



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Année 2015

Thèse N°92

Les entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre élargi (BLSE) : Profil épidémiologique actuel et conséquences thérapeutiques

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15/06/2015

PAR

M. Solayman AJDAKAR

Né le 05/06/1987 à Tiznit

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Entérobactéries - bêtalactamases à spectre élargi - antibiogramme.

JURY

Mr. S. ZOUHAIR

Professeur de Bactériologie-Virologie

PRESIDENT

Mme. L. ARSALANE

Professeur agrégé de Bactériologie-Virologie

RAPPORTEUR

Mr. M. CHAKOUR

Professeur d'Hématologie

Mr. M. ZYANI

Professeur agrégé de Médecine Interne

JUGES

Mme. K. ZAHLANE

Professeur agrégé de Bactériologie-Virologie





Serment d'hypocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





LISTE DES PROFESSEURS

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyen Honoraire: Pr Badie Azzaman MEHADJI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyen à la recherche et la coopération : Pr.Ag. Mohamed AMINE
Secrétaire Générale : Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMALLahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANSOURINadia	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
BOUMZEBRADrissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUDOUNISaid Mohammed	Urologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie

CHABAALaila	Biochimie	NAJEBYoussef	Traumato- orthopédie
CHELLAKSaliha(Militaire)	Biochimie- chimie	OULADSAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHOULLI MohamedKhaled	Neuro pharmacologie	RAJIAbdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
ELFIKRI Abdelghani (Militaire)	Radiologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	YOUNOUSSaid	Anesthésie-réanimation
FIKRY Tarik	Traumato- orthopédie A		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil (Militaire)	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AGHOUTANE EI Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha (Militaire)	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie

AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
AIT ESSI Fouad	Traumato- orthopédie B	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALAOUI Mustapha (Militaire)	Chirurgie- vasculaire péripherique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHOUCANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KOULALI IDRISSE Khalid (Militaire)	Traumato- orthopédie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed (Militaire)	Ophtalmologie
ARSALANE Lamiae (Militaire)	Microbiologie -Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BEN DRISS Laila (Militaire)	Cardiologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENJILALI Laila	Médecine interne	MEJDANE Abdelhadi (Militaire)	Chirurgie Générale
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BOUCHENTOUF Rachid (Militaire)	Pneumo- phtisiologie	MOUFID Kamal (Militaire)	Urologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation

BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	QACIF Hassan (Militaire)	Médecine interne
CHAFIK Aziz (Militaire)	Chirurgie thoracique	QAMOUSS Youssef (Militaire)	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RADA Noureddine	Pédiatrie A
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL BARNI Rachid (Militaire)	Chirurgie- générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine (Militaire)	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ADALI Nawal	Neurologie	FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique

ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	GHAZI Mirieme (Militaire)	Rhumatologie
AISSAOUI Younes (Militaire)	Anesthésie – réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie – Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said (Militaire)	Médecine interne
ARABI Hafid (Militaire)	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine (Militaire)	Psychiatrie
ATMANE El Mehdi (Militaire)	Radiologie	LAHKIM Mohammed (Militaire)	Chirurgie générale
BAIZRI Hicham (Militaire)	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed (Militaire)	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar (Militaire)	Traumatologie – orthopédie
BELHADJ Ayoub (Militaire)	Anesthésie – Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed (Militaire)	Oto-Rhino – Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUHSINE Abdelilah (Militaire)	Radiologie
BENLAI Abdeslam (Militaire)	Psychiatrie	NADOUR Karim(Militaire)	Oto-Rhino – Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
DAROUASSI Youssef (Militaire)	Oto-Rhino – Laryngologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua (Militaire)	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERGHINI Issam (Militaire)	Anesthésie – Réanimation

EL HARRECH Youness (Militaire)	Urologie	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef (Militaire)	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid (Militaire)	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed (Militaire)	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI El Moustafa (Militaire)	Parasitologie Mycologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah (Militaire)	Chirurgie Thoracique



Dédicaces

The image features a decorative, ornate frame with a central focus on the word "Dédicaces". The frame is composed of two horizontal lines with intricate scrollwork and flourishes at the top and bottom centers, and curved, scroll-like ends on the left and right sides. The word "Dédicaces" is written in a bold, italicized serif font, centered within the frame. The entire graphic is rendered in black lines on a plain white background.

J'ai l'immense honneur de dédier ce travail à tous ceux qui me sont chers :

À ma très chère maman JAMAL Mina, pour ta bonté, ta tendresse, tes prières et ta bénédiction qui m'ont été d'un grand secours.

À mon très cher père AFDAKAR Mohamed qui a toujours été pour moi, l'exemple de l'honnêteté, de la persévérance et de la loyauté.

À mes deux sœurs Fadoua et Salma et à mon cher frère Youssef toujours à mes côtés dans les bons comme dans les mauvais moments.

À mon beau-frère Abderrahman ainsi que mes merveilleux neveux Yassine Imane et Soufiane loin des yeux mais toujours près de mon cœur.

À ma très chère femme Hassna Khaldi, à qui j'exprime toute ma reconnaissance et ma profonde gratitude, et à toute la famille Khaldi.



*À tous mes chers amis Mohamed
Elbouderkoui, Aderrak, Derkaoui, Salima, Asri,
Hayat, ElAzher, Mounia, Yassine, Khalid,
Abdelhamid, Ahmed, Nabil, Rachid, ...*

*À la 12ème promotion des médecins internes et
à tous les Amimiens.*

*À tous les médecins résidents et internes du
service d'ophtalmologie.*

*Aux personnes que j'ai côtoyées au cours de
mon parcours médical dans les différents services sans
distinction.*

*Et à tous ceux à qui ma réussite tient à
cœur !*





Remerciements

A Notre Maître et Président de Jury :

Monsieur le Professeur ZOUHAIR Saïd

Qui m'a fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Je vous exprime par ces quelques mots mon profond respect et ma reconnaissance de m'avoir permis de réaliser ce travail.

Je vous remercie infiniment pour votre aide ainsi que votre disponibilité et votre soutien tout au long de cette expérience enrichissante.

A Mon Maître et Rapporteur de thèse :

Madame le Professeur ARSALANE Lamiae

Un Grand merci pour m'avoir donné le privilège de diriger ce travail.

Je vous remercie de m'avoir guidé et aidé avec toute votre énergie et votre grande passion.

Vos qualités scientifiques, pédagogiques et humaines m'ont profondément ému et resteront pour moi un exemple à suivre.

Merci de m'avoir fait découvrir et aimer l'univers de la Microbiologie.

A Mon Maître et Juge :

Monsieur le Professeur CHAKOUR Mohammed

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Je vous exprime ici mes remerciements sincères et mon profond respect.

A Mon Maître et Juge :

Monsieur le Professeur ZYANIMohammed

C'est un très grand honneur que vous ayez accepté de siéger parmi notre honorable jury.

C'est pour nous l'occasion de vous témoigner respect et grande considération.

A Mon Maître et Juge :

Madame le Professeur ZAHLANEKawtar

C'est un très grand honneur que vous ayez accepté de siéger parmi notre honorable jury.

Je vous exprime ici mes remerciements sincères, mon admiration et mon profond respect.

A Mon Maître:

Monsieur le Professeur Assistant Kamouni Youssef

Je vous exprime ici mes remerciements sincères et mon profond respect pour votre soutien et vos remarques pertinentes.



Liste des abréviations

Liste des abréviations

°C	: Degré Celsius
AMC	: Amoxicilline
AN	: Amikacine
BCP	: Bromocrésol pourpre
BGN	: Bacille à Gram négatif
BGP	: Bacille à Gram positif
BLSE	: Bêtalactamase à spectre étendu
BMR	: Bactéries multirésistantes
C1G	: Céphalosporine de 1 ^{ère} génération
C2G	: Céphalosporine de 2 ^{ème} génération
C3G	: Céphalosporine de 3 ^{ème} génération
C4G	: Céphalosporines de 4 ^{ème} génération
CASFM	: Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie
CIP	: Ciprofloxacine
CLED	: Cystine Lactose Electrolyte Deficient
CMI	: Concentration minimale inhibitrice
CTX	: Céfotaxime
CTX-M	: Céfotaximase-Munich
EBLSE	: Entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre étendu
EDTA	: Ethylenediamin tetraacetic acid (acide éthylènediaminetétraacétique)
EUCAST	: Comité Européen des Antibiogrammes
ECBU	: Examen cyto bactériologique des urines
GN	: Gentamicine
H2S	: Sulfure d'Hydrogène
HMA	: Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

IPM	: Imipénème
KF	: Céfalotine
CAZ	: Ceftazidime
MBL	: Métallo-bêtalactamases
ONPG	: Ortho-Nitro-Phényl Galactopyranoside
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PDP	: Prélèvement bronchique distal protégé
PIP	: Pipéracilline
PLP	: Protéines liant les pénicillines
SXT	: Triméthoprime sulfaméthoxazole
TDA	: Tryptophane désaminase
TIC	: Ticarcilline
TZP	: Pipéracilline-Tazobactam
VP	: Voges-Proskauer



Sommaire

INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	4
I. LIEU D'ÉTUDE:	5
II. PERIODE D'ÉTUDE :	5
III. TYPE D'ÉTUDE.....	5
IV. NATURE DES PRELEVEMENTS ETUDIÉS :	5
V. SERVICES ORIGINAIRES DES SOUCHES :	5
VI. CRITERES D'INCLUSION :	6
VII. CRITERES D'EXCLUSION :	6
VIII. ISOLEMENT ET IDENTIFICATION DES BACTERIES	6
IX. ÉTUDE DE LA SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES :	8
1. <i>Méthode automatique</i> :	8
2. <i>Antibiogramme standard: Méthode de la diffusion en milieu gélosé.</i>	10
X. DETECTION DU CARACTERE BLSE :	10
1. <i>Test de synergie</i> :	10
2. <i>Méthode des disques combinés</i> :	12
3. <i>Test à la Cloxacilline</i> :	12
3.1. Principe:	12
3.2. Technique :	12
XI. ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES	13
RESULTATS	14
I. REPARTITION GLOBALE DES ENTEROBACTERIES ISOLEES SELON LES ESPECES BACTERIENNES	15
II. FREQUENCE D'ISOLEMENT DES EBLSE AU SEIN DES ENTEROBACTERIES ISOLEES	16
III. REPARTITION DES EBLSE SELON LE SEXE DES PATIENTS	17
IV. REPARTITION DES EBLSE SELON LES SERVICES D'ISOLEMENT.	18
V. REPARTITION DES EBLSE SELON LA NATURE DES PRELEVEMENTS	20
VI. REPARTITION GLOBALE DES EBLSE SELON LES ESPECES BACTERIENNES	21
VII. FREQUENCE DES EBLSE AU SEIN DE LEURS ESPECES BACTERIENNES	22
VIII. ÉVOLUTION DES EBLSE SELON LES ANNEES D'ÉTUDE	23
IX. PROFIL DE CO-RESISTANCES GLOBALES DES EBLSE AUX ANTIBIOTIQUES	25
X. PROFIL DE CO-RESISTANCE DE <i>KLEBSIELLA PNEUMONIAE</i> BLSE AUX ANTIBIOTIQUES	27

XI.	PROFIL DE CO-RESISTANCE DE <i>ESCHERICHIA COLI</i> BLSE AUX ANTIBIOTIQUES	29
XII.	ÉVOLUTION DES ESPECES BACTERIENNES ISOLEES SELON LES ANNEES D'ETUDE	31
XIII.	ÉVOLUTION DE LA FREQUENCE DES EBLSE SELON LES ANNEES D'ETUDE	33
	DISCUSSION	34
I.	RAPPELS.....	35
1.	<i>Les entérobactéries</i> :	35
1.1.	Définition :	35
1.2.	Classification	35
1.3.	Caractères morphologiques.....	37
1.4.	Caractères culturels.....	37
1.5.	Caractères biochimiques	38
1.6.	Caractères antigéniques :	40
2.	<i>Mécanismes de résistance des entérobactéries aux antibiotiques</i> :	41
2.1.	La résistance des entérobactéries aux bêtalactamines	41
2.1.1.	Définition des Bêtalactamines.....	41
2.1.2.	Mode d'action des bêtalactamines	42
2.1.3.	Mécanisme de résistance des entérobactéries aux bêtalactamines	44
a:	Résistance naturelle ou phénotype « sauvage »:.....	44
b:	Résistance acquise ou phénotypes « résistants »:	46
3.	<i>Les bêtalactamases à spectre étendu</i>	48
3.1.	Historique	48
3.2.	Mécanisme d'action	49
3.3.	Résistance multiple aux antibiotiques	50
3.4.	Classification d'Amblar	50
II.	DISCUSSION DES RESULTATS.....	53
	CONCLUSION.....	63
	RESUMES	65
	BIBLIOGRAPHIE.....	69



Introduction

Les entérobactéries forment une vaste famille de bacilles à Gram négatif regroupés en plusieurs genres et espèces. Tous ces germes ont en commun leur localisation préférentielle au niveau du système digestif, d'où leur appellation « entérobactéries » [1,2]. Ces bactéries occupent une place importante en pathologie humaine et constituent plus de 80% des germes isolés au laboratoire de Biologie médicale. La fréquence, la gravité des infections communautaires ou nosocomiales dont ces bactéries peuvent être responsables (septicémies, infections nosocomiales, méningites...), traduisent des difficultés de prise en charge liées principalement à leur résistance aux antibiotiques [3]. Les entérobactéries sont en effet, capables de produire des enzymes inactivant les bêtalactamines, y compris celles de large spectre comme les céphalosporines de 3^{ème} génération [4]. Du fait de l'élargissement de leur spectre d'activité, ces enzymes ont été appelées «Bêtalactamases à spectre étendu» (BLSE), et à ce jour de nombreuses BLSE (> 230) ont été décrites à travers le Monde représentant un problème majeur de santé publique [5]. Les souches productrices de BLSE sont en effet, souvent associées à des épidémies nosocomiales, notamment en unités de soins intensifs et s'accompagnent fréquemment d'une multirésistance aux différentes classes thérapeutiques [6]. Les infections causées par ces bactéries sont généralement associées à une morbidité et une mortalité élevées, à une prolongation de la durée de l'hospitalisation et à une augmentation des coûts de traitement [7,8]. Par ailleurs, jusqu'aux années 2000, la diffusion des entérobactéries productrices de BLSE concernait essentiellement le milieu hospitalier [9,10]. Mais aujourd'hui, ces bactéries sont de plus en plus isolées même en milieu communautaire [11].

La maîtrise de la diffusion de ces bactéries multirésistantes constitue donc une priorité. Peu de données actualisées permettent de définir l'ampleur de ce phénomène au niveau de la région de Marrakech et d'évaluer les actions de lutte contre ce fléau. L'objectif de cette étude est de relater, à travers une étude rétrospective de 4 ans (2010 à 2013), l'évolution récente du profil épidémiologique des entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre étendu (EBLSE),

Les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE):

Profil épidémiologique actuel et conséquences thérapeutiques

isolées au niveau du laboratoire de Bactériologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech (HMA), d'évaluer leurs niveaux de résistance aux antibiotiques et d'établir les conséquences en matière de traitement des infections à EBLSE.



Matériels et Méthodes

I. Lieu d'étude:

Notre étude a été menée au sein du laboratoire de microbiologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech (HMA).

II. Période d'étude :

L'étude a été conduite du 1er Janvier 2010 au 31 Décembre 2013.

III. Type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective. Les données ont été recueillies à partir des registres du service.

IV. Nature des prélèvements étudiés :

Les souches ont été isolées de différents prélèvements: Pus, Urines (ECBU), Cathéters, hémocultures, prélèvements génitaux, prélèvements respiratoires, liquides de ponctions (liquide céphalo-rachidien, d'ascite, pleural) et matériel d'ostéosynthèse.

V. Services originaires des souches :

Les prélèvements ont été adressés par les différents services de l'hôpital à savoir : Cardiologie, Chirurgie générale, Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie, Chirurgie vasculaire, Dermatologie, Médecine Interne, Neurochirurgie, ORL, Pneumologie, Réanimation, Traumatologie-orthopédie, Urgences et Urologie.

VI. Critères d'inclusion:

L'étude a porté sur tous les prélèvements bactériologiques à visée diagnostique reçus au laboratoire de microbiologie de l'HMA, provenant de patients hospitalisés dans les différents services de notre établissement ou consultant à titre externe.

VII. Critères d'exclusion :

- ✓ Prélèvements effectués dans le cadre d'une enquête épidémiologique.
- ✓ Souches redondantes (les doublons).

VIII. Isolement et identification des bactéries

Les prélèvements sont ensemencés selon leur nature et le site infectieux, sur milieux de culture enrichis (gélose au sang cuit supplémenté en vitamines, gélose au sang frais) et/ ou sélectifs (CLED ou BCP) pour l'isolement des entérobactéries. L'incubation se fait à 37°C pendant 24H.

