

Mémoire N° : 75/2021

Les entérobactéries BLSE, étude phénotypique sur une période de trois ans à l'HMIMV

Présenté par

Par Docteur Sara MORJAN

Sous la direction du Professeur Mostafa EL OUENNASS

Pour l'obtention du
« *Diplôme National de Spécialité en Analyses Biologiques Médicales* »

Mots clés : entérobactéries – BLSE- corésistance- dissémination-
prévention

الْحَمْدُ لِلَّهِ
الَّذِي بِنِعْمَتِهِ تَتِمُّ الصَّالِحَاتُ

Je dédie ce travail à :

Mes Parents

Mes sœurs et frère

Mes neveux et nièces

Mes amis (e)...

Remerciements ...

A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE MEMOIRE

Monsieur le Professeur Mostafa ELOUENNASS

Chef de service de Bactériologie de l'Hôpital militaire d'Instruction

Mohammed V de Rabat

Cher maître,

Permettez-moi en guise de reconnaissance de vous remercier très sincèrement tout d'abord pour tout ce que vous m'avez apporté durant ma période de stage au sein de votre service, cette période où j'ai eu l'honneur et la chance de bénéficier de vos connaissances.

Votre sens élevé du devoir et votre rigueur scientifique impose l'estime et le respect ; pour moi vous êtes un Leader et une personne qui inspire sur le plan personnel et professionnel.

Merci Cher maître pour votre suivi tout le long de mon stage, pour les activités que vous m'avez associées, pour vos précieux conseils, votre attention, votre temps et votre aide.

Et dernièrement, je tiens à vous dire qu'en travaillant à votre côté que j'ai compris ce que rigueur et précision voulaient dire,

A Mes Maîtres et Professeurs

Je tiens à exprimer ma grande estime et toute ma gratitude aux enseignants de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat qui m'ont encadré tout au long de ma formation spécialisée en Analyses Biologiques Médicales.

Cher Confrère, Dr Y. EDDAIR

Je vous exprime mes sincères remerciements pour votre contribution à l'élaboration de ce mémoire.

Cher Confrère, Dr M. BENAÏSSA

Je vous remercie pour votre aide et vos conseils précieux.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	10
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE	Erreur ! Signet non défini.
I. Entérobactéries :	12
1. Caractères généraux des entérobactéries et leur taxonomie :	12
1.1. Taxonomie :	12
1.2. Caractères structuraux :	13
1.3. Caractères cultureux :	14
1.4. Caractères biochimiques :	15
2. Pathogénie :	16
2.1. Les bactéries opportunistes :	17
2.2. Les bactéries virulentes :	17
3. Principaux tableaux cliniques :	17
4. Epidémiologie :	18
II. β-lactamines :	19
1. Généralités :	19
2. Classification	21
2.1. Pénicillines	21
2.2. Céphalosporines :	23
2.3. Analogues structuraux :	24
3. Résistance des entérobactéries aux β-lactamines :	24
3.1. Mécanisme de résistance :	25
3.2. Résistance naturelle :	27
3.3. Résistance acquise :	29
III. BLSE :	30
1. Définition	30
2. Historique :	30
3. Classification	32
3.1. Classification moléculaire d'Amblar :	33
3.2. Schéma de classification Bush-Jacoby-Medeiros (traditionnel) ou fonctionnelle :	33
4. Epidémiologie	Erreur ! Signet non défini.
5. Aspects génétiques :	Erreur ! Signet non défini.
6. Identification	Erreur ! Signet non défini.

7. Impact des BLSE (clinique et sur la prescription).....	37
PARTIE PRATIQUE	Erreur ! Signet non défini.
IV. Matériels et méthodes	39
V. Résultats :	39
1. Données démographiques :	40
2. Répartition de l'ensemble des isolats d'entérobactéries :	40
2.1. Répartition par espèces de l'ensemble des isolats d'entérobactéries :	40
2.2. Répartition par services de l'ensemble des isolats d'entérobactéries :	41
2.3. Répartition de l'ensemble des isolats par types de prélèvements	41
2.4. Répartition des germes isolés par services :	42
2.5. Répartition des germes isolés par type de prélèvement :	44
2.6. Profil de résistance de l'ensemble des entérobactéries aux différents antibiotiques :	45
3. Répartition des isolats d'entérobactéries BLSE :	45
3.1. Répartition des entérobactéries BLSE par espèces :	45
3.2. Répartition par services des isolats d'entérobactéries BLSE :	46
3.3. Répartition par prélèvements des isolats d'entérobactéries BLSE :	47
3.4. Répartition des isolats BLSE par services :	48
3.5. Répartition des isolats BLSE par types de prélèvements :	50
3.6. Profil de résistance des entérobactéries BLSE aux différents antibiotiques :	51
VI. Discussion :	52
4.1 Taux de prévalence des entérobactéries productrices de BLSE :	
4.2. Facteurs favorisant l'émergence et la diffusion des entérobactéries productrices de BLSE	
4.3. Profil de résistance des entérobactéries productrices de BLSE	
<u>V.Perspectives :</u>	
CONCLUSION	Erreur ! Signet non défini.

INTRODUCTION

Les entérobactéries représentent la famille de bactéries le plus souvent rencontrée en clinique, ils constituent un vaste groupe de bactéries à gram négative, aérobies-anaérobies facultatifs, non sporulés, largement distribués dans la nature et peuvent faire partie de la flore normale du tube digestif de l'homme et des animaux. Dans ce groupe de bactéries ; figurent des bactéries pathogènes strictes comme Salmonella et Shigella, d'autres opportunistes ou pathogènes occasionnels comme Proteus et Klebsiella et enfin des bactéries saprophytes du tube digestif et qui dans certaines circonstances peuvent être responsables d'infections comme Escherichia. [1].

L'émergence et la dissémination des bactéries ayant acquis des résistances aux antibiotiques, constituent un énorme problème de santé publique. La conséquence directe de cette antibiorésistance est l'augmentation de la morbidité et de la mortalité dues aux maladies infectieuses. Les entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (BLSE) ont été décrites la fin des années 1980 en Allemagne et ont largement diffusé à travers le monde, d'abord dans les hôpitaux puis, plus récemment dans la communauté[1].

Les bêta-lactamases à large spectre sont des enzymes, induisant l'hydrolyse des pénicillines et des céphalosporines à l'exception des céphamycines, du moxalactam et des carbapénèmes, ils sont produites par les entérobactéries. Par conséquent, le clinicien se trouve obligé de choisir des antibiotiques plus puissants tel que les carbapénèmes, ce qui pose un autre problème de l'émergence des carbapénémase, avec les dégâts économiques importants qui en découlent[4]. Les gènes qui codent pour ces enzymes sont portés par des plasmides et coexistent avec les gènes de résistance à d'autres antibiotiques d'où l'origine de la multi résistance [4].

Notre étude a été menée au sein du laboratoire de microbiologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V, sur les entérobactéries productrices de BLSE avait les objectifs suivants :

- Déterminer la prévalence des bêta-lactamases à spectre élargi.
- Eclaircir la situation épidémiologique de notre pays par rapport aux EBLSE
- Etablir leur profil de résistance vis-à-vis les différentes familles d'antibiotiques.
- Réaliser une étude phénotypique des isolats.

PARTIE I :
BIBLIOGRAPHIE

I. Entérobactéries :

Les entérobactéries regroupent plusieurs genres de bactéries ayant en commun les caractères suivants : bacilles gram négatifs, immobiles ou mobiles par une ciliature péritriche, aéro-anaérobies facultatifs, non exigeantes, fermentaires, activité oxydase négative, activité catalase positive, capacité à réduire les nitrates. [6-7-8]

Elles sont généralement saprophytes du microbiote intestinal humain et animal. D'autres pathogènes comme les *Salmonelles* et les *shigelles* qui sont acquises par transmission orofécale [6-7-8].

Leur porte d'entrée est le plus souvent urinaire ou digestive, et elles sont à l'origine d'infections communautaires et nosocomiales. En plus de leurs résistances naturelles, elles peuvent acquérir de nouveaux mécanismes de résistance, devenant avec le temps de plus en plus multi-résistantes, ceci est une préoccupation majeure, imposant l'application des mesures efficaces et rapides pour limiter leur diffusion. [6-7-8]

1. Caractères généraux des entérobactéries et leur taxonomie :

1.1. Taxonomie :

À ce jour, plus de 30 genres et plus de 130 espèces d'Enterobacteriaceae ont été décrits. Leur identification est basée surtout sur des tests culturels, des caractères biochimiques et antigéniques. Cette identification qui était autrefois réalisée à l'aide de méthodes conventionnelles apparaît aujourd'hui dépassée et repose surtout sur des kits commercialisés manuels ou automatisés. [7]

Les entérobactéries représentent la majorité des isolats d'un laboratoire de bactériologie [7].

Les espèces les plus fréquentes sont :

Genre	Espèce
<i>Escherichia</i>	<i>E. coli</i> , <i>E. Albertii</i> , <i>E. Turista</i> , <i>E. hermanii</i> ,
<i>Klebsiella</i>	<i>K. pneumoniae</i> , <i>K. oxytoca</i> et <i>K. Ozaenae</i>
<i>Enterobacter</i>	<i>E. cloacae</i> , <i>E. aerogenes</i> , ...
<i>Citrobacter</i>	<i>C. freundii</i> , <i>C. Koseri</i> , <i>C. Braakii</i> ...
<i>Proteus</i>	<i>P. mirabilis</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>P. penneri</i> et <i>P. Hauseri</i> ...
<i>Providencia</i>	<i>P. Rettgerii</i> , <i>P. Alcalifaciens</i> , <i>P. Stuartii</i> , ...
<i>Morganella</i>	<i>M. morganii</i> (espèce type)

Serratia	<i>S. marcescens, S. Fonticola..</i>
Salmonella	<i>S. enterica,</i>

Tableau 1 : les principales espèces d'entérobactéries d'intérêt clinique [7].

1.2. Caractères structuraux :

La structure de la paroi bactérienne des entérobactéries est complexe, caractérisée par la présence d'un constituant essentiel, qui est le **peptidoglycane**, sa proportion est plus importantes chez les bactéries à gram positif [7].

Il s'agit d'un polyside d'unités répétitives d'acide N acétyl-muramique et de N acétyl-glucosamine, sur lesquels sont branchés des chaînes courtes pentapeptidique donnant une structure tridimensionnelle en réseau compacte, il confère à la bactérie avec l'ensemble des constituants de la paroi, sa forme et sa rigidité et une protection très efficace contre un environnement hostile et très changeant (osmotique, température, sécheresse...) [7].

Chez les bactéries à gram négatif (entérobactéries), le peptidoglycane est très fin, et associée à une enveloppe externe complexe définissant un espace péri-plasmique. Il contient donc le peptidoglycane et également de nombreuses enzymes telles que les β -lactamases [6] Cette membrane externe est une bicouche lipidique constituée de phospholipides, de protéines, et de lipopolysaccharides [7]. Le lipopolysaccharide est une macromolécule complexe, antigénique et toxique, responsable du choc endotoxinique.

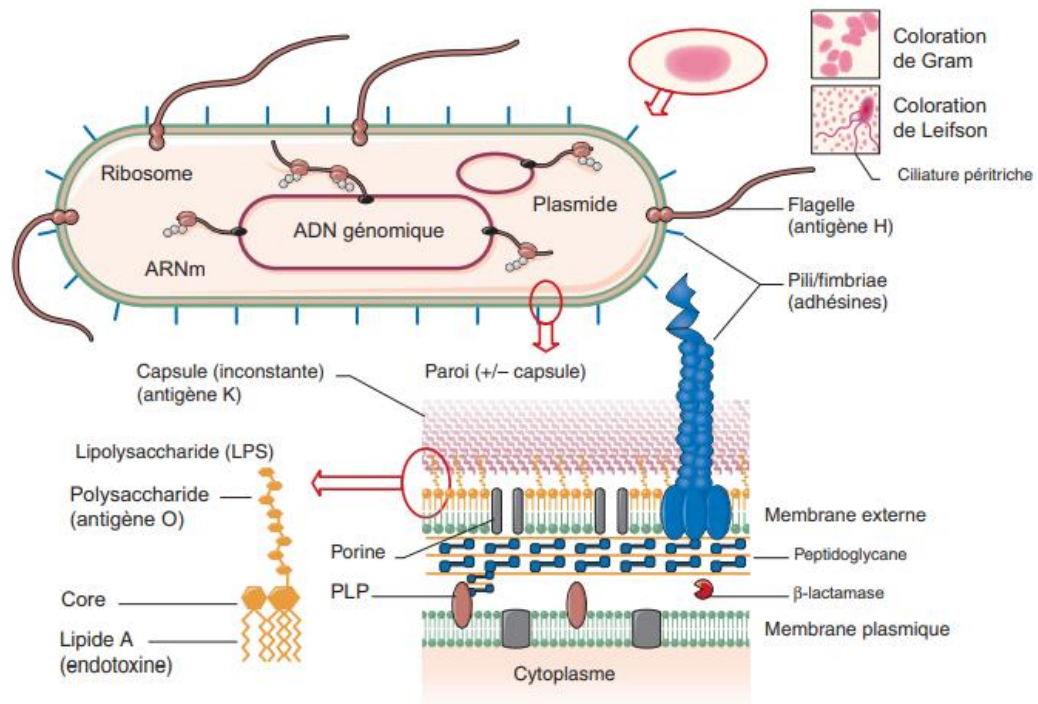


Figure 1 : Structure de la paroi bactérienne des bactéries à gram positif et gram négatif [7].

1.3. Caractères cultureux :

L'ensemble des entérobactéries pousse habituellement très aisément sur milieux ordinaires et sont aéro-anaérobies facultatives (certaines *Erwinia* poussent lentement en anaérobiose). La température optimale de croissance est généralement de 35 à 37 °C, à l'exception des *Yersinia* (30 à 37 °C), des *Pantoea* et des *Erwinia* (27 à 30 °C), certaines ne poussant pas à 37 °C. La durée d'incubation optimale de 24h [7].

Sur milieux gélosés, les colonies d'entérobactéries sont généralement de 1 à 3 mm de diamètres, bombées, lisses et brillantes. On note quelques exceptions : [7]

Proteus mirabilis et *vulgaris* : envahissement de la gélose en voile sauf les milieux déficients en électrolytes.

Klebsiella : colonies souvent très muqueuses, larges et luisantes.

Escherichia coli : le plus souvent β -hémolytique sur gélose de sang.

Shigella dysenteriae, *Salmonella Typhisuis*, *Yersinia* : colonies petites

Enfin, des dissociations peuvent s'observer entre variants : muqueux, lisse ou smooth (S), rugueux ou rough (R).

1.4. Caractères biochimiques :

L'identification bactérienne par des techniques de biologie moléculaire n'est pas encore à la portée de tous les laboratoires. Les caractères cultureux et biochimiques des entérobactéries demeurent les moyens d'identification les plus utilisés[6].

L'ère des galeries d'identification en tubes est presque révolue en pratique quotidienne pour faire place à celle des systèmes prêts à l'emploi. Certains caractères métaboliques peuvent être de nature plasmidique telle la production d'H₂S chez *Escherichia coli*, la fermentation du lactose chez *Proteus*.

Les principaux caractères biochimiques communs sont : [7]

- Fermentation du glucose avec ou sans production de gaz
- Réduction des nitrates en nitrites
- Oxydase négative
- Catalase positive (à l'exception de *Shigella dysenteriae* sérotype 1)
- Aérobie-anaérobie facultatif.

L'étude des caractères biochimiques peut être exploitée également par l'utilisation de milieux chromogènes. Ainsi, les activités enzymatiques utilisées dans les milieux de culture chromogéniques sont habituellement :

- β -*D*-glucuronidase ou β -*D*-galactosidase : permettant la détection d'*Escherichia coli* ;
- β -*D*-glucosidases : spécifiques d'*Enterococcus* spp. et du groupe KES-C (*Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp.) ;
- *Tryptophane désaminase* : spécifique du groupe *Proteus*, *Morganella*, *Providencia*. [7]

1.5 caractères antigéniques :

L'identification biochimique doit être complétée pour certains genres (*Salmonella*, *Shigella*) par la sérotypie. Les entérobactéries possèdent plusieurs types d'antigènes différents :

- antigène O : antigène de paroi constitué de lipopolysaccharides (LPS) thermostable.
- antigène H : antigène flagellaire (bactéries mobiles) constitué de flagelline thermolabile ;

- antigène K : antigène capsulaire (Klebsiella ...) constitué de couches externes de polysaccharides qui peuvent masquer l'antigène O
- antigène de Kunitz ou Enterobacteriaceae common antigen (ECA) : spécifique des entérobactéries ;
- antigènes d'adhésines (pili , fimbriae).[7]

2. Pathogénie :

Les entérobactéries possèdent plusieurs facteurs de virulence qui sont à la base des processus infectieux. Ces facteurs leur permettent d'atteindre leur site d'action et d'agir selon un mécanisme donné [8]. Les principaux facteurs sont :

- Pili et fimbriae : ce sont des spécules ou appendices, selon leur diamètre et leur constitution, on distingue 4 types (I à IV) ; ce sont des adhésines qui permettent aux bactériens de se fixer aux épithéliums.[8-125]
- Enzymes, exotoxines cytolytiques et LPS : destruction et lyse cellulaire et tissulaires du microenvironnement de la bactérie ; protéolyse des protéines inflammatoires (compléments...). *Par exemple dans le choc endotoxinique* : au cours des septicémies, la lyse bactérienne rapidement entraînée par la réaction du corps ou le traitement antibiotique ; il y a libération massive de LPS qui se fixe à une protéine sérique, la LBP (LPS Binding Protein). Ce complexe est reconnu à la surface des macrophages par le CD4 et le TLR4. Ceci active un facteur transcriptionnel cellulaire induisant ainsi la production massive de nombreux gènes impliqués dans l'inflammation. [125]
- Présence de capsule : qui confère à la bactérie une protection de la dessiccation et de la phagocytose par les macrophages.[7, 125]
- Flagelles : ce sont des filaments constitués d'une seule protéine, la flagelline, permettant les mouvements. [125]

On distingue, en général, deux types de bactéries:

2.1. Les bactéries opportunistes :

Les bactéries opportunistes causent des infections chez l'hôte fragilisé ou immunodéprimé. Il s'agit soit de bactéries saprophytes vivant dans l'environnement comme *Pseudomonas*, soit de bactéries commensales devenant pathogènes comme *E.Coli* ou entérocoque. [9-125].

2.2. Les bactéries virulentes:

Les bactéries virulentes sont capables d'engendrer chez l'hôte une infection chez les hôtes sains en s'implantant sur le revêtement cutanéomuqueux et éventuellement envahissant les tissus et sécrétant les toxines. Dans les entérobactéries, on distingue :

- Les souches de salmonelles, responsables des fièvres typhoïde et paratyphoïde, et d'infections intestinales. *Salmonella enterica* et *Salmonella bongori*[7].
- Le genre *Shigella* comporte des bactéries entéro-invasives [7].
- Les sérotypes pathovarsentérovirulents d'*E. coli*: ECEP, ECEI, ECET, ECEH, ECEA, ECAD.

Les doses infectantes qui déclenchent la maladie sont en général faibles chez ces espèces. [125]

3. Principaux tableaux cliniques :

La symptomatologie clinique dépend de la porte d'entrée, de survenue généralement brutale, on distingue : [6]

- *Les infections urinaires* principalement : cystites, pyélonéphrites ou prostatites...
- *Les infections digestives* : syndrome diarrhéique au cours des salmonelloses, ou syndrome dysentérique au cours des shigelloses. Le tableau clinique au cours d'*E.Coli* est de type diarrhéique de mécanisme variable (entéro-invasif, toxinique, Sd hémolytique urémique ...).
- *Les infections intra-abdominales*, déclenchées par la flore commensales, à l'origine de tableaux aigus et graves : cholécystites, sigmoïdites, péritonites, abcès intra-abdominaux, abcès hépatiques ...

- Les pneumopathies : chez les patients âgés ou fragiles (bronchopneumopathie chronique, éthylisme).
- Les méningites ; chez le nouveau né (sérotypé K1 de E.Coli) ou iatrogènes.
- Les bactériémies ; surtout chez les patients immunodéprimés.
- Les colonisations des plaies et ulcérations chroniques (surinfection d'un mal perforant plantaire chez le sujet diabétique).
- Les infections nosocomiales chez des sujets hospitalisés, porteurs de matériaux étrangers (sondes, cathéters, intubations ...).

4. Epidémiologie :

Il s'agit de bactéries ubiquitaires retrouvées dans l'environnement et essentiellement au niveau de l'intestin de l'Homme et de l'animal. La transmission peut être directe manu portée ou indirecte à travers des aliments ou d'eau contaminés [6]. *E. coli* comme *Klebsiella*, *Enterobacter* et *Serratia* sont fréquemment responsables des infections liées aux soins. *Shigella* et *Salmonella*, souvent impliquées dans les infections coliques, rarement biliaires, vasculaires, ostéo-articulaires ... [6]

Les entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu ont été décrites la fin des années 1980 en Allemagne et ont largement diffusé à travers le monde, d'abord dans les hôpitaux puis, plus récemment dans la communauté.

