



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Microbiologie

قسم : الميكروبيولوجيا

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biologie moléculaire des microorganismes

Intitulé :

Profil épidémiologique des entérobactéries uropathogènes sécrétrices de BLSE

Présenté et soutenu par : GUENADEZ Maya Ouided

Le : 30/09/2020

LACHTER Fairouz

Jury d'évaluation :

Président du jury : SEKHRI ARAFA Nedjouda (Maitre de conférence-UFM Constantine).

Rapporteur : MAKHOUKH Naouel (Maitre assistante- CHU Constantine).

Examineurs : BOUZERAIB Latifa (Maitre assistante- UFM Constantine).

Année universitaire

2019- 2020

Remerciement

*En premier lieu, Nous tenons à remercier **ALLAH**
le tout puissant de nous avoir donné courage et volanté
durant ces longues années d'études.*

*En guise de reconnaissances, on tient à témoigner nos sincères remerciements à notre
encadrante M^{me} **MEKHOUKH Naouel**, on la remercie pour sa disponibilité,*

*son sérieux et sa patience
ainsi que son suivi tout au long du travail.*

Nos vifs remerciements s'adressent ensuite à

*Mme **SEKHRI-ARAFI Nedjoud**
qui nous a fait l'honneur de présider notre jury.*

*Mme **Bouzerib Latifa**
d'avoir accepté d'examiner notre modeste travail.*

Dédicace

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce mémoire

à mes parents,

qui ont toujours cru en moi, pour leurs sacrifices,

leurs encouragements et leurs prières tout au long de mes études.

Que dieu le très haut leurs accorde une longue vie pleine de santé.

*A ma Sœur **Nardjess**, pour son soutien moral*

*A mon petit frère **Akram***

A mes deux grands-mères

Je tiens à rendre hommage à mon très cher grand-père qui m'a soutenu tout au

long de mon parcours et qui aurait tant aimé assister à ma plus grande

réussite mais malheureusement le destin a fait qu'il nous a quittés

plutôt que prévu que dieu t'accueille dans son vaste paradis

*A ma chère binôme **Fairouz**,*

pour sa patience, sa compréhension durant ce projet

A mes chers amis et à tous ceux qui m'aiment.

Maya

Dédicace

A mon très cher père,

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'immense
affection et amour que je te porte.*

*A la plus belle créature que Dieu a créer sur terre, à cette source de
tendresse, de Patience et de générosité, à ma chère mère que Dieu la garde*

A ceux qui j'ai partagé avec eux la douceur et la cruauté jours, mes sœurs

(Imen et Soumiya)

A mes frères

(Mohamed EL Salah et Chmessedinne)

A mes très chères amies

(Imen, kenza, Loudjein, Ameni, Marwa, Ghofrane, Malek,

Nedjm Eddine) qui m'ont accompagné durant

les bons et les mauvais moment

Merci pour votre soutien.

*A ma chère binôme Maya Pour ton aide apporté dans ce travail,
tes encouragements et ton optimisme*

Je tiens à te remercier sincèrement.

Fairouz

Liste des abréviations

AARN : Réseau National de Surveillance de la Résistance Bactérienne aux Antibiotique

AMC : Amoxicilline + Acide clavulanique

AMP : Ampicilline

AmpC : Gène codant céphalosporinase

AMX : Amoxicilline

ATB : Antibiotique

ATM : Aztreonam.

BCP : Pourpre de bromochrésol

BEL-1 : Belgium extended-spectrum β -lactamase

BES-1 : Brazilian extended-spectrum β -lactamase.

BGN : Bactéries à Gram négatif

BL : Beta- lactamines

BLSE : Beta-lactamases à spectre élargi

BMR : Bactéries multirésistantes.

BNF : Bacilles à Gram négatif non fermentantaires

BU : Bandelettes urinaires

C1G : Céphalosporines de première génération

C2G : Céphalosporines de deuxième génération

C3G : Céphalosporines de troisième génération

C4G : Céphalosporines de quatrième génération

CA-SFM : Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie

CAZ : Ceftazidime

CFP : Céfopérazone

CHN : Céphalosporinase à haut niveau.

CHU : Centre hospitalier universitaire

CLED : Cystine Lactose Electrolyt Deficient

CLSI : Clinical and laboratory standards institute

CMI : Concertation minimal inhibitrice

CMT : Complexe Mutants TEM

CPO : Céfpirome

CRO : Ceftriaxone

CTX : céfotaxime

CTX-M : Cefotaximase-Munich

DCL : Désoxycholate-citrate-lactose

E-BLSE : Entérobactéries sécrétrices de BLSE

ECA : Enterobacterial common antigen

ECBU : Examen cyto bactériologique des urines

EDTA : Acide éthylène diamine tétra acétique

EMB : Eosine bleu de méthylène

EUCAST : European committee on antibiotimicrobial susceptibility testing

FOX : Céfoxitine.

GER : Guyana Extended-Spectrum Beta-lactamase

GES : Guyana Extended-Spectrum Beta-lactamase

GN : Gélose nutritive

I : Intermédiaire

IMP : Imipenemases

IPM : Imipénème

IS : Insertion sequence.

IU : Infection urinaire

IUAS : Infection urinaire associée au soin

IβL : inhibiteur de bêta-lactamases

KPC : Klebsiella pneumoniae carbapenemase

LPS : Lipopolysaccharise

MH : Muller-Hinton

NAG : N-acétyl-d- glucosamine

NAM : Acide N-acétylmuramique

NDM-1 : New Delhi Metallo- β -lactamases

ONPG: Orthonitrophénylgalactoside

OXA: Oxacillinase

PCR: Polymerase chain reaction

PER : *Pseudomonas* extended resistance

PIP : Piperacilline

PM : cefepime

R : Résistante

RFLP : Restriction fragment length polymorphism

S : Sensible.

SARM : Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline

SFILF : Société de pathologie infectieuse de langue française

SFM : Société française de microbiologie

SFO-1 : *Serratia fonticola*

SHV: Sulfhydryl variable

S-S: *Salmonella-Shigella*

TCC : Ticarcilline + Acide clavulanique

TDA : Tryptophane désaminase

TEM : Temoneira

TIC : Ticarcilline

TLA-1 : Tlahuicas - tribu indienne

TRI : TEM résistant aux inhibiteurs

VEB: Vietnam Extended-spectrum Beta-lactamase

VIM : Verona integron- encoded

VP : Voges-Proskauer

VPN : Valeur prédictive négative

Sommaire

Introduction

Chapitre I : Les infections urinaires

1-Définition.....	1
2-Classification des infections urinaires.....	3
2-1- Les infections urinaires simples.....	3
2-2- Les infections urinaires à risque de complication.....	3
2-3- Les infections urinaires graves.....	4
2-4- Cystites récidivantes.....	4
2-5- Colonisation urinaire.....	4
2-6- Infections urinaires communautaires.....	4
2-7- Infections urinaires associées aux soins	4
2-8- Infections urinaires masculines.....	5
3- Epidémiologie	5
3-1- Selon l'âge et le sexe.....	5
4- L'agent causal.....	6
5- Physiopathologie	6
6-Mode de contamination.....	6
6-1- La voie ascendante.....	6
6-2- La voie hématogène.....	7
6-3- La voie lymphatique.....	7
7-Les facteurs de lutte contre la colonisation de l'appareil urinaire.....	7
8- Facteurs de l'hôte favorisant la prolifération bactérienne	7

Chapitre II : Les entérobactéries

1-Définition.....	9
-------------------	---

2- Caractères généraux.....	9
3- Classification.....	10
4- Habitat.....	10
5- Pouvoir pathogène.....	10
5-1- Les pathogènes opportunistes.....	10
5-2- Les pathogènes vrais.....	11
6- Les caractères bactériologiques.....	11
6-1- Les caractères morphologiques.....	11
6-2- Les caractères cultureux.....	11
6-2-1- Les milieux de cultures	13
6-2-1-1- Gélose EMB.....	13
6-2-1-2- Gélose DCL.....	14
6-2-1-3- Gélose Hektoen.....	15
6-2-1-4- Mac Conkey.....	16
6-2-1-5- Gélose BCP.....	17
6-2-2- Les milieux sélectifs	17
6-2-2-1- Gélose Salmonella Shigella (S-S).....	17
6-2-2-2- Gélose DRIGALSKI.....	18
6-2-2-3- Gélose CLED.....	18
6-2-3- Les milieux chromogènes.....	19
7- Les caractères biochimiques.....	20
8- Les caractères antigéniques.....	21
8-1- Antigène O.....	21
8-2- Antigène H.....	21
8-3- Antigène K.....	22
8-3-1- Antigène de Kunin.....	22
8-3-2- Antigène d'adhésines	22

Chapitre III : Résistance des entérobactéries aux β -lactamines

1-Définition.....	22
2-Classification des β -lactamines.....	23
2-1- Les pénicillines.....	23
2-2- Les céphalosporines.....	23
2-3- Les carbapénèmes	23
2-4- Les inhibiteurs de β -lactamases.....	24
2-5- Les monobactames.....	24
3- Mode d'action des β -lactamines.....	26
4-Mécanisme de résistance des entérobactéries aux β -lactamines.....	29
4-1- La Résistance naturelle.....	29
4-2- La résistance acquise.....	31
4-2-1- Réduction de la perméabilité.....	31
4-2-2- Action des pompes à efflux.....	32
4-2-3- Modification des PLP.....	33
4-2-4- Production de β -lactamases.....	33
4-2-4-1- Pénicillinases acquises.....	34
• Pénicillinases de bas niveau.....	34
• Pénicillinases de haut niveau.....	34
• Hyperproduction des pénicillinases	34
4-2-4-2-Pénicillinases résistantes aux inhibiteurs.....	34
• Type TEM résistant aux inhibiteurs.....	34
• Oxacillinases (β -lactamases de classe D).....	35
4-2-4-3- β -lactamases à spectre étendu.....	35
4-2-4-4-Céphalosporinases de haut niveau.....	35
4-2-4-5- Les carbapénémases.....	35
• Carbapénémaes de classe A.....	35

• Carbapénémases de classe B métallo-β-lactamases (MBL)	36
• Carbapénémases de type OXA-48 (β-lactamases de classe D)	36
5-Classification des β-lactamases	36
5-1- Classification de Bush, Jacoby et Medeiros.....	37
5-2- Classification d'Ambler.....	37
Chapitre IV : Les BLSE	40
1-Définition	40
2-Historique.....	41
3-Mécanisme d'action des BLSE	41
4-Les types de BLSE.....	41
4-1- Premières bêta-lactamases à spectre élargi ou étendu de type (TEM) et (SHV) ..	41
4-1-1- TEM.....	43
4-1-2- SHV.....	43
4-2- Nouvelles bêta-lactamases à spectre élargi ou étendu du groupe CTX-M.....	47
4-3- Les toutes dernières bêta-lactamases à spectre élargi ou étendu	47
4-3-1- BLSE de type PER.....	47
4-3-2- BLSE de type VEB.....	48
4-3-3- BLSE de type GES.....	48
4-3-4- BLSE de type OXA	49
4-3-5- Autres BLSE de classe A	49
5-Détéction des BLSE.....	51
5-1- Méthode de détection phénotypique.....	51
5-2- 1 Test de synergie.....	51
5-2-2- Test de confirmation ou du double disque.....	54
5-2-3- Test à la cloxacilline.....	54
5-2-4- Bandelettes E-test.....	54
5-2-5- Les automates.....	55

5-2- Méthode de détection moléculaire.....	56
6-Epidémiologie des souches productrices de BLSE dans le monde.....	57
6-1- En Afrique.....	58
6-2- En Europe.....	58
6-3- En Asie.....	59
6-4- En Amérique latine.....	60
7-Les EBLSE et les infections urinaires.....	60
8-Facteurs de risque d'acquisition des BLSE dans les Infections urinaires.....	61

Matériel et méthode

1-Examen cyto bactériologique des urines.....	62
1-1-Examen macroscopique.....	64
1-2- Examen microscopique.....	64
1-3-Mise en culture.....	65
1-3-1- Mode d'ensemencement.....	66
• Interprétation des urocultures.....	68
1-4-Identification biochimique.....	71
1-4-1- Galerie classique.....	72
1-4-2- Galerie API20E.....	74
1-5-Antibiogramme.....	75
1-6-Recherche de la β -lactamase à spectre étendu chez les entérobactéries.....	77

Résultats et discussion

1-Introduction	79
2-Fréquence des entérobactéries isolées à partir des urines	79
3-Répartition des entérobactéries isolées des urines	81
4-Prévalence globale des E-BLSE isolés à partir des urines	82
5-Répartition des d'EBLSE uropathogènes selon le sexe	83
6-Répartition des EBLSE uropathogènes selon l'âge	84

7- Répartition des EBLSE uropathogènes selon leurs origines communautaires ou nosocomiales.....	85
8-Répartition des EBLSE uropathogènes selon les services.....	86
9-Répartition des EBLSE uropathogènes selon les espèces.....	86
10-Répartition des EBLSE uropathogènes au sein de la même espèce.....	88
11- Co-résistance globale des BLSE.....	89
Conclusion et perspectives.....	95

Références bibliographiques

Résumé

Listes des figures :

Figure 1 : *E.coli* sur GN.

Figure 2 : *Klebsiella pneumoniae*.

Figure 3 : *Serratia marcescens*.

Figure 4 : *Proteus mirabilis*.

Figure 5 : Gélose EMBensemencée avec *E.coli*.

Figure 6 : Gélose DCL avec *Escherichia coli* et *Salmonella*.

Figure 7 : Salmonelles sur gélose hektoen (colonies lac-).

Figure 8 : *E.coli* sur MacConkey (lactose+).

Figure 9 : Milieu BCP encemencé par *Klebsiella pneumoniae*.

Figure 10 : Gélose DRIGALSKI.

Figure 11 : Gélose CLED.

Figure 12 : Cycle d'un anneau β -lactame.

Figure 13 : Structure des différentes classes des β -beta lactamines.

Figure 14 : Analogie structurale de la pennicilline avec le dipeptide D-Ala-D-Ala.

Figure 15 : Structure du peptidoglycane.

Figure 16 : Paroi bactérienne.

Figure 17 : Mécanisme d'imperméabilité chez les BGN.

Figure 18 : Schéma explicatif du mécanisme d'efflux.

Figure 19 : Schéma représentatif du mécanisme d'inactivation enzymatique des β - lactamines.

Figure 20 : Classification des β - lactamases selon Bush K, Jacoby, GA et Medeiro AA.

Figure 21 : Classification d'Ambler.

Figure 22 : beta-lactamase de type TEM.

Figure 23 : Souche de *Klebsiella pneumoniae* productrice de BLSE (Bouchon de champagne).

Figure 24 : *Klebsiella pneumoniae* productrice de BLSE (Test positif : mise en évidence d'une BLSE).

Figure 25 : Bandelettes E-test.

Figure 26 : Le Phoenix de Becton Dickinson®.

Figure 27 : Vitek BIOMERIEUX.

Figure 28 : Distribution mondiale des isolats cliniques d'EBLSE de type CTX-M.

Figure 29 : Taux estimés de producteurs BLSE parmi les isolats cliniques d'*E.coli*.

Figure 30 : Les techniques de prélèvement des urines.

Figure 31 : Fiche de renseignement clinique ECBU- Prélèvement.

Figure 32 : Cellule de Malassez.

Figure 33 : Urised mini.

Figure 34 : Techniques d'ensemencement et de dénombrement des micro-organismes.

Figure 35 : Méthode de la lame immergée.

Figure 36 : Milieu TSI.

Figure 37 : Test mannitol mobilité.

Figure 38 : Milieu citrate de Simmons.

Figure 39 : Milieu Urée-Indole ou urée tryptophane.

Figure 40 : Milieu Clarck et Lubs.

Figure 41 : La galerie Api2OE.

Figure 42 : Antibiogramme standard par la technique de diffusion en milieu gélosé.

Figure 43 : Microscan WalkAway 96 Plus.

Figure 44 : Test de synergie positif (aspect en bouchon de champagne).

Figure 45 : Technique du double disque.

Figure 45 : Technique du double disque.

Figure 46 : Répartition des entérobactéries en Algérie selon leur provenance.

Figure 47 : Fréquence des entérobactéries isolées à partir des urines.

Figure 48 : Répartition des entérobactéries en Algérie selon leur provenance.

Figure 49 : Répartition des entérobactéries isolées des urines au niveau du CHU de Constantine en 2019.

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Aspect des colonies sur gélose EMB.

Tableau 2 : Couleur des colonies bactériennes sur milieu Hektoen.

Tableau 3 : Couleur des colonies bactérienne sur gélose S-S.

Tableau 4 : les milieux chromogènes et les enzymes recherchées (Couleur des colonies.

Tableau 5 : Les caractères d'identification des genres le plus fréquemment rencontrés.

Tableaux 6 : Bêta-lactamines classées par groupes et sous-groupes avec principales molécules.

Tableau 7 : Les phénotypes de résistance naturelle.

Tableau 8 : Résistances naturelles aux β -lactamines des entérobactéries.

Tableaux 9 : Bêta-lactamases : Classification d'Ambler.

Tableau 10 : Caractéristiques des EBLSE de type CTX-M.

Tableau 11 : Nouvelles BLSE plasmidiques de type CTX-M (classe A).

Tableau 12 : Autres BLSE plasmidiques (classeA).

Tableau 13 : Classification des germes selon leur implication dans l'IU.

Tableaux 14 : Interprétation de l'ECBU.

Tableau 15 : Comparaison des pourcentages des entérobactéries isolées des urines avec d'autres études.

Tableau 16 : Prévalence des EBLSE uropathogènes dans différentes régions.

Tableau 17 : Comparaison des E-BLSE uropathogènes réparties selon le sexe des patients avec

D'autres études.

Tableau 18 : Catégorie d'âge prédominante chez les patients porteurs d'EBLSE.

Tableau 19 : Répartition des EBLSE uropathogènes selon leurs origines.

Tableau 20 : Répartition des E-BLSE uropathogènes selon le service.

Tableau 21 : Répartition des E-BLSE uropathogènes selon les espèces.

Tableau 22 : Pourcentage de *Klebsiella pneumoniae* sécrétrice de BLSE au sein de son espèce.

Tableau 23 : Co-résistance global des EBLSE aux antibiotiques.

Tableaux 24 : Comparaison du pourcentage de résistance des EBLSE aux aminosides avec d'autres études.

Tableaux 25 : Comparaison du pourcentage de résistance des BLSE à la fosfomycine avec d'autres études.

Tableaux 26 : Comparaison des pourcentages de résistances des BLSE aux carbapénèmes avec d'autres études.

Introduction

Introduction

L'infection urinaire est l'infection bactérienne la plus commune aussi bien en milieu communautaire qu'en milieu hospitalier, et la cause d'une pression majeure pour les ressources du système de santé (**Thrion et williamson, 2003**).

De nombreux micro-organismes peuvent être responsables d'infections urinaires, mais les bacilles à Gram négatif de la famille des entérobactéries avec en premier lieu *Escherichia coli* sont de loin les micro-organismes les plus fréquemment impliqués (**Brunet et al., 2006**).

Le traitement de ces infections fait recours à la prescription des antibiotiques comme toute autre infection microbienne (**Halimi et al., 2019**). Suite à l'utilisation intensive et abusive des antibiotiques tels que les fluoroquinolones et les céphalosporines de troisième génération (C3G) dans le traitement des IU, nous assistons à une sélection de souches multirésistantes aussi bien en milieu hospitalier qu'en milieu communautaire (**Pitout et al., 2005**).

La résistance des entérobactéries aux céphalosporines de troisième génération (C3G) est due le plus souvent à l'acquisition des β -lactamases à spectre élargi (BLSE). Ces enzymes (TEM, SHV, CTX-M et dérivés) confèrent aux entérobactéries une résistance à l'ensemble des β -lactamines à l'exception des céphamycines et des carbapénèmes. Elles sont inhibées partiellement par les inhibiteurs de bêta-lactamase (acide clavulanique, tazobactam, sulbactam). Les gènes qui codent pour ces enzymes sont portés par des plasmides d'où la dissémination rapide et l'augmentation de la prévalence des entérobactéries productrices de BLSE partout dans le monde, et coexistent avec les gènes de résistance à d'autres antibiotiques d'où l'origine de leur multirésistance (**Bradford, 2001**).

Longtemps limitée au milieu hospitalier, l'épidémiologie des entérobactéries sécrétrices de β -lactamases à spectre élargie (EBLSE) s'est considérablement modifiée depuis les années 2000. On assiste depuis à une diffusion des EBLSE en milieu communautaire ce qui constitue un véritable problème de santé publique (**Zahar et al., 2009**).

La diffusion des EBLSE expose à un risque élevé d'échec clinique lors des traitements probabilistes, à l'origine d'infections graves et responsables d'une prescription accrue d'antibiotiques à large spectre bactérien en particulier l'imipénème (classe des carbapénèmes), antibiotique précieux, de derniers recours, avec pour conséquence l'émergence de résistance à cette molécule ce qui conduit à une impasse thérapeutique.

L'objectif de ce présent travail est de :

Introduction

- Etudier et comparer le profil épidémiologique des entérobactéries uropathogènes sécrétrices de BLSE au niveau local, national et international.
- Déterminer la prévalence des entérobactéries sécrétrices de BLSE.
- Etudier les Co résistances des souches sécrétrices de BLSE avec les autres familles d'ATB afin de chercher des alternatives aux carbapénèmes par souci de réduction du risque de pression de sélection et d'émergence de résistances.
- Modifier le protocole thérapeutique vis-à-vis de ces souches en fonction des données locales.

Synthèse

Bibliographique

Chapitre I : Les infections urinaires

1-Définition

L'infection urinaire correspond à l'agression d'un tissu de l'arbre urinaire par un ou plusieurs microorganismes générant une réponse inflammatoire et des symptômes de nature et d'intensité variable selon le terrain (**Benhiba et al., 2015**).

Biologiquement elle est définie par la présence de bactérie dans l'urine significative au moins à 10^5 germes par ml d'urine (**Sissoko, 2006**).

La désignation infection urinaire regroupe plusieurs pathologies qui peuvent être de gravité variable : la cystite, la pyélonéphrite et la prostatite (**Turmel, 2014**).

- Les cystites : infections localisées à la vessie (**Pilly, 2016**).
- Les pyélonéphrites : infections bactériennes urinaires avec atteinte du parenchyme rénal (**Karras, 2000**).
- La prostatite aigue : est une inflammation aigue d'origine microbienne de la glande prostatique (**Bruyère et al., 2008**).

2-Classification des infections urinaires

2-1-Les infections urinaires simples

Concernent la femme jeune sans facteur de risque et la femme >65ans sans comorbidité (**Spilf, 2015**).

2-2-Les infections urinaires à risque de complication

Anomalie fonctionnelle ou organique de l'arbre urinaire.

○ Terrain à risque de complication :

- Sexe masculin
- Grossesse
- Âge > 65 ans avec ≥ 3 critères de fragilité*, ou âge > 75 ans
- Insuffisance rénale chronique sévère (clairance < 30 ml/min)
- Immunodépression
- Critères de Fried**
- Perte de poids involontaire au cours de la dernière année.*
- Vitesse de marche lente.*
- Faible endurance.*
- Faiblesse/fatigue.*

·Activité physique réduite.

2-3-Les infections urinaires graves

Ce sont les pyélonéphrites et IU masculine associées un sepsis grave, un choc septique, une indication de drainage chirurgicale ou interventionnel (risque d'aggravation du sepsis en péri-opérationnel) (**Spilf, 2015**).

2-4-Cystite récidivantes

Survenue d'au moins 4 épisodes pendant 12 mois consécutifs (**Spilf, 2015**).

2-5-Colonisation urinaire (bactériurie asymptomatique)

La colonisation urinaire correspond à la mise en évidence d'un micro-organisme lors d'un prélèvement urinaire correctement réalisé sans que celui-ci ne génère de manifestations cliniques quel que soit le niveau de leucocyturie. Le seuil retenu pour parler de bactériurie asymptomatique est de 10^5 UFC/ml.

Les deux seules situations consensuelles pour le dépistage et le traitement des colonisations urinaires sont :

- avant une procédure urologique invasive programmée.
- grossesse à partir du 4^{ème} mois (cf/ recommandation spécifique chez la femme enceinte) (**Spilf, 2014**).

2-6-Infection urinaire communautaire

Une infection urinaire est dite communautaire lorsqu'elle n'est pas acquise dans une structure de soins ou lorsqu'elle n'est pas liée aux soins (**Raghu, 2016**).

2-7-Les infections urinaires associées aux soins (IUAS)

Une infection est dite associée aux soins (IUAS) : si elle survient au cours ou au décours d'une prise en charge (diagnostique, thérapeutique, palliative, préventive ou éducative) d'un patient, et si elle n'était ni présente, ni en incubation au début de la prise en charge.

- Dans les établissements de santé = Infections nosocomiales.

(https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/enseignement/seminaires_desc/2014/janvier/DESC-MIT-janv2014-coignard-epidemiologie-ias.pdf)

L'IUAS est envisagée :

- Si l'infection survient > 48 heures après une chirurgie au contact de l'urine.
- Si l'infection survient en présence d'un dispositif endo-urinaire ou moins de 7 jours après l'ablation de celui-ci (**Spilf, 2015**).

2-8-Infection urinaire masculine

Une IU chez l'homme est toujours classée à risque de complication, du fait de la fréquence des anomalies anatomiques ou fonctionnelles sous-jacentes. On considère que la prostate est potentiellement infectée lors d'une IU chez l'homme, ce qui a un impact sur les modalités de l'antibiothérapie (pour éviter un passage à la chronicité) (**Spilf, 2015**).

3-Epidémiologie

L'IU se situe en milieu communautaire en seconde position après les infections respiratoires hautes et basses, cependant son épidémiologie reste mal connue surtout en Algérie (**Gonthier, 2000**).

L'infection urinaire associée aux soins représente la première cause d'infection nosocomiale, elle représente environ 40% des infections acquises à l'hôpital (**Lejeune, 2003**).

La fréquence des infections urinaires (IU) est élevée, estimée à 150 millions de cas par an dans le monde et 2 millions de cas annuels en France (**Bertholom, 2016**).

3-1-Selon l'âge et le sexe

Les infections de l'appareil urinaire sont plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes, sauf dans la période néonatale. Un tiers des femmes auront une IU au cours de leur vie (**Desgrandchamps et al., 2011**).

- Chez la femme :

La fréquence augmente avec l'âge avec deux pics :

Le 1^{er} lors du début de l'activité sexuelle et le 2^{ème} lors de la période post-ménopausique et pour la grossesse c'est aussi un facteur favorisant (**Pilly, 2014**).

- Chez l'homme :

L'incidence augmente après 50 ans du fait de la pathologie prostatique (**Amrouche et Ricaud, 2009**).

- Chez l'enfant :

Dans la période néonatale, les garçons sont plus touchés que les filles (sexe ratio=2,5) témoin d'une mal formation de l'appareil excréteur, alors qu'au-delà de 1 an, l'infection urinaire atteint 3 fois plus de filles que de garçons avec un pic autour de 2 à 3 ans (**Bensman, 2003**).

- Chez les sujets âgés :

L'infection urinaire est très courante chez la personne âgée (>65ans) (**Barrier, 2014**). Les facteurs intervenants dans l'augmentation de l'incidence de l'infection urinaire avec l'augmentation de l'âge sont : la motricité vésicale (effet de médicaments, alitements...), la déshydratation, défaut d'hygiène et la baisse du système immunitaire (**Gonthier, 2000**).

4-L'agent causal

- Entérobactéries dans la grande majorité des cas avec *E. coli* dans (70-95%) des cas dans les infections urinaires (IU) communautaires. Elle est suivie par les autres entérobactéries (10-25% en fonction du tableau clinique), particulièrement *Proteus spp* et *Klebsiella spp* (**Spilf, 2015**). *Staphylococcus saprophyticus*, contrairement à *Staphylococcus aureus* ou *Staphylococcus epidermidis*, est capable d'adhérer aux cellules uroépithéliales et est à l'origine de 5 à 10 % des cystites simples de la femme jeune, mais reste exceptionnel dans les IU parenchymateuses. On retrouve les mêmes uropathogènes pour les prostatites communautaires, à l'exception des infections sexuellement transmissibles à gonocoque, *Chlamydia trachomatis* ou *Mycoplasma genitalium* (**Baldeyrou, 2018**).
- Les IUAS sont majoritairement monomicrobiennes. Les bacilles à Gram négatif représentent au moins les 2/3 des microorganismes isolés. Dans près de la moitié des cas, il s'agit d'*E. coli* qui diminue en pourcentage au profit d'autres espèces : *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia*, *Enterococcus*, *S. aureus* et les levures (**spilf, 2015**).

5-Physiopathologie

L'arbre urinaire est normalement stérile, à l'exception des derniers centimètres de l'urètre distal, qui contient la flore digestive (entérobactéries, streptocoques, et les bactéries anaérobies), la flore génitale (lactobacilles, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides spp*, *Prevotella spp* et *Mycoplasma hominis* chez les femmes) et la flore cutanée (staphylocoques, corynébactéries) (**Mwinzumah, 2015**).

L'infection urinaire est le résultat d'une interaction entre la virulence des germes et les moyens de défenses de la muqueuse de l'hôte (**Vorkaufe, 2011**).

6-Modes de contamination

Les bactéries peuvent atteindre l'arbre urinaire selon 3 voies :

6-1-La voie ascendante

La pénétration des germes se fait le plus souvent par voie ascendante canalaire. Les bactéries qui proviennent de la flore commensale cutanée surtout celle de la flore fécale et les bactéries de la flore vaginale chez la femme gagnent le méat urinaire et migrent le long de l'urètre et colonisent la vessie (cystite) (**Cottin, 2009**). De là, elles peuvent remonter aux uretères et atteindre les reins (pyélonéphrite) (**Anglaret et Mortier, 2002**).

6-2-La voie hématogène

Elle est moins fréquente et surgit lors d'une bactériémie ou lors d'une septicémie et les germes le plus souvent isolés sont les staphylocoques et les salmonelles (**Chartier, 2002 ; Debré, 2004**).

6-3-La voie lymphatique

La voie lymphatique consiste à la migration des bactéries par voie lymphatique du colon jusqu'aux voies excrétrices urinaires où elles provoqueraient une bactériurie initiale pour se transformer secondairement en infection secondaire véritable. Elle est rare (**Coulibaly, 2010**).

7-Les facteurs de lutte contre la colonisation de l'appareil urinaire

- La longueur de l'urètre, chez l'homme, est un bon moyen pour prévenir la migration ascendante des bactéries du méat urétral vers la vessie.
- Le flux permanent de l'urine au niveau urétral, les mictions au niveau vésical luttent contre le phénomène.
- l'adhésion bactérienne est également limitée en présence d'une muqueuse urothéliale saine.
- Enfin, les constantes biochimiques de l'urine limitent la croissance bactérienne (pH acide, osmolarité faible) (**Pilly, 2020**).

8-Facteurs de l'hôte favorisant la prolifération bactérienne

- chez la femme : la proximité du méat urétral de l'anus et du vagin favorise sa colonisation, ainsi que l'urètre court (3 à 4 cm de long) fait que des bactéries atteignent plus facilement la vessie (**Vorkafer, 2011**).
- Durant la ménopause, la carence oestrogénique entraîne des modifications de la flore bactérienne vaginale.
- Les rapports sexuels favorisent également les IU.
- Les IU peuvent être iatrogènes, secondaires à des manœuvres instrumentales (sondage, endoscopie).

- Toute situation entraînant une stase urinaire favorise l'infection : uropathie obstructive, certains médicaments (anticholinergiques, opiacés, neuroleptiques).

- Le diabète favorise les IU par la glycosurie et les troubles de la miction (**Pilly, 2020**).

Au total, les IU simples sont plus souvent dues à des souches bactériennes virulentes, dites uropathogènes, alors que les IU à risque de complication peuvent être liées à des bactéries moins virulentes, qui profitent d'un terrain favorable (**Pilly, 2020**).

Chapitre II : Les entérobactéries

1-Définition

La famille des entérobactéries est l'une des plus grandes familles, elle comprend un grand nombre d'espèces bactériennes et également une grande importance clinique (**Priest et Campbell, 1996 ; Paradis et al., 2005**). La naissance de la famille des entérobactéries se situe en 1937 lorsqu'Otto Rahn proposa le genre *Enterobacter* pour regrouper des microorganismes présentant des propriétés biochimiques et morphologiques communes parmi lesquelles on trouve déjà des noms tel *Escherichia*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia* et *Shigella* (**Farmer et al., 1985**).

Selon Zavarzin en 1991 et sur la base du séquençage d'ADN 16S, les entérobactéries sont placées dans le phylum des *Proteobacteria* qui fait parties des dix groupes formant les bactéries (**Zavarzin et al., 1991**). Les entérobactéries sont des eubactéries qui appartiennent à la division des *Proteobacteria*, la classe des *Gammaprotéobacteria*, à l'ordre des *Enterobacteriales* et à la famille des *Enterobactériaceae* (**Joly et Raynaud, 2003**).

Les entérobactéries ont en commun une localisation préférentielle au niveau du système digestif d'où leur appellation « entérobactéries ». Ces bactéries occupant une place importante en pathologie humaine et constituent plus de 80% des germes isolés au laboratoire de bactériologie médicale (**Péan et al., 2001**).

2- Caractères généraux

La famille des Enterobacteriaceae souvent appelés entérobactéries entériques sont :

- Des bacilles à Gram négatif.
- La plus part sont mobiles grâce à une ciliature de type péritriche ou immobiles.
- Non sporulés.
- Non halophiles (croissance en eau peptonée exempte de NaCl).
- Aérobie anaérobies facultatifs.
- fermentaires,
- oxydase négative,
- catalase positive (à l'exception de *Shigella dysenteriae type 1*),
- nitrate réductase positive (rares exceptions chez *Erwinia*).
- fermentant le glucose avec ou sans production de gaz (**Eberlin, 1997 ; Delarrs, 2007 ; Octavia et Lan, 2014**).

3-Classification

La famille des *Enterobacteriaceae* est une famille hétérogène car elle se compose de plus de 40 genres de bactéries et près de 200 espèces d'entérobactéries. Ce sont des bactéries importantes en pathologies. Les entérobactéries à intérêt médical appartiennent à 12 genres.

- *Escherichia*
Shigella
- *Salmonella*
- *Klebsiella*
- *Enterobacter*
- *Serratia*
- *Proteus*
- *Providentia*
- *Morganella*
- *Citrobacter*
- *Hafnia*
- *Yersinia* (Morice, 2003 ; Erwan, 2019).

4-Habitat

Le nom d'entérobactéries a été donné parce que ces bactéries sont en général des hôtes normaux ou pathologiques du tube digestif de l'homme et des animaux. Ce caractère écologique n'est pas exclusif, elles peuvent proliférer aussi dans l'environnement (eaux, sol) telles les *Serratia*. D'autres sont trouvées chez les végétaux chez lesquelles, elles causent des altérations néfastes : dégénérescence, ramollissement ... (Avril et al., 2000 ; Philippon, 2001).

5-Pouvoir pathogène

On peut distinguer deux grands groupes d'entérobactéries : les pathogènes opportunistes et les pathogènes vrais.

5-1-Les pathogènes opportunistes

Bien que considéré comme opportunistes, ces bactéries produisent des facteurs de virulence comme les endotoxines qui peuvent être responsable d'infections fatales. Les entérobactéries pathogènes opportunistes sont issus de la flore digestive commensale normalement résidente. Cependant, comme ils ne sont pas à l'origine d'infections chez le sujet sain et immunocompétent, ils sont considérés donc comme opportunistes (Freney et al., 2006).

Les pathogènes opportunistes le plus souvent rencontrés sont les genres suivants : *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus* et *Serratia* et les infections qu'elles peuvent causer sont : La septicémie (*Serratia*, *Klebsiella*...), les infections respiratoires (*Klebsiella pneumoniae*) et urinaires (*E.coli*) (Freney et al., 2006).

5-2-Les pathogènes vrais

Leur présence dans l'organisme est anormale. Leur mise en évidence dans un prélèvement clinique devra toujours être prise en considération. Ces organismes sont caractérisés par leurs facteurs de virulence qui peuvent générer des infections très grave. Certaines espèces provoquent des pathologies spécifiques :

Salmonella typhi : responsable de la typhoïde.

Shigella dysenteriae : responsable de la dysenterie.

Yersinia pestis : agent de la peste.

Escherichia coli entérotoxique : responsable de gastro-entérite infantile (Freney et al., 2006).

