

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Aboubakr Belkaïd – Tlemcen –

Faculté des sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de

L'Univers

Département de biologie

Laboratoire de Microbiologie Appliquée à L'agro-Alimentaire Au Biomédical et à L'Environnement
(LAMAABE)



MEMOIRE

En vue de l'obtention

Diplôme de MASTER

En Microbiologie fondamentale

Thème

**Résistance aux antibiotiques chez les entérobactéries
isolées Dans différents hôpitaux de l'ouest algérien**

Présenté par

HAMZAOUI Rabea

&

RIFI Aya

Soutenu le 12 Juillet 2023, devant le jury composé de :

Président

Mr Rebiahi Sid Ahmed

Professeur, Université de Tlemcen

Examinatrice

Mme Bensalah Fatima

Maître de conférences, Université de Tlemcen

Promotrice

Mme Merad Boudia Esmâ

Maître de conférences, Université de Tlemcen

Année Universitaire 2022/2023

Remerciements

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

nous tenons avant tout à exprimer nos remerciements les plus sincères à **Mme Merad boudia née mesli esma.**, maître de conférences à l'université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen pour avoir accepté de diriger ce travail, pour ses précieux conseils, son aide, ses suggestions sur la rédaction de ce mémoire ainsi que la confiance qu'elle nous a témoigné tout au long de cette étude.

nous tenons également à remercier :

Mr Rebiahi Sid Amed., Professeur à l'université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen, pour avoir accepté de présider le jury.

Mme Bensalah Fatema., maître de conférences à l'université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen, pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Dédicace

Merci à Dieu, à qui je dois tout, d'avoir guidé mes pas et de m'avoir donné la volonté pour accomplir ce travail.

Je dédie ce mémoire à...

Mes chers parents Mohammed et Krizez Soulef, pour tous les efforts consentis, pour tous les conseils que vous m'avez prodigués, pour toutes les souffrances que vous avez endurées.

Je vous dis infiniment merci.

Veillez recevoir ce modeste travail comme un début de récompense de tous vos efforts.

Qu'Allah vous récompense pour tout ce que vous avez fait et vous accorde encore de nombreuses et belles années de vie aux côtés de vos enfants. Nulles paroles ne peuvent exprimer ma reconnaissance.

A la mémoire de **mes grands parents paternels et mon oncle**, que dieu garde leurs âmes dans son vaste paradis.

A mes grands parents maternels Abdelaziz et Hanifa, Cette dédicace est un humble témoignage de ma gratitude et de mon amour pour vous. Vous avez été une source inépuisable de soutien, d'inspiration et de sagesse tout au long de ma vie, et je ne saurais jamais assez vous remercier pour tout ce que vous avez fait pour moi.

A ma petite sœur adorable **Nourhane**.

A mon fiancé **Abdelkader** pour tous ses encouragements et son soutien

A toute la famille **HAMZA OUI et KRIZEZ**: oncles, tantes, cousins et cousines

Avec toute mon affection et mon respect.

A la famille **BELAYACHI** surtout **Docteur BELAYACHI Awicha** pour son aide et à laquelle je souhaite beaucoup de réussite.

A toute mes amies et mes proches.

Et bien sûr à ma très chère binôme **Aya** pour leur effort, patience et volonté tout au long de notre travail.

Rabea

Dédicace

Avant tout, je tiens à remercier Dieu de m'avoir donné du courage et de la patience afin de réaliser ce travail.

Je dédie ce mémoire :

A mes très chers parents Belkacem et Nouria, la raison de ce que je deviens aujourd'hui. Merci pour leurs efforts et leurs sacrifices durant toute ma vie pour me voir réussir dans mes études, leurs encouragements et soutiens pour persévérer jusqu'à l'aboutissement de ce travail. Je prie Dieu, le tout puissant, de vous protéger et de vous procurer santé, bonheur et longue vie.

A mes sœurs adorées Asma, Saadia, et à mon chère frère Sidi mohammed, merci de me supporter dans tous les moments difficiles.

Tout particulièrement, à ma tendre sœur **Amina**

Qui est mon plus grand soutien dans la vie Je te remercie énormément pour encouragements et ses conseils m'ont été très précieux durant la période d'accomplissement de cette recherche.

A mes neveux et nièces

Chadia, Haitham, Joumana, Tamim, ma source de bonheur, ils ont toujours sur me distraire et me redonne le sourire dans mes pires journées. Je vous aime plus que tout.

A mes chers Amis

Fatima, Ammara, Sara, Asma, en souvenir de nos éclats de rire et des bons moments, en souvenir de tout ce qu'on a vécu ensemble, j'espère de tout mon cœur que notre amitié durera éternellement.

A mon binôme je tiens surtout à la remercier pour sa patience, sa compréhension, je suis fière de nous et de tout ce qu'on a accompli cela n'a pas été facile mais on est arrivée. Merci

Rabea, je te souhaite beaucoup de succès.

Aya

ملخص:

تم جمع 43 سلالة من البكتيريا المعوية في 3 مستشفيات (تلمسان و بني صاف وعين تموشنت) من مختلف الأقسام خلال فترة 3 أشهر (مارس و أبريل وماي و *Klebsiella spp*. (هي غالبية الأنواع (48.8%) ، تليه *E.coli* (30.2%) ، (11.6%) *Enterobacter spp*) و سلالات *Morganella morganii* ، *Providencia stuartii* ، *Pantoea spp* ، و *Serratia marcescens* كلها ممثلة بسلالة واحدة ، يمثل (2.3%). كانت معدلات مقاومة المضادات الحيوية لـ 14 سلالة من البكتيريا المعوية المدروسة ، والتي تم تحديدها بواسطة نظام VITEK®2 المضغوط وأيضًا بطريقة انتشار الأقراص في وسط أجار وفقًا لمعايير CA-SFM ، كما يلي: سيفازولين (92.8%) ، أمبيسلين وأموكسيسيلين / حمض الكلافولانيك (78.5%) ، سيفوكسيتين وجنتاميسين (71.4%) ، سيفوتاكسيم ؛ سيفتازيديم وتريمثوبريم / سلفاميثوكسازول (57.1%) ، نتروفورانتوين (50%) ، فوسفوميسين ، سيبروفلوكساسين وكلورامفينيكول (42.8%) ، إيميبينيم وبيبراسيلين / تازوبكتام وتيكارسيلين (14.2%). أظهر أميكاسين وإرتابينيم وتوبراميسين نشاطًا جيدًا جدًا ضد البكتيريا المعوية مع (92.8%) من البكتيريا الحساسة. ارتبطت مقاومة بيتا لاكتام بإنتاج بيتا لاكتاماز ممتد الطيف (3) (BLSE) سلالات) ، وإنتاج البنسليناز (4 سلالات) ، وإنتاج السيفالوسبوريناز عالي المستوى (سلالتين) ، وإنتاج السيفالوسبوريناز (3 سلالات) ، ومستوى منخفض من السيفالوسبوريناز (سلالة واحدة) ، والإنتاج المفرط للسيفالوسبوريناز. (سلالتان) وإنتاج الكاربابينيماز (سلالة واحدة)

كلمات مفتاحية:

العصيات المعوية، المضادات الحيوية، مقاومة المضادات الحيوية، بيتا لاكتام، بيتا لاكتاماز ممتد الطيف (BLSE) .

Résumé :

Un total de 43 souches d'entérobactéries a été collecté au niveau de 3 hôpitaux (Tlemcen, Beni saf et Ain Temouchent) à partir de divers services sur une durée de 3 mois (Mars, Avril et Mai). *Klebsiella spp* est l'espèce majoritaire (48,8%), suivie d'*E.coli* (30,2%), d'*Enterobacter spp* (11,6%) et les souches de *Morganella morganii*, *Providencia stuartii*, *Pantoea spp*, et *Serratia marcescens* ont présenté un taux de fréquence de 2,3%. Les taux de résistance aux antibiotiques des 14 souches d'entérobactéries étudiées, déterminés par le système VITEK®2 Compact et aussi par la méthode de diffusion des disques en milieu gélosé selon les normes du CA-SFM, étaient les suivants : céfazoline (92.8%), ampicilline et amoxicilline / acide clavulanique (78,5%), céfoxitine et gentamicine (71.4%), céfotaxime, céftazidime et triméthoprim/sulfaméthoxazole (57.1%), nitrofurantoin(50%), fosfomycine, ciprofloxacine et chloramphénicol (42.8%), imipénème, pipéracilline/tazobactame et ticarcilline (14.2%). L'amikacine, l'ertapénème et la tobramycine ont montré une très bonne activité contre les entérobactéries avec 92.8% de bactéries sensibles. La résistance aux bêta-lactamines a été associée à la production de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) (3 souches), la production de pénicillinases (4 souches), la production de céphalosporinase à haut niveau (2 souches) ,la production de céphalosporinase (3 souches), la production de céphalosporinase à bas niveau (1 souche), céphalosporinase hyperproduite (2 souches) et la production de carbapénémase (1 souche).

Mots clés :

Entérobactéries, antibiotiques, résistance aux antibiotiques, Béta-lactamines, BLSE .

Abstract :

A total of 43 strains of enterobacteria were collected from 3 hospitals (Tlemcen, Beni Saf, and Ain Temouchent) from various departments over a period of 3 months (March, April, and May). *Klebsiella spp* is the predominant species (48.8%), followed by *E. coli* (30.2%), *Enterobacter spp* (11.6%). However, *Morganella morganii*, *Providencia stuartii*, *Pantoea spp*, and *Serratia marcescens*, each one represented by a single strain, accounting for 2.3%. The antibiotic resistance rates of the 14 studied strains of enterobacteria, determined by the VITEK®2 Compact system and also by the disk diffusion method on agar medium according to the CA-SFM standards, were as follows: cefazolin (92.8%), ampicillin and amoxicillin/clavulanic acid (78.5%), ceftazidime and trimethoprim/sulfamethoxazole (57.1%), nitrofurantoin (50%), fosfomicin; ciprofloxacin and chloramphenicol (42.8%), imipenem and piperacillin/tazobactam and ticarcillin (14.2%). Amikacin, ertapenem, and tobramycin showed very good activity against enterobacteria with 92.8% of bacteria being susceptible. Resistance to beta-lactams was associated with the production of extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) (3 strains), penicillinases production (4 strains), high-level cephalosporinase production (2 strains), cephalosporinase production (3 strains), low-level cephalosporinase production (1 strain), hyperproduced cephalosporinase (2 strains), and carbapenemase production (1 strain).

Key words :

Enterobacteria, antibiotics, antibiotic resistance, beta-lactam, ESBL .

Liste des tableaux

Tableau 1: Caractères biochimiques de quelques Entérobactéries

Tableau 2 : Résistances naturelles aux β -lactamines chez l'ordre des Entérobactéries

Tableau 3: Sites de prélèvement au niveau de l'hôpital Centre hospitalo-universitaire Dr.Tidjani Damerdji de Tlemcen

Tableau 4: Sites de prélèvement au niveau de l'hôpital Dr Benzerdjeb de Ain Témouchent

Tableau 5: Sites de prélèvement au niveau de l'hôpital 19 Mai 1962 de Beni Saf

Tableau 6 : Sites de prélèvements et nombre de souches isolées

Tableau 7: Répartition des Entérobactéries en fonction des prélèvements de l'hôpital de Tlemcen

Tableau 8: Répartition des Entérobactéries en fonction des prélèvements de l'hôpital de Beni saf

Tableau 9: Répartition des Entérobactéries en fonction des prélèvements de l'hôpital de Ain temouchent

Liste des figures

Figure 1: Structure chimique des principales bêta-lactamines

Figure 2: Action de Béta-lactamine

Figure 3: la structure commun des quinolones

Figure 4 : Transfert horizontal de gènes de résistance entre les bactéries

Figure 5: La résistance aux β -lactamines par modification des PLP

Figure 6: Structure de la paroi des entérobactéries

Figure 7: La résistance aux β -lactamines Diminution de la perméabilité

Figure 8: Illustration des pompes à efflux

Figure 9: Schéma réactionnel de l'ouverture du cycle bêta-lactame

Figure 10: Schéma de classification des β -lactamines selon Ambler

Figure 11: Automate VITEK® 2Compact

Figure 12: Taux des différentes espèces sur l'ensemble des BGN

Figure 13: Répartition de l'ensemble des espèces d'entérobactéries isolées

Figure 14: Nombre de souches des différents BGN au niveau de chaque hôpital

Figure 15: Nombre de souches des entérobactéries au niveau de chaque hôpital

Figure 16: Répartition des entérobactéries au niveau du service de réanimation – Tlemcen

Figure 17: Répartition des entérobactéries au niveau du service de réanimation – Beni saf

Figure 18: Répartition des entérobactéries au niveau du service de Chirurgie –Tlemcen

Figure 19: Répartition des entérobactéries au niveau du service de Chirurgie –Beni saf

Figure 20: Répartition des entérobactéries au niveau du service de maternité de Beni saf

Figure 21: Répartition des entérobactéries au niveau du service d'urgence de Beni saf

Figure 22: Répartition des entérobactéries en fonction des prélèvements de l'hôpital de Tlemcen

Figure 23: Répartition des Entérobactéries en fonction des prélèvements de l'hôpital de Beni saf

Figure 24: Répartition des entérobactéries en fonction des prélèvements de l'hôpital de de Ain temouchent

Figure 25: Taux de résistance des entérobactéries isolées vis-à-vis des antibiotiques testés

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique.

ARN: Acide ribonucléique.

ARNr : Acide ribonucléique ribosomal.

PLP : Protéine liant la pénicilline.

GN : Gram négatif.

GP : Gram positif.

LPS : Lipopolysaccharide.

CMI : Concentration minimale inhibitrice.

BGN: Bacilles à Gram Négatif.

CHU : Centre Hospitalier Universitaire.

C1G : Céphalosporine de 1^{ère} génération.

C2G : Céphalosporine de 2^{ème} génération.

C3G : Céphalosporine de 3^{ème} génération.

C4G : Céphalosporine de 4^{ème} génération.

BLSE : β -lactamase à spectre étendu.

CA-SFM : Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie.

OXA : Oxacillinase.

TEM : TEMoneira- nom du patient.

SHV : SulfHydryl Variable.

CTX-M : Céfotaximase-Munich.

BLSE : Les β -lactamases à spectre étendu.

AmpC : β -lactamase de classe C ou céphalosporinase.

EDTA : éthylène-diamine tétraacétique.

CTX-M : Céfotaximase-Munich.

spp : Espèce.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	1
Chapitre 1 : Généralités sur les entérobactéries.....	4
1. Historique	5
2. Définition	5
3. Habitat	5
4. Taxonomie.....	5
5. Caractères bactériologiques.....	6
5.1. Les caractères morphologiques	6
5.2. Les caractères cultureux	6
5.3. Les caractères antigéniques.....	6
5.4. Les caractères biochimiques.....	7
6. Les différents genres des entérobactéries.....	8
6.1. <i>Enterobacter</i>	8
6.2. <i>Citrobacter</i>	9
6.3. <i>Proteus</i>	10
6.4. <i>Serratia</i>	10
6.5. <i>Escherichia</i>	11
6.6. <i>Shigella</i>	12
6.7. <i>Klebsiella</i>	13
6.8. <i>Providencia</i>	14
6.9. <i>Yersinia</i>	14
6.10. <i>Salmonella</i>	15
6.11. <i>Morganella</i>	16
Chapitre 2 : Les Antibiotiques	17
1. Historique	18
2. Définition	18

3. Principales familles d'antibiotiques et leurs modes d'action	18
3.1. Béta-lactamine	18
3.2. Aminoside	22
3.3. Quinolone	22
3.4. Colistine	23
Chapitre 3 : Résistance des entérobactéries aux antibiotiques	25
1. Définition de la résistance bactérienne.....	26
1.1. La résistance naturelle (ou intrinsèque)	26
1.2. La résistance acquise.....	26
2. Mécanismes de résistance des entérobactéries.....	27
2.1. Résistance aux β -lactamines	27
2.1.1. Résistance non enzymatique	27
2.1.2. Phénotypes de résistance aux β -lactamines	30
2.1.3. Résistance enzymatique	32
2.1.3.1. Bêta-lactamase	32
2.1.3.1.1. Définition	32
2.1.3.1.2. Mode d'action	32
2.1.3.1.3. Classifications	33
2.1.3.2. β -lactamases à spectre élargi (BLSE)	35
2.2. Résistance aux aminosides	35
2.3. Résistance aux quinolones	36
2.4. Résistance à la colistine	36
Matériel et méthodes	37
1. Durée et lieu de l'étude	38
2. Matériel et Milieux de cultures	38
3. Méthodes	38
3.1. Prélèvements	38
3.2. Isolement et purification	40

3.3. Identification	40
3.4. Conservation.....	41
3.5. Antibiogramme.....	41
Résultats	43
1. Répartition des souches.....	44
1.1. Répartition des entérobactéries selon leurs espèces.....	46
1.2. Répartition des entérobactéries en fonction des hôpitaux.....	47
1.3. Répartition des entérobactéries en fonction des services	48
1.4. Répartition des entérobactéries en fonction des prélèvements de l'hôpital de Tlemcen.....	50
1.5. Répartition des entérobactéries en fonction des prélèvements de l'hôpital Beni saf	51
1.6. Répartition des entérobactéries en fonction des prélèvements de l'hôpital Ain temouchent	53
2. Résistance des entérobactéries aux antibiotiques.....	54
2.1. Résistance aux antibiotiques chez <i>Klebsiella spp</i>	55
2.2. Résistance aux antibiotiques chez <i>Escherichia coli</i>	57
2.3. Résistance aux antibiotiques chez <i>Enterobacter cloacae</i>	58
2.4. Résistance aux antibiotiques chez <i>Serratia marcescens</i>	59
2.5. Résistance aux antibiotiques chez <i>Providencia stuartii</i>	59
2.6. Résistance aux antibiotiques chez <i>Morganella morganii</i>	60
Discussion	61
Conclusion	64
Référence Bibliographique	67

Introduction

La découverte des antibiotiques a été une avancée thérapeutique majeure pour la santé humaine. Cependant, une utilisation inappropriée de ces agents antimicrobiens ainsi que leur utilisation excessive ont conduit à l'émergence de formes de multirésistance aux antibiotiques chez les souches bactériennes (**Bouyahya *et al.*, 2017**).

Dans certains pays africains, plus précisément, l'Algérie fait face à une situation inquiétante en ce qui concerne la résistance aux antibiotiques, comme l'indiquent des données récentes. Au cours de la dernière décennie, de nouveaux gènes de résistance ont émergé et se sont propagés, en particulier dans la région nord du pays (**Baba et Arlet, 2014**).

Parmi les germes multirésistants aux antibiotiques, les bacilles à Gram négatif, en particulier les entérobactéries sont largement décrits. Ils forment une vaste famille de bactéries qui revêtent un intérêt médical majeur en raison de leur implication dans la plupart des maladies infectieuses humaines telle que les infections nosocomiales ou communautaires (**Gharout-Sait, 2016**). Ces infections sont responsables de taux de mortalité et de morbidité élevés à l'échelle mondiale et ce problème est exacerbé lorsque ces bactéries acquièrent des gènes de résistance aux antibiotiques (**Baba et Arlet, 2014**).

Leur pathogénicité est amplifiée par leur résistance aux antibiotiques, en particulier aux β -lactamines, grâce à la production de β -lactamases à spectre élargi (BLSE), qui est souvent liée à la résistance à certaines classes d'antibiotiques (**Gadou, 2019**).

Dans cette étude, nous nous sommes fixés comme objectif :

- L'isolement et l'identification des entérobactéries les plus fréquemment retrouvées dans des prélèvements au niveau de trois hôpitaux CHU de Tlemcen , de Béni sef et d'Ain temouchent provenant des différents services.
- La détermination de leurs profils de résistance aux antibiotiques par antibiogramme.
- La détection des phénotypes de résistance.

Le manuscrit est structuré en 3 parties, commençant par une première partie représentée par une synthèse bibliographique, elle est composée de trois chapitres : Le premier chapitre donnera une généralité sur les entérobactéries et leurs différents genres. Le second concernera les principaux antibiotiques utilisés, leur classification et leurs modes d'action, tandis que le troisième volet consiste en l'étude des mécanismes de résistance des entérobactéries à certains antibiotiques.

Ensuite une deuxième partie qui présentera tous les outils et les méthodes expérimentaux.
Et enfin une troisième partie qui est consacrée à l'exposition des résultats et leur discussion.

***Chapitre 1 : Généralités sur les
entérobactéries***

1. Historique

En 1937, le professeur **Otto Rahn** a découvert la famille des *Enterobacteriaceae*, 112 espèces étaient concernées dans cette description puis a été réduite à 67 espèces en 1939. Grâce aux travaux de **Don Brenner** et **Patrick Grimont**, la famille des *Enterobacteriaceae* a introduit de nombreux nouveaux genres et espèces.

En 1972, **Edward et Ewing** incluent 11 genres et 26 espèces dans cette famille. En 1985, **farmer** et **Coll** mentionnaient 22 genres incluant 69 espèces et 29 groupes entériques (**Freney et al., 2000**).