Depuis le début des années 2000, on assiste à un changement important de l'épidémiologie des bactéries productrices de BLSE avec un déplacement du réservoir nosocomial vers un réservoir communautaire. En effet, alors que ces bactéries - en majorité *Klebsiella* spp - représentaient auparavant un problème essentiellement limité aux hôpitaux de soins aigus et aux établissements de long séjour, elles se répandent désormais largement dans la communauté avec l'émergence et la dissémination de nouveaux organismes, en particulier des *Escherichia coli* productrices d'une classe d'ESBL nommée CTX-M [12]. Cette augmentation d'incidence fait craindre un emballement du phénomène dans le contexte des pays ne disposant pas assez de ressources nécessaires pour mettre en œuvre des programmes de lutte. [6-126]

II. β -lactamines :

1. Généralités et Rappel historique:

Les β -lactamines demeurent à l'heure actuelle les antibiotiques les plus utilisées dans le traitement des infections liées aux entérobactéries. Ceci est lié principalement à leur faible toxicité et à leur pouvoir bactéricide. Il s'agit de famille d'antibiotique, d'origine naturelle ou héli synthétique, caractérisée par la présence dans leur structure d'un noyau β -lactame indispensable à l'activité antibiotique [10].

Les β -lactamines ont en commun plusieurs caractéristiques : [10]

- Présence d'une fonction amide en alpha du carbonyle intracyclique.
- Fragilité à l'hydrolyse enzymatique ou chimique.
- Action bactéricide sur la paroi bactérienne.
- Mode d'action similaire (inhibition de la phase terminale de synthèse du peptidoglycane)
- Peu de toxicité, mais pouvoir allergisant important.
- Bonne diffusion (sauf os, LCR hors inflammation, oeil)
- Utilisables en ville (mais pas tous) et à l'hôpital
- Coût faible (formes génériques) sauf nouvelles molécules.

En fonction de leurs structures chimiques, on distingue les pénames, les pénèmes, les céphèmes et les mono-lactames.

Pénicillines : C'est la première étude, en France, **Duchesne**, élève de l'école du service de santé militaire de Lyon (1874- 1912), étudie l'interaction entre *Escherichia coli* et *Penicillium glaucum*, prouvant que ce dernier peut éliminer la première dans une culture. Il demande que des recherches plus approfondies soient effectuées, mais l'armée, après lui avoir délivré son diplôme, et Duchesne ne remettra plus les pieds dans un laboratoire.

En septembre 1928, Fleming, professeur de bactériologie à Londres, au retour de vacances, observant une boîte de Pétri, ayant été contaminée par une moisissure et contenant une culture de staphylocoques, que les colonies de culture bactérienne à

proximité de la moisissure avaient été lysées. Il identifia ainsi l'antagonisme entre cette moisissure et le staphylocoque. 10 ans plus tard, une équipe pluridisciplinaire de chercheurs dont Florey et Chain, étudient, pour les besoins militaires, les propriétés physico-chimiques et thérapeutiques d'une préparation, encore impure, de pénicilline.

en 1941, un premier cas de septicémie à staphylocoque fut traité.

Dès 1942, des équipes américaines produisent la pénicilline à l'échelle industrielle.

En 1944, la pénicilline est commercialisée.

En 1945, Florey, Chain et Fleming recevront le prix Nobel pour leurs travaux sur la pénicilline.[10]

Céphalosporines : En 1945, Giuseppe Brotzu, directeur de l'institut d'hygiène de Cagliari en Sardaigne, s'étonne de la pureté bactériologique de l'eau de mer prélevée au voisinage d'une sortie d'égout. Des prélèvements ont été effectués, isolant un champignon, *Cephalosporium acremonium*, substance antibactérienne active sur les germes à Gram positif et à Gram négatif. Des chimistes mettent au point l'extraction de ces substances et la préparation industrielle d'acide 7-céphalosporanique, ouvrant ainsi la voie aux céphalosporines d'hémisynthèse dont la première céphalosporine : la céfalotine Kéflin. D'autres céphalosporines seront ensuite développées pour conduire à l'utilisation de 3 générations de molécules, toutes hémisynthétiques.

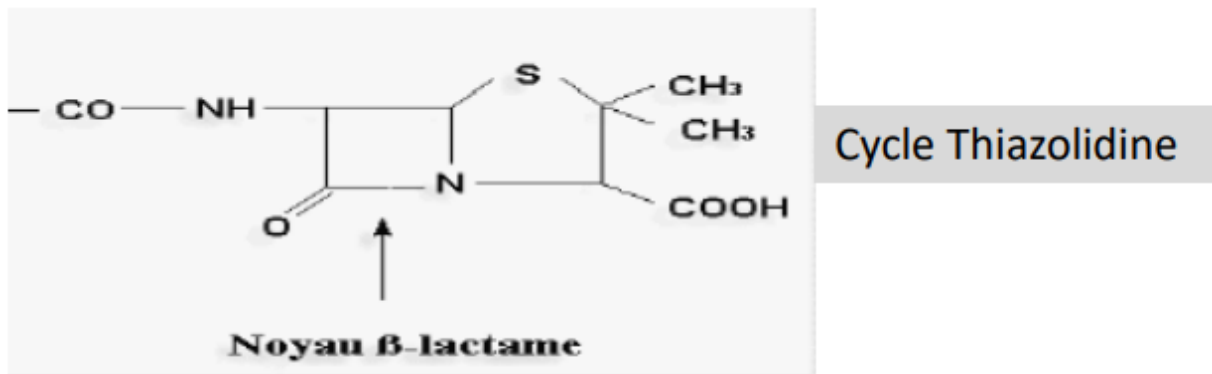


Schéma : photo du cycle lactamine [127].

Une fois déterminée la structure biochimique du noyau de base de toutes les pénicillines, il s'est avéré que toutes les pénicillines dérivent de l'acide amino-6-pénicillanique ; plaque tournante et point de départ de la synthèse des différentes β -lactamine [10].

Les β -lactamines agissent sur la synthèse du peptidoglycane en inhibant les protéines liant la pénicilline (PLP). Elles présentent une analogie structurale entre le noyau β -lactame et le dipeptide terminal D-alanine-D-alanine du pentapeptide ; constitutif du peptidoglycane. Leur reconnaissance par les transpeptidases et les carboxypeptidases (PLP) aboutit à la fixation du cycle β -lactame sur le site actif de ces enzymes, qui comporte en général une sérine. Suite à cette fixation, il se produit une ouverture du cycle β -lactame par rupture de la liaison amide et une acylation du site actif sérine avec formation d'un complexe pénicilloyl-enzyme covalent qui aboutit à l'inactivation du site actif de l'enzyme ; par conséquent ; inhibition de la synthèse du peptidoglycane et arrêt de la croissance bactérienne [11].

Une inactivation dérégulée des autolysines conduit à la lyse bactérienne [11]. Le nombre et la nature des PLP varient selon les espèces bactériennes considérées. Et l'affinité des différentes PLP n'est pas la même pour toutes les molécules de lactame. L'effet d'un β -lactame sera donc fonction de la bactérie considérée et de son affinité pour les PLP.[11].

2. Classification

La classification des β -lactamines se fait en trois catégories : les pénicillines, les céphalosporines et les analogues structuraux.

2.1. Pénicillines

Les pénicillines sont les dérivés de l'acide 6-amino-pénicillanique ayant dans leur structure un cycle thiazolidine. Ce sont des molécules bicycliques correspondant à la condensation entre un β -lactame et une thiazolidine. Il existe :

- des pénicillines naturelles : pénicillines G et V,
- et des pénicillines hémisynthétiques.

Elles sont associées ou non à un inhibiteur de β -lactamases.

► **Pénicillines naturelles** : [10] Ces molécules étant d'origine microbiologique et n'étant pas possible de les obtenir par synthèse, leur production se fait exclusivement par fermentation. Leur spectre d'activité est étroit ; couvrant des bactéries à Gram positifs aérobies (*Streptococcus* sp, *S. pyogenes*, *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium diphtheriae*) et des bactéries à Gram négatifs aérobies (*Neisseria meningitidis* / *N. gonorrhoeae*) en plus d'autres bactéries (*Treponema* sp, *Leptospira* sp...)

On distingue :

- Pénicilline G ou benzyl pénicilline : molécule inactive par voie orale.
- Pénicilline V ou phénoxyéthylpénicilline : l'ajout de l'oxygène rend la molécule stable en milieu aqueux et résiste en milieu acide, et donc administrable par voie orale. [10]

Leur métabolisme est hépatique, entraîne la formation des acides pénicilloïques correspondants et leur élimination est rénale. En conclusion, les pénicillines naturelles sont des molécules importantes en thérapeutique il s'agit de molécules fragiles avec spectre antibactérien étroit et sensibilité aux pénicillinases. C'est pourquoi des essais d'améliorations ont été développés ayant conduit aux pénicillines hémisynthétiques.

► **Pénicillines semi synthétiques** : [10. 127]

- **Pénicillines du groupe II ou du groupe M** : anti staphylococcique majeures. La résistance à l'ouverture de l'azétinone par la pénicillinase est obtenue essentiellement grâce à un encombrement important de la chaîne latérale. La molécule prototype de ces composés est la Mécicilline. Actuellement, elle n'est plus commercialisée et ne sert plus qu'à effectuer des tests de sensibilité. Un an après la commercialisation de cette molécule, des staphylocoques dorés résistants se développaient. On nomme d'ailleurs ces souches spécifiques des SARM (*Staphylococcus aureus* Résistants à la Mécicilline) [10].
- **Aminopénicillines (pénicilline A)** : le chef de file est l'ampicilline, molécule stable en milieu acide grâce à l'addition du groupe NH₂. Ce sont des pénicillines hémisynthétiques à spectre élargi ou modifié, essentiellement dans le sens d'un déplacement d'activité vers les germes à Gram négatif. L'ajout d'un groupement hydroxyl OH donnant naissance à l'amoxicilline a permis d'atteindre une biodisponibilité > 90%.
- **Urédopénicillines** : dérivés acétylés de l'ampicilline qui ont permis l'élargissement du spectre vers les Grams négatifs en particulier les entérobactéries, *Pseudomonas* et *Proteus*. Plusieurs molécules ont été préparées mais actuellement une seule molécule est commercialisée : la piperacilline.
- **Carboxypénicillines** : caractérisés par la présence d'une fonction carboxyle supplémentaire, et dans le but d'obtenir des molécules à spectre d'activité élargi

vers des germes à gram négatif insensibles aux aminopénicillines. sans action par voie orale. Réservé à l'usage hospitalier. La molécule la plus utilisée est la ticarcilline.

- **Amidinopénicillines** : Cette classe comporte une structure originale avec une fonction amidine qui utilise l'azote du 6-APA. La molécule prototype est le mécillinam, elles s'écartent de la structure traditionnelle des pénicillines. Elles sont utilisées surtout dans les infections urinaires à germes sensibles.

2.2. Céphalosporines :

A ce jour, une seule céphalosporine naturelle garde un intérêt, il s'agit de la céphalosporine C, produit par fermentation de *Cephalosporium acremonium*. Après extraction, elle est hydrolysée en 7-ACA qui sera alors utilisé pour l'hémisynthèse des différentes céphalosporines utilisées en thérapeutique. [10]. L'ensemble des modifications ne modifient ni le mécanisme d'action, ni la toxicité qui reste faible, ni le risque d'allergie bien réel.

Les générations successives de céphalosporines n'ont pas le même spectre d'activité et au sein d'une même génération, des différences sont également observées, surtout dans le cas de la 3ème génération : [10]

- **Céphalosporines de 1ere génération (C1G)** : fortement inductrice de céphalosporinases, et sensibles aux betalactamases. Le spectre inclut les coques à gram positif à l'exclusion des entérocoques, et les bacilles à gram négatif, tel que *Escherichia Coli*, *Proteus mirabilis* et *Klebsiella Sp*.
- **Céphalosporines de 2eme génération (C2G)** : leur spectre est élargi vers d'autres entérobactéries, en plus des anaérobies et des non fermentants. Ils conservent l'activité sur les cocci gram positif et couvrent aussi l'*Haemophilus*; réservées à l'usage hospitalier.
- **Céphalosporines de 3eme génération (C3G)** : dans les années 1980, l'hémisynthèse de nouvelles molécules présentant des CMI en général dix à cent fois inférieures à celles des C1G et C2G, notamment sur les bactéries à gram négatif. Ils se caractérisent également par une stabilité élevée vis-à-vis des bêta-lactamases même si elle varie tout de même d'une molécule à l'autre.

- **Des céphalosporines de 4ème génération (C4G)** : actifs contre les cocci gram positif et les cocci gram négatif, y compris *P.aeruginosa* et certaines entérobactéries productrices de beta lactamase type Amp C même lorsqu'elles sont déréprimées.

2.3. Analogues structuraux :

Ces molécules sont de découverte fortuite, résultat des recherches sur les β -lactamines. On trouve essentiellement 3 groupes : [10]

- **Inhibiteurs de β -lactamases** : Il s'agit de substrat suicide dépourvue d'activité antibiotique propre, toujours utilisés en association avec des pénicillines afin d'élargir l'activité de l'antibiotique vers certaines souches productrices de bêta-lactamases. Trois molécules sont actuellement disponibles: Acide clavulanique, Sulbactam, Tazobactam.
- **Thiénamycines** : Antibiotiques de la famille des Bêta-lactamines qui diffèrent de la PÉNICILLINE par la présence d'une double liaison et de l'absence d'atome de soufre dans le cycle. Ce sont les carbapénèmes (imipénème, méropénème et ertapénème). Ils ont un spectre d'activité très large et sont en général utilisés avec un inhibiteur de l'enzyme de dégradation rénale par exemple, la L-cystéinyl-thio-hexénoate.
- **Monobactames** : Classe d'antibiotiques comprenant des bêta-lactames avec un seul noyau hétérocyclique, actifs notamment sur les bacilles Gram négatifs aérobies. Ils agissent par liaison aux PBP (penicillin-binding proteins) des bactéries et inhibent la synthèse de la paroi bactérienne. Le principal monobactame utilisé en clinique est l'aztréonam, agit en synergie avec les aminosides et avec la pipéracilline ; indiqué dans les infections hospitalières..

3. Résistance des entérobactéries aux β -lactamines :

L'acquisition de résistances à ces molécules stimula la recherche et la mise sur le marché de nouvelles molécules, le début été l'apparition des céphalosporines de troisième génération (céfotaxime ,1981), des carbapénèmes (imipénème, 1985) et des monobactames (aztréonam,

1986). En parallèle, de nouvelles pénicillines comme les uréidopénicillines (pipéracilline, 1981) et des associations à des inhibiteurs de β -lactamases voyaient le jour : amoxicilline-acide clavulanique en 1984, ampicilline-sulbactam en 1986 et pipéracilline-tazobactam en 1993 [10].

L'utilisation massive et parfois abusive des antibiotiques associée à une mauvaise observance du traitement a modifié considérablement l'écologie bactérienne. Les résistances, de plus en plus fréquemment rencontrées chez les bactéries, représentent un problème de santé public majeur. [12].

3.1. Mécanisme de résistance :

Les antibiotiques exercent une pression de sélection naturelle sur les bactéries, ce qui est à l'origine de l'émergence de plus en plus de bactéries résistantes. La connaissance des mécanismes biochimiques de la résistance aux antibiotiques présente plusieurs avantages ; elle permet la compréhension des résistances croisées entre les antibiotiques d'une même famille ou de familles voisines, également la synthèse de nouvelles molécules pouvant s'échapper à ces mécanismes de résistance. Les principaux sites d'action des antibiotiques sont la paroi bactérienne, le ribosome, l'ADN et la membrane cytoplasmique.

Cette résistance peut avoir lieu soit par des mutations géniques de novo, soit par transfert horizontal d'éléments génétiques mobiles [12].

En ce qui concerne la résistance des entérobactéries aux β -lactamines quatre principaux mécanismes ont été individualisés: [12]

- **Diminution de la perméabilité de la membrane externe :**

Chez les bactéries à Gram négatif, y compris les entérobactéries, la résistance est causée par une réduction de la pénétration intracellulaire des β -lactamines, molécules hydrophiles, par obturation partielle ou totale des porines. L'altération des porines par mutation est à l'origine de résistances acquises aux β -lactamines, soit par une modification structurale d'une des porines essentielles, soit par une diminution quantitative des porines, qui est la situation la plus fréquente. [12].

- **L'inactivation enzymatique :**

Par une production d'enzymes, les bêta-lactamases, détruisant la bêta-lactamine. Elles ont pour substrat une bêta lactamine et hydrolysent le cycle Beta lactame en clivant la liaison

amide de l'antibiotique. C'est de loin le mécanisme de résistance aux bêta-lactamines le plus courant. On distingue des enzymes à spectre d'hydrolyse étroit (pénicillines, céphalosporines à bas niveau), qui peuvent évoluer vers un élargissement considérable du spectre d'hydrolyse, incluant potentiellement les céphalosporines de 3^e, 4^e, voire 5^e génération, les monobactames (aztréonam), les carbapénèmes. Les bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE), les céphalosporinases dérégulées et les carbapénémases représentent les enzymes de résistance les plus redoutables.

La première β -lactamase bactérienne reportée était une céphalosporinase AmpC identifiée à partir d'*Escherichia coli* en 1940 [12].

Ces enzymes, dont le support génétique peut être chromosomique ou plasmidique, sont produites par les bactéries soit naturellement soit au décours de l'acquisition de gènes de résistance. Leur expression peut être inductible ou constitutive. [12].

- **Modification de l'affinité des protéines liant les pénicillines (PLP) vis-à-vis des antibiotiques :**

Soit par mutations au niveau des gènes chromosomiques des PLP normales soit par l'acquisition de gènes étrangers codant pour des PLP dont l'affinité est moindre pour les β -lactamines. Ce mécanisme est très rare chez les entérobactéries, il existe chez des souches de *Proteus mirabilis* qui deviennent résistantes à l'imipénème et au mércillinam par perte de l'affinité de la PLP2. [7][12].

- **Protéines d'efflux (Pompes d'efflux) :**

Les pompes d'efflux sont des transporteurs membranaires assurant plusieurs fonctions physiologiques, permettant aux bactéries l'élimination de déchets métaboliques endogènes et l'exportation de produits cellulaires tels que les toxines. Elles jouent également un rôle important dans la résistance bactérienne. Ces protéines sont soit spécifiques d'une seule classe d'antibiotique ou au contraire responsables de MDR (multirésistance). Elles permettent une résistance bactérienne en inhibant l'accumulation intracellulaire de l'antibiotique et en favorisant son exportation active.

Ces pompes d'efflux sont constituées de trois principaux composants protéiques : [12]

- une partie insérée dans la membrane cytoplasmique, jouant le rôle de transporteur
- une partie insérée dans la membrane externe, assurant le passage au travers de la membrane externe.

- la troisième partie est périplasmique, reliant la pompe et la porine.

NB : la résistance par efflux est souvent couplée à une diminution de la perméabilité par diminution des porines. L'association des deux mécanismes peut être à l'origine d'une résistance à haut niveau.

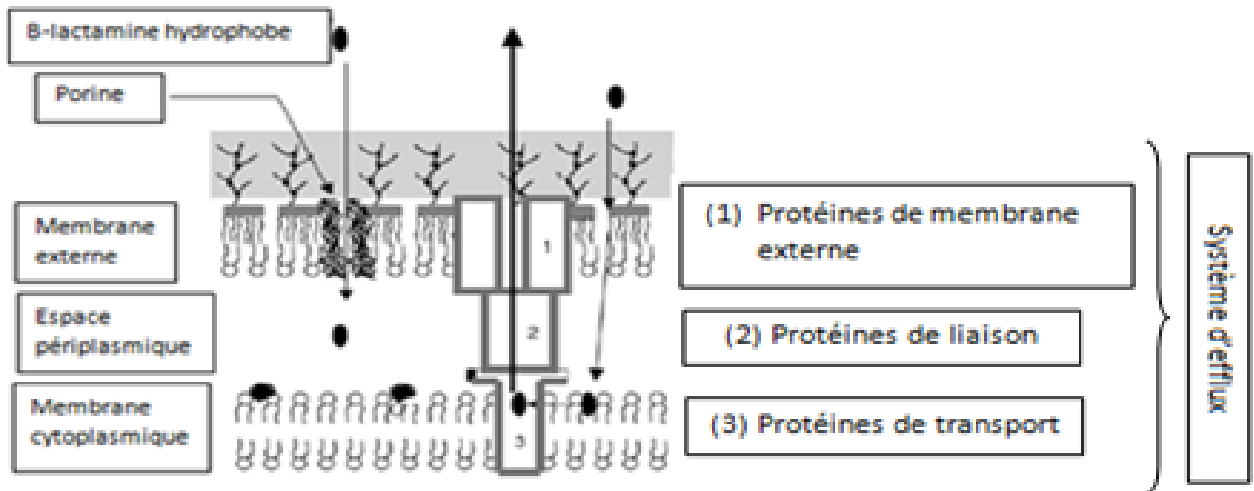


Figure 2 : Schéma de Pompe d'efflux chez un bacille à Gram Négatif [13].

3.2. Résistance naturelle :

On parle de résistance naturelle lorsque toutes les souches d'une même espèce bactérienne sont résistantes à un antibiotique donné. Il s'agit en fait de bactéries qui sont insensibles au mode d'action de l'antibiotique et correspond à un ou plusieurs mécanismes de résistance innés, héréditaires et transmissibles. [7]

Le principal mécanisme de résistance des entérobactéries aux β -lactamines est la production de β -lactamases. Ces enzymes naturelles sont des enzymes à sérine active appartenant soit à la classe A de la classification d'Ambler et sensibles in vitro à l'activité des inhibiteurs de β -lactamases, soit à la classe C et résistantes à ces inhibiteurs.[7]

On distingue les groupes suivants :

- **Groupe 0**

Absence de gène codant pour une enzyme β -lactamase.