6-Les caractères bactériologiques

6-1-Les caractères morphologiques

Les entérobactéries regroupant plusieurs genres sont des bacilles à gram négatif, le plus souvent courts (1 à 6µm), droits. La plupart sont mobile par des flagelles disposés de manière péritriche, d'autres sont immobiles (*Klebsiella*, *Shigella*, *Yersinia pestis*). Ils sont non sporulés, Pouvant être capsulés ou non. Le genre *Klebsiella* est caractérisé par la présence d'une capsule visible au microscope. La plupart des espèces pathogènes chez l'homme possèdent de pili (fimbriae) qui présentent des facteurs d'adhésion (Nauciel et Vildé, 2005 ; Meziani, 2012).

6-2-Les caractères culturels

Les entérobactéries se développent facilement sur les milieux ordinaires en aérobiose et en anaérobiose (aéro-anaérobies facultatives). Ces bactéries poussent facilement sur milieux ordinaire. Leur température optimale de croissance est généralement de 35 à 37°C. L'aspect général des colonies de ces bactéries sur gélose nutritive est florissant : colonie de 1 à 3mm de diamètre, bombées, lisse (smooth), brillantes. Le plus souvent les colonies sont translucides et blanchâtres.

Quelques espèces font cependant exception :

- La température optimale de croissance pour *Yersinia* (30 à 37°C).

- Colonies petites pour : *Shigella dysenteriae*, *Yersinia* et *Salmonella typhisuis*.
- Des colonies très muqueuses de taille importante et luisantes sont retrouvées chez *Klebsiella spp* (figure2).
- Les *proteus spp.* ont tendance à envahir la gélose en formant des vagues successives (figure4).
- Colonies transparente chez les salmonelles et pigmentées en rouge chez *Serratia* (figure3) (**Bidet et Bingen, 2011**).



Figure 1 : *E.coli* sur GN (Tankeshwar, 2016).



Figure 2: *Klebsiella pneumoniae* sur MacConkey (www.123rf.com).



Figure 3 : *Seratia marcescens* sur gélose nutritive (www.123rf.com).



Figure 4: *Proteus mirabilis* sur gélose au sang (Tankeshwar, 2019).

6-2-1-Les milieux de culture

6-2-1-1- Gélose EMB (Eosin Methylene Blue Agar)

C'est un milieu différentiel utilisé pour la différenciation des entérobactéries notamment *Escherichia coli* et *Enterobacter aerogenes*. Ce milieu inhibe légèrement les bactéries à Gram positif. Il contient un indicateur de couleur (Eosine, Bleu de méthylène) qui assure la différenciation entre les bactéries fermentant le lactose par exemple *E .coli* et les non fermenteur (Salmonelles et shigelles) (Sargar, 2019).

L'aspect des colonies est le suivant :

Tableau 1 : Aspect des colonies sur gélose EMB (**Biokar diagnostics, 2001**).

Microorganisme	Caractéristiques des colonies
<i>E.coli</i>	Colonie violet foncé, 2 à 3mm, plates, reflet métallique.
<i>Enterobacter aerogenes</i>	Colonies bleuâtre, à centre brun foncé, aplatie, confluentes, 4 à 6mm, éclat métallique occasionnelle.
Citrobacter	Colonies violette à léger, avec un reflet métallique marqué.
<i>Klebsiella</i>	Colonies brunâtre, muqueuse.
<i>Salmonella, shigella</i>	Colonies ambrées transparentes.

**Figure 5** : Gélose EMB ensemencée avec *E.coli* (**Guillaume, 2006**).

6-2-1-2-Gélose DCL

Milieu d'isolement sélectif pour les Salmonelles-Shigelles. Il contient le désoxycholate et le citrate de sodium et le citrate féérique comme inhibiteur des bactéries à Gram positif et autres à Gram négatif. La gélose DCL permet la différenciation des germes Lac+ des Lac- et la mise en évidence de la production de H₂S. Le rouge neutre est l'indicateur de PH présent (**Biorad, 2011**).

Les germes Lactose+ → colonies rouges (*E.coli*)

Germes Lac- → Colonies incolore avec ou sans centre noir (*Salmonella, Shigella*)

Germes H₂S+ → Noircissement au centre de la colonie (**Biorad, 2011**).

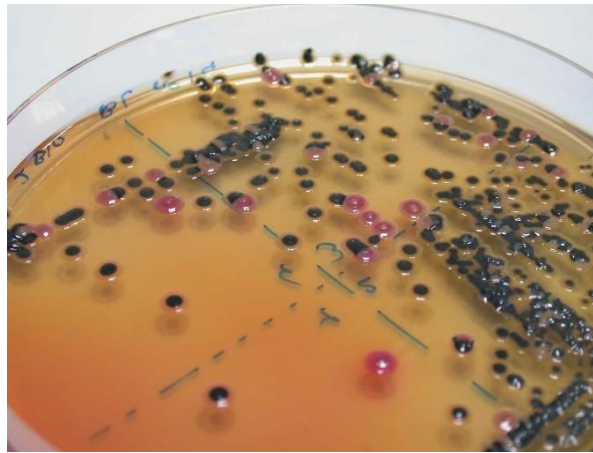


Figure 6 : Gélose DCL avec *Escherichia coli* et *Salmonella* (Guillaume, 2006).

6-2-1-3-Gélose Hektoen

La gélose Hektoen est un milieu sélectif différentiel pour l'isolement et la différenciation des bacilles à Gram négatif entéropathogènes, principalement les Salmonelles et les Shigelles. Les bactéries à Gram positif sont inhibées par la présence de sels biliaries. La fermentation de un des 3 sucres présents dans ce milieu (Lactose, saccharose, salicine) se traduit par le virage de couleur du bleu de bromothymol fer (Bio-Rad, 2014 ; Tankeshwar, 2015).

- Colonies saumon : fermentation de l'un des sucres \longrightarrow Acidification du milieu \longrightarrow virage de couleur.
- Colonies vertes ou bleues : Pas de fermentation.

La présence de thiosulfate de sodium et de citrate de fer conduit à la production d'hydrogène sulfuré. Elle se traduit par des colonies à centre noir, coloration due à la formation de sulfure de fer (Bio-Rad, 2014 ; Tankeshwar, 2015).

Tableau 2 : Couleur des colonies bactériennes sur milieu Hektoen (Bio-Rad, 2014 ; Tankeshwar, 2015).

Microorganismes	Colonies
<i>E.coli</i>	Couleur saumon (Lac+)
<i>Shigella</i>	Vertes et transparentes (Lac -)
<i>Salmonella</i>	Vertes à bleue-vertes transparentes avec ou sans centre noir (Lac-).

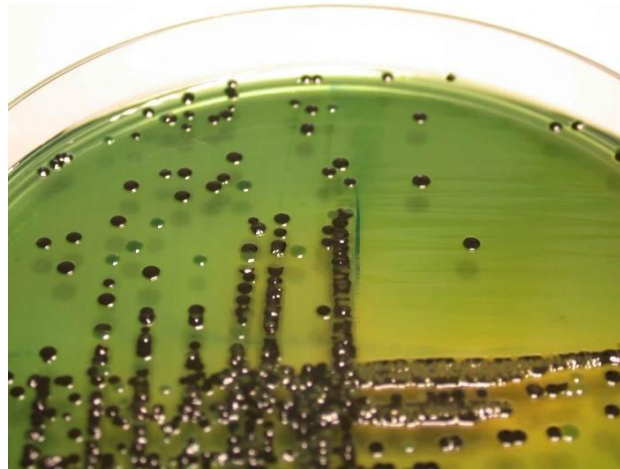


Figure 7: Salmonelles sur gélose hektoen (colonies lac-) (Guillaume, 2006).

6-2-1-4- Gélose MacConkey

Un milieu différentiel sélectif lactosé qui sert à l'isolement et à la différenciation des Enterobacteriaceae et de nombreux autres bâtonnets à Gram négatif. Ce milieu contient les sels biliaires et le cristal violet qui inhibent les Gram positif. Il contient le rouge neutre comme indicateur de PH. Le principe de ce milieu repose sur la fermentation du lactose par les bactéries lactose+ ... (Sargar, 2018).

-Les germes lactose+ sont révélés par la formation de colonies de couleur rouge brique parfois entouré d'un halo opaque (précipité des sels biliaires) : *E.coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*...

-Les germes lac- sont incolores : *Salmonelles* et *Shigelles*... (Sargar, 2018).



Figure 8: *E.coli* sur MacConkey (lactose+) (Philippinj, 2007).

6-2-1-5-Gélose BCP

La gélose lactosée au pourpre de bromocrésol est un milieu non sélectif pour la distinction des entérobactéries fermentant le lactose ou non .Cette fermentation est révélée par le virage de couleur du BCP au jaune. Le virage du milieu au jaune indique que les bactéries sont Lactose+ et le milieu reste violet si les bactéries sont Lactose- (**Biokar, 2001 ; Bio-rad, 2014**).

- *Klebsiella, Escherichia coli* : Colonies muqueuses
- *Escherichia coli* lactose-lent : colonies bleutées à la périphérie
- *Escherichia coli, Citrobacter* : colonies “smooth” ou “rough”, laissant passer la lumière lorsqu’elles sont examinées par transparence (**Biokar, 2001 ; Bio-rad, 2014**).

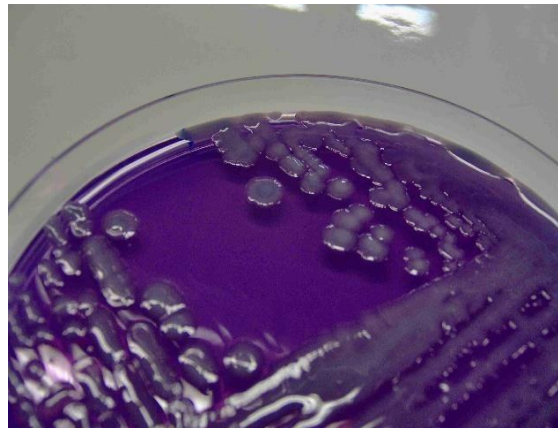


Figure 9: Milieu BCP ensemencé par *Klebsiella pneumoniae* (**Cavalla, 2007**).

6-2-2-Les milieux sélectifs

6-2-2-1-Salmonella-Shigella (SS)

C'est un milieu d'isolement sélectif qui inhibe les bactéries à Gram positif, utilisé pour la recherche de salmonelles et shigelles dans les selles. La sélectivité de ce milieu est basée sur la présence des selles biliaires + le vert brillant. Il contient du lactose et du thiosulfate qui permettent de visualiser la fermentation du lactose (virage de l'indicateur de PH : Rouge neutre) et la production d'H₂S (précipité noir au centre de la colonie) (**Allaye Traore, 2012**).

Tableau 3 : Couleur des colonies bactérienne sur gélose SS (**Allaye Traore, 2012**).

Microorganismes	Lactose	H ₂ S	Couleur des colonies
<i>Salmonella</i>	-	+ ou -	Incolores
<i>Shigella</i>	-	-	Incolores
Coliformes (<i>E.coli</i>)	+	-	Roses/Rouges

6-2-2-2-Gélose DRIGALSKI

La gélose DRIGALSKI est un milieu d'isolement sélectif des entérobactéries. La différenciation est basée sur leur capacité à fermenter le lactose et le virage de couleur du bleu de bromothymol au jaune. L'inhibition des Gram positif est réalisée par le cristal violet et le désoxycholate de sodium (**Biokar, 2003**).

- *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* : colonies jaune (Lac+).
- *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus*, *Providencia*, *Pseudomonas* : Colonies bleues à bleu-vert (Lac-) (**Biokar, 2003**).



Figure 10: Gélose DRIGALSKI (Colonies Lac+) (www.microbiologiemedicale.fr).

6-2-2-3-Gélose CLED

La gélose CLED (Cystine Lactose Electrolyte Deficient) est utilisée pour l'isolement, la numération et la différenciation des microorganismes urinaires. La fermentation du lactose en acide est mise en évidence par le virage du vert au jaune de l'indicateur de pH (bleu de bromothymol). La déficience en électrolytes réduit l'envahissement du milieu par les *Proteus* (**Tankeshwar, 2015**).

- Colonie jaune (lac+) : *E.coli*.
- Colonie jaune à bleu blanchâtre : *Klebsiella spp*
- Colonies bleues translucides : *Proteus spp* (Tankeshwar, 2015).

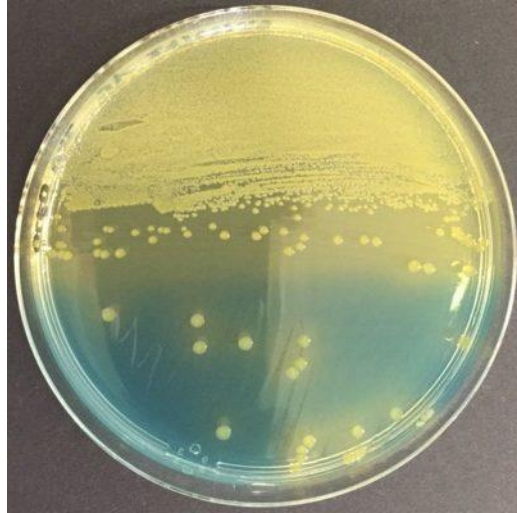


Figure 11 : Gélose CLED (www.microbiologiemedical.fr).

6-2-3-Les milieux chromogènes

Les milieux chromogènes sont des milieux de culture qui permettent de mettre en évidence un enzyme spécifique d'une espèce bactérienne ou d'un groupe d'espèces. Ils utilisent des substrats spécifiques de cet enzyme qui après dégradation forment des produits colorés. L'espèce est donc identifiée par coloration de la colonie (Perry et Freydière, 2007).

Tableau 4 : les milieux chromogènes et les enzymes recherchées (Couleur des colonies) (Freney et al., 2006).

Milieux chromogènes	Les enzymes recherchées				
	β -glucuronidase	β galactosidase	β -glucosidase	Tryptophane désaminase	C8 estérase
Uriselect4	-	+ (rose)	+ (bleu)	+ (marron)	-
Chromagar orientation	-	+ (rose)	+ (bleu)	+ (marron)	-
CPS ID3	+(Rose)	-	+ (bleu)	+ (marron)	-
Chromogenic UTI medium	-	+ (rose)	+ (bleu)	+ (marron)	-
Chromagar salmonella	-	-	+ (bleu)	+ (marron)	+ (rose/mauve)

7- Les caractères biochimiques

Le diagnostic de genre et d'espèce repose sur l'étude des caractères biochimiques après que le diagnostic de famille ait été établi avec certitude. La recherche des caractères généraux et des caractères biochimiques demeurent les moyens d'identification couramment mis en œuvre (Bidet et Bingen, 2011 ; Meziani, 2012).

Une grande diversité enzymatique : fermentation des glucides, dégradation des acides organiques, des substances azotées ; désaminases, décarboxylases ; formation d'indole, d'acétoïne, etc... (<http://www.microbes-edu.org/etudiant/entero.html>).

Tableau 5 : Les caractères d'identification des genres le plus fréquemment rencontrés (Djelouat, 2009).

	<i>E.coli</i>	<i>Citrobacter</i>	<i>Enterobacter</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Serratia</i>	<i>Salmonella</i>	<i>Shigella</i>	<i>Proteus</i>	<i>Providentia</i>	<i>Morganella</i>	<i>Yersinia</i>
Glucose	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Lactose	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
ONPG	+	+	+	+	+	-	+/-	-	-	-	+
Mannitol	+	+	+	+	+	+	+	-	+/-	-	+
Indole	+	-	-	+/-	-	-	+/-	+/-	+	+	+/-
VP	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	+(20°)
Citrate	-	+	+	+	+	+/-	-	+/-	+	-	-
Mobilité	+	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+(20°)
Urée	-	-	-	+	-	-	-	+	-	+	+
TDA	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-
H ₂ S	-	+	-	-	-	+	-	+/-	+/-	-	-

8- Les caractères antigéniques

Les entérobactéries possèdent plusieurs types d'antigènes :

8-1-Antigène O

Antigène de paroi constitué de lipopolysaccharide (LPS) thermostable, constitué d'une fraction lipidique responsable de la toxicité (endotoxine). L'antigène O intervient dans des réactions d'agglutinations qui se produisent lentement constituées d'agglutinants granulaires difficilement dissociable par agitation (Djelouat, 2009).

8-2-Les antigènes H

Les antigènes flagellaires sont présents chez les bactéries mobiles, constitués de flagelline thermolabile, détruit par traitement à l'alcool 50%. Ils donnent lieu à la formation d'anticorps agglutinants. Les agglutinations sont floconneuses et facilement dissociable par agitation (Avril et al., 1992).

8-3-Les antigènes K

Les antigènes capsulaires (*Klebsiella* et certaines souches d'*E. coli*, *Shigella*, *Citrobacter* et *Salmonella* « antigène Vi ») sont de nature polysaccharidique ou protéique, ils masquent l'agglutination par les anticorps anti O. Ils sont détruits par une ébullition de deux heures (Erwan, 2019).

8-3-1-Antigène de Kunin ou *Enterobacteriaceae* common antigen (ECA)

Constitué d'un glycophospholipide spécifique des entérobactéries.

8-3-2-Antigènes d'adhésines

Ils sont de nature protéique, portés par des pili communs (Fimbriae).

La caractérisation des sérovars est possible par l'étude de ces antigènes (Djelouat, 2009).

Chapitre III : La résistance des entérobactéries aux bêta-lactamines

1-Définition :

Les bêta-lactamines constituent la famille d'antibiotiques la plus importante, aussi bien par le nombre et la diversité des molécules utilisables que par leurs indications en thérapeutique et en prophylaxie des infections à entérobactéries. Elle a connu un extraordinaire développement depuis les années 1940 (**Hammami, 1991**). Cependant, les entérobactéries hébergent naturellement et ont acquis des résistances limitant leur activité (**Cavallo et al., 2004**), ceci dit que les résistances peuvent être naturelles (fait partie du patrimoine génétique normal du germe) ou acquises par mutation chromosomique, ou par transfert d'ADN, de plasmides conjugatifs ou de transposons (mécanisme le plus fréquent) (**Yala et al., 2001**). En conséquence de l'utilisation irrationnelle de ces derniers, du fait qu'ils soient les ATB les plus utilisés dans la pratique clinique courante (**Rodriguez et sturlens, 2006**).

Les BL sont une grande famille d'antibiotiques utilisés dans le traitement de plusieurs infections à Gram positif et à Gram négatif (**Boussoualim, 2002**). Ces ATB sont d'origine naturelle ou semi synthétiques possédant en commun un cycle azétidine à fonction β -lactame (amide intra cyclique) (**Ifticen, 2013**) donc sont caractérisées par la présence de la fonction amide $-\text{CONH}-$ en situation non pas linéaire mais cyclisée (figure 16) (**Bouanchaud, 1986**). Malgré cette caractérisation on distingue plusieurs familles parmi lesquelles les pénicillines, les céphalosporines, les carbapénèmes, les monobactames et aussi les inhibiteurs de bêtalactamases (**Albano et Moreda, 2016**).

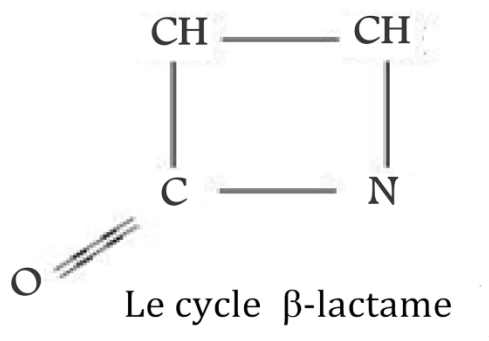


Figure 1 : Cycle d'un anneau β -lactame (**Hakeem, 2019**).

2-Classifications des β -lactamines :

2-1-Les Pénicillines :

Les pénicillines sont un grand groupe de β -lactamines dérivées de l'acide amino-6-penicillanique qui possèdent une structure bicyclique basique (**Fernandes et al., 2013**). Selon la nature de ces différents substituants, on a défini plusieurs sous classes, dont les plus utilisées sont les aminopénicillines (ampicilline, amoxicilline), les carboxypénicillines (ticarcilline) et les uréidopénicillines (pipéracilline). Le pivmécillinam est une aminopénicilline indiquée dans le traitement des infections urinaires (**Van Bambeke et al., 2008**).

2-2-Les céphalosporines :

Les céphalosporines sont des molécules très largement prescrites, que ce soit à l'hôpital ou en médecine de ville. Leur spectre d'action englobe la plupart des germes d'intérêt médical (**Boye et Jehl, 2019**). Les céphalosporines sont dérivées de l'acide 7-aminocéphalosporanique qui possèdent un atome de carbone de plus que l'acide amino-6-penicillanique (**Hamilton-Miller, 2008**). On les classe en quatre générations (1^{ère}, 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} générations).

Les céphalosporines de première générations (C1G) sont plutôt actives sur les bactéries à Gram positif, alors que les C2G ont un spectre étendu vers les bactéries à Gram négatif et les C3G ont un spectre plus étendu à la plus part des entérobactéries et sur *Pseudomonas aeruginosa* pour la céftazidime. Les C3G sont les ATB de choix dans le traitement des infections sévère à entérobactéries (**Challan Belval, 2016**). Les C4G sont des 7-méthoxymino-céphalosporines zwitterioniques pénètrent très rapidement à travers la membrane externe des bacilles à Gram négatif (**Dia, 1999**).

2-3-Les carbapénèmes :

Les carbapénèmes sont des ATB d'importance, ont un spectre très large et sont très stables à l'hydrolyse de la plupart des β -lactamases et ont une très forte affinité pour les PLP, comprenant les bactéries à Gram positif et à Gram négatif aérobies et anaérobies (**Grall et Serieys, 2012**). Ce sont des molécules utilisées en dernier recours pour traiter des infections à des bactéries multi résistantes comme les entérobactéries productrices de BLSE (**Remoué et al., 2017**).

2-4-Les inhibiteurs des bêta-lactamases :

La découverte des inhibiteurs de bêta-lactamases est l'une des acquisitions les plus spectaculaires au sein de la famille des bêta-lactamines afin d'assurer une stabilité vis-à-vis des bêta-lactamases (**Hammami, 1991**). Ils ont une faible activité intrinsèque, très actifs sur les pénicillinases et les bêta-lactamases à large spectre chromosomiques et plasmidiques et généralement peu actifs sur les céphalosporinases (**Gutmann, 1989**). Trois inhibiteurs de β -lactamases : l'acide clavulanique, le sulbactam et le tazobactam (**Husson et al., 1993**). Le nouvel inhibiteur de β -lactamase est Le NXL104 (Novexel) contrairement aux trois inhibiteurs classiques (**Cattoir, 2011**).

2-5-Les monobactames :

Constituées uniquement du noyau β -lactame. Aztréoname est une molécule administrée par voie parentérale. Son activité sur les bacilles à Gram négatif producteurs de β -lactamases et indiquée pour traiter les infections sévères à bacille gram négatif résistantes aux médicaments car il est stable aux métallo- β -lactamases (**Den et al., 2018**).

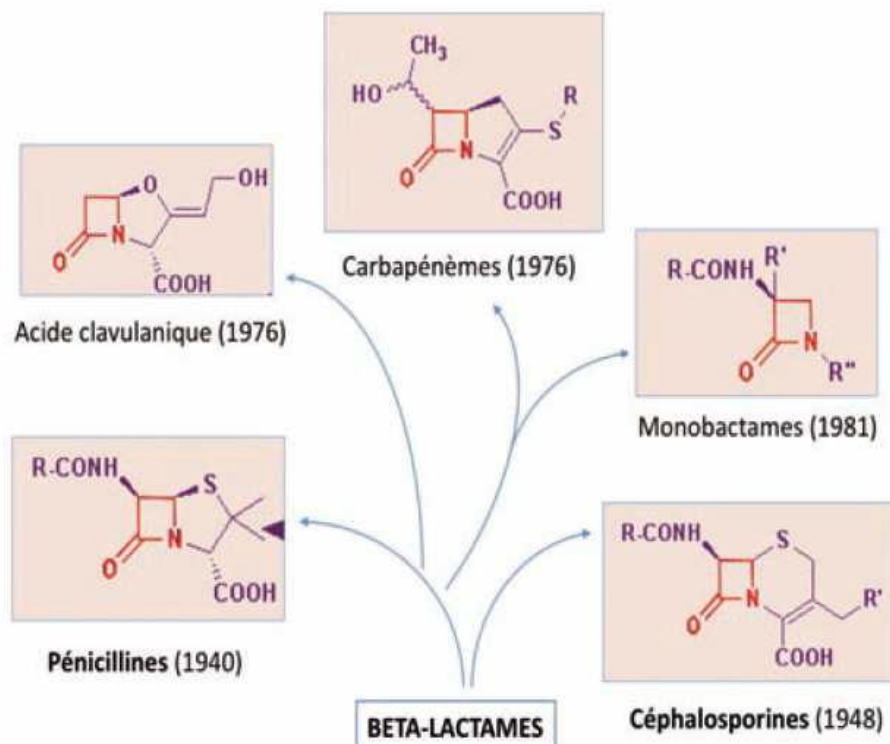


Figure 2: Structure des différentes classes des β -lactamines (**Comte et al., 2012**).

Tableaux 6 : Bêta-lactamines classées par groupes et sous-groupes avec principales molécules (Van Bambeke et al., 2008 ; Vandebussche, 2013).

Groupes	Sous-groupe	Principales molécules
Pénicillines	Penicillines du groupe A	Amoxicilline Amoxicilline + Acide clavulanique Ampicilline Ampicilline + Sulbactam
	Penicilline du groupe G et V	Benzathine benzylpenicilline Benzathine pénicilline (forme long retard) Benzathine phenoxymethylpenicilline Pénicillines G = benzylpénicilline sodique Pénicilline V
	Penicilline du groupe M	Méthicilline Oxacilline Cloxacilline
	Carboxypénicillines	Carbénicilline Ticarcilline Ticarcilline + Acide clavulanique
	Uréidopénicillines	Azlocilline Mézlocilline Pipéracilline
	Aminopénicillines	Ampicilline Pivmécillinam Amoxicillin, Epicilline
	C1G	Céfazoline Cefalexine

Céphalosporines	C2G		Cefuroxime Cefamandole
	C3G	orales	Céfixime Cefpodoxime proxétil Céfodiam hexétil
		injectables	Céfépime Céfotaxime Cefpirome Ceftazidime Ceftriaxone
	C4G		Céfépime Cépirome
Carbapénèmes			Imipénème Méropénème Ertapénème Faropenem
Inhibiteurs de β-lactamases			Amoxicilline + Acide clavulanique Ticarciline + Acide clavulanique
Monobactames			Aztréonam

3-Mode d'action des β -lactamines :

Les β -lactamines sont des molécules actives sur la paroi bactérienne, elles se fixent aux protéines liant les pénicillines (PLP) par analogie structurale avec le dipeptide D-Ala-D-Ala et inhibent de façon compétitive l'action des transpeptidases et carboxypeptidases, enzymes de synthèse et de remaniement du peptidoglycane (figure14). Donc les BL vont se fixer sur ces protéines enzymatiques, vont subir l'ouverture du cycle et bloquer le fonctionnement de ces

enzymes, ce mécanisme va permettre de bloquer la synthèse du peptidoglycane. Ce dernier est alors dégradé sous l'action d'autolyse endogènes bactériennes, ce qui conduit à une lyse bactérienne et donc un effet bactéricide (Spart et Cromie, 1988 ; Tipper et Strominger, 1965 ; Faucher et sourisse, 2010).

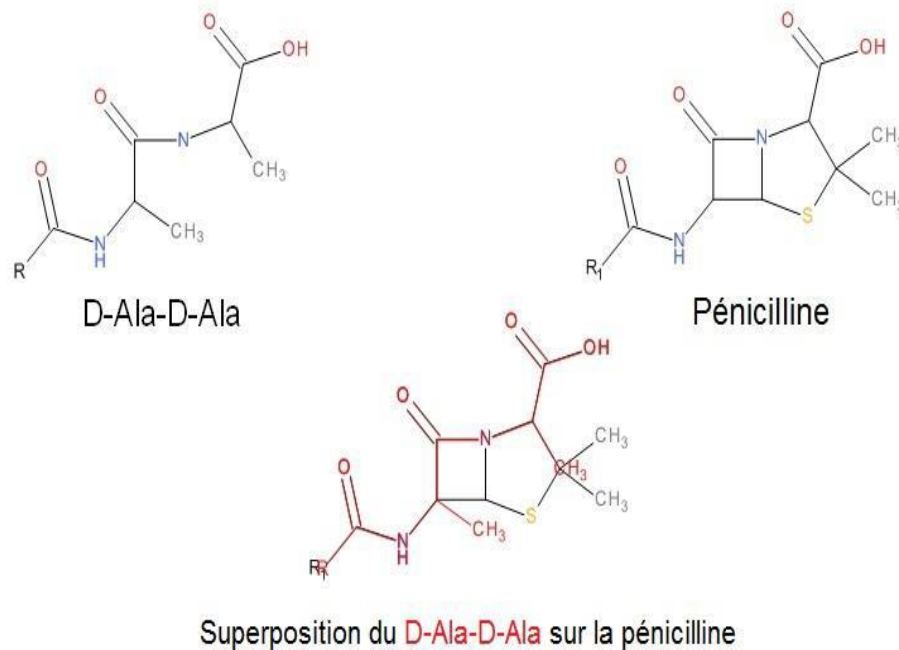


Figure 3: Analogie structurale de la pénicilline avec le dipeptide D-Ala-D-Ala (Pritchett, 2015).

Le peptidoglycane est un polymère de chaînes polysiques linéaires alternant des molécules de N-acétylglucosamine (NAG) et d'acide N-acétylmuramique (NAM). Ces chaînes sont assemblées entre elles par de courtes chaînes de pentapeptides qui se terminent par le D-Ala-D-Ala (Figure 15) (Manuse et al., 2018).

Chez les bactéries à Gram positif, les β -lactamines traversent facilement le peptidoglycane pour atteindre les protéines liant la pénicilline (PLP). Chez les bactéries à Gram négatif, la membrane externe agit comme une barrière hydrophobe et rend plus difficile le passage des β -lactamines (Figure 16). Ce passage se fait à travers les porines pour les molécules hydrophiles, comme c'est le cas pour les β -lactamines (Pagès, 2004).

4-Mécanisme de résistance des entérobactéries aux BL :

L'identification des mécanismes de résistance naturelle et acquise est essentielle à l'analyse de l'antibiogrammes des souches d'entérobactéries (Robin et al., 2012).

4-1-La résistance naturelle : (Philipon et Arlet, 2012 ; Djakar, 2015).

Les entérobactéries produisent naturellement diverses β -lactamases ce qui permet de les classer en 6 groupes phénotypiques de résistance :

Tableau 7 : Les phénotypes de résistance naturelle (Philipon et Arlet, 2012 ; Djakar, 2015).

Les groupes	Les bactéries	Phénotype de résistance naturelle
0	Souche sauvage : <ul style="list-style-type: none"> • <i>Salmonella spp</i> • <i>Proteus mirabilis</i> 	Phénotype sensible d'espèces dépourvues de gènes de β -lactamases.
01	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Escherichia coli</i> • <i>Shigella spp</i> 	Phénotype sensible d'espèces produisant naturellement une céphalosporinase de bas niveau non inductible de classe C.
02	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Klebsiella (K.pneumonie, k.oxytoca)</i> • <i>Citrobactère koseri (C.diversus)</i> • <i>Citrobacter amalonaticus</i> • <i>Escherichia hermanii</i> 	Phénotype penicillinase de bas niveau.
03	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Enterobacter cloacae, E.aerogenes</i> • <i>Citrobacter freundii</i> • <i>Morganella morganii</i> • <i>Serratia marcescens</i> • <i>Hafnia alvei</i> • <i>Yersinia enterocolitica</i> • <i>Providancia stuartii, P.rettgeri</i> 	Phénotype céphalosporinase de bas niveau inductible de classe C.
04	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Yersinia enterocolitica</i> • <i>Serratia fonticola</i> 	Un phénotype < céphalosporinase inductible de classe C + pénicillinase >
05	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Proteus vulgaris</i> • <i>Proteus penneri</i> 	Phénotype céfuroximase : possède une céphalosporinase de bas niveau inductible

		de classe A.
06	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Kluyvera ascorbata</i> • <i>Kluyvera cryocrescens</i> • <i>Kluyvera georgiana</i> • <i>Rahnella aquatilis</i> • <i>Citrobacter sedlakii</i> • <i>Erwinia persicina</i> 	Phénotype β -lactamase à spectre étendu chromosomique. Il s'agit d'une BLSE naturelle exprimée à bas niveau.

Tableau 8 : Résistances naturelles aux β -lactamines des entérobactéries (Courvalin et al., 2006).

Phénotype de résistances naturelles des entérobactéries aux β -lactamines								
	G0	G1	G2	G3	G4	G5	G6	
Aminopénicillines	S	S/I	R	R	R	R	R/I→I	
Aminopénicillines clavulanate	+	S	S/I	S	R	R(S→R)	S	S/I
Carboxypénicillines	S	S	R	S	R	S	R/I→I	
Carboxypénicillines clavulanate	+	S	S	S	S	S	S	
Uréidopénicillines	S	S	S→I / I→R	S	S→I/I/R	S	S→I / I→R	
Uréidopénicillines tazobactam	+	S	S	S	S	S	S	
Céphalosporines de 1re génération	S	S/I	S	R	R	R	R/I	
Céphalosporines de 2e génération	S	S	S	S/I/R	S/R	R	R	
Céfoxitine	S	S	S	S/I/R	S	S	S	
Ceftazidime	S	S	S	S	S	S	S→I	
Céfotaxime/Ceftriaxone	S	S	S	S	S	S	S→I	
Aztréonam	S	S	S	S	S	S	S→I	
Céphalosporines de 4e génération	S	S	S	S	S	S	S→I	
Ertapénème	S	S	S	S	S	S	S	
Imipénème	S	S	S	S	S	S	S	

4-2-La résistance acquise :

Les mécanismes de résistance développés par les entérobactéries sont très divers et comprennent : la destruction enzymatique par les bêta-lactamases, l'imperméabilité de la membrane externe, les systèmes d'efflux et la modification des cibles (PLP).

4-2-1-Réduction de la perméabilité : (Carle, 2009 ; Paolozzi et libart, 2015 ; Nordman, 2010).

Les entérobactéries possèdent une membrane externe composée de lipopolysaccharide (LPS) estimés chez *E.coli* à 3,5 millions et couvrant 75% de la surface cellulaire et de phospholipides (pp) qui forment une barrière empêchant la pénétration des antibiotiques hydrophobes entraînant ainsi une résistance naturelle aux antibiotiques .

Les substances hydrophiles comme les β -lactamines peuvent traverser cette barrière en passant par les porines qui permettent des échanges par diffusion passive de nutriments et d'autres substances entre le périplasma et le niveau extérieure.

L'altération des porines par mutation ont été rapporté chez *E.coli* (porine de type (OmpC et/ou OmpF), *Proteus*, *Salmonella*, *Shigella*, *Klebseilla*, *Enterobacter* et *Serratia* est à l'origine des résistances acquises aux β -lactamines, soit par une modification structurale d'une porine essentielle, soit par une diminution quantitative des porines, ce qui provoque l'augmentation des concentrations minimales inhibitrices (CMI) de certains β -lactamines

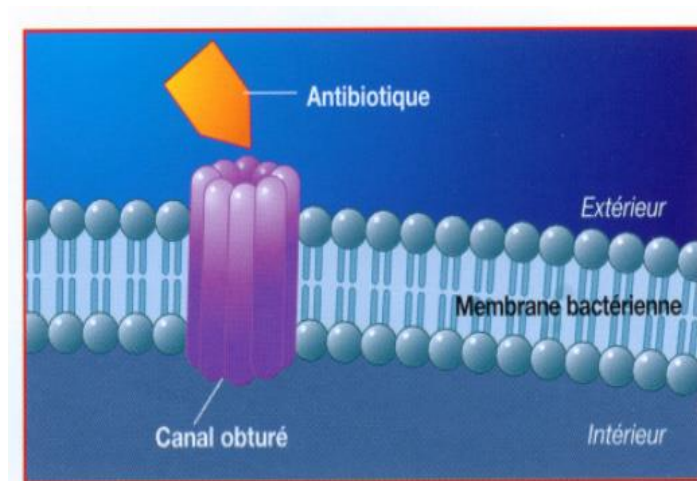


Figure 4 : Mécanisme d'imperméabilité chez les BGN (Archambaud, 2009).

4-2-2-Action des pompes à efflux : (Cavallo et al., 2004 ; Chollet et al., 2004 ; Cattoir., 2004)

Les entérobactéries possèdent différents canaux protéiques impliqués dans le transport d'une grande variété de composés.