L'identification des souches bactériennes a été basée sur l'étude des caractères de la famille (bacilles à Gram négatif non exigeants, métabolisme fermentaire, aéro-anaérobies, nitrate réductase positive, oxydase négative), leurs caractères morphologiques, culturels et biochimiques. L'identification précise des entérobactéries (genre et espèce) a été réalisée par méthode automatisée sur Phoenix 100 (Becton Dickinson) qui permet en même temps la détermination de la sensibilité à un panel d'antibiotiques par la méthode des concentrations minimales inhibitrices (CMI) ou à l'aide de galeries Api 20 E (Biomérieux). La détection des phénotypes de résistance a été complétée par la méthode conventionnelle de diffusion des disques en milieu gélosé; Les critères de lecture et d'interprétation sont ceux du CA-SFM/EUCAST 2015.

Les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE):
 Profil épidémiologique actuel et conséquences thérapeutiques

Tableau I : Différents antibiotiques testés pour l'antibiogramme d'une entérobactérie [12]

Bêta-lactamines	Pénicillines	Ampicilline : AMP Amoxicilline : Amx Ticarcilline : TIC Pipéracilline : PIP Mécillinam : Mec
	Carbapénèmes	Imipénème : IMP Ertapénème : ERT
	Monobactame	Aztréonam : AZT
	Inhibiteurs de bêta-lactamase	Amoxicilline-Acide clavulanique : AMC Ticarcilline Acide-Clavulanique : TCC Pipéracilline-Tazobactam TZP
	Céphalosporines	Céfalotine(C1G) KF Céfoxitine(C2G) FOX Ceftriaxone (C3G) CRO Céfotaxime(C3G) CTX Ceftazidime(C3G) CAT
Aminosides		Gentamicine (G) Tobramycine (Tob) Amikacine (AK)
Quinolones		Acide Nalidixique(AN) Ciprofloxacine (Cip)
AUTRES		Triméthoprim-Sulfaméthoxazole(Sxt) Colistine (Ct) Fosfomycine (Fos)

IX. Étude de la sensibilité aux antibiotiques :

Pour chaque souche, la sensibilité a été déterminée par un antibiogramme automatisé (BD Phoenix®) en milieu liquide, ou par antibiogramme standard par écouvillonnage selon la méthode de diffusion en milieu gélosé Mueller–Hinton (Tableau I).

1. Méthode automatique :

Le Phoenix® est l'automate d'analyse utilisé en routine au laboratoire de l'HMA (Figure 1). C'est un système d'identification automatisé qui permet en plus de l'identification précise des souches bactériennes (genre et espèce), la détermination de leur sensibilité à une large gamme d'antibiotiques par la méthode des CMI (concentrations minimales inhibitrices).



Figure 1 : Le Phoenix® 100 de Becton Dickinson est l'automate d'analyse utilisé en routine au laboratoire de l'HMA.

2. Antibiogramme standard: Méthode de la diffusion en milieu gélosé.

Une ou plusieurs boîte(s) selon les cas, contenant le milieu Mueller–Hinton spécifiquement destiné à cette méthode, sont inoculées par inondation à l'aide de la suspension bactérienne préalablement calibrée. Les disques imprégnés d'antibiotiques sont alors disposés à la surface de la gélose et l'antibiotique diffuse très rapidement de manière concentrique autour de chaque disque. Les boîtes peuvent alors être mises en incubation à 37°C dans les conditions requises (atmosphère ambiante, sous tension réduite en O₂, en anaérobiose...).

La lecture consiste à mesurer les diamètres d'inhibition de la culture autour de chaque disque manuellement (double décimètre ou pied à coulisse).

X. Détection du caractère BLSE :

Pour chaque éventuelle EBLSE détectée par l'automate, une détection de la production des BLSE a été réalisée par la recherche d'une synergie sur milieu gélosé Mueller–Hinton.

1. Test de synergie :

Le test de synergie repose sur l'inhibition partielle de la BLSE par les inhibiteurs des pénicillinases comme l'acide clavulanique. La recherche du phénotype BLSE est réalisée sur l'antibiogramme en plaçant les disques de CTX (30 µg) et de CAZ (30 µg) à une distance de 20–30 mm (de centre à centre) d'un disque d'amoxicilline / acide clavulanique (20/10 µg). Ceci permet de mettre en évidence (après incubation de 24 h à 37°C) une augmentation très nette du diamètre d'inhibition des disques contenant les C3G en regard du disque contenant l'acide clavulanique / amoxicilline, prenant ainsi la forme d'un « bouchon de champagne » pour les souches productrices de BLSE (Figure 2).

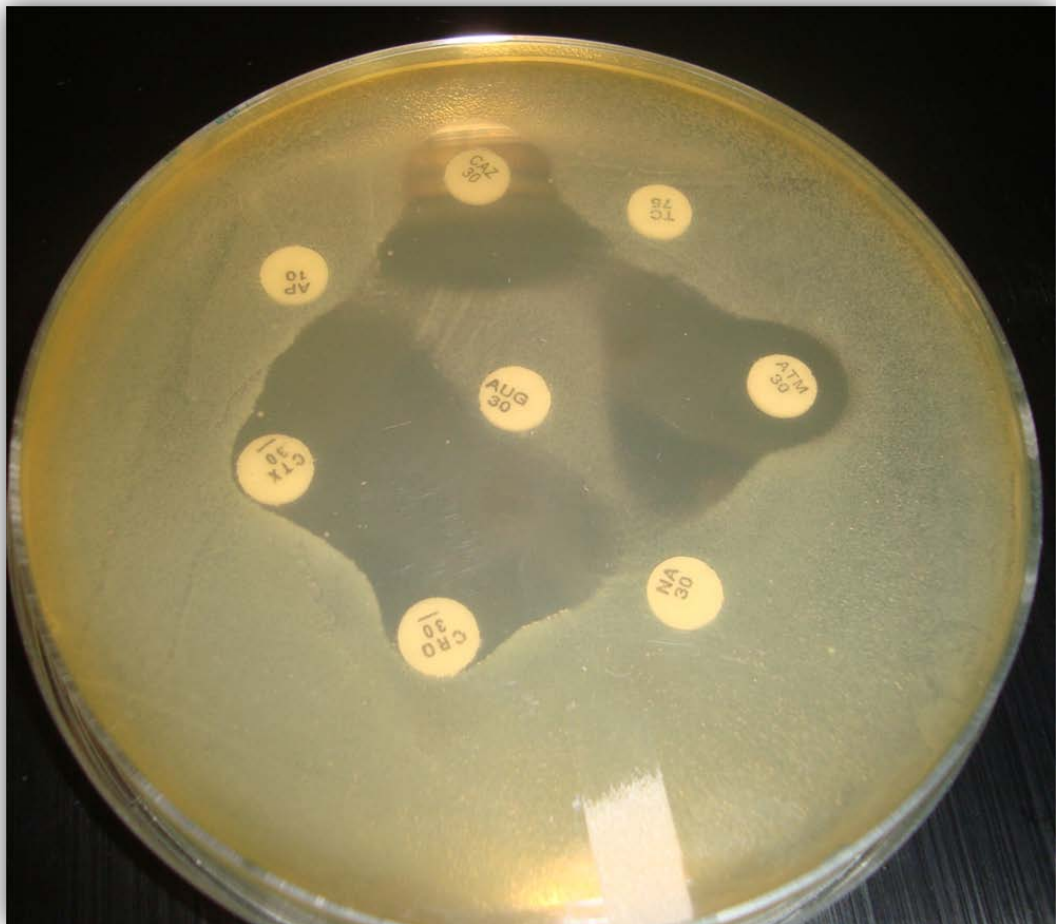


Figure 2 : Test de synergie positif (aspect en « bouchon de champagne »).
(*Laboratoire Bactériologie HMA*)

2. Méthode des disques combinés :

Cette méthode consiste à placer sur une gélose Mueller–Hinton préalablement inoculée avec une suspension bactérienne ajustée à 0,5 Mac Farland, 2 couples d'antibiotiques ; un disque de CTX en regard d'un disque de CTX / acide clavulanique à une distance de 25 mm (de centre à centre), et un disque de CAZ en regard d'un disque de CAZ / Acide clavulanique (même distance).

Une augmentation \geq à 5 mm du diamètre d'inhibition des disques contenant l'acide clavulanique par rapport à ceux qui n'en contiennent pas, est en faveur de la présence d'une BLSE.

3. Test à la Cloxacilline :

3.1. Principe:

Sur un milieu Mueller–Hinton pour antibiogramme, l'ajout de la Cloxacilline inhibe très fortement les céphalosporines de la classe A d'Amber. Ce test permet alors d'identifier une BLSE associée à une céphalosporinase déréprimée. La comparaison des boîtes de Pétri contenant la Cloxacilline sur le milieu Mueller–Hinton note la restauration de l'activité des bêta-lactamases et l'apparition de l'image de synergie en bouchon de champagne, confirmant la présence d'un tel mécanisme de résistance [13,14].

3.2. Technique :

La Cloxacilline, inhibiteur de céphalosporinases, est incorporée dans la gélose Mueller–Hinton. Un disque contenant la ticarcilline / acide clavulanique est placé au centre et à 20 mm de celui-ci sont placés les disques de CAZ et de CTX.

Les souches productrices de BLSE présentent une synergie entre les disques de CTX et/ou CAZ et le disque ticarcilline / acide clavulanique.

XI. Analyse statistique des données

L'exploitation informatique des données a été faite à l'aide du logiciel Access et Excel (Office 2010 de Microsoft) et SPSS (IBM company).



Résultats

I. Répartition globale des Entérobactéries isolées selon les espèces bactériennes

Deux mille cinq cent soixante-trois (2563) entérobactéries ont été isolées pendant la période d'étude allant du 1^{er} Janvier 2010 au 31 Décembre 2013, avec une prédominance d'*Escherichia coli* qui a représenté 65% de l'ensemble (n=1657), suivie de *Klebsiella pneumoniae* (18% (n= 474)), de *Proteus mirabilis* (5% (n= 136)), d'*Enterobacter cloacae* avec 129 souches soit 5%, de *Klebsiella oxytoca* avec 42 souches soit 2%, d'*Enterobacter aerogenes* avec 25 souches soit 1% ; les autres entérobactéries ont constitué 4%, soit 100 souches (Tableau II).

Tableau II : Répartition globale des Entérobactéries isolées selon les espèces bactériennes

Bactéries	Nombre	Pourcentage (%)
<i>Escherichia coli</i>	1657	65
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	474	18
<i>Proteus mirabilis</i>	136	5
<i>Enterobacter cloacae</i>	129	5
<i>Klebsiella oxytoca</i>	42	2
<i>Enterobacter aerogenes</i>	25	1
Autres	100	4
Total	2563	100

II. Fréquence d'isolement des EBLSE au sein des entérobactéries isolées

Sur les 2563 entérobactéries isolées, les entérobactéries sécrétrices de BLSE ont représenté 13% (345/2563) (Figure 3).

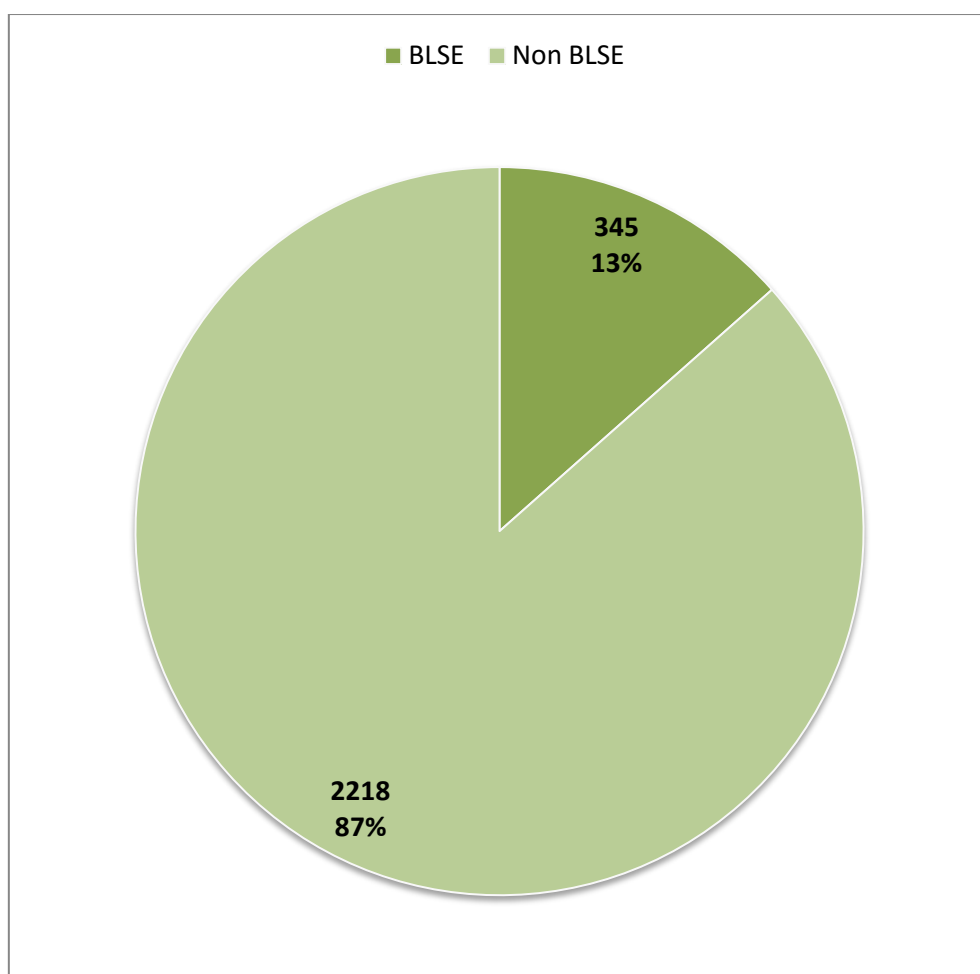


Figure 3 : Fréquence d'isolement des EBLSE au sein des entérobactéries isolées

III. Répartition des EBLSE selon le sexe des patients

La répartition des entérobactériessécrétrices de BLSE selon le sexe, montre une prédominance masculine (65%) : 224 souches BLSE proviennent du sexe masculin, alors que seulement 121 EBLSE proviennent du sexe féminin, soit 35% (Figure 4).

Ainsi le sexe ratio est de : 1,86.

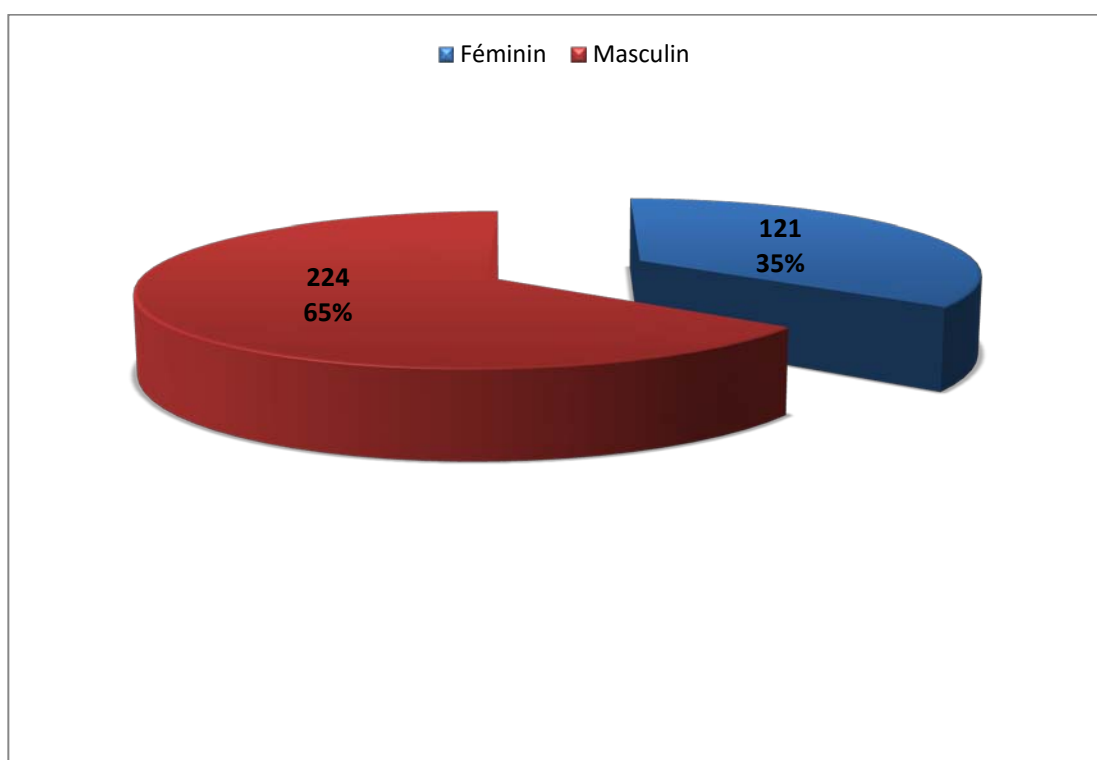


Figure 4 : Répartition des EBLSE selon le sexe des patients.