Salmonella Proteus mirabilis.

- **Groupe 1**

Céphalosporinase constitutive de très bas niveau non inductible (gène ampC)

E. coli et le genre Shigella.

On distingue selon le niveau d'expression:

- Une sensibilité conservée à toutes les β lactamines testées
- Une sensibilité réduite à l'AMP , à l'AMC et/ou au C1G.

- **Groupe 2**

Une pénicillinase chromosomique constitutive de bas niveau à l'origine de résistance aux aminopénicillines et aux carboxypénicillines.

Genres : *Klebsiella, Raoultella, Citrobacter koseri, E. hermanii*

- **Groupe 3**

Céphalosporinase AmpC, résistante aux inhibiteurs et inductible par les β -lactamines.

Genres : **Enterobacter cloacae, E. aerogenes, E. asburiae, Serratia marcescens, C. freundii, C. braakii, C. youngae, Morganellamorganii, Providencia rettgeri, P. stuartii, Hafnia alvei et Pantoea agglomerans.**

Résistance à l'AMP , à l'AMC et aux C1G.

Selon les espèces, résistance ou sensibilité intermédiaire à la FOX et au CXM.

- **Groupe 4**

Céphalosporinase inductible (classe C) + enzyme sensible aux inhibiteurs (classe A).

Résistance aux AMP, aux TIC et aux C1G. S.

Genre : *Yersinia enterocolitica et Serratia fonticola.*

- **Groupe 5**

Céfuroximase inductible.

Genre : *P. vulgaris* et *P. penneri*

Résistance à l'AMP, C1G et au CXM.

- **Groupe 6**

Comprend d'une part des espèces environnementales (*Kluyvera*), qui produisent des BLSE de manière constitutive à bas niveau, et d'autre part des espèces de *Citrobacter* qui produisent une BLSE inductible. [7-83]

3.3. Résistance acquise :

Elle correspond à la résistance d'une souche bactérienne appartenant à une espèce naturellement sensible au même antibiotique. De transmission horizontale d'une bactérie à une autre, de la même espèce ou d'espèces différentes [7].

- **Pénicillinases acquises**

- Une résistance limitée aux amino et carboxypénicillines
- Une résistance à haut niveau aux pénicillines associées ou non aux inhibiteurs de betalactamases et aux C1G.

- **Pénicillinase résistante aux inhibiteurs**

Une résistance aux amino et carboxypénicillines seules ou en association avec les inhibiteurs.

- **β -lactamase à spectre étendu : voir plus loin**

- **Céphalosporinase de haut niveau**

Résistance à toutes les pénicillines associées ou non aux inhibiteurs, à toutes les céphalosporines de 2e génération et aux céphamycines. Les C4G ne sont généralement pas touchés.

- **Carbapénamases :**

Chromosomique ou plasmidique, avec modification de la perméabilité [7].

III. BLSE :

Les β -lactamases à spectre étendu (BLSE) sont des enzymes de classe A plasmidiques, qui présentent un potentiel de diffusion et une prévalence justifiant une surveillance épidémiologique. Elles sont représentées par trois grands groupes génétiques: les types TEM, SHV et CTX-M [14].

1. Définition

Les β -lactamases à spectre élargi, st un groupe hétérogène d'enzymes bactériennes à médiation plasmidique présentant une affinité augmentée pour les β -lactamines [15], ils confèrent une résistance à toutes les pénicillines, aux céphalosporines de 1re et 2e génération et à au moins une céphalosporine de 3/4e génération (C3/4G) ou à l'aztréonam par l'ouverture du cycle β -lactame, et sont inhibées par les inhibiteurs de la β -lactamase. Cependant, le phénotype de résistance varie avec la nature de la BLSE produite et selon leur niveau de production. Les carbapénèmes et la céphamycine (cefoxitine) restent efficaces contre les souches productrices de BLSE [4].

Elles sont induites généralement soit par des plasmides, donc transmissible à d'autres bactéries. [2].

2. Historique :

La première BLSE a été détectée en Allemagne en 1983, chez des malades des unités de soins intensifs.

Les BLSE ont été décrites initialement chez *Klebsiella pneumonia*, dérivait des bêta-lactamases de type TEM ou SHV-1 par mutation ponctuelle. Des centaines de variants de TEM et de SHV ont été décrits par la suite. La nature des mutations détermine le spectre d'action de l'enzyme, et permet de les classer schématiquement en deux grands groupes :

Les ceftazidimases qui confèrent un plus haut niveau de résistance à la ceftazidime qu'au céfotaxime (TEM-5, TEM-24, SHV-4, SHV-5) ; les céfotaximases conférant un niveau de résistance équivalent aux deux molécules (TEM-3, SHV-2). Récemment, de nouvelles BLSE ont émergé, les CTX-M conférant un plus haut niveau de résistance au céfotaxime.

Chez les CTX-M, la capacité à hydrolyser les C3G est intrinsèque .phénotypiquement, leur action s'exerce essentiellement vis-à-vis du céfotaxime alors que les CMI de la ceftazidime sont peu affectées.

ESBL	Progenitor β -lactamase	Country of emergence	Bacterial species in which these enzymes were first detected
High prevalence			
SHV	SHV-1/LEN (>90%) ^a	Germany (1983) ^b	Enterobacteriaceae
TEM	TEM-1, -2 (>90%) ^a	France (1985) ^b	Enterobacteriaceae
CTX-M-1 group	KLUC <i>Kluyvera cryocrescens</i> (85%) ^a	Germany (1989) ^c	<i>Escherichia coli</i>
CTX-M-2 group	KLUA <i>Kluyvera ascorbata</i> (80–100%) ^a	Japan (1986) ^c /Argentina (1989) ^c	<i>E. coli</i> , <i>Salmonella</i> spp.
CTX-M-8 group	KLUG <i>Kluyvera georgiana</i> (95%) ^a	Brazil (1996–1997) ^c	<i>Citrobacter amalonaticus</i> , <i>Enterobacter</i> spp.
CTX-M-9 group	KLUG <i>K. georgiana</i> (80%) ^a	Spain (1994) ^c	<i>E. coli</i>
CTX-M-25 group	ND	Canada (2000) ^c	<i>E. coli</i>
OXA	OXA-10 (PSE-2) (>90%) ^a	Turkey (1991) ^c	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PER		France (1991) ^c	<i>P. aeruginosa</i>
VEB	PER (39%) ^a	France (Vietnam ^d) (1996) ^c	<i>E. coli</i>
Low prevalence			
SFO	AmpA <i>Serratia fonticola</i> (96%) ^a	Japan (1988) ^c	<i>Enterobacter cloacae</i>
TLA	CME-1 (50%) ^a <i>Chryseobacterium meningosepticum</i>	Mexico (1991) ^c	<i>E. coli</i>
BES	YENT (51%) ^a <i>Yersinia enterocolitica</i>	Brazil (1996) ^c	<i>Serratia marcescens</i>
GES-1	YENT (36%) ^a <i>Y. enterocolitica</i>	France (French Guyana ^d) (1998) ^c	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
IBC	YENT (40%) ^a <i>Y. enterocolitica</i>	Greece (1999) ^c	<i>E. cloacae</i>
BEL	GES-1 (50%) ^a	Belgium (2004) ^c	<i>P. aeruginosa</i>

ND, not determined.

^aAmino-acid sequence homology (%).

^bDate of publication.

^cIsolation date.

^dOrigin of the patient in whom the corresponding enzyme was first detected.

Tableau 5: Différentes familles et groupes de β -lactamases à spectre étendu (BLSE), et type de BLSE et pays d'émergence [16].

3. épidémiologie :

Dans les années quatre-vingt-dix, des souches de *Klebsiella pneumoniae*, d'*Enterobacter cloacae* et d'*Enterobacter aerogenes* produisant des BLSE ont rapidement diffusé provoquant des bouffées d'épidémies hospitalières. Cette diffusion a été contrôlée au début grâce aux mesures hygiénique et l'isolement géographique, mais depuis les années 2000, leur incidence n'a cessé de croître [10] avec surtout un changement important du réservoir nosocomial vers le réservoir communautaire, en particulier des souches *Escherichia coli* productrices de BLSE type CTX-M [12].

Cette dissémination est multifactorielle, favorisée par l'utilisation abusive des antibiotiques en médecine vétérinaire et en industrie agro alimentaire.

Des études ont montré une transmission de clones d'E. coli productrices de BLSE entre des animaux domestiques et l'homme. D'autres études ont décrit une contamination de la viande et des légumes par des entérobactéries BLSE, suggérant une transmission de ces isolats via la chaîne alimentaire. Les voyages semblent aussi jouer un rôle important de cette transmission, rapporté dans plusieurs études. [12].

Concernant le continent africain, un article de méta analyse a résumé quelques données sur la prévalence des entérobactéries productrices BLSE: [15]

- Égypte: la prévalence varie de 11 à 42,9 % , dans l'hôpital et la communauté [21].
- Algérie : la prévalence était entre 16,4 et 99% dans une étude, avec prédominance des BLSE de classe A [15].
- Maroc : Différents groupes BLSE ont été identifiés dans les milieux communautaires et hospitaliers dont les plus courants sont classe A et D. La prévalence était de 1,3 à 7,5% en communauté et de 20% en milieu hospitalier. Les gènes CTX-M sont les plus répandus [22].

4. Classification

Il existe deux méthodes de classification pour les BLSE. Classification développé par Bush, Jacoby et Medeiros (Bush et al. 1995), et classification d'Ambler (Ambler et al. 1991) [4].

Ambler Class	Bush Group	Characteristics of beta-lactamases	Number of enzymes
C	1	Often chromosomal enzymes in gram-negatives but some are Plasmid-coded. Not inhibited by clavulanic acid.	51
A	2a	Staphylococcal and enterococcal penicillinases	23
	2b	Broad spectrum betalactamases including TEM-1 and SHV-1, mainly occurring in gram-negatives	16
	2be	Extended spectrum betalactamases (ESBL)	200
	2br	Inhibitor-resistant TEM (IRT) betalactamases	24
	2c	Carbenicillin-hydrolysing enzymes	19
	2d	Cloxacillin (oxacillin) hydrolysing enzymes	31
	2e	Cephalosporinases inhibited by clavulanic acid	20
	2f	Carbapenem-hydrolysing enzyme inhibited by clavulanic acid	4
B	3	Metallo-enzymes that hydrolyse carbapenems and other betalactams except monobactams. Not inhibited by clavulanic acid	24
D	4	Miscellaneous enzymes that do not fit into other groups	9

Tableau 6 : classification des β -lactamases [4].

4.1. Classification moléculaire d'Ambler :

Il existe quatre grandes classes (A, B, C et D) de β -lactamase ; basée sur l'homologie des protéines. Les β -lactamases des classes A, C et D sont appelées sérine β -lactamases, dont la classe A est la plus fréquente. Les enzymes de classe B sont appelées métallo- β -lactamases [15].

4.2. Schéma de classification Bush-Jacoby-Medeiros :

Il est basé sur les similitudes fonctionnelles. Il comporte quatre groupes principaux et plusieurs sous-groupes [15].

- **Céphalosporinases du groupe 1:** classe moléculaire C, codée sur les chromosomes des entérobactéries et de quelques autres organismes. [15].

- **Groupe 2 β -lactamases sérine** : groupe le plus important, appartient à la classe moléculaire A et D reflétant les gènes d'origine TEM et SHV. Ce groupe comprend les pénicillinases et les céphalosporinases [15].
- **Métallo- β -lactamases du groupe 3 (MBL)**:groupe différent structurellement des autres β -lactamases par son exigence d'un ion zinc sur le site actif et par son capacité à hydrolyser les carbapénèmes, mais certaines β -lactamases sérine ont maintenant également acquis cette capacité. Il a une faible capacité hydrolytique pour les monobactames, non inhibé par l'acide clavulanique, par contre inhibé par des chélateurs d'ions métalliques (EDTA).[15].
- **β -lactamases du groupe 4** : groupe non catégorisé. Il contient des pénicillinases non inhibées par l'acide clavulanique et n'appartenant à aucune de la classe moléculaire [15].

5. Mécanisme de résistance et support génétique des BLSE:

- Il semblerait que les CTX-M dérivent par transfert horizontal et mutation des bêta-lactamases chromosomiques AmpC de *Klyuverageorgiana* possédant 99 % d'homologie avec cette famille d'enzymes. À ce jour, 84 variants de CTX-M ont été décrits appartenant à 5 grands groupes M1, M2, M8, M9 et M25. Ce mécanisme de résistance est le plus souvent associé à une résistance multiple aux aminosides, au cotrimoxazole et aux tétracyclines [10]. La famille CTX-M décrite dès 1989 hydrolyse préférentiellement le céfotaxime. [6]

Sous-groupes CTX-M	ENZYMES
CTX-M1	CTX-M1, 3, 10, 11, 12, 15
CTX-M2	CTX-M2, 4, 5, 6, 7, 20
CTX-M8	CTX-M8, 40, 63
CTX-M9	CTX-M9, 13, 16, 14, 15, 17, 19, 21
CTX-M-25	CTX-M-25, 26, 39, 41

Tableau 7 : les différents sous-groupes du type CTX-M [23], [29].

- Dans les familles TEM et SHV, seulement un petit nombre de mutations ponctuelles est responsable du phénotype BLSE. elles entraînent une modification du site actif de l'enzyme aboutissant à une modulation de l'activité de la bêta-lactamase, s'exprimant de façon variable vis-à-vis des différentes céphalosporines de 3e génération [10].

Dans TEM-1, la substitution d'acides aminés en un nombre restreint de positions va être responsable de l'apparition de nouvelles enzymes entraînant un phénotype BLSE. Certaines substitutions d'acides aminés sont particulièrement importantes, comme la modification du glutamate en lysine en position 104, de l'arginine en sérine ou histidine en position 164. Ces mutations sont responsables d'une modification du point isoléctrique, un moyen de les détecter.

La bêta-lactamase SHV-1 est responsable de plus de 20 % des résistances plasmidiques à l'ampicilline de *K. pneumoniae*. Le nombre des mutations ponctuelles est beaucoup plus réduit que dans les TEM. On est devant une glycine en position 238 au lieu d'une sérine. Le résidu sérine en position 238 est capital pour l'hydrolyse active de la ceftazidime alors que le résidu lysine est capital pour l'hydrolyse de la céfotaxime [6]

6. Identification des Différents phénotypes de résistance et difficulté de détection :

Les principales techniques de détection sont basées sur la détermination des CMI du céfotaxime ou de la ceftazidime, ou encore sur la mise en évidence d'une synergie entre un inhibiteur de bêta-lactamases et la ceftazidime et/ou l'aztréonam. Cependant, une étude récente a estimé à environ 33 % le taux de BLSE non détectées en Europe par les méthodes classiques. *En effet, bien que les CMI des C3G vis-à-vis des micro-organismes BLSE soient souvent plus élevées que celles des organismes non producteurs de BLSE, ces valeurs ne sont pas toujours supérieures aux valeurs critiques, ce qui peut entraîner un défaut de détection par les techniques classiques.* De plus, toutes les BLSE n'expriment pas le même phénotype. [6]

Les principales méthodes pour l'identification phénotypique des BLSE sont :

- Test de dépistage : basé d'abord sur la mise en contact du germe avec une céphalosporine indicatrice et puis l'interprétation du diamètre d'inhibition. Les souches BLSE s'avèrent résistantes [15].

- Méthode des disques combinés : mesurer la zone d'inhibition autour du disque d'une céphalosporine seule et associée à un inhibiteur. Une différence ≥ 5 mm entre les deux diamètres est indicatrice de la production de BLSE [31][32].
- Méthode automatisée :
Basé généralement sur l'évaluation simultanée de l'activité antibactérienne du céfépime, du céfotaxime et de la ceftazidime, mesurée seule et en présence de clavulanate. Après inoculation, des cartes sont introduites dans l'automate, la turbidité est mesurée à intervalles réguliers pour chaque antibiotique testé. La réduction de la croissance est comparée dans les puits contenant la céphalosporine seule et associée au clavulanate. l'interprétation comme BLSE positive ou négative est faite par un système expert informatisé[31].
- Le E-test®: bandelettes qui renferment d'un côté un gradient d'une céphalosporine de 3^e génération et de l'autre un gradient de la même céphalosporine associée à l'acide clavulanique. Le test est interprété positif en cas de réduction d'au moins 3 fois de CMI de la C3G en présence d'inhibiteur [31].

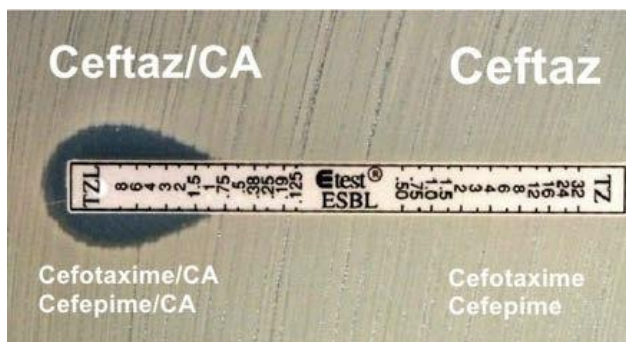


Figure 8 : Méthode E-test positive indiquant la présence d'une BLSE [31].

- Test de synergie à double disque : très recommandé par le CA-SFM, réalisé sur gélose avec un disque de 30 μ g de céfotaxime (ceftriaxone / ceftazidime / aztréonam) et un disque d'amoxicilline-clavulanate (10 μ g) positionné à 30 mm entre les deux centres des disques (Fig. 9) [31]. Le test est dit en cas d'apparition d'une forme caractéristique « bouchon de champagne », appelée aussi « trou de la serrure » [31].

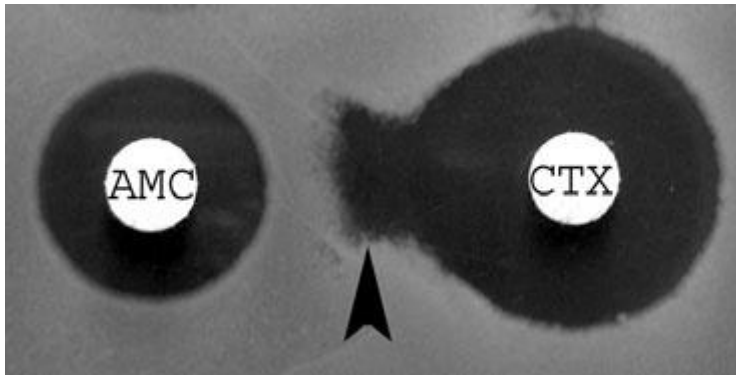


Figure 9 : La zone d'inhibition est renforcée entre ces deux disques, indiquant une synergie entre le céfotaxime et le clavulanate [31].

- **Techniques moléculaires :** la PCR, la réaction de ligature en chaîne, l'oligotypage, et le séquençage. La PCR est la méthode moléculaire la plus utilisée, la plus sensible et la plus facile [23].

7. Impact des BLSE (clinique et sur la prescription)

La mortalité associée aux EBLSE est accrue ; avec diminution de l'efficacité des antibiotiques dans les bactériémies [35]. La co-résistance aux aminosides, aux tétracyclines et aux sulfamides, aux fluoroquinolones est également importante [36], [37], [38]. A noter que l'émergence des co-résistances à la fosfomycine commence à être signalée [14].

8. Risque de transmission nosocomiale et communautaire:

Un transfert depuis les soins intensifs, une hospitalisation > 21 jours et l'utilisation de céphalosporines de 1^o ou 2^o génération sont les facteurs prédictifs d'acquisition. A Berne, les contacts hospitaliers et familiaux de 82 patients index colonisés par *E. coli* et *K. pneumoniae*, produisant CTX-M-15, ont été dépistés par frottis rectal. Le taux de transmission nosocomiale par une souche identique était de 4.5% pour *E. coli* et 8.3% pour *K. pneumoniae*, contre 23% et 25% respectivement parmi les 96 contacts vivant sous le même toit.

PARTIE PRATIQUE

IV. Matériels et méthodes

Contexte de l'étude

C'est une étude rétrospective étalée sur une période de 3ans (01/01/2018 au 31/12/2020), portant sur la totalité des isolats d'entérobactéries quelque soit leur site de prélèvement ou le service originaire, au sein du laboratoire de bactériologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V (HMIMV) du Maroc.

L'identification des isolats bactériens a été basée sur les caractères cultureux, morphologiques et biochimiques (galeries prêtes à l'emploi API20E).

La sensibilité aux antibiotiques était testée par diffusion en milieu gélosé MH en utilisant des disques antibiotiques de type OXOID® , interprétée selon EUCAST / CASFM 2019.

La détection phénotypique des entérobactéries BLSE a été réalisée par la méthode de test à double disque sur milieu gélosé, le test est interprété positif en cas présence d'aspect de bouchon de champagne.

Les doublons ; même espèce, même profil, du même site isolée en moins de sept jours, ont été exclus.

L'extraction des données a été réalisée à l'aide du système Adagio Biorad® et du système informatique LIS. Les statistiques ont été réalisées par les logiciels SPSS 2020 et Excel.

V. Résultats :

Au cours de la période d'étude, 10268 entérobactéries ont été colligées dont 1402 souches confirmées productrices de BLSE, une prévalence de 13,65%.