Parallèlement aux porines qui permettent aux nutriments de pénétrer dans la cellule, les bactéries utilisent des pompes à efflux pour réduire la concentration intracellulaire de composés toxiques, sont donc impliquées dans le contrôle de la sensibilité aux antibiotiques. La résistance par efflux est souvent couplée à une diminution de la perméabilité membranaire,

l'association de ces deux mécanismes peut entraîner une résistance de haut niveau constituant ainsi de véritables systèmes de multi résistance. Chez *E.coli* et *K. pneumoniae* l'hyprexpression des systèmes efflux est dues à une mutation du gène répresseur *marA* entraînant une stimulation d'expression de nombreux gènes dont certains codent pour des pompes d'efflux actifs comme les systèmes AcrAB.

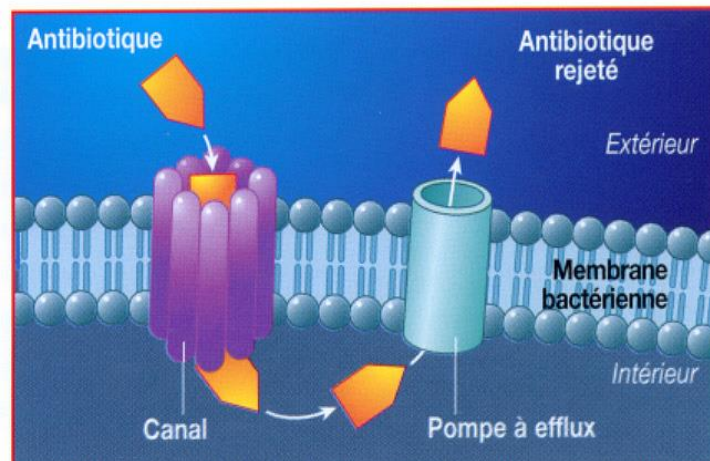


Figure 5: Schéma explicatif du mécanisme d'efflux (Célar, 2007).

4-2-3-Modification des PLP :

Plusieurs facteurs interviennent dans la résistance par modification des protéines de liaison à la pénicilline (PLP). Ce sont : les mutations dans les gènes chromosomiques codant pour les (PLP) entraînant la perte d'affinité des protéines de liaison à la pénicilline pour les β -lactamines, l'acquisition de gènes ou fragments de gène codant pour des PLP d'affinité diminuée de PLP normales (Vasseur, 2014).

4-2-4-Production de β -lactamases :

La production de β -lactamases est le mécanisme majeur de résistance aux β -lactamines. Ces enzymes sont localisées au niveau de l'espace périplasmique chez les bactéries à Gram négatif. Elles catalysent de manière efficace et irréversible le pont amide de l'anneau β -lactame commun à toutes les β -lactamines et le transforment en acide inactif pour donner un acylenzyme qui sera ensuite dégradé (Carle, 2009).

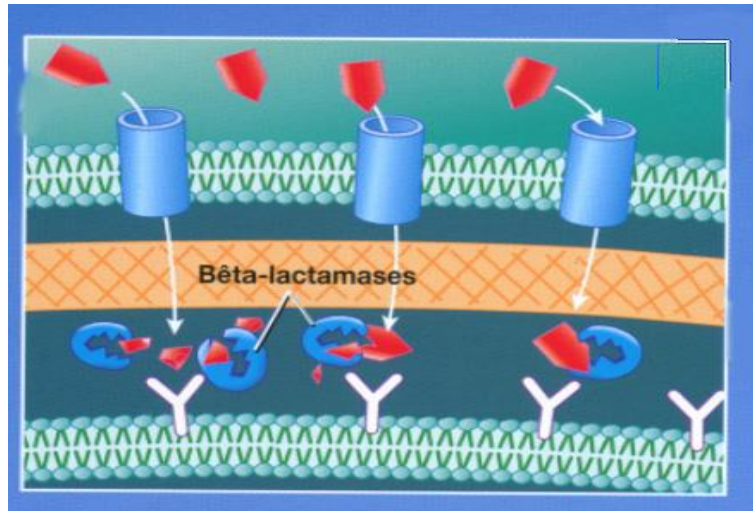


Figure 6 : Schéma représentatif du mécanisme d'inactivation enzymatique des β - lactamines (Célar, 2007).

4-2-4-1-Penicillinase acquise : TEM-1, TEM-2, SHV-1 : (Robin et al., 2012)

La production de la pénicillinase acquise confère différents niveaux de résistance en fonction de la quantité d'enzyme produite.

- **Pénicillinase de bas niveau :**

Résistance limitée aux aminopénicillines et aux carboxypénicillines qui nécessitera une interprétation selon la quantité d'enzyme produite.

- **Une pénicillinase à haut niveau :**

Une résistance à toutes les aminopénicillines, aux inhibiteurs de β -lactamase et aux C1G, C2G. Le phénotype d'expression faible est principalement observé chez les espèces de *Proteus*.

- **L'hyperproduction de pénicillinase :**

L'hyperproduction de pénicillinase engendre une diminution de sensibilité à la ceftazidime et une résistance à toutes les aminopénicillines, seules ou associées aux inhibiteurs et aux C1G et C2G. Ce dernier phénotype de résistance se distingue difficilement de celui conféré par les BLSE acquises.

4-2-4-2-Pénicillinases résistant aux inhibiteurs :

- **Type TEM résistant aux inhibiteurs (TRI) :**

Généralement, les TEM ont une résistance aux aminopénicillines (AMX, AMP), aux carboxypénicillines (TIC), aux uréidopénicillines (PIP), aux aminopénicillines + inhibiteur

(AMC), aux carboxypénicillines + inhibiteur (TCC). Les TEM restent sensibles aux C1G (Meunier, 2008).

- **Oxacillinases (β -lactamases de Classe D) :**

Les β -lactamases plasmidiques OXA (pour oxacillinases) appartenant à la classe D sont rencontrées surtout chez les souches de *P. aeruginosa résistantes* à la ticarcilline et elle a connu la plus forte croissance récente. Certaines enzymes OXA sont limitées dans leur profil de substrat et n'acceptent qu'un spectre étroit de substrats tels que les pénicillines et les C1G d'autres ont élargi leur spectre d'activité pour inclure les C4G (spectre étendu) et même les carbapénèmes (carbapénémases) (Antunes et Fisher, 2014 ; June et al., 2014).

4-2-4-3- β -lactamases à spectre étendu :

Les BLSE sont définies comme des enzymes transférables et plasmidiques de classe A, nommées TEM ou SHV (sulfhydryl-variable) conférant une résistance aux aminopénicillines, céphalosporines : de C1G, C2G puis C3G (Emile, 2008). Elles ont la particularité d'être inhibées par l'acide clavulanique et d'être inactives sur les carbapénèmes comme l'imipénème (IPM). Leur recherche est effectuée à des fins épidémiologiques (Albano et Moreda, 2016).

4-2-4-4-Céphalosporinases de haut niveau :

L'hyper production de céphalosporinase confère une résistance aux aminopénicillines, aux C1G, aux C2G, à l'aztréoname et aux moins une C3G. Une résistance est observée aux céphamycines (FOX) sauf chez *H. alvei*, aussi une résistance aux inhibiteurs et absence de synergie entre inhibiteurs et C3G et/ou les C4G et/ou l'aztréonam. Les C4G restent efficaces (Meunier, 2008).

4-2-4-5-Les carbapénémases :

Les carbapénèmes sont des antibiotiques β -lactamines avec une activité à large spectre qui sont utilisés pour traiter les infections graves causées par des bactéries Gram négative autrement résistantes (Ramadan et al., 2018). Il existe 3 classes distinctes de carbapénémases : A, B, et D chacune avec des propriétés biochimiques, et plusieurs approches phénotypiques permettant leur détection (Dortet et al., 2013).

- **Carbapénémases de classe A :**

Le représentant de cette classe le plus souvent rencontré est la KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapénémase), NmcA (*non-metallo carbapenemase A*) et IMI (*imipenem hydrolysing β -lactamase*), celles de type SME (*Serratia marcescens enzyme*). Ces enzymes sont caractérisées par un résidu serine et par une transmission plasmidique et sont capables

d'hydrolyser une grande variété de β -lactamines, dont les aminopénicillines, les céphalosporines, l'aztréonam et les carbapénèmes. Leur activité hydrolytique est Inhibée par les inhibiteurs « classiques » des β -lactamases, comme l'acide clavulanique et le tazobactam.

L'enzyme de type GES (*Guyana extended-spectrum*) possédant une faible activité carbapénémase. Les carbapénémases de types IMI et NmcA ont été décrites dans de rares souches d'*Enterobacter* sp. Toutes ces enzymes codées par des gènes dont la localisation est chromosomique (Dortet et al., 2014 ; Nordman et Poirel, 2015).

- **Carbapénémases de classe B métallo- β -lactamases (MBL) :**

Elles se caractérisent par une métalloenzyme et par une transmission chromosomique. Elles sont retrouvées parmi les bacilles à Gram négatif. Les deux enzymes les plus connues sont la VIM (verona integron–encoded metallo-bêta-lactamase) et l'IMP. Elles sont toutes les deux retrouvées parmi les entérobactéries, le *Pseudomonas aeruginosa* et l'*Acinetobacter*. Les souches produisant les métallo- β -lactamases (VIM, IMP, NDM) sont intermédiaires ou résistantes à presque toutes les β -lactamines, y compris les céphamycines et les associations pénicillines-inhibiteurs,aux céphalosporines notamment la ceftazidime et à certains,voire toutes les carbapénèmes mais restent sensibles à l'aztreonam (Dortet et al., 2014 ; Nordman, 2010).

- **Carbapénémases de type OXA-48 (β -lactamases de classe D) :**

L'oxacilline (OXA)-48 est une enzyme de la classe d'Ambler a été identifiée pour la première fois dans *K.pneumoniae* puis *E.coli* et les *Enterobacter spp.* Elle se caractérise par un résidu sérine et elle est à transmission plasmidique. Son représentant le plus fréquent est OXA qui via la substitution d'un acide aminé est capable d'hydrolyser l'oxacilline mais dont l'activité est assez faible, non puissante ; en absence d'autre mécanisme de résistance (type BLSE ou AmpC), elle entraîne une légère diminution de la sensibilité aux carbapénèmes (résistance à bas niveau), ce qui peut rendre sa détection au laboratoire difficile (Abbas et al., 2012 ; Hammodi Halat et Carole, 2020).

5-Classification des bêtalactamases :

Les β -lactamases constituent l'un des moyens les plus efficaces pour échapper aux effets thérapeutiques des antibiotiques de la classe des β -lactamines par de nombreuses bactéries Gram négative et Gram positive (Nath et Karthikeyan, 2017). Les β -lactamases sont

classées en deux types : une classification moléculaire d'Ambler et une classification fonctionnelle de Bush-Jacoby-Medieros (Sadeque et al., 2018).

5-1-Classification de Bush, Jacoby et Medeiros :

La classification de Bush a été établie selon les propriétés fonctionnelles de l'enzyme, définies par son substrat préférentiel et son profil d'hydrolyse (Bush et al., 1995) d'une part et la structure primaire en acide aminés d'autre part. C'est une réorganisation des classes proposées par Ambler (Phillipon, 2016).

Ambler Classe	Bush Types	Groupe AC	Résistance		Localisation gène		
			C3G	IMP	chr	plasmide	
A	Pénicillines Gram+	2a	+	-	-	+	+
	Large spectre	2b	+	V	-	+	+
	Spectre élargi/étendu	2be	++	+	-	-	+
	TRI/IRT	2br	-	-	-	-	+
	Carbénicillines	2c	+	-	-	+	+
	Céfuroximes	2e	+	-	-	+	-
	Carbapénèmes	2f	+	V	+	+	-
B	Carbapénèmes	3	-	V	V	+	+
C	Céphalosporines	1	-	V	-	+	+
D	Oxacillines	2d	+/-	V	-	-	+
	Autres	4	-			+	

AC, sensibilité au clavulanate; V, variable

Figure 7 : Classification des β - lactamases selon Bush K, Jacoby, GA et Medeiro AA (Barrial et Scotet, 2006).

5-2-Classification d'Ambler :

La classification d'Ambler quant à elle, repose sur les motifs conservés et la séquence protéique (Paterson et Bonomo, 2005). Cette nomenclature se compose de quatre groupes qui sont les β -lactamases de classe A, B, C, et D. Les classes A, C, D possèdent un résidu sérine au niveau de leur site actif pour l'hydrolyse des β -lactamines alors que la classe B est un métallosynthase qui nécessitent des ions zinc divalents pour l'hydrolyse du substrat (Bush et Jacoby, 2010).

- Les β-lactamases de classe A : Elle comprend des pénicillinases, des céphalosporinases et des β-lactamases à spectre étendu (BLSE) sensible aux IβL).
- Les β-lactamases de classe B : Cette classe constitue le groupe du métallobêta-lactamases à cause de leur cofacteur l'ion Zn^{2+} , pouvant être inhibées par l'acide éthylène diamine tétra – acétique (EDTA).
- Les β-lactamases de classe C : Elles sont constituées de céphalosporinases (Amp C) chromosomiques ou plasmidiques, résistance aux IβL.
- Les β-lactamases de classe D : Oxacillinases (AmpD), le plus souvent plasmidiques, de phénotype pénicillinases peu sensibles aux inhibiteurs de bêta-lactamases, pouvant être inhibées par le NaCl. (Clair, 2016).

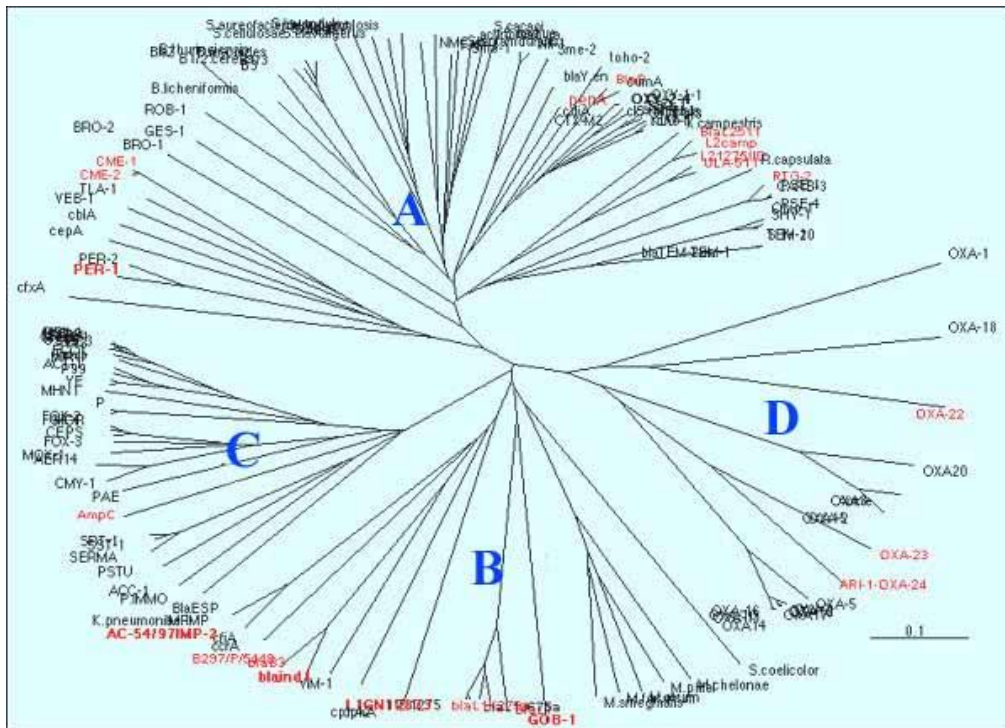


Figure 8 : Classification d'Ambler (Barriall et Scotet, 2006).

Tableaux 9 : Bêta-lactamases : Classification d'Amblar (Dinh, 2015 ; Poissy, 2018).

Classification d'Amblar	A	B	C	D
Site actif	Serine	Métallo	Serine	Serine
Type d'enzymes	Chromosomique : Pénicillinase Plasmidiques : Pénicillinases : TEM, SHV -BLSE :TEM ,SHV,CTX-M -KPC	Plasmidique : NMD-1, IMP, VIM (Carbapénémases)	Chromosomiques : AmpC, CMY AmpC inductibles AmpC déréprimées AmpC plasmidique	Plasmidiques : OXA spectre étroit BLSE de type OXA Carbapénémases : type OXA 48
Organismes hôtes	Enterobacteriaceae et BNF	<i>Enterobacteriaceae</i> et BNF	<i>Enterobacter</i> spp <i>Citrobacter</i> spp	<i>Enterobacteriaceae</i> et BNF
Substrat	Ampicilline Cephalotine Penicillines, C3G Céphalosporine à spectre étendu	Toutes les β - lactamines	Céphamycine C3G	Cloxacilline Céphalosporine à spectre étendu Carbapénème

Chapitre IV : Les BLSE

1-Définition

Les BLSE sont des β -lactamases (des enzymes) appartenant à la classe moléculaire A d'après Ambler et au groupe fonctionnel 2be d'après Bush-Jacoby-Meideros. Ces enzymes sont capables d'hydrolyser les pénicillines, les céphalosporines à large spectre et les monobactames. Les BLSE confèrent donc une résistance à l'ensemble des β -lactamines à l'exception des céphamycines (céfoxitine, céfotétan) et des carbapénème (imipénem). Cependant, elles peuvent être inhibées par l'acide clavulanique, le tazobactam ou le sulbactam. Cependant, le phénotype de résistance varie avec la nature de la BLSE produite et selon leur niveau de production. L'association pipéracilline-tazobactam est l'association pénicilline-inhibiteur la plus souvent active (**Robina et al., 2012**).

Les premières BLSE ont été mises en évidence en Allemagne et en France en 1984. Plusieurs variante de BLSE existent, les premières BLSE dérivait des pénicillinases de type TEM ou SHV-1 par mutation ponctuelle et ont été décrites initialement chez *Klebsiella pneumonia* (TEM3, SHV- 2). Plus d'une centaine de variants de TEM et de SHV ont été décrits par la suite. Plus récemment, de nouvelles BLSE non dérivées des pénicillinases ont émergé : en majorité les céfotaximases de type CTX-M conférant un plus haut niveau de résistance au céfotaxime qu'à la ceftazidime et rarement les ceftazidimases de type PER, GES et VEB (**Doit et al., 2010**).

Les souches productrices de BLSE sont souvent multi résistantes à d'autres familles d'antibiotiques. En effet, les gènes codant les BLSE sont souvent portés par des plasmides pouvant également porter des gènes de résistance codant pour d'autres agents antimicrobiens tels que les aminosides, le cotrimoxazole, les tétracyclines et les quinolones (**Vora et Auckenthaler, 2009 ; Ayad, 2011; El Bouamri et al., 2014 ; Fernando et al., 2017**).

Plusieurs auteurs ajoutent dans les BLSE des enzymes de la classe D. Il existe, en effet, des oxacillinases à spectre élargi qui ont évolué par mutation ; néanmoins, il convient d'avoir à l'esprit la définition actuelle de Bush et al (**Philippon, 2013**).

2-Historique

En 1928, la pénicilline a été découverte pour la première fois par le bactériologiste écossais Alexander Fleming. Cet évènement a changé le cours de la médecine et a permis de

traiter de nombreuses infections qui étaient auparavant mortelles et de réduire le nombre de morts pendant la seconde guerre mondiale (**Lobanovska et Pilla, 2017**).

Au milieu des années 40 et après une large utilisation de la pénicilline, des souches de *staphylococcus aureus* productrices de pénicillinases sont apparues. Ces pénicillinases hydrolysent le noyau β -lactame responsable à son activité antimicrobienne. Au début des années 60, les recherches pharmacologiques ont développé les pénicillines semi-synthétiques telles que la méthicilline. Cependant des souches de *staphylococcus aureus* résistantes à la méthicilline (SARM) se sont rapidement propagées (**Chambers et Delo, 2009 ; Foster, 2017**).

En 1965, une β - lactamase à médiation plasmidique a été identifiée en Grèce chez une souche d'*E.coli* dans une hémoculture d'une patiente nommée Temoneira d'où la désignation TEM-1. Cette β - lactamase présente une résistance aux pénicillines et aux céphalosporines de première génération. Une autre β - lactamase médiée par un plasmide appelé SHV-1 (Sulphydryl Variable) a été retrouvée chez *E.coli* et *Klebsiella pneumoniae*.

Après le développement de multiples β - lactamines à spectre élargi (oxyminocéphalosporines), une première BLSE « β - lactamase à spectre élargi » ayant une activité contre ces ATB est apparu chez *Klebsiella pneumoniae* en 1985 en Allemagne nommée « SHV-2 » (**Bradford, 2001 ; Turner, 2005**).

A ce jour, il existe plus de 350 types de BLSE dans le monde entier, produites par de nombreuses espèces bactériennes et dans des genres différents d'*Enterobacteriaceae* (**Philippon, 2013**).

3-Mécanisme d'action des bêta-lactamases à spectre élargi

Le mécanisme majeur de résistance aux bêta-lactamines est l'inactivation enzymatique par production de bêta-lactamases à spectre élargi. Ces derniers sont des enzymes hydrolysant les bêta-lactamines par ouverture du noyau beta-lactame en créant un intermédiaire acyl-enzyme instable conduisant à la perte d'un groupement carboxyle provoquant l'inactivation de l'ATB (**Livermore, 2003**).

4-Les types de BLSE

4-1-Premières bêta-lactamases à spectre élargi ou étendu de type (TEM) et (SHV) :

Appartenant à la classe A, elles dérivent par mutation ponctuelle des gènes de β -lactamases de type TEM-1, TEM-2 et SHV-1 entraînant la substitution de 1 à 4 acides aminés.

Ces substitutions touchant moins de 2 % de la séquence protéique, sont suffisantes pour remodeler le site actif de l'enzyme et lui permettre d'être actif sur la plupart des céphalosporines aminothiazoliques en augmentant l'affinité (K_m faible) et les vitesses d'hydrolyse vis-à-vis de ces nouvelles β -lactamines « réputées stables » (C3G), d'où un élargissement du spectre d'inactivation (**Elhani, 2012**).

La nature des mutations détermine le spectre d'action de l'enzyme, et permet de les classer schématiquement en deux grands groupes : les ceftazidimases qui confèrent un plus haut niveau de résistance à la ceftazidime qu'au céfotaxime (TEM-5, TEM-24, SHV-4, SHV-5) et les céfotaximases qui confèrent un niveau de résistance équivalent à ces deux molécules (TEM-3, SHV-2o) (**Doit et al., 2010**).

4-1-1- TEM (Temoneira-Nom du patient)

Les TEM sont surtout rencontrées chez les bactéries à Gram négatif en 1965 (Elle était produite par une souche d'*E. coli* isolée chez une patiente nommée Temoneira en Grèce, d'où la nomination. A ce jour plus de 190 dérivés de TEM-1/2 ont été décrits dont la majorité avec un phénotype de type BLSE. Les mutations responsables de l'élargissement du spectre d'action ont été détectées principalement à certaines localisations de la séquence d'acides aminés de la protéine (position 104, 164, 238, 240). Au début essentiellement retrouvées chez *E.coli* et *klebsiella pneumoniae*, ces enzymes sont également observées chez une grande variété d'entérobactéries : *Enterobacter spp*, *Morganella morganii*, *P. mirabilis*, *Salmonella spp*, ainsi que chez *Pseudomonas aeruginosa*. En premier lieu les TEM-1 développaient des résistances qu'aux pénicillines et aux premières céphalosporines, mais après ces mutations ces enzymes sont devenues capables d'hydrolyser les C3G et les monobactames (**Cattoir, 2008 ; Salverda et al., 2010 ; Rahman et al., 2018**).

En France dans les années 2000, les BLSE les plus fréquentes appartenaient bien au groupe TEM comme TEM-3 chez diverses espèces d'entérobactéries et TEM-24 chez *E. aerogenes* (**Philippon, 2013**).

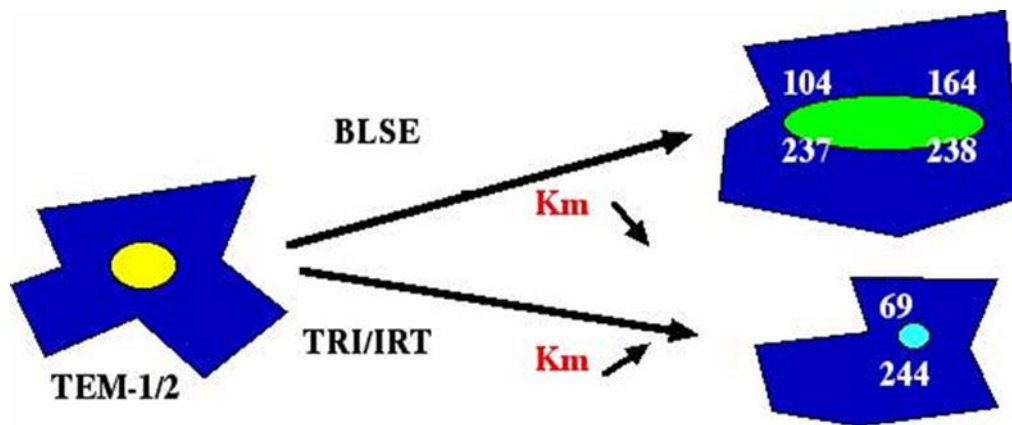


Figure 1 : beta-lactamase de type TEM (Vidon et Bourdin, 2005).

4-1-2-SHV (Sulphydryl Variable)

Plus de 160 dérivés ou mutants de SHV-1, enzyme chromosomique chez *K. pneumoniae*, ont été décrites après TEM. Les BLSE SHV-5 et SHV-12 étant les mutants les plus fréquents en Europe (Philippon, 2013). Au départ, les BLSE de types SHV-1 ont prouvé leur activité contre la pénicilline et les céphalosporines de première génération. Après les mutations ponctuelles qui affectent le site actif de SHV-1 (68 % d'identité avec TEM-1) le plus souvent dans les positions 238, 240, Les dérivés de SHV-1 élargissent leur spectre et inactivent les céphalosporines de 3^{ème} génération.

Bien que les enzymes de types SHV-1 sont essentiellement produites par *Klebsiella pneumoniae*, ces enzymes sont aussi retrouvées chez d'autres entérobactéries : *Citrobacter freundii*, *E.coli* et *Enterobacter cloacae*, ainsi que chez *P. aeruginosa* et *Acinetobacter spp* (Heritage et al., 1999 ; Bradford, 2001 ; Rodriguez-villalobos et Struelens, 2006).

4-2-Nouvelles bêta-lactamases à spectre élargi ou étendu du groupe CTX-M (Cefotaximase-Munich) :

Les BLSE de type CTX-M ont été décrites initialement en 1986 (FEC-1) au Japon, Allemagne et France en 1989 (CTX-M-1) et ont depuis lors disséminé largement dans le monde (Rodriguez-Villalobos et Struelens, 2006).

Plus de 110 variants CTX-M ont été décrits et ont été classés en 6 groupes phylogénétiques : **le groupe CTX-M-1** avec M-1, 3, 10, 11, 12, 15, 22, 23, 28, 29 et 30 ; **le groupe CTX-M-2** avec M-4, 5, 6, 7, 20, et Toho-1 ; **le groupe CTXM-8** avec CTX-M-8, CTX-M-40 et CTX-M-63 ; **le groupe CTX-M-9**, avec M-13, 14, 16, 17, 18, 19, 21, 27, **le groupe CTX-M-25** avec CTX-M-26 et enfin **le groupe CTX-M-45** (<http://www.lahey.org/Studies/>).

Les nouvelles BLSE de type CTX-M sont des β - lactamases qui hydrolysent préférentiellement la céfotaxime par rapport à la céftazidime d'où leur nom « CTX » et M pour MUNICH, lieu de leur découverte. Certains types ont reçu à l'origine, d'autres dénominations tels MEN-1 (malade italien hospitalisé en France), FEC-1 et Toho-1 au Japon (fécal *E. coli* et nom de l'université) (Bonnet, 2004 ; Rahman, 2018).

Certaines d'entre elles ont ensuite évolué vers un haut niveau de résistance à la ceftazidime telles les enzymes CTX-M-15, CTX-M-16, CTX-M-27 ou encore CTX-M-32 dérivant par simple mutation (Asp240Gly) de CTX-M-1 (Bonnet, 2004).

Les BLSE de type CTX-M sont inhibées plus par le tazobactam que par l'acide clavulanique. Ce groupe d'enzymes rencontré chez diverses espèces de bacilles à Gram-négatif telles entérobactéries (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *Salmonella enterica*, *Shigella* sp.) ou autres (*Vibrio cholerae*) va connaître un extraordinaire essor (Philipon, 2013).

Les analyses génétiques ont montré que les gènes progéniteurs appartiennent au genre *Kluyvera*, qui est une entérobactérie non ou peu pathogène pour l'homme (Rossalini, 2008 ; Muetuor, 2014). Ainsi, le phylum CTX-M-2 dérive de la bêta-lactamase naturelle de *Kluyvera ascorbata* alors que le phylum CTX-M-8 vient de *K. georgiana* (Philipon, 2008). Depuis leurs progéniteurs, les gènes ont été capturés grâce à des éléments génétiques mobiles type séquence d'insertion (ex. *ISEcp1*, *ISCR1*) ou à des phages, et transférés sur des plasmides conjugatifs qui ont ensuite diffusé parmi les entérobactéries pathogènes (Cattoir, 2008).

Tableau 10 : Caractéristiques des EBLSE de type CTX-M (Vidon et Bourdin, 2005).

β -lactamase	Alternative name	pI	Country of origin	Bacterial species
CTX-M-1	MEN-1	8,9	Germany, Italy	<i>E.coli</i>
CTX-M-2		7,9	Argentina	<i>S.enterica</i>
CTX-M-3		8,4	Poland	<i>C.freundii, E.coli</i>
CTX-M-4		8,4	Russia	<i>S.enterica</i>
CTX-M-5	CTX-M-3	8,8	Latvia	<i>S.enterica</i>
CTX-M-6		8,4	Greece	<i>S .enterica</i>
CTX-M-7	CTX-M-5	8,4	Greece	<i>S.enterica</i>
CTX-M-8		7,6	Brazil	<i>P.mirabilis, E.cloacae, E.aerogenes</i> <i>C.amalonicus</i>
CTX-M-9		8.0	Spain	<i>E.coli</i>
CTX-M-10		8.1	Spain	<i>E.coli</i>
Toho-1		7.8	Japon	<i>E.coli</i>
Toho-2		7.7	Japon	<i>E.coli</i>

Tableau 11 : Nouvelles BLSE plasmidiques de type CTX-M (classe A) (Philippon, 2008).

Enzyme	Hôte	Découverte (date)
MEN	<i>E.coli</i>	France (Italie) (1989)
FEC-	<i>E.coli</i>	Japon (1986)
CTX-M-1	<i>E.coli</i>	Allemagne(1989), Portugal(2003)
	<i>S.typhimurium, V.cholerae</i>	Argentine(1992)
	<i>Entérobactéries</i>	Argentine(1992), (Israe 1992), (Brésil1997) France(1997)
	<i>E.coli</i>	Japon (2000)
	<i>S.flexneri</i>	Argentine (2003)
Toho-1	<i>E.coli</i>	Japon (1993)
Tohola	<i>S.flexneri</i>	Argentine (1995)
CTX-M-3	<i>E.coli, C.freundii</i>	Pologne(1996), Corée(2003), Paris(2003)

	<i>Entérobactéries</i>	Taiwan(1998), France(1998), Chine(1999), Corée(2003)
	<i>S.enterica</i>	Pologne(1999), Taiwan (1999-2003), Tunisie(2001)
	<i>E.coli, K.pneumoniae</i>	Chine(2011)
	<i>S.sonnei</i>	Turquie(2002)
	<i>E.coli</i>	Suède(2002), Japon(2005)
CTX-M-4	<i>S.typhimurium</i>	Russie(1996), Hongrie(1998), Grèce(1998)
CTX-M-5	<i>S.typhimurium</i>	Lituani(1996), Russie (1994-2003), Grèce
CTX-M-6	<i>S.typhimurium</i>	Grèce (1997)
CTX-M-7	<i>S.typhimurium</i>	Grèce(1996)
CTX-M-8	<i>C.amalanaticus,E.cloaceae</i>	(Brésil1998)
CTX-M-9	<i>E.coli</i>	Espagne(1996), Corée(2003)
	<i>Entérobactéries</i>	France(1994), Brésil(1996), Chine(1997), Corée(2003)
	<i>P.mirabilis,K.pneumoniae</i>	Espagne(2003)
CTX-M-10	<i>E.coli</i>	Espagne(1991), France(2003)
CTX-M-11	<i>K.pneumoniae</i>	Japon (2000)
CTX_M-12	<i>K.pneumoniae</i>	Kenya (2000)
CTX-M-13	<i>K.pneumoniae</i>	Chine (1997)
	<i>P.mirabilis</i>	Hong Kong (2001)
CTX-M-14	<i>E.coli</i>	Chine(1997), Corée(2003), France(2003), Canada(2000)
	<i>Entérobactéries</i>	Corée(1996), Taiwan(1998), France(2000), Espagne(2000)
	<i>K.pneumoniae</i>	Corée (1998-2002), Corée (2003), Espagne(2003)
	<i>P.mirabilis</i>	Hong Kong(2001), Espagne (2003)
	<i>S.enterica</i>	Taiwan (1999-2002)
CTX-M-15	<i>E .coli, K.pneumoniae,E.cloacea</i>	Inde(2000) ,Pologne(1998),Corée(2003), (France 2003)
	<i>E .coli</i>	Canada(2000)
	<i>S.enterica</i>	Honduras(2003)
CTX-M-16	<i>E.coli</i>	Brésil(1996)

CTX-M-17	<i>K.pneumoniae</i>	Vietnam (1996)
CTX-M-18	<i>E.coli, K.pneumoniae</i>	France (Vietnam)(1999)
CTX-M-19	<i>K.pneumoniae</i>	France (Vietnam) (1999)
CTX-M-20	<i>P.mirabilis</i>	France(1998)
CTX-M-21	<i>E.coli</i>	France (2000)
CTX-M-22	<i>K.pneumoniae</i>	Chine
CTX-M-23	<i>E.coli</i>	Allemagne
CTX-M-24	<i>K.pneumoniae</i>	Chine
CTX-M-25	<i>E.coli</i>	Canada
CTX-M-26	<i>K.pneumoniae</i>	Royaume-Uni (2001)
CTX-M-27	<i>E.coli</i>	France(2000)
CTX-M-28	<i>S.enterica</i>	Pays-Bas (2005)
^a Souche de <i>S .enterica ser infantis</i> aussi productrice de SHV-5 et CMY-2-		

4-3-Les toutes dernières bêta-lactamases à spectre élargi ou étendu

Les toutes dernières BLSE, caractérisées par un haut niveau de résistance à la ceftazidime et parfois à l'aztréonam plutôt qu'au céfotaxime, ont une distribution moins large que le groupe précédent (CTX-M) (**Philippon, 2008**).

En effet, les gènes correspondant à ces BLSE sont le plus souvent retrouvés dans des structures de type intégron comme gènes cassettes (VEB-1, GES-1, GES-3. . .) et donc, sous la dépendance de promoteurs situés à l'extrémité 3'du gène de l'intégrase. L'insertion d'une Insertion Sequence (IS) peut générer une synthèse augmentée.

4-3-1-BLSE de type PER (*Pseudomonas extended resistance*)

L'enzyme PER-1, initialement découverte en 1993 chez *P. aeruginosa* en Turquie, puis s'est répandue chez différentes espèces d'entérobactéries (*S. enterica* sérovar *typhimurium*, *Providencia* spp. *Proteus mirabilis*), *A. baumannii* et *Alcaligenes faecalis* (**Cavallo et al., 2004 ; Cattoir, 2008**).

Cette enzyme, dont le substrat préférentiel est la ceftazidime, est très fréquente en Turquie où elle a été initialement découverte et commence à s'étendre d'autres pays d'Europe, dont la France. Une seconde enzyme, PER-2 (86 % d'identité avec PER-1), a été

détectée en 1996 chez *S. enterica* sérovar Typhimurium en Argentine, et depuis chez d'autres entérobactéries, *Vibrio cholerae* et *A. baumannii* (Cattoir, 2008).

4-3-2-BLSE de type VEB (Vietnam Extended-spectrum Beta-lactamase)

L'enzyme VEB-1 (38 % d'identité avec PER-1) a été retrouvée en 1996 dans une souche d'*E. coli* isolée chez un patient vietnamien puis chez *P. aeruginosa* en Thaïlande. Elle est très répandue dans le Sud-Est asiatique (Cattoir, 2008 ; Philippon, 2008).

