ensemencement ont été réalisés de la même manière que le test de synergie, le disque contenant l'association amoxicilline-acide clavulanique (AMC) et placé au milieu de la boîte de Pétri, les disques de C3G à différentes distances du disque de l'AMC, 15 puis 20 puis 30 mm mesurés centre à centre selon le schéma explicatif dans la **figure 08**. La restauration de l'activité du mono bactème utilisé est traduite par l'apparition de l'image de synergie entre C3G / AMC.

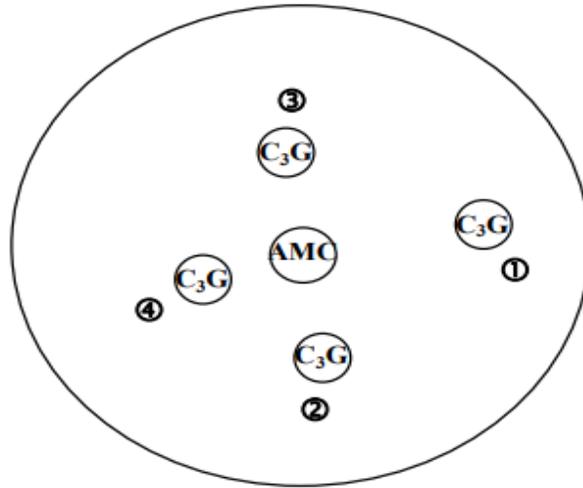


Figure 08. Schéma de détection des BLSE par le test espagnol (Rahal, 1999)

1. Distance entre AMC et C3G / ou ATM = 30 mm
2. Distance entre AMC et C3G / ou ATM = 25 mm
3. Distance entre AMC et C3G / ou ATM = 20 mm
4. Distance entre AMC et C3G / ou ATM = 15 mm

2.8.2.3. Test du double disque (test espagnol)

La détection de la bêta-lactamases à spectre élargi (ou étendu) peut être confirmée par le test du double disque. Ce test consiste à rechercher une augmentation de la zone d'inhibition d'un disque de C3G, précédé par l'application d'un disque contenant l'association amoxicilline – acide clavulanique (AMC), comparé à un autre disque portant la même céphalosporine et placé côte à côte sur la gélose Mueller-Hinton. Une suspension bactérienne d'une opacité égale à 0,5 MC Farlandest préparé partir d'une culture de 18 h, une gélose Mueller-Hinton est ensuiteensemencée selon la technique de l'antibiogramme. Deux disques l'un contenant l'AMC, l'autre une céphalosporine de troisième génération (CTX) selon le schéma (voir figure 09). La diffusion est faite à la température ambiante du laboratoire pendant une heure, puis le disque l'AMC est remplacé par un disque contenant la même céphalosporine de troisième génération Les boites de Péri sont incubées 18 heures à 35 °C (Rahal K,1999).

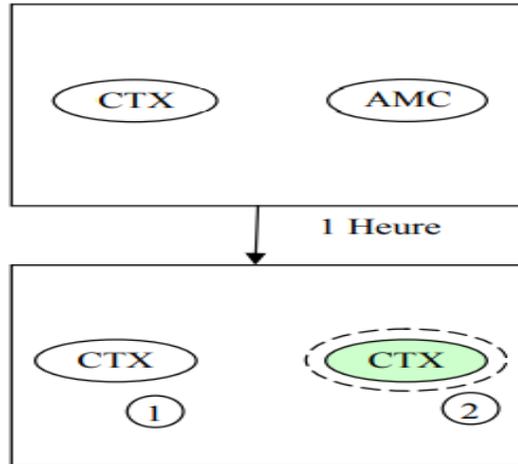


Figure 09. Schéma de détection des BLSE par le test espagnol (Rahal et al., 1999)

Le test est considéré positif si le diamètre de la zone d'inhibition du disque de C3G est inférieur de 4 à 5 mm comparé à celui observé autour du disque de C3G appliqué après pré diffusion du disque de l'AMC.

2.9. Les bactéries productrice d'une β -lactamases à spectre élargi

2.9.1. Les bactéries qui peuvent produire des β -lactamases d'intérêt médicale comprennent :

2.9.1.1. Entérobactéries productrices de Bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE)

Ce sont Bacilles Gram négatif, leurs hôtes habituels sont le tube digestif de l'homme et des animaux, elles survivent plusieurs jours dans l'environnement. Elles provoquent essentiellement des infections urinaires ou des bactériuries asymptomatiques, des infections sanguines et des infections du site opératoire (Lefort A et al., 2012).

Les infections à *Escherichia coli* et à *Klebsiella pneumoniae* sont les plus fréquentes et elles représentent respectivement 32.3% et 10.8% des infections à BMR (Colomb-Cotinat M et al., 2012; Lacoste J et al., 2015).

Les souches de BLSE sont résistantes à l'ensemble des Bêta-lactamines sauf les (Céphamycines et Imipénème), aux Aminosides et très souvent aux Fluoroquinolones.

2.9.1.2. *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant (PAR)

PAR bacille Gram négatif qui vit dans l'eau (robinets, réseaux d'eau, humidificateurs, nébuliseurs..), les sols humides, ou sur les végétaux.

Parfois retrouvé dans le tube digestif ou l'oropharynx de l'homme ou d'animaux, elle est responsable d'infections pulmonaires, urogénitales, ostéo articulaires, cutanées et oculaire (Nauciel C et al., 2005). Les infections à PAR représentent 23.3% des infections à BMR. Les souches de *Pseudomonas aeruginosa* résistantes aux Bêta-lactamines (Ticarcilline, Céfotaxime ou Imipénème), qui ont tendance à être résistantes aussi aux Aminosides et aux Fluoroquinolones (Colomb-Cotinat M et al., 2012; Lacoste J et al., 2015).

2.9.1.3. *Acinetobacter baumannii* multirésistant (ABR)

ABR est un coccobacille à Gram négatif répandu dans la nature, capable de survivre plus de 60 jours sur des surfaces sèches, responsable de graves infections urinaires, pneumopathies, des chocs septiques,

Les facteurs de risque d'infection à ABR : ventilation artificielle, les cathéters (veineux ou urinaires), la chirurgie, les traumatismes, et l'immunodépression (Camille B., 2014). Certaines souches épidémiques résistantes à l'Imipénème conduisent à des impasses thérapeutiques.

Les ABR représentent 0.5% des infections à BMR. Elles sont redoutées à l'hôpital car la persistance de ces bactéries dans l'environnement est parfois impressionnante et sont à l'origine d'épidémies (Colomb-Cotinat M et al., 2012; Lacoste J et al., 2015).



**Partie 2: Matériel
et méthodes**

1. Contexte méthodologique

Le nombre de bactéries résistantes aux antibiotiques a augmenté, notamment dans les milieux hospitaliers et communautaires, et de nouvelles résistances sont apparues. Il s'agit d'un problème de santé publique extrêmement grave qui touche de nombreux pays, bien que les souches résistantes varient souvent d'un pays à l'autre. Au cours des années, le taux élevés de la résistance aux antibiotiques détectés est alarmant, notamment avec un impact croissant des β -lactamases à spectre élargi (BLSE).

2. Objectifs du travail

Dans le présent travail nous avons pour but d'interpréter les résultats des études réalisées en Algérie durant ces dernières années. Dans ces travaux de recherche, les auteurs ont prélevé et collecté des souches bactériennes productrices de BLSE.

3. Description de la population d'étude

Un nombre de cinq espèces bactériennes productrices de BLSE a été étudié et évalué pour leurs résistances aux antibiotiques et leur production de β -lactamase à spectre élargi. Ces souches collectées dans différents hôpitaux d'Algérie, ont fait l'objet d'articles publiés.

Ces souches sont isolées à partir de divers prélèvements biologiques issus des patients hospitalisés admis dans différents services hospitaliers :

- Infectiologie (prélèvement urinaire, selles, sperme, prélèvement vaginale, etc.).
- Réanimation (sécrétions bronchiques, biopsies bronchiques et trachéobronchiques, prélèvement d'organes, etc.).
- Hématologie (prélèvement sanguin).

3.1. *Enterobacter cloacae*

Notre analyse sur l'évolution de la résistance d'*E.cloacae* face aux antibiotiques en Algérie, est basée sur une sélection de 11 articles scientifiques bien étudiés qui touchent diverses régions dans notre pays.

Tableau 5. Les articles ayant étudiés *E. cloacae* dans Algérie

Référence	Nombre souches	Région et Hôpital	Années/période de collecte
Touati et al., 2008	n = 2	Deux hôpitaux de Béjaia.	2 mois
Iabadene et al., 2008	n = 141	5 hôpitaux à Alger; 2 à (Tizi Ouzou et Draa El Mizan) ; un à Tlemcen.	2003-2007
Meradi et al., 2011	n = 3	centre hospitalier d'Annaba.	2006-2008
Baba Ahmed et al., 2012	n = 1	hôpital de Tlemcen.	2008
Gharout et al., 2012	n = 54	laboratoires privés à Bejaia.	2007-2009
Nedjai et al., 2013	n= 63	Quatre hôpitaux à Annaba.	2009
Baba Ahmed-Kazi et al., 2013	n = 4	hôpital de Tlemcen.	2008-2010
Labid et al., 2014	n = 11	hôpital d'Annaba	2010-2011
Souna et al., 2014	n = 42	Tlemcen, Oran et Sidi bel Abbas	2009-2011
Khennouchi et al., 2015	n = 27	Constantine, Annaba et Skikda	2012-2013
Lagha et al., 2016	n = 58	Hôpital de Laghouat.	2010-2012

a. Etude de la sensibilité aux antibiotiques

Dans les études le test de sensibilité aux antibiotiques a été déterminé par la technique de diffusion de disque sur la gélose Mueller-Hinton (MH) comme recommandé par le (CLSI).

b. Détection phénotypique des BLSE

Dans les études sus mentionnées, la production de BLSE a été examinée par le test de synergie et confirmé par le test du double disque (DDST)

- Pour l'études de **Baba ahmed et al., 2013** le test a été réalisé sur des boites de Pétri de gélose MH additionnée de cloxacilline avec une concentration finale de 250 mg /ml

La recherche génotypique est faite par PCR

3.2. *Proteus vulgaris* et *Providencia stuartii*

L'étude de **Iabadene et al., 2009** a été menée en 2007 dans laboratoire de bactériologie de l'hôpital Beni Messous à Alger, à partir d'échantillons d'urine et de sang. Le nombre de souches recueillis est : 5 souches de *P. vulgaris* (n=4) et une souche *P. stuartii* (n=1) et identifiés par le système API20E (bio Merieux, Marcy l'Etoile, France).

Le test de sensibilité aux antibiotiques a été réalisé selon la méthode de diffusion sur disque et E test (AB Biodisk, Solna, Sweden).