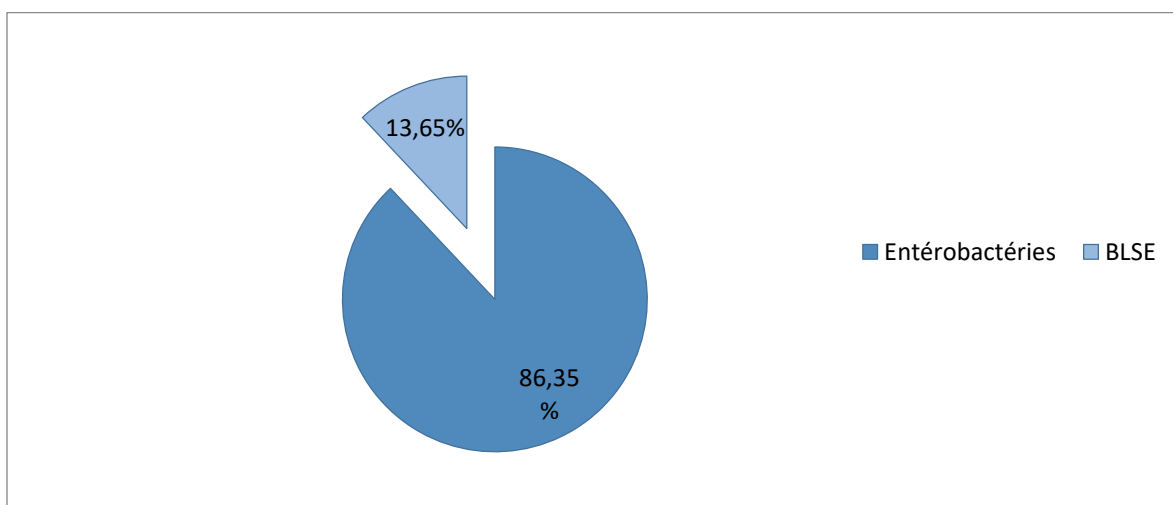


Figure 12 : montrant la Prévalence des souches BLSE parmi l'ensemble des entérobactéries.

1. Données démographiques :

- Age :

L'âge moyen était 54ans avec des extrêmes d'âge de 0 et 105ans.

- Sexe :

On note une prédominance des infections à entérobactéries chez les femmes,57,4%, alors que les entérobactéries BLSE étaient plus fréquentes chez les hommes (57%).

- Origines des patients :

Les entérobactéries en général émanaient du milieu communautaire (58,7%).

Hors ; les entérobactéries BLSE était de 40,6% en milieu communautaire et 59,4% au niveau hospitalier.

2. Répartition des isolats d'entérobactéries :

2.1. Répartition par espèces:

Germe	Nombre	Fréquence (%)
<i>Escherichia coli</i>	6071	59,1
<i>Klebsiella Pn</i>	2369	23,1
<i>Enterobacter Cl</i>	805	7,8
<i>Proteus mirabilis</i>	578	5,6
<i>Morganella morganii</i>	106	1,0
<i>Serratia spp</i>	102	1,0
<i>Enterobacter spp</i>	83	0,8
<i>Proteus spp</i>	43	0,4
<i>Klebsiella spp</i>	37	0,4
<i>Citrobacter spp</i>	34	0,3
<i>Providencia spp</i>	24	0,2

<i>Salmonella spp</i>	16	0,2
Total	10268	100,0

Tableau 9 : Répartition globale des Entérobactéries selon les espèces.

2.2. Répartition par services:

Service	Nombre	Fréquence (%)
Consultation Externe	3473	33,8
Les urgences	2559	24,9
Service de médecine	2147	21
Service de Chirurgie	1104	10,8
Service de réanimation	571	5,6
Service Non identifié	414	4
Total	10268	100

Tableau 10 : Répartition globale des Entérobactéries selon les services.

2.3. Répartition par types de prélèvements

Types prélèvement	Nombre	Fréquence (%)
Les Urines	7633	74,4
Pus (Profond)	683	6,7
Pus (Superficiel)	434	4,2
Hémoculture	417	4,1
Ecouvillon Vaginal	336	3,3
Prélèvement au niveau poumon	324	3,2
Prélèvement non identifié	126	1,2
Ecouvillonnage	92	0,9
Selles	69	0,7
Liquide de ponction	61	0,6
Fragment de Tissu	54	0,5
Matériaux	39	0,4

Totalité

10268

100,0

Tableau 11 : Répartition globale des Entérobactéries selon les types de prélèvements.

2.4. Répartition des germes isolés par services :

GERME	NON IDENTIFIE	CHIRURGICAL	EXTERNE	MEDICAL	REANIMATION	URGENCE
<i>Escherichia coli (n=6071)</i>	4%	8%	39%	19%	2%	28%
<i>Klebsiella pneumoniae (n=2369)</i>	4%	13%	30%	23%	9%	21%
<i>Enterobacter cloacae (n=805)</i>	5%	20%	23%	25%	9%	19%
<i>Proteus mirabilis (n=578)</i>	2%	13%	28%	21%	14%	22%
<i>Morganella morganii (n=106)</i>	1%	28%	11%	25%	18%	17%
<i>Serratia sp (n=102)</i>	2%	24%	11%	18%	29%	17%
<i>Enterobacter sp (n=83)</i>	1%	19%	10%	29%	23%	18%
<i>Proteus sp (n=43)</i>	5%	19%	12%	19%	28%	19%
<i>Klebsiella sp (n=37)</i>	8%	22%	14%	16%	16%	24%
<i>Citrobacter sp (n=34)</i>	9%	9%	32%	18%	12%	21%
<i>Providencia sp (n=24)</i>	0%	8%	4%	13%	46%	29%
<i>Salmonella sp (n=16)</i>	6%	44%	0%	38%	0%	13%

Tableau 12 : Répartition globale des Entérobactéries.

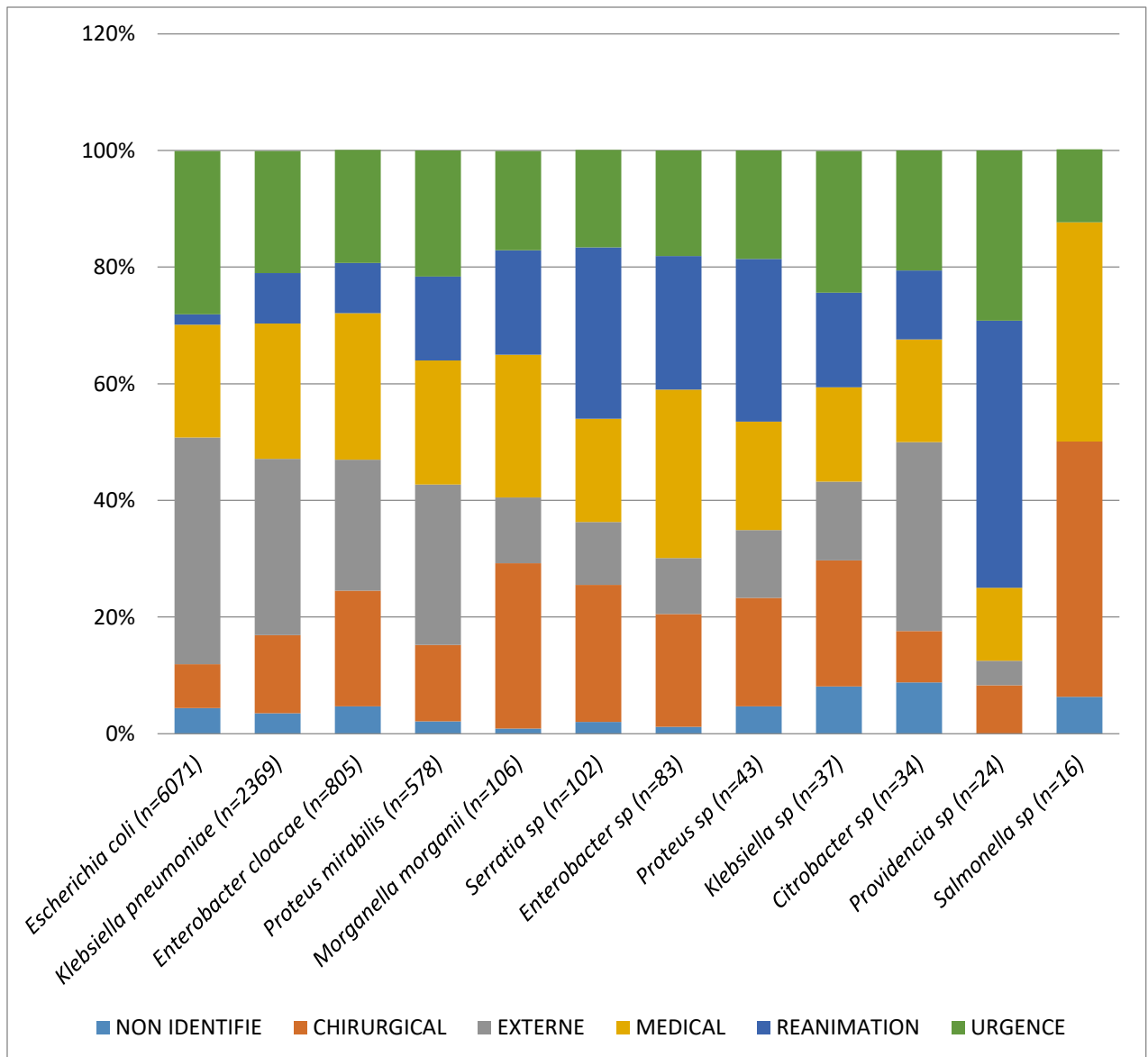


Figure 16 : Répartition globale des Entérobactéries.

2.5. Répartition des germes isolés par type de prélèvement :

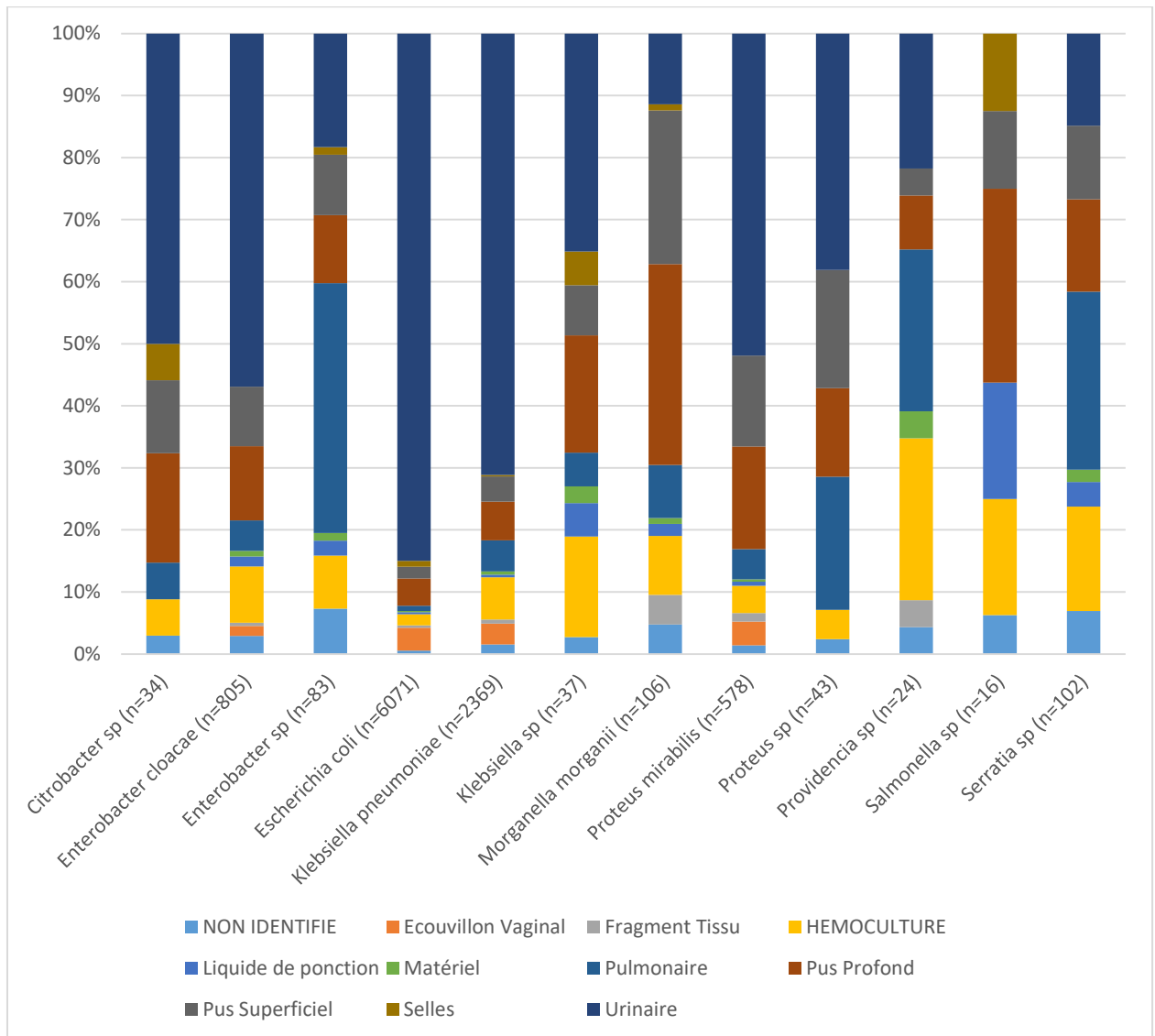


Figure 17 : Répartition globale des Entérobactéries (germe / prélèvement).

2.6. Profil de résistance des entérobactéries:

Antibiotique	Résistant	Sensible	Pourcentage de résistance (%)
Amikacine	250	8935	3%
Amoxicilline + acide clavulanique	4467	5465	45%
Ampicilline	7542	2363	76%
C1G	1414	3871	27%
Céfépime	761	1514	33%
C3G	2070	7867	21%
Céfoxitine	1484	8215	15%
Fluoroquinolones	3497	6304	36%
Ertapénème	713	7698	8%
Fosfomycine	319	6282	5%
Gentamicine	1448	7577	16%
Imipénème	383	2797	12%
Mécillinam	592	6516	8%
Pipéracilline + tazobactam	2100	8004	21%
Tobramycine	825	1425	37%
Triméthoprime / sulfaméthoxazole	3629	5839	38%

3. Répartition des isolats d'entérobactéries BLSE :

3.1. Répartition par espèces des isolats d'entérobactéries BLSE :

Germe	Nombre	Fréquence (%)
<i>Citrobacter spp</i>	4	0,3
<i>Enterobacter cloacae</i>	147	10,5
<i>Enterobacter spp</i>	20	1,4
<i>Escherichia coli</i>	588	41,9
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	583	41,6
<i>Klebsiella spp</i>	9	0,6
<i>Morganella morganii</i>	9	0,6
<i>Proteus mirabilis</i>	19	1,4
<i>Proteus spp</i>	2	0,1
<i>Providencia spp</i>	4	0,3

<i>Serratia spp</i>	17	1,2
Total	1402	100,0

Tableau 14 : Répartition par espèces des Entérobactéries BLSE.

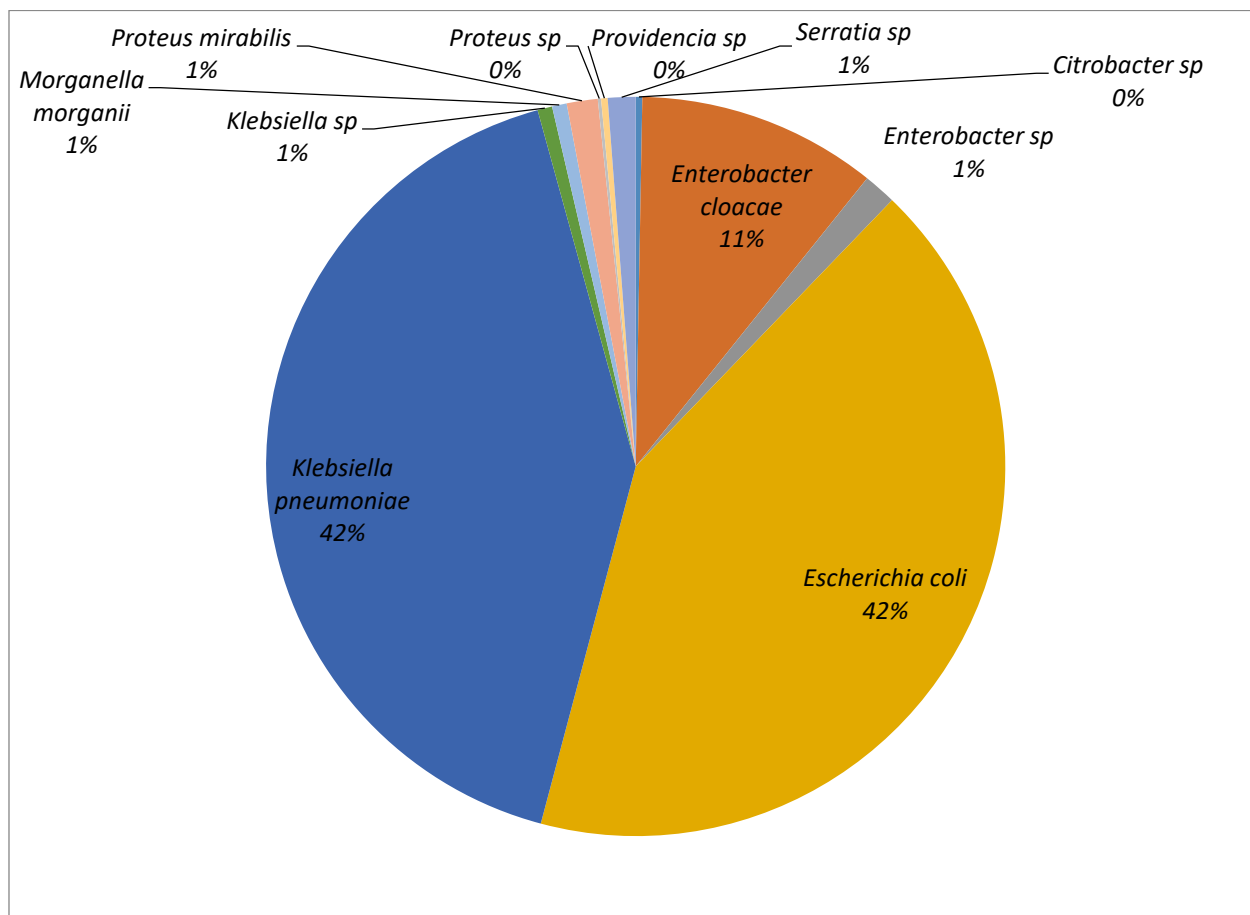


Figure 19 : Répartition selon les espèces des Entérobactéries BLSE.

3.2. Répartition par services des isolats d'entérobactéries BLSE :

Service	Nombre	Fréquence (%)
NON IDENTIFIE	75	5,3
CHIRURGICAL	254	18,1
MEDICAL	357	25,5
REANIMATION	147	10,5
URGENCES	334	23,8
CONSULTATIONEXTERNE	235	16,8
Totalité	1402	100

Tableau 15 : Répartition globale des Entérobactéries BLSE selon les services.

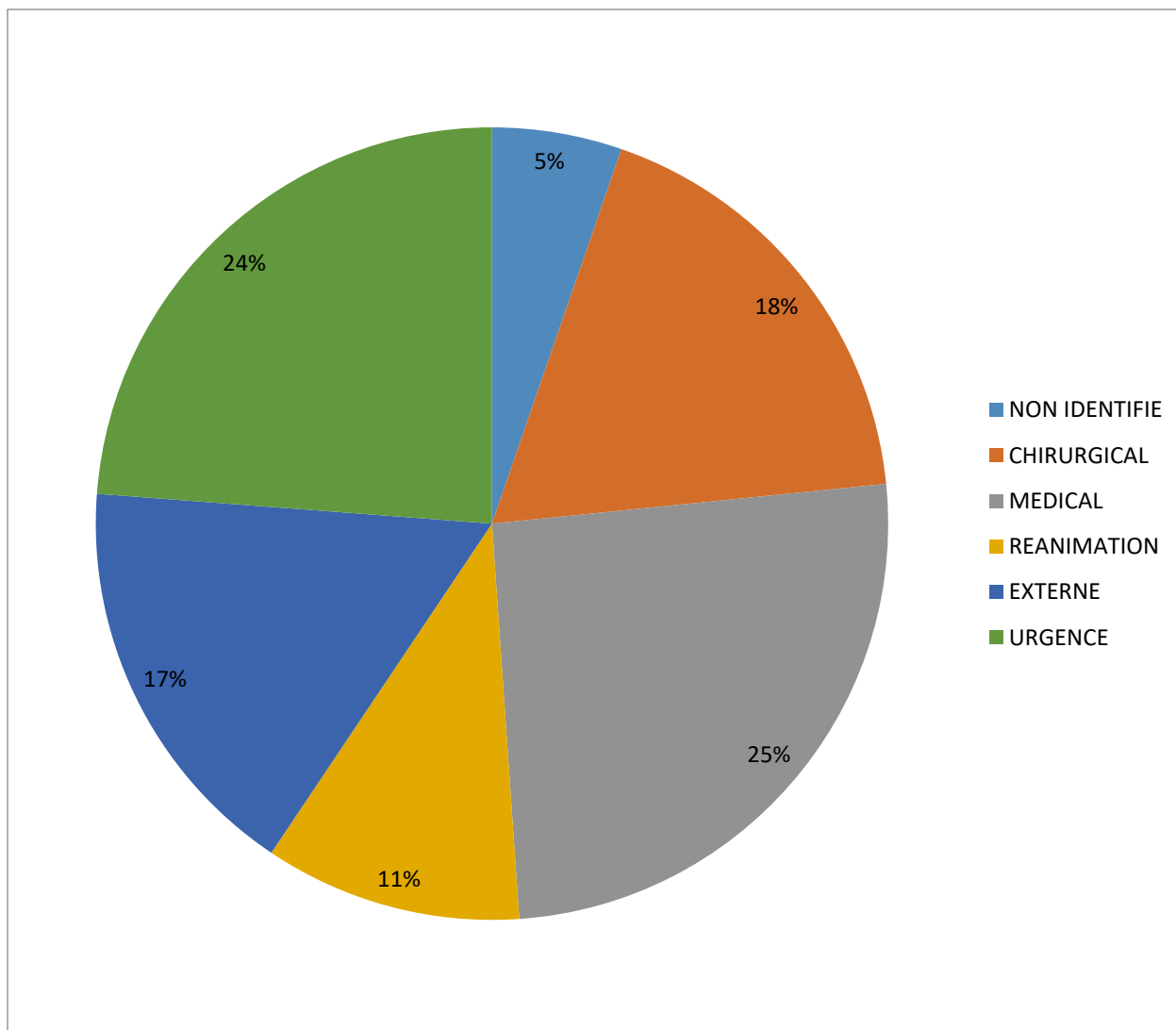


Figure 20 : Répartition globale des Entérobactéries BLSE selon les services.