A ce jour, 4 dérivés de VEB-1 ont aussi été décrits (VEB-2 à VEB-5). VEB-1 a été détectée chez *P. aeruginosa* au Koweït, en Chine, en Inde et au Bangladesh, chez *A. baumannii* en France, en Belgique et en Argentine, chez *P. mirabilis* en Corée du Sud, chez *P. stuartii* en Algérie, chez *Enterobacter cloacae* en France et en Chine, et chez *E. coli* au Canada. Enfin, à noter que le gène codant pour VEB-1 est souvent localisé au sein d'un intégroon et peut donc être associé à d'autres gènes de résistance comme *qnrA*, déterminant plasmidique de la résistance aux quinolones (Nass et al., 2008).

4-3-3-BLSE de type GES (Guyana Extended-Spectrum Beta-lactamase) : (Nass et al., 2008)

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

A ce jour, 9 variants différents ont été décrits dont GES-2 en Afrique du Sud, GES-5 à GES-8 (GES-7 = IBC-1 ; GES-8 = IBC-2) en Grèce, GES-3 et GES-4 au Japon, GES-5 en Corée du Sud, en Chine et au Brésil, et GES-9 en France.

A noter que, contrairement à la plupart des BLSE, GES-1 n'hydrolyse pas l'aztréonam et surtout GES-2 hydrolyse les carbapénèmes en étant moins sensible aux I β L. Par une unique mutation, GES-2 est le premier exemple de BLSE avec un élargissement du spectre d'activité aux carbapénèmes ; depuis, 4 autres dérivés ont été décrits (GES-4 à GES-6, GES-8). De façon inquiétante, des souches de *P. aeruginosa* produisant GES-1 et la carbapénémase VIM-11 et d'*E. coli* produisant GES-7 et la carbapénémase VIM-2 ont été décrites respectivement en Argentine et en Grèce. Enfin, plusieurs épidémies de BGN producteurs de BLSE de type GES ont été rapportées : *K. pneumoniae* en Corée du Sud, au Portugal et en Grèce, *S. marcescens* aux Pays-Bas, et *P. aeruginosa* en Afrique.

4-3-4-BLSE de type OXA

Les oxacillinases sont des β -lactamases appartenant à la classe D d' Ambler et du groupe 2d de Bush et al ce qui les diffère des autres BLSE de type TEM et SHV. Ces enzymes ont été majoritairement signalés chez *P.aeruginosa* (**Bradford, 2001**).

Elles contribuent à une résistance à l'ampicilline et à la céfalotine avec une activité hydrolytique haute contre l'oxacilline et la cloxacilline. Néanmoins, elles n'hydrolysent pas de façon marquante les C3G/C4G. De même elles sont faiblement inhibées par l'acide clavulanique (**Bradford, 2001**).

Certaines oxacillinases ont élargi leur spectre par mutation(s) ponctuelle(s) montrant ainsi des propriétés de BLSE comme pour les dérivés de TEM/SHV (**Naas et al., 2007**).

Les β -lactamases de type OXA représentent une famille phylogénétiquement très hétérogène et les BLSE de type OXA dérivent de OXA-10, de OXA-13, de OXA-2 ou sont non reliées (OXA-18, -45) (**Paterson et Bonomo, 2005 ; Nass et al., 2008**).

4-3-5-Autres BLSE de classe A

- L'enzyme SFO-1 (*Serratia fonticola*) n'a été identifiée qu'une seule fois dans une souche d'*Enterobacter cloacae* au Japon en 1988, mais elle présente la particularité d'être d'une part inductible et d'autre part d'avoir pour progéniteur une entérobactérie d'isolement rare en bactériologie médicale, l'espèce *Serratia fonticola* (**Philippon, 2008**).
- L'enzyme BES-1 (Brazilian extended-spectrum β -lactamase) n'a été isolée qu'une seule fois à partir d'une souche de *S. marcescens* au Brésil en **1996**.
- L'enzyme BEL-1 (Belgium extended-spectrum β -lactamase) a été identifiée dans une souche de *P. aeruginosa* en Belgique en 2004. De récents travaux suggèrent que le gène codant pour BEL-1 pourrait disséminer dans les souches de *P. aeruginosa* en Belgique.
- L'enzyme TLA-1 (Tlahuicas - tribu indienne) a été décrite dans une souche de *E. coli* isolée au Mexique en 1993. Depuis, plusieurs cas de bactériémies et d'infections urinaires nosocomiales dues à une souche de *K. pneumoniae* produisant à la fois SHV-5 et TLA-1 ont été rapportés au Mexique (**Nass et al., 2008**).

Tableau 12 : Autres BLSE plasmidiques (classeA) (Philippon, 2008).

Enzyme	Hôte	Découverte (date)
BES-1	<i>S.marcescens</i>	Brésil(1996)
GES-1	<i>K.pneumoniae</i>	France (Guyane) (1998), Portugal(1999)
	<i>P.aeruginosa</i>	France (2001), Brésil(2004), Argentine(2002) ^a
GES-3	<i>K.pneumoniae</i>	Japon(2002)
GES-9	<i>P.aeruginosa</i>	France(2004)
IBC-1	<i>E.cloacea</i>	Grèce (1999)
IBC-2	<i>P.aeruginosa</i>	Grèce (1998)
PER-1	<i>P.aeruginosa</i>	France (1991), France (2001)
	<i>E.coli</i>	Turquie
	<i>S.typhimurium</i>	Turquie (1992)
	<i>P.mirabilis</i>	Italie (1997)
	<i>P.aeruginosa</i>	Turquie (1995)
	<i>A.baumannii</i>	Turquie (1995), (France 1998)
PER-2	<i>S.typhimurium</i>	Argentine (1990)
	<i>V.cholerae</i>	Argentine (1992)
	<i>S.flexneri</i>	Argentine (2003)
	<i>E.coli, K.pneumoniae</i>	Argentine
	<i>P.mirabilis</i>	
SFO-1	<i>E.cloacae</i>	Japon(1988)
TLA-1	<i>E.coli</i>	Mexique (1991)
VEB-1	<i>E.coli, K.pneumoniae</i>	France (Vietnam) (1996)
	<i>P.aeruginosa</i>	Thailand(1999)
	<i>E.coli, E.cloacae</i>	Thailand (1999)
	<i>P.mirabilis</i>	France (Vietnam) (1999)
	<i>E.coli, K.pneumoniae</i>	Vietnam(2000)
	<i>P.mirabilis</i>	
	<i>P.aeruginosa</i>	Algérie (2004)

5-Détection des BLSE

Plusieurs méthodes phénotypiques ont été développées pour détecter ou confirmer la production des BLSE par les entérobactéries (Garrec et al., 2010). Cependant, seule l'approche moléculaire permettra une réelle individualisation (PCR et séquençage essentiellement) (Elhani, 2012).

5-1-Méthode de détection phénotypique

La détection phénotypique des BLSE est basée sur le fait que celles-ci sont inhibées par l'acide clavulanique. Ainsi une augmentation de l'activité des C3G en présence d'acide clavulanique indique indirectement la présence d'une BLSE (Elhani, 2012).

○ Quand rechercher une BLSE

Selon les recommandations du CLSI, la recherche de la BLSE pour l'interprétation de la sensibilité des entérobactéries aux céphalosporines n'est plus obligatoire. Cependant la détection phénotypique de la BLSE garde tout son intérêt dans les études épidémiologiques et en hygiène hospitalière.

On recherchera une BLSE devant un diamètre inférieur aux valeurs suivantes :

- céfotaxime (CTX \leq 27mm).
- ceftazidime (CAZ \leq 22mm).
- ceftriaxone (CRO \leq 25mm).
- aztréonam (ATM \leq 27mm) (Rahal et al., 2014).

5-1-1-Test de synergie

C'est le premier test conçu pour détecter la production des BLSE chez les entérobactéries. Ce test est réalisé sur gélose avec un disque de 30 μ g de C3G (céfotaxime, ceftriaxone, ceftazidime) ou l'aztréoname et un disque d'amoxicilline-acide clavulanique (10 μ g) positionnés centre à centre à une distance de 30mm (figure 26) (Drieux et al., 2008).

- **Pour les autres BLSE de classe A (CTX-M, CMT, ...)**

Le test de synergie doit être fait dans les mêmes conditions standards de l'antibiogramme en déposant un disque d'AMC à 30mm centre à centre d'un disque de : CAZ, CTX ou CRO et ATM en raison de l'existence de phénotypes de résistance différents (cefotaximase ou ceftazidimase ...).

- **Lecture**

La production d'enzyme peut se traduire par l'apparition d'une image de synergie ou bouchon de champagne entre les disques :

- AMC et CTX
- AMC et CAZ
- AMC et ATM (**Rahal et al., 2014**).

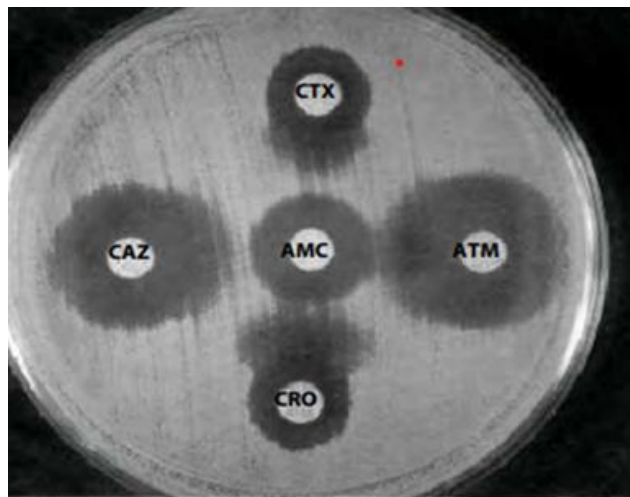


Figure 2: Souche de *Klebsiella pneumoniae* productrice de BLSE (Bouchon de champagne) (**Rahal et al., 2011**).

- **Faux négatifs**

- une faible expression de la BLSE (*P. mirabilis*, *P. penneri*, *P. vulgaris*, *Morganella morganii*, *Providencia stuartii*) ; dans ce cas, le test de synergie est optimisé en disposant les disques à une distance de 40 à 45mm au lieu de 30mm.
- une surexpression de céphalosporinases :

-La recherche d'une **synergie** entre AMC et cefepime (CFP 30µg) ou cefpirome (CPO 30µg SFM), car ce sont des molécules stables à l'action de la Case hyperproduite.

Ou

- L'inactivation de la Case en incluant de la cloxacilline (0,25mg/ml - 0,30mg/ml) dans la gélose pour les entérobactéries du groupe 3.

- La synthèse d'une BLSE de type CMT (Complexe Mutants TEM) :

La recherche de CMT : se fera en rapprochant les disques CTX- AMC de 20mm et 25mm au lieu de 30mm (CA-SFM, 2011).

5-1-2-Test de confirmation ou du double disque

Ce test devra être fait systématiquement devant :

- L'absence de synergie avec diminution des diamètres des C3G.
- La présence d'une résistance aux molécules suivantes : ampicilline, ticarcilline, cefazoline avec un diamètre <6mm, par contre l'AMC présente un diamètre d'inhibition.

Ce test est facile à réaliser et son interprétation est facile. Il consiste à rechercher une augmentation de la zone d'inhibition d'un disque de C3G, précédé par l'application d'un disque D'AMC, comparé à un autre disque portant la même céphalosporine et placé côte à côte sur la gélose Muller-Hinton (Rahal et al., 2014).

○ Technique

- Déposer un disque d'AMC et un disque de C3G (CTX ou CRO) à une distance de 30mm (centre à centre).
- Laisser diffuser les antibiotiques pendant une heure, à la température ambiante (sur la paillasse), la boîte sera déposée couvercle vers le haut.
- Après 1H d'incubation, ôter le disque d'AMC (ou de TCC) et le remplacer par un disque de CTX ou CRO (ou CAZ).
- Incuber la boîte 18 H à 35°C.

○ Lecture et interprétation

Les test de disque est positif, quand le diamètre d'inhibition du disque de C3G (appliqué après pré diffusion de l'AMC) est supérieur ou égal à 5mm par rapport au diamètre d'inhibition du disque de C3G (Rahal et al., 2014).

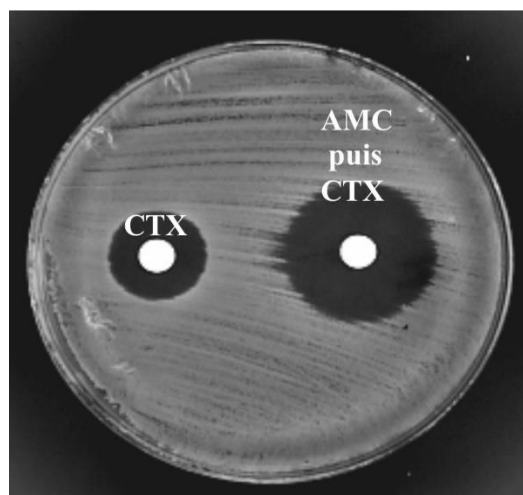


Figure 3 : *Klebsiella pneumoniae* productrice de BLSE (Test positif : mise en évidence d'une BLSE) (Rahal et al., 2011).

5-1-3-Test à la cloxacilline

En présence d'une entérobactérie productrice de BLSE possédant d'autres mécanismes de résistances comme l'hyperproduction de la céphalosporinase à haut niveau, l'image de synergie est masquée. Il est donc nécessaire d'effectuer le test complémentaire (test à la cloxacilline) en pratiquant un antibiogramme standard sur gélose MH additionnée de 250mg/l de cloxacilline (inhibiteur de CHN) (El bouamri, 2017).

Les disques de CAZ et CTX sont placés à une distance de 20mm centre à centre d'un disque d'AMC et la restauration de l'activité des C3G inhibée par les céphalosporinases en présence de l'acide clavulanique et l'apparition de l'image de synergie sont remarquées (El bouamri, 2017).

5-1-4-Bandelettes E-test

Un autre moyen pour détecter les BLSE : les bandelettes E-test déposées sur milieu MH. Cette bandelette est composée de 2 gradients différents : d'une part la céfotaxime (CTX) ou céftazidime (CTZ) ou céfépime (PM) seules à l'extrémité de la bandelette, d'une autre part la même molécule combinée à l'AMC à l'autre extrémité. Le test est positif lorsque il y a une baisse de la CMI supérieur à 3 dilutions de la C3G en présence de l'acide clavulanique (rapport CMI \geq 8) (Drieux et al., 2008).

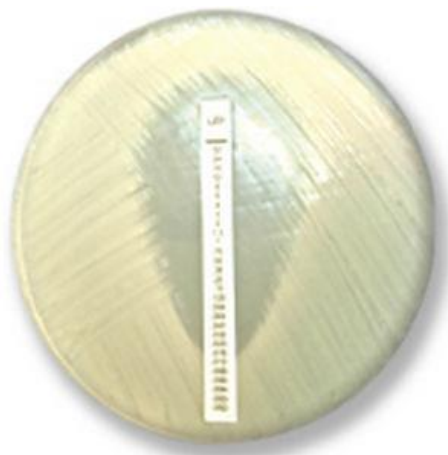


Figure 4: Bandelettes E-test (www.medicalexpo.fr).

5-2-5-Les automates

Les automates d'identification et d'antibiogrammes offrent le potentiel de détection et d'identification rapide des BLSE, comme le Phoenix de Becton Dickinson® (figure 29), le Vitek 2 de Biomérieux® Vitekcompact® (figure 30) ou Walkaway®. Les systèmes automatiques sont basés sur la mesure de l'activité antibactérienne (en termes de CMI) des céphalosporines à large spectre (céfépime, céfotaxime, ceftazidime) seule et en présence d'acide clavulanique (**Elhani, 2012**). La réduction marquée de croissance dans les puits contenant l'acide clavulanique comparé à ceux contenant les céphalosporines seule indique la présence d'une BLSE (**Spanu et al., 2006 ; Thomson, 2010**). La synergie recherchée devant être d'au moins 3 log₂ (CA-SFM). Peu de problèmes semblent devoir être rapportés pour les entérobactéries du groupe 1 (*E. coli*, *P. mirabilis*, *Shigella* sp. *S. enterica*) et celles du groupe 2 (*K. pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*,...). Néanmoins, pour celles du groupe 3 (céphalosporinase+), la détection est plus aléatoire lors d'hyperproduction de l'enzyme chromosomique (**Philippon, 2013**).



Figure 5 : Le Phoenix de Becton Dickinson® (www.enzipharma.com).



Figure 6 : Vitek BIOMERIEUX ([www. laboghrissi.com](http://www.laboghrissi.com)).

5-2- Méthode de détection moléculaire

La détection des souches productrices de BLSE par des techniques uniquement phénotypiques peut se heurter à des difficultés, ce qui a conduit au cours des dernières années au développement des tests moléculaires pour détecter la présence des gènes codant les BLSE. Cependant, ces techniques moléculaires sont laborieuses, très spécifique mais leur utilisation est limitée aux centres de référence ou en recherche (**El Jadi, 2012**). La détection moléculaire des BLSE de type TEM et SHV est basée sur l'amplification des gènes bla_{TEM} et bla_{SHV} couplée à un séquençage, afin de différencier les enzymes parentales non-BLSE des différents variants BLSE de type TEM ou SHV.

Plusieurs méthodes moléculaires qui n'exigent pas le séquençage, ont été développées pour caractériser les BLSE, telle que la PCR-RFLP, la PCR-SSCP et la PCR en temps réel. Cependant ces techniques présentent des limites face à la diversité des mutations ponctuelles générant des BLSE de type TEM et SHV et par conséquent elles n'arrivent pas à couvrir tous les variants BLSE. Pour les BLSE de type CTX-M l'amplification du gène bla_{CTX-M} ne nécessite pas toujours le séquençage (**Elhani, 2012**).

Plusieurs tests moléculaires visant à détecter rapidement et de manière fiable les isolats producteurs de BLSE de type CTX-M, telle que la PCR utilisant 4 couples d'amorces spécifiques de chaque groupe de CTX-M, l'amplification d'un fragment d'ADN universel commun à la majorité des groupes de CTX-M, la PCR duplexe, la PCR multiplex, la PCR en temps réel et le pyroséquençage. Grâce à la nouvelle technologie du microarray, qui permet de détecter un nombre illimité des gènes en une seule réaction, des tests de microréseaux de PCR et d'ADN en temps réel (check-points) pour détecter les mutants du gène BLSE sont devenues disponibles dans le commerce (**Naas et al., 2010 ; Elhani, 2012 ; Deccache et al., 2015 ;**).

6-Epidémiologie des souches productrice de BLSE dans le monde

Jusqu'à la fin des années 90, la plupart des BLSE détectées étaient des dérivés de TEM-1/2 et de SHV-1. Les entérobactéries sécrétrices de BLSE étaient souvent associées à des épidémies nosocomiales notamment en unités de soins intensifs. Ces EBLSE se diffusaient majoritairement dans des clones hospitaliers de *Klebsiella pneumoniae* et *Enterobacter sp* (Ruppé, 2010).

L'épidémiologie au sein des entérobactéries a récemment changé avec la dissémination massive des enzymes de types CTX-M. A partir de 1995, les BLSE de type CTX ont été isolées partout dans le monde avec une augmentation spectaculaire de leur fréquence ce qui est devenu un problème majeur puisqu'elle ne cesse de croître (Pitout, 2010).

E.coli représente l'espèce majoritaire chez laquelle les CTX-M ont été détectées et semble être un vrai pathogène communautaire producteur de BLSE et responsable principalement d'infections urinaires. Ce phénomène s'est rapidement accentué particulièrement ces dernières années et les CTX-M constituent désormais la majorité des BLSE dans le monde, aussi bien en milieu communautaire qu'en milieu hospitalier. Les études épidémiologiques récentes rapportent que la situation est endémique dans la plupart des pays d'Europe, d'Asie et d'Amérique du sud avec des prévalences importantes de CTX-M, chez *E.coli* (30 à 90%) et chez *Klebsiella pneumoniae* (10 à 60%), quelques CTX-M ont été observés aussi en Espagne, en Italie et au Japon. Actuellement l'enzyme prédominante dans le monde est l'enzyme CTX-M 15 (Canton et coque, 2006 ; Livermore et al., 2007 ; Gniadkowski, 2008).

La dissémination des souches productrices de BLSE est assurée par des éléments génétiques mobiles (Les plasmides) qui permettent le transfert du gène de résistance BLSE entre les espèces d'entérobactéries et d'autres familles de bactéries (Arpin et al., 2007 ; Canton et al., 2008).

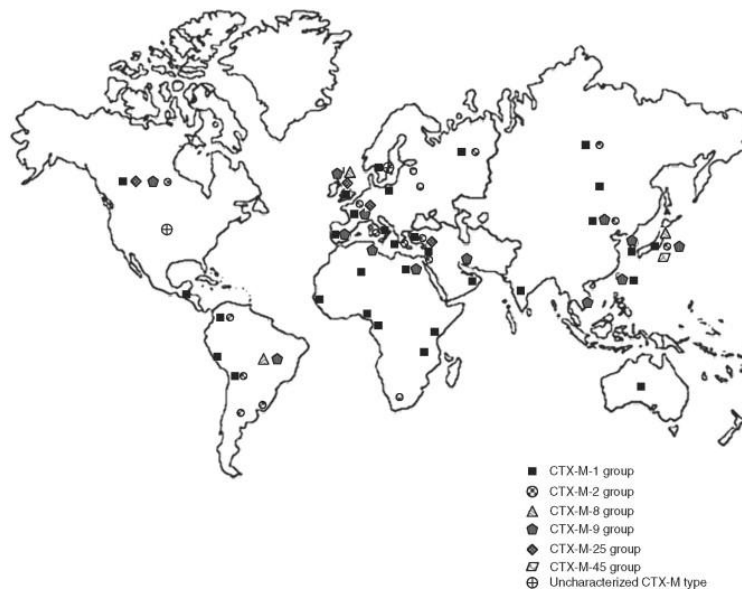


Figure 7 : Distribution mondiale des isolats cliniques d'EBLSE de type CTX-M (Elhani, 2012).

6-1-En Afrique

En Afrique, Les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu en milieux hospitaliers et communautaires sont courantes. Selon les données du réseau algérien de la surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques (AARN) publiées dans son 16^{ème} Rapport d'évaluation (de janvier à décembre 2015). Les souches productrices de BLSE représentent 29,74 % des isolats d'entérobactéries en milieu hospitalier (Rahal et al., 2015).

La fréquence d'isolement des souches BLSE+ pour chaque espèce bactérienne est de 51,24% pour *klebsiella pneumoniae*, 37,4% pour *Enterobacter spp*, 25% pour *Serratia marcescens*, 21,77% pour *E.coli*, 9,93% pour *Proteus spp* (Rahal et al., 2015).

Sur quatre études qui ont évalué divers échantillons clinique de différents hôpitaux africains, la proportion des isolats d'entérobactéries productrices de BLSE variaient de 12,8 à 21,1%. En Tanzanie, les hôpitaux ont décrit les taux d'isolats producteurs de BLSE chez *Klebsiella pneumoniae* aussi élevés que 64%. A Madagascar, la prévalence du portage des entérobactéries BLSE dans une unité pédiatrique passait de 21,2% à l'entrée à 57,1 à la sortie de l'hôpital. Dans les hôpitaux algériens, 16,4 à 31,4% des échantillons sont productrices de BLSE (Andriatahina et al., 2010 ; Tansarli et al., 2014 ; Reid et al., 2019).

6-2-En Europe

En Europe, le pourcentage d'EBLSE varie d'un pays à un autre. À l'échelle mondiale, les taux d'entérobactéries productrices de BLSE augmentent, y compris dans les pays européens.

Selon données du Réseau européen de surveillance de la résistance aux antimicrobiens, la résistance d'*E. Coli* aux céphalosporines de troisième génération est plus faible dans le nord et plus élevée dans le sud et l'est de l'Europe (Sepp et al., 2019).

Au Royaume-Uni, the surveillance Atlas of Infectious diseases rapporte que le niveau d'*Ecoli* résistant aux C3G en 2016 était de 9,2%. Il s'agit d'une baisse d'incidence depuis 2013 (Reid et al., 2019).

La prévalence du portage d'EBLSE dans la population communautaire des Pays-Bas de 2014-2016 est de 5% (Van den Bunt et al., 2019).

En Espagne, dans un hôpital universitaire, la prévalence des porteurs de BLSE à l'admission était de 7,69% et la plupart des isolats étaient *E.coli* (77,51%) suivis de *Klebsiella pneumoniae* (20,71%) (Pérez et al., 2019).

En France, dans une étude multicentrique, la prévalence annuelle des entérobactéries productrice de BLSE variaient de 3,8 à 10,5% dans 18 hôpitaux participants (Robin et al., 2017).

De faibles taux de BLSE (de 3 à 8%) ont été signalés en Suède, par contre des prévalences beaucoup plus importantes ont été documentées au Portugal (34%), en Italie (37%) (Al Mously et al., 2016).

6-3-En Asie :

En Inde en particulier trois centres médicaux Indien ont signalé que 66% des entérobactéries résistantes aux C3G hébergeaient du CTX-M 15 (Reid et al., 2019).

Les plus fortes prévalences ont été noté spécialement en Asie avec un pourcentage de *Klebsiella pneumoniae* de presque 70% en Jordanie et en Iran (Elhani et al., 2011). Une autre étude en Iran a rapporté 42,1% des isolats d'*E.coli* provenant des patients présentant des symptômes cliniques d'IU produisaient des BLSE (Reid et al., 2019).

Des études réalisées sur tous types et origines de prélèvements identifient en Asie des prévalences allant de 8,3% en Taiwan à 72,1% en Iran (Elhani, 2012).

Dans la péninsule arabique, le taux de détection de BLSE rapporté variait de 8,9% à 36% dans les données du royaume d'Arabie saoudite. Et 31,7% au Koweït. Le taux de prévalence le plus élevé provient des Emirats arabes unis (41%) (Al Mously et al., 2016).

6-4- En Amérique Latine

Des taux très élevés de souches productrices de BLSE sont rencontrés dans cette région. Le taux d'infections nosocomiales causées par les entérobactéries productrices de BLSE a augmenté depuis 2005 (32% *Escherichia coli*, 58% *Klebsiella pneumoniae*) (**Guzman et al., 2014**).

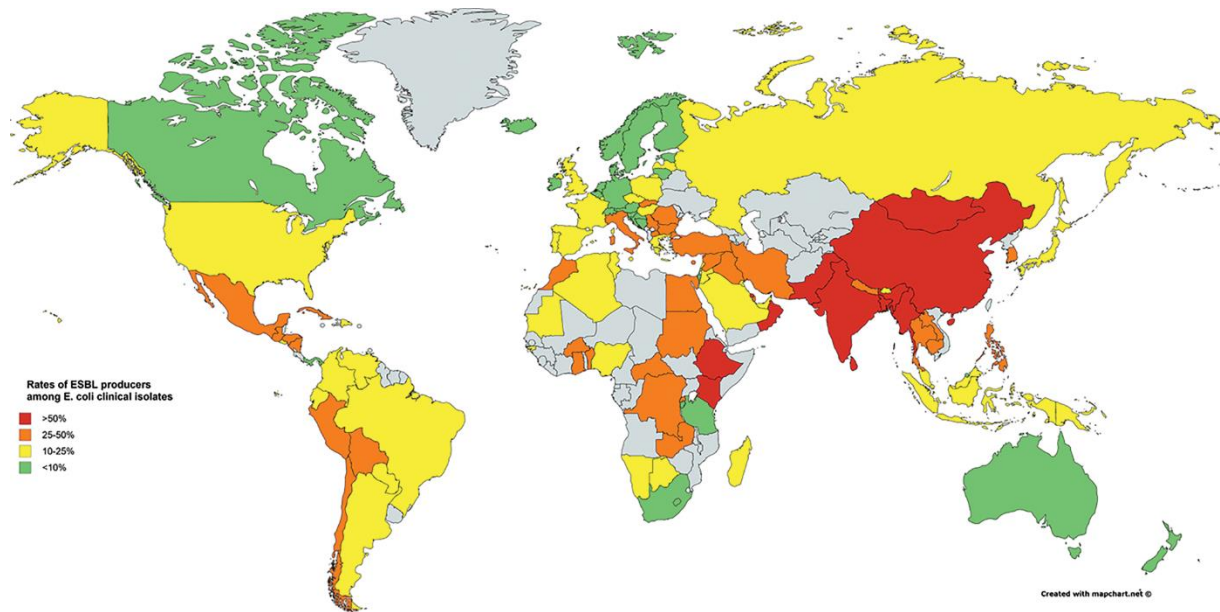


Figure 8 : Taux estimés de producteurs BLSE parmi les isolats cliniques d'*E.coli* (**Ovleva et Bonomo, 2017**).

7-Les EBLSE et les infections urinaires

Les entérobactéries productrices de BLSE provoquant des infections des voies urinaires sont de plus en plus courantes et constituent une menace majeure pour les établissements de santé (**Alqasim et al., 2018**).

D'après l'étude SMART réalisée entre 2009 et 2010 sur des isolats urinaires, la prévalence des BLSE chez *E.coli* et *K.p* respectivement :

En Europe : 17,6%, 38,9%

En Amérique du nord : 8,5% et 8,8%

En Asie : 5% et 0% en Nouvelle Zélande et 67% et 61% en Chine (**Storberg, 2014**).

8-Les facteurs de risques d'acquisition des BLSE dans les IU

- Une antibiothérapie récente par pénicilline-inhibiteur, Céphalosporine de 2ème génération ou troisième génération ou fluoroquinolone dans les 6 mois précédents
- Un voyage récent en zone d'endémie d'EBLSE
- Une hospitalisation dans les 3 mois précédents
- Vie en établissement de long séjour
- La présence d'une sonde à demeure
- Un antécédent de colonisation urinaire ou d'infection urinaire à entérobactérie sécrétrice de BLSE (Spilf, 2015).

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude descriptive comparative entre les différentes études réalisées au niveau local, national et international, concernant les entérobactéries sécrétrices de BLSE isolées à partir des prélèvements urinaires envoyés aux laboratoires de microbiologie et qui visent à diagnostiquer une infection urinaire.

D'habitude chaque prélèvement urinaire adressé au laboratoire de microbiologie fait l'objet d'un examen cyto bactériologique qui comporte les étapes suivantes : une uroculture avec dénombrement de germes (bactériurie) ; et un examen microscopique permettant d'évaluer la leucocyturie et les autres éléments figurés de l'urine (hématies, cristaux. . .).

1-Examen cyto bactériologique des urines

L'examen cyto bactériologique des urines (ECBU) est l'analyse la plus prescrite dans un laboratoire de microbiologie (**Elouennass, 2019**). Le prélèvement urinaire et son transport requièrent des précautions strictes. L'analyse permet principalement de rechercher la présence d'une IU, de déterminer les germes responsables et d'adapter ainsi le traitement antibiotique (**Berthélémy, 2016**).

- Les techniques de prélèvement :

En théorie, la ponction sus-pubienne de l'urine intra vésicale fournit les prélèvements les plus représentatifs.

En pratique, un prélèvement dit à la volée en milieu de jet a un niveau de fiabilité acceptable, après toilette du méat urétral et des organes génitaux externes (décalottage chez homme, écartement des lèvres chez la femme, eau et savon associé éventuellement à un antiseptique).

D'autres méthodes de prélèvement (recueil par sondage urinaire et par collecteur pénien respectivement chez les femmes et les hommes non coopératifs ou incontinents (**Bruyer et al., 2008**)).

Chez le petit enfant sans miction volontaire et le nourrisson le recueil se fait à l'aide d'un sachet collecteur après avoir nettoyé le périnée, celui-ci ne doit pas dépasser 30 minutes au-delà de cette durée la procédure doit être renouvelée.

Les urines prélevés dans des flacons stériles spéciaux, avant toute antibiothérapie ; sont envoyés rapidement au laboratoire accompagnés d'une fiche de renseignements cliniques et

traités dans les deux heures qui suivent la réception. Dès réception du prélèvement, la conformité flacon-demande d'ECBU est contrôlée.



-La technique du milieu du jet



-Etui Pénien



-Sachet collecteur



-Sondage vésicale ou cathétérisme vésicale

Figure 1: Les techniques de prélèvement des urines (Tiouit, 2012).

A compléter par le patient	
<p>Nom :..... Prénom :..... Sexe : H F</p> <p>Date de naissance : /..... / Date des dernières règles:</p> <p>Adresse :</p> <p>Téléphone :</p>	
<p><u>Date du recueil</u> : /..... / <u>Heure du recueil</u> :</p>	
<p><u>Mode de recueil</u> : Urines de mi- jet <input type="checkbox"/> Sonde à demeure <input type="checkbox"/> Sur collecteur <input type="checkbox"/> Par sondage <input type="checkbox"/></p>	
<p><u>Prélèvement conservé au réfrigérateur</u> : NON <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/></p>	
<p><u>Renseignements cliniques</u> :</p> <p>Envies fréquentes d'uriner <input type="checkbox"/> Brûlures ou douleurs en urinant <input type="checkbox"/> Fièvre <input type="checkbox"/> Sang dans les urines <input type="checkbox"/> Grossesse en cours <input type="checkbox"/> Douleur lombaire <input type="checkbox"/> Diabète <input type="checkbox"/> Greffe rénale <input type="checkbox"/> Malformation connue de l'appareil urinaire <input type="checkbox"/> Chimiothérapie en cours <input type="checkbox"/> Chirurgie récente sur l'appareil urinaire <input type="checkbox"/> Bilan avant intervention chirurgicale <input type="checkbox"/> Corticothérapie de longue durée <input type="checkbox"/> Prise d'antibiotique NON <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> Si oui, lequel :..... Contrôle ECBU après traitement antibiotique NON <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> Si oui, date de fin du traitement :</p>	

Figure 2: Fiche de renseignement clinique ECBU- Prélèvement (www.pasteur.dz)

Les méthodes classiques de l'examen cytobactériologique des urines (ECBU) ont été utilisées, l'étude de chaque prélèvement comporte :

1-1-Examen macroscopique

Homogénéiser l'urine par retournement du flacon et noter l'aspect limpide ou trouble et la présence d'une éventuelle hématurie (**Dupeyron, 2006**).

1-2-Examen microscopique

Cet examen doit être effectué dans les deux heures qui suivent le prélèvement afin de limiter l'altération des éléments cellulaires. L'examen à l'état frais des urines non centrifugées, permet de quantifier les éléments figurés du sang à savoir les leucocytes (témoin de la présence d'une réaction inflammatoire) et les hématies, et de détecter la présence des éléments anormaux (cristaux, cellules, cylindres, bactéries, parasites...) dans les urines (**Fauchère, 1997**).

A l'état normal, les leucocytes et les hématies sont inférieurs à 10^4 /ml d'urines.

En cas d'infection, le processus inflammatoire se traduit par l'augmentation du nombre de leucocytes (polynucléaires neutrophiles), souvent plus de 10^4 /ml d'urine.

Une coloration de Gram permet d'orienter l'antibiothérapie (**Courseau et al., 2016**).

Il est effectué :

❖ Par méthode manuelle :

La numération des éléments figurés est effectuée soit à l'aide d'un hématimètre en verre (Nageotte, Lemaur, ou Malassez) et le résultat final est exprimé en nombre d'éléments par mm^3 ou par ml, soit par une méthode semi-quantitative par champs microscopique en déposant deux gouttes d'urine entière entre lame et lamelle sans coloration, puis examiner sous microscope à l'objectif X 40. Cette dernière est moins fiable et ne devrait plus être utilisée (**Vanessa et al., 2009**).

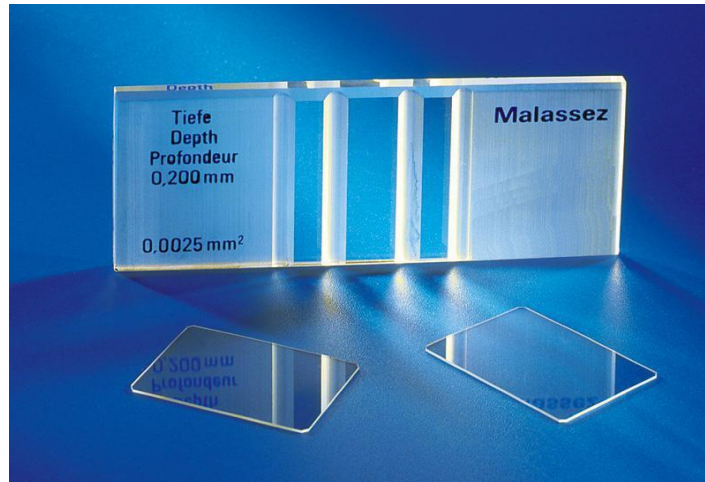


Figure 3: Cellule de Malassez

(Adjbar, 2014)

❖ Par méthode automatique :

L'analyse automatisée présente des avantages indéniables en diminuant le temps nécessaire et la variabilité d'interprétation de la microscopie manuelle. Par exemple l'automate Urised mini, est un analyseur microscopique d'urine semi-automatisé, fonctionne comme une caméra et capte des images des éléments présents dans l'urine qui sont ensuite identifiées par un système informatique (**Huysal et al., 2013**).