3.3. *Klebsiella pneumoniae*

Un nombre de 6 articles scientifiques ont été étudiés. Les souches de *K. pneumoniae* ont été collectées aux différents hôpitaux d'Algérie : à Alger **Messai et al., 2008**; **Arafa et al., 2009** à Constantine ; **Zenati et al., 2017** à (Sétif, Bejaia, Constantine) ; à Annaba **Belbel et al., 2014** ; **Abid et al., 2007** et **Benbrahim et al., 2021** à Oran.

Tableau 06. Les articles ayant étudiés *Klebsiella pneumoniae* en Algérie

Référence	Nombre total des souches	Année d'isolement	Région
(Abid et al., 2007)	n = 100	2003-2004	Annaba
(Messai et al., 2008)	n = 196	2008	Algérie
(Arafa et al., 2009)	n = 52	2002-2004	Constantine
(Belbel et al., 2014)	n = 100	2010-2011	Annaba
(Zenati et al., 2017)	n= 200	2012-2014	Sétif, Bejaia, Constantine
Benbrahim et al., 2021	n= 630	2017-2018	Oran

a. L'étude de la résistance aux antibiotiques

les analyses de **Messai et al., 2008** ; **Belbel et al., 2014** ; **Benbrahim et al., 2021** sur la sensibilité aux antibiotiques des souches de *K. pneumoniae* isolées a été fait selon la méthode de diffusion en milieu solide Mueller-Hinton (bio-Rad, Paris, France) tel que décrit par le comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM, 2014).

b. La recherche phénotypique des BLSE

Pour le dépistage de l'activité BLSE de souche de *K. pneumoniae* des tests ont été réalisés :

Pour **Messai et al., (2008)** ; **Arafa et al., (2009)** ; **Belbel et al.,(2014)**, **Zenati et al., (2017)** ; **Benbrahim et al., (2021)** ont utilisé le test de synergie à double disque (DDST) pour la détection des BLSE. En plus du test de synergie, des tests complémentaires ont été utilisées dans l'étude de **Abid et al., 2007** ce sont:

- le test à la cloxacilline.
- test du rapprochement des disques.
- le test du double disque (test espagnol).

La détection moléculaire est faite par PCR

3.4. *Escherichia coli*

Notre analyse sur l'évolution de la résistance d'*E. coli* face aux antibiotiques en Algérie, est basée sur une sélection des recherches scientifiques bien étudiés qui touchent diverses régions d'Algérie.

Tableau 07. Les articles ayant étudiés *E. coli* en Algérie

Référence	Année	Nombre de souche	Région
Messai et al.,	2006	N = 203	Alger
Betitra et al.,	2014	N = 30	Bejaia
Ayad et al.,	2016	N = 239	(Tlemcen, Sidi Bel Abbes et Oran).
Zenati et al.,	2019	N = 83	Tlemcen
Nabti et al.,	2019	N = 215	Sétif
Henniche et al.,	2021	N = 72	Alger

a. L'étude de la résistance aux antibiotiques

Dans ces études, la résistance des souches d'*E.coli* a été recherchée par la méthode de diffusion de disque. D'autre part, interprété les analyse de **Messai et al., 2006** ; **Betitra et al.,2014** et **Nabti et al.,2019** selon les directives du Comité Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie et CLSI pour les études de **Henniche et al., 2021** ; **Zenati et al., 2019**.

b. Détection phénotypique des BLSE

Pour toutes les études la détection de BLSE a été réalisée par le test de la synergie de double disque avec test E-test pour l'étude de **Nabti et al., 2019** .la détection génotypique est faite par PCR

3.5. *Salmonella enterica*

Des souches de *salmonella* de différents sérovars d'origine humaine connus par des données de résistance aux antibiotiques et productrices de BLSE ont été isolées dans les laboratoires de biologie clinique de différentes régions, comme le montre le tableau 08 :

Tableau 08. Les différents sérovars de *Salmonella enterica*

Sérovars	Année	Région	Référence
Senftenberg	2005	Constantine	Naas et al.,
Kedougou	2008	Tizi-ouzo	Touati et al.,
Infantis	2011	Canstantine	Naas et al.,
Brunei et Heidelberg	2012	Alger	Kermas et al.,

Pour **Naas et al., 2005, 2011**; **Touati et al., 2008**; **Nass et al., 2011** ; **Kermas et al., 2012** , les analyses de la sensibilité aux antibiotiques des souches de *Salmonella Enterica* isolées a été testée selon la méthode de diffusion en milieu solide Mueller-Hinton, et ont été interprétés selon les données du CLSI.

la détection des BLSE a été réalisé à l'aide d'un test de synergie double disque (DDST) et des techniques moléculaires



Partie 3 :
Discussion des
Résultats antérieurs

4. Discussion des Résultats antérieurs

4.1. *Enterobacter cloacae*

L'*E.cloacae* était isolée principalement lors des infections nosocomiales, notamment les infections urinaires suivies des sur infections des plaies chirurgicales et des infections pulmonaires.

La première constatation a trait aux infections à *E. cloacae* isolées dans les hôpitaux, montre que la plus part des souches étaient résistantes aux antibiotiques testés notamment les céphalosporines de 3ème génération C3G, et un taux de résistance de 100% pour la ticarcilline et la pipéracilline, retrouvés dans les études de **Gharout et al., 2012 ; Kazi et al., 2013 ; Nedjai et al., 2013** et **Labid et al., 2014**). Toute fois, les souches restent sensibles à l'imipénème.

La production de BLSE est indiquée dans les zones d'inhibition entre les disques contenant de l'acide clavulanique et du céfotaxime, de la ceftriaxone, de la ceftazidime ou du céfpirome, par l'apparition de bouchon de champagne. Le nombre de souches productrices de BLSE dans chaque étude est présenté dans la figure10.

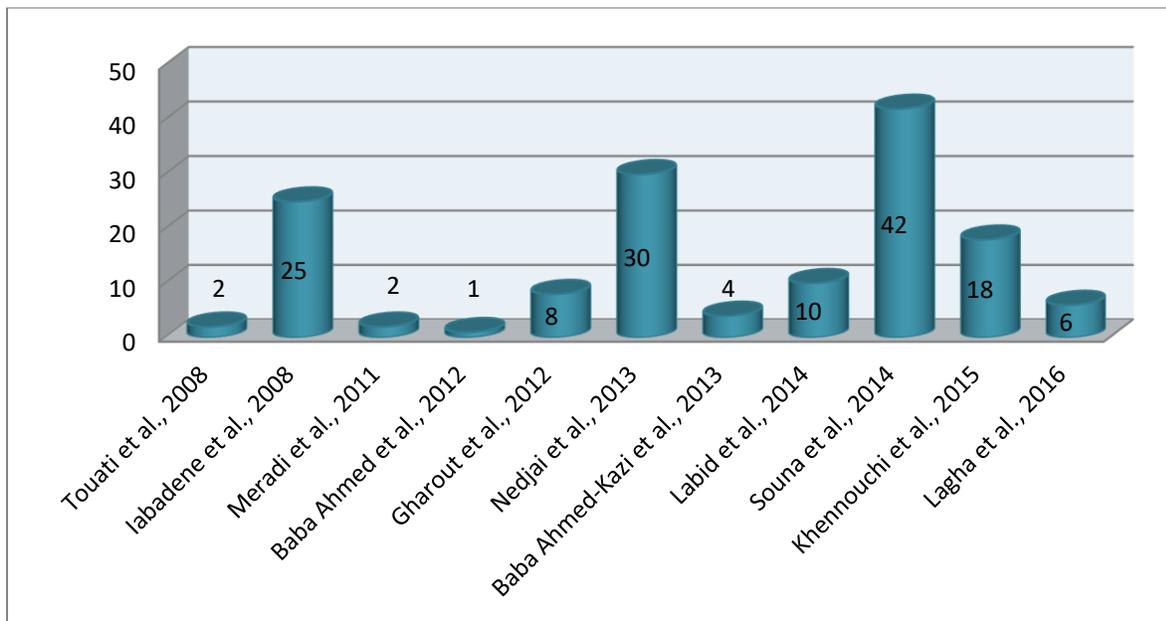


Figure10. Répartition du nombre des souches *Enterobacter cloacae* productrices de BLSE

En ce qui concerne les BLSE, Toutes les études ont trouvés une fréquence élevée de souches exprimant phénotypiquement des BLSE. Un nombre élevé d'isolement a été rapporté par **Iabadene et al., 2008**, **Nedjai et al., 2013** et **Souna et al., 2011** (avec 25, 30 et 42 souches respectivement).

En revanche, les valeurs rapportées les plus faibles concernaient les études de **Gharout et al., 2012** (14%) et **Lagha et al., 2016** (10.34%). Ces résultats sont en corrélation avec les travaux réalisés en Corée (35,4%) par **Park et al., 2005** ; **Bell et al., 2003** qui ont rapporté des taux de (43%) dans des pays tels que Singapour, la Chine continentale et les Philippines.

Par amplification de la réaction en chaîne de la polymérase(PCR) et séquençage ces études rapportent la présence des gènes de la résistance de type CTX-M15 et TEM-1, ceux-ci ont été détectés dans les hôpitaux algériens soit individuellement, soit en combinaison.

Pour l'étude de **Iabadene et al., 2008** la présence des seuls CTX-M-3, CTXM-15, SHV-12 et VEB-1. Le premier rapport d'un TEM-136 en Afrique à Annaba a été signalée dans l'étude de **Labid et al., 2014**. Les gènes CTX-M-15 et CTX-M-3 étaient le plus souvent rapporté ; à l'ouest 69 souches CTX-M-15 et 2 souches CTX-M-3 ont été rapportés par **Baba Ahmed-KaziTani et al., 2013**, à l'est de Algérie 33 souches CTX-M-15 et 5 souches CTX-M-3 ont été isolé par **Gharout et al., 2012**

En Tunisie, **Réjiba et al.,** avaient signalé en 2011, l'émergence de CTX-M-15 dans 31 souches isolées; tandis que 26 souches abritait également le gène TEM-1.

4.2. *Klebsiella pneumoniae*

La répartition des souches en fonction des prélèvements est présentée dans la figure 11.