3.3. Répartition des isolats d'entérobactéries BLSE en fonction du prélèvements:

Types de prélèvement	Nombre	Fréquence (%)
NON IDENTIFIE	25	1,8
Ecouvillonnage	34	2,4
Prélèvement vaginal	23	1,6
Fragment Tissu	6	0,4
Liquide de ponction	17	1,2
Matériaux	30	2,2
Prélèvement pulmonaire	91	6,5

Pus (Profond)	130	9,3
Pus (Superficiel)	86	6,1
Hémoculture	92	6,6
Selles	12	0,8
Urines	858	61,2
Total	1402	100,0

Tableau 16 : Répartition des Entérobactéries BLSE en fonction du prélèvement

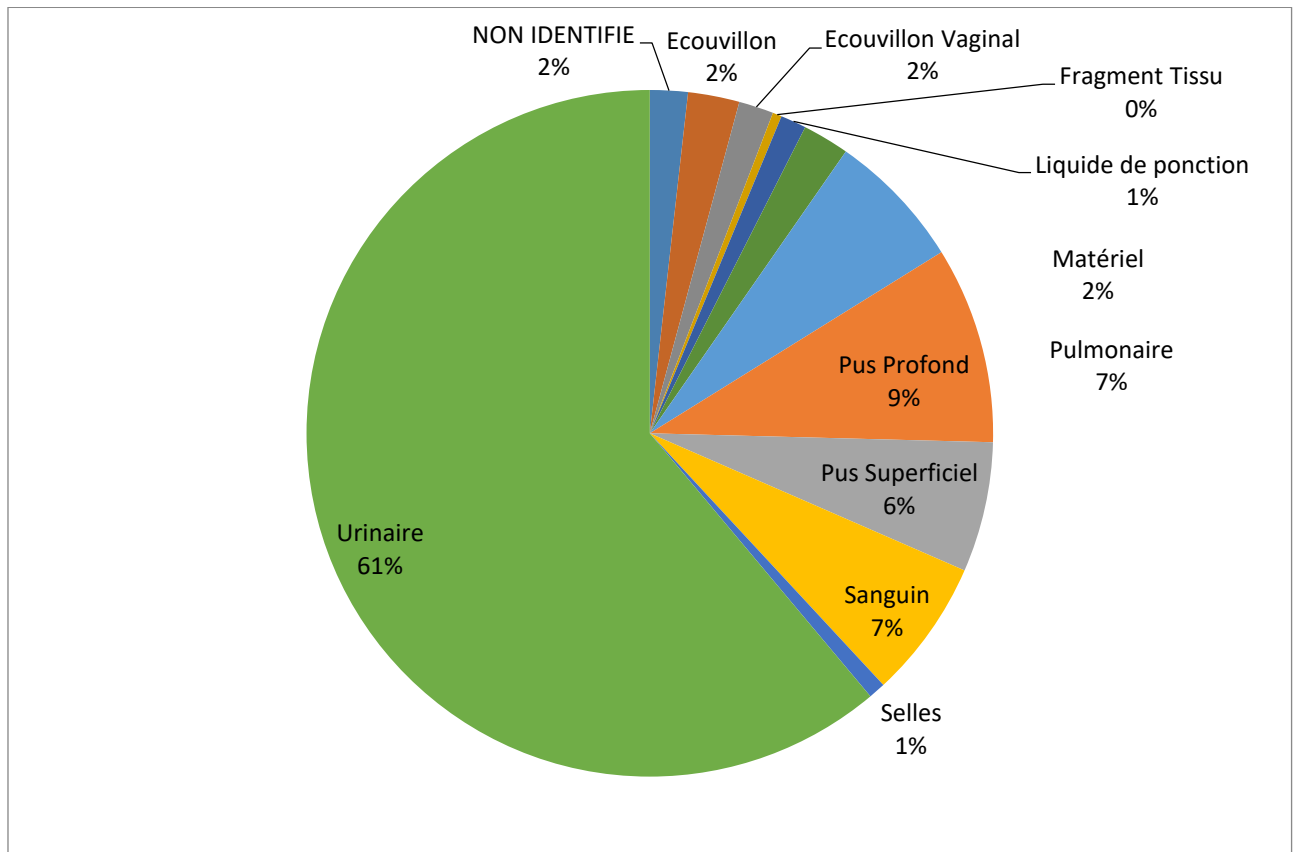


Figure 21 : Répartition globale des Entérobactéries BLSE selon le type de prélèvement.

3.4. Répartition des bactéries BLSE par services :

GERMES	NON IDENTIFIE	CHIRURGIE	CONSULTATION EXTERNE	MEDECINE	REA	URGENCES
<i>Citrobacter sp</i>	25%	0%	50%	0%	0%	25%
<i>Enterobacter cloacae</i>	6%	20%	15%	3%	10%	23%
<i>Enterobacter sp</i>	0%	20%	15%	5%	35%	5%
<i>Escherichia coli</i>	7%	16%	21%	3%	6%	27%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4%	20%	14%	4%	13%	21%
<i>Klebsiella sp</i>	22%	22%	11%	0%	0%	11%
<i>Morganella morganii</i>	0%	11%	0%	0%	44%	11%

<i>Proteus mirabilis</i>	0%	11%	16%	0%	26%	47%
<i>Proteus sp</i>	0%	0%	0%	0%	0%	100%
<i>Providencia sp</i>	0%	0%	0%	0%	50%	25%
<i>Serratia sp</i>	0%	24%	0%	0%	47%	18%

Tableau 17 : Répartition des E BLSE selon le germe et les services.

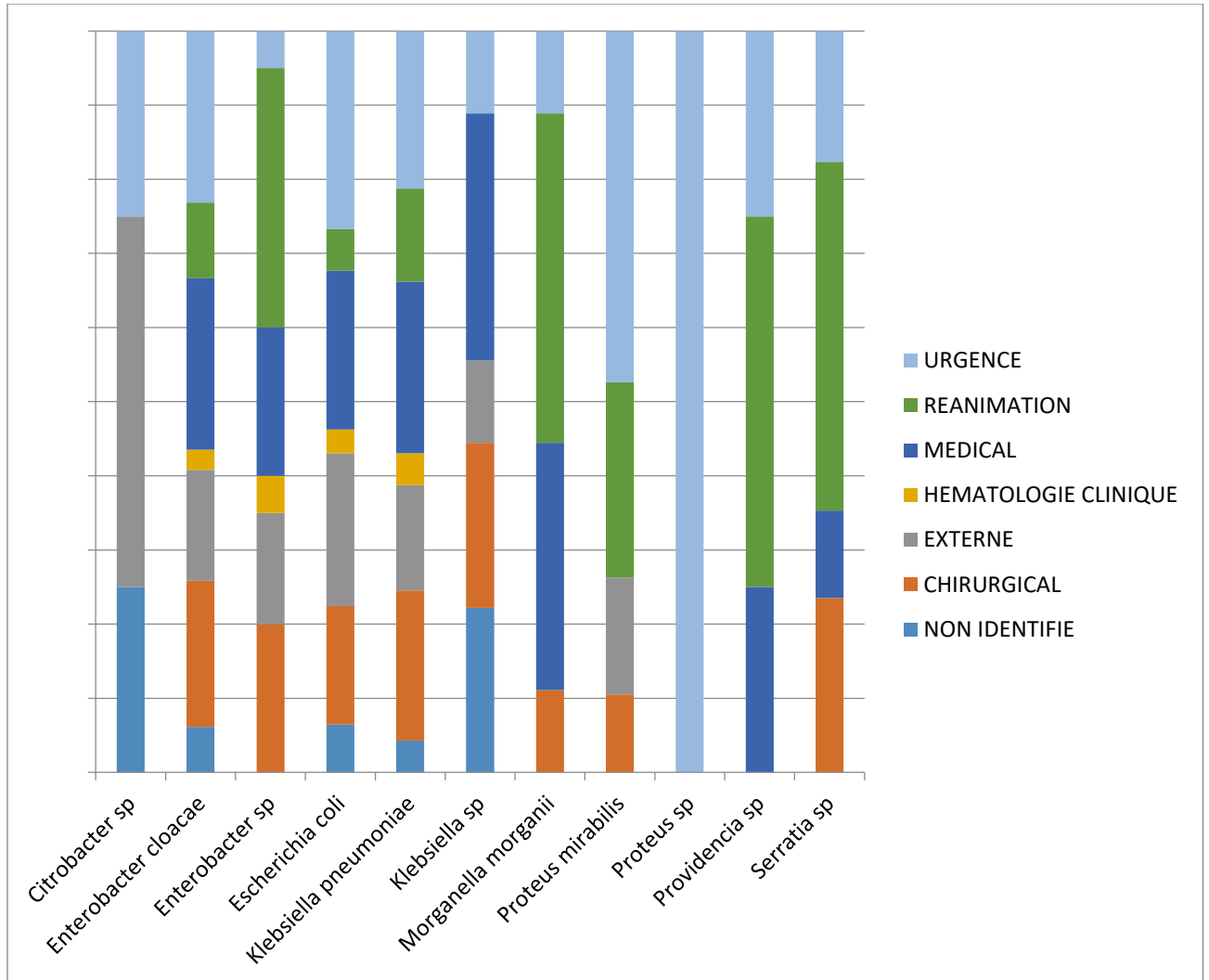


Figure 22 : Répartition globale des Entérobactéries BLSE selon le germe et les services.

3.5. Répartition des E BLSE par nature de prélèvements :

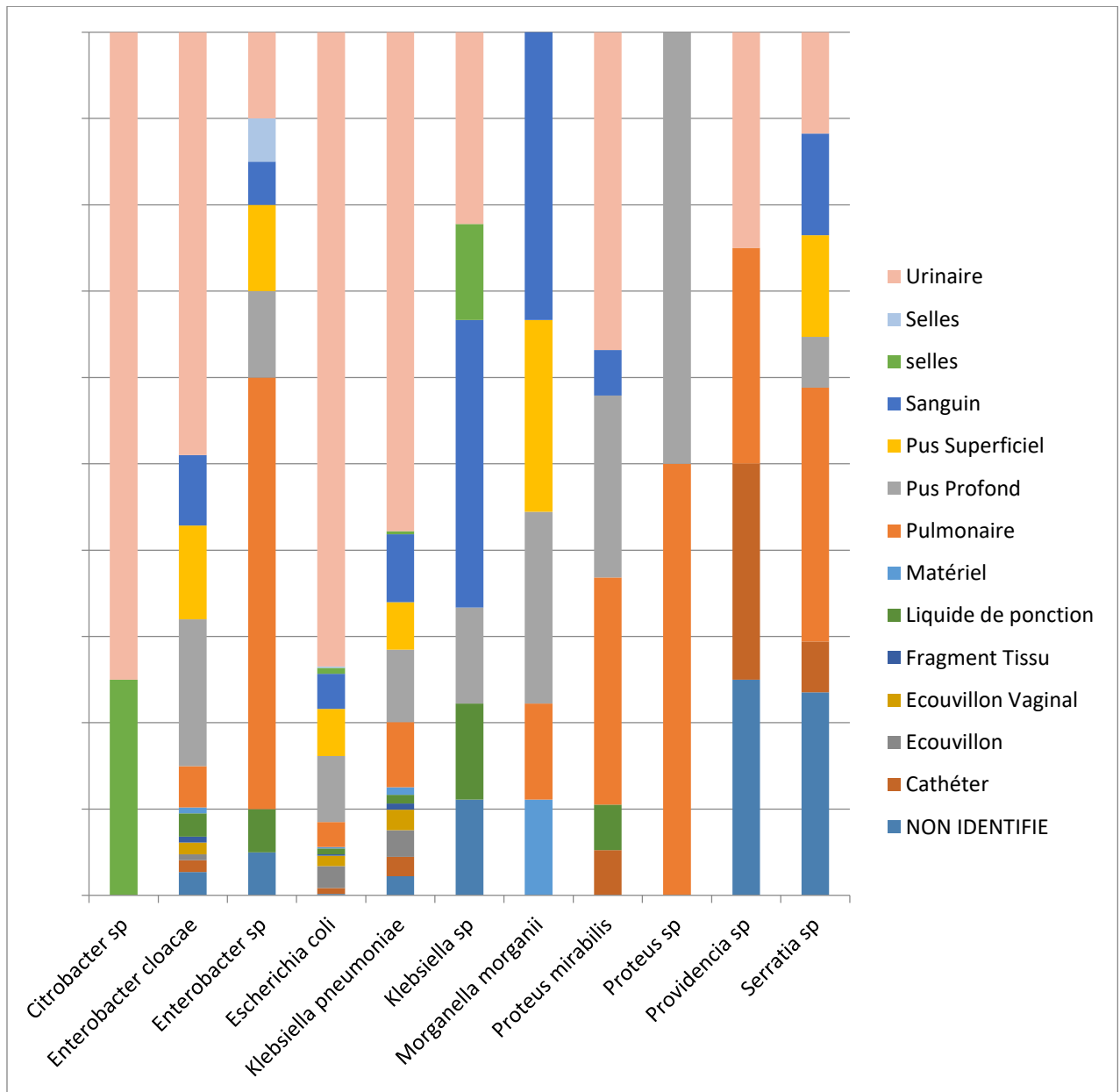


Figure 23 : Répartition des E BLSE selon le germe et les services.

3.6. Profil de résistance des E BLSE aux différents antibiotiques :

Antibiotiques	Résistant	Sensible	Pourcentage de résistance %
AMIKACINE	90	1196	7
AMOX+ CLAVULANIQUE	1221	159	88
AMPICILLINE	1346	0	100
C1G	683	0	100
CEFEPIME	487	43	92
C3G	1372	0	100
CEFOXITINE	353	959	27
FLUOROQUINOLONE	734	114	87
ERTAPENEM	261	811	24
FOSFOMYCINE	59	688	8
GENTALMYCINE	670	567	54
IMIPENEME	99	507	16
MECILLINAM	92	699	12
TZP	760	628	55
TOBRAMYCINE	430	82	84
SXT	981	288	77

Tableau 18 : Profil de résistance des E BLSE aux différents antibiotiques.

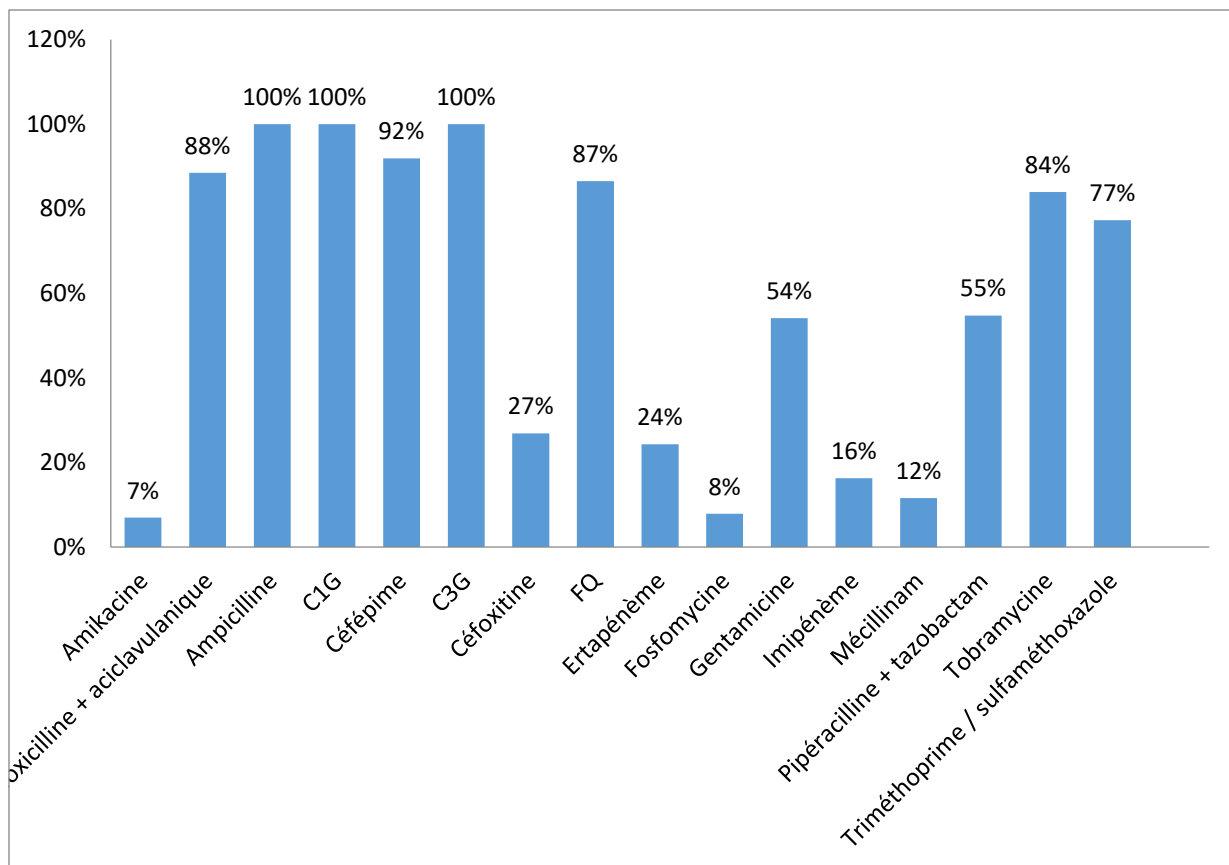


Figure 24 : Profil de résistance des E BLSE aux différents antibiotiques.

VI. Discussion :

1. Taux de prévalence des entérobactéries productrices de BLSE :

a. Prévalence globale :

Notre étude a souligné une évolution inquiétante des taux des EBLSE estimée à 14%. Ce taux ne cesse d'augmenter aussi bien au niveau national que mondial, en effet, cette incidence est passée de 2,1% en 2002 [51] et en moyenne 8% entre 2007 et 2009 [53] sur des études menées au sein du même hôpital. L'étude Koné J, B et al en urologie à l'Hôpital Ibn Sina de Rabat sur les entérobactéries sécrétrices de BLSE 2008-2009 a montré un taux d'EBLSE plus élevé à 17,5% [113] et l'étude de Romli et all évaluant l'épidémiologie des entérobactéries BLSE isolées des urines et poumons en réanimation au CHU Ibn Sina de Rabat « 2010 – 2011 » a montré un taux de 33.5% d'EBLSE [100]. Au niveau communautaire, l'étude d'Abouddihaj Barguigua et al, sur le portage fécal des entérobactéries BLSE à Casablanca en 2013 [101] a retrouvé un taux de colonisation à 6.4%.

A l'échelon national, I. BENHIBA et al ont retrouvé un taux de 16% au niveau du CHU de Marrakech (2010 - 2013) [116]. L'étude de Abouddihaj Barguigua et al faite au niveau des laboratoires d'analyses médicales de cinq villes marocaines (Casablanca, El Jadida, Settat, Rabat et Meknès) de janvier à décembre 2010 ; étudiant un total de 453 *K. pneumoniae* uropathogènes au niveau de la communauté a montré une prévalence globale de 7,5% de KP BLSE ; *en plus, le constat majeur de cette étude était la détection de deux souches qui hébergeait le gène blaEBC-1464, c'est le deuxième rapport d'EBC-1464 b-lactamase dans le monde*[120].

