

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLICUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
جامعة 20 أوت 1955 - سكيكدة
UNIVERSITE 20 AOUT 1955 – SKIKDA



Faculté de sciences

Département des Sciences de la Nature et de la Vie

**Mémoire Présenté en Vue de l'obtention du Diplôme de
Master**

Filière: Sciences Biologiques

Option: Microbiologie Appliqué

Thème :

**ÉTUDE DE LA RÈSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES DES
BACTÈRIES A GRAM NÈGATIF (*ESCHERICHIA COLI*)
PRODUCTRICES DE BETA-LACTAMASE A SPECTRE
ÉTENDU.**

Présenter par:

- GUERFI Aicha
- BOUTALBA Roumayssa
- BOUAKKAZ Wahiba
- YEBRAM Hana

Membre de jury :

- | | | |
|----------------------------|----------------------|---------------------------------|
| ➤ Dr Labid Asma | Directeur de mémoire | Université 20 aoute 1955-skikda |
| ➤ Dr Boujellab Zine Eddine | Président | Université 20 aoute 1955-skikda |
| ➤ Dr Laouer Amel | Examineur | Université 20 aoute 1955-skikda |

Année universitaire :2021/2022



Remerciement

on remercie dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu voir le jour sans l'aide et l'encadrement de **Mme Labid**

Asma

on la remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.

Nos remerciements s'adressent à **Mme Slimani Souhila** pour son aide et son soutien moral et ses encouragements.



Dédicace

Nous remercions Dieu Tout-Puissant de nous avoir donné la santé et la volonté de commencer et de terminer ce message. Je dédie ce message.

A ma chère maman Yasmina.

Douce maman. Peu importe ce que je fais, je ne peux pas te rendre ce que tu as fait pour moi. Si vous venez ici, merci. Que Dieu vous bénisse et vous garde.

A ma grand-mère Khamisa.

Que Dieu vous bénisse, et vous bénisse avec la santé et longue vie.

A mes chers frères, Hamza, Yahya.

A mes chères sœurs, Wafa, Houda, Amina.

Et à mon fiancé.

En signe de profond attachement, je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de réussite.

Que Dieu vous protège et vous protège et renforce notre amour.

A mes amis : Hana, Roumayssa et wahiba.

Rappelez-vous les moments que nous avons passés ensemble.

A mes chers petits :Hachem,Asil,jouwayria,Anes,Akram,Tasnim,Taha



Aicha





Dédicace

Je tiens C'est avec grande plaisir que je dédie ce
modeste travail:

ALLAH le tout puissant à qui je dois tout.

A l'être le plus cher de ma vie, ma mère Malika
A celui qui m'a fait de moi une forte femme , mon
père Mahmoud

A Mes chers Frères Aissa et sa fiancé chaima ,
Noufel et Raouf Et mes chères Sœurs Hadjar et son mari Adel , Khawla
et son mari charif

A mon cher neveu mouayed et ma chère nièce rouayda

À ma chère prof du coran Bendjama Fatiha

A mes chères amies Amel, rayane, Halima et
Rania

Ames chères Aicha, Romaissa et wahiba

Je dédie ce travail à tous ceux qui ont participé à
ma réussite.



Hana





Dedicace

J'ai le grand plaisir de dédier ce modeste travail .

A ma très chère mère :Aicha , qui me donne toujours l'espoir de vivre et
qui n'a jamais cessé de prier pour moi .

A mon très cher père :Ouz-eddine , pour ses encouragements , son
soutien , surtout pour son
amour et son sacrifice afin que rien n'entrave le déroulement de mes
études

A ma grande mère : Hlima

A mes chère frères et sœurs : Souhila, Malek ,

A ma proche amie :Chahinez

Et a mon fiancé.

Et toute ma famille et la famille de mon mari

Et mes chers collègues et mes meilleurs amis :Aicha,Wahiba,Hana Et
tout ceux qui m'ont aidé a réaliser ce modeste travail



Roumayssa





Dédicace

Je dédie mon modeste travail à :

Mes chers parents qui par leurs prières et leurs Encouragements, nous avons pu eu monter tous les obstacles, qui ont su m'inculquer la valeur et le goût du travail et qui m'ont permis de réaliser les études et la vie que je souhaitais. Je tiens à vous remercier pour votre soutien et votre confiance, que vous m'avez toujours accordé Ainsi à mes frères et mes sœurs surtout adila pour son soutien, u'avec elle je partage les moments de joie et de tristesse, de force et de faiblesse.

Mes proches amis Amina , Anfal et soumia . merci pour le soutien apporté depuis le jour de notre connaissance , merci pour votre gentillesse patience , bon humeur , disponibilité et confiance. En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble. Je n'oublie pas Dr SlimaniSouhila et Bouauaza Sara pour son aide et leur soutien



wahiba



Résumé	
Abstract	
ملخص	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction	1

Chapitre I : Antibiotiques et Antibiorésistance

I. Généralités sur les antibiotiques	3
I.1. Définition.....	3
I.2. Bref historique de la découverte des antibiotiques :.....	3
I.3. Classification des antibiotiques :	4
I.3.1. Les conditions d'activité des antibiotiques :	4
I.3.2. Critères de classification des antibiotiques	4
II. Les familles d'antibiotique :	10
II. 1 Les β -lactamines :	10
II.1.1 Définition :	11
II.1.2. Classification des β -lactamines :	11
II.1.3. Mécanisme d'action des β -Lactamines :.....	13
II.2. Les aminosides :	13
II.2.1. Définition :	13
II.2.2. Classification des aminosides :	14
II.2.3. Mécanisme d'action des aminosides:	14
II.3. Les quinolones :	15
II.3.1. Définition :	15
II.3.2. Classification des quinolones	15
II.3.3. Mécanisme d'action des quinolones :	15
III. L'antibiorésistance :	15
III. 1. Les types de l'antibiorésistance.....	16
III. 1.1. La résistance naturelle ou intrinsèque	16
III. 1.2. La résistance acquise	16
III. 2. Mécanisme de résistance aux Bêta-lactamines	16
III. 2.1. Imperméabilité	16
III. 2.2. Système d'efflux	17
III. 2.3. Modification des PLP	17
III .2.4. Inactivation enzymatique.....	17

Chapitre II: Les β -lactamases à spectre étendu (BLSE) et leurs méthodes de détection .

I. Les β -lactamases à spectre étendu (BLSE) :.....	18
I.1. Différents types de BLSE	18

I.1.1. Anciennes BLSE	18
I.1.2 Nouvelles BLSE	19
II. Détection des BLSE	21
III. Les bactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi ou étendu	24
III.1. Les entérobactéries	24

chapitre III : Entérobactéries productrices de BLSE (E.coli)

III.1.1. Phénotypes de résistance des entérobactéries	25
I. Les entérobactéries	31
I.1. Historique	31
I.2 .Généralités	31
I.3. Localisation écologique	31
I. 4. Caractères bactériologiques	32
I.4.1 Caractères morphologiques	32
I.4.2. Caractères cultureux	32
I.4.3. Caractères biochimiques	32
I.4.4. Caractères antigéniques	33
II. Etude de l'espèce <i>Escherichia coli</i>	33
II.1. Classification	34
II.2. Caractères cultureux	34
II.3. La sensibilité aux antibiotiques	34

Chapitre IV : Traitement et prévention

I. Traitement des infections à bêta-lactamases à spectre élargi	37
II. Prévention et contrôle de l'infection	38
Conclusion	39
Les références bibliographiques	40

Résumé

Escherichia coli est la bactérie aérobie commensale la plus répandue dans le microbiome gastro-intestinal, mais est également un agent pathogène majeur chez l'homme, notamment responsable de diarrhées, d'infections urinaires, de bactériémies et de méningites néonatales. Bien sûr, *E. coli* ne porte pas de gène de résistance à la plupart des bêta-lactamines, mais la surconsommation d'antibiotiques a largement contribué à l'émergence de souches résistantes. En France, environ 50 % des souches sont résistantes à l'amoxicilline et il a été montré que des souches productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) hydrolysaient la quasi-totalité des pénicillines et des céphalosporines. Les enzymes de type CTX-M conférant un haut niveau de résistance au céfotaxime deviennent majoritaires. Les gènes BLSE étant transférés par des plasmides conjugués, ils sont transférables. L'incidence des infections invasives à germes producteurs de BLSE a fortement augmenté ces derniers temps, avec un doublement du risque de décès associé à cette infection. Le taux de transmission était de 10,2% chez les enfants de la communauté. Et dans certains pays d'Europe du Sud, d'Afrique et d'Asie, les taux d'infection et de transmission ont dépassé 50 %. L'antibiothérapie généralisée moderne, l'antibioprophylaxie, les hospitalisations récentes et les voyages sont autant de facteurs de risque de colonisation ou d'infection par ces germes. Les possibilités thérapeutiques sont limitées et benem est le traitement de référence. Cependant, leur utilisation suscite des inquiétudes quant à l'émergence de souches résistantes, et des alternatives doivent être systématiquement envisagées. Une surveillance épidémiologique rapprochée, des mesures d'hygiène et une réduction des prescriptions d'antibiotiques sont des facteurs clés pour réduire la résistance aux antibiotiques.

Abstract

Escherichia coli is the most prevalent commensal aerobic bacterium in the gastrointestinal microbiome, but is also a major pathogen in humans, notably responsible for diarrhea, urinary tract infections, bacteraemia and neonatal meningitis. Of course, E. coli does not carry a gene for resistance to most beta-lactams, but the overconsumption of antibiotics has largely contributed to the emergence of resistant strains. In France, approximately 50% of strains are resistant to amoxicillin and it has been shown that strains producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) hydrolyse almost all penicillins and cephalosporins. CTX-M type enzymes conferring a high level of resistance to cefotaxime become the majority. As ESBL genes are transferred by conjugated plasmids, they are transferable. The incidence of invasive infections caused by ESBL-producing germs has risen sharply in recent times, with a doubling of the risk of death associated with this infection. The transmission rate was 10.2% among children in the community. And in some countries in southern Europe, Africa and Asia, infection and transmission rates have exceeded 50%. Modern generalized antibiotic therapy, antibiotic prophylaxis, recent hospitalizations and travel are all risk factors for colonization or infection by these germs. The therapeutic possibilities are limited and benem is the reference treatment. However, their use raises concerns about the emergence of resistant strains, and alternatives should be systematically considered. Close epidemiological surveillance, hygiene measures and a reduction in antibiotic prescriptions are key factors in reducing antibiotic resistance.

ملخص

الإشريكية القولونية هي البكتيريا الهوائية المتعايشة الأكثر انتشارًا في الميكروبيوم المعدي المعوي ، ولكنها أيضًا مُمرض رئيسي للإنسان ، ولا سيما المسؤولة عن الإسهال والتهابات المسالك البولية وتجرثم الدم والتهاب السحايا الوليدي. بالطبع ، لا تحمل الإشريكية القولونية جينًا لمقاومة معظم بيتا لاكتام ، لكن الاستهلاك المفرط للمضادات الحيوية ساهم بشكل كبير في ظهور سلالات مقاومة. في فرنسا ، حوالي 50٪ من السلالات مقاومة للأموكسيسيلين وقد ثبت أن السلالات التي تنتج الطيف الموسع بيتا لاكتامازات بيتا لاكتامازات ممتدة الطيف تتحلل تقريبًا كل البنسلينات والسيفالوسبورينات. إنزيمات شبيهة بسيفوتاكسيماز - ميونخ. أصبح منح مستوى عالٍ من المقاومة للسيفوتاكسيم هو الأغلبية. نظرًا لأن جينات بيتا لاكتاماز ذات الطيف الموسع يتم نقلها بواسطة البلازميدات المترافقة ، فهي قابلة للنقل. زاد معدل حدوث العدوى الغازية التي تسببها الجراثيم المنتجة لبيتا لاكتاماز واسع النطاق بشكل حاد في الآونة الأخيرة ، مع مضاعفة مخاطر الوفاة المرتبطة بهذه العدوى. وبلغ معدل الانتقال 10.2٪ بين أطفال المجتمع. وفي بعض البلدان في جنوب أوروبا وأفريقيا وآسيا ، تجاوزت معدلات العدوى والانتقال 50٪. تعتبر المعالجة الحديثة بالمضادات الحيوية ، والوقاية من المضادات الحيوية ، والاستشفاء مؤخرًا ، والسفر كلها عوامل خطر للاستعمار أو العدوى بهذه الجراثيم. الإمكانيات العلاجية محدودة وبنيم هو العلاج المرجعي. ومع ذلك ، فإن استخدامها يثير مخاوف بشأن ظهور سلالات مقاومة ، وينبغي النظر في البدائل بشكل منهجي. تعد المراقبة الوبائية الدقيقة وتدابير النظافة وتقليل وصفات المضادات الحيوية من العوامل الرئيسية في تقليل مقاومة المضادات الحيوية.

Liste des figures

N° DE FIGURES	TITRE DE FIGURES	PAGE
1	Chronologie de découverte des antibiotiques	4
2	Cibles des principaux antibiotiques	8
3	Diversité des antibiotiques de type beta-lactames	11

Liste des tableaux

N°Tableau	Titre de tableau	page
1	Classification des antibiotiques qui ciblent la paroi bactérienne.	6
2	Classification des antibiotiques qui ont pour cible les ribosomes.	7
3	Classification des antibiotiques selon l'effet antibactérien.	10
4	Phénotype de résistance « β -lactamases à spectre étendu» des entérobactéries. La flèche indique les interprétations préconisées et les résultats rarement observés	26
5	Classification taxonomique d'Escherichia coli	36

Liste des abréviations

AAC1	Anticodon
aCLA	The American Clinical Laboratory
ADN	Acide Désoxyribonucléique
AMP c	Cephalosporinase
ARN	Acide ribonucléique
API	Appareils et procédés d'identifications
ATB	Antibiotique
BEL	Belgium extended-spectrum β β lactamase.
BES	Brazilian extended-spectrum β - β lactamase.
BLSE	Bêtalactamases à spectre étendu
C°	Degré Celsius
CA-SFM	Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie
CLSI	Clinical and Laboratory Standards
C1G	Céphalosporines de première génération
C3G	Céphalosporines de troisième génération
C4G	Céphalosporines de quatrième génération.
CMB	Concentration minimale bactéricide
CMI	concentration minimale inhibitrice
CML	Concentration minimale létale
CTX\ CRO	Céfotaxime /Céftriaxone
DCA	Deoxycholate citrate agar
DHPS	Dihydroptéroate synthétase
ECA	écart de conversion actif
ESBL	bêtalactamases à spectre étendu
GRAM-	GRAM négatif
GRAM+	GRAM positif
I	intermédiaire
IBC	Integron Borne Cephalosporinase.
IBL	Ireland Blyth Limited
IMP	Imipenème
KPC	Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase.
LEN	Ligue européenne de natation
NAD	Nicotinamide adénine di nucléotide
OXA	Oxacilline
PER	pseudomonas extended résistances.
PLP	Protéine de liaison des pénicillines
PME	Pseudomonas aeruginosa ESBL 1
SFO	Serratia fonticola.
SHV	Sulfhydryl Variable.
TEM	Temoniera
TLA	Tlahuicas, tribu indienne.
Toho	Tojo University School of Medecine (Japon).
TRI	Taux de rentabilité interne
VEB	Vietnamese Extended spectrum β lactamase.
VIM	Verona IMipenemase



Introduction



Introduction

Depuis le début des années 60, nous assistons à une augmentation du nombre de bactéries résistantes aux antibiotiques, surtout en milieu hospitalier, et à l'émergence de nouvelles résistances. Il s'agit d'un problème de santé publique extrêmement préoccupant, qui affecte de nombreux pays, bien que les souches résistantes soient souvent différentes d'un pays à l'autre. Cette résistance est une réalité présente et une menace pour l'avenir par son impact sur la morbidité et la mortalité, par les choix thérapeutiques de plus en plus difficiles et incertains, sources d'échecs et surtout thérapeutiques (**Beaucaire, G. (2000)**).