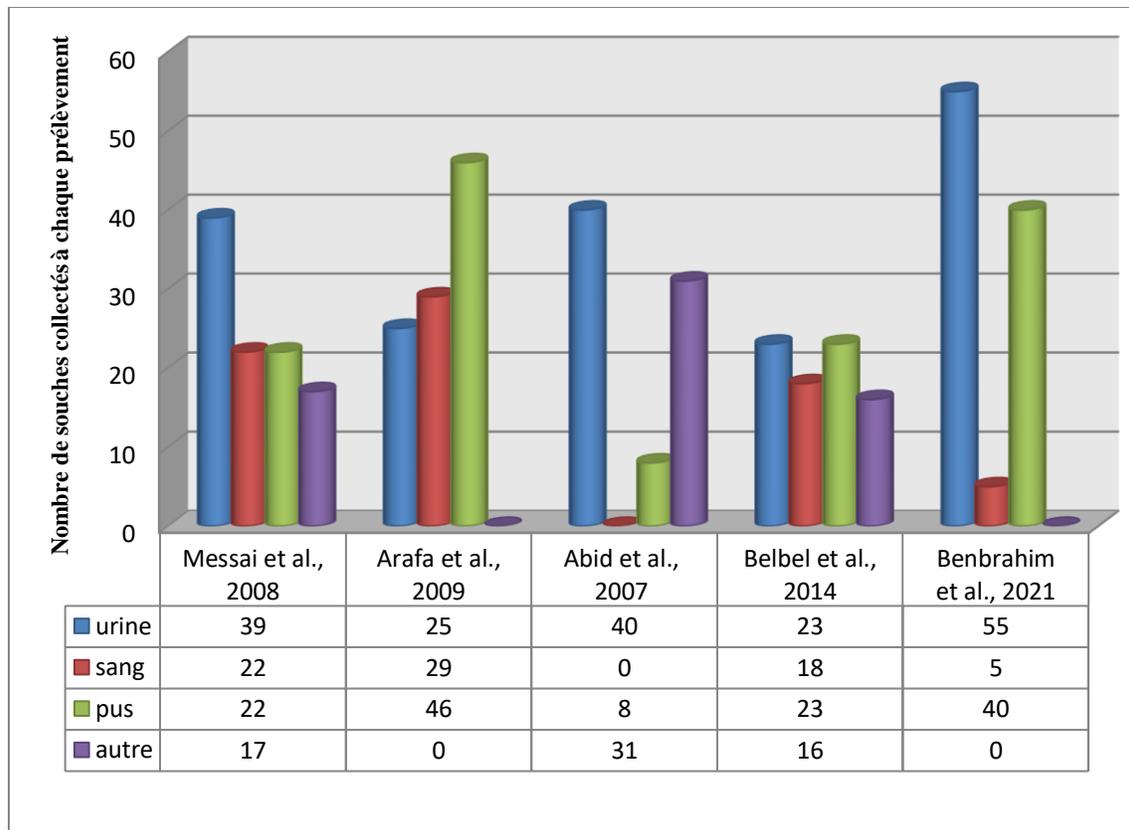


Figure 11. Répartition de nombre de souches *Klebsiella pneumoniae* selon le type de prélèvement

Les premières BLSE rapportées dans la littérature concernaient des *K. pneumoniae*, mais progressivement d'autres entérobactéries ont été à l'origine d'épidémies décrites en milieu hospitalier (Sirot DL et al., 1992 ; De Champs C et al., 1991 ; Thabaut A et al., 1990; Livermore DM et al., 1996). Dans les études susmentionnées, les prélèvements ont été isolés à partir d'infections urinaires, sanguines, et des selles.

Dans l'étude de Messai et al. (2008) et Benbrahim et al. (2021) la résistance de *K. pneumoniae* à l'association amoxicilline-clavulanate est faible (2,6% et 10% respectivement), comparé à Arafa et al., (2009) et Belbel et al., (2014) qui rapportent un taux élevé de 81% ainsi que Zenati et al., (2017) qui rapportent un taux de 100%.

Dans l'étude de Messai et al., 2008 des taux élevés de résistance aux céphalosporines est rapporté (ceftriaxone : 87,2 % ; céfotaxime : 59 %), ceci correspond aux résultats de l'étude de Arafa et al., 2009 où le taux de résistance à la céfotaxime et à la ceftazidime est élevé (67% et

62% respectivement) ainsi qu'aux résultats de **Zenati et al., (2017)** qui a rapporté un taux de 100% pour la cefotaxime et le ceftriaxone .

La résistance envers la gentamycine, la tobramycine et l'amikacine est aussi à signaler, des taux élevés sont rapportés par l'étude de **Messai et al., 2008**(97,4%; 87,2% ;et 87,2% respectivement) et par l'étude de **Arafa et al., 2009**(67%, 65% et 52% respectivement) .

Les résultats du taux de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) détectées dans ces études sont présentés dans la figure12.

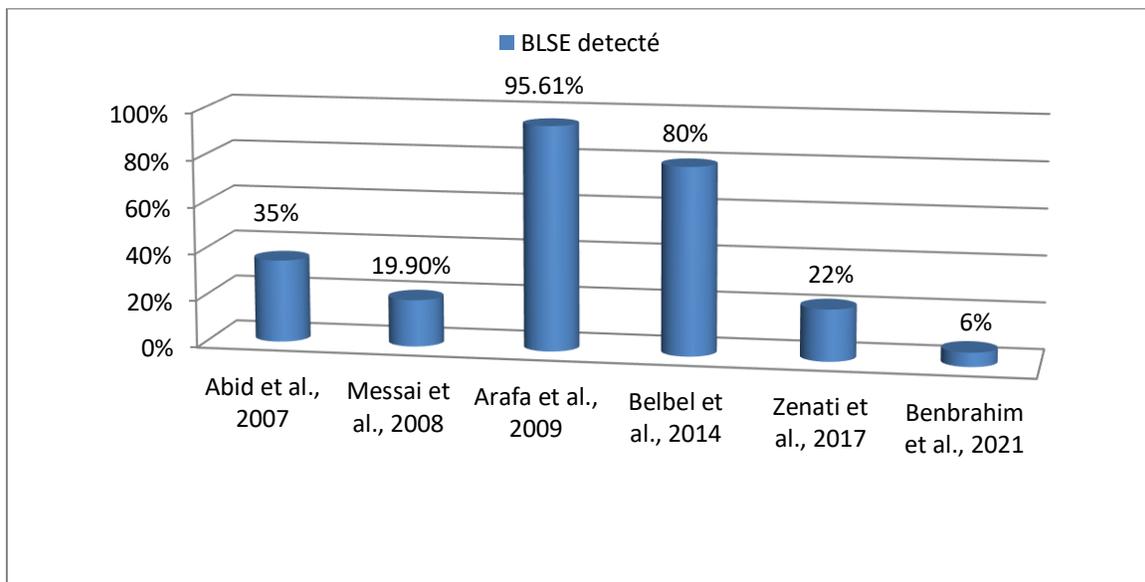


Figure12. Répartition des souches de *Klebsiella pneumoniae* productrices de BLSE

Les résultats des études ont montré que le pourcentage de BLSE détectées est en émergence croissante avec un pourcentage plus élevé dans l'étude de **Arafa et al., 2009** (95.61%) et **Belbel et al., 2014** (80%); plus faible pour **Abid et al., 2007** (35%); **Zenati et al., 2017** (22%); **Messai et al., 2008** (19.9%), et de l'ordre de 6% dans l'étude de **Benbrahim et al., 2021**.

Klebsiella pneumoniae est considéré comme pathogène opportuniste chef de file des bacilles à Gram négatif responsables d'infections nosocomiales et qui montre une résistance à plusieurs antibiotiques responsable de la synthèse des enzymes qui bloquent l'action de presque tous les β-lactamines dits à large spectre. Des enzymes ont été détectés par PCR simple et séquençage dans l'étude de **Messai et al., 2008**; **Belbel et al., 2014**; **Zenati et al., 2017** et

Benbrahim et al., 2021 et seulement séquençage par l'électrophorèse en champ pulsé dans l'étude de **Abid et al., 2007**. Le CTX-M-15 a été isolé dans les études de **Messai et al., 2008** ; **Belbel et al., 2014** ; **Zenati et al., 2017**. Le type CTX-M-3 a été isolé dans l'étude de **Arafa et al., 2009** et **Zenati et al., 2017**.

Pour **Belbel et al., 2014** à Annaba, les gènes TEM-1 ;et SHV variant ont été isolés et la détection du premier rapport de CTX-M-38 (groupe CTX-M-9). **Benbrahim et al., 2021** a aussi rapporté la présence des gènes de bla CTX-M (groupe 1) 86.7% et blaTEM (56.8%), ces résultats sont similaires à ceux de **Alibi et al., 2015** sur le blaCTX-M (groupe 1) en Tunisie ,Dans une étude égyptienne, blaCTX-M a été signalé dans trois cas et blaTEM a été détecté dans un seul cas **Ahmed et al., 2013** et dans une autre étude réalisée en Corée par **Jung et al., 2018**, seuls le groupe 1 blaCTX-M (75,9 %) et/ou le groupe 9 blaCTX-M (20,5 %) ont été signalés.

4.3. *Proteus vulgaris* et *Providenciastuartii*

Dans l'étude de **Iabadene et al., 2009** , 5 souches ont été isolées, ce sont *P. vulgaris* (n = 4) et *P. stuartii* (n = 1) à partir des prélèvements d'urine et de sang.

L'analyse de cette étude a montré que toutes les souches testées étaient sensibles à l'imipénème, 5 souches étaient résistantes à la ceftazidime tandis qu'une résistance modérée à la pipéracilline, la ceftoxime et la céfotaxime a été observée.

Tableau 9. Résultats de sensibilité de *Proteus vulgaris* et *Providencia stuartii*

Isolate	Species	MIC (µg/ml)					Coresistances
		PIP	CTX	CAZ	FEP	IPM	
Pv5	<i>P. vulgaris</i>	16	32	>256	32	1	K, TMP, SXT, CS, TE
TcPv5		16	32	>256	16	0.25	K, TMP, SXT
Pv7	<i>P. vulgaris</i>	32	32	>256	16	1	K, TMP, SXT, CS, TE
TcPv7		32	32	>256	8	0.125	K, TMP, SXT
Pv8	<i>P. vulgaris</i>	16	32	>256	32	1	K, TMP, SXT, CS, TE
TcPv8		16	16	>256	8	0.125	K, TMP, SXT
Pv9	<i>P. vulgaris</i>	32	32	>256	8	1	K, TMP, SXT, CS, TE
TcPv9		32	32	>256	8	0.25	K, TMP, SXT
Ps5	<i>P. stuartii</i>	32	32	>256	8	2	GM, TM, K, TMP, SXT, CS, TE, C
TcPs5		32	32	>256	8	0.125	TMP

^a Tc, transconjugant; PIP, piperacillin; CTX, ceftoxime; CAZ, ceftazidime; FEP, cefépine; IPM, imipenem; K, kanamycin; TMP, triméthoprim; SXT, triméthoprim-sulfaméthoxazole; CS, colistin; TE, tetracycline; GM, gentamicin; TM, tobramycin; C, chloramphénicol.

Dans l'étude de **Iabadene et al., 2009**, les 5 souches testées étaient productrices de BLSE (*P. vulgaris* (n = 4) et *P. stuartii* (n = 1)).

Les résultats de **Iabadene et al., 2009** ont rapporté le premier gène bla PER-1 chez les deux espèces *Proteus vulgaris* et *Providencia stuartii* à Alger. Ils montrent, de ce fait, que le gène blaPER1 est présent dans le sud de la Méditerranée et probablement en Afrique.