Au niveau européen, toutes les études publiées ont confirmé que dans la plupart des pays d'Europe du Nord, la prévalence des isolats de BLSE est encore faible par rapport à celle dans les pays d'Europe méridionale et orientale [115]. Il a été démontré qu'au cours d'une période allant de 2002 à 2011, le taux de portage communautaire d'entérobactéries productrices de BLSE en Europe a considérablement augmenté de 0,5 % par an [107]. L'étude d'Ana García-Tello, et al évaluant la prévalence des entérobactéries BLSE au niveau urinaire dans un service hospitalier espagnol (2010 -2014) a retrouvé un pourcentage élevé de 27.3% d'EBLSE [115]. En communauté par exemple, Claudine Fournier et al ont identifié une prévalence des entérobactéries productrices de BLSE de 15% parmi les étudiants en bonne santé d'une école supérieure à Lisbonne, Portugal (2018); taux considéré comme très élevé, chez une population ne présentant pas des facteurs de risque [108]. En France ; une étude épidémiologique de surveillance nationale des bactéries multirésistantes en milieu hospitalier de 2009 à 2013, a montré également que l'incidence des infections à E-BLSE a augmenté de 73% [84]. En effet, l'incidence ne cesse d'augmenter autant chez l'adulte que chez l'enfant, une étude rétrospective également menée de 2007 à 2012 à l'hôpital Necker montre un doublement de la prévalence des infections communautaires à E-BLSE chez l'enfant de moins de 16 ans [84].

b. Prévalence par espèce :

Dans notre étude, les isolats étaient représentés majoritairement par *E. coli* et *K. pneumoniae* à des pourcentages quasi égaux (41,9% et 41,6%). *E. cloacae* était 3^{ème} à une fréquence de 10,5%. Ces résultats concordent avec ceux de la littérature partout dans le monde [74, 84], retrouvant ces deux espèces en première ligne. Cependant, la fréquence des souches d'*E. cloacae* varie d'un pays à l'autre [59].

Nos résultats étaient différents de ceux de Romli et al [100] dans un service de réanimation au CHU Ibn Sina de Rabat qui ont montré une prédominance des klebsielles réalisant environ 59% des cas, suivie de *Enterobacter* spp 18%, *E. coli* 16%, *Serratia* Sp 3.6% puis *Citrobacter* et *Proteus* à pourcentage égal 1.7%. En effet, ces résultats sont comparables à ceux retrouvés en communauté par l'équipe Abouddihaj B et al en 2015 [101] qui ont trouvé essentiellement *Klebsiella pneumoniae* et *Enterobacter Cloacae* à taux égale de 33.3% ; *E. coli* à 16.5% et *Serratia odorifera* à 16.5% également.

A l'échelon national, nos résultats étaient relativement comparables à ceux de I. BENHIBA (CHU de Marrakech 2010-2013) ; dont les principales espèces isolées étaient: *K. pneumoniae* (51%), *E. coli* (26%), *E. cloacae* (11%) et *C. freundii* (4%)[116].

En Europe, les taux des entérobactéries productrices de BLSE diffèrent significativement pour *E. coli* et *K. pneumoniae* selon les régions, avec des taux très faibles observés dans les pays d'Europe du Nord et des taux beaucoup plus élevés observés en Europe de l'Est et du Sud des pays [103]. Dans l'étude SMART sur la sensibilité aux antimicrobiens des entérobactéries dans les isolats des voies urinaires de patients hospitalisés en Amérique du Nord et en Europe (2009-2010) : La production de bêta-lactamase à spectre étendu (ESBL) a été détectée dans 8,5% et 8,8% d'*Escherichia coli* et de *Klebsiella pneumoniae*, respectivement, en Amérique du Nord et dans 17,6% et 38,9% pour l'Europe, respectivement [123]. Dans les hôpitaux européens, cette prévalence des isolats producteurs de BLSE de *K. pneumoniae* varie selon les pays d'aussi peu que 5 % en l'Islande et l'Estonie jusqu'à 59,3 à 100 % en Irlande, en Espagne, Allemagne, Bulgarie et Roumanie (2010) [120].

En France, l'étude de S.Leotard a et al (2005–2008) a annoncé *Escherichia coli* et *Enterobacter* spp comme les espèces les plus souvent rencontrés avec des proportions qui évoluent respectivement de 12 à 86 % et 33 à 5 %. *Klebsiella* spp diminue mais pas d'évolution pour les autres espèces. [112]. Ana García-Tello, et al (2010-2014) ont retrouvé l'espèce *Escherichia coli* comme l'agent pathogène le plus répandu en Espagne, suivi de *Klebsiella* spp [115]. Dans la même période, une autre étude menée également en ***France*** ; de Fouquet M et al sur l'évolution sur 5ans des infections à germes produisant une BLSE (2005-2009) dans un service d'urologie trouvait majoritairement *E. coli* (66,7%), *K. pneumoniae* (11,1%) et *E. cloacae* (11,1%), suivi d'un *P. mirabilis*, un *Klebsiella oxytoca*, un *S. marcescens* avec 03% chacun [122].

c. Prévalence par service :

Les prélèvements des patients consultants n'ont concerné que 16% des cas, 24% des cas ont été retrouvés au niveau des urgences alors que 22% et 18% des EBLSE étaient isolées des services médicaux et chirurgicaux respectivement. La résistance de type BLSE a été donc retrouvée en milieu hospitalier plus qu'en milieu communautaire. Cependant des études ont montré que la majorité des entérobactéries productrices de BLSE ont été rapportées d'être acquises dans la communauté [60]. Ceci peut être expliqué d'une part par le fait que les EBLSE de notre série ont été identifiés majoritairement au niveau des prélèvements urinaires (74,4%) ; et de ce fait pouvant être sous-estimés en communauté à cause de l'automédication et l'usage abusif des antibiotiques sans preuves bactériologiques surtout dans un pays en voie de développement.

Les services de réanimation ont dépassé les 10% ; un chiffre dangereux qui risque d'augmenter la mortalité dans ces USI. En effet, les patients des soins intensifs présentent plus de risques à contracter une EBLSE, vu la durée d'hospitalisation prolongée, la sévérité de la maladie, l'usage d'un certain nombre de dispositifs invasifs et les traitements antibiotiques multiples notamment avec les céphalosporines à large spectre [62].

Selon I. BENHIBA, les services d'urologie et de néphrologie présentaient la première source (51%) et 21% des souches hospitalières produisaient une BLSE. Ce taux variait de façon notable à l'échelle nationale [116].

En Espagne, l'étude de Ana Garcia (2010-2014) n'a pas montré de différences entre les patients hospitalisés en réanimation, services chirurgicaux ou services médicaux [115]. **En France**, dans 57 hôpitaux. La proportion de souches résistantes aux C3G au sein des souches d'E. Coli isolées des bactériémies était de 3 % aux urgences et en gynécologie-obstétrique, de 6 % en médecine, 7 % en chirurgie et 10 % en réanimation [105]. L'étude de Belmonte O et al sur l'évolution de la résistance des entérobactéries aux antibiotiques étalée sur huit mois au service de réanimation du centre hospitalier régional de La Réunion site Félix-Guyon, 2010, a démontré que plus de 60 % des patients en provenance d'un service de soins de la R-OI admis dans l'unité étaient porteurs d'entérobactéries multirésistantes par production de BLSE [121].

d. Prévalence par prélèvement :

Le taux élevé retrouvé d'EBLSE au niveau urinaire dans notre série (74.4%) est à souligné, vu qu'au plan épidémiologique, les principaux sites à partir desquels sont isolées les BLSE sont les urines et les sécrétions respiratoires, ce qui peut faciliter leur dissémination comme en témoignent de nombreuses études épidémiologiques relatant l'importance des BLSE dans les épidémies hospitalières [76]. D'une autre part, Romli et al, en évaluant l'épidémiologie des entérobactéries BLSE isolées des urines et poumons en réanimation au CHU Ibn Sina (2011), la prévalence de production de BLSE était la même pour les deux atteintes; 33.3% pour les infections des urines et 33.7% pour celles des poumons ; malgré la différence en proportions d'isolement d'entérobactéries entre ces deux localisations ce qui laisse à envisager qu'il n'y a pas d'effet particulier du paramètre localisation sur le potentiel producteur de BLSE des entérobactéries [100]. **En France** ; l'étude de Fouquet M dans un service d'urologie (2012) a retrouvé la répartition suivante des EBLSE au niveau de l'ensemble des prélèvements : 66% ECBU ; 7% hémocultures, 3.7 % cathéter central, 3.7% chambre implantable, 3.7 collection intra-abdominale, 7% fistules cutanées et 7% % prélèvements de cicatrice médiane [122] soulignant l'implication d'E.Coli BLSE dans des infections invasives.

2. Facteurs favorisant l'émergence et la diffusion des entérobactéries productrices de BLSE :

Le principal facteur favorisant l'émergence et la diffusion relevé dans *notre étude* était l'isolement majoritaire des souches productrices de BLSE au niveau urinaire (74.4%) ; source de dissémination rapportée dans plusieurs études.

Une meilleure action sur la dissémination des EBLSE passe par la maîtrise des facteurs de risque de dissémination ; ceux-ci ont été étudiés dans plusieurs travaux. En effet, les sources potentielles de dissémination des organismes producteurs de BLSE incluent les animaux, l'environnement, l'importation par voyage et la transmission directe dans ménages et la communauté ce qui rend compte de la complexité du contrôle de leur transmission. [103].

Diverses études menées dans le monde permettent d'observer des personnes saines porteuses d'E-BLSE sans aucun facteur de risque identifié, témoignant de leur diffusion dans la communauté [73, 74]. A titre d'exemple, l'étude de Gerrita van den Bunt et all sur le portage intestinal des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu dans la population générale néerlandaise [111] faite sur 4177 participants (2014-2016) a retrouvé un taux élevé de 15.7%. Environ 25 % des porteurs initiaux étant classés comme porteurs à long

terme et le statut de porteur à long terme était associé à ST131, Col et Col156 [111]. Les E. coli BLSE représentent donc aujourd'hui un péril fécal d'un nouveau genre. Par exemple, un sujet porteur de E. coli BLSE peut éliminer chaque jour dans l'environnement, via ses excréta, plus de 10^{10} E.coli BLSE et 10^8 à 10^9 via les urines en cas d'IU [105]. Dans une analyse mondiale et régionale faite aux états unis sur le déversement d'Escherichia coli BLSE associées aux selles humaines dans les systèmes d'assainissement en 2015, il a été estimé qu'environ 19 milliards de kg de matières fécales contenant des E coli BLSE a été excrété en 2015 dans le monde. Les régions avec la plus forte proportion de matières fécales contenant des E coli BLSE à l'air libre étaient les régions de l'Asie du Sud-Est (29,4 %) et de l'Afrique (21,8 %). D'ici 2030, les estimations vont doubler [97].

Une étude menée en Allemagne (2016-2017) évaluant la colonisation par EBLSE chez les voyageurs [110] a retrouvé un taux de 23% au retour essentiellement par E Coli avec risque accru pour les voyageurs en Asie. Cette étude de cohorte prospective reconferme à nouveau que les voyages contribuent à la propagation mondiale d'EBLSE mais, à l'heure actuelle, nous ne peut pas savoir comment la colonisation est associée au voyage et donc comment elle peut être évitée [110], hormis l'application des mesures d'hygiène et le lavage des mains.

Concernant les facteurs de risque d'acquisition d'un germe producteur de BLSE ; ils ont été aussi largement étudiés et sont principalement: l'admission en service de réanimation, hospitalisation prolongée, la pose de dispositifs invasifs, la ventilation assistée, l'hémodialyse et plusieurs cures d'antibiothérapie, notamment par administration des C3G dans les 3 mois précédents [116]. Toutefois, les données actuelles ont montré que les procédures invasives non urologiques au cours des 3 mois précédents augmentaient le risque d'infection par des organismes producteurs de BLSE, mais les procédures urologiques invasives et les cathéters urétraux permanents n'étaient pas des prédicteurs indépendants après analyse multivariée [115].

3. Profil de résistance des entérobactéries productrices de BLSE :

- **Fluoroquinolones- Aminocyclitol- SXT :**

Les gènes responsables de ce phénotype de résistance sont portés par des plasmides dont le caractère fortement transférable peut être responsable d'une diffusion clonale au sein de l'espèce ainsi qu'entre différentes espèces, ces gènes coexistent les gènes codant pour la

résistance à d'autres classes d'antibiotiques tels les aminosides, les cyclines, le triméthoprim-sulfaméthoxazole et les fluoroquinolones. [74, 76, 86, 90]. ***Ceci a été constaté également dans notre étude***, les EBLSE ont présenté des taux de résistance aux fluoroquinolones à 87%, à la tobramycine à 84%, à la gentamycine à 54%, à la Triméthoprim / sulfaméthoxazole à 77%. De ce fait, les entérobactéries productrices de BLSE sont considérées comme des bactéries multi-résistantes et représentent un réel problème de santé publique. ***Dans l'étude de Romli (Rabat)*** ; une co-résistance très importante à la gentamicine et aux fluoroquinolones ainsi qu'à la sulfaméthoxazol-triméthoprim a été associée aux E-BLSE [100]. ***I. BENHIBA et al (Marrakech)*** a trouvé des co-résistances aux autres familles d'antibiotiques élevées, en dehors de l'amikacine dont la résistance ne dépassait pas 4% et fléchissait au fil des années de l'étude [116].

L'étude de Abouddihaj B et al sur le portage fécal des entérobactéries (Casablanca) a trouvé des taux de résistance élevés : 83,3 % à l'acide nalidixique ; 50 % à la ciprofloxacine, norfloxacine et Cotrimoxazole, une résistance à la céfoxitine a été observée chez 66,6 % et deux isolats (33,3 %), respectivement. Seulement 16,6 % était résistante aux aminoglycosides testés (tobramycine, gentamicine et amikacine) [101]. ***Une étude faite au niveau des laboratoires d'analyses médicales de cinq villes marocaines*** (Abouddihaj B et al) 2013 [120] a montré également des taux de résistance élevée même en communauté ; 14,7% des souches montrent un niveau intermédiaire de résistance à l'imipénème. 77,7 % de résistance à l'acide nalidixique et la ciprofloxacine. Une résistance au cotrimoxazole et à la tétracycline a été observée dans 79,4 % et 91,1 % des souches, respectivement. 85,3 % de résistance à au moins un des 4 aminosides testés [120].

En Espagne, Ana Garcia et al (2018); a montré des proportions de souches non sensibles plus élevée dans les isolats producteurs de BLSE que dans les isolats non producteurs de BLSE : 84,6 % contre 21,2 % pour la ciprofloxacine, 38,2 % vs 7,1 % pour la gentamicine, 24,3 % vs 10,4 % pour la fosfomycine et 63 % contre 27,1 % pour le triméthoprim-sulfaméthoxazole, ces résultats sont très proches de nos résultats [115]. Une autre étude en Espagne effectuée au sein de 285 souches d'EBLSE communautaires et de patients hospitalisés a révélé des pourcentage de résistance de 27,4 % à la gentamicine et la tobramycine, 6,7 % à l'amikacine, 29,1 % au chloramphénicol, 61,7 % aux sulfamides, 52,3 % au triméthoprim et 37,2 % à la ciprofloxacine [91]

Les résultats de ces deux études sont différents de les nôtres, d'où l'intérêt de réaliser des études épidémiologiques propres à chaque pays.

En France, Arpin et al. (2009) ont montré une sensibilité intermédiaire voire une résistance vis-à-vis des fluoroquinolones dans 86 % des cas, une résistance à la gentamicine dans 29 %, à l'amikacine (51 %) et au triméthoprime-sulfaméthoxazole dans 86 % [67]. Ces chiffres sont comparables à nos résultats sauf en ce qui concerne **l'amikacine ; antibiotique qui actif chez 93% de nos cas**. En effet, les CTX-M, groupes majoritaire des enzymes BLSE, sont également souvent associées à des aminosides- acétylases de type AAC (3) et/ou AAC (6'), conférant des tableaux de résistance variables pour la Gentamicine et l'Amikacine. De ce fait, la bithérapie par l'adjonction d'un aminoside est compliquée par la résistance fréquente et souvent imprévisible à la gentamicine ou à l'amikacine. De même, les souches possédant une CTX-M sont fréquemment résistantes aux associations β -lactamine et un inhibiteur des β -lactamases du fait de la présence associée dans leur génome d'un gène codant une pénicillinase de type OXA-1. [86]. L'amikacine peut être utilisée pour le traitement empirique de la pyélonéphrite aiguë due à EBLSE. Le succès clinique et microbiologique avec l'amikacine a été obtenu chez 97,2 % et 94,1 % des patients atteints d'IU due à des bactéries productrices de BLSE [95].

- **Inhibiteurs de bétalactamases :**

Toutes les souches d'EBLSE étudiées étaient résistantes aux C1G et aux C3G. La restauration de la sensibilité par les substrats suicides n'a concerné que 12% pour l'acide clavulanique (88% de résistance à l'AMC) et 45% pour le tazobactam. Plusieurs études confirment la restauration de la sensibilité à la pipéracilline par l'association au tazobactam ; une d'elles a été menée par Valverde et al qui a annoncé que la sensibilité a été rétabli dans tous les cas à l'exception d'un seul isolat [70].

- **Carbapénèmes :**

Notre étude a montré que 16% des isolats étaient résistants à l'imipénème et 24% étaient résistants à l'ertapénème. Ces résultats restent comme même inquiétants et élevés comparés aux résultats des autres études [43], [46].*Dans l'étude de Abouddihaj Barguigua et al* (Casablanca), tous les isolats étaient sensibles à l'imipénème et l'ertapénème [101].Egalement, Ana García-Tello, et al n'ont trouvé aucune souche résistante aux carbapénèmes [115].

Les carbapénèmes sont actifs contre la plupart des souches productrices de BLSE et ont été recommandées comme thérapie empirique de première intention. Ces agents sont aussi des options pour une thérapie ciblée chez les patients gravement malades atteints d'infections graves lorsqu'il existe un risque ou une documentation de production de BLSE Bactéries à Gram négatif. Cependant, il existe une préoccupation croissante de la sensibilité réduite de *Pseudomonas spp*, *K. pneumonia* [95].

L'étude de Sellami et al a évalué la place de l'ertapénème dans le traitement des IU à *klebsiella* BLSE « communautaire et nosocomiale » dans un service de maladies infectieuses, CHU Hédi-Chaker, Tunisie (2012-2013) et a souligné l'efficacité et l'innocuité de cette molécule (hors AMM) [114].

- **Fosfomycine :**

Dans notre étude, cette molécule a présenté une bonne activité antimicrobienne contre les EBLSE (sensibilité de 92%). Ce résultat est confirmé par les données de la littérature surtout en milieu communautaire [39]. En plus, elle est aussi efficace et moins coûteuse que les carbapénèmes pour le traitement des infections du tractus urinaire causées en particulier par *E. coli* BLSE [95].

Dans l'étude d'Ana Garcia et al, Il est important de souligner qu'une augmentation de la proportion de résistance à la fosfomycine a été détectée, 24%. La fosfomycine est considérée comme une option de première intention pour le traitement empirique oral des infections urinaires inférieures. Cet incrément des taux de résistance a été rapporté dans d'autres séries espagnoles et cela pourrait être lié à une augmentation de la communauté l'utilisation de la fosfomycine pour le traitement initial de la cystite [115].

- **Céfoxitine :**

Nos isolats étaient résistants à la céfoxitine dans 27% ; ce taux se rapproche de celui d'Abouddihaj B et al au niveau de la communauté marocaine, qui est de 23,5 % [120]. Il existe peu de données concernant l'activité des céphamycines dont la céfoxitine utilisée en prophylaxie chirurgicale. Son utilisation pourrait toutefois être limitée du fait de la sélection de mutants imperméables. Lee et al. ont mis en évidence l'important rôle que peut occuper le flomoxef, une nouvelle céphamycine, dans le traitement des *K. pneumoniae* productrices de BLSE [86].

- **Tigécycline :**

La tigécycline, n'a pas été testée pour nos isolats, elle présente une excellente activité in vitro sur les bactéries productrices de BLSE par sa bonne diffusion tissulaire. Cependant, l'absence de données cliniques pertinentes quant à son utilisation pour le traitement des infections urinaires à E-BLSE ne supporte pas son utilisation et par ailleurs ne dispose pas d'une autorisation de mise sur le marché [86]. Par ailleurs, L'utilisation de la tigécycline a été associée à une augmentation de la mortalité toutes causes confondues chez les patients atteints d'infections sévères. [95]

- **La colimycine**

Les résistances acquises sont encore rares, la colimycine constitue la dernière ligne d'antibiotiques actifs contre ces souches multirésistantes [86].

- **Céfépime :**

Le taux de résistance à la céfépime de nos isolats était très élevé à 92%.

Une méta-analyse (Hansita B. Patel et al University of the Incarnate Word, San Antonio, TX, USA , 2017) [118] avec extraction de toutes les études humaines évaluant l'utilisation du céfépime pour le traitement des Escherichia coli producteurs de BLSE et Les infections à Klebsiella pneumoniae a montré que dans la plupart des études cliniques que les patients traités par le céfépime avaient des taux de mortalité plus élevés de manière empirique et définitive que ceux traités aux carbapénèmes. Cependant, en concordance avec d'autres études rapportant des données de concentration minimale inhibitrice (CMI), des CMI plus faibles étaient associées à une mortalité plus faible : Le céfépime doit être évité pour le traitement empirique des cas suspects Infections BLSE et ne doivent être envisagées pour un traitement définitif que si la CMI 1 mg/mL [118].