La bactérie développe ainsi plusieurs stratégies pour résister à l'action des antibiotiques : La modification de la cible de l'antibiotique, l'irrnperméabilité de l'antibiotique ; l'inactivation enzymatique de l'antibiotique ;

Cette dernière se fait par la sécrétion d'enzymes telles que les bêtalactamases à spectre élargi secrétées par un grand nombre de bactéries et qui inhibent la presque totalité des bêta-lactamines qui constituent la plus vaste famille d'antibiotiques les plus utilisées (**Guillemot, D.et Leclercq,R. (2005)**).

Les entérobactéries productrices des bêtalactamases forment une vaste famille de bactéries à Gram négatif, qui sont à l'origine de maladies de gravité très variable, en raison de mécanismes pathogéniques distincts. (**Vora, S.et Auckenthaler,R. (2009)**).

Plusieurs processus métaboliques caractérisent cette famille bactérienne. Il s'agit notamment de la capacité de réduire les nitrates en nitrites (en vue de générer de l'énergie), de fermenter le glucose, de ne pas avoir de cytochromeoxydase, d'être aérobies ou anaérobies, mobiles ou immobiles (**Hart, T.et Shears,P. (1997)**).

Les bêtalactamases à spectre élargi (BLSE) sont une grande famille très hétérogène d'enzymes bactériennes découverte dans les années 80 en France, et en Allemagne. Elles sont induites soit par des plasmides, soit par la mutation du génome naturel chez *Klebsiella spp*, codant pour une bêtalactamase SHV. Les deux

mécanismes confèrent aux bactéries touchées la capacité d'hydrolyser une grande variété de bêtalactamines. Elles sont très actives contre les pénicillines et moyennement actives contre les céphalosporines de première génération. Les mutations génétiques à l'origine des BLSE élargissent le spectre de ces enzymes et touchent également les céphalosporines de troisième génération (ceftazidime et céfotaxime) et les monobactames (aztréonam). Les bactéries produisant une BLSE n'hydrolysent pas les céphamycines (céfoxitine) ni les carbapénèmes (imipénème) et elles sont inhibées par l'acide clavulanique, le tazobactam et le sulbactam constituant les inhibiteurs classiques de bêtalactamase (**Vora, S.et Auckenthaler,R (2009)**) ;(**Philippon, A. (2006)**).

Ainsi nous avons mené une étude sur les bactéries intestinales productrices de bêta-lactamases à spectre étendu isolées au laboratoire de Microbiologie de l'Hôpital Saad guermash-Skikda- du 20 avril au 02 juin 2022, avec principaux objectifs :

- Déterminer leur fréquence.
- Se renseigner sur leur répartition selon plusieurs critères
- Evaluation de leurs effets sur les infections hospitalières.



***Chapitre I : Antibiotiques et
Antibiorésistance***



I. Généralités sur les antibiotiques

I.1. Définition

Un antibiotique est une substance antibactérienne d'origine microbienne ou synthétisée chimiquement, capable d'inhiber spécifiquement la croissance d'autres microorganismes par un mécanisme particulier jouant sur les mécanismes vitaux du germe (Gogny *et al.*, 2001). Pour qu'il soit actif, un antibiotique doit pénétrer dans la bactérie, sans être détruit ni être modifié, se fixer sur une cible et perturber la physiologie bactérienne (Ogawara, 1981). Plus généralement, un antibiotique n'ayant pas d'effets sur les virus et qui diffère de l'antiseptique (Veysiere, 2019).

➤ Les antibiotiques sont caractérisés par leur :

- Activité antibactérienne (spectre d'activité)
- Toxicité sélective (mode d'action).
- Activité en milieu organique (pharmacocinétique).
- Bonne absorption et diffusion dans l'organisme.

Toutes ces caractéristiques conditionnent les indications de leur utilisation et les possibilités d'association à des différentes molécules afin d'élargir le spectre d'action (Yala *et al.*, 2001).

I.2. Bref historique de la découverte des antibiotiques :

Le 3 septembre 1928, le docteur Alexander Fleming de retour de vacances s'aperçut que certaines de ses cultures bactériennes dans des boîtes de Pétri avaient été contaminées par des colonies de moisissure d'un blanc verdâtre. Il s'agissait de souches d'un champignon microscopique, le *Penicillium notatum*, Fleming s'aperçut qu'autour des colonies de moisissure, le staphylocoque qu'il cultivait ne s'était pas développé. Il émit l'hypothèse qu'une substance sécrétée par le champignon était responsable de ce phénomène et lui donna le nom de pénicilline. Il venait de découvrir le premier des antibiotiques. L'industrie pharmaceutique s'en est emparée dès les années 1930-1940 et avec succès, plus d'une centaine de molécules

antibiotiques ont ainsi été commercialisées. Sauf que, les bactéries ne se sont pas laissées faire : elles ont su développer des mécanismes de résistance et c'était la fin du remède miracle (Bounoua, 2016).

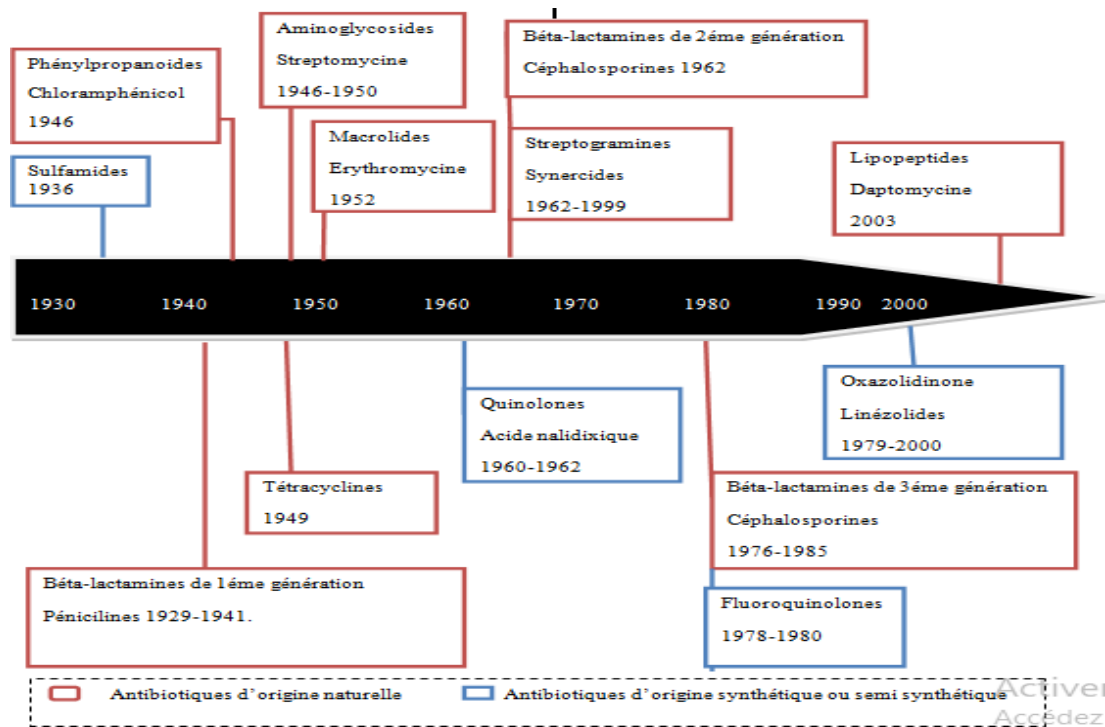


Figure 1. Chronologie de découverte des antibiotiques (Singh et Barrett, 2006).

I.3. Classification des antibiotiques :

I.3.1. Les conditions d'activité des antibiotiques :

Afin de pouvoir exercer son activité antibactérienne, un antibiotique doit :

- Atteindre sa cible, et donc pénétrer la membrane externe, la paroi, et la membrane cytoplasmique.
- Persister à des concentrations suffisantes.
- Reconnaître la cible.

Les bactéries développent des mécanismes afin d'empêcher l'une ou l'autre de ces étapes, et ainsi permettre l'émergence de résistances aux antibiotiques (Ziai, 2014).

I.3.2. Critères de classification des antibiotiques

La classification des antibiotiques peut se faire selon :

- **L'origine** : élaboré par un organisme (naturel) ou produit par synthèse (synthétique ou semi synthétique).
- **Le mode d'action** : paroi, membrane cytoplasmique, synthèse des protéines, synthèse des acides nucléiques.
- **Le spectre d'activité** : liste des espèces sur lesquelles les antibiotiques sont actifs (spectre étroit ou large).
- **La nature chimique** : très variable, elle est basée souvent sur une structure de base (ex : cycle bêta-lactame) sur laquelle il y a ensuite hémi synthèse (**Benabbou, 2012**).

1.3.2.1. Classification des antibiotiques selon l'origine

Selon l'origine de la molécule : naturelle, synthétique ou semi synthétique.

➤ **Origine naturelle** : Parmi les 10 000 antibiotiques d'origine naturelle recensés dans le monde.

- 20 % proviennent de champignons : *Penicillium*, *Cephalosporium*, *Aspergillus*,
- 70 % proviennent d'actinomycètes micro filaments dont le genre *Streptomyces* est un producteur majeur d'antibiotiques : tétracyclines, aminoglycosides
- 10 % proviennent des bactéries (non actinomycètes), en particulier des genres *Bacillus* et *Pseudomonas* (**Saadaoui, 2008**).

➤ **Origine synthétique** : Les antibiotiques synthétiques sont obtenus soit à partir de dérivés artificiels, soit en recréant des substances primitivement extraites de microorganismes. Parmi les antibiotiques d'origine synthétiques on distingue : Sulfamides, métronidazole, isoniazide, acide nalidixique et les fluor quinolones, pénèmes. On distingue aussi des antibiotiques d'origine semi-synthétique, ils sont obtenus en modifiant en laboratoire une substance produite par un microorganisme (**Saadaoui, 2008**).

1.3.2.2. Classification des antibiotiques selon le mode d'action

Les différents antibiotiques exploités en médecine thérapeutique peuvent être classés par famille chimique et par leurs modes d'action. Les cibles décrites jusqu'à présent sont la paroi, la membrane, l'acide nucléique et les ribosomes des microorganismes (Moroh, 2013).

I.3.2.2.1. Les antibiotiques qui ciblent la paroi bactérienne

Ces antibiotiques agissent sur des cibles extracellulaires et ne sont actifs que sur les germes en croissance. Les cellules au repos ne sont pas perturbées par l'action de ces molécules qui bloquent la synthèse de la paroi, provoquant ensuite la dégradation de la cellule sous l'effet de la pression osmotique interne (Chemelle, 2010). Par exemple, la pénicilline se fixe sur la protéine de liaison des pénicillines (PLP) inhibant ainsi la synthèse du peptidoglycane indispensable à la paroi bactérienne (Duval, 2019). Trois modes d'action sont utilisés par les antibiotiques présentés par le Tableau 1.

Tableau 1. Classification des antibiotiques qui ciblent la paroi bactérienne (El-Abdani, 2016).

Mode d'action	Famille
Inhibiteurs de la transpeptase	Pénicilline :- Pénicilline M - Pénicilline A - Carboxypénicillines -Uréidopénicilline - Aminopénicillines - Carbapénèmes Céphalosporine : de 1eres, 2émes et 3émes générations
Inhibiteurs de la polymérisation du Peptidoglycane	Glycopeptides
Inhibiteurs de la formation d'acide N-Acétylmuramique	Fosfomycine

Chapitre I : Antibiotique et Antibiorésistance

I.3.2.2.2. Les antibiotiques qui ciblent la synthèse des protéines

Ces antibiotiques inhibent la synthèse des protéines bactériennes par action sur les ribosomes. Les ribosomes procaryotes ne sont pas constitués des mêmes protéines que les ribosomes eucaryotes, et ont d'ailleurs des coefficients de sédimentation différents, pour les procaryotes 50s pour la sous-unité lourde et 30s pour la sous-unité légère donc les antibiotique inhibiteur de la synthèse des protéines agissent sur ces deux sous-unité 30s et/ou 50s ce qui entraine l'arrêt de la biosynthèse des protéines (Boussaid et Mokadem, 2018).

- De la sous-unité 50s, qui empêchent la fixation d'un nouvel acide aminé sur la chaîne en croissance (phénicolés) ou le transfert de la chaîne en croissance du site A vers le site P (macrolides, lincosamides, streptogramines).
- De la sous-unité 30s, qui empêchent ou perturbent la liaison des aminoacyl-ARNt aux ribosomes (tétracyclines, aminoglycosides) (Yala *et al.*, 2001).

Tableau2.Classification des antibiotiques qui ont pour cible les ribosomes (El Abdani, 2016).

Mode d'action	Famille
Inducteurs d'erreurs de décodage	Aminosides
Inhibition de l'élongation par le site P	-Macrolides -Lincosamides -Synergistines
Inhibition de l'activité de la Peptidyltransférase	Phénicolés
Inhibition de la fixation de l'ARN de Transfert	Cyclines

I.3.2.2.3. Les antibiotiques qui ciblent la membrane cytoplasmique

La polymyxine B et la colistine sont deux antibiotiques qui agissent sur la synthèse de la membrane cytoplasmique en perturbant sa synthèse ils sont actifs sur les bacilles à Gram négatif (**Bauskraoui et al., 2017**).

I.3.2.2.4. Antibiotiques agissant au niveau de la biosynthèse des acides nucléiques

Les rifampicines ; sulfamides ; quinolones et triméthoprime inhibent la synthèse ou le fonctionnement des acides nucléiques de différentes façons selon les familles d'antibiotique.