4.4. E. coli

La répartition des souches d'*E. Coli* en fonction des prélèvements montre que:

Pour l'étude de **Messai et al., 2006** et **Betitra et al., 2014** le taux d'isolement d'*E. coli* est de 86,69% et 100% respectivement, pour **Nabti et al., 2019**, à partir de 426 souches d'entérobacteries, 252 souches soit, un taux de 59.2% d'*E. coli* est prélevé à partir de l'urine et 72 souches d'*E. coli* (63,71%) pour l'étude de **Henniche et al., 2021**. D'autre part, dans l'étude de **Ayad et al., 2016** un nombre de 239 souches d'*E.coli* ont été recueillis à partir de différentes origines

Pour l'étude de **Zenati et al., 2019** les services les plus affectés sont la maternité et l'urologie. En effet, *Escherichia coli* est le germe le plus impliqué dans les infections urinaires selon l'étude **Betitra et al., 2014** ; dans cette dernière étude les souches collectées isolées par les patients externes atteints d'une infection urinaire seulement.

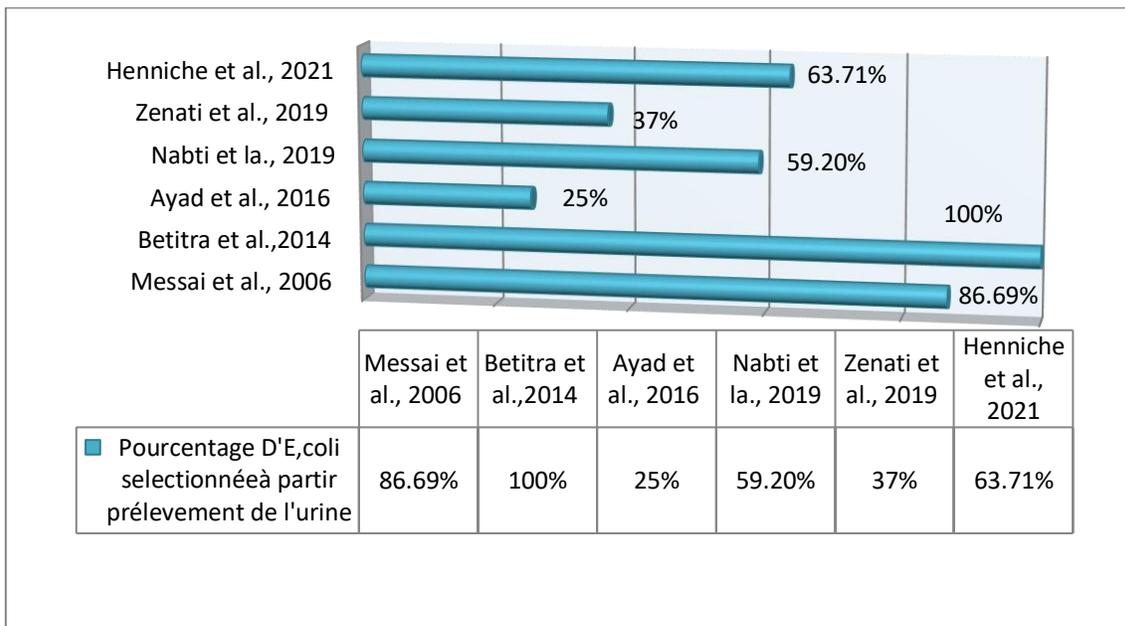


Figure 13. Répartitions de souches d'*E.coli* isolés à partir de l'urine

Le profil de résistance aux antibiotiques des souches d' *E.coli* analysées montrent que les souches cliniques d' *E.coli* présentent une prévalence d'isolement élevée des BLSE particulièrement chez les patients hospitalisés notamment le service de l'infectiologie urinaire suivi par les services de chirurgie. Ceci se traduit par un taux élevé de résistance aux antibiotiques, en particulier :

- Les quinolones avec un taux de 80% dans l'étude de **Betitra et al., 2014**, les travaux de **Henniche et al., 2021** ont montré des résistances de 40,22 % l'acide nalidixique et de 37,09 % à la ciprofloxacine, également, pour l'étude de **Nabti et al., 2019** avec des taux de 75.7% et 73% à acide nalidixique et ciprofloxacine respectivement),
- Les bêta-lactamines : avec une résistance de 69.5% à l'amoxicilline dans l'étude de **Messai et al., 2006** L'analyse de **Henniche et al., 2021** montre une résistance considérable pour l'ampicilline + l'acide clavulanique (66,31 %), **Zenati et al., 2019** a montré une résistance de 85.54% pour Amoxicilline
- L'association sulfaméthoxazole/triméthoprim avec un taux de 74.19% dans l'étude de **Henniche et al., 2021**, et de **64.9%** dans l'étude de **Nabti et al., 2019**
- Toutefois la majorité des souches restent sensibles à l'imipénème.

Les résultats des études sur la production de β -lactamases à spectre étendu (BLSE) qui a concerné *E.coli* est présenté dans la figure14.

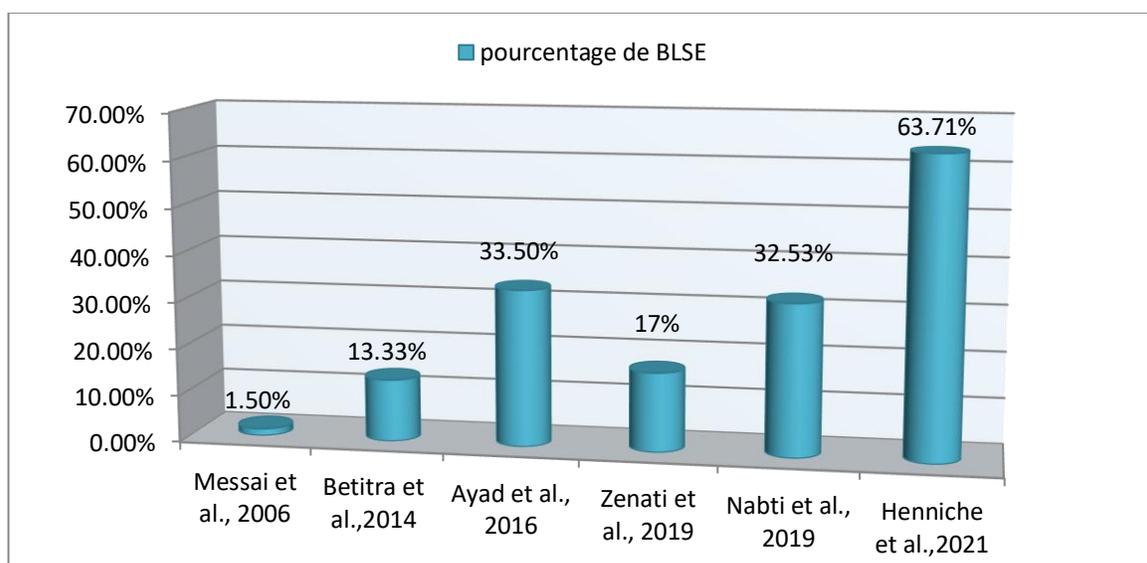


Figure14. Répartition du nombre de souches d' *E. coli* productrices BLSE

Les souches d' *E. coli* productrices de β -lactamase à spectre étendu (BLSE) ont été observées principalement en milieu hospitalier, avec un taux croissant au fil des années **Messai et al., 2006** (1.5%); **Betitra et al., 2014** (13.33%); **Ayad et al., 2016** (33.5%); **Nabti et al., 2019** (32.53%); **Zenati et al., 2019** (17 %) et **Henniche et al., 2021** (63.71%).

Ces études ont rapporté que les enzymes les plus actives sont CTX-M et TEM. Mais le type SHV a été aussi décrit dans l'étude de **Ayad et al., 2016**.

De plus, l'utilisation intensive d'antibiotiques dans les hôpitaux pourrait également contribuer à l'émergence de BLSE selon **Henniche et al., 2021**, celui-ci a démontré que l'utilisation des C3G notamment les molécules usuelles dans les infections urinaires dans la période de l'étude était un facteur de risque important d'apparition de BLSE-EC .

Les souches de *E.coli* dans toutes les études ont été analysées par PCR et le séquençage d'ADN pour détecter les gènes. Le gène AmpC a également été décrit dans l'étude de **Messai et al., 2006** , ces gènes sont rarement trouvés. Selon **Zenati et al., 2019** blaCTX-M-15 a été le plus fréquemment détecté, suivi de blaCTX M-14, blaCTX-M-28, blaCTX-M-1 et blaSHV-12. Ainsi, l'analyse moléculaire réalisée par **Nabti et al., 2019** a montré que l'BLSE-EC isolé produit le gène CTX-M-15 (89%) et le reste (11%) produit le gène CTX-M-14, dans cette étude, il s'agit de la première identification de gène de type OXA-48 et CTX-M de souches d'*E. coli* en Algérie. L'émergence des carbapénémases est un problème sérieux et grave car les carbapénèmes sont considérés comme un dernier recours lors du traitement des infections nosocomiales

4.5. *Salmonella Enterica*

Les isolations ont été réalisées à partir de prélèvement de selles uniquement. Pour l'étude de **Naas et al., 2005** (une souche identifiée *S. enterica* Senftenberg), de **Naas et al., 2011** (200 souches de *S.enterica* sérotype Infantis) et **Kermas et al., 2012** (14 souches de *Salmonella enterica*, 10 souches de sérotype Brunei et 4 souches de sérotype Heidelberg),

Pour **Touati et al., 2008** une souche de *Salmonella enterica* sérotype Kedougou a été identifiée à partir d'un échantillon de sang. Aussi, deux nouveaux ont présenté des cultures sanguines positives dans l'étude de **Naas et al., 2011** et une autre souche a été isolée à partir de liquide gastrique .

L'étude de la sensibilité aux antibiotiques a montré des résistances importantes de différents sérotypes de souche *Salmonella Enterica* à l'ensemble des antibiotiques testés, en particulier l'amoxicilline, la ticarcilline, la pipéracilline, les céphalosporines, le triméthoprime-sulfaméthoxazole, l'amikacine, la gentamicine, la netilmicine, la tobramycine et la streptomycine.