IV. Répartition des EBLSE selon les services d'isolement.

Le laboratoire de microbiologie de l'hôpital militaire draine les prélèvements de différents services : service de médecine où sont regroupées plusieurs spécialités : le service de réanimation, de cardiologie, de médecine interne, de rhumatologie, de cardiologie, etc., les services de chirurgies : chirurgie générale, cardio-vasculaire, thoracique, traumatologie-orthopédie, urologique,

Des prélèvements provenant de patients consultant en ambulatoire parviennent également dans notre laboratoire.

Au total, 85% (n=294) des EBLSE ont été isolées de prélèvements provenant de patients hospitalisés : 34% (n=116) proviennent des services de chirurgie ; 20% (n=69) du service de réanimation ; 31% (n=109) des autres services de médecine (Figure 5).

Seulement 15% (n=51) des souches isolées proviennent de prélèvements externes (Figure 5).

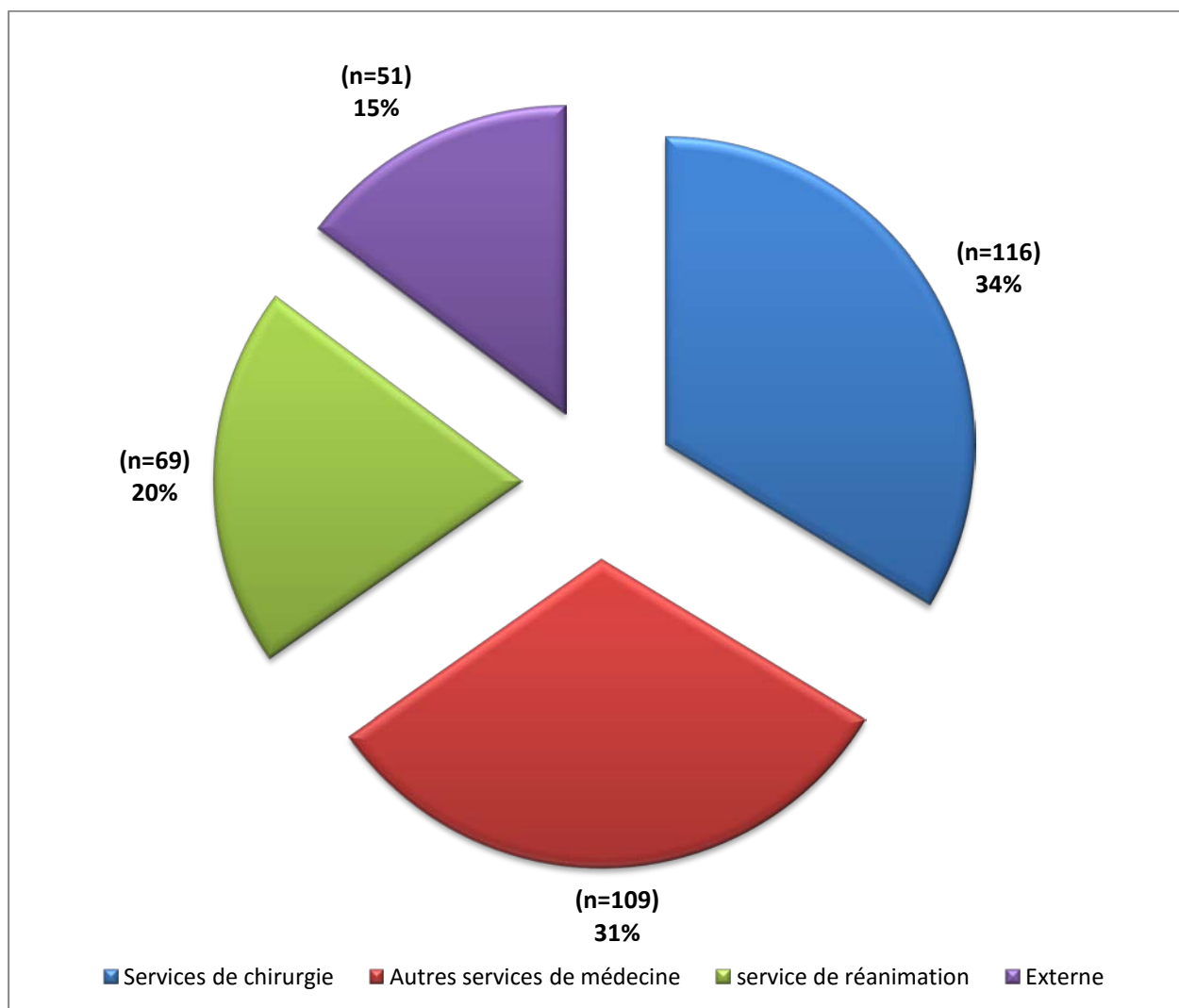


Figure 5 Répartition des EBLSE selon les services d'isolement.

V. Répartition des EBLSE selon la nature des prélèvements

La répartition des EBLSE selon la nature des prélèvements montre une prédominance des examens cyto-bactériologiques des urines (ECBU) avec 275 EBLSE, soit 80%, suivis des prélèvements des sites opératoires (pus) qui représentent 11% soit 40 EBLSE, des PDP (Prélèvements distaux protégés) qui représentent 3% soit 11 souches, d'hémocultures qui représentent 3%, soit 9 souches. Sur les autres sites infectieux, 11 souches d'EBLSE ont été identifiées, soit 3% (Figure 6).

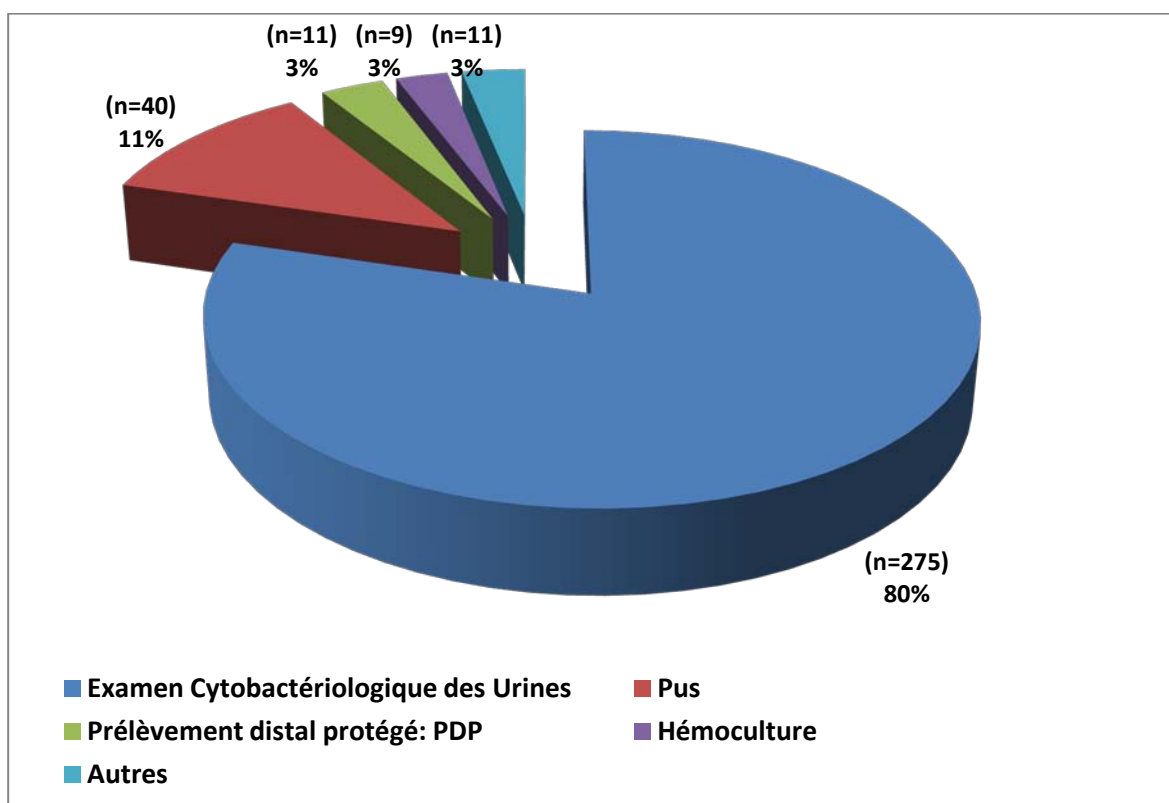


Figure 6 Répartition des EBLSE selon la nature des prélèvements

VI. Répartition globale des EBLSE selon les espèces bactériennes

La répartition des EBLSE selon les espèces bactériennes montre une prédominance de *Klebsiella pneumoniae*, représentant 41% soit 141 souches, suivies d'*Escherichia coli* qui représente 39% avec 133 souches, d'*Enterobacter cloacae* avec 12%, soit 40 souches, de *Klebsiella oxytoca* avec 2% soit 7 souches. Les souches de *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens* et *Enterobacter aerogenes* représentent chacune 1% des EBLSE, avec successivement, 4, 4 et 3 souches. Les autres souches bactériennes représentent 4% avec 13 souches d'EBLSE (Tableau III).

Tableau III : Répartition globale des EBLSE selon les espèces bactériennes

Bactéries	Pourcentage (%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	41 (n=141)
<i>Escherichia coli</i>	39 (n=133)
<i>Enterobacter cloacae</i>	12 (n=40)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2 (n=7)
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (n=4)
<i>Serratia marcescens</i>	1 (n=4)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1 (n=3)
Autres	4 (n=13)
Total	100 (n=345)

VII. Fréquence des EBLSE au sein de leurs espèces bactériennes

La fréquence d'isolement des EBLSE au sein de chaque espèce bactérienne montre une fréquence importante au sein de *Serratia marcescens* avec 36% (4/11), suivie de *Enterobacter cloacae* avec 31% (40/129), de *Klebsiella pneumoniae* avec 30% (141/474), de *Klebsiella oxytoca* avec 17% (7/42), de *Enterobacter aerogenes* avec 12%, de *Escherichia coli* avec 8% (133/1656), de *Proteus mirabilis* avec 3% (Tableau IV).

Tableau IV : Fréquence des EBLSE au sein de leurs espèces bactériennes

Étiquettes de lignes	Nombre total des souches isolées	EBLSE	Fréquence (%)
<i>Serratia marcescens</i>	11	4	36
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	474	141	30
<i>Enterobacter cloacae</i>	129	40	31
<i>Escherichia coli</i>	1656	133	8
<i>Klebsiella oxytoca</i>	42	7	17
<i>Proteus mirabilis</i>	136	4	3
<i>Enterobacter aerogenes</i>	25	3	12
Autres	90	13	14
Total	2563	345	13

VIII. Évolution des EBLSE selon les années d'étude

En 2010, 708 souches d'entérobactéries ont été isolées dont 85 souches sécrétrices de BLSE, soit une fréquence de 12% (Tableau V).

En 2011, sur les 639 souches d'entérobactéries isolées, 91 souches étaient sécrétrices de BLSE, soit 14% (Tableau V).

En 2012, 80 souches d'entérobactéries sécrétrices de BLSE ont été isolées, sur un total de 622 entérobactéries, soit une fréquence de 13 % (Tableau V).

En 2013, 594 entérobactéries ont été isolées dont 89 souches sécrétrices de BLSE, soit une fréquence de 15% (Tableau V).

On note, une diminution du nombre des entérobactéries isolées selon les années, allant de 708 entérobactéries isolées en 2010 à 594 seulement en 2013, alors que la tendance générale de la fréquence d'isolement des EBLSE est en nette augmentation, allant de 12% en 2010, à 15% en 2013 (Figure 7).

Les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE):
Profil épidémiologique actuel et conséquences thérapeutiques

Tableau V : Évolution des EBLSE selon les années d'étude

Années	Total des entérobactéries	Nombre des BLSE	Fréquence des EBLSE (%)
2010	708	85	12
2011	639	91	14
2012	622	80	13
2013	594	89	15
Total	2563	345	13

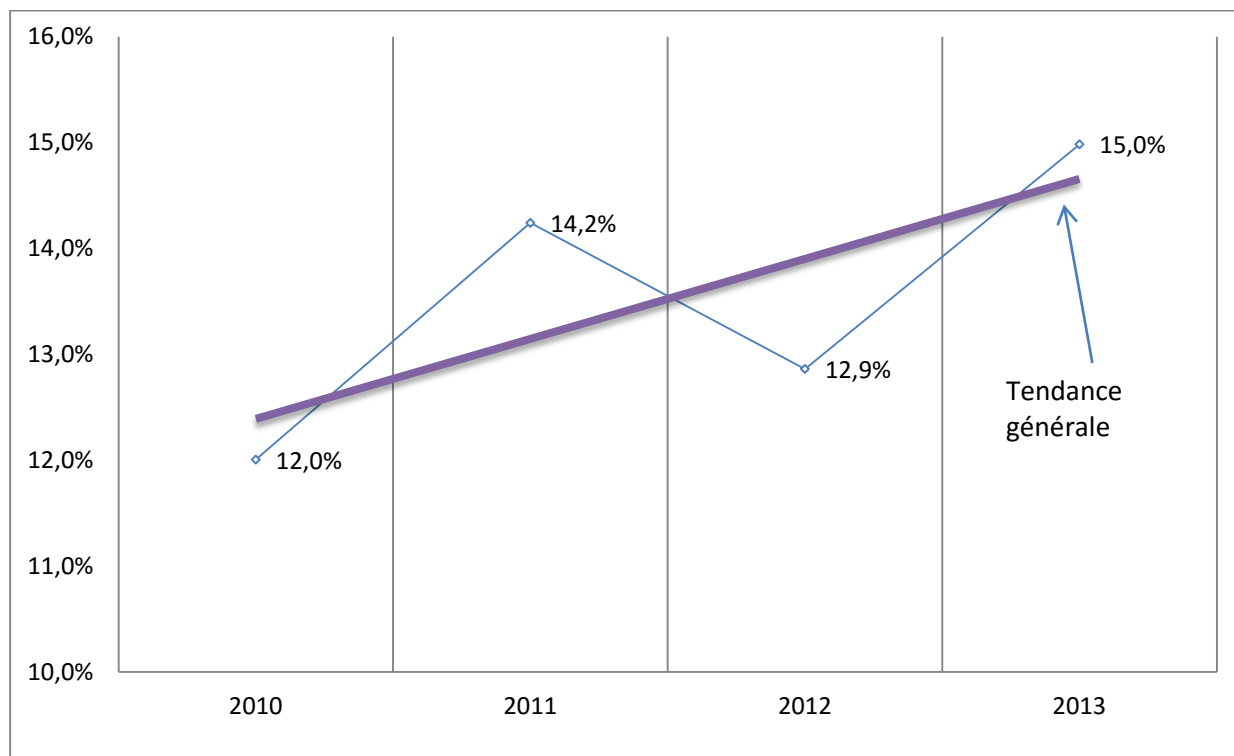


Figure 7 : Tendance générale de l'évolution des EBLSE selon les années d'étude

IX. Profil de co-résistances globales des EBLSE aux antibiotiques

75% (260 souches) des EBLSE isolées étaient résistantes à la Gentamicine, 82% à la Tobramycine (284 souches), 39% (133 souches) à l'Amikacine, 80% (277 souches) à la Ciprofloxacine, 9% (32 souches) à l'Imipénème, 78% (270 souches) au cotrimoxazole, 54% (185 souches) à la Nitrofurantoïne, 25% (87 souches) à la Fosfomycine (Figure 8).

Les EBLSE conservent une bonne sensibilité aux carbapénèmes; en effet 91% des souches étaient sensibles à l'Imipénème, 75% des souches étaient sensibles à la Fosfomycine, et 61% à l'Amikacine (Figure 8).