- ✓ Inhibition de la réplication de l'ADN. - Inhibition de la transcription /ARN polymérase.
- ✓ Diminution de la synthèse des précurseurs nucléotidiques. (**Bauskraoui et al., 2017**).

I.3.2.2.5. Antibiotiques agissant par d'autres mécanismes

Antibiotiques agissent en tant qu'anti-métabolites bactériens en inhibant l'une des étapes du métabolisme intermédiaire des bactéries. C'est le cas des sulfamides, triméthoprime (qui inhibent la dihydroptéroate synthétase „DHPS“), et l'isoniazide (analogues structuraux du NAD) (**Chebira, 2009**).

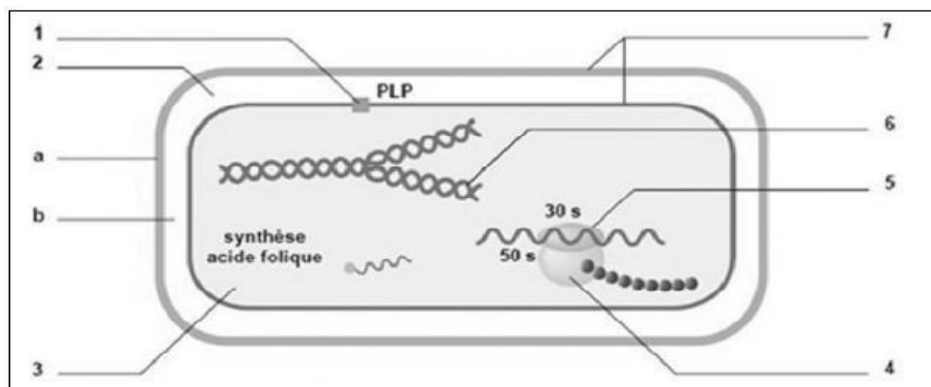


Figure 2. Cibles des principaux antibiotiques (**Benmouden et Hakkou, 2007**).

- a. Paroi bactérienne, b. Espace péri plasmique. 1. β -lactamine (PLP), 2. Glycopeptides. 3. Dihydroptéroate synthétase (sulfamides). 4. Fixation à la sous-unité 50 S du ribosome (macrolides, synergistines, lincosamides, phénicolés). 5. Fixation à la sous-unité 30 S du ribosome (aminosides, tétracyclines). 6. Acides nucléiques (quinolones, rifamycines, nitroimidazolés). 7. Membranes cytoplasmiques (poly myxines).

I.3.2.3. Classification des antibiotiques selon la nature chimique

La classification selon la nature chimique basée souvent sur une structure de base par exemple la famille des bétalactamines dont la structure de base est le cycle béta-lactame sur laquelle il y a ensuite hémi synthèse. Elle permet de classer les antibiotiques en familles (bétalactamines, aminosides, tétracyclines.....etc.) (Benabbou, 2012).

I.3.2.4. Classification des antibiotiques selon le spectre d'activité

Un spectre d'action d'un antibiotique désigne l'ensemble des espèces bactériennes Sensibles à l'antibiotique par effet bactéricide ou bactériostatique (Talbert *et al.*, 2009) On distingue :

- ✓ **Spectre étroit** : n'atteignant que les bactéries à Gram positif ou les bactéries a Gram négatif (Demoré *et al.*, 2012).
- ✓ **Spectre large** : Il s'agit d'un antibiotique efficace sur un grand nombre de types de germes. Ainsi, l'antibiotique sera actif sur une grande partie de tous les cocci et de tous les bacilles. Les antibiotiques à spectre large seront utilisés

lorsque le germe n'est pas identifié et que la pathologie peut être due à différents type de germes (Stora, 2013).elle est caractérisée in vitro par :

- La concentration minimale inhibitrice (CMI) : concentration la plus faible d'un antibiotique capable d'empêcher le développement d'un microorganisme. C'est une valeur indicatrice du pouvoir bactériostatique. (Demoré *et al.*, 2012).

Chapitre I : Antibiotique et Antibiorésistance

- La concentration minimale létale ou bactéricide (CMB ou CML) : concentration la plus faible capable d'entraîner la mort d'au moins 99,9% des bactéries d'un inoculum. C'est une valeur indicatrice du pouvoir bactéricide. (Demoré *et al.*, 2012).

On détermine ainsi l'activité intrinsèque d'un antibiotique selon le rapport CMB/CMI :

- $CMB/CMI \leq 2$ Antibiotique bactéricide
- $CMB/CMI = 4 \text{ à } 16$ Antibiotique bactériostatique
- $CMB/CMI > 16$ Bactérie dit "tolérante" à l'antibiotique (Demoré *et al.*, 2012).

Tableau3. Classification des antibiotiques selon l'effet antibactérien (Bameke et Tulkens, 2008).

Antibiotiques bactériostatique	Antibiotiques bactéricides
Macrolides	β -lactamines
Sulfamides	fluor quinolones
Tétracyclines	Aminoglycosides
Lincosamides	Glycopeptides (bactéricide lente)
Nitrofuranes	Polymyxines
Phénicolés	Synergistines
Ethambutol	ansamycines
Cyclosérine	Acide fusidique
	Isoniazide
	Pyrazinamide

II. Les familles d'antibiotique :

II. 1 Les β -lactamines :

Chapitre I : Antibiotique et Antibiorésistance

II.1.1 Définition :

Les β -lactamines sont les antibiotiques les plus couramment utilisés dans le monde pour traiter les infections bactériennes à cause de leur large spectre d'activité et leur faible toxicité. Ces Antibiotiques sont actifs sur des bactéries en phase de croissance et agissent en inhibant la synthèse de la paroi bactérienne (synthèse du peptidoglycane) par inactivation des principales enzymes impliquées dans cette construction : Les PLP (Protéines liant les pénicillines) (Awa, 2015).

II.1.2. Classification des β -lactamines :

Elles partagent une structure commune qui comprend de façon constante un cycle β -lactame et, pour la plupart d'entre elles, un second cycle (**Figure 03**). Ainsi, en fonction des cycles et des chaînes latérales associées, on distingue (**Chaabane et al., 2009**).

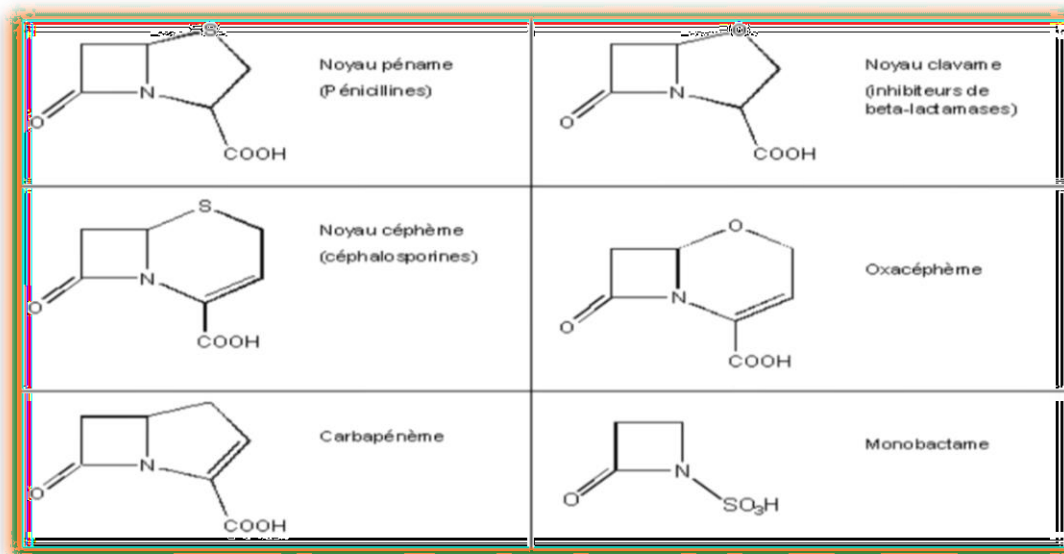


Figure 03 : Diversité des antibiotiques de type beta-lactames : principaux cycles et antibiotiques représentatifs (Tulkens et al., 2002).

✚ Pénames :

La formule générale des pénicillines associe un noyau β -lactame à un cycle thiazolidine et une chaîne latérale en C-6. Le groupe des pénicillines est constitué d'un nombre important de molécules dont les principales sont (**ZitouniMounachen, 2010**)

✚ Les céphalosporines :

Constituées d'un noyau β -lactame associé à un noyau dihydrothiazine (Yala et al., 2001). On distingue quatre générations de céphalosporines. Elles sont classées en fonction de leur date d'apparition, qui correspond à chaque fois à l'acquisition de nouvelles propriétés. voici quelques exemples (Bryskier, 1984) :

- **Première génération** : Il existait plus d'une dizaine dites de première génération mais certaines d'entre elles ne sont plus commercialisées. Exp : Céfalotine, Céfazoline.
- **Deuxième génération** : Elle est caractérisée par une meilleure résistance aux β -lactamases et un spectre d'action plus large, une activité à faible concentration, une bonne diffusion tissulaire. Exp : céfamandole, céfuroxime, céfoxitine.
- **Troisième génération** : Exp : Céfotaxime, Ceftazidime, Ceftriaxone
- **Quatrième génération** : Elle reste active chez les entérobactéries ayant acquis une résistance aux C3G par hyperproduction d'une céphalosporinase, et inactive en cas de β -lactamase à spectre étendu. Exp : céfépime, cefpirome

✚ Les carbapénèmes :

Ce sont des β -lactamines qui présentent un très large spectre d'activité et une grande stabilité vis-à-vis de la plupart des β -lactamases. L'imipénème et le méropénème ont été les deux premiers représentants disponibles en clinique. Une troisième molécule s'est ajoutée, l'ertapénème (Zhanet et al., 2005). Parmi les nouvelles carbapénèmes, le doripénème garde une meilleure activité sur les bacilles à Gram négatif et particulièrement sur les aérobies stricts (Zahar et al., 2010). Les Carbapénèmes sont historiquement considérées comme le traitement de choix des infections sévères à bactéries à Gram négatif (Kattan et al., 2008).

✚ Monobactames :

Ce sont des β -lactamines monocycliques inactives sur les bactéries à Gram positif et les

Chapitre I : Antibiotique et Antibiorésistance

anaérobies. Ces derniers sont en revanche, très actifs sur les entérobactéries et *P.aeruginosa*. l'Aztréonam présente une bonne stabilité vis-à-vis des β -lactamases de spectre restreint. De plus, les monobactames constituent les seules β -lactamines non hydrolysées par les métallobactamases (Sykes *et al.* 1981).

Seul l'aztréonam est à l'heure actuelle utilisé en clinique humaine (Chaabane *et al.*, 2009).

II.1.3. Mécanisme d'action des β -Lactamines :

L'action des bêta-lactamines nécessite quatre étapes (Jehtet *et al.*, 2003)

a) Pénétration des β -lactamines à travers la membrane externe et peptidoglycane :

La membrane externe constitue une barrière hydrophobe à cause de sa nature lipidique. Les β -lactamines, molécules hydrophiles, doivent traverser la membrane externe à travers les porines pour atteindre les protéines de liaison aux pénicillines (PLP) cibles par voie des porines (Gaudy et Jbuxeraud, 2005).

b) Traversée de l'espace péri plasmique :

Le système de double membranes des bactéries à Gram négatif crée un compartiment appelé espace péri plasmique ou périplasme autour de la membrane Cytoplasmique. Ce compartiment contient des enzymes, les bêta-lactamases, qui inactivent les bêta lactamines (pénicillines ou céphalosporines).

c) Fixation et action sur les protéines de la pénicilline :

Après pénétration, les β -lactamines se fixent sur différents PLP en particulier les transpeptidases. Cette fixation bloque la synthèse des peptidoglycane (Pourriat et Martin, 2005).

d) Lyse bactérienne :

L'arrêt de la synthèse du peptidoglycane va entraîner un arrêt de la croissance bactérienne qui correspond à l'effet bactériostatique de l'antibiotique (Moulin et Coquerel, 2002). L'action bactéricide des β -lactamines sur les bactéries sensibles est liée à une dégradation du peptidoglycane qui conduit à une lyse de la bactérie (Cavallo *et al.*, 2004).

II.2. Les aminosides :

II.2.1. Définition :

Les aminoglycosides sont des molécules polaires et polycationiques. Leur structure de base commune comporte un aminocyclitol (cycle à 6 chaînons avec des

groupements amines), auquel se lient par des ponts glycosidiques 2 (ou exceptionnellement 3 dans la néomycine) hexoses (Tulkens et *al.*, 2002).

II.2.2. Classification des aminosides :

Ils sont divisés en trois classes (Poole,2005):

- ✚ Les déoxystreptaminesbisubstituées 4-5 qui comprennent: Néomycine B ou C, Paromomycine, Lividomycine A ou B, Ribostamycine, Framycétine.
- ✚ Les déoxystreptaminesbisubstituées 4-6 qui comprennent: Kanamycine A, B, C et dérivés, Amikacine, Tobramycine, Dibékacine, Gentamicine, Sisomycine, Nétilmicine.
- ✚ Les autres : Streptomycine, Streptidine, Spectinomycine.

II.2.3. Mécanisme d'action des aminosides:

Les aminosides agissent au niveau du ribosome bactérien et perturbent la synthèse protéique (Eric, 2008).

La pénétration des aminosides à l'intérieur de la bactérie se fait en 3 étapes :

- La première étape est un passage passif permet la traversée de la membrane externe (pour les Gram -) via les porines, puis la traversée du peptidoglycane (Gram + et). Les aminosides se concentrent alors au niveau de la membrane cytoplasmique (Changeur et *al.*, 2009).
- La deuxième étape requiert une énergie métabolique délivrée par un gradient entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule et cette étape peut être bloquée par mutation. Elle peut également être perturbée, si les conditions strictes exigées par la production d'énergie oxydatif pour le transport des aminosides ne sont pas respectées. Ceci explique la sensibilité réduite des anaérobies aux aminosides, et la diminution d'activité des aminosides sur les anaérobies facultatifs (entérobactérie) en cas d'infection en anaérobiose relative (foyer profond) (Bryskier, 1999).
- La troisième et dernière étape est rapide, Les aminosides se fixent sur le ribosome et provoquent la fixation d'un ARNt incorrect sur l'ARNm, ce qui perturbe la reconnaissance codon-anticodon et induit la synthèse de protéines erronées.

Un effet supplémentaire induit par l'incorporation de protéines anormales est l'altération de la membrane cytoplasmique. Cela se traduit par une action bactéricide rapide et puissante (Marty, 2000).