2. Définition :

Le nom d'entérobactérie est dû au fait que la majorité des espèces sont des hôtes normaux ou pathologiques du tube digestif de l'homme et des animaux (**Bouskraoui et al., 2017**). Ils constituent un grand groupe hétérogène comprenant de nombreux genres (*Escherichia, Shigella, Salmonella, Enterobacter, Klebsiella, Serratia, Proteus* et autres) en fonction de leurs caractères bactériologiques communs. Ils possèdent une structure antigénique complexe et produisent une variété de toxines et d'autres facteurs de virulence (Geo et al., 2007). Les espèces de cette famille peuvent être retrouvées soit pathogènes, soit à l'état commensal. Elles sont responsables d'infections des voies urinaires, de bactériémie, de pneumonie nosocomiale et de diverses infections intra- abdominales (**Paterson, 2006**).

3. Habitat

Les entérobactéries se trouvent dans la cavité buccale, au niveau des voies aériennes supérieures et sur les organes génitaux (**Fauchère et al., 2002**). Dans l'environnement (le sol, l'eau) et aussi dans les denrées alimentaires (les fruits, les viandes, œufs, légumes et céréales) (**George et al., 2005**).

4. Taxonomie

La classification phylogénétique des entérobactéries est présentée dans la 2^{ème} édition de Bergey's manuel (2001-2004) comme suite :

Domaine : *Eubactria*

Phylum XII : *Proteobacteria*

Classe : Gammaproteobacteria

Ordre : *Enterobactériales*

Famille : *Enterobacteriaceae*

Les genres de cette famille sont regroupés en cinq tribus, d'après leurs propriétés fermentatives : *Escherichia*, *Klebsiella*, *Protea*, *Yersinia* et *Erwinia* (**Delarras, 2014**).

5. Caractères bactériologiques

5.1. Caractères morphologiques

Les entérobactéries sont des bacilles sous forme de bâtonnet à gram négatif d'une longueur de 1,0 à 1,6 μm et d'un diamètre de 0,3 à 1,0 μm la plupart mobile par ciliatures péritriches et d'autres immobiles (*Klebsiella*, *Shigella* et *Yersinia*), ne formant pas des spores. Elles possèdent des fimbriaes et des pili qui ont été subdivisés en deux classes : les fimbriae communs sont importants pour la capacité des bactéries à adhérer à des récepteurs spécifiques de la cellule hôte qui jouent un rôle dans la virulence des bactéries pathogènes comme *Salmonella* tandis que les pili sexuels facilitent le transfert génétique entre les bactéries (Patrick et al., 2008). Certaines espèces possèdent de grosses et régulières capsules comme *Klebsiella* et rares chez les autres (**Karen et al., 2015**).

5.2. Caractères cultureux

Les entérobactéries sont facilement cultivables sur les milieux ordinaires en 18-24 heures à température optimale de 37°. Elles sont aérobies-anaérobies facultatives, les espèces forment en général des colonies de 1 à 3 mm de diamètre généralement bombées et lisses. Il y a une exception pour *Shigella dysenteriae*, *Salmonella typhi* et *Yersinia* qui forment de très petites colonies (**Denis, 2016**). Pour les bactéries qui produisent des capsules telle que *Klebsiella pneumoniae*, les colonies sont grosses, muqueuses et ont une consistance gélatineuse. Dans le cas de *Proteus* il produit un tapis uniforme (**Joly et Reynaud, 2002**). Les entérobactéries sont des chimio-organotrophe ayant à la fois un métabolisme respiratoire et fermentaire. Certaines poussent sur du glucose comme seule source de carbone (**George et al., 2005**).

5.3. Caractères antigéniques

Les entérobactéries sont caractérisées par une structure antigénique complexe. Ils sont classés selon plus de 150 antigènes somatiques (O), plus de 100 antigènes capsulaires (K) et plus de 50 Antigènes flagellaires (H) (**Geo et al., 2007**).

Antigène O : antigène de paroi constitué de lipopolysaccharide qui est thermostable résistant à la chaleur et l'alcool et généralement détecté par agglutination bactérienne. Les antigènes O peuvent être associés à des maladies humaines, par exemple, des types O spécifiques d'*Escherichia coli* sont trouvés dans les souches responsables de diarrhée et d'infections urinaires (**Geo et al., 2007**).

Antigène K : ce sont des antigènes capsulaires, certains sont des polysaccharides, dont les antigènes K d'*Escherichia coli* et d'autres sont des protéines. (**Geo et al., 2007**).

Antigène H : sont situés sur les flagelles qui ne sont pas toxiques. Ils ne sont donc présents que chez les souches mobiles. Constitués d'une protéine (flagelline), ils sont thermolabiles et dénaturés ou éliminés par la chaleur ou l'alcool (**Geo et al., 2007**).

Antigène Kunin : également connu sous le nom d'antigène Enterobacterial Common Antigen: cet antigène est commun aux *Enterobacteriaceae*, sa présence exclusive dans cette famille a contribué à la distinguer des autres. De plus l'identification de cet antigène chez *Yersinia* a ouvert la voie à son inclusion dans la famille des *Enterobacteriaceae*. (**Avril et al., 2008**).

5.4. Caractères biochimiques

Les espèces et les genres de la famille des entérobactéries possèdent les caractères biochimiques suivants : fermentent le D-glucose souvent avec production de gaz. La plupart possèdent une catalase positive (sauf *Shigella dysenteriae* de type 1) et une réaction négative à l'oxydase. Elles réduisent le nitrate en nitrite (**George et al., 2005**), tandis qu'il y a des critères qui différencient entre les nombreux genres et espèces comme fermentation de différents sucres, la production ou non de sulfure, la production d'indole, la production d'uréase, la présence ou l'absence d'enzymes du métabolisme (désaminases, décarboxylases...etc.) (Tableau 01). Ces bactéries sont classées en deux groupes par la capacité à fermenter le lactose :

Chapitre 1 : Généralités sur les entérobactéries

Les coliformes : le groupe des bactérie qui fermentant le lactose (*Escherichia, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter*) (Mridushi, 2022). Avec production d'acide et de gaz en 48heures à une température de 35 à 37°. Elles vivent dans le flore intestinale des êtres humains, des animaux à sang chaud mais on peut aussi les trouver dans le matériel végétal, ainsi que dans le sol et l'eau (Delarras *et al.*, 2010). Les milieux contenant du lactose telle que la gélose MacConkey permet de détecter les souches qui fermentent le lactose par des changements de couleur dans le milieu par exemple l'apparition des colonies rose-violet pour *Escherichia, Klebsiella, Citrobacter*.

Quant aux entérobactéries qui ne fermentant pas le lactose ou le font lentement se traduit par l'apparition des colonies incolores sur le milieu telle que *Salmonella, Shigella, Proteus* et *Yersinia spp*(Patrick *et al.*, 2008).

Tableau 01: Caractères biochimiques de quelques Entérobactéries (Gadou, 2019)

	<i>Esch</i>	<i>Citro</i>	<i>Entero</i>	<i>Kleb</i>	<i>Serr</i>	<i>Salm</i>	<i>Shig</i>	<i>Prot</i>	<i>Prov</i>	<i>Yers</i>	<i>Morg</i>
Glucose	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Lactose	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
ONPG	+	+	+	+	+	-	+/-	-	-	+	-
Indole	+	-	-	+/-	-	-	+/-	+/-	+	+/-	+
VP	-	-	+	+	+	-	-	-	-	+	-
Citrate	-	+	+	+	+	+/-	-	+/-	+	-	-
Mobilité	+	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+
Urée	-	-	-	+	-	-	-	+	-	+	+
TDA	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+
H₂S	-	+/-	-	-	-	+	-	+/-	-	-	+

(+) = positif , (+/-) = variable , (-) = négatif

ONPG : l'orthonitrophényl- β -galactosidase ; VP : Voges – Proskauer ; TDA : Tryptophane déaminase ; H₂S : thiosulfate ; *Esch* : *Escherichia* ; *Citro* : *Citrobacter* ; *Entero* : *Enterobacter* ; *Kleb* : *Klebsiella* ; *Serr* : *Serratia* ; *Salm* : *Salmonella* ; *Shig* : *Shigella* ; *Prot* : *Proteus* ; *Prov* : *Providencia* ; *Yers* : *Yersinia* ; *Morg* : *Morganella*

6. Les différents genres des entérobactéries

6.1. Le genre *Enterobacter*

6.1.1 Définition

Enterobacter est un genre de bactéries à Gram négatif, aéro-anaérobie facultatif, mobile grâce à une ciliature péritriche à l'exception d'*Enterobacter asburiae* qui n'est pas mobile (Douhan, 2021), non capsulé sauf le genre *Enterobacter aerogenes* qui forment de petites capsules (Geo *et al.*, 2007).

6.1.2. Habitat

L'habitat naturel d'*Enterobacter* est le tube digestif de l'homme et des animaux et sont donc des bactéries commensales. Ils se trouvent naturellement dans l'environnement (sol et l'eau) (Delarras, 2014), aussi au niveau des zones humides de la peau, les fosses nasales et des voies génitales. On les retrouve dans les aliments et les produits industriels et jouent le rôle dans la fermentation et par leur présence dans les selles servent comme des indicateurs de contamination fécale (Carip, 2008).

6.1.3 Pouvoir pathogène

Les espèces du genre *Enterobacter* sont des pathogènes opportunistes pouvant provoquer de nombreux types d'infections nosocomiales y compris la pneumonie, la bactériémie, infections des voies urinaires et des septicémies (Geo *et al.*, 2007).

6.2. Le genre *Citrobacter*

6.2.1 Définition

Les espèces du genre *Citrobacter* sont des bacilles à gram négatif, facultativement anaérobie ayant à la fois un métabolisme de type respiratoire et fermentaire, généralement non encapsulées. Habituellement mobiles par des flagelles péritriches. Les colonies sur gélose nutritive mesurent généralement 2 à 4 mm de diamètre, lisse, humide, translucide, avec une surface brillante (George *et al.*, 2005).

6.2.2 Habitat

Le *Citrobacter* fait partie de l'intestin de l'humain et des animaux. Ils sont trouvés dans les eaux usées, l'eau et le sol (George *et al.*, 2005)

6.2.3 Pouvoir pathogène

Les bactéries du genre *Citrobacter* sont des agents pathogènes nosocomiaux opportunistes pouvant provoquer une gastro-entérite (Delarras, 2014) . Elles sont responsables d'infections des voies urinaires et de septicémie (Geo *et al.*, 2007) .De plus la méningite chez les enfants de moins de 2 mois a été associée à *Citrobacter koseri* (Karen *et al.*, 2015).

6.3. Le genre *Proteus*

6.3.1 Définition

Le genre *Proteus* est une bactérie commensale du tube digestif, très mobile, aéro-anaérobie (George *et al.*, 2005) , se caractérise par l'envahissement de la gélose .Grâce à ses caractères biochimiques (production d'uréase et tryptophane désaminase) et sa résistance naturelle à la colistine, elle se distingue facilement des autres entérobactéries (Souana, 2022).

6.3.2. Habitat

Largement répandu dans la nature (agent de putréfaction des déchets d'origine animale) c'est un hôte normal du tube digestif de l'homme et des animaux, saprophyte de la peau et des muqueuses (Delarras, 2014).

6.3.3. Pouvoir pathogène

Le *Proteus* provoque des infections chez l'être humain uniquement lorsque les bactéries quittent le tractus intestinal .Ainsi, il cause la bactériémie chez les patients affaiblis ou ceux qui reçoivent des perfusions intraveineuses contaminées (karen *et al.*, 2015).

Proteus mirabilis se trouve dans les infections du tractus urinaire chez les malades ambulatoires et peut infecter la peau et les tissus (plaies, abcès divers) (Denis *et al.*, 2016).

6.4. Le genre *Serratia*

6.4.1. Définition

Les espèces du genres *Serratia* sont des bacilles à gram négatif généralement mobiles, facultativement anaérobie. Elles donnent parfois des colonies blanches, rouges ou roses. Parfois elles peuvent se développer à un pH de 5 à 9, et en présence de 0 à 4 % de NaCl. (**George et al., 2005**). Environ 10 % de ce genre forment le pigment rouge qui caractérise *Serratia marcescens* (**Geo et al., 2007**).

6.4.2 Habitat

Ce genre est isolé des plantes, du tube digestif des petits mammifères sauvages telle que les rongeurs, les insectes. Ils se trouvent dans l'eau et le sol.

Serratia marcescens est fréquemment présente dans l'environnement hospitalier (**Amier, 2009**).

6.4.3 Pouvoir pathogène

Les espèces de genre *Serratia* sont des agents pathogènes opportunistes, Le germe est sensible à la plupart de désinfectants usuels mais peut résister pendant plus d'un mois dans les poussières et jusqu'à cinq jours sur du papier (**Carip, 2008**).

Elles sont responsables d'infections hospitalières : infection urinaire, bactériémie, pneumonie, infections liées aux cathéters intraveineux, ostéomyélite, endocardite et rarement, l'endophtalmie endogène et exogène (**Avril et al., 1992**).

6.5. Le genre *Escherichia*

6.5.1 Définition

Isolé pour la première fois par Escherich en 1885, *Escherichia coli* est l'espèce bactérienne qui a été la plus étudiée par les fundamentalistes pour des travaux de physiologie et de génétique (**Avril et al., 2000**). L'espèce *E.coli* représente la quasi-totalité des isolats humains. Il présente une grande diversité sur le plan génétique et sur le plan pouvoir pathogène (**Denis et al., 2007**).

6.5.2 Habitat

E. coli fait partie de la flore digestive de l'homme et des animaux. C'est l'espèce prédominante de la flore fécale humaine aéro-anaérobie (**George et al., 2005**).

6.5.3 Pouvoir pathogène

Les souches pathogènes d'*Escherichia coli* peuvent provoquer des infections chez l'humain et les animaux, la plus part de ces souches peuvent coloniser les muqueuses grâce à des adhésines (adhésines fimbriales), qui représentent l'un des facteurs essentiels de colonisation, et facilitent la liaison des bactéries aux cellules eucaryotes (**Hacker, 1992**).

E.coli peut causer des infections intestinales (entérites, diarrhées) et extra-intestinales (infections urinaires, septicémies, méningites) et peut être différencié en plusieurs catégories (**Alain et Bernard, 2002**) on distingue :

a. Les ETEC (*E.coli* entérotoxigènes) : ont la capacité de sécréter une entérotoxine qui provoque une hypersécrétion d'eau et de chlore et une diarrhée aqueuse importante. La maladie disparaît après deux ou trois jours (**Carip, 2008**).

b. Les EIEC (*E.coli* entéro-invasifs) : sont capables d'envahir les entérocytes et de les détruire, en provoquant des ulcérations au niveau de la muqueuse du gros intestin avec une diarrhée survenant après une incubation de 24h (**Carip, 2008**).

c. Les EHEC (*E.coli* entérohémorragique) : ont la capacité de s'accrocher à la surface des entérocytes, de briser la bordure en brosse, et de produire des cytotoxines. La diarrhée devient une hémorragie digestive sans inflammation (**Carip, 2008**).

d. Les ECEP (*E.coli* entéropathogènes) : ne sont ni invasive ni toxinique, elles peuvent détruire les microvillosités de la membrane des entérocytes (**Carip, 2008**).

e. Les ECEA (*E.coli* entéro-aggrégatif) : sont associées à la diarrhée du voyageur, mais peut également survenir chez les enfants atteints de diarrhée de servrage , qui n'est généralement pas sanglante mais aqueuse, parfois associée à des vomissements, et peut varier de légère à sévère (**Membré, 2023**).

6.6. Le Genre *Shigella*

6.6.1. Définition

Ces bactéries furent décrites la première fois par Chantemesse et Widal en 1888. Ils avaient isolé des selles de malades présentant un syndrome dysentérique nommé *Shigella* en l'honneur du bactériologiste japonais Kiyoshi SHIGA qui a découvert le bacille de la dysenterie en 1897 (**Minor et al., 1989**)

6.6.2. Habitat

Les *Shigelles* sont des bactéries strictement humaines. Elles ne font pas partie de la flore intestinale normale. On ne les retrouve que chez les malades, les convalescents et les rares porteurs sains (**Carbonnelle et al., 1987**).

Ils peuvent survivre relativement longtemps dans le milieu externe : 10-11 jours dans les matières fécales, 8 jours sur les vêtements des malades et 2-3 jours dans l'eau (**Cristian, 2008**).

6.6.3. Pouvoir pathogène

Leur pouvoir pathogène est la capacité d'envahir l'épithélium et induire une réaction inflammatoire de la muqueuse (**Vaubourdelle, 2007**).

Il existe aussi un pouvoir pathogène spécifique seulement par *Shigella dysenteriae* type "1" par la production d'une toxine cytotoxique appelé "shiga toxine ".Les localisations extra-digestives sont peu fréquentes. Les moins rares sont les infections urinaires. Des formes septicémiques, des arthrites ou des méningites sont parfois observées (**Avril et al., 1992 ; Vaubourdelle, 2007**).

Shigella se caractérise par sa résistance à l'acidité gastrique et causer la maladie en infectant la muqueuse du côlon, en se multipliant dans les cellules épithéliales du côlon et en se propageant latéralement aux cellules adjacentes (**Niyogi, 2005**).

6.7. Le genre *Klebsiella*

6.7.1. Définition

Au sein des entérobactéries, les bactéries du genre *Klebsiella* se distinguent par leur immobilité constante, leur regroupement en diplobacilles généralement encapsulées. On distingue cependant plusieurs espèces mais *Klebsiella pneumoniae* est la plus fréquemment retrouvée en clinique humaine (**Kumar et al., 2011**).

6.7.2. Habitat

Ce sont des bactéries ubiquitaires. Elle peut être isolées de l'environnement (sols, eaux de surface, eaux usées, végétaux) ainsi que des flores commensales de l'homme et des animaux (**Hansen et al., 2004**). Elles colonisent les muqueuses digestives et nasopharyngée

La colonisation augmente de façon très importante chez les patients hospitalisés (**Janda et al., 2006**).

6.7.3. Pouvoir pathogène

Klebsiella regroupe actuellement 5 espèces responsables d'infections opportunistes nosocomiales, dont les infections les plus fréquentes sont les infections des voies respiratoires et urinaires. *Klebsiella pneumoniae* est l'espèce la plus courante, représentant 75 à 86% de *Klebsiella* qui cause de nombreuses maladies nosocomiales (**Hansen et al., 2004**), en particulier chez les personnes immunodéprimées. Les espèces du genre *Klebsiella* peuvent se déplacer rapidement entre les patients hospitalisés surtout dans les unités de soins intensifs adultes ou pédiatriques (**Belbel, 2014**).

6.8. Le genre *Providencia*

6.8.1. Définition

Toutes les espèces du genre *Providencia* sont anaérobies facultatives et se déplacent grâce à des flagelles péritriches. La production d'uréase n'est pas une caractéristique commune à toutes les espèces de *Providencia*, seules les souches de *P. rettgeri* en produisent (**Brenner et al., 1978**).

6.8.2 Habitat

Les espèces appartenant au genre *Providencia* sont généralement considérées comme des commensaux présents dans le tube digestif, cependant, certaines espèces telles que *Providencia stuartii* et *Providencia alcalifaciens* ont été impliquées dans des infections nosocomiales et sont reconnues comme des pathogènes opportunistes (**O'Hara et al., 2000**).

6.8.3 Pouvoir pathogène

P. stuartii a également été associée à des cas de septicémie (bactériémie) présentant des symptômes typiques de cette infection (**Prentice et Robinson, 1979 ; Mchale et al., 1981**).

P. stuartii, *P. rettgeri* et *P. alcalifaciens* est également impliqué comme cause de maladies diarrhéiques (**Albert et al., 1992 ; SEN, 1962**).

6.9 Le genre de Yersinia

6.9.1 Définition

Est une bactérie immobile mais lorsqu'elle est cultivée en dessous de 30C°, proviennent mobile à l'exception de *Y. pestis* (George et al., 2005). Sur les 11 espèces de ce genre il n'y a que *Y. pestis*, *Y. pseudotuberculosis* et *Y. enterocolitica* sont considérés comme des agents pathogènes pour l'homme (Leskinen et al., 2017).

6.9.2 Habitat

Se trouve dans l'environnement (sol, eau) et sur les végétaux, ainsi que dans le tube digestif ou les déjections des animaux ou humains (Delarras, 2014).

6.9.3 Pouvoir pathogène

Y. enterocolitica reconnu comme une cause des infections gastro-intestinales d'origine alimentaire. Il est responsables des maladies, y compris l'entérocolite avec une diarrhée inflammatoire chez les nourrissons et les enfants. Ainsi que des manifestations extra-intestinales rares, notamment des infections des voies urinaires et des voies respiratoires (Leskinen et al., 2017).

Y. pestis est l'agent de la peste animale et humaine cette maladie est transmise à l'homme par des piqûres de puce provenant de rongeurs infectés et aussi transmissible entre individus par la puce de l'homme (Delarras, 2014).

Y. pseudotuberculosis est l'agent de yersiniose pouvant contaminer l'homme par l'ingestion d'eaux ou d'aliments souillés (Delarras, 2014).

6.10. Le genre Salmonella

6.10.1. Définition

Le genre *Salmonella* est nommé pour le pathologiste américain Daniel Salmon (1850–1914), qui a décrit la maladie de la salmonellose. *Salmonella* est un genre bactérien de la famille des Entérobactériacées, composé de bacilles à Gram négatif intracellulaires anaérobies facultatifs à flagelles péritriches. Il est composé de trois espèces : *S. bongori*, *S. enterica* et *S. subterranea* dont *S. enterica* représente l'espèce la plus pathogène (Aquaportai, 2017).

6.10.2. Habitat

L'habitat naturel de *Salmonella* se trouve dans les intestins (**Aquaportail, 2017**).