D'après les analyses des études sur les souches de *Salmonella enterica* productrices de BLSE, nous avons établis le diagramme suivant :

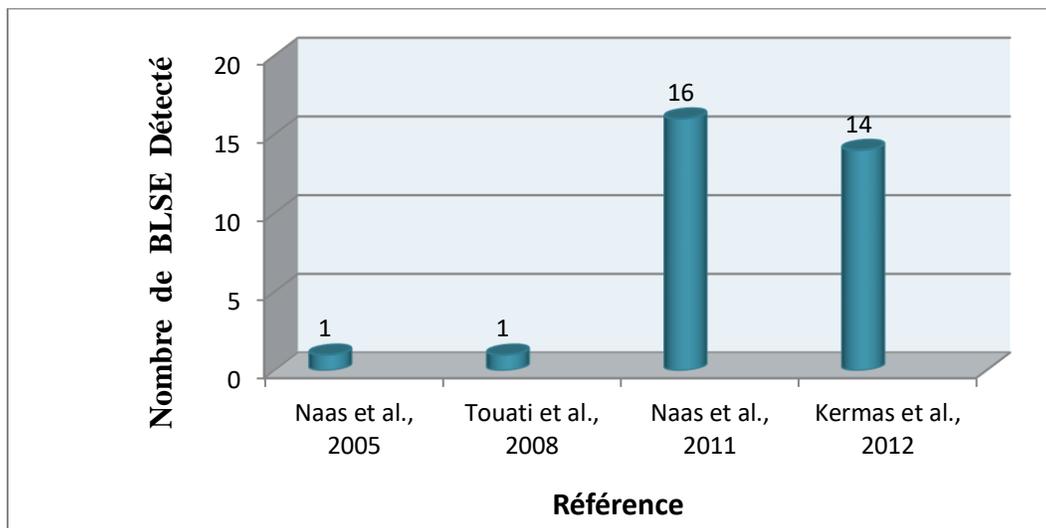
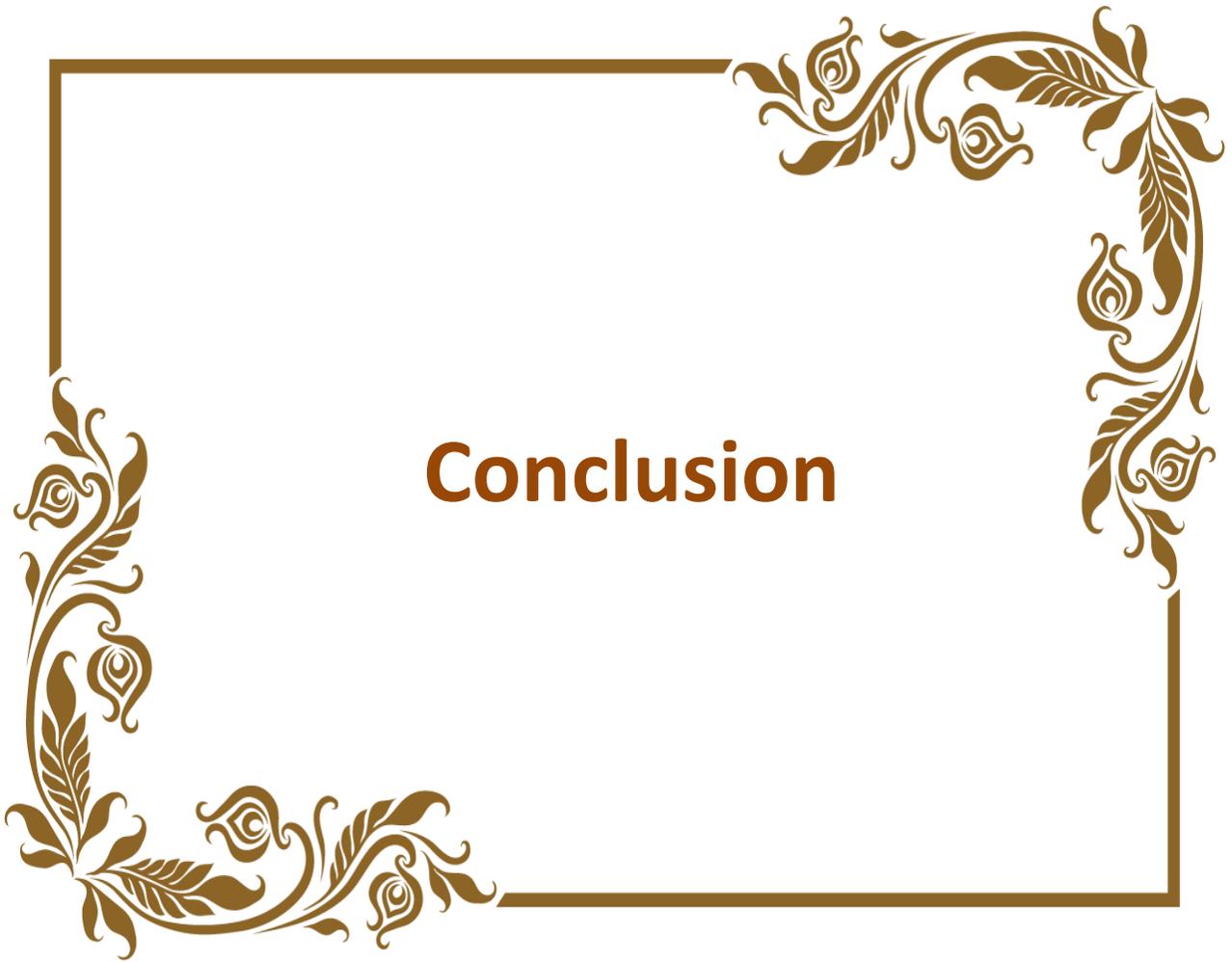


Figure 15. Répartition du nombre de souches de *Salmonella enterica* productrices de BLSE

Les premières souches de *Salmonella enteritidis* présentant des BLSE en Afrique ont été identifiées en 1988 en Tunisie par **Hammami et al., 1991**. Dans les études réalisées en milieu hospitalier, l'émergence des *Salmonella spp* représente un risque pour la santé publique ceci est lié à la résistance aux β -lactamines chez le *Salmonella enterica*.

Cependant, des salmonelles résistantes aux céphalosporine ont été fréquemment signalées dans le monde ces dernières années, y compris en Algérie (**Naas et al., 2011**). Il s'agissait de la première émergence signalée de des enzyme qui ont été recherchés par réaction en chaîne de polymérase (PCR) et séquençage, le TEM-4 en Algérie par la souche de *Salmonella Brunei*, et le premier cas signalé de CTX-M-15, y compris des souches de *Salmonella Heidelberg* (**Kermas et al., 2012**), Infantis (**Naas et al., 2011**) et Kedougou (**Touati et al., 2008**). Aussi, les études de **Moubareck et al., 2005** au Liban ; **Archambault et al., 2006** en Thaïlande ; **Boulgarie :**

Denmark et **Kentucky Weill et al., 2004** en France et au Sénégal ont signalé la présence du gène CTX-M-15 chez *S. enterica* de sérotypes Typhimurium et pour le CTX-M-3 il s'agit du premier signalement de l'enzyme en Algérie par le sérotype *S. enterica* Senftenberg (**Naas et al., 2005**).



Conclusion

conclusion

Conclusion :

Les antibiotiques jouent un rôle important dans les parcours de soins et de santé, mais son utilisation excessive est à l'origine de l'émergence de phénomènes de résistance, affectant notamment les milieux hospitaliers et communautaires

Les résultats des études et les recherches scientifiques en Algérie ayant pour thème la détection de BLSE a montré une émergence croissante des bactéries productrices de BLSE. Dans notre étude nous avons réalisé une sélection d'articles scientifiques, traitant le thème des BLSE chez les entérobactéries isolées au niveau des hôpitaux dans les différentes régions de l'Algérie. Ces dernières occupent une grande place dans les infections nosocomiales et communautaires concernat les BLSE détectée chez les bactéries étudiées *Enterobacter cloacae*, *Salmonella enterica*, *Proteus vulgaris* et *Providencia stuartii*, *E.coli*, et *K. pneumoniae*.

Après l'analyse des résultats, nous avons constaté que la résistance aux C3G pour les souches *Enterobacter cloacae*, *Proteus vulgaris* et *Providencia stuartii*, *Salmonella enterica*, *E.coli* et *K. pneumoniae* est très élevée ainsi qu'une émergence des carbapénémases chez *E. coli* et *Klebsiella pneumoniae*. D'autre part, plusieurs types de BLSE sont décrites en Algérie (CTX-M, TEM, PER, VEB ...etc.), CTX-M étant la plus répandue et considérée actuellement comme vecteur mondiale de la résistance. Ces résultats sont liés à la consommation excessive des antibiotiques.

Enfin, la propagation de souches résistantes productrices de β -lactamases à spectre étendu nécessite une surveillance et une mise en œuvre attentive des politiques d'utilisation des antibiotiques et des paramètres et stratégies associés pour lutter contre la résistance aux antibiotiques. De manière générale, les BLSE sont particulièrement présentes en Algérie, et nécessitent des mesures de contrôle strictes



**Les Références
Bibliographiques**

Références Bibliographiques

A. Muller, I. Patry , D. Talon, C. Cornette, J.M. Lopez-Lozano, P. Plésiat, X. Bertrand. Mise en place d'un outil informatisé de surveillance de la résistance bactérienne et de la consommation antibiotique dans un centre hospitalier universitaire. *Pathologie Biologie* 54 **2006.** 112–117

A. Philippon, Entérobactéries des bêta-lactamines, Volume, Issue, /**2008,** Pages, ISSN 2211-9698.

A. Philippon, Résistance bactérienne : définitions, mécanismes, évolution. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Maladies infectieuses, 8-006-N-10, **2008.**

Afssaps. 2005. Spectres d'activité Antimicrobienne. 251P.

Ahmed, O. I., El-Hady, S. A., Ahmed, M., and Ahmed, I. Z. 2013. Detection of bla SHV and bla CTXM genes in ESBL producing *Klebsiella pneumoniae* isolated from Egyptian patients with suspected nosocomial infections. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics.* 14 (3): 277-283.

Alibi, S., Ferjani, A., and Boukadida, J. Molecular. 2015. characterization of extended spectrum beta-lactamases produced by *Klebsiella pneumoniae* clinical strains from a Tunisian Hospital. *Médecine et Maladies Infectieuses.* 45(4): 139-143.

Ambler, R.P., A.F. Coulson, Frère JM, J.M. Ghuysen, B. Joris, M. Forsman, R.C. Levesque, A. Tiraby, et S.G. Waley. 1991. « A standard numbering scheme for the class A β lactamases », no 276: 269-70.

Ambler, R.P. 1980. The structure of beta-lactamase. *Philtrans, R. Soc. Lond.,* B289, 321.

Ambler, RP. 1980. The structure of β -lactamases. *Philos Trans R Soc Lond;* 289: 321- 31.

