

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
تعماجي للابلاج تماعنوب  
Université Djilali Bounaama de Khemis Miliana  
Faculté des sciences de la nature et de la vie et des sciences de la terre  
Département de biologie



*Mémoire de fin d'études*

En vue de l'obtention de diplôme de **Master** en

**Domaine** : Sciences de la Nature et de la Vie

**Filière** : Sciences Biologiques

**Spécialité** : Microbiologie Appliquée

## **Epidémiologie des entérobactéries productrices des carbapénémases en Algérie**

**Présenté par:**

- BENBLIDIA Amel
- BOUBEKEUR Rania

**Devant le jury :**

Mr. CHEURFA M.	MCA	Président	(U.D.B Khemis Miliana)
Mr. ACHEK R.	MCA	Promoteur	(U.D.B Khemis Miliana)
Mme. HALFAOUI Z.	MAA	Examinatrice	(U.D.B Khemis Miliana)

**Année universitaire : 2021/2022**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

## **Remerciements**

*On remercie tout premièrement le Dieu tout puissant pour la santé, la volonté d'entamer et la patience qu'il nous a donné durant toutes ces années d'études.*

*Nos remerciements et nos profondes considérations vont d'une façon toute particulière à notre encadreur **Mr ACHÉK Rachid**, on le remercie pour nous avoir encadrés, pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, sa disponibilité et les conseils qu'il nous a généreusement prodigués durant notre préparation de ce mémoire, c'était une grande opportunité et un immense honneur pour nous.*

*Un grand et respectueux remerciement à **Mr .CHEURFA** Maître de conférences-A à l'université Khemis Miliana ; d'avoir accepté de présider le jury de notre mémoire.*

*Un grand remerciement à **Mme HALFAOUI.Z** pour avoir accepté d'examiner ce travail.*

*Et enfin, un grand merci à tous ceux qui nous ont aidé de loin ou de près pour accomplir ce modeste travail.*

## *Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail à :*

*À ceux qui ont légué un sens à mon existence, en me donnant une éducation irréprochable, ceux qui m'ont appuyé nuit et jour durant mon parcours ; à vous mes très chères parents, qui se sacrifient pour moi et pour lesquels je dois le mérite, pour ce qui je suis devenu aujourd'hui.*

*A mes chers, mon mari, mon frère et mes sœurs : pour votre soutien moral et encouragements vous m'avez appris la patience et la concentration sur mon travail. Je vous souhaite un avenir plein d'amour, de bonheur et de succès. Je vous aime beaucoup.*

*A mes amies Wassila et Nadia, A tous ceux qui, par un mot, m'ont donné la force de continuer.*

*A Tout ceux qui m'aiment vraiment et que j'aime.*

***BENBLIDIA Amel***



## *Dédicace*

*Tout d'abord, je tiens à remercier ALLAH de m'avoir donné la force et le courage de mener à bien ce modeste travail et je me remercie pour ma patience, mon endurance et ma lutte depuis que j'ai mis les pieds dans cette université en 2016.*

*Je tiens à dédier cet humble travail à :*

*A mon très cher père AHMED et ma tendre mère FOUZIA pour leur soutien, leur sacrifice et pour être toujours là pour moi*

*A ma grande chère sœur GHADA et mon petit ange  
MOHAMED SALAH EDDINE pour tous*

*A mon fiancé et la meilleure personne que je n'ai jamais connu  
YASSINE*

*A toute ma belle-famille du mon cher beau-père AMEUR à l'ange  
DJINANE*

*Spécial dédicace à vous monsieur ACHEK Rachid pour votre aide précieuse, votre patience et pour le temps que vous m'avez consacré, de tout les encadreur vous êtes le meilleur*

*A Tout ceux qui m'aiment, ma famille, mes amies et mes collègues*

*Aucune dédicace peut exprimer ma gratitude de vous avoir tous dans ma vie*



***BOUBEKEUR Rania***

# Sommaire

## Liste des Tableaux

## Liste des figures

## Liste des abréviations

## Résumé

## Abstract

## الملخص

Introduction .....	1
Partie Bibliographique.....	2
<b>Chapitre I : Entérobactéries.....</b>	<b>5</b>
1. Définition .....	6
2. Taxonomie, historique et actuelle .....	6
3. Caractéristiques bactériologiques.....	7
3.1. Caractéristiques phénotypiques de la famille.....	7
3.2. Caractéristiques génomiques.....	8
3.3. Habitat.....	8
4. Description du genre d'entérobactéries importantes individuelles .....	9
4.1. <i>Escherichia</i> .....	9
4.2. <i>Shigella</i> .....	10
4.3. <i>Salmonella</i> .....	10
4.4. <i>Yersinia</i> .....	11
4.5. <i>Klebsiella</i> .....	12
4.6. <i>Proteus</i> .....	13
4.7. <i>Citrobacter</i> .....	14
4.8. <i>Enterobacter</i> .....	14
4.9. <i>Serratia</i> .....	15
<b>Chapitre II : Résistance des entérobactéries aux carbapénèmes.....</b>	<b>18</b>
1 Introduction .....	19
2 Structure chimique.....	19
3 Mécanisme et spectre d'action .....	21
4 Mécanisme de résistance bactérienne aux carbapénèmes .....	23
5 Les carbapénémases .....	24
5.1 Définition .....	24
5.2 Classification.....	25

5.3 Méthodes de détection des enterobactéries productrices de carbapénémases EPC .....	25
5.3.1 Méthode de suspicion d'EPC « Méthodes semi automatisées, Disques, E-tests».	26
<b>Etude de synthèse des articles .....</b>	<b><a href="#">29</a></b>
1 Introduction .....	30
2 Matériel et méthodes .....	30
2.1 Étude et collecte de données .....	30
2.2 Critères d'exclusion.....	31
2.3 Extraction de données et évaluation de la qualité .....	31
2.4 Mots clés .....	31
3 Résultats obtenus des articles inculs.....	32
3.1 Articles éligibles.....	32
4 Discussion des résultats des études incluses.....	32
Conclusion.....	51
Références bibliographiques	
Annexe	

## *Liste des tableaux*

<i>N°</i>	<i>Désignation</i>	<i>Page</i>
1	Les entérobactéries importantes en médecine humaine et animale	15
2	Spectre d'action du Doripénème	22
3	Spectre d'action de l'Imipénème, Méropénème	22
4	Spectre d'action de l'Ertapénème	23
5	Caractéristiques des études incluses	41
6	Méthodes et résultats des études incluses	44

## *Liste des figures*

<b>N°</b>	<b>Désignation</b>	<b>Page</b>
1	Comparaison structurale du carbapénème par rapport aux pénicillines et céphalosporines	20
2	Structure des carbapénème (structure générale)	20
3	Les cycles carbapénèmes	21
4	Mécanismes de résistance des carbapénèmes chez les bacilles Gram négatif	24
5	Classification d'ambler des carbapénémases	25
6	Test de Hodge modifié pour la détection des carbapénémases	26
7	E-test MBL (Imipénème vs Imipénème/EDTA)	27
8	Principe du test Carba NP	28
9	Organigramme PRISMA du processus de sélection des études incluses	40

## *Liste des Abréviations*

/	Désignation
ADN	Acide désoxyribonucléique
API	Analytical profile index
ATB	Antibiotique
BLSE	Bêta -lactamase a spectre élargi
CNPM	le test CarbaNP modifié
CDS	Codage de la séquence d'ADN
CMI	Concentration Minimale Inhibitrice
C	Cytosine
EPEC	Entéropathogène <i>Escherichia coli</i>
EHEC	Entérohémorragique <i>Escherichia coli</i>
ETEC	Entérotoxigène <i>Escherichia coli</i>
EAEC	Entéroaggregative <i>Escherichia coli</i>
EIEC	Entéroinvasive <i>Escherichia coli</i>
ExPEC	Extraintestinale pathogène <i>Escherichia coli</i>
EDTA	Acide éthylène diamine tétra-acétique
EPC	Entérobactéries Productrices de Carbapénémases
ETP	Ertapénème
EUCA ST	European comity on antimicrobial susceptibility testing
GES	$\beta$ -lactamase guyanaise à spectre étendu
GRA	Gènes de résistance aux antibiotiques
G	Guanine
IMP	Imipénémase Métallo-bêta-lactamase
IVU	infections des voies urinaires
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapénémase
KPPC	Le <i>K. pneumoniae</i> producteur de carbapénémase
MBL	Métallo $\beta$ —lactamases
MRM	Multi résistance aux médicaments
MS/M	Spectrométrie de masse à désorption laser assistée par matrice –

## *Liste des Abréviations*

/	Désignation
ALDI-TOF	Heure de vol
Mb	Méga base
NDM	New Delhi Métallo-bêta-lactamase
OXA	Bêta-lactamase de type oxacillinase
PLP	Protéines de Liaison aux Pénicillines
PCR	Polymérase chaîne réaction
PMQR	émergence de la résistance aux quinolones a médiation plasmidique
PER	Pseudomonas étendu-résistant
Pb	Paire de bases
PAM	Prêt à manger
ST	Séquence Type
STEC	shigatoxigenic <i>Escherichia coli</i>
Test DD	Test de synergie sur doubles disques
TSML	typage de séquence multi locus.
THM	Test de Hodge modifié.
VEB	β-lactamase vietnamienne à spectre étendu
VIM	Métallo-bêta-lactamase codée par Verona Integron

## Résumé

Les entérobactéries productrices de carbapénèmase émergent actuellement au niveau mondial et particulièrement en Algérie. Les infections associées à cette résistance représentent préjudices inquiétant pour la santé publique et posent des problèmes majeurs de traitement du fait d'un nombre limité d'alternatives thérapeutiques. L'objectif de notre étude est l'analyse des différents articles (15 articles) publiés entre 2016 au 2020, qui s'intéressent sur les mécanismes et l'épidémiologie de la résistance des entérobactéries aux carbapénèmes en Algérie. Dans ces études, les souches des entérobactéries sont isolées des prélèvements d'origine animale, alimentaire et d'environnement dans différentes régions d'Algérie. Les méthodes l'identification des isolats les plus utilisés dans ces articles est la technique MALDI-TOF/MS. La sensibilité aux antimicrobiens a été évalué par méthode classique de diffusion de disque sur gélose et le test Carba NP modifié. Les déterminants génétiques des carbapénèmases et de la  $\beta$ -lactamases à spectre étendu (BLSE) ont été étudiées par amplification PCR et séquençage des gènes associés. La parenté clonale des souches isolées a été étudiée par méthode MLST (Multilocus Sequence Typing). Selon les résultats présentés dans différents articles, les espèces les plus prédominantes *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*, la majorité des isolats étaient multi-résistants (MDR) et portaient différents gènes de résistance aux carbapénèmes particulièrement OXA-48-like. L'émergence des entérobactéries productrices de Carbapénèmase constitue toujours un grave problème de santé publique où l'environnement joue un rôle dans la dissémination et la colonisation d'autres hôtes. Des stratégies nationales de lutte contre cette émergence de l'antibio-résistance doivent être installés, en collaboration entre pouvoir publique, professionnels de santé et même citoyens.

**Mots clés :** Entérobactéries, Carbapénèmases, BLSE, Algérie, antibio-résistance, OXA-48-like.

## **Abstract**

Carbapenemase-producing enterobacteria are currently emerging worldwide and particularly in Algeria. Infections associated with this resistance bacteria represent a major concern public health and limit the therapeutic alternatives strategies. The objective of this study is to analyze different reports (15 articles) published between 2016 to 2020, focused on the epidemiology and mechanisms of carbapenemases producing enterobacteria in different regions of Algeria. In these studies, enterobacterial strains are isolated from animal, food and environmental samples. The identification of species was based on classical microbiology methods and MALDI-TOF MS technique. Antimicrobial susceptibility was evaluated using the conventional agar disk diffusion method and the modified Carba NP test. The genetic determinants of carbapenemases and extended spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) have been investigated by PCR and sequencing of associated genes using MLST (Multilocus Sequence Typing) method. According to the results presented in different articles, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* species were mostly isolated, the majority of isolates were multiresistant (MDR) and carried different carbapenem resistance genes especially OXA-48-like. The emergence of carbapenemases producing enterobacteria continues to be a serious public health issue, in which the environment plays a role in the dissemination and colonization to other hosts.

National strategies to combat the emerging of antibiotic resistance must be established, in collaboration between public authorities, health professionals and even citizens.

**Keywords:** Enterobacteriaceae, Carbapenemases, ESBL, Algeria, antibiotic resistance, OXA-48-like.

## الملخص:

تظهر البكتيريا المعوية المنتجة لل carbapénèmase حاليًا على مستوى العالمي والوطني. تسبب العدوى المرتبطة بهذه المقاومة مشاكل على الصحة العامة نظرا لمحدودية البدائل العلاجية. الهدف من دراستنا هو تحليل مقالات مختلفة (15 مقال) المنشورة بين عامي 2016 و2020، والتي تهتم بعلم الأوبئة والآليات الخاصة بمقاومة البكتيريا المعوية لل carbapénème في الجزائر. في هذه الدراسات، يتم عزل سلالات البكتيريا المعوية من عينات الحيوانات والغذاء والبيئة في مناطق مختلفة من الجزائر. وأساليب تحديد العزلات الأكثر استخداماً في هذه المقالات هي تقنية MALDI-MS/TOF.

تم تقييم قابلية مضادات الميكروبات باستخدام طريقة انتشار قرص الأجار التقليدي واختبار Carba NP المعدل. تم فحص المحددات الجينية لل Carbapénèmase والطيف الممتد BLSE -lactamase  $\beta$  من خلال تضخيم PCR و séquençage. تمت دراسة العلاقة النسيجية للسلالات المعزولة باستخدام طريقة MLST (Multilocus Sequence Typing) وفقاً للنتائج المقدمة في المقالات المختلفة، فإن الأنواع الأكثر انتشاراً هما *Escherichia coli* و *Klebsiella pneumoniae*، كانت غالبية العزلات متعددة المقاومة (MDR) وتحمل جينات مختلفة من مقاومة carbapénèmes بشكل خاص OXA-48-like. لا يزال ظهور البكتيريا المعوية المنتجة لل carbapénèmase يمثل مشكلة صحية خطيرة حيث تلعب البيئة دوراً في انتشار و تحكم المضيفين الآخرين. يجب وضع استراتيجيات وطنية لمكافحة ظهور مقاومة المضادات الحيوية، بالتعاون بين السلطات العامة والمهنيين الصحيين وحتى المواطنين.

**الكلمات المفتاحية:** البكتيريا المعوية ، BLSE ، Carbapénémases ، الجزائر ، مقاومة المضادات الحيوية ، OXA-48-like.

# **INTRODUCTION**

## Introduction

Les entérobactéries sont responsables d'infections chez l'homme et les animaux. La pathogénicité de ces bactéries est liée à leur arsenal de facteurs de virulence et leur capacité à résister aux antibiotiques. L'émergence de la résistance antimicrobienne chez les entérobactéries est devenue une préoccupation importante pour la santé publique à échelle mondiale (Banjo et al., 2020).

Les  $\beta$ -lactamines sont une famille d'antibiotiques que ce soit en médecine humaine ou chez les animaux. Néanmoins, suite à l'usage courant, une résistance peut être induite chez les entérobactéries en produisant des  $\beta$ -lactamases dirigées contre ces antibiotiques (Caltagirone et al., 2017). Parmi ces  $\beta$ -lactamases, les bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) comptent parmi les mécanismes de résistance les plus répandus (Teklu et al., 2019).

Les BLSE sont des enzymes qui confèrent une résistance aux pénicillines, aux céphalosporines de première, deuxième, troisième et quatrième génération, et le monobactame (Rahman et al., 2018). La plupart d'entre elles ont été développées par des mutations spontanées de  $\beta$ -lactamases à spectre réduit (Reinthal et al., 2010). De plus, les BLSE sont codées par des gènes appartenant principalement à trois groupes appelés *bla*CTX-M, *bla*TEM et *bla*SHV (Hamad and Mustafa, 2019). Ces gènes sont principalement portés sur des plasmides conjugatifs, facilitant le transfert horizontal de gènes entre groupes bactériens (Jesumirhewe et al., 2020). D'autres types de BLSE moins étudiés ont également été découverts, notamment l'OXA (oxacillinas), la VEB ( $\beta$ -lactamase vietnamienne à spectre étendu), la PER (Pseudomonas étendu-résistant) et la GES ( $\beta$ -lactamase guyanaise à spectre étendu) (Amirkamali et al., 2017).

Les antibiotiques carbapénèmes sont généralement considérés comme le groupe d'agents antimicrobiens le plus puissant avec une efficacité prouvée dans le traitement des patients atteints d'infections bactériennes graves, y compris celles causées par des entérobactéries productrices de  $\beta$ -lactamase à spectre étendu (BLSE) et d'AmpC plasmidique (pAmpC) (Iovleva and Doi, 2017). L'émergence des bactéries résistantes aux carbapénèmes est considérée actuellement comme l'un des problèmes urgents de santé publique, car les carbapénèmes sont souvent utilisés en dernier recours pour traiter les infections bactériennes à Gram négatif (Kelly et al., 2017). La résistance aux carbapénèmes est principalement due à la production de carbapénémases.

De nos jours, les souches d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) sont divisées en trois classes selon la classification d'Ambler : (1) les  $\beta$ -lactamases de classe

A, qui sont inhibées par l'acide clavulanique ou l'acide boronique ; (2) métallo- $\beta$ -lactamases de classe B hydrolysant toutes les  $\beta$ -lactamines sauf l'aztréonam et inhibé par des agents chélatants tels que l'acide éthylène diamine tétra acétique; et (3) les  $\beta$ -lactamases de classe D (oxacillinases), y compris les enzymes de type OXA-48 hydrolysant les carbapénèmes, mais n'hydrolysant que faiblement (ou pas) la céphalosporine et non inhibées par les inhibiteurs classiques (Nordmann et al., 2012a).

Ces carbapénèmases ont été décrites dans le monde entier, certaines d'entre elles sont généralement associées à des régions ou des pays spécifiques. Les carbapénèmases de type OXA-48 ont été détectées pour la première fois chez *K. pneumoniae* en Turquie en 2001 (Mairi et al., 2018). Depuis lors, ces enzymes ont été fréquemment signalées dans plusieurs pays, notamment en Afrique du Nord (Nordmann et al., 2012a).

En Algérie, durant la dernière décennie, différentes études ont focalisées sur cette thématique des entérobactéries productrices des carbapénèmases, de ce fait des travaux réalisés dans plusieurs régions de pays ont mis l'accent sur l'émergence de ce type de résistance chez des souches de différentes origines (infections humaines, portage chez les animaux, et aussi dans les aliments et l'environnement). Dans ce contexte que s'inscrit notre étude en contribuant à regrouper et actualiser les données épidémiologiques d'entérobactéries productrices des carbapénèmases. Dans cette synthèse de méta analyse (mini-review), un nombre assez important des articles publiés en Algérie sur cette problématique ont été consultés, analysés et discutés sous forme d'une collection récapitulative.

**SYNTHÈSE**  
**BIBLIOGRAPHIQUE**

# **CHAPITRE I :**

# **ENTÉROBACTÉRIES**

## **1. Définition**

La famille des entérobactéries est la collection la plus vaste et la plus hétérogène de bâtonnets gram négatif. Plus de 50 genres et des centaines d'espèces et de sous-espèces ont été décrits. Ces genres ont été classés en fonction des propriétés biochimiques, de la structure antigénique et de l'analyse moléculaire de leurs génomes par séquençage des gènes et de la composition des protéines par spectrométrie de masse (**tableau 1**).

Les Entérobactéries se développent rapidement sous conditions aérobies ou anaérobies et sont métaboliquement actifs. Les entérobactéries sont ubiquistes dans la nature, certaines espèces peuvent vivre librement dans diverses niches écologiques, à la fois terrestres et aquatiques, et de nombreuses espèces vivent dans l'intestin des humains et des animaux, y compris les insectes, où elles peuvent provoquer des maladies entériques ou rester à l'état commensal, seul un petit groupe d'espèces est considéré comme pathogène strict (Morales-Lopez et al., 2019; Octavia and Lan, 2014).

Malgré la complexité de cette famille, la plupart des infections humaines sont causées par un nombre réduit de genres et d'espèces (Pfaller, 2015). Les espèces pathogènes de cette famille sont la cause la plus fréquente d'infections des voies urinaires (IVU), et un nombre limité d'espèces sont également des agents étiologiques importants de la diarrhée (Ryan and Ray, 2014).

## **2. Taxonomie, historique et actuelle**

En 2014, il y avait , 51 genres au sein de la famille Enterobacteriaceae, qui sont *Arsenophonus*, *Biostraticola*, *Brenneria*, *Buchnera*, *Budvicia*, *Buttiauxella*, *Cedecea*, *Citrobacter*, *Cosenzaea*, *Cronobacter*, *Dickeya*, *Edwardsiella*, *Enterobacter*, *Erwinia*, *Escherichia*, *Ewingella*, *Gibbsiella*, *Hafnia*, *Klebsiella*, *Kluyvera*, *Leclercia*, *Leminorella*, *Lonsdalea*, *Mangrovibacter*, *Moellerella*, *Morganella*, *Obesumbacterium*, *Pantoea*, *Pectobacterium*, *Phaseolibacter*, *Photorhabdus*, *Plesiomonas*, *Pragia*, *Proteus*, *Providencia*, *Rahnella*, *Raoultella*, *Saccharobacter*, *Salmonella*, *Samsonia*, *Serratia*, *Shigella*, *Shimwellia*, *Sodalis*, *Tatumella*, *Thorsellia*, *Trabulsiella*, *Wigglesworthia*, *Xenorhabdus*, *Yersinia* et *Yokenella* (Octavia and Lan, 2014).

10 nouveaux genres ont vint s'ajouter à cette famille depuis la troisième édition de livre *The Prokaryotes* en 2006, et quatre nouveaux genres ont été créés à la suite de l'isolement de nouveaux organismes, *Thorsellia* en 2006 (Kämpfer et al., 2006), *Biostraticola* en 2008 (Verborg et al., 2008), *Gibbsiella* en 2010 (Brady et al., 2010), et *Mangrovibacter* en 2010 (Rameshkumar et al., 2010).

Six nouveaux genres ont été créés par reclassement : *Cosenzaea* par transfert de *Proteus myxofaciens* (Giammanco et al., 2011), *Cronobacter* par transfert d'*Enterobacter sakazakii* (Iversen et al., 2008; Iversen et al., 2007), *Dickeya* par transfert de *Pectobacterium chrysanthemi* et *Brenneria paradisiaca* (Condemine and Derout, 2021), *Phaseolibacter* par transfert de la famille *Pseudomonas* (Halpern et al., 2013), *Plesiomonas* par transfert de la famille *Vibrionaceae*, *Shimwellia* par transfert d'*Escherichia blattae* et *Obesumbacterium proteus* biogroup2 (Priest and Barker, 2009), et *Lonsdalea* par transfert de *Brenneria quercina* (Brady et al., 2017). Un genre a été perdu mais le nom existe toujours : *Calymmatobacterium* avait une espèce *C. granulomatis*, qui est maintenant reclassée comme *Klebsiella granulomatis* (Carter et al., 1999). Un autre genre, *Levinea*, ne figure plus depuis 1991. *Levinea* avait deux espèces, *L. amalonatica* et *L. malonatica*, qui ont été reclassés en *Citrobacter amalonaticus* et *C. koseri* en 1982 et 1990, respectivement. Le nombre d'espèces par genre varie de 1 à 22. Vingt-deux genres contiennent une seule espèce, tandis que sept genres comptent plus de dix espèces. *Xenorhabdus* a le grand nombre d'espèce (Auch et al., 2010).

### **3. Caractéristiques bactériologiques**

#### **3.1. Caractéristiques phénotypiques de la famille**

Il n'y a que quelques caractéristiques de la famille qui la différencient d'autres familles étroitement liées telles que les *Vibrionaceae* : le glucose est fermenté, le cytochrome oxydase est négatif et le nitrate est réduit en nitrite. Cependant, il y a aussi des exceptions. Le transfert de *Plesiomonas* dans cette famille ajoute une exception au phénotype commun d'oxydase négative, car *Plesiomonas* est oxydase positive (Octavia and Lan, 2014).

Les endosymbionts n'ont pas beaucoup de caractéristiques de la famille en raison de la réduction substantielle du génome (Akman et al., 2002; Burke and Moran, 2011; Shigenobu et al., 2000; Toh et al., 2006). Les caractéristiques phénotypiques de chaque genre seront discutées séparément dans les sections de genre respectives ci-dessous. Notez que les propriétés

communes partagées par la plupart des genres de la famille ne sont pas reformulées dans la description du genre, y compris être bacille Gram-négatif, aéro-anaérobie facultative, non sporogène, catalase positive, oxydase négative, et capable de réduction du nitrate, sauf si la propriété est une exception pour le genre (Octavia and Lan, 2014).

### **3.2.Caractéristiques génomiques**

Pour les entérobactéries 180 génomes complets couvrant 47 espèces et 21 genres ont été séquencées montrant la diversité familiale, bien que de nombreux génomes proviennent de la même espèce avec la grande majorité des génomes d'*Escherichia* (en particulier *E. coli*), *Salmonella* et *Yersinia* (en particulier *Y. pestis*). Les 21 genres couverts sont *Buchnera*, *Citrobacter*, *Cronobacter*, *Dickeya*, *Edwardsiella*, *Enterobacter*, *Erwinia*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Pantoea*, *Pectobacterium*, *Photorhabdus*, *Proteus*, *Providencia*, *Rahnella*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella*, *Sodalis*, *Wigglesworthia*, *Xenorhabdus*, et *Yersinia* (Octavia and Lan, 2014).

Le génome des entérobactéries comprend un seul chromosome et la taille du génome varie énormément. Les espèces non endosymbiotiques d'Entérobactéries ont un génome de plus de 3 Mb avec une moyenne de 4,938,615 bp et le plus petit génome étant celui de *Edwardsiella tarda* souche FL6-60 de 3,728,801 bp encodant 3,256 CDS. Les 52 génomes complets d'*E. coli* se situaient en moyenne à 5 138 319 pb, allant de 4 557 041 à 5 855 531 pb. La teneur en G+C des endosymbionts varie de 20 % à 29 %, ce qui diffère considérablement de celle des non endosymbiotes, qui varie de 38,9 % à 59,7 %. *S. glossinidius* est à nouveau une exception avec une teneur en G+C de 54,5%, typique des entérobactéries non endosymbiotiques. Sur les 180 génomes complets, 58% des souches séquencées portent un à six plasmides (Octavia and Lan, 2014).