6.10.3. Pouvoir pathogène

Les bactéries du genre *Salmonella* sont à l'origine de la fièvre typhoïde et des salmonelloses non typhiques, qui sont des causes importantes de diarrhée à l'échelle mondiale, entraînant un taux élevé de mortalité infantile (**Dagnra et al., 2007**).

6.11. Le genre de *Morganella*

6.11.1 Définition

Le genre *Morganella* est actuellement constitué d'une seule espèce appelée *Morganella morganii*, avec deux sous-espèces distinctes, à savoir *M. morganii ssp Morganii* et *M. morganii ssp Sibonii* (**O'hara et al., 2000**).

6.11.2 Habitat

On trouve habituellement ces bactéries dans le sol, l'eau et la flore fécale (**Patil et al., 2012**).

6.11.3 Pouvoir pathogène :

Les souches de *M. morganii* sont responsables des infections des voies urinaires, des voies hépatobiliaires, des infections de la peau et des tissus mous .chez des patients immunodéprimés elle entraînent des infections extra-intestinales ou encore des infections materno-fœtales (**Falagas et al., 2006**).

Chapitre 2 : Les Antibiotiques

1. Historique

En 1928, le scientifique Ecossais Alexander Fleming a remarqué un phénomène inhabituel sur une vieille plaque de culture de *Staphylococcus aureus* qui a été contaminée par un champignon du sol *Penicillium notatum*. Il a constaté, alors, qu'autour des moisissures, la bactérie ne s'est pas développée et a émis l'hypothèse que le champignon sécrète une substance antibactérienne dans la zone adjacente à sa croissance, qu'il a nommé pénicilline (Fleming, 1929).

2. Définition

Antibiotique vient du mot **grec** anti : (contre) et **bio** : (la vie). Les antibiotiques sont des molécules à activité antibactérienne capables d'entraîner la destruction ou l'arrêt de la multiplication des micro-organismes. Ils sont des substances d'origine naturelle produites par des micro-organismes comme champignons (ex. *Penicillium* et *Cephalosporium*) ou bactéries (ex. *Streptomyces*, *Micromonospora* et *Bacillus*) (figure 2). Ils peuvent aussi être synthétiques produits par synthèse chimique (ex : les sulfamides et les quinolones) ou semi-synthétiques préparés par modification de produits de base naturels (ex : l'amoxicilline et l'amikacine) (Prescott, 2010).

3. Principales familles d'antibiotiques et leurs modes d'action

3.1. Les β -lactamines

3.1.1. Définition

Les β -Lactames sont les molécules les plus utilisées dans le traitement des infections causées par les entérobactéries. Cette large gamme d'utilisations est principalement liée à leur faible toxicité, leur capacité bactéricide et leur extrême diversité de structures)Philippon, 2008(.

Elles sont actives sur les bactéries en phase de croissance et agissent par inhibition de la synthèse du peptidoglycane (synthèse de la paroi bactérienne) par inactivation des principales enzymes participant à cette construction : PLP (protéines liant les pénicillines) (Ndir, 2015).

3.1.2. Classification des β -lactamines

Il existe de nombreux types de bêta-lactamines, qui ont toutes un noyau bêta-lactamine commun (la partie active de la molécule) (Vasseur, 2014) qui contient la structure carbonyle lactame indispensable pour l'activité de ces molécules (Bryskier, 1999). À partir de cette structure, cinq groupes ont été développés par adjonction d'un cycle latéral: les pénames, les céphèmes, les pénèmes, les monobactames et les inhibiteurs de β -lactamases (figure 1)(Cavallo *et al.*, 2004).

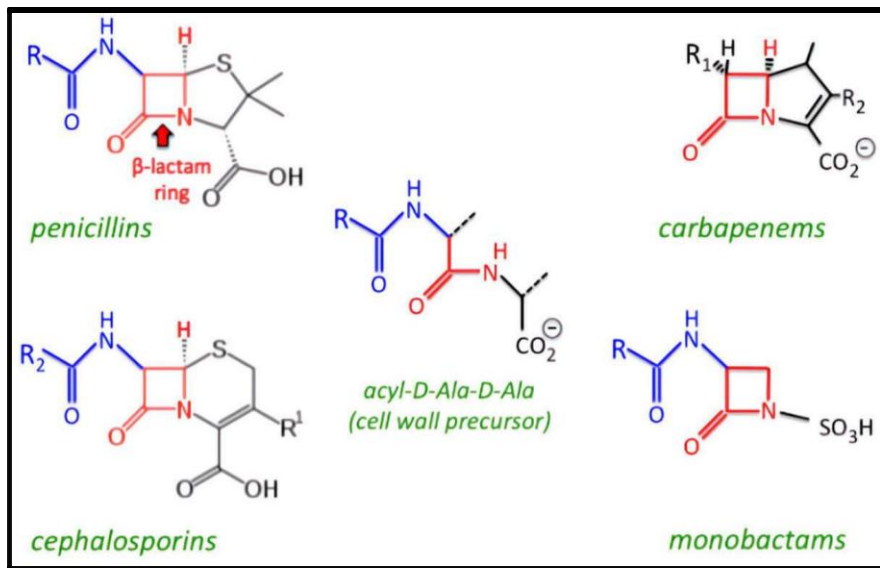


Figure 1 : Structure chimique des principales bêta-lactamines (Comte *et al.*, 2012)

- **Les pénicillines (les pénames)** : La pénicilline est l'un des plus anciens groupes d'antibiotiques actuellement employés en pratique clinique, Elles sont bactéricides et hautement efficaces contre les organismes sensibles (Wanleenuwat *et al.*, 2020) . Elles possèdent un noyau β -lactame associé à un cycle thiazolidine qui forme l'acide 6-amino-pénicillanique et une chaîne latérale qui porte les modifications structurales. En fonction de la nature de la chaîne latérale, plusieurs sous-classes ont été définies, parmi lesquelles les plus utilisées sont : aminopénicillines (ampicilline, amoxicilline), les carboxypénicillines (ticarcilline) , les uréidopénicillines (pipéracilline) et les amidinopénicillines (pivmecillinam) (Ruppé, 2010).

- **Les céphalosporines (les céphèmes)** : Les céphalosporines font partie de la famille des antibiotiques isolés à l'origine de *Cephalosporium*, (un champignon, en 1948). Elles ont un

cycle β -lactame comme les pénicillines. En raison de la similarité structurale, les céphalosporines agissent comme les pénicillines en inhibant la réaction de transpeptidation pendant la synthèse du peptidoglycane, Elles se diffèrent des pénicillines par le remplacement du cycle thiazolidine par un cycle dihydrothiazine (l'acide 7-amino céphalosporanique) (**Paolozzi et Liébart, 2015**). Ces β -lactamines sont toutes à large spectre et leur intérêt réside surtout dans leur activité sur les bacilles à Gram négatif (**Gootz, 1990**).

Actuellement, il existe quatre générations de céphalosporines classées selon leur date de mise sur le marché et leur spectre d'activité :

Première génération (C1G): (céfalotine, céfalexine) actives sur les bactéries à Gram positif et à quelques entérobactéries ne produisant pas de céphalosporinases inductibles comme *E. coli* et *Salmonella spp* (**Cavallo et al., 2004**).

Deuxième génération (C2G) : (céfamandole, céfoxitine) Spectre étendu vers les bactéries à Gram négatif. Elles sont caractérisées par une meilleure résistance aux β -lactamases à large spectre et un spectre d'action plus étendu au sein des entérobactéries, avec des variations selon les molécules (**Limbirt et al., 1991**).

Troisième génération (C3G) : (céfotaxime, ceftazidime, ceftriaxone et céfopérazone). Les molécules de troisième génération sont particulièrement efficaces contre les bactéries Gram-négatives, elles ont un spectre étendu à la plupart des entérobactéries. Certaines atteignent le système nerveux central. C'est à noter particulièrement parce que de nombreux agents antimicrobiens ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique (**Paolozzi et al., 2015**).

Quatrième génération (C4G) : (céfépime, cefpirome). Les céphalosporines de 4ème génération présentent un large spectre avec une meilleure efficacité sur les Gram-positives et les Gram-négatives. Elles sont relativement stables à l'hydrolyse des céphalosporinases. Elles restent actives sur les entérobactéries ayant acquis une résistance aux C3G par hyperproduction d'une céphalosporinase (**Ruppé, 2010**).

- **Les carbapénèmes (les Pénèmes)** : (l'imipénème, le doripénème, le méropénème et l'ertapénème). Les carbapénèmes sont des antibiotiques à large spectre. C'est-à-dire qu'ils sont efficaces contre de nombreux types de bactéries, Elles sont sélectionnés comme traitement de choix des infections sévères à BGN (**Kattan et al., 2008**) . L'activité de ces carbapénèmes est particulièrement liée à leur capacité à pénétrer rapidement la paroi externe

des bacilles à Gram-négatif et à leur stabilité vis-à-vis de la plupart des β -lactamases naturelles ou acquises (Nordmann *et al.*, 2010).

- **Les Monobactames** : (l'aztréonam) Ces β -lactamines se distinguent par une structure monocyclique différente de celle de la pénicilline ou des céphalosporines. Il présente une efficacité remarquable contre les bactéries aérobies à Gram négatif, en particulier les entérobactéries, pour lesquelles il démontre une activité similaire à celle des céphalosporines de troisième génération en raison de sa stabilité élevée face aux β -lactamases (Cavallo *et al.*, 2004) . La seule molécule commercialisée est l'aztréonam (Ruppé, 2010) .

Inhibiteurs de β -lactamases : Sont des molécules qui bloquent l'activité de certaines bêta-lactamases, Ils sont des inhibiteurs de manière irréversible (Perronne, 1999) .En effet, l'acide clavulanique est utilisé avec l'amoxicilline dans l'Augmentin et la ticarcilline dans le Claventin, alors que le tazobactam est utilisé avec la pipéracilline dans la Tazocilline , donc Par liaison à la bêta-lactamase , ils permettent l'activité de la bêta-lactamine à laquelle ils sont associés . Le spectre d'inhibition de ces molécules est limité aux pénicillinases (Ruppé, 2010).

3.1.3. Mode d'action

Les β -lactamines perturbent les dernières phases de la biosynthèse du peptidoglycane, un polymère essentiel de la paroi bactérienne, en désactivant les enzymes connues sous le nom de protéines de liaison à la pénicilline (PLP, pour Penicillin Binding Protein). (Cavallo *et al.*, 2004). Ces PLP sont des enzymes d'activité différent de type transpeptidase, transglycosylase ou carboxypeptidase, situées à la surface interne de la membrane cytoplasmique (Philippon, 2008). Lorsque le cycle β -lactame se lie de manière irréversible et covalente au site actif de l'enzyme provoquant son inactivation, il provoque une perturbation de la synthèse du peptidoglycan suivie de la production d'autolysozyme conduisant à la mort cellulaire. La fixation des β -lactamines sur les PLP est facilitée parce que les β -lactamines présentent une analogie structurale entre le noyau β -lactame et le dipeptide terminal D-alanyl-D-alanine, du pentapeptide constitutif du peptidoglycane (Stratton, 2000) (figure 2).

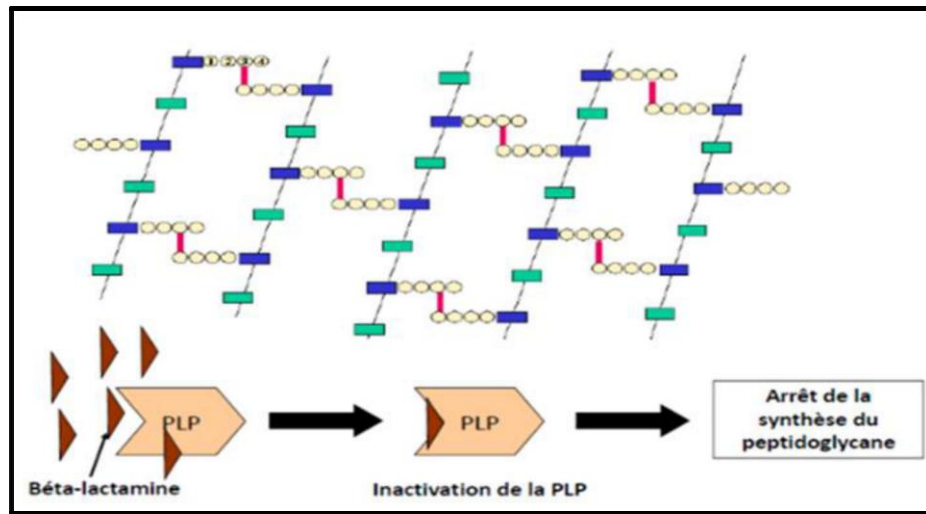


Figure 2 : Action de Béta-lactamine (Cavallo *et al.*, 2004)

3.2. Les aminosides

3.2.1. Définition

Les aminosides demeurent des antibiotiques indispensables au sein de l'arsenal thérapeutique antibactérien en milieu hospitalier (Nguyen et Lambert, 2012). Ils sont constitués de deux sucres aminés ou plus reliés à un noyau aminocyclitol (Patrik *et al.*, 2015). La néomycine, la kanamycine et la tobramycine ont été isolées à l'origine des espèces de *Streptomyces* tandis que la sisomicine et la gentamicine ont été produites à partir des espèces des *Micromonospora* (Krause *et al.*, 2016). Ils sont utilisés pour traiter des infections graves causées par de nombreux bâtonnets à gram négatif (*Entérobactériaceae* et *Pseudomonas*) et certains organismes à gram positif (Patrik *et al.*, 2015).

3.2.2. Mode d'action

Ces antibiotiques traversent rapidement la paroi après la fixation sur les récepteurs bactériens. Ensuite ils sont transportés vers la membrane cytoplasmique (Ezaitoni *et al.*, 1999). Ils sont liés de manière irréversible sur la sous-unité 30S du ribosome, ce qui conduit donc à des erreurs de lecture du code génétique aboutissant à l'inhibition de la traduction. (Gauzit, 2011).

3.3. Les quinolones

3.3.1. Définition

Les quinolones sont l'une des classes d'antibiotiques les plus largement utilisées. Il s'agit d'agents chimiques antibactériens très bactéricides qui sont actifs contre les GN et les GP (Mark *et al.*,). Ils contiennent une structure de base bicyclique avec un atome d'azote en position 1, un carboxylate en position 3, un carbonyle en position 4 (figure 3) pour les quinolone qui comportent un atome de fluor en position 6 sont appelée les fluoroquinolones ou quinolones de deuxième génération (Sarkozy, 2001) . En particulier l'acide nalidixique c'est le premier antibiotique quinolone qui a été généré à partir de la chloroquine (Prabodh *et al.*, 2009) et utilisé pour traiter les infections urinaires (Pham *et al.*, 2019).

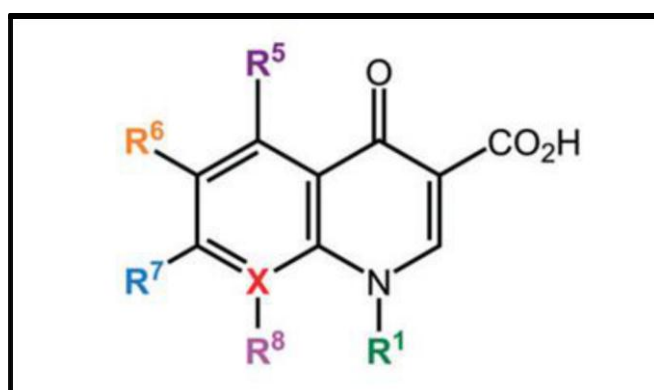


Figure 3 : la structure commune des quinolones (Pham *et al.*, 2019)

3.3.2. Mode d'action

Les quinolones sont spécifiques à l'ADN bactérien en particulier sur l'ADN gyrase (enzymes responsables du surenroulement de la molécule d'ADN). Le mécanisme d'action de ces antibiotiques dépend de la fixation sur le complexe ADN-ADN gyrase et empêche le «surenroulement» de l'ADN, le relâchement de l'ADN «surenroulé» et entraîne la séparation de la double chaîne hélicoïdale de l'ADN (Geneviève, 2001).

3.4. La colistine

3.4.1. Définition

La colistine, également connue sous le nom de polymyxine E, est produite naturellement par la bactérie *Bacillus polymyxa*. Elle a été largement utilisée en médecine humaine dans les années 1960 pour traiter les infections causées par les bactéries à Gram négatif pendant environ deux décennies (années 1960 et 1970). Cependant, en raison de sa toxicité élevée chez l'homme, la colistine a rapidement été remplacée au début des années 1970 (Falaguas *et*

al., 2005). La colistine possède une activité bactéricide contre les bactéries à Gram négatif, en particulier les entérobactéries, à l'exception des genres *Proteus spp*, *Serratia spp*, *Providencia spp* et *Morganella morganii*, qui présentent une résistance naturelle à cet antibiotique (Falagas *et al.*, 2010).

3.4.2. Mode d'action

Les polymyxines, des agents cationiques, se lient à la membrane externe anionique des bactéries, entraînant un effet détergent qui altère l'intégrité de cette membrane. Il est supposé que l'activité bactéricide des polymyxines résulte de leur interposition dans les membranes phospholipidiques, se situant entre les protéines membranaires et les phospholipides des bactéries à Gram négatif. Cela est rendu possible grâce aux interactions entre les charges cationiques des groupements amines présents dans les polymyxines et les charges anioniques du LPS (lipopolysaccharide). De plus, les propriétés hydrophobes des acides gras des polymyxines jouent un rôle essentiel dans ce processus (Kipnis *et al.*, 2010). En déplaçant principalement les ions Mg^{2+} et Ca^{2+} , qui sont responsables de la stabilité des molécules de LPS (lipopolysaccharide), les polymyxines altèrent la perméabilité de la membrane externe. Cela entraîne une fuite des composés cellulaires (Ganapathy *et al.*, 2010).

Chapitre 3 :

Résistance des entérobactéries aux antibiotiques

1. Définition de la résistance bactérienne

Le terme de résistance signifie la capacité d'une souche bactérienne à faire sa croissance en présence d'un antibiotique. Cela se produit lorsque la bactérie possède une information génétique lui permettant de développer des mécanismes pour échapper à l'action de l'antibiotique. Certaines souches bactériennes sont capables de développer une multirésistance, c'est-à-dire la capacité de résister à plusieurs antibiotiques. On trouve que les espèces appartenant à la famille des *Enterobacteriaceae* posent de réels problèmes pour la santé humaine à cause de leur résistance (Bouyahya *et al.*, 2017).

Il y a deux types de la résistance soit naturelle, soit acquise :

1.1. La résistance naturelle (ou intrinsèque)

C'est une résistance spécifique stable d'origine chromosomique, elle fait partie du patrimoine génétique de la bactérie et due essentiellement à la présence naturellement de gènes spécifiques chez toutes les souches d'une même espèce. Elle est transmise à la descendance (la transmission verticale) lors de la division cellulaire (Sylvie, 2009).

1.2. La résistance acquise

Le terme résistance acquise est exclusif pour sélectionner des souches bactériennes appartenant à une espèce ou à un genre qui étaient sensibles aux antibiotiques puis sont devenues résistantes grâce des mécanismes qui inclut des mutations au niveau de génome, responsable de la résistance endogène ou le transfert de matériel génétique étranger (transfert horizontal) d'une bactérie à l'autre (Figure 4), responsable de la résistance exogène (Muylaert et Mainil, 2012).

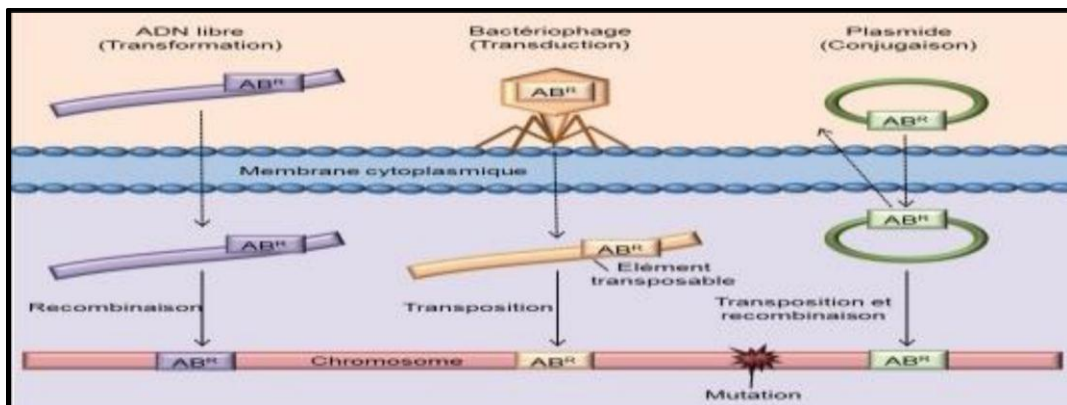


Figure 4 : Transfert horizontal de gènes de résistance entre les bactéries (Aleksun et Levy, 2007)

2. Mécanismes de résistances des entérobactéries

2.1. Résistance aux bêta-lactamines

Actuellement, les β -lactamines continuent d'être les composés les plus fréquemment employés dans le traitement des infections causées par les entérobactéries. Cette utilisation répandue est principalement attribuée à leur faible toxicité et à leur potentiel bactéricide. Néanmoins, les entérobactéries abritent naturellement des mécanismes de résistance et ont également développé des résistances acquises qui limitent leur efficacité. (Robin *et al.*, 2012).