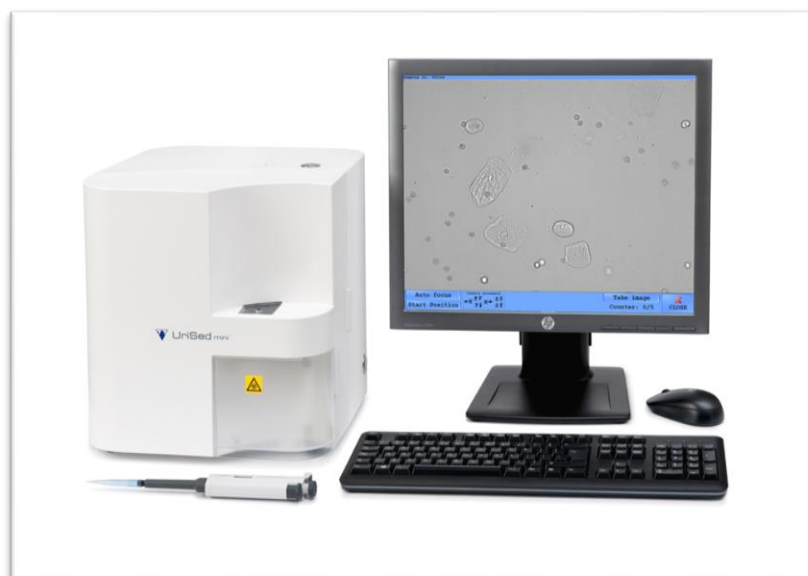


Figure 4: Urised mini (<https://www.vaktro.gr>).

1-3-Mise en culture

Elle a pour but d'énumérer les bactéries présentes dans les urines et de les isoler pour une éventuelle identification suivie d'antibiogramme.

La très grande majorité des bactéries responsables d'infections urinaires entre autre les entérobactéries ne sont pas exigeantes et sont cultivées sur géloses ordinaires. Le milieu le plus utilisé est la gélose nutritive simple (GN), d'autres milieux peuvent être utilisés qui sont soit non sélectifs tel que le milieu de CLED et milieu lactosé au bromocrésol pourpre (BCP) ; soit sélectifs tel que le milieu de Mac Conkey ou Hektoen. Des milieux chromogènes sont parfois utilisés dans certains laboratoires et qui servent à la fois à des milieux d'isolement et d'identification des souches isolés.

1-3-1-Modes d'ensemencement

L'ensemencement doit répondre au double but de dénombrer les bactéries et d'isoler la ou les bactéries en cause en obtenant des colonies bien distinctes les unes des autres. Un volume défini d'urine est ensemencé sur les milieux de cultures appropriées selon les méthodes ci-dessous. Le dénombrement des colonies, après 24 à 48 heures d'incubation à 37°C permet de quantifier la bactériurie (**Titoutt, 2012**).

- Méthode originale de kass : On fait des dilutions de 10 en 10 (1/10, 1/100, 1/1000) en eau distillée stérile .Un volume connu (0,1 ml) des différentes dilutions est étalé sur une boîte de pétri avec un râteau préalablement stérilisé (**Titoutt, 2012**).
- Méthode simplifiée de Veron : L'urine est diluée au 1/100 seulement en eau distillée stérile puis on étale 0,1 ml de cette dilution .Une colonie correspond à 1000 bactéries par millilitres (**Titoutt, 2012**).
- Méthode de l'anse calibrée : A l'aide d'une anse calibrée de 10 µl, une goutte d'urine est ensemencée sur une gélose nutritive par des stries serrées pour avoir des colonies bien isolées. La lecture se fait après 24h d'incubation voire 48h à 37°C (**Bouakkaz et Boucherbit, 2017**). Une colonie correspond à 100 bactéries par ml. Ainsi une estimation de la numération bactérienne est établie selon la figure suivante :

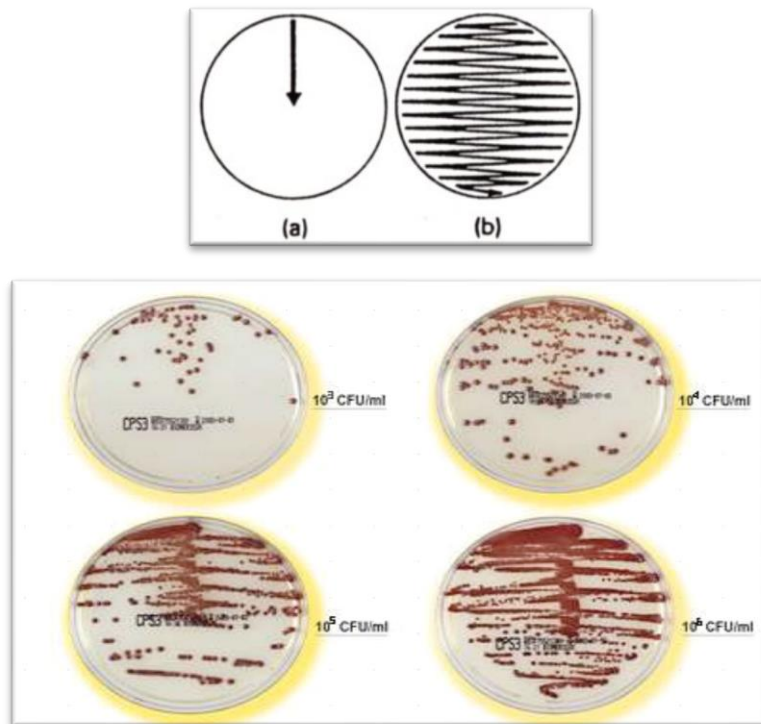


Figure 5: Techniques d'ensemencement et de dénombrement des micro-organismes
(Gille, 2014).

➤ Méthode de la lame immergée :

Cette technique nécessite de plonger dans l'urine fraîchement émise une lame portant des milieux nutritifs généralement Mac Conkey et CLED, la méthode nécessite un isolement effectué en parallèle lorsque la bactériurie est supérieure à 10^6 bactéries par ml (Titout, 2012).

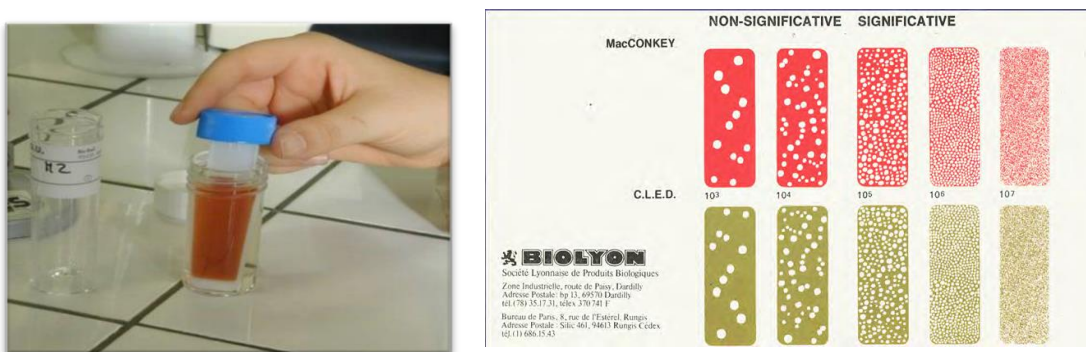


Figure 6: Méthode de la lame immergée
(Allag, 2016).

- **Interprétation des urocultures**

- Selon Kass :

- bactériurie inférieure à 10^3 bactéries/ml = absence d'infection.
- bactériurie supérieure ou égale à 10^5 bactéries/ml = infection.
- bactériurie entre 10^3 /ml et 10^5 /ml = zone d'incertitude.

Ces critères d'interprétation de la bactériurie sont affinés en tenant compte de la leucocyturie, du contexte clinique, de maladies sous-jacentes, de l'état des défenses immunitaires et de l'espèce bactérienne isolée (**Bidet et Bingen, 2011**).

- ✚ **Dans le cadre communautaire**

- **Les urines du milieu de jet**

Tableau 13 : Classification des germes selon leur implication dans l’IU (SPILF 2015).

Groupe	Espèces bactériennes	Seuil de significativité	Sexe
1	<i>E. coli</i> et <i>S.saprophyticus</i> .	10 ³ UFC/ml	Homme ou femme
2	Entérobactéries autres qu’ <i>E. coli</i> , <i>C.urealyticum</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> . <i>Enterocoques</i>	10 ³ UFC/ml	Homme
		10 ⁴ UFC/ml	Femme
3	Bactéries à Gram positif (<i>Streptococcus agalactiae</i> , les SCN autre que <i>S. saprophyticus</i>), Bacilles à Gram négatif (<i>Acinetobacter spp</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , autres <i>Pseudomonaceae</i>) ou les <i>Candida spp</i> .	10 ⁵ UFC/ml	Homme ou femme
4	lactobacilles, streptocoques alpha-hémolytiques, <i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Bifidobacterium spp</i> , bacilles diphtérimorphes (sauf <i>Corynebacterium urealyticum</i>)	Pas de seuil, contaminants probables. A reconstrôler	Homme ou femme

➤ **sur échantillons obtenus par une technique différente de celle du « milieu de jet»**

- ECBU prélevé par ponction sus-pubienne, le seuil de significativité est > 10 UFC/ml et nécessite donc l'ensemencement d'un volume minimum de 100 µl.
- ECBU prélevé par sondage simple, le seuil de significativité est > 10³ UFC/ml (SFM, 2010).

➤ **Chez l’enfant et le nourrisson**

Les seuils significatifs retenus par l’Afssaps en 2007 sont 10³ UFC/ml pour les urines prélevées par cathétérisme et 10⁵ UFC/ml pour les prélèvements de milieu de jet (AFSSAP, 2007).

✚ **Dans le cadre des infections associées aux soins**

- **En l’absence de dispositif endo-urinaire :** il est fortement recommandé d’utiliser les mêmes seuils que pour les infections communautaires.

- **En présence d'un dispositif endo-urinaire**
 - ✓ la leucocyturie n'est pas prédictive de la présence ou non d'une infection urinaire et n'entre pas dans les critères définissant l'infection urinaire sur sonde.
 - ✓ Il est fortement recommandé d'utiliser le seuil de 10^5 UFC/ml pour la bactériurie avec une ou deux espèces bactériennes (**SPILF, 2015**).

Tableaux 14 : Interprétation de l'ECBU (Pechère et al., 1991 ; Fauchère et avril., 2002)

Leucocyteurie / ml	Bactériurie /ml	Interprétations
$>10^4$	$< 10^3$	- Urine normale
0	$>10^5$	Patient neutropénique. Jeune nourrisson. Début d'infection. Souillure. - Présence d'IU pour : ✓ 1 seul examen probabilité 80% d'IU. ✓ 2 examens probabilité 95% d'IU.
$> 10^4$	Bactériurie non significative	-Patient sous antibiothérapie (IU décapitée). -Germe qui cultivent en amas comme <i>pseudomonas</i> ou les levures . -Bactéries à multiplication lente. -Tuberculose urogénitale des tumeurs. -Des urétrites, des tumeurs des vois excrétrices. -Calculs rénaux. -Radiothérapie. -Sondage. -Néphrites tubulo-interstitielles (lupus, maladie de Kawazaki, etc.)

1-4-Identification biochimique

L'identification biochimique qui se fait à travers diverses méthodes appelées « Galerie ». Ces galeries peuvent être manuelles, telle que : la galerie classique ou la galerie API 20E ou bien par le biais des automates (Lehimeur et Laouti, 2016).

1-4-1-La galerie classique (Bouguattoucha et Boudelaa, 2010 ; Meziani, 2012)

Elle se compose des différents milieux de gélose et des bouillons permettant l'identification des différents caractères métaboliques et biochimiques.

- **Le milieu TSI** : La gélose TSI (Tri Sugar Iron) permet l'identification des Entérobactéries par la mise en évidence des cinq caractères suivants : la fermentation du glucose, du lactose, du saccharose, de la production de gaz et de sulfure d'hydrogène H₂S.

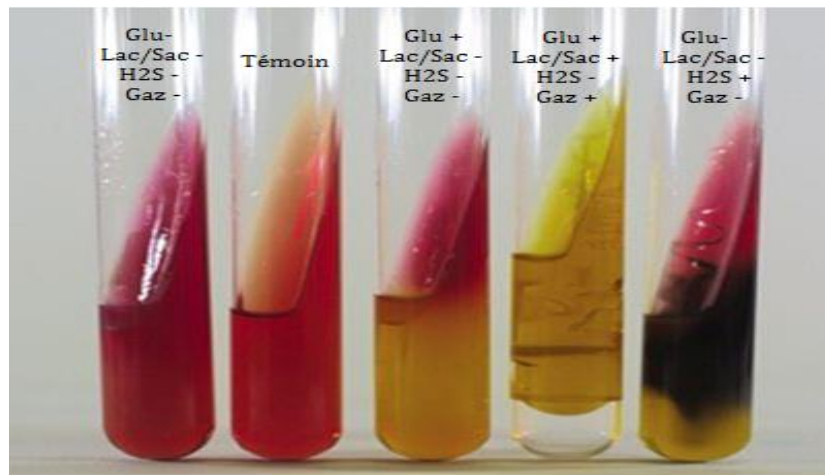


Figure 7: Milieu TSI (www.microbiologie-clinique.com)

- **Test mannitol mobilité** : est un milieu semi solide qui permet l'étude de la fermentation du mannitol ainsi que la mobilité de la souche.
Les bactéries mannitol positif acidifient le milieu qui vire alors au jaune.
Les bactéries mobiles troublent le milieu.



Figure 8 : Test mannitol mobilité (Cavalla, 2005)

- **Le milieu citrate de Simmons** : Ce milieu permet de mettre en évidence l'utilisation du citrate comme seule source de carbone et d'énergie.

Citrate + : bactérie possédant une citrate perméase : présence de culture bactérienne => milieu bleu.

Citrate - : absence de culture : milieu inchangé (vert).

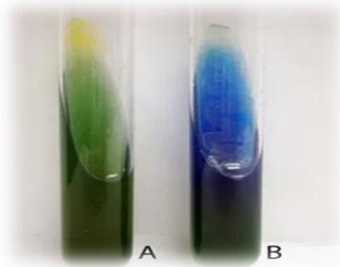


Figure 9: Milieu citrate de Simmons (www.microbiologie-clinique.com)

- **Milieu d'ONPG** : Ce test permet de rechercher la présence de :
Une bêta-galactoside perméase qui permet au lactose de pénétrer dans la bactérie.
Une bêta-galactosidase qui catalyse l'hydrolyse du lactose en glucose et galactose.
- **Milieu Urée –Indole ou urée-tryptophane** : Le milieu urée-indole ou urée-tryptophane est un milieu synthétique permet la recherche de 3 activités enzymatique :

L'uréase, la production d'indole grâce à un tryptophanase et le tryptophane désaminase (TDA).

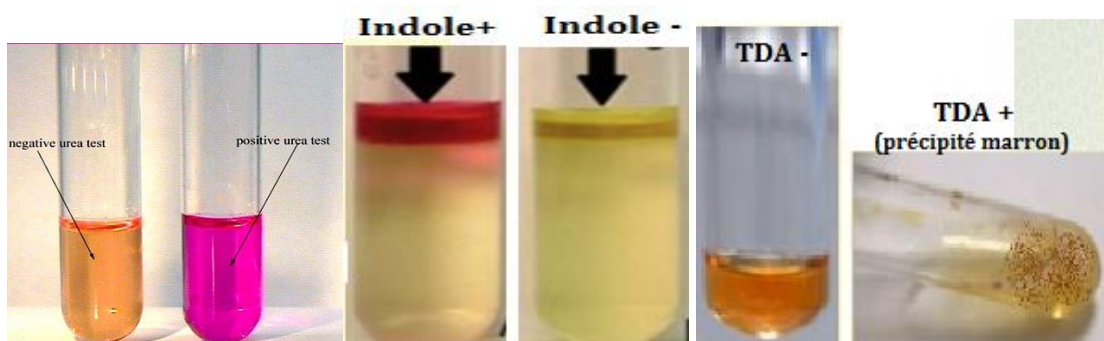


Figure 10: Milieu Urée-Indole ou urée tryptophane (Sagar, 2018).

- **Milieu de clarck et lubs** : met en évidence les produits de fermentation du glucose.

- Réaction de voges-proskauer (VP) : la voie du butanediol conduit à la formation d'acétyl-méthyl-carbinol (AMC = acétoine), ce produit est révélé par la réaction de Voges Proskauer par apparition d'une teinte rouge.
- Réaction ou rouge de méthyle (RM) : la voie acide mixte conduit à la formation d'une grande quantité d'acide (pH<4,5), elle est révélée par le virage au rouge de l'indicateur de pH ajouté après l'incubation (rouge de méthyle).

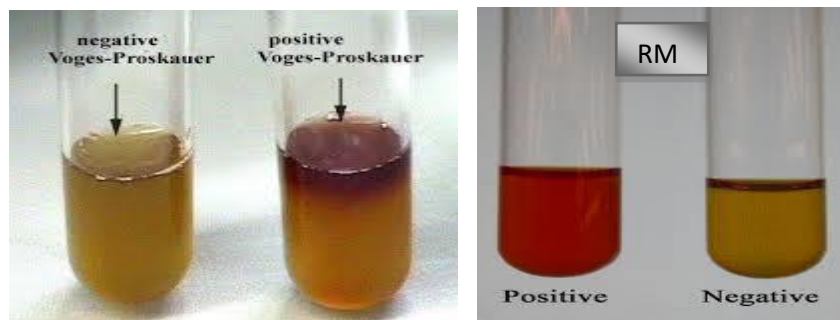


Figure 11: Milieu Clarck et Lubs (Tankeshwar, 2015).

1-4-2-La galerie API 20 E

La galerie API 20E est un système standard d'identification des Entérobactéries et autres bacilles Gram-négatif à tolérance rapide. Contient 20 microtubes de substances déshydratées. Ils sont inoculés avec une suspension bactérienne qui reconstitue les tests ; la période d'incubation résulte de changements spontanés de couleur ou révélé en ajoutant des réactifs (Gasmi et Salhi, 2018).

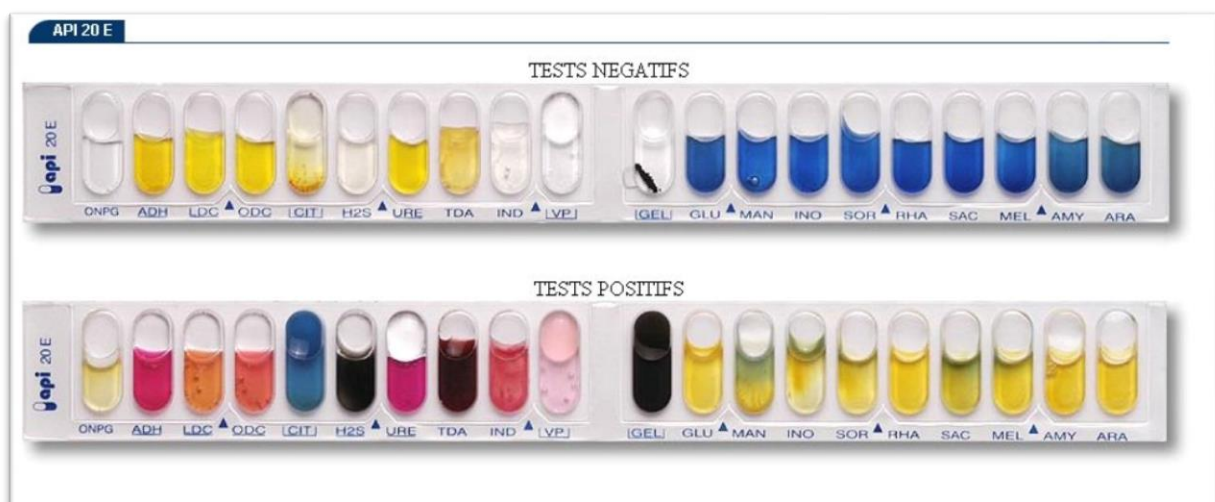


Figure 12: La galerie Api20E (www.Tinypic.com).

1-5-Antibiogramme

L'antibiogramme est un examen qui permet de catégoriser une souche bactérienne en classe semi quantitative (sensible, intermédiaire ou résistant) (**Terkia derdara, 2013**). Il est basé sur l'observation de la croissance bactérienne en présence d'un gradient de concentration d'antibiotique, obtenu par diffusion à partir de disque dans un milieu gélosé (**Ayad, 2011**).

➤ Méthode manuelle :

Les méthodes de diffusion ou antibiogrammes standards sont les plus utilisées par les laboratoires de diagnostic (**Asskouri, 2011**) qui permet l'étude de la sensibilité aux antibiotiques.

A partir d'une culture pure, on prend 3 colonies identiques d'entérobactérie à tester et on les mets en suspension bactérienne dans l'eau physiologique dont la densité doit correspondre à un inoculum de 0,5 McF. L'ensemencement se fait par un écouvillonnage sur gélose Muller Hinton, ensuite on dispose les disques d'antibiotiques qui sont appliquées à l'aide soit d'un distributeur ou bien d'une pince flambée et on place les boîtes à l'incubateur. Incubation se fait à l'étuve à 35°C pendant 16 -24 heures (**CLSI, 2018**).

Les disques d'antibiotiques à tester sont : Ampicilline (10µg), Amoxicilline + Acide clavulanique (20/10µg), Céfalotine (30µg), Céfazoline (30µg), Céfoxitine (30µg), Céfotaxime (30µg), Aztréonam (30µg), Imipénème (10µg), Ertapénème (10µg), Amikacine (30µg), Gentamicine (10µg), Acide nalidixique (30µg), Ciprofloxacine (5µg), Colistine (CMI), Chloramphénicol (30µg), Furanes (300µg), Triméthoprim + sulfaméthoxazole (1.25/23.75µg), Fosfomycine (200µg).

Lecture

- Mesurer avec précision les diamètres des zones d'inhibition à l'aide d'un pied à coulisse.
- Pour les entérobactéries qui sont toujours testées sur Mueller-Hinton simple, les mesures seront prises en procédant par transparence à travers le fond de la boîte de Pétri fermée.
- Comparer les résultats obtenus, aux valeurs critiques figurant dans les tables de lecture correspondantes.
- Classer la bactérie dans l'une des catégories S, R ou I (**Ben slimani, 2011**).

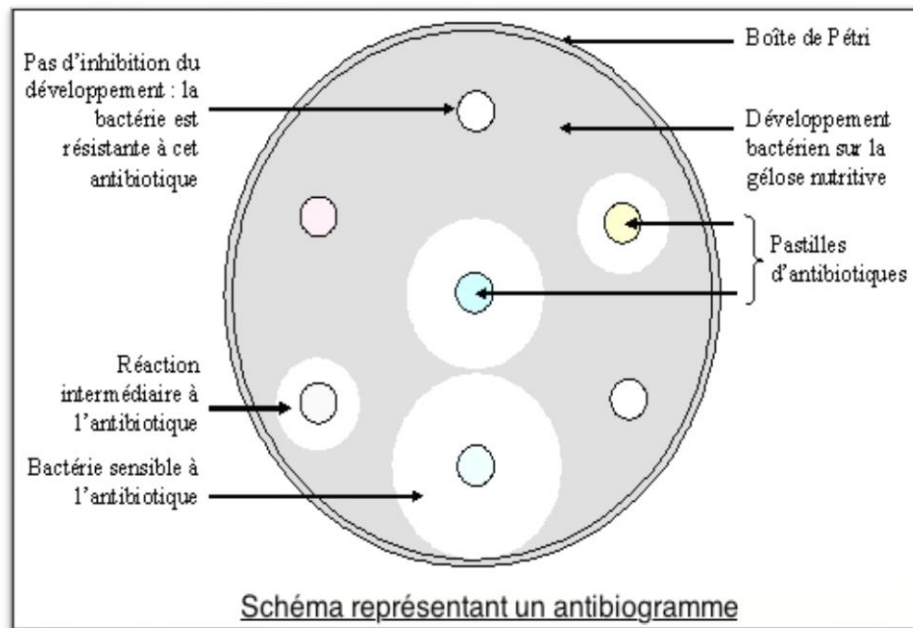


Figure 13: Antibiogramme standard par la technique de diffusion en milieu gélosé (Jafstpe, 2016).

➤ Méthode automatisée :

Certains laboratoires hospitaliers proposent des tests automatiques de sensibilité aux antibiotiques, qui peuvent répondre aux besoins des laboratoires hospitaliers face à leur charge de travail en offrant une meilleure gestion du temps avec des systèmes permettant une identification rapide des bactéries et des antibiotiques et en rapportant les résultats de CMI pour les tests de sensibilité basés sur la méthode CMI en milieu liquide.

Il y'a différentes automates permettant l'identification des germes et leur antibiogramme à savoir Vitek2 Compact, Phoenix et Microscan WalkAway SI (Benamrouche, 2011).



Figure 14: Microscan WalkAway 96 Plus

[https://www.selectscience.net/products/microscan-walkaway-plus-system-\(40-and96\)/?prodID=206451#tab-2](https://www.selectscience.net/products/microscan-walkaway-plus-system-(40-and96)/?prodID=206451#tab-2)

1-6- Recherche de la β -lactamase à spectre étendu chez les entérobactéries

La production de β -lactamases à spectre élargi (BLSE), détectée par l'automate, ou suspectée à l'antibiogramme standards devant la diminution des diamètres d'inhibition des β -lactamines suivants : Céfotaxime (CTX \leq 27 mm), Céfotaxime (CAZ \leq 22 mm), Céftriaxone (CRO \leq 25 mm) et Aztréonam (ATM \leq 27 mm), doit être confirmée soit par :

- un test de synergie : qui repose sur l'inhibition partielle de la BLSE par les inhibiteurs des pénicillinases comme l'acide clavulanique. L'existence d'une synergie même faible entre β -lactamine (céfotaxime, ceftazidime, céfépime et aztréonam) et acide clavulanique est caractérisée par une image en « bouchon de champagne » et signe la présence d'une BLSE (El Bouamri, 2014).

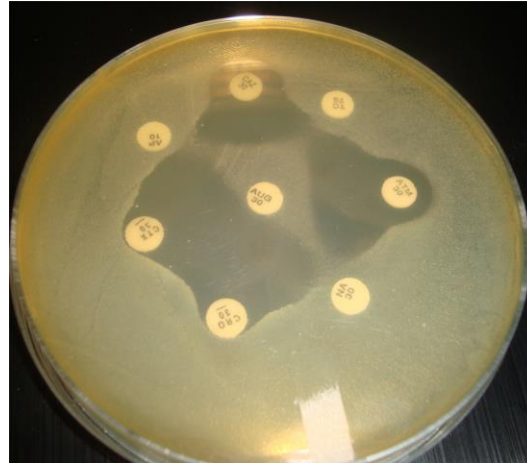


Figure 15: Test de synergie positif (aspect en bouchon de champagne)

(EL Bouamri, 2014).

- Il est réalisé si le test de synergie est revenu négatif et permet Technique du double disque ou du disque combiné :

de confirmer ou infirmer avec certitude la production de BLSE par la souche d'entérobactéries testée.

Ce test repose sur la mise en place des disques contenant 30 μg de céfotaxime, ceftazidime ou céfépime seuls ou associés à 10 μg de clavulanate sur MH ensemencé selon la technique d'antibiogramme standard déjà décrite. Le test est positif si le diamètre d'inhibition augmente de 5 mm en présence d'inhibiteur.

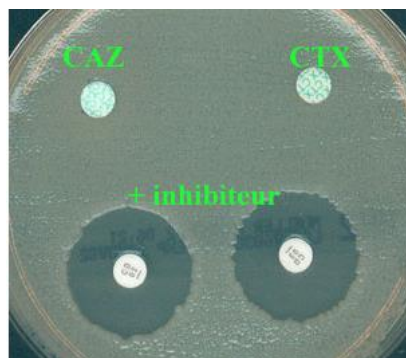


Figure 16: Technique du double disque

(www.microbe-edu.org).

La détermination des CMI de ces trois molécules seules et en présence de clavulanate peut également être utilisée, une diminution de trois dilutions de la CMI en présence de clavulanate signe la production de BLSE. Des tests basés sur la même logique ont été développés pour la plupart des systèmes automatisés (Vitek2, Phoenix, API).

Résultats et discussion

1-Introduction

Dans les 20 dernières années, l'épidémiologie des infections urinaires s'est modifiée de façons inquiétantes du fait de l'émergence de bactéries multi-résistantes (BMR), ce qui constitue un véritable problème de santé publique dans le monde entier et surtout en Algérie. Depuis la découverte d'un nouveau mécanisme de résistance en 1983 parmi les entérobactéries : les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (**Cohen et Madhi, 2016**). Ceux-ci ont largement diffusées d'abord en milieu hospitalier puis en milieu communautaire et constituent donc un problème de prise en charge thérapeutique ainsi que le cout élevé qu'elles engendrent du fait de la prescription de molécules à large spectre essentiellement les carbapénèmes dont leur utilisation fréquente conduit à l'émergence de souches résistantes à ces dernières molécules et donc à une impasse thérapeutique (**El Bouamri, 2017**).

Le profil épidémiologique des bactéries uropathogènes varie selon les régions et selon les pays. De ce fait, la connaissance de l'épidémiologie de ces EBLSE uropathogènes ainsi que son évolution reste indispensable pour le choix d'une antibiothérapie de première intention afin de limiter l'utilisation des molécules à large spectre comme les carbapénèmes et pour limiter leur diffusion en utilisant des moyens efficace de lutte contre ces infections (**El Bouamri, 2017**).

2-Fréquence des entérobactéries isolées à partir des urines

Les entérobactéries restent les bactéries les plus incriminées dans les IU aussi bien en communautaires qu'en nosocomiale.

Dans une étude réalisée au service de Microbiologie de la clinique d'Urologie, Néphrologie et transplantation rénale, Daksi de Constantine, on a constaté que les entérobactéries responsables des IU sont prédominantes avec un taux de 61% (**Chekroud et Fathi, 2017**). Ceci reste proche des résultats d'une étude menée au laboratoire de microbiologie du centre hospitalo-universitaire Ibn Badis de Constantine (CHUC) où les entérobactéries responsables d'IU constituent 78,82% de la totalité des germes isolés (**Halimi et Haloufi, 2019**).

En Algérie selon le 18^{ème} rapport d'évaluation 2017, les entérobactéries représentent la classe des germes les plus incriminés dans toutes les infections urinaires avec un taux plus important pour les IU communautaires par rapport aux IU nosocomiales. Elles représentent

76,2% pour les infections nosocomiales, alors qu'elles représentent 85.69% des bactéries responsables d'IU communautaire.

La prédominance de ces germes est classique, ceci est en rapport avec la physiopathologie de l'IU qui est en général ascendante et se fait à partir des germes de la flore périnéale riche en entérobactéries.

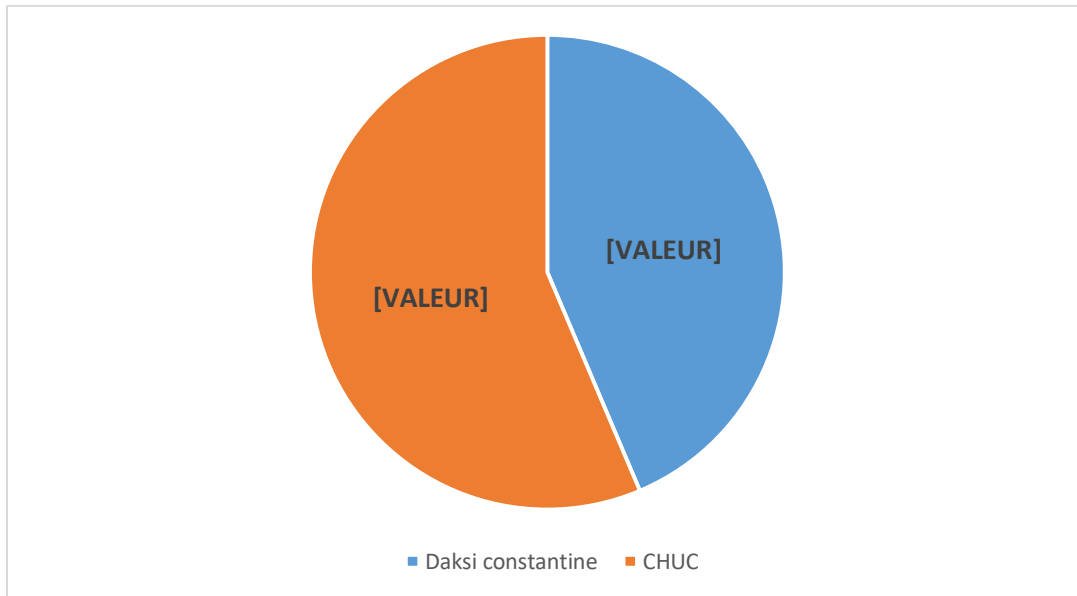


Figure 47 : Fréquence des entérobactéries isolées à partir des urines.

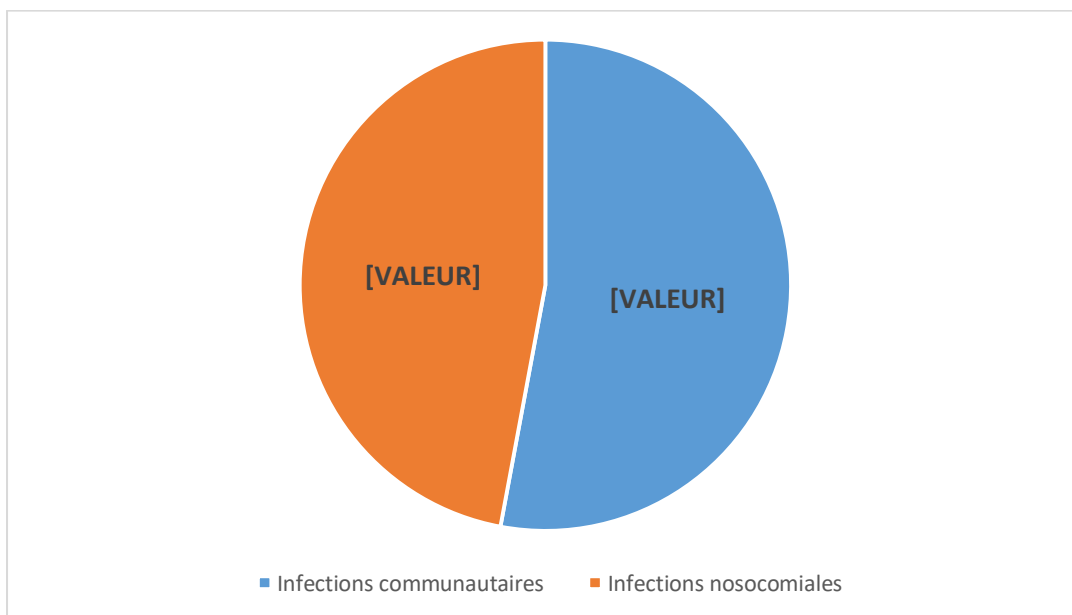


Figure 48 : Répartition des entérobactéries en Algérie selon leur provenance.

Tableau 15 : Comparaison des pourcentages des entérobactéries isolées des urines avec d'autres études :

Auteur	Lieux et Période	Pourcentage des entérobactéries
Togo, 1993	Mali	43%
Dioman, 2008	Bamako (2004-2006)	64,4%
ES-Saoudy, 2019	Marrakech (2014-2018)	80%
Baroni, 2017	France (2015)	86,2%

3-Répartition des entérobactéries isolées des urines

Escherichia coli est le germe le plus fréquemment isolé, du fait qu'elles font partie de la flore intestinale. Ceci a été objectivé par plusieurs études locales, nationales et internationales. Parmi les entérobactéries urinaires isolées dans une étude menée au laboratoire de Microbiologie du CHU de Constantine en 2019, *E. coli* domine le profil bactériologique de l'IU avec 57.18%, suivi par *Klebsiella pneumoniae* (19.56%), puis *Proteus mirabilis* (8.43%), ensuite *Enterobacter spp.* et *K. oxytoca* dans 7,52% et 2,05% respectivement. Presque les mêmes résultats ont été obtenu d'après une étude faite à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech (HMA) (2012-2017) où *E.coli* est le germe le plus fréquemment isolé (61,2%), puis vient *Klebsiella sp* (15,6%) suivi d'*Enterobacter* avec (4,7%) et *Proteus* (2,7%) (**Ouardi, 2019**).