### **3.3.Habitat**

Les entérobactéries sont ubiquistes dans la nature. De nombreuses espèces peuvent vivre librement dans diverses niches écologiques, tant terrestres qu'aquatiques, et certaines sont souvent associées à des animaux, des plantes ou des insectes. Ces microorganismes sont généralement classés en trois catégories : (1) ceux qui peuvent causer des infections humaines ou principalement associés aux humains/animaux et à l'environnement, (2) ceux qui sont associés

aux plantes et à l'environnement, et (3) ceux qui sont associés aux insectes ou les endosymbionts. La démarcation des agents pathogènes des plantes et des humains n'est pas nette, car peu de genres peuvent causer des infections dans les deux cas. Certaines espèces pathogènes associées aux plantes (p. ex., *Agglomérants Pantoea*) et d'insectes pathogènes (p. ex., *Photorhabdus luminescens*) peuvent causer des infections chez les humains en tant qu'hôte accidentel. Certains agents pathogènes pour les humains comme *Salmonella* et *E. coli* O157:H7 peuvent aussi coloniser ou envahir les plantes, et des cas pathologiques ont été associées à la consommation de produits végétaux crus qui peuvent être le résultat de bactéries vivants à l'intérieur des tissus végétaux plutôt qu'à la surface (Tyler and Triplett, 2008).

#### **4. Description du genre d'entérobactéries importantes individuelles**

##### **4.1. *Escherichia***

*Escherichia* a été nommé en l'honneur de Theodor Escherich, qui a d'abord isolé l'espèce type du genre (Castellani, 1919). Le genre contient cinq espèces : *E. albertii*, *E. coli*, *E. fergusonii*, *E. hermannii* et *E. vulneris*. *Escherichia albertii* est une nouvelle espèce nommée depuis la dernière édition de livre -The prokaryote- (Rosenberg, 2013). Le genre *Escherichia* est polyphylétique en raison de l'*E. hermannii* et de l'*E. vulneris*, qui sont regroupés à l'extérieur de la grappe principale des trois espèces, *E. albertii*, *E. coli* et *E. fergusonii*, dans l'ADNr 16S, gapA et ompA (Lawrence et al., 1991), et l'arbre du génome (seul le génome *E. hermannii* est disponible). *Escherichia vulneris* lui-même est également polyphylétique à partir des séquences de gènes gapA et ompA, l'une des trois souches étant regroupée avec *Klebsiella pneumoniae* (Lawrence et al., 1991).

Parmi les cinq espèces d'*Escherichia*, *E. coli* est l'espèce la plus commune et la plus importante, est bien connu comme un habitant commun du tractus intestinal des humains et d'autres animaux. *E. coli* est également un agent pathogène majeur chez les humains et d'autres animaux, causant des infections intestinales et extra intestinales (Croxen and Finlay, 2010).

*Escherichia coli* pathogène peut être distingué en plusieurs groupes en fonction du mode de pathogénèse, y compris entéropathogène, entérohémorragique, entérotoxigène, entéroaggrégative, entéroinvasive et extraintestinale pathogène *E. coli* (EPEC, EHEC, ETEC, EAEC, EIEC et ExPEC). Le pathotype EHEC est un sous-ensemble de la toxine Shiga *E. coli* (STEC). Une nouvelle forme pathogène est apparue récemment d'une souche O104:H4 qui est

un *E. coli* entéroaggrégatif producteur de toxines de Shiga (Mellmann et al., 2011). *E. coli* est présent dans l'environnement sous forme de contamination fécale et peut aussi être un habitant à long terme, car l'*E. coli* environnemental s'est avéré distinctif (Walk et al., 2009).

#### **4.2. *Shigella***

Il existe quatre espèces de *Shigella* : *S. flexneri*, *S. boydii*, *S. dysenteriae*, et *S. sonnei* (Pupo et al., 2000), et il n'y a pas de base génétique pour les séparer en quatre espèces. Cependant, le genre et l'état de l'espèce demeurent pour éviter la confusion dans la microbiologie médicale. *Shigella* et *E. coli* entéroinvasive (EIEC) partagent le même mode de pathogénèse.

Seules quelques propriétés biochimiques sont utiles pour séparer les espèces de *Shigella*, y compris l'utilisation du mannitol et de l'ornithine décarboxylation (Mcwhorter et al., 1991). *S. sonnei* est positif pour les deux, tandis que *S. dysenteriae* est négatif pour les deux. *S. flexneri* et *S. boydii* sont positifs pour le mannitol, mais négatifs pour l'ornithine (Edwards and Ewing, 1986). Aucun trait biochimique ne peut faire la différence entre *S. flexneri* et *S. boydii* et la sérologie est nécessaire pour leur différenciation au niveau de l'espèce. Les propriétés biochimiques classiques utilisées pour différencier *Shigella* d'*E. coli* sont l'absence de lysine décarboxylase, la non-fermentation de lactose et la non-motilité (Edwards and Ewing, 1986).

L'EIEC peut partager toutes ces propriétés biochimiques avec *Shigella* et d'autres tests biochimiques, tels que l'utilisation de la sérine L, du D-xylose et/ou de l'acétate de sodium, et la fermentation du mucate sont nécessaires (Edwards and Ewing, 1986) (van den Beld and Reubsæet, 2012) (Doyle, 1989). *Shigella* est un pathogène humain. Il peut infecter des primates, ce qui entraîne la shigellose. Toutefois, rien n'indique que la shigellose soit présente naturellement chez les primates sauvages (Octavia and Lan, 2014).

#### **4.3. *Salmonella***

*Salmonella* nommée en l'honneur de D.E. Salmon, est motile avec flagelle péritricheux. Il n'y a que deux espèces de ce genre : *S. enterica* et *S. bongori* (Tindall et al., 2005).

À noter qu'il existe une espèce appelée *Salmonella subterranea* qui n'appartient pas au genre *Salmonella* et qui reste sans genre et devrait être renommée pour éviter toute confusion.

*S. enterica* est divisé en sept sous-espèces (I, II, IIIa, IIIb, IV, VI et VII). Les sous-espèces I, II, IIIa, IIIb, IV et VI ont reçu des noms de sous-espèces, *enterica*, *salamae*, *arizonae*,

*diarizonae*, *houtenae* et *indica*, respectivement. La sous-espèce V reçoit le statut d'espèce *S. bongori*, qui est maintenant plus communément reconnu. Le genre *Salmonella* est identifiée par sérotypage avec plus de 2500 sérovars (Grimont and Weill, 2007).

*S. enterica* vit dans un large éventail d'hôtes, des reptiles aux oiseaux et aux mammifères. La sous-espèce I est généralement isolée des animaux à sang chaud, y compris les oiseaux et les mammifères, et la plus diversifiée avec près de 1500 sérovars, tandis que d'autres sous-espèces sont isolées des animaux à sang froid. Les sérovars de la sous-espèce I causent la majorité (99 %) de la salmonellose chez les humains et les animaux d'élevage, bien que la plupart ne soient pas pathogènes chez leurs hôtes naturels (Wray and Wray, 2000). Certains sérovars se sont adaptés pour devenir des clones spécialisés causant des infections humaines (Robert A. Kingsley, 2000). La plus caractéristique est la fièvre entérique (typhoïde) chez l'humain, causée par les sérovars Typhi, Paratyphi A, Paratyphi B, Paratyphi C et Sendai (Octavia and Lan, 2014).

La capacité de provoquer une fièvre entérique a été acquise de façon indépendante à plusieurs reprises. Plusieurs sérovars se sont adaptés à des animaux de ferme précis (Uzzau et al., 2000). Le Sérovar Choleraesuis s'est adapté aux porcs. Elle cause la paratyphoïde porcine, mais peut aussi être isolée des infections humaines (Chiu et al., 2004). Les sérovars Gallinarum et Pullorum sont des pathogènes spécifiques à la volaille (Chappell et al., 2009). Le Sérovar Dublin s'est adapté aux bovins, dans lesquels il cause des maladies systémiques et entériques (Nielsen, 2013); cependant, il est aussi fréquemment isolé chez les moutons (Liebana et al., 2002).

#### **4.4. *Yersinia***

*Yersinia* a été nommé d'après le bactériologiste français A. J. E. Yersin qui a découvert le bacille de la peste en 1894 (van Loghem, 1944). La plupart des espèces du genre sont motiles (à 25 °C, non motiles à 37 °C) et uréase positive et se développent de manière optimale à 22-25 °C.

*Yersinia* comprises 16 espèces, dont *Y. aldovae*, *Y. aleksiciae*, *Y. bercovieri*, *Y. enterocolitica*, *Y. entomophaga*, *Y. frederiksenii*, *Y. intermedia*, *Y. kristensenii*, *Y. massiliensis*, *Y. mollaretii*, *Y. nurmii*, *Y. pekkannenii*, *Y. pestis*, *Y. pseudotuberculosis*, *Y. ruckeri*, *Y. similis*, et *Y. rohdei*. (Neubauer et al., 2000) Ont proposé de séparer *Y. enterocolitica* en deux sous-espèces, subsp. *enterocolitica* et subsp. *polarctica*.

*Yersinia* occupe une gamme diversifiée de niches. Trois *Yersinia spp.*, *Y. enterocolitica*, *Y. pseudotuberculosis* et *Y. pestis* sont des pathogènes importants pour les mammifères, y

compris les humains. Cependant, les autres, bien qu'ils soient généralement traités comme non pathogènes, présentent un certain potentiel pathogène (Carniel, 2003). *Y. pseudotuberculosis* et *Y. enterocolitica* sont des pathogènes d'origine alimentaire et hydrique qui causent l'entérocologie chez les humains. *Y. pestis*, l'agent responsable de la peste, est principalement transmis par les puces et a été responsable d'épidémies dévastatrices tout au long de l'histoire. *Y. enterocolitica* est largement répandu dans la nature dans le milieu aquatique et les animaux (Bottone, 1997).

Les porcs constituent un important réservoir de souches pathogènes humaines de *Y. enterocolitica* (Fredriksson-Ahomaa et al., 2006). *Y. pseudotuberculosis* a été isolé principalement d'animaux à sang chaud et est également présent dans l'environnement (Fukushima et al., 2001). L'eau contaminée est également un réservoir important pour *Y. pseudotuberculosis* (Fukushima et al., 2001). *Y. entomophaga* a été isolé pour la première fois chez des larves malades de *Costelytra zealandica* (Hurst et al., 2011). *Y. nurmii* a été désigné pour trois souches isolées de viande de poulet à chair emballée à température modifiée (Murros-Kontinen et al., 2011a). *Y. pekkani* a d'abord été décrite comme comprenant trois souches isolées d'échantillons d'eau, de sol et de laitue (Murros-Kontinen et al., 2011b). *Y. ruckeri* est un agent pathogène du poisson et l'agent responsable de la maladie entérique de la bouche des salmonidés, principalement la truite arc-en-ciel (Furones et al., 1993). *Y. massiliensis* a d'abord été isolé de l'eau douce à Marseille, en France (Merhej et al., 2008).

#### **4.5. *Klebsiella***

*Klebsiella* a été nommé d'après Edwin Klebs. Il se compose de cellules capsulées de 0,3 à 1,0 ; 0,6 à 6,0 µm et peut se produire individuellement, par paires, ou de courtes chaînes et non mobiles. Il peut utiliser le citrate et le glucose comme seule source de carbone, mais pas le L-sorbose. L'acide et le gaz sont produits à partir de la fermentation du glucose et la plupart des souches produisent du 2,3-butanediol comme produit final majeur de la fermentation. Il est positif pour la catalase. Le genre comprend cinq espèces (*K. alba*, *K. granulomatis*, *K. michiganensis*, *K. oxytoca* et *K. pneumoniae*) et trois sous-espèces de *K. pneumoniae* (*subsp. ozaenae*, *pneumoniae* et *rhinoscléromatis*). *K. alba* (Xu et al., 2010) et *K. michiganensis* (Saha et al., 2013) sont des ajouts récents.

*Klebsiella* spp. se trouve dans diverses sources, notamment le sol, l'eau, les plantes, les humains et d'autres animaux (Brisse et al., 2006).

Il convient de noter que quatre espèces de *Klebsiella* (*K. terrigena*, *K. ornithinolytica*, *K. planticola* et *K. trevisanii*) ont été reclassées dans d'autres genres et que la description des sources d'isolement de *Klebsiella* dans la littérature antérieure comprend ces espèces.

*Klebsiella* peut être isolé du tractus intestinal humain et, dans une moindre mesure, du nasopharynx et d'une gamme d'infections humaines. *Klebsiella* est une cause importante d'infections nosocomiales et d'infections acquises par la communauté. Parmi les *Klebsiella* spp. , *K. pneumonia* est l'espèce la plus fréquente qui cause des infections urinaires, des pneumonies, des septicémies et des infections des tissus mous (Keynan and Rubinstein, 2007; Podschun and Ullmann, 1998). Un syndrome de pneumonie invasif causé par *Klebsiella* a été de plus en plus signalé en Asie ces dernières années (Siu et al., 2012).

*Klebsiella* provoque également des infections graves chez les animaux et cause l'endométrite et l'infertilité chez la jument et la mammite chez les bovins (Brisse et al., 2006; Samper and Tibary, 2006; Zadoks et al., 2011).

#### **4.6. *Proteus***

Le genre *Proteus* a été nommé pour la première fois par Gustav Hauser pour décrire les bactéries qui changeaient de forme, qui étaient isolées de la viande putréfiée (Hauser, 1885). Le nom de *Proteus* a été pensé pour être donné en raison de la nature d'essaimage des organismes.

Les espèces de ce genre sont des bacilles courts qui peuvent varier en longueur et en mobilité. Elles se développent de façon optimale à 37 °C. Elles sont positives pour la production de H<sub>2</sub>S, la production d'acide à partir du glucose et du D-xylose, hydrolyses de l'urée et de la gélatine (O'Hara et al., 2000a). Il y a actuellement quatre espèces dans ce genre, *P. mirabilis*, *P. penneri*, *P. vulgaris* et *P. hauseri* (O'Hara et al., 2000a; O'hara et al., 2000b; Rustigian and Stuart, 1945).

*Proteus* spp sont répandus dans l'environnement et ont été isolés du tractus intestinal des mammifères, des oiseaux et des reptiles (Manos and Belas, 2006). *P. mirabilis* et *P. vulgaris* font partie de la flore normale du tractus gastro-intestinal humain. Les deux peuvent causer des infections urinaires chez les humains, *P. mirabilis* étant plus fréquent que *P. vulgaris* (Manos and Belas, 2006; O'Hara et al., 2000a). *P. mirabilis* est un pathogène nosocomial important. Elle peut également causer d'autres infections, notamment la bactériémie, la méningoencéphalite néonatale, l'empyème, l'ostéomyélite et l'endocardite (Kalra et al., 2011; O'Hara et al., 2000a).

Il est également mis en cause dans la polyarthrite rhumatoïde avec des infections urinaires *Proteus* comme facteur déclencheur (Ebringer and Rashid, 2006).

#### **4.7.Citrobacter**

Le genre *Citrobacter* a été désigné pour la première fois en 1932 (Werkman and Gillen, 1932) et est mobile par flagelle péritricheux. Il est négatif pour Voges Proskauer, la phénylalanine deaminase et la lysine décarboxylase, mais positif pour les tests d'indole et de rouge de méthyle et peut utiliser le citrate comme source unique de carbone. Il existe 11 espèces : *C. freundii*, *C. koseri* (synonyme *C. diversus*), *C. amalonaticus*, *C. farmeri*, *C. youngae*, *C. braakii*, *C. werkmanii*, *C. sedlakii*, *C. rodentium*, *C. gillenbergii* et *C. murliniae*.

Parmi les 11 espèces de *Citrobacter*, *C. rodentium* est plus un agent pathogène « restreint à l'hôte » qui a été isolé chez des souris et des gerbilles et qui n'a pas été isolé des infections humaines. *C. rodentium* a été utilisé comme modèle pour l'étude de l'entéropathogénicité d'*E. coli* (Mundy et al., 2005). D'autres espèces de *Citrobacter* sont des habitants commensaux du tractus intestinal des humains et d'autres animaux. Ils ont également été trouvés dans l'eau, des eaux usées et du sol, probablement en raison de la contamination de l'environnement par l'excrétion fécale. *Citrobacter* spp. sont des pathogènes opportunistes de l'homme et ont été associés à une gamme d'infections, y compris les infections urinaires, gastroentérite, infections, pneumonie, abcès cérébraux, septicémie, méningite et endocardite, en particulier chez les nouveau-nés et les hôtes immunodéprimés (Borenshtein and Schauer, 2006; Doran, 1999). *C. koseri* (*diversus*) est connue comme agent de la septicémie et de la méningite menant à des abcès cérébraux (Lin et al., 2011; Martínez-Lage et al., 2010; Vaz Marecos et al., 2012).

#### **4.8.Enterobacter**

Hormaeche et Edward ont d'abord décrit *Enterobacter* (Hormaeche and Edwards, 1960), qui peut se développer facilement sur n'importe quel support. L'acide et le gaz peuvent être produits à partir du glucose et du lactose. Le dioxyde de carbone est produit deux fois plus que l'hydrogène à partir du glucose. La plupart des espèces de ce genre sont négatives pour le test du rouge de méthyle et positives pour Voges–Proskauer. Le genre *Enterobacter* est grand, avec 20 espèces (Hoffmann et al., 2005b).

*Enterobacter* peut être trouvé dans le sol, l'eau, les eaux usées, les légumes et les fruits, les plantes (Egamberdieva et al., 2008; Kämpfer et al., 2005; Madhaiyan et al., 2010; Stephan et al., 2007; Stephan et al., 2008) et les environnements terrestres et aquatiques (Halda-Alija et al., 2001).

*Enterobacter* peut être isolé du tractus intestinal des humains et d'autres animaux en tant que commensaux, mais ce sont également des pathogènes humains importants (Hoffmann et al., 2005a). Dans les bactériémies nosocomiales, *E. cloacae* et *E. hormaechei* étant les plus fréquemment isolées (Mezzatesta et al., 2012).

#### **4.9.Serratia**

En 1823, Bizio décrit les bactéries pigmentées rouges observées sur la polenta et l'appelle *Serratia marcescens* (Breed and Breed, 1924). *Serratia* peut se développer sur un milieu minimal sans l'ajout de facteurs de croissance. L'acide est produit à partir de maltose, de salicine et de tréhalose. L'ONPG est hydrolysé. Il existe 15 espèces, *Serratia* a été reconnue pour la première fois par son pigment rouge non-diffusible, appelé prodigiosine (Williams et al., 1956).

Cependant, la plupart des espèces ne sont pas pigmentées. Ceux qui produisent du porc comprennent *S. nematodiphila*, les deux sous-espèces de *S. marcescens*, *S. rubidaea*, *S. plymuthica* et *S. fonticola*. *Serratia* ne forme pas de pores, sauf *S. marcescens subsp.sakuensis*.

*Serratia* peut exister en vie libre ou en tant que symbiote de plantes et d'animaux. Les espèces de *Serratia* se trouvent souvent dans les sources d'eau; *S. fonticola* (Gavini et al., 1979) et *S. ureilytica* (Bhadra et al., 2005) ont d'abord été isolées de l'eau, tandis que *S. marcescens subsp.* À l'origine, *S. ficaria* a été isolé de figues, de caprifigs et de guêpes des figues récoltées en Californie et en Tunisie, ainsi que d'une petite fourmi noire en France (Anahory et al., 1998). On le trouve aussi dans le sol, sur la surface des plantes et dans l'intestin moyen des invertébrés. *S. symbiotica* est un endosymbiont du puceron du haricot noir *Aphis fabae* (Foray et al., 2014), *S. nematodiphila* a été isolé de l'intestin du nématode *Heterorhabditoides chongmingensis* (Zhang et al., 2009), alors que *S. glossinae* provenait de l'intestin moyen de la mouche tsé-tsé *Glossina palpalis gambiensis* (Geiger et al., 2010).

**Tableau 1 :** Les entérobactéries importantes en médecine humaine et animale (Pfaller, 2015).

<b>Organisme</b>	<b>Historique et description</b>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Escherichia</i> nommé d'après Theodor Escherich

	coli, du côlon.
<i>Salmonella enterica</i>	<i>Salmonella</i> , nommé d'après Daniel Elmer Salmon ; <i>enteron</i> , intestin ; se rapportant à l'intestin.
<i>Salmonella Typhi</i>	Typhi, de la typhoïde ; la maladie est la fièvre typhoïde
<i>Salmonella Paratyphi</i>	Paratyphi, d'une infection de type typhoïde
<i>Salmonella Choleraesuis</i>	<i>Cholera</i> , Cholera ; sus, porc ; le choléra d'un Porc.
<i>Salmonella Typhimurium</i>	Typhi, de typhoïde ; murium, de souris ; Typhimurium, typhoïde des souris.
<i>Salmonella Enteritidis</i>	Entéris, intestin; idis, inflammation.
<i>Shigella dysenteriae</i>	<i>Shigella</i> , nommé d'après Kiyoshi Shiga ; <i>dysenteriae</i> , dysenterie.
<i>Shigella flexneri</i>	<i>flexneri</i> , nommé d'après Simon Flexner.
<i>Shigella boydii</i>	<i>boydii</i> , nommé d'après Boyd.
<i>Shigella sonnei</i>	<i>sonnei</i> , nommé d'après Sonne.
<i>Yersinia pestis</i>	<i>yersinia</i> , nommé d'après Alexandre Yersin; <i>pestis</i> , peste.
<i>Yersinia enterocolitica</i>	<i>enterocolitica</i> , appartenant à l'intestin et côlon.
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	<i>tuberculum</i> , un petit gonflement ; <i>pseudotuberculose</i> , faux gonflement.
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Klebsiella</i> , nommé d'après Theodor Albrecht Edwin Klebs ; <i>pneumoniae</i> , inflammation des poumons.
<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>oxus</i> , acide ; <i>tokos</i> , production ; production d'acide (se réfère aux propriétés biochimiques).

<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Proteus</i> , un dieu capable de se transformer en différentes formes ; <i>mirabilis</i> , surprenant ; se réfère aux formes pléomorphes colonie.
<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Citrus</i> , citron ; <i>bacter</i> , une tige ; citrate utilisant la tige ; <i>freundii</i> , nommé d'après Freund.
<i>Citrobacter koseri</i>	<i>Koseri</i> , nommé d'après Koser.
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Enteron</i> , intestin ; <i>bacter</i> , une petite tige ; <i>aeros</i> , air ; <i>genes</i> , production ; petite tige intestinale productrice de gaz.
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>cloacae</i> , d'un égout ; isolé à l'origine dans les eaux usées.
<i>Serratia marcescens</i>	<i>Serratia</i> , nommé d'après Serafino Serrati ; <i>marcescens</i> , devenir faible, s'estomper ; à l'origine cru pas virulent.

**CHAPITRE II :**  
**RÉSISTANCE DES**  
**ENTÉROBACTÉRIES AUX**  
**CARBAPÉNÈMES**

## **1 Introduction :**

L'émergence des bactéries productrices de carbapénèmases représente un véritable risque de santé publique et un problème clinique car les carbapénèmases sont des  $\beta$ -lactamines possédant un très large spectre antibactérien doublé d'une grande stabilité envers la quasi-totalité des  $\beta$ -lactamases, car elles confèrent une résistance à la plupart des  $\beta$ -lactames, ces derniers présentent fréquemment de multiples mécanismes de résistances qui peuvent conduire à une impasse thérapeutique. Une détection précoce des mécanismes de résistance émergents peut permettre d'envisager de limiter leur diffusion en milieu nosocomial et d'optimiser l'antibiothérapie. ces souches nécessitent d'être rapidement et efficacement détectées afin de prendre au plus vite les mesures préventives et thérapeutiques appropriées vis à vis des patients qui les hébergent.(Dounia, 2020).

Les carbapénèmes représentant très souvent les dernières molécules civeaes de l'arsenal thérapeutique pour combattre les bactéries multi résistantes de ces enzymes est décrite de façon croissante dans le monde entier (Dounia, 2020).

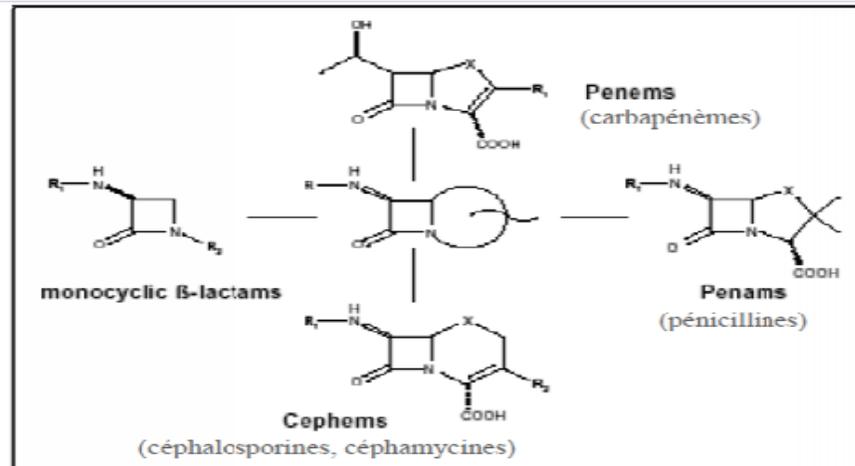
Pour cette raison, ils font partie des antibiotiques utilisés en première ligne au cours du traitement des infections nosocomiales sévères. Quatre molécules représentent cette sous-classe de béta-lactamines : l'imipénème, le méropénème et l'ertapénème et le doripénème (Wolffa et al., 2009) ,Leur spectre in vitro couvre la plupart des bactéries y compris les anaérobies, les exceptions notables étant les staphylocoques résistants à la méticilline, et pour l'ertapénème, *Pseudomonas aeruginosa*. Comme toutes les  $\beta$ -lactamines, les carbapénèmes exercent un effet bactéricide temps-dépendant. La principale menace pour le futur est l'émergence d'entérobactéries productrices de carbapénèmases après l'augmentation ces dernières années de l'incidence des entérobactéries productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre élargi «BLSE » ou de céphalosporinases de haut niveau (Wolff et al., 2009).

