

ANNEE : 2021

THÈSE N° : 81

LES INFECTIONS À ENTÉROBACTÉRIES,  
ÉPIDÉMIOLOGIE ET DIAGNOSTIC  
BACTÉRIOLOGIQUE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021  
PAR

**Mlle DOUHAN Hassana**

Née le 17/06/1996 à Elkebab

**Pour l'obtention du diplôme**

**De Docteur en Pharmacie**

**MOTS CLES :** Diagnostic, entérobactéries, épidémiologie, pathogénicité, traitement

**Membres du jury :**

**JURY**

**Pr. ZOUHDI MIMOUN**  
Professeur de Microbiologie  
**Pr. Yassine SEKHSOKH**  
Professeur de Microbiologie  
**Pr. Ahmed GAOUZI**  
Professeur de Pédiatrie  
**Pr. Saida TELLAL**  
Professeur de Biochimie  
**Pr. Mariama CHADLI**  
Professeur de Microbiologie

**PRESIDENT**  
**RAPPORTEUR**  
**JUGE**  
**JUGE**  
**JUGE**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

صَلَّى  
الْعَظِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31



**UNIVERSITE MOHAMMED V  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur AbdelmajidBELMAHI  
2003 - 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

***Doyen*** **Professeur Mohamed ADNAOUI**

***Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines***

Professeur Brahim LEKEHAL

***Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération***

Professeur Toufiq DAKKA

***Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie***

Professeur Younes RAHALI

***Secrétaire Général***

Mr. Mohamed KARRA

***\* Enseignants Militaires***

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale  
Anesthésie -Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

#### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR  
Neurologie

#### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUHA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique

#### Méd.Chef Maternité des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat  
Chimie thérapeutique

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUHA Adil  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT  
Anesthésie Réanimation  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

**\* Enseignants Militaires**

### **Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

*Doyen de la FMPA*

Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS*  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie – Obstétrique  
Dermatologie

Urologie *Inspecteur du SSM*  
Pédiatrie  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V*

**\* Enseignants Militaires**

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN DakhamaBadr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie *Directeur Hôp.Ar-razi Salé*  
Gynécologie Obstétrique

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*  
Abdesslam Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - *Directeur Hôp.Cheikh Zaid*  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

**\* Enseignants Militaires**

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUECHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. EL HJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

### **Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa*  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina*  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
*V-D chargé Aff Acad. Est.*

Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie *Dir.-Adj. HMI Mohammed V*  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique

**\* Enseignants Militaires**

Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 Pr. CHKIRATE Bouchra  
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
 Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 Pr. HAJJI Zakia  
 Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 Pr. KRIOUILE Yamina  
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 Pr. OUJILAL Abdelilah  
 Pr. RAISS Mohamed  
 Pr. SIAH Samir \*  
 Pr. THIMOU Amal  
 Pr. ZENTAR Aziz\*

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
 Pr. AMRANI Mariam  
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 Pr. BOULAADAS Malik  
 Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 Pr. CHAGAR Belkacem\*  
 Pr. CHERRADI Nadia  
 Pr. EL FENNI Jamal\*  
 Pr. EL HANCHI ZAKI  
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 Pr. HACHI Hafid  
 Pr. JABOUIRIK Fatima  
 Pr. KHARMAZ Mohamed  
 Pr. MOUGHIL Said  
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre \*  
 Pr. TARIB Abdelilah\*  
 Pr. TIJAMI Fouad  
 Pr. ZARZUR Jamila

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
 Pr. ALLALI Fadoua  
 Pr. AMAZOUZI Abdellah  
 Pr. BAHIRI Rachid  
 Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Dermatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Neurologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Anatomie Pathologique  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
 Rhumatologie  
 Ophtalmologie  
 Rhumatologie  
 Pédiatrie

**Directeur Hôp. Al Ayachi Salé**

**\* Enseignants Militaires**

Pr. BENYASS Aatif  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

#### **AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

#### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*

Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie *(mise en disponibilité)*  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire.

#### **Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.**

Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale

**\* Enseignants Militaires**

Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
 Pr. AMHAJJI Larbi \*  
 Pr. AOUI Sarra  
 Pr. BAITE Abdelouahed \*  
 Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
 Pr. BENZIANE Hamid \*  
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
 Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*  
 Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
 Pr. EL ABSI Mohamed  
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 Pr. EL OMARI Fatima  
 Pr. GHARIB Nouredine  
 Pr. HADADI Khalid \*  
 Pr. ICHOU Mohamed \*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LOUZI Lhoussain \*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MAHI Mohamed \*  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. MRANI Saad \*  
 Pr. OUZZIF Ezzohra \*  
 Pr. RABHI Monsef \*  
 Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
 Pr. SEFFAR Myriame  
 Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
 Pr. SIFAT Hassan \*  
 Pr. TABERKANET Mustafa \*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. TANANE Mansour \*  
 Pr. TLIGUI Houssain  
 Pr. TOUATI Zakia

#### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
 Pr. AGADR Aomar \*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
 Pr. AKHADDAR Ali \*

Chirurgie cardio vasculaire  
 Traumatologie orthopédie  
 Parasitologie  
 Anesthésie réanimation  
 Biochimie-chimie  
 Pharmacie clinique  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie galénique  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie cardio-vasculaire  
 Chirurgie générale  
 Anesthésie réanimation  
 Psychiatrie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Microbiologie  
 Réanimation médicale  
 Radiologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Hématologie biologique  
 Virologie  
 Biochimie-chimie  
 Médecine interne  
 Radiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Radiothérapie  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Parasitologie  
 Cardiologie

Médecine interne  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Neuro-chirurgie

**\* Enseignants Militaires**

Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
 Pr. BOUI Mohammed \*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
 Pr. DOGHMI Kamal \*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid \*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

#### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir

Radiologie  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie Directeur Hôp.des Spécialités  
 Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-Phtisiologie  
  
 Anesthésie réanimation  
 Médecine Interne  
 Physiologie  
 Microbiologie  
 Médecine Aéronautique  
 Biochimie- Chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie Plastique et Réparatrice

**\* Enseignants Militaires**

Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

**Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

**Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil \*  
Pr. BENCHEBBA Driss \*  
Pr. DRISSI Mohamed \*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane \*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. RAISSOUNI Maha \*

**Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSGHIR Mustapha \*  
Pr. BENYAHIA Mohammed \*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali \*  
Pr. DENDANE Tarek

Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Hématologie  
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Cardiologie

Pharmacologie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale

**\* Enseignants Militaires**

|                                       |                                                      |
|---------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Pr. DINI Nouzha *                     | Pédiatrie                                            |
| Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali | Anesthésie Réanimation                               |
| Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa       | Radiologie                                           |
| Pr. ELFATEMI Nizare                   | Neuro-chirurgie                                      |
| Pr. EL GUERROUJ Hasnae                | Médecine Nucléaire                                   |
| Pr. EL HARTI Jaouad                   | Chimie Thérapeutique                                 |
| Pr. EL JAOUDI Rachid *                | Toxicologie                                          |
| Pr. EL KABABRI Maria                  | Pédiatrie                                            |
| Pr. EL KHANNOUSSI Basma               | Anatomie Pathologique                                |
| Pr. EL KHLOUFI Samir                  | Anatomie                                             |
| Pr. EL KORAICHI Alae                  | Anesthésie Réanimation                               |
| Pr. EN-NOUALI Hassane *               | Radiologie                                           |
| Pr. ERRGUIG Laila                     | Physiologie                                          |
| Pr. FIKRI Meryem                      | Radiologie                                           |
| Pr. GHFIR Imade                       | Médecine Nucléaire                                   |
| Pr. IMANE Zineb                       | Pédiatrie                                            |
| Pr. IRAQI Hind                        | Endocrinologie et maladies métaboliques              |
| Pr. KABBAJ Hakima                     | Microbiologie                                        |
| Pr. KADIRI Mohamed *                  | Psychiatrie                                          |
| Pr. LATIB Rachida                     | Radiologie                                           |
| Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra         | Médecine Interne                                     |
| Pr. MEDDAH Bouchra                    | Pharmacologie                                        |
| Pr. MELHAOUI Adyl                     | Neuro-chirurgie                                      |
| Pr. MRABTI Hind                       | Oncologie Médicale                                   |
| Pr. NEJJARI Rachid                    | Pharmacognosie                                       |
| Pr. OUBEJJA Houda                     | Chirurgie Pédiatrique                                |
| Pr. OUKABLI Mohamed *                 | Anatomie Pathologique                                |
| Pr. RAHALI Younes                     | Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i> |
| Pr. RATBI Ilham                       | Génétique                                            |
| Pr. RAHMANI Mounia                    | Neurologie                                           |
| Pr. REDA Karim *                      | Ophtalmologie                                        |
| Pr. REGRAGUI Wafa                     | Neurologie                                           |
| Pr. RKAIN Hanan                       | Physiologie                                          |
| Pr. ROSTOM Samira                     | Rhumatologie                                         |
| Pr. ROUAS Lamiaa                      | Anatomie Pathologique                                |
| Pr. ROUIBAA Fedoua *                  | Gastro-Entérologie                                   |
| Pr. SALIHOUN Mouna                    | Gastro-Entérologie                                   |
| Pr. SAYAH Rochde                      | Chirurgie Cardio-Vasculaire                          |
| Pr. SEDDIK Hassan *                   | Gastro-Entérologie                                   |
| Pr. ZERHOUNI Hicham                   | Chirurgie Pédiatrique                                |
| Pr. ZINE Ali *                        | Traumatologie Orthopédie                             |

**\* Enseignants Militaires**

### **AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM \*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

### **MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
Pr. BENCHAKROUN Mohammed \*  
Pr. BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss \*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Pr. HASSANI Amale\*  
Pr. HERRAK Laila  
Pr. JANANE Abdellah \*  
Pr. JEAIDI Anass\*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. LEMNOUER Abdelhay\*  
Pr. MAKRAM Sanaa \*  
Pr. OULAHYANE Rachid\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Urologie  
Hématologie Biologique  
Génécologie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Médecine Interne  
Génécologie-Obstétrique

### **DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham \*  
Pr. BENAZZOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. DOBLALI Taoufik  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Microbiologie  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

**\* Enseignants Militaires**

### **AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

### **PROFESSEURS AGREGES :**

### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Nouredine\*  
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

### **JUIN 2017**

Pr. ABBI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAITI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. MAJBAR Mohammed Anas  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. SOUADKA Amine  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
Chirurgie générale  
O.R.L  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Chirurgie générale  
Immunologie

### **Mai 2018**

Pr. AMMOURI Wafa  
Pr. BENTALHA Aziza  
Pr. EL AHMADI Brahim  
Pr. EL HARRECH Youness\*\*  
Pr. EL KACEMI Hanan  
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa  
Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil  
Pr. TADILI Sidi Jawad  
Pr. TANZ Rachid\*

Médecine interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie –Réanimation  
urologie  
Radiothérapie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Médecine préventive, santé publique et Hyg  
Radiologie  
Anesthésie Réanimation  
Oncologie Médicale

### **NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

**\* Enseignants Militaires**

## **NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq \*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid \*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid \*  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah \*  
Pr. BASSIR RIDA ALLAH  
Pr. BOUATTAR TARIK  
Pr. BOUFETTAL MONSEF  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed \*  
Pr. BOUZELMAT Hicham \*  
Pr. BOUKHRIS Jalal \*  
Pr. CHAFRY Bouchaib \*  
Pr. CHAHDI Hafsa \*  
Pr. CHERIF EL ASRI Abad \*  
Pr. DAMIRI Amal \*  
Pr. DOGHMI Nawfal \*  
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir  
Pr. EL ANNAZ Hicham \*  
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi \*  
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman \*  
Pr. EL KAOUI Hakim \*  
Pr. EL WALI Abderrahman \*  
Pr. EN-NAFAA Issam \*  
Pr. HAMAMA Jalal \*  
Pr. HEMMAOUI Bouchaib \*  
Pr. HJIRA Naoufal \*  
Pr. JIRA Mohamed \*  
Pr. JNIE NE Asmaa  
Pr. LARAQUI Hicham \*  
Pr. MAHFOUD Tarik \*  
Pr. MEZIANE Mohammed \*  
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes \*  
Pr. MOUZARI Yassine \*  
Pr. NAOUI Hafida \*  
Pr. OBTEL Majdouline  
Pr. OURRAI Abdelhakim \*  
Pr. SAOUAB Rachida \*  
Pr. SBITTI Yassir \*  
Pr. ZADDOUG Omar \*  
Pr. ZIDOUH Saad \*

Néphrologie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-orthopédie  
Traumatologie-orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie-réanimation  
Pharmacie Galénique  
Virologie  
Gynécologie-obstétrique  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-réanimation  
Radiologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
O.R.L  
Dermatologie  
Médecine Interne  
Physiologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Anesthésie-réanimation  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Ophtalmologie  
Parasitologie-Mycologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Pédiatrie  
Radiologie  
Oncologie Médicale  
Traumatologie Orthopédie  
Anesthésie-réanimation

**\* Enseignants Militaires**

## **2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

### **PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR**

|                                |                                        |
|--------------------------------|----------------------------------------|
| Pr. ABOUDRAR Saadia            | Physiologie                            |
| Pr. ALAMI OUHABI Naima         | Biochimie-chimie                       |
| Pr. ALAOUI KATIM               | Pharmacologie                          |
| Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie-Embryologie                 |
| Pr. ANSAR M'hammed             | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| Pr. BARKIYOU Malika            | Histologie-Embryologie                 |
| Pr. BOUHOUCHE Ahmed            | Génétique Humaine                      |
| Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz        | Applications Pharmaceutiques           |
| Pr. DAKKA Taoufiq              | Physiologie                            |
| Pr. FAOUZI Moulay El Abbes     | Pharmacologie                          |
| Pr. IBRAHIMI Azeddine          | Biologie moléculaire/Biotechnologie    |
| Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med | Chimie Organique                       |
| Pr. RIDHA Ahlam                | Chimie                                 |
| Pr. TOUATI Driss               | Pharmacognosie                         |
| Pr. ZAHIDI Ahmed               | Pharmacologie                          |

### **PROFESSEURS HABILITES**

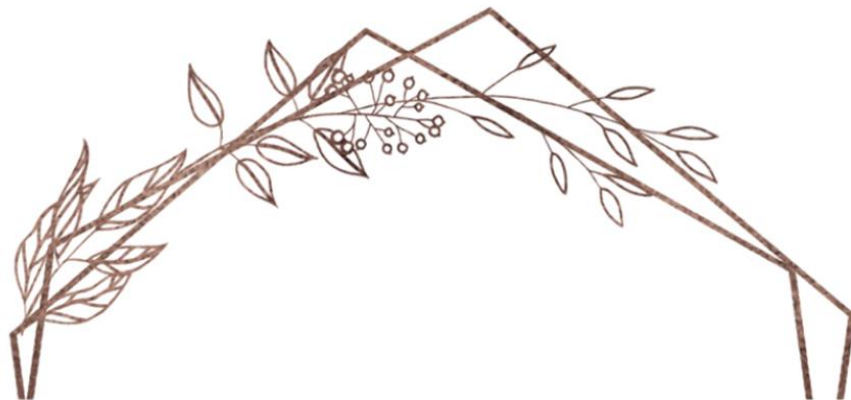
|                                 |                           |
|---------------------------------|---------------------------|
| Pr BENZID Hanane                | Chimie                    |
| Pr. CHAHED OUAZZANI LallaChadia | Biochimie-chimie          |
| Pr DOUKKALI Anass               | Chimie Analytique         |
| Pr. EL JASTIMI Jamila           | Chimie                    |
| Pr. KHANFRI Jamal Eddine        | Biologie                  |
| Pr LYAHYAI Jaber                | Génétique                 |
| Pr OUADGHIRI Mouna              | Microbiologie et Biologie |
| Pr RAMLI Youssef                | Chimie                    |
| Pr SERRAGUI Samira              | Pharmacologie             |
| Pr TAZI Ahnini                  | Génétique                 |
| Pr. YAGOUBI Maamar              | Eau, Environnement        |

***Mise à jour le 05/03/2021***

***KHALED Abdellah***

***Chef du Service des Ressources Humaines***

***FMPR***



## DEDICACES



*Je dédie cette thèse à...*

*Louange à DIEU  
Que la prière et le salut  
soit sur le prophète.  
Je dédie ce travail*



*A mes très chers parents*

*Lahcen DOUHAN et Khadija BELHASSAN*

*Aucune expression, Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait exprimer à sa juste valeur, l'ampleur de mon amour, de mon estime, et l'infinie reconnaissance pour toutes vos sacrifices et votre soutien permanent dans ma vie et durant toutes mes longues années d'études.*

*Vos encouragements, votre tendresse, votre confiance en moi, vos prières et vos bénédictions m'ont toujours donné la force et le courage pour atteindre mes objectifs dans la vie et ne jamais baisser les bras*

*Qu'ALLAH, le tout puissant, vous protège, vous comble de bonheur, de santé et de prospérité et vous préserve une longue vie pour que je puisse vous combler à mon tour*  
*Je vous remercie du fond du cœur*



*A mon très cher frère Oussama,*

*Je te remercie de tout mon cœur d'avoir été toujours là pour moi, de m'encourager et de me soutenir pendant toutes les moments difficiles.*

*Qu'ALLAH te garde et t'accorde la santé et le succès dans toute ta vie*

*A la mémoire de mes grandes mères et mes grands-pères,*

*Qu'ALLAH le tout miséricordieux ait vos âmes et vous accueille dans son vaste paradis*

*A toute ma famille et mes amis,*

*je vous remercie pour votre soutien, votre encouragement et toutes vos prières qui m'ont été toujours d'un grand secours*

*Une spéciale dédicace à mon maître de stage Dr. HIDAOU*

*Abderahman et sa femme madame Karima*

*ainsi qu'à Mr. AMRANI Belghite et Mr. AKADIR Ali*

*Aucun mot ne saurait exprimer ma profonde reconnaissance pour votre soutien et votre aide que vous m'avez apportés pendant mon stage. Je vous remercie du fond du cœur pour votre bienveillance et votre gentillesse.*





# REMERCIEMENTS



*Je dédie cette thèse à...*

*A Notre Maître Et Président De Thèse*  
*Monsieur le Professeur MIMOUN ZOUHDI*  
*Professeur de Microbiologie*

*Nous sommes très sensibles à l'immense honneur et au grand privilège  
que vous nous accordez en acceptant de présider notre jury de thèse. Que  
ce travail soit l'occasion de vous exprimer nos vifs remerciements, notre  
estime et notre gratitude dotée de respect*



*A notre Maître et Rapporteur de thèse*  
*Monsieur YASSINE SEKHSOKH*  
*Professeur de Microbiologie*

*Cher Maître, Nous vous sommes infiniment reconnaissants d'avoir accepté de nous encadrer, sans aucune hésitation, pendant la réalisation de ce travail. Permettez-nous de vous adresser, à travers ce travail, nos sincères remerciements pour votre bienveillance, vos conseils, votre disponibilité, et votre gentillesse qui ont toujours suscité notre admiration.*



*A notre Maitre et Juge de thèse*

*Merci Professeur pour l'honneur que vous nous avez fait de juger notre  
thèse.*

*Veillez trouver, cher maître, dans ce modeste travail l'expression, de  
notre gratitude et de notre respect*



*A notre Maitre et Juge de thèse*

*Nous vous remercions vivement de nous avoir fait l'honneur en  
acceptant d'être un des membres du jury de ce travail.  
Veuillez recevoir cher Maître, mes sincères et profonds remerciements.*



*A notre Maitre et Juge de thèse*

*Vous nous avez accordé un immense honneur d'avoir accepté d'apporter  
votre jugement à notre thèse.*

*Nous vous remercions très profondément pour l'intérêt que vous portez  
à ce travail.*



## **LISTE DES ABREVIATIONS**

**ADH** : Arginine déshydrogénase

**ADP** : Acide adénosine diphosphorique

**A/E** : Attachement et effacement

**AMPc** : Acide adénosine monophosphorique cyclique

**BCP** : BromoCrésol Pourpre

**BLSE** :  $\beta$ -lactamases à spectre étendu

**BFP** : Bundle-forming-pilus

**C1G** : Céphalosporines de 1<sup>ère</sup> génération

**C2G** : Céphalosporines de 2<sup>ème</sup> génération

**C3G** : Céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération

**C4G** : Céphalosporines de 4<sup>ème</sup> génération

**CIN** : Cefsulodine, irgasan, novobiocine

**CLED** : Cystine Lactose Electrolyt Deficient

**CNF1** : Facteur cytotoxique et nécrosant 1

**DAEC** : *E.coli* à adhésion diffuse

**DAF** : Decay-accelerating factor

**EAEC** : *E.coli* entéroaggrégatifs

**EAF** : EPEC adherence factor

**EAST1** : EnteroAggregative *E.coli* heat-stable Toxin 1

**ECA** : Enterobacterial common antigen

**ECC** : Enterobacter cloacae complex

**EHEC** : *E.coli* entérohémorragiques

**EIEC** : *E.coli* entéro-invasifs

**ELISA** : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay

**EPEC** : *E.coli* entéropathogènes  
**ETEC** : *E.coli* entérotoxinogènes  
**GMPc** : Acide guanosine monophosphorique cyclique  
**H<sub>2</sub>S** : Sulfure d'hydrogène  
**HPI** : Ilot de haute pathogénicité  
**IR** : insuffisance rénale  
**KCN** : Le cyanure de potassium  
**LCR** : Liquide céphalorachidien  
**LDC** : Lysine décarboxylase  
**LEE** : Locus d'effacement des entérocytes  
**LifA** : lymphostatine  
**LT** : Thermolabile  
**MALDI-TOF** : Matrix Assisted Laser Désorption Ionisation-time-of-flight  
**MR/K** : *Klebsiella*-like fimbriae  
**MR/P** : *Proteus*-like fimbriae  
**NAD** : nicotinamide adénine dinucléotique  
**ODC** : Ornithine décarboxylase  
**ONPG** : Ortho-nitro-phényl-galacto-pyranoside  
**PCR** : Réactions de polymérisation en chaîne  
**PDA** : N diméthyl paraphénylène diamine  
**PDA** : Phénylalanine désaminase  
**PLP** : Protéines liant les pénicillines  
**PTT** : Purpura thrombotique thrombocytopénique  
**RM** : Réaction de rouge de méthyl  
**ShET1** : *Shigella* entérotoxine 1  
**SHU** : Syndrome hémolytique et urémique

**SMAC** : Gélose MacConkey-sorbitol

**SNC** : Système nerveux central

**SS** : Gélose *Salmonella* et *Shigella*

**ST** : Thermostable

**Stx** : Shiga-toxines

**TCS** : Systèmes à deux composants

**TDA** : Tryptophane désaminase

**TIAC** : Toxi-infection alimentaire collective

**TNF** : Facteur de nécrose tumorale

**Tir** : Translocated intimin receptor

**USI** : Unités de soins intensifs

**VP** : Réaction de Voges Proskauer

**XLD** : Xylose-lysine-désoxycholate

## LISTE DES FIGURES

|                                                                                                                                                      |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figure 1:</b> Structure et aspect microscopique des entérobactéries.....                                                                          | 6  |
| <b>Figure 2:</b> Principaux antigènes des entérobactéries .....                                                                                      | 8  |
| <b>Figure 3:</b> <i>E.coli</i> après coloration de Gram .....                                                                                        | 10 |
| <b>Figure 4:</b> Culture sur gélose BCP 24h à 37°C.....                                                                                              | 11 |
| <b>Figure 5:</b> Entérobactéries sur gélose au sang .....                                                                                            | 12 |
| <b>Figure 6:</b> Entérobactéries sur gélose au désoxycholate citrate .....                                                                           | 13 |
| <b>Figure 7:</b> Entérobactéries sur gélose Hektoen[14]. .....                                                                                       | 14 |
| <b>Figure 8:</b> Culture de <i>Shigella</i> (Lactose- H <sub>2</sub> S-) et <i>E.coli</i> (Lactose+ H <sub>2</sub> S-) sur gélose SS 24h à 37°C..... | 15 |
| <b>Figure 9:</b> Entérobactéries sur gélose MacKonkey.....                                                                                           | 16 |
| <b>Figure 10:</b> Entérobactéries sur gélose CLED .....                                                                                              | 16 |
| <b>Figure 11:</b> Entérobactéries sur gélose Drigalski.....                                                                                          | 17 |
| <b>Figure 12:</b> Test d'uréase .....                                                                                                                | 22 |
| <b>Figure 13:</b> Principe de la galeri API. ....                                                                                                    | 23 |
| <b>Figure 14:</b> Schéma pathogénique des <i>E. coli</i> diarrhéiques.....                                                                           | 28 |
| <b>Figure 15:</b> <i>E.coli</i> après coloratin de Gram .....                                                                                        | 37 |
| <b>Figure 16:</b> Colonies de <i>Shigella spp.</i> et <i>E.coli</i> sur gélose MacConkey .....                                                       | 47 |
| <b>Figure 17:</b> <i>K. pneumoniae</i> - coloration à l'encre de Chine .....                                                                         | 57 |
| <b>Figure 18:</b> <i>K.pneumoniae</i> sur gélose au sang .....                                                                                       | 58 |
| <b>Figure 19:</b> Colonies de <i>S. marcescens</i> sur gélose MacConkey .....                                                                        | 66 |
| <b>Figure 20:</b> Culture de <i>P.mirabilis</i> montrant le phénomène d'essaimage .....                                                              | 70 |
| <b>Figure 21:</b> Typage des Dienes des souches de <i>Proteus</i> .....                                                                              | 72 |
| <b>Figure 22:</b> <i>Y.enterolitica</i> après coloration de Gram . ....                                                                              | 78 |
| <b>Figure 23:</b> <i>Y.enterocolitica</i> sur gélose CIN incubée à 25°C 48 h .....                                                                   | 84 |
| <b>Figure 24:</b> <i>Y.pestis</i> sur gélose au sang .....                                                                                           | 84 |

## LISTE DES TABLEAUX

|                                                                                                                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tableau I:</b> Classification des Entérobactéries .....                                                                                                                | 4  |
| <b>Tableau II:</b> Caractères biochimiques des principaux genres d'entérobactéries .....                                                                                  | 8  |
| <b>Tableau III:</b> Caractères différentiels des genres de la tribu des <i>Escherichiae</i> .....                                                                         | 26 |
| <b>Tableau IV:</b> Aspects des colonies de <i>Shigella spp.</i> sur les milieux d'isolement usuels .....                                                                  | 47 |
| <b>Tableau V:</b> Principaux caractères biochimiques différentiels de <i>Shigella spp.</i> .....                                                                          | 48 |
| <b>Tableau VI:</b> Différenciation des <i>Citrobacter</i> H <sub>2</sub> S positifs de <i>Salmonella</i> ONPG positifs et de <i>E.coli</i> H <sub>2</sub> S positive..... | 52 |
| <b>Tableau VII:</b> Principaux caractères différentiels de la tribu de <i>Klebsiellae</i> . .....                                                                         | 52 |
| <b>Tableau VIII:</b> Caractères différentiels des principales espèces du genre <i>Klebsiella</i> .....                                                                    | 54 |
| <b>Tableau IX:</b> Caractères différentiels de certaines espèces du genre <i>Enterobacter</i> .....                                                                       | 60 |
| <b>Tableau X:</b> Caractéristiques phénotypiques des espèces du genre <i>Serratia</i> .....                                                                               | 63 |
| <b>Tableau XI :</b> Principaux caractères différentiels de la tribu des <i>Proteae</i> .....                                                                              | 67 |
| <b>Tableau XII:</b> Principaux caractères biochimiques différentiels du <i>Proteus spp</i> .....                                                                          | 71 |
| <b>Tableau XIII:</b> Caractères différentiels des espèces du genre <i>Yersinia</i> .....                                                                                  | 79 |
| <b>Tableau XIV:</b> Phénotypes de résistance naturelle des principales entérobactéries .....                                                                              | 86 |

# SOMMAIRE

|                                                     |    |
|-----------------------------------------------------|----|
| <b>INTRODUCTION</b> .....                           | 2  |
| <b>I. GENERALITES</b> .....                         | 3  |
| 1. Définition des entérobactéries : .....           | 3  |
| 2. Classification des entérobactéries : .....       | 3  |
| 3. Epidémiologie : .....                            | 4  |
| 4. Caractères bactériologiques : .....              | 5  |
| 4.1. Caractères morphologiques : .....              | 5  |
| 4.2. Caractères Culturels : .....                   | 6  |
| 4.3. Caractères biochimiques : .....                | 7  |
| 4.4. Caractères antigéniques : .....                | 8  |
| <b>II. DIAGNOSTIC BACTERIOLOGIQUE :</b> .....       | 9  |
| 1. Prélèvement : .....                              | 9  |
| 2. Examen macroscopique : .....                     | 10 |
| 3. Examen microscopique : .....                     | 10 |
| 4. Culture et isolement : .....                     | 11 |
| 4.1. Gélose BCP .....                               | 11 |
| 4.2. Gélose au sang : .....                         | 11 |
| 4.3. Gélose au désoxycholate citrate : .....        | 12 |
| 4.4. Gélose XLD : Xylose-lysine-désoxycholate ..... | 13 |
| 4.5. Gélose Hektoen : .....                         | 13 |
| 4.6. Gélose SS : .....                              | 14 |
| 4.7. Gélose MacKonkey : .....                       | 15 |
| 4.8. Gélose CLED : .....                            | 16 |
| 4.9. Gélose Drigalski : .....                       | 16 |
| 5. Identification : .....                           | 17 |
| 5.1. Tests biochimiques : .....                     | 17 |
| 5.1.1. Principaux tests d'orientation : .....       | 17 |
| 5.1.2. L'étude du métabolisme glucidique : .....    | 19 |
| 5.1.3. Etude du métabolisme protéique : .....       | 20 |
| 5.1.4. Autres tests : .....                         | 21 |

|             |                                                               |           |
|-------------|---------------------------------------------------------------|-----------|
| 5.1.5.      | Galerie d'identification biochimiques :                       | 22        |
| 5.1.6.      | Méthodes automatisées d'identification :                      | 23        |
| 5.2.        | Sérotypage :                                                  | 23        |
| 5.3.        | Méthodes moléculaires d'identification :                      | 24        |
| 6.          | Diagnostic indirect :                                         | 25        |
| 7.          | Antibiogramme :                                               | 25        |
| <b>III.</b> | <b>PRINCIPALES ENTEROBACTERIES D'INTERET MEDICAL ET LEURS</b> |           |
|             | <b>POUVOIRS PATHOGENES :</b>                                  | <b>26</b> |
| 1.          | Tribu des <i>Escherichiae</i> :                               | 26        |
| 1.1.        | Genre <i>Escherichia</i> :                                    | 27        |
| 1.1.1.      | Caractères bactériologiques :                                 | 27        |
| 1.1.2.      | Caractères antigéniques :                                     | 27        |
| 1.1.3.      | Pouvoir pathogène :                                           | 28        |
| 1.1.4.      | Epidémiologie :                                               | 36        |
| 1.1.5.      | Diagnostic :                                                  | 37        |
| 1.2.        | Genre <i>Salmonella</i> :                                     | 39        |
| 1.2.1.      | Caractères bactériologiques :                                 | 39        |
| 1.2.2.      | Pouvoir pathogène :                                           | 39        |
| 1.2.3.      | Epidémiologie :                                               | 41        |
| 1.2.4.      | Diagnostic :                                                  | 42        |
| 1.3.        | Genre <i>Shigella</i> :                                       | 42        |
| 1.3.1.      | Caractères bactériologiques :                                 | 43        |
| 1.3.2.      | Pouvoir pathogène :                                           | 43        |
| 1.3.3.      | Epidémiologie :                                               | 46        |
| 1.3.4.      | Diagnostic :                                                  | 46        |
| 1.4.        | Genre <i>Citrobacter</i> :                                    | 48        |
| 1.4.1.      | Caractères bactériologiques :                                 | 49        |
| 1.4.2.      | Pouvoir pathogène :                                           | 49        |
| 1.4.3.      | Epidémiologie :                                               | 50        |
| 1.4.4.      | Diagnostic :                                                  | 51        |
| 2.          | Tribu des <i>Klebsiellae</i> : Groupe KES.....                | 52        |

|        |                               |    |
|--------|-------------------------------|----|
| 2.1    | Genre <i>Klebsiella</i> :     | 53 |
| 2.1.1. | Caractères bactériologiques : | 53 |
| 2.1.2. | Pouvoir pathogène :           | 54 |
| 2.1.3. | Epidémiologie :               | 56 |
| 2.1.4. | Diagnostic :                  | 57 |
| 2.2.   | Genre <i>Enterobacter</i> :   | 59 |
| 2.2.1. | Caractères bactériologiques : | 59 |
| 2.2.2. | Pouvoir pathogène :           | 60 |
| 2.2.3. | Epidémiologie :               | 61 |
| 2.2.4. | Diagnostic :                  | 62 |
| 2.3.   | Genre <i>Serratia</i> :       | 62 |
| 2.3.1. | Caractères bactériologiques : | 63 |
| 2.3.2. | Pouvoir pathogène :           | 64 |
| 2.3.3. | Epidemiologie :               | 65 |
| 2.3.4. | Diagnostic :                  | 65 |
| 3.     | Tribu des <i>Proteae</i> :    | 66 |
| 3.1.   | Genre <i>Proteus</i> :        | 67 |
| 3.1.1. | Caractères bactériologiques : | 67 |
| 3.1.2. | Pouvoir pathogène :           | 68 |
| 3.1.3. | Epidemiologie :               | 69 |
| 3.1.4. | Diagnostic :                  | 70 |
| 3.2.   | Genre <i>Providencia</i> :    | 72 |
| 3.2.1. | Caractères bactériologiques : | 72 |
| 3.2.2. | Pouvoir pathogène :           | 73 |
| 3.2.3. | Epidémiologie :               | 74 |
| 3.2.4. | Diagnostic :                  | 74 |
| 3.3.   | Genre <i>Morganella</i> :     | 75 |
| 3.3.1. | Caractères bactériologiques : | 75 |
| 3.3.2. | Pouvoir pathogène :           | 76 |
| 3.3.3. | Epidemiologie :               | 77 |
| 3.3.4. | Diagnostic :                  | 77 |

|                                                      |    |
|------------------------------------------------------|----|
| 4. Tribu <i>Yersiniae</i> :.....                     | 78 |
| 4.1. Genre <i>Yersinia</i> : .....                   | 78 |
| 4.1.1. Caractères bactériologiques :.....            | 78 |
| 4.1.2. Pouvoir pathogène :.....                      | 79 |
| 4.1.3. Epidémiologie :.....                          | 81 |
| 4.1.4. Diagnostic :.....                             | 83 |
| <b>IV. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :</b> .....     | 84 |
| 1. Résistance naturelle :.....                       | 84 |
| 2. Mécanismes de la résistance acquise : .....       | 86 |
| 2.1. Résistance non enzymatique :.....               | 86 |
| 2.1.1. Modification de la cible :.....               | 86 |
| 2.1.2. Diminution de la perméabilité :.....          | 86 |
| 2.1.3. Hyperproduction de système d'efflux : .....   | 87 |
| 2.2. Production de $\beta$ -lactamases : .....       | 87 |
| 2.2.1. Pénicillinases acquises :.....                | 87 |
| 2.2.2. Pénicilline résistante aux inhibiteurs :..... | 87 |
| 2.2.3. $\beta$ -lactamases à spectre étendu :.....   | 87 |
| 2.2.4. Céphalosporinase de haut niveau : .....       | 87 |
| 2.2.5. Carbapénèmase :.....                          | 87 |
| 3. Propositions thérapeutiques : .....               | 88 |
| <b>V. PREVENTION :</b> .....                         | 88 |
| <b>CONCLUSION :</b> .....                            | 91 |
| <b>RESUME :</b> .....                                | 92 |
| <b>BIBLIOGRAPHIE ET WEBOGRAPHIE :</b> .....          | 96 |

# INTRODUCTION

## INTRODUCTION

La famille des Enterobacteriaceae est une vaste famille de bactéries à Gram-négatif, composée d'un grand nombre de genres qui sont biochimiquement et génétiquement liés les uns aux autres.