II.3. Les quinolones :

II.3.1. Définition :

Les quinolones sont des molécules obtenues par synthèse chimique, qui dérivent d'acides carboxyliques hétérocycliques diversement substitués. Toutes les quinolones actuelles présentent une structure bi cyclique, avec un azote en position 1, un carboxylate en position 3 et un carbonyle en position 4. Les fluor quinolones, ainsi appelées car contenant un atome de fluor en position 6, dérivent de la quinoléine (Thomas, 2001).

II.3.2. Classification des quinolones

- De première génération (acide nalidixique).
- De deuxième génération (Ofloxacin, Ciprofloxacine, Lévofloxacine).
- De troisième génération (Trovafoxacine, Gémifloxacine, Moxifloxacine).
- De quatrième génération : des fluoroquinolones (Garénoxacin). (Lafaurie, 2008).

II.3.3. Mécanisme d'action des quinolones :

Le mécanisme d'action de cette classe pharmacologique consiste en une inhibition de l'ADN gyrase, topo isomérase II bactérienne composée de deux sous-unités A et deux sous-unités B et de la topoisomérase IV. Ces enzymes sont essentielles à la réplication et à la transcription de l'ADN bactérien; l'inhibition par les quinolones du complexe ADN bactérien /enzymes empêche le «surenroulement» de l'ADN, le relâchement de l'ADN «surenroulé» et entraîne la séparation de la double chaîne hélicoïdale de l'ADN. Les quinolones sont spécifiques à l'ADN bactérien et exercent une activité bactéricide pendant la phase de multiplication et de repos des bactéries (Larouche., 2001).

III. L'antibiorésistance :

Un problème a surgi après leur usage généralisé. L'utilisation intensive de la

Chapitre I : Antibiotique et Antibiorésistance

pénicilline comme agent chimio-thérapeutique a conduit à l'évolution de souches bactériennes pathogènes qui sont devenues insensibles au médicament. Ainsi, un micro-organisme est dit résistant lorsque, pour l'une des raisons évoquées, il est capable de se développer en présence d'un taux d'antibiotique significativement plus élevé que le taux habituel (Meyer et *al.*, 2004).

III. 1. Les types de l'antibiorésistance

Les bactéries deviennent résistantes aux antimicrobiens par différentes manières, quelques micro-organismes sont naturellement résistants mais d'autres, ont une résistance acquise.

III. 1.1. La résistance naturelle ou intrinsèque

La résistance à un antibiotique donné concerne toutes les souches d'une même espèce ou d'un même genre bactérien. Les informations qui codent ce comportement habituel d'une souche font partie du patrimoine génétique de l'espèce. La résistance naturelle est un phénomène connu, constant, transmissible à la descendance au cours des divisions successives.

III. 1.2. La résistance acquise

Certaines souches, au sein d'une espèce naturellement sensible à l'ATB, deviennent résistantes. Ce phénomène de résistance acquise est imprévisible et évolutif, observé *in vivo* et *in vitro* pour la plupart des bactéries et des ATB connus. Il rend nécessaire la réalisation de l'antibiogramme pour évaluer *in vitro* la sensibilité des souches aux ATB et adapter une thérapeutique en utilisant les substances efficaces (Gaffaf et Ghrieb, 2017).

III. 2. Mécanisme de résistance aux Bêta-lactamines

Les entérobactéries peuvent résister aux β -lactamines selon différents mécanismes.

III. 2.1. Imperméabilité

Les entérobactéries sont naturellement résistantes aux molécules hydrophobes et de masse moléculaire élevée (pénicillines G, V et M). Des résistances acquises dues à une diminution de perméabilité de la paroi ont été rapportées chez *E.coli*, *Klebsiella*, *Proteus* et *Enterobacter* suite à une altération quantitative ou qualitative des porines (Ramoul, 2013).

III. 2.2. Système d'efflux

L'exportation active est un mécanisme de résistance de certaines bactéries aux antibiotiques grâce à des transporteurs membranaires appelés pompes d'efflux (Cattoir, 2004 ; Yang et al., 2009)

III. 2.3. Modification des PLP

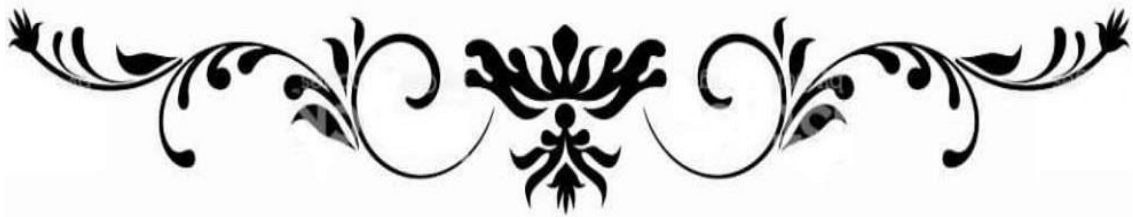
Chez les entérobactéries, des souches de *Proteus mirabilis* résistantes à l'imipénème ont été observées suite à une perte d'affinité de la PLP2 et une diminution de la quantité de la PLP. Ce mécanisme de résistance est très rare chez les entérobactéries (Faure, 2009).

III .2.4. Inactivation enzymatique

Les entérobactéries ont une capacité de produire des bêta-lactamases, enzymes qui inactivent les β -lactamines par ouverture du cycle bêta-lactame (Ruppé, 2010).



Chapitre II: Les β -lactamases à spectre étendu (BLSE) et leurs méthodes de détection .



Chapitre II: Les β -lactamases à spectre étendu (BLSE) et leurs méthodes de détection

I. Les β -lactamases à spectre étendu (BLSE) :

Les bêta-lactamases à spectre élargi ou étendu (BLSE) ont émergé peu de temps après l'introduction des céphalosporines de troisième génération (C3G). Il s'agissait dans un premier temps (1985) de pénicillinases connues (TEM/SHV) ayant modifié leur affinité pour les bêta-lactamines dont les C3G par mutation(s). Quelques années plus tard, cette résistance, en particulier aux C3G, était en relation avec de nouvelles BLSE telles BES-1, CTX-M-1, PER-1, SFO-1, TLA-1, Toho-1, VEB-1... L'émergence de nouveaux types ne devait plus s'arrêter avec les deux dernières : BEL-1, PME-1. Néanmoins, une véritable pandémie mondiale est maintenant observée avec la diffusion préférentielle des types CTX-M dont CTX-M-15, en particulier en milieu communautaire chez des souches d'*E. coli* d'origine urinaire. Les BLSE se définissent comme des enzymes de la classe A transférables, donc sensibles aux inhibiteurs enzymatiques (acide clavulanique). En pratique de laboratoire, leur détection est simple d'autant que les concentrations c et C ont été récemment abaissées (≤ 1 mg/L et > 2 ou 4 mg/L) en combinant un test de synergie. Leur identification précise ne peut être que moléculaire et donc, réservée à des laboratoires spécialisés (Philippon, 2013)

I.1. Différents types de BLSE

I.1.1. Anciennes BLSE

I.1.1.1. BLSE de type TEM (TEMONEIRA – nom du patient)

De nombreux dérivés de TEM-1/2 (> 150) ont été décrits à ce jour, dont plus de 100 avec un phénotype de BLSE. Bien que fréquemment retrouvées chez *E. coli* et *K. pneumoniae*, les BLSE de type TEM ont aussi été rapportées parmi les autres membres de la famille des entérobactéries ainsi que *P. aeruginosa*. A noter que certains dérivés de TEM (environ 30) ne sont pas des BLSE mais présentent une diminution de sensibilité aux IBL, ce sont les TRI (pour TEM Résistantes aux Inhibiteurs) (Hamza EL JADI, 2012)

Chapitre II: Les β -lactamases à spectre étendu (BLSE) et leurs méthodes de détection

I.1.1.2. BLSE de type SHV (Sulphydrylvariable)

Tout comme les enzymes de type TEM, la majorité des enzymes SHV identifiées actuellement sont des BLSEs et dérivent toutes de SHV-1 et de SHV-2. La majorité des dérivés de SHV-1, plus de 60 dérivés, ont un phénotype BLSE, avec SHV-5 et SHV-12 étant les mutants les plus fréquents en Europe. La résistance induite par SHV-1 est limitée aux pénicillines. Par contre, SHV-2 est capable d'hydrolyser le céfotaxime.

I.1.2 Nouvelles BLSE

I.1.2.1. BLSE de type CTX-M (Céfotaximase–Munich)

Les BLSE de classe A comprennent principalement les enzymes TEM, SHV, CTX-M, VEB et GES. Parmi elles, le plus grand nombre de variantes décrites au cours des dernières années correspond à la famille CTX-M (Cantón, R., et al, 2006).

I.1.2.2. D'autres BLSE de classe A

Sont peu fréquents et ont été trouvés principalement dans *Pseudomonas aeruginosa* et dans un nombre limité de sites géographiques : PER-1 dans des isolats en Turquie, en Italie et en Italie ; VEB-1 et VEB-2 dans des souches d'Asie du Sud-Est ; et GES-1, GES-2 et IBC-2 dans des isolats d'Afrique du Sud, de Italie et de Grèce. PER-1 est également commun chez les espèces d'*Acinetobacter* multirésistantes en Corée et en Turquie. Certaines de ces enzymes se retrouvent chez les entérobactéries comme bien, alors que d'autres BLSE rares (tels que BES-1, IBC-1, SFO-1 et TLA-1) n'ont été trouvés que chez les Enterobacteriaceae (George, A., et al., 2005).

I.1.2.3. BLSE de type OXA (classe D)

Les enzymes de la classe D d'Ambler (ou oxacillinases, OXA) hydrolysent fortement la cloxacilline, l'oxacilline et la méticilline. Elles se caractérisent classiquement par un phénotype de pénicillinase peu sensible aux inhibiteurs. Certaines enzymes de type OXA, qui dérivent par mutation(s) ponctuelle(s) des enzymes OXA-10, OXA-13 et OXA-2, ont un spectre d'activité étendu aux C3G et

Chapitre II: Les β -lactamases à spectre étendu (BLSE) et leurs méthodes de détection

C4G (43) La faible activité des inhibiteurs sur ces enzymes rend leur détection phénotypique difficile. A l'inverse des BLSE de la classe A qui sont principalement isolées chez les entérobactéries, les BLSE de type OXA sont majoritairement isolées chez *P. aeruginosa*, ce qui confère aux souches de cette espèce une résistance de haut niveau à la ceftazidime .

I.1.2.4. Enzymes AMPC à médiation plasmide (classe C)

Les β -lactamases AmpC sont des céphalosporinases cliniquement importantes codées sur les chromosomes de nombreuses entérobactéries et de quelques autres organismes, où elles assurent la médiation de la résistance à la céphalothine, à la céfazoline, à la céfoxitine, à la plupart des pénicillines et aux combinaisons inhibiteur de β -lactamase- β -lactamines. Dans de nombreuses bactéries, les enzymes AmpC sont inductibles et peuvent être exprimées à des niveaux élevés par mutation. La surexpression confère une résistance aux céphalosporines à large spectre, y compris la céfotaxime, la ceftazidime et la ceftriaxone et est un problème en particulier dans les infections dues à *Enterobacter aerogenes* et *Enterobacter cloacae*, où un isolat initialement sensible à ces agents peut devenir résistant au traitement. Les plasmides transmissibles ont acquis des gènes pour des enzymes AmpC, qui peuvent par conséquent maintenant apparaître dans des bactéries dépourvues ou exprimant mal un gène chromosomique bla AmpC, comme *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* et *Proteus mirabilis* (George,A., et al., 2009).

I.1.2.5. Carbapénémases (classes A, B et D)

Les carbapénémases sont un groupe diversifié d'enzymes. Ils sont actuellement rares mais sont une source de préoccupation considérable car ils sont actifs non seulement contre les oxyimino-céphalosporines et les céphamycines mais également contre les carbapénèmes. Les carbapénémases de type IMP à médiation plasmidique, dont 17 variétés sont actuellement connues, se sont établies au Japon dans les années 1990 à la fois dans les organismes entériques à Gram négatif et dans les espèces de *Pseudomonas* et d'*Acinetobacter*.

Une deuxième famille grandissante de carbapénémases, la famille VIM. Quelques enzymes de classe A, notamment les enzymes KPC à médiation plasmidique, sont

Chapitre II: Les β -lactamases à spectre étendu (BLSE) et leurs méthodes de détection

également des carbapénémases efficaces. Enfin, certaines β -lactamases de type OXA ont une activité carbapénémase, augmentée dans les isolats cliniques par des mécanismes de résistance supplémentaires, tels que l'imperméabilité ou l'efflux (George, A., et al., 2005).

II. Détection des BLSE

Le laboratoire de microbiologie joue, un rôle primordial dans la détection des différentes classes de β -lactamases. La collaboration des microbiologistes et des cliniciens est indiscutable pour assurer le succès thérapeutique avec un traitement approprié.

- ✚ La production de β -lactamases se détecte facilement au laboratoire. Une méthode consiste à employer une céphalosporine chromogénique, la nitrocéfine (Oxoid, Basingstoke, UK), qui passe du jaune au rouge lorsqu'elle est clivée par une β -lactamase. Une goutte de nitrocéfine, déposée sur une colonie de producteurs de β -lactamases, vire au rouge, soit rapidement, soit après ~ 30 minutes d'incubation. Une résistance bactérienne aux β -lactamines, due aux β -lactamases inductibles, peut se détecter par la méthode des disques (Neuwirth, C., et al (1995)), c'est les différentes détections à l'antibiogramme.
- ✚ Bien que la plupart des BLSE et des céphalosporinases hyperproduites confèrent une résistance à une ou plusieurs oxyiminocéphalosporines, ces enzymes n'entraînent pas toujours une augmentation suffisante des CMI (de 0,5 à > 64 mg/L) pour faire classer les bactéries comme toujours résistantes à ces antibiotiques. En outre, le comportement de ces enzymes est différent vis-à-vis des C4G. Il est donc essentiel d'utiliser des tests spécifiques permettant de les détecter et de les différencier. Actuellement, cette distinction repose essentiellement sur la mise en évidence des BLSE.

1- Le CLSI propose une méthode de détection des BLSE en deux temps validée à ce jour pour les espèces *E. coli*, *K. pneumoniae* et *K. oxytoca*. Le premier temps consiste à sélectionner les souches présentant des CMI > 8 mg/L (diamètre critique < 17 mm) pour le cefpodoxime ou > 2 mg/L pour la ceftazidime (diamètre critique < 22 mm), le

Chapitre II: Les β -lactamases à spectre étendu (BLSE) et leurs méthodes de détection

céfotaxime (diamètre critique < 27 mm), la ceftriaxone (diamètre critique < 25 mm) ou l'aztréonam (diamètre critique < 27mm) en utilisant la méthode de dilution en milieu liquide (ou la technique des disques). Une diminution du seuil de détection est actuellement en discussion.