## **2 Structure chimique**

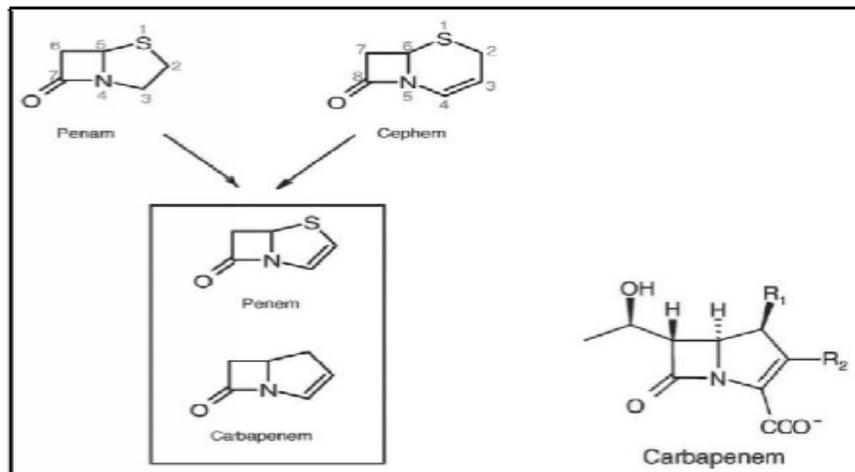
Les carbapénèmes se distinguent des pénicillines «pénams » par la présence d'un atome de carbone au lieu d'un soufre en position 1 et d'une liaison insaturée en C2-C3, également présente sur les céphalosporines. La stabilité des carbapénèmes aux  $\beta$ -lactamases est due à la trans-orientation des atomes d'hydrogène en C5 et C6 et à la présence d'une chaîne

hydroxyethyl en C6 au lieu de la chaîne acylamino des pénicillines et des céphalosporines (Zhanel et al., 2007).

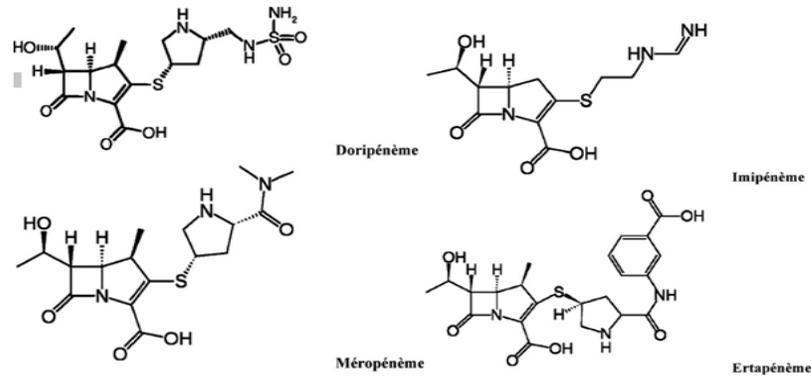
Le gain d'activité in vitro du méropénème et du doripénème sur les bacilles à Gram négatif est suite aux modifications de substituant en position 2 (**Figures 1, 2,3**).



**Figure 1** : Comparaison structurale du carbapénème par rapport aux pénicillines et céphalosporines (Mouton et al., 2000).



**Figure 2** : Structure des carbapénème (structure générale) (Wolff et al., 2009).



**Figure 3 :** Les cycles carbapénèmes (Mouton et al., 2000).

### 3 Mécanisme et spectre d'action

Les carbapénèmes appartiennent à la famille des bêta-lactamines, et de ce fait agissent par inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire des bactéries après fixation aux protéines de liaison aux pénicillines (PLP) (**tableaux 2,3,4**) (Mahi, 2013) .

Les Carbapénèmes sont en commun actifs sur les bactéries à Gram négatif et les bactéries à Gram positif incluant les bactéries aérobies et anaérobies.

Les différentes molécules de la classe des carbapénèmes ont un spectre très voisin, à l'exception notable de l'ertapénème qui n'inclue pas dans son spectre les souches de *P.aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii* (Nordmann and Carrer, 2010).

En revanche, les carbapénèmes sont tous inefficace sur *Stenotrophomonas maltophilia* (production naturelle d'une métallo- $\beta$ -lactamases) et les Staphylocoques résistants à la méticilline. Concernant les entérocoques, aucun carbapénème n'est actif sur *Enterococcus faecium*, et seul l'imipénème conserve une certaine activité vis-à-vis d'*Enterococcus faecalis* (Nordmann and Carrer, 2010).

**Tableau 2:** Spectre d'action du Doripénème (Mahi, 2013).

Germes sensibles	Germes modérément sensible	Germes résistants
- Bactéries anaérobies strictes	- <i>Acinetobacter</i>	<i>Legionellapneumophila</i>
- Entérobactéries	- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
- <i>Enterococcus faecalis</i>	- <i>Burkholderia cepacia</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
- <i>Streptococcus pneumoniae</i>		
- Staph. Méti-S ( <i>S.aureus</i> , coagulase -)		
- Strepto A, B, C, F, G, non groupables (oraux)		

**Tableau 3 :** Spectre d'action de l'Imipénème, Méropénème (Mahi, 2013)

Germes sensibles	Germes modérément sensible	Germes résistants
- <i>Acinetobacter</i>	- <i>Burkholderia cepacia</i>	- <i>Aeromonas hydrophila</i>
- Bactéries anaérobies strictes	- <i>Clostridium difficile</i>	- <i>Chlamydia</i>
	- <i>Enterococcus faecium</i>	- <i>Corynebacterium jeikeium</i>
- Corynébactéries		- <i>Corynebacterium urealyticum</i>
- Entérobactéries		- <i>Legionella pneumophila</i>
- <i>Enterococcus faecalis</i>		- <i>Mycoplasma</i>
- <i>Listeria monocytogenes</i>		- <i>Rickettsia</i>
- <i>Nocardia</i>		Staph. Méti-R ( <i>S.aureus</i> , coagulase -)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
- Staph. Méti-S ( <i>S.aureus</i> , coagulase -)		
- Strepto A, B, C, F, G, non groupables (oraux)		

**Tableau 4 :** Spectre d'action de l'Ertapénème (Mahi, 2013).

<b>Germes sensibles</b>	<b>Germes résistants</b>
- Bactéries anaérobies strictes	- <i>Acinetobacter</i>
- <i>Enterobacter aerogenes</i>	- <i>Aeromonashydrophila</i>
- <i>Enterococcus faecalis</i>	- <i>Chlamydia</i>
- <i>Listeria monocytogenes</i>	- <i>Corynebacteriumjeikeium</i>
- <i>Nocardia</i>	- <i>Corynebacterium urealyticum</i>
- <i>Streptococcus pneumoniae</i>	
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	- Entérocoques
- Staph. Méti-S ( <i>S.aureus</i> , coagulase -)	- <i>Legionella pneumophila</i> - <i>Mycoplasma</i>
- Strepto A, B, C, F, G, non groupables (oraux)	- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	- <i>Rickettsia</i>
	- Staph. Méti-R
	- <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

#### **4 Mécanisme de résistance bactérienne aux carbapénèmes**

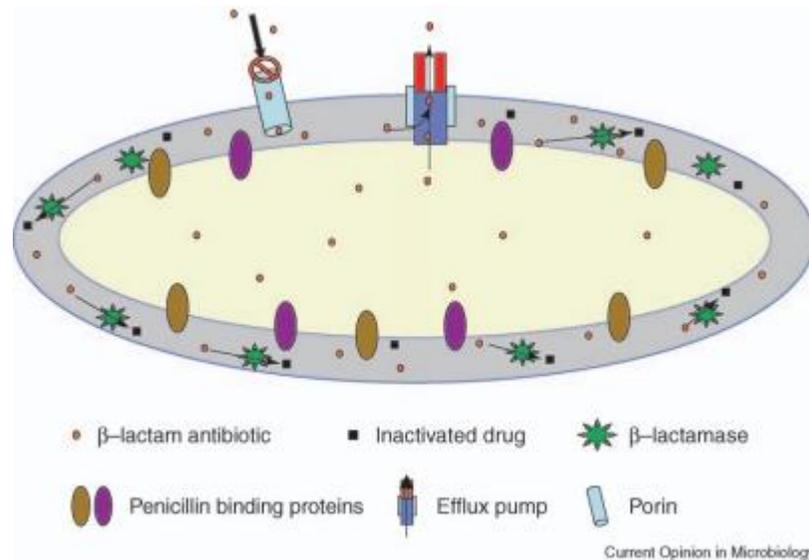
La résistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries résulte essentiellement de deux mécanismes impliquant tous deux des bêta-lactamases :

Le premier résulte d'un défaut de perméabilité membranaire par altération qualitative ou quantitative des porines membranaires, voie de pénétration des carbapénèmes dans la bactérie (Boutet-Dubois et al., 2012).

Plus récemment, des mécanismes de résistance aux carbapénèmes, en fait assez similaires, ont été décrits combinant une céphalosporinase plasmidique ou une BLSE à une imperméabilité dans des espèces d'entérobactéries qui n'expriment pas naturellement de céphalosporinase (*Klebsiella pneumoniae*, *Protéus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Salmonella* spp) (Nordmann and Carrer, 2010).

Le second mécanisme de résistance aux carbapénèmes est lié à l'expression de bêta-lactamases à forte activité hydrolytique vis-à-vis des carbapénèmes, les carbapénémases. Il est plus important d'un point de vue clinique car il compromet le plus souvent l'efficacité de presque toutes les bêta-lactamines (Nordmann and Carrer, 2010).

Ce dernier mécanisme est le plus inquiétant par le fait que les gènes codant pour ces enzymes sont habituellement situés sur des éléments génétiques mobiles (plasmides, transposons, intégrons) permettant une dissémination rapide (Grall et al., 2011) (**Figure 4**).



**Figure 4 :** Mécanismes de résistance des carbapénèmes chez les bacilles Gram négatif (Thomson and Bonomo, 2005).

## 5 Les carbapénémases

### 5.1 Définition:

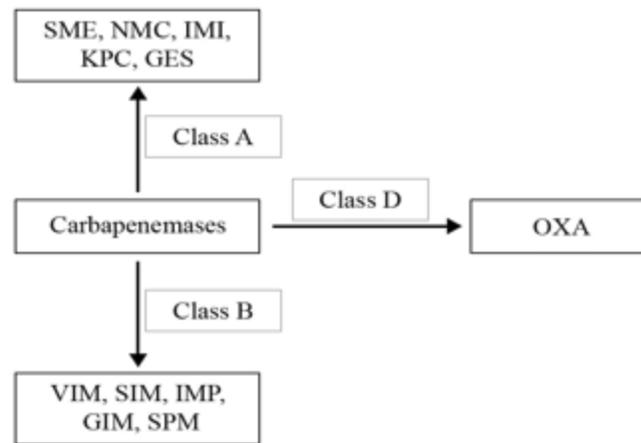
Les carbapénémases appartiennent à la famille des  $\beta$ -lactamases, qui sont des enzymes bactériennes capables d'hydrolyser le cycle  $\beta$ -lactame, rendant l'antibiotique inactif avant qu'il n'atteigne les PLP (Protéines liant la pénicilline). La parenté structurale que les  $\beta$ -lactamases partagent avec les PLP leur permet de lier, acétyler et hydrolyser le cycle  $\beta$ -lactame des carbapénèmes (Riethmuller, 2013).

## 5.2 Classification

Ambler et d'autres ont classé les bêta-lactamases en fonction des séquences d'acides aminés en quatre groupes (A à D) :

- **La classe A** : pénicillines de type sérine protéases, inhibées par l'acide clavulanique et le tazobactam,
- **La classe B** : métallo-enzymes, dont le site actif contient un ion zinc, résistantes à l'acide clavulanique, mais inhibées par l'EDTA,
- **La classe C** : céphalosporinases insensibles à l'acide clavulanique, mais inhibées par la cloxacilline,
- **La classe D** : oxacillinases hydrolysant la cloxacilline et peu inhibées par l'acide clavulanique.

Dans ce système de classification moléculaire, les carbapénémases sont réparties dans les classes A, B et D (**Figure 5**).



**Figure 5** : Classification d'ambler des carbapénémases(Lawrence et al., 1991; Opazo et al., 2012).

## 5.3 Méthodes de détection des enterobactéries productrices de carbapénémases EPC

La détection des souches productrices de carbapénémases reste difficile. Deux situations peuvent se présenter : la détection de carbapénémases dans des souches responsables d'infections et la détection dans des souches de portage (Miriagou et al., 2010).

La détection dans les souches infectantes repose, en première intention, sur une analyse du phénotype de résistance obtenu avec un antibiogramme classique. L'ertapénème, quelle que soit la carbapénémase en cause, est l'indicateur le plus fiable pour la détection de cette résistance (Miriagou et al., 2010).

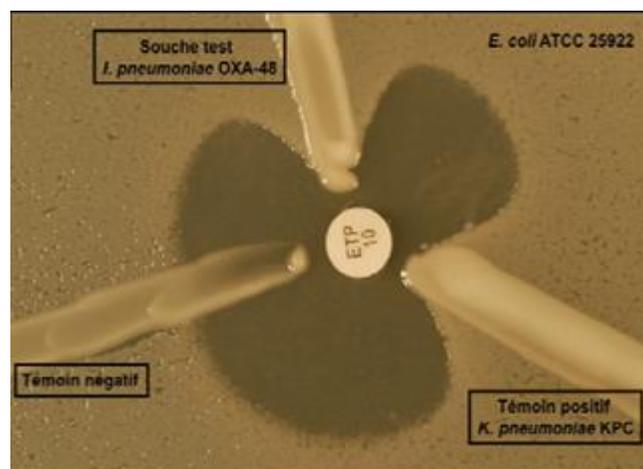
### 5.3.1 Méthode de suspicion d'EPC « Méthodes semi automatisées, disques E-test »

Les CMI des carbapénèmes réalisées par la technique du E-test sont parfois difficiles à interpréter du fait de la présence de microcolonies dans la zone d'inhibition. Les résultats des CMI utilisant des méthodes automatisées en milieu liquide peuvent être variables en fonction de l'inoculum (Nordmann and Carrer, 2010).

#### 5.3.1.1 Test de Hodge Modifié

Le test de Hodge modifié (MHT) (ou clover leaf method) a été très utilisé comme méthode phénotypique générale de détection de la production de carbapénémase, et c'est pour le moment la seule méthode recommandée par le CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) (**Figure. 6**) (Miriagou et al., 2010).

Ce test est sensible pour la détection des carbapénémases, mais ne fournit pas d'information sur le type de carbapénémase mis en cause. Des faux-positifs ont été décrits, en particulier chez des souches productrices de CTX-M et présentant une altération de porines. Des difficultés d'interprétation de ce test chez des faibles producteurs de carbapénémases ont également été mises en évidence (Miriagou et al., 2010).



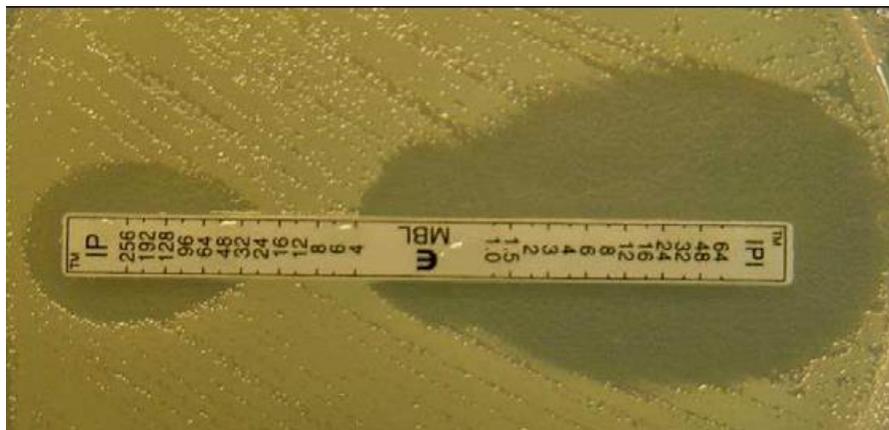
**Figure 6 :** Test de Hodge modifié pour la détection des carbapénémases (Grall et al., 2011).

Le THM présente une excellente sensibilité pour la détection des producteurs de KPC et d'OXA-48. Il souffre cependant d'inconvénients majeurs puisqu'il ne permet pas de distinguer le type de carbapénémase impliquée. Surtout, des faux-positifs, avec des souches productrices de BLSE (CTX-M) et d'AmpC couplées à une imperméabilité, ainsi que des faux-négatifs, notamment avec des isolats MBLs exprimant une faible activité carbapénémasique, ont été observés. Le MHT semble en effet peu fiable quant à la détection des souches de *K. pneumoniae* produisant NDM-1 (sensibilité de 50%, augmentée par l'ajout de sulfate de zinc)(Girlich et al., 2012).

### 5.3.1.2 Méthodes des E-tests ou disques combiné

Ces tests sont basés sur l'inhibition de l'activité des différentes carbapénémases par des molécules (Miriagou et al., 2010).

Ce test repose actuellement sur la diminution de la CMI de ces molécules en présence d'inhibiteurs spécifiques de  $\beta$ -lactamases. Les bandelettes E-test MBL bioMérieux, Solan, Suède (**Figure 7**) permettent la détection des métallo- $\beta$ -lactamases en combinant l'imipénème et l'EDTA. D'autres bandelettes existent combinant le méropénème et l'EDTA ou l'acide boronique. Un test positif pour une métallo- $\beta$ -lactamase est interprété comme une diminution triple-ou-supérieure à la CMI imipénème en présence d'EDTA (Cohen Stuart and Leverstein-Van Hall, 2010).



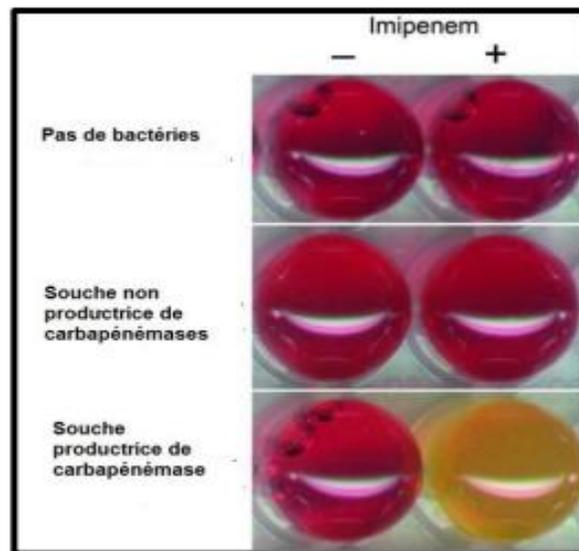
**Figure 7:** E-test MBL (Imipénème vs Imipénème/EDTA) (Gupta et al., 2012).

**A droite :** imipénème + EDTA : cette carbapénémase est sensible à EDTA.

**A gauche :** imipénème seul.

Récemment, des disques utilisant le méropénème combiné à différents inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases ont été commercialisés afin de permettre la détection et l'identification du mécanisme à l'origine de la résistance aux carbapénèmes. (Nordmann et al., 2012c).

En particulier, ces disques permettent de distinguer la production de carbapénémases de la présence d'une céphalosporinase de haut niveau ou de BLSE couplée à une modification des porines (Nordmann et al., 2012c).



**Figure 8** : Principe du test Carba NP (Nordmann et al., 2012b).

- **Spectrométrie de masse : MALDI-TOF MS**

La spectrométrie de masse (SM) de type MALDI-TOF (Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry) représente la dernière avancée technique en matière de détection rapide des carbapénémases. A l'instar de la spectrophotométrie, cette méthode permet de mettre en évidence une activité enzymatique, sans toutefois identifier l'enzyme en cause, par la visualisation de la diminution de la quantité de(s) substrat(s) et l'apparition de produit(s) de dégradation des carbapénèmes en présence d'une carbapénémase (Hrabak et al., 2011).

**ETUDE DE SYNTHÈSE**  
**DES ARTICLES**

## **1 Introduction**

Au cours de la dernière décennie, la résistance accrue aux antibiotiques particulièrement les Béta-lactamines est devenu un grave problème de santé publique. Cette résistance est aussi répondeur chez les bactéries d'origine animale et par conséquent une émergence est possible par transmission entre humain, animaux, domestique ou sauvages et environnement naturel (Zaatout et al., 2021).

L'émergence de la résistance des entérobactéries aux antibiotiques est surtout pour ceux réservés à l'usage humain au niveau hospitalier (carbapénèmes) limite le choix thérapeutique. Autre, les gènes codant pour les carbapénémases sont principalement situés sur des plasmides conjugatifs qui permettent leur diffusion parmi les espèces d'entérobactéries. Il est important de noter la caractérisation de cette résistance et la recherche de nouveaux mécanismes et gènes de résistance est devenu une préoccupation majeure des chercheurs et professionnel de la santé à échelle mondiale. En Algérie, plusieurs études ont focalisées sur cette problématique en contribuant à donner et actualiser les données épidémiologiques des entérobactéries productrices des carbapénémases isolées des différentes sources, à savoir les animaux, l'homme et même l'environnement. Dans cette synthèse présentée sous forme de méta analyse nous avons regroupé des études réalisés et publiées sur entérobactéries productrices des carbapénémases en Algérie.

## **2 Matériel et méthodes**

### **2.1 Étude et collecte de données**

Cette méta-analyse a été effectuée conformément aux lignes directrices sur les éléments de déclaration privilégiés pour les méta-analyses (PRISMA) (Moher et al., 2009). Une recherche documentaire exhaustive sur PubMed/NCBI, ResearchGate, Jane BioSemantics, Journals Oxford Academic, Scopus et Google Scholar a été effectuée jusqu'à la fin du mars 2022 pour trouver des articles potentiellement pertinents. Les termes utilisés dans les recherches électroniques sont énumérés dans la partie Mots clés.

## 2.2 Critères d'exclusion

Les études ont été incluses prés en compte les critères suivants : (1) l'absence du nombre total d'isolats, (2) la méthode d'identification de la BLSE n'est pas claire, et (3) les études sous la forme d'un résumé de congrès, d'un article de synthèse ou d'un chapitre de livre.

## 2.3 Extraction de données et évaluation de la qualité

Deux étudiantes ont indépendamment examinées la littérature et extrait les données, et les variables suivantes ont été extraites : (1) noms des auteurs, (2) nombre de souches des entérobactéries, (3) prévalence des isolats BLSE, (4) l'origine des échantillons, (5) région de la réalisation des études, (6) année des études, (7) espèces identifiées, (8) méthodes d'identification des BLSE, (9) gènes de résistance aux carbapénèmes.

## 2.4 Mots clés

Dans la recherche bibliographique et le choix des articles inclus dans cette méta-analyses, les mots clés introduits des divers bases de données sont les suivants : résistance aux antibiotiques, les entérobactéries (avec différentes espèces), Algérie, Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE), carbapénèmases, carbapénèmes, , l'environnement, les aliments, animaux, gènes de résistance aux antibiotiques, Bêta-lactamase de type oxacillinase-48(OXA-48), New Delhi Métallo-bêta-lactamase (NMD), Métallo-bêta-lactamase codée par Verona Integron (VIM), *Klebsiella pneumoniae* carbapénèmase (KPC), Imipénémase Métallo-bêta-lactamase (IMP).

### **3 Résultats obtenus des articles inclus**

#### **3.1 Articles éligibles**

Le processus de recherche documentaire est illustré dans la figure 9. La recherche dans les bases de données a donné un total de 785 publications. Après élimination des doublons, 300 ont été sélectionnés pour revoir leurs titres et résumés, entraînant l'exclusion de 282 publications ; 18 études ont ensuite été évaluées pour leur éligibilité sur la base des critères d'inclusion et d'exclusion cités ci-dessus, et 11 ont été éliminés. Enfin, 15 articles ont finalement été inclus dans cette analyse.

Après consultation des différentes parties de chaque article (résumé, introduction, matériel et méthodes, et particulièrement les résultats et discussion), deux tableaux qui résumant et présentent les informations les plus pertinentes des articles inclus ont été créés (tableaux 5,6).

### **4 Discussion des résultats des études incluses**

La propagation mondiale d'entérobactérie productrice bêta lactamases à spectre étendu (BLSE) et surtout des carbapénèmases est devenue un problème majeur de santé publique (Bachiri et al., 2018). Ces micro-organismes sont des indicateurs de contamination fécale et agent de plusieurs types d'infections chez l'homme et les animaux, la forte production de ces enzymes de résistance aux antibiotiques donne la capacité à ces bactéries de survivre pendant une longue période et à se multiplier conduisant à l'émergence de ces micro-organismes multi-résistants (Zaatout et al., 2021).

Dans cette étude de synthèse des différents travaux réalisés sur les entérobactéries productrices des carbapénèmases en Algérie, quinze articles réalisés dans la période allant de 2016 à 2020 ont été consultés. Dans ces études, les souches des entérobactéries sont isolées des prélèvements d'origine animale, alimentaire et d'environnement (animaux domestiques et sauvages) dans différentes régions d'Algérie.

Parmi les études incluses, quatre impliquaient des échantillons d'environnement hospitalier (effluents hospitaliers) (Yousfi et al., 2019), surfaces et équipements adjacents (Bouguenoun et al., 2016), Eaux usées hospitalières (Cherak et al., 2022; Debabza et al., 2018); et le reste des études concernent d'autres niches, y compris trois études sur les produits alimentaires (Chaalal et al., 2021; Touati et al., 2017; Yaici et al., 2017), une étude sur l'eau

de rivière (Tafoukt et al., 2017), sol et eau (Djenadi et al., 2018) et les pièces de monnaie (Bendjama et al., 2020).

Pour les articles focalisant sur les animaux, les échantillons inclus concernent les animaux sauvages comme les Sangliers, Macaques et Cerf de Barbarie (Bachiri et al., 2018; Mairi et al., 2020), des poissons sauvages (Brahmi, Touati et al. 2018) et aussi des animaux de compagnie (Chiens, Chats, chevaux, oiseaux) (Yousfi et al., 2016; Yousfi et al., 2018).

Dans cette étude synthèse, on observe que le nombre de BLSE isolées est parfois nul (Mairi et al., 2020; Yousfi et al., 2018) voir très faible (Djenadi et al., 2018). Par contre, les auteurs qui ont travaillé sur des échantillons des effluents et eaux usées hospitalières ont trouvés un nombre des isolats élevé (Debabza et al., 2018; Yousfi et al., 2019). Nous suggérons que cette émergence est liée à la concentration d'antibiotiques dans les effluents hospitaliers (100 fois plus élevée que dans les effluents municipaux). De plus, l'utilisation intensive d'antibiotiques dans les hôpitaux pourrait également contribuer à l'émergence de BLSE (Debabza et al., 2018) du fait que l'hôpital est un environnement hautement sélectif pour les bactéries productrices de BLSE (Duong et al., 2008). La contamination des animaux sauvage spécialement les poissons par les eaux usées humaines via les eaux de rivière et la quantité croissante de déchets provenant des activités urbaines, industrielles et agricoles rend les poissons sauvages de la Mer de Méditerranée un réservoir de différentes espèces d'Entérobactérie résistante aux bêta et Carba (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii*, et *Proteus vulgaris*) (Brahmi et al., 2018).