2.1.1. Résistance non enzymatique

a) La modification des protéines de liaison à la pénicilline (PLP)

Les β -lactamines ciblent des enzymes telles que les transpeptidases et les D-D carboxypeptidases, qui catalysent l'étape finale de la biosynthèse du peptidoglycane. Ces enzymes sont connues sous le nom de protéines liant la pénicilline (PLP) ou de protéines de liaison à la pénicilline (PBP). La résistance aux β -lactamines, due à des modifications des PLP, a été observée chez de nombreuses bactéries (figure 5).

Dans le cas des entérobactéries, le mécanisme de résistance aux bêta-lactamines est dû à :

- Une surexpression de la synthèse des PLP, les protéines liant la pénicilline, qui sont impliquées dans la liaison et la fixation des β -lactamines.
- Une diminution de l'affinité des PLP envers les bêta-lactamines, ce qui signifie que ces protéines ont une moindre capacité à se lier efficacement aux antibiotiques. En conséquence, les PLPs conservent leur disponibilité pour la synthèse normale du peptidoglycane, ce qui permet aux entérobactéries de résister aux effets des β -lactamines tout en maintenant leur fonctionnement cellulaire (Mhaya, 2019).

Récemment, des mutations identifiées dans le gène *mrda*, responsable de la codification de la PBP2, ont été rapportées chez *E. coli*. Ces mutations jouent un rôle dans l'augmentation de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) des carbapénèmes, une classe importante d'antibiotiques utilisée pour traiter les infections bactériennes (Lange-Félix *et al.*, 2019). Il est important de noter que, ce type de mécanisme de résistance reste très rare chez les entérobactéries (Belmeddah et Bentassa, 2012).

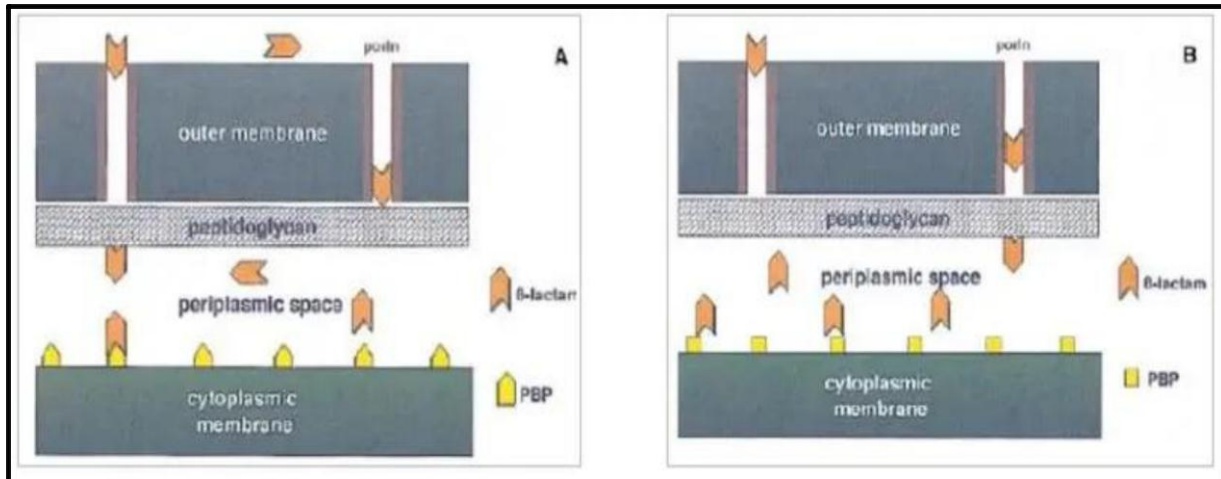


Figure 5: La résistance aux β -lactamines par modification des PLP (Hamzaoui, 2019)

b) Diminution de la perméabilité

La réduction de la perméabilité constitue un mécanisme de résistance d'une importance clinique considérable chez les BGN, en particulier chez les Enterobacteriaceae (Muylaert et Mainil, 2012). La membrane externe contient une couche de phospholipides (Figure 06) qui crée une barrière empêchant les antibiotiques hydrophobes de pénétrer, ce qui entraîne une résistance naturelle.

Cependant, les antibiotiques hydrophiles de la classe des β -lactamines peuvent franchir cette barrière grâce à des protéines transmembranaires appelées porines (Gadou, 2019). Ainsi, des altérations génétiques touchant les gènes responsables de la synthèse des porines peuvent entraîner leur disparition, une réduction de leur taille ou une diminution de leur expression (Figure 07). L'absence de porines conduit à une augmentation des concentrations minimales inhibitrices de certaines β -lactamines, comme cela a été constaté chez diverses entérobactéries telles que *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli* (Nikaido, 2000).

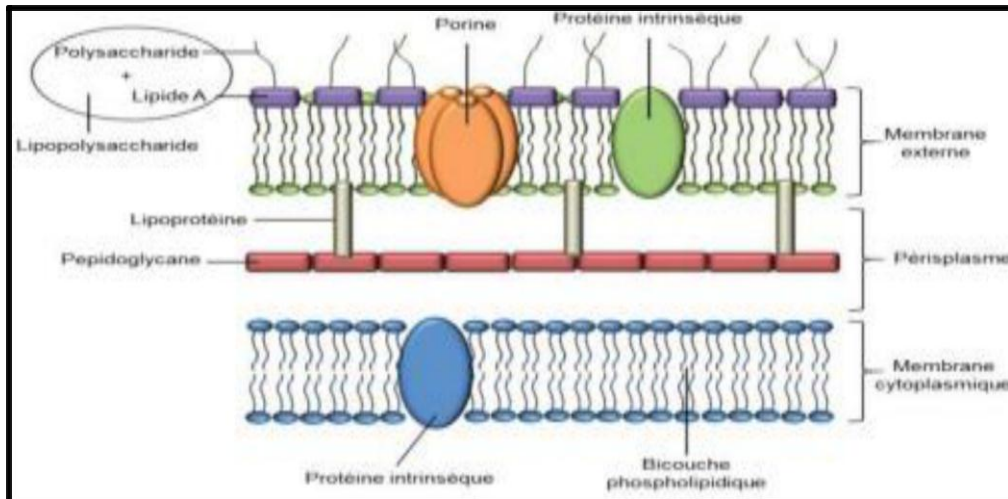


Figure 6 : Structure de la paroi des entérobactéries (Muylaert et Mainil, 2012).

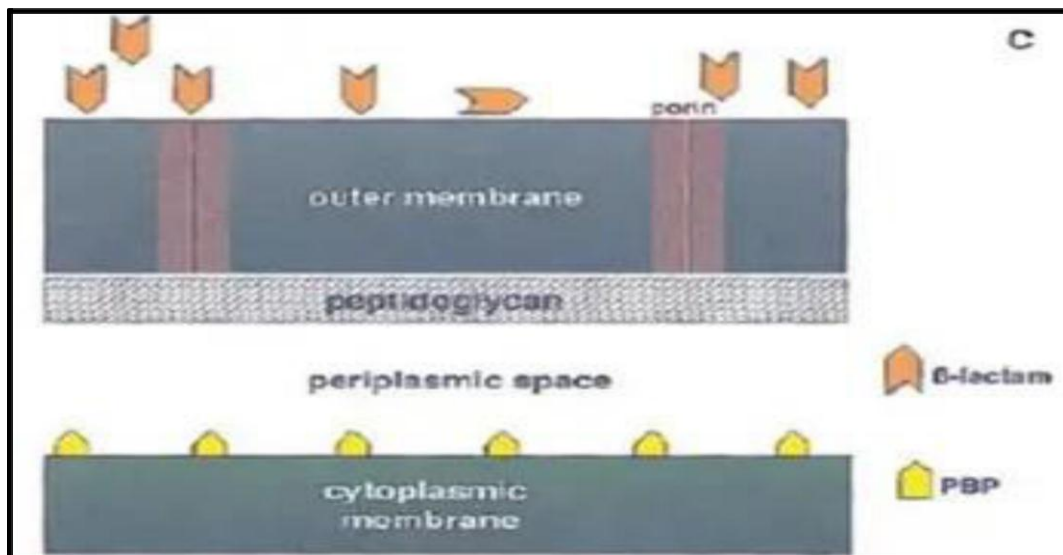


Figure 7 : La résistance aux β-lactamines Diminution de la perméabilité (Hamzaoui, 2019)

c) Système d'efflux

Les pompes d'efflux sont des protéines exploitées par les bactéries en tant que mécanismes d'expulsion (défenses bactériennes) en raison de leur implication dans la multirésistance aux antibiotiques (Boulant *et al.*, 2020) . En fonction de leur structure, du nombre de domaines

Chapitre 3 : Résistance des entérobactéries aux antibiotique

transmembranaires, de la source d'énergie utilisée, des substrats éliminés et de leur capacité à s'associer à d'autres protéines, les pompes à efflux sont réparties en six familles distinctes, : La superfamille des ABC (Adenosine triphosphate-Binding Cassette) ; La superfamille des MFS (Major Facilitator Superfamily) ; La famille des MATE (Multidrug And Toxic compound Extrusion) ; Les SMR (Small Multidrug Resistance) ; Les RND (Resistance Nodulation cell Division) ; et Les PACE (Proteobacterial Antimicrobial Compounds Efflux) (**Erika *et al.*, 2020**).

AcrAB est une pompe appartenant à la famille RND (Resistance Nodulation cell Division) qui occupe un rôle capital et essentiel dans la résistance naturelle et acquise des entérobactéries aux antibiotiques tels que les β -lactamines (**Kiralj et Ferreira, 2006**). L'implication des systèmes d'efflux dans la résistance aux β -lactamines a été clairement établie dans diverses études, notamment chez *K. pneumoniae*. Cependant, ce mécanisme, qui affecte principalement la céfoxitine et les céphalosporines de deuxième génération, semble difficile à différencier, du point de vue phénotypique, des résistances dues à des modifications des porines (**Robin *et al.*, 2012**).

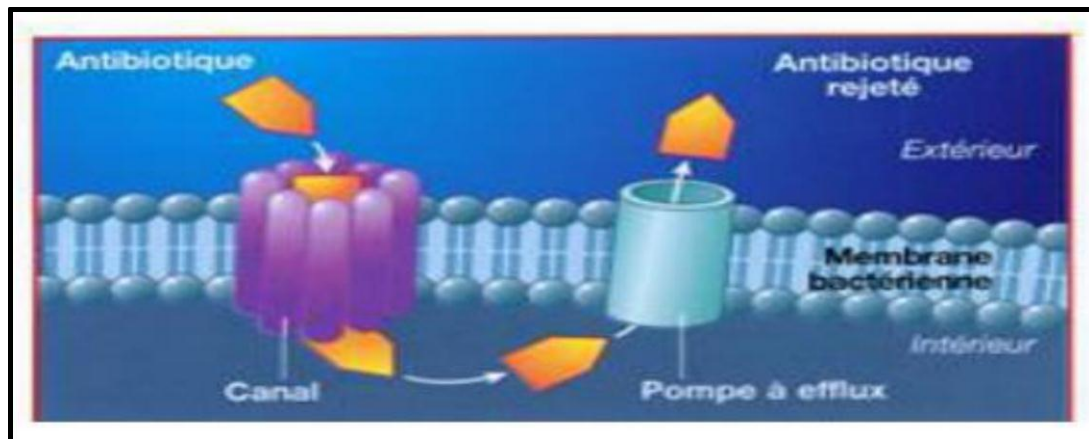


Figure 8 : Illustration des pompes à efflux (**Archambaud, 2009**)

2.1.2. Phénotypes de résistance aux β -lactamines

Résistance naturelle ou phénotypes « sauvages »:

L'ordre des Enterobacteriales est classiquement divisé en 7 groupes en fonction de la capacité de production de β -lactamases (Robin *et al.*, 2012).

Le groupe 0 (*Salmonella spp*, *Proteus mirabilis*) : Ce groupe comprend des bactéries qui ne possèdent aucun gène codant pour une β -lactamase, ce qui les rend naturellement sensibles à toutes les β -lactamines testées.

Le groupe 1 (*E. coli*, *Shigella spp*) : Ce groupe comprend des bactéries qui portent un gène ampC codant pour une céphalosporinase de la classe C d'Ambler, ce qui les rend résistantes aux inhibiteurs. L'expression de ce gène est constitutive et à un niveau très bas, et les souches de ce groupe sont sensibles à toutes les β -lactamines.

Le groupe 2 (*K. pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter koseri*) : Ce groupe englobe les espèces qui possèdent une pénicillinase chromosomique constitutive exprimée à bas niveau.

Le groupe 3 (*Enterobacter cloacae*, *E. aerogenes*, *E. asburiae*, *Serratia marcescens*, *C. freundii*, *C. braakii*, *C. youngae*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *P. stuartii*, *Hafnia alvei* et *Pantoea agglomerans*) : Ce groupe est composé d'espèces d'entérobactéries productrices de la céphalosporinase AmpC, qui sont résistantes aux inhibiteurs et dont l'expression est inductible.

Le groupe 4 (*Yersinia enterocolitica*, *Serratia fonticola*) : Ces deux espèces se distinguent par la production de deux enzymes : une céphalosporinase inductible de classe C, résistante aux inhibiteurs, et une enzyme sensible aux inhibiteurs. Chez *Y. enterocolitica*, cette dernière est une pénicillinase chromosomique de bas niveau, tandis que chez *S. fonticola*, il s'agit d'une β -lactamase à spectre étendu (BLSE) chromosomique et inductible, qui hydrolyse les pénicillines et les céphalosporines.

Le groupe 5 (*P. vulgaris*, *P. penneri*) : Ce groupe regroupe les espèces qui produisent une céphalosporinase (céfuroximase) inductible et dont le spectre d'activité hydrolytique est similaire à celui des β -lactamases à spectre étendu (BLSE).

Le groupe 6 : Ce groupe comprend, d'une part, des espèces environnementales (telles que la plupart des espèces de *Kluyvera* comme *K. ascorbata*, *K. cryocrescens*, *K. georgiana*,

Chapitre 3 : Résistance des entérobactéries aux antibiotique

Rahnella aquatilis et *Erwinia perscinia*), qui sont rares dans les contextes cliniques humains et produisent des β -lactamases à spectre étendu (BLSE) de manière constitutive à un faible niveau. D'autre part, il inclut des espèces de *Citrobacter* (*C. amalonaticus*, *C. farmeri* et *C. sedlakii*) qui produisent une BLSE inductible.

Tableau 3 : Résistances naturelles aux β -lactamines chez l'ordre des Enterobacterales (Vora et Auckenthaler *et al.*, 2009)

Antibiotique	Groupe						
	0	1	2	3	4	5	6
Amoxicilline	S	S/I	R	R	R	R	I/R
Amoxicilline + AC	S	S/I	S	R	R	S	S/I
Ticarcilline	S	S	R	S	R	S	I/R
Ticarcilline + AC	S	S	S	S	S	S	S
Pipéracilline	S	S	I	S	I	S	I
Pipéracilline + TZ	S	S	S	S	S	S	S
C1G	S	S/I	S	R	R	R	I/R
C2G	S	S	S	S/I/R	S/I	R	I/R
Céfoxitine*	S	S	S	S/I/R	S	S	S
C3G	S	S	S	S	S	S	S/I
C4G	S	S	S	S	S	S	S/I
Carbapénèmes	S	S	S	S	S	S	S

2.1.3. Résistance enzymatique

2.1.3.1. β -lactamases

2.1.3.1.1. Définition

La résistance des entérobactéries aux β -lactamines est principalement causée par la production d'enzymes appelées β -lactamases, qui ont la capacité de décomposer l'anneau β -lactame présent dans cette classe d'antibiotiques (**Rodriguez-Villalobos et Struelens, 2006**).

2.1.3.1.2. Mode d'action

Les bêta-lactamases sont des enzymes qui hydrolysent les β -lactamines en ouvrant le cycle bêta-lactame et entraînant la perte d'un groupement carboxyle, ce qui conduit à l'inactivation de l'antibiotique (**Gangoue, 2007**) (Figure 9). Par conséquent, les pénicillines sont converties en acide pénicilloïque et les céphalosporines en acide céphalosporoïque par ces enzymes, qui se trouvent dans l'espace périplasmique des bactéries à Gram négatif (**Barrial et Scotet, 2005**).

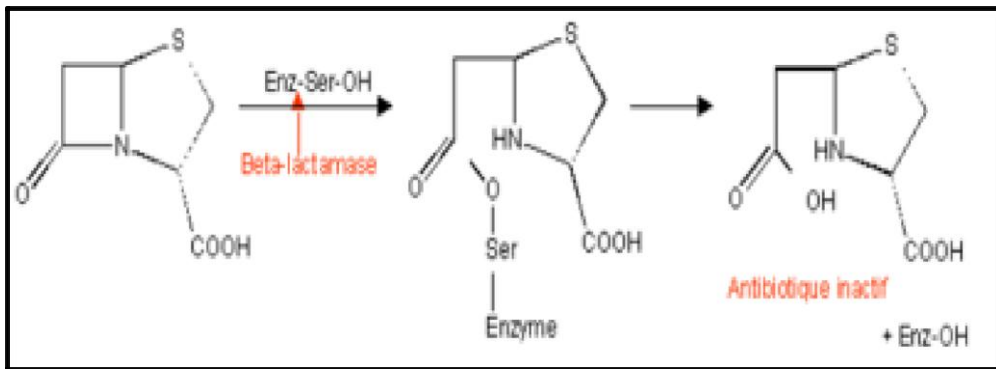


Figure 9 : Schéma réactionnel de l'ouverture du cycle bêta-lactame (Barrial et Scotet, 2006)

2.1.3.1.3. Classifications

Les deux schémas les plus fréquemment utilisés pour la classification des β -lactamases sont le schéma d'Ambler, qui repose sur l'homologie de séquence des acides aminés, et le schéma de Bush-Jacoby-Medeiros, qui se base sur les propriétés fonctionnelles des enzymes (Nordmann et Poirel, 2002).

a) Classification structurale

Les β -lactamases sont classifiées en quatre classes (A, B, C et D), en fonction de leurs séquences d'acides aminés (voir figure 10). Dans les classes A, C et D, le site actif de l'enzyme contient une sérine (β -lactamases à sérine), tandis que la classe B comprend les métallo-enzymes qui utilisent au moins un ion zinc du site actif pour faciliter l'hydrolyse du β -lactame (Ambler, 1980).

b) Classification fonctionnelle

Les β -lactamases sont regroupées en trois catégories, en fonction du substrat β -lactame qu'elles dégradent et de leur sensibilité aux inhibiteurs (Bush et Jacoby, 2009).

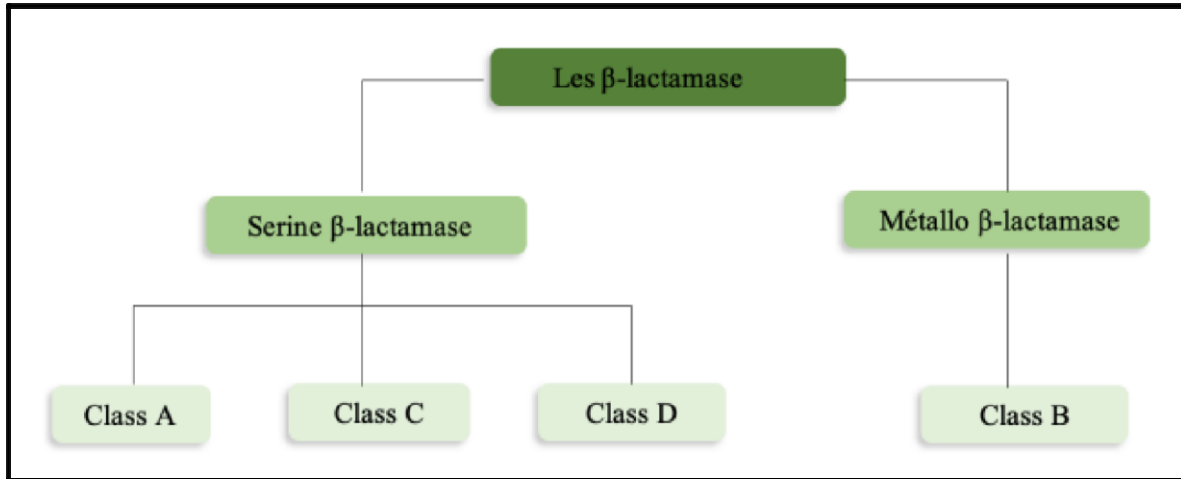


Figure 10 : Schéma de classification des β-lactamines selon Ambler

(adaptée de **Bush et al., 1995**)

La classe A : Les β-lactamases de type TEM, SHV et CTX-M sont les représentants les plus importants de cette classe d'enzymes. Elles se distinguent par leur forte résistance aux pénicillines, les céphalosporines de première, deuxième et troisième générations, ainsi que les monobactames (**Livermore, 1995**). Mais elles sont sensibles à l'acide clavulanique, au sulbactam et au tazobactam qui sont des inhibiteurs de β-lactamases. (**Ruppé, 2010**) .

La classe B : sont des métallo-enzymes qui ont la capacité de dégrader les carbapénèmes et ne sont pas inhibées par l'acide clavulanique ou le tazobactam. En revanche, elles peuvent être inhibées par des agents chélateurs de métaux tels que l'EDTA (éthylène-diamine tétraacétique) (**Bush et Jacoby, 2009**).