2- La production de BLSE est confirmée dans un deuxième temps par une diminution des CMI du céfotaxime ou de la ceftazidime d'au moins trois dilutions en présence de clavulanate (4 mg/L). La diminution des CMI par le clavulanate peut être mise en évidence par la méthode de dilution en milieu liquide, à l'aide du système E-Test ESBL ou par la technique des disques combinés.

3- la technique des disques combinés est à la fois simple, performante et économique, repose sur la comparaison des diamètres d'inhibition obtenus avec des disques contenant la β -lactamine antibiotique seule (30 μ g) ou associée à une β -lactamine inhibitrice telle que le clavulanate (10 μ g). Une augmentation du diamètre \geq 5 mm en présence de clavulanate confirme la production de BLSE.

4- Le CA-SFM propose une détection directe des BLSE chez toutes les espèces d'entérobactéries. Elle repose sur la mise en évidence d'une synergie entre des disques de (C3G)céfotaxime, de ceftazidime, de céfépime ou d'aztréonam et un disque contenant du clavulanate.

5- Le bouchon de champagne : Un espace de 3 cm est recommandé entre le centre des disques. Ainsi pratiqué, le test de synergie manque de sensibilité. Des faux négatifs peuvent survenir si l'enzyme possède une diminution de sensibilité aux inhibiteurs ou si la BLSE est associée à l'hyperproduction d'une céphalosporinase de classe C. Une distance de 2 cm permet d'améliorer la détection. (**Tzelepi, E., et al (2000)**).

6- Dans le cas d'une céphalosporinase hyperproduite, le céfépime ou le cefpirome, peu sensibles aux céphalosporinases, sensibilisent la détection et doivent être utilisés. Si un doute persiste, le test de synergie et l'antibiogramme complet peuvent être réalisés en présence de cloxacilline (50-300 mg/L) afin d'inhiber l'enzyme de classe C, particulièrement pour les entérobactéries du groupe 3. Des faux négatifs peuvent également apparaître si la production de la BLSE est faible, comme souvent l'enzyme TEM-3 chez *P. mirabilis* (**Tzelepi, E., et al (2000)**).

7- Un espace inter disque de 4 cm est alors plus approprié. Les BLSE de type TEM étant souvent associées à la production d'une enzyme AAC1, une résistance à la

Chapitre II: Les β -lactamases à spectre étendu (BLSE) et leurs méthodes de détection

tobramycine, la nétilmicine et l'amikacine doit inciter à la réalisation d'un test de synergie ainsi modifié, particulièrement chez les espèces du groupe des *Proteae*. Ces ajustements de la distance et l'utilisation de la cloxacilline permettent de faire de la technique du double disque une des meilleures et peut-être, la meilleure méthode de détection, mais elle est fastidieuse en pratique de routine et nécessite une certaine expérience.

- ❖ L'utilisation de la technique des disques combinés ou le E-test ESBL (qui est parfois difficile à lire) est une alternative à la pratique du test de synergie ordinaire. Elle permettrait d'améliorer la détection (sensibilité 95-98 %) tout en conservant une bonne praticabilité et un coût raisonnable. Au moins 2 couples de disques doivent être utilisés pour obtenir une sensibilité satisfaisante : céfotaxime et céfotaxime-clavulanate d'une part, et ceftazidime et ceftazidime-clavulanate d'autre part.
- ❖ Les automates utilisent diverses stratégies pour différencier les BLSE des céphalosporinases hyperproduites. Elles reposent sur la comparaison du phénotype de résistance de la souche étudiée avec des phénotypes de référence et/ou l'utilisation de tests spécifiques basés sur la différence de sensibilité des céphalosporinases et des BLSE aux β -lactamines inhibitrices. Trois types de réponse sont proposés : production de BLSE, hyperproduction de céphalosporinase ou phénotype de résistance indéterminé. Ce dernier cas de figure est plus fréquemment rencontré en l'absence de tests analysant la sensibilité aux β -lactamines inhibitrices. Ces tests doivent alors être entrepris à l'aide de techniques proposées par les fabricants d'automates ou à l'aide des techniques manuelles décrites cidessus (**Bush, K., et al (1995)**). Globalement, les performances des automates semblent comparables et le pourcentage de phénotypes correctement identifiés est en moyenne > 90 % (**Sanguinetti, M., et al (2003)**). Ces données montrent tout l'intérêt de ces techniques. Cependant, ce pourcentage varie selon le protocole utilisé et surtout les souches incluses dans l'étude. Ce pourcentage peut être compris entre 98 et 100 % des souches étudiées pour les espèces telles que *E. coli* et *K. pneumoniae* mais varier entre < 80 et 90 % pour les souches hyperproductrices de céphalosporinase comme avec les espèces du genre

Chapitre II: Les β -lactamases à spectre étendu (BLSE) et leurs méthodes de détection

Enterobacter (Tzelepi, E., et al (2000)), (Sanders, C.C., et al (2002)), (Sturenburg, E., et al (2004)). De plus, ces études n'incluent pas, ou très rarement des souches productrices de BLSE de détection difficile suite à un défaut de production (ex. *P. mirabilis* producteurs de la BLSE TEM-3) ou à une diminution de la sensibilité aux β -lactamines inhibitrices (exp. souches productrices de CMT).

La confirmation de la nature des mécanismes de résistance nécessitera des analyses moléculaires complémentaires qui sortent de la pratique de l'antibiogramme.

III. Les bactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi ou étendu

III.1. Les entérobactéries

Du fait de leur diversité, leur faible toxicité, leur activité bactéricide et leur large spectre d'action, les β -lactamines sont parmi les antibiotiques les plus utilisés dans le traitement des infections causées par les *Enterobacteriaceae*. L'efficacité des β -lactamines dépend d'au moins trois facteurs : la quantité d'antibiotique au contact de la cible, l'affinité de l'antibiotique pour la cible et la production de β -lactamase inactivant l'antibiotique.

Ces facteurs sont responsables soit d'une résistance naturelle, et donc présents chez toutes les souches de l'espèce, soit d'une résistance acquise par certaines souches, suite à l'apparition de mutations ou à l'acquisition de matériel génétique tels que des plasmides, des transposons ou des intégrons. Pour chaque espèce, on distingue donc un phénotype sauvage *de résistance aux* β -lactamines ou « phénotype sensible » et des phénotypes de résistance acquise ou « phénotypes résistants ». La résistance peut s'exprimer à bas niveau *in vitro* pour certaines molécules, mais être responsable d'échecs thérapeutiques. La connaissance des phénotypes de résistance permet :

- D'établir la liste des β -lactamines pas à étudier mais à utilisés
- De contrôler la cohérence entre l'identification et le phénotype de résistance
- De pallier les imperfections des tests de sensibilité *in vitro* par l'application de règles de lecture interprétative
- De guider le choix thérapeutique.

Chapitre II: Les β -lactamases à spectre étendu (BLSE) et leurs méthodes de détection

Les entérobactéries sont naturellement résistantes aux pénicillines des groupe G, V et M. Les phénotypes de résistance seront donc définis à l'aide des β -lactamines appartenant aux autres groupes de pénicillines seules et associées aux inhibiteurs des β -lactamases :

aminopénicillines (amoxicilline) , carboxypénicilline (ticarcilline) , uréidopénicilline (pipéracilline) ; aux céphalosporines de première génération (céfaloquine) ,de deuxième génération (céfuroxime et pour les céphamycines, la céfoxitine), de troisième génération (céfotaxime et ceftazidime), de quatrième génération (céfépime et ceftiprome) ; aux monobactames (aztréonam) et aux carbapénèmes (imipénème). (Drugeon,H.(2006)).

III.1.1. Phénotypes de résistance des entérobactéries

A-Résistance naturelle ou phénotypes « sauvages »

Les entérobactéries produisent naturellement diverses β -lactamases se qui permet de les classer en quatre groupes phénotypiques de résistance (tableau 3).

Tableau 3 : Phénotypes de résistance «sauvage» des entérobactéries aux β -lactamines. La flèche indique les interprétations préconisées.

Antibiotiques	Phénotype du groupe						
	0	1	2	3	4	5	6
Aminopénicillines	S	S/I	R	R	R	R	R/I → I
Aminopénicillines + CLA	S	s/I	s	R	R	R	S/I
Carboxypénicillines	S	S	R	S	R	S	R/I → I
Carboxypénicillines + CLA	S	S	S	S	S	S	S
Uréidopénicillines	S	S	S → I	S	S → I	S	I/S ? I
Uréidopénicillines + TAZ	S	S	S	S	S	S	S
C1G	S	S/I	S	R	R	R	R/I
C2G	S	S	S	R/I/Sb	SC	R	R/I/I → I
Céfoxitine	S	S	S	R/I/Sb	S	S	S
C3G	S	S	S	S	S	S	S ▶ Id/I
C4G	S	S	S	S	S	S	S → Id/I
Carbapénèmes	S	S	S	S	S	S	S

Chapitre II: Les β -lactamases à spectre étendu (BLSE) et leurs méthodes de détection

aCLA, clavulanate ; CXG, Céphalosporine, de Xe génération ; TAZ, tazobactam.

Résultat fonction de l'espèce de l'isolat.

c S I ou I pour *S. fonticola*.

d Si le test de synergie est positif pour au moins une C3G, une C4G ou l'aztréonam.

a-Groupe 0 : Phénotype « sensible » d'espèces dépourvues de gènes de β -lactamase

Salmonella spp. et *P. mirabilis* sont dépourvus de β -lactamase à l'état « sauvage » et sont naturellement sensibles aux aminopénicillines, carboxypénicillines, uréidopénicillines, à l'aztréonam, aux céphalosporines et aux carbapénèmes.

Les diamètres d'inhibition de l'imipénème sont souvent réduits pour l'espèce *P. mirabilis*, comme pour d'autres espèces de la tribu des *Proteae*. La faible affinité de cette molécule pour la PLP2 de ces espèces serait responsable de cette diminution. Cette moindre sensibilité à l'imipénème est cependant sans conséquence clinique, contrairement à la résistance acquise par mutation de la PLP2 ((Neuwirth,C.,etal(1995)).

b-Groupe 1: Phénotype « sensible » d'espèces produisant naturellement une céphalosporinase de classe C

Comme les espèces précédentes, *E. coli* et *Shigella spp.* Sont naturellement sensibles aux aminopénicillines, carboxypénicillines, uréidopénicillines, à l'aztréonam, aux céphalosporines et aux carbapénèmes. Cependant, elles produisent à très bas niveau une céphalosporinase chromosomique non inductible de type AmpC (groupe fonctionnel 1) qui peut entraîner, chez certaines souches, une réduction de la sensibilité aux aminopénicillines, à leurs associations au clavulanate et/ou aux C1G. La fréquence du phénotype « sauvage » chez *E. coli* est en moyenne de 50 % en milieu hospitalier (chanal,C.,et al (2000).

c-Groupe 2 : Phénotype « pénicillinase bas niveau »

Klebsiella pneumoniae, *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter koseri*, *Citrobacter amalonaticus* et *Escherichia hermanni* produisent naturellement et de façon constitutive (non induite par les β -lactamines,

Chapitre II: Les β -lactamases à spectre étendu (BLSE) et leurs méthodes de détection

excepté chez *C. amalonaticus*) des enzymes chromosomiques de classe A sensibles aux inhibiteurs : SHV-1 (groupe fonctionnel 2b) ou LEN-1 (groupe 2a) pour *K. pneumoniae* ; Elles confèrent une résistance patente aux aminopénicillines et aux carboxypénicillines et souvent inapparente aux uréidopénicillines. Ce phénotype de résistance, appelé « pénicillinase de bas niveau », se caractérise par la persistance d'un diamètre d'inhibition autour des disques d'aminopénicillines (contrairement au phénotype « pénicillinase haut niveau ou pénicillinase acquise » caractérisé par l'absence de diamètre d'inhibition autour de ces disques). Les associations pénicillines-inhibiteurs sont actives.

-Règles de lecture interprétative : La résistance aux pénicillines, et tout particulièrement aux uréidopénicillines, peut être de très bas niveau . Tous les résultats « sensibles » doivent être interprétés « intermédiaires » pour ces molécules chez les espèces appartenant au groupe 2 .

d-Groupe 3 : Phénotype « céphalosporinase de bas niveau »

Les entérobactéries appartenant à ce groupe réunissent des espèces productrices de céphalosporinases de classe C (AmpC, groupe fonctionnel 1) chromosomiques et inductibles par les β -lactamines (molécules fortement inductrices : céfoxitine, imipénème, clavulanate).

Ces céphalosporinases sont très répandues chez les entérobactéries isolées en bactériologie clinique : *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Serratia marcescens* (et les autres espèces de ce genre), *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Hafnia alvei*, *Providencia stuartii*, *Providencia rettgeri* et *Pantoea agglomerans*. Le phénotype « sauvage » de ces espèces, souvent appelé « céphalosporinase de bas niveau », comprend une résistance aux aminopénicillines, à leurs associations aux B- lactamines inhibitrices et aux C1G. Le comportement vis-à-vis des C2G et des céphamycines permet de répartir les espèces en 3 sous-groupes : (i) les espèces sensibles au céfuroxime (C2G) et à la céfoxitine (céphamycine) : *H. alvei*, *P. rettgeri*, *P. stuartii* et *P. agglomerans* ; (ii) les espèces plus résistantes à la céfoxitine qu'au céfuroxime : *E. cloacae*, *E. aerogenes* et *C. freundii* ; et les espèces plus résistantes au céfuroxime qu'à la céfoxitine : *S. marcescens* et *M. morganii*.

Chapitre II: Les β -lactamases à spectre étendu (BLSE) et leurs méthodes de détection

Les espèces *Proteus vulgaris* et *Proteus penneri* appartenaient initialement à ce groupe. Pour des raisons phénotypiques et moléculaires, il est plus cohérent de les inclure dans un nouveau groupe 5 correspondant au phénotype « céfuroximase ».

e-Groupe 4: *Yersinia enterocolitica* et *Serratia fonticola*

Yersinia enterocolitica et *Serratia fonticola* produisent naturellement une céphalosporinase inductible de classe C (groupe fonctionnel 1) et une enzyme de classe A. Chez *Y. enterocolitica*, cette dernière est une pénicillinase constitutive de classe A produite à bas niveau (groupe fonctionnel 2b). Chez *S. fonticola*, l'enzyme de classe A est une β -lactainase inductible de la classe 2be (SFO-1 et apparentées). *Y. enterocolitica* est résistante aux aminopénicillines, à leur association avec le clavulanate, aux carboxypénicillines et aux CIG. La résistance aux uréidopénicillines n'apparaît pas *in vitro*. Le phénotype de résistance de *S. fonticola* est similaire.