Les eaux usées sont généralement traitées avant d'être rejetées dans les cours d'eau, ce qui pourrait expliquer la faible prévalence de BLSE dans les rivières (Tafoukt et al., 2017) , et la quantité croissante de déchets provenant des activités urbaines, industrielles et agricoles qui rend les poissons sauvages de la Mer de Méditerranée un réservoir d'Entérobactéries résistantes aux bêta et Carba et à leurs grandes diversité d'espèce ( *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii*, et *Proteus vulgaris*) (Brahmi et al., 2018).

La prévalence de BLSE dans le sol et l'eau est très faible pourtant ils sont décrits comme abritant les populations microbiennes les plus diverses sur terre et sont considérés comme un grand réservoir de gènes de résistance aux antibiotiques et de bactéries multi résistance aux médicaments (Forsberg et al., 2012), mais ce qui est intéressant est cette faiblesse, il pourrait expliquer par l'observation rare de la résistance aux céphalosporines et

aux carbapénèmes de troisième génération dans les milieux naturels (Gudeta et al., 2016) et les gènes communs de la  $\beta$ -lactamase étaient indétectables par PCR (Djenadi et al., 2018).

On observe que l'environnement d'hôpitaux avait le plus grand nombre d'étude et les plus grand nombre des entérobactéries isolés et les BLSE trouvés. Cela pourrait être dû à l'utilisation élevée d'antibiotiques dans les hôpitaux par rapport à l'utilisation publique.

(Kümmerer, 2009) a constaté que la concentration d'antibiotiques dans les effluents hospitaliers est 100 fois plus élevée que dans les effluents municipaux. De plus, l'utilisation intensive d'antibiotiques dans les hôpitaux pourrait également contribuer à l'émergence de BLSE (Debabza et al., 2018) qui fait de l'hôpital un environnement hautement sélectif pour les bactéries productrices de BLSE (Duong et al., 2008).

Il est important de signaler que parmi les BLSE retrouvées dans les isolats d'entérobactérie, des auteurs ont rapportés pour la première fois en Algérie l'émergence des *bla*<sub>TEM-198</sub> dans un isolat d'*E. cloacae* (Debabza et al., 2018).

On remarque que *E. coli* et *K. pneumoniae* sont les espèces les plus prédominantes dans ce méta analyse avec nombre de 97 pour *E.coli* et 156 pour *K. pneumoniae*. Nous observons l'émergence *Escherichia coli* producteur de carbapénémase chez les animaux de compagnie (Yousfi et al., 2016), suggèrent que la souche commensale d'*Escherichia coli* a été trouvée généralement dans le tractus gastro-intestinal des humains et des animaux et peuvent agir comme un réservoir de transmission. On constate un nombre limité des études concernant la présence d'*Escherichia coli* chez les animaux sauvages.

Selon (Bachiri et al., 2018) , la résistance aux entérobactéries a été signalée chez les animaux sauvages qui n'ont pas été exposés aux antibiotiques. L'acquisition d'agents pathogènes zoonotiques multi résistants pourrait se faire, d'une part par la colonisation des sangliers par des souches résistantes, hébergées par leurs proies et comme les sangliers peuvent vivre en contact étroit avec les humains, ils peuvent devenir un vecteur de leur transmission potentielle d'agents pathogènes multi résistants dans l'environnement aux animaux domestiques et donc leur impact sur la santé publique (Bachiri et al., 2018).

D'autre part, les oiseaux sauvages constituent un autre facteur de risque pour la propagation des bactéries productrices de carbapénémases dans l'environnement sauvage ; ils peuvent facilement transmettre ces souches aux cours d'eau et à d'autres sources environnementales, y compris la faune, par leurs dépôts fécaux (Bachiri et al., 2018).

Par contre *Klebsiella pneumoniae* est dominante chez la faune sauvage (Cerf de barbarie), Il est intéressant de noter que le cerf de Barbarie à partir duquel ces CRKP

(*Klebsiella pneumoniae* résistante à la New Delhi métallo-bêta-lactamase (NDM), ont été isolés vit dans une zone fermée (Mairi et al., 2020).

La contamination par d'autres animaux sauvages tels que les oiseaux et les petits rongeurs qui peuvent traverser facilement la zone fermée, confirme que la faune sauvage en Algérie pourrait servir de réservoir de *Klebsiella pneumoniae* multi résistants, qui sont caractérisées par une résistance à divers agents antimicrobiens utilisés en clinique. Et peuvent être comme agent pathogène de transmission dans la population humaine, les animaux et l'environnement (Mairi et al., 2020).

Les études antérieures ont rapportées la présence d'entérobactéries productrices de BLSE dans les légumes frais (Yaici et al., 2017). Les légumes (tomate, persil et laitue) sur lesquels sont généralement consommés crus sans cuisson et peuvent constituer une source directe de bactéries productrices de carbapénèmases dans l'intestin, et ainsi faciliter la dissémination des gènes des carbapénèmases aux bactéries commensales (Touati et al., 2017).

L'hypothèse qu'a été émise par (Yaici et al., 2017) que les sandwichs (ready to eat) achetés dans la ville de Bejaïa, en Algérie, peuvent présenter un risque de transfert des producteurs de BLSE dans l'intestin humain par consommation immédiate. Une prévalence de 14% de commerces alimentaires livrant des sandwichs contaminés par des bactéries productrices de BLSE a été identifiée. Il convient de noter que ces bactéries étaient également multi-résistantes, ce qui renforce encore la charge globale associée à leur dissémination dans la communauté (Yaici et al., 2017).

Selon (Yaici et al., 2017), les producteurs de BLSE peuvent non seulement provenir de viande mais aussi de légumes ou encore de condiments et d'épices qui sont généralement ajoutés après la cuisson. Les ingrédients des sandwichs sont variés et peuvent également être importés d'autres pays ou continents, comme déjà rapporté par (Veldman et al., 2014). La contamination peut aussi avoir été causée par l'équipement de manutention et préparation des aliments, ou même par des facteurs environnementaux comme la poussière ou les mouches (Blaak et al., 2014).

Cependant, le même clone de BLSE a également été détecté sur les sandwichs vendus dans des zones très éloignées de la ville, ce qui soulève la question d'une source de BLSE plus générale, par exemple par le biais du système d'approvisionnement en eau (Yaici et al., 2017).

Dans ces résultats présentés dans différents articles, on observe que le pourcentage de la résistance aux antibiotiques est légèrement élevé surtout dans les environnements hospitaliers. Il pourrait être dû à l'automédication et l'utilisation irrationnelle et irrespectueuse

des antibiotiques. L'Algérie a été citée parmi les tops 5 pour les pays les plus consommateurs des antibiotiques dans le monde, à côté de Turquie, Tunisie, Espagne et Grèce où le taux de consommation d'antibiotiques a été le plus élevé (Klein et al., 2018).

Dans ce méta analyse que nous avons entrepris, les auteurs ont utilisé pour l'étude phénotypique différentes méthodes. Des méthodes pour l'identification des espèces des entérobactéries tel que API20E, MALDI-TOF/MS, des méthodes pour la détection de la résistance aux antibiotiques et la sélection des souches productrices de carbapénèmases tel que : diffusion de disque sur gélose, CNPM, EDTA test, test de double disque, E-test, et test de production MBL de masse. On remarque que la plupart des auteurs ont utilisé Carba NP test et le test de synergie à double disque (Test DD) pour identifier les espèces résistantes aux antibiotiques et aussi les BLSE.

Dans les méthodes phénotypiques, la diffusion de disque sur gélose est la plus utilisée chez tous les auteurs sauf (Brahmi et al., 2018). Cette technique est essentielle pour orienter le traitement de nombreux types d'infections bactériennes, surtout dans le contexte actuel de taux croissants de résistance aux antibiotiques. Les méthodes les plus utilisées s'appuient sur la détection de la résistance phénotypique en mesurant la croissance bactérienne en présence de l'antibiotique en train d'être testé. Bien que ces méthodes soient très sensibles pour la détection de la résistance, elles nécessitent que l'agent pathogène bactérien est isolé de l'échantillon clinique avant le test et doit utiliser des temps d'incubation qui sont suffisantes pour différencier les isolats résistants des isolats sensibles. Connaissances sur le moléculaire déterminants de la résistance aux antibiotiques a facilité le développement de nouvelles approches pour la détection rapide de résistance chez les pathogènes bactériens (Pulido et al., 2013).

Concernant les méthodes moléculaires utilisées dans les articles faits l'objet de ce méta analyse, la plupart des auteurs ont utilisés divers techniques pour la détection des gènes de résistances aux carbapénèmes comme : la PCR, séquençage, PBRT, RADP et MLST (Bachiri et al., 2018; Bendjama et al., 2020; Bouguenoun et al., 2016; Brahmi et al., 2018; Chaalal et al., 2021; Cherak et al., 2022; Mairi et al., 2020; Tafoukt et al., 2017; Touati et al., 2017; Yaici et al., 2017; Yousfi et al., 2016; Yousfi et al., 2018). Par contre, (Djenadi et al., 2018; Yousfi et al., 2019) ont utilisés seulement la PCR et le séquençage.

La méthode de typage moléculaire (MLST) est la technique de référence pour discriminer différentes souches entre elles, elle est utilisée dans beaucoup de domaines. Cette analyse de TSML repose sur le séquençage d'une portion de sept gènes de ménage

(housekeeping genes). Chaque allèle rencontré des gènes séquencés est nommé. La combinaison de ces différents allèles permet l'attribution d'un ST ou Séquence Type sous forme d'un code numérique de sept chiffres.

La méthode de typage MLST est une méthode actuelle de référence pour les analyses phylogénétiques bénéficiant de la disponibilité de nombreuses bases de données. Cependant, l'étude de gènes de ménage n'est pas adaptée à l'investigation épidémiologique ou les gènes étudiés sont impliqués dans la virulence ou dans l'expression membranaire non pas inclus par cette méthode. Ces gènes de ménage davantage soumis aux processus évolutifs et la dérive génétique ont des taux de mutation plus élevés et procurent un pouvoir de discrimination augmenté (Sobral, 2012).

De plus, selon (Charpentier et al., 2017), cette technique a permis d'augmenter le pouvoir discriminant des différents souches et sa précision de détection des polymorphismes pour le typage des souches car chaque souche appartient à un locus ST, et sa très bonne reproductibilité inter-laboratoire offrant la possibilité de partage de données au niveau international sur des bases de données telles que Fungal MLST. Malgré tout, le temps et le coût peuvent se révéler être assez importants et limitant pour l'étude d'un grand nombre d'échantillons.

Parmi les méthodes moléculaires de détection des gènes EPC, des techniques reposent sur l'utilisation de la réaction PCR, complétée par une technique de séquençage de l'ADN à des fins épidémiologiques. Les principaux gènes codant pour les carbapénèmases chez les entérobactéries (*bla<sub>KPC</sub>*, *bla<sub>GES</sub>*, *bla<sub>VIM</sub>*, *bla<sub>IMP</sub>*, *bla<sub>NDM</sub>* et *bla<sub>OXA-48</sub>*) (Boutet-Dubois et al., 2013).

L'utilisation de PCR détecte la présence de gènes déterminants de la résistance, la capacité de la PCR en temps réel à quantifier avec précision le nombre de copies d'un acide nucléique spécifique dans un échantillon a conduit au développement d'approches qui emploient cette méthode de mesure de la croissance bactérienne. Cette approche surveille le nombre de copies du génome bactérien présentes pendant la croissance des bactéries isolées en présence de l'antibiotique étant testé, Étant donné que la PCR quantitative en temps réel peut fournir des informations précises sur le nombre de copies du génome, une incubation très courte les temps peuvent être utilisés pour différencier les sensibles des résistants souches (Pulido et al., 2013).

On remarque dans les résultats de la recherche des supports génétiques, la présence de plusieurs gènes codant pour les carbapénèmases *bla<sub>OXA-48</sub>*, *bla<sub>NDM-1</sub>*, *bla<sub>KPC</sub>*, *bla<sub>VIM</sub>* et *bla<sub>IMP</sub>* et des gènes codant pour les BLSE tel que *bla<sub>TEM</sub>*, *bla<sub>SHV</sub>* et *bla<sub>CTX-M</sub>*. Le gène le plus

prédominant est le *bla*<sub>OXA-48</sub>. Les carbapénèmases OXA-48 sont les enzymes les plus signalées parmi les entérobactéries en Afrique, en particulier dans les pays d'Afrique du Nord. Cette enzyme a été décrite dans des isolats de *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Providencia stuartii* et *Citrobacter freundii* de ces pays (Manenzhe et al., 2015).

En Algérie, OXA-48 a été décrit pour la première fois en 2014 dans un isolat clinique d'*Escherichia coli* ST131. Depuis, plusieurs rapports ont décrit l'isolement des souches productrices d'OXA-48 dans de nombreuses villes Algériennes à partir de différentes sources (Touati and Mairi, 2020) indiquant sa large diffusion. Il convient de noter que la plupart des isolats producteurs d'OXA-48 sont détectés dans le nord-est de l'Algérie, ce qui pourrait être attribué au manque d'études dans d'autres régions puisqu'il a été suggéré que cette enzyme est endémique dans ce pays (Natoubi et al., 2016).

Dans ce méta analyse six études ont rapportés la détection des isolats producteurs d'OXA-48 à Bejaia à partir de la rivière Soummam (Tafoukt et al., 2017) , des effluents hospitaliers dans la même région (Yousfi et al., 2019), les légumes frais (Touati et al., 2017), et les animaux (Bachiri et al., 2018; Yousfi et al., 2016; Yousfi et al., 2018) à Batna à partir des eaux usées hospitaliers (Cherak et al., 2022) et de pièces de monnaie (Bendjama et al., 2020), à Guelma à partir d'environnement hospitalier (Bouguenoun et al., 2016).

Il s'agit du premier signalement d'entérobactéries productrices de type OXA-48 récupérées dans l'eau de rivière en Algérie, des isolats produisant des gènes de type *bla*<sub>OXA-48</sub> ont été identifiés principalement dans des isolats d'*E. coli* (Tafoukt et al., 2017). Aussi il s'agit du premier signalement d'OXA-48 contenant des entérobactéries isolées de monnaie. Dans cette étude, aucune des souches résistantes aux antibiotiques n'a été isolée de billets à base de papier algériens, ce qui pourrait s'expliquer par le nombre limité d'échantillons de billets analysés et l'absence ou la faible charge bactérienne des souches de bactéries à Gram négatif résistantes aux antibiotiques. Ainsi que l'âge du papier collecté, puisque les nouveaux billets papier contiennent moins de charge bactérienne (Akoachere et al., 2014; Alemu, 2014). Les pièces de monnaie algériennes sont composées de nickel, d'acier et de cuivre, et il a été démontré que ces composés possèdent une activité antimicrobienne, ce qui peut expliquer le faible taux de contamination bactérienne observé dans étude de (Bendjama et al., 2020). Par ailleurs, cette étude rapporte la première détection du clone *E. cloacae* ST810 en Algérie (Bendjama et al., 2020).

De plus dans l'étude de (Chaalal et al., 2021), ils ont décrivaient pour la première fois la présence de 16 % de *K. pneumoniae* producteur de carbapénèmase dans la viande de poulet

et la présence des gènes *bla*<sub>OXA-48</sub> et *bla*<sub>NDM-1</sub> chez les isolats de *K. pneumoniae*, ce qui suggère une incidence généralisée de résistance aux carbapénèmes dans les aliments en Algérie.

Selon (Mairi et al., 2020), ce rapport confirme que la faune sauvage en Algérie pourrait servir de réservoir de *Klebsiella pneumoniae* multirésistant(MDR) où la souche CRKP CF21 (Cerf de Barbarie ) a été attribuée au clone ST11.

D'après (Bachiri et al., 2018), trois isolats récupérés de l'échantillons différents de sangliers sont révélés résistants à l'ertapénème, au méropénème et aux pénicillines et restent sensibles à aux céphalosporines de large spectre. Ce phénotype est évocateur de la carbapénémase OXA-48, qui a été confirmée par amplification PCR. Il existe un rapport concernant la présence d'*E.coli* producteurs d'OXA- 48 chez les animaux en Algérie. En ce qui concerne l'environnement, un rapport sur la présence d'entérobactéries productrices d'OXA-48 isolées de l'environnement, l'eau de rivière, legume frais, les gènes *bla*<sub>OXA-48</sub> est principalement lié à la dissémination d'un seul plasmide auto-transférable. Les résultats de MLST ont montré que les deux souches d'*Escherichia coli* appartiennent au ST635, et que *Klebsiella pneumoniae* a été assigné au ST13.

Selon (Brahmi et al., 2018), 22 souches de différents ST chez *Escherichia coli*, ST410, ST31 chez *Klebsiella pneumoniae*, ST14 et ST39 chez *Morganella morganii* et *Enterobacter cloacae*, ST8 et ST21 chez *Proteus vulgaris*, ce qui montre une transmission potentiel d'agents pathogènes multi résistance chez *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* résistance aux  $\beta$ -lactamases (Brahmi et al., 2018).

Selon (Yousfi et al., 2016), les isolats des entérobactéries productrices des gènes de NDM-5 et OXA-48 résistants aux carbapénèmes par transmission croisée d'agents pathogènes et/ou de leurs gènes de résistance qui est négatifs pour phylogroupes A et plus pour phylogroupes D.

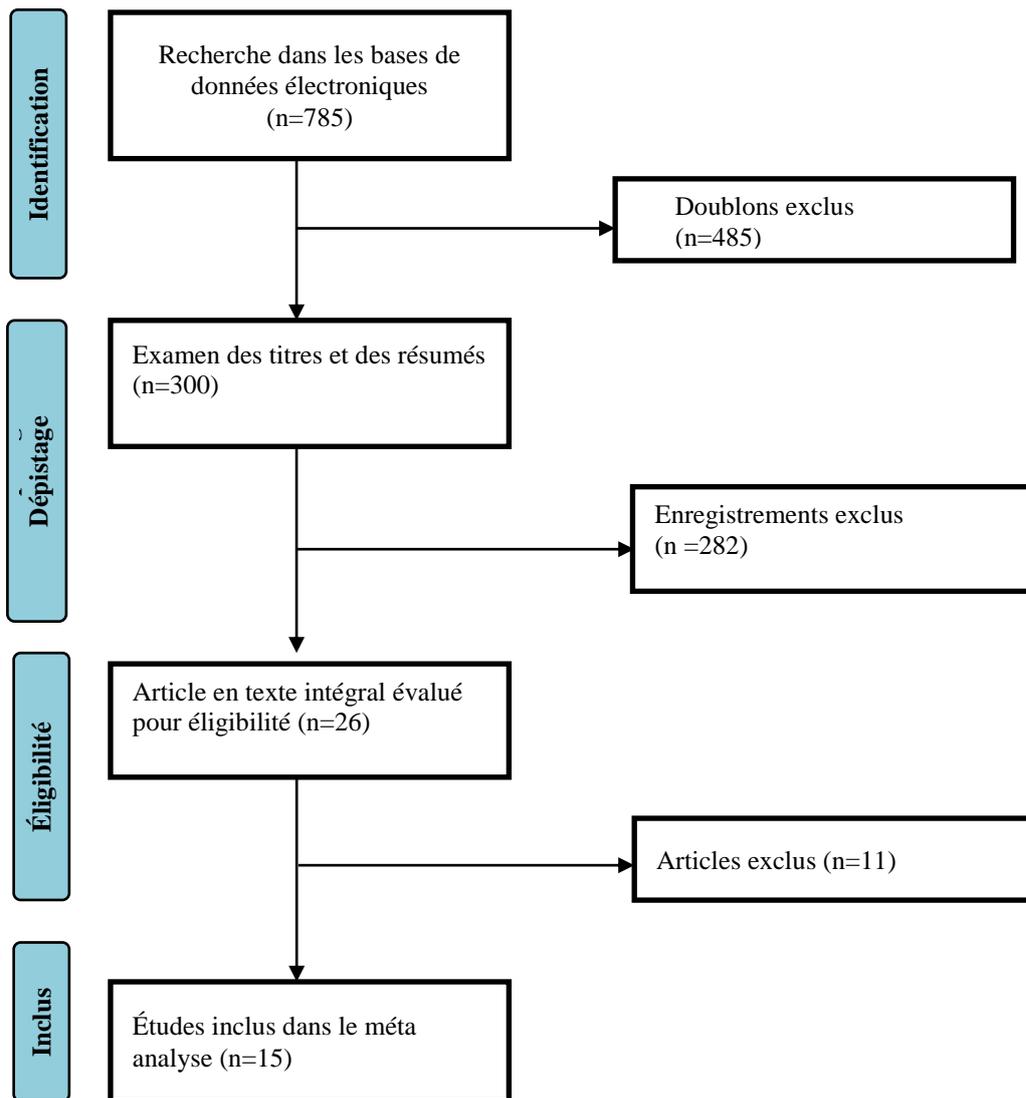


Figure 9 : Organigramme PRISMA du processus de sélection des études incluses.

**Tableau 5: Caractéristiques des études incluses**

Références	Nombre des souches Entérobactéries	BLSE	Nombre et origine d'Échantillons	Régions	Année d'échantillonnage	Espèces									
						<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>R. ornithinolytica</i>	<i>Citrobacter</i>	<i>Enterobacter</i>	<i>Yersinia</i>	<i>Shigella</i>	<i>Serratia</i>	<i>Salmonella</i>	autres
(Tafoukt et al., 2017)	20	3	12 Origine: Rivière Soummam	Bejaïa	2017	12	3	3	2	–	–	–	–	–	–
(Debabza et al., 2018)	254	143	30 Origine : Eaux usées hospitalières et municipales et leurs rivières réceptrices	Souk Ahras	2018	16	62	–	19	32	10	27	25	14	49
(Bendjama et al., 2020)	9	3	377 Origine : Pièces de monnaie (Dinar Algérien)	Batna	2020	1	–	2	2	4	–	–	–	–	–
(Bouguenoun et al., 2016)	7	4	300 Origine : Environnement hospitalier (surfaces et équipements adjacents)	Guelma	2014	–	1	–	–	6	–	–	–	–	–
(Djenadi et al., 2018)	13	1	185 Origine : Sol (de la rhizosphère des légumineuses sauvages) et eau	Bejaïa	2013	–	5	–	–	3	–	–	3	–	2

Références	Nombre des souches Entérobactéries	BLSE	Nombre et origine d'Échantillons	Régions	Année d'échantillonnage	Espèces									
						<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>R. ornithinolytica</i>	<i>Citrobacter</i>	<i>Enterobacter</i>	<i>Yersinia</i>	<i>Shigella</i>	<i>Serratia</i>	<i>Salmonella</i>	autres
			(sources d'eau naturelles et de forage, abreuvoirs pour animaux et eaux usées municipales)												
(Yousfi et al., 2019)	73	45	94 Origine : effluents hospitaliers	Bejaïa et Tizi Ouzou	2011/2012	19	14	–	15	9	–	–	–	–	16
(Cherak et al., 2022)	10	7	3 Origine : eaux usées hospitalières	Batna	2018	–	–	1	9	–	–	–	–	–	–
(Chaalal et al., 2021)	29	–	181 Origine : viande de poulet	Oran, Tiaret et Saida	2017	–	29	–	–	–	–	–	–	–	–
(Touati et al., 2017)	3	3	87 Origine : légumes frais (laitue, tomates, carottes, concombres, et persil)	Bejaïa	2016	–	3	–	–	–	–	–	–	–	–
(Yaïci et al., 2017)	30	24	200 Origine : sandwiches dans les fast-foods et les vendeurs de rue	Bejaïa	2013/2014	18	12	–	–	–	–	–	–	–	–
(Yousfi et al., 2016)	5	5	200 Origine : Chiens, Chats (sein et	Bejaïa	2015	5	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Références	Nombre des souches Entérobactéries	BLSE	Nombre et origine d'Échantillons	Régions	Année d'échantillonnage	Espèces									
						<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>R. ornithinolytica</i>	<i>Citrobacter</i>	<i>Enterobacter</i>	<i>Yersinia</i>	<i>Shigella</i>	<i>Serratia</i>	<i>Salmonella</i>	autres
			malade)												
(Bachiri et al., 2018)	3	3	380 Origine : Animaux sauvages, Sangliers, Macaques de Barbarie	Bejaïa	2016	2	1	–	–	–	–	–	–	–	–
(Brahmi et al., 2018)	64	12	300 Origine : poisson sauvages - <i>Sardina pilchardus</i> - <i>Sarpa salpa</i> - <i>Pagellus acarne</i> - <i>Trachurus trachurus</i> - <i>Boops boops</i> - <i>Engraulis encrasicolus</i>	Bejaïa	2013	22	11	–	8	10	–	–	–	–	13
(Mairi et al., 2020)	13	/	39 Origine : Animaux sauvages, Cerf de Barbarie	Bejaïa	2018	/	13	–	–	–	–	–	–	–	–
(Yousfi et al., 2018)	12	/	533 Origine : Animaux de compagnie sain et malades (Chiens, Chats, chevaux, oiseaux)	Algérie (différentes villes)	2016	2	2	–	–	8	–	–	–	–	–