Les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE):
Profil épidémiologique actuel et conséquences thérapeutiques

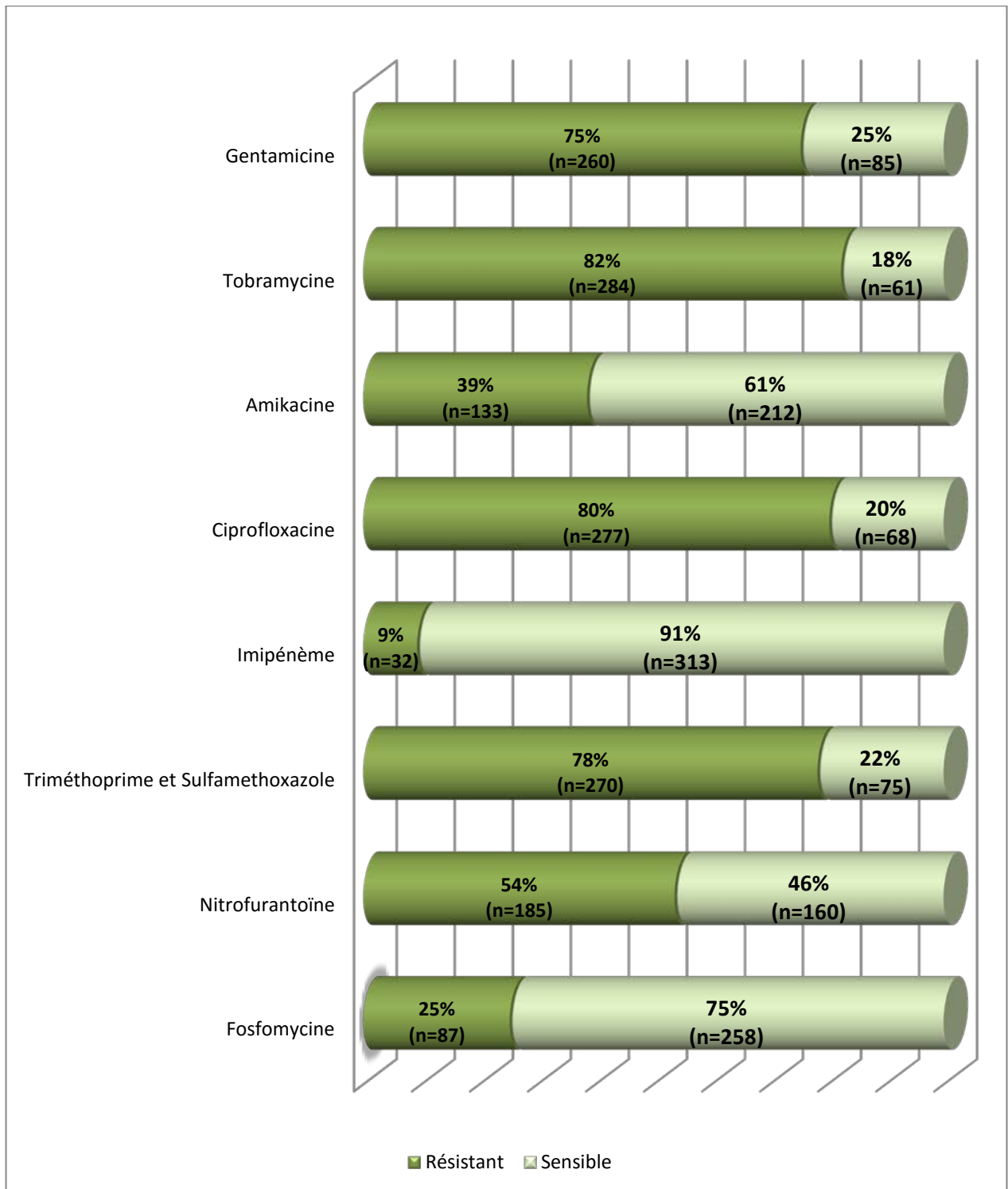


Figure 8 : Profil deco-résistances globales des EBLSE aux antibiotiques

X. Profil de co-résistance de *Klebsiella pneumoniae* BLSE aux antibiotiques

Sur les 141 souches de *Klebsiella pneumoniae* isolées, 126 étaient résistantes à la Tobramycine soit 88%, 124 à la Gentamicine soit 88%, 116 au Cotrimoxazole soit 82%, 113 à la Ciprofloxacine soit 80%, 95 à la Nitrofurantoïne soit 67%, 48 à l'Amikacine soit 34%, 41 à la Fosfomycine soit 29%, et 16 à l'Imipénème soit 11% (Figure 9).

Les souches étaient plus sensibles à l'Imipénème, avec un taux de sensibilité de 89%, suivie de la Fosfomycine avec un taux de 71%, de l'Amikacine avec un taux de 66% (Figure 9).

Les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE):
Profil épidémiologique actuel et conséquences thérapeutiques

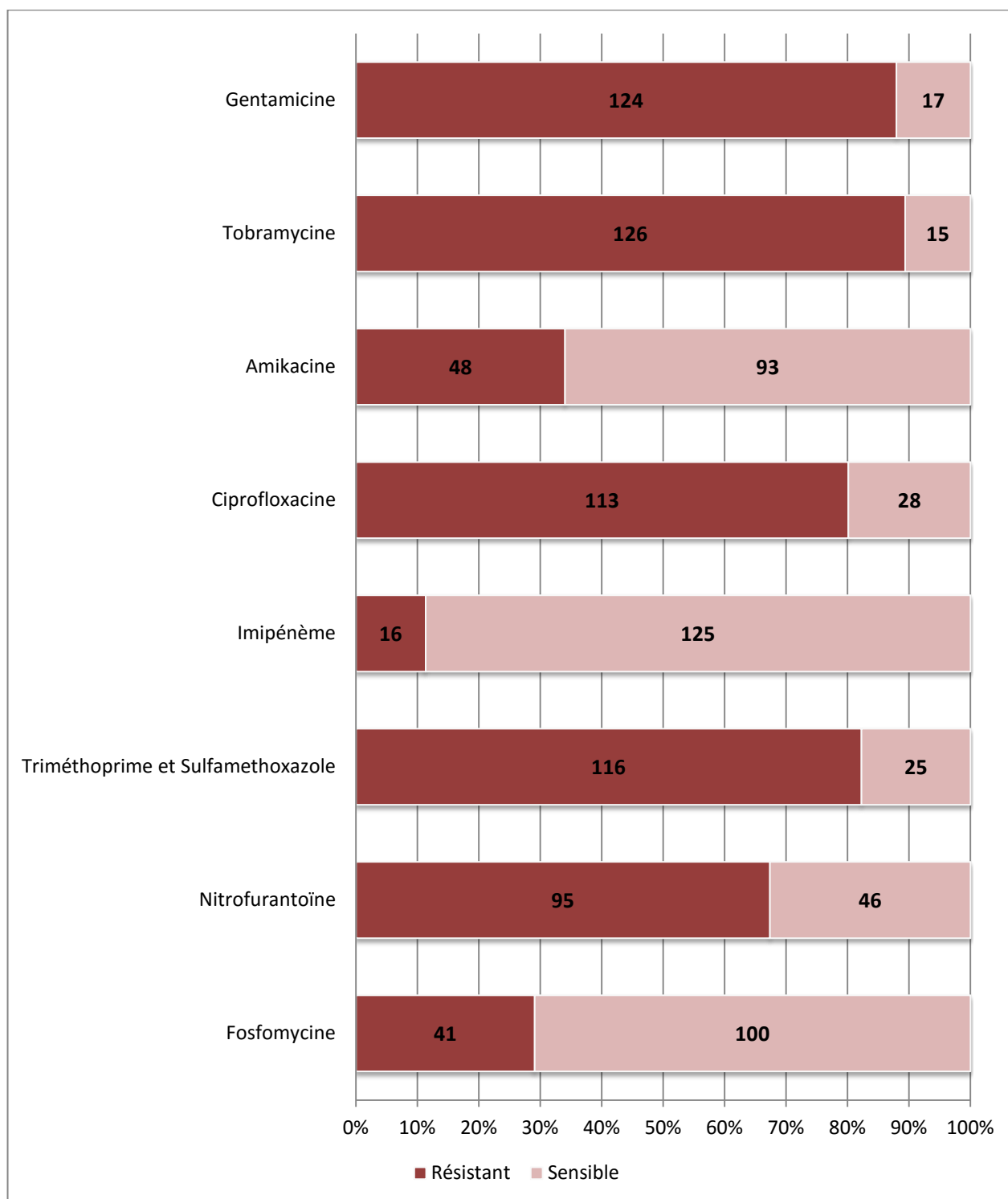


Figure 9 : Profil de résistance de *Klebsiella pneumoniae* BLSE aux antibiotiques

XI. Profil de co-résistance de *Escherichia coli*/BLSE aux antibiotiques

Sur les 133 souches d'*Escherichia coli* sécrétrices de BLSE isolées, 97 étaient résistantes à la Tobramycine soit 73%, 82 à la Gentamicine soit 62%, 103 au Cotrimoxazole soit 77%, 114 à la Ciprofloxacine soit 86%, 49 à la Nitrofurantoïne soit 37%, 58 à l'Amikacine soit 44%, 29 à la Fosfomycine soit 22%, et 7 à l'Imipénème soit 5% (Figure 10).

Les souches étaient plus sensibles à l'Imipénème, avec un taux de sensibilité de 95%, suivie de la Fosfomycine avec un taux de 78%, de la Nitrofurantoïne avec un taux de 63%, et de l'Amikacine avec un taux de 56% (Figure 10).

Les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE):
Profil épidémiologique actuel et conséquences thérapeutiques

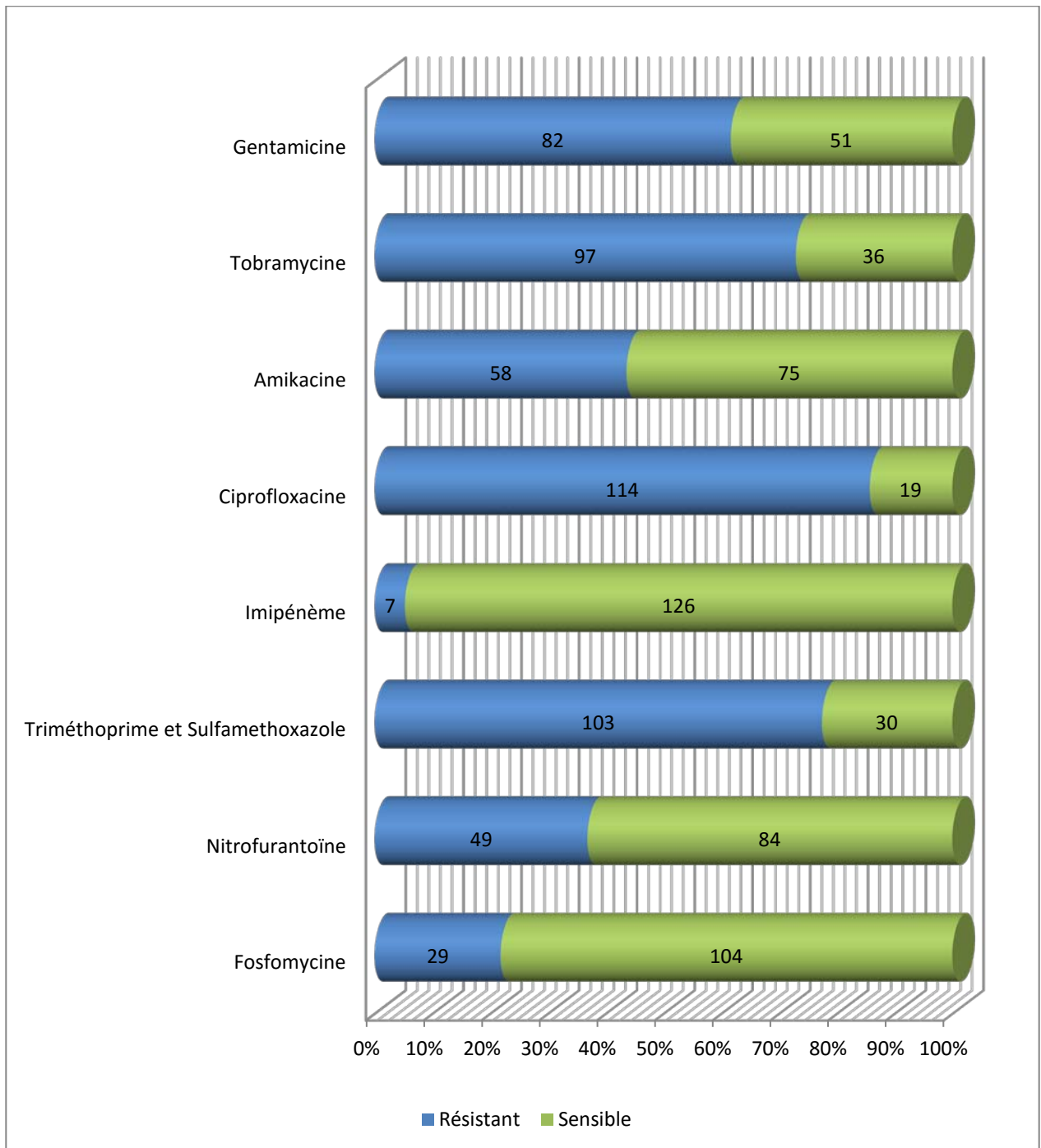


Figure 10 : Profil de co-résistance d'*Escherichia coli* BLSE aux antibiotiques

XII. Évolution des espèces bactériennes isolées selon les années d'étude

Escherichia coli est l'entérobactérie la plus fréquente au cours des quatre années d'étude, avec des taux variables entre 62% et 68% selon les années, suivie de *Klebsiella pneumoniae* de plus en plus isolée entre 2010 et 2012 avec des taux de 18% à 20% ; cependant, 2013 a marqué le taux d'isolement de *Klebsiella pneumoniae* le plus faible avec 17% (Tableau VI).

La troisième place en termes de fréquence est occupée par *Enterobacter cloacae* au cours des années 2010 et 2011 avec des fréquences de 6% et 7% successivement, et par *Proteus mirabilis* au cours des années 2012 et 2013 avec un taux de fréquence de 5% (Tableau VI).

La quatrième place toujours en termes de fréquence est occupée par *Proteus mirabilis* au cours des années 2010 et 2011 avec des fréquences de 5% et 6% successivement, et par *Enterobacter cloacae* au cours des années 2012 et 2013 avec des taux de fréquence de 3% et 4% successivement (Tableau VI).

Enterobacter aerogenes est de moins en moins isolé selon les années avec des fréquences d'isolement de 2% en 2010, et moins de 1% en 2013 (Tableau VI).

Klebsiella oxytoca est de plus en plus isolée selon les années, mais avec des fréquences d'isolement faibles aux alentours de 2% (Tableau VI).

Serratia marcescens est rarement isolée, avec des fréquences de 1% en 2010, et moins de 1% au cours des autres années d'études (Tableau VI).

Les autres espèces bactériennes sont isolées avec des taux variables selon les années d'étude, allant de 3 à 5% (Tableau VI).

Les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE):
 Profil épidémiologique actuel et conséquences thérapeutiques

Tableau VI : Évolution de la fréquence des espèces bactériennes isolées selon les années d'étude

Espèces bactériennes	2010 (%)	2011 (%)	2012 (%)	2013 (%)
<i>Escherichia coli</i>	64 (n=450)	62 (n=397)	65 (n=405)	68 (n=404)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	18 (n=130)	19 (n=120)	20 (n=123)	17 (n=101)
<i>Enterobacter cloacae</i>	6 (n=43)	7 (n=46)	3 (n=17)	4 (n=23)
<i>Proteus mirabilis</i>	5 (n=36)	6 (n=37)	5 (n=31)	5 (n=32)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2 (n=15)	0 (n=2)	1 (n=6)	0 (n=2)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (n=6)	2 (n=13)	2 (n=10)	2 (n=13)
<i>Serratia marcescens</i>	1 (n=5)	0 (n=3)	0 (n=2)	0 (n=1)
Autres	3 (n=23)	3 (n=21)	5 (n=28)	3 (n=18)
Total des entérobactéries	100 (n=708)	100 (n=639)	100 (n=622)	100 (n=594)

XIII. Évolution de la fréquence des EBLSE selon les années d'étude

Klebsiella pneumoniae est l'EBLSE la plus fréquente au cours des années 2010, 2011 et 2012, avec des taux d'isolement de 48%, 40% et 45% successivement. Ce taux devient 31% en 2013, l'année où *Klebsiella pneumoniae* occupe la deuxième place après *Escherichia coli*. Celle-ci est de plus en plus isolée au sein des EBLSE, avec des taux en augmentation selon les années, 28% en 2010, 35% en 2011, 39% en 2012 et 52% en 2013 (Tableau VII).

Enterobacter cloacae occupe la troisième place en termes de fréquence au cours des quatre années d'étude, avec des taux de 11% en 2010, 19% en 2011, 6% en 2012 et 10% en 2013.

Les autres EBLSE sont isolées avec des taux variables selon les années avec des taux faibles ne dépassant pas 4% (Tableau VII).

Tableau VII : Évolution de la fréquence des EBLSE isolées selon les années d'étude

Espèce bactérienne	2010 (%)	2011 (%)	2012 (%)	2013 (%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	48	40	45	31
<i>Escherichia coli</i>	28	35	39	52
<i>Enterobacter cloacae</i>	11	19	6	10
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	2	3	1
<i>Serratia marcescens</i>	4	0	1	0
<i>Proteus mirabilis</i>	0	1	4	0
<i>Enterobacter aerogenes</i>	4	0	0	0
Autres	4	3	3	6
Total	100	100	100	100

A decorative, ornate frame with intricate scrollwork and flourishes. The word "Discussion" is written in a stylized, cursive font with a slight 3D effect, centered within the frame.