Amel Ayad, Mourad Drissi, Claire de Curraize, Chloé Dupont, Alain Hartmann, Sébastien Solanas, Eliane Siebor, Lucie Amoureux, Catherine Neuwirth. 2016. Occurrence of ArmA and RmtB Aminoglycoside Resistance 16S rRNA Methylases in Extended-Spectrum β -Lactamases Producing *Escherichia coli* in Algerian Hospitals. *Front. Microbiol.,* 12 September **2016.** [https://doi.org/10.3389/fmicb.01409.](https://doi.org/10.3389/fmicb.01409)

Références Bibliographiques

- Anaïs Veyssiere. (2019).** La résistance aux antibiotiques des bactéries les plus communément rencontrées dans les infections communautaires état des lieux en 2019. Université de Bordeaux, 1-107.
- Arafa N., Smati F., Scheftel J. M., Meunier O. 2009.**Caracterisation phenotypique et genotypique de souches de *Klebsiella pneumoniae* subsp *pneumoniae* isolées a l'hopital universitaire de constantine, Algerie. Sciences & Technologie. C, Biotechnologies : 43- 49.
- Archambault M, Petrov P, Hendriksen RS, et al. 2006.** Molecular characterization and occurrence of extended-spectrum β -lactamase resistance genes among *Salmonella enterica* Serovar Corvallis from Thailand, Bulgaria, and Denmark. *Microb Drug Resist.*12:192–198
- Arlet G, Barrett TJ, Butaye P, Cloeckaert A, Mulvey MR,White DG. 2006.** *Salmonella* resistant to extended-spectrum cephalosporins: prevalence and epidemiology. *Microbes Infect;* 8: 1945–1954.
- Arlet G, Philippon A. 2003** Les nouvelles β -lactamases à l'aube du troisième millénaire. *Rev Fr Lab;*352:41-55.
- Armand-Lefevre L, Leflon-Guibout V, Bredin J, Barguelli F, Amor A, Pages JM, et al. (2003).** Imipenem resistance in *Salmonella enterica* serovar Wien related to porin loss and CMY-4 bêta-lactamase production. *Antimicrob Agents Chemother.*47:1165-8.
- Baba Ahmed, Z., Ayad, A., Mesli, E., Messai, Y., Bakour, R., & Drissi, M. (2012).** CTX-M-15 extended-spectrum β -lactamases in Enterobacteriaceae in the intensive care unit of Tlemcen Hospital, Algeria. *Eastern Mediterranean Health Journal*, 18(4), 382– 386.
- Baba Ahmed-Kazi, Z., Decré, D., Genel, N., Boucherit-Otmani, Z., Arlet, G., & Drissi, M. (2013).** Molecular and epidemiological characterization of enterobacterial multidrug-resistant strains in Tlemcen Hospital (Algeria) (2008-2010). *Microbial Drug Resistance*, 19(3), 185–190.
- Babini GS. and Livermore D.M. 2000,** Antimicrobial resistance amongst *Klebsiella* spp. collected from intensive care units in Southern and Western Europe in 1997–1998, *J. Antimicrob.Chemother.*,45,183–189.

Références Bibliographiques

Barbosa TM, Levy SB. (2000). Differential expression of over 60 chromosomal genes in *Escherichiacoli* by constitutive expression of MarA. J Bacteriol.182:3467-74.

Barika Nour El Houda et Boussaidi Djamila. (2019).Etude de la résistance aux antibiotiques des bactéries isolées à partir des plaies chirurgicales infectées. Université M'hamedBougara de Boumerdes, 93.

Belbel Z., Chettibi H., Dekhil M., Ladjama A., Nedjai S., Rolain J.M. 2014.Outbreak of an armA methyltransferase-producing ST39 Klebsiella pneumoniae clone in a pediatric Algèrian Hospital. Microbial Drug Resistance 20 (4) : 310-315.

Bell J.M., Turnidge J.D., Gales A.C., Pfaller M.A. And Jones R.N. (2002). Prevalence of extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing clinical isolates in the Asia-Pacific region and South Africa, Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 42, 193–198.

Bell JM, Turnidge JD, Jones RN (2003) Prevalence of extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacter cloacae in the Asia-Pacific region: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1998–2001. Antimicrob Agents Chemother 47: 3989-3993.

Benbrahim C., Barka M.S., Benmahdi L., Zatout A., Khadir A. (2021). *Klebsiella pneumoniae* producing extended spectrum β -lactamase in regional military university Hospital of Oran, Algeria : antibiotic resistance, biofilm formation, and detection of blaCTX-M and bla TEM genes. African Journal of Clinical and Experimental Microbioloy 22(1): 28-37.

Betittra Y, Teresa V, Miguel V et al. (2014) Determinants of quinolone resistance in *Escherichia coli* causing community-acquired urinary tract infection in Bejaia, Algeria. Asian Pac J Trop Med 462–467

Bonnet R. 2004. Growing group of extended-spectrum beta-lactamases: the CTX-M enzymes. Antimicrob Agents Chemother.48:1-4.

Bonnet R. Growing group of extended-spectrum β -lactamases : the CTX-M enzymes. AntimicrobAgentsChemother**2004**;48:1-14.

Références Bibliographiques

Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* **2001**;14:933-51.

Bradford PA. Extended-spectrum -lactamases in the 21st century :characterization, epidemiology, and detection of this important resistancethreat. *Clin Microbiol- Rev* **2001** ; 14 : 933-51.

Bratu S, Landman D, Haag R, Recco R, Eramo A, Alam M, et al. Rapid spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City: a new threat to our antibiotic armamentarium. *Arch Intern Med* **2005**;165:1430-5.

Brisse S, Verhoef J. Phylogenetic diversity of *Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella oxytoca* clinical isolates revealed by randomly amplified polymorphic DNA, *gyrA* and *parC* genes sequencing and automated ribotyping. *Int J Syst Evol Microbiol* **2001** ; 51 : 915-24.

Bruckner R, Nuhn M, Reichmann P, Weber B, Hakenbeck R. Mosaic genes and mosaic chromosomes-genomic variation in *Streptococcus pneumoniae*. *Int J Med Microbiol* **2004**;294:157-68.

Bush K, Alarming β -lactamase-mediated resistance in multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Curr Opin Microbiol* **2010**; 13: 558-64.

Bush K, Jacoby GA, Amicosante G, Bonomo RA, Bradford P, Cornaglia G, et al. Comment on: Redefining extended-spectrum betalactamases: balancing science and Clinical need. *J Antimicrob Chemother* **2009**;64:212-3[author reply 13-5].

Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for β lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chem* **1995**; 39: 1211-33.

Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* **2010**; 54: 969-76.

Camille BOSCHER. 2014. Epidémie a *Acinetobacter baumannii* multirésistant dans un service de reanimation polyvalente : évaluation par cas-témoins de l'impact de l'antibiothérapie Thèse, France:Université-De-Lorraine.

Références Bibliographiques

CE. Lemaoui , H. Layaida , A. Badi , N. Foudi . Stratégies actuelles de lutte contre la résistance aux antibiotiques. Journal des Anti-infectieux, **2017**, 2 :1-8.

Chouh F., Siad R., Chater A. 2019. Profil de résistance aux antibiotiques des bacilles Gram négatif isolés à partir des urines au laboratoire de microbiologie au CHU Nedir Mohammed de Tizi-Ouzou durant l'année 2018. Mémoire en pharmacie. 88P.

Colomb-Cotinat M, Lacoste J, Brun-Buisson C, Jarlier V, Coignard B, Vaux S. Estimating the morbidity and mortality associated with infections due to multidrug-resistant bacteria (MDRB), France, **2012**. Antimicrobial Resistance & Infection Control 2016.

Colomb-Cotinat M, Lacoste J, Coignard B, Vaux S, Brun-Buisson C, Jarlier V. Morbidité et mortalité des infections à bactéries multi-résistantes aux antibiotiques en France en 2012. Étude Burden BMR, rapport - Juin 2015. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire , **2015**. 21 p.

Coque TM, Baquero F, Canton R. Increasing prevalence of ESBL-producing enterobacteriaceae in Europe. Euro Surveill**2008**;13.

Courvalin P, Bingen E, Leclercq R. L'antibiogramme. Paris: Siska; **2006**.

Dang P, Gutmann L, Quentin C, Williamson R, Collatz E. Some properties of *Serratia marcescens*, *Salmonella paratyphi A*, and *Enterobacter cloacae* with non-enzyme-dependent multiple resistance to beta-lactam antibiotics, aminoglycosides, and quinolones. Rev Infect Dis **1988**;10:899-904.

Datta N, Kontomichalou P. Penicillinase synthesis controlled by infectious R factors in Enterobacteriaceae. Nature **1965** ; 208 : 239-41

De Champs C, Sirot D, Chanal C, Poupert MC, Dumas MP, Sirot J. Concomitant dissemination of three extended-spectrum beta-lactamases among different Enterobacteriaceae isolated in a French hospital. J Antimicrob Chemother. **1991** Apr;27(4):441-57.

Decrea .D, Acinetobacter baumannii et résistance aux antibiotiques : un modèle d'adaptation, revuefrancophonedeslaboratoires-avril-**2012**-N°441.

Références Bibliographiques

Drawz SM, Bonomo RA. Three decades of beta-lactamase inhibitors. *Clin Microbiol Rev* **2010** ; 23 : 160-201.

EL bouamri. M.,(2017). Etude épidémiologique-moléculaire d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi au CHU de Marrakech. Thèse de doctorat de l'université Mohammed V – Rabat, 20- 50 p.

El hani D., (2012). Les bêta-lactamases à spectre étendu : le défi s'accroît. *Annales de Biologie Clinique*. Volume 70, numéro 2, **Mars-Avril 2012** .

Ensor V.M., Shahid M., Evans J.T. and Hawkey P.M., Occurrence, prevalence and genetic environment of CTX-M beta-lactamases in Enterobacteriaceae from Indian hospitals, *J. Antimicrob. Chemother.*, **2006**, 58, 6, 1260-3.

F.Z. Henniche, F.Yamouni, D.Bensersa, H.Sebari, N. Aggoune, A. Chabani, A. Zerouki. 2021. productrices de bêta-lactamases à spectre élargi chez l'enfant : fréquence, facteurs de risque et alternatives thérapeutiques. *Journal de pédiatrie et de puériculture* 34 (2021) 223—228.

Fam N., Leflon-Guibout V., Fouad S., Aboul-Fadl L., Marcon E., Desouky D., CTX-M-15-producing *Escherichia coli* clinical isolates in Cairo (Egypt), including isolates of clonal complex ST10 and clones ST131, ST73, and ST405 in both community and hospital settings, *Microb. Drug. Resist.*, **2011**, 17, 6773.

Farah Abid, Boutefnouchet Nafissa, Dekhil Mazouz, Bouzerna Noureddine. *Klebsiella pneumoniae* productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) isolées dans les hôpitaux de la ville de Annaba, Algérie. *Scientific Study & Research*. Vol VIII, No. 2 (**2007**). ISSN 1582-540x.

Foley SL, Lynne AM. Food animal-associated *Salmonella* challenges: Pathogenicity and antimicrobial resistance *J Anim Sci* **2008**;14(Suppl):E173–E187.

Geslin P, Buu-Hoi A, Fremaux A, Acar JF. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: an epidemiological survey in France, **1970-1990**. *Clin Infect Dis* **1992**;15:95-8.

Références Bibliographiques

Ghafourian S., Sekawi Z., Neela V., Khosravi S., Rahbar M. and Sadeghifard N., Incidence of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in patients with urinary tract infection, Sao. Paulo. Med. J., **2012**, 130, 1, 37-43.