Cependant, le céfuroxime n'est pas actif et la résistance à l'association

aminopénicilline- β -lactamine inhibitrice, qui devrait normalement être induite par l'enzyme Ampc, ne s'exprime pas ou à très bas niveau *in vitro*.

f-Groupe 5 : Phénotype « céfuroximase »

P. vulgaris et *P. penneri* produisent naturellement une céphalosporinase de classe A inductible par les β -lactamines souvent appelée céfuroximase (groupe fonctionnel 2e). Le phénotype se caractérise par une résistance aux aminopénicillines, aux CIG, aux C2G (céfuroxime, céfamandole) à l'exception des céphamycines (céfoxitine) et une sensibilité aux associations pénicillines- β -lactamines inhibitrices.

g-Groupe 6 : Phénotype « B-lactamase à spectre étendu chromosomique »

Les entérobactéries *Kluyvera ascorbata*, *Kluyvera cryocrescens*, *Kluyvera georgiana*, *Rahnella aquatilis*, *Citrobacter sedlakii* et *Erwinia persicina* produisent naturellement des B-lactamases à spectre étendu de classe A (groupe 2be). Ces BLSE, souvent exprimées à bas niveau, confèrent une diminution de sensibilité ou une résistance aux aminopénicillines, aux carboxypénicillines, aux C1G et aux C2G, à l'exception des céphamycines. La résistance aux uréidopénicillines et aux C3G est souvent inapparente. Aucune règle de lecture interprétative n'a été proposée à ce jour pour ces espèces. L'activité des enzymes produites suggère une interprétation des résultats « sensibles » en « intermédiaire » pour les pénicillines, de même pour les C3G si le test de synergie est positif (voir ci-dessous : Phénotype « B-lactamase à spectre étendu »).

(Drugeon, H. (2006)).

Chapitre II: Les β -lactamases à spectre étendu (BLSE) et leurs méthodes de détection

B-Résistance acquise ou phénotypes résistants

a-Phénotype pénicillinase de haut niveau ou pénicillinase acquise

Le phénotype « pénicillinase de haut niveau » est d'expression variable selon la nature du promoteur des gènes de structure, le nombre de copies des gènes et l'espèce bactérienne (Tableau 4). L'expression est souvent faible chez *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *M.morganii* et *Providencia*. Le phénotype de résistance se présente donc sous différentes formes qui évoluent entre deux extrêmes :

□ Une activité pénicillinase faible responsable d'une résistance limitée aux aminopénicillines (le diamètre d'inhibition est généralement absent contrairement à ce qui est observé dans la résistance naturelle des espèces du groupe 2) et aux carboxypénicillines. La sensibilité aux uréïdopénicillines et C1G apparaît peu ou pas affectée.

□ Une activité pénicillinase forte responsable d'une résistance aux aminopénicillines, à leur association aux inhibiteurs, aux carboxypénicillines, aux uréïdopénicillines et aux C1G (Fig. 1a). Une diminution de la sensibilité est communément observée pour les associations ticarcilline-clavulanate et pipéracilline-tazobactam. La résistance peut s'étendre aux C2G, principalement chez *Klebsiellaspp*, *Enterobacterspp*. et *C. freundii* (Drugeon ,H.(2006)).

-Règles d'interprétation

En raison des enzymes impliquées dans ce phénotype, il est recommandé d'interpréter les résultats « sensibles » en « intermédiaires » pour toutes les pénicillines si la production d'une pénicillinase est suspectée .

b-Phénotype pénicillinase résistante aux inhibiteurs

Le Phénotype « pénicillinase résistante aux inhibiteurs » a été initialement décrit chez *E. coli* en 1991. Il comporte une résistance aux aminopénicillines, aux carboxypénicillines et à moindre niveau, aux uréïdopénicillines, comme dans le phénotype précédent aux associations des aminopénicillines et des carboxypénicillines avec les β -lactamines inhibitrices alors que les C1G conservent généralement leur efficacité.

Chapitre II: Les β -lactamases à spectre étendu (BLSE) et leurs méthodes de détection

c-Phénotype bêta-lactamase à spectre étendu

Le Phénotype « bêta-lactamase à spectre étendu » (BLSE) (tableau 5) comprend une résistance aux pénicillines et aux céphalosporines à l'exception des céphamycines .

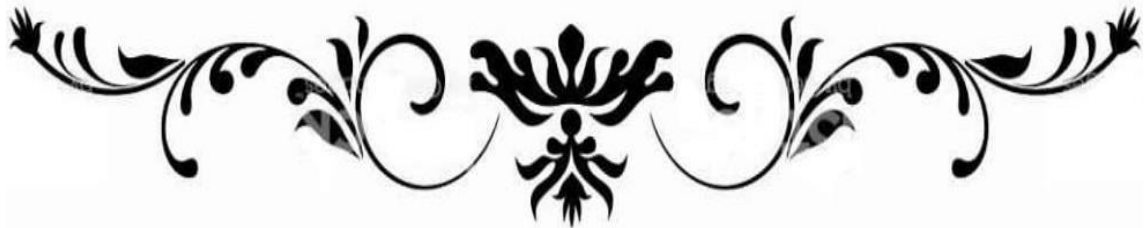
Cependant, la résistance aux C3G, C4G et l'aztréonam est plus ou moins marquée selon les enzymes et les souches (CMI de <1 à 128 mg/l). En règle générale, cette résistance est apparente pour au moins une de ces molécules, sauf quand l'expression est très faible comme parfois chez *P. mirabilis* . La plupart des BLSE sont plus sensibles aux bêta-lactamine inhibitrices que les pénicillinases à large spectre TEM-1 et SHV-1. Quelques BLSE, comme les enzymes CMT (Complex mutant TEM), présentent cependant une sensibilité diminuée aux inhibiteurs.

L'efficacité des associations pénicillines bêta- lactamine inhibitrices reste généralement suffisante pour être à la base de la détection de ce phénotype qui repose sur la mise en évidence d'une image de synergie entre les inhibiteurs et les C3G et/ou les C4G et/ou L'aztréonam.

Les carbapénèmes et les céphamycines ne sont généralement pas hydrolysés par les BLSE. Toutefois, une diminution de la sensibilité à ces molécules a récemment été rapportée en Europe et au Japon chez *E. coli* et *K. pneumoniae*. Ces souches produisaient des enzymes possédant une faible activité carbapénémase et dérivées par mutations ponctuelle des BLSE de type GES (cf. carbapénémase de classe A).



***chapitre III : Entérobactéries productrices de
BLSE (E.coli)***



I. Les entérobactéries

I.1. Historique

La naissance de la famille des *Enterobacteriaceae* remonte à 1937, lorsqu'Otto Rahn proposa le genre *Enterobacter* pour regrouper les microorganismes présentant des propriétés biochimiques et morphologiques communes. Les Entérobactéries sont très hétérogènes pour ce qui est de leur pathogénicité. Les espèces qui composent cette famille sont, en effet, soit parasites, soit commensales (*Escherichia coli*, *Klebsiella sp*), ou encore saprophytes (*Serratia sp*, *Enterobacter sp*) (Bakhoum, 2004 ; Pierre, 2002 ; Marie, 2003).

I.2 .Généralités

La famille des *Enterobacteriaceae* est la plus grande des familles. Elle contient des bâtonnets droits, Gram-négatif, à flagelles péritriches ou immobiles, anaérobies facultatifs, dont les besoins nutritionnels sont simples, fermentent le glucose, réduisent les nitrates en nitrites et dépourvues d'oxydase. Tous les membres de cette famille, souvent appelés Entérobactéries ou bactéries entériques (Prescott et al., 2013). Cette famille comprend 130 espèces actuellement répertoriées. Les espèces les plus communément isolées en bactériologie clinique appartiennent aux genres *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Escherichia*, *Hafnia*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Providencia*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella*, *Yersinia* (Khayar, 2011).

I.3.Localisation écologique

Les entérobactéries sont des bactéries ubiquitaires retrouvées partout dans le sol, l'eau, dans certaines denrées alimentaires (Ruppé, 2010 ; Salah, 2009). Dans la cavité buccale, au niveau des voies aériennes supérieures et sur les organes génitaux, mais la plupart des espèces qui composent cette famille sont des hôtes normaux ou pathogènes du tube digestif de l'homme et des animaux, pour cela elles sont nommés entérobactéries (Fauchère et Avril, 2002).

I. 4. Caractères bactériologiques

I.4.1 Caractères morphologiques

Les Entérobactéries sont des bacilles ayant en moyenne 2 à 3 μm de longueur et 0.6 μm de largeur. Ces dimensions varient selon l'âge de la culture, l'espèce et la souche. Elles sont généralement mobiles par ciliature péritriches. Certaines entérobactéries peuvent produire des exo-polysaccharides à leurs surfaces qui forment soit une capsule, soit une couche visqueuse fluides appelée « slim » (Costerton, 1981).

I.4.2. Caractères cultureux

Les entérobactéries se développent rapidement in vitro sur des milieux ordinaires, leur température optimale de croissance est de 37°C, mais la culture est possible entre 20° et 40°C. Leur temps de division varie de 20 à 40 minutes. Pour la plupart des espèces, les colonies formées après 18-24 heures d'incubation à 35-37 °C sont bombées, rondes et régulières, leur surface est lisse et brillante, il s'agit des formes S « Smooth » (Joly et Reynaud., 2002). Sur gélose, les colonies atteignent 2 millimètres de large sauf celles des *Yersinia* qui sont plus petites. Les *Proteus* ont tendance à envahir la gélose et à y former un tapis uniforme. Les *Klebsiella* forment des colonies souvent très muqueuses, larges, grasses et luisantes. En milieu liquide, les entérobactéries occasionnent un trouble uniforme du bouillon (Joly et Reynaud., 2002).

I.4.3. Caractères biochimiques

Ce sont des tests qui étudient le métabolisme protéique (présence d'uréase, production d'indole, dégradation du tryptophane) ou la fermentation des sucres (glucose, lactose, saccharose etc..), la capacité d'utiliser le citrate, la présence d'enzymes (décarboxylases, désaminases), la production d'hydrogène sulfuré ou la

formation de gaz. Classiquement, l'identification se déroule dans des tubes ou en utilisant des galeries API 20E, (KHAYAR Y, 2011).

I.4.4. Caractères antigéniques

Les entérobactéries possèdent différents antigènes :

- **Un antigène commun dénommé ECA (pour Enterobacterial Common Antigen) ou antigène de Kunin.** Il n'existe que chez les entérobactéries.
- **Les antigènes O ou somatiques**, correspondent aux polysides fixés sur les lipopolysaccharides (LPS). Ils sont thermostables et résistent à l'alcool.
- **L'antigène R** correspond au polysaccharide du core central. La disparition de l'antigène O le démasque et rend les souches "rough" (colonies rugueuses) autoagglutinables dans l'eau physiologique, plus sensibles aux substances bactéricides du sérum, facilement phagocytées et moins pathogènes.
- **Les antigènes H ou flagellaires** n'existent que chez les souches mobiles.
- **les antigènes de surface** comprenant :
 - ✓ **Les antigènes K, capsulaires**, de nature polysaccharidique. ils masquent l'agglutination par les anticorps anti O qui peut être restituée après chauffage de la souche car ils sont détruits par ébullition.
 - ✓ **Les antigènes d'adhérence ou adhésines** de nature protéique, portés par des pili communs (encore appelés fimbriae), (KHAYAR Y, 2011).

II. Etude de l'espèce *Escherichia coli*

C'est la bactérie la mieux étudiée et l'organisme expérimental de choix pour beaucoup de microbiologistes, il est très utile à l'analyse de la contamination fécale des eaux. Certaines souches induisent des gastro-entérites ou des infections des voies urinaires (Prescott et al., 2013). *Escherichia coli* fait partie de la microflore commensale intestinale de l'homme et de nombreux animaux à sang chaud. Il représente près de 80% de la microflore aérobie (Savoie, 2011). *E. coli* est une

chapitre III : Entérobactéries productrices de BLSE (*E.coli*)

bactérie Gram négatif, oxydase négative, en forme de bâtonnet de la famille des Enterobacteriaceae, aérobie anaérobie facultative (Croxen et al., 2013).

II.1. Classification

La classification d'*Escherichia coli* selon le *Bergey's manual* 2012 est illustrée dans le tableau ci-dessous :

Tableau N°01 : Classification taxonomique d'*Escherichia coli*.

Règne	Procaryotae
Domaine	Bacteria
Phylum	Proteobacteria
Classe	Gamma Proteobacteria
Ordre	Enterobacteriales
Famille	Enterobacteriaceae
Genre	<i>Escherichia</i>
Espèce	<i>Escherichia coli</i>

II.2. Caractères cultureux

Certaines souches peuvent former des colonies «mucoïdes». Sur milieu gélose Mac Conkey, les colonies sont rose vive en raison de la fermentation du lactose. Sur des milieux sélectifs utilisés pour l'isolement des salmonelles, leur croissance est inhibée, cependant leurs colonies sont roses sur DCA car il contient du lactose et du rouge neutre. Dans le bouillon, il y a une turbidité et un dépôt généralisés qui se dispersent en secouant (Anita Sangwan).

II.3. La sensibilité aux antibiotiques

E. coli est généralement sensible aux antibiotiques. Parmi eux les bêta-lactamines, les pénicillines du groupe A (aminopénicillines), les carboxypénicillines, les céphalosporines, les acyluréido-pénicillines, les carbapénems et les monobactams. Les aminosides et les polypeptides sont également actifs de même que les quinolones de première génération, les fluoroquinolones et le cotrimoxazole. Cette sensibilité peut être

chapitre III : Entérobactéries productrices de BLSE (E.coli)

modifiée par la production d'enzymes hydrolysant les bêta-lactamines (pénicillinase et céphalosporinase) (**Hoshino ; Kurazono *et al.*, 2003**).



Chapitre IV : Traitement et prévention



I. Traitement des infections à bêtalactamases à spectreélargi

Il n'existe pas d'études randomisées contrôlées pour le traitement d'infections à BLSE. Les recommandations sont basées sur des revues de littérature de petites séries de cas traités avec différents antibiotiques, surtout dans des situations d'épidémies hospitalières. On ne sait pas si ces résultats sont applicables pour d'autres types de BLSE et d'autres situations cliniques, en particulier dans le milieu communautaire. Pourtant, le choix d'une antibiothérapie, tenant compte des données microbiologiques, est essentiel : la mortalité est plus élevée si la mise en route d'un traitement efficace est retardée ou s'il est inactif sur les BLSE. Les recommandations de traitement actuelles sont basées sur une revue de littérature concernant 85 patients infectés par *K. pneumoniae* à BLSE. (Vora, S., et Auckenthaler, R. 2009) (Ramphal, R., et, P. G. A. 2006).