Discussion

I. Rappels

1. Les entérobactéries :

1.1. Définition :

Les entérobactéries forment une importante famille de bacilles à Gram négatif. Elles ont en commun leur localisation préférentielle au niveau du tube digestif de l'homme et des animaux d'où leur appellation « entérobactérie ». On les trouve aussi dans la cavité buccale, au niveau des voies aériennes supérieures et sur les organes génitaux. Ils peuvent persister en dehors d'organismes vivants, on les rencontre dans le sol, l'eau et dans certaines denrées alimentaires[1,2,15].

La famille des entérobactéries se définit par les caractères suivants [1][2]:

- bacilles à Gram négatif (2 à 4 microns de long sur 0,4 à 0,6 microns de large),
- mobiles avec ciliature péritriche ou immobiles,
- poussant sur milieux de culture ordinaires,
- aérobies – anaérobies facultatifs,
- fermentant le glucose avec ou sans production de gaz,
- réduisant les nitrates en nitrites,
- oxydase négatif.

1.2. Classification

La famille des entérobactéries comprend actuellement une centaine d'espèces [15].

Les entérobactéries d'intérêt médical appartiennent à 12 genres : *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Hafnia*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Proteus*, *Providencia*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella*, et *Yersinia* (Tableau VIII)[2].

Les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE):
 Profil épidémiologique actuel et conséquences thérapeutiques

Tableau VIII : classification des entérobactéries les plus rencontrées en pathologie humaine [16]

	Genre	Espèces
Groupe I	<i>Edwardsiella</i>	
	<i>Salmonella</i>	<i>Salmonella typhi</i> <i>Salmonella paratyphi</i> <i>Salmonella enteritidis</i>
Groupe II	<i>Escherichia</i>	<i>Escherichia coli</i>
	<i>Shigella</i>	<i>Shigella dysenteriae</i> <i>Shigella flexneri</i> <i>Shigella boydii</i> <i>Shigella sonnei</i>
	<i>Levinea</i>	
Groupe III	<i>Klebsiella</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i>
	<i>Enterobacter</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i>
	<i>Serratia</i>	<i>Serratia marcescens</i>
	<i>Erwinia</i>	
Groupe IV	<i>Proteus</i>	<i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Proteus rettgerii</i>
	<i>Providencia</i>	
Groupe V	<i>Yersinia</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Yersinia pseudotuberculosis</i>

1.3. Caractères morphologiques

Ce sont des bacilles à Gram négatif, de 2 à 3 microns de long et de 0,6 microns de large, généralement polymorphes. La plupart des entérobactéries sont mobiles, grâce à leur ciliature péritriche. D'autres sont immobiles, telles que *Klebsiella* et *Shigella*. Les espèces pathogènes pour l'homme possèdent des facteurs d'adhésion : fimbriae ou pili [2,17].

1.4. Caractères culturels

Les entérobactéries se développent rapidement in vitro sur des milieux ordinaires, en aéro-anaérobie. La température optimale de croissance est de 37 °C mais la culture est possible entre 20 et 40 °C. Leurs exigences nutritionnelles sont, en général, réduites et la plupart se multiplient en milieu synthétique avec une source de carbone simple comme le glucose. Sur milieux gélosés, les colonies d'entérobactéries sont habituellement lisses, brillantes, de structure homogène (type « smooth » ou S). Cet aspect peut évoluer après cultures successives pour donner des colonies à surface sèche rugueuse (type « rough » ou R). Les *Klebsiella* forment des colonies souvent très muqueuses, larges et luisantes. Les *Proteus* ont tendance à envahir la gélose et à y former un tapis uniforme. En milieu liquide, les entérobactéries occasionnent un trouble uniforme du bouillon [2,15,17].

1.5. Caractères biochimiques

L'identification du genre et espèce bactérienne repose d'abord sur l'étude des caractères biochimiques [17,18]. Des galeries biochimiques permettent de déterminer avec précision le genre et l'espèce, se basant sur :

- L'étude du métabolisme glucidique (dégradation des sucres : glucose, lactose, galactose),
- L'étude du métabolisme peptidique par la dégradation des acides aminés, recherche d'uréase et de tryptophane désaminase (TDA),
- L'utilisation du citrate comme seule source de carbone,
- La production d'acétoïne, d'H₂S,
- L'hydrolyse de la gélatine.

Les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE):
 Profil épidémiologique actuel et conséquences thérapeutiques

Tableau IX: Caractères biochimiques des entérobactéries les plus fréquemment rencontrées :[17]

	<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	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Lactose	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
Test à l'ONPG	+	+	+	+	+	-	+/-	-	-	+
Indole	+	-	-	+/-	-	-	+/-	+/-	+	+/-
VP (Acétoïne)	-	-	+	+	+	-	-	-	-	+ *
Citrate	-	+	+	+	+	+/-	-	+/-	+	-
Mobilité	+	+	+	-	+	+	-	+	+	+ *
Uréase	-	-	-	+	-	-	-	+	-	+
TDA	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-
H ₂ S	-	+/-	-	-	-	+	-	+/-	-	-

* à 20°C seulement

1.6. Caractères antigéniques :

Les entérobactéries possèdent différents antigènes[2,17] :

- Antigène de Kunin ou Enterobacterial Common Antigen (ECA) : C'est un antigène qui n'existe que chez les entérobactéries et, de ce fait, a un intérêt taxonomique.
- Les antigènes O ou somatiques : très toxiques, ils correspondent aux polyosides fixés sur les lipopolysaccharides (LPS). Ils sont thermostables et résistent à l'alcool. Les bactéries portant des antigènes O sont agglutinées par les anticorps correspondants.
- L'antigène R correspond au polysaccharide du core central. La disparition de l'antigène O rend les souches "rough" (colonies rugueuses) autoagglutinables dans l'eau physiologique, plus sensibles aux substances bactéricides du sérum, facilement phagocytées et moins pathogènes.
- Les antigènes H ou flagellaires : Ils n'existent que chez les souches mobiles. Constitués de protéines spécifiques dénommées flagelline, ils sont thermolabiles et inactivés par l'alcool. On peut les mettre en évidence par agglutination sur lame avec des sérums spécifiques.
- Les antigènes K, capsulaires, de nature polysaccharidique. Ils masquent l'agglutination par les anticorps anti O qui peut être restituée après chauffage de la souche car ils sont détruits par ébullition. Ce sont des antigènes de surface.

2. Mécanismes de résistance des entérobactéries aux antibiotiques :

2.1. La résistance des entérobactéries aux bêtalactamines

2.1.1. *Définition des Bêtalactamines*

Les bêtalactamines constituent la famille d'antibiotiques la plus importante, aussi bien par le nombre et la diversité des molécules utilisables que par leurs indications en thérapeutique et en prophylaxie des infections bactériennes. Il existe de nombreuses variétés de bêtalactamines qui se distinguent par leur spectre d'activité et leurs propriétés pharmacologiques [19,20].

Elles ont en commun un noyau bêtalactame[21] (Figure 11 : Noyau) associé à des cycles et des chaînes latérales variables qui expliquent les propriétés pharmacocinétiques et le spectre d'activité des différents produits.

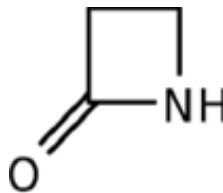


Figure 11 : Noyau Bêtalactame

La grande variété de leurs modes d'administration, leur large spectre d'activité antibactérien associé à une action bactéricide, une bonne diffusion tissulaire, une bonne tolérance et un faible nombre d'interactions médicamenteuses expliquent leur popularité et l'importance de leur utilisation, seules ou en associations, depuis plus de 60 ans [22].

Ce succès, accompagné d'une utilisation souvent excessive, a provoqué l'émergence et la diffusion de résistances au sein des principales espèces bactériennes d'intérêt médical pour tous les produits de la famille des bêtalactamines[22].

2.1.2. Mode d'action des bêtalactamines

Les bêtalactamines agissent en inhibant la synthèse de la paroi bactérienne par le biais d'une liaison à des cibles moléculaires spécifiques appelées les protéines liant les pénicillines (PLP). Ce sont des protéines enzymatiques sur la face externe de la membrane cytoplasmique, cible des bêtalactamines. Les PLP interviennent dans la synthèse et le remodelage du peptidoglycane, constituant principal de la paroi bactérienne [23,24]. En effet, lorsque les bactéries sont en phase de croissance, il existe simultanément des phénomènes de synthèse et de destruction du peptidoglycane. L'équilibre entre ces deux phénomènes est rompu par les antibiotiques inhibant la synthèse du peptidoglycane.

Le blocage de la phase finale de polymérisation représente le mode d'action des bêtalactamines [22]. Chez les bactéries à Gram négatif, les bêtalactamines doivent traverser la membrane externe pour atteindre leurs cibles. Cette membrane agit comme une barrière hydrophobe et les bêtalactamines, qui sont le plus souvent des molécules hydrophiles, vont traverser cette barrière essentiellement par la voie des porines [25].

Après avoir traversé la membrane externe des bactéries à Gram négatif, les bêtalactamines diffusent facilement à travers le peptidoglycane, se trouvant ensuite dans l'espace périplasmique.

Les bêtalactamines présentent une analogie structurale entre leur noyau bêtalactame et le dipeptide terminal D-alanine-D-alanine du pentapeptide constitutif du peptidoglycane. Leur reconnaissance par les transpeptidases et les carboxypeptidases (PLP) aboutit à la fixation du cycle bêtalactame sur le site actif de ces enzymes. Cette fixation entraîne la formation d'un

**Les entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre élargi (BLSE):
Profil épidémiologique actuel et conséquences thérapeutiques**

complexe pénicilloyl-enzyme covalent provoquant l'inactivation de l'enzyme, l'inhibition de la synthèse du peptidoglycane et enfin l'arrêt de la croissance bactérienne [26].

Les entérobactéries peuvent développer plusieurs mécanismes de résistance aux bêtalactamines[27-29] :

- ✓ Modification de la cible PLP, ce qui les rend moins sensibles aux bêtalactamines tout en gardant une activité physiologique normale ;
- ✓ Inactivation des bêtalactamines par la synthèse d'enzymes (bêtalactamases) ;
- ✓ Acquisition ou surproduction des pompes efflux qui peuvent expulser l'antibiotique hors de la cellule même contre le gradient de concentration ;
- ✓ Modification des porines des bactéries à Gram négatif, ce qui ralentit la diffusion des bêtalactamines à travers la membrane externe.

2.1.3. Mécanisme de résistance des entérobactéries aux bêtalactamines

a: Résistance naturelle ou phénotype « sauvage »:

Les entérobactéries ont une résistance naturelle à certaines familles d'antibiotiques comme les pénicillines G et M, les macrolides et apparentés (lincosamides, synergistines) et les glycopeptides. De nombreuses classes d'antibiotiques restent cependant actives comme la plupart des bêtalactamines, les aminoglycosides, les tétracyclines, les quinolones et les sulfamides. Classiquement, on classe les entérobactéries en groupes en fonction de leur sensibilité naturelle aux bêtalactamines[30].

Groupe 0 : Phénotype « sensible » d'espèces dépourvues de gènes de bêtalactamases :

Salmonella spp. et *Proteus mirabilis* sont dépourvus de bêtalactamases à l'état « sauvage » et sont naturellement sensibles aux amino-pénicillines, carboxypénicillines, uréido-pénicillines, à l'aztréonam, aux céphalosporines et aux carbapénèmes [31].

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

Une bêtalactamase de classe C constitutive à bas niveau est présente chez les souches sauvages d'*Escherichia coli* et *Shigella spp.* et ne confère de résistance qu'aux bêtalactamines qui pénètrent faiblement dans l'espace périplasmique (benzylpénicilline, cefsulodine) [32].

Groupe 2 : Phénotype « pénicillinase de bas niveau »

Ce phénotype, observé chez *Klebsiella (K.pneumoniae, K.oxytoca)*, *Citrobacter koseri (C.diversus)*, *Citrobacter amalonaticus* et *Escherichia hermannii*, se caractérise par la résistance à bas niveau de ces espèces à l'amoxicilline et à la ticarcilline, par la sensibilité à la céfalotine, au céfotaxime et aux autres bêtalactamines [31].

Groupe 3 : Phénotype « céphalosporinase de bas niveau »

Des espèces comme *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Hafnia alvei*, *Yersinia enterocolitica*, *Providencia stuartii* et *Providencia rettgeri* possèdent une céphalosporinase inductible, leur conférant une résistance aux amino-pénicillines, aux céphalosporines de 1^{ère} génération et à l'action de l'acide clavulanique. Ce caractère inductible est détecté dans l'antibiogramme en milieu gélosé par un antagonisme ("écrasement" du diamètre d'inhibition) entre une bêtalactamine inductrice (Imipénème, céfoxitine) et une céphalosporine de 3^{ème} génération. Ce type d'expression est le fait d'un mécanisme complexe faisant intervenir plusieurs gènes régulateurs (ampR, ampD, et ampG) [14].

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

Elles sont résistantes aux amino-pénicillines, uréido-pénicillines, carboxypénicillines et aux céphalosporines de 1^{ère} génération par l'action associée d'une pénicillinase et d'une céphalosporinase naturelle produite à bas niveau [32].

Groupe 5 : Phénotype « céfuroximase »

Proteus vulgaris et *Proteus penneri* possèdent une bêtalactamase particulière parfois dénommée "céfuroximase" qui rend ces espèces résistantes aux pénicillines du groupe A et aux céphalosporines de 1^{ère} et 2^{ème} génération (à l'exception des céphamycines comme la céfoxitine) mais dont l'activité enzymatique est inhibée par l'action d'acide clavulanique [33].

Groupe 6 : Phénotype « bêtalactamase à spectre étendu chromosomique »

Les entérobactéries d'isolement très rare tel que *Kluyvera* montrant un phénotype de résistance inhabituel "pénicillinase de bas niveau". Ce phénotype est nettement à distinguer de celui "pénicillinase de bas niveau"[32]. Il s'agit d'une BLSE naturelle exprimée à bas niveau [33].

**Les entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre élargi (BLSE):
Profil épidémiologique actuel et conséquences thérapeutiques**

Après clonage du gène correspondant (KLUA-1) dans une souche réceptrice *d'Escherichia coli*, a été identifié, par la suite, un des progénitures de BLSE plasmidiques de type CTX-M [32].

b:Résistance acquise ou phénotypes « résistants »:

Toutes les entérobactéries, quel que soit leur groupe, sont capables d'intégrer des gènes de résistance codant pour une bêtalactamase [30].

Phénotype « pénicillinase de haut niveau » ou « pénicillinase acquise »

Les pénicillinases des bacilles à Gram négatif sont nombreuses (TEM-1, TEM-2, SHV-1...) et non inductibles. Environ 75% de bêtalactamases isolées des entérobactéries sont des TEM-1. Ces enzymes sont codées par des plasmides et donc facilement transférables. Elles confèrent aux bactéries, qui les produisent à haut niveau, une résistance aux amino-pénicillines, carboxy-pénicillines, uréido-pénicillines, amidinopénicillines, C1G et de C2G. Cependant elles conservent leur sensibilité aux C3G, céphamycines, monobactames et carbapénèmes. Elles sont inhibées plus ou moins par les inhibiteurs enzymatiques [34].

Phénotype « pénicillinase résistante aux inhibiteurs »

Plus récemment, des bêtalactamases dérivées de pénicillinases plasmidiques entraînant une résistance aux inhibiteurs suicides de bêtalactamases ont été décrites. Elles sont produites par *Escherichia coli*, *Proteus* et *Klebsiella*. Elles confèrent une résistance à l'amoxicilline et à la ticarcilline, seules ou en association avec l'acide clavulanique et un bas niveau de résistance aux C1G. Pour la pipéracilline, le niveau de résistance est plus faible [34].

Phénotype « bêtalactamase à spectre étendu » : Phénotype « Hyper OXY »

Chez *Klebsiella oxytoca*, des mutations ponctuelles dans la région du promoteur de transcription des enzymes chromosomiques K1 (type OXY-1 ou OXY-2), conduisent à

augmentation du niveau d'expression et se traduisent in vivo par une résistance de haut niveau aux pénicillines, aux céphalosporines de 1^{ère} et 2^{ème} génération, ainsi qu'à l'aztréonam. Dans ce cas, une synergie peut être détectée entre les céphalosporines de 3^{ème} génération ou l'aztréonam, et le clavulanate [35].

Phénotype « céphalosporinase de haut niveau »

Le phénotype de résistance céphalosporinase de haut niveau traduit la résistance à l'ensemble des bêta-lactamines sauf les carbapénèmes. Pourtant des céphalosporines à large spectre (céfépime, cefpirome) peuvent rester actives. Ce phénotype est retrouvé principalement chez les bactéries possédant naturellement une céphalosporinase ampC (*Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Escherichia coli*, *Morganella morganii* et autres entérobactéries du même groupe) [36,37].