Gharout, A., Touati, A., Benallaoua, S., Guillard, T., Brasme, L., Madoux, J., & De Champs, C. (2012). CTX-M from community-acquired urinary tract infections in Algeria. African Journal of Microbiology Research, 6(25), 5306–5313.

Giske CG, Sundsfjord AS, Kahlmeter G, Woodford N, Nordmann P, Paterson DL, et al. Redefining extended-spectrum betalactamases: balancing science and clinical need. J Antimicrob Chemother **2009**;63:1—4.

Grare M. 2009. De la genèse d'une nouvelle classe d'antibactériens à base de polyphénols cycliques de type calixarène. Etude moléculaire (s), cellulaire (s) et structurale (s) en vue de l'identification des cibles d'action : le cas du para-guanidinoéthylcalix[4]arène. Thèse de Doctorat. Université Henri Poincaré, Nancy-I. 263P.

GUARDABASSI L., COURVALIN P. Modes of antimicrobial action and mechanisms of bacterial resistance. In : Aarestrup F.M. (Ed.), Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin. ASM Press : Washington, **2006**, 1-18.

Gutmann L, Billot-Klein D, Williamson R, Goldstein FW, Mounier J, Acar JF, et al. Mutation of *Salmonella paratyphi* A conferring cross-resistance to several groups of antibiotics by decreased permeability and loss of invasiveness. Antimicrob Agents Chemother **1988**;32: 195-201.

Gutmann L, Billot-Klein D, Williamson R, Goldstein FW, Mounier J, Acar JF, et al. Mutation of *Salmonella paratyphi* A conferring cross-resistance to several groups of antibiotics by decreased permeability and loss of invasiveness. Antimicrob Agents Chemother **1988**;32: 195-201.

Haeggman S, Löfdahl S, Paauw A, Verhoef J, Brisse S. Diversity and evolution of the class A chromosomal beta-lactamase gene in *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother **2004** ;48:2400-8.

Références Bibliographiques

Hakenbeck R, König A, Kern I, Van der Linden M, Keck W, Billot Klein D, et al. Acquisition of five high-Mr penicillin-binding protein variants during transfer of high-level beta-lactam resistance from *Streptococcus mitis* to *Streptococcus pneumoniae*. *J Bacteriol* **1998**;18: 1831-40.

Hammami A, Arlet G, Ben Redjeb S, Grimont F, Ben Hassen A, Rekik A, Philippon A. Nosocomial outbreak of acute gastro enteritis in a neonatal intensive care unit in Tunisia caused by multiply drug resistant *Salmonella* *Wien* producing SHV-2 beta-lactamase. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **1991**;10: 641–646

Harris, P. 2015. « Clinical management of infections caused by Enterobacteriaceae that express extended-spectrum β -lactamase and AmpC enzymes ». *Care Med*, no36: 056–073.

Hassen Iabadene , Caroline Dallenne, Yamina Messai, Delphine Geneste, Rabah Bakour, Guillaume Arlet. Emergence of Extended-Spectrum -Lactamase PER-1 in *Proteus vulgaris* and *Providencia stuartii* Isolates from Algiers, Algeria. *ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY*, Sept. **2009**, p. 4043–4044.

Hawkey, P. M. (2008). Prevalence and clonality of extended-spectrum beta-lactamases in Asia. *Clin Microbiol Infect*, 14 (Supp 1),159-65.

Hnich, H. (2017). La résistance bactérienne: mécanismes et méthodes de detection au laboratoire (Doctoral dissertation, Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah).

(<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/resistance-antibiotiques>)

(anonyme1)

Hocquet D, Llanes C, Patry I, El Garch F, Plesiat P. Deux systèmes d'efflux exprimés simultanément dans des souches cliniques de *Pseudomonas aeruginosa*. *Pathol Biol* **2004**;52:455-61.

Humeniuk C, Arlet G, Gautier V, Grimont P, Labia R, Philippon A. Beta-lactamases of *Kluyvera ascorbata*, probable progenitors of some plasmid-encoded CTX-M types. *Antimicrob Agents Chemother* **2002**;46:3045-9.

Références Bibliographiques

Iabadene, H., Messai, Y., Ammari, H., Ramdani-Bouguessa, N., Lounes, S., Bakour, R., & Arlet, G. (2008). Dissemination of ESBL and Qnr determinants in *Enterobacter cloacae* in Algeria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 62(1), 133–136.

Inserm (institut national de la santé et la recherche médicale) dossier réalisé en collaboration avec Jean-Luc Mainardi, unité 1138 Inserm/Sorbonne. 2017. Consulté 30/03/2018 <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/resistance-antibiotiques>.

Institut de veille Sanitaire (InVS). Etude Burden BMR : morbidité et mortalité des infections à bactéries multi-résistantes aux antibiotiques en France en 2012 [Internet]. France; 2015 juin p. 21. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr>

Isenberg H Enterobacteriaceae. In : **Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR** : Infectious Diseases. Saunders, 1992 : 1463-1478.

Isendahl J., Turlej-Rogacka A., Manjuba C., Rodrigues A., Giske C.G., Naucler P., Fecal carriage of ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae* in children in Guinea-Bissau: a hospital-based cross-sectional study, *PLoS One*; 2012, 7, 51981

Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new beta-lactamases. *N Engl J Med* 2005;352:380-91.

Jacoby GA. Beta-lactamase nomenclature. *Antimicrob Agents Chemother* 2006 ; 50 : 1123-9.

Jean-Luc Aboya Moroh. (2013). Résistance bactérienne et phyto-molécules antimicrobiennes issues de Morinda morindoides. université de Bretagne occidentale. p.214

Jung, Y., Lee, S. S., Song, W., Kim, H. S., and Uh, Y. In vitro activity of flomoxef against extended spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Korea. *Diag Microbiol Infect Dis.* 2018; 94 (1): 88-92.

Khalaf NG, Eleteby MM, Hanson N.D., Characterization of CTX-M ESBLs in *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates from Cairo, Egypt, *BMC Infect. Dis.*, 2009, 9, 84.

Khennouchi, N. C., Loucif, L., Boutefnouchet, N., Allag, H., & Rolain, J. M. (2015). MALDI-TOF MS as a tool to detect a nosocomial outbreak of extended-spectrum-

Références Bibliographiques

β -lactamase- and ArmA methyltransferase-producing *Enterobacter cloacae* clinical isolates in Algeria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(10), 6477–6483.

Kingsley S.A., Verghese S., First Report of OXA-4, an ESBL Isolated from *Pseudomonas aeruginosa* a South Indian Strain, *Indian J. Microbiol.*, **2013**, 53, 3, 308-14.

Kiouba J-C. 2002. L'usage des antibiotiques en milieu hospitalier. Thèse de Doctorat. Université de Bamako. 75P.

l'influx et de l'efflux membranaires chez *Escherichia coli* ST131. Thèse de doctorat en

Labid, A., Gacemi, D., Timinouni, M., Amoura, K., & Rolain, J. (2014). High prevalence of extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producers in fatal cases of pediatric septicemia among the Enterobacteriaceae in the pediatric hospital of Annaba, Algeria. *African Journal of Microbiology Research*, 8(9), 947–954.

Lagha, N., Hassaine, H., Robin, F., Bonnet, R., & Abdelouahid, D.-E. (2016). Prevalence and molecular typing of extended-spectrum -lactamases in *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* and *Citrobacter freundii* isolates from Laghouat Hospital, Algeria. *African Journal of Microbiology Research*, 10(35), 1430–1438.

Larbi Zakaria Nabti, Farida Sahli, Nadia Radji, Wahiba Mezaghcha, Lounis Semara, Salim Aberkane, Manon Lounnas, Jerome Solasso, Marie-Noelle Didelot, Helene Jean-Pierre, Yann Dumont, and Sylvain Godreuil. 2019. microbial drug resistance; Volume 00, Number 00, 2019. DOI: 10.1089/mdr.2018.0314.

Lefort A, Nicolas-Chanoine M-H. Les entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (BLSE) et les céphalosporines de troisième génération en 2012. *J AntiInfect.* juin **2012**;14(2):51-7.

Livermore DM, Yuan M. Antibiotic resistance and production of extended-spectrum beta-lactamases amongst *Klebsiella* spp. from intensive care units in Europe. *J Antimicrob Chemother.* **1996** Sep;38(3):409-24.

Livermore DM. β -lactamases in laboratory and clinical resistance. *ClinMicrobiol- Rev* **1995** ; 8 : 557-84.

Références Bibliographiques

Lonchel C.M., Meex C., Gangoue-Pieboji J., Boreux R., Assoumou M.C., Melin P., Proportion of extended-spectrum beta lactamase-producing Enterobacteriaceae in community setting in Ngaoundere, Cameroon, *BMC Infect. Dis.*, **2012**, 12:5.

Luvsansharav U.O., Hirai I., Nakata A., Imura K., Yamauchi K., Niki M., Komalamisra C., Kusolsuk T. and Yamamoto, Y., Prevalence of and risk factors associated with faecal carriage of CTX-M betalactamase- producing Enterobacteriaceae in rural Thai communities, *J. Antimicrob Chemother*, **2012**, 67 , 7, 1769-74

Manikandan S., Ganesapandian S., Singh M., Kumaraguru A.K., Emerging of multidrug resistance human pathogen from urinary tract infection, *Curre. Res. Bacteriol.*, **2011**, 4, 9-15.

Matsumoto Y, Ikeda F, Kamimura T, Yokota Y, Mine Y. Novel plasmid-mediated beta-lactamase from *Escherichia coli* that inactivates oxyimino-cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* **1988** ; 32 : 1243-6.

Maurer FP, Castelberg C, Quiblier C, et al. Evaluation of carbapenemase screening and confirmation tests with Enterobacteriaceae and development of a practical diagnostic algorithm. *J Clin Microbiol* **2015**; 53: 95-104.

Meradi, L., Djahoudi, A., Abdi, A., Bouchakour, M., Perrier Gros Claude, J. D., & Timinouni, M. (2011). Résistance aux quinolones de types qnr, aac (6')-Ib-cr chez les entérobactéries isolées à Annaba en Algérie. *Pathologie Biologie*, 59(4), 73–78.

Messai Y., Labadene H., Benhassine T., Alouache S., Tazir M., Gautier V., ...and Bakour R.2008.Prevalence and characterization of extended-spectrum b-lactamases in *Klebsiella pneumoniae* in Algiers hospitals (Algeria). *Pathologie Biologie* 56(5) :319-325.

Microbiologie. Université Pierre et de Marie Curie, 21-26p.

Moubareck C, Doucet-Populaire F, Hamze M, Daoud Z, Weill FX.First extended-spectrum- β - lactamase (CTX-M-15)-producing *Salmonella enterica* serotype Typhimurium isolate identified in Lebanon. *Antimicrob Agents Chemother.* **2005**;49: 864–865.