4. Perspectives :

La diffusion des entérobactéries productrices de BLSE relève essentiellement de deux phénomènes ; la pression de sélection des antibiotiques utilisés en médecine humaine et vétérinaire et la transmission croisée; favorisée par la taille du réservoir, *d'où la nécessité de l'appoint des actions de lutte et de prévention sur ces deux volets.*

- **Bon usage des antibiotiques :**

La mise en route rapide d'un traitement antimicrobien efficace et les décisions essentielles et empiriques doivent être fondées sur la connaissance de la distribution locale des agents pathogènes et de leurs schémas de sensibilité [115], à titre d'exemple, l'utilisation de pipéracilline-tazobactam doit être évitée pour le traitement d'infections graves dues à *E. coli* et *K. pneumoniae* producteurs de BLSE [94]. Aldeyab MA et all (2012) ont évalué sur une période de 5 ans la restriction de l'usage des fluoroquinolones à l'hôpital et dans la communauté avec une réduction significative de l'incidence des bactéries productrices d'ESBL à l'hôpital comme dans la communauté [124]. Par contre, la restriction de l'utilisation des C3G peut être perçue comme une « fausse bonne solution » ; en entraînant une augmentation de l'utilisation de carbapénèmes et par conséquent favoriser l'émergence de bactéries productrices de carbapénèmases [71].

La stratégie d'épargne des carbapénèmes peut être appliquée pour traiter les infections urinaires modérées dues à des entérobactéries productrices de BLSE, en particulier dans le cas d'*E. coli*, si l'organisme isolé est sensible à alternatives. Cependant, les alternatives aux carbapénèmes ne devraient pas être utilisées dans le traitement définitif des infections sévères causées par ces organismes ou lorsque l'agent pathogène n'est pas sensible ou traitement empirique chez les patients à risque d'infection par ces organismes [45,114, 116].

- **Dépistage des malades porteurs d'EBLSE :**

De nouveaux tests **rapides, phénotypiques et biochimique**, ont vu le jour, visant à s'affranchir des différences phénotypiques de l'expression des BLSE et permettre une détection plus rapide [77,85, 92].

- **Identification génotypique des espèces impliquées dans les épidémies :**

Un des problèmes majeurs que l'on doit se poser face à la mise en route d'une détection moléculaire est la diversité des supports génétiques (plus de 150 enzymes répertoriées dans les différentes familles) pouvant être à l'origine des phénotypes observés. Ainsi, dans une démarche épidémiologique, des méthodes simplifiées du fait du faible nombre d'enzymes potentiellement impliquées sont suffisantes, et la PCR en temps réel semble la plus adaptée. En revanche, lorsque l'on est devant un contexte d'identification, la technique de choix reste le

séquençage permettant après comparaison avec les banques de données de déterminer précisément le type d'enzyme impliqué [76].

- **Décolonisation ou non ??**

Les EBLSE peuvent coloniser le tractus gastro-intestinal, les voies urinaires, la peau et les voies respiratoires. La transmission est importante du fait de leur réservoir large et la transmissibilité dépend de la bactérie : *Klebsiella* spp est plus facilement transmissible qu'*Escherichia coli* en milieu des soins [82, 88]. Aujourd'hui, aucun élément n'est en faveur de la mise en place d'une décolonisation systématique des personnes porteuses *d'E. Coli BLSE* [105]. De ce fait, plusieurs établissements de santé ont assoupli leurs stratégies de lutte en ciblant seulement les patients avec risque accru de dissémination (incontinence, cathéterisme urinaire, plaies chirurgicales surtout ouvertes, sondes naso-gastriques, les stomies intestinales...) ou uniquement les porteurs d'entérobactéries autre qu'*E. coli* [82].

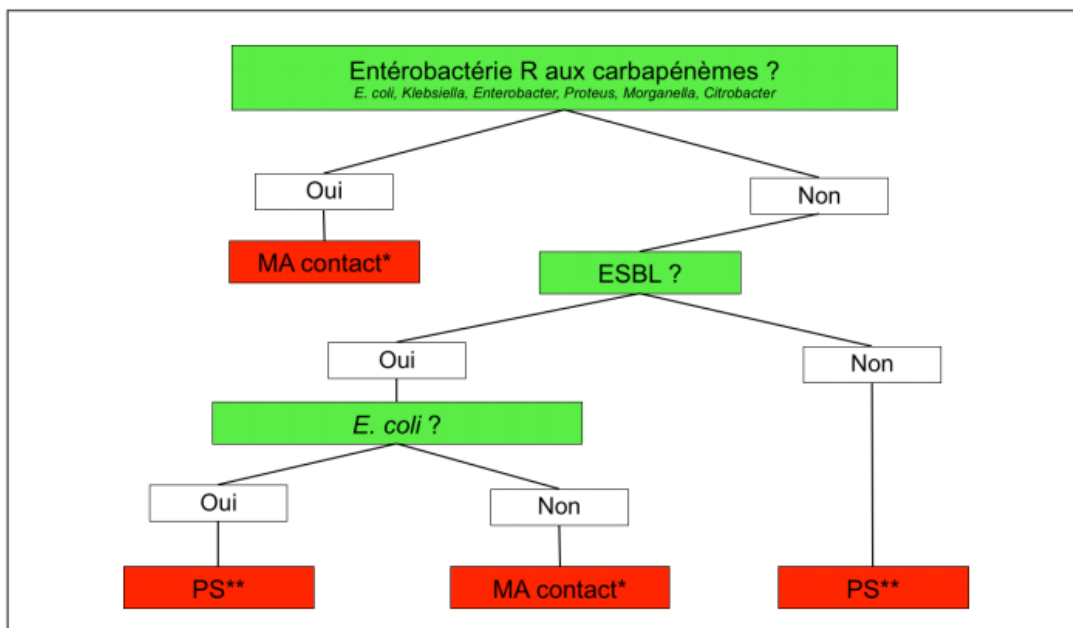
Selon les recommandations Swissnoso de 2014, la décolonisation digestive doit encore être considérée comme expérimentale et aucune recommandation ne peut être faite quant à l'utilité, les indications, et le choix d'un régime de décolonisation [82].

Table 1. Arguments en faveur d'un abandon des mesures additionnelles de contact dans la prise en charge des patients porteurs d'*Escherichia coli* productrice d'ESBL.

Faible taux de transmission par rapport à <i>Klebsiella pneumoniae</i>
Faible potentiel épidémique en milieu hospitalier
Passage d'un réservoir nosocomial à un réservoir communautaire
Efficacité incertaine des mesures additionnelles en situation non épidémique
Saturation des capacités hospitalières d'hébergement en chambre seule
Difficulté du suivi prospectif des facteurs de risque de dissémination
Uniformisation des pratiques

Figure : recommandations Swissnoso de 2014

Figure 1: Prise en charge des patients porteurs d'entérobactéries productrices d'ESBL.
 PS : précautions standard. MA : mesures additionnelles.



* Les MA contact doivent être associées à des MA gouttelettes en présence de bactéries productrices d'ESBL dans les sécrétions respiratoires.

** Les PS sont recommandées pour autant qu'aucune politique locale ne prévoit l'application des MA pour des types de résistance autres que la production d'ESBL (résistance à plusieurs familles d'antibiotiques, par ex.) Les mesures pour les bactéries à Gram négatif multi-résistantes par des mécanismes autres qu'ESBL ne sont pas couvertes et feront l'objet d'un autre document Swissnoso.

- **Action sur l'environnement :**

Un assainissement de base ne garantit pas l'élimination ou l'inactivation efficace des germes résistants organismes de la biomasse fécale, d'où la nécessité d'atténuer le transport d'organismes résistants via des systèmes d'assainissement qui ne sont pas gérés en toute sécurité, y compris la défécation à l'air libre, ce qui pourrait entraîner un rejet direct dans l'environnement et un risque ultérieur de transmission à l'homme [97].

CONCLUSION

L'étude que nous avons menée a permis de mesurer l'ampleur et surtout l'évolution du phénomène de la résistance des entérobactéries par production de bêtalactamases à spectre élargi au sein de notre hôpital et également en provenance du milieu communautaire.

A côté de la résistance aux bêtalactamines, une corésistance très importante aux fluoroquinolones et à la Triméthoprime / sulfaméthoxazole a été objectivée ; ce qui réduit considérablement les options thérapeutiques et entretient une hausse continue de la prescription des carbapénèmes.

En l'absence de schéma de décolonisation efficace, le dépistage et l'isolement géographique restent les principaux moyens de lutte contre la propagation de ces bactéries dans le milieu hospitalier.

La lutte contre ce problème de santé passe par l'information, la surveillance, les mesures d'hygiène et l'usage des antibiotiques guidé par l'étude de la sensibilité afin de préserver durablement l'arsenal thérapeutique dans un temps où les perspectives de mise de nouvelles molécules sur le marché sont quasi-nulles.

Les techniques modernes de biologie moléculaire servent non seulement l'identification précise des espèces bactériennes mais aussi à la compréhension des mécanismes de résistance bactérienne aux antibiotiques. Dans le futur, le développement des technologies faisant intervenir les puces à ADN et les micro-arrays pourrait constituer une avancée majeure en permettant la détection simultanée de toutes les enzymes responsables du phénotype BLSE.

Résumé

Les entérobactéries BLSE, étude phénotypique sur une période de trois ans à l'HMIMV

Auteur : MORJAN Sara

Mots clés : entérobactéries – BLSE- corésistance- dissémination- prévention

Les entérobactéries sont incriminées dans plus de 30% de la morbidité et de la mortalité hospitalière associées aux infections bactériennes. Leur pouvoir à acquérir des résistances aux antibiotiques essentiellement des bêta-lactamases à spectre élargi représente un problème de santé majeur.

Notre étude, menée au laboratoire de bactériologie au sein de l'hôpital militaire, a objectivé principalement la détermination de la prévalence des entérobactéries productrices des bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) et l'établissement de leur profil de résistance vis-à-vis des antibiotiques. Elle nous a permis de mesurer l'ampleur et surtout l'évolution du phénomène de la résistance des entérobactéries BLSE au sein de notre hôpital et également en provenance du milieu communautaire.

A côté de la résistance aux bêtalactamines, une corésistance très importante aux fluoroquinolones et à la Triméthoprime / sulfaméthoxazole a été objectivée ; ce qui réduit considérablement les options thérapeutiques et entretient une hausse continue de la prescription des carbapénèmes.

La dissémination rapide et incontrôlée de ces bactéries multirésistantes ; à la fois nosocomiale et communautaire ; leurs en fait un problème de santé publique. La lutte contre ce problème passe par l'information, la surveillance, les mesures d'hygiène et le bon usage des antibiotiques.

Abstract

ESBL enterobacteriaceae, phenotypic study over a period of three years at the HMIMV

Author: MORJAN Sara

Key words: Enterobacteriaceae – ESBL- co-resistance- dissemination- prevention

In the hospital setting, Enterobacteriaceae are responsible for more than 30% of the morbidity and mortality associated with bacterial infections. Their ability to acquire resistance to antibiotics, mainly broad-spectrum beta-lactamases, represents a major health problem.

Our study, conducted in the bacteriology laboratory in Mohamed V military instruction hospital, has as its main objectives to determine the prevalence of extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) and to establish their resistance profile against the different families of antibiotics. It allowed us to measure the extent and especially the evolution of the phenomenon of resistance of ESBL enterobacteriaceae within our hospital and also from the community environment.

Alongside the resistance to beta-lactams, a very significant co-resistance to fluoroquinolones and Trimethoprim/sulfamethoxazole has been objectified; which considerably reduces the therapeutic options and maintains a continuous increase in the prescription of carbapenems.

The rapid and uncontrolled spread of these multi-resistant bacteria; both nosocomial and community-based; theirs makes it a public health problem. The fight against this problem requires information, surveillance, hygiene measures and the proper use of antibiotics.

ملخص

البكتيريا المعوية ،بيتالاكتامازواسعة الطيف, دراسة النمط الظاهري على مدى ثلاث سنوات بالمستشفىالعسكريالجامعيبالرباط

المؤلف: مورجانسارة

الكلمات المفتاحية: -بيتالاكتامازواسعة الطيف-البكتيريا المعوية -
المقاومة المشتركة - الانتشار - الوقاية

في الوسطالإستشفائي، تعد البكتيريا المعوية مسؤولة عن أكثر من 30% من الأمراض والوفيات المرتبطة بالعدوى البكتيرية. تمثل قدرتهم على اكتساب مقاومة للمضادات الحيوية ، وخاصة إنزيمات بيتا لاكتاماز واسعة الطيف ، مشكلة صحية كبيرة .

تهدف دراستنا ، التي أجريت في مختبر علم الجراثيم داخل المستشفىالعسكريالجامعي، إلى تحديد مدى انتشار إنزيمات بيتا لاكتاماز واسعة النطاق وتكوين ملف مقاومتها تجاه الفئات المختلفة للمضادات الحيوية. لقد سمح لنا بقياس المدى وخاصة تطور ظاهرة مقاومة البكتيريا المعوية داخل مستشفانا وكذلك من بيئة المجتمع .

إلى جانب مقاومة بيتا لاكتام ، تم تجسيد مقاومة مشتركة كبيرة جدًا لفلوروكينولون ,التريماتوبريم / سلفاميثوكسازول ؛ مما يقلل بشكل كبير من الخيارات العلاجية ويحافظ على زيادة مستمرة في وصف الكاربابينيمات.

الانتشار السريع وغير المنضبط لهذه البكتيريا متعددة المقاومة ؛فيكلمنالاستشفىوالمجتمع ؛ تجعلها مشكلة صحية عامة. تتطلب مكافحة هذه المشكلة حملاتالتحسيس والمراقبة وتدابير النظافة والاستخدام السليم للمضادات الحيوية .

Références :

- [1] D. Oduro-Mensah et al., « Genetic characterization of TEM-type ESBL-associated antibacterial resistance in Enterobacteriaceae in a tertiary hospital in Ghana », *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.*, vol. 15, no 1, p. 29, déc. 2016, doi: 10.1186/s12941-016-0144-2.
- [2] « 36. bêtalactamases à spectre élargi - Revue Médicale Suisse.pdf ».
- [3] G. Peirano et J. D. D. Pitout, « Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: Update on Molecular Epidemiology and Treatment Options », *Drugs*, vol. 79, no 14, p. 1529-1541, sept. 2019, doi: 10.1007/s40265-019-01180-3.
- [4] Sobhan Ghafourian,*1,2 Nourkhoda Sadeghifard,1 et Sara Soheili,2 Zamberi Sekawi*2, « Extended Spectrum Beta-lactamases: Definition, Classification and Epidemiology », *Curr. Issues Mol. Biol.*, 2015, doi: 10.21775/cimb.017.011.
- [5] R. Masterton, G. Drusano, D. L. Paterson, et G. Park, « Appropriate antimicrobial treatment in nosocomial infections—the clinical challenges », *J. Hosp. Infect.*, vol. 55, p. 1-12, nov. 2003, doi: 10.1016/S0195-6701(03)00294-9.
- [6] CMIT. In E. PILLY *Maladie Infectieuses et Tropicales* 26e Edition : ALINEA Plus Ed ; 2018 : pp xx-xx, 26° EDITION. 2018.
- [7] François Denis / Marie-Cécile Ploy / Christian Martin / Edouard Bingen / Roland Quentin, *BACTERIOLOGIE MEDICALE Techniques usuelles*, 2e EDITION. 2011.
- [8] « 37. Guide pratique des bactéries pathogènes.pdf ».
- [9] « Wladimir Sougakoff , David Trystram. Résistances aux β -lactamines. Les ressources pédagogiques de la FMPMC-Pitié-Salpêtri ».
- [10] JAMAL TAOUFIK, *PRECIS DE CHIMIE THERAPEUTIQUE*. 2007.
- [11] Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, *Pharmacologie des anti-infectieux*. Elsevier Masson.
- [12] « 39. Mechanisms of β -lactam antimicrobial resistance and epidemiology of.pdf ».
- [13] H. Nikaido, « Crossing the envelope: how cephalosporins reach their targets », *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 6 Suppl 3, p. 22-26, 2000, doi: 10.1111/j.1469-0691.2000.tb02036.x.
- [14] Y. Chong, S. Shimoda, et N. Shimono, « Current epidemiology, genetic evolution and clinical impact of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* », *Infect. Genet. Evol.*, vol. 61, p. 185-188, juill. 2018, doi: 10.1016/j.meegid.2018.04.005.
- [15] « 33. (Q2) The prevalence and drug resistance pattern of extended spectrum β -lactamases in Africa.pdf ».

- [16] R. Cantón et al., « Prevalence and spread of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe », *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 14, p. 144-153, janv. 2008, doi: 10.1111/j.1469-0691.2007.01850.x.
- [17] P. L. Winokur et R. Canton, « Variations in the Prevalence of Strains Expressing an Extended-Spectrum β -Lactamase Phenotype and Characterization of Isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific Region », p. 10.
- [18] D. L. Paterson et R. A. Bonomo, « Extended-Spectrum β -Lactamases: a Clinical Update », *CLIN MICROBIOL REV*, vol. 18, p. 30, 2005.
- [19] Y. Chong, Y. Ito, et T. Kamimura, « Genetic evolution and clinical impact in extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* », *Infect. Genet. Evol.*, vol. 11, no 7, p. 1499-1504, oct. 2011, doi: 10.1016/j.meegid.2011.06.001.
- [20] E. R. Bevan, A. M. Jones, et P. M. Hawkey, « Global epidemiology of CTX-M β -lactamases: temporal and geographical shifts in genotype », *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 72, no 8, p. 2145-2155, août 2017, doi: 10.1093/jac/dkx14
- [21] « 43. Plasmid mediated quinolone resistance determinants qnr, aac(6') Ib cr, and qep in ESBL egypt.pdf ».
- [22] A. Barguigua et al., « Prevalence and genotypic analysis of plasmid-mediated β -lactamases among urinary *Klebsiella pneumoniae* isolates in Moroccan community », *J. Antibiot. (Tokyo)*, vol. 66, no 1, p. 11-16, janv. 2013, doi: 10.1038/ja.2012.91.
- [23] A. Dubouix et N. Marty, « Détection des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu par biologie moléculaire : avantages, limites », *Antibiotiques*, vol. 6, no 3, p. 193-201, sept. 2004, doi: 10.1016/S1294-5501(04)94262-8.
- [24] E. Stürenburg et D. Mack, « Extended-spectrum β -lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory, therapy, and infection control », *J. Infect.*, vol. 47, no 4, p. 273-295, nov. 2003, doi: 10.1016/S0163-4453(03)00096-3.
- [25] D. M. Livermore, « β -Lactamases in Laboratory and Clinical Resistance », *CLIN MICROBIOL REV*, vol. 8, p. 28, 1995.
- [26] G. A. Jacoby et L. Sutton, « Properties of Plasmids Responsible for Production of Extended-Spectrum β -Lactamases », *ANTIMICROB AGENTS CHEMOTHER*, vol. 35, p. 6, 1991.
- [27] L. S. Tzouvelekis, E. Tzelepi, P. T. Tassios, et N. J. Legakis, « CTX-M-type β -lactamases: an emerging group of extended-spectrum enzymes », *Int. J. Antimicrob. Agents*, p. 6, 2000.
- [28] L. Poirel, P. Kampfer, et P. Nordmann, « Chromosome-Encoded Ambler Class A β -Lactamase of *Kluyvera georgiana*, a Probable Progenitor of a Subgroup of CTX-M Extended-Spectrum β -Lactamases », p. 3.