Ces résultats sont comparables à ceux obtenus au laboratoire d'hygiène de Constantine en Algérie avec une prédominance d'*Escherichia coli* (64%), suivi de *Klebsiella pneumoniae* (15%), *Proteus mirabilis* (5,1%) (**Lachheb et Bendagha, 2016**).

Ces résultats concordent parfaitement avec ceux réalisés au service de microbiologie de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech (2014-2018), où *Escherichia coli* était l'espèce dominante (71,1%) suivie de *Klebsiella spp* (15%), *Enterobacter cloacae* (5%), *Proteus mirabilis* (3%) (**ES-Saoudy, 2019**).

E. coli reste l'espèce la plus impliquée du fait qu'il soit le germe intestinal aérobie le plus dominant tout en sachant que le principal réservoir bactérien dans les IU est digestif, et qu'il possède de nombreux facteurs de virulence d'uropathogénicité entre autre le flagelle qui lui donne la capacité de migrer à contre-courant par voie ascendante et des adhésines qui lui

permettent d'adhérer à l'épithélium urinaire et d'empêcher son élimination par les vidanges vésicales.

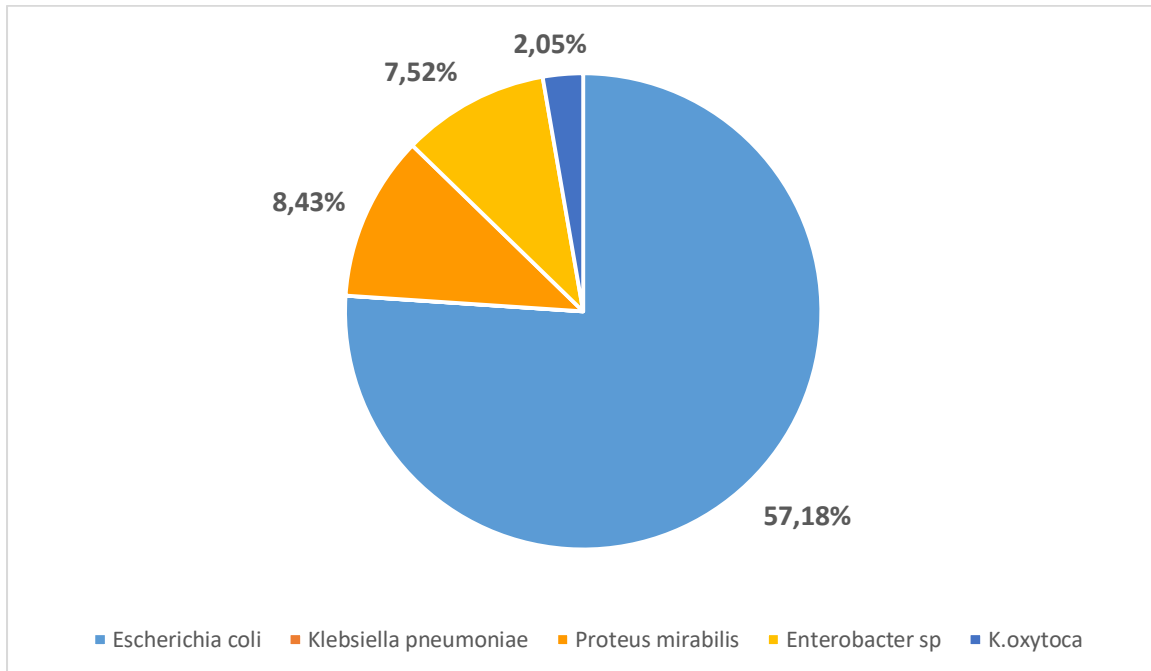


Figure 49 : Répartition des entérobactéries isolées des urines au niveau du CHU de Constantine en 2019.

4-Prévalence globale des E-BLSE isolés à partir des urines

La prévalence globale de la production des EBLSE uropathogènes a considérablement augmenté au cours de ces dernières décennies, avec des disparités entre les différentes institutions et pays. Une bonne connaissance des caractéristiques épidémiologiques et de la prévalence locale des taux des EBLSE causant des infections urinaires actuels est nécessaire pour aider à sélectionner un traitement antimicrobien efficace à chaque région (**Raja, 2019 ; Hassuna et al., 2020**).

Les résultats ont mis en évidence une évolution inquiétante de la fréquence d'isolement des E-BLSE uropathogènes au niveau de différentes régions. En Algérie la prévalence des EBLSE uropathogènes est élevée, à l'hôpital universitaire de Tlemcen, la prévalence globale des EBLSE isolés des urines est de 32,5% (**Zenati et al., 2019**). Ce taux reste proche à celui enregistré par l'AARN dans son 18^{ème} rapport d'évaluation (de janvier à décembre 2017) avec un pourcentage de 36,01% (**Rahal et al., 2017**) et au laboratoire de Bactériologie du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) Saâdna Mohamed Abdenour de Sétif (26,80%) (**Djouder et Bouzeroua, 2017**). Ceci est comparable à d'autres pays où la prévalence est également élevée, avec un taux de 35,3% dans une étude menée à l'hôpital de Gaza en 2013 (**Tayh et**

al., 2019), 33,4% dans le sud de la chine et de 36% en Italie (Caccamo et al., 2007 ; Lieu et al., 2009).

Une prévalence modérée a été observée au Maroc dans deux études menées à Rabat avec des taux de 19,39% (Elharche, 2013) et 17,5% (Koné et al., 2016), ainsi qu'en Coré où elle était de l'ordre de 13% (Lee et al., 2010).

Une prévalence faible a été enregistrée dans certains pays d'Europe, où elle est de l'ordre de 2,6% en Allemagne, de 2% en grande Bretagne (Bouchillon et al., 2004) et de 2,1% en France (Turmel, 2014).

Tableau 16 : Prévalence des EBLSE uropathogènes dans différentes régions.

Auteurs	Lieux et période	Prévalence des EBLSE isolées des urines
Djouder et Bouzeroura, 2017	Sétif (2009-2014)	26,80%
Zenati, 2019	Tlemcen (2011-2012)	32,5%
Elharche, 2013	Maroc (2012)	19,39%
Tayh et al., 2019	Gaza (2013)	35,3%
Turmel, 2014	France (2014)	2,1%
Rahel, 2017	Algérie (2017)	36,01%

Les différences constatées entre ces pays sont liées au traitement antibiotiques abusif en particulier les antibiotiques à spectre étendu ainsi que les moyens utilisés pour contrecarrer les infections et qui sont variable selon les pays et même selon les régions (ES-Saoudy, 2019).

La prévalence est plus élevée dans les pays en développement due principalement au mésusage des antibiotiques surtout ceux à large spectre, à l'absence de dépistage systématique des EBLSE chez les malades hospitalisés ce qui conduit à une diffusion rapide de ces souches en absence de pratique des mesures d'hygiènes et d'isolement de ces malades porteurs ainsi que l'insuffisance dans les moyens de lutte contre la diffusion de ces EBLSE.

5-Répartition des patients porteurs d'EBLSE uropathogènes selon le sexe

Généralement dans les IU, il est à noter que les femmes sont majoritaires. Par ailleurs, la prédominance féminine reste controversée (Essotina, 2013). Certaines études montrent que la fréquence des entérobactéries productrices de BLSE est fréquente chez le sexe masculin : à l'hôpital de Rio Hortega en Espagne, elle est supérieure chez le sexe masculin (37%)

(Briongos et al., 2012). Ceci est en accord avec les résultats constatés par Colodner et Ben-ami où la prédominance était masculine (Colodner et al., 2004 ; Ben-ami et al., 2009). En revanche, d'autres travaux ont témoigné une prédominance chez le sexe féminin (71%) au Pakistan et (77%) dans des hôpitaux espagnols (Rodríguez-Baño et al., 2008 ; Fatima et al., 2018).

Des auteurs déduisent que le sexe masculin, les antécédents de prise d'ATB (surtout les céphalosporines et les fluoroquinolones) et l'hospitalisation de long séjour constituent deux facteurs de risques associés au portage de BLSE (Gupta et Datta, 2007).

Ces différences dans les pourcentages des entérobactéries productrices de BLSE chez les deux sexes peuvent refléter les variations régionales dans les pratiques de prescription d'antibiotiques liées au sexe (Cystites chez les femmes) et peuvent également être le résultat de biais statistique tels que les critères d'inclusion (Behar et al., 2012).

Tableau 17 : Comparaison des E-BLSE uropathogènes réparties selon le sexe des patients avec d'autres études.

Auteurs	Lieu et période d'étude	Sexe	
		Masculin	Féminin
Koksal et al., 2018	Turquie (2012)	59,1%	40,9%
Martin et al., 2016	France (2013)	4,8%	3%
Fernando et al., 2017	Asie du sud (2015)	49,1%	50,8%
Castillo-Tokumori et al., 2017	Amérique du sud (2015)	41,8%	58,2%

6-Répartition des EBLSE uropathogènes selon l'âge

En ce qui concerne la distribution par catégorie d'âge, une étude réalisée au Maroc révèle que la majorité des E-BLSE isolées à partir des urines se trouve chez les personnes ayant plus de 55ans avec un pourcentage de 78%, suivie de la catégorie d'âge entre 25-50ans (13%), puis 0-25ans (9%) (Essotina, 2013).

En Ethiopie en 2016, un taux élevé d'EBLSE urinaires a été constaté chez les plus de 55ans avec un pourcentage de (59,9%), suivi du groupe d'âge 15-49 ans (47,1%) (Abayneh et al., 2018).

Pour Fatima et al au Pakistan, la tranche d'âge la plus touchée est celle entre 31 -45 ans avec un pourcentage de 37,5% suivi de 16-30 ans (34,6%) et 46-60ans (30%) (**Fatima et al., 2018**).

Tableau 18 : Catégorie d'âge prédominante chez les patients porteurs d'EBLSE.

Auteurs	Lieux et période	Catégorie d'âge dominante
(Essotina, 2013)	Maroc (2012)	>55ans
(Fatima et al., 2018).	Pakistan (2015)	31-45 ans
(Abayneh et al., 2018)	Ethiopie (2016)	>55ans

D'autres études ont mentionnées que les EBLSE uropathogènes sont isolées beaucoup plus chez les patients ayant plus de 60 ans et que l'âge avancé est un facteur de risque d'acquisition d'une souche BLSE (**Colodner et al., 2004 ; Mumtaz et al., 2007 ; Gupta, 2007 ; Koksal et al., 2018**).

7-Répartition des EBLSE uropathogènes selon leurs origines communautaires ou nosocomiales

Tableau 19 : Répartition des EBLSE uropathogènes selon leurs origines.

Auteurs	Lieux et période	EBLSE communautaire	EBLSE nosocomiales
Benhiba et al., 2015	Maroc (2010-2013)	47%	53%
(Rahal et al., 2017)	Algérie (2017)	36,01%	27, 66%
(Meier et al., 2011)	Suisse (2007-2009)	64%	36%
(Raja, 2019)	Angleterre (2015-2017)	62%	38%

Les EBLSE étaient au début de leur découverte retrouvées au milieu hospitalier mais ces jours ils ont tendance à diffuser même en milieu communautaire.

8- Répartition des EBLSE uropathogènes selon les services

Tableau 20 : Répartition des E-BLSE uropathogènes selon le service dominant.

Auteurs	Lieux et période	Le service dominant	Pourcentage
Quachaou, 2011	Maroc (2005-2009)	Urologie	26%
Koné, 2016	Maroc (2008-2009)	Chirurgie urologique	17,5 %
Foulal, 2013	Maroc (2012)	Réanimation	32,75 %
Dia, 2015	Dakar (2012-2014)	Neurologie	42,74 %
Rahal et al., 2016	Algérie (2016)	Réanimation	37,25 %
Mekhoukh, 2017	Sétif (2017)	Pédiatrie	19,53 %

Les souches d'entérobactéries sécrétrices de BLSE ont été trouvées dans divers types de services. De plus, certains services hospitaliers sont apparus plus touchés que les autres. La majorité des souches EBLSE sont isolées des services de réanimation où les patients hospitalisés qui sont en contact avec le système de santé présentent plus de risques à contracter une BLSE, ceci peut être expliqué par :

La durée d'hospitalisation qui est longue, l'utilisation de dispositifs invasifs (cathéters, sondes urinaires, intubation...), l'utilisation des antibiotiques multiples et à large spectre (C3G et les fluoroquinolones) (Ang et al., 2004 ; Peña et al., 2006).

L'augmentation des EBLSE dans le service de chirurgie peut être expliquée par l'utilisation de l'antibioprophylaxie chirurgicale (Leistner et al., 2015).

L'émergence des Entérobactéries sécrétrices de BLSE en milieu communautaire est un phénomène en évolution continue noté dans plusieurs travaux rendant ainsi l'épidémiologie des infections qui résultent de bactéries productrices de BLSE encore plus délicates (Meier et al., 2011 ; Søråas et al., 2013).

9-Répartition des EBLSE uropathogènes selon les espèces

D'après les résultats de presque la totalité des études, *E. coli* et *K. pneumoniae* étaient les deux espèces des E-BLSE les plus détectées.

D'après les résultats obtenus au niveau du laboratoire de microbiologie du CHU de Sétif, parmi les EBLSE, *Escherichia coli* constitue la majorité des isolats avec une fréquence de

75,67 % suivie de *Klebsiella pneumoniae* (13,1%) et d'*Enterobacter spp* (5,40%) (Mekhoukh, 2017).

Ces prévalences correspondent à peu près à celles retrouvées dans une étude menée par Fouquet et al en France avec 66,7% d'*E.coli*, 11,1% de *Klebsiella pneumoniae* et 11,1% d'*Enterobacter cloacae* (Fouquet et al., 2012). Dans une autre étude en Inde, les résultats révèlent qu'*E.coli* est le principal producteur de BLSE (50,14%) suivi de *Klebsiella pneumoniae* (48,27%) et d'autres : *Proteus spp* (42,59), *Providentia spp* (37,5%), *Enterobacter spp* (33,33), *Citrobacter spp* (18,18%), *Morganella spp* (12,5) (Shashwati et al., 2014).

D'après une étude réalisée au laboratoire clinique de Kampala Ouganda, la prévalence la plus élevée était observée chez *E.coli* (60%) suivi de *Klebsiella pneumoniae* (24%) tandis que *Citrobacter freundii*, *Enterobacter spp* *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis* avaient chacune 4% (Dembe Kasango, 2018).

Ces résultats concordent avec ceux obtenus par El Bouamri et al et Lahlou et al au Maroc montrant que *E. coli* et *K.pneumoniae* sont les deux espèces les plus fréquemment responsable de BLSE (El Bouamri et al., 2014 ; Lahlou et al., 2017).

Tableau 21 : Répartition des EBLSE uropathogènes selon les espèces.

Auteurs	Lieux	Microorganismes	Pourcentages
Fouquet et al., 2012	France (2005-2009)	<i>Escherichia coli</i>	66,7%
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11,1%
		<i>Enterobacter cloacae</i>	11,1%
Shashwati et al., 2014	Inde (2011-2012)	<i>Escherichia coli</i>	50,14%
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	48,27%
		<i>Proteus spp</i>	42,59
		<i>Enterobacter spp</i>	33,33
		<i>Citrobacter spp</i>	18,18%
		<i>Providentia spp</i>	37,5%
		<i>Morganella spp</i>	12,5%
Dembe Kasango, 2018	Ouganda (2014)	<i>Escherichia coli</i>	60%
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	24%
		<i>Citrobacter freundii</i>	4%
		<i>Enterobacter spp</i>	
		<i>Morganella morganii</i>	
		<i>Proteus mirabilis</i>	
Mekhoukh, 2017	Sétif (2017)	<i>Escherichia coli</i>	75,67 %
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13,1%
		<i>Enterobacter spp</i>	5,40%

10-Répartition des EBLSE uropathogènes au sein de la même espèce

Bien que *E. coli* soit l'espèce la plus isolées parmi les E-BLSE, la fréquence d'isolement des BLSE au sein de chaque espèce d'entérobactérie montre dans la plupart des études que *Klebsiella pneumoniae* soit la bactérie la plus pourvoyeuse de sécrétion de BLSE au sein de son genre. Ceci a été objectivé dans plusieurs études, dont celles reportées au Maroc par Romli en 2010 où le taux de *Klebsiella pneumoniae* était de 25%. Des taux proches ont été reportés en Algérie, par Messai et al en 2008 où le taux d'isolement de *K. pneumoniae* était de 19,9%, de même en Tunisie avec un taux de 20,2% selon Benhajkhalifa et Khedher (Benhajkhalifa et Khedher, 2012). Des taux plus élevés ont été constatés en Côte d'ivoire atteignant 84% (Muller-schulte et al., 2020).

Au sein de la souche d'*E. coli*, le taux est de 8% à Marrakech (**El Bouamri, 2017**), par contre en Egypte, il est de (60%) (**Hassuna et al., 2020**).

En ce qui concerne l'ordre d'isolement des E-BLSE au sein de chaque espèce d'entérobactérie, plusieurs études ont objectivé que *K. pneumoniae* vienne en premier rang suivi par *E. coli* puis *Enterobacter spp.*

Une étude réalisée en Algérie à Sétif, rapporte une capacité de production de BLSE plus importante chez *Klebsiella pneumoniae* avec 29,41% suivie d'*E.coli* dans 20,89% des cas (**Mekhoukh, 2017**).

Une thèse de doctorat faite au Maroc a concrétisé une prédominance de *Klebsiella pneumoniae* BLSE (41%) suivie d'*E.coli* (39%) et *Enterobacter cloacae* (12%) (**Ajdakar, 2015**). En Maurétanie, Les EBLSE étaient essentiellement due à *Klebsiella pneumoniae* avec un taux de 20,4% suivi par *E.coli* avec un taux de 10,4% (**Hailaji et al., 2016**).

Cependant, certaines études montrent un déclin de cette dominance au profit de *E. coli* et *Enterobacter Cloacae* (**Léotard et Negrin, 2009**).

Tableau 22 : Pourcentage de *Klebsiella pneumoniae* sécrétrice de BLSE au sein de son espèce.

Auteurs	Lieux et période	Pourcentage de K.P
Messai, 2008	Algérie (2008)	19,9%
Benhajkhalifa et Khedher, 2012	Tunisie (2009)	20,2%
Adjdkar, 2015	Marrakech (2010-2013)	41%
Hailaji et al., 2016	Maurétanie (2014)	20,4%
Mekhoukh, 2017	Sétif (2017)	29,41%

10-Co-résistance globale des BLSE

La résistance aux antibiotiques est un problème de préoccupation scientifique absolu tant en milieu hospitalier qu'en milieu communautaire. Les organismes producteurs de BLSE présentent une Co-résistance à de nombreuses autres classes d'antibiotiques, ce qui entraîne une limitation de l'option thérapeutique. Cette situation est la conséquence de la pression de sélection dû à l'usage excessif et répété des antibiotiques à large spectre en clinique ou en industrie alimentaire (Beta-lactamines, fluoroquinolones...) (**Andremont, 2002 ; Paterson, 2006 ; Sekhsokh et al., 2006**).

Généralement l'antibiorésistance des souches d'entérobactéries productrices de BLSE est plus importante et touche un grand nombre d'antibiotiques autres que les bêta-lactamines en comparaison avec les souches non productrices de BLSE. Ceci peut être expliqué par le fait que les gènes des BLSE, portés généralement par des plasmides, sont souvent associés à des gènes de résistance aux autres familles d'antibiotiques, notamment aux aminosides et aux fluoroquinolones (**Jacoby et Sutton., 1991**).

Plusieurs études portant sur l'antibiorésistance des E-BLSE uropathogènes ont objectivé cette hausse de résistances aux autres familles d'antibiotiques, dont celle de Ajdakar en 2015 au sein du laboratoire de microbiologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech (HMA) où les taux de co-résistance étaient élevés pour la ciprofloxacine (80%) la Gentamycine (75%) la fosfomycine (25%) et l'imipénème (9%), Amikacine 39% et Triméthoprim+Sulfaméthoxazole (78%) (**Ajdakar, 2015**).

Le travail de Lahlou Amine et al fait au Maroc en 2012 a rapporté des taux de co-résistances similaires avec un taux de résistance de (80%) vis-à-vis de la ciprofloxacine, (95%) contre la Gentamicine, (60%) à l'Amikacine et (85%) pour l'association sulfaméthoxazole + Triméthoprim, sauf pour l'Amikacine et les carbapénèmes qui ont gardé une bonne sensibilité. (**Lahlou, 2012 ; Ajdakar, 2015**). L'étude d' El Bouamri avait objectivé chez les E-BLSE isolées en 2012 (dernière année d'étude) les taux de co-résistances suivants : 85 % pour l'association sulfaméthoxazole-triméthoprim, 82 % pour la ciprofloxacine, 74 % pour la gentamycine, 51 % pour l'amikacine, 15 % pour la nitrofurantoïne, 13 % pour la fosfomycine et 10 % pour l'imipénème (**El Bouamri, 2014**).

Contrairement à une autre étude qui a été réalisée au niveau du service d'urologie de CHU Mohamed VI à Marrakech en 2015 où les taux de résistance étaient plus bas par rapports aux études déjà citées pour la triméthoprim-sulfaméthoxazole (24%), pour la ciprofloxacine (28%), pour la gentamycine (51%), pour l'amikacine (38%), pour la nitrofurantoïne (12,5%) et pour la fosfomycine (9,2%) ; alors qu'ils étaient plus importants pour l'imipénème 75% (**Bagueri, 2015**)

Tableau 23 : Co-résistance globale des EBLSE aux antibiotiques.

ATB / Etudes	Lahlou (2012)	El Bouaumri (2012)	Adjakar (2015)	Bagueri (2015)
Ciprofloxacine	80%	82%	80%	28%
Gentamycine	95%	74%	75%	51%
Fosfomycine	/	13%	25%	9,2%
Imipènème	/	10%	9%	75%
Amikacine	60%	51%	39%	38%
Triméthoprime+ Sulfaméthoxazole	85%	85%	78%	24%

❖ **Les fluoroquinolones**

Les fluoroquinolones sont des antibiotiques généralement utilisés pour le traitement des infections des voies urinaires (IVU). En revanche, la résistance aux fluoroquinolones et les entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (BLSE) ont augmenté dans le monde entier dû principalement à l'utilisation massive de cette classe d'antibiotique à large spectre en première intention dans les IU sans documentation préalable et sans ajustement ultérieur selon les données de l'antibiogramme (Tolun et al., 2004 ; Wiener et al., 2016).

Deux mécanismes chromosomiques sont responsables des résistances cliniques aux fluoroquinolones : l'accumulation de mutations au sein des gènes qui codent pour l'ADN gyrase et la topoisomérase IV, et la diminution de leur concentration intracellulaire par une augmentation de l'activité de pompes à efflux et/ou la diminution de la perméabilité membranaire (Fàbrega et al., 2009).

Cependant, récemment trois mécanismes de résistance aux fluoroquinolones à localisation plasmidique transférable horizontalement ont été apparus et qui peuvent expliquer en partie cette hausse de co-résistance des E-BLSE aux quinolones dans le monde entier. Il s'agit de : Protection des topoisomérases contre les quinolones (Ciprofloxacine, norfloxacine) par la protéine Qnr, acétylation de l'ATB par l'enzyme *aa (6')-Ib-cr* inactivant les

fluoroquinolones et certains aminosides, Protéine d'efflux QepA qui entraîne un défaut d'accumulation des FQ (**Jacoby et al., 2014**).

❖ **Les aminosides**

Dans les EBLSE, concernant les co-résistances aux aminosides, selon plusieurs études on a constaté que la gentamicine est la molécule d'aminoside la plus touchée dans ces types d'infections par rapport à l'amikacine où les taux de résistances sont beaucoup moins importants, ce qui peut nous inciter à utiliser cette dernière en association pour traiter ce genre d'infection à EBLSE. Ceci a été objectivé dans une étude qui a été menée en Tunisie par Benhaj khalifa et al en 2009 où le taux de résistance à la gentamicine était de 92,5% contre seulement 10% pour l'amikacine. Selon Romli et al, des résultats proches ont été enregistré avec les pourcentages suivants : 26% et 86% pour l'Amikacine et la Gentamicine respectivement (**Romli et al., 2010**).

Tableaux 24 : Comparaison du pourcentage de résistance des EBLSE aux aminosides avec d'autres études.

		Pourcentage de résistance	
Auteurs	Lieux et période	Gentamicine	Amikacine
Romli et al., 2010	Algérie (2010)	26 %	86 %
Benhadjkhalifa et Kheddar, 2012	Tunisie (2012)	92,5 %	10 %

❖ **Fosfomycine**

Selon une étude rétrospective française réalisée en 2013, la Fosfomycine a été active contre les BLSE à hauteur de 98 % (**Bontemps, 2013**). Cette molécule constitue une option précieuse pour le traitement des IU causées par l'ensemble des entérobactéries sécrétrices de BLSE (**Brahimi, 2013**). Elle garde une bonne activité malgré sa forte recommandation dans le traitement des cystites aiguës non compliquées en raison de sa faible prescription (**Rabaud et May, 2000**). Cette molécule ne pouvait pas être utilisée en cas de pyélonéphrite et au aussi en cas d'utilisation plus large, la stabilité des résistances à son égard devra être vérifiée prospectivement (**Clerc et al., 2012**).

Tableaux 25 : Comparaison du pourcentage de résistance des BLSE à la fosfomycine avec d'autres études.

Auteurs	Lieux et période	Résistance à la Fosfomycine
Allali et Sarf, 2015	Maroc (2004-2014)	9%
Ebongue et al., 2015	Caméroun (2005-2012)	13,4 %
EL Bouamri et al., 2012	Maroc (2008-2012)	13%
A.Ben Haj Khalifa et al (2012)	Tunisie (2009)	17,5%
Romli et al., 2011	Maroc (2010)	20%
Hailadji et al., 2016	Maurétanie (2014)	21 ,2%

❖ **Carbapénèmes**

D'après des études réalisées aux laboratoires microbiologiques, les carbapénèmes possèdent le plus souvent une très bonne activité contre les E-BLSE (**Vora et Auckenthaler, 2009**). Des études réalisées au Maroc par Lahlou et al (2006-2008) et Romli et al (2010) témoignent que les EBLSE uropathogènes isolées ont été sensibles à 100% aux carbapénèmes. Ces dernières constituent les molécules de choix pour le traitement de ces EBLSE. Cependant avec leur utilisation dans le temps, des souches d'EBLSE de sensibilité diminuée aux carbapénèmes ont été émergées notamment à l'értapénème. Ceci a été objectivé dans deux études réalisées au Maroc par M. Ahmed Ameziane en 2015 et M.C. EL Bouamri et al (2008-2012) qui ont enregistré des taux de résistance aux carbapénèmes de l'ordre de 5,4% et de 10% respectivement. Cette baisse de la sensibilité pourrait être le témoin de l'émergence de souches associant BLSE et imperméabilité membranaire (associée à une perte de porine de la membrane et/ou une expression de pompe efflux) ou bien production de BLSE et de carbapénèmémases montrant ainsi un phénotype de « panrésistance » aux bêta-lactamines. De ce fait, L'utilisation rationnelle des carbapénèmes est essentielle car ils représentent la dernière méthode de traitement des infections par les bacilles Gram négatifs producteurs de BLSE (**Rodriguez-Villabos, 2006 ; Djahida, 2011**).

Tableaux 26 : Comparaison des pourcentages de résistances des BLSE aux carbapénèmes avec d'autres études.

Auteurs	Lieux et période	Résistance à l'imipénème
Ebongue et al., 2015	Cameroun (2005-2012)	1,3%
EL Bouamri et al., 2012	Maroc (2008-2012)	10%
Ben Haj Khalifa et al., 2012	Tunisie (2009)	0%
Romli et al., 2011	Maroc (2010)	0%
Foulal, 2013	Maroc (2012)	3,44%

Conclusion

Conclusion :

Les entérobactéries produisant des bêta-lactamases à spectre étendu causant des infections des voies urinaires (BLSE-UTI) sont de plus en plus fréquentes et représentent un fardeau majeur pour les soins de santé et peuvent même conduire dans de nombreux cas à des impasses thérapeutiques du fait de leur multi-résistance aux antibiotiques.

Les bêta lactamases à spectre élargi engendrent une résistance à la majorité des bêta lactamines. Par ailleurs, des résistances à d'autres classes d'antibiotiques utilisée en thérapie humaine coexistent fréquemment ce qui limite les options thérapeutiques et entraîne les retards dans le traitement adapté à l'infection.

Les études de l'antibiorésistances des E-BLSE isolées des urines ont mis en évidence des niveaux de corésistance élevée pour la ciprofloxacine, la gentamicine, sulfaméthoxazole-triméthoprim. L'imipénème et l'Amikacine étaient les agents les plus actifs.

L'émergence et la dissémination aussi bien en milieu hospitalier qu'en communautaire des entérobactéries multi résistantes constitue un énorme problème de santé publique (risque accru d'échec thérapeutique, cout de santé plus importante en raison d'hospitalisation longue, recours à des ATB plus chers ...).

La propagation des E-BLSE uropathogènes augmente au niveau local, national et international et leur prévalence diffère d'une région à une autre.

Dans le but de limiter la diffusion des souches productrices de BLSE et de diminuer leur prévalence, il convient de procéder à :

L'hygiène des mains et l'application des autres mesures d'hygiène hospitalières

Un dépistage approprié des BLSE et isolement des patients infectés et/ou porteurs.

Un niveau adéquat du personnel infirmier en particulier dans les unités des soins intensifs.

L'utilisation rationnelle des antibiotiques dans tous les secteurs pour minimiser la pression de sélection pour les bactéries résistantes.

La maîtrise de la prescription antibiotique qui ne pourra être assurée que par l'évaluation et le contrôle des molécules d'antibiotiques choisies dans le traitement probabiliste par une

documentation systématique des infections (étude cytobactériologique suivi d'un antibiogramme).

Eviter l'usage abusif des carbapénèmes pour le traitement des infections urinaires à entérobactéries sécrétrices de BLSE et trouver des agents alternatifs afin de ne pas favoriser la diffusion des souches productrices de carbapénémases.

La surveillance de l'antibiorésistance doit être régulière et généralisée aussi bien en milieu hospitalier qu'en milieu communautaire afin d'adapter les schémas thérapeutiques et prophylactiques selon les données locales.

Dans les pays en voie de développement l'imipénème reste l'antibiotique de choix pour traiter les infections urinaires.

Références Bibliographiques

A.

Abbara .Urètre [En ligne] (Consultée le 13/07/2020) (www.aly-abbara.com)

Abbas, M., Cherkaoui, A., Fankhauser, C et al (2012). Carbapénémases : implications cliniques et épidémiologiques pour le suisse. *Rev med suisse* [En ligne], 8., 338, (Consulté le 10/06/2020) (<https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-338/Carbapenemases-implications-cliniques-et-epidemiologiques-pour-la-Suisse>)

Abayneh, M., Tesfaw, G., Abdissa, A (2018). Isolation of Extended-Spectrum β -lactamase-(ESBL-) Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from Patients with Community-Onset Urinary Tract Infections in Jimma University Specialized Hospital, Southwest Ethiopia. *Infectious diseases and medical microbiology* [En ligne]., 2018 (consulté le : 10/08/2020) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6311771/#:~:text=Klebsiella%20pneumoniae%20and%20Escherichia%20coli,have%20serious%20infection%20control%20consequence.>

Acar, J., Armengaud, M., Modai, J., Olivier, L (1995). *Maladies infectieuses*. Paris: Vigot. 420p

Ahmed, N., Kamal, M., Kamran, A et al (2016). Frequency of extended spectrum beta lactamases in enterobacteriaceae in urinary isolates related to age and gender. *Medical Channel*, 22 (2), 16-20

Ajdakar, S (2015). Les entérobactéries productrices de betalactamases à spectre élargi (BLSE) : Profil épidémiologique actuel et conséquences thérapeutiques. Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine, 22-25p.

AFSSAPS (2007). Diagnostic et antibiothérapie des infections bactériennes communautaires de l'adulte.

AFSSAP (2007). Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires du nourrisson et de l'enfant

Allag, H (2016). Diagnostic bactériologique des infections urinaires en 2016.

Allali, S., Sarf, I (2015). Entérobactéries productrice de BLSE : prévalence, co-résistance et facteur de risque ; où somme nous ?. *Progrès en urologie*, 25(13), 811p

Allaye Traore, M (2012). Contribution à l'assurance qualité dans le diagnostic des salmonelloses majeures au laboratoire d'analyse biomédicales au CHU Gabriel Tour. Thèse pour l'obtention du doctorat en pharmacie, 44-45 p.

Albano, S., Moreda, R (2016). Les β -lactamases [En ligne], (Consulté le 17/06/2020) ([disciplines.ac-montpellier.fr > sti3 > files > microbiologie](http://disciplines.ac-montpellier.fr/sti3/files/microbiologie))

Al Mously, N., Al Arfaj, O., Al Fadhil, L et al (2016). Antimicrobial susceptibility patterns of ESBL *Escherichia coli* isolated from community and hospital-acquired urinary tract infections. *Journal of Health Specialties* [En ligne], 4., 2, (Consultée le 16/08/2020) (http://www.thejhs.org/temp/JHealthSpec42133-542177_150337.pdf)

- Alqasim, A., Abu Jaffal, A., Alyousef, A.A (2018). Prevalence of multidrug resistance and extended-spectrum β -lactamase carriage of clinical uropathogenic *Escherichia coli* isolates in Riyadh, Saudi Arabia. *International journal of microbiology*, 2018. (ID 3026851), 9
- Amazian, K., Rossello, J., Castella, A et al (2010). Prévalence des infections nosocomiales dans 27 hôpitaux de la région méditerranéenne. *La revue de Santé de la Méditerranée orientale* [En ligne], 16., 10, (Consultée le 1/08/2020) (https://applications.emro.who.int/emhj/V16/10/16_10_2010_1070_1078.pdf?ua=1)
- Amrouche, L., Ricaud, X (2009). Néphrologie urologie : Infections urinaires de l'adulte-leucocyturie. Belgique. Edition Pradel.101p
- Anglaret, X., Mortier, E (2002).Maladies infectieuses : Infections urinaires. France : Med-line.120p
- Andremont, A (2002). Pression de sélection antibiotique, flores commensales et évolution de la résistance. *Journal de pédiatrie et de puériculture*, 15 (3), 160-165
- Andriathania, T., Randrianirina, F., Talarmin, A., Raobijiaona, H el al (2010). High prevalence of fecal carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in a pediatric unit in Madagascar. *BMC infectious diseases* [En ligne], 10., 204, (consulté le 14/06/2020) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2912907/>)
- Ang, J.Y., Ezike, E., Asmar, B.I (2004). Résistance antibactérienne. *Indian J Pediatr*, 71(3), 229-239
- Antunes, N.T., Fisher, J.F (2014). Acquired class D β -lactamases. *Antibiotics* [En ligne], 2014., 3 , (Consulté le 17/06/2020) (www.mdpi.com/journal/antibiotics)
- Archambaud, M (2009). Laboratoire bactériologie-hygiène. CHU Rangueil Toulouse.
- Arpin, C et al (2007). Extended-spectrum-bêta-lactamase-producing enterobacteriaceae strains various types of private health care centers. *Agents antimicrobiens chemotherapy* [En ligne], 51., 9, (Consultée le 10/04/2020) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2043178/>)
- Asskouri, Z (2011). Sensibilité des entérobactéries urinaires à la fosfomycine et a la Nitrofurantoine a l'hôpital Militaire d'instruction Mohamed V de rabat. Thèse pour l'obtention du doctorat en pharmacie, 12 p.
- Avril, J.L., Debernat, H., Denis, F., Monteil, H (2000). Bactériologie clinique : Enterobacteriaceae. Paris : Ellipses.511p
- Avril, J.L., Dabernat, H., Denis, F et al (2000). Bactériologie clinique. Paris : Ellipses. 601p
- Ayad, A (2011). Etude de la résistance aux antibiotiques des entérobactéries au CHU Tlemcen . L'obtention du magister en Biologie appliquée, 15p.
- Azmoun, S (2015). Epidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques au CHU de Marrakech. Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine. 34 p.

B.