La classe C: également connues sous le nom d'enzymes AmpC, Les gènes responsables de la production de ces enzymes sont principalement localisés sur les chromosomes et ont la capacité de se déplacer vers les plasmides dans certaines souches, comme *E. coli* et *Klebsiella spp.* Les β-lactamases AmpC sont capable d'hydrolyser les pénicillines et les céphalosporines de troisième génération, mais qui ne sont pas inhibées par l'acide clavulanique (**Ghafourian et al., 2015**).

La classe D : La classe D regroupe les β -lactamases appelées (oxacillinases) ou OXA (Ghafourian *et al.*, 2015), Ces β -lactamases sont capables d'hydrolyser la cloxacilline . Ces β -lactamases sont peu inhibées par l'acide clavulanique (Grall *et al.*, 2011).

2.1.3.2. β -lactamases à spectre élargi (BLSE)

Les souches d'entérobactéries productrices les BLSE présente une résistance aux pénicillines, aux céphalosporines et à l'aztreonam (Zingg et Posfay-Barbe, 2008). Elles n'hydrolysent pas les céphamycines (céfoxitine) ni les carbapénèmes (imipénem) et sont inhibées par l'acide clavulanique, le tazobactam et le sulbactam , qui sont des inhibiteurs traditionnels de bêta-lactamases (Vora et Auckenthaler *et al.*, 2009). Les BLSE le plus fréquentes sont :

a. β -lactamases à spectre élargi de type Temoneira

Cette enzyme a la capacité d'hydrolyse la céfalotine, céfaloridine de C1G et l'ampicilline (Bradford, 2001)

b. β -lactamases à spectre élargi de type Sulfhydryl variable

La plupart des BLSE de type SHV capable de hydrolyse du céfotaxime et de la céftazidime (Bradford, 2001).

c. β -lactamases à spectre élargi de type Cefotaximase-Munich

Certaines variantes de CTX-M ont une activité augmentée sur la ceftazidime à cause des mutations ponctuelle (Bonnet, 2004).

d. β -lactamases à spectre élargi de type Oxacillinase OXA

Elles offrent une résistance à la ceftazidime, à l'ampicilline et à la céphalothine et se caractérisent par leur activité hydrolytique élevée contre l'oxacilline et la cloxacilline (Bradford, 2001)

2.2. Résistance aux aminosides

Le mécanisme le plus important dans le développement de la résistance aux aminoglycosides chez les entérobactéries est la production d'enzymes inactivatrices qui modifient la structure de ces antibiotiques .Parmi ces enzymes les phosphotransférases (APH), les nucléotidyltransférases (ANT) et les acétyltransférases (AAC) (Cesur et

Demiröz, 2013). Ces enzymes catalysent la phosphorylation des groupements hydroxyles (OH), la nucléotidylation des groupements hydroxyles, et l'acétylation des groupements aminés (NH₂). Ces enzymes sont principalement codées par des gènes localisés sur des plasmides. **(Fauchere, 1997).**

Les entérobactérie ayant des systèmes d'efflux et entraînant une diminution de l'accumulation des aminosides à l'intérieur de la cellule est un autre mécanisme de résistance **(Durante-Mangoni et al., 2009).** Ainsi la méthylation de l'ARNr 16S au sein de la sous-unité 30S par les gènes de méthylation résulte une résistance aux aminosides **(Doi et Arakawa, 2007).**

2.3. Résistance aux quinolones

La résistance aux quinolones chez les *Enterobacteriaceae* est principalement due des mutations au niveau d'ADN gyrase et la topoisomérase IV, ce qui entraîne une perte d'affinité de l'antibiotique pour sa cible. De plus une diminution de l'expression des porines, telles que OmpC et OmpF est également observée **(Azargun et al., 2020).**

Dans les mécanismes de résistance plasmidiques la surexpression des pompes d'efflux (qepA et oqxAB) permet l'exportation des quinolones hors des cellules bactériennes. De plus, le gène AAC(6)-Ib-cr peut inactiver les quinolones en acétylant l'azote aminé présent sur leur noyau pipérazinyle **(Azargun et al., 2020).**

2.4. Résistance à la colistine

Le mécanisme le plus courant est la modification du LPS par l'addition de 4-amino-4-désoxy-L-arabinose (L-Ara4N) et de phosphoéthanolamine (PEtN) sur les groupements phosphate du Lipide A. Cette modification entraîne une diminution de l'affinité de la colistine pour le LPS **(Nikaido, 2003).** Les espèces qui présentent une modification du LPS acquièrent naturellement une résistance à la colistine telle que *Morganella morganii* **(Olaitan et al., 2014).** Le gène plasmidique mcr-1, responsable du transfert horizontal de la résistance, a été initialement décrit chez des isolats d'*E.coli* et de *K.pneumoniae* **(Liu et al., 2016).**

Matériel et méthodes

1. Durée et lieu de l'étude

Le travail expérimental a été réalisé sur une durée de 3 mois (Mars à avril et mai) au niveau du «Laboratoire de Microbiologie Appliquée à L'agro-Alimentaire Au Biomédical et à L'Environnement LAMAABE» de la faculté SNV-STU de l'université Abou Bekr Belkaid Tlemcen, ainsi qu'au niveau du laboratoire d'analyses médicales de Benhamidet.

2. Matériel et Milieux de cultures

Pipettes Pasteur, anses de platines, boites de Pétri, tubes à essai, pinces, vortex, plaque chauffante, bécher, éprouvette, erlenmeyer, barreau magnétique, écouvillons, balance électrique, Mac Farland, Le système VITEK® 2Compact.

Les géloses: la gélose CHROMagar, Gélose nutritive, Mac ConKey, Mueller-Hinton.

Les bouillons: Bouillon nutritif et bouillon, BHIB.

3. Méthodes :

3.1. Prélèvements :

79 prélèvements ont été effectués au niveau de trois hôpitaux dans différents services. Au niveau de l'hôpital de Tlemcen 37 prélèvements ont été effectués, dont 16 prélèvements en réanimation. Les prélèvements effectués sont les urines, les sondes urinaires, les aspirations trachéales et l'environnement. 21 prélèvements en Chirurgie sont réalisés à partir des plaies, des voies centrales, des sondes urinaires et de l'environnement (**Tableau 4**).

Tableau 4 : Sites de prélèvement au niveau de l'hôpital Centre hospitalo-universitaire Dr Tidjani Damerdji de Tlemcen

Hôpital	Services	Type de prélèvement		Nombre de prélèvement
Centre hospitalo-universitaire Dr Tidjani Damerdji de Tlemcen	Réanimation	Trachéale		5
	Réanimation	Urine		2
	Réanimation	Sonde urinaire		3
		Environnement	Poignée de porte	1
			Lit	2
			Mains d'infirmiers	3
	Chirurgie bloc (A)-	Plaie		6

	(B)			
	Chirurgie bloc (B)	Voie centrale		3
	Chirurgie bloc (B)	Sonde urinaire		3
	Chirurgie bloc (A)- (B)	Environnement	Table de malade	3
			Poignée de porte	3
			Lit	3
				Totale : 37

Au niveau de l'hôpital d'Ain Témouchent, 6 prélèvements ont été effectués en réanimation, à partir des sondes urinaires, des salives, d'aspirations trachéales, et de l'environnement (**Tableau 5**).

Tableau 5 : Sites de prélèvement au niveau de l'hôpital Dr Benzerdjeb de Ain Témouchent

Hôpital	Services	Type de prélèvement		Nombre de prélèvement
Dr Benzerdjeb de Ain Témouchent	Réanimation	Trachéale		1
	Réanimation	Sonde urinaire		1
	Réanimation	Salive		1
	Réanimation	Environnement	Lit	1
			Mains d'infirmiers	1
			Appareil de ventilation	1
				Totale :6

Au niveau de l'hôpital de Beni Saf, 36 prélèvements ont été effectués dont 13 prélèvements en chirurgie (sondes urinaires, plaies et environnement), et 3 prélèvements en infectiologie (cathéter et environnement), 6 prélèvements en urgence (urines, aspirations trachéales et l'environnement) et 14 prélèvements en maternité (environnement) (**Tableau 6**).

Tableau 6 : Sites de prélèvement au niveau de l'hôpital 19 Mai 1962 de Beni Saf

Hôpital	Service	Type de prélèvement		Nombre de prélèvement
19 Mai 1962 de Beni Saf	Chirurgie	Sonde urinaire		7
	Chirurgie	Plaie		1
		Environnements	Poignée de porte	1
			Chariot de	2

			soins		
			Appareil de ventilation	2	
	Infectiologie	Cathéter			1
			Environnement	Lit	1
				Mains d'infirmiers	1
	Urgence	Trachéale			1
			Urine		1
		Environnement	Table opératoire	1	
			scialytique	1	
			Mains d'infirmiers	2	
	Maternité	Environnement	Chariot de soins	2	
			Table de malade	3	
			Appareil de ventilation	3	
			masque à O ₂	3	
			scialytique	3	
				Totale : 36	

3.2. Isolement et purification :

Après incubation, les boîtes de Mac Conkey et CHROMagar sont ensemencées par épuisement sur toute la surface, ensuite une incubation s'effectue à 37°C pendant 24 H.

3.3. Identification :

Le système VITEK®2 Compact a été utilisé pour l'identification des souches isolées y compris les BGN qui permet d'obtenir des résultats rapides et précis.

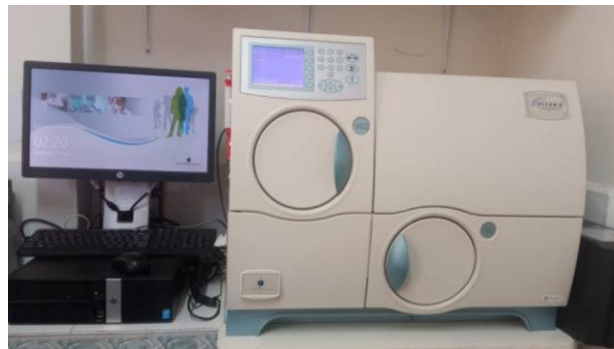


Figure 11 : Automate VITEK® 2Compact

Technique :

- 3 ml d'eau physiologique sont mis dans un tube à l'aide de la dispensette.
- Quelques colonies sont prélevées à partir d'une culture pure, et diluées dans le tube contenant l'eau physiologique.
- La suspension est agitée à l'aide d'un vortex.
- La densité est mesurée par un densitomètre qui doit être de 0,5 à 0,63.
- Les tubes remplis par la suspension sont introduits dans les puits de la cassette.
- Une carte d'identification est placée sur la cassette en plongeant les pailles de transfert dans les tubes.
- Le bouton est actionné pour lancer le remplissage après le chargement de la cassette dans l'instrument.
- Enfin, lire les codes à barres des cartes et de la cassette, les informations sont envoyées automatiquement au logiciel associé à la machine VITEK®.

3.4. Conservation :

A partir de chaque isolat pur, les souches sont conservées à 4 C° dans des tubes de gélose inclinée.

3.5. Antibiogramme :

La sensibilité aux antibiotiques a été déterminée par la technique de diffusion en milieu gélosé (Mueller-Hinton agar) selon les recommandations du comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM 2019).

Technique :

Quelques colonies sont prélevées à partir d'une culture pure de 18 à 24 heures, et diluées dans 5 ml de l'eau physiologique stérile, la suspension bactérienne est standardisée à 0,5 McFarland. Ensuite les boîtes de gélose MH sont ensemencées par écouvillonnage à partir de la suspension bactérienne préparée, les disques d'antibiotiques y sont déposés sur la gélose.

Les boîtes sont ensuite, incubées pendant 24 h à 37°C. Les différents diamètres des zones d'inhibition obtenues autour des disques d'antibiotiques sont mesurés. Les disques d'antibiotiques utilisés sont :

Ampicilline (AMP), Amoxicilline–acide clavulanique (AMC), Ticarcilline (TIC), Pipéracilline/Tazobactame (TZP), Céfazoline (CZ), Céfotaxime (CTX), Céfotaxidime (CAZ), Céfoxitine (CX), Ertapénème (ETR), Imipénème (IMP), Amikacine (AK), Gentamicine (GN), Ciprofloxacine (CIP), Triméthoprim- sulfaméthoxazole (SXT), Fosfomycine (FOS) et Chloramphénicol (C), Nitrofurantoïne (NFN), Tobramycine (TM).

□ **Antibiogramme par VITEK® 2**

Les souches ont fait l'objet de l'étude de la résistance aux antibiotiques par VITEK® 2. Il offre des résultats précis avec des concentrations minimales inhibitrices (CMI) de référence internationale.

Technique :

- La suspension bactérienne est transférée à l'aide d'une micropipette calibrée à 145µl et diluée dans 3ml d'eau physiologiques.
- Une carte d'antibiogramme, est placée sur la cassette en plongeant les pailles de transfert dans les tubes contenant la suspension bactérienne.
- Le bouton est actionné pour lancer le remplissage après le chargement de la cassette dans l'instrument.
- Les informations sont envoyées automatiquement au logiciel associé à la machine VITEK®.

Résultats et discussions

I. Résultats :

1. Répartition des souches

Sur un total de 79 prélèvements effectués au niveau des 3 hôpitaux, 82 souches ont été isolées dont 37 à Tlemcen, 34 à Beni saf et 8 à Ain Temouchent (tableau 6)

Tableau 6 : Sites de prélèvements et nombre de souches isolées

Hôpital	Service	Type de prélèvement		Nombre de prélèvement	Nombre de souches isolées
Centre hospitalo-universitaire Dr.Tidjani Damerdji de Tlemcen	Réanimation	Trachéale		5	7
	Réanimation	Urine		2	5
	Réanimation	Sonde urinaire		3	6
	Réanimation	Environnement	Poignée de porte	1	1
			Lit	2	1
			Mains d'infirmiers	3	3
	Chirurgie	Plaie		6	6
	Chirurgie	Voie centrale		3	1
	Chirurgie	Sonde urinaire		3	0
	Chirurgie	Environnement	Table de malade	3	4
			Poignée de porte	3	2
Lit			3	3	
Dr Benzerdjebde Ain Témouchent	Réanimation	Trachéale		1	2
	Réanimation	Sonde urinaire		1	3
	Réanimation	Salive		1	2
	Réanimation	Environnement	Lit	1	2
			Mains d'infirmiers	2	2
Appareil de ventilation			2	1	
19 Mai 962 de Beni Saf	Chirurgie	Sonde urinaire		7	5
	Chirurgie	Plaie		2	6
	Chirurgie	Environnements	Poignée de porte	1	0
			Chariot de soins	2	1
			Appareil de ventilation	2	0
	Infectiologie	Cathéter		1	0
	Infectiologie	Environnement	Lit	2	2

			Mains d'infirmiers	1	1
Urgence	Trachéale			1	1
Urgence	Urine			1	1
	Environnement	Table opératoire		2	2
		scialytique		1	0
		Mains d'infirmiers		2	4
Maternité	Environnement	Chariot de soins		2	2
		Table de malade		4	2
		Appareil de ventilation		2	0
		masque à O ₂		2	1
		scialytique		2	3

Sur les 82 bacilles à Gram négatif isolés durant la période de l'étude, 72 souches ont été identifiées dont 35 à Tlemcen, 26 à Beni saf et 11 à Ain Temouchent. Cependant, 10 souches sont non identifiées.

Sur ce total des souches isolées à partir de l'ensemble des prélèvements, le nombre de souches isolées est de 21 *Klebsiella spp*, 20 *Acinetobacter spp*, 13 *E.coli*, 9 *Pseudomonas spp*, 5 *Enterobacter spp*, 1 *Providencia stuartii*, 1 *Morganella morganii*, 1 *Pantoea spp*, 1 *Serratia marcescens* (Figure 12).

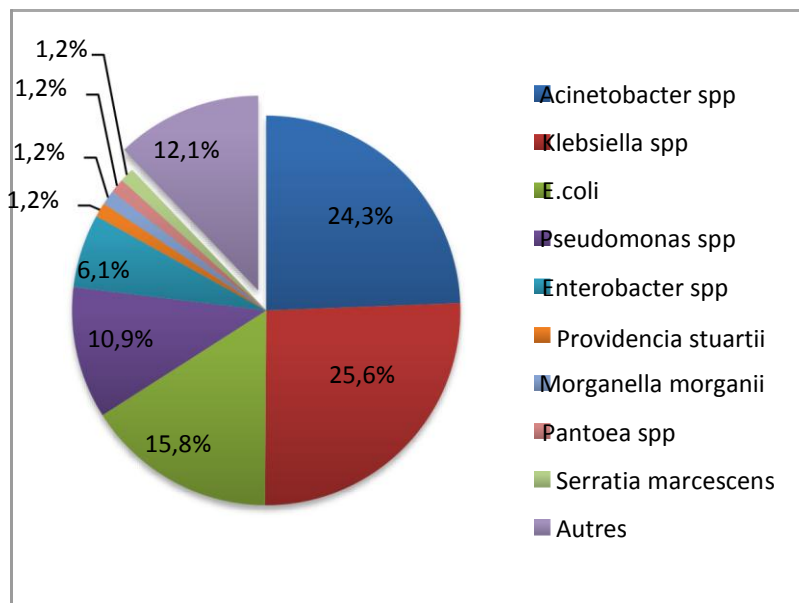


Figure 12 : Taux des différentes espèces sur l'ensemble des BGN

1.1. Répartition des entérobactéries selon leurs espèces

43 entérobactéries ont été identifiées parmi les bacilles à Gram négatif. La répartition des souches d'entérobactéries isolées a montré une prédominance de *Klebsiella spp* avec 21 souches soit (48,8%), suivie de *E.coli* avec 13 souches (30,2%), d'*Enterobacter spp* avec 5 souches (11,6%) et de *Morganella morganii*, *Providencia stuartii*, *Pantoea spp*, *Serratia marcescens* sont représentées avec une souche (2,3%) (figure 13).

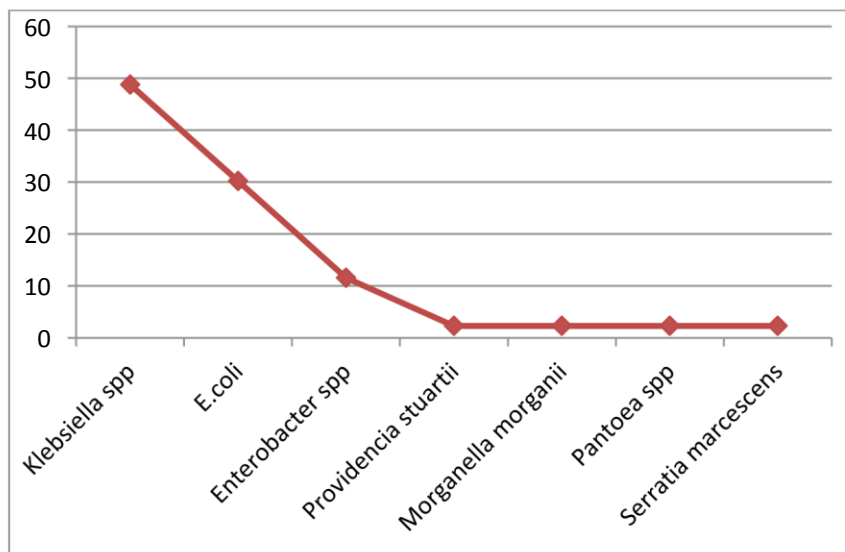


Figure 13 : Répartition de l'ensemble des espèces d'entérobactéries isolées

L'hôpital de Tlemcen présente une fréquence d'isolement élevée d'*Acinetobacter spp* et *Klebsiella spp*. Pour l'hôpital de Beni saf, *Acinetobacter spp* et *Klebsiella spp* gardent toujours la première place avec une augmentation de la fréquence d'isolement d'*E.coli* par contre l'hôpital d'Ain temouchent marque une diminution de la fréquence d'isolement d'*Acinetobacter spp* et d'*E.coli* mais *Klebsiella spp* est toujours l'espèce la plus prédominante (figure 14)

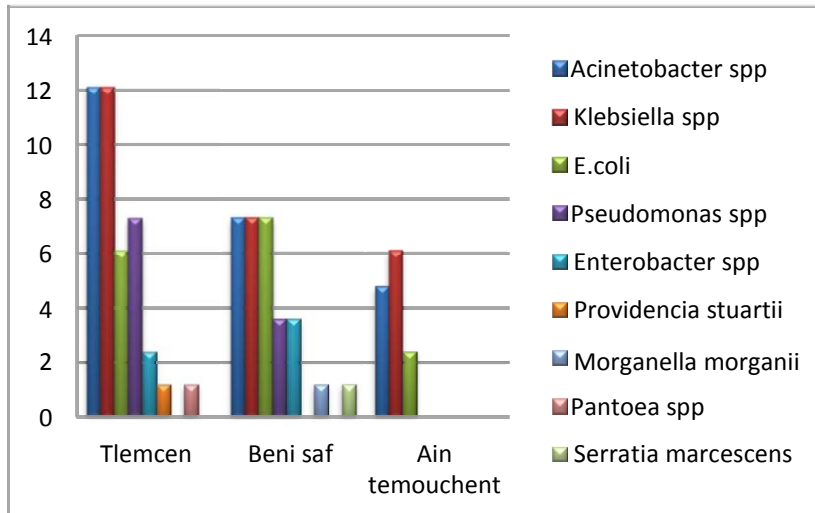


Figure 14 : Nombre de souches des différents BGN au niveau de chaque hôpital

1.2. Répartition des entérobactéries en fonction des hôpitaux

Parmi les 43 entérobactéries isolées au niveau de 3 hôpitaux, *Klebsiella spp* est la prédominante à Tlemcen et à Ain temouchent tandis qu'à Beni saf, *E.coli* et *Klebsiella spp* sont les espèces majoritaires (figure 15)