Depuis 1990, des céphalosporinases codées par des gènes plasmidiques ont été décrites. Parmi celles-ci, il y a MIR-1, BIL-1 et CMY-2 [38].

Cette résistance a été retrouvée chez *Klebsiella pneumoniae* mais également chez d'autres entérobactéries. Ces enzymes à médiation plasmidique dérivent des céphalosporinases chromosomiques d'*Enterobacter* (ACT-1 et MIR-1), de *Citrobacter* (CMY), de *Morganella* (DHA), d'*Hafnia* (ACC-1) et d'autres entérobactéries (MOX, FOX. . .) [14].

3. Les bêtalactamases à spectre étendu

Classiquement, les BLSE sont définies comme des enzymes, appartenant à la classe A ou D de la classification d'Ambler [39], capables d'hydrolyser et causer une résistance aux oxymino-céphalosporines (céfotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, céfuroxime et céfépime) et aux monobactames (aztréonam), mais pas aux céphamycines (céfoxitine et céfotétan) ou carbapénèmes (Imipénème, méropénème, doripénème et ertapénème). Ces enzymes sont inhibées in vitro par les inhibiteurs de bêtalactamases telle que l'acide clavulanique, le sulbactame et le tazobactame[40]. La majorité des BLSE sont dérivées de mutations ponctuelles dans la séquence génétique codant pour le site actif des 1^{ères} bêtalactamases connues (TEM-1, TEM-2 et SHV-1) [41].

Plus de 200 BLSE naturelles ont été décrites ; elles ont été classées en 11 familles différentes sur la base de leur séquence d'acides aminés : TEM, SHV, CTX-M, PER, VEB, GES, TLA, BES, SFO, FEC et OXA. Les 4 familles majeures sont représentées par les enzymes de type TEM, SHV, OXA et CTX-M [39,42-44].

3.1. Historique

Dès le début des années 80, on observe l'émergence de bêtalactamases hydrolysant les céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G), les BLSE.

1983 : première description chez *Klebsiella ozaenae* en Allemagne, chez des patients hospitalisés. Cette Bêtalactamase était dérivée de la bêtalactamase à spectre étroit SHV-1, par une simple mutation responsable de l'élargissement du spectre d'hydrolyse de cette enzyme.Elle fut ainsi nommée SHV-2[45].

1984 : première BLSE décrite en France chez *Klebsiella pneumoniae*. Une autre bêtalactamase plasmidique hydrolysant le céfotaxime fut isolée de *Klebsiella pneumoniae*. Cette

fois, l'enzyme en question était dérivée de la bêtalactamase à spectre étroit TEM-1. Cette enzyme fut initialement nommée CTX-1, puis finalement nommée TEM-3 [45].

En 1986, fut isolée au Japon une nouvelle bêtalactamase à spectre large non TEM et non-SHV, dénommée FEC-1 pour « *Fecal Escherichia coli* »[45].

Dans les années suivantes, Les BLSE apparaissent chez toutes les espèces d'entérobactéries en rapport avec l'augmentation importante de l'utilisation des C3G, et avec la nature plasmidique des BLSE leur conférant une transmission d'espèce à espèce [46-48].

La dénomination de certaines de ces nouvelles enzymes rend compte d'une distribution géographique préférentielle. Ainsi, l'enzyme BEL-1 n'est rapportée à ce jour qu'en Belgique, VEB-1 est très répandue dans le Sud-est Asiatique. Enfin, TLA-1 n'a été observé qu'au Mexique. En revanche, l'enzyme plasmidique TLA-2 a été identifiée dans une bactérie inconnue à partir d'eaux de traitement de plantes usées en Allemagne en 2002 [46-48] .

Par ailleurs, depuis les années 2000, des bêtalactamases hydrolysant quasiment l'ensemble des bêtalactamines, y compris les carbapénèmes, les carbapénémases, ont été décrites [49]. Ces enzymes sont d'une grande diversité moléculaire (types KPC, OXA, NDM essentiellement)[50].

3.2. Mécanisme d'action

Les bêtalactamases sont des enzymes hydrolysant les bêtalactamines en ouvrant le cycle bêtalactame et menant à la perte d'un groupement carboxyle, provoquant l'inactivation de l'antibiotique en question. Les bêtalactamases sont classées selon des bases fonctionnelles et moléculaires (classification d'Ambler ou de Bush) [20]. Elles sont classées également selon leurs types moléculaires, les plus fréquents étant les types TEM, SHV, CTX-M4. Il s'agit d'un mécanisme de résistance de type plasmidique, et donc transmissible à d'autres bactéries, à la différence des mécanismes de résistance de type chromosomique, non transmissibles en dehors d'une épidémie bactérienne [51]. La présence de ce type de mécanisme de résistance au sein de

souches pathogènes fait peser un risque majeur d'inadéquation thérapeutique et donc d'échec thérapeutique, et elle est également un facteur de diffusion [52].

3.3. Résistance multiple aux antibiotiques

Le mécanisme des BLSE entraîne, en plus des résistances aux pénicillines, des résistances à d'autres classes d'antibiotiques [11,53].

Ces résistances entraînent des prescriptions d'antibiothérapies inefficaces à l'origine d'une augmentation de la morbi-mortalité de ces infections [54,55].

3.4. Classification d'Ambler

Cette classification, proposée en 1980, regroupe les bêtalactamases en quatre classes en fonction de leurs homologies structurales [56](Tableau X). Les enzymes appartenant aux classes A, C et D selon la classification d'Ambler sont des enzymes à serine active, celles de la classe B sont des enzymes zinc-dépendantes. Elles sont désignées comme métallo-bêtalactamases (MBL).

Les bêtalactamases de classe A, ou pénicillinases, constituent le groupe le plus important. Elles hydrolysent préférentiellement les pénicillines (amoxicilline, ticarcilline, pipéracilline) et sont sensibles aux inhibiteurs de bêtalactamases (acide clavulanique, tazobactame).

Les bêtalactamases de classe B, ou métallo-bêtalactamases, hydrolysent toutes les bêtalactamines à l'exception de l'aztréonam. Ces bêtalactamases sont résistantes aux inhibiteurs de bêtalactamases classiques mais sont inactivées *in vitro* par des agents chélateurs d'ions bivalents comme l'EDTA.

Les **bêtalactamases de classe C**, ou céphalosporinases, hydrolysent préférentiellement les céphalosporines (céfalotine, ceftazidime, céfuroxime). Elles sont inhibées par la cloxacilline mais pas par les inhibiteurs de bêtalactamases.

Les **bêtalactamases de classe D**, ou oxacillinases, constituent un groupe hétérogène. Elles sont caractérisées par une hydrolyse plus rapide de l'oxacilline et de la cloxacilline que de la benzylpénicilline. Les oxacillinases classiques sont inhibées *in vitro* par le chlorure de sodium.

Les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE):
 Profil épidémiologique actuel et conséquences thérapeutiques

Tableau X : Classification des bêta-lactamases[57]

Classe structurale (Ambler)	Groupe fonctionnel (Bush)	Activité							Inhibée par l'acide clavulanique
		Pénicilline	Carbénicilline	Oxacilline	Cephaloridine	Céfotaxime	Aztréonam	Imipénème	
A	2a	+++	+	-	+/-	-	-	-	++
	2b	+++	+	+	++	-	-	-	++
	2be	+++	+	+	++	+	++	-	++
	2br	+++	+	+	+	-	-	-	-
	2c	++	+++	+	+	-	-	-	+
	2e	++	++	-	++	+	++	-	++
	2f	++	+	?	+	+	++	+	+
C	1	++	+/-	Inhibiteur	+++	+	Inhibiteur	-	-
D	2d	++	+	+++	+	-	-	-	+/-
Non déterminé	4e	++	++	++	V	V	-	-	-
B	3	++	++	++	++	++	-	+	-

+++ : Substrat préféré; ++ : Bon substrat; + : Hydrolysé; +/- : à peine hydrolysé; - : Stable;
 V : variable au sein du groupe; ? : incertaine

II. Discussion des résultats

Cette étude, menée au laboratoire de microbiologie de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech, a permis tout d'abord d'établir le profil épidémiologique des infections à entérobactéries productrices de BLSE, de suivre leur évolution de 2010 à 2013 et enfin d'établir leur sensibilité aux antibiotiques afin d'évaluer l'efficacité des protocoles thérapeutiques adoptés. D'abord concernant la répartition globale des entérobactéries, 2563 souches non redondantes ont été isolées entre Janvier 2010 et décembre 2013. *Escherichia coli* reste l'espèce bactérienne la plus fréquente au sein des entérobactéries avec un taux d'isolement de 65%, suivie de *Klebsiella pneumoniae* (18%). Cette prédominance est rapportée dans plusieurs études, mais avec des fréquences variant entre 46% et 60% pour *Escherichia coli*, et entre 9 et 28% pour *Klebsiella pneumoniae* [58-63]. *Proteus mirabilis* et *Enterobacter cloacae* sont moins fréquents avec des taux d'isolement de 5% chacun. Le même classement a été rapporté par Nijssen et al en 2004 mais avec des taux moins importants de 2,2% et 2,9% respectivement [64], alors que des taux de fréquence plus importants ont été rapportés par Cherkaoui en 2014, 9% et 6% respectivement [60]. Le même constat est rapporté par Lagha dans sa thèse de Doctorat, mais avec des taux de 4% et 9% respectivement [63] (Tableau XI).

Les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE):
 Profil épidémiologique actuel et conséquences thérapeutiques

Tableau XI : Comparaison des taux de fréquence des Entérobactéries

Bactéries	Notre étude (%)	Foulal 2013, Rabat [61] (%)	Lagha, 2015, Algérie)[63] (%)	Jans et al. 2014, Suisse [62] (%)
<i>Escherichia coli</i>	65	52	46,19	60,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	18	25	27,67	12,8
<i>Proteus mirabilis</i>	5	4	2,22	9
<i>Enterobacter cloacae</i>	5	9	14,32	6
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	3	2,22	3

Les bactéries résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération par production de BLSE, constituent une préoccupation majeure en milieu hospitalier en raison de leur diffusion épidémique et de leur multirésistance aux antibiotiques. Les BLSE sont retrouvées chez une vaste proportion de bacilles à gram négatif, mais les entérobactéries représentent les germes les plus incriminés [42]. Selon notre étude, la fréquence globale d'isolement des entérobactéries productrices de BLSE est de 13%. Ce taux reste proche de celui rapporté en France en 2012 (13,6%)[65], plus important que celui rapporté en Allemagne ou en Grande-Bretagne avec des taux respectifs 2,6%, 2%[66,67], mais demeure moins important que celui rapporté en Algérie (37,1%), en Tunisie (30,8%) ou à Rabat (18,53%) [59,61,68]. Les différences géographiques témoignent des différences d'utilisation d'antibiotiques notamment ceux à large spectre et des moyens mis en œuvre pour lutter contre les infections, variables selon les pays et même les régions [69].

Les infections à EBLSE sont plus fréquentes chez le sexe masculin que féminin avec un sexe ratio de 1,86. Cette prédominance masculine reste controversée, alors que des études l'ont confirmées [61,70–72], d'autres ont rapporté une prédominance féminine [63,73–75]. Ces différences peuvent refléter les disparités régionales dans les pratiques de prescription d'antibiotiques liées au sexe (Exemple : traitement des cystites chez les femmes), comme ça

peut être le résultat de biais méthodologiques, comme la sélection des groupes de contrôle [76]. En effet, notre étude a été menée dans un hôpital militaire qui reçoit surtout des patients de sexe masculin.

Les EBLSE sont essentiellement nosocomiales (85%), ce qui rejoint les données de la littérature dans différents pays [77]. Ces souches proviennent en grande proportion (20%) de patients hospitalisés en réanimation. Ce taux reste proche de celui rapporté en Algérie en 2015 [63], mais moins important que ceux rapportés à Rabat ou en France en 2012 avec des taux respectifs de 47,33% et 31% [61,65]. Ce taux, moins important par rapport aux autres études, peut être expliqué par la capacité faible du service de réanimation de l'hôpital Avicenne de Marrakech qui ne comporte que 10 lits, avec un recrutement faible. Les patients hospitalisés dans les services de réanimation présentent en effet un risque plus important de contracter une EBLSE [78]. Cela peut être expliqué par [78-80] :

- Une durée d'hospitalisation généralement longue
- L'utilisation de dispositifs invasifs (cathéters, sondes vésicales, intubation...)
- L'utilisation de multiples antibiotiques, notamment les céphalosporines.

Une fréquence importante des EBLSE a été notée dans les services de chirurgie d'après notre étude (34%), taux proche de celui rapporté en Algérie (40%) et plus important que ceux rapportés en France et à Rabat avec des taux respectifs de 20% et 23% [61,65]. Cette augmentation de fréquence peut être expliquée par l'utilisation systématique de l'antibioprophylaxie chirurgicale[81].

Par ailleurs, 15% des EBLSE ont été isolées chez des patients consultant à titre externe. L'émergence autonome de BLSE dans la communauté a été notée dans plusieurs études. De ce fait, l'augmentation des entérobactéries sécrétrices de BLSE est maintenant observée partout dans le monde non seulement dans les infections nosocomiales, mais aussi dans les infections communautaires[11].

Les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE): Profil épidémiologique actuel et conséquences thérapeutiques

Concernant la répartition des EBLSE selon les sites infectieux, 80% des entérobactéries productrices de BLSE isolées sont issues d'infections urinaires. Ce taux reste élevé comparé à d'autres études qui rapportent une prédominance des EBLSE issues d'infections urinaires, mais avec des taux variant entre 40 et 52% [10,61,63]. Néanmoins, certaines études ont rapporté des taux proches du nôtre, 78,6% en Island en 2012, 70% en France en 2012 et 63,2% en Arabie Saoudite en 2014 [65,75,82]. L'infection urinaire est une affection fréquente en pratique quotidienne. L'agent causal principal est *Escherichia coli* puisqu'elle est responsable de 50 à 80% des infections urinaires [83,84]. Ce taux est de 70,56% dans notre étude. En effet, l'infection urinaire est le plus souvent ascendante, à partir des entérobactéries, notamment *Escherichia coli*, colonisant le périnée et qui proviennent du tube digestif. Les EBLSE provenant des hémocultures représentent 3% dans notre étude, taux proche de celui rapporté en Arabie Saoudite en 2014 (3,5%) [82], et moins important que ceux rapportés en Algérie en 2015, en Island en 2012, en France en 2012 ou à Rabat en 2013, avec des taux respectifs de 7%, 7,3%, 8%, et 11% [61,63,65,75].

Klebsiella pneumoniae est l'entérobactérie sécrétrice de BLSE la plus fréquente, représentant 41% des entérobactéries sécrétrices de BLSE, suivie d'*Escherichia coli* représentant 39% puis *Enterobacter cloacae* avec 12%. Ces taux restent proches de ceux rapportés à Rabat en 2013 avec 45, 26, 15% successivement [61], et en France en 2012, avec 59,2%, 20,2% et 11,8% respectivement [65].

Une thèse de doctorat, menée en Algérie en 2015, a objectivé une prédominance d'*Escherichia coli* avec 43% des EBLSE, suivie de *Klebsiella pneumoniae* (30%) puis *Enterobacter cloacae* (20%). Cependant, certaines études détrônent *Klebsiella pneumoniae* du 1^{er} Rang qu'elle occupait en faveur d'*Enterobacter spp* au sein des entérobactéries productrices de BLSE. Ce phénomène a été observé en France, aux États-Unis et en Espagne [72,78,85].

Le taux d'isolement de *Klebsiella pneumoniae* au sein de son espèce est de 30%, un taux proche de ceux rapportés en Iran en 2014 par Gholipour (38,18%) [86], ou à Mali en 2009 par

**Les entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre élargi (BLSE):
Profil épidémiologique actuel et conséquences thérapeutiques**

Duval (37,8%) [87]. Notre taux reste faible par rapport à celui rapporté par Edelstein en 2003 (60,8%) [88], ou par Belbel dans sa thèse de Doctorat (80%) [89]. Néanmoins, un taux moins important a été noté en Indonésie en 2010 par Severin (24%) [90]. Le taux d'isolement des souches productrices de BLSE au sein des *Escherichia coli* est de 8%, un taux faible contrairement à plusieurs études [72,86,87,90,91]. Cependant, la thèse menée à Rabat en 2013, rapporte un taux de 9%, proche du nôtre [61]. Au sein des souches *Proteus spp* ce taux est de 3%, valeur moins importante que celles rapportées aux états unis (9,5%) [92] et en France (10,2%) [93], mais proche de celle enregistrée à Rabat en 2013 (4%) [61].