Les entérobactéries doivent leur nom au fait que le principal habitat de ces organismes est le tractus gastro-intestinal des animaux, notamment de l'Homme.

En plus du tractus gastro-intestinal des animaux, les entérobactéries sont largement répandues dans l'environnement, et sont couramment présentes dans le sol, l'eau et sur les plantes. Elles sont indicatrices de contamination fécale, de leur présence va dépendre la qualité sanitaire d'un produit alimentaire ou d'une eau.

Les membres de la famille des entérobactéries sont très hétérogènes de point de vue pathogénie, certains sont des bactéries commensales telles que *Escherichia coli*, *Klebsiella* ou *Proteus mirabilis*, d'autres sont des parasites pathogènes, elles peuvent être soit des pathogènes spécifiques comme *Salmonella typhi* (responsables de la fièvre typhoïde), *Shigella* (responsable de dysenterie bacillaire) et *Yersinia pestis* (agent de la peste) ou des pathogène opportuniste incapables de déclencher une pathologie chez un hôte sain tels que *Klebsiella pneumoniae* et d'autres encore sont saprophyte, se trouvent dans le sol et l'eau, et dégradent la matière organique comme *Serratia* et *Enterobacter*.

Ce groupe d'organismes sont à l'origine d'une grande variété d'infections de gravité variable, notamment, des infections primaires du tractus gastro-intestinal, des infections des voies urinaires, méningite, septicémie et pneumonie [1,2].

Ce travail a pour objectif de décrire la famille des entérobactéries, le pouvoir pathogène des espèces à intérêt médical, leurs caractères, leur diagnostic, ainsi que la prise en charge thérapeutique et préventive des infections provoquées par ce groupe d'organismes.

## I. GENERALITES

### 1. Définition des entérobactéries :

Les entérobactéries (famille des Enterobacteriaceae) sont des bacilles à Gram négatif, de taille 2 à 4 um de long sur 0,4 à 0,6 um de large, non sporulées.

Certains genres sont mobiles grâce à une ciliature péritriche, d'autres sont immobiles (*Klebsiella*, *Shigella*...). Elles sont aéro-anaérobies facultatives et se développent facilement à 37°C sur milieu ordinaire. Elles sont dépourvues d'oxydase et ont la capacité de fermenter le glucose et réduire les nitrates en nitrites, et la réaction à la catalase varie selon les espèces.

Les membres des entérobactéries sont distribués dans le monde entier et peuvent être trouvés dans le sol, l'eau, les plantes, les humains et les animaux [3,4].

### 2. Classification des entérobactéries :

Les entérobactéries appartiennent à une vaste famille qui regroupe plusieurs genres, espèces et sérotypes. Sur le plan taxonomique, cette famille comporte actuellement 53 genres et plus de 170 espèces [3].

Récemment, l'application de nouvelles techniques telles que l'hybridation de l'ADN a entraîné de nombreux changements dans la classification des entérobactéries, de nombreux nouveaux genres et espèces ont été découverts, certains inhabituels et rares, et de nombreuses espèces ont également été reclassées dans d'autres genres [3].

La classification traditionnelle basée sur certains caractères biochimiques est actuellement dépassée sur le plan taxonomique. Cependant, elle reste un moyen pratique qui permet l'orientation du microbiologiste dans l'identification d'une entérobactérie [5].

**Tableau I:** Classification des Entérobactéries [6].

| Tribu  | <i>Escherichiae</i> |                                                                     |                                                                        |                                  | <i>Klebsiellae</i>                  |                                     |                  | <i>Proteae</i>                                        |                                                            |                   | <i>Yersinia</i>                      |
|--------|---------------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------|
| Genre  | <i>Escherichia</i>  | <i>Salmonella</i>                                                   | <i>Shigella</i>                                                        | <i>Citrobacter</i>               | <i>Klebsiella</i>                   | <i>Enterobacter</i>                 | <i>Serratia</i>  | <i>Proteus</i>                                        | <i>Providencia</i>                                         | <i>Morganella</i> | <i>Yersinia</i>                      |
| Espèce | <i>coli</i>         | <i>Thypi</i><br><i>Parathypi</i><br><i>A et C</i><br><i>mineurs</i> | <i>dysenterie</i><br><i>Sonnei</i><br><i>Flexneri</i><br><i>boydii</i> | <i>freundii</i><br><i>koseri</i> | <i>oxytoca</i><br><i>pneumoniae</i> | <i>cloacae</i><br><i>Aaerogenes</i> | <i>marcesens</i> | <i>vulgaris</i><br><i>mirabilis</i><br><i>penneri</i> | <i>rettgeri</i><br><i>stuartii</i><br><i>alcalificiens</i> | <i>morganii</i>   | <i>enterolitica</i><br><i>pestis</i> |

### 3. Epidémiologie :

Les membres de la famille des Enterobacteriaceae sont largement répandus dans la nature et peuvent être trouvés, par exemple, dans le sol, l'eau, les plantes, les animaux, les insectes ainsi que les produits alimentaires. Ils sont à l'origine d'une grande variété d'infections, aussi bien dans la communauté qu'en milieu hospitalier et peuvent toucher des hôtes normaux ainsi que ceux ayant des maladies préexistantes [1].

La famille des entérobactéries comprend les isolats gram-négatifs les plus courants dans les laboratoires de microbiologie avec une grande proportion des isolats urinaires, du sang et de l'intestin. Ces germes peuvent être isolés de nombreux autres sites tels que le liquide céphalo-rachidien, les abcès et le liquide synovial [7].

De nombreux genres tels que *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia* et *Serratia* sont des agents pathogènes se classant systématiquement parmi les 10 premiers organismes observés dans les infections associées aux soins de santé [7].

La proportion d'isolats multirésistants notamment ceux qui produisent des  $\beta$ -lactamases à spectre étendu (BLSE) et des carbapénamases n'a cessé d'augmenter, de sorte que la plupart des isolats d'origine communautaire et nosocomiaux sont maintenant résistants à plusieurs classes importantes d'antibiotiques.

Les infections causées par les membres des entérobactéries peuvent être épidémiques, endémiques ou peuvent se manifester par des cas sporadiques [1].

Selon les espèces, la transmission peut être soit directement (manu portée, gouttelettes...), soit indirectement par ingestion d'aliments ou d'eau contaminés ou à travers un vecteur (pique de puce, ...) [5].

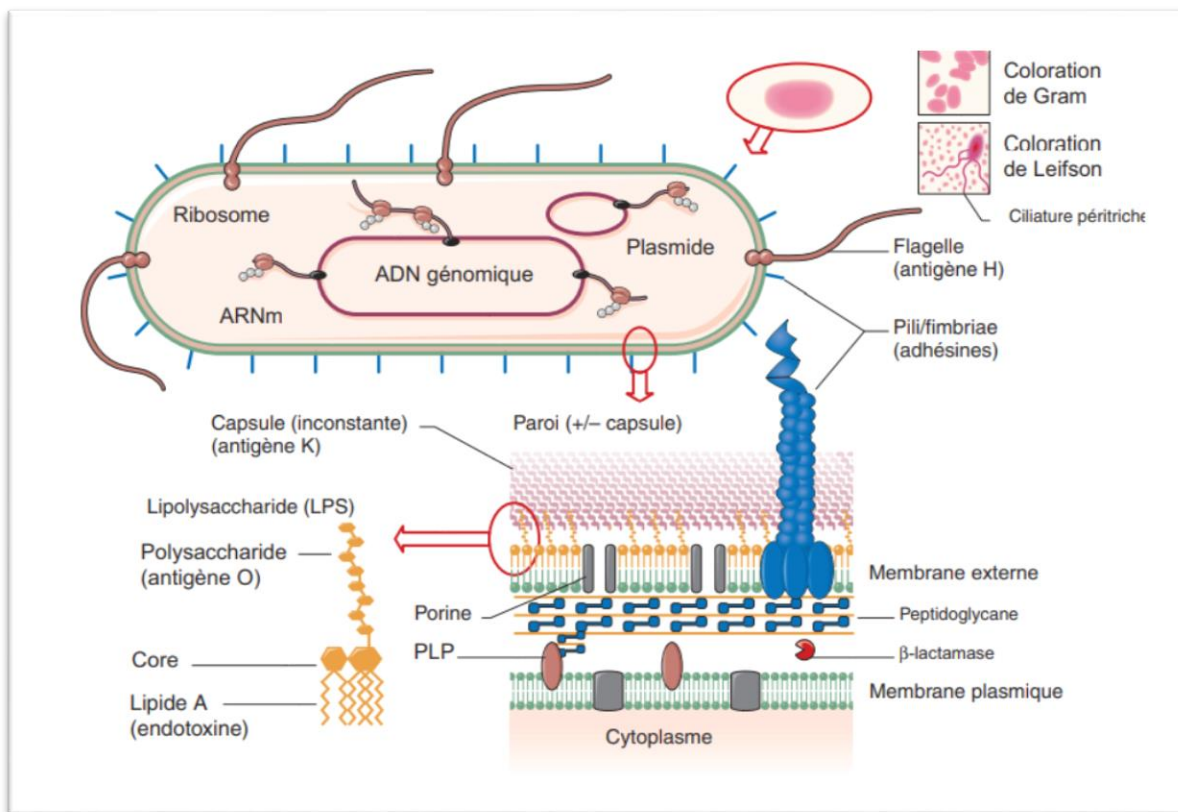
Certaines personnes, en particulier les diabétiques, les alcooliques ainsi que les patients hospitalisés, recevant ou non un traitement antimicrobien, présentent des taux élevés de colonisation oropharyngée par les membres de cette famille.

En outre, les femmes ménopausées et les femmes qui utilisent des diaphragmes pour la contraception présentent des taux accrus de colonisation vaginale par *E. coli* et d'autres membres de la famille [1].

#### 4. Caractères bactériologiques :

##### 4.1. Caractères morphologiques :

Ce sont des bacilles à Gram négatif, de taille (2 à 4 um de long sur 0,4 à 0,6 um de large), mobiles grâce à une ciliature péritriche ou immobiles, non sporulés, certaines espèces sont capsulées (*Klebsiella*). La majorité des espèces pathogènes possèdent des pili ou fimbriae comme facteurs d'adhésion [4,6].



**Figure 1:** Structure et aspect microscopique des entérobactéries [5].

#### 4.2. Caractères Cultureux :

La plupart des entérobactéries sont des germes non exigeants et se développent très aisément sur des milieux ordinaires (bouillon nutritif ou gélose au sang) en aérobiose et en anaérobiose.

Généralement, la température optimale de culture est de 35 à 37°C, à l'exception des *Yersinia* qui poussent à une température de 30 à 37°C, et quelques espèces qui ne poussent pas à 37°C.

En milieu gélosé, les colonies des entérobactéries sont habituellement de type S « Smooth », ce sont des colonies lisses, bombées et brillantes, de 1 à 3 mm de diamètre.

Les colonies peuvent être aussi de type :

- M « Muqueux » : colonies larges et mielleuses formées surtout par les *Klebsiella*.

- R « Rugueux » : colonies à surface sèche rugueuse qui correspondent à des bactéries anormales ou vieilles.

D'autres exceptions existent :

- Des colonies petites pour *Yersinia*, *S.Typhi* et *Shigella dysenteriae*.
- Un envahissement en voile de la gélose avec des vagues successives pour *Proteus vulgaris* et *Proteus mirabilis*.

En milieu liquide, les entérobactéries provoquent un trouble homogène du bouillon [5,6,8].

#### 4.3. Caractères biochimiques :

Les entérobactéries possèdent plusieurs caractères biochimiques qui jouent un rôle primordial dans leur identification :

Certains caractères sont communs à toutes les entérobactéries, d'autres sont des caractères de différenciation et sont présents uniquement chez quelques espèces.

Les principaux caractères biochimiques communs :

- Aéro-anaérobies facultatifs.
- Fermentation du glucose.
- Réduction des nitrates en nitrites (nitrates réductase +).
- Oxydase négative.
- Catalase positive (à l'exception du *Shigella*)

Les Caractères biochimiques de différenciation :

- Fermentation des sucres (lactose, saccharose, ...)
- Production de désulhydrase (formation de sulfure d'hydrogène H<sub>2</sub>S)
- Dégradation du lactose en glucose (Recherche de la  $\beta$ -galactosidase)
- Utilisation du citrate de Simmons comme seule source de carbone
- Production d'uréase
- Formation de l'acétoïne (réaction de Voges Proskauer (VP))
- Production de décarboxylases : La lysine décarboxylase (LDC), l'ornithine décarboxylase (ODC) et l'arginine déhydrolase (ADH)
- Production de désaminases : Tryptophane désaminases (TDA), phénylalanine désaminase (PDA) et tryptophanase (production d'indole) [5,6].

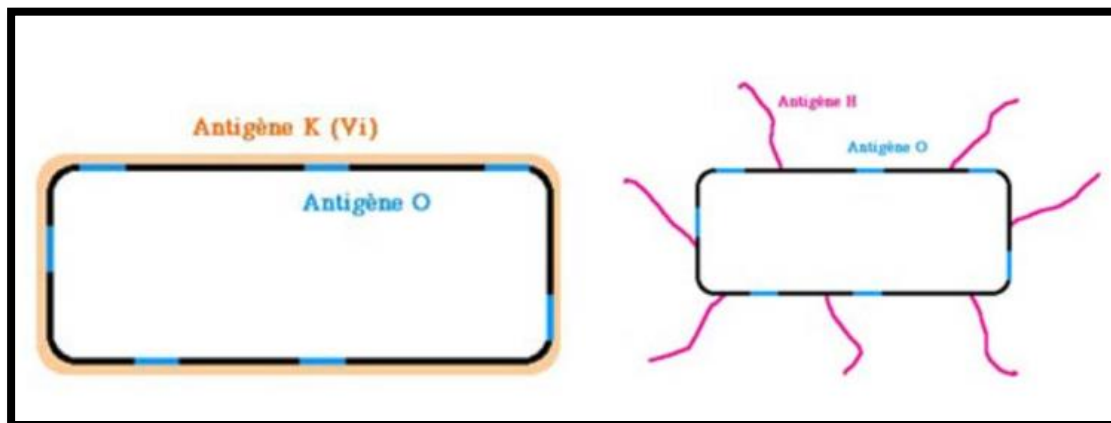
Le tableau II résume les caractères biochimiques des principaux genres des entérobactérie.

**Tableau II:** Caractères biochimiques des principaux genres d'entérobactéries [9].

|          | <i>Escherichia</i> | <i>Citrobacter</i> | <i>Enterobacter</i> | <i>Klebsiella</i> | <i>Serratia</i> | <i>Salmonella</i>                                                                            | <i>Shigella</i> | <i>Proteus</i>                                         | <i>Providencia</i> | <i>Yersinia</i> |          |
|----------|--------------------|--------------------|---------------------|-------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------|--------------------|-----------------|----------|
| Glucose  | +                  | +                  | +                   | +                 | +               | +                                                                                            | +               | +                                                      | +                  | +               |          |
| Mobilité | +                  | +                  | +                   | -                 | +               | +                                                                                            | -               | +                                                      | +                  | +               | (à 20°C) |
| Lactose  | +                  | +                  | +                   | +                 | -               | -                                                                                            | -               | -                                                      | -                  | -               |          |
| ONPG     | +                  | +                  | +                   | +                 | +               | -                                                                                            | +/-             | -                                                      | -                  | +               |          |
| H2S      | -                  | +/-                | -                   | -                 | -               | +                                                                                            | -               | -                                                      | -                  | -               |          |
|          |                    |                    |                     |                   |                 | <i>S.typhi</i> : H <sub>2</sub> S<br>faible<br><i>S. paratyphi A</i><br>: H <sub>2</sub> S - |                 | -<br>sauf <i>P. mirabilis</i> et<br><i>P. vulgaris</i> |                    |                 |          |
| VP       | -                  | -                  | +                   | +                 | +               | -                                                                                            | -               | -                                                      | -                  | +               | (à 20°C) |
| TDA      | -                  | -                  | -                   | -                 | -               | -                                                                                            | -               | +                                                      | +                  | -               |          |
| Urée     | -                  | -                  | -                   | +                 | -               | -                                                                                            | -               | +                                                      | -                  | +               |          |
| Indole   | +                  | -                  | -                   | +/-               | -               | -                                                                                            | +/-             | +/-                                                    | +                  | +/-             |          |
| Citrate  | -                  | +                  | +                   | +                 | +               | +/-                                                                                          | -               | +/-                                                    | +                  | -               |          |

#### 4.4. Caractères antigéniques :

Les entérobactéries possèdent différents types d'antigènes :



**Figure 2:** Principaux antigènes des entérobactéries [2].

- Antigène O : antigène de paroi (somatique) présent chez toutes les entérobactéries, constitué de lipopolysaccharides (LPS) thermostables. Le LPS possède une fraction protéinique qui contribue à l'antigénicité, une fraction polysidique responsable de la spécificité de l'antigène et une fraction lipidique responsable de la toxicité (endotoxine) capable de provoquer de la fièvre, leucopénie, bradycardie, hypotension, coagulation intravasculaire disséminée et mort.

L'antigène O peut être identifié par agglutination avec des sérums spécifiques. Etant antigénique, il entraîne la formation des anticorps spécifiques Anti O qui peuvent être dosés et permettent de faire le sérodiagnostic des infections à entérobactéries.

L'étude de cet antigène, permet de classer les bactéries appartenant à une espèce en sérotypes ou sérovars.

- Antigène H : antigène flagellaire non toxique, présent chez les entérobactéries mobiles, de nature protéique, constitué de flagelline thermolabile. Il peut être mis en évidence par agglutination avec des sérums spécifiques.

Comme l'antigène O, au cours des infections à entérobactéries, l'antigène H entraîne la formation d'anticorps Anti H qui peuvent être dosés et permettent de faire le sérodiagnostic.

- Antigène K ou antigène Vi : antigène de capsule ou d'enveloppe, de nature polysaccharidique, il peut masquer l'antigène O.

- Antigène de Kunitz ou Enterobacteriaceae common antigen : il est constitué d'un glycophospholipide spécifique des entérobactéries.

- Antigène d'adhésines : fimbriae ou pili [4,5,10].

## **II. DIAGNOSTIC BACTERIOLOGIQUE :**

### **1. Prélèvement :**

Le prélèvement dépend du site de l'infection : selles, urines, liquide céphalorachidien (LCR), pus ...

C'est une étape très importante dans la démarche du diagnostic : la qualité du prélèvement conditionne le bon résultat.

Les échantillons biologiques doivent être faits en respectant les conditions d'asepsie et doivent être transmis au laboratoire le plus rapidement possible [5].

## 2. Examen macroscopique :

L'examen macroscopique du prélèvement constitue un critère d'orientation et permet dans certains cas de s'assurer de la conformité du prélèvement.

- Trouble : LCR, urine...
- Hématique : LCR, urine...
- Consistance : selles, ... [11].

## 3. Examen microscopique :

### ➤ Etat frais :

L'examen direct à l'état frais consiste à observer une suspension bactérienne entre lame et lamelle à l'objectif 40. Il permet de visualiser la présence des germes et leur mobilité.

Les entérobactéries sont immobiles ou mobiles par une ciliature péritriche [5].

### ➤ Examen microscopique après coloration :

#### Coloration de GRAM :

C'est la coloration de référence en bactériologie, elle permet de différencier les bactéries en fonction de la structure de leur paroi : distinguer les bactéries par leur aptitude à fixer le violet de gentiane (Gram+) ou la fuschine (Gram-) [5].

Les entérobactéries sont toutes des bacilles à Gram négatif [5].



**Figure 3:** *E.coli* après coloration de Gram [12].

#### 4. Culture et isolement :

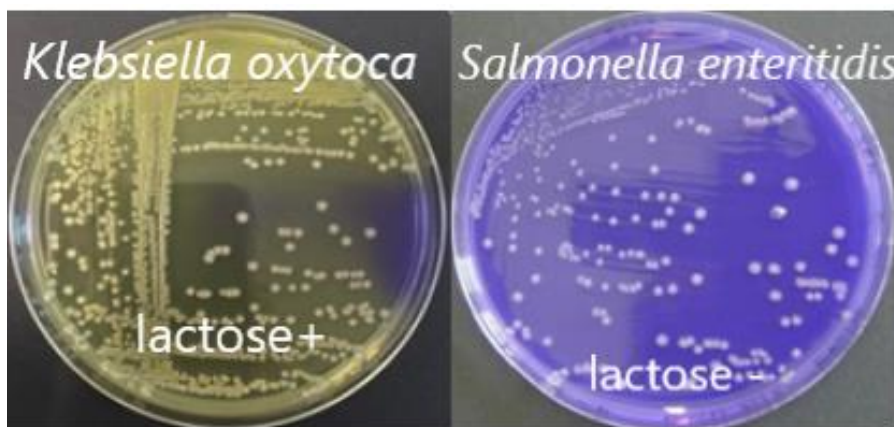
Le choix du milieu de culture dépend du type de prélèvement et du germe recherché.

Plusieurs milieux sont utilisés pour la culture des entérobactéries :[13].

##### 4.1. Gélose BCP

La gélose BCP (BromoCrésol Pourpre) est un milieu non sélectif, lactosé, utilisé essentiellement pour la culture des bacilles Gram - non exigeants et permet d'orienter l'identification des entérobactéries fermentant ou non le lactose [13].

- Le milieu vire au jaune (colonies jaunes) : acidification du milieu par fermentation du lactose : lactose +
- Le milieu reste violet : pas d'acidification du milieu = lactose – [13].



**Figure 4:** Culture sur gélose BCP 24h à 37°C [13].

##### 4.2. Gélose au sang :

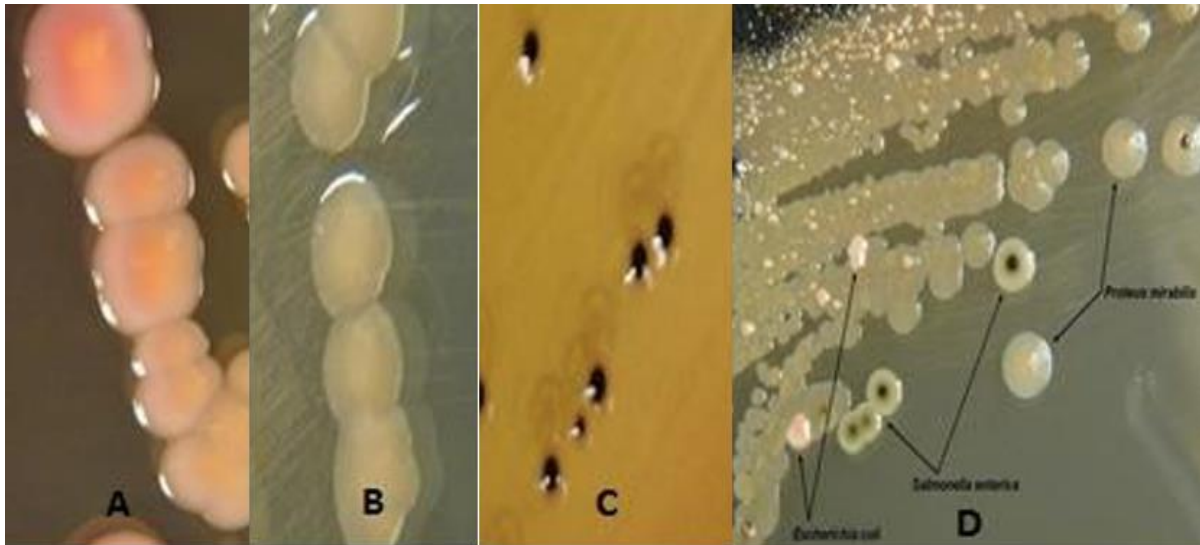
Les entérobactéries cultivées sur gélose au sang présentent généralement de grandes colonies lisses ou muqueuses, brillantes, circulaires et peuvent être hémolytiques ou non. Les espèces *Proteus* présentent souvent un essaimage [12].



**Figure 5:** Entérobactéries sur gélose au sang [13].

#### 4.3. Gélose au désoxycholate citrate :

La gélose au désoxycholate citrate est un milieu sélectif utilisé pour l'isolement des agents pathogènes entériques, en particulier les espèces de *Salmonella* et *Shigella*. Ce milieu est sélectif pour les agents pathogènes entériques grâce à l'utilisation de grandes concentrations de sels de citrate et de désoxycholate qui sont inhibiteurs pour les bactéries gram<sup>+</sup> et la plupart des autres organismes intestinaux normaux. Le lactose contenu dans ce milieu aide à différencier les bactéries fermentant le lactose (produisent des colonies rouges) de celles qui ne le fermentent pas (produisent des colonies incolores) : La dégradation du lactose provoque l'acidification du milieu qui entoure les colonies concernées et donc virage de l'indicateur de pH le rouge neutre au rouge. Les espèces *Shigella* et *Salmonella* ne fermentent pas le lactose mais les espèces *Salmonella* peuvent produire du H<sub>2</sub>S, formant des colonies incolores avec ou sans centre noir [12].



**Figure 6:** Entérobactéries sur gélose au désoxycholate citrate [12].

A : *K.pneumoniae* : lactose positive

B : *P. mirabilis* : lactose négative

C : *Salmonella enterica* subsp. *enterica* : lactose positive , H2S positive

D : *Salmonella enterica* : lactose négative, H2S positive

*Proteus mirabilis* : lactose négative

*Escherichia coli* : lactose positive

#### 4.4. Gélose XLD : Xylose-lysine-désoxycholate

C'est un milieu sélectif des entérobactéries, utilisé pour l'isolement des *Salmonella* et *Shigella*. Il permet l'orientation de l'identification en se basant sur 3 critères :

- La fermentation des sucres : les *Shigelles* ne fermentent pas le xylose
- La décarboxylation de la lysine : les *Shigelles* et *Salmonelles* possèdent une LDC
- La production d'H<sub>2</sub>S [5].

#### 4.5. Gélose Hektoen :

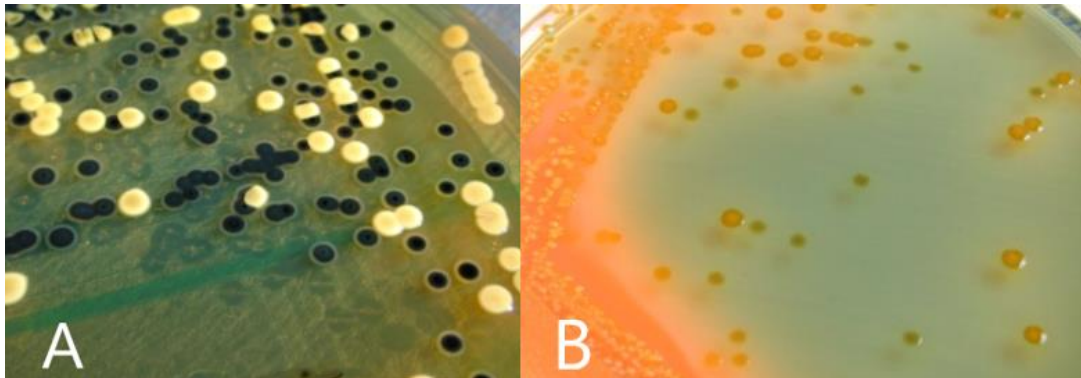
C'est un milieu d'isolement sélectif des bacilles Gram-, utilisé pour l'isolement des *Salmonella* et *Shigella* dans les selles. Ce milieu est plus riche que la gélose SS (gélose *Salmonella* et *Shigella*) et convient d'avantage aux shigelles.

Il contient :

- Des sels biliaires, le désoxycholate de sodium, pour inhiber la croissance des bactéries à Gram+.

- 3 glucides : le lactose, saccharose et la salicine. La fermentation d'au moins un de ces glucides se traduit par une acidification du milieu et donc virage du bleu de bromothymol au jaune. Les bactéries n'utilisant aucun de ces glucides présentent des colonies vertes ou bleues.
- Le thiosulfate de sodium et le citrate ferrique pour détecter les bactéries H<sub>2</sub>S<sup>+</sup>.

Ainsi, sur ce milieu, les salmonelles forment des colonies bleu-vertes avec ou sans centre noir et les shigelles présentent des colonies vertes [14].