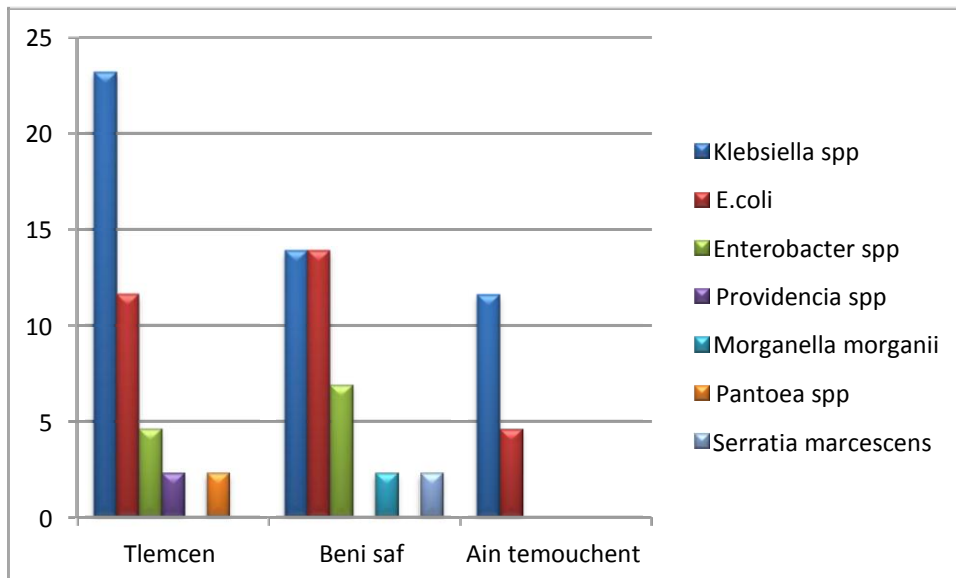


Figure 15 : Nombre de souches des entérobactéries au niveau de chaque hôpital

1.3. Répartition des entérobactéries en fonction des services

1.3.1. Répartition des entérobactéries au niveau du service de réanimation

L'étude de la distribution des souches d'entérobactéries identifiées est variable selon les services. En effet, au niveau de la réanimation de Tlemcen, *Klebsiella spp* occupe la première place avec 11.6%, suivie d'*E.coli* (6.9%) et d'*Enterobacter spp* (4.6%) puis la moins isolée *Providencia stuartii* (2.3%) et ceci avec un total de 11 souches d'entérobactéries (25.5%) (figure 16). Dans le service de réanimation d'Ain temouchent, *Klebsiella spp* est aussi l'espèce majoritaire (11.6%) suivie d'*E.coli* (4.6%) avec un total de 7 souches (16.2%) (figure 17)

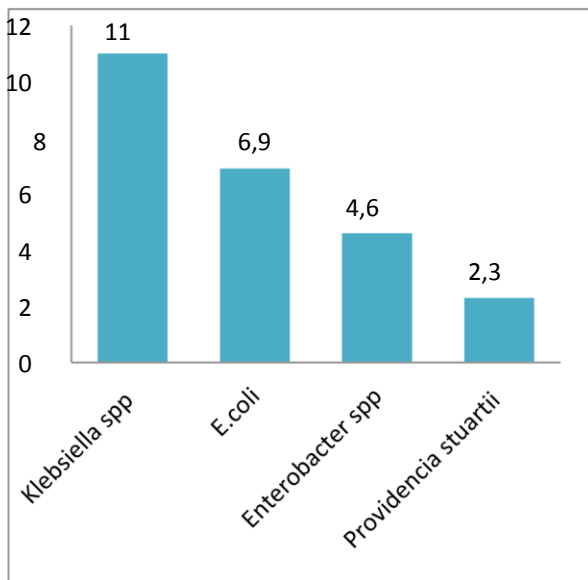


Figure 16 : Répartition des entérobactéries au niveau du service de réanimation – Tlemcen

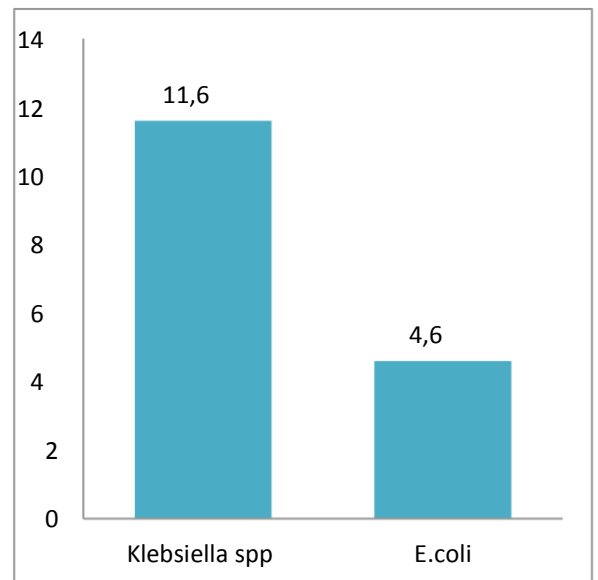


Figure 17 : Répartition des entérobactéries au niveau du service de réanimation – Beni saf

1.3.2. Répartition des entérobactéries au niveau du service de Chirurgie

Au niveau du service de chirurgie de Tlemcen, 8 souches d'entérobactéries (18.6%) ont été isolées, dont 11.6% de *Klebsiella spp*, 4.6% d'*E.coli* et 2.3% de *Pantoea spp* (figure 18). Pour le service de chirurgie de Beni saf, 8 souches ont été également isolées (18.6%), avec *Klebsiella spp*, *E.coli* et *Enterobacter spp* présentant la même fréquence d'isolement (4.6%), suivie de *Serratia marcescens* et de *Morganella morganii* (2.3%) (figure 19)

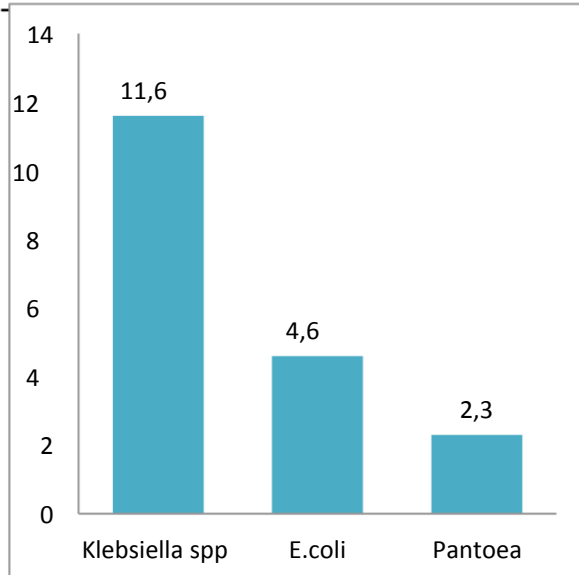


Figure 18: Répartition des entérobactéries au niveau du service de Chirurgie –Tlemcen

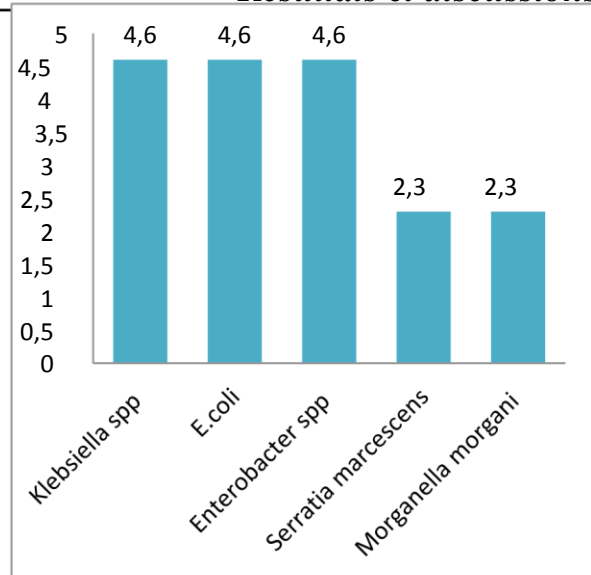


Figure 19: Répartition des entérobactéries au niveau du service de Chirurgie –Beni saf

1.3.3. Répartition des entérobactéries au niveau du service de maternité

Au niveau du service de maternité de Beni saf, 7 souches d’entérobactéries (16.2%) ont été isolées, dont 9.3% d’*E.coli* et 6.9% de *Klebsiella spp* (figure 20)

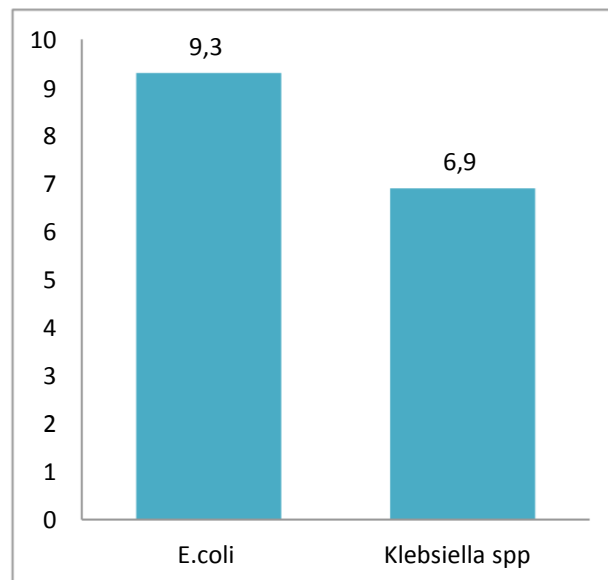


Figure 20 : Répartition des entérobactéries au niveau du service de maternité de Beni saf

1.3.4. Répartition des entérobactéries au niveau du service d’urgence

Au niveau du service d’urgence de Beni saf, 2 souches d’entérobactéries (4.6%) ont été

isolées, dont une souche *Enterobacter spp* (2.3%) et une souche *Klebsiella spp* (2.3%) (figure 21)

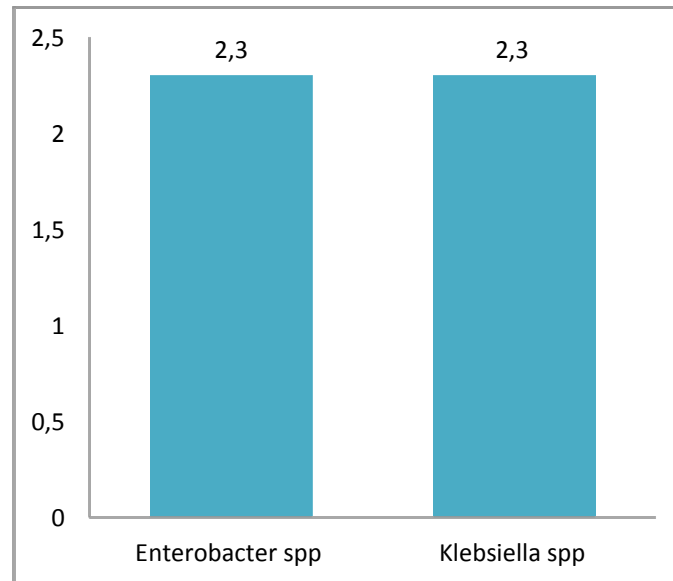


Figure 21 : Répartition des entérobactéries au niveau du service d'urgence de Beni saf

1.3.5. Répartition des entérobactéries au niveau du service d'infectiologie

Aucune entérobactérie n'a été identifiée.

1.4. Répartition des entérobactéries en fonction des prélèvements de l'hôpital de Tlemcen

Au niveau de l'hôpital de Tlemcen 8 types de prélèvements ont été réalisés, dont 4 prélèvements au niveau du service de réanimation et 4 autres types au niveau du service de chirurgie.

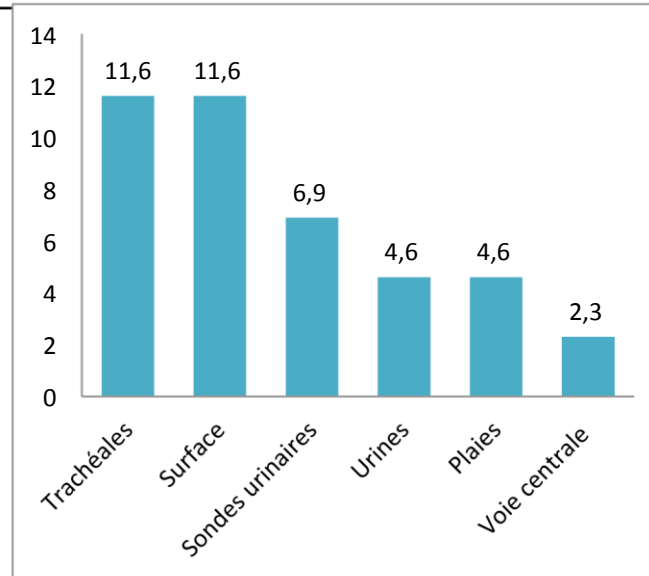


Figure 22 : Répartition des entérobactéries en fonction des prélèvements de l’hôpital de Tlemcen

La figure (22) montre que le taux d’isolement à partir des aspirations trachéales et de surface sont les plus importants (11,6 %), suivis des sondes urinaires (6.9%), puis les prélèvements des urines et des plaies chirurgicales qui présentent un même taux d’isolement (4,6%), et enfin la voie centrale (2,3%). La répartition des entérobactéries en fonction des prélèvements est résumée dans le tableau ci-dessous :

Tableau 7 : Répartition des Entérobactéries en fonction des prélèvements de l’hôpital de Tlemcen

	A.T	Urines	S.U	Plaies	Voie centrale	Surface « table »	Surface « lit »	Surface « mains »
<i>Klebsiella Spp</i>	2	1	1	2	1	1	-	1
<i>E.coli</i>	1	-	2	-	-	1	1	-
<i>Enterobacter spp</i>	2	-	-	-	-	-	-	-
<i>Providencia Stuarti</i>	-	1	-	-	-	-	-	-
<i>Pantoea spp</i>	-	-	-	-	-	1	-	-
Totale	5	2	3	2	1	3	1	1

A.T : aspiration trachéale ; S.U : sonde urinaire

1.5. Répartition des entérobactéries en fonction des prélèvements de l'hôpital de Beni saf

Au niveau de l'hôpital de Beni saf 7 types de prélèvements ont été réalisés, dont 2 prélèvements au niveau de service de chirurgie, 4 autres types au niveau du service de maternité et un seul prélèvement au niveau des urgences.

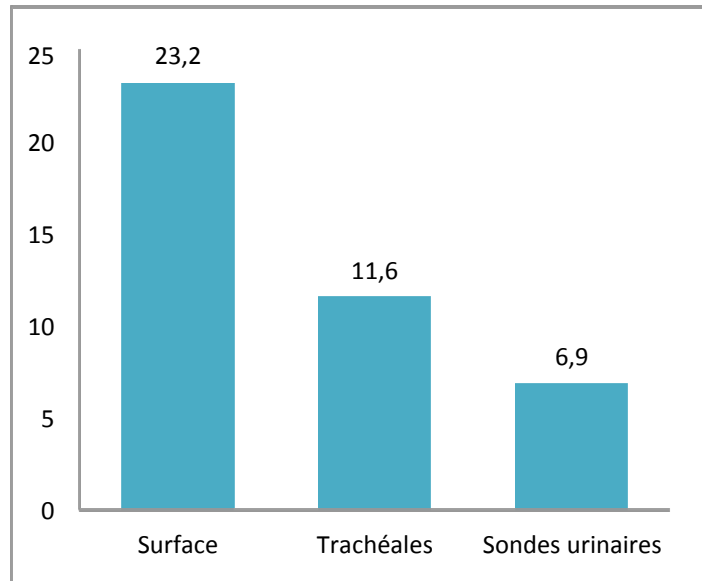


Figure 23: Répartition des Entérobactéries en fonction des prélèvements de l'hôpital de Beni saf

La figure (23) montre que le taux d'isolement à partir des prélèvements d'environnement occupe la première la place (23,2%), puis les prélèvements des plaies chirurgicales (11,6%), et enfin les sondes urinaires (6,9%). La répartition des entérobactéries en fonction des prélèvements est résumée dans le tableau ci-dessous :

Tableau 8 : Répartition des Entérobactéries en fonction des prélèvements de l'hôpital de Beni saf

	S.U	Plaies	Surface « table »	Scialytique	Chariot de soin	Masque d'O ₂	Surface « mains »
<i>Klebsiella spp</i>	1	1	2	-	1	-	1
<i>E.coli</i>	1	1	-	2	1	1	-
<i>Enterobacter</i>	-	2	-	-	-	-	1

<i>spp</i>							
<i>Morganella morganii</i>	1	-	-	-	-	-	-
<i>Serratia marcescens</i>	-	1	-	-	-	-	-
Totale	3	5	2	2	2	1	2

1.6. Répartition des entérobactéries en fonction des prélèvements de l'hôpital d'Ain temouchent

Au niveau de l'hôpital d'Ain temouchent 6 types de prélèvements ont été réalisés dans le service de chirurgie.

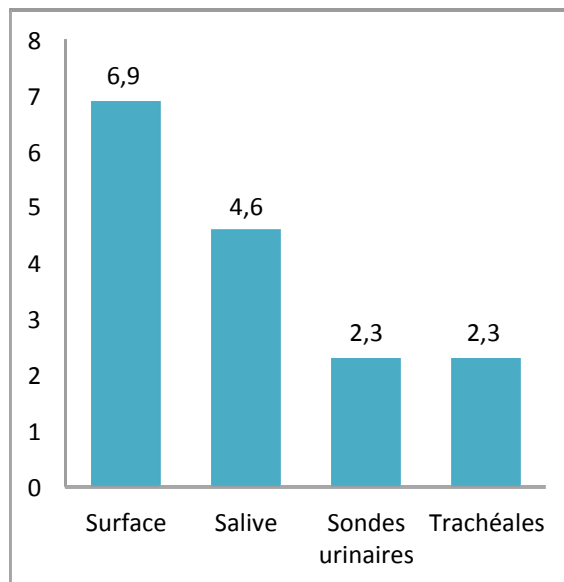


Figure 24 : Répartition des entérobactéries en fonction des prélèvements de l'hôpital de de Ain temouchent

La figure (24) montre que le taux d'isolement à partir des prélèvements d'environnement est le plus dominant (6.9%), suivi du prélèvement de salive (4.6%) puis les prélèvements de sondes urinaires, et d'aspirations trachéales qui présentent un même taux d'isolement (2.3%). La répartition des entérobactéries en fonction des prélèvements est résumée dans le tableau ci-dessous :

Tableau 9 : Répartition des Entérobactéries en fonction des prélèvements de l'hôpital d'Ain temouchent

	S.U	A.T	Appareil de ventilation	Surface « lit »	Surface « mains »	Salive
<i>Klebsiella spp</i>	1	1	1	-	1	1
<i>E.coli</i>	-	-	-	1	-	1
<i>Totale</i>	1	1	1	1	1	2

2. Résistance des entérobactéries aux antibiotiques

L'analyse du profil de la résistance de 14 souches d'entérobactéries montre un pourcentage élevé pour céfazoline, l'ampicilline, l'amoxicilline / Acide clavulanique, céfoxitine et gentamicine suivie de céfotaxime, céftazidime, triméthoprime/sulfaméthoxazole, nitrofurantoine, fosfomycine, ciprofloxacine, chloramphénicol, puis enfin imipénème, pipéracilline/tazobactame, ticarcilline. Les antibiotiques auxquels est marqué un faible taux de résistance sont ertapénème, amikacine et tobramycine (figure 25).