L'évolution des EBLSE selon les années d'études a montré une augmentation inquiétante de la fréquence. En effet, le test de tendance linéaire des fréquences annuelles des BLSE au sein des entérobactéries, objective une tendance croissante, avec le taux de fréquence le plus élevé en 2013 (15%). Depuis plus de 20 ans, la résistance des entérobactéries aux céphalosporines de 3^{ème} génération ne cesse d'augmenter, surtout par l'acquisition de bêtalactamases à spectre élargi [94]. Nous remarquons par contre, une baisse de ce taux en 2012 (13%). Ceci pourrait être expliqué par une accentuation des efforts en matière de lutte contre les infections nosocomiales durant cette année. Dans son rapport épidémiologique des données de 2012, publié par le réseau BMR-Raisin (Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales) a souligné une tendance croissante de la fréquence des BLSE au sein des entérobactéries avec une augmentation de +38% entre 2006 et 2012 [65]. Cette tendance croissante de la fréquence des BLSE au sein des entérobactéries, observée dans notre étude, illustre l'usage abusif des antibiotiques et souligne la nécessité de développer des stratégies globales de lutte contre ce type d'infections, en intégrant tous les secteurs de la santé [69].

Les entérobactéries productrices de BLSE sont par ailleurs connues pour leurs co-résistances aux autres classes d'antibiotiques, ce qui limite fortement l'arsenal thérapeutique et accroît le risque d'impasse en matière de traitement [72]. Le niveau élevé de ces co-résistances observé dans notre étude, concorde avec des études antérieures impliquant le transfert

enzymatique de plasmides entre les espèces bactériennes par acquisition de matériel génétique responsable de la résistance aux antibiotiques [6]. L'incidence d'apparition des résistances des BLSE aux aminosides a augmenté considérablement chez les souches productrices de BLSE [95]. Dans notre étude, la résistance des souches BLSE à la Gentamicine est de 75%, à la Tobramycine 82%, tandis que la résistance est moindre à l'Amikacine (39%). Celle-ci reste l'aminoside le plus efficace, comme cela a été rapporté dans plusieurs études [96]. Nos taux de résistance restent proches de ceux rapportés à Rabat en 2013 pour la Gentamicine (75%) et pour la Tobramycine (76%), tandis que la résistance à l'Amikacine est moindre (16%) [61]. Le même constat a été rapporté en Suisse en 2014, avec 87% de résistance à la Gentamicine, et 81% à l'Amikacine [60]. Arpin et ses collaborateurs avaient mentionné un taux moins important de résistance à la Gentamicine (29%), mais un taux de résistance plus important à l'Amikacine (51%) [97]. Tandis qu'une étude menée au Bénin au début de 2015, a rapporté des taux de résistances plus importants à la Gentamicine (82%) et à l'amikacine (72%) [98]. Il apparaît, dans nos résultats comme dans d'autres études, que l'Amikacine est moins touchée que la gentamicine et la Tobramycine, mais le taux de résistance à cette molécule ne cesse d'augmenter en raison de sa large prescription [53,99,100]. L'association Triméthoprim-Sulfaméthoxazole présente une activité faible sur les entérobactéries productrices de BLSE, avec 22% de sensibilité, ce taux reste proche des données de la littérature. En effet, à Rabat un taux de résistance de 77% a été observé en 2013 [61], 75% en Iran en 2014 [86]. Des taux aux alentours de 92% ont été rapportés en Suisse et en Algérie [59,60]. Une étude récente au Bénin a rapporté un taux de résistance de 100%.

Le taux de résistance à la ciprofloxacine rapporté dans notre étude est de 80%. Ce taux est proche de ceux rapportés à Rabat, et en Suisse avec des taux respectifs de 75% et 93% [60,61]. Ce taux atteint même 100% dans une étude menée en 2015 au Bénin ; une autre étude menée en Iran en 2014 rapporte un taux de 45% seulement [86,98].

Les entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre élargi (BLSE): Profil épidémiologique actuel et conséquences thérapeutiques

Les résistances des EBLSE à la Nitrofurantoïne ont augmenté (54%) ; ce taux est plus important que celui rapporté en Iran en 2014 (16,4%), ou à Rabat (29,41%) [61,86]. Ce taux de résistance important limite l'utilisation de la Nitrofurantoïne comme agent antibactérien dans les infections urinaires à EBLSE [101].

La Fosfomycine, récemment commercialisée au Maroc, garde une bonne efficacité contre les EBLSE dans notre étude, avec 75% de sensibilité. Ce résultat a été confirmé dans d'autres études qui ont souligné son efficacité contre les infections urinaires à EBLSE [101]. Ce taux concorde avec ceux rapportés en littérature à Rabat (72%), et en Suisse (81%) [60,61].

Pendant longtemps, la résistance des entérobactéries aux carbapénèmes est restée marginale avec des taux de sensibilité de 99 à 100% [102], faisant des carbapénèmes le traitement de choix contre les entérobactéries productrices de BLSE [103]. Malheureusement, l'utilisation abusive de ces molécules a entraîné l'émergence de résistances à ces antibiotiques, notamment chez *Klebsiella pneumoniae* [104]. Dans notre étude, le taux de résistance à l'Imipénème est de 9% seulement. Les carbapénèmes demeurent ainsi les molécules de choix dans le traitement d'une infection à EBLSE en association avec l'Amikacine. Cependant, il est essentiel d'insister sur l'usage rationnel des carbapénèmes. Le taux de résistance à l'Imipénème observé dans notre étude est plus important que ceux rapportés en Iran, au Benin et à Rabat avec des taux de résistance respectifs : 0% , 3,40% , et 3,44% [61,86,98]. Cependant, en suisse, le taux de résistance rapporté en 2014 est alarmant avec 80% d'entérobactéries BLSE résistantes à l'Imipénème[60]. Cette baisse de la sensibilité pourrait être le résultat d'une modification des porines, associée à la production de bêtalactamases de type BLSE ou AmpC, diminuant ainsi la perméabilité de la membrane externe[105], ou, plus inquiétant encore, la production de carbapénémases [106], rendant le traitement des infections causées par les EBLSE difficile et limitant les choix thérapeutiques [104,107].

Parmi les molécules substitutives des carbapénèmes proposées pour le traitement des infections à EBLSE, on peut citer les C4G, les céphamycines, l'association bêtalactamine-

inhibiteur de bêta-lactamases et la tigécycline. Malgré le rôle important que peuvent jouer ces molécules dans le traitement des infections à EBLSE, peu de données cliniques sont disponibles et donc l'activité de ces molécules reste sous-évaluée. Les nouvelles recommandations de l'EUCAST pour l'interprétation des antibiogrammes des isolats d'EBLSE ont déclaré les C3G et C4G pleinement actives après la détermination de leurs concentrations minimales inhibitrices [12]. La tigécycline présente une excellente activité *in vitro* sur les bactéries productrices de BLESE. Cependant, l'absence de données cliniques pertinentes quant au traitement des infections à EBLSE rend son utilisation encore controversée [101].

Les niveaux de co-résistance sont élevés pour toutes les espèces bactériennes productrices de BLESE. Concernant *K. pneumoniae*, la résistance aux aminosides était assez marquée pour la tobramycine avec un pourcentage de 89%, suivie par la gentamicine (88%) ; alors que l'Amikacine présente un taux de résistance de 34%. Dans une thèse de doctorat en médecine menée à Fès en 2013, un taux proche de résistance à la gentamicine a été rapporté (80%), alors qu'aucune résistance n'a été signalée pour l'Amikacine [108]. En Arabie Saoudite en 2014, des taux moins importants ont été rapportés, avec 62% à la gentamicine, et 7% à l'Amikacine [82]. En Algérie, en 2014, un taux de résistance inférieur au nôtre a été rapporté pour la gentamicine (67%). Cependant, le taux de résistance à l'Amikacine était plus important (52%) [89]. Le taux de résistance au Triméthoprim-Sulfaméthoxazole dans notre étude est de 82% chez *Klebsiella pneumoniae* BLESE. Ce taux est proche de ceux rapportés en Algérie en 2014 (81%) et à Fès en 2013 (89,6%), mais demeure supérieur à celui rapporté en Arabie Saoudite en 2014 (59%) [82,89,108]. Nous rapportons un taux de résistance à l'Imipénème de 11% au sein de l'espèce *Klebsiella pneumoniae*. Ce taux est supérieur à celui rapporté à Fès en 2013 et en Algérie en 2014, où aucune résistance à l'Imipénème n'a été rapportée [89,108]. Le taux de résistance de *Klebsiella pneumoniae* BLESE à la ciprofloxacine reste élevé (80%) ; des taux proches ont été rapportés également en Algérie et à Fès, avec des taux respectifs de 70% et 72% [89,108]. Ce taux est supérieur à celui rapporté en Arabie Saoudite en 2014, avec environ 50% de résistance

[82]. *Klebsiella pneumoniae* BLSE garde un taux de sensibilité important à la Fosfomycine aux environs de 71%. Un taux de sensibilité moins important de 40% a été rapporté en Algérie en 2014 [89]. Peu d'études ont testé la sensibilité des *Klebsiella pneumoniae* à la Fosfomycine. 67% des *Klebsiella pneumoniae* BLSE résistent à la Nitrofurantoïne dans notre étude ; un taux très élevé par rapport à celui rapporté en Arabie Saoudite en 2014, avec un taux de 31,5% [82].

La résistance aux aminosides est moins marquée chez *Escherichia coli* que chez *Klebsiella pneumoniae* avec des taux respectifs de 62% et 73% chez *Escherichia coli* pour la Tobramycine et la Gentamicine. Le taux de résistance à l'Amikacine est en revanche plus important chez *Escherichia coli* (44%) que *Klebsiella pneumoniae* (34%). Selon une étude menée à Fès en 2013, le taux de résistance à la Gentamicine de *Escherichia coli* était de 60,2%, proche de celui rapporté dans notre travail, alors que le taux de résistance à l'Amikacine est moins important (12,2%) que le nôtre [108]. Des taux de résistance moins importants ont été rapportés pour la Gentamicine en Arabie Saoudite, en Island, comme en Inde avec des taux respectifs de 47%, 47,1% et 34%. Alors que le taux de résistance à l'Amikacine sont moins importants en Arabie Saoudite (3,83%) et en Island (7,4 %), alors que ce taux est plus important en Inde (30%) [75,82,109].

Le taux de résistance au Triméthoprimé–Sulfaméthoxazole dans notre étude est de 77% chez *Escherichia coli* BLSE. Ce taux est proche de ceux rapportés en littérature, avec un taux allant de 67% à 80% selon les études [75,82,90,108,110].

Le taux de résistance de *Escherichia coli* BLSE à la ciprofloxacine reste élevé (86%), des taux moins importants ont été rapportés à Fès, en Arabie Saoudite, en Island avec des taux respectifs de 75,5%, 68,5% et 74,5% [75,82,108]. Alors que ce taux est inférieur à celui rapporté par Goyal en 2009 en Inde avec environ 93,8% de résistance [110].

Escherichia coli BLSE garde un taux de sensibilité important à la Fosfomycine aux environs de 78%. Un taux de sensibilité plus important a été rapporté en Corée (95,8%), en Espagne (85,6%), en Turquie (97%) [111–113]. Fagas et al ont rapporté dans une revue de littérature un taux de sensibilité de 96,8% sur 1657 *Escherichia coli* BLSE testées.

Les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE):

Profil épidémiologique actuel et conséquences thérapeutiques

37% des *Escherichia coli* BLSE résistent à la Nitrofurantoïne dans notre étude, taux très élevé par rapport à ceux rapportés en Arabie Saoudite, ou au Canada avec des taux respectifs de 6% et 16,2% [82,114], alors que ce taux reste proche de celui rapporté au Soudan (31,4%) [115].

La connaissance du profil épidémiologique local des EBLSE ainsi que leur niveau de résistance actuel aux antibiotiques est nécessaire pour mieux juguler les conséquences thérapeutiques et adapter le protocole d'antibiothérapie de ces infections aux données épidémiologiques locales.



Conclusion

**Les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE):
Profil épidémiologique actuel et conséquences thérapeutiques**

Notre étude a permis de réaliser une description du profil épidémiologique et de la résistance des entérobactéries productrices de BLSE au laboratoire de microbiologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech entre Janvier 2010 et Décembre 2013.

D'après les résultats de notre étude et les données de la littérature, il apparaît clairement que les EBLSE prennent une place de plus en plus importante parmi les bactéries multirésistantes. Cette étude a permis de noter une fréquence croissante des EBLSE de 2010 à 2013, avec une valeur globale de 13%. Leurs niveaux de co-résistances aux antibiotiques sont élevés. Devant cette situation alarmante et vu le risque accru d'impasse thérapeutique engendré par ces souches multirésistantes, et afin de limiter l'apparition d'épidémies intra-hospitalières, il convient de procéder à une prescription rationnelle des antibiotiques qui diminuerait la pression de sélection exercée par une antibiothérapie à large spectre, une sensibilisation de l'ensemble de l'équipe soignante, le respect des précautions d'hygiène standard, l'isolement technique et géographique des patients porteurs d'une infection transmissible ou colonisés par des BMR et une surveillance régulière et généralisée de l'antibiorésistance. Il est certain que l'application des mesures de prévention permettra de contrôler ou de limiter la diffusion des EBLSE.



Résumés

Résumé

Les infections provoquées par les entérobactéries productrices de BLSE (EBLSE) présentent un risque accru d'échec thérapeutique et engagent souvent le pronostic vital. Il s'agit d'un problème de santé publique extrêmement préoccupant.

L'objectif de cette étude rétrospective est de suivre l'évolution du profil épidémiologique, sur une durée de 4 années, de 2010 à 2013, des EBLSE isolées au niveau du laboratoire de Bactériologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech et de décrire leur niveau actuel de résistance aux antibiotiques. Ces souches ont été isolées à partir des divers prélèvements à visée diagnostique, reçus au laboratoire et émanant de patients hospitalisés ou consultant à titre externe. L'identification bactérienne ainsi que l'antibiogramme relatif ont été réalisés par méthode automatisée sur Phoenix 100 (Becton Dickinson) et les phénotypes de résistance ont été confirmés par les méthodes de diffusion des disques en milieu gélosé selon les recommandations du CASFM/EUCAST 2015.

Cette étude a permis de noter une fréquence croissante des EBLSE au cours des 4 années avec une valeur globale de 13%. L'étude de la résistance de ces souches aux antibiotiques a mis en évidence des taux de co-résistance élevés, notamment aux molécules usuelles : Ciprofloxacine (80%), au Triméthoprime-Sulfaméthoxazole (78%), à la Gentamicine (75%) et à l'Amikacine (39%), 54% à la Nitrofurantoïne, et 25% à la Fosfomycine. Nos résultats ont aussi souligné une émergence de la résistance à l'Imipénème (9%) qui conserve tout de même une bonne activité.

L'importante augmentation de la fréquence des EBLSE est devenue préoccupante aussi bien en milieu hospitalier que communautaire. En raison de leur fréquence élevée, de leur potentiel pathogène, ces bactéries multirésistantes doivent faire l'objet de programmes nationaux de surveillance dans tous les pays.

ملخص

تعد الالتهابات التي تسببها الإمعائيات المنتجة للببتاكتماز المدينة الطيفمشكلاصحة عمومية جاد، وذلك بسبب الفشل لامتزا
يد للعالج الذي يقيد ديلوفاة.

تهدف هذا الدراسة الإستيعادية الممتدة على فتره أربع سنوات،

مراقبة الحالة الوبائية للإمعائيات المنتجة للببتاكتماز المدينة الطيف التي تم عزلها في مختبر المستشفى العسكري ابن
سينا و وصف مستواها الحالي من المقاومة للمضادات الحيوية.

هذا السلا لا تتم عز لها من أجل التشخيص، من عينات مختلفة لمرضى داخلينا وخارجيين. تحديد السلالة البكتيرية والمقاومة النسب

بينة تم تبطريقة تلقائية باستعمال جهاز فينكس

(بيكتونديكانسن) ليتم تأكيد هابطريقة نشر القرص على مولر هينتون أجار على النحو الموصى به من قبل اللجنة المضادات لجمعية علماء

لأحياء الدقيقة الفرنسية واللجنة الأوروبية لاختبار حساسية البكتيريا للمضادات الحيوية .

مكتنتنا هذا الدراسة من ملاحظ زيادة تواتر الإمعائيات المنتجة للببتاكتماز المدينة الطيف في السنوات الأربعة بقيمة إجمالية

قدرها 13%. دراسة مقاومة السلا لا للمضادات الحيوية أظهرت ارتفاع معدلها وخاصة للجزئيات المعتادة :

سيبروفلوكساسين (80%)، الكوتريموكسارول (78%)، جنتاميسين (75%) والأميكاسين (39%) و

54% نتروفورانتوين، و 25% لفوسفوميسين. وقد أبرزت النتائج التي توصلنا بها أيضا ظهور مقاومة للإمبيديم

(9%)، والتيلاتز التي تحتفظ بنشاط جيد.