**Tableau 6 : Méthodes et résultats des études incluses**

Références	Phénotypiques		Moléculaires	
	Méthodes	Résultats	Méthodes	Résultats
(Tafoukt et al., 2017)	Test MCNP	20	PCR	17/ <i>bla</i> <sub>OXA-48</sub> 3/ <i>bla</i> <sub>OXA-244</sub> 9/ <i>bla</i> <sub>TEM-1</sub> 3/ <i>bla</i> <sub>TEM-1</sub> et <i>bla</i> <sub>CTX-M-15</sub>
	EDTA test	Négatifs		
	Test DD	3/ <i>E. coli</i>	MLST	ST559, ST38, ST212, ST3541, 1972 et ST2142 ST3541, ST133, ST2055 et ST2192
			Séquençage d'ADN	/
(Debabza et al., 2018)	Test DD	AMX 96.47%, TIC 86.22% , AMC 85.83%, CL 83.46%, KF 81.10%, CTX 80.71%, CAZ 80.31%, ATM 76.38%, FOX 68.90%, FOS 61.42%, F 60.63%, C 53.54%, GM 42.13%, TE 32.68%, NA 26.77%, COT 23.23%, TOB 22.05%, CIP 10.63%, IPM 33.07%, AK 10.63%	/	/
(Bendjama et al., 2020)	Test DD	AMX 100%; FOX75%; CTX 100%; CAZ 58%; FEP 8%, ATM 17%; AMC 67%; TCC 67%; ETP 33%; IPM 25%; TOB 17%; CIP 33%	PCR	2/ <i>bla</i> <sub>CTX-M-27</sub> 1/ <i>bla</i> <sub>CTX-M-14</sub> 1/ <i>bla</i> <sub>OXA-48</sub>
			Séquençage	/
			MLST	ST108
	Test MCNP et MHT	1 <i>E. cloacae</i> positif		
	E-test	CMI d'IMP		

Références	Phénotypiques		Moléculaires	
	Méthodes	Résultats	Méthodes	Résultats
(Bouguenoun et al., 2016)	Diffusion sur disque	résistant à ETP mais reste sensible à IMP	PCR	2/OXA-48 3/ <i>bla</i> <sub>SHV-1</sub> 1/ <i>bla</i> <sub>TEM-141</sub> 4/ <i>bla</i> <sub>CTX-M-15</sub> 1/ <i>bla</i> <sub>SHV-12</sub> 2 <i>bla</i> <sub>TEM-198</sub>
	Etest	/		
	THM	2/ positifs		
	MCNP	2/ positifs		
	EDTA	/	MALDI-TOF/MS	/
			Séquençage	/
			MLST	ST557, ST76, ST37, ST403, ST10, ST296 et ST356
(Djenadi et al., 2018)	Test de production MBL	Négatifs	MALDI-TOF/MS	/
	EDTA test	Négatifs	PCR	<i>bla</i> <sub>DHA</sub> <i>bla</i> <sub>TEM-116</sub>
	Carba NP test	Négatifs		
	Test DD	IMP (62.9%), ETP (79.0%), CTX (64.5%), CAZ (43.5%) et ATM (80.6%), MEM (30.6%).	Séquençage	/
(Yousfi et al., 2019)	Test API 20E	/	PCR	27/ <i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>

Références	Phénotypiques		Moléculaires	
	Méthodes	Résultats	Méthodes	Résultats
	Test DD	TIC (98.6%) CAZ (86.3%)		12/ <i>bla</i> <sub>TEM</sub> 14/ <i>bla</i> <sub>SHV</sub> 2/ <i>bla</i> <sub>OXA-48</sub> 2/ <i>qnrB</i> 1/ <i>qnrS</i> 12/ <i>tet(A)</i> , <i>tet(B)</i> , et <i>tet(C)</i> 11/ <i>dfrA1</i> 14/ <i>sul1</i> 33/ <i>sul2</i> 36/ <i>aac(3)-IIc</i> 28/ <i>aac(6')-Ib</i> 9/ <i>qacEAI-sul1</i> 1/ <i>int12</i>
(Cherak et al., 2022)	Test DD Test MCNP	/ Positifs	PCR Méthode de séquençage Sanger MLST	10/ <i>bla</i> <sub>OXA-48</sub> 10/ <i>bla</i> <sub>TEM-1D</sub> 2 / <i>bla</i> <sub>CTX-M-3</sub> 5/ <i>bla</i> <sub>CTX-M-15</sub> / /
(Chaalal et al., 2021)	Test DD	IPM (28, 96.6%) fluor quinolones (27, 93.1%) MEM (17, 58.6%) CTX (13%) aminoglycosides (44.8%) CT (100%)	PCR et Séquençage PMQR MLST	29/ <i>bla</i> <sub>OXA-48</sub> 6/ <i>bla</i> <sub>NDM-1</sub> 26/ <i>bla</i> <sub>SHV-11</sub> 24/ <i>oqxAB</i> 13/ <i>aac(6')-Ib-cr</i> 6/ <i>qepA</i> 10/ <i>qnr</i> 10/ <i>qnrB</i> 12/ <i>sul1</i> ST48 et ST101

Références	Phénotypiques		Moléculaires	
	Méthodes	Résultats	Méthodes	Résultats
(Touati et al., 2017)	Test DD	AMC, TZP, TIC et ETP (100%)	PCR et Séquençage	1/ <i>bla</i> <sub>TEM-1</sub> 3/ <i>bla</i> <sub>OXA-48</sub>
	Test MNCP et MHT	résistants aux carbapénèmes/3	MLST	ST1877, ST391 et nouveau ST
			MALDI-TOF/MS	/
(Yaici et al., 2017)	API 20E	/	MALDI-TOF/MS	/
	Test DD	TET 26/30 NAL 26/30 ENR 17/30 KAN 23/30 STR 14/30 GEN 9/30 CHL 11/30	PCR et Séquençage	8/ <i>bla</i> <sub>CTX-M-1</sub> 10/ <i>bla</i> <sub>CTX-M-15</sub> 1/ <i>bla</i> <sub>CTX-M-14</sub> 1/ <i>bla</i> <sub>CTX-M-2</sub> 3/ <i>bla</i> <sub>SHV-2</sub> 1/ <i>bla</i> <sub>SHV-12</sub> combinations : 2/ <i>bla</i> <sub>CTX-M-1</sub> / <i>bla</i> <sub>SHV-2</sub> <i>bla</i> <sub>CTX-M-15</sub> / <i>bla</i> <sub>SHV-2</sub> 1/ <i>bla</i> <sub>SHV-2</sub> 1/ <i>6aac(6')-Ib-cr</i>
			PMQR	17/ <i>oqx</i> A 7/ <i>oqx</i> B 7/ <i>qnr</i> B 9/ <i>qnr</i> S
			MLST	ST69, ST23, ST602, ST219, ST 882, ST 1, ST 405, ST 1412, ST 155.
(Yousfi et al., 2016)	Test DD	CS, TIG, AK	PCR et Séquençage	4/ <i>bla</i> <sub>OXA-48-like</sub> <i>bla</i> <sub>TEM</sub> , <i>bla</i> <sub>SHV</sub>
	Test MHT, EDTA	S174		

Références	Phénotypiques		Moléculaires	
	Méthodes	Résultats	Méthodes	Résultats
	Etest	/		
			MALDI-TOF/MS	/
			PMQR	<i>aac</i> (6ϕ)- <i>Ibcr</i> NDM-5, CMY-42 et CTX-M-15
(Bachiri et al., 2018)	Test MNCP et MHT	Positifs	MALDI-TOF/MS	3 isolats
	Test DD	AMX, AMC, ETP, MEM, TOB, FEP, CTX, CAZ, ATM, IMP, AK, KAN, CN, NA, PEF, CIP, OFX, TGC, CT, CA	PCR et séquençage	<i>bla</i> OXA-48 phylogroupes A (B043, B044) ( <i>papC</i> <i>sfa/foc</i> , <i>afa/dra</i> , <i>iutA</i> , <i>kpsM</i> II, <i>fyuA</i> , <i>ibeA</i> , <i>hlyA</i> <i>iucD</i> , allèles <i>papG</i> I, II, III) phylogroupes (B063) ( <i>fimH</i> -1, <i>mrkD</i> , <i>entB</i> , <i>irp</i> -1, <i>kpn</i> , <i>iutA</i> , <i>irp</i> -1, <i>fyuA</i> <i>iroN</i> , <i>magA</i> , <i>rmpA</i> et <i>cnf</i> -1)
			MLST	ST 13, ST653
(Brahmi et al., 2018)	Test DD	CTX, FEP, Carbapénème, CT, NA, OFX, CIP, SXT, GN	PCR	CTX-M, TEM, SHV et <i>dha</i> -1 <i>aac</i> (3ϕ)-IV <i>aac</i> (3ϕ)-II <i>aac</i> (3)-III <i>ant</i> (2'')-I ( <i>aac</i> (3ϕ)-I

Références	Phénotypiques		Moléculaires	
	Méthodes	Résultats	Méthodes	Résultats
				PMQR
			MLST	ST410 ,ST31,ST398 ST477,ST131,ST14,ST39 ST219,ST405,ST8,ST 21 ST 37,ST 66,ST 74,ST 132
(Mairi et al., 2020)	Test DD	ETP, IMP, AMP, TCC, TZP, AMC, CAZ, CTX, FEP, ATM, AK, TOB, GM, C, SXT, NOR, OFX, CIP	WGS	blaNDM-1, blaCTX-M-15, blaSHV-182, blaDHA-1 blaOXA-1,aac(3)-IIa, aac(3)- IId, aac (6')-Ib-c ,rmtC , sull qnrB9 ; fosA, tetA, dfrA14 catA2 et catB3 ,GyrA.
			MLST	ST410,ST31,ST398,ST477, ST131,ST14,ST39,ST219, ST405,ST8,ST 21,ST 37, ST 66, ST74, ST 132.
(Yousfi et al., 2018)	Test DD	/	MALDI TOF/MS	/
			PCR et séquençage	blaOXA-48, qnrB1
			PBRT PCR multiplex PCR Simplex	blaOXA-48 (plasmide 7KB)  (4) repA, traU, parA
			RADP	/
			MLST	ST527

*E.coli*: *Escherichia coli*, *K. pneumoniae*: *Klebsiella pneumoniae*, *R. ornithinolytica*: *Raoultella ornithinolytica*. **MHT**: Test de Hodge modifié. **(MALDI-TOF/MS)**: matrix-assisted laser desorption/ionisation time-of-flight mass spectrometry. **Test-DD** : Test de synergie sur doubles disques. **Test CNPM**, le test CarbaNP modifié. **CMI** : Concentration Minimale Inhibitrice. **PCR** : Polymérase Chain Réaction. **AmpC** : gène plasmidique acquis. **PMQR** : émergence de la résistance aux quinolones à médiation plasmidique. **EPC** : Entérobactéries productrices de Carbapénémase. **KPC** : *Klebsiella pneumoniae* carbapénémase. **MLST** : Multilocus sequence typing. **OXA-48** : Oxacillinase de classe D. **BLSE** : Entérobactérie à Bêta-lactamase à spectre élargi. **MBL** : Métallo-β-lactamase. **NDM** : New-Delhi métallo-β-lactamase. **WGS** : séquence génome entier. **RADP** : analyse AND polymorphe amplifié aléatoire. **THM** : Test de Hodge modifié. **IMP** : Imipénème. **VIM** : Imipenemase de Verone. **NET** : Ne-tilmicine. **NOR**, norfloxacin. **AMX** : Amoxicilline. **AMC** : Amoxicilline -Acide Clavulanique. **AMP**, ampicilline. **FEP** :

Cefepime. **CTX** : Cefotaxine. **CAZ** : Ceftazidine. **CIP**: Ciprofloxacine. **CT** : Colistine. **NA** : Nalidixique. **ATM** : Aztreonam. **ETP** : Ertapeneme. **MEM** : Méropénème. **SXT** : Triméthoprime Sulfaméthoxazole. **AK** : Amikacine. **KAM** : Kamanycine. **CN** : **Gentamycine**. **TOB** : Tobramycine. **PEF** : Pefloxacine. **OFX** : Ofloxacine. **TGC** : Trgecucline. **ETP** Ertapénème. **FEP** : Céfépime. **IMP** : Imipénème. **VITEK** : spectrometrie de masse a temps de vol par desorption et ionisation laser assiste par matrice. ; **ATM**, aztréonam ; **CRO**, ceftriaxone ; **GM**, gentamicine **C** = chloramphénicol **FOS**, fosfomycine, **FOX**, céfoxitine **SXT**, cotrimoxazole **TCC**, ticarcilline ; **TZP**, pipéracilline ; **TIC**, ticarcilline **TET**, tétracyclines ; **STR**, streptomycine ; **NAL**, acide nalidixique ; **ENR** : enrofloxacine ; **COT** : cotrimoxazole ; **F** : nitrofurantoïne ; **KF** : céfalotine ; **WGS** : Whole-genome sequencing.

# **CONCLUSION**

## **Conclusion:**

Les entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC) représentent une nouvelle menace pour la santé publique à échelle mondiale.

D'après les résultats de notre étude et les données de la littérature, il apparaît clairement que les EPC prennent une place de plus en plus importante, Il s'agit essentiellement des bêtalactamases de type KPC, des métallo-bêta-lactamases IMP/VIM et plus récemment du métallo bêta-lactamase NDM-1 et d'OXA-48. *K. pneumoniae* reste l'espèce d'entérobactérie chez qui la plupart de ces carbapénèmases ont été identifiées.

En outre, selon les données présentées dans les articles collectés dans notre étude, il a été souligné les difficultés potentielles de détection des entérobactéries produisant des OXA-48-like, car ces isolats ont souvent des CMI faibles pour les carbapénèmes. Cette situation pourrait augmenter le risque d'épidémies dues à l'EPC en Algérie.

Ces carbapénèmases sont le plus souvent associées à des résistances à d'autres familles d'antibiotiques contribuant à la Multiresistance aux antibiotiques de ces souches. Une fois établie, cette Multiresistance ne régresse pas facilement conduisant à des risques d'impasses thérapeutiques réelles. La mise au point et l'utilisation de tests moléculaires de diagnostic rapide et fiable des souches productrices de tous types de carbapénèmases deviennent un impératif afin d'en limiter la diffusion de ces souches multi-résistantes.

Ces souches nécessitent d'être rapidement et efficacement détectées afin de prendre au plus vite les mesures préventives et thérapeutiques appropriées vis à vis des patients qui les hébergent. Leur détection peut parfois se révéler difficile mais de nouveaux moyens font peu à peu leur apparition afin de faciliter leur mise en évidence au laboratoire de microbiologie. Au plus, des enquêtes épidémiologiques impliquant les autorités publiques, les professionnels de santé humaine et animale sont obligatoires pour actualiser les données de cette émergence de l'antibio-résistance, et d'établir et mis en place les moyens et mesures prophylactiques.

**RÉFÉRENCES**

**BIBLIOGRAPHIQUES**

## Références bibliographiques

- Akman, L., Yamashita, A., Watanabe, H., Oshima, K., Shiba, T., Hattori, M., and Aksoy, S., 2002. Genome sequence of the endocellular obligate symbiont of tsetse flies, *Wigglesworthia glossinidia*. *Nat Genet* 32, 402-7.
- Akoachere, J.-F.T.K., Gaelle, N., Dilonga, H.M., and Nkuo-Akenji, T.K., 2014. Public health implications of contamination of Franc CFA (XAF) circulating in Buea (Cameroon) with drug resistant pathogens. *BMC research notes* 7, 1-13.
- Alemu, A., 2014. Microbial Contamination of Currency Notes and Coins in Circulation: A Potential Public Health Hazard. *Biomedicine and Biotechnology* 2, 46-53.
- Amirkamali, S., Naserpour-Farivar, T., Azarhoosh, K., and Peymani, A., 2017. Distribution of the bla OXA , bla VEB-1 , and bla GES-1 genes and resistance patterns of ESBL-producing *Pseudomonas aeruginosa* isolated from hospitals in Tehran and Qazvin, Iran. *Rev Soc Bras Med Trop* 50, 315-320.
- Anahory, T., Darbas, H., Ongaro, O., Jean-Pierre, H., and Mion, P., 1998. *Serratia ficaria*: a misidentified or unidentified rare cause of human infections in fig tree culture zones. *Journal of Clinical Microbiology* 36, 3266-3272.
- Auch, A.F., von Jan, M., Klenk, H.P., and Göker, M., 2010. Digital DNA-DNA hybridization for microbial species delineation by means of genome-to-genome sequence comparison. *Stand Genomic Sci* 2, 117-34.
- Bachiri, T., Bakour, S., Lalaoui, R., Belkebla, N., Allouache, M., Rolain, J.M., and Touati, A., 2018. Occurrence of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae Isolates in the Wildlife: First Report of OXA-48 in Wild Boars in Algeria. *Microb Drug Resist* 24, 337-345.
- Banjo, O.A., Adekanmbi, A.O., and Oyelade, A.A., 2020. Occurrence of CTX-M, SHV and TEM  $\beta$ -lactamase genes in Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL)- producing bacteria recovered from wastewater of a privately-owned hospital in Nigeria and a hand-dug well within its vicinity. *Gene Reports* 21, 100970.
- Bendjama, E., Loucif, L., Chelaghma, W., Attal, C., Bellakh, F.Z., Benaldjia, R., Kahlat, I., Meddour, A., and Rolain, J.M., 2020. First detection of an OXA-48-producing *Enterobacter cloacae* isolate from currency coins in Algeria. *J Glob Antimicrob Resist* 23, 162-166.
- Bhadra, B., Roy, P., and Chakraborty, R., 2005. *Serratia ureilytica* sp. nov., a novel urea-utilizing species. *Int J Syst Evol Microbiol* 55, 2155-2158.
- Blaak, H., Hamidjaja, R.A., Hoek, A.H.A.M.v., Heer, L.d., Husman, A.M.d.R., and Schets, F.M., 2014. Detection of Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL)-Producing *Escherichia coli* on Flies at Poultry Farms. *Applied and Environmental Microbiology* 80, 239-246.
- Borenshtein, D., and Schauer, D.B., *The Genus Citrobacter*, 2006.
- Bottone, E.J., 1997. *Yersinia enterocolitica*: the charisma continues. *Clin Microbiol Rev* 10, 257-76.
- Bouguenoun, W., Bakour, S., Bentorki, A.A., Al Bayssari, C., Merad, T., and Rolain, J.M., 2016. Molecular epidemiology of environmental and clinical carbapenemase-producing Gram-negative bacilli from hospitals in Guelma, Algeria: Multiple genetic lineages and first report of OXA-48 in *Enterobacter cloacae*. *J Glob Antimicrob Resist* 7, 135-140.

- Boutet-Dubois, A., Pantel, A., Sotto, A., and Lavigne, J.-P., 2012. *Alin&as Synthèse*.
- Boutet-Dubois, A., Pantel, A., Prère, M.F., Bellon, O., Brieu-Roche, N., Lecaillon, E., Le Coustumier, A., Davin-Regli, A., Villeneuve, L., Bouziges, N., Gleize, E., Lamarca, R., Dunyach-Remy, C., Sotto, A., and Lavigne, J.P., 2013. Faecal carriage of oxyiminocephalosporin-resistant Enterobacteriaceae among paediatric units in different hospitals in the south of France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 32, 1063-8.
- Brady, C., Arnold, D., McDonald, J., and Denman, S., 2017. Taxonomy and identification of bacteria associated with acute oak decline. *World journal of microbiology & biotechnology* 33, 143-143.
- Brady, C., Denman, S., Kirk, S., Venter, S., Rodríguez-Palenzuela, P., and Coutinho, T., 2010. Description of *Gibbsiella quercinecans* gen. nov., sp. nov., associated with Acute Oak Decline. *Systematic and Applied Microbiology* 33, 444-450.
- Brahmi, S., Touati, A., Dunyach-Remy, C., Sotto, A., Pantel, A., and Lavigne, J.P., 2018. High Prevalence of Extended-Spectrum beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Wild Fish from the Mediterranean Sea in Algeria. *Microb Drug Resist* 24, 290-298.
- Breed, R.S., and Breed, M.E., 1924. The Type Species of the Genus *Serratia*, Commonly Known as *Bacillus Prodigiosus*. *J Bacteriol* 9, 545-57.
- Brisse, S., Grimont, F., and Grimont, P.A.D., *The Genus Klebsiella*, 2006.
- Burke, G.R., and Moran, N.A., 2011. Massive Genomic Decay in *Serratia symbiotica*, a Recently Evolved Symbiont of Aphids. *Genome Biology and Evolution* 3, 195-208.
- Caltagirone, M., Nucleo, E., Spalla, M., Zara, F., Novazzi, F., Marchetti, V.M., Piazza, A., Bitar, I., De Cicco, M., Paolucci, S., Pilla, G., Migliavacca, R., and Pagani, L., 2017. Occurrence of Extended Spectrum  $\beta$ -Lactamases, KPC-Type, and MCR-1.2-Producing Enterobacteriaceae from Wells, River Water, and Wastewater Treatment Plants in Oltrepò Pavese Area, Northern Italy. *Frontiers in Microbiology* 8.
- Carniel, E., Evolution of Pathogenic *Yersinia*, Some Lights in the Dark, in: Skurnik, M., et al., (Eds.), *The Genus Yersinia: Entering the Functional Genomic Era*, Springer US, Boston, MA 2003, pp. 3-12.
- Carter, J.S., Bowden, F.J., Bastian, I., Myers, G.M., Sriprakash, K.S., and Kemp, D.J., 1999. Phylogenetic evidence for reclassification of *Calymmatobacterium granulomatis* as *Klebsiella granulomatis* comb. nov. *International journal of systematic bacteriology* 49 Pt 4, 1695-700.
- Castellani, A.C.A.J., 1919. *Manual of tropical medicine*. New York : William Wood, London.
- Chaalal, N., Touati, A., Bakour, S., Aissa, M.A., Sotto, A., Lavigne, J.P., and Pantel, A., 2021. Spread of OXA-48 and NDM-1-Producing *Klebsiella pneumoniae* ST48 and ST101 in Chicken Meat in Western Algeria. *Microb Drug Resist* 27, 492-500.
- Chappell, L., Kaiser, P., Barrow, P., Jones, M.A., Johnston, C.E., and Wigley, P., 2009. The immunobiology of avian systemic salmonellosis. *Veterinary immunology and immunopathology* 128 1-3, 53-9.
- Charpentier, E., Garnaud, C., Wintenberger, C., Bailly, S., Murat, J.-B., Rendu, J., Pavese, P., Drouet, T., Augier, C., Malvezzi, P., Thiébaud-Bertrand, A., Mallaret, M.-R., Epaulard, O., Cornet, M., Larrat, S., and Maubon, D., 2017. Added Value of Next-Generation Sequencing for Multilocus Sequence Typing Analysis of a *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia Outbreak. *Emerging Infectious Disease journal* 23, 1237.
- Cherak, Z., Loucif, L., Moussi, A., Bendjama, E., Benbouza, A., and Rolain, J.M., 2022. Emergence of Metallo-beta-Lactamases and OXA-48 Carbapenemase Producing Gram-Negative Bacteria in Hospital Wastewater in Algeria: A Potential Dissemination Pathway Into the Environment. *Microb Drug Resist* 28, 23-30.
- Chiu, C.-H., Su, L.-H., and Chu, C., 2004. *Salmonella enterica* Serotype Choleraesuis: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Disease, and Treatment. *Clinical Microbiology Reviews* 17, 311-22.

- Cohen Stuart, J., and Leverstein-Van Hall, M.A., 2010. Guideline for phenotypic screening and confirmation of carbapenemases in Enterobacteriaceae. *Int J Antimicrob Agents* 36, 205-10.
- Condemine, G., and Derout, B., 2021. Identification of new *Dickeya dadantii* virulence factors secreted by the type 2 secretion system.
- Croxen, M.A., and Finlay, B.B., 2010. Molecular mechanisms of *Escherichia coli* pathogenicity. *Nat Rev Microbiol* 8, 26-38.
- Debabza, M., Mechai, A., Mechai, A., Sedira, H., Fadeleddine, S., Halaimia, H., Difallah, M., Nasri, I., Brahimi, A., Saddar, F., and Aliani, A., 2018. Dissemination of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in an Urban Wastewater Treatment Plant and Their Emission to a River. *Journal of Environmental Engineering* 144, 04017093.
- Djenadi, K., Zhang, L., Murray, A.K., and Gaze, W.H., 2018. Carbapenem resistance in bacteria isolated from soil and water environments in Algeria. *J Glob Antimicrob Resist* 15, 262-267.
- Doran, T.I., 1999. The role of *Citrobacter* in clinical disease of children: review. *Clin Infect Dis* 28, 384-94.
- Dounia, L., Résistance aux carbapénèmes chez les bactéries, 2020.
- Doyle, M., 1989. *Foodborne Bacterial Pathogens*. Taylor & Francis.
- Duong, H.A., Pham, N.H., Nguyen, H.T., Hoang, T.T., Pham, H.V., Pham, V.C., Berg, M., Giger, W., and Alder, A.C., 2008. Occurrence, fate and antibiotic resistance of fluoroquinolone antibacterials in hospital wastewaters in Hanoi, Vietnam. *Chemosphere* 72, 968-973.
- Ebringer, A., and Rashid, T., 2006. Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease triggered by *Proteus* urinary tract infection. *Clin Dev Immunol* 13, 41-8.
- Edwards, P.R., and Ewing, W.H., 1986. *Edwards and Ewing's Identification of Enterobacteriaceae*. Elsevier.
- Egamberdieva, D., Kamilova, F.D., Validov, S.Z., Gafurova, L.A., Kucharova, Z., and Lugtenberg, B., 2008. High incidence of plant growth-stimulating bacteria associated with the rhizosphere of wheat grown on salinated soil in Uzbekistan. *Environmental microbiology* 10 1, 1-9.
- Foray, V., Grigorescu, A.S., Sabri, A., Haubruge, E., Lognay, G., Francis, F., Fauconnier, M.-L., Hance, T., and Thonart, P., 2014. Whole-Genome Sequence of *Serratia symbiotica* Strain CWBI-2.3T, a Free-Living Symbiont of the Black Bean Aphid *Aphis fabae*. *Genome announcements* 2, e00767-14.
- Forsberg, K.J., Reyes, A., Wang, B., Selleck, E.M., Sommer, M.O.A., and Dantas, G., 2012. The Shared Antibiotic Resistome of Soil Bacteria and Human Pathogens. *Science* 337, 1107-1111.
- Fredriksson-Ahoma, M., Stolle, A.D., and Korkeala, H., 2006. Molecular epidemiology of *Yersinia enterocolitica* infections. *FEMS immunology and medical microbiology* 47 3, 315-29.
- Fukushima, H., Matsuda, Y., Seki, R., Tsubokura, M., Takeda, N., Shubin, F.N., Paik, I.K., and Zheng, X.B., 2001. Geographical Heterogeneity between Far Eastern and Western Countries in Prevalence of the Virulence Plasmid, the Superantigen *Yersinia pseudotuberculosis*-Derived Mitogen, and the High-Pathogenicity Island among *Yersinia pseudotuberculosis* Strains. *Journal of Clinical Microbiology* 39, 3541 - 3547.
- Furones, M.D., Rodgers, C.J., and Munn, C.B., 1993. *Yersinia ruckeri*, the causal agent of enteric redmouth disease (ERM) in fish. *Annual Review of Fish Diseases* 3, 105-125.
- Gavini, F., Ferragut, C., Izard, D., Trinel, P.A., Leclerc, H., Lefebvre, B., and Mossel, D., 1979. *Serratia fonticola*, a New Species from Water. *International journal of systematic bacteriology* 29.