**Figure 7:** Entérobactéries sur gélose Hektoen[14].

A : *Salmonella enteritidis* (colonies vertes à centre noir) et *E.coli*  
 B : *Shigella flexneri* (colonies vertes) et *E.coli* (colonies orange)

#### 4.6. Gélose SS :

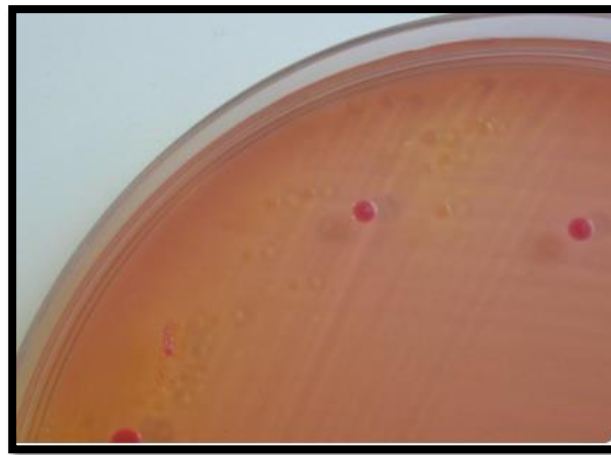
Milieu d'isolement sélectif, utilisé pour rechercher les salmonelles et les shigelles dans les selles.

Il contient :

- Des sels biliaries associés au vert brillant pour inhiber la culture des bactéries G<sup>+</sup>.
- Du lactose pour étudier le caractère lactose. La fermentation du lactose provoque l'acidification du milieu et donc virage du rouge neutre, utilisé comme indicateur du pH, au rouge/rose. Les bactéries n'utilisant pas le lactose présentent des colonies jaunes ou incolores.
- Le thiosulfate et citrate ferrique pour détecter les bactéries H<sub>2</sub>S<sup>+</sup>.

Ainsi, sur ce milieu :

- Les salmonelles forment des colonies incolore (lactose-) avec ou sans centre noir (H<sub>2</sub>S+ ou H<sub>2</sub>S-).
- Les shigelles forment des colonies incolores (lactose-) sans centre noir (H<sub>2</sub>S-)
- *E.coli* forme des colonies roses/rouges : lactose+ et H<sub>2</sub>S- [15].



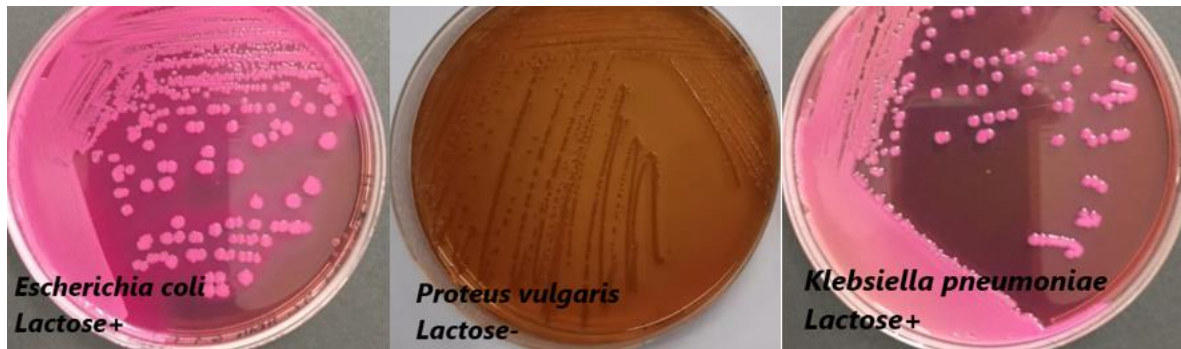
**Figure 8:** Culture de *Shigella* (Lactose- H<sub>2</sub>S-) et *E.coli* (Lactose+ H<sub>2</sub>S-) sur gélose SS 24h à 37°C [15].

#### 4.7. Gélose MacKonkey :

C'est un milieu à base nutritive ordinaire, lactosé et sélectif des bacilles à Gram – non exigeants.

La croissance des bactéries Gram + dans ce milieu est inhibée par l'utilisation du cristal du violet et du désoxycholate de sodium.

La présence du lactose et du rouge neutre comme indicateur de pH permet de différencier les bactéries fermentant le lactose (colonies roses/rouges) de celles qui ne le fermentent pas (colonies incolores ou jaunes) [16].



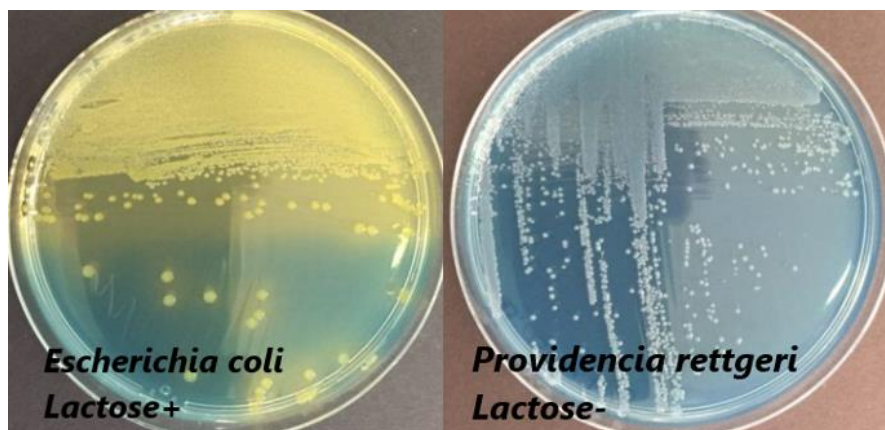
**Figure 9:** Entérobactéries sur gélose MacKonkey[16].

#### 4.8. Gélose CLED :

La gélose CLED (Cystine Lactose Electrolyt Deficient) est un milieu d'isolement non sélectif, recommandé pour l'analyse bactériologique des urines.

La présence du lactose et du bleu de bromothymol permet de différencier les bactéries lactose + (colonies jaunes) des bactéries lactose – (colonies vertes/bleues).

La déficience en électrolytes limite l'envahissement du milieu par les *Proteus* [17].

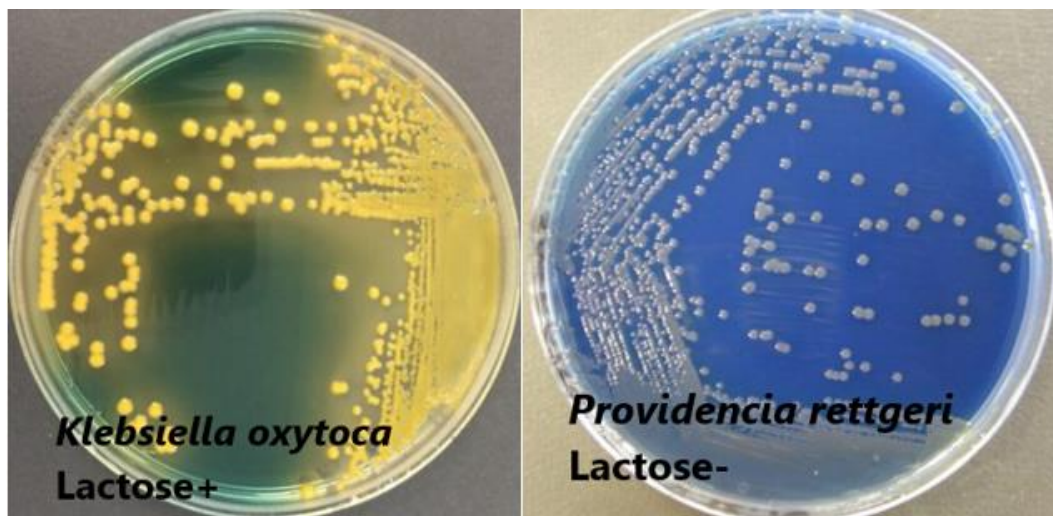


**Figure 10:** Entérobactéries sur gélose CLED[17].

#### 4.9. Gélose Drigalski :

C'est un milieu d'isolement lactosé, sélectif des bacilles Gram- non exigeants, contient le cristal violet et le désoxycholate de sodium pour inhiber la croissance des bactéries gram+.

La présence du lactose et du bleu de bromothymol permet de distinguer les bactéries fermentant le lactose (colonies jaunes) et les bactéries lactose – (colonies vertes/bleues) [18].



**Figure 11:** Entérobactéries sur gélose Drigalski

## 5. Identification :

### 5.1. Tests biochimiques :

L'étude des caractéristiques macroscopiques et microscopiques des bactéries permet de s'orienter vers une famille ou un genre bactérien, cette orientation peut être complétée par l'étude du type respiratoire, la recherche de catalase et la recherche d'oxydase.

Néanmoins, l'identification précise des espèces bactériennes fait appel à des galeries d'identification biochimique (manuelles ou automatisées) basées sur l'étude d'un certain nombre d'épreuves métaboliques principalement le métabolisme glucidique et protéique [5].

#### 5.1.1. Principaux tests d'orientation :

- L'étude du type respiratoire :

L'étude du type respiratoire se fait par ensemencement sur une gélose viande-foie. L'ensemencement des tubes se fait à l'aide d'une pipette pasteur de bas en haut en spirale, la lecture des tubes encemencés consiste à étudier le niveau où les bactéries ont pu cultiver.

Les entérobactéries sont de type respiratoire aéro-anaérobie facultatif, elles sont capables de se développer en présence et en absence de l'oxygène ce qui se traduit par une croissance sur toute la hauteur du tube [5].

- Recherche de catalase :

Les bactéries productrices de catalase sont capables de dégrader le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) selon la réaction suivante :  $\text{H}_2\text{O}_2 \longrightarrow \text{H}_2\text{O} + \frac{1}{2} \text{O}_2$

Une réaction positive se traduit par la formation des bulles d'air grâce à la libération de l'oxygène [5].

- Recherche de l'oxydase :

Ce test est essentiel pour orienter l'identification des bactéries à Gram -. Il permet la détection de l'enzyme cytochrome oxydase en utilisant le N diméthyl paraphénylène diamine (PDA) comme réactif. Les bactéries possédant cette enzyme sont capables d'oxyder la forme réduite et incolore du PDA en sa forme oxydée rose violacée.

Le réactif peut être soit en solution soit imprégné sur des disques (disques oxydases) [19].

- Recherche de nitrate réductase :

Les bactéries qui possèdent l'enzyme nitrate réductase sont capables de réduire les nitrates NO<sub>3</sub><sup>-</sup> soit jusqu'au stade nitrite NO<sub>2</sub><sup>-</sup>, soit jusqu'au stade diazote gazeux N<sub>2</sub>.

On utilise un milieu nitraté, par exemple, un bouillon nutritif supplémentaire de nitrates, ce milieu estensemencé avec la bactérie à étudier. Après incubation, on ajoute le réactif de Griess (mélange d'une solution d'acide sulfanilique et d'une solution de naphtylamine). Ce réactif prend une teinte rose en présence d'ions nitrites, l'apparition de cette coloration dans le milieu signifie que la bactérie possède une nitrate réductase.

En l'absence de coloration, soit la bactérie ne possède pas de nitrate réductase, soit les nitrates ont été réduits jusqu'au stade azote. Pour trancher, on ajoute le réactif de Zobel (poudre de zinc), composé capable de réduire les ions nitrates en nitrites. L'apparition de la coloration rose signifie que la bactérie ne possède pas de nitrate réductase. A l'inverse, l'absence de la coloration signifie que les nitrates ont été réduits au stade azote [5].

#### 5.1.2. L'étude du métabolisme glucidique :

- Etude de la fermentation des sucres :

Le milieu le plus utilisé pour cette étude est le milieu de Kligler-Hajna qui contient du glucose, du lactose, des acides aminés, du citrate ferrique, du thiosulfate de sodium et du rouge de phénol.

Le culot de ce milieu est ensemencé par piqûre centrale et la pente est abondamment ensemencée en effectuant des stries serrées.

En anaérobiose (dans le culot), la fermentation du glucose conduit à la production des acides organiques qui acidifient le milieu ce qui provoque le virage du culot au jaune.

En aérobie (sur la pente), l'utilisation du lactose par les bactéries conduit au virage de la pente au jaune. Cependant, si les bactéries n'utilisent pas le lactose (manque de la  $\beta$ -galactosidase ou la  $\beta$ -galactosidase perméase), la pente vire au rouge à cause de la réalcalinisation du milieu due à la formation des produits basiques suite à la dégradation des acides aminés.

La production du gaz est mise en évidence par le décollement de la gélose ou l'apparition des bulles [5].

- Fermentation du mannitol :

L'étude de la fermentation du mannitol se fait sur milieu mannitol-mobilité, c'est un milieu semi-solide qui contient entre autres le mannitol et le rouge de phénol (indicateur de pH).

L'ensemencement du milieu se fait par piqûre centrale.

La fermentation du mannitol se traduit par virage de l'indicateur coloré du rouge au jaune provoqué par l'acidification du milieu. Le caractère mobile se traduit par un trouble envahissant toute la gélose de part et d'autre de la piqûre centrale, tandis que les bactéries immobiles ne se développent que le long de la piqûre [5].

- Etude de la dégradation du lactose (recherche de la  $\beta$ -galactosidase) :

La  $\beta$ -galactosidase est une enzyme qui intervient dans le métabolisme du lactose, elle catalyse l'hydrolyse du lactose en galactose et glucose.

La recherche de la  $\beta$ -galactosidase est réalisée avec le test ONPG qui utilise l'ortho-nitro-phényl-galacto-pyranoside (ONPG) comme substrat. A la différence du lactose, l'ONPG

ne nécessite pas une perméase et diffuse spontanément dans la bactérie, il est dégradé par la  $\beta$ -galactosidase en galactose et orthonitrophénol qui est un composé jaune.

Ce test peut être réalisé en mettant en contact la souche bactérienne avec un disque d'ONPG, l'apparition d'une coloration jaune indique la présence de la  $\beta$ -galactosidase.

Le test ONPG est intégré dans la plupart des galeries d'identification.

*E.coli* et *Enterobacter*, par exemple, possèdent la  $\beta$ -galactosidase [5].

- Etude de la voie fermentaire :

C'est l'étude des produits résultant de la fermentation du glucose sur le milieu de Clark et Lubs contenant de l'acide pyruvique.

- La voie des acides mixtes : mise en évidence par réaction de rouge de méthyl (RM), conduit à la formation d'acide formique et d'acide acétique révélée par le virage de l'indicateur du pH au rouge.

- La voie du « butane-diol » mise en évidence par la réaction de VP, conduit à la formation d'acétoïne (acétyl-méthyl-carbinol) révélée par l'ajout de la soude et de l' $\alpha$ -naphthol.

En milieu alcalin, l'acétoïne se transforme en butandione qui donne une réaction colorée en rouge en présence d' $\alpha$ -naphthole.

Les entérobactéries du groupe KES (*Klebsiella*, *Enterobacter* et *Serratia*) produisent de l'acétoïne (test VP+) [5].

### 5.1.3. Etude du métabolisme protéique :

- Recherche de décarboxylase

Les principales décarboxylases recherchées sont : la LDC, l'ODC et l'ADH.

Ce test est effectué sur le milieu Taylor qui contient le glucose, l'acide aminé étudié (la lysine, l'ornithine ou l'arginine) et le bromocrésol, indicateur coloré pourpre.

La réaction est effectuée en deux temps :

En premier temps, le glucose est utilisé par fermentation ce qui provoque l'acidification du milieu et donc virage du bromocrésol pourpre au jaune.

En 2<sup>ème</sup> temps, si la bactérie possède la décarboxylase ou la dihydrolase, l'acide aminé est décarboxylé en amine basique ce qui provoque l'alcalinisation du milieu qui vire au violet.

Un milieu violet et trouble correspond donc à une réaction +.

Les tests correspondants sont présents également sur les galeries API 20 E [5].

- Recherche de désaminases :

- Recherche de tryptophane désaminase TDA :

Le milieu utilisé pour ce test est le milieu de Ferguson (milieu urée indole) contenant l'urée, le tryptophane et le rouge du phénol.

La présence de TDA est mise en évidence par l'ajout d'une goutte de perchlorure de Fer  $\text{FeCl}_3$  qui provoque la formation d'une coloration brune si la bactérietestée est TDA+.

Les entérobactéries du genre *Proteus*, *Providencia* et *Morganella* sont TDA+ [5].

- Recherche de phénylalanine désaminase PDA :

Après ensemencement d'une gélose à la phénylalanine, la PDA est mise en évidence par l'addition de perchlorure de fer.

En cas d'une réaction positive, une coloration verte apparaît [5].

- Recherche de tryptophanase (test d'indole) :

Le milieu utilisé pour ce test doit être riche en tryptophane et dépourvu d'indole par exemple, milieu tryptophane-urée.

Les bactéries possédant une tryptophanase hydrolysent le tryptophane en indole, acide pyruvique et ammoniac. L'indole formé réagit avec le réactif de Kovacs ajouté (paradiméthylaminobenzaldéhyde + alcool isoamylique) ou le réactif de James et donne une coloration rouge (anneau rouge) à la surface du milieu [5].

- Recherche de désulfhydrase :

Ce test est réalisé sur milieu de Kligler-Hajna.

La dégradation des acides aminés soufrés conduit à la libération du sulfure d'hydrogène  $\text{H}_2\text{S}$  qui réagit avec le citrate de fer du milieu pour former du sulfate de fer II noir [5].

#### 5.1.4. Autres tests :

- Test d'uréase :

Ce test est utilisé pour identifier les bactéries capables d'hydrolyser l'urée en utilisant l'enzyme uréase. Il s'effectue dans un milieu contenant l'urée (milieu urée-tryptophane). La production d'uréase provoque l'hydrolyse de l'urée en carbonate d'ammonium, ce dernier étant une base faible, augmente le pH du milieu ce qui se traduit par le virage de l'indicateur coloré utilisé (le rouge du phénol) du jaune au rose [20].



**Figure 12:** Test d'uréase [12].

- Test d'utilisation du citrate comme seule source de carbone :

Ce test permet d'identifier les bactéries capables de se développer en utilisant le citrate comme seule de carbone. Il s'effectue dans le milieu citrate de simmons qui contient le citrate de sodium et le bleu de bromothymol.

L'utilisation du citrate conduit à la production d'un composé alcalin ce qui se traduit par un virage de l'indicateur de pH du vert au bleu [12].

#### 5.1.5. Galerie d'identification biochimiques :

Les tests effectués en tubes sont actuellement remplacés par des tests miniaturisés en galerie.

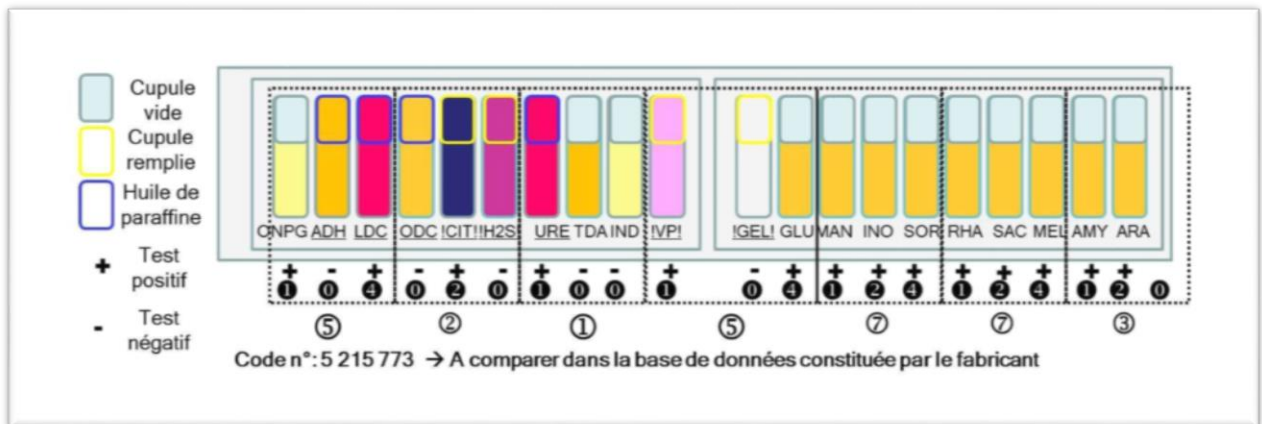
La galerie destinée à l'identification des entérobactéries est la galerie API 20<sup>E</sup> de bioMérieux, elle se présente sous forme d'une série de petits tubes « tubules », chaque tubule correspond à un test biochimique spécifique et contient un substrat défini.

Les microtubes sont remplis d'une suspension bactérienne et incubés pendant 18 à 24h à température adaptée.

Un test positif se traduit par un changement de couleur du milieu dans le microtube.

Les tests sont regroupés par triplet de gauche à droite, un test négatif est codé 0 alors qu'un test positif peut être codé (1,2 ou 4) selon sa position dans le triplet. Les 3 valeurs obtenues sont ensuite additionnées pour obtenir le code du triplet.

Les codes des triplets lus de gauche à droite forme un code de 7 chiffres qui, comparé à une base de données constituée par le fabricant, permet l'identification de la bactérie étudiée [21].



**Figure 13:** Principe de la galeri API [21].

#### 5.1.6. Méthodes automatisées d'identification :

Actuellement, les tests biochimiques d'identification sont réalisés sur des automates qui permettent aussi la réalisation des antibiogrammes pour la plupart des germes courants.

Parmi ces systèmes automatisés :

- Les systèmes Vitek technology (bioMérieux)
- L'automate Phoenix
- Les appareils Walk Away de Siemens [5].

#### 5.2. Sérotypage :

Le sérotypage est une technique sérologique qui permet l'identification des sérotypes bactériens en utilisant la méthode d'agglutination basée sur l'utilisation des antisérums polyvalents et monovalents dirigés contre les antigènes bactériens (l'antigène O, H et Vi).

Une réaction positive se traduit par la formation d'un complexe antigène-anticorps visible à l'œil nu (agglutination).

Le sérotypage est appliqué aux espèces qui expriment différents sérotypes comme *E.coli*, les espèces de *Salmonella*, *Shigella* et de *Yersinia*[12].

### 5.3. Méthodes moléculaires d'identification :

Les techniques moléculaires permettent l'identification de plusieurs espèces avec des résultats plus rapides et plus précises.

Diverses méthodes d'identification rapide ont été développées telles que les réactions de polymérisation en chaîne (PCR) et la spectrométrie de masse.

Toutefois, ces méthodes restent accessibles aux seuls laboratoires de référence et dont difficiles à mettre en œuvre pour l'identification bactérienne de routine dans un laboratoire clinique [3].

#### ➤ Réaction de polymérisation en chaîne (PCR) :

La PCR est généralement considérée comme une bonne méthode de détection bactérienne car elle simple, rapide, sensible et spécifique. Elle a été utilisée avec succès pour l'identification de plusieurs espèces des Enterobacteriaceae telles que *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.mirabilis*.... Elle a également été utilisée pour détecter les gènes de virulence de *Yersinia enterocolitica* et *Y.pseudotuberculosis*.

#### ➤ Spectrométrie de masse :

La spectrométrie de masse fondée sur la technologie MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Désorption Ionisation-time-of-flight) est apparue comme une nouvelle technique pour l'identification des espèces bactérienne par comparaison des profils de pics protéiques obtenus avec ceux inclus dans une banque de profils.

Elle présente l'intérêt majeur d'être très rapide et sensible.

Cette méthode a été utilisée pour faciliter la détection et l'identification des espèces de *Salmonella* et du complexe *Enterobacter cloacae*.

Elle a également la capacité de distinguer avec précision les deux organismes cliniquement importants et génétiquement très similaires *Y.pestis* et *Y.pseudotuberculosis*.

L'une des limites de cette méthode est l'incapacité à distinguer de manière fiable les isolats d'*E.coli* pathogènes et non pathogènes. De plus, la différenciation des souches d'*E.coli*

pathogènes des espèces de *Shigella* est difficile en raison de l'étroite parenté génétique entre les organismes [3].

#### 6. Diagnostic indirect :

Le diagnostic indirect (sérodiagnostic) repose sur la détection de la production des anticorps par l'organisme.

Deux examens sérologiques à 2 semaines d'intervalles sont demandés pour mettre en évidence une séroconversion.

Diverses techniques sont utilisées pour déceler la présence des anticorps :

- Réaction d'agglutination : par exemple, le sérodiagnostic de Widal-Felix pour le diagnostic des fièvres typhoïdes.
- Technique immunoenzymatique ELISA.
- Technique d'immunofluorescence [11].

#### 7. Antibiotogramme :

L'antibiogramme permet de mesurer la sensibilité d'une souche bactérienne pure à un ou plusieurs antibiotiques.

La résistance naturelle aux antibiotiques est très utile pour l'identification des entérobactéries, ainsi, toute différence entre l'identification biochimique et le phénotype de résistance doit inciter le biologiste à vérifier l'identification de la bactérie.

De ce fait, les membres de la tribu *Proteae* sont naturellement résistants à la colistine et aux nitrofuranes.

En ce qui concerne la sensibilité aux  $\beta$ -lactamines, les entérobactéries sont historiquement classées en 4 groupes.

- Groupe 1 : inclut les entérobactéries ne possédant aucun gène codant pour une  $\beta$ -lactamase comme *Salmonella* et *P.mirabilis*.  
Ou les entérobactéries produisant une céphalosporinase de très bas niveau comme *E.coli* et *Shigella*.
- Groupe 2 : inclut les espèces produisant naturellement une pénicillinase comme : *Klebsiella*, *Citrobacter koseri* et *E.hermani*.
- Groupe 3 : (les plus nombreuses) comprend les espèces qui produisent naturellement une céphalosporinase.

- Groupe 4 : comprend les espèces qui produisent à la fois une céphalosporinase et une pénicillinase comme *Y. enterocolitica*.

D'autres enzymes spécifiques n'entrent pas dans cette classification telles que les BLSE ou céfuroximase de *P. penneri* et *P. vulgaris*.

Cependant, l'émergence des BLSE, des céphalosporinases et des carbapénémases a compliqué l'utilisation du phénotype de résistance pour l'identification des entérobactéries [5].

### III. PRINCIPALES ENTEROBACTERIES D'INTERET MEDICAL ET LEURS POUVOIRS PATHOGENES :

#### 1. Tribu des *Escherichiae* :

Ce groupe est défini par des caractères négatifs (VP-, Uréase- et TDA-), il comprend 4 genres principaux : *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella* et *Citrobacter* [5].

**Tableau III:** Caractères différentiels des genres de la tribu des *Escherichiae* [5].

|                                                                                                                                                                         | <i>E.coli</i> | <i>Shigella</i> | <i>Salmonella</i> | <i>Citrobacter</i> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------|-------------------|--------------------|
| Mobilité                                                                                                                                                                | +             | -               | +                 | +                  |
| Indole                                                                                                                                                                  | +             | d               | -                 | d                  |
| H <sub>2</sub> S Hajna                                                                                                                                                  | -             | -               | +                 | d                  |
| Citrate simmons                                                                                                                                                         | -             | -               | +                 | d                  |
| ONPG                                                                                                                                                                    | +             | d               | D                 | +                  |
| LDC                                                                                                                                                                     | d             | -               | +                 | -                  |
| ODC                                                                                                                                                                     | d             | d               | d                 | d                  |
| ADH                                                                                                                                                                     | -             | -               | d                 | -                  |
| Lactose                                                                                                                                                                 | +             | -               | -                 | +                  |
| Sensibilité à la colistine                                                                                                                                              | +             | +               | +                 | +                  |
| Toutes les souches sont TDA -, VP -, urée -, sauf plasmide métabolique.<br>d : différent selon les souches ; D : différent selon les sous-genres de <i>Salmonella</i> . |               |                 |                   |                    |

### 1.1. Genre *Escherichia* :

Ce genre comporte 5 espèces : *E.coli*, *E.hermanii*, *E.fergusonii*, *E.albertii* et *E.vulneris*.

L'espèce type de ce genre est *E.coli* qui représente la quasi-totalité des isolats humains [5].

*E.coli* fait partie de la microflore bactérienne normale du tractus digestif de l'homme, elle colonise le tractus intestinal dès les premières heures de la vie et constitue ainsi la bactérie aéro-anaérobie facultative prédominante de la flore intestinale commensale de l'homme et des animaux à sang chaud [22].

Cependant, elle est considérée aussi comme le premier germe responsable d'infections communautaire et nosocomiales [5].

#### 1.1.1. Caractères bactériologiques :

*E.coli* est une bacille Gram -, de 1 à 3 um de long sur 0,5 um de large, non sporulée et principalement mobile par des flagelles péritriches sauf certaines souches qui sont immobiles en raison de l'absence des flagelles.

Les souches extra-intestinales sont encapsulées et produisent des colonies de type mucoïde [23].

#### 1.1.2. Caractères antigéniques :

*E.coli* peut être classée en plusieurs sérotypes sur la base de 3 antigènes majeurs : somatique (antigène O), capsulaire (antigène K) et flagellaire (antigène H).

Environ 173 antigènes O, 80 K et 56 H ont été identifiés.

Des groupes antigéniquement distincts peuvent être formés par chacun des antigènes (O,H,K) appelés « sérogroupes » (par exemple, séro groupe O), alors qu'une entité antigéniquement distincte formée par tous les principaux antigènes est appelée « sérotype » (exemple, O 140 K56 H7).

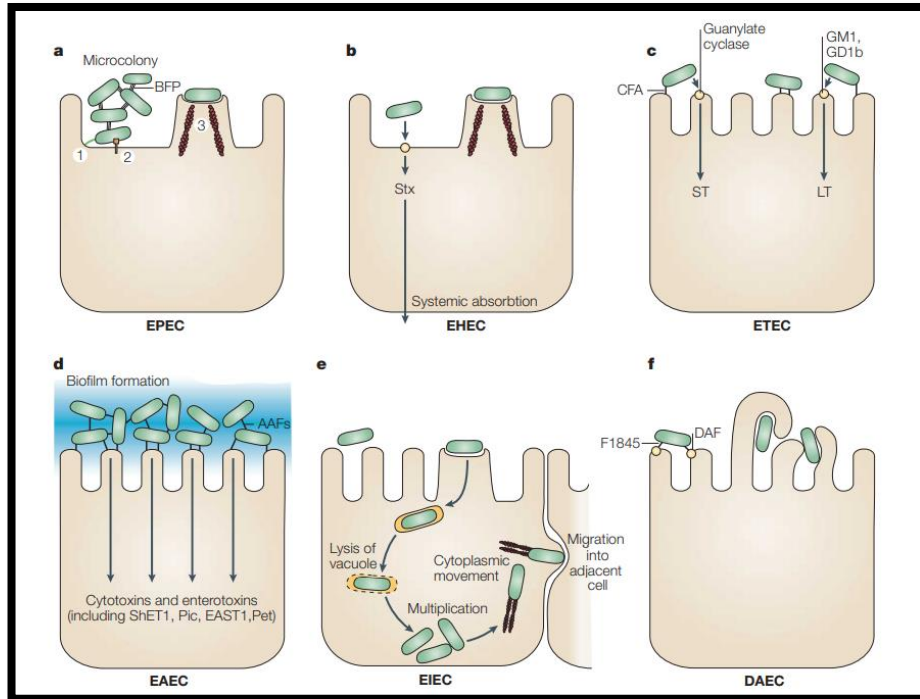
En plus de ces antigènes majeurs, les souches d'*E.coli* possèdent également un antigène fimbrial qui aide à l'adhésion des bactéries aux cellules hôtes.

De nombreux membres de la famille des entérobactéries, notamment *E.coli* O14, O56, O124, O144, *Salmonella* et *Shigella* partagent un antigène thermostable commun appelé « enterobacterial common antigen (ECA) » ou antigène de Kunin [23].

### 1.1.3. Pouvoir pathogène :

Les infections à *E.coli* sont de 2 types : les infections intestinales à type de diarrhées et les infections extraintestinales (infections urinaires, septicémie, et méningites) [5].

➤ Les infections intestinales :



**Figure 14:** Schéma pathogénique des *E. coli* diarrhéiques [24].

Les infections intestinales à *E.coli* sont causées principalement par six pathotype :

Les *E.coli* entéropathogènes (EPEC), les *E.coli* entérohémorragiques (EHEC), les *E.coli* entérotoxigènes (ETEC), les *E.coli* entéro-invasifs (EIEC), les *E.coli* entéroaggrégatifs (EAEC) et les *E.coli* à adhésion diffuse (DAEC).