- BD Phoenix TM - Automatisation pour l'identification bactérienne. **In** : *Enzipharma*. (<https://www.enzipharma.com.br/rio/produtos/bd/79-bd-phoenix-automacao-para-identificacao-bacteriana>) (Consulté le 11/08/2020)
- Baldeyrou, M., Tattevin, P (2018). Infections urinaires. EMC - Traité de Médecine Akos [En ligne], 13., (1), (Consultée le 17/07/2020) (<https://www.em-consult.com>)
- Bandelette de test de concentration minimale inhibitrice CMI. **In** : *Medical Expo* :(<https://www.medicalexpo.fr/prod/i2a-intelligence-artificielle-applications-sa/product-107407-861640.html>) (Consulté le 11/08/2020)
- Barrial, K., Scotet, J (2006).Classification et perspective d'évolution des β -lactamases chez les BGN (Consulté le 15/04/2020) (<http://dokumen.tips/documents/classification-raisonneedes-betalactamases-des-gram-negatifs.html>)
- Barrier, C (2014). Infections urinaires chez la personne âgée : Thèse pour l'obtention du doctorat en pharmacie, 59 p.
- Barouni, M (2017). Etude épidémiologique des infections urinaires communautaires et la résistance des bactéries isolées aux antibiotiques dans un laboratoire de ville tunisien. Thèse pour l'obtention du doctorat en pharmacie, 46 p.
- Behar, P., Teixeira, P., Fachel et al (2012). The effect of control group selection in the analysis of risk factors for extended spectrum β -lactamase-producing klebsiella pneumoniae infections. A prospective controlled study. *Journal of hospital infections*, 68. (2), 123-129
- Ben-Ami, R., Rodríguez-Baño, J., Arslan, H (2009). A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. *Clinical infectious diseases* [En ligne], 49., 5,(Consulté le 15/07/2020) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19622043/>)
- Benhaj khalifa, A., Khedher, M (2009). Epidémiologie des souches de klebsiella spp uropathogènes productrices de β -lactamases à spectre élargi dans un hôpital universitaire Tunisien 2009. *Pathologie biologie* [En ligne], 60., 2, (Consulté le 15/07/2020) (<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0369811410001501>)
- Benhiba, I., Bouzekraoui, T., Zahid, J et al (2015). Epidémiologie et antibiorésistance des infections urinaires à entérobactéries chez l'adulte dans le CHU de Marrakech et implication thérapeutiques. *Uro'Andro* [En ligne], 1., 4, (Conslté le 7/08/2020) (<http://www.revue-uroandro.org/index.php/uro-andro/article/view/31/24>)
- Berthélémy, S (2016). L'examen cyto bactériologique des urines. *Actualités pharmaceutique*, 55(556), 57 – 59
- Bertholom, C (2006). Épidémiologie des infections urinaires communautaires et nosocomiales. *Infections pratique*. Option Bio, 27. (541-542), 23-24
- Bensman, A (2003). Infections urinaires de l'enfant. Paris : EncyclMédChir. 5 p.
- Bidet, P., Bingen, E (2011). Enterobacteriaceae (à l'exception du genre Yersinia). **In** : Denis, F., Ploy, M.C., Martin, C., Bingen, E et al. Bactériologie médicale techniques usuelles. Paris : Elsevier Masson.332-334 p.

- Biokar diagnostics (2001). Gélose EMB (Levine) [En ligne] (<file:///C:/Users/ASUS/Documents/gelose%20EMB%202.pdf>)
- Biokar (2001). Gélose lactosée au Pourpre de Bromocrésol (BCP) [En ligne] (<file:///C:/Users/ASUS/Documents/BCP%20biokar.pdf>)
- Biokar (2003). Gélose lactosée de Drigalski [En ligne] (<file:///C:/Users/ASUS/Documents/DRIGALSKI%20biokar.pdf>)
- Bio-rad (2011). Milieu gélosé J (milieu gélosé Désoxycholate-Citrate) [En ligne] (<file:///C:/Users/ASUS/Documents/Milieu%20DCL%20BIORAD.pdf>)
- Bio-rad (2014). Hektoen milieu d'isolement sélectif des salmonelles sp et des shigelles sp [En ligne] (<file:///C:/Users/ASUS/Documents/Hektoen%20Biorad%202014.pdf>)
- Bio-rad (2014). BCP milieux d'isolement des entérobactéries et de différenciation des espèces lactose+ et lactose- [En ligne] (<file:///C:/Users/ASUS/Documents/Milieu%20BCP.pdf>)
- Bonnet, R (2004). Growing group of extended-spectrum bêta-lactamases: the CTX-M enzymes. *Antimicrobial agents and chemotherapy* [En ligne], 48., 1, (Consultée le 30/08/2020) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC310187/#:~:text=on%20above%20to%3A-.Growing%20Group%20of%20Extended%2DSpectrum%20%CE%B2,Lactamases%3A%20the%20CTX%2DM%20Enzymes&text=The%20production%20of%20%CE%B2%2Dlactamases,lactam%20antibiotics%20harmless%20to%20bacteria.>)
- Bontemps, S (2013). Antibiothérapie des infections urinaires pédiatriques à entérobactéries BLSE : résultats d'une enquête nationale. Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine, 42 p.
- Bouakkaz, H., Boucherbit, S (2017). L'examen cyto bactériologique des urines chez l'adulte. Mémoire Master Recherche: écologie microbienne, 20 p.
- Bouassida, K., Jaidane, M., Bouallegue, O et al (2016). Nosocomial urinary tract infections caused by extended-spectrum bêta-lactamase uropathogens: Prevalence, pathogens, risk factors, and strategies for infection control. *Canadian Urological Association Journal* [En ligne], 10., 3-4 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4907780/#b8-cuaj-3-4-e87>), (Consultée le 4/08/2010)
- Bouanchaud (1986). Bêta-lactamines: structures et nomenclature. *Médecine et maladies infectieuses* [En ligne], 1986., 11, (Consulté le 1/06/2020) (<https://documents.site/beta-lactamines-structures-et-nomenclature.html>)
- Bouchillon, S.K., Johnson, B.M., Hoban, D.J et al (2004). Determining incidence of extended spectrum bêta-lactamase producing enterobacteriaceae, vancomycin-resistant Enterococcus faecium and methicillin-resistant Staphylococcus aureus in 38 centres from 17 countries: The PEARLS Study 2001-2002. *International journal of antimicrobial agents* [En ligne], 24., 2, (Consulté le 14/06/2020) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15288309/>)
- Bougattoucha, W., Boudella, Y (2010). L'examen cyto bactériologique des urines. Mémoire master recherche.

Boussoualim, N (2002). Caractérisation biochimique d'une β -lactamase isolée d'une souche d'E. Coli résistante à l'acide clavulanique. Etude des activités de certains flavonoïdes. Thèse pour l'obtention du doctorat, 7 p.

Boye, A.B., Jehl, A.B (2019). Céphalosporines.

Bradford, P.A (2001). Extended-spectrum β -lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clinical microbiology reviews* [En ligne], 14., 4, (Consulté le 24/05/2020) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC89009/>)

Briongos-Figuero, L. S., Gómez-Traveso, T., Bachiller-Luque, P (2012). Epidemiology, risk factors and comorbidity for urinary tract infections caused by extended-spectrum bêta-lactamase (ESBL)-producing enterobacteria. *International journal of clinical practice* [En ligne], 66., 9, (consulté le 8/08/2020) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22897466/>)

Brunet, P., Tsimaratos, M., Guys, J.M al (2006). Infections urinaires de l'enfant et de l'adulte. Faculté de médecine de Marseille.

Bruyère, F., Cariou, J. P., Boiteux, A et al (2008). Prostatites aiguës. *Progrès en Urologie* [En ligne], 18, (consulté le 29/02/2020) (<http://France.elsevier.com/direct/purol>)

Bush, K., George, A.J., Medeiros, A (1995). A functional classification scheme for bêta-lactamase and its correlation with molecular structure. *Antimicrobiol agents and chemotherapy*, 39(6), 1211 -1995

Bush, K., Jacoby, G.A (2010). Updated functional classification of β -lactamases. *Antimicrobial agents and chemotherapy* [En ligne], 54., 3, (Consulté le 15/04/2020) (<https://aac.asm.org>)

C.

Caccamo, M., Perilli, M., Celenza et al (2006). Occurrence of Extended Spectrum β -Lactamases Among Isolates of Enterobacteriaceae from Urinary Tract Infections in Southern Italy. *Microbial drug resistance*, 12(4), 257-264

Canton, R., Coque, T.M (2006). The CTX-M bêta-lactamase pandemic. *Current opinion in microbiology*, 9(5), 466-475

Carle, S (2009). La résistance aux antibiotiques : un enjeu de santé publique important! *Pharmactuel* [En ligne], 42., 2, (Consulté le 15/03/2020) (<https://pharmactuel.com/index.php/pharmactuel/article/view/977#:~:text=Analyse%20des%20Odonn%C3%A9s%20%3A%20La%20decouverte,important%20a%20l'echelle%20mondiale.>)

Carron, F (2003). Diagnostic bactériologique et antibiothérapie des infections urinaires. *La revue du praticien*, 2003(53), 1760-1770

CA-SFM (2018). Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie.

Castillo-Tokumori, F., Irey-Salgado, C., Malaga, G et al (2017). Worrysome high frequency of extended-spectrum bêta-lactamase producing Escherichia coli in community acquired urinary tract infections : a case control study. *International journal of infectious diseases* [En ligne], 55 (consulté le 10/08/2020) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27979787/>)

- Cattoir, V (2004). Pompes d'efflux et résistance aux antibiotiques chez les bactéries. *Pathologie biologique*, 52 (10), 607-616
- Cattoir, V (2008). Les nouvelles bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE). *Pathologie infectieuse en réanimation*. Paris.
- Cattoir, V (2011). NXL104, un nouvel inhibiteur de β -lactamases à large spectre. *Journal des anti-infectieux*, 13(11), 20-24
- Cavalla, M. Milieu mannitol mobilité nitraté. (2005) **In** : *PhpWebGallery* (http://mcavalla.free.fr/galerie/picture.php?cat=10&image_id=171&fbclid=IwAR3Q-2NvR6hMKYbJdteWyI2iCcdsxJ3uDiJLlfcWxhr0sgrXojeukTivyBQ) (Consulté le 24/06/2020)
- Cavalla, M. Colonies muqueuses (type M) de *Klebsiella pneumoniae* sur gélose BCP incubée 48h à 37°C (lactose - à 24h également). (26 janvier 2007) **In** : *phpwebgallery* (http://mcavalla.free.fr/galerie/picture.php?cat=10&image_id=713) (consulté le : 10/08/2020).
- Cavallo, J.D., Fabre, R., Rapp, C et al (2004). Bêtalactamines. *Encyclopédie Médico – chirurgicale* [En ligne], 8., 4 , (consulté le 22 / 03 / 2020) (<https://www.em-consulte.com>)
- Célar, M (2007). Principales β -lactamines: Pénicilline G, A, M, inhibiteurs de β -lactamases, Uréidopénicillines, Carboxypénicillines C1G , C2G, C3G, Monobactames Carbapénèmes.
- Challan Belval, T (2016). Les bêta-lactamines. Service d'infectiologie. CH Alpes-Léman.
- Chambers, H.F., Deleo, F.R (2009). Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nature reviews. Microbiology*[En ligne], 7., 9, (Consultée le 23/05/2020) (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov)
- Chartier, E (2002). Urologie : Infections urinaires (généralités). France : Edition Med-line. 81 p.
- Chekroud, R., Fathi, R (2017). Etude du profil bactériologique de la sensibilité aux antibiotiques des entérobactéries responsables des infections urinaires. Mémoire Master Recherche, 32 p.
- Chollet, R., Chevalier, J., Bollet, C et al (2004). RamA is an alternat activator of the multidrug resistance cascade in *Enterobacter aerogenes*. *Antimicrobial agents and chemotherapy* [En ligne], 48., 7, (Consulté le 19/06/2020) (<https://www.researchgate.net>)
- Claire, D (2016) .Antibiothérapie des infection s urinaires : sensibilité in vitro aux bêta-lactamine nouvellement introduites dans les recommandations. Thèse de doctorat pour l'obtention de diplôme de Pharmacie, 121p
- Clerc, O., Prod'hom, G., Petignat, C (2012). Traitement des infections urinaires simple : impact des résistances antibiotiques croissantes dans la communauté. *Revue médicale suisse* [en ligne], 8., 338, (Consultée le 25/07/2020) (<https://www.revmed.ch>)
- Cohen, R., Madhi, F (2016). Infection urinaires à entérobactéries BLSE en pédiatrie : épidémiologie, facteurs de risque et options thérapeutiques. *Maladies infectieuses en pédiatrie* [En ligne], 6, (Consulté le 10/07/2020) (<https://www.edimark.fr>)
- Colonies noires bactériennes de l'espèce *Salmonella* sur gélose *Salmonella Shigella* (gélose SS, milieu sélectif et différentiel). **In** : 123rf.

(https://www.123rf.com/photo_99218184_klebsiella-pneumoniae-or-klebsiella-spp-bacterial-culture-growth-on-macconkey-agar-contains-small-li.html) (Consulté le 10/08/2020)

Colodner, R., Rock, W., Chazan, B et al (2004). Risk factors for the development of extended-spectrum bêta-lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. *European journal of clinical microbiology and infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology [En ligne], 23., 3 (consulté le 17/07/2020) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14986159>)

Comete, D., Petitpierre, S., Bart, R.A., Spertini, F (2012). Allergie aux β -lactamines. *Rev med suisse* [En ligne], 8., 337, (Consulté le 9/06/2020) (<https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-337/Allergie-aux-v-lactamines>)

Cottin, J (2009). Les infections du tractus urinaire. Université Angers.

Coulibaly, D (2006). Infections urinaires et grossesses dans le centre de santé de référence en médecine. Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine, 45 p.

Courceau, R., Ourghanlium, C., Sismerio, D., Kouis, M (2016). Infectiologie. Paris : Vg. 46 p.

Courvalin, P., Lecterq, R., Bingen, E (2006). AntibioGramme. Paris : ESKA.

Culture de *Serratia marcescens*. **In** : *Sciencephotolibrary*. (<https://www.sciencephoto.com/media/872154/view/serratia-marcescens-culture>) (Consulté le 10/08/2020)

D.

Dadoun, M-H., Rahmani, A-H (2019). Infections urinaires au CHU Frantz Fanon de Blida : Aspect épidémiologiques et bactériologiques. Mémoire Master Recherche, 85 p.

Danny de Mouy, R., Fabre, B., Cavallo, J-D., Weber, P.H (2001). Détection et surveillance épidémiologique des résistances bactériennes aux antibiotiques en milieu communautaire. *Revue française des laboratoires*, 2001(335), 31-36

Debré, B., Saighi, D., Peyromaure, M (2004). Urologie : Infections urinaires. Paris : Edition Masson. 80-81 p.

Dembe kassango, S., Lutoti, I.W., Aboce, E et al (2018). Prevalence and Antimicrobial Susceptibility Pattern of Extended Spectrum Beta Lactamase Producers in Gram-negative Urine Isolates at MBN Clinical Laboratories, Kampala Uganda. *Fortune journals* [En ligne], 2018., 2, (Consulté le 15/04/2020) (<http://www.fortunejournals.com/articles/prevalence-and-antimicrobial-susceptibility-pattern-of-extended-spectrum-beta-lactamase-producers-in-gramnegative-urine-isolates-a.html>)

Den, C.R., Barkan, D.T., Bermingham, A et al (2018). Mode of action of monobactam LYS228 and mechanisms decreasing in vitro susceptibility in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobiol agents and chemotherapy* [En ligne], 62., 10, (Consulté le 15/06/2020) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>)

Delarras, C (2007). Microbiologie pratique pour le laboratoire d'analyses ou de contrôle sanitaire. Paris : La Voisier. 253 p.

- Desgrandchamps, F., Meria, P., Gouvello, A (2011). Urologie : Infections de l'appareil urinaire. Paris : Edition Vernazobres-Grego. 161 p.
- Dia, S(1999). La place des «Cephalosporines de 4 eme generation» en antibiotherapie. Thèse pour l'obtention du doctorat en Pharmacie, 12 p.
- Dia, M.L., Chabouny, H., Diagne, R (2015). Profil antibiotypique des bactéries uropathogènes isolées au CHU de Dakar. Uro'Andro [En ligne], 1., 4, (Consulté le 8/08/2020) ([file:///C:/Users/ASUS/Downloads/43-126-1-PB%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/ASUS/Downloads/43-126-1-PB%20(1).pdf))
- Dinh, A (2015). Traitement des infections à Entérobactéries Productrices de Carbapénémase. Service de Maladies infectieuses [En ligne] (www.infectiologie.com > [conf-1-mercredi-03-dr-dinh](#))
- Djahida, S (2011). Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques des entérobactéries aux niveaux du CHU de Sidi Bel Abbes. Mémoire de magister en biologie, 27 p.
- Djakar, S (2015). Les entérobactéries productrices de bêtalactamase à spectre élargi (BLSE) : Profil épidémiologique actuel et conséquences thérapeutiques. Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine, 44-46 p.
- Djelouat, S (2009). Les entérobactéries : L'essentiel [En ligne] (<https://sites.google.com/site/biologieetmedecine/home/les-enterobacteries-l-essentiel-3>)
- Djouder, I., Bouzeroura, M (2017). Les infections urinaires à bacilles gram négatif. Mémoire Master Recherche, 67-91 p.
- Doit, C., Mariani-Kurkdjian, P., Bingen, E (2010). Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu. *Archives de Pédiatrie*, 17(4), 40 -44
- Dridi, E., Chetoui, A., Zaoui, A (2006). Prévalence de l'infection nosocomiale dans un hôpital régional tunisien. *Santé Publique*[En ligne], 18., 2 , (Consultée le 10/08/2020) (<https://www.cairn.info>)
- Drieux, L., Jarlier, V., Brossier, F., Sougakoff, W (2008). Phenotypic detection of extended-spectrum β -lactamase production in Enterobacteriaceae: review and bench guide. *Clinical microbiology and infection* [En ligne], 14., 1, (Consultée le 15/05/2020) ([https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)60479-1/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)60479-1/fulltext))
- Dortet, L., Poirel, P., Nordman (2013). Épidémiologie, détection et identification des entérobactéries productrices de carbapénèmases. *Bacteriologie carbapénémase* [En ligne], 312, (Consulté le 6/06/2020) (<https://scholar.google.com>)
- Dortet, L., Cuzon, G., Nordman, P (2014). Note technique : Détection des souches d'entérobactéries productrices d'une carbapénémase Résistance aux antibiotiques [En ligne], (Consulté le 6/06/2020) (nosobase.chu-lyon.fr)
- Dupeyron, C (2006). Examen cytot bactériologique des urines [En ligne] (<https://devsante.org>)
- Huysal, K ., Y.U., Olusoykaraca, A et al (2013).

E.

- Éberlin, T (1997). Les infections microbiennes : agents infectieux. Paris: Nathan. 9 p.
- Ebongue, C.O., Tsiazok, M.D., Nda Mefo'o, J.P et al (2015). Evolution de la résistance aux antibiotiques des entérobactéries isolées à l'hôpital général de Douala de 2005 à 2012. *Pan African medical journal* [En ligne], 20., 227, (Consultée le 17/07/2020) (<http://www.panification-med-journal.com/content/article/20/227/full/>)
- El Bouamri, M (2017). Etude épidémio-moléculaire des entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre élargi au CHU de Marrakech. Thèse pour l'obtention du doctorat en pharmacie, 80 p.
- El Bouamri, M.C., Arsalane, L., Kamoun, Y et al (2014). Evolution récente du profil épidémiologique des entérobactéries uropathogènes productrices de β -lactamases à spectre élargi à Marrakech, Maroc. *Progrès en urologie* [en ligne], 24., 7, (Consulté le 10/07/2020) (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1166708713008336>)
- El Bouamri, M (2017). Etude épidémio-moléculaire des entérobactéries productrices de β -lactamases a spectre élargi au CHU de Marrakech. Thèse pour l'obtention du doctorat en pharmacie, 102 p.
- Elhani, D., Bakir, L., Aouni, M (2011). Changement de l'épidémiologie de klebsiella pneumoniae productrice de bêta-lactamases à spectre élargi. *Annales de biologie clinique*, 69(5), 523-9
- Elhani, D (2012). Les bêta-lactamases à spectre étendu : Le défi s'accroît. *Annales de biologie clinique*, 70 (2), 177- 40
- El Jedi, H (2012). Bêta-lactamases à spectre étendu : phénotype invincible de résistance. Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine, P48.
- Emilie, C (2008). Modalités de détection des BLSE chez les entérobactéries. *Option bio* [en ligne], 19., 396, (Consulté le 17/0/2020) (<https://www.en-consulte.com/en/article/17937>)
- Elharch, I (2013). Profil bactériologique des infections urinaires diagnostiquées aux différents services du CHU de Rabat. Thèse pour l'obtention du diplôme de doctorat en médecine .Université Mohammed V- Souissi Rabat. P 61.
- Dia, S (1999). La place des «Céphalosporines de 4^{ème} génération» en antibiothérapie. Thèse pour l'obtention du doctorat en Pharmacie, 12 p.
- Erwan (2019). Les entérobactéries (E.coli, Yersinia, Shigella, Salmonella, Klebsiella) [En ligne] (<https://easyiut.fr/les-enterobacteries/>)
- ES-Saoudy, I (2019). Profil bactériologique des infections urinaires à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech. Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine, 66 p.
- Essotina, B (2013). Place des entérobactéries dans les infections urinaires chez les patients suivis à titre externe à l'HMIM V Rabat et principales recommandations. Thèse pour l'obtention du doctorat en pharmacie, 59 p.
- F.**
- Fàbrega, A., Madurga, S., Giralt, E et al (2009). Mechanism of action of and resistance to quinolones. *Microbial biotechnology* [En ligne], 2., 1,(Consulté le 10/05/2020)

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3815421/#:~:text=The%20acquisition%20of%20quinolone%20resistance,increased%20efflux%2C%20and%20\(ii\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3815421/#:~:text=The%20acquisition%20of%20quinolone%20resistance,increased%20efflux%2C%20and%20(ii))

Faoucher, M., Sourisse, J (2010). Les bêta lactamines (Consulté le 22/06/2020) (www.aaemer.org)

Fauchère, J (1997). Bactériofiches. Paris : Ellipses. 66 p.

Farés, H (2010). Infections urinaires nosocomiales : facteurs de risque et antibiorésistance des bactéries isolées Etude prospective à l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de rabat. Thèse pour l'obtention du doctorat en pharmacie, 45-46 p.

Farmer, J.J., Davis, B.R., Hickman-Bremer, W et al (1985). Biochemical identification of new species and biogroups of Enterobacteriaceae isolated from clinical specimens. *Journal of clinical microbiology* [En ligne], 21., 1, (Consulté le 26/06/2020) (<http://jcm.asm.org>)

Fatima, S., Muhammad, I. N., Usman, S et al (2018). Incidence of multidrug resistance and extended-spectrum bêta-lactamase expression in community-acquired urinary tract infection among different age groups of patients. *Indian journal of pharmacology* [En ligne], 50., 2, (Consultée le 10/08/2020) (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov)

Fernando, M.M.P.S.C., Luke, W.A.N.V., Miththinda, J.K.N.D et al (2017). Extended spectrum beta lactamase producing organisms causing urinary tract infections in Sri Lanka and their antibiotic susceptibility pattern . A hospital based cross sectional study .*BMC infectious Diseases* 17 [En ligne], 2017., 138, (Consulté le 4/05/2020) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5303299/>)

Fernandes, R.a.b.c., Amador, P.d.e., Prudêncio, C.a.b.d (2013). β - lactams: chemical structure, mode of action and mechanisms of resistance. *Reviews in medical microbiology* [En ligne], 24., 1, (Consulté le 1/06/2020) (https://journals.lww.com/revmedmicrobiol/Fulltext/2013/01000/Lactams_chemical_structure_mode_of_action_and.2.aspx)

Freney, J., Girardo, P., Freydière, A.M., Renaud, F.N (2006). Biologie clinique : Entérobactéries. Paris : Elsevier Masson SAS. DO : 90-05-0135.

Fki, H., Yaïch, S., Jdidi, J (2008). Epidémiologie des infections nosocomiales dans les hôpitaux universitaires de Sfax: Résultat de la première enquête nationale de prévalence de l'infection nosocomiale. *Rev Tun Infectiol* [En ligne], 2., 1, (Consultée le 12/08/2020) (www.infectiologie.org.tn)

Foulal, L (2016). Profil épidémiologique des entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre élargi diagnostiquées au sein du laboratoire de microbiologie du CHU de Rabat. Thèse pour l'obtention du doctorat en pharmacie, 78-83 p.

Fouquet, M., Bruyère, F (2012). Evolution sur cinq ans des infections à germes produisant une β -lactamase à spectre étendu. *Progrès en urologie* [En ligne], 22., 1, (Consultée le 27/07/2020) (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1166708711001813>)

Foster, T.J (2017). Antibiotic resistance in staphylococcus aureus. Current status future prospects. *Fems microbiology reviews* [En ligne], 41., 3, (Consulté le 14/06/2020) (<https://academic.oup.com/femsre/article/41/3/430/3608758>)

G.

Gadou, V (2019). Epidémiologie moléculaire des entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre élargi résistantes aux aminosides et aux fluoroquinolones dans le district d'Abidjan, côte d'ivoire. Thèse pour l'obtention du diplôme de doctorat, 72 p.

Gagliotti, C., Baldo, A., Baquero, F., Degener, J et al (2011). Escherichia coli and staphylococcus aureus: bad news and good news from the european antimicrobial resistance surveillance network (EARS-Net, formerly EARSS), 2002 to 2009. *Euro surveill* 2011[En ligne], 16., 11, (Consulté le 14/06/2020) (<https://www.eurosurveillance.org>)

Garrec, H., Drieux-Rouzet, L., Golmard, J.L et al (2011). Comparision of nine phenotypic methods for detection of extended-spectrum β -lactamase production by Enterobacteriaceae. *Journal of clinical microbiology* [En ligne], 49., 3, (Consulté le 27/05/2020) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3067698/>).

Gasmi, R., Salhi, S (2018). Les infections urinaires à Ain M'Lila. Mémoire Master Recherche, 42 p.

Gélose CLED [En ligne] (<https://microbiologiemedicale.fr/gelose-cled-denombrement-germes-urinaires/>) (Consulté le 10/08/2020).

Gélose Drigalski [En ligne] (<https://microbiologiemedicale.fr/gelose-cled-denombrement-germes-urinaires/>) (Consulté le 10/08/2020).

Gniadkowski, M (2008). Evolution of extended-spectrum β -lactamases by mutation. *Clinical microbiology and infection* [En ligne], 14., 1, (Consulté le 27/05/2020) ([https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)60472-9/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)60472-9/fulltext))

Gonthier,R (2000). Infection urinaire du sujet âgé. *La revue de Gériatrie* [En ligne], 25 .,2 (Consulté le : 3/3/202) (<http://www.chups.jussieu.fr/polys/capacites/capagerontodocs/docdeuxannee/0409AaInfUrinGonthierRdg.pdf>)

Grall, N., Serieys Muller, C (2012). Carbapénèmes. EMC-maladies infectieuses [En ligne], 2013., 1-10, (Consulté le 12/06/2020) ([http:// www.em-premium.com.www.Sndll.arm.dz/module/dsplayarticle/article/article/778904](http://www.em-premium.com.www.Sndll.arm.dz/module/dsplayarticle/article/article/778904))

Guillaume, P.Y. Gélose Hektoen. (16 février 2006) **In** : *phpwebgallery* (http://mcavalla.free.fr/galerie/picture.php?cat=10&image_id=644>consulté) (consulté le : 10/08/2020).

Guillaume, P.Y. Gélose Désoxycholate Citrate Lactoseensemencée avec Escherichia coli et Salmonella. (16 février 2006) **IN** : *phpwebgallery* (http://mcavalla.free.fr/galerie/picture.php?cat=10&show_metadata=1&image_id=625) (Consulté le 10/08/2020).

Guillaume, P.Y. Gélose EMB (éosine - bleu de méthylène)ensemencée avec Escherichia coli. (16 février 2006). **In** : *Phpwebgallery* (http://mcavalla.free.fr/galerie/picture.php?cat=most_visited&image_id=640) (Consulté le 10/08/2020).

- Gutman, P (1989). Spectre des inhibiteurs de bêta-lactamases. *Médecine et maladies infectieuses*, 19 (2), 52-56
- Gupta, V., Datta, P (2007). Extended-spectrum bêta-lactamases (ESBL) in community isolates from North India: frequency and predisposing factors. *International journal of infectious diseases* [En ligne], 11., 1,(Consultée le 10/08/2020) ([https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(06\)00044-0/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(06)00044-0/fulltext))
- Guzman-Blanco, M., Labarca, J.A., Willegas, M.V., Gotuzzo, E (2014). Extended spectrum bêta-lactamase producers among nosocomial enterobacteriaceae in latin america. *The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*, 18 (4), 421–433
- H.**
- Hailaji, N.S., Ould salem, M.L., Ghaber, S.M (2016). Sensitivity to antibiotics uropathogens bacteria in Nouakchott-Mauritania. *Progrès en urologie* [En ligne], 26., 6, (Consulté le 17/07/2020) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27211808/>)
- Hakeem. La famille des β -lactamines [En ligne] (Consultée le 10/04/2020) (<https://hakeem31.blogspot.com/2019/11/antibiotique-la-famille-des-beta-lactamines.html>)
- Halimi, F., Haloufi, N (2019). Profil de résistance des entérobactéries responsables des infections urinaires au niveau du CHU de Constantine. Thèse pour l'obtention du doctorat en pharmacie, 117 p.
- Hammami, A (1991). Les inhibiteurs de betalactamases place dans le traitement des infections ORL de l'enfant. *Médecine du Maghreb en ligne*, 1991., 30, (Consulté le 13/06/2020) (<https://scholar.google.com>)
- Hamilton-Miller, JMT (2008). Development of the semi-synthetic penicillins and cephalosporin. *International journal of antimicrobial agents*, 31(3) ,189-192
- Hammodi Halat, D., Carole, A.M (2020). The current burdem of carbapenemases: review of significant properties and dissenimation among gram-négative bacteria. *Antibiotics* [en ligne], 9., 186, (Consulté le 12/06/2020) (www.mdpi.com>pdf)
- Hansen, D-S., Schumacher, H., Hansen, F et al (2012). B-lactamase à spectre étendu (BLSE) dans les isolats cliniques danois d'Escherichia coli et de Klebsiella pneumoniae: prévalence, distribution des β -lactamases, phylogroupes et co-résistance. *Journal scandinave des maladies infectieuses*, 44(3), 174-181
- Hassuna, N.A., Khairalla, A.S., Farahat, E.M et al (2020). Molecular characterization of Extended-spectrum β lactamase- producing E. coli recovered from community-acquired urinary tract infections in Upper Egypt. *Scientific reports* [En ligne], 2020., 10, (Consultée le 27/07/2020) (<https://www.nature.com/articles/s41598-020-59772-z#citeas>)
- Heritage, J., M'zali, F., Gascoyne-Binzi, D et Hawkey, P.M (1999). Evolution and spread of SHV extended-spectrum beta-lactamases in gram-negative bacteria. *Journal of antimicrobial chemotherapy* [En ligne], 44., 3, (Consultée le 24/05/2020) (<https://academic.oup.com/jac/article/44/3/309/751025>)

Husson, MO., Izard, D., Leclerc, H (1993). Etude comparative in vitro de l'activité de différentes associations β - lactamases vis-à-vis d'entérobactéries résistantes. *Médecine et maladies infectieuses*, 23 (6-7), 552-556

I.

Ibnsouda, K.J (2016). Profil bactériologique et sensibilité aux antibiotiques des infections urinaires en urologie. Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine, 126-134 p.

Ifticien. Les β - lactamines [En ligne] (Consultée le 12/04/2020)

J.

Jafstape. (Lecture d'un antibiogramme) (02/02/2016). **In:** *word press*

(https://résistancebacterieantibiotiques.wordpress.com/2016/02/02/lecture-Un_antibiogramme/)

Jacoby, G.A., Sutton, L (1991). Properties of plasmids responsible for production of extended-spectrum b-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*, 35(1), 164-169

Jacoby, G. A., Strahilevitz, J., Hooper, D. C (2014). Plasmid-mediated quinolone resistance.

Microbiology spectrum [En ligne], 2., 5, (Consulté le 24/07/2020)

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4288778/#:~:text=Introduction,readily%20selected%20in%20the%20laboratory>)

Joly, B., Reynaud, A (2003). Entérobactéries : systématique et méthode de diagnostic. TEC et Dic. Paris : Lavoisier. 356 p.

June, M.C ., Vallier , B.C ., Bonomo ,R.A et al (2014). Origines structurales de la spécificité de l'oxacillinase dans les β -lactamases de classe D. *Agents Antimicrobien Chemotherapy* [En ligne], 58., 1, (Consulté le 17/06/2020)

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3910802>)

K.

Karras, A (2000). Nephrology. Paris: Med-Line.104 p.

Khalid, A.M (2011). L'infection urinaire : Expérience du laboratoire de microbiologie du laboratoire de microbiologie de l'hôpital des spécialistes de Rabat. Thèse pour l'obtention du doctorat en pharmacie, 56 p.

Klebsiella pneumoniae or Klebsiella spp.; bacterial culture growth on MacConkey agar contains small light grains. Focus on all agar surface. **In:** *123rf*.

(https://www.123rf.com/photo_99218184_klebsiella-pneumoniae-or-klebsiella-spp-bacterial-culture-growth-on-macconkey-agar-contains-small-li.html)

Koksal, E., Tulek, N., Sonmezer, M.C et al (2019). Investigation of risk factors for community-acquired urinary tract infections caused by extended-spectrum bêta-lactamase Escherichia coli and Klebsiella species. *Investigative and clinical urology* [En ligne], 60., 1, (Consulté le 4/08/2010) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6318201/#B5>)

Koné, J., Belhhahcen, B., Awab, A et al (2016). Les entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre étendu en urologie à l'Hopital Ibn Sina de Rabat. *Revue Malienne d'infectiologie et de microbiologie* [En ligne], 7 (Consulté le 24/07/2020)

[file:///C:/Users/ASUS/Downloads/890-Texte%20de%20l'article-915-1-10-20160622%20\(3\).pdf](file:///C:/Users/ASUS/Downloads/890-Texte%20de%20l'article-915-1-10-20160622%20(3).pdf)

L.

Lacheheb, L., Bendagha, Y (2016). Les infections urinaires. Mémoire Master Recherche, 34 p.

Lagha, N (2015). Etude de la résistance aux antibiotiques des entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (BLSE) isolées de l'hôpital de Laghouat. Thèse pour l'obtention du diplôme de doctorat.

Lahlou, A.I., Chegri, M., L'Kassmi, H (2009). Epidémiologie et résistance aux antibiotiques des entérobactéries isolées d'infection urinaire à l'hôpital militaire Mouley-Ismaïl de Meknès. Antibiotiques [En ligne], 11., 2, (Consultée le 27/07/2020) (<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1294550108001180>)

L'antibio-Résistance en Tunisie (LART). Donné 2017. *Société Tunisienne de Pathologie Infectieuse* (STPI). Tunis.

Lee, D.S., Lee, C.B., Lee, S.J (2010). Prevalence and risk factors for extended spectrum bêta-lactamase- producing uropathogens in patients with urinary tract infection. *Korean journal of urology* [En ligne], 51., 7, (Consultée le 20/07/2020) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20664784/>)

Lehimeur, CH., Laouti, H.A (2016). « Etude comparative entre la galerie classique selon le cout et l'efficacité dans l'identification biochimique des Enterobacteriaceas » (Enquête réaliser au niveau du laboratoire de bactériologie de l'EPH Docteur Saadane). Master Mémoire Recherche. 23p.

Leistner, R., Schroder, C., Geffers, C et al (2015). Regional distribution of nosocomial infections due to ESBL-positive Enterobacteriaceae in Germany: data from the German National Reference Center for the Surveillance of Nosocomial Infections (KISS). *Clinical microbiology and infection*, 21. (3), 255.e1-255.e5

Lejeune, B (2003). Les infections urinaires nosocomiales de l'adulte. *Médecine et maladies infectieuses*, 33 (9), 431- 437

Leotard, S., Negrin, N (2009). Épidémiologie des entérobactéries produisant de la bêta-lactamase à spectre étendu à l'hôpital de Grasse (2005-2008). *Pathologie- biologie* [En ligne], 58., 1, (Consulté le 22/07/2020) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19864086/>)

Liu, W., Chen, L., Li, H., Duan, H et al (2009). Novel CTX-M β -lactamase genotype distribution and spread into multiple species of Enterobacteriaceae in Changsha, Southern China. *Journal of antimicrobial chemotherapy* [En ligne], 63., 5, (consulté le : 24/04/2020) (<https://academic.oup.com/jac/article/63/5/895/714830>)

Livermore, D et al (2007). CTX-M: changing the face of ESBL in Europe. *Journal of antimicrobial chemotherapy* [En ligne], 52., 2, (Consulté le 24/07/2020) (<https://academic.oup.com/jac/article/59/2/165/726153>)

Livermore, D.M (2003). Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact. *Clinical infectious diseases* [En ligne], 36., 1, (Consulté le 22/07/2020) (https://academic.oup.com/cid/article/36/Supplement_1/S11/301524)

Lobanovska, M., Pilla, G (2017). Penicillin's discovery and antibiotic resistance: lessons for the future?. *The yale journal of biology and medicine* [En ligne], 90., 1, (Consulté le 20/05/2020) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5369031/>)

M.