- Geiger, A., Fardeau, M.L., Falsen, E., Ollivier, B., and Cuny, G., 2010. *Serratia glossinae* sp. nov., isolated from the midgut of the tsetse fly *Glossina palpalis gambiensis*. *Int J Syst Evol Microbiol* 60, 1261-1265.
- Giammanco, G.M., Grimont, P.A.D., Grimont, F., Lefevre, M., Giammanco, G., and Pignato, S., 2011. Phylogenetic analysis of the genera *Proteus*, *Morganella* and *Providencia* by comparison of *rpoB* gene sequences of type and clinical strains suggests the reclassification of *Proteus myxofaciens* in a new genus, *Cosenzaea* gen. nov., as *Cosenzaea myxofaciens* comb. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 61, 1638-1644.
- Girlich, D., Poirel, L., and Nordmann, P., 2012. Value of the modified Hodge test for detection of emerging carbapenemases in *Enterobacteriaceae*. *J Clin Microbiol* 50, 477-9.
- Grall, N., Andremont, A., and Armand-Lefèvre, L., 2011. Résistance aux carbapénèmes : vers une nouvelle impasse ? *Journal des Anti-infectieux* 13, 87-102.
- Grimont, P., and Weill, F.-X., 2007. *Antigenic Formulae of the Salmonella serovars*, (9th ed.) Paris: WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Salmonella. Institute Pasteur., 1-166.
- Gudeta, D.D., Bortolaia, V., Amos, G., Wellington, E.M., Brandt, K.K., Poirel, L., Nielsen, J.B., Westh, H., and Guardabassi, L., 2016. The soil microbiota harbors a diversity of carbapenem-hydrolyzing  $\beta$ -lactamases of potential clinical relevance. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 60, 151-160.
- Gupta, V., Sidhu, S., and Chander, J., 2012. Metallo- $\beta$ -lactamase producing nonfermentative gram-negative bacteria: An increasing clinical threat among hospitalized patients. *Asian Pacific journal of tropical medicine* 5, 718-21.
- Halda-Alija, L., Hendricks, S.P., and Johnston, T.C., 2001. Spatial and Temporal Variation of *Enterobacter* Genotypes in Sediments and the Underlying Hyporheic Zone of an Agricultural Stream. *Microb Ecol* 42, 286-294.
- Halpern, M., Fridman, S., Aizenberg-Gershtein, Y., and Izhaki, I., 2013. Transfer of *Pseudomonas flectens* Johnson 1956 to *Phaseolibacter* gen. nov., in the family *Enterobacteriaceae*, as *Phaseolibacter flectens* gen. nov., comb. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 63, 268-273.
- Hamad, P., and Mustafa, K., 2019. Prevalence of *bla* TEM, *bla* SHV, and *bla* CTX-M Genes among ESBL-Producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* Isolated from Thalassemia Patients in Erbil, Iraq. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases* 11, e2019041.
- Hauser, G., Über Fäulnisbakterien und deren Beziehungen zur Septicämie : ein Beitrag zur Morphologie der Spaltpilze, 1885.
- Hoffmann, H., Stindl, S., Ludwig, W., Stumpf, A., Mehlen, A., Heesemann, J., Monget, D., Schleifer, K.H., and Roggenkamp, A., 2005a. Reassignment of *enterobacter dissolvens* to *Enterobacter cloacae* as *E. cloacae* subspecies *dissolvens* comb. nov. and emended description of *Enterobacter asburiae* and *Enterobacter kobei*. *Syst Appl Microbiol* 28, 196-205.
- Hoffmann, H., Stindl, S., Ludwig, W., Stumpf, A., Mehlen, A., Monget, D., Pierard, D., Ziesing, S., Heesemann, J., Roggenkamp, A., and Schleifer, K.H., 2005b. *Enterobacter hormaechei* subsp. *oharae* subsp. nov., *E. hormaechei* subsp. *hormaechei* comb. nov., and *E. hormaechei* subsp. *steigerwaltii* subsp. nov., three new subspecies of clinical importance. *Journal of Clinical Microbiology* 43, 3297-3303.
- Hormaeche, E.P., and Edwards, P.R., 1960. A Proposed Genus *Enterobacter*. *Int J Syst Evol Microbiol* 10, 71-74.
- Hrabak, J., Walkova, R., Studentova, V., Chudackova, E., and Bergerova, T., 2011. Carbapenemase activity detection by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol* 49, 3222-7.

- Hurst, M.R.H., Becher, S.A., Young, S., Nelson, T.L., and Glare, T.R., 2011. *Yersinia entomophaga* sp. nov., isolated from the New Zealand grass grub *Costelytra zealandica*. *Int J Syst Evol Microbiol* 61 Pt 4, 844-9.
- Iovleva, A., and Doi, Y., 2017. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Clinics in laboratory medicine* 37, 303-315.
- Iversen, C., Mullane, N., McCardell, B., Tall, B.D., Lehner, A., Fanning, S., Stephan, R., and Joosten, H., 2008. *Cronobacter* gen. nov., a new genus to accommodate the biogroups of *Enterobacter sakazakii*, and proposal of *Cronobacter sakazakii* gen. nov., comb. nov., *Cronobacter malonaticus* sp. nov., *Cronobacter turicensis* sp. nov., *Cronobacter muytjensii* sp. nov., *Cronobacter dublinensis* sp. nov., *Cronobacter genomospecies* 1, and of three subspecies, *Cronobacter dublinensis* subsp. *dublinensis* subsp. nov., *Cronobacter dublinensis* subsp. *lausannensis* subsp. nov. and *Cronobacter dublinensis* subsp. *lactaridi* subsp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 58, 1442-7.
- Iversen, C., Lehner, A., Mullane, N., Bidlas, E., Cleenwerck, I., Marugg, J., Fanning, S., Stephan, R., and Joosten, H., 2007. The taxonomy of *Enterobacter sakazakii*: proposal of a new genus *Cronobacter* gen. nov. and descriptions of *Cronobacter sakazakii* comb. nov. *Cronobacter sakazakii* subsp. *sakazakii*, comb. nov., *Cronobacter sakazakii* subsp. *malonaticus* subsp. nov., *Cronobacter turicensis* sp. nov., *Cronobacter muytjensii* sp. nov., *Cronobacter dublinensis* sp. nov. and *Cronobacter genomospecies* 1. *BMC evolutionary biology* 7, 64-64.
- Jesumirhewe, C., Springer, B., Allerberger, F., and Ruppitsch, W., 2020. Whole genome sequencing of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase genes in Enterobacteriaceae isolates from Nigeria. *PLOS ONE* 15, e0231146.
- Kalra, A., Cooley, C., and Tsigrelis, C., 2011. Treatment of endocarditis due to *Proteus* species: a literature review. *Int J Infect Dis* 15, 14.
- Kämpfer, P., Ruppel, S., and Remus, R., 2005. *Enterobacter radicincitans* sp. nov., a plant growth promoting species of the family Enterobacteriaceae. *Syst Appl Microbiol* 28, 213-21.
- Kämpfer, P., Lindh, J.M., Terenius, O., Haghdooost, S., Falsen, E., Busse, H.J., and Faye, I., 2006. *Thorsellia anophelis* gen. nov., sp. nov., a new member of the Gammaproteobacteria. *Int J Syst Evol Microbiol* 56, 335-338.
- Kelly, A.M., Mathema, B., and Larson, E., 2017. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the community: a scoping review. *International journal of antimicrobial agents* 50 2, 127-134.
- Keynan, Y., and Rubinstein, E., 2007. The changing face of *Klebsiella pneumoniae* infections in the community. *Int J Antimicrob Agents* 30, 385-9.
- Klein, E.Y., Boeckel, T.P.V., Martinez, E.M., Pant, S., Gandra, S., Levin, S.A., Goossens, H., and Laxminarayan, R., 2018. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 115, E3463-E3470.
- Kümmerer, K., 2009. Antibiotics in the aquatic environment – A review – Part I. *Chemosphere* 75, 417-434.
- Lawrence, J.G., Ochman, H., and Hartl, D.L., 1991. Molecular and evolutionary relationships among enteric bacteria. *Journal of general microbiology* 137 8, 1911-21.
- Liebana, E., Garcia-Migura, L., Guard-Petter, J., McDowell, S.W.J., Rankin, S., Opitz, H.M., Clifton-Hadley, F.A., and Davies, R.H., 2002. *Salmonella enterica* serotype Enteritidis phage types 4, 7, 6, 8, 13a, 29 and 34: a comparative analysis of genomic fingerprints from geographically distant isolates. *Journal of applied microbiology* 92, 196-209.
- Lin, S.Y., Ho, M.W., Yang, Y.F., Liu, J.H., Wang, I.K., Lin, S.H., and Huang, C.C., 2011. Abscess caused by *Citrobacter koseri* infection: three case reports and a literature review. *Intern Med* 50, 1333-7.

- Madhaiyan, M., Poonguzhali, S., Lee, J.S., Saravanan, V.S., Lee, K.C., and Santhanakrishnan, P., 2010. *Enterobacter arachidis* sp. nov., a plant-growth-promoting diazotrophic bacterium isolated from rhizosphere soil of groundnut. *Int J Syst Evol Microbiol* 60, 1559-1564.
- Mahi, M.F.e., Profil épidémiologique des entérobactéries productrices de carbapénèmases diagnostiquées au laboratoire De Microbiologie du Chu de Rabat, 2013.
- Mairi, A., Pantel, A., Sotto, A., Lavigne, J.P., and Touati, A., 2018. OXA-48-like carbapenemases producing Enterobacteriaceae in different niches. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 37, 587-604.
- Mairi, A., Barraud, O., Muggeo, A., de Champs, C., and Touati, A., 2020. Genomic analysis of a multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* ST11 strain recovered from Barbary deer (*Cervus elaphus barbarus*) in Akfadou Forest, Algeria. *J Glob Antimicrob Resist* 22, 515-518.
- Manenzhe, R.I., Zar, H.J., Nicol, M.P., and Kaba, M., 2015. The spread of carbapenemase-producing bacteria in Africa: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 70, 23-40.
- Manos, J., and Belas, R., The Genera *Proteus*, *Providencia*, and *Morganella*, in: Dworkin, M., et al., (Eds.), *The Prokaryotes: A Handbook on the Biology of Bacteria Volume 6: Proteobacteria: Gamma Subclass*, Springer New York, New York, NY 2006, pp. 245-269.
- Martínez-Lage, J.F., Martínez-Lage Azorín, L., Almagro, M.J., Bastida, M., Reyes, S.B., and Téllez, C., 2010. *Citrobacter koseri* meningitis: a neurosurgical condition? *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society* 14 4, 360-3.
- Mcwhorter, A.C., Haddock, R.L., Nocon, F.A., Steigerwalt, A.G., Brenner, D.J., Aleksić, S., Bockemühl, J., and Farmer, J.J., 1991. *Trabulsiella guamensis*, a new genus and species of the family Enterobacteriaceae that resembles *Salmonella* subgroups 4 and 5. *Journal of Clinical Microbiology* 29, 1480 - 1485.
- Mellmann, A., Harmsen, D., Cummings, C.A., Zentz, E.B., Leopold, S.R., Rico, A., Prior, K., Szczepanowski, R., Ji, Y., Zhang, W., McLaughlin, S.F., Henkhaus, J., Leopold, B., Bielaszewska, M., Prager, R., Brzoska, P.M., Moore, R.L., Guenther, S., Rothberg, J., and Karch, H., 2011. Prospective Genomic Characterization of the German Enterohemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 Outbreak by Rapid Next Generation Sequencing Technology. *PLOS ONE* 6.
- Merhej, V., Adékambi, T., Pagnier, I., Raoult, D., and Drancourt, M., 2008. *Yersinia massiliensis* sp. nov., isolated from fresh water. *Int J Syst Evol Microbiol* 58, 779-84.
- Mezzatesta, M.L., Gona, F., and Stefani, S., 2012. *Enterobacter cloacae* complex: clinical impact and emerging antibiotic resistance. *Future Microbiol* 7, 887-902.
- Miriagou, V., Cornaglia, G., Edelstein, M., Galani, I., Giske, C.G., Gniadkowski, M., Malamou-Lada, E., Martinez-Martinez, L., Navarro, F., Nordmann, P., Peixe, L., Pournaras, S., Rossolini, G.M., Tsakris, A., Vatopoulos, A., and Canton, R., 2010. Acquired carbapenemases in Gram-negative bacterial pathogens: detection and surveillance issues. *Clin Microbiol Infect* 16, 112-22.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., and Altman, D., 2009. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 6: e1000097. *Open medicine : a peer-reviewed, independent, open-access journal* 3, e123-30.
- Morales-Lopez, S., Yepes, J.A., Prada-Herrera, J.C., and Torres-Jimenez, A., 2019. Enterobacteria in the 21st century: a review focused on taxonomic changes. *J Infect Dev Ctries* 13, 265-273.
- Mouton, J.W., Touw, D.J., Horrevorts, A.M., and Vinks, A.A., 2000. Comparative pharmacokinetics of the carbapenems. *Clinical pharmacokinetics* 39, 185-201.

- Mundy, R., MacDonald, T.T., Dougan, G., Frankel, G., and Wiles, S., 2005. *Citrobacter rodentium* of mice and man. *Cell Microbiol* 7, 1697-706.
- Murros-Kontiainen, A., Fredriksson-Ahomaa, M., Korkeala, H., Johansson, P., Rahkila, R., and Björkroth, J., 2011a. *Yersinia nurmii* sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 61 Pt 10, 2368-72.
- Murros-Kontiainen, A., Johansson, P., Niskanen, T., Fredriksson-Ahomaa, M., Korkeala, H., and Björkroth, J., 2011b. *Yersinia pekkanenii* sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 61 Pt 10, 2363-7.
- Natoubi, S., Barguigua, A., Zriouil, S.B., Baghdad, N., Timinouni, M., Hilali, A., Amghar, S., and Zerouali, K., 2016. Incidence of Extended-Spectrum Be-ta-Lactamase-Producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> among Patients and in the Environment of Hassan II Hospital, Settat, Morocco. *Advances in Microbiology* 06, 152-161.
- Neubauer, H.K.J., Aleksić, S., Hensel, A., Finke, E.J., and Meyer, H., 2000. *Yersinia enterocolitica* 16S rRNA gene types belong to the same genospecies but form three homology groups. *International journal of medical microbiology : IJMM* 290 1, 61-4.
- Nielsen, L.R., 2013. Review of pathogenesis and diagnostic methods of immediate relevance for epidemiology and control of *Salmonella* Dublin in cattle. *Veterinary Microbiology* 162, 1-9.
- Nordmann, P., and Carrer, A., 2010. [Carbapenemases in enterobacteriaceae]. *Arch Pediatr* 17, 70918-0.
- Nordmann, P., Dortet, L., and Poirel, L., 2012a. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! *Trends Mol Med* 18, 263-72.
- Nordmann, P., Poirel, L., and Dortet, L., 2012b. Rapid detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerging infectious diseases* 18, 1503-1507.
- Nordmann, P., Gniadkowski, M., Giske, C.G., Poirel, L., Woodford, N., and Miriagou, V., 2012c. Identification and screening of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Infect* 18, 432-8.
- O'Hara, C.M., Brenner, F.W., and Miller, J.M., 2000a. Classification, identification, and clinical significance of *Proteus*, *Providencia*, and *Morganella*. *Clin Microbiol Rev* 13, 534-46.
- O'hara, C.M., Brenner, F.W., Steigerwalt, A.G., Hill, B.C., Holmes, B., Grimont, P.A., Hawkey, P., Penner, J.L., Miller, J.M., and Brenner, D.J., 2000b. Classification of *Proteus vulgaris* biogroup 3 with recognition of *Proteus hauseri* sp. nov., nom. rev. and unnamed *Proteus* genomospecies 4, 5 and 6. *Int J Syst Evol Microbiol* 50 Pt 5, 1869-75.
- Octavia, S., and Lan, R., The Family Enterobacteriaceae, in: Rosenberg, E., et al., (Eds.), *The Prokaryotes: Gammaproteobacteria*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg 2014, pp. 225-286.
- Opazo, A., Domínguez, M., Bello, H., Amyes, S.G., and González-Rocha, G., 2012. OXA-type carbapenemases in *Acinetobacter baumannii* in South America. *J Infect Dev Ctries* 6, 311-6.
- Pfaller, P.R.M.S.R.A., medical Microbiology, in: Sciences, E. H., (Ed.), *medical Microbiology*, Elsevier Health Sciences 2015, pp. 888.
- Podschun, R., and Ullmann, U., 1998. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Rev* 11, 589-603.
- Priest, F., and Barker, M., 2009. Gram-negative bacteria associated with brewery yeasts: Reclassification of *Obesumbacterium proteus* biogroup 2 as *Shimwellia pseudoproteus* gen. nov., sp. nov., and transfer of *Escherichia blattae* to *Shimwellia blattae* comb. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 60, 828-33.

- Pulido, M.R., García-Quintanilla, M., Martín-Peña, R., Cisneros, J.M., and McConnell, M.J., 2013. Progress on the development of rapid methods for antimicrobial susceptibility testing. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 68, 2710-2717.
- Pupo, G.M., Lan, R., and Reeves, P.R., 2000. Multiple independent origins of *Shigella* clones of *Escherichia coli* and convergent evolution of many of their characteristics. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97, 10567-72.
- Rahman, S.U., Ali, T., Ali, I., Khan, N.A., Han, B., and Gao, J., 2018. The Growing Genetic and Functional Diversity of Extended Spectrum Beta-Lactamases. *Biomed Res Int* 2018, 9519718.
- Rameshkumar, N., Lang, E., and Nair, S.K., 2010. *Mangrovibacter plantisponsor* gen. nov., sp. nov., a nitrogen-fixing bacterium isolated from a mangrove-associated wild rice (*Porteresia coarctata* Tateoka). *International journal of systematic and evolutionary microbiology* 60 Pt 1, 179-86.
- Reinthaler, F.F., Feierl, G., Galler, H., Haas, D., Leitner, E., Mascher, F., Melkes, A., Posch, J., Winter, I., Zarfel, G., and Marth, E., 2010. ESBL-producing *E. coli* in Austrian sewage sludge. *Water Res* 44, 1981-1985.
- Riethmuller, J., 2013. La résistance des entérobactéries aux carbapénèmes. Etude prospective aux Hôpitaux Civils de Colmar du dépistage avec un milieu sélectif et intérêt de la spectrométrie de masse MALDI-TOF pour le criblage.
- Robert A. Kingsley, A.J.B., 2000. *Molecular Microbiology - 2002 - Kingsley - Host adaptation and the emergence of infectious disease the Salmonella paradigm.pdf*, 1006-1014.
- Rosenberg, E.D., Edward F; Lory, Stephen; Stackebrandt, Erko; Thompson, Fabiano, the prokaryotes, in: DeLong, E. F., et al., Eds.), the prokaryotes Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg : Imprint: Springer 2013, pp. 609.
- Rustigian, R., and Stuart, C.A., 1945. The Biochemical and Serological Relationships of the Organisms of the Genus *Proteus*. *Journal of Bacteriology* 49, 419 - 436.
- Ryan, K.J., and Ray, C.G., *Sherris Medical Microbiology, Sixth Edition, Medical Microbiology, McGraw-Hill Education 2014*, pp. 1008.
- Saha, R., Farrance, C.E., Verghese, B., Hong, S., and Donofrio, R.S., 2013. *Klebsiella michiganensis* sp. nov., a new bacterium isolated from a tooth brush holder. *Curr Microbiol* 66, 72-8.
- Samper, J.C., and Tibary, A., 2006. Disease transmission in horses. *Theriogenology* 66, 551-9.
- Shigenobu, S., Watanabe, H., Hattori, M., Sakaki, Y., and Ishikawa, H., 2000. Genome sequence of the endocellular bacterial symbiont of aphids *Buchnera* sp. APS. *Nature* 407, 81-6.
- Siu, L.K., Yeh, K.M., Lin, J.C., Fung, C.P., and Chang, F.Y., 2012. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: a new invasive syndrome. *Lancet Infect Dis* 12, 881-7.
- sobral, d.d.m., De l'usage du polymorphisme de répétitions en tandem pour l'étude des populations bactériennes : mise au point et validation d'un système de génotypage automatisé utilisant la technique de MLVA, 2012.
- Stephan, R., Trappen, S., Cleenwerck, I., Vancanneyt, M., De Vos, P., and Lehner, A., 2007. *Enterobacter turicensis* sp. nov. and *Enterobacter helveticus* sp. nov., isolated from fruit powder. *Int J Syst Evol Microbiol* 57, 820-6.
- Stephan, R., van Trappen, S., Cleenwerck, I., Iversen, C., Joosten, H., de Vos, P., and Lehner, A., 2008. *Enterobacter pulveris* sp. nov., isolated from fruit powder, infant formula and an infant formula production environment. *Int J Syst Evol Microbiol* 58 Pt 1, 237-41.

- Tafoukt, R., Touati, A., Leangapichart, T., Bakour, S., and Rolain, J.M., 2017. Characterization of OXA-48-like-producing Enterobacteriaceae isolated from river water in Algeria. *Water Res* 120, 185-189.
- Teklu, D.S., Negeri, A.A., Legese, M.H., Bedada, T.L., Woldemariam, H.K., and Tullu, K.D., 2019. Extended-spectrum beta-lactamase production and multi-drug resistance among Enterobacteriaceae isolated in Addis Ababa, Ethiopia. *Antimicrobial Resistance & Infection Control* 8, 39.
- Thomson, J.M., and Bonomo, R.A., 2005. The threat of antibiotic resistance in Gram-negative pathogenic bacteria: beta-lactams in peril! *Curr Opin Microbiol* 8, 518-24.
- Tindall, B.J., Grimont, P.A.D., Garrity, G.M., and Euzéby, J.P., 2005. Nomenclature and taxonomy of the genus *Salmonella*. *Int J Syst Evol Microbiol* 55, 521-524.
- Toh, H., Weiss, B.L., Perkin, S.A., Yamashita, A., Oshima, K., Hattori, M., and Aksoy, S., 2006. Massive genome erosion and functional adaptations provide insights into the symbiotic lifestyle of *Sodalis glossinidius* in the tsetse host. *Genome Res* 16, 149-56.
- Touati, A., and Mairi, A., 2020. Carbapenemase-Producing Enterobacterales in Algeria: A Systematic Review. *Microb Drug Resist* 26, 475-482.
- Touati, A., Mairi, A., Baloul, Y., Lalaoui, R., Bakour, S., Thighilt, L., Gharout, A., and Rolain, J.M., 2017. First detection of *Klebsiella pneumoniae* producing OXA-48 in fresh vegetables from Bejaia city, Algeria. *J Glob Antimicrob Resist* 9, 17-18.
- Tyler, H.L., and Triplett, E.W., 2008. Plants as a Habitat for Beneficial and/or Human Pathogenic Bacteria. *Annual Review of Phytopathology* 46, 53-73.
- Uzzau, S., Brown, D.J., Wallis, T., Rubino, S., Leori, G., Bernard, S., Casadesús, J., Platt, D.J., and Olsen, J.E., 2000. Host adapted serotypes of *Salmonella enterica*. *Epidemiol Infect* 125, 229-55.
- van den Beld, M.J., and Reubsæet, F.A., 2012. Differentiation between *Shigella*, enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC) and noninvasive *Escherichia coli*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 31, 899-904.
- van Loghem, J.J., 1944. The classification of the plague-bacillus. *Antonie van Leeuwenhoek* 10, 15-16.
- Vaz Marecos, C., Ferreira, M., Ferreira, M.M., and Barroso, M.R., 2012. Sepsis, meningitis and cerebral abscesses caused by *Citrobacter koseri*. *BMJ case reports* 2012, bcr1020114941.
- Veldman, K., Kant, A., Dierikx, C., van Essen-Zandbergen, A., Wit, B., and Mevius, D., 2014. Enterobacteriaceae resistant to third-generation cephalosporins and quinolones in fresh culinary herbs imported from Southeast Asia. *Int J Food Microbiol* 177, 72-77.
- Verborg, S., Frühling, A., Cousin, S., Brambilla, E., Gronow, S., Lünsdorf, H., and Stackebrandt, E., 2008. *Biostraticola tofi* gen. nov., spec. nov., A Novel Member of the Family Enterobacteriaceae. *Current microbiology* 56, 603-8.
- Walk, S.T., Alm, E.W., Gordon, D.M., Ram, J.L., Toranzos, G.A., Tiedje, J.M., and Whittam, T.S., 2009. Cryptic lineages of the genus *Escherichia*. *Applied and Environmental Microbiology* 75, 6534-6544.
- Werkman, C.H., and Gillen, G.F., 1932. Bacteria Producing Trimethylene Glycol. *J Bacteriol* 23, 167-82.
- Williams, R.P., Green, J.A., and Rappo-Port, D.A., 1956. Studies on pigmentation of *Serratia marcescens*. I. Spectral and paper chromatographic properties of prodigiosin. *J Bacteriol* 71, 115-20.
- Wolff, M., Joly-Guillou, M.-L., and Pajot, O., 2009. Les carbapénèmes. *Réanimation* 18, S199-S208.
- Wolffa, M., Joly-Guillou, M.-L., and Pajot, O., Les carbapénèmes Comparative review of carbapenems, 2009.
- Wray, C., and Wray, A., 2000. *Salmonella in Domestic Animals*. CABI Pub.