Toutes les souches pathogènes d'*E.coli* sont capables de coloniser la muqueuse, s'évader des défenses immunitaires de l'hôte, se multiplier et induire des dommages cellulaires.

La plupart des souches pathogènes d'*E.coli* sont extracellulaires sauf les EIEC qui sont intracellulaires [24].

✓ *E.coli* entéropathogène :

EPEC est le premier type d'*E.coli* identifié comme cause de maladie humaine, elle attaque l'intestin grêle et provoque une diarrhée aqueuse qui peut durer plus de 14 jours [25].

La principale caractéristique associée aux infections à EPEC est la capacité à induire des lésions d'attachement et effacement (A/E), la bactérie s'attache intimement aux cellules épithéliales intestinales et provoque l'accumulation d'actine polymérisé juste en dessous de la bactérie adhérente, les microvillosités de l'intestin sont effacées et des structures en forme de piédestal, sur lesquelles reposent souvent les bactéries, se forment à la surface cellulaire.

La région chromosomique responsable de ce phénotype est îlot de pathogénicité appelé LEE (Locus d'effacement des entérocytes).

Le LEE spécifie la production d'une protéine de la membrane externe appelée intimine qui permet l'attachement intime des EPEC aux cellules épithéliales.

Les autres gènes de LEE sont impliqués dans la formation d'un système de sécrétion de type III (SST3) et la production des protéines effectrices, l'une de ces protéines, connue sous le nom de Tir (translocated intimin receptor) est injectée par le SST3 dans la membrane de la cellule hôte où elle fonctionne comme récepteur de l'intimine.

D'autres protéines effectrices secrétées comme la protéine EspF qui conduit à une perte de la résistance transépithéliale des entérocytes et la protéine Map qui affecte la fonction mitochondriale.

D'autres facteurs de virulence des EPEC sont codés en dehors du LEE telles la lymphostatine (LifA) qui inhibe l'activation des lymphocytes.

Les flagellines (sous unité constituant le flagelle) sont également impliquées dans le pouvoir pathogène des EPEC [26].

Les souches EPEC typiques possèdent un plasmide appelé EAF (EPEC adherence factor), ce plasmide code pour un pilus de type IV appelé BFP (bundle-forming-pilus) qui joue un rôle de médiateur dans l'adhérence interbactérienne et éventuellement l'adhésion aux cellules épithéliales.

Les souches EPEC atypiques possèdent le LEE mais ne possèdent pas le plasmide EAF [24].

La diarrhée résulte de multiples mécanismes notamment la sécrétion d'ions, l'augmentation de la perméabilité intestinale, l'inflammation intestinale et la perte de la surface absorbante résultant de l'effacement des microvillosités [24].

✓ *E.coli* entérohémorragique :

Les EHEC, ou les *E.coli* producteurs de Shiga-toxines (Stx) sont des agents pathogènes responsables chez l'homme d'infections variées allant d'une simple diarrhée aqueuse bénigne à une colite hémorragique pouvant évoluer vers un syndrome hémolytique et urémique (SHU) chez les jeunes enfants de moins de 3 ans ou une purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) chez l'adulte.

De nombreux sérotypes associés aux EHEC ont été identifiés, mais *E.coli* O157 :H7 reste le sérotype dominant dans plusieurs pays.

Le principal réservoir de ces bactéries est le tube digestif des bovins, la transmission à l'homme se fait principalement par ingestion d'aliments contaminés ou par contact direct avec des personnes ou animaux infectés.

Le pouvoir pathogène des EHEC est caractérisé principalement par 2 processus : la colonisation du tube digestif et la production de cytotoxines appelés Stx.

La majorité des souches EHEC, appelées EHEC typiques, provoquent, comme les EPEC des lésions A/E des cellules de la muqueuse de l'iléon distal et du côlon par l'intermédiaire de l'intimine, protéine de membrane, codée par le gène *eae* et portée par le LEE. L'attachement des bactéries aux entérocytes puis l'effacement des microvillosités intestinales sont à l'origine des symptômes diarrhéiques.

Les souches atypiques sont des souches LEE négatives et possèdent d'autres facteurs d'adhésion pour coloniser la muqueuse colique tels que l'adhésine Saa ou les facteurs d'adhésion « entéroaggrégative ».

La production de Stx, notamment Stx1 et Stx2, provoque des lésions de l'endothélium vasculaire colique responsables de diarrhée hémorragique, ces toxines traversent ensuite l'épithélium intestinal avant de rejoindre la circulation sanguine et atteindre des récepteurs spécifiques qui se trouvent au niveau des cellules endothéliales intestinales, rénales et cérébrales.

Les lésions rénales et cérébrales provoquent l'apparition de SHU et de PTT.

D'autres facteurs de virulence interviennent dans la pathogénie des infections à EHEC tels que l'entérohémolysine responsable de la formation de pores dans la membrane cytoplasmique, l'entérotoxine East-1 jouant un rôle dans l'induction de la phase initiale de

diarrhée, la catalase peroxydase Kat P et la protéine Esp capable de cliver le facteur V de coagulation.

- Manifestations cliniques des infections à EHEC :

- Colite hémorragique :

Principale manifestation clinique des infections à EHEC, caractérisée par des crampes abdominales et une diarrhée initialement aqueuse puis sanglante.

L'évolution est généralement favorable dans 90% des cas.

- Syndrome hémolytique et urémique :

Survient souvent après une diarrhée prodromique sanglante, il constitue la 1<sup>ère</sup> cause d'insuffisance rénale de l'enfant de moins de 3 ans et se caractérise par l'association d'une anémie hémolytique avec schizocytose (hématies fragmentées), une thrombopénie et une insuffisance rénale aigue.

D'autres organes peuvent être atteints comme le pancréas, le foie et le système nerveux central (SNC).

- Purpura thrombotique thrombocytopénique:

Touche essentiellement l'adulte, caractérisée par une anémie hémolytique microangiopathique, une thrombocytopénie, une insuffisance rénale (IR) et des troubles neurologiques. Elle dure habituellement quelques jours à quelques semaines, mais elle peut se prolonger pendant des mois et elle peut toucher le SNC et les reins, leur atteinte est, dans la majorité des cas, la principale cause du décès [22,27].

- ✓ *E.coli* entérotoxigènes :

ETEC provoque une diarrhée aqueuse qui peut aller d'un simple désordre transitoire à un syndrome cholériforme avec une perte hydro-électrolytique massive. Elles sont une cause importante de diarrhée infantile dans les pays en développement et la principale cause de diarrhées chez les voyageurs « tourista ».

ETEC colonisent la surface de la muqueuse de l'intestin grêle et produisent des entérotoxines qui augmentent la sécrétion intestinale.

L'adhésion des ETEC à la muqueuse intestinale est due à la production de facteurs de colonisation appelés « colonization factor antigen (CFA) », coli surface antigen (CS) ou putative colonization factors (PCF). Ces facteurs sont spécifiés par des gènes localisés sur un

plasmide. Les ETEC produisent ensuite des toxines de type thermolabile (LT) ou thermostable (ST) qui induisent une sécrétion hydroélectrolytique active et inhibent la réabsorption intestinale.

Les entérotoxines LT sont proches en fonction et structure de la toxine cholérique, et ont une activité acide adénosine diphosphorique (ADP) ribosylante, ils assurent le transfert d'un ADP du nicotinamide adénine dinucléotique (NAD) à la protéine G, régulatrice de l'adénylate cyclase. La stimulation de l'adénylate cyclase conduit à une élévation du niveau intracellulaire d'acide adénosine monophosphorique cyclique (AMPc) provoquant ainsi l'activation de la protéine kinase A dépendante de l'AMPc et la phosphorylation des canaux chlore entraînant une fuite d'ions chlore et une réduction de l'absorption d'ions sodium.

Les toxines ST appartiennent à 2 classes, Sta et Stb. Seuls les toxine Sta ont été associées aux infections humaines. Sta se lie à une guanylate cyclase au niveau des entérocytes, ce qui se traduit par une augmentation du taux intracellulaire d'acide guanosine monophosphorique cyclique (GMPc) provoquant ainsi l'activation de différentes kinases, cette activation conduit à une augmentation de la sécrétion hydro électrolytique et une diminution de la réabsorption des ions sodium [26].

✓ *E.coli* entero-invasives :

Les EIEC sont biochimiquement, génétiquement et pathologiquement très proches de *Shigella*. Elles provoquent une diarrhée aqueuse qui peut évoluer vers une dysenterie.

Les EIEC se distinguent de *Shigella* par quelques tests biochimiques mais ces pathotypes partagent des facteurs de virulence essentiels.

La phase précoce de la pathogenèse des EIEC comprend la pénétration des cellules épithéliales coliques, suivie de la lyse de phagosome, la multiplication intracellulaire, le mouvement dans le cytoplasme et l'extension dans les cellules épithéliales adjacentes.

Le mouvement dans le cytoplasme est médié par la nucléation de l'actine cellulaire en une « queue » qui s'étend à partir d'un pôle de la bactérie.

Les gènes nécessaires pour ce schéma pathogénique sont présents sur un grand plasmide de virulence que l'on trouve chez les EIEC et toutes les espèces de *Shigella*. Ce plasmide code pour un SST3 et une protéine de la membrane externe appelée IcsA responsable de la nucléation de l'actine.

Le SST3 sécrète de multiples protéines, telles que IpaA, IpaB, IpaC et IpgD qui jouent un rôle dans la signalisation initiant le processus d'entrée, la lyse du phagosome et d'autres actions.

En outre, les EIEC élaborent des entérotoxines sécrétogènes qui peuvent expliquer la phase diarrhéique aqueuse qui se produit [28].

✓ *E.coli* enteroaggregative :

Les EAEC sont reconnues comme une cause de diarrhée souvent persistante chez les enfants et les adultes dans les pays en développement et les pays développés, et sont responsables de plusieurs épidémies dans le monde.

La première étape du processus pathogénique des EAEC est la colonisation de la muqueuse intestinale principalement celle du côlon, suivie de la sécrétion des entérotoxines et de cytotoxines.

Les EAEC adhèrent à la muqueuse intestinale formant un biofilm caractéristique dit « en aspect de mur de briques », cette adhésion est médiée par des fimbriae appelés AAF (aggregative adhérence fimbriae).

Une fois la colonisation est achevée, EAEC sécrètent des entérotoxines notamment ShET1 (*Shigella* entérotoxine 1) et EAST1 (EnteroAggregative *E.coli* heat-stable Toxin 1)

Qui contribuent à la diarrhée aqueuse.

De nombreuses souches d'EAEC sécrètent aussi une toxine appelée Pet qui a une activité entérotoxique et peut entraîner des modifications du cytosquelette [24].

✓ *E.coli* à adhésion diffuse (DAEC) :

Les DAEC sont responsables de diarrhée aqueuse en particulier chez les enfants âgés de plus de 12 mois. Elles ont comme caractéristique un phénotype d'adhérence diffuse sur les cellules épithéliales.

Environ 75% des souches de DAEC produisent une adhésine fimbriale appelée F1845 qui utilise le DAF (decay-accelerating factor), présent à la surface des cellules épithéliales, comme récepteur, en reconnaissant l'antigène Dr, cette reconnaissance du DAF par les adhésines induit un effet cytopathique qui se caractérise par le développement de longues extensions cellulaires qui s'enroulent autour des bactéries adhérentes [24].

➤ Les infections extra-intestinales :

*E.coli* est responsable d'infections extra-intestinales notamment les infections urinaires, maternofoetales, les prostatites, des infections des voies biliaires, péritonites, salpingites et infections post-opératoires. Toutes ces infections peuvent se compliquer de septicémies ou de méningites chez le nouveau-né [5].

La virulence d'*E.coli* extra-intestinaux résulte de la combinaison de plusieurs facteurs qui agissent à différents niveaux du processus physiopathologique. Ces facteurs peuvent être classés en 5 catégories, les adhésines qui permettent l'adhésion des bactéries aux cellules épithéliales, les invasines et les toxines qui facilitent la traversée des barrières digestives ou urinaires vers la circulation sanguine et aussi la traversée de la barrière hémato-méningée ( du sang vers le LCR), les systèmes de capture de fer et les facteurs de protection contre les défenses immunitaires [29].

1) Les adhésines :

Les adhésines sont des protéines fixées au sommet des fimbriae ou pili, ils permettent aux bactéries d'adhérer aux cellules hôtes (entérocytes, cellule urothéliales et endothéliales).

Les principales adhésines impliqués dans les pathologies à *E.coli* extra-intestinale sont les pili de type 1 et de type P.

Le pili de type 1, au sommet duquel est fixé l'adhésine FimH, sont présents chez plus de 80% des souches de *E.coli* et jouent un rôle surtout dans les infections urinaires basses (cystites) et aussi dans la traversée de la barrière hémato-encéphalique lors de l'adhésion aux cellules endothéliales des capillaires cérébraux.

Les pili de type P sont retrouvés dans 70 à 90% des pyélonéphrites et dans 30 à 50% des cystites [29].

2) Les invasines :

Ce sont des structures qui permettent aux bactéries d'être internalisées dans la cellule pour traverser la barrière épithéliale ou endothéliale, ils ont été étudiés particulièrement chez les souches responsables de méningites néonatales dont la physiopathologie passe par 2 étapes essentielles : la translocation digestive (invasion des entérocytes) et la traversée de la barrière hémato-encéphalique (invasion des cellules endothéliales cérébrales) [29].

3) Les toxines :

Les toxines jouent un rôle dans la fragilisation des barrières épithélio-endothéliales et facilitent donc le passage des *E.coli* des urines vers la circulation sanguine puis du sang vers le LCR.

- L'hémolysine  $\alpha$  : joue un rôle dans l'infection urinaire haute en agissant sur l'épithélium rénal, ce qui favorise le passage de la bactérie dans le sang.
- La toxine Sat : permet le passage de la bactérie dans le sang en provoquant la rupture de la barrière glomérulaire.
- Facteur cytotoxique et nécrosant 1 (CNF1) : l'implication du CNF1 en pathologie humaine a été suggérée par sa forte prévalence dans les infections urinaires basses et les prostatites (60 à 70%). Il intervient dans la résistance à la phagocytose par les macrophages et provoque des infections persistantes et profondes de la vessie, comme il joue un rôle important dans la traversée de la barrière hémato-encéphalique [29].

#### 4) Les systèmes de capture du fer :

Les bactéries ont développé des systèmes de capture de fer afin d'utiliser le fer de l'organisme qu'elles infectent.

Les sidérophores sont parmi les systèmes de capture d'ions ferriques chez *E.coli*, ils sont capables de soustraire les ions ferriques aux transporteurs physiologiques et de l'acheminer à la bactérie [29].

#### 5) Facteurs de protection contre le système immunitaire (protectines) :

Ce sont des facteurs qui permettent à la bactérie de se protéger contre le système immunitaire de l'hôte (complément sérique et phagocytose).

Ces facteurs peuvent être sous forme de longues chaînes glucidiques qui agissent contre la fixation du complexe d'attaque membranaire du complément sérique, c'est le cas de la capsule (antigène K) et du LPS (antigène O), comme ils peuvent être sous forme de protéines de surface protégeant la bactérie contre le complément par lyse de ses fractions et par inhibition de son activation.

Le rôle principal de ces facteurs de protection est bien illustré dans le cas des méningites néonatales. Parmi les 80 sérotypes capsulaires, l'antigène K1 est le plus associé aux souches responsables de méningites néonatale [29].

#### 1.1.4. Epidémiologie :

Chaque pathotype d'*E.coli* diarrhéique présente des caractéristiques épidémiologiques distincte, cependant, ils sont tous associés à des maladies diarrhéiques qui touchent principalement les nourrissons ou les enfants et survenant le plus souvent pendant les mois chauds.

La plupart des cas d'EHEC ont été signalés en Amérique du Nord et du Sud, en Europe, en Australie et dans certaines régions d'Asie.

Aux États-Unis, la maladie est à la fois endémique et épidémique. Les épidémies ont été associées principalement à la consommation de viande de bœuf contaminée insuffisamment cuite, ou à la consommation d'autres produits contaminés tels que le lait, les légumes, le yaourt et l'eau. Bien que la plupart des infections à ECEH soient contractées par la voie oro-fécale, la transmission de personne à personne est fréquente dans les épidémies [28].

Les ETEC sont omniprésentes dans les pays en développement et sont fréquemment transmis par l'intermédiaire d'aliments ou d'eau contaminés. Les nourrissons souffrent généralement de diarrhée due aux ETEC lors de l'introduction d'aliments destinés à compléter le lait maternel, les ETEC représentent entre 18 et 25 % des étiologies des diarrhées de l'enfant de moins de 2 ans. Elles sont la principale cause de gastro-entérite bactérienne chez les voyageurs se rendant dans les pays en développement [26,28].

Les EIEC sont une cause relativement peu fréquente de diarrhée dans le monde.

Aux États-Unis, la transmission des EIEC se fait surtout par le biais de maladies d'origine alimentaire. Dans les pays en voie de développement, la transmission de personne à personne est également possible [28].

L'EPEC était associée à de graves épidémies de diarrhée infantile dans le monde développé dans les années 1940 à 1960. Après cette période, l'infection a pratiquement disparu, pour réapparaître comme l'une des causes les plus fréquentes d'infection diarrhéique chez les nourrissons dans les pays en développement, elle affecte 5 à 20% des enfants de moins de 2 ans et provoque souvent des épidémies au sein des communautés. Aucun hôte animal n'a été identifié pour l'EPEC, les enfants qui excrètent les germes de manière asymptomatique constituent un réservoir important [25,28].

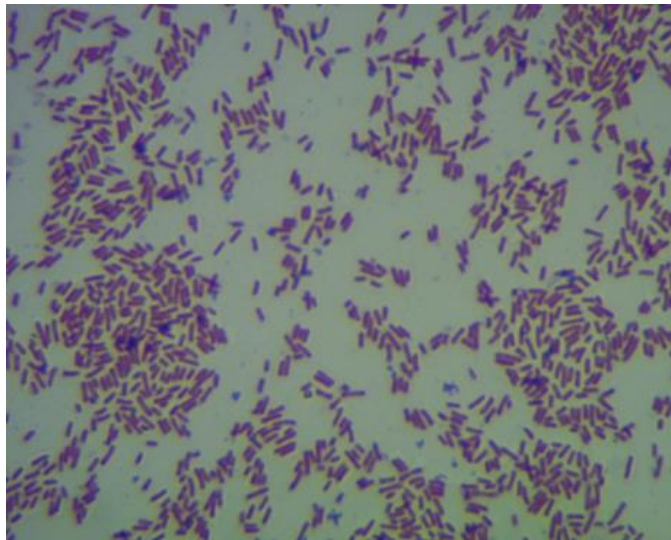
La EAEC est présente à la fois dans pays industrialisés et les pays en développement. La EAEC est particulièrement répandue chez les patients atteints du SIDA, où elle est une cause importante de diarrhée persistante. L'EAEC peut être une cause fréquente de la diarrhée du voyageur [28].

#### 1.1.5. Diagnostic :

Les prélèvements (selles, urine, sang, expectoration, bile, aspiration endotrachéale, lavage bronchoalvéolaire...) doivent être transportés en maintenant la chaîne du froid sans contact direct avec la glace et doivent être traités dans les 24 à 48 heures (période de conservation) au laboratoire [23].

- Examen direct :

Coloration de Gram : *E. coli* se présente sous la forme de petits bâtonnets Gram-négatifs disposés individuellement, en paire ou en chaîne courte [23].



**Figure 15:** *E.coli* après coloratin de Gram [23].

- Isolement d '*E.coli* :

La gélose au sang et la gélose de MacConkey sont les principaux milieux pour l'isolement des *E. coli*. Le milieu sélectif et différentiel gélose MacConkey-sorbitol (SMAC) est utilisé pour isoler les EHEC de sérotype O157:H7. L'incubation se fait généralement à 37C

pendant 24 h. *E. coli* peut se développer à une température comprise entre 15 et 45C.

Sur la gélose au sang, les colonies d'*E. coli* sont lisses ou rugueuses, de 2 à 3 mm de diamètre, convexes, humides et brillantes. L'hémolyse dépend des souches. Sur gélose de MacConkey, les colonies sont de couleur rose (fermentation du lactose). Sur SMAC, les *E. coli* de sérotype O157 : H7 ne fermentent pas le sorbitol et produisent donc des colonies incolores, alors que la majorité des autres souches d'*E. coli* le fermentent et produisent des colonies roses [23].

- Sérotypage :

Le sérotypage occupe une place importante dans le diagnostic de différents pathovirus d'*E.coli*, il est utilisé essentiellement pour le diagnostic des EPEC et des EHEC (du groupe O157, notamment (O157:H7) en utilisant des sérums anti-O et des sérums anti-H [26].

La recherche de l'antigène capsulaire K1 doit être réalisée sur les *E. coli* isolées chez un nouveau-né pour détecter les souches à tropisme méningé, Cette recherche est réalisée en utilisant le même réactif que celui utilisé pour l'agglutination des méningocoques du groupe B [5].

- Épreuves immunologiques

Les techniques immunologiques sont utilisées essentiellement pour la détection des toxines (cytotoxines ST et LT des ETEC et cytotoxines de la famille Shiga des EHEC), elles sont utilisées également pour l'identification des antigènes somatiques et flagellaires des EHEC O157:H7 [26].

- Méthodes moléculaires :

Les méthodes moléculaires notamment la PCR est utilisée pour l'identification des facteurs de virulence (Stx1, Stx2, EAF, LT...) [26].

## 1.2. Genre *Salmonella* :

Ce genre comporte deux espèces, *Salmonella enterica* et *S.bongori* (très rare). L'espèce *S.enterica* comprend 6 sous-espèces : *enterica*, *salamae*, *arizonae*, *diarizonae*, *houtenae* et *indica*. La plupart des infections humaines sont causées par *S.enterica* subsp *enterica* qui infecte les animaux à sang chaud alors que les 5 autres sous espèces et l'espèce plus *S bongori* sont rencontrées principalement chez les animaux à sang froid [5].

Au sein de la sous espèce *S.enterica* subsp *enterica*, plus de 1400 sérotypes sont identifiés, 4 de ces sérotypes correspondent aux salmonelles majeurs qui sont strictement humaines (*typhi*, *paratyphi A*, *paratyphi B* et *paratyphi C*), ils sont responsables de la fièvre typhoïde et paratyphoïde. Les autres sérotypes dits « mineurs » ou salmonelles non typhiques sont responsables de toxi-infections alimentaires, les 2 principaux sérotypes sont *S.enterica* subsp. *Enterica* sérotype *enteritidis* (*S.enteritidis*) et *S.enterica* subsp. *Enterica* sérotype *typhimurium*) [5,30].

### 1.2.1. Caractères bactériologiques :

Les salmonelles sont des bacilles Gram négatif, de 2-5 um de long sur 0,5-1,5 um de large, non sporulées, mobiles grâce à des flagelles péritriches, fermentent le glucose et non le lactose, elles sont aéro-anaérobies et la température optimale de leur croissance est de 37°C.

En plus de l'antigène flagellaire (antigène H) et l'antigène somatique (antigène O), *S.typhi* et *paratyphi* peuvent porter un antigène capsulaire (antigène Vi) utile pour la vaccination [30,31].

### 1.2.2. Pouvoir pathogène :

- Fièvre typhoïde :

La survenue des manifestations cliniques dépend de la quantité de l'inoculum, environ 10<sup>5</sup> bactéries doivent être ingérées pour provoquer une fièvre typhoïde.

Après l'ingestion d'aliments ou d'eau contaminés, les salmonelles colonisent l'iléon et le colon proximal, elles utilisent les flagelles ainsi que la chimiotaxie pour se déplacer vers les cellules cibles.

Les bacilles typhiques adhèrent, grâce à des pili ou fimbriae, aux entérocytes et les cellules M des plaques de Peyer. Ils sont internalisés et accèdent à la lamina propria où ils sont captés par les macrophages, les cellules dendritiques et les cellules polymorphonucléaires. C'est au niveau des plaques de Peyer que les premières manifestations inflammatoires apparaissent : diarrhées, ulcérations et destruction des cellules de la muqueuse. Après multiplications, les

salmonelles rejoignent les ganglions mésentériques et disséminent par voie lymphatique vers la circulation sanguine (bactériémie à point de départ lymphatique) pour être transportées vers la rate et le foie.

Seuls quelques bacilles arrivent à gagner la circulation sanguine, la majorité sont détruits dans les ganglions lymphatiques ce qui entraîne la libération de l'endotoxine qui diffuse dans tout l'organisme pour affecter d'autres organes provoquant des complications notamment neurologiques et cardiaques.

Le LPS et l'antigène Vi sont 2 facteurs de virulence ayant un rôle important dans la résistance des salmonelles aux défenses immunitaires.

Les symptômes de la fièvre typhoïde comprennent de la fièvre, frissons, malaise, myalgie, maux de tête, toux, constipation ou diarrhée et durent généralement 2 à 4 semaines sans traitement, les complications peuvent être digestives (perforation intestinales et hémorragie), cardiaques (insuffisance cardiaque, myocardite) ou neurologiques (méningite, encéphalite ...), d'autres complications peuvent apparaître aussi telles que l'ostéomyélite, ostéoarthrite, abcès splénique et cholécystites [30,31,32].

- Salmonelloses non typhiques :

Les salmonelles non typhiques adhèrent à la bordure en brosse de la muqueuse digestive et envahissent les entérocytes par endocytose après rupture des microvillosités, elles migrent ensuite au pôle apical pour être expulsées vers la lamina propria où elles induisent des réponses inflammatoires.

Les salmonelles subissent la phagocytose et arrivent à survivre et se multiplier à l'intérieur des macrophages en augmentant le pH des phagosomes et en se protégeant de la phagocytose par les polynucléaires. Elles produisent une entérotoxine similaire à la toxine du choléra, ce qui entraîne l'apparition d'une diarrhée [30].

Les salmonelles non typhiques sont une cause courante de gastro-entérite bactérienne chez les individus immunocompétents avec nausées, vomissement, fièvre, douleurs abdominales et diarrhée aqueuse non sanglante durant moins de 10 j, certaines personnes peuvent souffrir de diarrhée sanglante alors que d'autres peuvent être asymptomatiques.

Les maladies extra intestinales y compris bactériémie, méningite, ostéomyélite, arthrite septique, pneumonie et cholangite peuvent survenir en particulier chez les populations à haut risque et celles infectées par des sérotypes plus virulents.

Les personnes à risque élevé de maladies extra intestinales comprennent les nourrissons, les sujet âgés, les sujets immunodéprimés et les personnes dont l'acidité gastrique est diminuée.

Les patients atteints de drépanocytose courent un risque accru d'ostéomyélite en raison de l'altération de la fonction splénique et des zones d'infarctus osseux [32].

### 1.2.3. Epidémiologie :

La fièvre typhoïde pose un problème majeur de santé publique dans les pays en développement à faible niveau d'hygiène avec un taux de morbidité important : 17 millions de cas annuels et 600.000 morts. Dans les pays industrialisés, les infections à *S.typhi* et *paratyphi* sont rares et souvent sporadiques, la majorité des cas sont surtout importés et sont contractés lors d'un voyage vers les pays endémiques.

*S.typhi* est cosmopolite alors que les *S.paratyphi A* sont répandues surtout en Afrique, les *S.paratyphi B* en Europe et les *S.paratyphi C* en extrême Orient.

Le réservoir des *S.typhi* et *paratyphi* est strictement humain et la transmission est souvent indirecte par voie oro-fécale après ingestion d'eau ou d'aliments contaminés par les déjections de sujet infecté [30].

Les salmonelles non typhiques sont une cause courante de gastro-entérites dans le monde avec 153 millions de cas entraînant 57000 décès signalés chaque année. Aux Etats Unis, elles causent 1,2 millions de maladies et 450 décès par an avec une incidence plus élevée chez les enfants de moins de 5 ans. Elles sont responsables dans plus de 50 % des cas de Toxi-infections alimentaires collectives (TIAC) à cause de la rupture de la chaîne du froid ce qui permet la multiplication des germes [30].

Les principaux réservoirs sont les animaux (poulets, dindes, canard, grenouilles, escargots et tortue), l'homme se contamine en ingérant des produits alimentaires d'origine animale contaminés (viande crue ou peu cuite, œufs, laitage...), les poulets et les œufs sont les sources d'infection les plus courantes aux Etats Unis.

La transmission peut être due aussi à la consommation des produits alimentaires non animaux ou d'eau contaminés ou suite à un contact avec des animaux colonisés [32].

La dissémination des germes peut être favorisée par une maladie digestive préexistante, un déficit immunitaire, une hémoglobinopathie ou une infection par le VIH [30].

#### 1.2.4. Diagnostic :

La méthode de diagnostic de référence consiste à isoler l'organisme à partir de spécimens infectés. Dans le cas de gastro-entérites, les selles peuvent être cultivées sur la gélose XLD ou sur gélose HeKtoen. Les prélèvements provenant de sites corporels stériles peuvent être cultivés sur la gélose au sang ou sur gélose au chocolat, l'organisme peut être identifié en utilisant la galerie d'identification biochimique API 20 E [33].

Dans le cas de la fièvre typhoïde, le diagnostic définitif nécessite l'isolement de l'organisme à partir du sang ou de la moelle osseuse.

Chez les patients non traités, les hémocultures sont généralement positives dans 60 à 80 % des cas au début de l'évolution de la maladie. Le nombre d'organismes viables par mL est faible avec une moyenne d'une bactérie par mL de sang, il faut donc prélever au moins 5 à 10 mL de sang pour augmenter la sensibilité de l'hémoculture. Cependant, la moelle osseuse reste le prélèvement le plus sensible avec un taux de réussite d'environ 80 à 90 %, la culture reste positive même si le patient a été prétraité avec des antibiotiques [34].

- Sérologie :

Le test de Widal Felix détecte la présence des anticorps dirigés contre les antigènes O et H dans le sérum du sujet infecté. En cas d'infection aiguë, les anticorps O apparaissent en premier, augmentent progressivement, diminuent plus tard et disparaissent souvent en quelques mois. Les anticorps H apparaissent un peu plus tard mais persistent plus longtemps.

Des tests récents qui détectent directement les anticorps IgM ou IgG contre un large éventail d'antigènes spécifiques de *S.typhi* ont été développés tels que typhidot et Tubex-Bic qu'ils se comparent favorablement au test de Widal, aucun d'entre eux n'est aussi performant que l'hémoculture

#### 1.3. Genre *Shigella* :

Le groupe de *Shigella* comporte 4 sérogroupes ou espèces : groupe A (*Shigella dysenteriae*), groupe B (*S.flexneri*), groupe C (*S.boydii*) et groupe D (*S.sonnei*).

Ils sont responsables des infections aiguës du tractus gastro-intestinal, parfois accompagnée de manifestation extra-intestinales. Ces infections sont d'une importance majeure

pour la santé publique, en particulier dans les pays en développement où elles provoquent une morbidité et une mortalité pédiatriques importantes [35].

#### 1.3.1. Caractères bactériologiques :

Les shigelles apparaissent sous forme de bâtonnets courts, de 2 à 3 µm de long, non encapsulées et immobiles, elles sont aéro-anaérobies facultatives et la température optimale de leur croissance est de 37°C [36].

En tant que membres de la famille des Enterobacteriaceae, les *Shigella* spp. sont presque génétiquement identiques au genre *Escherichia* et sont étroitement liées aux salmonelles. Néanmoins, elles se distinguent biochimiquement des autres bactéries entériques par leur incapacité à fermenter le lactose et à synthétiser la LDC. Les 4 espèces sont négatives à l'oxydase, ne produisent pas d'H<sub>2</sub>S ni de gaz, sauf pour *S.flexneri* 6 et *S.boydii* 14. Les souches de *S.dysenteriae* ont la propriété additionnelle de ne pas pouvoir fermenter le mannitol.

Le sérotypage est basé uniquement sur les différences de l'antigène O puisque *Shigella* ne possèdent pas d'antigène flagellaire ni capsulaire.