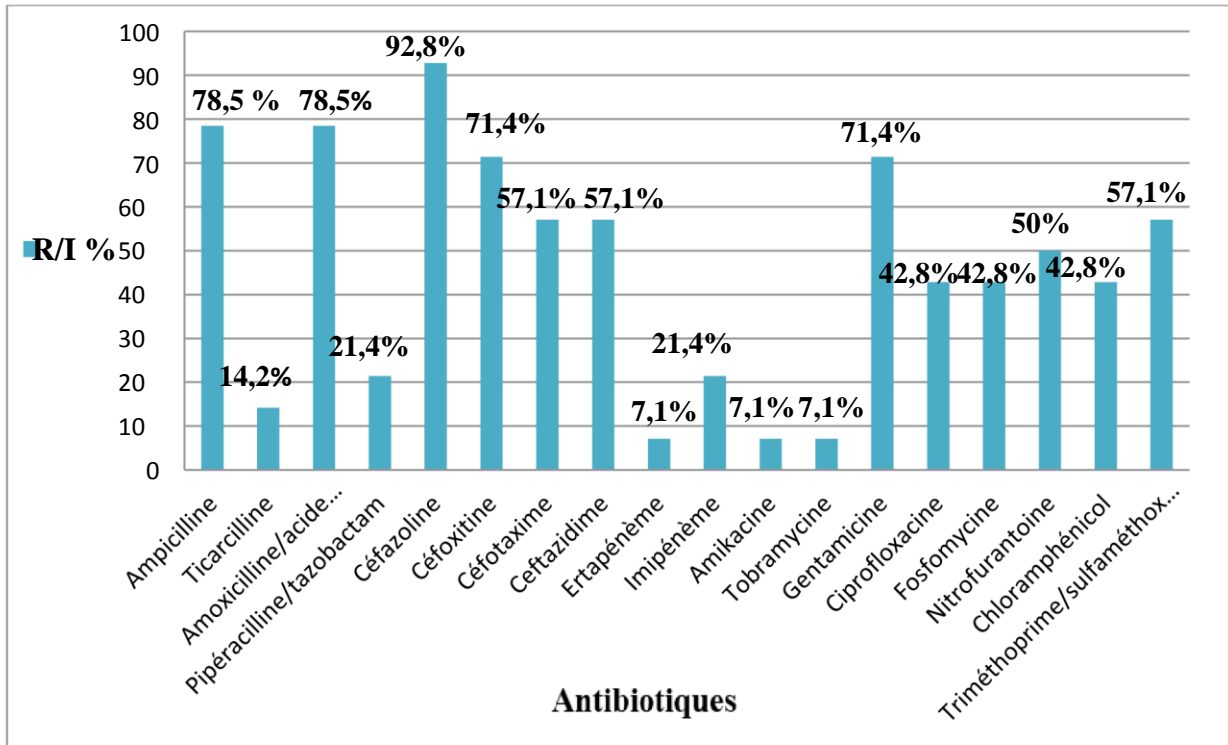


Figure 25 : Taux de résistance des entérobactéries isolées vis-à-vis des antibiotiques testés

2.1. Résistance aux antibiotiques chez *Klebsiella spp*

Antibiotique	Souche 1 (R ₁₆₋₁)		Souche 2 (R ₁₄)		Souche 3 (R ₂₋₁)		Souche 4 (R ₆₋₂)		Souche 5 (M ₄₋₁)	Souche 6 (R ₁₃₋₁)
	CMI	Interprétation	CMI	Interprétation	CMI	Interprétation	CMI	Interprétation	Interprétation	Interprétation
Ampicilline	>=32	R	>=32	R	>= 32	R	>= 32	R	R	R
Amoxicilline/acide clavulanique	16	I	>=32	R	16	I	>= 32	R	R	R
Pipéracilline/tazobactam	<=4	S	32	I	16	S	>=128	R	-	-
-Céfazoline	>=64	R	>=64	R	>=64	R	>=64	R	R	R
Céfoxitine	<=4	S	<=4	S	<=4	S	>=64	R	R	R
Céfotaxime	>=64	R	>=64	R	>=64	R	>=64	R	-	-
Ceftazidime	32	R	>=64	R	>=64	R	>=64	R	-	-
Ertapénème	<=0,12	S	<=0,12	S	<=0,12	S	>=8	R	-	-
Imipénème	0,5	S	1	S	<=0,25	S	>=16	R	-	-
Amikacine	<=2	S	4	S	<=2	S	4	S	-	-
Gentamicine	<=1	S	>=16	R	>=16	R	>=16	R	S	R
Ticarcilline	/	-	/	-	/	-	/	-	-	-
Tobramycine	/	-	/	-	/	-	/	-	S	R
Ciprofloxacine	1	S	>=4	R	>=4	R	>=4	R	-	-
Fosfomycine	64	R	64	R	32	S	>=256	R	-	-
Nitrofurantoïne	64	I	<=16	S	<=16	S	256	R	-	-
Chloramphénicol	16	I	8	S	4	S	>=64	R	-	-
Triméthoprime/sulfaméthoxazole	>=320	R	>=320	R	>=320	R	>=320	R	-	-

R : résistance ; S : sensible ; I : intermédiaire ; - : pas utilisé

Les souches 1,2 et 3 de *Klebsiella pneumoniae* ont été résistantes à l'ampicilline, l'amoxicilline+acide clavulanique, la céfazoline, la céfotaxime et la ceftazidime avec une sensibilité au céfoxitine. Le phénotype est en faveur d'une bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE).

La souche 4 de *Klebsiella pneumoniae* présente une nouvelle résistance qui touche toutes les pénicillines, les céphalosporines et les carbapénèmes, ce résultat pourrait être expliqué par la présence d'une carbapénémase.

Les souches 5 et 6 de *Klebsiella spp* ont marquées une résistance vis-à-vis de l'ampicilline, amoxicilline /acide clavulanique, C1G et C2G. Cette résistance s'explique par la production d'une céphalosporinase.

2.2. Résistance aux antibiotiques chez *Escherichia coli*

Antibiotique	Souche 7 (M1-1)		Souche 8	Souche 9
	CMI	Interprétation		
Ampicilline	16	I	R	R
Amoxicilline/acide clavulanique	>=32	R	S	S
Pipérazillane/ Ticarcilline	<=4	S	-	-
Céfazoline	>=64	R	R	R
Céfoxitine	>=64	R	R	R
Céfotaxime	<=0,25	S	-	-
Ceftazidime	0,25	S	-	-
Ertapénème	<=0,12	S	-	-
Imipénème	<=0,25	S	-	-
Amikacine	<=2	S	-	-
Gentamicine	<=1	S	R	R
Ticarcilline	/	-	R	R
Tobramycine	/	-	-	-
Ciprofloxacine	<=0,25	S	-	-
Fosfomycine	32	S	-	-
Nitrofurantoin	64	I	-	-
Chloramphénicol	8	S	-	-
Sulfaméthoxazole	<=20	S	-	-

La souche 7 d'*E.coli* marque une résistance à l'ampicilline et l'association Amoxicilline + acide clavulanique, céfazoline et céfoxitine . Cette résistance s'explique par la production d'une céphalosporinase (pas de récupération d'activité par l'acide clavulanique). Il est important de noter que *E.coli* possède naturellement un céphalosporinase chromosomique (AMPc) non inductible.

Les souches 8 et 9 d'*E.coli* ont présenté le même profil de résistance .Ces souches ont été résistantes à l'ampicilline, ticarcilline, C1G , C2G mais ils sont sensibles à amoxicilline /acide clavulanique. Le phénotype est en faveur d'une pénicillinase.

2. 3. Résistance aux antibiotiques chez *Enterobacter cloacae*

Antibiotiques	Souche 10 (B8)		Souche 11 (C7-1)	
	CMI	Interprétation	CMI	Interprétation
Ampicilline	-	-	-	-
Amoxicilline/acide clavulanique	≥ 32	R	≥ 32	R
Pipéracilline/tazobactam	16	S	16	S
Céfazoline	≥ 64	R	≥ 64	R
Céfoxitine	≥ 64	R	≥ 64	R
Céfotaxime	≥ 64	R	≥ 64	R
Ceftazidime	32	R	32	R
Ertapénème	$\leq 0,12$	S	0,25	S
Imipénème	$\leq 0,25$	S	$\geq 0,25$	S
Amikacine	4	S	4	S
Gentamicine	≥ 16	R	≥ 16	R
Ciprofloxacine	1	S	≥ 4	R
Fosfomycine	≤ 16	S	64	R
Nitrofurantoïne	64	I	≤ 16	S
Chloramphénicol	≥ 64	R	8	S
Triméthoprime/sulfaméthoxazole	≥ 320	R	≥ 320	R

Les souches d'*Enterobacter cloacae* ont présenté le même profil de résistance. Ces souches ont révélé une résistance à l'amoxicilline+ acide clavulanique, au céfotaxime, ceftazidime, céfazoline et au céfoxitine par production naturelle d'une bêta-lactamase chromosomique de classe C (céphalosporinase inductible AmpC). Cette résistance s'explique alors par la

production à haut niveau de cette céphalosporinase (déréprimée), qui est un mécanisme fréquent chez les souches d'*Enterobacter*.

2. 4. Résistance aux antibiotiques chez *Serratia marcescens*

Antibiotique	Souche 12 (C5.2)	
	CMI	Interprétation
Ampicilline	-	-
Amoxicilline/acide clavulanique	≥ 32	R
Pipéracilline/tazobactam	-	-
Céfazoline	≥ 64	R
Céfoxitine	8	R
Céfotaxime	≥ 64	R
Ceftazidime	32	R
Ertapénème	$\leq 0,12$	S
Imipénème	-	-
Amikacine	8	S
Gentamicine	≥ 16	R
Ciprofloxacine	≥ 4	R
Fosfomycine	32	S
Nitrofurantoïne	128	R
Chloramphénicol	16	I
Triméthoprime/sulfaméthoxazole	≥ 320	R

La souche de *Serratia marcescens* est résistante à l'ampicilline, l'amoxicilline+ acide clavulanique, la céfazoline, la céfotaxime, la ceftazidime et céfoxitine. La souche présente un phénotype en faveur d'une céphalosporinase hyperproduite.

2.5. Résistance aux antibiotiques chez *Providencia stuartii*

Antibiotique	Souche 13 (R7)	
	CMI	Interprétation
Ampicilline	≥ 32	R
Amoxicilline/acide clavulanique	-	-
Pipéracilline/tazobactam	≥ 128	R
Céfazoline	≥ 64	R

Céfoxitine	16	I
Céfotaxime	≥ 64	R
Ceftazidime	≥ 64	R
Ertapénème	0,25	S
Imipénème	≥ 16	R
Amikacine	≥ 64	R
Gentamicine	≥ 16	R
Ciprofloxacine	≥ 4	R
Fosfomycine	64	R
Nitrofurantoïne	128	R
Chloramphénicol	≥ 64	R
Triméthoprime/ sulfaméthoxazole	≥ 320	R

La souche *Providencia stuartii* présente une résistance à l'ampicilline, la pipéracilline/tazobactam, la céfazoline, la céfotaxime, ceftazidime et céfoxitine. Il est important de noter que *P.stuartii* possède naturellement un céphalosporinase chromosomique (AMPc) à bas niveau inductible. La souche est alors du phénotype céphalosporinase hyperproduite.

2.6. Résistance aux antibiotiques chez *Morganella morganii*

Antibiotique	Souche 14 (C1-2)	
	CMI	Interprétation
Ampicilline	≥ 32	R
Amoxicilline/acide clavulanique	≥ 32	R
Pipéracilline/ tazobactam	≤ 4	S
Céfazoline	≥ 64	R
Céfoxitine	8	S
Céfotaxime	$\leq 0,25$	S
Ceftazidime	$\leq 0,12$	S
Ertapénème	$\leq 0,12$	S
Imipénème	2	I
Amikacine	4	S
Gentamicine	2	S
Ciprofloxacine	$\leq 0,25$	S
Fosfomycine	≥ 256	R
Nitrofurantoïne	64	R
Chloramphénicol	16	I

Triméthopri me/ sulfaméthoxazole	<=20	S
--	------	---

La souche *Morganella morganii* est résistante à l'ampicilline, l'amoxicilline+ acide clavulanique et la céfazoline, ce résultat est expliqué par la présence d'une céphalosporinase chromosomique à bas niveau (phénotype sauvage).

II. Discussion :

Les entérobactéries sont des bacilles à Gram négatif, ubiquistes et constituent l'un des groupes les plus fréquemment rencontrés en pathologie infectieuse, et jouent un rôle essentiel dans les infections transmises en milieu hospitalier.

Nos souches ont été isolées au niveau de trois hôpitaux (Tlemcen, Ain temouchent, Beni saf), dans différents services hospitaliers. 82 bacilles à Gram négatif ont été isolés. Les entérobactéries dominent dans notre étude avec une fréquence d'isolement de 52.4% (43 souches) par rapport à 47.5% des bacilles à Gram négatif (BGN) non fermentant. Dans une étude réalisée par Souna en 2011 à l'hôpital de Sidi Bel Abbés, 140 entérobactéries ont été identifiées sur un total de 240 bacilles à Gram négatif (Souna, 2011)

Les résultats révèlent que les entérobactéries sont les espèces les plus isolées avec une fréquence de (52.4%), Elles sont suivies par *Acinetobacter spp* avec (24.3%). Le pourcentage le plus faible est constaté avec *Pseudomonas spp* (10.9%), et (12.1%) des bactéries non identifiées. Essayegh et son équipe (2014) ont trouvé que les entérobactéries occupent la première place avec une fréquence d'isolement de (35,7%) suivies par *Acinetobacter baumannii* avec (22,2%), puis *Pseudomonas aeruginosa* avec (15,1%) (**Essayegh et al., 2014**)

Parmi les entérobactéries trouvées au niveau de 3 hôpitaux, *Klebsiella spp* occupe la première place avec 21 souches (48,8%), suivie d'*E.coli* avec 13souches (30,2%), ensuite *Enterobacter spp* avec 5 souches (11,6%). L'étude réalisée par Ayad en 2011 a montré qu'*Escherichia coli* occupe la première place avec 40.2%, suivie de *Klebsiella pneumoniae* 39.3% puis *Enterobacter cloacae* 12.5%. (**Ayad, 2011**)

Parmi les trois hôpitaux, l'hôpital de Tlemcen occupe la première place avec 19 souches (44,1%), puis l'hôpital de Beni saf avec 17 souches (39,5%), suivi de l'hôpital d'Ain temouchent qui représente le pourcentage le plus faible avec 7 souches (16,2%).

Les souches que nous avons identifiées ont été isolées dans plusieurs services (Réanimation, chirurgie, Maternité, Infectieux et Urgence). Le service de réanimation de Tlemcen semble être le plus incriminé car 25,5% des souches proviennent de ce service, suivi du service de chirurgie de Tlemcen et Beni saf qui ont présenté le même taux d'isolement (18,6%), ensuite le service de maternité de Beni saf et service de réanimation d'Ain temouchent avec un taux similaire de (16,2%), et le service d'urgence de Beni saf qui présente le taux le plus faible (4,6%). **Souna en 2011**, a trouvé qu'au niveau du service de réanimation, 39 souches d'entérobactéries (27.8%) ont été isolées, 37 souches (26.4%) ont été collectées au niveau du service de chirurgie et 64 souches (45.7%) ont été isolées à partir de divers services

Nos résultats montrent que 41.8% des souches sont isolées à partir de prélèvement des surfaces, 16.2% à partir de sondes urinaires, 13.9% à partir de prélèvement des plaies et aspirations trachéales, 4.6% à partir des urines et salive et 2.3% à partir de voie centrale. Dans l'ensemble des entérobactéries isolées, *Klebsiella spp* et *Escherichia coli* ont été isolées dans tous les types de prélèvement. Ces résultats confirment le caractère ubiquitaire de ces deux germes. **Bahlouli et Idiri (2015)** ont trouvé que la quasi-totalité des souches collectées (95,1%) sont isolées à partir de prélèvement urinaire.

En effet, nos résultats montrent un taux de résistance considérable à la majorité des antibiotiques testés. Les 14 souches testées montrent un pourcentage élevé pour céfazoline, l'ampicilline, l'amoxicilline / Acide clavulanique, céfoxitine et gentamicine suivie de céfotaxime et céftazidime . D'après nos résultats l'amikacine, la tobramycine et l'ertapénème sont les antibiotiques les plus actifs sur les entérobactéries, c'est pareil pour les résultats obtenus par **Gangoue Piebouji en 2007** et **Wu avec son équipe en 2007**, et contrairement aux résultats obtenus par **Tidrarine en 2019** qui ont rapporté un taux de résistance de 32% pour l'amikacine .

L'analyse des phénotypes de résistance aux β -lactamines des entérobactéries révèle les résultats suivants : Trois souches de *Klebsiella spp* étudiées sont productrices de β -lactamase à spectre élargi (BLSE), Deux souches d'*E.coli* ont été identifiées comme productrices de pénicillinases, Deux souches d'*Enterobacter cloacae* présentent le phénotype de céphalosporinase à haut niveau, *Morganella morganii* est productrice de céphalosporinase à bas niveau, *Serratia marcescens* et *Providencia stuartii* présentent le phénotype de céphalosporinase hyperproduite, Une souche de *Klebsiella spp* montre le phénotype de carbapénémase, et deux souches de *Klebsiella spp* et une souche d'*E.coli* ont été détectée

avec le phénotype de céphalosporinase . L'étude de **Ababsa et Belloula en 2019** montre que le phénotype de résistance β -lactamases à spectre étendu (BLSE) a été mis en évidence chez *Klebsiella spp*, et la production de céphalosporinase à haut niveau a été observé chez *Enterobacter spp* , alors que le phénotype Pénicillinase à haut niveau (PHN) a été déterminé chez *E.coli* .

Conclusion

Conclusion

La résistance aux antibiotiques est actuellement l'une des plus grandes menaces pour la santé mondiale, affectant les individus de tous âges et dans tous les pays. De nouveaux mécanismes de résistance émergent et se propagent à l'échelle mondiale, compromettant notre capacité à traiter efficacement les maladies infectieuses courantes. Cependant, ces dernières décennies ont été marquées par une augmentation considérable de la résistance de certaines entérobactéries.

Au cours de la période d'étude, 43 d'entérobactéries ont été isolées à partir de différents services au niveau de 3 hôpitaux : Tlemcen, Beni saf et Ain Temouchent. Les trois espèces qui ont été les plus isolées sont : *Klebsiella spp* (48,8%), *Escherichia coli* (30,2%), *Enterobacter spp* (11,6%), les autres espèces (*Serratia marcescens*, *Providencia stuartii*, *Morganilla morganii*, *Pantoea spp*) sont présentes avec des taux relativement faibles de 2,3%. D'après les résultats de ce travail, l'hôpital de Tlemcen présente une fréquence élevée des entérobactéries (44,1%).

L'activité antibactérienne a été testée sur les souches isolées avec les méthodes de diffusion des disques sur milieu gélosé et le système VITEK® compact. Ces souches ont présenté des phénotypes de résistance à une ou plusieurs familles d'antibiotiques en particulier les bêta-lactamines, les aminosides, les quinolones, et le triméthoprim/sulfaméthoxazole. En revanche, l'ertapénème, la tobramycine et l'amikacine restent les molécules les plus actives.

Les entérobactéries peuvent se propager rapidement dans les établissements de soins de santé, ce qui entraîne des infections nosocomiales. La transmission de ces bactéries peut se produire de plusieurs manières notamment lorsqu'un patient infecté ou porteur sain est en contact avec une autre personne sans se laver les mains auparavant. Aussi par contact indirect, si une surface contaminée est touchée par une personne, celle-ci peut ensuite transmettre les bactéries à d'autres surfaces ou à d'autres personnes. Les entérobactéries se propagent d'un patient à un autre via des instruments médicaux réutilisables non correctement nettoyés ou stérilisés. Les travailleurs de la santé peuvent jouer un rôle dans la transmission des entérobactéries s'ils ne respectent pas les mesures d'hygiène appropriées, notamment le lavage des mains régulier et l'utilisation d'équipements de protection individuelle tels que des gants, des masques et des blouses.

Afin de lutter contre des infections, il faut respecter l'hygiène des mains en insistant sur les zones entre les doigts et sous les ongles, afin de déloger et d'éliminer les bactéries ainsi qu'une mise en œuvre de protocoles de prévention entre les patients, le personnel soignant et l'environnement hospitalier. Par ailleurs, l'utilisation appropriée des antibiotiques, est essentielle pour prévenir la transmission des entérobactéries résistantes (commensales ou pathogènes).

Les perspectives de ce travail doivent porter sur les aspects suivants :

- Utiliser les techniques de diagnostic plus rapides et plus précises peut aider à identifier rapidement les infections à entérobactéries et à sélectionner les traitements appropriés. Ainsi de nouvelles stratégies de lutte contre la résistance aux antibiotiques.
- Développer de nouveaux antibiotiques efficaces pour lutter contre les infections causées par les entérobactéries et d'autres bactéries pathogènes.
- La mise en place dans nos laboratoires des tests spécifiques de recherche des bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) et AmpC afin de mettre en évidence les différents phénotypes de résistances.