- Xu, J., Li, W., Chen, X., and Zhou, Y., 2010. *Klebsiella alba* sp. nov., a novel pesticide-tolerant bacterium from a heavily polluted environment. *J Gen Appl Microbiol* 56, 241-7.
- Yaici, L., Haenni, M., Metayer, V., Saras, E., Mesbah Zekar, F., Ayad, M., Touati, A., and Madec, J.Y., 2017. Spread of ESBL/AmpC-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in the community through ready-to-eat sandwiches in Algeria. *Int J Food Microbiol* 245, 66-72.
- Yousfi, K., Touati, A., Lefebvre, B., Garneau, P., Brahmi, S., Gharout-Sait, A., Harel, J., and Bekal, S., 2019. Characterization of multidrug-resistant Gram-negative bacilli isolated from hospitals effluents: first report of a blaOXA-48-like in *Klebsiella oxytoca*, Algeria. *Braz J Microbiol* 50, 175-183.
- Yousfi, M., Touati, A., Mairi, A., Brasme, L., Gharout-Sait, A., Guillard, T., and De Champs, C., 2016. Emergence of Carbapenemase-Producing *Escherichia coli* Isolated from Companion Animals in Algeria. *Microb Drug Resist* 22, 342-6.
- Yousfi, M., Touati, A., Muggeo, A., Mira, B., Asma, B., Brasme, L., Guillard, T., and de Champs, C., 2018. Clonal dissemination of OXA-48-producing *Enterobacter cloacae* isolates from companion animals in Algeria. *J Glob Antimicrob Resist* 12, 187-191.
- Zaatout, N., Bouras, S., and Slimani, N., 2021. Prevalence of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae in wastewater: a systematic review and meta-analysis. *Journal of water and health* 19 5, 705-723.
- Zadoks, R.N., Middleton, J.R., McDougall, S., Katholm, J., and Schukken, Y.H., 2011. Molecular epidemiology of mastitis pathogens of dairy cattle and comparative relevance to humans. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 16, 357-72.
- Zhanel, G.G., Wiebe, R., Dilay, L., Thomson, K., Rubinstein, E., Hoban, D.J., Noreddin, A.M., and Karlowsky, J.A., 2007. Comparative review of the carbapenems. *Drugs* 67, 1027-1052.
- Zhang, C., Yang, S.-Y., Xu, M., Sun, J., Liu, H., Liu, J., Liu, H., Kan, F., Sun, J., Lai, R., and Zhang, K., *Serratia nematodiphila* sp. nov., associated symbiotically with the entomopathogenic nematode *Heterorhabditoides chongmingensis* (Rhabditida: Rhabditidae), 2009.

# ANNEXE

---

**Annexe : Les articles inclus dans cet méta analyse**

**Article 01**

**Accepted Manuscript**

Characterization of OXA-48-like-producing *Enterobacteriaceae* isolated from river water in Algeria



Rima Tafoukt, Abdelaziz Touati, Thongpan Leangapichart, Sofiane Bakour, Jean-Marc Rolain

PII: S0043-1354(17)30341-X  
DOI: 10.1016/j.watres.2017.04.073  
Reference: WR 12872  
To appear in: *Water Research*  
Received Date: 21 November 2016  
Revised Date: 16 April 2017  
Accepted Date: 29 April 2017

Please cite this article as: Rima Tafoukt, Abdelaziz Touati, Thongpan Leangapichart, Sofiane Bakour, Jean-Marc Rolain, Characterization of OXA-48-like-producing *Enterobacteriaceae* isolated from river water in Algeria, *Water Research* (2017), doi: 10.1016/j.watres.2017.04.073

This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

## Article 02

## Dissemination of Extended-Spectrum Beta-Lactamase–Producing *Enterobacteriaceae* in an Urban Wastewater Treatment Plant and Their Emission to a River

Manel Debabza, D.Sc.<sup>1</sup>; Abdelbasset Mechai, D.Sc.<sup>2</sup>; Abdelouaheb Mechai, Ph.D.<sup>3</sup>; Hafiza Sedira, Ph.D.<sup>4</sup>;  
Sabrina Fadeleddine, Ph.D.<sup>5</sup>; Hadjer Halaimia, Ph.D.<sup>6</sup>; Meriem Difallah, Ph.D.<sup>7</sup>; Islam Nasri, Ph.D.<sup>8</sup>;  
Amna Brahimi, Ph.D.<sup>9</sup>; Fatma Saddar, Ph.D.<sup>10</sup>; and Amina Aliani, Ph.D.<sup>11</sup>

**Abstract:** Several studies have reported that wastewater treatment plants may facilitate the occurrence of resistant bacteria in effluents, creating a growing concern about their impact on animal and human health. For this study, 254 *Enterobacteriaceae* were isolated from influent wastewater, effluent wastewater, and sludge in a municipal wastewater treatment plant and from river water receiving their effluent, with a predominance of *Klebsiella pneumoniae*. Susceptibility tests showed that amikacine and ciprofloxacin were the most active antibiotics. High resistance rates (>80%) were observed with penicillins and cephalosporins. A set of 143 strains (56.30%) were defined as extended-spectrum beta-lactamase producers. The findings revealed a decrease in the rate of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)–producing *Enterobacteriaceae* in the effluent wastewater compared to influent wastewater. In addition, nonnegligible levels of these bacteria were found in the river water (17.50%) and sludge (29.41%). This study demonstrated that the municipal sewage may be a reservoir of the dissemination of extended-spectrum beta-lactamase–producing *Enterobacteriaceae* into the environment, thereby contaminating natural water resources. This survey highlighted the serious negative impact of discharging urban sewage into the environment on public health and suggests that the topic requires further evaluation and appropriate control techniques. DOI: 10.1061/(ASCE)EE.1943-7870.0001297. © 2017 American Society of Civil Engineers.

**Author keywords:** Antibiotic resistance; Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)–producing *Enterobacteriaceae*; Wastewater treatment plants; Influent; Effluent; Activated sludge.

### Introduction

In recent years, treated sewage water has been used for irrigation, industry, and recharge of ground water, and in special cases, properly treated wastewater can be used for municipal supply. With careful planning, various industrial and agricultural demands may be met by purified water, thereby freeing freshwater for municipal use (Dreschel et al. 2010). Among several opportunities to reuse wastewater, including environmental, aquaculture, industrial, recreation, and urban uses, agriculture irrigation seems to be

the most established in arid and semiarid countries. This use is mainly motivated by the increasing scarcity of water resources and the degradation of freshwater sources resulting from the improper disposal of wastewater (Scheierling et al. 2011; Ferro et al. 2015).

Over the last few decades, biological treatment processes have become the most widely used approach for the treatment of industrial and municipal sewage to a sufficient level such that it can be safely returned to the environment. This is due to their high efficiency for removing bacteria, organic matter, and chemical

<sup>1</sup>Professor, Water and Environment Laboratory, Dept. of Applied Biology, Univ. of Tebessa, Cité 196 logts Achour Mouldi, B2 A8, Tebessa 12000, Algeria (corresponding author). E-mail: mechaimanel@yahoo.fr

<sup>2</sup>Professor, Laboratory of Bioactive Molecules and Applications, Dept. of Applied Biology, Univ. of Tebessa, Cité 196 logts Achour Mouldi, B2 A8, Tebessa 12000, Algeria. E-mail: mechai\_mabdelbasset@yahoo.fr

<sup>3</sup>Head Manager of Wastewater Treatment Plant, No. 27 Rue Ouled Aouadi, Sedrata, Souk Ahras 41000, Algeria. E-mail: mechai.abdelouaheb@gmail.com

<sup>4</sup>Assistant Teacher, Microbiology Laboratory, Dept. of Applied Biology, Univ. of Tebessa, Tebessa 12000, Algeria. E-mail: Kamel\_biology@yahoo.fr

<sup>5</sup>Assistant Teacher, Microbiology Laboratory, Dept. of Applied Biology, Univ. of Tebessa, Tebessa 12000, Algeria. E-mail: K\_bmedecine@yahoo.fr

Note. This manuscript was submitted on January 4, 2017; approved on June 26, 2017; published online on November 23, 2017. Discussion period open until April 23, 2018; separate discussions must be submitted for individual papers. This paper is part of the *Journal of Environmental Engineering*. © ASCE, ISSN 0733-9372.

<sup>6</sup>Assistant Teacher, Microbiology Laboratory, Dept. of Applied Biology, Univ. of Tebessa, Tebessa 12000, Algeria. E-mail: hadjer.halaimia@yahoo.com

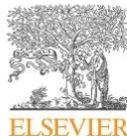
<sup>7</sup>Assistant Teacher, Microbiology Laboratory, Dept. of Applied Biology, Univ. of Tebessa, Tebessa 12000, Algeria. E-mail: hajar.halaimia@yahoo.com

<sup>8</sup>Assistant Teacher, Microbiology Laboratory, Dept. of Applied Biology, Univ. of Tebessa, Tebessa 12000, Algeria. E-mail: islam.nasri@ymail.com

<sup>9</sup>Assistant Teacher, Microbiology Laboratory, Dept. of Applied Biology, Univ. of Tebessa, Tebessa 12000, Algeria. E-mail: amnakikbrahimi@outlook.fr

<sup>10</sup>Assistant Teacher, Microbiology Laboratory, Dept. of Applied Biology, Univ. of Tebessa, Tebessa 12000, Algeria. E-mail: bio\_inkido10@yahoo.fr

<sup>11</sup>Assistant Teacher, Microbiology Laboratory, Dept. of Applied Biology, Univ. of Tebessa, Tebessa 12000, Algeria. E-mail: mechai.sarra@yahoo.com



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Global Antimicrobial Resistance

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jgar](http://www.elsevier.com/locate/jgar)

## First detection of an OXA-48-producing *Enterobacter cloacae* isolate from currency coins in Algeria



Esmâ Bendjama<sup>a</sup>, Lotfi Loucif<sup>a,\*</sup>, Widad Chelaghma<sup>b</sup>, Chahrazed Attal<sup>a</sup>,  
Fatma Zohra Bellakh<sup>a</sup>, Randa Benaldjia<sup>a</sup>, Imène Kahlat<sup>a</sup>, Amna Meddour<sup>a</sup>,  
Jean-Marc Rolain<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Laboratoire de Biotechnologie des Molécules Bioactives et de la Physiopathologie Cellulaire (LMBBPC), Université Batna 2, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Algeria

<sup>b</sup> Laboratoire de Microbiologie Appliquée à l'Agroalimentaire au Biomédical et à l'Environnement, Département de Biologie, Université Abou Bekr Belkaid-Tlemcen, Algeria

<sup>c</sup> Aix-Marseille Université, IRD, MEPHI, Faculté de Médecine et de Pharmacie, IHU Méditerranée Infection, Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille, Marseille, France

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 14 May 2020

Received in revised form 12 August 2020

Accepted 1 September 2020

Available online 20 September 2020

#### Keywords:

OXA-48

*Enterobacter cloacae*

Money

Carbapenemase

Algeria

### ABSTRACT

**Objectives:** The aim of this study was to screen for the presence of  $\beta$ -lactamase-producing Gram-negative bacteria (GNB) from Algerian currency collected from food vendors in Batna city, Algeria.

**Methods:** During two periods (May 2018 and March–April 2019), a total of 408 coins and currency notes of different denominations of Algerian Dinar were randomly recovered from several food vendors. Samples were subjected to selective isolation of extended-spectrum cephalosporin- and carbapenem-resistant GNB. Bacterial species identification was performed using matrix-assisted laser desorption/ionisation time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF/MS). Antibiotic susceptibility testing was performed by the disk diffusion method. Carbapenemase and extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) genes were searched for by real-time PCR, standard PCR and sequencing. The clonal relationship of carbapenemase-producing isolates was investigated by multilocus sequence typing (MLST). The transferability of the detected carbapenemase-encoding gene was verified by conjugation experiments.

**Results:** Twelve cefotaxime- and/or carbapenem-resistant strains were isolated in this study and were identified as *Enterobacter cloacae*, *Raoultella ornithinolytica*, *Citrobacter freundii*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas libanensis* and *Pseudomonas stutzeri*. The *bla*<sub>OXA-48</sub> gene was detected in only one *E. cloacae* strain belonging to sequence type 108 (ST108), whilst the two *R. ornithinolytica* isolates harboured *bla*<sub>CTX-M-27</sub> and one *E. coli* strain carried *bla*<sub>CTX-M-14</sub>. The detected *bla*<sub>OXA-48</sub> gene was transferable by conjugation.

**Conclusions:** We report for the first time the detection of an OXA-48-producing *E. cloacae* isolate from money. This calls for consciousness development on the potential risks associated with poor handling of currency.

© 2020 The Authors. Published by Elsevier Ltd on behalf of International Society for Antimicrobial Chemotherapy. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### 1. Introduction

Currency is used as a medium for goods, exchange and services in the entire global economic environment and has promoted trade worldwide [1,2]. The potential threat to public health that money might act as a vehicle for the transmission of potential pathogenic micro-organisms was suggested in the 1970s by Abrams and Waterman [3], given that money is handled and

circulated by a large number of people, under different environmental and personal conditions [1,2]. Consequently, recent studies from different parts of the world have confirmed these theories and have shown that viable pathogenic organisms can be isolated on money surfaces, including bacteria, particularly Gram-negative bacteria (GNB), which may persist more than Gram-positive bacteria on inanimate surfaces, and viruses such as human influenza virus and coronavirus [2,4]. In addition, various studies show that currency could play a major role in the spread of bacteria resistant to commonly used antibiotics and thus pose a threat to the public health of currency handlers and the community [2].

\* Corresponding author.

E-mail address: [lotfiloucif@hotmail.fr](mailto:lotfiloucif@hotmail.fr) (L. Loucif).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jgar.2020.09.003>

2213-7165/© 2020 The Authors. Published by Elsevier Ltd on behalf of International Society for Antimicrobial Chemotherapy. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Article 04

## Accepted Manuscript

Title: Molecular epidemiology of environmental and clinical carbapenemase-producing Gram-negative bacilli from hospitals in Guelma, Algeria: multiple genetic lineages and first report of OXA-48 in *Enterobacter cloacae*

Author: Widad Bouguenoun Sofiane Bakour Ahmed Aimen Bentorki Charbel Al Bayssari Tarek Merad Jean-Marc Rolain

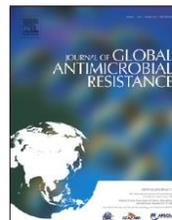
PII: S2213-7165(16)30101-1  
DOI: <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.jgar.2016.08.011>  
Reference: JGAR 300

To appear in:

Received date: 21-7-2016  
Revised date: 16-8-2016  
Accepted date: 22-8-2016

Please cite this article as: Widad Bouguenoun, Sofiane Bakour, Ahmed Aimen Bentorki, Charbel Al Bayssari, Tarek Merad, Jean-Marc Rolain, Molecular epidemiology of environmental and clinical carbapenemase-producing Gram-negative bacilli from hospitals in Guelma, Algeria: multiple genetic lineages and first report of OXA-48 in *Enterobacter cloacae*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgar.2016.08.011>

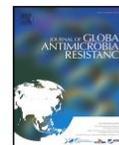
This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.





Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Global Antimicrobial Resistance

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jgar](http://www.elsevier.com/locate/jgar)

## Carbapenem resistance in bacteria isolated from soil and water environments in Algeria

Katia Djenadi<sup>a</sup>, Lihong Zhang<sup>b</sup>, Aimee K. Murray<sup>b</sup>, William H. Gaze<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Laboratoire d'Ecologie Microbienne, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université de Béjaïa, 06000 Béjaïa, Algeria

<sup>b</sup> European Centre for Environment and Human Health, College of Medicine and Health, Knowledge Spa, Royal Cornwall Hospital, Truro TR1 3HD, UK



### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 15 February 2018

Received in revised form 18 July 2018

Accepted 20 July 2018

Available online 30 July 2018

#### Keywords:

Carbapenem

Gene transfer

Resistance

Soil

Water

### ABSTRACT

**Objectives:** Recent research has demonstrated that natural populations of bacteria carry large numbers of mobile genetic elements that may harbour antibiotic resistance determinants. This study aimed to investigate carbapenem resistance in Gram-negative bacteria isolated from natural environments in Béjaïa (Algeria) and to determine the horizontal gene transfer potential of a subset of these antibiotic resistance genes (ARGs).

**Methods:** Antibiotic-resistant bacteria were isolated and the host was identified using MALDI-TOF/MS and 16S rRNA sequencing. ARG carriage was investigated by the double-disk synergy test, metallo- $\beta$ -lactamase (MBL) production test and PCR screening for carbapenemase genes. Conjugation experiments were performed to determine potential ARG mobility. To identify ARGs, genomic libraries were constructed and functionally screened and inserts were sequenced.

**Results:** A total of 62 antibiotic-resistant strains isolated from soil and water samples were classified as belonging to the Enterobacteriaceae, Pseudomonadaceae, Xanthomonadaceae and Aeromonadaceae families. Four highly imipenem-resistant (MIC > 64  $\mu$ g/mL) and cefotaxime-resistant (MIC > 8  $\mu$ g/mL) clinically-relevant strains were selected for further characterisation. All four strains produced extended-spectrum  $\beta$ -lactamases, but MBL production was not confirmed. Imipenem and cefotaxime resistance was transferable to *Escherichia coli* but was not conferred by *bla*<sub>AmpC</sub>, *bla*<sub>IMP</sub>, *bla*<sub>NDM</sub>, *bla*<sub>KPC</sub>, *bla*<sub>OXA-48</sub> or *bla*<sub>GES</sub> genes. Novel putative resistance mechanisms were identified, including a novel DHA  $\beta$ -lactamase conferring clinical resistance to cefotaxime.

**Conclusions:** The environment is a reservoir of carbapenem-resistant bacteria. Further investigation of the evolution and dissemination of antibiotic resistance in environmental bacteria is required in order to understand and prevent the emergence of resistance in the clinical environment.

© 2018 International Society for Chemotherapy of Infection and Cancer. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

The emergence of antibiotic resistance in Gram-negative bacteria is a significant clinical and economic threat to human and animal medicine. *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas*, *Aeromonas* and Enterobacteriaceae spp. are environmental species but are also multiresistant opportunistic pathogens associated with serious infections in humans and animals. Enterobacteriaceae are ubiquitous Gram-negative micro-organisms usually colonising the gut environment. They are a major cause of contamination in food and water and are one of the most important opportunistic pathogenic

organisms in the clinical environment. They are implicated in large numbers of community- and hospital-acquired infections and can exchange and acquire genetic information, including antibiotic resistance genes (ARGs), via horizontal gene transfer (HGT).

$\beta$ -Lactam antibiotics are widely used in clinical therapy to treat such enteric bacterial infections. Third-generation cephalosporins are  $\beta$ -lactams that are currently widely used, and carbapenems are one of the antibiotics of last resort to treat nosocomial and severe urinary tract and skin infections [1]. However, their overuse contributes to the development of multidrug resistance among enteric bacteria [2]. Carbapenem resistance can result from the production of  $\beta$ -lactamase enzymes such as extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBLs) combined with porin alteration, hyperproduction of the AmpC enzyme coupled with loss of porin functionality, or production of  $\beta$ -lactam-hydrolysing carbapenemases [3]. Using

\* Corresponding author.

E-mail address: [W.H.Gaze@exeter.ac.uk](mailto:W.H.Gaze@exeter.ac.uk) (W.H. Gaze).

## Article 06

Brazilian Journal of Microbiology (2019) 50:175–183  
<https://doi.org/10.1007/s42770-018-0010-9>



ENVIRONMENTAL MICROBIOLOGY - RESEARCH PAPER



## Characterization of multidrug-resistant Gram-negative bacilli isolated from hospitals effluents: first report of a *bla*<sub>OXA-48</sub>-like in *Klebsiella oxytoca*, Algeria

Khadidja Yousfi<sup>1,2</sup> · Abdelaziz Touati<sup>1</sup> · Brigitte Lefebvre<sup>2</sup> · Philippe Garneau<sup>3</sup> · Soumia Brahmî<sup>1</sup> · Alima Gharout-Sait<sup>1</sup> · Josée Harel<sup>3</sup> · Sadjia Bekal<sup>2,4</sup>

Received: 21 September 2017 / Accepted: 2 October 2018 / Published online: 19 December 2018  
 © Sociedade Brasileira de Microbiologia 2018

### Abstract

The antibiotic susceptibility profile and antimicrobial resistance determinants were characterized on Gram-negative bacilli (GNB) isolated from Algerian hospital effluents. Among the 94 isolates, *Enterobacteriaceae* was the predominant family, with *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* being the most isolated species. In non-*Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter* and *Aeromonas* were the predominant species followed by *Pseudomonas*, *Comamonas*, *Pasteurella*, and *Shewanella* spp. The majority of the isolates were multidrug-resistant (MDR) and carried different antimicrobial resistance genes including *bla*<sub>CTX-M</sub>, *bla*<sub>TEM</sub>, *bla*<sub>SHV</sub>, *bla*<sub>OXA-48</sub>-like, *bla*<sub>OXA-23</sub>, *bla*<sub>OXA-51</sub>, *qnrB*, *qnrS*, *tet(A)*, *tet(B)*, *tet(C)*, *dfrA1*, *aac(3)-IIc* (*aacC2*), *aac(6)-Ib*, *sul1*, and *sul2*. The *qacEΔ1-sul1* and *int12* signatures of class 1 and class 2 integrons, respectively, were also detected. Microarray hybridization on MDR *E. coli* revealed additional resistance genes (*aadA1* and *aph3strA*, *tet30*, *mphA*, *dfrA12*, *bla*<sub>cmv2</sub>, *bla*<sub>ROB1</sub>, and *cmlA1*) and classified the tested strains as commensals, thus highlighting the potential role of humans in antibiotic resistance dissemination. This study is the first report of *bla*<sub>OXA-48</sub>-like in *Klebsiella oxytoca* in Algeria and *bla*<sub>OXA-23</sub> in *A. baumannii* in Algerian hospital effluents. The presence of these bacteria and resistance genes in hospital effluents represents a serious public health concern since they can be disseminated in the environment and can colonize other hosts.

**Keywords** Multidrug resistance · Hospital effluents · Gram-negative bacilli · Algeria

### Introduction

Antimicrobial resistance resulting from intensive and inappropriate use of antibiotics represents an increasing challenge for health care services worldwide. In Gram-negative

bacilli (GNB), this resistance is a cause for concern, owing to the emergence and dissemination of different resistance genes identified either in clinical setting or in the environment. Within the environment, aquatic ecosystems have been documented as an important vehicle and reservoir of antibiotic resistance [1]. Different studies have shown that hospital effluents contain high levels of antibiotic-resistant bacteria and contribute to antibiotic resistance dissemination in the environment [2, 3]. Moreover, the non-metabolized fraction of consumed antibiotics excreted directly in wastewater can exert a selective pressure promoting the selection of these resistant bacteria [2]. Generally, hospital effluents are discharged into municipal sewage and collected via wastewater treatment plants (WWTP) or eliminated directly into the environment without any treatments. The latter practice has been criticized and a pre-treatment has been recommended [4].

The resistant bacteria present in hospital wastewater could be a source of genes encoding various resistance mechanisms including extended spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBLs),

Responsible Editor: Jorge Sampaio

✉ Sadjia Bekal  
 sadjia.bekal@inspq.qc.ca

<sup>1</sup> Laboratoire d'Écologie Microbienne, FSNV, Université de Béjaia, 06000 Béjaia, Algeria

<sup>2</sup> Laboratoire de santé publique du Québec, Institut national de santé publique du Québec, Sainte-Anne-de-Bellevue, QC H9X 3R5, Canada

<sup>3</sup> Faculté de Médecine Vétérinaire, Centre de Recherche en Infectiologie Porcine, Université de Montréal, St-Hyacinthe, QC, Canada

<sup>4</sup> Département de Microbiologie, Infectiologie et Immunologie, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

## Article 07

MICROBIAL DRUG RESISTANCE  
Volume 28, Number 1, 2022  
© Mary Ann Liebert, Inc.  
DOI: 10.1089/mdr.2020.0617

EPIDEMIOLOGY

## Emergence of Metallo- $\beta$ -Lactamases and OXA-48 Carbapenemase Producing Gram-Negative Bacteria in Hospital Wastewater in Algeria: A Potential Dissemination Pathway Into the Environment

Zineb Cherak,<sup>1</sup> Lotfi Loucif,<sup>2,1</sup> Abdelhamid Moussi,<sup>1</sup> Esma Bendjama,<sup>2</sup>  
Amel Benbouza,<sup>3</sup> and Jean-Marc Rolain<sup>4-6</sup>

Antibiotic-resistant bacteria can leave hospitals and therefore contaminate the environment and, most likely, humans and animals, through different routes, among which wastewater discharge is of great importance. This study aims to assess the possible role of hospital sewage as reservoir and dissemination pathway of carbapenem-resistant Gram-negative bacilli (GNB). Carbapenem-resistant GNB were selectively isolated from wastewater collected from a public hospital in Batna, Algeria. Species identification was carried out using matrix-assisted laser desorption and ionization time-of-flight mass spectrometry, and antibiotic susceptibility was evaluated by the disc diffusion method.  $\beta$ -Lactamase production was investigated phenotypically using the double-disk synergy assay and the modified CarbaNP test, then the molecular mechanisms of  $\beta$ -lactam-resistance were studied by PCR and sequencing. Ten Enterobacteriaceae and 14 glucose-nonfermenting GNB isolates were obtained. All Enterobacteriaceae isolates were positive for OXA-48 and TEM-1D  $\beta$ -lactamases, where seven of them coproduced an extended-spectrum  $\beta$ -lactamase. VIM-2 carbapenemase was detected in six glucose-nonfermenting GNB isolates. However, three *Pseudomonas aeruginosa*, one *Comamonas jiangduensis* and one *Acinetobacter baumannii* isolates were positive for VIM-4 variant. In addition, NDM-1 enzyme was detected in four *A. baumannii* isolates. Our findings highlight the potential impact of hospital wastewater in the spread of drug resistance mechanisms outside of hospitals.

**Keywords:** hospital sewage, Gram-negative bacteria, metallo- $\beta$ -lactamases, OXA-48, Algeria

### Introduction

THE INTRODUCTION OF antibiotics into the therapeutic arsenal has significantly reduced mortality rates due to bacterial infectious diseases. Consequently, these drugs have remarkably increased longevity by up to 20 years.<sup>1</sup> However, rapidly after their therapeutic use, these miraculous drugs have been threatened by the emergence and spread of antimicrobial resistance.<sup>2</sup> This phenomenon is now a major public health concern worldwide, for which an estimated 700,000 deaths are attributed each year.<sup>3</sup> In late 2017, the World Health Organization published a priority list of drug-

resistant pathogens requiring the development of new effective drugs, with carbapenem-resistant Gram-negative bacilli (GNB) (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, and enterobacteria) at the top of the list as of critical priority.<sup>4</sup>

Carbapenems are the most powerful  $\beta$ -lactams and are often used as a treatment of last resort for infections caused by multidrug-resistant GNB.<sup>5</sup> Resistance to carbapenems in GNB arises from membrane permeability alteration (efflux pumps expression and porins dysfunction) and/or from enzymatic hydrolysis of the carbapenem compound through carbapenemase production. This latter is the most powerful

<sup>1</sup>Laboratoire de Génétique, Biotechnologie et Valorisation des Bio-ressources (GBVB), Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie, Université Mohamed Khider, Biskra, Algérie.