Chaque séro groupe possède 1 ou plusieurs sérotypes : le groupe A (*S.dysenteriae*) possède 15 sérotypes, le groupe B (*S.flexneri*) possède 14 sérotypes, le groupe C (*S.boydii*) possède 19 sérotypes et le groupe D (*S.sonnei*) possède un seul sérotype.

*S.boydii* 13 a été retiré du genre *Shigella* en 2005 mais un nouveau sérotype *S.boydii* 20 a été ajouté la même année [37].

#### 1.3.2. Pouvoir pathogène :

Les bactéries du genre *Shigella* sont responsables de la shigellose ou de la dysenterie bacillaire, elles sont caractérisées essentiellement par leur capacité à envahir la muqueuse colique.

Le processus de la pathogénicité implique plusieurs étapes. Premièrement, les shigelles ingérées traversent l'épithélium colique par transcytose à travers les cellules M qui recouvrent les follicules lymphoïdes de la muqueuse intestinales, elles sont ensuite phagocytées par les macrophages et survivent en provoquant leur mort par apoptose.

Grâce à cette stratégie, les shigelles atteignent le tissu sous épithélial et envahissent les cellules épithéliales coliques par leur extrémité basolatérale, elles échappent au système de

défense immunitaire grâce à l'activation du SST3 qui permet la libération des effecteurs tels que IpaA, IpaB, IpaC...

Pour se propager, les shigelles induisent la polymérisation de l'actine dans les cellules épithéliales avec formation de filopodes qui leurs permettent d'avancer dans la cellule en se propulsant et d'envahir les cellules voisines.

Dans les cellules épithéliales, les shigelles induisent la libération de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine IL-8, IL-6, IL-1 $\beta$  et TNF- $\alpha$  (facteur de nécrose tumorale) qui augmentent l'inflammation locale et attirent les neutrophiles, ces derniers gagnent la lumière digestive à travers les jonctions intercellulaires, ils ont un double rôle : délétère car il facilite la propagation des shigelles aux autres cellules voisines, mais aussi bénéfique car ils concourent à la résolution de l'infection en tuant les shigelles.

Les toxines ont aussi un rôle supplémentaire dans la pathogénicité des shigelles. 3 entérotoxines différents sont produites, SHET-1, SHET-2 et Stx, la plus puissante, elle est produite par le sérotype 1 de *S.dysenteriae*, elle bloque la synthèse protéique et provoque la mort cellulaire. Sa présence n'est pas nécessaire pour la maladie, mais les souches qui la produisent sont les plus pathogènes [35,36].

- Manifestations cliniques :

Quelle que soit l'espèce responsable, la période d'incubation varie généralement de 1 à 4 jours, et peut aller jusqu'à 8 jours avec *S.dysenteriae*.

Les manifestations cliniques de la shigellose peuvent aller d'une simple diarrhée aqueuse à une dysenterie sévère jusqu'aux formes compliquées [35,36,38].

- Forme atténuée :

Caractérisée par une fièvre, nausées, vomissements, crampes abdominales, asthénie, avec une diarrhée aqueuse qui survient habituellement en 48 heures [35,36,38].

- Syndrome dysentérique :

Il se caractérise par de faux besoins avec l'émission des selles très nombreuses glaireuses et sanglantes accompagnées de douleurs abdominales violentes à type d'épreintes (contractions douloureuses de la partie terminale du côlon précédant l'évacuation) et de ténésme (tension douloureuse au niveau anal avec envie constante d'aller à la selles). L'état général est altéré avec fièvre élevée, vomissement, anorexie et teint grisâtre [35,36,38].

- Formes compliquées :

La guérison spontanée survient habituellement en 7 à 14 jours, mais la diarrhée peut persister.

Les complications peuvent être digestives ou extradiigestives, immédiates ou retardées.

Les complications digestives sont dominées par le mégacôlon toxique qui peut se compliquer de perforations avec péritonite, elles sont représentées aussi par l'entérocolite nécrosante, prolapsus rectal et l'appendicite.

Les complications systémiques peuvent être mortelles, elles se caractérisent essentiellement par :

- Déshydratation qui résulte de la perte hydroélectrolytique causée par la diarrhée surtout chez les vieillards et les enfants, avec risque de collapsus et d'IR aigue.

- Bactériémies : observées chez 5 à 10% des cas, elles surviennent particulièrement chez le jeune enfant dénutri et les patients immunodéprimés et sont un facteur de mauvais pronostic.

- Hypoglycémie et hyponatrémie : l'hypoglycémie est rencontrée chez 6,4 % des patients, elle survient surtout avec *S.flexneri* représente un facteur de risque de mortalité. L'hyponatrémie est notée chez 50% des patients atteints de *S.dysenterie*.

Atteintes neurologiques : 10 à 45 % des enfants présentent des symptômes neurologiques, notamment des convulsions état léthargique, confusion, hallucinations et maux de tête sévères [35,36,38].

- Réaction leucémoïde : la leucocytose peut dépasser 50000/mm<sup>3</sup> avec une myélémie et présence des blastes.

- SHU : caractérisé par la triade associant une anémie hémolytique, une thrombocytopénie et une IR aigue, il est souvent mortel chez l'enfant [38].

Des complications plus rares sont rapportées : infections urinaires, rhabdomyolyse, complications cardiaques, oculaires, hépatiques et rhumatologiques (arthrite réactionnelle).

Les complications tardives se caractérisent essentiellement par un retard staturopondéral sévère chez les jeunes enfants, causé par un déficit protéique et une diarrhée chronique [35,36,38].

### 1.3.3. Epidémiologie :

La shigellose représente un problème majeur de santé publique pour les pays pauvres, elle est responsable d'une lourde morbidité avec 163,2 millions de cas annuels, elle est considérée comme étant la plus meurtrière des maladies diarrhéiques, elle provoque la mort, chaque année, de 700 000 à 1 million de personnes dans le monde.

Cette maladie survient surtout chez les enfants moins de 5 ans avec près de 70% des cas et 60% des décès.

C'est une maladie endémique dans plusieurs pays en voie de développement. *S.dysenteriae* type 1 est toujours menaçante, responsable d'épidémies meurtrières, *S.sonnei* et la souche prédominante dans les shigelloses d'importation, elle est endémique surtout dans les pays industrialisés, *S.flexneri* est endémique dans les pays en voie de développement et *S.boydii* est endémique dans le sous-continent.

Le seul réservoir des shigelles est le tube digestif de l'homme mais elles ne font pas partie de la flore normale.

La transmission s'effectue directement par voie féco-orale à partir des malades ou porteurs sains, ou indirectement après ingestion de produits alimentaires ou d'eau contaminés.

La pauvreté, le manque d'hygiène, la promiscuité et la multirésistance aux antibiotiques sont des facteurs favorisant la dissémination de la maladie [36].

### 1.3.4. Diagnostic :

Le diagnostic de certitude repose essentiellement sur la mise en évidence des shigelles par coproculture. Le prélèvement peut être fait par écouvillonnage rectal avec recueil des échantillons contenant du mucus ou des glaires riches en shigelles, les selles doivent être traitées rapidement au plus tard dans les 2 heures suivant le prélèvement, sinon elles doivent être associées à un milieu de transport particulier et conservées à +4°C.

A l'examen direct, la flore à Gram négatif est dominante avec présence de nombreux polynucléaires neutrophiles.

La coproculture peut être réalisée sur des milieux gélosés tels que gélose BCP, HeKtoen, Drigalski, XLD, et MacconKey. Généralement, l'association des milieux BCP et Hektoen optimise l'isolement.

L'identification des colonies de shigelles repose sur la lecture de l'absence de fermentation du lactose [36, 38].

**Tableau IV:** Aspects des colonies de *Shigella* spp. sur les milieux d'isolement usuels [38].

| Milieux d'isolement  | Aspect des colonies en 18 heures à 37 °C       |
|----------------------|------------------------------------------------|
| Gélose lactosée BCP  | Bleues, 2 ou 3 mm de diamètre                  |
| Gélose de Drigalski  | Bleues-vertes, 1 ou 2 mm de diamètre           |
| Gélose de Mac Conkey | Incolores, translucides, 1 ou 2 mm de diamètre |
| Gélose Hektoen       | Vertes transparentes, 1 ou 2 mm de diamètre    |
| Gélose XLD           | Rouges ou incolores, 1 ou 2 mm de diamètre     |
| Gélose SS            | Incolores, translucides, < 1 mm de diamètre    |



**Figure 16:** colonies de *Shigella* spp. et *E.coli* sur gélose MacConkey [39].

L'identification du sérotype se fait essentiellement par sérotypage en utilisant des sérums polyvalents ou monovalents commercialisés, mais elle doit être orientée par une identification biochimiques préliminaires (tableau V) [36,38].

**Tableau V:** principaux caractères biochimiques différentiels de *Shigella spp.*[38].

|                               | <i>S. dysenteriae</i> | <i>S. flexneri</i> | <i>S. boydii</i> | <i>S. sonnei</i> |
|-------------------------------|-----------------------|--------------------|------------------|------------------|
| Mannitol                      | -                     | (+)                | +                | +                |
| Ornithine décarboxylase (ODC) | -                     | -                  | (-)              | +                |
| Indole                        | d                     | d                  | d                | -                |
| ONPG (β-galactosidase)        | (+)                   | -                  | (-)              | d                |
| Dulcitol                      | (+)                   | (-)                | (-)              | -                |
| Xylose                        | d                     | (-)                | d                | -                |
| Rhamnose                      | d                     | d                  | (-)              | +                |

Nouvelles techniques pour détecter les shigelles dans les selles sont développées, telles que la PCR qui détecte les gènes de virulence.

Le sérodiagnostic n'a aucun intérêt dans les syndromes dysentériques, cependant il est utile pour le diagnostic d'arthrites réactionnelles [36,38].

#### 1.4. Genre *Citrobacter* :

Ce genre a fait l'objet d'une révision taxonomique importante grâce à l'utilisation des nouvelles techniques. Actuellement, il contient 11 espèces : *Citrobacter freundii*, *C.koseri* (anciennement *C.diversus*), *C.amalonaticus*, *C.youngae*, *C.farmeri*, *C.braakii*, *C.werkmanii*, *C.sedlakii*, *C.gillenii*, *C.murlinae* et *C.rodentium*.

Toutes les espèces, à l'exception de *C.rodentium*, ont été isolées de prélèvement cliniques humains.

Plusieurs espèces forment un groupe étroitement lié et sont difficiles à différencier sur le plan biochimique, elles sont parfois rassemblées sous le vocable de « complexe *Citrobacter freundii* ».

*C.freundii* et *C.koseri* sont les agents pathogènes humains les plus importants.

Les *Citrobacter spp.* colonisent principalement le tractus gastro-intestinal des animaux et des humains, ils sont des saprophytes répandus dans l'environnement, leur isolement à partir de l'eau ou du sol est probablement le résultat d'une excrétion fécale. Ils sont considérés comme des pathogènes opportunistes [5,40].

#### 1.4.1. Caractères bactériologiques :

Les espèces de *Citrobacter* apparaissent au microscope sous forme de bacilles de taille de 2 à 6 um, elles sont mobiles et peuvent se développer sur divers milieux produisant des colonies lisses, humides et opaques. Elles sont nommées *Citrobacter* en raison de leur capacité à utiliser le citrate comme seule source de carbone. Ces bactéries fermentent le glucose avec production d'acides et de gaz, sont VP négatives, RM positives et LDC négatives [41].

Certains isolats de *C.freundii* ont des antigènes O étroitement liés aux antigènes O de salmonella [40].

#### 1.4.2. Pouvoir pathogène :

La pathogenèse des infections à *Citrobacter* n'a pas été entièrement caractérisée.

Le tropisme de *C.koserii* pour le SNC peut être dû à des protéines spécifiques de la membrane externe. Dans une étude, 79% des souches de *C.koserii* isolés du LCR avaient une protéine unique de la membrane externe qui n'a pas été trouvée que dans 9% des isolats provenant d'autres types de prélèvement. *C.koserii* a également la capacité de pénétrer dans les macrophages, de survivre et de se répliquer de manière intracellulaire.

Ces macrophages infectés infiltrent ensuite les vaisseaux sanguins du cerveau, ce qui pourrait être l'un des principaux mécanismes d'infection des cellules endothéliales cérébrales, déclenchant ainsi le processus qui mène à l'abcès cérébrale [40].

Les infections à *Citrobacter* surviennent généralement chez les patients affaiblis, hospitalisés et présentant de multiples comorbidités qui sont les plus exposés au risque de contracter une souche de *Citrobacter* en milieu hospitalier.

Chez les enfants, *C.koserii* est une cause particulière de méningite et d'abcès cérébral en particulier pendant la période néonatale [42].

Les nourrissons peuvent être infectés par les organismes horizontalement sous forme d'infection nosocomiale ou verticalement à partir de la mère lors de l'accouchement.

Le pronostic de la méningite due à *Citrobacter* chez les nouveaux nés est généralement mauvais, environ 30 à 35% des nourrissons infectés meurent et seulement 15 à 20% survivent avec un cerveau structurellement normal.

Les espèces de *Citrobacter* sont la cause d'une infection des voies urinaires chez <3% des adultes et des enfants, les femmes sont prédominantes et 56% des patients présentent des anomalies des voies urinaires ou des reins ou une atteinte neurologique.

D'autres maladies chez les nourrissons dues à *Citrobacter* sont rares et comprennent la gastro-entérite, l'ostéomyélite, l'arthrite pyogénique, des infections pulmonaires et septicémie.

Chez les adultes et les enfants les plus âgés, *Citrobacter* est associé le plus souvent à des infections des voies urinaires, du sang, de la peau, des tissus mous, des voies respiratoires et intra-abdominales [40].

#### 1.4.3. Epidémiologie :

Les espèces de *Citrobacter* sont des habitants occasionnels des intestins humains et animaux, ainsi que du sol, d'eau, des eaux usées et des aliments [43].

Les infections à *Citrobacter* présentent 0,8 % des infections à Gram négatifs, et présentent 3 à 6 % des tous les isolats d'Enterobacteriaceae en milieu hospitalier [42].

Les 3 espèces les plus fréquemment impliquées dans les infections hospitalières sont *C.freundi*, *C.koseri*, et *C.braakii*.

Les patients sont généralement des adultes plus âgés (>65 ans), plus souvent des hommes.

Les voies urinaires présentent le site d'infection le plus fréquent.

Un tiers à la moitié des infections à *Citrobacter* sont polymicrobiennes et sont associées à des taux de mortalité plus élevés (18 à 50%).

La méningite est presque exclusivement associée à *C.Koserii* et concerne les enfants de moins de deux mois, des abcès cérébraux surviennent chez 75% des nourrissons infectés et les anomalies neurologiques sont des séquelles courantes chez les nourrissons survivants [44].

La plupart des cas de maladies néonatales à *Citrobacter* sont considérées comme sporadique. La transmission peut être verticale à partir de la mère pendant la période périnatale ou horizontale à partir des sources environnementales, du personnel hospitalier ou de membres de la famille.

Plusieurs épidémies nosocomiales ont été décrites, ces épidémies ont duré pendant des périodes allant de quelque mois à plusieurs années.

Les sources des organismes ont le plus souvent été trouvées dans le tractus gastro-intestinal ou les mains des membres du personnel hospitalier. En revanche, les sources environnementales n'étaient pas des réservoirs importants de ces organismes [43].

#### 1.4.4. Diagnostic :

La majorité des souches de *Citrobacter* peuvent se développer dans des milieux d'enrichissement liquides tels que le bouillon de sélénite et le bouillon de tétrathionate et sur des milieux d'isolement sélectif tels que la gélose SS, la gélose au désoxycholate-citrate, la gélose au vert brillant et la gélose au sulfite de bismuth.

Les colonies qui fermentent lentement le lactose ressemblent souvent à des colonies de *Salmonella*.

La différenciation de *Salmonella* de *Citrobacter* lactose-négatif s'est avérée difficile, les tests les plus utiles pour les distinguer sont la lysine décarboxylase et la croissance en milieu KCN (le cyanure de potassium).

Les plus grandes difficultés se présentent avec les rares souches de *Salmonella* ONPG positives, les souches de *Citrobacter* ONPG-négatives (également rares) et, les souches de *E. coli* H<sub>2</sub>S positives.

Le tableau VI donne quelques tests utiles pour la différenciation et l'identification correcte de ces souches [45].

**Tableau VI:** Différenciation des *Citrobacter* H<sub>2</sub>S positifs de *Salmonella* ONPG positifs et de *E.coli* H<sub>2</sub>S positive [45].

| Characteristic               | <i>Citrobacter</i> | <i>Salmonella</i> | <i>E. coli</i> |
|------------------------------|--------------------|-------------------|----------------|
| Indole                       | d                  | –                 | +              |
| Citrate                      | +                  | +                 | –              |
| KCN (growth)                 | +                  | –                 | –              |
| Lysine                       | –                  | +                 | +              |
| Ornithine                    | d                  | +                 | d              |
| Sucrose                      | d                  | –                 | d              |
| Cellobiose                   | d                  | –                 | –              |
| ONPG                         | +                  | +                 | +              |
| H <sub>2</sub> S (iron agar) | +                  | +                 | +              |

## 2. Tribu des *Klebsiellae* : Groupe KES

Le groupe KES comprend trois genres d'entérobactéries : *Klebsiella*, *Enterobacter* et *Serratia*, ces genres sont généralement VP positifs.

Le tableau VII résume les principaux caractères différentiels de ces genres [5].

**Tableau VII:** Principaux caractères différentiels de la tribu de *Klebsiella* [5].

|                            | <i>Klebsiella</i> | <i>Enterobacter</i> | <i>Serratia</i> |
|----------------------------|-------------------|---------------------|-----------------|
| Mobilité à 37 °C           | -                 | +                   | +               |
| Mobilité à 20 °C           | -                 | +                   | +               |
| Sensibilité à la colistine | +                 | +                   | -               |
| Pigment rouge              | -                 | -                   | d               |
| Pigment jaune              | -                 | -                   | -               |
| ADH                        | -                 | d                   | -               |
| ODC                        | -                 | +                   | d               |
| LDC                        | d                 | d                   | d               |
| Uréase                     | d                 | d                   | -               |
| VP à 37 °C                 | d                 | d                   | d               |
| VP à 22 °C                 | d                 | d                   | +               |

## 2.1. Genre *Klebsiella* :

Le groupe des Klebsielles comprend au moins cinq *Klebsiella* spp. et trois *Raoultella* spp : *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. granulomatis*, *K. variicola*, *K. singaporensis*, *R. terrigena*, *R. ornithinolytica*, et *R. planticola*. Les deux agents pathogènes humains les plus importants en termes de fréquence et de gravité de la maladie sont *K. pneumoniae* et *K. oxytoca*.

*K. pneumoniae* est subdivisée en sous-espèces *pneumoniae*, *ozaenae* et *rhinoscleromatis*[46].

Les espèces de *Klebsiella* sont omniprésentes dans la nature, y compris dans les plantes, les animaux et les humains. Elles sont responsables de plusieurs types d'infections chez l'homme, notamment les infections des voies respiratoires, les infections urinaires et les infections du sang [47].

### 2.1.1. Caractères bactériologiques :

Les espèces de *Klebsiella* sont toutes des bactéries non mobiles en forme de bâtonnets Gram négatif, avec une capsule à base de polysaccharides. Elles peuvent être trouvées seules, en paires, ou en chaînes, elles apparaissent plus courtes et plus épaisses que les espèces de la famille des Enterobacteriaceae et mesurent généralement 0,3 à 1,5 mm de large sur 0,5 à 5 mm de long. Les *Klebsiella* peuvent se développer sur un milieu ordinaire et n'ont pas d'exigences particulières en matière de croissance, mais elles poussent mieux entre 35 et 37°C et à un pH de 7,2 [48].

Les espèces de *Klebsiella* utilisent généralement le citrate comme unique source de carbone, produisent souvent de l'uréase, elles sont H<sub>2</sub>S- et indol négatives, à l'exception de *K. oxytoca* qui est indole-positive, elles sont positives au test de Voges-Proskauer et produisent généralement de la LDC mais pas l'ODC, à l'exception de *R. ornithinolytica* qui produit de l'ODC [46].

Trois types d'antigènes sont présents chez *Klebsiella*, à savoir, somatique (O), rugueux (R) et capsulaire (K). Il existe au total 12 types d'antigènes somatiques et 82 types d'antigènes capsulaires. Les types capsulaires K1 et K2 sont les principaux types virulents de *K. pneumoniae* [49].

**Tableau VIII:** Caractères différentiels des principales espèces du genre *Klebsiella* [5].

|                    | <i>K. oxytoca</i> | <i>K. pneumoniae</i><br>subsp. <i>ozaenae</i> | <i>K. pneumoniae</i><br>subsp. <i>pneumoniae</i> | <i>K. pneumoniae</i> subsp.<br><i>rhinoscleromatis</i> | <i>R. ornithinolytica</i> |
|--------------------|-------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------|
| ONPG               | +                 | +                                             | +                                                | –                                                      | +                         |
| LDC                | +                 | d                                             | +                                                | –                                                      | +                         |
| ODC                | –                 | –                                             | –                                                | –                                                      | +                         |
| Citrate de Simmons | +                 | d                                             | +                                                | –                                                      | +                         |
| Uréase             | +                 | d                                             | +                                                | –                                                      | +                         |
| Indole             | +                 | –                                             | –                                                | –                                                      | +                         |
| VP                 | +                 | –                                             | +                                                | –                                                      | d                         |
| Inositol*          | +                 | d                                             | +                                                | +                                                      | +                         |
| Sorbitol*          | +                 | d                                             | +                                                | d                                                      | +                         |
| Rhamnose*          | +                 | d                                             | +                                                | +                                                      | +                         |
| Saccharose*        | +                 | d                                             | +                                                | +                                                      | +                         |

### 2.1.2. Pouvoir pathogène :

Les *Klebsiella* spp. sont des pathogènes opportunistes importants causant une grande variété d'infections, notamment des bactériémies associées aux soins de santé, des infections du SNC, des voies respiratoires, des voies urinaires et de la cavité péritonéale, ainsi que des abcès profonds et des infections post-chirurgicales. Les infections néonatales comprennent les bactériémies, les méningites, abcès cérébral, conjonctivite, abcès hépatique, endocardite, pneumonie, la fasciite nécrosante, l'arthrite, l'ostéomyélite, l'infection urinaire et l'entérocolite nécrosante [46].

Les souches de *K. pneumoniae* sont divisées en trois types : opportunistes, hypervirulentes et multirésistantes [50].

C'est un agent pathogène primaire capable de provoquer des infections urinaires, des abcès du foie et des pneumonies chez des personnes en bonne santé. Cependant, la plupart des infections causées par *K. pneumoniae* sont acquises à l'hôpital et surviennent chez des personnes affaiblies. Les infections nosocomiales causées par *K. pneumoniae* comprennent la méningite, les infections des plaies, les infections des voies biliaires, les infections des dispositifs intravasculaires et autres dispositifs invasifs et la péritonite [1].

*K. pneumoniae* hypervirulent est un pathotype évolutif qui est plus virulent que le *K. pneumoniae* classique et infecte généralement des individus souvent en bonne santé, il

provoque des infections qui se produisent souvent dans plusieurs sites et se propagent ensuite, ce qui les rend plus difficile à traiter et à contrôler, il a une capacité accrue à provoquer une infection du système nerveux central et une endophtalmie, ces infections sont plus fréquentes dans la région Asie-Pacifique, mais elles se produisent dans le monde entier. La production accrue de capsules et la production d'aérobactine sont des facteurs de virulence spécifiques à *K. pneumoniae* hypervirulent [50,51].

Parallèlement, l'émergence et la propagation des souches multirésistantes constituent un problème urgent à résoudre dans le cadre de lutte contre *K. pneumoniae* [50].

Actuellement, il existe quatre facteurs de virulence bien caractérisés, à savoir les fimbriae, la capsule, le lipopolysaccharide et les sidérophores. *K.pneumoniae* est dotée de fimbriae de type 1 et de type 3 qui facilitent l'adhérence aux cellules épithéliales et immunitaires. Certaines souches peuvent modifier le LPS ou utiliser la capsule pour le masquer afin qu'elles ne soient pas reconnues par les cellules hôtes. La capsule joue un rôle important dans la protection des germes contre la réponse immunitaire de l'hôte, la grande majorité des souches hypervirulentes appartiennent aux sérotypes K1 et K2, le haut niveau de virulence de ces souches est dû à une production excessive de matériel capsulaire. De plus, la capacité de *K.pneumoniae* à utiliser le fer de son hôte est essentielle pour sa croissance et sa réplication, quatre molécules d'acquisition du fer (sidérophores) ont été décrites : entérobactine, yersiniabactine, salmocheline et aérobactine [52].

Certaines souches de *K. pneumoniae* produisent une entérotoxine ayant une similarité structurelle avec l'entérotoxine stable d'*E. coli*, elle provoque une hypersécrétion de liquide dans la lumière intestinale et une diarrhée [49].

La production d'uréase et la formation du biofilm sont aussi des facteurs de virulence impliqués dans la pathogenèse de *K.pneumoniae*. L'uréase joue un rôle surtout pour les bactéries qui se développent dans les voies urinaires, l'hydrolyse de l'urée conduirait à une augmentation du pH localisé, entraînant la précipitation de sels inorganiques qui sont insolubles à un pH relativement élevé, cette précipitation entraîne une incrustation, notamment sur les sondes urinaires ce qui provoque une déficience dans l'élimination bactérienne du site de l'infection. La formation du biofilm est considérée comme un mécanisme de promotion de la persistance puisque les bactéries au sein d'un biofilm sont moins susceptibles d'être tuées par

les mécanismes de défense de l'hôte et sont plus résistantes à l'action de nombreux antibiotiques [53].

*K. pneumoniae* sous-espèce *rhinoscleromatis* est l'agent causal du sclérome respiratoire, également connu sous le nom de rhinosclérome, une infection chronique granulomateuse des voies nasales et d'autres parties des voies respiratoires [1].

*K. pneumoniae* sous-espèce *ozaenae* est responsable d'une rhinite atrophique appelée ozena, c'est une maladie chronique peu fréquente de la muqueuse nasale [1].

*K. oxytoca* est responsable des infections nosocomiales affectant les voies respiratoires, les voies génito-urinaires, la peau et les tissus mous, ainsi que les infections associées aux dispositifs intravasculaires, elle peut aussi provoquer une arthrite septique ainsi qu'une colite hémorragique associée à l'utilisation d'antibiotiques [54].

*K. granulomatis*, anciennement connu sous le nom de *Calymmatobacterium granulomatis*, est l'agent du granulome inguinal ou de la donovanose, une maladie ulcéralive sexuellement transmissible de la peau et des tissus sous-cutanés de la région génitale [46].

Les *Raoultella* spp. ont été signalées comme des bactéries colonisatrices du tractus gastro-intestinal des nouveau-nés hospitalisés et comme agents d'infection du sang et de pneumonie chez l'adulte [46].

### 2.1.3. Epidémiologie :

Les bactéries du genre *Klebsiella* sont la cause la plus fréquente de bactériémies à Gram négatif après *E.coli* [48].

Les êtres humains asymptomatiques peuvent constituer un réservoir potentiel de *Klebsiella* avec un taux de portage considérable (5 % à 38 %). L'environnement hospitalier, y compris les fomites, peut jouer un rôle important dans la transmission nosocomiale de *Klebsiella* chez l'homme, les sols et les eaux contaminés sont également des facteurs contribuant à la transmission de *Klebsiella* [49].

*K. pneumoniae subsp. pneumoniae* et *K. oxytoca* peuvent être portés dans le nasopharynx (1% à 6%) et dans le tractus intestinal (5% à 40%) de la population générale.

Le portage chez les patients hospitalisés et le personnel de santé peut être dramatiquement plus élevé, en particulier le portage dans les voies respiratoires. La colonisation des voies respiratoires par *Klebsiella* spp. et d'autres bacilles gram-négatifs chez le nouveau-né ventilé

mécanique est un facteur de risque modéré d'infection du sang et est associée à une dysplasie broncho-pulmonaire grave [46].

Dans une revue de 57 cas de bactériémies pédiatriques causées par *K. pneumoniae*, 67 % étaient âgés de moins de 12 mois et presque tous présentaient au moins une condition sous-jacente, notamment une anomalie du tractus gastro-intestinal dans 56 % des cas, un cathéter veineux central dans 35 % des cas, une neutropénie dans 25 % des cas et une anomalie des voies urinaires dans 16 % des cas.

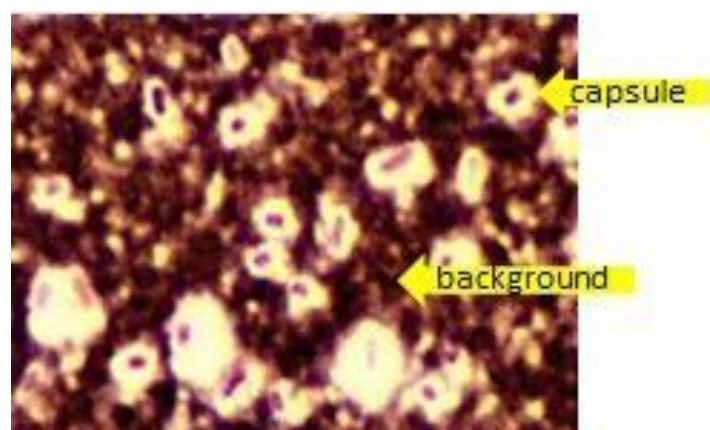
Le taux de mortalité global pour les bactériémies à *Klebsiella* spp. est d'environ 11 %, avec un taux de 14,5 % pour les bactériémies associées aux soins de santé. L'augmentation de la mortalité est significativement associée à la leucémie aiguë, la neutropénie, et à une corticothérapie antérieure [46].

#### 2.1.4. Diagnostic :

Le sang et les selles sont des échantillons cliniques essentiels pour l'isolement et la détection de *Klebsiella*.

Après coloration de Gram, *Klebsiella* se présente sous forme de petits bâtonnets Gram négatif avec des capsules qui peuvent être mises en évidence par une coloration à l'encre de Chine [49].

La coloration à l'encre de chine est une méthode qui utilise de l'encre de Chine pour colorer le fond et du violet cristal (ou safranine) pour colorer la cellule bactérienne, Le fond sera donc sombre, Les cellules bactériennes seront colorées en violet et la capsule apparaîtra claire sur le fond sombre [12].



**Figure 17:** *K. pneumoniae* - coloration à l'encre de Chine [12].

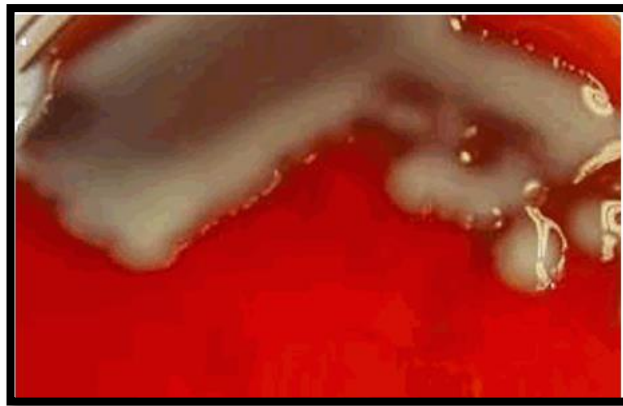
➤ Culture et Isolement :

*Klebsiella* peut se développer dans des milieux ordinaires tels que la gélose au sang et la gélose MacConkey. L'incubation nécessite une température de 37°C pendant 24 heures.

Dans la gélose au sang, les colonies ont un diamètre de 2 à 3 mm, sont non hémolytiques, mucoïdes et visqueuses. De grandes colonies mucoïdes parfois en forme de dôme sont formées en raison de la production abondante de capsules (Figure 8).

Dans la gélose de MacConkey, les colonies ont une couleur rose témoignant la fermentation du lactose.

L'identification des colonies peut être confirmée par la réalisation des tests biochimiques [49].



**Figure 18:** *K.pneumoniae* sur gélose au sang [12].

➤ Test sérologique :

Le test immuno-enzymatique (ELISA) est développé pour détecter les antigènes capsulaires et les anticorps dirigés contre *K. pneumoniae*

Les antigènes somatiques ne peuvent pas être utilisés pour le sérotypage car leur détection est empêchée par les capsules.