Les traitements par les carbapénèmes (imipénem, méro-pénem, ertapénem) sont grevés de la mortalité la plus basse. L'ertapénem pourrait constituer une bonne option thérapeutique car il permet l'administration i.v. à raison d'une fois par jour, avec la possibilité d'un traitement ambulatoire ou à domicile selon l'état et l'évolution cliniques. Mais l'utilisation des carbapénèmes, en présence de BLSE, favorise aussi l'émergence d'autres enzymes, les métallo- bêtalactamases qui hydrolysent les carbapénèmes et les rendent inefficaces. Les traitements avec les céphalosporines de troisième et quatrième générations(céfotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, ou céfépime) ont des taux d'échecs élevés, même si, in vitro, les germes testés semblent être sensibles à ces antibiotiques. Par conséquence et en présence d'une BLSE, le laboratoire rend un résultat résistant pour ces souches. Sous traitement de pipéracilline/tazobactam de nombreux échecs ont été observés. Son utilisation est déconseillée. Concernant le co-trimoxazole et la ciprofloxacine, on observe des taux de résistances variables de 40-60% selon les pays.

Le traitement optimal en présence d'une carbapénémase est inconnu. En leur présence, ni les carbapénèmes, ni les inhibiteurs de bêtalactamases ne peuvent être utilisés. Ces germes sont souvent aussi résistants aux aminoglycosides, et aux fluoroquinolones. Actuellement, on recommande la tigécycline, bien que les expériences cliniques prometteuses soient encore rares. On est même revenu à d'anciens antibiotiques en proposant les polymyxines (co-listine) peu utilisés en clinique à cause de leur néphrotoxicité. En cas d'infection urinaire, la nitrofurantoïne ou la fosfomycine peuvent être utiles. **(Rossolini, G. M. 2005)**

II. Prévention et contrôle de l'infection

En milieu hospitalier, le diagnostic de la colonisation par BLSE s'effectue par un frottis du périnée, inguinal ou anal, vu le probable réservoir digestif de ce germe. Les indications à la recherche d'une BLSE en milieu hospitalier ne sont pas clairement établies, mais elle est certainement utile dans des situations d'épidémies hospitalières ou chez des patients fragiles ayant subi plusieurs antibiothérapies préalables. En milieu communautaire, il n'y a aucune indication à effectuer des frottis de dépistage.

En présence d'un patient colonisé par un germe producteur de BLSE, il est recommandé de mettre en place des mesures d'isolement, type contact et chambre individuelle, afin d'éviter des transmissions nosocomiales. Il n'existe pas de schémas de décolonisation reconnus pour les patients colonisés. La meilleure prévention pour ce type de germes reste la prescription rationnelle d'antibiotiques à large spectre visant à diminuer la pression de sélection pouvant favoriser l'émergence de bactéries productrices de BLSE. **(Peña, C.et al 1998).**



Conclusion



La prise en charge du problème des bactéries productrices de BLSE est un véritable défi du fait de l'augmentation de la diversité et de l'ubiquité des gènes codant ces enzymes chez les entérobactéries et de l'endémicité progressive de ces souches.

Le risque accru d'échec thérapeutique lié à ces infections peut conduire à une escalade thérapeutique sans issue. Le laboratoire de Microbiologie doit jouer un rôle sentinelle dans la surveillance et la prévention des infections nosocomiales en général et les entérobactéries productrices de BLSE en particulier.

Les étapes à suivre pour le contrôle des épidémies produites par des bactéries productrices de BLSE comprennent l'identification des patients infectés et colonisés, la réalisation d'analyses moléculaires pour investiguer le caractère clonal de l'épidémie, la détermination du risque de transmission et l'instauration de mesures d'isolement de contact.

Cependant la mise en œuvre nécessite la prise de conscience collective par une formation adaptée des équipes soignantes.



***Les références
bibliographiques***



A

1-Abdulla , A. A. , ALthahab , A. A. , Abed , T. A. , Mahdi R.K. , & Fadhil , S. (2015) . Screening of virulence factors in Acintobacter baumannii isolated from clinical samples . Int J Curr Res Aca Rev , 3 (6) , 128 134 .

2-Ahlem , B. R. G. , & Rawya , K. (2018) . Étude moléculaire de l'antibiorésistance des bactéries isolées des hôpitaux .

3- Aloush , V. , Navon - Venezia , S. , Seigman - Igra , Y. , Cabili , S. , & Carmeli , Y. (2006) . Multidrug - resistant Pseudomonas aeruginosa : risk factors and clinical impact . Antimicrobial agents and chemotherapy , 50 (1) , 43-48 .

4-Asma , M. L. (2012) . Etude de la résistance aux antibiotiques des bactéries à Gram négatif non fermentantes au niveau du CHU de Tlemcen . Mémoire de Magister , Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen Faculté .

5-Awalou , M. D. , Edem , K. M. , Agbeko , K. D. , & Abago , B. (2015) . Pied diabétique : aspect épidémiologique , diagnostic , thérapeutique et évolutif à la clinique médico - référence bibliographiques71chirurgicale du CHU SylvanusOlympia de Lomé . Togo . The Pan AfricanMedical Journal [Pub Med] .

B

6-Bador , J. (2013) . Résistance aux antibiotiques par mécanisme d'efflux chez Achromobacter xylooxidans (Doctoral dissertation , Dijon) .

7-BAKHOUM , I. (2004) . Contrôle de qualité et validation de différent micro méthodes d'identification bactérienne . Université Cheikh Anta diop de Dakar . Faculté de médecine , de pharmacif . Et d'odontostomatologie .

8- Barbier , F. , & Wolff , M. (2010) . Multi - drug resistant Pseudomonas aeruginosa : towards a therapeutic dead end ? . Medecine Sciences : M / S , 26 (11) , 960 968 .

Les references bibliographiques

9-Beaucaire , G. (2000) . L'antibiothérapie hospitalière . Organisation . E - mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie , 1 , 32-36 .

10-BENABBOU , T. A. (2012) . Antibiorésistance des bactéries lactiques isolées de produits artisanaux algériens (Doctoral dissertation , Université d'Oran1 - Ahmed Ben Bella) .

11-Benlmouden , A. , & Hakkou , F. (2007) . Antibiotiques : Mécanismes d " action et de résistance . Service de Pharmacologie , Faculté de Médecine et de Pharmacie , Casablanca , Maroc . La Chronique Ibn Rochd , 1 , 46-54 .

12-Bevilacqua , S. (2011) . Evaluation de l'impact d'une équipe opérationnelle en infectiologie sur la consommation et le coût des antibiotiques au CHU de Nancy : essai d'intervention contrôlé (Doctoral dissertation , Université Henri Poincaré - Nancy 1) .

13-Blanchète , J. P. (2009) . Règles de la consultation gynécologique . Journal de gynécologie obstétrique de la reproduction , 38 , 263-268 .

14-Boultif , L. , & El HadeF , E. O. S. (2009) . Optimisation des paramètres de détection et de quantification des résidus d'antibiotiques dans le miel par chromatographie liquide haute performance (HPLC) .

15-Bounoua , S. (2016) . Étude de quelques modèles des bactéries résistantes aux antibiotiques [en ligne] . Mémoire de Master : Biomathématique et Modélisation . Tlemcen : Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen , 56p .

16-Boussaid , N. , & Mokadem , S. (2018) . Recherche des bactéries Gram négatif multi - résistantes isolées des patients et de leurs environnements à I " EPH « < MOHAMED BOUDIEF » et I " EHSE mères et enfants d " Ouargla [en ligne] . Mémoire de Master académique : microbiologie appliqué . Ouergla : Université kasdimerabehOuergla , 93p .

17-Bryskier , A. (1999) . Antibiotiques , agents antibactériens et antifongiques . Ellipses .

18-Bush , K. , Jacoby , G. A. , & Medeiros , A. A. (1995) . A functional classification scheme for beta lactamases and its correlation with molecular structure . *Antimicrobial agents and chemotherapy* 39 (6) , 1211-1233 .

C

19-Cantón , R. , Coque , T. M. , & Baquero , F. (2003) . Multi - resistant Gram - negative bacilli : from epidemics to endemics . *Current opinion in infectious diseases* , 16 (4) , 315-325 .

20-Carle , S. (2009) . La résistance aux antibiotiques : un enjeu de santé publique important !. *Pharmactuel* , 42 .

21-Cattoir , V. (2004) . Efflux - mediated antibiotics resistance in bacteria . *Pathologie - biologie* , 52 (10) , 607-616 .

22-Cavallo , J. D. , Fabre , R. , Jehl , F. , Rapp , C. , & Garrabé , E. (2004) . Bêtalactamines . *EMC - Maladies infectieuses* , 1 (3) , 129-202 .

23-23-

Chaabane,A.,Aouam,K.,Boughattas,N.A.,&Chakroun,M.(2009).Allergieauxbêtalactamines:mytheetréalités.*Médecineetmaladiesinfectieuses*,39(5),278-287.

24--

Chanal,C.,Bonnet,R.,DeChamps,C.,Sirot,D.,Labia,R.,&Sirot,J.(2000).PrevalenceofB1actamasesamong1,072clinicalstrainsofProteusmirabilis:a2-yearsurveyinaFrenchhospital.*Antimicrobialagentsandchemotherapy*,44(7),1930-1935.

25- Chebira , B. (2009) . Optimisation des paramètres de détection et de quantification des résidus d " antibiotiques dans le miel par chromatographie liquide haute performance (HPLC) [en ligne] . Mémoire de magister : hygiène alimentaire . constantine : Université mentouri de Constantine , 126p .

26-Chemelle , J. A. (2010) . Étude par modélisation moléculaire de l'effet allergène des antibiotiques de la famille des β - lactamines , tant sur le plan immédiat que retardé (Doctoral dissertation , Université Claude Bernard - Lyon 1) .

27-Courvalin , P. (2008) . La résistance des bactéries aux antibiotiques : combinaisons de mécanismes biochimiques et génétiques . Bulletin de l'Académie vétérinaire de France , 161 (1) , 7-12 .

28- Coustes , T. (2016) . Loi d'avenir agricole , réglementation du médicament vétérinaire et lutte contre l'antibiorésistance (Doctoral dissertation) .

29-Costeron ,J.W.,Irvin,R.T.,& Cheng,K.J.(1981).THE BACTERIAL GLYCOCALYX IN NATURE AND. Ann. Rev. Microbiol . 35,299-324.

30-Croxen , M. A . , Law , R. J . , Scholz , R . , Keeney , K. M . , Wlodarska , M . , & Finlay , B. B. (2013) . Recent advances in understanding enteric pathogenic Escherichia coli . Clinical microbiology reviews , 26 (4) , 822-880 .

D

31-Dagan , R . , Klugman , K. P . , Craig , W. A . , & Baquero , F. (2001) . Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antimicrobial therapy . Journal of antimicrobial chemotherapy , 47 (2) , 129 140 .

32--Demoré , B . , Grare , M . , & Duval , R. (2012) . Pharmacie clinique et thérapeutique 4 ème édition . Chapitre 42 : Généralités sur les antibiotiques par voie systémique et principes d " utilisation .

33- Denis , F . , Ploy , M. C . , Martin , C . , Bingen , E . , & Quentin , R. (2011) . Bactériologie médicale : Techniques usuelles . 2e éd . Issy - les - Moulineaux : Elsevier Masson .

34-Dougherty , T. J . , Beaulieu , D . , & Barrett , J. F. (2001) . New quinolones and the impact on resistance . Drug discovery today , 6 (10) , 529-536 .

30-Drugeon , H. (2006) . Bêta - lactamines et Staphylocoques . Courvalin , P . , Leclercq , R . , Bingen E. AntibioGramme . ESKA , Paris , p117-123 .

35. Duval, A. (2019). Comprendre et contrôler la transmission des bactéries multirésistantes par l'analyse et la modélisation des réseaux d'interactions interindividuelles en milieu hospitalier (Doctoral dissertation, Université Paris-Saclay).

E

36- EL ABDANI , S. (2016) . Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques et conseils en antibiothérapie (Doctoral dissertation) .

37- ELJADI , H. (2012) . Beta - Lactamases a spectre etendu : phénotype invincible de résistance (Doctoral dissertation) .

38- Elouennass , M. , Bajou , T. , Lemnouer , A. H. , Foissaud , V. , Hervé , V. , & Baaj , A. J. (2003) . Acinetobacter baumannii : étude de la sensibilité des souches isolées à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V , Rabat , Maroc . Médecine et maladies infectieuses , 33 (7) , 361-364 .

39- En ligne Bonoua, S. (2016). Étude de quelques modèles de bactéries résistantes aux préconisées [en ligne] . Mémoire de Master : Biomathématique et Modélisation . Tlemcen : Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen, 56p.

40- Espinal , P. , Roca , I. , & Vila , J. (2011) . Clinical impact and molecular basis of antimicrobial resistance in non - baumannii Acinetobacter . Future microbiology , 6 (5) , 495-511 .

F

41- Fauchère , J. L. , & Avril , J. L. (2002) . Bactériologie générale et médicale . Ellipses ..

42-- Faure , S. (2009) . Transfert d'un gène de résistance aux beta - lactamines blaCTX - M - 9 entre Salmonella et les entérobactéries de la flore intestinale humaine : influence d'un traitement antibiotique (Doctoral dissertation , Université Rennes 1) .

43--Philippon , A. (2006) . AntibioGramme : Quoi de neuf , en réalite , depuis 10 ans ? . Revue francophone des laboratoires , 2006 (379) , 44-48 .

44- Fosseprez , P. (2013) . Antibiothérapie en pratique de ville : constat et réflexions sur le rôle du pharmacien d'officine dans la lutte contre l'antibiorésistance (Doctoral dissertation , Université de Lorraine) .

45-Furtado , G. H. , Bergamasco , M. D. , Menezes , F. G. Marques , D. , Silva , A. , Perdiz , L. B. , ... & Medeiros , E. A. (2009) . Imipenem - resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection at a medical - surgical intensive care unit : risk factors and mortality . *Journal of Critical Care* , 24 (4) , 625 - e9 .

I

46-Ito , T. , Katayama , Y. , Asada , K. , Mori , N. , Tsutsumimoto , K. , Tiensasitorn , C. , & Hiramatsu , K. (2001) . Structural comparison of three types of staphylococcal cassette chromosome mec integrated in the chromosome in methicillin resistant *Staphylococcus aureus* . *Antimicrobial agents and chemotherapy* , 45 (5) , 1323-1336 .

G

47-Galimand , M. , Sabtcheva , S. , Courvalin , P. , & Lambert , T. (2005) . Worldwide disseminated armA aminoglycoside resistance methylase gene is borne by composite transposon In 1548 . *Antimicrobial agents and chemotherapy* , 49 (7) , 2949-2953 .

48-Gaudillière , J. P. (2002) . Entre biologistes , militaires et industriels : l'introduction de la pénicilline en France à la libération . *La revue pour l'histoire du CNRS* , (7) .