- [29] G. M. Rossolini, M. M. D'Andrea, et C. Mugnaioli, « The spread of CTX-M-type extended-spectrum β -lactamases », p. 9, 2008.
- [30] A. Philippon, « Les bêta-lactamases à spectre élargi ou étendu (BLSE) », *Immuno-Anal. Biol. Spéc.*, vol. 28, no 5-6, p. 287-296, oct. 2013, doi: 10.1016/j.immbio.2013.04.006.
- [31] L. Drieux, F. Brossier, W. Sougakoff, et V. Jarlier, « Phenotypic detection of extended-spectrum β -lactamase production in Enterobacteriaceae: review and bench guide », p. 14, 2008.
- [32] A. J. Linscott et W. J. Brown, « Evaluation of Four Commercially Available Extended-Spectrum Beta-Lactamase Phenotypic Confirmation Tests », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 43, no 3, p. 1081-1085, mars 2005, doi: 10.1128/JCM.43.3.1081-1085.2005.
- [33] V. Jarlier, M.-H. Nicolas, G. Fournier, et A. Philippon, « Extended Broad-Spectrum β -Lactamases Conferring Transferable Resistance to Newer β -Lactam Agents in Enterobacteriaceae: Hospital Prevalence and Susceptibility Patterns », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 10, no 4, p. 867-878, juill. 1988, doi: 10.1093/clinids/10.4.867.
- [34] G. Arlet et al., « Molecular characterisation by PCR-restriction fragment length polymorphism of TEM β -lactamases », *FEMS Microbiol. Lett.*, vol. 134, no 2-3, p. 203-208, déc. 1995, doi: 10.1111/j.1574-6968.1995.tb07938.x.
- [35] M. J. Schwaber et Y. Carmeli, « Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum β -lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis », *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 60, no 5, p. 913-920, sept. 2007, doi: 10.1093/jac/dkm318.
- [36] R. Cantón et T. M. Coque, « The CTX-M β -lactamase pandemic », *Curr. Opin. Microbiol.*, vol. 9, no 5, p. 466-475, oct. 2006, doi: 10.1016/j.mib.2006.08.011.
- [37] M.-I. Morosini et al., « Antibiotic Coresistance in Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae and In Vitro Activity of Tigecycline », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 50, no 8, p. 2695-2699, août 2006, doi: 10.1128/AAC.00155-06.
- [38] T. Kelesidis, D. E. Karageorgopoulos, I. Kelesidis, et M. E. Falagas, « Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant Enterobacteriaceae: a systematic review of the evidence from microbiological and clinical studies », *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 62, no 5, p. 895-904, nov. 2008, doi: 10.1093/jac/dkn311.
- [39] M. E. Falagas, A. C. Kastoris, A. M. Kapaskelis, et D. E. Karageorgopoulos, « Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum β -lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review », *Lancet Infect. Dis.*, vol. 10, no 1, p. 43-50, janv. 2010, doi: 10.1016/S1473-3099(09)70325-1.
- [40] « 60. β -lactam and β -lactamase inhibitor combinations in the.pdf ».
- [41] Mitchell J. Schwaber, MD, MSc Yehuda, « Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: A Potential Threat », p. 3.
- [42] Y.-S. Yang et al., « Impact of Extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* on the Outcome of Community-onset Bacteremic Urinary Tract

- Infections », *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, vol. 43, no 3, p. 194-199, juin 2010, doi: 10.1016/S1684-1182(10)60031-X.
- [43] S. M. Al-Mayahie, « Phenotypic and genotypic comparison of ESBL production by Vaginal *Escherichia coli* isolates from pregnant and non-pregnant women », *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.*, vol. 12, no 1, p. 7, 2013, doi: 10.1186/1476-0711-12-7.
- [44] D. L. Paterson et al., « Extended-Spectrum β -Lactamases in *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Isolates from Seven Countries: Dominance and Widespread Prevalence of SHV- and CTX-M-Type β -Lactamases », *ANTIMICROB AGENTS CHEMOTHER.*, vol. 47, p. 7, 2003.
- [45] N. Woodford, E. J. Fagan, et M. J. Ellington, « Multiplex PCR for rapid detection of genes encoding CTX-M extended-spectrum β -lactamases », *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 57, no 1, p. 154-155, janv. 2006, doi: 10.1093/jac/dki412.
- [46] H. Shi et al., « Epidemiology of CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing nosocomial *Escherichia coli* infection in China », *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.*, vol. 14, no 1, p. 4, 2015, doi: 10.1186/s12941-015-0063-7.
- [47] N. G. Khalaf, M. M. Eleteby, et N. D. Hanson, « Characterization of CTX-M ESBLs in *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates from Cairo, Egypt », *BMC Infect. Dis.*, vol. 9, no 1, p. 84, déc. 2009, doi: 10.1186/1471-2334-9-84.
- [48] Lahlou A, Chegri M, L'Kassmi H., « Épidémiologie et résistance aux antibiotiques des entérobactéries isolées d'infections urinaires à l'hôpital militaire Moulay-Ismaïl de Meknès. Antibiotiques 2009 ; 11(2) : 90-6 », hôpital militaire Moulay-Ismaïl de Meknès, 2009.
- [49] H. Nadmi, F. Elotmani, M. Talmi, K. Zerouali, J. D. Perrier-Gros-Claude, et M. Timinouni, « Profil de résistance aux antibiotiques des entérobactéries uropathogènes communautaires à El Jadida (Maroc) », *Médecine Mal. Infect.*, vol. 40, no 5, p. 303-305, mai 2010, doi: 10.1016/j.medmal.2009.08.020.
- [50] Alaoui AS, Zouhdi M, Alaoui MA., « Examen cyto bactériologique urinaire en milieu extrahospitalier. *Biol Infect* 1998 ; 4(1) :33-8. ».
- [51] « Kamouni Y .Entérobactéries productrices de beta lactamases à spectre élargi. Thèse de pharmacie. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, 2004, N°062. »
- [52] F. Bouzenoune, F. Boudersa, A. Bensaad, F. Harkat, et N. Siad, « Les infections urinaires à Ain M'lila (Algérie). Résistance aux antibiotiques des 239 souches isolées entre 2006 et 2007 », *Médecine Mal. Infect.*, vol. 39, no 2, p. 142-143, févr. 2009, doi: 10.1016/j.medmal.2008.11.008.
- [53] « QACHAOU A. ENTEROBACTERIE PRODUCTRICE DES BETALACTAMASES A SPECTRE ELARGI : EPIDEMIOLOGIE ET PROFIL DE RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES. Thèse de pharmacie. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, 2011, N°06. »

- [54] Y. Messai et al., « Prevalence and characterization of extended-spectrum β -lactamases in *Klebsiella pneumoniae* in Algiers hospitals (Algeria) », *Pathol. Biol.*, vol. 56, no 5, p. 319-325, juill. 2008, doi: 10.1016/j.patbio.2008.05.008.
- [55] G. S. Babini et D. M. Livermore, « Antimicrobial resistance amongst *Klebsiella* spp. collected from intensive care units in Southern and Western Europe in 1997–1998 », *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 45, no 2, p. 183-189, févr. 2000, doi: 10.1093/jac/45.2.183.
- [56] A. C. Gales, H. S. Sader, et R. N. Jones, « Urinary tract infection trends in Latin American hospitals: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997–2000) », *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 44, no 3, p. 289-299, nov. 2002, doi: 10.1016/S0732-8893(02)00470-4.
- [57] G. Mayoral, M. Ferreyra, A. Eden, P. Gueudet, C. Miquel, et E. Lecaillon, « Évolution de la résistance des entérobactéries aux céphalosporines de troisième génération de 2000 à 2008 au centre hospitalier de Perpignan », *Pathol. Biol.*, vol. 58, no 1, p. 7-10, févr. 2010, doi: 10.1016/j.patbio.2009.07.032.
- [58] M. Guillet et al., « Épidémiologie des patients porteurs d'entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamase à spectre élargi (EBLSE), à l'admission », *Médecine Mal. Infect.*, vol. 40, no 11, p. 632-636, nov. 2010, doi: 10.1016/j.medmal.2010.04.006.
- [59] R. Ramazanzadeh, M. Chitsaz, et N. Bahmani, « Prevalence and Antimicrobial Susceptibility of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Bacteria in Intensive Care Units of Sanandaj General Hospitals (Kurdistan, Iran) », *Chemotherapy*, vol. 55, no 4, p. 287-292, 2009, doi: 10.1159/000224656.
- [60] J. D. Pitout et K. B. Laupland, « Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern », *Lancet Infect. Dis.*, vol. 8, no 3, p. 159-166, mars 2008, doi: 10.1016/S1473-3099(08)70041-0.
- [61] E. Lecaillon, B. Arnoud, P. Gueudet, C. Negre, N. Delpech, et X. Faillie, « Prévalence d'entérobactéries possédant une bêta-lactamase à spectre étendu chez les malades au moment de l'hospitalisation », *Médecine Mal. Infect.*, vol. 23, p. 431-433, mai 1993, doi: 10.1016/S0399-077X(05)80970-9.
- [62] E. Masson, « Les entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (BLSE) et les céphalosporines de troisième génération en 2012 », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/735438/article/les-enterobacteries-productrices-de-b-lactamases-a> (consulté le juin 01, 2021).
- [63] J.-C. Lucet et al., « Control of a Prolonged Outbreak of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in a University Hospital », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 29, no 6, p. 1411-1418, déc. 1999, doi: 10.1086/313511.
- [64] G. Kaltenbach et al., « [Urinary tract infections due to wide spectrum beta lactamase producing enterobacteriaceae] », *Presse Medicale Paris Fr.* 1983, vol. 31, no 26, p. 1211-1215, août 2002.

- [65] S. Leotard et N. Negrin, « [Epidemiology of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamase in Grasse Hospital (2005-2008)] », *Pathol. Biol. (Paris)*, vol. 58, no 1, p. 35-38, févr. 2010, doi: 10.1016/j.patbio.2009.07.014.
- [66] K. Chevet et al., « Détection phénotypique d'une carbapénémase associée à une bêta-lactamase à spectre élargi chez *Klebsiella pneumoniae* », *Médecine Mal. Infect.*, vol. 42, no 1, p. 33-35, janv. 2012, doi: 10.1016/j.medmal.2011.11.002.
- [67] C. Arpin et al., « Nationwide survey of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in the French community setting », *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 63, no 6, p. 1205-1214, juin 2009, doi: 10.1093/jac/dkp108.
- [68] R. Ben-Ami et al., « A Multinational Survey of Risk Factors for Infection with Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Nonhospitalized Patients », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 49, no 5, p. 682-690, sept. 2009, doi: 10.1086/604713.
- [69] P. R. Lagacé-Wiens et al., « ESBL genotypes in fluoroquinolone-resistant and fluoroquinolone-susceptible ESBL-producing *Escherichia coli* urinary isolates in Manitoba », *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.*, vol. 18, no 2, p. 133-137, mars 2007.
- [70] A. Valverde, T. M. Coque, M. P. Sánchez-Moreno, A. Rollán, F. Baquero, et R. Cantón, « Dramatic Increase in Prevalence of Fecal Carriage of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae during Nonoutbreak Situations in Spain », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 42, no 10, p. 4769-4775, oct. 2004, doi: 10.1128/JCM.42.10.4769-4775.2004.
- [71] Epidémiologie et impact médico-économique des infections hospitalières causées par les Entérobactéries productrices de beta-lactamases à spectre étendu au Sénégal. THESE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE décembre 2015
- [72] Entérobactéries et beta-lactamines : phénotypes de résistance naturelle
Service de bactériologie, faculté de médecine Paris-Descartes
Laboratoire de bactériologie, ER8, faculté de médecine, université Pierre-et-Marie-Curie,
ESEVIER MASSON 2012
- [73] Etude de profil épidémiologique des entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (BLSE) isolées dans la région de AinDefla
Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme de Master En Microbiologie appliquée 2019
- [74] Prévalence des souches d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi isolées au Togo et de leur sensibilité aux antibiotiques
Akouétévi Gérard et all *Int. J. Biol. Chem. Sci.* 11(3): 1165-1177, June 2017

- [75] Emergence of Extended-Spectrum b-Lactamase Urinary Tract Infections Among Hospitalized Emergency Department Patients in the United States
David A. Talan et All Ann Emerg Med. 2020;
- [76] Détection des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu par biologie moléculaire : avantages, limites
A. Dubouix, N. Marty Laboratoire de Bactériologie-Hygiène, CHU Rangueil, TSA 50032, 31059 Toulouse cedex 9. Correspondance : A. DUBOUIX,
- [77] Dépistage du portage digestif des entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre étendu par ensemencement direct des écouvillons rectaux à l'aide de la méthode Mastdiscs TM ID AmpC β LSE
N. Lemaitre et All nadine.lemaitre@chru-lille.fr <http://dx.doi.org/10.1016/j.patbio.2011.07.002>
- [78] Résistances naturelles et acquises aux Beta-lactamines chez les entérobactéries : comment les identifier en pratique quotidienne ? Frédéric Robina*, Lucie Gibolda , Richard Bonnet
REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - SEPTEMBRE-OCTOBRE 2012 - N° 445
- [79] La résistance en ville, mythe ou réalité ? La menace des entérobactéries productrices de BLSE L. Armand-Lefèvre Journal des anti-infectieux (2017)
- [80] Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu
C. Doit, et all Service de bactériologie, Université Paris-Diderot, 2010
- [81] Evaluation of antimicrobial susceptibility of Escherichia coli strains isolated in Rabat University Hospital (Morocco)
Nabil Alem^{1,2,4*}, Mohammed Frikh^{1,2}, Abdellatif Srifi², Adil Maleb³, Mariama Chadli^{1,2}, Yassine Sekhsokh^{1,2}, Lhoucin Louzi², Azzedine Ibrahimi², Abdelhay Lemnouer^{1,2} and Mostafa Elouennass^{1,2} BMC Research notes 2015
- [82] Prévention et contrôle de la transmission d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu à l'hôpital: nouvelles recommandations de Swissnoso, 2014
- [83] Entérobactéries - EM consulte (em-consulte.com)
- [84] Infections urinaires à entérobactéries BLSE en pédiatrie : épidémiologie, facteurs de risque et options thérapeutiques
F. Madhi^{1,2}, R. Cohen^{2,3}
DOSSIER Maladies infectieuses en pédiatrie Tome XXXI - n° 6 - novembre-décembre 2016

- [85] BMR/résistances bactériennes 20es Journées Nationales d'infectiologie
- [86] ETUDE EPIDEMIO-MOLECULAIRE DES ENTEROBACTERIES PRODUCTRICES DE β -LACTAMASES A SPECTRE ELARGI AU CHU DE MARRAKECH
Thèse de Doctorat en médecine année 2017 THESE N° 21/16 CSVS
- [87] Épidémiologie des souches d'entérobactéries productrices de BLSE isolées dans 18 hôpitaux français en 2012 F. HAL <https://hal.inrae.fr/hal-02748847>
- [88] Procédure interdisciplinaire de prévention et contrôle de l'infection ENTEROBACTERIE (non Escherichia coli) PRODUCTRICE DE BETA-LACTAMASES (BLSE)
Hôpitaux Universitaires de Genève - Rue Gabrielle-Perret-Gentil, 4 - CH - 1211 Genève 14
- [89] Résistance aux quinolones de type qnr chez les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi à Abidjan en Côte d'Ivoire
N. Guessennd a et all Pathologie Biologie 56 (2008) 439–446
- [90] Entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre étendu et déficits immunitaires primitifs de l'enfant : impact pronostique et thérapeutique en greffe de moelle osseuse Martin Castelle 2017
- [91] Diffusion communautaire des entérobactéries sécrétrices de b-lactamase à spectre élargi (EBLSE)
Jean-Ralph Zahar et all MEDECINE/SCIENCES 2009 ; 25 : 939-44
- [92] Rapid ESBL NP Test for Rapid Detection of Expanded-Spectrum b-Lactamase Producers in Enterobacterales Anthony Demord,1 et all
Medical and Molecular Microbiology, Faculty of Science and Medicine, University of Fribourg, Fribourg, Switzerland 2020
- [93] β LACTA™ test Ref 68250 Détection rapide de la résistance aux céphalosporines de troisième génération chez les entérobactéries 881150 – 2014/02
- [94] Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: Update on Molecular Epidemiology and Treatment Options Gisele Peirano et all Springer Nature Switzerland AG 2019
- [95] An update on the management of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance
Mazen S Bader et all <https://doi.org/10.1080/00325481.2017.1246055>

- [96] Development and validation of a scoring system for predicting cancer patients at risk of extended-spectrum b-lactamase producing Enterobacteriaceae infections
Alvaro J. Martínez-Valencia et al BMC infectious Diseases 2020
- [97] Human faeces-associated extended-spectrum β -lactamase producing Escherichia coli discharge into sanitation systems in 2015 and 2030: a global and regional analysis
David Berendes et al www.thelancet.com/planetary-health Vol 4 June 2020
- [98] Bactériémie à entérobactéries productrices de BLSE : actualité
Charles CAZANAVE Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux USC-EA 3671
- [99] Impact of cephalosporin restriction on incidence of infections with extended-spectrum betalactamase-producing Klebsiella pneumoniae in an endemic setting
Kristina Nadrah et al Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia
- [100] Epidémiologie des entérobactéries BLSE isolées des urines et poumons en réanimation
Romli, O. Derfoufi, M. Zouhdi. : Laboratoire de Microbiologie Centre hospitalier-universitaire Ibn Sina. Rabat Maroc Medical , tome 33 n°2, juin 2011
- [101] Fecal carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in community setting in Casablanca
ABOUDDIHAJ BARGUIGUA et al Hassan II University Mohammedia-Casablanca, Faculty of Sciences Ben M 'Sik, Casablanca, Morocco Infectious Diseases, 2015; 47: 27–32
- [102] Détection de souches multi-résistantes d'Escherichia coli d'origine aviaire dans la région de Rabat-Salé-Zemmour-Zaer
N. RAHMATALLAH et al Rev. Mar. Sci. Agron. Vét. (2017) 5 (2):96-102
- [103] The ecology of extended-spectrum b-lactamases (ESBLs) in the developed world
Yohei Doi et al Reserve University School of Medicine, Cleveland, Ohio, United States of America Journal of Travel Medicine, 2017, Vol 24, Suppl 1, S44–S51
- [104] SARM et Colibacilles BLSE : état des lieux et perspectives dans le cadre du plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques
Colloque organisé par le ministère de la santé et des sports 2010 France
- [105] Recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des

entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination France Février 2010

[106] Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Isolated from Healthy and Sick Dogs in Portugal

Isabel Carvalho et al MICROBIAL DRUG RESISTANCE Volume 00, Number 00, 2020

[107] Colonization with extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) Enterobacteriaceae in pregnant/post-partum women: systematic review and meta-analysis

Nasrin Jalilian Imam Reza Hospital, Parastar Blvd., Kermanshah, Iran

[108] Epidemiology of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae among healthcare students, at the Portuguese Red Cross Health School of Lisbon, Portugal.

Claudine Fournier et al www.elsevier.com/locate/jgar Journal of Global Antimicrobial Resistance 22 (2020) 733–737

[109] EVOLUTION DE LA RÉSISTANCE BACTÉRIENNE AUX ANTIBIOTIQUES ET CONSEILS EN ANTIBIOTHÉRAPIE these Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie UNIVERSITE MOHAMMED V-RABAT-RABAT 2016

[110] Intestinal colonization with extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriales (ESBL-PE) during long distance travel: A cohort study in a German travel clinic (2016–2017)

www.elsevier.com/locate/tmaid

[111] Dynamics of intestinal carriage of Extended-spectrum Beta-lactamase producing Enterobacteriaceae in the Dutch general population (2014-2016)

Gerrita van den Bunt et al

[112] Epidémiologie des entérobactéries sécrétrices de beta-lactamases à spectre étendu (E-BLSE) au centre hospitalier de Grasse (2005–2008)

S. Leotard a, *, N. Negrin b a Laboratoire de bactériologie, hôpital de Grasse, chemin de Clavary, 06135 Grasse, France EMC Consulte Pathologie Biologie 58 (2010) 35–3

[113] Les entérobactéries sécrétrices de BLSE en urologie à l'Hôpital Ibn Sina de Rabat. Koné J, B et al Revue Malienne d'Infectiologie et de Microbiologie 2016, Tome 7

[114] Place de l'ertapénem dans le traitement des infections urinaires à *Klebsiella pneumoniae* sécrétrices de BLSE

Sellami et al Service des maladies infectieuses, CHU Hédi-Chaker, Sfax, Tunisie Posters : néphrologie / Néphrologie & Thérapeutique 11 (2015) 338–40

- [115] Prediction of infection caused by extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: development of a clinical decision-making nomogram
Ana García-Tello, et al. Scandinavian Journal of Urology 2018 VOL. 52, NO. 1, 70–75
- [116] épidémiologie et antibiorésistance des infections urinaires à enterobactéries chez l'adulte dans le CHU de marrakech et implication thérapeutiques
I. BENHIBA1 et al. Laboratoire de bactériologie, Hôpital Ibn Tofail, CHU Med VI, Marrakech, Maroc 2015
- [117] Past and Present Perspectives on beta-Lactamases
Karen BUSH Department of Biology, Indiana University Bloomington, Bloomington, Indiana, USA October 2018 Volume 62 Issue 10 e01076-18 Antimicrobial Agents and Chemotherapy
- [118] The Role of Cefepime in the Treatment of Extended-Spectrum Beta-Lactamase Infections
Hansita B. Patel, PharmD et al
Department of Pharmacy Practice, Feik School of Pharmacy, University of the Incarnate Word, San Antonio, TX, USA Journal of Pharmacy Practice 2017
- [119] Current options for the treatment of infections due to extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in different groups of patient
Gutierrez-Gutierrez et al. Clinical Microbiology and Infection 25 (2019) 932–e942
Hospital Universitario Virgen Macarena/Departamento de Medicina, (IBiS), Sevilla, Spain
- [120] Prevalence and genotypic analysis of plasmid mediated b-lactamases among urinary Klebsiella pneumoniae isolates in Moroccan community
Abouddihaj Barguigua et al
The Journal of Antibiotics (2013) 66, 11–16
- [121] Belmonte O, Drouet D, Alba J, Moiton MP, Kuli B, Lugagne-Delpon N, Mourlan C, Jaffar-Bandjee MC. Evolution de la résistance des entérobactéries aux antibiotiques sur l'île de la Réunion : émergence des bêta-lactamases à spectre élargi. Pathol Biol 2010
- [122] Fouquet M, Morange V, Bruyere F. Évolution sur 5 ans des infections à germes produisant une betalactamases à spectre étendu. Prog Urol 2012

- [123] Sensibilité aux antimicrobiens des entérobactéries, y compris la caractérisation moléculaire des espèces productrices de bêta-lactamase à spectre étendu, dans les isolats des voies urinaires de patients hospitalisés en Amérique du Nord et en Europe: résultats de l'étude SMART 2009-2010 Daryl J Hoban et al
- [124] Aldeyab MA, Harbarth S, Vernaz N, Kearney MP, Scott MG, DarwishElhajji FW et al. The impact of antibiotic use on the incidence and resistance pattern of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in primary and secondary healthcare settings. *British journal of clinical pharmacology* 2012;74(1):171-179
- [125] Livre de bactériologie générale: Faculté de médecine Nicker enfants maladies PCEM 2 (2002-2003)
- [126] Epidémiologie et impact médico-économique des infections hospitalières causées par les Entérobactéries productrices de beta-lactamases à spectre étendu au Sénégal.
These HAL Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2015. Français. ffNNT : 2015PA066668ff.
fftel-01369019
- [127] Les Béta-lactamines: La grande famille
DIU de Thérapeutiques anti-infectieuses Université de Grenoble février 2021