Le typage des isolats dépend de 77 types capsulaires reconnus dans le monde entier, il montre une bonne reproductibilité et est capable de différencier la plupart des isolats cliniques, cependant, des réactions sérologiques croisées peuvent être produites entre les 77 types de capsules [49].

➤ Biologie moléculaire :

Les types capsulaires (K1, K2) et d'autres facteurs de virulence peuvent être détectés par PCR.

La PCR a aussi un rôle dans la détection précoce de *K. pneumoniae* multirésistante, cependant, c'est une technique qui présente certaines limites telles que la dépendance à la culture et le risque de manquer de nouveaux gènes de résistance.

Récemment, un outil basé sur le séquençage d'amplicons "KlebSeq" a été décrit pour la détection de *Klebsiella* à partir des échantillons complexes tels que des plaies, des écouvillons nasaux ou des échantillons de matières fécales sans culture [49].

## 2.2. Genre *Enterobacter* :

Ce genre comprend actuellement 22 espèces : *Enterobacter aerogenes*, *E. cloacae*, *E. amnigenus*, *E. gergoviae*, *E. carcinogenus*, *E. arachidis*, *E. asburiae*, *E. cowanii*, *E. dissolvans*, *E. helveticus*, *E. hormaechei*, *E. kobei*, *E. mori*, *E. nimipressuralis*, *E. ludwigii*, *E. oryzae*, *E. pulveris*, *E. pyrinus*, *E. radicincitans*, *E. soli*, *E. taylorae*, et *E. turicensis*.

Parmi ces espèces, Sept partagent des caractéristiques phénotypiques et génotypiques déterminées par des hybridations ADN-ADN du génome, elles sont donc regroupées au sein d'un groupe appelé *Enterobacter cloacae* complex (ECC) : *E. cloacae*, *E. asburiae*, *E. hormaechei*, *E. kobei*, *E. ludwigii*, *E. mori* et *E. nimipressuralis*.

Ce genre a fait l'objet de nombreuses révisions taxonomiques au cours des 50 dernières années, par exemple, *E. sakazakii* a été reclassé dans un nouveau genre, *Cronobacter*.

Ces micro-organismes sont présents dans l'environnement, ils sont trouvés dans le sol et l'eau et sont considérés comme des phytopathogènes pour plusieurs espèces végétales et, ils font également partie de la flore entérique commensale du tube digestif humain et animal, néanmoins, ils sont capables de passer à l'état pathogène opportuniste en particulier chez les patients immunodéprimés, *E. aerogenes*, *E. cloacae* et *E. hormaechei* représentent les espèces les plus fréquemment isolées dans les infections cliniques [55].

### 2.2.1. Caractères bactériologiques :

Les *Enterobacter* sont des bacilles de taille 0,6-1 µm x 1,2-3,0 µm, non sporulés, peuvent être encapsulés, sont mobiles grâce à des flagelles péritriches (à l'exception d'*E. asburiae*, qui ne sont pas mobiles), ils fermentent le mannitol et produisent du gaz à partir de certains sucres, ils ne produisent pas d'H<sub>2</sub>S et ne désaminent pas la phénylalanine, ils utilisent le citrate comme seule source de carbone et réagissent positivement au test de VP et négativement au test de RM.

Ils sont LDC négatifs, indole négatifs, oxydase négatifs à l'exception d'*E.aerogenes* et d'*E. gergoviae*.

Les espèces d'*Enterobacter* se développent sur des milieux enrichis tels que la gélose au sang et la gélose au chocolat, ainsi que sur des milieux sélectifs pour les bactéries entériques, les colonies sont non pigmentées ou pigmentées en jaune [41,56].

**Tableau IX:** Caractères différentiels de certaines espèces du genre *Enterobacter* [5].

|                    | <i>E. cloacae</i> | <i>E. aerogenes</i> | <i>E. gergoviae</i> | <i>E. asburiae</i> | <i>E. amnigenus</i> | <i>E. cancerogenus</i> |
|--------------------|-------------------|---------------------|---------------------|--------------------|---------------------|------------------------|
| VP                 | +                 | +                   | +                   | -                  | +                   | +                      |
| Mobilité           | +                 | +                   | +                   | +                  | +                   | +                      |
| Pigment jaune      | -                 | -                   | -                   | -                  | -                   | -                      |
| Uréase             | -                 | -                   | +                   | -                  | -                   | -                      |
| LDC                | -                 | +                   | d                   | -                  | -                   | -                      |
| ODC                | +                 | +                   | +                   | +                  | +                   | +                      |
| ADH                | +                 | -                   | -                   | d                  | d                   | d                      |
| Citrate de Simmons | +                 | +                   | +                   | +                  | d                   | -                      |
| ONPG               | +                 | +                   | +                   | +                  | +                   | +                      |

### 2.2.2. Pouvoir pathogène :

Les facteurs qui influencent la pathogénicité et la virulence d'*Enterobacter* spp. ne sont pas bien élucidés. Comme les autres entérobactéries, ils possèdent des flagelles qui, en plus de faciliter la motilité, ils jouent un rôle dans la formation de biofilm, l'exportation de protéines et l'adhésion. Les espèces du genre *Enterobacter* possèdent, comme toutes les bactéries à Gram négatif, une endotoxine (LPS), et sécrètent, in vitro, des entérotoxines, des alpha-hémolysines et des cytotoxines semblables aux Shiga toxines II. Ils possèdent aussi un SST3 qui permet l'injection des facteurs de virulence directement dans les cellules de l'hôte, ainsi que des sidérophores qui leur permettent de chélater le fer nécessaire pour leur métabolisme bactérien et pour l'établissement de l'infection.

Les souches de l'ECC sont capables d'induire l'apoptose des cellules Hep-2 et *E.hormaechei* est le plus virulent en raison de la présence d'un îlot de haute pathogénicité (HPI) souvent détecté sur son chromosome.

Les espèces d'*Enterobacter* sont membres du groupe ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Enterobacter*), qui sont décrites comme les principales causes d'infections nosocomiales résistantes [55].

Les *Enterobacter* spp. sont des agents pathogènes opportunistes responsables des infections nosocomiales comme la pneumonie, les infections des voies urinaires et les infections sanguines qui présentent la forme la plus courante d'infection invasive causée par *Enterobacter* spp, ils sont également à l'origine d'infections acquises en communauté telles que les infections des voies urinaires, de la peau et des tissus mous. Ces organismes colonisent principalement les voies respiratoires, les voies urinaires, les voies gastro-intestinales et la peau des patients hospitalisés, ces sites constituent des portes d'entrée pour les maladies localisées ou invasives. Les espèces d'*Enterobacter* sont aussi à l'origine des infections chez les nourrissons et les enfants telles que la méningite, l'endocardite, l'abcès cérébral, l'arthrite pyogénique et la péritonite [56].

### 2.2.3. Epidémiologie :

Les espèces d'*Enterobacter* peuvent avoir de nombreux réservoirs, notamment l'eau, le sol, les aliments et les intestins des humains et des animaux [41].

Les personnes les plus touchées par les infections à *Enterobacter* sont surtout les patients hospitalisés dans l'unité de soins intensifs et les patients immunodéprimés tels que les enfants prématurés, les nouveaux nés, les patients souffrant de diabète sucré, les patients atteints de leucémie, les patients brûlés et les patients polytraumatisés ou soumis à un traitement immunosuppresseur [55].

L'allongement de la durée de séjour en milieu de soins et les dispositifs médicaux (cathéter, sonde urinaire, sonde endotrachéale. . .) sont aussi des facteurs de risque d'infections dues aux espèces de l'ECC qui sont capables de coloniser les dispositifs médicaux et les prothèses [57].

La transmission peut être endogène à partir de la propre flore intestinale du patient ou exogènes (féco-orale, mère-enfant, la nourriture, l'équipement hospitalier...). Le portage passif sur les mains du personnel médical représente le principal mode de transmission [41].

Les espèces de l'ECC et *E. aerogenes* sont responsables de la majorité des infections causées par le genre *Enterobacter*, représentant 65% à 75% et 15% à 25% des cas, respectivement [57].

Diverses épidémies nosocomiales sont causées par ces espèces avec plus de 5% des bactériémies acquises à l'hôpital, 10 % des cas de péritonite post-chirurgical, 5 % des pneumonies et 4 % des infections urinaires [55].

La pneumonie due à *Enterobacter* spp. touche fréquemment les nourrissons de moins de 2 mois que les nourrissons plus âgés et les enfants [56].

#### 2.2.4. Diagnostic :

Les espèces appartenant au genre *Enterobacter* peuvent être isolées à partir de prélèvements d'origine diverses (sang, urines, tractus respiratoire, matériel, cavité intra-abdominale. . .) [57].

Ces espèces peuvent se développer sur des milieux enrichis tels que la gélose au sang et la gélose au chocolat et sur les milieux sélectifs pour les bactéries entériques.

Sur la gélose MacConkey, *E. aerogenes* et *E. cloacae* produisent des colonies mucoïdes roses, lactose-positives, d'apparence similaire à *K. pneumoniae* et *K. oxytoca* [56].

L'identification des espèces peut être réalisée par l'utilisation de la galerie Api20E ou Vitek 2 (bioMérieux), ces systèmes sont adaptés pour différencier *E. aerogenes* et *E. cloacae* mais ils ne sont pas capables de différencier les espèces de l'ECC à l'exception de *E. cloacae* et *E. asburiae*.

Pour identifier les espèces avec précision, il est nécessaire d'utiliser les techniques de biologie moléculaire, le séquençage de l'ARNr 16S est largement utilisé mais il ne peut pas différencier deux espèces étroitement liées, il ne peut donc pas être utilisé pour différencier les espèces du ECC.

Récemment, une équipe allemande a mis en œuvre une combinaison de deux techniques : MALDI-TOF couplée à la PCR en temps réel pour identifier les espèces du ECC [55].

#### 2.3. Genre *Serratia* :

Les espèces du genre *Serratia* sont ubiquitaires dans l'environnement, elles sont retrouvées dans l'eau et le sol et sont également associées aux plantes, aux insectes et aux

animaux. Ce genre comprend actuellement 14 espèces parmi lesquelles, *Serratia marcescens*, est le principal agent pathogène associée aux infections humaines. Considérée à l'origine comme non pathogène, *S.marcescens* est maintenant reconnue comme un important pathogène capables de provoquer des infections opportunistes [58].

### 2.3.1. Caractères bactériologiques :

Les *Serratia* spp sont des bacilles de  $0,5 \text{ à } 0,8 \times 0,9 \text{ à } 2,0 \text{ }\mu\text{m}$  de longueur, avec des extrémités arrondie, mobiles par des flagelles péritriches et sont capables de se développer

à des températures comprises entre 10 et 36°C et à un pH de 5-9, elles se développent facilement sur des géloses enrichies non sélectives, telles que la gélose au sang et la gélose au chocolat, ainsi que sur les géloses entériques sélectives telles que la gélose MacConkey et la gélose SS, elles ne fermentent pas le lactose et apparaissent donc comme des colonies incolores. La plupart des isolats utilisent le citrate comme seule source de carbone, réagissent positivement au test de VP, sont ONPG positif mais ne produisent pas de sulfure d'hydrogène ni d'indole [59,60].

Ces organismes sont capables de produire des enzymes hydrolytiques telles que la gélatinase, la lipase et la DNase, certaines souches peuvent également produire un pigment rouge insoluble dans l'eau : la prodigiosine [59].

La structure antigénique de *S. marcescens* a été décrite, environ 28 antigènes somatiques (O1 à O28) et 25 antigènes flagellaires (H1 à H25) ont été identifiés [60].

**Tableau X:** Caractéristiques phénotypiques des espèces du genre *Serratia* [58].

| Characteristic               | <i>S. marcescens</i> | <i>S. liquefaciens</i> | <i>S. grimesii</i> | <i>S. proteamaculans</i> | <i>S. quinivorans</i> | <i>S. ficaria</i> | <i>S. fonticola</i> | <i>S. rubidaea</i> | <i>S. odorifera</i> | <i>S. phymuthica</i> | <i>S. entomophila</i> | <i>S. glossinae</i> | <i>S. nematodiphila</i> | <i>S. ureilytica</i> |
|------------------------------|----------------------|------------------------|--------------------|--------------------------|-----------------------|-------------------|---------------------|--------------------|---------------------|----------------------|-----------------------|---------------------|-------------------------|----------------------|
| DNase                        | +                    | +                      | +                  | +                        | +                     | +                 | —                   | +                  | +                   | +                    | +                     | ND                  | +                       | ND                   |
| Gelatinase                   | +                    | +                      | +                  | +                        | +                     | +                 | —                   | +                  | +                   | +                    | +                     | —                   | +                       | ND                   |
| Lipase (Tween 80 hydrolysis) | +                    | +                      | +                  | +                        | +                     | +                 | +                   | +                  | —                   | +                    | +                     | ND                  | +                       | +                    |
| Lipase (corn oil hydrolysis) | +                    | +                      | +                  | +                        | +                     | +                 | +                   | +                  | +                   | +                    | +                     | ND                  | ND                      | ND                   |
| Prodigiosin production       | V                    | —                      | —                  | —                        | —                     | —                 | —                   | V                  | —                   | V                    | —                     | —                   | +                       | —                    |
| Potato odor                  | —                    | —                      | —                  | —                        | —                     | +                 | —                   | V                  | +                   | —                    | —                     | —                   | —                       | —                    |
| Indole                       | —                    | —                      | —                  | —                        | —                     | —                 | —                   | —                  | V                   | —                    | —                     | —                   | —                       | —                    |
| Urease                       | —                    | —                      | —                  | —                        | —                     | —                 | —                   | —                  | —                   | —                    | —                     | +                   | —                       | +                    |
| Arginine dihydrolase         | —                    | —                      | +                  | —                        | —                     | —                 | —                   | —                  | —                   | —                    | —                     | —                   | +                       | +                    |
| Lysine decarboxylase         | +                    | +                      | +                  | +                        | +                     | —                 | +                   | V                  | +                   | —                    | —                     | +                   | +                       | +                    |
| Ornithine decarboxylase      | +                    | +                      | +                  | +                        | +                     | —                 | +                   | —                  | V <sup>b</sup>      | —                    | —                     | +                   | +                       | +                    |
| L-Arabinose fermentation     | —                    | +                      | +                  | +                        | +                     | +                 | +                   | +                  | +                   | +                    | —                     | +                   | +                       | —                    |
| D-Dulcitol fermentation      | —                    | —                      | —                  | —                        | —                     | —                 | +                   | —                  | —                   | —                    | —                     | ND                  | ND                      | ND                   |
| Lactose fermentation         | —                    | V                      | +                  | V                        | V                     | V                 | +                   | +                  | +                   | +                    | —                     | ND                  | +                       | +                    |
| D-Sorbitol fermentation      | +                    | +                      | +                  | V                        | V                     | +                 | +                   | —                  | +                   | V                    | —                     | +                   | +                       | +                    |
| Sucrose fermentation         | +                    | +                      | +                  | +                        | +                     | +                 | V                   | +                  | V <sup>b</sup>      | +                    | +                     | —                   | +                       | +                    |

V : variable    ND : non déterminé

### 2.3.2. Pouvoir pathogène :

Les membres du genre *Serratia* provoquent des infections importantes chez les humains, les animaux et les insectes.

Considérée à l'origine comme non pathogène, *S.marcescens* est maintenant reconnue comme un important pathogène capables de provoquer plusieurs infections opportunistes notamment la méningite, les infections des voies urinaires, la pneumonie, les infections du sang, l'endocardite, et de nombreux différents types d'infections de plaies. Cette espèce peut être aussi à l'origine d'infections oculaires contractées en milieu hospitalier en particulier chez les nouveau-nés et les enfants ou chez des patients ayant subi des lésions oculaires antérieures, cependant, elle peut provoquer des infections oculaires chez des personnes sans traumatisme oculaire ni maladie sous-jacente notamment une conjonctivite, kératoconjonctivite, endophtalmie, ulcères cornéens et kératite. Elle peut également être responsable des cas d'arthrite septique et d'ostéomyélite [58].

Chez les nouveau-nés, *S.marcescens* est responsable d'un large éventail de manifestations cliniques : de la colonisation asymptomatique à la kératite, conjonctivite, septicémie, méningite, pneumonie et les infections des plaies chirurgicales [61].

De nombreux aspects de pathogénicité et de virulence de *S. marcescens* ont été étudiés, notamment l'adhérence et l'hydrophobie, le LPS ,les produits extracellulaires et les sidérophores.

*Serratia* spp. Peuvent exprimer 2 types de pili pour adhérer aux surfaces épithéliales de l'hôte, il s'agit des pili résistants au mannose et les pili sensibles au mannose, il a été démontré aussi que *S. marcescens* possède des propriétés de surface hydrophobes.

Le LPS, peut contribuer à la virulence de la bactérie en lui permettant de résister à la destruction par le sérum.

*S. marcescens* produit plusieurs enzymes extracellulaires y compris lipase, la chitinase, la chloroperoxydase et une protéine extracellulaire, HasA.

*Serratia* spp. expriment également des systèmes de capture du fer notamment l'entérobactine et l'aérobactine [61,62].

### 2.3.3. Epidemiologie :

*Serratia* spp. Spécialement *S. marcescens* sont à l'origine d'infections nosocomiales chez les patients immunodéprimés ou gravement malades, en particulier dans les unités de soins intensifs (USI), notamment les unités néonatales (USIN), elles sont considérées comme le troisième agent pathogène le plus fréquemment impliqué dans les épidémies dans les établissements néonataux et représente 15 % de tous les isolats d'infections nosocomiales dans ces établissements avec 2 % des infections sanguines , 3,6 % des pneumonies, 1,2 % des infections urinaires et 2,8 % des infections du site opératoire [59,61].

Le taux de mortalité à cause de la septicémie et de la méningite néonatales dues à *S. marcescens* peut atteindre 24 à 44 %.

Les pneumonies nosocomiales due à *Serratia* spp. surviennent moins fréquemment chez les enfants que chez les adultes et peuvent entraîner un empyème [59].

La plupart des épidémies sont dues à une transmission d'une personne à l'autre par l'intermédiaire des mains du personnel de santé, cependant, il y a eu quelques cas d'épidémies de sources ponctuelles communes, dues à des équipements et des solutions contaminés.

Les sites de colonisation les plus courants sont les voies respiratoires et gastro-intestinales.

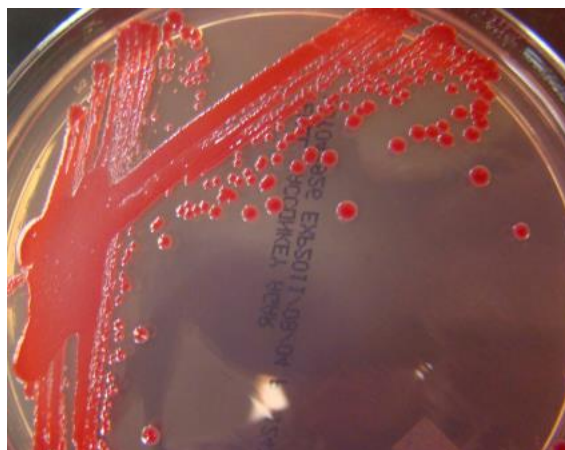
Le risque d'infection nosocomiale est accru en cas de cathétérisme vésical ou chez les patients affaiblis, atteints d'une maladie chronique ou recevant des agents antimicrobiens à large spectre [63].

Chez les nouveau-nés, les principaux facteurs de risque d'acquisition d'une infection à *Serratia* sont : l'immaturation du système immunitaire et le faible poids à la naissance (<1500 g), une septicémie antérieure peut faciliter le développement d'une méningite ou d'un abcès cérébral [61].

### 2.3.4. Diagnostic :

Les membres du genre *Serratia* ne sont pas difficiles à cultiver à partir de spécimens cliniques, ils se développent généralement bien sur les milieux standards de laboratoire clinique, tels que la gélose au sang, la gélose au chocolat, et la gélose MacConkey.

La pigmentation rouge présentée par de nombreuses souches de *S. marcescens*, *S. plymuthica* et *S. rubidaea* est la caractéristique la plus frappante des colonies de ces organismes.



**Figure 19:** Colonies de *S. marcescens* sur gélose MacConkey [58].

Les souches non pigmentées sont souvent blanchâtres ou grisâtres, et ont tendance à être rondes avec des bords entiers.

Les cultures peuvent produire deux types d'odeurs, une odeur de pomme de terre produite par *S. ficaria*, *S. odorifera*, et certaines souches de *S. rubidaea*, ou une odeur de poisson et d'urine produite par toutes les autres espèces, cette odeur est due à la production de triméthylamine et/ou d'ammoniac.

Microscopiquement, les cellules de *Serratia* sont en forme de tige avec des extrémités arrondies, leur taille varie de 0,9 à 2,0 um de longueur et de 0,5 à 0,8 um de largeur, elles présentent des flagelles péritriches, bien que *S. nematodiphila* ait un seul flagelle polaire.

Généralement, les systèmes phénotypiques tels que l'API 20E peuvent identifier avec précision plusieurs espèces de *Serratia* [58].

Les tests biochimiques les plus importants qui permettent de différencier les différentes espèces de *Serratia* sont la production de la lysine et d'ornithine décarboxylase et la production d'acide à partir d'un certain nombre de sucres [56].

Le tableau X présente les principaux caractères de différenciation des espèces de *serratia* [58].

### 3. Tribu des *Proteae* :

La tribu des *Proteae* regroupe actuellement trois genres : le genre *Proteus*, le genre *Providencia* et le genre *Morganella*, ces genres sont tous TDA +, ONPG, lactose, VP, LDC et ADH négatifs (sauf rares souches ONPG + ou lactose + par acquisition de plasmides).

Le tableau XI résume les principaux caractères différentiels de ces genres.

**Tableau XI :**Principaux caractères différentiels de la tribu des *Proteae* [5].

|                    | <i>Proteus</i>   |                 |                | <i>Providencia</i>   |                         |                 | <i>Morganella morganii</i> |
|--------------------|------------------|-----------------|----------------|----------------------|-------------------------|-----------------|----------------------------|
|                    | <i>mirabilis</i> | <i>vulgaris</i> | <i>penneri</i> | <i>alcalifaciens</i> | <i>stuartii</i>         | <i>rettgeri</i> |                            |
| Uréase             | +                | +               | +              | –                    | d <sup>1</sup> (15 % +) | +               | +                          |
| Indole             | –                | +               | –              | +                    | +                       | +               | +                          |
| H <sub>2</sub> S   | +                | +               | d              | –                    | –                       | –               | –                          |
| Citrate de Simmons | d                | d               | –              | +                    | +                       | +               | –                          |
| Gaz en glucose     | +                | +               | +              | d <sup>2</sup>       | –                       | Trace           | +                          |
| Mannitol           | –                | –               | –              | –                    | d                       | +               | –                          |
| Adonitol           | –                | –               | –              | d <sup>2</sup>       | –                       | +               | –                          |
| Inositol           | –                | –               | –              | –                    | +                       | +               | –                          |
| Tréhalose          | +                | d               | d              | –                    | +                       | –               | d                          |
| ODC                | +                | –               | –              | –                    | –                       | –               | +                          |

### 3.1. Genre *Proteus* :

Les espèces du genre *Proteus* sont très répandues dans l'environnement, dans le sol, les plante et l'eau, et font partie de la flore normale du tractus gastro-intestinal humain. Elles sont nommées « *Proteus* » en raison de leur capacité à entraîner des changements morphologiques des colonies. Ce genre regroupe cinq espèces : *Proteus vulgaris*, *P.mirabilis*, *P.penneri*, *P.myxofaciens*, et *P.hauseri* en plus de trois espèces génomiques sans nom.

*P.mirabilis* est la principale espèce causant des infections humaines suivi par *P.vulgaris* et *P.penneri*.

*P.myxofaciens* n'est pas associé à l'homme [64].

#### 3.1.1. Caractères bactériologiques :

*Proteus spp.* sont des bacilles mobiles grâce à des flagelles péritriches, leur taille est de 0,4-0,8 um de diamètre et 1,0-3,0 um de longueur, ne forment pas de spores, elles sont capables de se développer sur la plupart des milieux de culture à des températures allant de 10 à 43°C, la température optimale de leur croissance est de 25°C.

La culture de *Proteus* est principalement caractérisée par le phénomène d'essaimage et par une odeur caractéristique d'ammoniaque, l'essaimage se produit entre 20 et 37°C [64].

*Proteus spp.* sont uréase positives et PDA positives, les deux espèces *P. mirabilis* et *P.vulgaris* produisent du sulfure d'hydrogène, *P. mirabilis* est ODC positif et indole négatif, tandis que *P. vulgaris* est ODC négatif et indole positif [65].

Sur le plan antigénique, *Proteus* est un genre hétérogène, il existe 60 sérogroupes de *P.mirabilis*, dont 49 sérogroupes sont numérotés (O1 à O49) et 19 sérotypes spécifiques de l'antigène H, les sérotypes O les plus courants des souches cliniques de *P. mirabilis* sont O3, O10, O27 et O28 [66].

### 3.1.2. Pouvoir pathogène :

Les infections les plus courantes causées par *Proteus* spp. sont surtout les infections des voies urinaires, *P. mirabilis* provoque le plus souvent des infections urinaires chez les patients ayant des cathéters urinaires, présentant des anomalies structurelles ou après une intervention chirurgicale dans les voies urinaires, ces infections sont souvent persistantes et difficiles à traiter voire mortelles, elles peuvent se compliquer d'une urolithiase, d'une obstruction des cathéters urinaires, ou d'une bactériurie. Ces organismes peuvent aussi toucher les reins et provoquer une pyélonéphrite aigue.

Outre les infections urinaires, les espèces de *Proteus*, en particulier *P. mirabilis* et *P. vulgaris* sont considérées comme des pathogènes opportunistes pouvant provoquer des infections des voies respiratoires, de la peau, des plaies, des brûlures, des yeux, du nez, des oreilles, et de la gorge, elles sont responsables aussi de gastro-entérites résultant de la consommation de produits contaminés avec des symptômes tels que des nausées, vomissements, douleurs abdominales, fièvre, diarrhée et déshydratation [64,67].

Ces organismes peuvent être aussi associés avec les maladies hépatobiliaires, les maladies pancréatiques et les maladies intestinales telles que la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse [68].

Les *Proteus* spp. peuvent également provoquer une infection de la circulation sanguine, folliculite, méningite, pneumonie, sinusite et une ostéomyélite chez les patients atteints de drépanocytose [65].

*P.mirabilis* est également impliqué dans la survenue de septicémie néonatale, la formation d'abcès cérébraux et de pneumocéphales ainsi que d'autres infections du système nerveux central [69].

Plusieurs facteurs de virulence contribuent à la pathogénicité du *Proteus*, notamment les fimbriaes qui permettent l'adhésion bactérienne aux surfaces épithéliales, ces fimbriaes sont classés en deux types en se basant sur leur diamètre, les plus épaisses (7 nm) sont résistants au

mannose et sont appelés "*Proteus*-like fimbriae " (MR/P) et les plus fines (4 nm), ils sont également résistants au mannose et sont nommés "*Klebsiella*-like fimbriae" (MR/K).

Les flagelles contribuent également à la pathogénicité du *Proteus* en facilitant l'ascension des bactéries de l'uretère aux reins.

Les protéines de la membrane externe qui servent de mitogènes pour les cellules B et les polysaccharides sont aussi des facteurs qui jouent un rôle significatif dans la virulence.

Les enzymes sécrétées par *Proteus* (uréase, protéase et hémolysine) constituent une autre classe de facteurs de virulence : L'uréase métabolise l'urée en dioxyde de carbone et en ammoniac conduisant à l'élévation du pH ce qui entraîne la formation de calculs. Les enzymes protéolytiques notamment les protéases IgA et IgG permettent au *Proteus* de se protéger contre l'attaque du système immunitaire. La production d'hémolysine extracellulaire confère au *Proteus* une activité cytotoxique plus élevée.

Les sidérophores sont également parmi les facteurs de virulence du *Proteus* [67].

*P. mirabilis* possède des systèmes de sécrétion des protéines de I, III, IV, V et VI, et il est capables de former des biofilms surtout sur les surfaces des cathéters [70].

### 3.1.3. Epidémiologie :

L'habitat du *Proteus* est largement distribué dans l'environnement, il est retrouvé dans le sol, l'eau et sur les plantes, en tant qu'agent pathogène opportuniste, il est présent dans le tractus gastro-intestinal humain et animal, il peut coloniser la peau et la muqueuse respiratoire des patients hospitalisés et du personnel de santé et peut être transmis à d'autres patients [64,65].

Les modes de transmission peuvent inclure des sources nosocomiales telles que les équipements hospitaliers, les solutions intraveineuses, les aliments ou à travers le contact humain par des surfaces cutanées contaminées [71].

La consommation d'aliments contaminés par *Proteus* peut être responsable des cas sporadiques et épidémiques de gastro-entérites [64].

*Proteus* spp. sont responsables d'environ 3 % des infections urinaires liées aux soins de santé chez les enfants et sont souvent associées à des cathéters vésicaux [65].

*P. mirabilis* est à l'origine de la plupart des cas d'infection dus aux membres du genre *Proteus*, il représente le troisième agent le plus fréquent de l'infection urinaire chez l'enfant après *E.coli* et *K. spp.* et il est responsables de 1% à 10% de toutes les infections urinaires. Il

est également responsable d'environ 5 à 20 % des cas de bactériémie à Gram négatif, en particulier chez les patients avec une infection urinaire concomitante avec un taux de mortalité pouvant atteindre 50 % chez les patients gériatriques [65,72].

Les infections urinaires provoquées par *Proteus* surviennent surtout chez les jeunes garçons alors que les infections urinaires causées par *E. coli* sont plus fréquentes chez les filles [67].

Les principaux facteurs de risque d'infection par *P. mirabilis* sont la présence d'une anomalie anatomique ou fonctionnelle des voies urinaires ou la présence d'un cathéter, cette dernière est associée à un risque d'infection bactérienne de 3 à 10 % par jour [72].

#### 3.1.4. Diagnostic :

Les souches de *Proteus* peuvent être isolées à partir de vomissements et de prélèvements fécaux de patients [64].

Comme toutes les entérobactéries, *Proteus spp.* peuvent se développer facilement sur des milieux enrichis, tels que la gélose au sang et la gélose au chocolat, ainsi que sur des milieux sélectifs pour les Gram négatif, comme la gélose MacConkey, elles peuvent se développer à des températures allant de 10 à 43°C mais la température optimale de leur croissance est de 25°C.

Les colonies des souches de *Proteus* apparaissent incolores parce qu'elles n'utilisent pas du lactose et sont caractérisées par le phénomène d'essaimage qui se produit entre 20 et 37°C (figure 20) [64,65].



**Figure 20:** Culture de *P.mirabilis* montrant le phénomène d'essaimage [72].

L'identification des colonies peut être confirmée par la réalisation des tests biochimiques, les *Proteus* spp. sont H<sub>2</sub>S positives, gaz positives, RM positives, PDA positives elles hydrolysent la gélatine et décomposent le glucose et le saccharose mais elles sont incapables de fermenter le lactose et d'autres sucres tels que L-arabinose, et D-mannose [64].

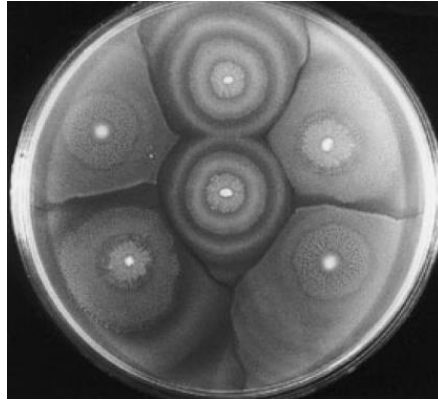
Le tableau résume les principales réactions biochimiques distinctives des *Proteus* spp [73].