49-Gaudy , C. , Buxeraud , J. , & Mereghetti , L. (2005) . Antibiotiques (pharmacologie et thérapeutique) . Collection pharma .

Les references bibliographiques

50-George , A. , Jacoby , M. D. , & Munoz - Price , L. (2005) . mechanisms of disease : The New beta Lactamases . N.Engl . J. Med , 352 (4) , 380-391 .

51-Guardabassi , L. , & Courvalin , P. (2005) . Modes of antimicrobial action and mechanisms of bacterial resistance . Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin , 1-18 .

52-Guillemot , D. , & Leclercq , R. (2005) . Impact de l'exposition des populations sur le risque de résistance bactérienne . Médecine et maladies infectieuses , 35 , S212 - S220 .

H

53-Hadjer,G.A.F.F.A.F.(2017).PrévalenceetAntibio résistance des souches d'Escherichia coli isolées dulaitcru(Doctoraldissertation).

54-Hart , T. , & Shears , P. (1997) . Atlas de Poche de Microbiologie , Flammarion Medecine - Sciences , 1997 : Atlas de Poche de Microbiologie (Vol . 1) .Bukupedia.

55.Hubert , B. (2013) . Escherichia coli pathogènes et résistantes aux antibiotiques dans les effluents d'origine humaine et animale : prévalence et caractérisation avant et après traitement épuratoire (Doctoral dissertation , Toulouse 3) .

J

56-Jacoby , G. A. (2009) . AmpC β - lactamases . Clinical microbiology reviews , 22 (1) , 161-182 .

57- Johnson , J. K. , Smith , G. , Lee , M. S. , Venezia , R. A. , Stine , O. C. , Nataro , J. P. , ... & Harris , A. D. (2009) . The role of patient - to - patient transmission in the acquisition of imipenem - resistant *Pseudomonas aeruginosa* colonization in the intensive care unit . The Journal of infectious diseases , 200 (6) , 900 905 .

58-Johnson , E. N. , Burns , T. C. , Hayda , R. A. , Hospenthal , D. R. , & Murray , C. K. (2007) . Infectious complications of open type III tibial fractures among combat casualties . *Clinical infectious diseases* , 45 (4) , 409-415 .

59-Joly , B. , & Reynaud , A. (2004) . Entérobactéries : systématique et méthodes de diagnostic . *FEUILLETS DE BIOLOGIE* , 69-69 .

K

60-Kattan , J. N. , Villegas , M. V. , & Quinn , J. P. (2008) New developments in carbapenems . *Clinical Microbiology and Infection* , 14 (12) , 1102-1111 .

61-Kayser , F. H. , Böttger , E. C. , Zinkernagel , R. M. , Haller , O. , Eckert , J. , & Deplazes , P. (2008) . Manuel de poche de microbiologie médicale . Flammarion Médecine - Sciences .

62-KHAYAR , Y. (2011) . Comportement des enterobacteries isolees des urines vis - a - vis de l'amoxicilline - acide clavulanique l'imipeneme et l'ertapeneme (Doctoral dissertation) .

L

63-Larouche , G. (2001) . Les quinolones : des années soixante à aujourd'hui . *Pharmactuel* , 34 (2) .

64-64-

Lavigne,J.P.,Marchandin,H.,Czarnecki,E.,Kaye,C.,&Sotto,A.(2005).BactériémiesàEntero-coccuspp.:ÉtudeprospectiveauCHUdeNîmes.*PathologieBiologie*,53(8-9),539-545.

65- LIVERMORE, D. M., M. STRUELENS, J. AMORIM, F. BAQUERO, J. BILLE, R. CANTON, S. HENNING, S. GATERMANN, A. MARCHESE, H. MITTERMAYER, C. NONHOFF, K. J. OAKTON, F. PRAPLAN, H. RAMOS, G. C. SCHITO, J. V. VAN ELDERE, J. VERHAEGEN, J. VERHOEF, AND M. R. VISSER. 2002. Multicentre evaluation of the VITEK 2 advanced expert system for interpretive reading of antimicrobial resistance tests. *J. Antimicrob. Chemother.* 49:289-300.

66-Lozniewski , A. , & Rabaud , C. (2010) . Résistance bactérienne aux antibiotiques . Fiches conseils pour la prévention du risque infectieux - Infections associées aux soins . CCLIN Sud - Est .

M

67-Manson , J. M. , Hancock , L. E. , & Gilmore , M. S. (2010) . Mechanism of chromosomal transfer of *Enterococcus faecalis* pathogenicity island , capsule , antimicrobial resistance , and other traits . *Proceedings of the National Academy of Sciences* , 107 (27) , 12269-12274 .

68-MARRI , K. (2019) . STRATEGIES ACTUELLES DE LUTTE CONTRE L'ANTIBIORESISTANCE .

69-Marty , N. (2000) . Mode d'action des principaux antibiotiques utilisés chez le brûlé . *Brûlures* , 1 .

70-70-

Meyer,A.,Deiana,J.,&Bernard,A.(2004).Coursdemicrobiologieavecproblèmesetexercices corrigés-2eédition.

71-Moroh , J. L. A. (2013) . Résistance bactérienne et phytomolécules antimicrobiennes issues de *Morinda morindoides* (Doctoral dissertation , Université de Bretagne occidentale - Brest) .

72-Moulin , M. , & Coquerel , A. (2002) . Pharmacologie : Abrégés connaissances et pratiques . Masson , 2 , 572 583 .

73--Muylaert , A. , & Mainil , J. (2013) . Résistance bactériennes aux antibiotiques , les mécanismes et leur " contagiosité " . In Annales de Medecine vétérinaire (Vol . 156 , pp . 109-123) . ULg - Université deLiège.

N

74-National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2004. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Approved standard M100-S14., Wayne, Pa.

75-Neuwirth , C. , Siébor , E. , Duez , J. M. , Péchinot , A. , & Kazmierczak , A. (1995) . Imipenem resistance in clinical isolates of *Proteus mirabilis* associated with alterations in penicillin - binding proteins . *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* , 36 (2) , 335-342 .

O

76-Ohmura - Hoshino , M. , Ho , S. T. , Kurazono , H. , Igarashi , K. , Yamasaki , S. , & Takeda , Y. (2003) . Genetic and immunological analysis of a novel variant of Shiga toxin 1 from bovine *Escherichia coli* strains and development of bead - ELISA to detect the variant toxin . *Microbiology and immunology* , 47 (10) , 717-725 .

77-Ogawara , H. I. R. O. S. H. I. (1981) . Antibiotic resistance in pathogenic and producing bacteria , with special reference to beta - lactam antibiotics . *Microbiological reviews* , 45 (4) , 591-619 .

78-Ortega , B. , Groeneveld , A. J. , & Schultsz , C. (2004) . Endemic multidrug - resistant *Pseudomonas aeruginosa* in critically ill patients . *Infection Control & Hospital Epidemiology* , 25 (10) , 825-831 .

P

Les references bibliographiques

79-Pagès , J. M. (2004) . Porines bactériennes et sensibilité aux antibiotiques . médecine / sciences , 20 (3) , 346-351 .

80- Pasterson,D.L.,& Bonomo,R.A.(2005).Extended-spectrum β -lactamases ;a clinical update.Clinical microbiology reviews,18(4), 657-686

81-Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al. Antibiotic therapy for Klebsiella pneumoniae bacteremia : Implications of productin of extends spetrum betalactamases. Clin Infect Dis 2004;39:31-7.

82-Pena C, Pujol M, Ardanuy C, et al. Epidemiology and successful control of a large outbreak due to Klebsiella pneumoniae producing extended spectrum beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:53-8.

Le produit a bien été ajouté au panier ! Vous pouvez continuer votre visite ou accéder au panier pour finaliser votre commande.

83-Philippon , A. (2006) . AntibioGramme : Quoi de neuf , en réalite , depuis 10 ans ?. Revue francophone des laboratoires , 2006 (379) , 44-48 .

84- Pierrot , S. (2015) . Portage de bactéries multirésistantes en structures d'accueil pour personnes âgées : évaluation d'une politique de dépistage cible en fonction des facteurs de risque (Doctoral dissertation , Université de Lorraine) .

85-Politis , B. , Lafaurie , M. , Donay , J. L. , Faure , P. , & Touratier , S. (2009) . N - 04 Antibiothérapies prescrites au cours des neutropénies fébriles à l'hôpital Saint - Louis . Médecine et Maladies Infectieuses , 39 , S60 .

86-Poole , K. (2005) . Aminoglycoside resistance in Pseudomonas aeruginosa . Antimicrobial agents and Chemotherapy , 49 (2) , 479-487 .

R

87--Ramphal R, Ambrose G. Extended spectrum betalactamases and clinical outcome : Current data. Clin Infect Dis 2006;42(Suppl.4):S164-72.

88-Ramoul , A. (2013) . Sensibilité aux antibiotiques et profil moléculaire des bactéries responsables d'infections respiratoires basses [thèse Microbiol] . Annaba : Université Badji Mokhtar - Annaba .

89- Rebiahi , S. A. (2012) . Caractérisation de souches de Staphylococcus aureus et étude de leur antibioresistance au niveau du centre hospitalo universitaire de Tlemcen . Université Tlemcen , Tlemcen , Algeria .

90-Rossolini GM. Acquired metallo-beta-lactamases : An increasing clinical threat. Clin Infect Dis 2005;41: 1557-8.

91-Ruppé , E. (2010) . Épidémiologie des bêta lactamases à spectre élargi : l'avènement des CTX M. Antibiotiques , 12 (1) , 3-16 .

S

92-SAADAOUI , M. (2008) . La fréquence des bactéries multi résistante a l'hôpital Hassan ii de Settat (Doctoral dissertation) .

93--Salah , H. A. B. I. (2018) . Etude de la Métallo résistance et de l'Halo - tolérance des Entérobactéries Isolées des Eaux de Surface de la Région de Sétif (Doctoral dissertation) .

94-Sanders , C. C. , Peyret , M. , Moland , E. S. , Shubert , C. , Thomson , K. S. , Boeufgras , J. M. , & Sanders Jr , W. E. (2000) . Ability of the VITEK 2 advanced expert system to identify β - lactam phenotypes in isolates of Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa . Journal of Clinical Microbiology , 38 (2) , 570-574 .

95-Sanguinetti , M. , Posteraro , B. , Spanu , T. , Ciccaglione , D. , Romano , L. , Fiori , B. , ... & Fadda , G. (2003) . Characterization of clinical isolates of

Enterobacteriaceae from Italy by the BD Phoenix extended - spectrum β - lactamase detection method . *Journal of Clinical Microbiology* , 41 (4) , 1463-1468 .

96-Savoie , F. (2011) . Optimisation du protocole de recherche des *Escherichia coli* Producteurs de Shiga - toxines (STEC) dans les aliments (Doctoral dissertation , Université de Bourgogne) .*Journal of Clinical Microbiology*. 41(4),1463-1468.

97--Singh , S. B. , & Barrett , J. F. (2006) . Empirical antibacterial drug discovery - foundation in natural products . *Biochemical pharmacology* , 71 (7) , 1006-1015 .

98--Sykes , R. B. , Bonner , D. P. , Bush , K. , Georgopapadakou , N. H. , & Wells , J. S. (1981 Monobactams - monocyclic β - lactam antibiotics produced by bacteria . *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* , 8 (suppl_E) , 1-16 .

T

99-Talbert , M. , Willoquet , G. , & Gervais , R. (2009) . *Le guide pharmaco clinique* . Wolters Kluwer France .

100-Tam , V. H. , Schilling , A. N. , Neshat , S. , Poole , K. , Melnick , D. A. , & Coyle , E. A. (2005) . Optimization of meropenem minimum concentration / MIC ratio to suppress in vitro resistance of *Pseudomonas aeruginosa* . *Antimicrobial agents and chemotherapy* , 49 (12) , 4920-4927 .

101- Tzelepi , E. , Giakkoupi , P. , Sofianou , D. , Loukova , V. , Kemeroglou , A. , & Tsakris , A. (2000) . Detection of extended - spectrum β - lactamases in clinical isolates of *Enterobacter cloacae* and *Enterobacter aerogenes* . *Journal of clinical microbiology* , 38 (2) , 542-546 .

V

102- Veyssiere , A. (2019) . *La résistance aux antibiotiques des bactéries les plus communément rencontrées dans les infections communautaire* (Doctoral dissertation , Thèse de doctorat en pharmacie . Université de Bordeaux . 105p) .

103- Vora , S. , & Auckenthaler , R. (2009) . Que signifie «< bêtalactamases à spectre élargi »> en pratique . Rev Med Suisse , 5 , 1991-4 .

W

104- Weiss , K. (2002) . La résistance bactérienne : la nouvelle guerre froide . Le médecin du Québec , 37 (3) , 41-49 .

105- 105-

White,D.G.,Zhao,S.,Sudler,R.,Ayers,S.,Friedman,S.,Chen,S.,...&Meng,J.(2001).Theisolationofantibiotic-resistantSalmonellafromretailgroundmeats.NewEnglandjournalofmedicine,345(16),1147-1154.

106- Wright , G. D. (2005) . Bacterial resistance to antibiotics : enzymatic degradation and modification . Advanced drug delivery reviews , 57 (10) , 1451-1470 .

Y

107- Yala , D. , Merad , A. S. , Mohamedi , D. , & Ouar Korich , M. N. (2001) . Classification et mode d'action des antibiotiques . Médecine du Maghreb , 91 (1) , 5-12 .

108- Yang , D. , Guo , Y. , & Zhang , Z. (2009) . Combined porin loss and extended spectrum β - lactamase production is associated with an increasing imipenem minimal inhibitory concentration in clinical Klebsiella pneumoniae strains . Current microbiology , 58 (4) , 366-370 .

109- Yao , K. R. (2019) . CARACTERISATION PHENOTYPIQUE ET MOLECULAIRE DE SALMONELLA SP ET ESCHERICHIA COLI ISOLEES

CHEZ LES BOVINS DANS LE DISTRICT D'ABIDJAN (CÔTE D'IVOIRE) :
IMPACT BIOLOGIQUE DE L'UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES (Doctoral
dissertation , Université Félix Houphouet - Boigny (Abidjan , Côte d'Ivoire)) .

Z

110- Zahar , J. R. , Grall , I. , & Kouatchet , A. T. (2010) . Carbapénèmes : nouvelles
molécules , différentes indications ? . La lettre de l'infectiologue , 25 (4) , 142-146 .

111- Zhanel , G. G. , Johanson , C. , Embil , J. M. , Noreddin , A. , Gin , A. ,
Vercaigne , L. , & Hoban , D. J. (2005) . Ertapenem : review of a new carbapenem .
Expert review of anti - infective therapy , 3 (1) , 23-39 .

112- Ziai , S. (2014) . La résistance bactérienne aux antibiotiques : apparition et
stratégies de lutte (Doctoral dissertation) .