Mulgrave L., Extended broad-spectrum betalactamases in Australia, *Med. J .Aust.*, **1990**,152, 444–445.

Références Bibliographiques

- Muylaert A. et Mainil J.g. (2012).** Résistances bactériennes aux antibiotiques : Les mécanismes et leur « contagiosité. *Ann. Méd. Vét*, 156, 109-123.
- Naas T, Bentchouala C, Cuzon G, Yaou S, Lezzar A, Smati F, Nordmann P.** Outbreak of *Salmonella enterica* serotype *Infantis* producing *ArmA* 16S RNA methylase and CTX-M-15 extended-spectrum β -lactamase in a neonatology ward in Constantine, Algeria. *Int J Antimicrob Agents* **2011**;38:135–139.
- Naas T, Bentchouala C, Lima S et al.** Plasmid-mediated 16S rRNA methylases among extended-spectrum- β -lactamase-producing *Salmonella enterica* Senftenberg isolates from Algeria. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64: 866–8.
- Naas T, Nordmann P.** OXA-type β -lactamases. *Curr Pharm Des* **1999**;5:865-79.
- Naas T, Poirel L, Nordmann P.** Minor extended-spectrum β -lactamases. *Clin Microbiol Infect* **2008**;14:42-52.
- Naiemi NA, Duim B, Savelkoul PH, Spanjaard L, De Jonge E, Bart A, et al.** Widespread transfer of resistance genes between bacterial species in an intensive care unit : implications for hospital epidemiology. *J Clin Microbiol* **2005** ; 43 : 4862-4.
- Nasa P., Juneja D., Singh O., Dang R. and Singh A.,** An observational study on bloodstream extended spectrum β -lactamase infection in critical care unit: incidence, risk factors and its impact on outcome, *Eur. J. Intern. Med.*, **2012**, 23, 2, 192-5.
- Nauciel C, Vildé J-L.** Bactériologie médicale, connaissance et pratique. 2^{ème} édition. Paris: Masson; **2005**. 273 p.
- Ndir A., (2015).** Epidémiologie et impact médicaux-économique des infections hospitalières causées par les entérobactéries productrices de β -lactames à spectre étendu au Sénégal. Thèse de doctorat : Epidémiologie. Université de Pierre et Marie Curie, 15p.
- Olson AB, Silverman M, Boyd DA, Mcgeer A, Willey BM, Pong Porter V, et al.** Identification of a progenitor of the CTX-M-9 group of extended-spectrum β -lactamases from *Kluyvergeorgiana* isolated in Guyana. *Antimicrob Agents Chemother* **2005** ; 49 : 2112-5.
- Pantel A., (2015).** Multirésistance des entérobactéries aux antibiotiques, Modulation de

Références Bibliographiques

- Park YJ, Park SY, Oh EJ, Park JJ, Lee KY, Woo GJ, Lee K (2005)** Occurrence of extended-spectrum beta-lactamases among chromosomal AmpC-producing *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, and *Serratia marcescens* in Korea and investigation of screening criteria. *Diagn Microbiol Infect Dis* 51: 265-269.
- Partridge SR, Hall RM.** In34, a complex In5 family class 1 integron containing orf513 and dfrA10. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47: 342-9.
- Pasteran F, Mendez T, Guerriero L, et al.** Sensitive screening tests for suspected class A carbapenemase production in species of Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 1631-9.
- Paterson DL, Bonomo RA.** Extended spectrum -lactamases : a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005 ; 18 : 657-86.
- Paterson, D. L., Hujer, K. M., Hujer, A. M., et al.** Extended-Spectrum β -Lactamases in *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Isolates from Seven Countries: Dominance and Widespread Prevalence of SHV- and CTX-M-Type β Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003; 47 (11): 3554-3560.
- Philippon A, Labia R, Jacoby G.** Extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33(suppl5):1131-6.
- Philippon A, Labia R, Jacoby G.** Extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1989 ; 33 : 1131-6.
- Phillipon, A., Fournier, G., Paul, G., Wedel, G., Nevot, P.:** Détection et distribution des bêta-lactamases à spectre élargi chez les entérobactéries, *Medicinal. Infect.*, 1988, 12, 869.
- PJ Pisella.** SURFACE OCULAIRE. Société Française d'Ophtalmologie, 2015 . C H A P I T R E 1 7, Anti-infectieux, I – ANTIBIOTIQUES EN OPHTALMOLOGIE (G .DE B E L L E M A N I È R E , M . S A L E H) 547. ISBN : 978-2-294-74563-8.
- Poirel L, Lebessi E, Castro M, Fèvre C, Foustoukou M, Nordmann P.** Nosocomial outbreak of extended-spectrum beta-lactamase SHV-5-producing isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in Athens, Greece. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:2277-9.

Références Bibliographiques

Poirel L, Naas T, Nordmann P. Genetic support of extended-spectrum β -lactamases. *Clin Microbiol Infect* **2008** ; 14 : 75-81.

Poirel L, Nordmann P. Acquired carbapenem-hydrolyzing betalactamases and their genetic support. *Curr Pharm Biotechnol* **2002**;3: 117-21.

Rachida Kermas, Abdelaziz Touati, Lucien Brasme, Elisabeth Le Magrex-Debar, Sadjia Mehrane, Characterization of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Salmonella enterica* serotype Brunei and Heidelberg at the Hussein Dey hospital in Algiers (Algeria). *Foodborne Pathogens and Disease*, Mary Ann Liebert, **2012**, 9 (9), pp.803-808.

Rahal, K. : Standardisation de l'antibiogramme à l'échelle nationale selon les recommandations de l'O.M.S., I.N.S.P. Algérie, **1999**.

Raymond S., Han Lee M., Brent C., Schneider K.L., Sauve C.L., Babar K.K., Jimmy A.R., Yuki H., Daniel E.C., Assaf R., Vincent A., Fischetti D.B., Huang R.C., Nowinski M.W., Combination Therapy With Lysin CF-301 and Antibiotic Is Superior to Antibiotic Alone for Treating Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*-Induced Murine Bacteremia, *The J. of Infect. Disea.*, **2014**, 209, 1469–78.

Réjiba S, Mercuri PS, Power P, Kechrid A (2011). Emergence and dominance of CTX-M-15 extended-spectrum β -lactamase among *Escherichia coli* isolates from children. *Microb. Drug Resist.* 17:135- 140.

Rossi F., Baquero F. and Hsueh, P.R., In vitro susceptibilities of aerobic and facultative Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide, *J. Antimicrob. Chemother.*, **2006**, 58, 205-210.

Sabrina Nedjai, Abouddihaj Barguigua, Nassima Djahmi , Loubna Jamali, Khalid Zerouali, Mazouz Dekhil , Mohammed Timinouni. Prevalence and characterization of extended spectrum beta-lactamaseproducing *Enterobacter cloacae* strains in Alg . *J Infect Dev Ctries* **2013**; 7(11):804-811.

Saroj Kumar Sah et al /Int.J. PharmTech Res.2014-2015, 7(2), pp 303-309.

Sirot DL, Goldstein FW, Soussy CJ, Courtieu AL, Husson MO, Lemozy J, Meyran M, Morel C, Perez R, Quentin-Noury C, et al. Resistance to cefotaxime and seven other beta-

Références Bibliographiques

lactams in members of the family Enterobacteriaceae: a 3-year survey in France. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992 Aug;36(8):1677-81.

Souna, D., Amir, A. S., Bekhoucha, S. N., Berrazeg, M., & Drissi, M. (2014). Molecular typing and characterization of TEM, SHV, CTX-M, and CMY-2 β lactamases in *Enterobacter cloacae* strains isolated in patients and their hospital environment in the west of Algeria. *Medecine et Maladies Infectieuses*, 44(4), 146– 152.

Sylvie Carle. (2009). La résistance aux antibiotiques : Un enjeu de santé publique important. *Pharmactuel*, 42, 16.

Tawfik A.F., Alswailem A.M., Shibl and Al-Agamy M.H., Prevalence and genetic characteristics of TEM, SHV, and CTX-M in clinical *Klebsiella pneumoniae* isolates from Saudi Arabia, *Microb. Dru. Resist.*, 2011, 17,3,383-8.

Thabaut A, Acar J, Allouch P, Arlet G, Berardi-Grassias L, Bergogne-Berezin E, Brun Y, Buisson Y, Chabanon G, Cluzel R, et al. Frequency and distribution of beta-lactamases in 1792 strains of *Klebsiella pneumoniae* in France between 1985 and 1988 *Pathol Biol (Paris)*. 1990 May;38(5):459-63.

Thomson KS. Extended-spectrum- β -lactamase, AmpC, and carbapenemase issues. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 1019-25.

Touati A, Benallaoua S, Gharout A, Amar AA, Le Magrex Debar E, Brasme L, Madoux J, De Champs C, Weill FX. First report of CTX-M-15 in *Salmonella enterica* serotype Kedougou recovered from an Algerian hospital. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:479–480.

Touati, A., Brasme, L., Benallaoua, S., Madoux, J., & Gharout, A. (2008). *Enterobacter cloacae* and *Klebsiella pneumoniae* isolates producing CTX-M-15 recovered from hospital environmental surfaces from Algeria. *Journal of Hospital Infection*, 68(2), 183–185.

Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo- β -lactamases: the quiet before the storm? *Clin Microbiol Rev* 2005;18:306-25.

Références Bibliographiques

Weill FX, Perrier-Gros-Claude JD, Demartin M, et al. Characterization of extended-spectrum- β -lactamase (CTX-M-15)-producing strains of *Salmonella enterica* isolated in France and Senegal. *FEMS Microbiol Lett.* **2004**;238:353– 358.

Weldhagen GF, Poirel L, Nordmann P. Ambler class A extended-spectrum β -lactamases in *Pseudomonas aeruginosa*: novel developments and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother* **2003**;47:2385-92.

Y. Messai, T. Benhassine, M. Naim, G. Paul et R. Bakour. Prevalence of β -lactams resistance among *Escherichia coli* clinical isolates from a hospital in Algiers. *Rev Esp Quimioter.*, **2006** Jun;19(2):144-151.

Zenati F, Barguigua A, Nayme K, Benbelaïd F, Khadir A, Bellahsene C, Bendahou M, Hassaine H, Mohammed Timinouni M. **2019.** Characterization of uropathogenic ESBL-producing *Escherichia coli* isolated from hospitalized patients in western Algeria. *J Infect Dev Ctries* 2019; 13(4):291-302.

Zenati k., Sahlic F., Garciab V., Bakourb S., Belhadia D., Rolainb J.M., Touatia A. **2017.** Occurrence and clonal diversity of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* recovered from inanimate surfaces in Algerian hospital environment: First report of *armA*, *qnrB* and *aac(6')-Ib-cr* genes. *Journal of global antimicrobial resistance* 10 : 148- 153.