**Tableau XII:** Principaux caractères biochimiques différentiels du *Proteus* spp [73].

|                      | Uréase | Indole | ODC | Mannose | Maltose | Xylose |
|----------------------|--------|--------|-----|---------|---------|--------|
| <i>P.mirabilis</i>   | +      | -      | +   | -       | -       | +      |
| <i>P.vulgaris</i>    | +      | +      | -   | -       | +       | +      |
| <i>P.penneri</i>     | +      | -      | -   | -       | +       | +      |
| <i>P.myxofaciens</i> | +      | -      | -   | -       | +       | -      |

En cas d'épidémie due à *Proteus* spp., les souches impliquées peuvent être identifiées par typage : lorsqu'un grand nombre d'isolats est impliqué, la méthode de sérotypage peut être utilisée en se basant sur les différents antigènes somatiques et flagellaires que possède *Proteus* spp., la plupart des antigènes O sont spécifiques de l'espèce, mais certains sont communs aux deux espèces. Si seuls quelques isolats sont impliqués, la méthode la plus rapide et la plus simple est le typage de Dienes, une ligne (appelée ligne de Dienes) se forme entre les souches qui sont différentes alors qu'elle ne se forme pas entre les souches identiques (Figure 21) [73].

Ces espèces peuvent être identifiées avec précision par la technique de spectrométrie de masse MALDI-TOF [65].



**Figure 21:** Typage des Dienes des souches de *Proteus* [73].

### 3.2. Genre *Providencia* :

*Providencia* spp. sont couramment retrouvées dans l'environnement, notamment dans le sol, l'eau et les eaux usées ainsi que dans les intestins d'humains en bonne santé [54].

Ce genre regroupe 5 espèces : *Providencia stuartii*, *P. rettgeri*, *P. alcalifaciens*, *P. rustigianii* et *P. heimbachae*. Parmi ces espèces, *P. rettgeri* et *P. stuartii* sont la cause la plus fréquente des infections urinaires associées aux cathéters [75].

*Providencia* spp. peuvent être différenciées de *Proteus* et *Morganella* sur la base de leur capacité à utiliser le citrate comme seule source de carbone et à fermenter le D-mannitol [76].

#### 3.2.1. Caractères bactériologiques :

*Providencia* spp. sont des bacilles de taille  $0,6-0,8 \times 1,5-2,5 \mu\text{m}$ , mobiles grâce à des flagelles péritriches, elles sont PDA et TDA positives, LDC, ODC et ADH négatives, elles utilisent le citrate de Simmons à l'exception de *P. heimbachae* et certaines souches de *P. rustigianii*, elles sont toutes indole positives à l'exception de *P. heimbachae* et produisent de l'acide à partir du D-mannose [77,78].

L'uréase est produite par les souches de *P. rettgeri* et par certaines souches de *P. stuartii*.

La plupart des souches de *P. rettgeri* sont capables de produire de l'acide à partir de plusieurs polyalcools, au contraire des souches de *P. rustigianii* qui ne produisent de l'acide à partir d'aucun des polyols.

La température optimale de croissance est de 37°C.

Sur la gélose au citrate de désoxycholate, *P. alcalifaciens*, *P. rettgeri*, et *P. stuartii* produisent des colonies à centre orange jaunâtre, cette couleur est due à la précipitation de l'hydroxyde ferrique causée par l'alcalinité produite par la croissance des bactéries sur le milieu. *P. alcalifaciens* et *P. stuartii* possèdent 56 antigènes O, 28 antigènes H et deux antigènes capsulaires (K) [78].

### 3.2.2. Pouvoir pathogène :

Les espèces de *Providencia* sont des pathogènes opportunistes responsables d'infections urinaires en particulier chez les patients hospitalisés, les personnes portant des sondes urinaires à long terme et les personnes âgées dans les établissements de soins [75].

La co-infection par les espèces de *Providencia* et d'autres espèces uréase positives telles que *P. mirabilis*, augmente l'incidence de l'urolithiase et de bactériémies en induisant une activité uréasique synergique [75].

D'autres infections peuvent être causées par les espèces de *Providencia* telles que la méningite, l'abcès cérébral, l'endocardite, l'infection oculaire, la péritonite, l'infection intra-abdominale, la pyélonéphrite xanthogranulomateuse, l'infection du site chirurgical, l'infection des tissus mous et l'infection du site d'une brûlure [79].

L'hypothèse la plus probable pour le développement de la méningite est l'infection ascendante par les voies urinaires, *P. stuartii* est capable de migrer vers d'autres organes à partir des voies urinaires [76,80].

*P. rettgeri* peut être à l'origine de très rares cas de septicémie néonatale [79].

*P. alcalifaciens* est considérée comme un agent pathogène capable de provoquer des diarrhées chez les enfants et les voyageurs dans les pays en développement. *P. rettgeri* peut être aussi associée à des gastroentérites et causer des diarrhées par un mécanisme invasif [81].

L'infection diarrhéique provoquée par *P. alcalifaciens* se manifeste le plus souvent sous la forme d'une diarrhée aqueuse, non sanglante, ou de selles molles, parfois accompagnée de fièvre, de vomissements et de douleurs abdominales.

Outre le caractère invasif, les souches de *P. alcalifaciens* peuvent produire la toxine cytoléthale distendante qui provoque l'allongement des cellules et bloque la prolifération des cellules eucaryotes conduisant ainsi à la mort cellulaire [82].

Pour infecter leur hôte, *Providencia* spp. utilisent un certain nombre de mécanismes, notamment l'adhésion, la colonisation des tissus et l'invasion.

Pour se propager et persister, elles utilisent la multiplication intracellulaire pour envahir les autres cellules ce qui leur permet d'échapper aux défenses de l'hôte [80].

La production des fimbriaes et l'adhérence sont parmi les facteurs de virulence, *P. stuartii* adhère aux cellules uroépithéliales, cette adhérence est renforcée par l'expression de fimbriaes MR/K ce qui contribue à la persistance des infections urinaires dues à *P. stuartii* par rapport à celles dues à d'autres bactéries Gram-négatives [80].

L'uréase est un important facteur de virulence de *Providencia*, il contribue au développement de l'urolithiase, de la pyélonéphrite aiguë, ainsi qu'à l'obstruction des cathéters urinaires [75].

### 3.2.3. Epidémiologie :

Les espèces de *Providencia* sont répandues dans la nature et dans les sources environnementales polluées, et sont présentes aussi dans le tractus intestinal de divers animaux et des humains. La principale source de ces organismes dans le milieu hospitalier est la peau colonisée de la région de l'aine des patients porteurs fécaux de *P. stuartii* [78].

*P. alcalifaciens* se transmet principalement par l'ingestion d'aliments contaminés, ce qui a provoqué trois épidémies d'origine alimentaire au Japon, au Kenya et en Turquie [82].

Le cathétérisme urinaire de longue durée, l'âge, la paraplégie et les stents urétraux sont parmi les facteurs de risque pour les infections à *Providencia* [76].

L'incidence des infections causées par *P. stuartii* parmi les patients hospitalisés est d'environ 4 cas pour 100 000, ce qui indique un faible niveau de virulence de ces micro-organismes. Cependant, dans le cas des infections urinaires, cette espèce est à l'origine de 9% des cas des infections associées aux cathéters [80].

Les souches multirésistantes de *P. stuartii* sont responsables des épidémies nosocomiales dangereuses avec un taux de mortalité qui peut atteindre 30% [80].

### 3.2.4. Diagnostic :

L'isolement des espèces de *Providencia* est couramment réalisé sur des milieux nutritifs utilisés pour l'identification générale des Enterobacteries conjointement avec les tests biochimiques [80].

Le tétrathionate ou des bouillons de sélénite peuvent être utilisés pour l'enrichissement [78].

*P. stuartii* et *P. alcalifaciens* ont besoin de 5 acides aminés (l'acide glutamique, cystine, leucine, isoleucine et valine) ainsi que de la vitamine B3, pour se développer sur un milieu minimal contenant du glucose comme source de carbone [80].

Un milieu différentiel sélectif pour la détection de *P. alcalifaciens* a été développé, c'est un milieu gélosé solide qui contient un colorant rouge phénol et trois sucres (galactose, xylose et mannitol) que *P. alcalifaciens* ne fermente pas. Les autres bactéries entériques qui fermentent un ou plusieurs de ces sucres produisent des colonies jaunes, alors que les souches de *P.*

*alcalifaciens* ne fermentant pas les sucres produisent des colonies rouges (alcalines).

La production d'indole est un test important dans l'identification de *Providencia*, toutes les espèces sont indole positives à l'exception de *P. heimbachae* [78].

Le sérotypage basée sur les antigènes O, H et K peut également être appliqué aux souches de *P. stuartii*, il est particulièrement utile pour l'identification des souches spécifiques endémiques dans différents hôpitaux [80].

La distinction entre les souches peut être réalisée aussi en fonction de leur sensibilité et de leur résistance aux bactériocines [78].

### 3.3. Genre *Morganella* :

Le genre *Morganella* comprend actuellement une seule espèce : *Morganella morganii* (auparavant classifiée sous le nom de *Proteus morganii*) avec deux sous-espèces, *morganii* et *sibonii*. Cette bactérie est largement distribuée dans l'environnement et dans la flore intestinale normale de l'homme, des mammifères et des animaux.

C'est un pathogène opportuniste inhabituel qui provoque principalement des infections des voies urinaires et des rares cas d'infections nosocomiales, cependant, il est reconnu comme un pathogène de plus en plus important capable d'entraîner un taux élevé de mortalité en raison de sa résistance croissante aux médicaments et de sa virulence [83].

#### 3.3.1. Caractères bactériologiques :

*M. morganii* est une bactérie mobile par des flagelles péritriches, de taille  $0,6-0,7 \times 1,0-1,7 \mu\text{m}$ , lactose, citrate, H<sub>2</sub>S et VP négative, uréase, TDA, PDA, indole, MR et ODC positive,

elle produit des acides à partir du D-mannose et fermente le glucose avec production d'acide et de gaz.

Elle apparaît sous forme de bâtonnets courts et droits avec des fimbriae multiples fines (4-5 nm) et épaisses (7-8 nm).

Elle se développe à une température 4 à 45°C et produit des colonies lisses, transparentes et non pigmentées.

La moitié de toutes les *Morganella* cultivées en bouillon de culture présentent une turbidité uniforme avec formation d'anneaux ou de pellicules.

*M.morganii* possède environ 55 antigènes somatiques (O), 38 flagellaires (H) et 4 capsulaires (K) [84].

### 3.3.2. Pouvoir pathogène :

*M. morganii* est considérée comme un agent pathogène opportuniste inhabituel responsable principalement des infections urinaires et des infections des plaies [83].

Elle peut provoquer aussi une grande variété d'infections telles que la pneumonie, la péricardite, la pyélonéphrite, l'ostéomyélite, arthrite septique, la péritonite, pancréatite, le choc septique, fasciite nécrosante.

*M. morganii* peut être responsable de rares cas d'infections oculaires telles que la kératite, l'endophtalmie postopératoire et l'abcès orbital. Comme elle peut être aussi à l'origine de rares cas d'infections du système nerveux central (SNC) telles que la méningite et les abcès cérébraux [85,86].

*M. morganii* peut provoquer des rares cas de septicémie ou méningite néonatale, avec une mortalité et une morbidité élevée [87].

Les patients atteints de septicémie à *M.morganii* présentent davantage de comorbidités et un taux de mortalité plus élevé, la source la plus courante de bactériémie est l'infection des tissus mous [88].

*Morganella* peut produire plusieurs facteurs de virulence tels que les adhésines fimbriales, LPS, l'uréase, les hémolysines, protéase IgA, des toxines insecticides et apoptotiques, le SST3, le système d'acquisition du fer et les systèmes à deux composants (TCS). Parmi ces facteurs, les adhésines fimbriales, les TCS et l'uréase jouent un rôle important dans la pathogénicité de *M.morganii*.

Les adhésines fimbriales permettent l'adhésion du germe aux cellules hôtes et contribuent à la formation du biofilm et à la colonisation.

La production d'uréase facilite la croissance bactérienne et la formation de biofilms au cours des infections urinaires.

Pour faire face aux conditions environnementales, *M.morganii* a développé le TCS qui lui permet de s'adapter aux changements environnementaux.[83].

### 3.3.3. Epidémiologie :

*M. morganii* est un pathogène opportuniste qui provoque rarement des infections, elle est considérée comme une cause rare d'infection nosocomiale [83].

La principale porte d'entrée de *M. morganii* sont les voies urinaires, suivies par les voies hépatobiliaires, la peau, les tissus mous, et le sang. La transmission peut être interhumaine ou à partir des animaux par morsures ou griffures.

A ce jour, un total de 134 cas d'infection par *M. morganii* ont été rapportés, avec 11,2 % de septicémie, 8,2 %, d'infection urinaires, 6,7 % de bactériémie et 6,0 % d'infection de la plaie.

Les facteurs de risque associés aux infections à *M.morganii* sont l'âge avancé, l'hospitalisation, l'utilisation concomitante d'antibiotiques et la présence d'une bactériémie concomitante ou d'une d'une intervention chirurgicale récente [83].

### 3.3.4. Diagnostic :

*M.morganii* peut être isolée à partir de prélèvements provenant de sites corporels stériles en utilisant les milieux d'isolement entérique habituels.

Sur gélose nutritive, *M. morganii* produit des colonies lisses, transparentes, non pigmentées avec un bord entier.

Sur milieu non sélectif et après une incubation d'une nuit à une température de 35 à 37°C, elle produit des colonies convexe, de 2 à 3 mm de diamètre, de couleur beige et non hémolytique. L'hémolyse peut être détectée sur gélose au sang par une incubation prolongée de 48 à 72 h.

Sur les milieux sélectifs tels que MacConkey, gélose SS et gélose XLD, *M.morganii* produit des colonies incolores en raison de la non fermentation du lactose [84].

Les milieux d'enrichissement pour la culture de *M. morganii* à partir des prélèvements fécaux comprennent souvent du sélénite et du tétrathionate [71].

#### 4. Tribu *Yersiniace* :

La tribu *Yersiniace* comprend un seul genre : *Yersinia*

##### 4.1. Genre *Yersinia* :

Le genre *Yersinia* comporte environ 15 espèces parmi lesquelles, seules *Yersinia pestis*, *Y. enterocolitica* et *Y. pseudotuberculosis* sont des pathogènes humains. Le plus célèbre des trois est *Y. pestis*, l'agent causale de la peste. *Y. enterocolitica* et *Y. pseudotuberculosis* sont des agents responsables des infections gastrointestinales appelées Yersiniose [89].

##### 4.1.1. Caractères bactériologiques :

*Yersinia* spp. sont de petits bacilles non sporulés, d'environ 0,5 à 0,8 µm de large et 1 à 3 µm de long. A l'exception de *Y. pestis*, toutes les espèces de *Yersinia* sont mobiles à 25°C mais pas à 37°C et sont uréase positives (Figure 22).

Elles peuvent se développer en aéro-anaérobie à des températures comprises entre 4 et 40°C, avec une croissance optimale entre 25 et 28°C.

*Yersinia* peut se développer sur milieux usuels tels que la gélose au sang et la gélose MacConkey, ainsi que sur milieu sélectif CIN (cefsulodine, irgasan, novobiocine) sur lequel les colonies sont de diamètre d'environ 2mm avec un centre noir caractéristique (Figure 23)[90].



**Figure 22:** *Y. enterocolitica* après coloration de Gram [12].

Les principaux caractères différentiels des espèces de *Yersinia* sont présentés dans le tableau XIII [5].

**Tableau XIII:** Caractères différentiels des espèces du genre *Yersinia* [5].

| Caractères<br>Espèces      | <i>Y. pestis</i> | <i>Y. pseudo<br/>tuberculosis</i> | <i>Y. enterocolitica</i> |
|----------------------------|------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| Mobilité 25 °C             | -                | +                                 | +                        |
| Lysine-décarboxylase       | -                | -                                 | -                        |
| Ornithine-décarboxylase    | -                | -                                 | +                        |
| Uréase                     | -                | +                                 | +                        |
| Citrate de Simmons (25 °C) | -                | -                                 | -                        |
| Voges-Proskauer (25 °C)    | -                | -                                 | ±                        |
| Production indole          | -                | -                                 | d                        |
| γGT                        | -                | d                                 | +                        |
| Acidification              |                  |                                   |                          |
| Rhamnose                   | -                | +                                 | -                        |
| Saccharose                 | -                | -                                 | +                        |
| Glucoside                  | -                | -                                 | -                        |
| Sorbitol                   | -                | -                                 | +                        |
| Raffinose                  | -                | d                                 | -                        |
| Mélibiose                  | d                | +                                 | -                        |
| Test ONPG                  | +                | +                                 | +                        |
| d : variable.              |                  |                                   |                          |

#### 4.1.2. Pouvoir pathogène :

*Y.pestis* est l'agent causal de la peste, les 3 formes de la maladies sont bubonique, pneumonique et septicémique.

La peste bubonique est la forme la plus courante de la peste, *Y.pestis* pénètre dans le système lymphatique après une morsure par une puce infectée et se réplique au niveau du ganglion lymphatique le plus proche provoquant une inflammation et un gonflement, la bactérie incube ensuite entre un à dix jours. Les patients développent généralement des symptômes de fièvre, vertiges, faiblesse, malaises, maux de tête, myalgies et frissons, des troubles gastro-intestinaux tels que les nausées et les vomissements sont aussi fréquents.

Au cours des derniers stades de l'infection, le bubon peut évoluer vers des plaies ouvertes remplies de pus, à ce stade, l'infection peut également s'étendre aux poumons et entraîner des symptômes plus graves.

La peste non traitée a un taux de mortalité d'environ 40 et 70 %, si elle est traitée, le taux est de 5% à 15 %.

La peste pneumonique est plus grave que la peste bubonique, c'est la forme la plus virulente et peut apparaître plus rapidement avec un temps d'incubation de 24 heures à 4 jours.

Elle peut se développer suite à la progression de la peste bubonique ou suite à la transmission des organismes par les gouttelettes d'un individu atteint de peste pneumonique.

Les patients atteints de la peste pneumonique développent généralement les symptômes suivants : une pneumonie qui se développe rapidement avec un essoufflement, des douleurs thoraciques, une toux, la fièvre, les maux de tête, la faiblesse et parfois des sécrétions sanglantes ou aqueuses.

Si la peste pneumonique n'est pas traitée, elle est presque toujours mortelle avec un taux de mortalité supérieur à 50 %, mais la plupart des gens peuvent survivre à l'infection avec un traitement immédiat dès l'apparition des symptômes.

Le troisième type de peste est la peste septicémique qui peut se développer également suite à la progression de la peste bubonique, les patients développent des symptômes mineurs comme les douleurs abdominales, une faiblesse extrême, la fièvre et les frissons, suivis de symptômes plus graves tels que, le syndrome de détresse respiratoire aiguë, l'hémorragie dans les surfaces cutanées, coagulopathie intravasculaire disséminée et la défaillance de plusieurs organes.

Si non traitée, la peste septique est mortelle, mais avec un traitement, le taux de mortalité est d'environ 30 à 50 %.

D'autres types de peste rares sont la peste pharyngée et la peste gastro-intestinale, les personnes peuvent être infectées par ingestion de la viande crue ou mal cuite provenant d'un animal infecté par *Y. pestis*. La peste cutanée, la méningite et l'endophtalmie sont aussi des infections associées à la peste [91].

*Y. enterocolitica* et *Y. pseudotuberculosis* sont des entéropathogènes responsable d'une zoonose d'origine alimentaire appelée yersiniose qui se transmet par la consommation d'eau ou d'aliments contaminés. Après l'ingestion, *Y. enterocolitica* et *Y. pseudotuberculosis* se déplacent d'abord vers l'intestin grêle et se fixent à l'épithélium intestinal de l'iléon terminal, elles pénètrent ensuite dans la muqueuse intestinale à travers les cellules M, et se répliquent au niveau des follicules de plaques de Peyer. Les bactéries se propagent ensuite vers les ganglions lymphatiques mésentériques entraînant une lymphadénite mésentérique, elles peuvent

également se disséminer du tractus intestinal vers les principaux organes lymphatiques, tels que le foie, les poumons et la rate. Cependant, la réponse inflammatoire de l'hôte est généralement capable d'éliminer les bactéries et la plupart des infections sont donc localisées et autolimitées.

Les symptômes se développent généralement 4 à 7 jours après l'exposition et peuvent varier selon l'âge de la personne infectée, Les plus courants sont la fièvre, la diarrhée et les douleurs abdominales. Les douleurs abdominales et la fièvre sont les symptômes les plus dominants dans les infections à *Y. pseudotuberculosis*, alors que la diarrhée est plus fréquente dans les infections à *Y. enterocolitica*. Ces symptômes peuvent durer de 5 à 14 jours mais la diarrhée peut persister pendant plusieurs semaines et peut être sanglante en particulier chez les nourrissons. Chez les enfants, les symptômes peuvent être confondus avec une appendicite conduisant à une appendicectomie inutile [92].

Des complications abdominales peuvent avoir lieu et comprennent la péritonite, la perforation intestinale, le mégacôlon toxique et la thrombose de la veine mésentérique.

La principale complication chez le très jeune enfant et chez les personnes souffrant de syndromes de surcharge en fer est une bactériémie. D'autres complications extra intestinales peuvent avoir lieu telles que méningite, pneumonie et empyème pleural, infection des voies urinaires et abcès rénal, une hépatite granulomateuse, pancréatite aiguë et chronique, des abcès multiples du foie et de la rate, pharyngite aiguë, ostéomyélite, myocardite, endocardite et conjonctivite ainsi que des infections cutanées comme la cellulite, érythème polymorphe et vascularite cutanée [89].

L'un des facteurs de virulence de *Yersinia* est la yersiniabactine, un système de captation du fer, présent dans les *Yersinia* virulentes, notamment *Y. pestis*, *Y. enterocolitica* et

*Y. pseudotuberculosis*.

*Y. pseudotuberculosis* possède un SST3 qui permet l'injection des protéines externes de *Yersinia* dans les cellules hôtes cibles provoquant l'inhibition de la phagocytose et donc la perturbation de la réponse immunitaire innée et adaptative [93].

#### 4.1.3. Epidémiologie :

Les rongeurs sont le principal réservoir de *Y. pestis* qui peut être transmis à l'homme suite à une pique de puce (vecteur), la transmission peut également être interhumaine à travers

les sécrétions du sujet infecté entraînant la peste pneumonique. En raison de son infectiosité potentielle par aérosol, *Y. pestis* est considéré comme un agent du bioterrorisme [89].

Trois grandes pandémies de peste historiquement bien documentées se sont déroulées, les foyers actuels de peste sont les séquelles de ces grandes pandémies car la maladie n'a jamais pu être éradiquée et ne le sera probablement jamais car l'homme n'est qu'un hôte accidentel dans son cycle épidémiologique et elle fait même partie des maladies ré-émergentes [94].

La peste septique primaire représente environ 10 à 15 % de tous les cas de peste, Elle peut affecter des personnes de tous âges, mais les personnes âgées sont les plus susceptibles à développer ce type de peste [91].

Le taux de mortalité variait de 50 à 100 % en fonction des formes cliniques de peste, actuellement ce taux a été réduit à environ 10 % grâce à la disponibilité de traitements curatifs et prophylactiques [94].

Le principal réservoir de souches pathogènes de *Y. enterocolitica* pour l'homme est le porc, mais ce germe peut être isolé à partir d'une variété d'animaux domestiques et sauvages tels que les moutons, les chèvres, les bovins, les chats, les lapins, les chiens et les rongeurs.

Le contact avec des animaux domestiques et la consommation d'aliments préparés à partir de produits crus, sont les principaux facteurs de risque de la yersiniose sporadique domestique chez les enfants.

L'eau contaminée, le sang conservé au réfrigérateur, le lait et les produits laitiers, même pasteurisés, peuvent être source de l'infection. Des épidémies ont été associées à la consommation du lait et des produits laitiers.

La transmission de *Y. enterocolitica* peut être aussi interhumaine.

Les infections humaines causées par ce germe sont plus fréquentes chez les enfants moins de 5 ans et surtout pendant les mois d'hiver.

La yersiniose occupe la troisième place parmi les zoonoses bactériennes notifiées dans l'Union européenne après la campylobactériose et la salmonellose.

*Y. pseudotuberculosis* est répandu dans le monde entier chez les animaux, y compris les oiseaux et les rongeurs. Les animaux domestiques sont souvent la source d'infection pour les enfants.

La transmission peut également survenir suite à la consommation des aliments contaminés, des épidémies ont été associées à la consommation du lait pasteurisé et des carottes.

Comme pour *Y. enterocolitica*, les infections humaines se concentrent pendant les mois d'hivers sont plus fréquentes chez les enfants âgées de 5 à 15 ans avec une prédominance masculine trois fois plus importante [89].

#### 4.1.4. Diagnostic :

Dans le cas de peste, la recherche des germes suspectés peut être effectuée à partir de ponction de bubon, du sang ou d'expectorations. Dans le cas des yersiniozes, la recherche peut être effectuée sur les selles ou ganglions mésentériques.

Sur coloration de Gram, *Yersinia* spp. peuvent apparaître petites et coccobacillaires d'environ 0,5 à 0,8 µm de large et 1 à 3 µm de long à coloration bipolaire plus marquée pour *Y. pseudotuberculosis* que pour *Y. enterocolitica*.

Elles peuvent se développer sur gélose au sang, au chocolat, Drigalski et sur gélose MacConkey à des températures comprises entre 4 et 40°C, la croissance optimale est observée entre 25 et 28 °C.

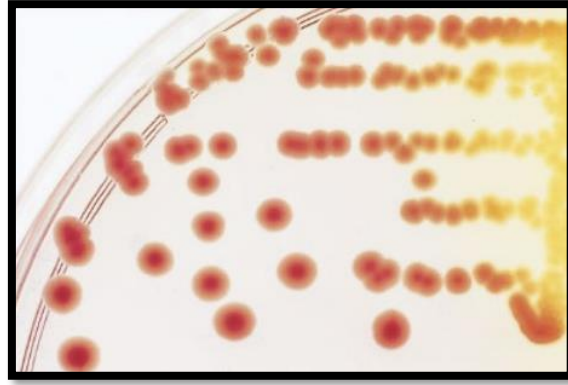
En raison de leur croissance lente, elles peuvent être recouvertes par d'autres organismes.

Une incubation plus longue révèle des colonies gris-blanc, convexes, de 1 à 2 mm.

L'utilisation du milieu sélectif CIN peut améliorer la détection, les colonies apparaissent de petite taille de 0,5 mm en 24 heures, et peuvent atteindre 2 à 3 mm après 48h avec un centre rouge sous forme d'œil de bœuf (Figure 23)

Sur gélose au sang, les colonies de *Y. pestis* sont en têtes d'épingles (Figure 24) [5,90,93].

Les caractères biochimiques différentiels qui permettent de distinguer entre les différentes espèces de *Yersinia* sont indiqués dans le tableau XIII [5].



**Figure 23:** *Y.enterocolitica* sur gélose CIN incubée à 25°C 48 h [90].



**Figure 24:** *Y.pestis* sur gélose au sang [90].

#### IV. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

Le traitement des infections à entérobactéries peut être symptomatique : l'utilisation des antipyrétiques si besoin en plus de la réhydratation pour éviter une éventuelle déshydratation en cas de diarrhées.

Le traitement par des antibiotiques nécessite l'utilisation de l'antibiogramme [95].

##### 1. Résistance naturelle :

Les  $\beta$ -lactamines restent les molécules les plus utilisées dans la prise en charge des infections à entérobactéries. Cependant, en plus de leur résistance naturelle, les entérobactéries ont acquis des résistances limitant l'efficacité de ces molécules.

- Phénotypes de résistance naturelle des entérobactéries aux  $\beta$ -lactamines :

La production de  $\beta$ -lactamases est le principal mécanisme de résistance des entérobactéries aux  $\beta$ -lactamines. Les entérobactéries sont classées en 7 groupes sur la base du phénotype de résistance naturelle aux  $\beta$ -lactamines :

➤ Les groupes 0 et 1 :

Le groupe 0 inclut toutes les entérobactéries naturellement sensibles à toutes les  $\beta$ -lactamines, notamment le genre *Salmonella* et l'espèce *P.mirabilis*, ces derniers ne possèdent aucun gène codant pour une  $\beta$ -lactamase.

Le groupe 1 : comprend les entérobactéries produisant une céphalosporinase de très bas niveau, résistantes aux inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases : *E. coli* et le genre *Shigella*.

➤ Le groupe 2 : comprend les espèces produisant naturellement une pénicillinase de bas niveau telles que *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *C. koseri*, et *Escherichia hermannii*. Ces espèces sont résistantes aux aminopénicillines et aux carboxypénicillines.

➤ Le groupe 3 : inclut les espèces productrices de céphalosporinase et résistantes aux inhibiteurs telles que *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *E. asburiae*, *C. freundii*, *C. braakii*, *C. youngae*, *P. rettgeri*, *P. stuartii*, *M.morganii* et *S.marcescens*. ces espèces sont généralement résistantes aux aminopénicillines seules ou associées aux inhibiteurs et aux céphalosporines de 1ère génération (C1G).

➤ Le groupe 4 : comprend *Y.enterocolitica* et *S.fonticola*, ces espèces produisent une céphalosporinase résistante aux inhibiteurs et une enzyme sensible aux inhibiteurs ( une pénicillinase de bas niveau chez *Y. enterocolitica* et une BLSE qui hydrolyse les pénicillines et des céphalosporines chez *S. fonticola*). Ces espèces sont caractérisées par une résistance aux aminopénicillines, aux carboxypénicillines et aux C1G.

➤ Le groupe 5 : inclut les 2 espèces *P. vulgaris* et *P. penneri* productrices d'une céfuroximase sensible aux inhibiteurs, ces bactéries sont sensibles aux associations d'aminopénicillines et d'inhibiteurs mais sont naturellement résistantes au céfuroxime, aux aminopénicillines seuls et aux C1G.

➤ Le groupe 6 : des espèces de *Citrobacter* en fait partie, elles produisent une BLSE , sont sensibles aux associations de pénicillines-inhibiteurs , aux uréïdopénicillines et aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération(C3G) , mais résistantes aux aminopénicillines seules, aux carboxypénicillines, aux C1G et au céfuroxime [95].

**Tableau XIV:** Phénotypes de résistance naturelle des principales entérobactéries [5].

| Espèce/genre                   | AM | AMC | TIC | C1G | FOX | CXM | GM | TET | COL | FT |
|--------------------------------|----|-----|-----|-----|-----|-----|----|-----|-----|----|
| <i>Klebsiella</i>              | R  |     | R   |     |     |     |    |     |     |    |
| <i>Citrobacter diversus</i>    | R  |     | R   |     |     |     |    |     |     |    |
| <i>Citrobacter freundii</i>    | R  | R   |     | R   | R   |     |    |     |     |    |
| <i>Enterobacter cloacae</i>    | R  | R   |     | R   | R   |     |    |     |     |    |
| <i>Enterobacter aerogenes</i>  | R  | R   |     | R   | R   |     |    |     |     |    |
| <i>Serratia marcescens</i>     | R  | R   |     | R   |     | R   |    |     | R   |    |
| <i>Proteus mirabilis</i>       |    |     |     |     |     |     |    | R   | R   | R  |
| <i>Proteus vulgaris</i>        | R  |     |     | R   |     | R   |    |     | R   | R  |
| <i>Morganella morganii</i>     | R  | R   |     | R   |     |     |    |     | R   | R  |
| <i>Providencia stuartii</i>    | R  | R   |     | R   |     |     | R  |     | R   | R  |
| <i>Yersinia enterocolitica</i> | R  | R   | R   | R   | R   | R   |    |     |     |    |

R : Résistance naturelle.  
AM : aminopénicillines; AMC : amoxicilline + acide clavulanique; TIC : ticarcilline; C1G : céphalosporines de 1<sup>re</sup> génération; FOX : céfoxitine; CXM : céfuroxime; GM : gentamycine; TET : tétracyclines; COL : colistine; FT : nitrofuranes.

## 2. Mécanismes de la résistance acquise :

### 2.1. Résistance non enzymatique :

#### 2.1.1. Modification de la cible :

La résistance est liée à une modification des protéines liant les pénicillines (PLP) par mutation. Ce mécanisme reste rare chez les entérobactéries [95].