Références bibliographiques

- Ababsa,A . Belloula,B . (2019). Evaluation de l'antibiorésistance des entérobactéries en milieu hospitalier. Université Larbi Ben M'Hidi Oum El Bouaghi .
- Alain R., Bernard J.2002. Entérobactéries. Editions lavoisier,Paris, France, p38.
- Ambler, R.P.(1980) "The structure of β -lactamases" . Philos Trans R Soc Lond B BiolSci; 289: 321–331
- Amier, A. (2009). Isolement et identification des souches de *Serratia marcescens* productrice de BLSE. Mémoire master : Microbiologie Générale et Biologie Moléculaire des Microorganismes. Constantine : Université Mentouri Constantine. p6.
- Avril J., Dabernat H., Denis F., Monteil H. 2000. Bactériologie clinique. 3^{ème}édition. Ellipses. Paris. p171-229.
- Avril J-L., Henry D., François D et Henri M.1992. Enterobacteriaceae. Bactériologie clinique.2^{ème}édition. p149-151-153,156, 163, 166, 168,183-185,187-192,198.
- Avril L., Darberna H., Denis F., Monteil H. 200017. Bactériologie clinique, 3^{ème} génération. Paris: Ellipses édition Marketing S.A.p171-172.
- Ayad, A. (2011). Etude la résistance aux antibiotiques des entérobactéries a CHU Tlemcen (Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de Magister en Biologie). Université Abou Bekr Belkaid – Tlemcen.
- Azargun B., Gholizadeh P., Sadeghi V., Hosainzadegan H., Tahriz V., Memar M.P., Promohammad A., Eyvazi S. 2020. Molecular mechanisms associated with quinolone resistance in Enterobacteriaceae: review and update. Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 114(10):770-781.
- Azargun R., Gholizadeh P., Sadeghic V., Hosainzadegana H., Tarhrizd V., Memare M.Y., Pormohammadf A., Eyvaz S.2020. Molecular mechanisms associated with quinolone resistance in Enterobacteriaceae: review and update . Trans R Soc Trop Med Hyg . (10):770-781
- Baba Ahmed kazi tani , G Arlet .2014.Actualité de la résistance aux antibiotiques chez les bacilles à Gram négatif en Algérie volume 62 ;169
- Bahlouli, Samia. Idiri, Narima (2015). Criblage de souches d'entérobactéries productrices de carbapénèmases au niveau des laboratoires d'analyses médicales de la wilaya de Béjaia (MEMOIRE DE MASTER). Université A. MIRA – Bejaia
- Barrial K, Scotet J., 2006 - Classification raisonnée des β -lactamases chez les bacilles Gram négatif. Perspective d'évolution. Tiguaud de bactériologie
- Barrial. K. et Scotet. J. 2005. Classification raisonnée des β -lactamases chez les bacilles à Gram négatif, Perspectives d'évolution. Encadrement : Dr Sylvestre TIGAUD. DES BACTERIOLOGIE, Semestre Hiver; 05(06): 1-18
- Belbel Z. 2014. Evaluation de la résistance aux antibiotiques des souches de *Klebsiella pneumoniae* isolées dans les hôpitaux de la ville d'Annaba. Thèse de doctorat. Université Badji Mokhtar-Annaba
- Belmeddah K. et Bentassa A. 2012. Caractérisation des β -lactamases à spectre élargi sécrétées par les entérobactéries à l'Ehs Salim Zemirli ; université d'Alger–Iben youcef Benkhedda faculté de medecine département de pharmacie

- Benzeggouta N. 2005. Etude de l'activité antibactérienne des huiles infusées de quatre plantes médicinales connues comme aliments. Mémoire de magister. Université Mentouri de Constantine. p118
- Bonnet R.2004.Growing group of extended-spectrum beta-lactamases: the CTX-M enzymes. *Antimicrob Agents Chemother.*48(1):1-14.
- Boulant E., Davin-Regli A., Pagès JM., Bolla JM. Les pompes d'efflux, mécanisme de résistance bactérien. *Revue Francophone des laboratoires.* 2020. (519) : 38-49
- Bouskraoui M., Zouhair S., Sora N., Benaouda A., Zerouali K., Mahmoud M.2017. *Guide Pratique Des Bactéries pathogènes.*p 22.
- Bouyahya A., Bakri Y., Et-Touys A., Talbaoui A., Khouchlaa A., Charfi S., Abrini J.,Dakk N.2017 . Résistance aux antibiotiques et mécanismes d'action des huiles essentielles contre les bactéries. *Lavoisier SAS* . p 1
- Bradford P.A.2001. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century : characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clinical Microbiology Reviews*, 14 : 933-951
- Bush K. Jacoby GA. Updated Functional Classification of-Lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2009. 54(3) : 969-976
- Bush K. Past and Present Perspectives on β -Lactamases. *Antimicrob Agents*
- Bush, K., Jacoby, G.A.(2009) "Updated Functional Classification of β Lactamases".*Antimicrobial Agents and C*
- Bush, K., Jacoby, G.A., Medeiros, A.A.(1995) "A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure". *Antimicrobial Agentsand Chemotherapy*, 39(6) : 1211-1233
- Carbonnelle B., Denis F., Marmonier A., Pinon G. et Vargues R. 1987. *Bactériologie Médicale : Techniques usuelles.* SIMEP SA. Paris. p.146, 155.
- Carip C. 2008. *Microbiologie hygiène base microbiologiques de la diététique.* Edition Tec & Doc Lavoisier, Paris. p429.
- Carip C., Dorsainvil E., Salavert M-H. et al. (2008).*Microbiologie hygiène : Bases*
- Cavallo, J.D., Fabre, R., Jehl, F., Rapp, C., and Garrabé, E. 2004. *Bêtalactamines.* EMC-Mal Infect 1: 129–202
- Cesur S., Demiröz A.P.2013. Antibiotics and the mechanisms of resistance to antibiotics . *Medical Journal of Islamic Worl Academy of Sciences* 21:4.
- *Chemother.* 2018;62(10). doi:10.1128/AAC.01076-18
- Comte D, Petitpierre S, Spertini F, Bart P.-A., 2012 - Allergie aux b-lactamines. *Revue Médicale Suisse*
- Cristian C. 2008. *Microbiologie Hygiène Base microbiologiques de la diététique.* Ed. TEC & DOC Lavoisier, Paris. p.76 -86, 257.
- Delarras C., Bernard T., Joëlle D.2010 *Surveillance sanitaire et microbiologique des eaux : Réglementation, Micro-organismes, Prélèvements, Analyses .2^{eme} édition.* Paris : Tec & Doc Lavoisier.p 92
- Delarras C.2014. *Pratique En Microbiologie De Laboratoire : Recherche De Bactéries et de levures-moisissures .* Paris : Tec & Doc Lavoisier.p233-239

- Demoré B., Grare M., Duval R.2012. Pharmacie clinique et thérapeutique.4ème édition. Chapitre 40: Généralités sur les antibiotiques par voie systémique et principes d'utilisation. Paris. Elsevier Masson. : 801-838
- Denis F., Cattoir V., Martin., Poly M.C.2016.Bactériologie médicale: Techniques usuelles. Elsevier Masson.p304 – 321.
- Denis F.; Ploy C. M.; Martin C.; Bingen E. et Quentin R. 2007. Bactériologie médicale : Techniques usuelles. Ed. Elsevier Masson SAS. p.335-401.
- Doi Y, Wachino JI, Ishiguro M, Kurokawa H, Yamane K, Shibata N, Shibayama K, Yokoyama K, Kato H, Yagi T, Arakawa Y. (2004). Inhibitor-sensitive Ampc β lactamase variant produced by an Escherichia coli clinical isolate resistant to oxyiminocephalosporins and cephamycins. Antimicrobiol agents chemother. 48 (7):2652-2658.
- Doi Y. et Arakawa Y. 2007. 16S ribosomal RNA methylation: emerging resistance mechanism against aminoglycosides. Clin Infect Dis; 45: 88–94.
- Douhan H.2021. Les infections à Entérobactéries, épidémiologie et diagnostic bactériologique. Thèse de doctorat : pharmacie .Rabat : Université Mohammed VRabat .p143
- Dufour J-P. 2005. Les diarrhées du macaque cynomolgus (Macaca fasciculaires): essai de prophylaxie dans un élevage de l'île Maurice. Université Paul-Sabatier De Toulouse. Thèse pour obtenir le grade de docteur vétérinaire.p65.
- Durante-Mangoni E., Grammatikos A., Utili R. et Falagas M.E. 2009. Do we still need the aminoglycosides? International Journal of Antimicrobial Agents; 33: 201-205.
- Erika Boulant, Anne Davin-Regli, Jean-Marie Pagès, Jean-Michel Bolla, Les pompes d'efflux, mécanisme de résistance bactérien, Revue Francophone des Laboratoires, Volume 2020, Issue 519, 2020, Pages 38-49, ISSN 1773-035X
- Essayagh M, Essayagh T, Essayagh S, et El Hamzaoui. Épidémiologie de l'infection des plaies des brûlés de Rabat, Maroc : expérience de trois ans. Med Sante Trop 2014 ; 24 : 157-164. doi:10.1684/mst.2014.0315.
- Etebu, E., Arikekpar, I.2016.Antibiotics: Classification and mechanisms of action with emphasis on molecular perspectives".Int. J. Appl. Microbiol. Biotechnol. Res,90-101
- Ezaitouni F., Rhou H., Benamar L., Ouzeddoun N., Bayahya R. et Balafrej L. 1999. Rein et aminosides. Médecine du Maghreb n°77.p11-12.
- Falagas M.E., Kavvadia P.K., Mantadakis E., Kofteridis D.P., Bliziotis I.A., Saloustros E., Maraki S., Samonis G.2006. Morganella morganii infections in a General Tertiary Hospital. Infection, 34 : 315-321
- Fauchère J. L et Avril J. L., 2002. Bactériologie générale et médicale. Ed Ellipses. Paris.p260- 368
- Fauchere, J.L.1997. BACTERIOFICHES: Techniques en bactériologie clinique. Paris: Ellipses.p39-43.
- Fleming, A. 1929 .On the antibacterial action of cultures of a penicillium with special reference to their use in the isolation of B. Influenza". Bull World Health Organ 2001;79:780-790.

- Freney J., Renaud F., Hansen W., Bollet C.2000. Précis de bactériologie clinique. Paris: Editions EKA.p1107.
- Gadou V.2019.Epidémiologie moléculaire des Entérobactéries productrices de β lactamses a spectre élargi résistantes aux aminosides et aux fluoroquinolones dans le district d'Abidjan. Cote d'ivoire. Thèse de Doctorat : Biologie fonctionnelle et Moléculaire. Abidjan. Cote d'ivoire : Université Félix Houphouët biogny.p9
- Ganapathy H., Pal S.K., Teara L., Dziewulski P.2010.Use of colistin in treating multi-resistant Gram-negative organisms in a specialised burns unit. 36(4):522-7.
- Gangoue Pieboji J. 2007. Caractérisation des β -lactamases et leur inhibition par les extraits des plantes médicinales. Centre d'ingénierie des protéines. Université de Liège. Thèse de doctorat. p 1-27.

- Gangoue-Piéboji J, Koulla-Shiro S, Ngassam P, Adiogo D, Ndumbe P., 2006 - Antimicrobial activity against gram negative bacilli from Yaounde Central Hospital, Cameroon. African Health Sciences 6(4): 232–5.
- Gauzit R. 2011.Actualités en antibiothérapie-Aminosides toujours et encore : bon usage et suivi thérapeutique - SRLF et Springer-Verlag France.20:S290
- Geneviève L.2001.Les quinolones : des années soixante à aujourd'hui Pharmactuel.p34-40 Sylvie C.2009.La résistance aux antibiotiques : un enjeu de santé publique important . Pharmactuel.42 ;9-10
- Geo F.B., Karen C. C., Janet S. B., Morse A.S.2007.Medical Microbiology (Jawetz, Melnick & Adelberg) 24 édition McGraw-Hill Medical.p249- 255
- George M.G., Don J.B., Krieg N.R., James T. S.2005. Bergey's Manual® of Systematic Bacteriology Volume 2: The Proteobacteria, Part B: The Gammaproteobacteria. 2nd edition . Springer.p588-838
- George M.G., Don J.B., Krieg N.R., James T. S.2005. Bergey's Manual® of Systematic Bacteriology Volume 2: The Proteobacteria, Part B: The Gammaproteobacteria. 2nd edition . Springer.p588-838
- Ghafourian, S., Sadeghifard, N., Soheili, S., Sekawi, (2015). Z. “Extended Spectrum Betalactamases : Definition, Classification and Epidemiology”. Curr. Issues Mol. Biol, 17 :11-22
- Gharout-Sait A. 2016. Etude de la résistance aux antibiotiques des souches d'Entérobactéries Hospitalières et Communautaires. Thèse de doctorat. Bejaia, Algérie. Université A.MIRA. p195
- Hacker J.1992. Role of fimbrial adhesins in the pathogenesis of Escherichia coli infections. Canadian Journal of Microbiologie. 38 (7): 720-727
- Hansen DS, Aucken H M, Abiola T, Abiola T, Podschun R.2004. Rocommended test panel for differentiation of klebsiella species on the basis of a trilateral interlaboratory evaluation of 18 biochemical tests. Journal of Clinical Microbiology. 42 (8): 3665-3669.
- Haouachi R. 2018.Etude de la résistance aux antibiotiques des bactéries à gram négatif productrices de bêta-Lactamase à spectre étendu ou élargi au niveau du CHU-

- BENBADIS Constantine. Mémoire de Master Professionnalisant. Université de Constantine 1. 2018.
- Hnich H.2017. La résistance bactérienne : mécanismes et méthodes de détection au laboratoire.Thèse de Doctorat en Médecine. Université Sidi Mohamed Ben Abdellah.
 - Hutchings, M., Truman, A., Wilkinson, B.2019.Antibiotics:past, present and future”. .Current Opinion in Microbiology,51 :72-80
 - Janda, J. M., & Abbott, S. L.2006. The Genera Klebsiella and Raoultella. The Enterobacteria Washington, USA: ASM Press.2nd ed.p115-129.
 - Joly B , Reynaud A. (2002). Entérobactéries : Systématique et méthodes de diagnostic. EdTEC & DOC et Ed médicales Inter Nationales. Paris. 356P.
 - Karen C., Janet B., Jawetz S.M.2015. Adelberg’s Medical Microbiology Chapter 15: Enteric Gram-Negative Rods (Enterobacteriaceae) 27th Edition . McGraw-Hill Professional.p 249 -255
 - Kayser F.H., Bienz K.A., Eckert J., Zinkernagel R.M.2005. Medical microbiology. Amazon. France.p225
 - Kipnis E., Guery B-P.2010. Réévaluation de la colistineColistin revisited.Antibiotiques le Journal des Anti-infectieux . V12, Issue 4. p205-227
 - Kiralj R. et Ferreira M. M. (2006). Molecular graphics approach to bacterial AcrB protein-β-lactam antibiotic molecular recognition in drug efflux mechanism. Journal of Molecular Graphics and Modelling. 25(1), 126-145
 - Krause M .K., Alisa W.S., Timothy R.K., Lynn E.2016. Connolly Aminoglycoïdes : An Overview .Spring harb perspect Med. 1;6
 - Kumar A., Charkraborti S., Joshi P., Charkraborti P., Charkraborty R.2010. A multiple antibiotic and serum resistant oligotrophic strain, klebsiella pneumoniae mb45 having novel dfra30, is sensitive to zno qds. Annals of clinical microbiology and antimicrobials.10: 1-11
 - Lange F, Pfennigwerth N, Höfken L-M, Gatermann SG, Kaase M. Characterization of mutations in Escherichia coli PBP2 leading to increased carbapenem MICs. J Antimicrob Chemother. 2019;74(3):571-576. doi:10.1093/jac/dky476
 - Leskinen K., Pajunen M.I., Varjosalo M., Fernandez-Carrasco H., Bengoechea A.J., Skurnik M.2017. Several Hfq-dependent alterations in physiology of Yersinia enterocolitica O:3 are mediated by derepression of the transcriptional regulator RovM. Molecular Microbiology. 103(6):1065-1091.
 - Liu Y.Y., Wang Y., Walsh T.R., Yi L.X., Zhang R., Spencer J., Doi Y., Tian G., Dong B., Huang X., Yu L.F., Gu D., Ren H., Chen X., Lv L., He D., Zhou H., Liang Z., Liu J.H.,Shen J. (2016). Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. Lancet Infect. Dis. 16, 161-168
 - Livermore DM. beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. Clinical
 - Luciano Paolozzi .Jean-Claude Liébart .2015.Microbiologie
 - Matoron I. C., Beharry Z., Huang W., Perez C. et Palzkill T. 2004. Analysis of the context dependent sequence requirements of active site residues in the metallo-β-lactamase IMP-1. J. Mol. Biol; 344: 653-663.

- Membré J-M.2023.Évaluation des risques microbiologiques.Encyclopédie SCIENCES.France.p127
- MHAYA, Amel. Analyse de la résistance aux antibiotiques chez les entérobactéries et étude d'une potentielle voie alternative aux traitements antibiotiques. 2019. Thèse de doctorat. Bordeaux.

microbiologique de la diététique. Lavoisier, Paris : TEC & DOC, p257.

- Microbiology Reviews. 1995. 8(4) : 557-584 ;
- Minor L., Veron M. 1989. Bactériologie médicale. 2^{ème} édition. Edition Flammarion Médecine-Sciences. Paris. p.312-459.
- Minor L., Véron M.1989. Bactériologie médicale. Paris : Flammarison Médecinescience.p393-434.
- Mridushi B.2022.Medical Microbiology Practical Book. Blue Rose Publishers.p56
- Muylaert A., Mainil J.G.2012. Résistances bactériennes aux antibiotiques : les mécanismes et leur « contagiosité » Ann. Méd. p112 - 113 .
- Muylaert A., Mainil J.G.2012.Résistances bactériennes aux antibiotiques : les mécanismes et leur « contagiosité » Ann. Méd. Vét ;156, 109- 123
- Ndir, A. 2015. Epidémiologie et impact médico-économique des infections hospitalières résultantes par les Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu au Sénégal. Doctorat Bactériologie. Université Pierre et Marie Curie-Paris VI, Paris
- Nikaido H. 2003. Molecular basis of bacterial outer membrane permeability revisited. Microbiol. Mol. Biol. Rev. 67, 593-656.
- Niyogi, S. K. 2005. Shigellosis. Journal of Microbiology (Seoul, Korea), 43(2).p133-143
- Nordmann P. et Poirel L. 2002. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. Clin Microbiol Infect; 8: 321-31
- Nordmann P., Carrer A.2010.Les carbapénèmases des entérobactéries. Archives de pédiatrie. 17 : S154-S162
- O'Hara C.M., Brenner F.W., Miller J.M.2000. Classification, identification, and clinical significance of Proteus, Providencia, and Morganella. Clin Microbiol Rev.13(4):534-46.
- Olaitan A.O., Morand S., Rolain J.M. 2014. Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria. Front Microbiol. 5, 643.
- Paterson D.L.2006.Résistance in gram-negative bacteria : Enterobacteriaceae . Am J Infect Control .34:S2.
- Patil A.B., Nadagir S.D., Lakshminarayana S.A., Syeda F.M.201. Morganella morgani, subspecies morgani, biogroup A: An unusual causative pathogen of brain abscess.Neurosci Rural Practice.3(3): 370–372.
- Patrick R. M., Ken S.R., Pfaller M.A.2008.Medical Microbiology: with STUDENT CONSULT Online Access.Medical Microbiology.6 édition .p 301-303

- Patrick R.M., Ken S.R., Pfaller M.A.2015. Medical Microbiology.8th edition.Elsevier.p166 -168
- Perronne C.1999.Les maladies infectieuses. Doin Editions.
- Pham M.D.T., Ziora Z.M., Blaskovich M.A.T.2019. Quinolone antibiotics.MedChemComm.28;10(10):1719-1739
- Philippon, A. 2008.Entérobactéries des bêtalactamines. Elsevier Masson SAS, Paris, Biologie clinique 90-05-0145: 1-18.
- Prabodh C.S., Ankit J., SandeepJ.2009. FLUOROQUINOLONE ANTIBACTERIALS: A REVIEW ON CHEMISTRY,MICROBIOLOGY AND THERAPEUTIC PROSPECTS. Acta Poloniae Pharmaceutica ñ Drug Research, Vol. 66 No. 6 pp. 587-604
- Prescott, L. M., Klein, D. A., Harley, J. P. (2010).Microbiologic 3e édition.p 1088 .
- Robin, F., Gibold, L., & Bonnet, R. (2012). Résistances naturelles et acquises aux β -lactamines chez les entérobactéries: comment les identifier en pratique quotidienne?. Revue Francophone des laboratoires, 2012(445), 47-58.
- Rodriguez-Villalobos H. et Struelens M.-J. 2006. Résistance bactérienne par β -lactamases à spectre étendu : implications pour le réanimateur. Réanimation; 15: 205-213
- Ruppé E. Épidémiologie des bêta-lactamases à spectre élargi : l'avènement des CTX-M. Antibiotiques. Elsevier Masson. 2010. 12(1) : 3-16
- Ruppé, E. 2010 Epidemiology of expanded-spectrum beta-lactamases: The rise of CTX-M.Antibiotiques GootzT.D., 1990 - Discovery and development of new antimicrobial agents. Clin.Microbiol. Rev. 3(1): 13-31
- Sarkozy G.2001.Quinolones: a class of antimicrobial agents Vet. Med. – Czech (9–10): 258.
- Souna D.2015. Etude multicentrique de la résistance aux antibiotiques chez Enterobacter cloacae.Thèse de doctorat, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers .Université Abou Bekr Belkaid, Tlemcen, Algerie.p161.
- Souna Djahida (2011). Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques des entérobactéries au niveau du C.H.U de Sidi Bel Abbes. (Mémoire de master). Tlemcen Université Abou Bekr Belkaid.
- Stratton C.W., 2000 - Mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. Leb Med J; 48:186-198
- Sylvie C.2009.La résistance aux antibiotiques : un enjeu de santé publique important. Pharmactuel Vol. 42.p9-10 .
- Tidrarine, Soukina.(2019). Epidémiologie des entérobactéries multirésistances productrices de carbapénèmase à l'HIT. Faculté de médecine et de pharmacie – Marrakech .
- Vasseur M ., 2014 . Détermination de nouvelles modalités d'utilisation des bêta_lactamines en médecine vétérinaire par des approches PK/PD en vue de la protection de la santé publique : implication de la taille de la charge bactérienne pathogène.Thèse de doctorat., Université de Toulouse

- Vaubourdelle M.2007. Mécanismes généraux de résistance aux antibiotiques. Infectiologie. 3eme édition. Wolters Kluwer SA. France. p226, 230, 358.
- Vora S., Auckenthaler R . 2009. Que signifie «bêtalactamases à spectre élargi» en pratique? Rev Med Suisse.5:1991
- Wanleenuwat P., Suntharampillai N., Iwanowski P. 2020. Antibiotic-induced epileptic seizures :mechanisms of action and clinical considerations. European Journal of Epilepsy
- Wu J.J., Ko W.C., Tsai S.H. et Yan J.J. 2007. Prevalence of plasmid-mediated quinolones resistance determinants QnrA, QnrB, and QnrS among clinical isolates of *Enterobacter cloacae* in a Taiwanese hospital; 51(4): 1223-1227.
- Zingg W., Posfay-Barbe K .2008. Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi(BLSE) chez les enfants en Suisse. Swiss Paediatric Surveillance Unit .p 1