<sup>2</sup>Laboratoire de Biotechnologie des Molécules Bioactives et de la Physiopathologie Cellulaire (LBMBPC), Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université de Batna 2, Batna, Algérie.

<sup>3</sup>Faculté de Médecine, Université de Batna 2, Batna, Algeria.

<sup>4</sup>Aix Marseille Univ, IRD, MEPHI, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Marseille, France.

<sup>5</sup>IHU Méditerranée Infection, Marseille, France.

<sup>6</sup>Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille, Marseille, France.

<sup>7</sup>ORCID ID (<https://orcid.org/0000-0001-5246-9132>).

## Article 08

MICROBIAL DRUG RESISTANCE  
Volume 00, Number 00, 2020  
© Mary Ann Liebert, Inc.  
DOI: 10.1089/mdr.2019.0419

## Spread of OXA-48 and NDM-1-Producing *Klebsiella pneumoniae* ST48 and ST101 in Chicken Meat in Western Algeria

Nadia Chaalal,<sup>1-3</sup> Abdelaziz Touati,<sup>1</sup> Sofiane Bakour,<sup>4</sup> Mohamed Amine Aissa,<sup>2</sup>  
Albert Sotto,<sup>5</sup> Jean-Philippe Lavigne,<sup>3</sup> and Alix Pantel<sup>3</sup>

**Aim:** We investigated the prevalence of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) in chicken meat in Western Algeria in 2017.

**Results:** From February to July 2017, samples of chicken meat from three poultry farms in Western Algeria were screened for the presence of CPE. Strains were characterized with regard to antibiotic resistance,  $\beta$ -lactamase content, Plasmid-mediated quinolone resistance, sulfonamide resistance genes, clonality (repetitive sequence-based profiles and multilocus sequence typing) and virulence traits. Of 181 samples analyzed, 29 (16.0%) carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* were detected. Twenty-three OXA-48-producers (79.3%) and six (20.7%) New Delhi metallo (NDM)-1-producers were observed. Clonality analysis showed three distinct lineages and clonal expansions of the OXA-48-producing *K. pneumoniae* ST48 and the NDM-1-producing *K. pneumoniae* ST101. These isolates harbored *fimH*, *ureA*, *mrkD*, *entB*, *uge*, and *wabG*. Neither capsular serotype genes nor hypermucoviscous phenotype were detected. Plasmid analysis confirmed that all these isolates harbored the transferable IncL and IncFIIK plasmids.

**Conclusions:** This study reports the spread of OXA-48 and NDM-1-producing *K. pneumoniae* ST48 and ST101 in chicken meat in Western Algeria and demonstrates that food represents a reservoir of the carbapenemases encoding genes.

**Keywords:** *Klebsiella pneumoniae*, OXA-48, NDM-1, ST101, ST48, chicken meat

### Introduction

ENTEROBACTERIACEAE, NORMALLY INHABITING Gram-negative bacteria of intestinal microbiota, are responsible for several infections associated with endemic outbreaks in many countries and a high rate of mortality in both the medical and veterinary clinic.<sup>1,2</sup> Due to their broad distribution, these organisms can spread easily between humans and animals through the consumption of contaminated food or water.<sup>1,3,4</sup> They also have a high capacity to acquire genetic material through horizontal gene transfer (plasmids and transposons) conferring resistance to a large panel of antibiotics and contributing to therapeutic failure.<sup>1</sup> Due to the widespread use of  $\beta$ -lactam antibiotic for the treatment of Enterobacteriaceae infections, resistance to this family of antibiotic has emerged through produc-

tion of  $\beta$ -lactamases.<sup>1,2</sup> Carbapenems represent the latest  $\beta$ -lactams having a broad activity against third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae, leading to their increasing use for the treatment of hospital-acquired human infections.<sup>1</sup> The consequence has been the emergence and diffusion of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) among humans, now representing a worldwide problem. Carbapenems are not approved for veterinary use,<sup>2</sup> however, resistance to these antimicrobial agents has emerged in animals in recent years because of successful transmission of Enterobacteriaceae clonal groups and frequent horizontal gene transfer of carbapenemase-expressing plasmids among Gram-negative bacilli.<sup>3,5</sup>

Public health officials sounded the alarm when a carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) was isolated for the first time in German swine farms in 2012<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire d'Ecologie Microbienne, FSNV, Université de Bejaia, Bejaia, Algeria.

<sup>2</sup>Laboratory of Microbiology, National Institute of Veterinarian Sciences, Tiaret, Algeria.

Departments of <sup>3</sup>Microbiology and Hospital Hygiene and <sup>4</sup>Infectious Diseases, VBMI, INSERM U1047, CHU Nîmes, University of Montpellier, Nîmes, France.

<sup>5</sup>Aix Marseille Univ, IRD, APHM, MEPHI, IHU-Méditerranée Infection, Marseille, France.

This work was presented at the 29th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Amsterdam (The Netherland) April 13–16th, 2019.

## Article 09

## Accepted Manuscript

Title: First detection of *Klebsiella pneumoniae* producing OXA-48 in fresh vegetables from Béjaïa city, Algeria

Authors: Abdelaziz Touati, Assia Mairi, Yanis Baloul

PII: S2213-7165(17)30035-8  
DOI: <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.jgar.2017.02.006>  
Reference: JGAR 361

To appear in:

Authors: Rym Lalaoui, Sofiane Bakour

PII: S2213-7165(17)30035-8  
DOI: <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.jgar.2017.02.006>  
Reference: JGAR 361

To appear in:

Authors: Lilia Thighilt, Alima Gharout

PII: S2213-7165(17)30035-8  
DOI: <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.jgar.2017.02.006>  
Reference: JGAR 361

To appear in:

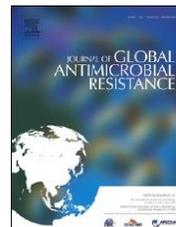
Author: Jean-Marc Rolain

PII: S2213-7165(17)30035-8  
DOI: <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.jgar.2017.02.006>  
Reference: JGAR 361

To appear in:

Received date: 19-1-2017

Please cite this article as: Jean-Marc Rolain, First detection of *Klebsiella pneumoniae* producing OXA-48 in fresh vegetables from Béjaïa city, Algeria (2010), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgar.2017.02.006>

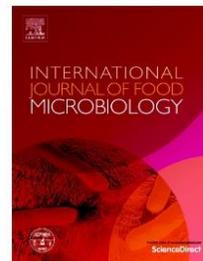


## Article 10

## Accepted Manuscript

Spread of ESBL/AmpC-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in the community through ready-to-eat sandwiches in Algeria

Lydia Yaici, Marisa Haenni, Véronique Métayer, Estelle Saras, Ferielle Mesbah Zekar, Abdelaziz Touati, Jean-Yves Madec



PII: S0168-1605(17)30035-1  
DOI: doi: [10.1016/j.ijfoodmicro.2017.01.011](https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2017.01.011)  
Reference: FOOD 7502

To appear in: *International Journal of Food Microbiology*

Received date: 15 July 2016  
Revised date: 15 January 2017  
Accepted date: 20 January 2017

Please cite this article as: Lydia Yaici, Marisa Haenni, Véronique Métayer, Estelle Saras, Ferielle Mesbah Zekar, Abdelaziz Touati, Jean-Yves Madec, Spread of ESBL/AmpC-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in the community through ready-to-eat sandwiches in Algeria. The address for the corresponding author was captured as affiliation for all authors. Please check if appropriate. Food(2017), doi: [10.1016/j.ijfoodmicro.2017.01.011](https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2017.01.011)

This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

## Article 11

MICROBIAL DRUG RESISTANCE  
Volume 00, Number 00, 2016  
© Mary Ann Liebert, Inc.  
DOI: 10.1089/mdr.2015.0196

VETERINARY MICROBIOLOGY

## Emergence of Carbapenemase-Producing *Escherichia coli* Isolated from Companion Animals in Algeria

Massilia Yousfi,<sup>1</sup> Abdelaziz Touati,<sup>1</sup> Assia Mairi,<sup>1</sup> Lucien Brasme,<sup>2,3</sup> Alima Gharout-Sait,<sup>1</sup> Thomas Guillard,<sup>2,3</sup> and Christophe De Champs<sup>2,3</sup>

The emergence and worldwide spread of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* is of great concern to public health. The aim of this study was to investigate the occurrence of carbapenemase-producing *Escherichia coli* in companion animals in Algeria. Two hundred fecal samples were obtained from healthy and diseased dogs and cats in one veterinary office and private owners in Bejaia city, Algeria, during November 2014 to March 2015. Isolates were screened by polymerase chain reaction for the presence of carbapenemase, acquired plasmidic AmpC (pAmpC) and extended-spectrum beta-lactamase genes. Five carbapenemase-producing *E. coli* isolates were detected including four OXA-48-producing isolates and one isolate producing NDM-5. Coexpression of ESBL and pAmpC genes was observed in these isolates. Phylogenetic grouping revealed that these isolates belonged to A and D phylogroups. The results of this study show that carbapenemase-producing *E. coli* spread to the companion animals in Algeria.

### Introduction

**I**N VETERINARY MEDICINE, beta-lactam antibiotics are arguably the most important and widely used antimicrobial class for treating bacterial infections, including those caused by *Enterobacteriaceae*.<sup>23</sup> A large variety of beta-lactams is currently licensed for use in veterinary medicine and thus provides opportunity for selection pressure in the development of beta-lactam resistance. Indeed, beta-lactam resistance, including resistance to extended-spectrum beta-lactams, has now been increasingly observed in bacteria of animal origin and of human health concern.<sup>16</sup>

During the last decade, the emergence of carbapenemase-producing strains among Gram negative bacilli is remarkable. In *Enterobacteriaceae*, the carbapenemases belong to three types, the metallo- $\beta$ -lactamases (MBLs), *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPC)-type, and the OXA-48 type enzymes.<sup>27</sup>

The MBLs of Ambler class B are active against penicillins, older and newer cephalosporins, and carbapenems, but not aztreonam.<sup>27</sup> Recently, the emergence and dissemination of NDM-1 (New Delhi metallo  $\beta$ -lactamase) from India has garnered much attention.<sup>23</sup> The NDM-type  $\beta$ -lactamase was first isolated in 2009 from a Swedish patient returning

from India. *bla*<sub>NDM</sub> has now spread to all inhabited continents and is carried by multiple Gram-negative species.<sup>28</sup>

Although OXA-48 hydrolyses penicillins at a high level, it hydrolyses carbapenems only at a low level. In addition, it shows very weak activity against extended-spectrum cephalosporins. The OXA-48 type carbapenemases are found most commonly in *Escherichia coli* and *K. pneumoniae*, and are endemic in Turkey, northern Africa, and India.<sup>21</sup> The KPC exhibit activity against a wide spectrum of  $\beta$ -lactams, including penicillins, older and newer cephalosporins, aztreonam, and carbapenems.<sup>27</sup>

Reports on carbapenemase-producing bacteria in animals are rare, but are increasing. Isolates of *E. coli* and *Salmonella* producing carbapenemase VIM-1 were recovered from pigs in Germany.<sup>8,9</sup> Poirer *et al.*, reported one *Acinetobacter baumannii* isolate expressing carbapenemase OXA-23 recovered from cattle in France<sup>20</sup> and NDM-1-producing *A. baumannii* and *Acinetobacter lwoffii* isolates were reported from porcine and chicken sources in south China.<sup>30</sup>

Concerning carbapenem resistance among Gram-negative bacteria isolated from companion animals, only two reports were published, including isolates of *E. coli* producing NDM-1 reported from USA<sup>25</sup> and OXA-48 producing *E. coli* and *K. pneumoniae* identified in Germany.<sup>26</sup> These indicate that

<sup>1</sup>Laboratoire d'Ecologie Microbienne, FSNV, Université de Bejaia, Bejaia, Algérie.

<sup>2</sup>Laboratoire de Bactériologie-Virologie-Hygiène Hospitalière, CHU Reims, Hôpital Robert DEBRE, Reims, France.

<sup>3</sup>EA4687 SFR CAP-Santé (FED 4231), Université de Reims-Champagne-Ardenne, Reims, France.

## Article 12

MICROBIAL DRUG RESISTANCE  
Volume 00, Number 00, 2017  
© Mary Ann Liebert, Inc.  
DOI: 10.1089/mdr.2016.0323

VETERINARY MICROBIOLOGY

## Occurrence of Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae* Isolates in the Wildlife: First Report of OXA-48 in Wild Boars in Algeria

Taous Bachiri,<sup>1,2</sup> Sofiane Bakour,<sup>2</sup> Rym Lalaoui,<sup>2</sup> Nadia Belkebla,<sup>1</sup> Meriem Allouache,<sup>1</sup> Jean Marc Rolain,<sup>2</sup> and Abdelaziz Touati<sup>1</sup>

The aim of the present study was to screen for the presence of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (CPE) isolates from wild boars and Barbary macaques in Algeria. Fecal samples were collected from wild boars ( $n=168$ ) and Barbary macaques ( $n=212$ ), in Bejaia, Algeria, between September 2014 and April 2016. The isolates were identified and antimicrobial susceptibility was determined. Carbapenem resistance determinants were studied using PCR and sequencing, while clonal relatedness was performed using multilocus sequence typing (MLST). PCR was used to investigate certain virulence genes. Three CPE isolates from three different samples (1.8%) recovered from wild boars were identified as *Escherichia coli* (two isolates) and *Klebsiella pneumoniae* (one isolate). These isolates were resistant to amoxicillin, amoxicillin-clavulanate, tobramycin, ertapenem, and meropenem. The results of PCR and sequencing analysis showed that all three isolates produced the OXA-48 enzyme. The MLST showed that the two *E. coli* isolates were assigned to the same sequence type, ST635, and belonged to phylogroup A, whereas *K. pneumoniae* strain belonged to ST13. The *K. pneumoniae* strain was positive for multiple virulence factors, whereas no virulence determinants were found in *E. coli* isolates. This is the first report of OXA-48-producing *Enterobacteriaceae* in wild animals from Algeria and Africa.

**Keywords:** OXA-48, *Enterobacteriaceae*, wild animals, Algeria, virulence

### Introduction

IN ADDITION TO third- and fourth-generation cephalosporins, which are  $\beta$ -lactam antimicrobial agents with a large *in vitro* spectrum against many human pathogens, carbapenems are used as last recourse drugs because of the increased resistance to  $\beta$ -lactam. Over the last decade, resistance against the carbapenem antibiotic class has appeared worldwide and has become a serious public health problem.<sup>1-3</sup> Currently, the most widespread carbapenemases found among *Enterobacteriaceae* in the world include *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), metallo- $\beta$ -lactamases (MBLs), such as imipenemase (IMP-), Verona imipenemase (VIM-), New Delhi MBLs (NDM-) type, and the class D oxacillinases (OXA-48). In contrast to other carbapenemases identified in *Enterobacteriaceae*, OXA-48 hydrolyses carbapenems only at a moderate level and they do not reach broad-spectrum cephalosporins.<sup>4,5</sup>

The *bla*<sub>OXA-48</sub> gene was firstly identified in a *K. pneumoniae* isolate from Turkey.<sup>6</sup> Since then, several other OXA-48-producing isolates of various *Enterobacteriaceae* have been reported in North African countries and many European countries.<sup>5,7,8</sup> Reports on carbapenemase-producing bacteria in animals are rare, but are on the increase.<sup>9-13</sup> The carbapenemase producers were isolated from companion animals.<sup>14-17</sup> However, much effort has been made to improve our knowledge on the resistance in human populations and domestic animals, but less attention was devoted to wildlife. Nevertheless, the occurrences of multidrug-resistant pathogens in wild animals, which have not been directly exposed to antibiotics, have been reported through different geographical areas.<sup>3</sup> This indicates the possible transmission between humans, domestic animals, the natural environment, and wildlife.<sup>3</sup>

Fischer *et al.* speculated that wildlife can be a reservoir for carbapenemase-producing bacteria.<sup>9</sup> Since then, some

<sup>1</sup>Laboratoire d'Ecologie Microbienne, FSNV, Université de Bejaia, Bejaia, Algeria.

<sup>2</sup>Unité de recherche sur les maladies infectieuses et tropicales émergentes (URMITE), UM 63, CNRS 7278, IRD 198, INSERM 1095, IHU Méditerranée Infection, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Aix-Marseille-Université, Marseille, France.

## Article 13

MICROBIAL DRUG RESISTANCE  
Volume 00, Number 00, 2017  
© Mary Ann Liebert, Inc.  
DOI: 10.1089/mdr.2017.0149

EPIDEMIOLOGY

## High Prevalence of Extended-Spectrum $\beta$ -Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae* in Wild Fish from the Mediterranean Sea in Algeria

Soumia Brahmi,<sup>1,2</sup> Abdelaziz Touati,<sup>1</sup> Catherine Dunyach-Remy,<sup>2,3</sup> Albert Sotto,<sup>2,4</sup> Alix Pantel,<sup>2,3</sup> and Jean-Philippe Lavigne<sup>2,3</sup>

**Aim:** We investigated the prevalence of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing *Enterobacteriaceae* among wild fish from the coast of Bejaia (Algeria) in the Mediterranean Sea.

**Results:** From March 2012 to August 2013, gut and gill samples of wild fish were screened for the presence of ESBL-producing *Enterobacteriaceae*. Strains were characterized with regard to antibiotic resistance,  $\beta$ -lactamase content, plasmid-mediated quinolone resistance, aminoglycoside resistance genes, and clonality (repetitive sequence-based polymerase chain reaction profiles and multilocus sequence typing). Virulence traits were performed for *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates. Of the 300 fish studied, 64 (21.3%) isolates were screened as positive for ESBL producing by the double-disc method. The isolates corresponded to *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii*, and *Proteus vulgaris*. A predominance of *bla*<sub>CTX-M</sub> gene was observed with a prevalence of 60.5% ( $n=46$ ). Furthermore, our study describes the association of important core resistance and virulence factors in *E. coli* and *K. pneumoniae*. Twelve of the ESBL producers carried genes of the *qnr* family and *oqxAB* gene and six carried the *aac(6')-Ib-cr* gene.

**Conclusions:** Our results highlight for the first time the diffusion of multidrug-resistant *Enterobacteriaceae* isolates carrying resistance and virulence genes in fish from the Mediterranean Sea in Algeria.

**Keywords:** extended-spectrum beta-lactamases, CTX-M, Mediterranean Sea, quinolone resistance, virulence genes, wild fish

### Introduction

ANTIMICROBIAL RESISTANCE due to the continuous selective pressure from widespread use of antibiotics in humans, animals, and agriculture is a growing problem and a public health issue.<sup>1</sup> Various genetic mechanisms are involved in the spread of resistance genes among bacteria. Among the resistance mechanisms, extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBLs) are now observed worldwide in all *Enterobacteriaceae* species.<sup>2,3</sup> In recent years, CTX-M enzymes have become widespread in *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. both in nosocomial and community settings, leading to serious problems for the antimicrobial management of infections.<sup>2</sup> ESBL-producing *Enterobacteriaceae* are commonly resistant to quinolones due mainly to mutations in DNA gyrases and also to the emergence of the plasmid-mediated quinolone resistance (PMQR).<sup>4</sup>

The emergence of multidrug resistance (MDR) in bacteria from different habitats has been rising at a disquieting rate and is becoming a severe problem throughout the world.<sup>5,6</sup> Horizontal gene transfer represents one of the main causes of the rapid proliferation of antibiotic resistance genes across a wide diversity of bacteria. In this way, the integrons are genetic elements that acquire, exchange, and express antibiotic resistance genes. They are widely distributed, especially in Gram-negative bacteria, and are involved in the antibiotic resistance spread in the environment (agriculture, industrial effluent, wastewater treatment plant, etc).<sup>6</sup> The contamination of different environmental niches in several regions and the role of integrons explain the low success of the MDR bacteria containment measures.<sup>6,7</sup>

There is growing evidence that *Enterobacteriaceae* harboring clinically relevant *bla* genes, especially genes encoding the CTX-M family of ESBLs, have spread into the

<sup>1</sup>Laboratoire d'Écologie Microbienne, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université de Bejaia, Bejaia, Algérie.

<sup>2</sup>UFR de Médecine, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U1047, Université de Montpellier, Nîmes, France.

<sup>3</sup>Service de Microbiologie, CHU Carémeau, Nîmes, France.

<sup>4</sup>Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU Carémeau, Nîmes, France.



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Global Antimicrobial Resistance

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jgar](http://www.elsevier.com/locate/jgar)

Short Communication

## Genomic analysis of a multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* ST11 strain recovered from Barbary deer (*Cervus elaphus barbarus*) in Akfadou Forest, Algeria

Assia Mairi<sup>a</sup>, Olivier Barraud<sup>b</sup>, Anaëlle Muggeo<sup>c,d</sup>, Christophe de Champs<sup>c,d</sup>, Abdelaziz Touati<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Laboratoire d'Ecologie Microbienne, FSNV, Université de Béjaïa, Béjaïa, Algeria

<sup>b</sup> INSERM, CHU Limoges, UMR 1092, Université de Limoges, Limoges, France

<sup>c</sup> INSERM UMR-S 1250 P3Cell, SFR CAP-Santé, Université de Reims-Champagne-Ardenne, Reims, France

<sup>d</sup> Laboratoire de Bactériologie-Virologie-Hygiène Hospitalière-Parasitologie-Mycologie, CHU Reims, Hôpital Robert Debré, Reims, France



## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 2 December 2019

Received in revised form 9 April 2020

Accepted 20 April 2020

Available online 4 May 2020

## Keywords:

*Klebsiella pneumoniae*

Antimicrobial resistance genes

Wild animal

WGS

Algeria

## ABSTRACT

**Objectives:** The emergence and worldwide spread of carbapenemase-producing Enterobacteriales (CPE) is a great public-health concern. This study aimed to screen for the presence of CPE isolates from Barbary deer in Akfadou Forest, Béjaïa (Algeria).

**Methods:** Faecal samples ( $n = 39$ ) were obtained from Barbary deer in Akfadou Forest between March–June 2018. Whole-genome sequencing (WGS) was performed to characterise one representative strain of *Klebsiella pneumoniae*. Data analysis was performed using online tools.

**Results:** A total of 13 carbapenem-resistant *K. pneumoniae* isolates were obtained. The isolates showed an identical antimicrobial resistance pattern and were susceptible to colistin and fosfomycin. WGS analysis revealed the complete resistome of *K. pneumoniae* strain CF21, including *bla*<sub>NDM-1</sub>, *bla*<sub>CTX-M-15</sub>, *bla*<sub>SHV-182</sub>, *bla*<sub>OXA-1</sub>, *bla*<sub>OXA-1</sub>, *aac*(3)-IIa, *aac*(3)-IIIa, *aac*(6)-Ib-cr, *rmtC*, *sul1*, *qnrB9*, *fosA*, *tetA*, *dfiA14*, *catA2*, *catB3* and *mphA*. Multilocus sequence typing (MLST) analysis assigned this strain to the international clone ST11. Plasmid analysis showed that this *K. pneumoniae* strain possesses five different plasmids including IncA/C2, IncFIA(HI1), IncFIB(K), IncFII(K) and ColRNAI.

**Conclusion:** This study reports a multidrug-resistant *K. pneumoniae* strain recovered from Barbary deer in Algeria and confirms that wild animals could serve as a reservoir of antimicrobial resistance genes.

© 2020 The Author(s). Published by Elsevier Ltd on behalf of International Society for Antimicrobial Chemotherapy. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## 1. Introduction

Carbapenemase-producing Enterobacteriales (CPE) are now a serious public-health problem. The most widespread carbapenemases found among Enterobacteriales in the world include *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), metallo- $\beta$ -lactamases (MBLs) such as imipenemase (IMP), Verona imipenemase (VIM) and New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase (NDM) types, and the class D oxacillinases (OXA-48-like) [1]. NDM-1 carbapenemase was first described in an Enterobacteriales strain isolated in 2008 in a Swedish patient previously hospitalised in New Delhi, India. More than 20 variants of NDM have been described, with NDM-1 and NDM-5 being particularly widespread [2]. In Algeria, carbapenem-

resistant *K. pneumoniae* (CRKP) are the most isolated strains in human (78.5%) and extra-human samples (51.1%). However, NDM-producing *K. pneumoniae* strains are only sporadically reported (~5% of all CPE) compared with OXA-48 carbapenemase [3].

Only a few reports of CRKP in wild animals have been published, including *bla*<sub>IMP-4</sub> and *bla*<sub>IMP-26</sub> from silver gulls in Australia [4] and *bla*<sub>OXA-48</sub> from wild boars [5], bat guano [6], wild birds and wild fish from Algeria [7]. The aim of the present study was to investigate by whole-genome sequencing (WGS) a CRKP isolate recovered from faeces of Barbary deer (*Cervus elaphus barbarus*) because, to our knowledge, no CRKP have been reported in this species and the living conditions for these animals are particular in Algeria, where they live freely in an enclosure in Akfadou Forest, Béjaïa, without contact with human beings.

Barbary deer (or Atlas deer), a subspecies of European red deer, disappeared from North Africa more than 200 years ago. In Algeria, this species has been reintroduced and kept in semi-captivity in

\* Corresponding author.

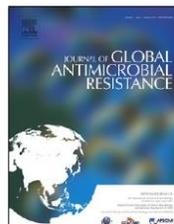
E-mail address: [ziz1999@yahoo.fr](mailto:ziz1999@yahoo.fr) (A. Touati).

## Articl 15

## Accepted Manuscript

Title: Clonal dissemination of OXA-48 producing *Enterobacter cloacae* isolated from companion animals in Algeria

Authors: Massilia Yousfi, Abdelaziz Touati, Anaëlle Muggeo, Brazane Mira, Bourouis Asma, Lucien Brasme, Thomas Guillard, Christophe de Champs



PII: S2213-7165(17)30194-7  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2017.10.007>  
Reference: JGAR 517

To appear in:

Received date: 14-6-2017  
Revised date: 6-10-2017  
Accepted date: 9-10-2017

Please cite this article as: Massilia Yousfi, Abdelaziz Touati, Anaëlle Muggeo, Brazane Mira, Asma Bourouis, Lucien Brasme, Thomas Guillard, Christophe de Champs, Clonal dissemination of OXA-48 producing *Enterobacter cloacae* isolated from companion animals in Algeria (2010), <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2017.10.007>

This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.