#### 2.1.2. Diminution de la perméabilité :

Mécanisme fréquent chez les entérobactéries, la perméabilité est diminuée suite à la perte ou à la modification des porines. Trois phénotypes sont associés à ce mécanisme :

- Une résistance de la céfoxitine, associée ou non à une résistance aux C1G et C2G.
- Une résistance aux C4G chez des souches hyperproductrices de céphalosporinases
- Une résistance aux carbapénèmes chez des souches hyperproductrices de céphalosporinases ou de BLSE[95].

### 2.1.3. Hyperproduction de système d'efflux :

Ce mécanisme a été identifiée en particulier chez *K. pneumoniae*, il touche préférentiellement la céfoxitine et les C2G [95].

## 2.2. Production de $\beta$ -lactamases :

### 2.2.1. Pénicillinasés acquises :

Les espèces productrices de pénicillinasés acquises peuvent être résistantes aux amino et carboxypénicillines, ou résistantes à toutes les pénicillines associées ou non aux inhibiteurs et aux C1G voire C2G [95].

### 2.2.2. Pénicillinase résistante aux inhibiteurs :

Les espèces productrices des pénicillinasés résistantes aux inhibiteurs sont généralement résistantes aux amino et carboxypénicillines associés ou non aux inhibiteurs, La résistance aux uréïdopénicillines est plus faible ou même absente [95].

### 2.2.3. $\beta$ -lactamases à spectre étendu :

La production des BLSE confère aux bactéries une résistance à toutes les pénicillines, les C1G, les C2G et à au moins une céphalosporine de 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> génération, ou à l'aztréonam. La sensibilité à l'association des pénicillines et inhibiteurs est souvent conservée [95].

### 2.2.4. Céphalosporinase de haut niveau :

Les espèces productrices des céphalosporinasés sont résistantes à au moins une C3G, en plus d'une résistance à toutes les pénicillines seules ou associées aux inhibiteurs, à toutes les C2G et aux céphamycines. Généralement, les C4G ne sont pas touchées.[95].

### 2.2.5. Carbapénémase :

Les entérobactéries peuvent produire 3 familles principales de carbapénémases :

Carbapénémase de type OXA-48/OXA-181 : observées principalement chez *E. coli*, *K. pneumoniae*, et *Enterobacter spp.*

Carbapénémases métallo-enzyme ou MBL : Les souches productrices des MBL sont intermédiaires ou résistantes à toutes les  $\beta$ -lactamines, mais restent sensibles à l'aztréonam.

Carbapénémase de type KPC : confèrent une résistance à toutes les  $\beta$ -lactamines [95].

### 3. Propositions thérapeutiques :

La majorité des souches d'entérobactéries productrices de carbapénémases présentent un phénotype de multirésistance due, en partie, à l'association fréquente des carbapénémases et des BLSE.

En pratique, les possibilités thérapeutiques sont souvent limitées à certains aminoglycosides, certaines quinolones, à la colistine, à la fosfomycine et à la tigécycline seule ou en association avec la polymyxine B ou E.

Les aminosides, notamment la gentamicine, en monothérapie est l'option de choix pour le traitement des infections des voies urinaires.

Pour le traitement des infections sévères telles que les bactériémies et les pneumonies, il est préférable d'utiliser des associations d'antibiotiques telles que tigécycline-carbapénèmes, polymyxines-carbapénèmes, et polymyxines-tigécycline. Ces associations ont un risque d'échec et de mortalité inférieur à la monothérapie.

Dans une étude incluant 18 patients infectés par *K. pneumoniae* KPC, l'utilisation de la colistine, seule ou en association avec un aminoside ou la tigécycline, s'est révélée efficace chez 66,7 % des patients.

La fosfomycine IV a été également utilisée avec succès dans le traitement des infections à *K. pneumoniae* multirésistantes [96,97].

### V. PREVENTION :

Plusieurs mesures de prévention permettent de réduire le risque lié à la transmission et la propagation des infections à entérobactéries :

- La lutte contre le péril fécal.
- L'hygiène des mains et nettoyage des planches à découper après avoir préparé de la viande crue.
- L'épuration des eaux de boisson et le traitement des eaux usées.
- L'éducation sanitaire.
- Le dépistage et le traitement des porteurs de germes.
- Surveillance et contrôle bactériologique des produits alimentaires et des boissons
- Cuisson suffisante des aliments, en particulier des viandes

- Encouragement des mères à allaiter leurs jeunes enfants, cette pratique permet de réduire les infections.
- Pour les infections transmises par les animaux domestiques, les propriétaires doivent se laver les mains après avoir manipulé ces animaux ou leurs cages, il est nécessaire aussi de tenir ces animaux à l'écart des centres d'enfants
- Pour *S.typhi*, la prophylaxie individuelle repose sur la vaccination, assurée par un vaccin polysidique capsulaire, ce vaccin protège contre le risque infectieux lié à *S. typhi* mais pas contre *S. paratyphi* A ou B qui n'ont pas d'antigène Vi. C'est un vaccin obligatoire pour les personnels de laboratoire, et conseillé pour les personnels de santé et les voyageurs se rendant dans des zones hautement endémiques [30,98].
- Pour lutter contre la peste, il faut éliminer les habitats des rongeurs traiter animaux domestiques contre les puces [99].
- Les probiotiques, notamment les lactobacilles, les bifidobactéries et certains streptocoques peuvent avoir un effet prophylactique et thérapeutique contre les micro-organismes pathogènes, ils sont largement utilisés dans le traitement des maladies bactériennes infectieuses. Ils agissent de différentes façons : moduler l'immunité innée et acquise ou agir directement sur les agents pathogènes et produire des molécules antibiotiques. Ces bactéries probiotiques sont normalement présentes dans le tube digestif humain, où ils forment une flore normale, et sont incluses dans les aliments fermentés et peuvent également se présenter sous forme de poudres ou de solutions aqueuses.
- Les levures du genre *Saccharomyces* (*Saccharomyces boulardii*) ont aussi un potentiel probiotique, elles peuvent être utilisée dans la prévention et le traitement des maladies bactériennes infectieuses, notamment la typhoïde, la paratyphoïde et les salmonelles non typhiques [31].

# CONCLUSION

## Conclusion :

La famille des entérobactéries occupe une place d'une extrême importance en pathologie humaine infectieuse, elle inclut de nombreuses espèces hétérogènes sur le plan pathogénie et écologie.

En raison de leurs mécanismes pathogéniques distincts, ces bactéries sont à l'origine d'une diversité de maladies de gravité très variable allant d'une simple diarrhée aux infections opportunistes et nosocomiales pouvant engendrer de graves complications.

En plus de leur pouvoir à provoquer des maladies graves, la situation relative aux entérobactéries est devenue de plus en plus inquiétante surtout avec l'augmentation des patients infectés par les souches résistantes aux molécules les plus utilisés dans leur prise en charge d'où la nécessité de renforcer les mesures de prévention notamment les conditions d'hygiène strictes pour lutter contre la transmission de ces germes.

Ainsi, le laboratoire à un rôle primordiale dans le diagnostic et la surveillance de routine de ces pathogènes, ce qui permet non seulement d'adapter une antibiothérapie adéquate, mais aussi de signaler les nouveaux profils d'antibiorésistance et de prévenir l'émergence de souches panrésistantes.

# RESUME

## RESUME :

**Titre :** Les infections à Entérobactéries, épidémiologie et diagnostic bactériologique

**Auteur :** DOUHAN Hassana

**Encadrant :** Pr SEKHSOKH Yassine

**Mots clés :** Diagnostic, entérobactéries, épidémiologie, pathogénicité, traitement

La famille des Enterobactériaceae est d'une extrême importance médicale, elle regroupe les germes les plus rencontrés en pathologie humaine. C'est une famille très vaste et hétérogène avec, actuellement, 53 genres et 170 espèces largement répandues dans la nature et font partie de la flore normale du tube digestif des animaux et de l'homme. Ces germes sont soit commensaux, soit saprophyte, soit encore des pathogènes strictes ou opportunistes ayant plusieurs facteurs de virulence qui contribuent à leur pathogénicité. En raison de leurs mécanismes pathogéniques distincts, les entérobactéries sont à l'origine de différentes maladies de gravité très variable.

Le diagnostic des entérobactéries repose surtout sur des tests culturels ainsi que sur les caractères biochimiques et antigéniques. Actuellement, la disponibilité des kits commercialisés manuels ou automatisés a facilité leur identification.

En plus du traitement symptomatique, la prise en charge thérapeutique des infections à entérobactéries repose essentiellement sur l'utilisation des antibiotiques. Cependant, la diffusion alarmante des entérobactéries multirésistantes aux antibiotiques, en particulier celles productrices des BLSE et des carbapénémases, représente une menace de santé publique majeure notamment dans le cadre des infections communautaires et nosocomiales, d'où la nécessité d'appliquer des moyens de prévention en particulier l'hygiène de l'environnement et la gestion adéquate des antibiotiques pour, d'une part, lutter contre la propagation des infections et les risques de transmission, d'autre part, limiter la propagation de cette résistance.

## SUMMARY

**Titre :** Enterobacteriaceae infections, epidemiology and bacteriological diagnosis

**Author :** DOUHAN Hassana

**Supervisor :** Pr SEKHSOKH Yassine

**Keywords :** Diagnosis, enterobacteria, epidemiology, pathogenicity, treatment

The Enterobacteriaceae family is of extreme medical importance, it includes the most common germs encountered in human pathology. It is a very vast and heterogeneous family with, at present, 53 genera and 170 species widely spread in nature and are part of the normal flora of the digestive tract of animals and humans. These germs are either commensal, saprophytic, strict pathogens or opportunistic with several virulence factors that contribute to their pathogenicity. Because of their distinct pathogenic mechanisms, Enterobacteriaceae cause a variety of diseases of widely varying severity.

Diagnosis of Enterobacteriaceae is based primarily on culture tests as well as biochemical and antigenic characteristics. Currently, the availability of commercialized manual or automated kits has facilitated their identification.

In addition to symptomatic treatment, the therapeutic management of enterobacterial infections is essentially based on the use of antibiotics. However, the alarming spread of multi-resistant enterobacteria to antibiotics, in particular those producing ESBL and carbapenemases, represents a major public health threat, particularly in the context of community and nosocomial infections, hence the need to apply preventive measures, in particular environmental hygiene and adequate antibiotic management, in order to control the spread of infections and the risks of transmission, and to limit the spread of this resistance.

## ملخص

**العنوان :** العدوى المعوية والتشخيص الوبائي والبكتريولوجي

**الاسم :** دوحان حسنة

**المشرف :** الأستاذ سخسوخ ياسين

**الكلمات الأساسية :** التشخيص، الامعائيات، علم الاوبئة، الإمراضية، العلاج

تعتبر عائلة الأمعائيات أو البكتيريا المعوية ذات أهمية طبية قصوى، فهي تجمع بين أكثر الجراثيم شيوعاً في علم الأمراض البشرية. إنها عائلة كبيرة وغير متجانسة من البكتيريا سلبية الغرام تشمل حالياً 53 جنساً و170 نوعاً موزعة على نطاق واسع في الطبيعة وتشكل جزءاً من الجراثيم المعوية الطبيعية في الجهاز الهضمي للحيوانات والبشر. هذه الجراثيم تكون إما بكتيريا متعايشة، بكتيريا رمية، بكتيريا ممرضة أو بكتيريا انتهازية لها العديد من عوامل الضراوة التي تساهم في قدرتها على الإضرار. بسبب آلياتها الممرضة المختلفة، تسبب البكتيريا المعوية أمراضاً متعددة ذات شدة متفاوتة.

يعتمد تشخيص البكتيريا المعوية بشكل أساسي على الزرع وكذلك على الصفات البيوكيميائية والمستضدية. في الوقت الحالي، سهل توفر مجموعات الفحص التجارية اليدوية أو الآلية التعرف عليها. بالإضافة إلى علاج الأعراض، يعتمد علاج الأمراض التي تسببها البكتيريا المعوية أساساً على استخدام المضادات الحيوية. لكن الانتشار المقلق للبكتيريا المعوية متعددة المقاومة للمضادات الحيوية، ولا سيما تلك التي تنتج إنزيم بيتا لاكتاماز و كاربابينيماز، يمثل تهديداً رئيسياً للصحة العامة، الأمر الذي يستدعي تطبيق تدابير وقائية والاستعمال المعقلن للمضادات الحيوية، لمكافحة انتشار العدوى والحد من انتشار هذه المقاومة.

## BIBLIOGRAPHIE ET WEBOGRAPHIE

## BIBLIOGRAPHIE ET WEBOGRAPHIE :

- [1] Donnenberg MS. Enterobacteriaceae. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases [Internet]. Elsevier; 2015 [cité 21 févr 2021]. p. 2503-2517.e5. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9781455748013002204>
- [2] LES ENTEROBACTERIES [Internet]. [cité 19 juin 2021]. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/entero.html>
- [3] Identification of Enterobacteriaceae - Gov.uk - Recherche Google [Internet]. [cité 13 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.google.com/search?q=Identification+of+Enterobacteriaceae+-+Gov.uk&oq=Identification+of+Enterobacteriaceae+-+Gov.uk&aqs=chrome..69i57j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8>
- [4] FMPMC-PS - Bactériologie - Niveau DCEM1 [Internet]. [cité 12 mars 2021]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/bacterio/POLY.Chp.7.html>
- [5] Denis F et al , Bactériologie médicale : Techniques usuelles.3ème édition 2016 - Recherche Google [Internet]. [cité 13 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.google.com/search?q=Denis+F+et+al+%2C+Bact%C3%A9riologie+m%C3%A9dicale+%3A+Techniques+usuelles.3%C3%A8me+%C3%A9dition+2016&oq=Denis+F+et+al+%2C+Bact%C3%A9riologie+m%C3%A9dicale+%3A+Techniques+usuelles.3%C3%A8me+%C3%A9dition+2016&aqs=chrome..69i57j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8>
- [6] SEKHSOUKH Y. cours des Entérobactéries, 3<sup>ème</sup> année pharmacie 2018
- [7] Abbott SL. Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Serratia, Plesiomonas, and Other Enterobacteriaceae. Man Clin Microbiol 10th Ed. 1 janv 2011;639-57.
- [8] Les entérobactéries. [Internet]. [cité 12 mars 2021]. Disponible sur: <http://coproweb.free.fr/pagbac/enterob2.htm>
- [9] Entérobactéries : antibiogramme (Plus d'info) [Internet]. [cité 20 juin 2021]. Disponible sur: [https://www.memobio.fr/html/bact/ba\\_ba\\_entb.html](https://www.memobio.fr/html/bact/ba_ba_entb.html)
- [10] LES ENTEROBACTERIES [Internet]. [cité 12 mars 2021]. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/entero.html>
- [11] Yahia RD, D'Oarn E. RÔLE DU LABORATOIRE DANS LE DIAGNOSTIC D'UNE INFECTION BACTERIENNE. :47.

- [12] ENTEROBACTERIACEAE\_\_CAMPYLOBACTER\_\_HELICOBACTER.pdf [Internet]. [cité 15 févr 2021]. Disponible sur: [https://www.jfmed.uniba.sk/fileadmin/jlf/Pracoviska/ustav-mikrobiologie-a-imunologie/ENTEROBACTERIACEAE\\_\\_CAMPYLOBACTER\\_\\_HELICOBACTER.pdf](https://www.jfmed.uniba.sk/fileadmin/jlf/Pracoviska/ustav-mikrobiologie-a-imunologie/ENTEROBACTERIACEAE__CAMPYLOBACTER__HELICOBACTER.pdf)
- [13] Gélose BCP - [Internet]. microbiologiemedicale.fr. [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: <https://microbiologiemedicale.fr/gelose-bcp/>
- [14] Gélose Hektoen - [Internet]. microbiologiemedicale.fr. [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: <https://microbiologiemedicale.fr/gelose-hektoen/>
- [15] Gélose Salmonella Shigella (SS) - [Internet]. microbiologiemedicale.fr. [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: <https://microbiologiemedicale.fr/gelose-salmonella-shigella-2/>
- [16] Gélose Mac Conkey - [Internet]. microbiologiemedicale.fr. [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: <https://microbiologiemedicale.fr/gelose-mac-conkey/>
- [17] Gélose CLED - dénombrement des germes urinaires [Internet]. microbiologiemedicale.fr. [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: <https://microbiologiemedicale.fr/gelose-cled-denombrement-germes-urinaires/>
- [18] Gélose Drigalski - [Internet]. microbiologiemedicale.fr. [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: <https://microbiologiemedicale.fr/gelose-drigalski/>
- [19] OXYDASE.pdf [Internet]. [cité 3 avr 2021]. Disponible sur: <http://py.guillaume1.free.fr/pierre-yves/site%20microbiologie/page%20les%20milieux%20de%20culture/Les%20tests%20en%20microbio/OXYDASE.pdf>
- [20] Jesumirhewe C, Ogunlowo PO, Olley M, Springer B, Allerberger F, Ruppitsch W. Accuracy of conventional identification methods used for Enterobacteriaceae isolates in three Nigerian hospitals. PeerJ. 28 sept 2016;4:e2511.
- [21] Vég-Di@g - Galeries API [Internet]. [cité 9 avr 2021]. Disponible sur: <http://ephytia.inra.fr/fr/C/23587/Veg-Di-g-Galeries-API>
- [22] Gouali M, Weill F-X. Les Escherichia coli entérohémorragiques : des entérobactéries d'actualité. Presse Médicale. janv 2013;42(1):68-75.
- [23] Samanta I, Bandyopadhyay S. Escherichia coli. In: Antimicrobial Resistance in Agriculture [Internet]. Elsevier; 2020 [cité 16 févr 2021]. p. 171-93. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128157701000158>

- [24] Kaper JB, Nataro JP, Mobley HL. Pathogenic *Escherichia coli*. *Nat Rev Microbiol*. 2004;2(2):123-40.
- [25] Manning SD. *Escherichia coli* Infections. 2nd edition. New York: Chelsea House; 2010. 134 p.
- [26] Germani Y, Le Bouguénec C, Sansonetti P. *Escherichia coli* en pathologie digestive. *EMC - Mal Infect*. janv 2008;5(4):1-29.
- [27] Kurkdjian P, Bonacorsi S. Diagnostic des infections à *Escherichia coli* entérohémorragique. *Rev Francoph Lab*. 1 nov 2016;2016:45-52.
- [28] Asturias EJ. *Escherichia coli*. In: *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases* [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 20 juin 2021]. p. 815-818.e1. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323401814001377>
- [29] Bidet P, Bonarcorsi S, Bingen E. Facteurs de pathogénicité et physiopathologie des *Escherichia coli* extra-intestinaux. *Arch Pédiatrie*. nov 2012;19:S80-92.
- [30] Terrier B, Martinez V. *Salmonelloses*. *EMC - Traité Médecine AKOS*. janv 2006;1(3):1-6.
- [31] Gut AM, Vasiljevic T, Yeager T, Donkor ON. *Salmonella* infection - prevention and treatment by antibiotics and probiotic yeasts: a review. *Microbiol Read Engl*. nov 2018;164(11):1327-44.
- [32] Worsena CR, Miller AS, King MA. *Salmonella* Infections. *Pediatr Rev*. oct 2019;40(10):543-5.
- [33] Shad AA, Shad WA. *Shigella sonnei*: virulence and antibiotic resistance. *Arch Microbiol*. janv 2021;203(1):45-58.
- [34] Feasey N, Gordon M. *Salmonella* Infections. In: *Manson's Tropical Diseases: Twenty-Third Edition*. 2014. p. 337-348.e2.
- [35] Ashkenazi S. *Shigella* Species. In: *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases* [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 20 juin 2021]. p. 842-846.e2. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978032340181400147X>
- [36] Nicolas X, Granier H, Le Guen P. [Shigellosis or bacillary dysentery]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. nov 2007;36(11 Pt 2):1606-18.
- [37] Faherty C. *Shigella*. In 2019. p. 317-45.

- [38] Germani Y, Sansonetti P. Shigellose et infections à *Escherichia coli* entéro-invasifs. EMC - Mal Infect. janv 2008;5(2):1-17.
- [39] de la Maza L, Pezzlo M, Bittencourt C, Peterson E. *Escherichia*, *Shigella*, and *Salmonella*. 15 mai 2020;103-12.
- [40] Antonara S, Ardura MI. *Citrobacter* Species. In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 20 juin 2021]. p. 827-829.e1. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323401814001419>
- [41] Kus JV. Infections due to *Citrobacter* and *Enterobacter*☆. In: Reference Module in Biomedical Sciences [Internet]. Elsevier; 2014 [cité 21 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128012383050893>
- [42] Samonis G, Karageorgopoulos D, Kofteridis D, Matthaiou D, Sidiropoulou V, Maraki S, et al. *Citrobacter* infections in a general hospital: Characteristics and outcomes. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. 1 sept 2008;28:61-8.
- [43] Doran TI. The Role of *Citrobacter* in Clinical Disease of Children: Review. Clin Infect Dis. 1 févr 1999;28(2):384-94.
- [44] Abbott SL. *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Plesiomonas*, and Other Enterobacteriaceae. Man Clin Microbiol 10th Ed. 1 janv 2011;639-57.
- [45] Frederiksen W. *Citrobacter*. Bergeys Man Syst Archaea Bact. 2015;1-23.
- [46] Barson WJ, Leber A. *Klebsiella* and *Raoultella* Species. In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 20 juin 2021]. p. 819-822.e2. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323401814001389>
- [47] Martin RM, Bachman MA. Colonization, Infection, and the Accessory Genome of *Klebsiella pneumoniae*. Front Cell Infect Microbiol. 2018;8:4.
- [48] Shi Y, Yang H, Chu M, Niu X, Huo X, Gao Y, et al. *Klebsiella*. In: Beneficial Microbes in Agro-Ecology [Internet]. Elsevier; 2020 [cité 23 févr 2021]. p. 233-57. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128234143000137>
- [49] Samanta I, Bandyopadhyay S. *Klebsiella*. In: Antimicrobial Resistance in Agriculture [Internet]. Elsevier; 2020 [cité 23 févr 2021]. p. 153-69. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128157701000146>
- [50] Wang G, Zhao G, Chao X, Xie L, Wang H. The Characteristic of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of *Klebsiella pneumoniae*. Int J Environ Res Public Health. 28 août 2020;17(17).

- [51] Russo TA, Marr CM. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. Clin Microbiol Rev. 19 juin 2019;32(3)
- [52] Piperaki E-T, Syrogiannopoulos G, Tzouveleakis L, Daikos G. *Klebsiella pneumoniae*. Pediatr Infect Dis J. 29 juin 2017;36.
- [53] Clegg S, Murphy CN. Epidemiology and Virulence of *Klebsiella pneumoniae*. Microbiol Spectr. févr 2016;4(1).
- [54] Silvagni-Gutiérrez H, Rodriguez-Fernández A, Toribio-Calvo B. Septic arthritis due to *Klebsiella oxytoca*. Med Clínica Engl Ed. 1 juill 2017;149.
- [55] Davin-Regli A, Lavigne J-P, Pagès J-M. *Enterobacter* spp.: Update on Taxonomy, Clinical Aspects, and Emerging Antimicrobial Resistance. Clin Microbiol Rev. 18 sept 2019;32(4).
- [56] Cunningham DJ, Leber A. *Enterobacter*, *Cronobacter*, and *Pantoea* Species. In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 20 juin 2021]. p. 824-827.e1. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323401814001407>
- [57] Guérin F. Infections à *Enterobacter cloacae* complex : résistance aux antibiotiques et traitement. J Anti-Infect. oct 2015;17(3):79-89.
- [58] Mahlen SD. *Serratia* Infections: from Military Experiments to Current Practice. Clin Microbiol Rev. 1 oct 2011;24(4):755-91.
- [59] Song E, Mejías A, Antonara S. *Serratia* Species. In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 20 juin 2021]. p. 835-837.e1. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323401814001456>
- [60] Grimont F, Grimont PAD. *Serratia*. In: Bergey's Manual of Systematics of Archaea and Bacteria [Internet]. American Cancer Society; 2015 [cité 25 févr 2021]. p. 1-22. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781118960608.gbm01167>
- [61] Cristina ML, Sartini M, Spagnolo AM. *Serratia marcescens* Infections in Neonatal Intensive Care Units (NICUs). Int J Environ Res Public Health. 20 févr 2019;16(4).
- [62] Chart H. 27 - *Klebsiella*, *enterobacter*, *proteus* and other enterobacteria: Pneumonia; urinary tract infection; opportunist infection. In: Greenwood D, Barer M, Slack R, Irving W, éditeurs. Medical Microbiology (Eighteenth Edition) [Internet]. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2012 [cité 26 févr 2021]. p. 290-7. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780702040894000421>
- [63] Verrall R. *Serratia marcescens*. Infect Control IC. 1 nov 1983;4:469-71.
- [64] Wang Y, Pan X. Bacteria: *Proteus*. In: Encyclopedia of Food Safety. 2013. p. 486-9.

- [65] Barson WJ, Antonara S. 144 - *Proteus*, *Providencia*, and *Morganella* Species. In: Long SS, Prober CG, Fischer M, éditeurs. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases* (Fifth Edition) [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 26 févr 2021]. p. 833-835.e1. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323401814001444>
- [66] Fox-Moon SM, Shirliff ME. Chapter 77 - Urinary Tract Infections Caused by *Proteus mirabilis*. In: Tang Y-W, Sussman M, Liu D, Poxton I, Schwartzman J, éditeurs. *Molecular Medical Microbiology* (Second Edition) [Internet]. Boston: Academic Press; 2015 [cité 26 févr 2021]. p. 1389-400. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123971692000779>
- [67] Rózalski A, Sidorczyk Z, Kotełko K. Potential virulence factors of *Proteus* bacilli. *Microbiol Mol Biol Rev.* 1 mars 1997;61(1):65-89.
- [68] Hamilton AL, Kamm MA, Ng SC, Morrison M. *Proteus* spp. as Putative Gastrointestinal Pathogens. *Clin Microbiol Rev.* juill 2018;31(3).
- [69] Zafar<sup>1</sup> U, Taj M, Nawaz<sup>1</sup> I, Hussain A, Taj<sup>2</sup> I, Ul-Abideen Z, et al. *Proteus mirabilis* as a pathogenic organism. *Int J Biosci IJB.* 27 mars 2019;14.
- [70] Armbruster CE, Mobley HLT, Pearson MM. Pathogenesis of *Proteus mirabilis* Infection. *EcoSal Plus.* févr 2018;8(1).
- [71] Manos J, Belas R. The genera *proteus*, *providencia*, and *morganella*. *Prokaryotes.* 2006;6:245-69.
- [72] Schaffer JN, Pearson MM. *Proteus mirabilis* and Urinary Tract Infections. *Microbiol Spectr.* oct 2015;3(5).
- [73] Kushwaha K, Babu D, Juneja VK. *Proteus*. In: Batt CA, Tortorello ML, éditeurs. *Encyclopedia of Food Microbiology* (Second Edition) [Internet]. Oxford: Academic Press; 2014 [cité 26 févr 2021]. p. 238-43. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123847300002810>
- [74] Koreishi AF, Schechter BA, Karp CL. Ocular Infections Caused by *Providencia rettgeri*. *Ophthalmology.* 1 août 2006;113(8):1463-6.
- [75] Wie S-H. Clinical significance of *Providencia* bacteremia or bacteriuria. *Korean J Intern Med.* mars 2015;30(2):167-9.
- [76] Sipahi OR, Bardak-Ozdemir S, Ozgiray E, Aydemir S, Yurtseven T, Yamazhan T, et al. Meningitis due to *Providencia stuartii*: a case report. *J Clin Microbiol.* 2010;

- [77] O'Hara CM, Brenner FW, Miller JM. Classification, identification, and clinical significance of *Proteus*, *Providencia*, and *Morganella*. *Clin Microbiol Rev.* oct 2000;13(4):534-46.
- [78] Penner J. *Providencia*. In 2015
- [79] Sharma D, Sharma P, Soni P. First case report of *Providencia* *Rettgeri* neonatal sepsis. *BMC Res Notes.* 30 oct 2017;10(1):536.
- [80] Verrall R. *Serratia marcescens*. *Infect Control IC.* 1 nov 1983;4:469-71.
- [81] Yoh M, Matsuyama J, Ohnishi M, Takagi K, Miyagi H, Mori K, et al. Importance of *Providencia* species as a major cause of travellers' diarrhoea. *J Med Microbiol.* 2005;54(11):1077-82.
- [82] Shah MM, Odoyo E, Ichinose Y. Epidemiology and Pathogenesis of *Providencia alcalifaciens* Infections. *Am J Trop Med Hyg.* août 2019;101(2):290-3.
- [83] Liu H, Zhu J, Hu Q, Rao X. *Morganella morganii*, a non-negligent opportunistic pathogen. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* sept 2016;50:10-7.
- [84] Janda JM, Abbott SL. *Morganella*. In: *Bergey's Manual of Systematics of Archaea and Bacteria* [Internet]. American Cancer Society; 2015 [cité 27 févr 2021]. p. 1-7. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781118960608.gbm01155>
- [85] Ward MF, Olson DJ, Taggart M, Grace SF. *Morganella* as a cause of ophthalmia neonatorum. *J AAPOS Off Publ Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus.* févr 2018;22(1):81-2.
- [86] Abdalla J, Saad M, Samnani I, Lee P, Moorman J. Central Nervous System Infection Caused by *Morganella morganii*. *Am J Med Sci.* 1 janv 2006;331(1):44-7.
- [87] Paul S, Newman L, Mubashar Y, Turner P. *Morganella morganii* : a rare cause of early onset neonatal sepsis and meningitis. *Br J Hosp Med.* 2 oct 2020;81:1-3.
- [88] Erlanger D, Assous MV, Wiener-Well Y, Yinnon AM, Ben-Chetrit E. Clinical manifestations, risk factors and prognosis of patients with *Morganella morganii* sepsis. *J Microbiol Immunol Infect.* 1 juin 2019;52(3):443-8.
- [89] Ochoa TJ, O'Ryan M. *Yersinia* Species. In: *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases* [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 20 juin 2021]. p. 846-851.e1. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323401814001481>
- [90] de la Maza L, Pezzlo M, Bittencourt C, Peterson E. *Yersinia*. 15 mai 2020;129-33

- [91] Ditchburn J-L, Hodgkins R. *Yersinia pestis*, a problem of the past and a re-emerging threat. Biosaf Health. 1 sept 2019;1(2):65-70.
- [92] Fredriksson-Ahomaa M, Lindström M, Korkeala H. *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis*. In 2014. p. 164-80.
- [93] Dekker JP, Frank KM. *Salmonella*, *Shigella*, and *Yersinia*. Clin Lab Med. juin 2015;35(2):225-46.
- [94] Demeure C, Carniel E. *Yersinia pestis*. Rev Francoph Lab. sept 2009;2009(415):33-9.
- [95] Robin F, Gibold L, Bonnet R. Résistances naturelles et acquises aux  $\beta$ -lactamines chez les entérobactéries : comment les identifier en pratique quotidienne ? Rev Francoph Lab. sept 2012;2012(445):47-58.
- [96] Nordmann P, Carrer A. Les carbapénèmases des entérobactéries. Arch Pédiatrie. 1 sept 2010;17:S154-62
- [97] Cattoir V. Traitement des infections dues à entérobactéries productrices de carbapénèmases. J Anti-Infect. sept 2014;16(3):99-105.
- [98] Christenson JC. *Salmonella* Infections. Pediatr Rev. 1 sept 2013;34(9):375-83
- [99] Perry RD, Fetherston JD. *Yersinia pestis*--etiologic agent of plague. Clin Microbiol Rev. 1 janv 1997;10(1):35-66.



## Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.



## قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي.
- أن أبجل أساتذتي اللذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفياً لتعاليمهم.
- أن أزاوّل مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفّع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول حميد"



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



أطروحة رقم: 81

سنة: 2021

## العدوى المعوية والتشخيص الوبائي والبكتريولوجي أطروحة

قدمت ونوقشت يوم: .....

من طرف  
الآنسة: دوحان حسنة  
المزداة في 17/06/1996 بالقباب

لنيل شهادة دكتور  
في الصيدلة

الكلمات الأساسية: التشخيص، الامعائيات، علم الاوبئة، الأمراض، العلاج

### أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد: ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد: أحمد كوزي

أستاذ في طب الأطفال

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في علم الكيمياء الحيوية

السيدة: مريامة الشاذلي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

أعضاء