Manuse, S., Fenton, A., Granyease, C (2018). MacP, un régulateur de l'assemblage de la paroi cellulaire de la bactérie pathogène streptococcus pneumoniae.M/S [En ligne], 34 (Consulté le 10/06/2020) (<http://doi.org/10.10.51/medsci/2183408004>)

Martin, D., Fougnot, S., Grobost, F et al (2016). Prevalence of extended spectrum beta lactamases producing Escherichia coli in community-onset urinary tract infections in France 2013. *The journal of infection* [En ligne], 72., 2, (Consulté le 10/08/2020) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26702736/>)

Meier, S., Weber, R., Zbinden, R et al (2011). Extended-spectrum β -lactamase-producing Gram-negative pathogens in community-acquired urinary tract infections: an increasing challenge for antimicrobial therapy. *Infection* [En ligne], 39., 4, (Consultée le 4/08/2010) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21706226/>)

Mekhoukh, N (2017). La place des entérobactéries productrices de BLSE isolées des infections urinaires du CHU de Sétif. 1^{ère} journée de microbiologie de Constantine.

Messai, Y., Labadene, H., Benhassine, T et al (2008). Prevalence and characterization of extended-spectrum β -lactamases in Klebsiella pneumoniae in Algiers hospitals (Algeria). *Pathologie biologie* [En ligne], 56., 5, (Consulté le 25/07/2020) (<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0369811408001491>)

Meunier, D (2008). AntibioGramme Gram- : Synthèse sur la lecture interprétative.

Meziani, M (2012). Contribution du diagnostic biochimique bactérien dans l'établissement des parentés phylogénétiques : Cas des entérobactéries et Pseudomonas. Mémoire pour l'obtention du diplôme de magistère. Université Mentouri Constantine. 4-5 p.

Morice V. Chapitre 7 - Entérobactéries et autres bacilles à gram négatif non exigeants [En ligne] (consulté le : 15/07/2020) (<http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/bacterio/POLY.Chp.7.html>)

Mumtaz, S., Ahmad, M., Aftab, I et al (2007). Extended spectrum bêta-lactamases in enteric gram-negative bacilli: related to age and gender. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad : JAMC* [En ligne], 19., 4,(Consultée le 29/06/2020) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18693612/>)

Muller-schulte, E., Tuo, M.N., Akoua-koffi, C., Schaumburg, F et al (2020). High Prevalence of ESBL-producing *Klebsiella Pneumoniae* in Clinical Samples From Central Côte d'Ivoire. *International journal of infectious diseases* [En ligne], 2020., 91 ,(Consulté le 20/07/2020) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31770618/>)

Muetuor, A (2014). Caractérisation moléculaire et cinétiques des types de β -lactamases à spectre élargi (BLSE) de souches bactériennes collectées au centre hospitalier. Thèse pour l'obtention du doctorat en pharmacie, 38 p.

Mwinzumah Sampoison, M (2015). Infection Urinaires chez le sujet âgé à l'hôpital militaire d'instruction. Thèse pour l'obtention du doctorat en pharmacie, 50 p.

N.

Naas, T., Poirel, L., Nordman, P (2007). Minor extended-spectrum β -lactamases. *Clinical microbiology and infection* [En ligne], 14., 1, (Consultée le 23/06/2020) ([https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)60474-2/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)60474-2/fulltext))

Nass, T., Poirel, L., Nordman, P (2008). Minor extended-spectrum β -lactamases. *Clinical microbiology and infection* [En ligne], 14., 1, (Consultée le 23/06/2020) ([https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)60474-2/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)60474-2/fulltext))

Nath, A., Karthikeyan, S (2017). Enhanced identification of β -lactamases and its classes using sequence, physicochemical and evolutionary information with sequence feature characterization of the classes. *Computational biology and chemistry* [En ligne], 2017., 68, (Consulté le 11/06/2020) (<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1476927116304935>)

Nauciel, C., Vildé, J.L (2005). Bactériologie médicale : Les entérobactéries. Paris : Masson. 121 p.

Nordman, P (2010). Résistance aux carbapénèmes chez les bacilles à gram négatif. *Médecine science* [En ligne], 26., 11, (Consulté le 12/06/2020) (<https://www.medicinesciences.org/en/articles/medsci/full-html/2010/10medsci/20102611p950/medsci2010>)

Nordman, P., Poirel, L (2015). Résistance aux carbapénèmes du diagnostic à la gestion des épidémies [En ligne] Consulté le 21/06/2020) (www.biomerieux.com/besmart)

O.

Octavia, S., Lan, R (2014). The family Enterobacteriaceae. **In** : *The prokaryotes*. [En ligne]. Springer science+business media.London. 225-286 p (<https://link.springer.com>) (Consulté le 25/06/2020)

Ouardi, R (2019). Le profil bactériologique actuel de l'infection urinaire et l'état de résistance aux antibiotiques. Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine. 30 p.

Ovleva, A., Bonomo, R.A (2017). The ecology of extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) in the developed world. *Journal of travel medicine* [En ligne], 24., 1, (Consulté le 16/08/2020) (https://academic.oup.com/jtm/article/24/suppl_1/S44/3782738)

P.

Pagès, J.M (2004). Porines bactériennes et sensibilité aux antibiotiques. *Médecine sciences* [En ligne], 20., 3, (Consulté le 17/06/2020) (<https://id.erudit.org/iderudit/007856ar>)

Paradis, S., Boissinot, M., Paquette, N (2005). Phylogeny of the Enterobacteriaceae based on genes encoding elongation factor Tu and F-ATPase β -subunit. *International journal of*

- systematic and Evolutionary microbiology* [En ligne], 2005., 55, (Consulté le 26/06/2020) ([DOI 10.1099/ijs.063539-0](https://doi.org/10.1099/ijs.063539-0))
- Paterson, D.L., Bonomo, R.A (2005). Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update. *Clinical microbiology reviews* [En ligne], 18., 4, (Consulté le 20/05/2020) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1265908/>)
- Paterson, D. L (2006). Resistance in gram-negative bacteria: enterobacteriaceae. *The American journal of medicine*, 119(6), 20–70
- Paolozzi, L., Liébart, J-C (2015). Microbiologie : Biologie des procaryotes et de leurs virus. Paris.
- Péan, Y., Goldestin, F., Debels, F (2001). Évaluation de la sensibilité et épidémiologie de la résistance des entérobactéries de ville au cours des enquêtes vigil'Roc. *Médecine et maladies infectieuses*, 31(10), 609- 621
- Peña, C., Gudiol, C., Tubau, F et al (2006). Risk factors for acquisition of extended-spectrum bêta-lactamase-producing *Escherichia coli* among hospitalised patients. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 12(3), 279–284
- Perry, J.D., Freydière, A.M. The application of chromogenic media in clinical microbiology (2007). *Journal of applied microbiology* [En ligne], 103., 6, (Consulté le 17/07/2020) (<https://sfamjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2672.2007.03442.x>)
- Pérez, C. D. A., López-Fresneña, N., Carlavilla, A. L. R et al (2019). Local prevalence of extended-spectrum bêta-lactamase (ESBL) producing Enterobacteriaceae intestinal carriers at admission and co-expression of ESBL and OXA-48 carbapenemase in *Klebsiella pneumoniae*: a prevalence survey in a Spanish University Hospital. *BMJ open* [En ligne], 9., 3, (Consulté le 16/08/2020) (<https://bmjopen.bmj.com/content/9/3/e024879>)
- Philipinjl. E.coli sur MacConkey (lactose +). (8 février 2007) **In** : *Wikipedia*. (https://fr.wikipedia.org/wiki/G%C3%A9lose_Mac_Conkey_n%C2%B03#/media/Fichier:Colimck.jpg) (Consulté le : 10/08/2020).
- Philippon, A (2008). Entérobactéries des bêtalactamines. *Biologie clinique*, (90-05-0145)
- Philippon, A., Arlet, G (2012). Entérobactéries et bêta-lactamines : phénotypes de résistance naturelle. *Pathologie Biologie* [En ligne], 2012 ., 60 , (Consulté le 5/04/2020) (<https://www.sciencedirect.com>)
- Philippon, A (2013). Les bêta-lactamases à spectre élargi ou étendu (BLSE). *Revue générales et analyses prospectives. Immuno-analyse et biologie spécialisée*, 2013. (28), 287-296
- Philippon, A (2016). Classification moléculaire des β -lactamases de classe A et bioinformatique. *Communication* [en ligne], 69., 1, (Consulté le 10 / 05 / 2020) (documents.irevues.inist.fr)
- Philippon, A (2001). Entérobactéries. *Cour de bactériologie médicale. Faculté de Médecine COCHIN-PORT-ROYAL, Université PARIS V* [En ligne] (<http://www.microbes-edu.org/etudiant/entero.html>)

Pilly, E(2014). Maladies infectieuses et tropicales : Infections urinaires. 41 p

Pilly, E (2016). Maladies infectieuse et tropicales. Paris : Alinia Plus. 281 p

Pilly, E (2016). Maladies infectieuse et tropicales. Paris : Alinia Plus.

Pitout, J.D., Nordmann, P., Laupland, K.B., Poirel, L (2005). Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community. J Antimicrob Chemother ,56 (1), 52-59

Pitout, J.D (2010). Infections with extended-spectrum bêta-lactamase- producing enterobacteriaceae. *Drugs* [En ligne], 70., 3, (Consulté le 28/05/2020) (<https://link.springer.com/article/10.2165/11533040-000000000-00000>)

Priest, G.F., Campbel, I (1996). Briwing microbiology. London: Springer. 169 p

Pritchett, L (2015). What is the function of the other components of β -lactam antibiotics besides the bêta-lactam ring ?

Poissy, J (2018). Nouvelles associations B-lactamines/inhibiteurs de B-lactamase : pour quelles bactéries et quelles infections. Médecine intensive /Réanimation CHRU Lille.

Q.

Quachaou, A (2011). Entérobactérie productrice des bêta-lactamases à spectre élargi : épidémiologie et profil de résistance aux antibiotiques. Thèse pour l'obtention du doctorat en pharmacie, 27 p.

R.

Rabaud, C., May, T (2000). Fosfomycine. Maladies infectieuses, (8-004-J-30).

Raghu, f (2016). Epidémiologie de la résistance chez les entérobactéries isolées sur les ECBU réalisés dans un service d'urgence. Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine, 11 p.

Rahal, k (2005). K.pneumoniae productrice de BLSE (Test positif : mise en évidence d'une BLSE). Standardisation de l'antibiogramme en médecine vétérinaire à l'échelle nationale. Rec de l'OMS. 3ème édition, Algérie, p 29.

Rahal, k., Belouni, R., Benslimani, A et al (2011). Souche de *Klebsiella pneumoniae* productrice de β -lactamases (bouchon de champagne). Standardisation de l'antibiogramme à l'échelle nationale (médecine humaine et vétérinaire). Rec de l'OMS. 4ème édition, Algérie.

Rahal, K., Benslimani, A., Tali-Maamar, H et coll (2014). Standardisation des tests de sensibilité aux antibiotiques à l'échelle nationale (Médecine humaine et vétérinaire). 7ème édition.

Rahal, K., Belouni, R., Tali-Maamar, H et coll (2015). Surveillance de la résistance aux antibiotiques. 16ème rapport d'évaluation.

Rahal, K., Belouni, R., Tali Maamar, H (2017). Surveillance de la résistance aux antibiotiques. 18ème rapport d'évaluation.

Rahal, K., Belouni, R., Tali Maamar, H (2016). Surveillance de la résistance aux antibiotiques. 17ème rapport d'évaluation.

- Rahman, U.S., Ali, T., Ali, I et al (2018). The growing genetic and functional diversity of extended spectrum bêta-lactamases. *Biomedical research international*, [En ligne]., 2018,(Consulté le 25/05/2020) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5892270/>)
- Raja, N.S (2019). Oral treatment options for patients with urinary tract infections caused by extended spectrum β -lactamase (ESBL) producing Enterobacteriaceae. *Journal of infection and public health* [En ligne], 12., 6 (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034119301807#!>) (Consulté le 13/08/2020).
- Ramadan, R.A., Gebriel, M.G., Kadry, H.M., Mosallem, A (2018). Carbapenem –resistant Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa: characterization of carbapenemase genes and E-test evaluation of colistin-based combinations infection and drug resistance [En ligne], (2018)., 11, (Consulté le 10/06/2020) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6112795/>)
- Reid, R., Samarasinghe, S., Varnakulasingam, A (2019). The distribution of ESBL-Producing enterobacteriaceae : Leicestershire UK compared to worldwide. *American journal of biomedical science and research* [En ligne], 3., 1, (Consulté le 16/08/2020) (<https://biomedgrid.com/pdf/AJBSR.MS.ID.000636.pdf>)
- Robina, F., Gibolda, L., Bonnet, R (2012). Résistances naturelles et acquises aux β -lactamines chez les entérobactéries : comment les identifier en pratique quotidienne ? L'antibiogramme et son interprétation phénotypique en 2012. *Revue francophone des laboratoires*, 42(445), 47-58
- Robin, F., Gibold, L., Bonnet, R (2012). Résistances naturelles et acquises aux β -lactamines chez les entérobactéries : comment les identifier en pratique quotidienne ?. *Revue de francophone des laboratoires* [En ligne], 2012 (445), (Consulté le 10/06/2020) (<https://www.em-consulte.com>)
- Robin, F., Beyrouthy, R., Bonacorsi, S et al (2017). Inventory of Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in France as Assessed by a Multicenter Study. *Antimicrobial agents and chemotherapy* [En ligne], 61., 3, (Consulté le 16/08/2020) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27956424/>)
- Rodriguez -villabos, H., Sturlens, M.J (2006). Résistance bactérienne par β -lactamases à spectre étendue : implication pour le réanimateur. *Réanimation*, [En ligne], 15., 3, (Consulté le 25/02/2020) ([http:// France elsevier.com/direct/REA_URG/](http://France.elsevier.com/direct/REA_URG/))
- Rodríguez-Baño, J., Alcalá, J. C., Cisneros, J et al (2008). Community infections caused by extended-spectrum bêta-lactamase-producing Escherichia coli. *Archives of internal medicine* [En ligne], 168., 17, (Consulté le 5/08/2020) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18809817/>)
- Romli, A., Derfoufi, O., Chbouki, Z et al (2011). Les entérobactéries BLSE des infections urinaires : épidémiologie et résistance. *Maroc médical* [En ligne], 33., 1, (Consultée le 25/07/2020) (<https://revues.imist.ma/index.php?journal=MM&page=article&op=view&path%5B%5D=1254>)
- Rossolini, G.M., D'Andrea, M.M., Mugnaioli, C (2008). The spread of CTX-M-type extended-spectrum β -lactamases. *Clinical microbiology and infection* [En ligne], 14., 33,

(Consultée le 14/06/2020) ([https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)60473-0/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)60473-0/fulltext))

Roumoué, A., Flavien, B., Dessomme, B et al (2017). Revue de pertinence des prescriptions de carbapénèmes au sein d'un centre hospitalo-universitaire. *Médecine et maladies infectieuses* [En ligne], 47(4), 45

Ruppé, E (2010). Epidémiologie des bêta-lactamases à spectre élargi : l'avènement des CTX-M. *The Pan African Medical*, 12(1), 3-6

S.

Saadoun, M (2020). Epidémiologie et niveau de résistance des bactéries responsables des infections urinaires a Béni Mellal. Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine, 28 p.

Sadeque, U., Ali, T., Ali, L et al (2018). The growing and functional diversity of extended spectrum bêta-lactamases. *Bio Med Res Int* [en ligne], 2018., ID 9519718, (Consulté le 1/5/2020) (<http://www.hindawi.com>)

Sagar, A (2018). MacConkey agar-composition, principle, uses, preparation and colony morphology [En ligne] (<https://microbiologyinfo.com/macconkey-agar-composition-principle-uses-preparation-and-colony-morphology/#:~:text=MacConkey%20Agar%2D%20Composition%2C%20Principle%2C%20Uses%2C%20Preparation%20and%20Colony%20Morphology,-Last%20updated%3A%20June&text=MacConkey%20agar%20is%20a%20selective,Enterobacteriaceae%20and%20the%20genus%20Pseudomonas.>)

Salverda, M.L., Devisser, J.A., Barlow, M (2010). Natural evolution of TEM-1 β -lactamase: experimental reconstruction and clinical relevance. *Fems microbiology* [En ligne], 34., 6, (Consultée le 20/05/2020) (<https://academic.oup.com/femsre/article/34/6/1015/592234>)

Sagar, A. Urease Test-Principle, Media, Procedure and Result. (2018). In : *MicrobiologyInfo*. (https://microbiologyinfo.com/urease-test-principle-media-procedure-and-result/?fbclid=IwAR3lIcCwggOU2nwTa7HrxaHt5NWDM_TsFqBJoGxgUphSUxC5L2Jp8deGNvg) (Consulté le 24/06/2020)

Sargar, A (2019). Eosin Methylene Blue (EMB) Agar [En ligne] (<https://microbenotes.com>)

Sekhsoh, Y., El hamzaoui, S.A., El ouenass, M et al (2006). Pression de sélection de résistance bactérienne aux antibiotiques. *Maroc médical*, 28(2)

Sepp, E., Andreson, R., Balode, A., Bilozor, A et al (2019). Phenotypic and Molecular Epidemiology of ESBL-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing *Escherichia coli* in Northern and Eastern Europe. *Frontiers in microbiology* [En ligne], 2019., 10, (Consultée le 16/08/2020) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6882919/#B16>)

Serratia marcescens sur gélose nutritive. In: *123rf*. (https://fr.123rf.com/photo_44756568_colonies-bact%3%A9riennes-rouges-sur-un-plat-de-bo%3%A9te-de-p%3%A9tri-isol%3%A9-sur-un-fond-noir-des-bact%3%A9ries-qui-d%3%A9radient-le.html)

SFM (2010). Diagnostic microbiologique des infections urinaires. In : Référentiel en microbiologie médicale. 4^{ème} édition.

- Spanu, T., Sanguinetti, M., Fadda, G (2006). Evaluation of the new VITEK 2 extended-spectrum bêta-lactamase (ESBL) test for rapid detection of ESBL production in Enterobacteriaceae isolates. *Journal of clinical microbiology* [En ligne], 44., 9, (consulté le 22/07/2020) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1594689/>)
- Spart, B.G., Cromie, K.D (1988). Penicillin-binding proteins of gram negative. *National library of Medicine*, 10(4), 699-711
- SPILF (2015). Mise au point diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte.
- SPILF (2015). Révision des recommandations de bonne pratique pour la prise en charge et la prévention des Infections Urinaires Associées aux Soins (IUAS) de l'adulte.
- SPILF, (2014). Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte.
- Shashwati, N., Kiran, T., Dhanvijay, A. G (2014). Study of extended spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae and antibiotic co-resistance in a tertiary care teaching hospital. *Journal of natural science, biology, and medicine* [En ligne], 5., 1, (Consultée le 22/07/2020) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3961948/>)
- Sissoko, T (2006). Infections urinaires à Bamako : Aspect épidémiologique, bactériologique et clinique. Thèse pour l'obtention du doctorat, 18 p.
- Somily, A. M., Habib, H. A., Absar, M. M et al (2014). ESBL-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae at a tertiary care hospital in Saudi Arabia. *Journal of infection in developing countries* [En ligne], 8., 9, (Consultée le 22/07/2020) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25212077/>)
- Søraas, A., Sundsfjord, A., Sandven, I et al (2013). Risk factors for community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing enterobacteriaceae--a case-control study in a low prevalence country. *PloS one* [En ligne], 8., 9, (Consulté le 4/08/2010) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3720588/>)
- Storberg, V (2014). ESBL-Producing enterobacteriaceae in Africa. *Infection and ecology and epidemiology* [En ligne], 4., 1, (Consultée le 12/06/2020) (<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3402/iee.v4.20342#:~:text=ESBL%2Dproducing%20Enterobacteriaceae%20in%20hospitalized,but%20carbapenemases%20were%20also%20present>)
- T.**
- Tankeshwar, A. Voges Proskauer (VP) Test : Principle, Procedure and Results. (2015). **In:** *Learn microbiology online* (https://microbeonline.com/voges-proskauer-test-principle-procedure-results/?fbclid=IwAR2jFNSoFohZ1qQ6KkyxvbLreKikLx3A-kIzYBtIULE_lmULk-LltMGntEo) (Consulté le 24/06/2020)
- Tankeshwar, A. Gélose CLED : composition, utilisations et caractéristiques typiques des colonies. (2015). **In :** *Learn microbiology online* (<https://microbeonline.com/cled-agar-composition-uses-typical-colony-characteristics/>) (consulté le : 26/06/2020)

- Tankeshwar, A. Gélose nutritive. (2016). **In** : *Learn microbiologi online* (<https://microbeonline.com/nutrient-agar-composition-preparation-uses/>) (consulté le : 26/06/2020)
- Tankeshwar, A. Hektoen enteric (HE) agar: composition principle and uses. (2017). **In**: *Learn microbiologi online* (<https://microbeonline.com/hektoen-enteric-agar-composition-principle-uses/>) (consulté le: 26/06/2020)
- Tankeshwar, A. Swarming in Blood Agar. (2019). **In**: *Learn microbiologi online* (<https://microbeonline.com/proteus-species-properties-diseases-identification/>) (consulté le: 26/06/2020)
- Tansarli, G.S., Poulidakos, P., Kapaskeli, A., Falagas, M.E (2014). Proportion of extended spectrum beta lactamase (ESBL) - producing isolates among enterobacteriaceae in Africa. *The journal of antimicrobial chemotherapy* [En ligne], 69., 5, (Consulté le 14/06/2020) (<https://academic.oup.com/jac/article/69/5/1177/678913>)
- Tayh, G., Al laham, N., Ben yahia, H., Ben sallem et al (2019). Extended-Spectrum β -Lactamases among Enterobacteriaceae Isolated from Urinary Tract Infections in Gaza Strip, Palestine. *BioMed research international* [En ligne] (<https://www.hindawi.com/journals/bmri/2019/4041801/>)
- Tebar, R.A., Vazques, D (1984). Protéines de liaison à la pénicilline et protéines interagissant avec les peptides peptidoglycanes. *Revue microbiol sci* [En ligne], 1., 9 , (Consulté le 26/06/2020) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6444134>)
- Terkia derdra, N (2013). Etude de la sensibilité aux antibiotiques des entérobactéries isolées dans le service de neurochirurgie. Mémoire Master Recherche, 24 p.
- Thomson, K.S (2010). Extended-spectrum- β -lactamase, AmpC, and carbapenemase issues. *Journal of clinical microbiology* [En ligne], 48., 4 (consulté le 22/07/2020) (<https://jcm.asm.org/content/48/4/101>)
- Thrion, D.J.G., Williamson, D (2003). Les infections urinaires : une approche clinique. *Pharmactuel* [En ligne], 36., 5, (Consulté le 2/03/2020) (<file:///C:/Users/ASUS/Documents/472-1820-1-PB.pdf>)
- Titout, D (2012) .Etude cyto bactériologique des urines [En ligne] (<https://slideplayer.fr>)
- Tipper, D.J, Strominger, L (1965). Mechanism of action of penicillins: a proposal based on their structural similarity to acyl-D-alanyl-D-alanine. *Microbiologie* [En ligne], 54., 4, (Consulté le 19/06/2020) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>)
- Tolun, V., Küçükbasmaci, Ö., Törümküney-Akbulut, D et al (2004). Relationship between ciprofloxacin resistance and extended-spectrum β -lactamase production in Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae strains [En ligne], 10., 1, (Consulté le 28/08/2020) (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X14636971#!>)
- Tortora, G.J., Funke, B.R., Case, C.L (2012). Introduction à la microbiologie. Canada : Pearson.731 p.
- Turmel, J.M (2014). Evaluation des pratiques des médecins généralistes face aux infections urinaires à entérobactéries productrices de beta lactamases à spectre élargi en 2014. Thèse pour l'obtention du doctorat, 5-22 p.

Turner, P.J (2005). Extended-Spectrum β -Lactamases. *Clinical infectious diseases* [En ligne], 41., 4, (Consulté le 25/05/2020)
(https://academic.oup.com/cid/article/41/Supplement_4/S273/289461)

V.

Van Bambeke, F., Pharm, Sc., Tulkens, P., Méd (2008). Pharmacologie et Pharmacothérapie Anti-infectieuse 1. *Antibiotiques 2. Antifongiques*, 29-31 p

Van den Bunt, G., Van Pelt, W., Hidalgo, L et al (2019). Prevalence, risk factors and genetic characterisation of extended-spectrum bêta-lactamase and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (ESBL-E and CPE): a community-based cross-sectional study, the Netherlands, 2014 to 2016. *Eurosurveillance*[En ligne], 24., 41, (Consulté le 14/08/2020)
(<https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.41.1800594>)

Vandenbussche, C (2013). Antibiothérapie et hygiène.

Vasseur, M (2014). Détermination de nouvelles modalités d'utilisation des bêtalactamines en médecine vétérinaire par des approches PL/PD en vue de la protection de la santé public: implication de la taille de la charge bactérienne. Thèse pour l'obtention du doctorat, 61-62 p.

Vidon., Bourdin, C (2005).Bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE). Intérêt porté aux CTX-M.

Vitek BIOMERIEUX. In : *Ghrissi*. (http://laboghrissi.com/dt_portfolios/vitek/) (Consulté le 11/08/2020).

Vorkauf, S (2011). Les infections urinaires communautaires bactériennes de l'adulte : Prise en charge diagnostique et thérapeutique. Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine, 26 p.

W.

Wiener, E.S., Heil, E.L, Hynicka, L.M et al (2016). Are Fluoroquinolones Appropriate for the Treatment of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Gram-Negative Bacilli?. *J Pharm Technol* [En ligne], 32., 1, (Consulté le 30/07/2020)
(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5998409/>)

Y.

Yala, D., Merad, A.S., Mohamedi, D., Ouar korch, M.N (2001). Résistance bactérienne aux antibiotiques. *Médecine Maghreb* [En ligne], 2001., 1, (Consulté le 19/06/2020)
(<https://scholar.google.com>)

Z.

Zahar, J.R., Bille, E., Schnell, F.L et al (2009). Diffusion communautaire des entérobactéries sécrétrices de β -lactamase à spectre élargi (EBLSE). *Medecine/sciences* [En ligne], 25., 11 (consulté le 3/03/2020)
(https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2009/11/medsci20092511p9)

[39/medsci20092511p939.html#:~:text=Longtemps%20limit%C3%A9%20au%20milieu%20hospitalier,des%20EBLSE%20en%20milieu%20communautaire.\)](#)

Zavarzin, G.A., Stackebrandt, E., Murray, R.G.E (1991). A correlation of phylogenetic diversity in the Proteobacteria with the influences of ecological forces. *Canadian journal of microbiologie* [En ligne], 37., 1, (Consulté le 25/06/2020) (<https://doi.org/10.1139/m91-001>)

Zenati, F., Barguigua, A., Nayme, K et al (2019). Characterization of uropathogenic ESBL-producing Escherichia coli isolated from hospitalized patients in western Algeria. *Journal of infection in developing countries* [En ligne], 13., 4, (Consulté le 6/08/2020) (<https://jidc.org/index.php/journal/article/view/32045373>)

Zogheib, E., Dupont, H (2005). Entérobactéries multi résistante. Conférences d'actualisation, Unité de réanimation polyvalente, département d'anesthésie – réanimation, CHU Nord, place Victor Pauche, 80054 Amiens cedex, France, 153 -16

Les sites web :

www.infectiologie.com

[https://www.selectscience.net/products/microscan-walkaway-plus-system-\(40-and96\)/?prodID=206451#tab-2](https://www.selectscience.net/products/microscan-walkaway-plus-system-(40-and96)/?prodID=206451#tab-2)

<https://www.Tinypic.com>

<https://www.vaktro.gr>

<http://www.microbe-edu.org/etudiant/entero.html>

<http://www.lahey.org/Studies/>

www.pasteur.dz

<https://www.vaktro.gr>

<https://microbiologie-clinique.com/TSI.html>

www.microbiologiemedicale.fr

www.pasteur.dz

Résumé

Les infections urinaires à entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre élargi (E-BLSE) constituent un risque infectieux croissant en santé public et peuvent conduire à des impasses thérapeutiques. L'objectif de cette étude est de faire une étude comparative sur les caractéristiques épidémiologiques des entérobactéries uropathogènes sécrétrices de BLSE au niveau local, national et international, de déterminer la prévalence de ces E-BLSE uropathogènes et d'étudier leurs co-résistances avec les autres familles d'antibiotiques afin de faire une modification du profil thérapeutique de ces souches en fonction des données locales. Les méthodes conventionnelles d'isolement et d'identification de la bactériologie ont été utilisées. La sensibilité aux antibiotiques est réalisée d'habitude par antibiogramme standard selon les recommandations du CLSI en Algérie.

La prévalence des E-BLSE isolées à partir des urines est en augmentation et diffère à l'échelle locale, nationale et internationale. *Escherichia coli* était l'espèce dominante parmi les entérobactéries uropathogènes productrices de BLSE. Cependant, au sein de la même espèce, *Klebsiella pneumoniae* est la plus productrice de BLSE. Ces bactéries ont été retrouvées beaucoup plus chez les personnes âgées (plus de 55ans) présentant des facteurs de risques. L'étude de l'antibiorésistance de ces E-BLSE a mis en évidence un taux de co-résistance très élevé pour la ciprofloxacine, la gentamicine et sulfaméthoxazole-triméthoprime, par contre l'imipénème et l'amikacine restent les antibiotiques les plus actives sur ces E-BLSE. L'émergence des E-BLSE uropathogènes limite les options thérapeutiques et constitue une menace de santé majeure. Des mesures strictes en hygiène et une surveillance régulière des résistances aux antibiotiques doivent être requises pour contribuer à la réduction de la diffusion de ces bacilles multirésistants.

Mots clés : ECBU, infection urinaire, BLSE, multi-résistance, entérobactéries uropathogènes, la résistance aux antibiotiques.

الملخص:

تشكل البكتيريا المعوية المنتجة لببتا لاكتاماز خطرًا معديًا متزايدًا في الصحة العامة ويمكن أن تؤدي إلى طرق علاجية مسدودة.

الهدف من هذه الدراسة هو دراسة مقارنة حول الخصائص الوبائية للبكتيريا المعوية. البكتيريا المعوية المسببة للأمراض البولية التي تفرز على المستوى المحلي والوطني والدولي ، تحديد مدى انتشار الببتا لاكتاماز المسببة للأمراض البولية ودراسة مقاومتها المشتركة مع عائلات أخرى من المضادات الحيوية من أجل تعديل الملف العلاجي لهذه السلالات بناءً على البيانات المحلية.

تم استخدام الطرق التقليدية لعزل وتعريف الجراثيم، وعادة ما يتم إجراء الحساسية للمضادات الحيوية بواسطة المضاد الحيوي القياسي وفقًا لتوصيات CLSI في الجزائر.

يتزايد انتشار الببتا لاكتاماز المعزولة من البول ويختلف محليًا ووطنياً ودولياً.

تعد *Escherichia coli* من النوع السائد بين *Enterobacteriaceae* المسببة للأمراض البولية. ومع ذلك ، ضمن نفس النوع ، يعتبر *Klebsiella pneumoniae* أكثر إنتاجاً للببتا لاكتاماز. تم العثور على هذه البكتيريا أكثر بكثيرة في كبار السن (فوق 55 عامًا) مع عوامل الخطر. أظهرت دراسة مقاومة مضادات الميكروبات لهذه لبكتيريا المعوية المنتجة للببتا لاكتاماز مقاومة عالية جدا على لمعظم المضادات الحيوية للسيبروفلوكساسين والجنتاميسين والسلفاميثوكسازول-تريميثوبريم ، ومن ناحية أخرى يظل الإيميبينيم والأميكاسين أكثر المضادات الحيوية نشاطاً في هذه EBLSE . يحد ظهور الببتا لاكتاماز المسببة للأمراض البولية من الخيارات العلاجية تهديد صحي كبير. يجب أن تكون تدابير النظافة الصارمة والمراقبة المنتظمة لمقاومة المضادات الحيوية مطلوبة للمساعدة في تقليل انتشار هذه العصيات المقاومة للأدوية المتعددة.

الكلمات الرئيسية: تحليل سيتو بكتيريولوجي للبول، التهابات المسالك البولية ، بكتيريا معوية منتجة للببتا لاكتاماز، مقاومة متعددة ، الأمعاء المعوية الممرضة للبول ، مقاومة المضادات الحيوية

Abstract :

Extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteriaceae (ESBL-E) urinary tract infections constitute a growing infectious risk in public health and can lead to therapeutic impasses.

The objective of this work is to carry out a comparative study on epidemiological characteristics of uropathogenic ESBL-secreting Enterobacteriaceae at local, national and international levels, to determine the prevalence of these uropathogenic ESBL-E and to study their co-resistance with other families of antibiotics in order to modify the therapeutic profile of these strains according to local data. Conventional methods of isolation and identification of bacteriology were used. Sensitivity to antibiotics is usually carried out by standard antibiogram according to the recommendations of the CLSI in Algeria.

The prevalence of ESBL-E isolated from urine is increasing and differs in local, national and international contexts. *Escherichia coli* was the dominant species among uropathogenic ESBL-producing Enterobacteriaceae. However, within the same species, *Klebsiella pneumoniae* is the most ESBL producer. These bacteria have been found much more in the elderly (over 55 years old) with risk factors. The study of the antibiotic resistance of these E-ESBLs revealed a very high rate of co-resistance for ciprofloxacin, gentamicin and sulfamethoxazole-trimethoprim. On the other hand, imipenem and amikacin remain the most active antibiotics on these E-ESBLs. The emergence of uropathogenic ESBLs limits treatment options and constitutes a major health threat. Strict hygiene measures and regular monitoring of antibiotic resistance should be required to help reduce the spread of these multidrug resistant bacilli.

Keywords: Urinary Tract Infection, ESBL, multiresistance, uropathogenic Enterobacteriaceae, Antibiotic resistance.

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biologie moléculaire des microorganismes

Titre : Profil épidémiologique des entérobactéries uropathogènes sécrétrices de BLSE

Résumé :

Les infections urinaires à entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre élargi (E-BLSE) constituent un risque infectieux croissant en santé public et peuvent conduire à des impasses thérapeutiques.

L'objectif de cette étude est de faire une étude comparative sur les caractéristiques épidémiologiques des entérobactéries uropathogènes sécrétrices de BLSE au niveau local, national et international, de déterminer la prévalence de ces E-BLSE uropathogènes et d'étudier leurs co-résistances avec les autres familles d'antibiotiques afin de faire une modification du profil thérapeutique de ces souches en fonction des données locales. Les méthodes conventionnelles d'isolement et d'identification de la bactériologie ont été utilisées. La sensibilité aux antibiotiques est réalisée d'habitude par antibiogramme standard selon les recommandations du CLSI en Algérie.

La prévalence des E-BLSE isolées à partir des urines est en augmentation et diffère à l'échelle locale, nationale et internationale. *Escherichia coli* était l'espèce dominante parmi les entérobactéries uropathogènes productrices de BLSE. Cependant, au sein de la même espèce, *Klebsiella pneumoniae* est la plus productrice de BLSE. Ces bactéries ont été retrouvées beaucoup plus chez les personnes âgées (plus de 55ans) présentant des facteurs de risques. L'étude de l'antibiorésistance de ces E-BLSE a mis en évidence un taux de co-résistance très élevé pour la ciprofloxacine, la gentamicine et sulfaméthoxazole-triméthoprime, par contre l'imipénème et l'amikacine restent les antibiotiques les plus actives sur ces E-BLSE.

L'émergence des E- BLSE uropathogènes limite les options thérapeutiques et constitue une menace de santé majeure. Des mesures strictes en hygiène et une surveillance régulière des résistances aux antibiotiques doivent être requises pour contribuer à la réduction de la diffusion de ces bacilles multirésistants.

Mot clés : ECBU, infection urinaire, BLSE, multi-résistance, entérobactéries uropathogènes, la résistance aux antibiotiques.

Membre du jury :

Président du jury : Mme SEKHRI ARAFA Nedjouda (Maitre de conférences A- UFM Constantine).

Rapporteur : MEKHOUKH Naouel (Maitre assistante en microbiologie – CHUC).

Examineur : BOUZERAIB Latifa (Maitre assistante A- UFM Constantine).

Présentée par : GUENADEZ Maya Ouided
LACHTER Fairouz

Année universitaire : 2019 -2020