الزيادة الكبيرة في وثيرة الإمعائيات المنتجة للببتاكتماز المدينة الطيفيشكل مشكلة خطيرة في المستشفيات كما في خارجها.

بسبب نسبتها العالية، وإمكاناتها الممرضة، يجب أن تخضع هذه البكتيريا لمتعددة المقاومة لمثلبرامج صدوطنية في جميع البلاد

ان.

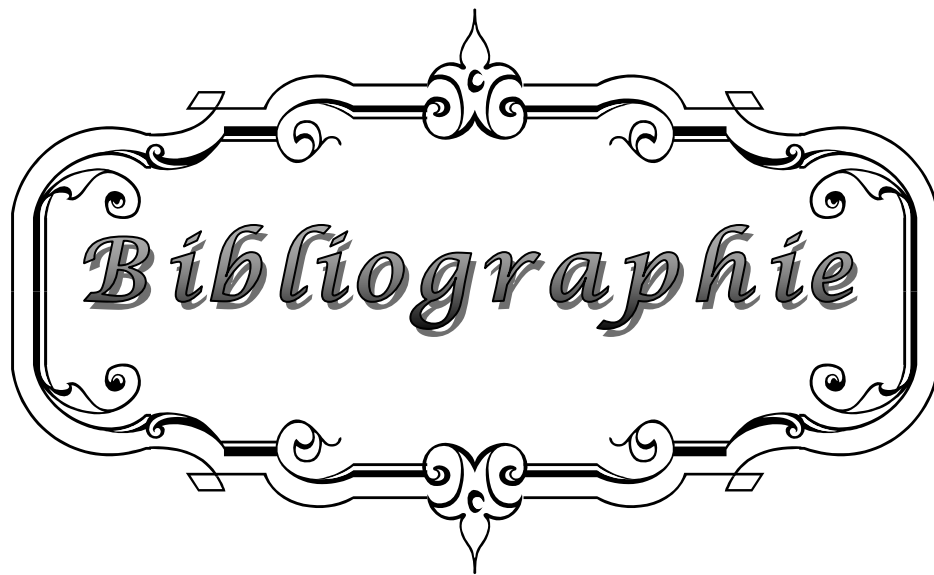
Abstract

Infections caused by ESBL-producing enterobacteria (ESBLE) are at increased risk of treatment failure and often life-threatening. This is an extremely serious public health problem.

The aim of this retrospective study was to monitor the epidemiological profile, over a period of four years, from 2010 to 2013, of ESBLE isolated at the military hospital laboratory in Marrakech and to describe their current level of antibiotic resistance. These strains were isolated, for diagnostic purposes, from various samples, from inpatient or outpatient, and received in the laboratory. The bacterial identification and the relative susceptibility was performed by automated method of Phoenix 100 (Becton Dickinson) and resistance phenotypes were confirmed by the disc diffusion method on Mueller-Hinton agar as recommended by the CASFM / EUCAST 2015 (Antibiogram Committee of the French Society for Microbiology / European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

The study noted an increasing frequency of ESBL in the four years with a total value of 13%. The study of the resistance of these strains to antibiotics showed high co-resistance rate, including the usual molecules: Ciprofloxacin (80%), sulfamethoxazol-trimethoprim (78%), gentamicin (75%) and amikacin (39%), 54% nitrofurantoin, and 25% to fosfomycin. Our results have also highlighted the emergence of resistance to imipenem (9%), which still retains good activity.

The significant increase in the frequency of ESBL has become a serious problem in both hospital and community setting. Because of their high frequency, their pathogenic potential, these multiresistant bacteria should be subject to national monitoring programs in all countries.



Bibliographie

1. Joly B, Reynaud A. Entérobactéries : systématique et méthodes de diagnostic. Edition Te. 2007. 3-182 p.
2. Morice V. Chapitre 7 – Entérobactéries et autres bacilles à Gram négatif non exigeants [Internet]. 2003. Available from: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/bacterio/POLY.Chp.7.html>
3. Frasca D, Dahyotfizelier C, Mimos O. La colistine en réanimation. Réanimation. 2008;17(3):251-8.
4. Robin F, Gibold L, Bonnet R. Résistances naturelles et acquises aux β -lactamines chez les entérobactéries : comment les identifier en pratique quotidienne? Rev Francoph des Lab. 2012;2012(445):47-58.
5. Coque TM, Baquero F, Canton R. Increasing prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Europe. Euro Surveill. 2008 20;13(47).
6. Paterson DL. Resistance in Gram negative bacteria: enterobacteriaceae. Am J Med. 2006;119(6 Suppl 1):S20-8; discussion S62-70.
7. Masterton R, Drusano G, Paterson DL, Park G. Appropriate antimicrobial treatment in nosocomial infections—the clinical challenges. J Hosp Infect. 2003;55 Suppl 1:1-12.
8. Patterson JE. Antibiotic utilization: is there an effect on antimicrobial resistance? Chest. 2001;119(2 Suppl):426S - 30S.
9. Arlet G, Sanson-le Pors MJ, Rouveau M, Fournier G, Marie O, Schlemmer B, et al. Outbreak of nosocomial infections due to Klebsiella pneumoniae producing SHV-4 beta-lactamase. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1990;9(11):797-803.
10. Lucet J-C, Decre D, Fichelle A, Joly-Guillou M-L, Pernet M, Deblangy C, et al. Control of a Prolonged Outbreak of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in a University Hospital. Clin Infect Dis. 1999 1;29(6):1411-8.
11. Pitout JDD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. Lancet Infect Dis. 2008;8(3):159-66.

12. Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Recommandations 2015 [Internet]. 2015 [cited 2015 2]. Available from: http://www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/files/casfm/CASFM_EUCAST_V1_2015.pdf
13. Stürenburg E, Lang M, Horstkotte MA, Laufs R, Mack D. Evaluation of the MicroScan ESBL plus confirmation panel for detection of extended-spectrum beta-lactamases in clinical isolates of oxyimino-cephalosporin-resistant Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2004 1;54(5):870-5.
14. Philippon A, Arlet G. Beta-lactamases of Gram negative bacteria: never-ending clockwork! *Ann Biol Clin (Paris).* 2006;64(1):37-51.
15. Avril J-L, Dabernat H, Denis F, Monteil H. *Bactériologie clinique.* 2000. 602 p.
16. Larpent JP. Introduction à la nouvelle classification bactérienne. Les principaux groupes bactériens. TEC & DOC. 2000. 280 p.
17. Decoster A. Entérobactéries [Internet]. FLM. 2005. p. 1-16. Available from: <http://anne.decoster.free.fr/btelechar/bpoly/enteroba05.pdf>
18. Nauciel C. *Bactériologie médicale.* 2001. 275 p.
19. Jarlier V, Nicolas MH, Fournier G, Philippon A. Extended broad-spectrum beta-lactamases conferring transferable resistance to newer beta-lactam agents in Enterobacteriaceae: hospital prevalence and susceptibility patterns. *Rev Infect Dis.* 1988;10(4):867-78.
20. Ambler RP. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1980 16;289(1036):321-31.
21. Archibald L, Phillips L, Monnet D, McGowan JE, Tenover F, Gaynes R. Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: increasing importance of the intensive care unit. *Clin Infect Dis.* 1997;24(2):211-5.
22. Cavallo J-D, Fabre R, Jehl F, Rapp C, Garrabé E. Bêta-lactamines. *EMC - Mal Infect.* 2004;1(3):129-202.
23. Ghuyssen JM. Serine beta-lactamases and penicillin-binding proteins. *Annu Rev Microbiol.* 1991;45:37-67.

24. Nanninga N. Cell division and peptidoglycan assembly in *Escherichia coli*. *Mol Microbiol*. 1991;5(4):791-5.
25. Adams-Haduch JM, Paterson DL, Sidjabat HE, Pasculle AW, Potoski BA, Muto CA, et al. Genetic basis of multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii* clinical isolates at a tertiary medical center in Pennsylvania. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(11):3837-43.
26. Adams MD, Nickel GC, Bajaksouzian S, Lavender H, Murthy AR, Jacobs MR, et al. Resistance to colistin in *Acinetobacter baumannii* associated with mutations in the PmrAB two-component system. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(9):3628-34.
27. Galleni M, Lamotte-Brasseur J, Raquet X, Dubus A, Monnaie D, Knox JR, et al. The enigmatic catalytic mechanism of active-site serine beta-lactamases. *Biochem Pharmacol*. 1995 11;49(9):1171-8.
28. Nikaido H. Multiple antibiotic resistance and efflux. *Curr Opin Microbiol*. 1998;1(5):516-23.
29. Lakaye B, Dubus A, Lepage S, Gros Lambert S, Frère JM. When drug inactivation renders the target irrelevant to antibiotic resistance: a case story with beta-lactams. *Mol Microbiol*. 1999;31(1):89-101.
30. Zogheib E, Dupont H. Entérobactéries multirésistantes. Conférences d'actualisation. 2005;Elsevier S:153-65.
31. Bonnet R. β -lactamines et entérobactéries. *Antibiogramme 2e édition*. 2006;Paris, Fra:Chapitre 15, p. 144-7.
32. Philippon A. Entérobactéries des bêtalactamines. *EMC - Biol médicale*. Elsevier; 2008;3(4):1-18.
33. Denis F, Ploy M-C, Martin C, Bengin É, Quentin R. *Bactériologie médicale: Techniques usuelles*. Elsevier Masson; 2007. 573 p.
34. Lavigne J-P. Effets des antibiotiques et mécanismes de résistance [Internet]. MB7: Bactériologie B6 -Antibiotiques et résistance. Faculté de Médecine Montpellier - Nîmes. 2010. Available from: http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_1/PCEM2/mod-base/MB7_Bio_Med/Ressources_locales/BACTERIO/B6-ATB_et_resistance2.pdf

35. Sougakoff W, Trystram D. Résistances aux β -lactamines. Service de Bactériologie-Hygiène du CHU Pitié-Salp. 2003.
36. Gueudet T, Richter S, Szulc M, Jehl F. Les nouvelles formes de résistance des bactéries aux antibiotiques : deux cas de *Klebsiella pneumoniae* produisant une céphalosporinase plasmidique. *Médecine Mal Infect.* 2010;40(3):177-9.
37. Papanicolaou GA, Medeiros AA, Jacoby GA. Novel plasmid-mediated beta-lactamase (MIR-1) conferring resistance to oxyimino- and alpha-methoxy beta-lactams in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990;34(11):2200-9.
38. Nordmann P. Trends in beta-lactam resistance among Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis.* 1998;27 Suppl 1:S100-6.
39. Rodriguezvillalobos H, Struelens M. Résistance bactérienne par β -lactamases à spectre étendu : implications pour le réanimateur. *Réanimation.* 2006;15(3):205-13.
40. Peirano G, Pitout JDD. Molecular epidemiology of *Escherichia coli* producing CTX-M beta-lactamases: the worldwide emergence of clone ST131 O25:H4. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;35(4):316-21.
41. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18(4):657-86.
42. Gniadkowski M. Evolution and epidemiology of extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) and ESBL-producing microorganisms. *Clin Microbiol Infect.* 2001;7(11):597-608.
43. Livermore DM. Defining an extended-spectrum beta-lactamase. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14 Suppl 1:3-10.
44. Livermore DM. Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact. *Clin Infect Dis.* 2003 15;36(Suppl 1):S11-23.
45. Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection.* 1983;11(6):315-7.
46. Philippon A, Arlet G, Lagrange PH. Origin and impact of plasmid-mediated extended-spectrum beta-lactamases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1994;13 Suppl 1:S17-29.

47. Medeiros AA. Evolution and dissemination of beta-lactamases accelerated by generations of beta-lactam antibiotics. *Clin Infect Dis*. 1997;24 Suppl 1:S19-45.
48. Sirot J, Chanal C, Petit A, Sirot D, Labia R, Gerbaud G. *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae producing novel plasmid-mediated beta-lactamases markedly active against third-generation cephalosporins: epidemiologic studies. *Rev Infect Dis*. 1988;10(4):850-9.
49. Nordmann P, Poirel L. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. *Clin Microbiol Infect*. 2002;8(6):321-31.
50. Poirel L, Pitout JD, Nordmann P. Carbapenemases: molecular diversity and clinical consequences. *Future Microbiol*. 2007;2(5):501-12.
51. Kliebe C, Nies BA, Meyer JF, Tolxdorff-Neutzling RM, Wiedemann B. Evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother*. 1985;28(2):302-7.
52. Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60(5):913-20.
53. Nicolas-Chanoine M-H, Jarlier V. Extended-spectrum beta-lactamases in long-term-care facilities. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14 Suppl 1:111-6.
54. Rossotti R, Orani A. Clinical management of ESBL-producing Enterobacteriaceae: the insidious role of fluoroquinolones. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011 18;31(7):1517-22.
55. De Rosa FG, Pagani N, Fossati L, Raviolo S, Cometto C, Cavallerio P, et al. The effect of inappropriate therapy on bacteremia by ESBL-producing bacteria. *Infection*. 2011 3;39(6):555-61.
56. Bergogne-Bérézin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev*. 1996;9(2):148-65.
57. Livermore DM. beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev*. 1995;8(4):557-84.

Les entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre élargi (BLSE):

Profil épidémiologique actuel et conséquences thérapeutiques

58. Nadmi H, Elotmani F, Talmi M, Zerouali K, Perrier-Gros-Claude JD, Timinouni M. [Antibiotic resistance profile of community acquired uropathogenic enterobacteria in El Jadida (Morocco)]. *Médecine Mal Infect.* 2010;40(5):303-5.
59. Djahida S, Drissi M. Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques des entérobactéries au niveau du C.H.U de Sidi Bel Abbès. Université Abou Bekr Belkaid - Tlemcen- Algérie; 2011.
60. Cherkaoui A, Emonet S, Renzi G, Riat A, Greub G, Schrenzel J. [ESBL and carbapenemases in Enterobacteriaceae]. *Rev Med Suisse.* 2014 12;10(450):2142-8.
61. Foulal L, Zouhdi M. Profil Épidémiologique Des Entérobactéries Sécrétrices De Bêta Lactamases À Spectre Élargi Diagnostiquées Au Sein Du Laboratoire De Microbiologie Du Chu De Rabat. Université Mohammed V- Souissi; 2013.
62. Jans B, Glupczynski Y, Denis O. Surveillance des bactéries résistantes aux antibiotiques dans les hôpitaux belges: Rapport annuel 2013. *Santé publique Surveill* | Décembre 2014 | Bruxelles, Belgique. 2014;
63. Lagha N, Abdelouahid DA, Hassaine H. Etude de la résistance aux antibiotiques des entérobactéries productrices de β lactamases à spectre étendu (BLSE) isolées de l'hôpital de Laghouat. Université Abou Bekr Belkaïd Tlemcen; 2015.
64. Nijssen S, Florijn A, Bonten MJM, Schmitz FJ, Verhoef J, Fluit AC. Beta-lactam susceptibilities and prevalence of ESBL-producing isolates among more than 5000 European Enterobacteriaceae isolates. *Int J Antimicrob Agents.* 2004;24(6):585-91.
65. Jarlier V, Arnaud I, BMR-Raisin groupe de travail. Surveillance des bactéries multiresistantes dans les établissements de santé français-données 2012-. Saint-Maurice Inst Veill Sanit. 2014;
66. Ho PL, Tsang DN, Que TL, Ho M, Yuen KY. Comparison of screening methods for detection of extended-spectrum beta-lactamases and their prevalence among *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in Hong Kong. *APMIS.* 2000;108(3):237-40.

67. Bouchillon SK, Johnson BM, Hoban DJ, Johnson JL, Dowzicky MJ, Wu DH, et al. Determining incidence of extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae, vancomycin-resistant Enterococcus faecium and methicillin-resistant Staphylococcus aureus in 38 centres from 17 countries: the PEARLS study 2001–2002. *Int J Antimicrob Agents*. 2004;24(2):119–24.
68. Messai L, Achour W, Ben Hassen A. [Epidemiological profile of enterobacteria isolated from neutropenic patients]. *Pathol Biol (Paris)*. 2007;55(5):230–4.
69. ECDPC. Annual epidemiological report 2014: Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections. *Eur Cent Dis Prev Control Stock*. 2015;
70. Colodner R, Rock W, Chazan B, Keller N, Guy N, Sakran W, et al. Risk factors for the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23(3):163–7.
71. Gupta V, Datta P. Extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) in community isolates from North India: frequency and predisposing factors. *Int J Infect Dis*. 2007;11(1):88–9.
72. Leotard S, Negrin N. [Epidemiology of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamase in Grasse Hospital (2005–2008)]. *Pathol Biol (Paris)*. 2010;58(1):35–8.
73. Nedjai S, Barguigua A, Djahmi N, Jamali L, Zerouali K, Dekhil M, et al. Prevalence and characterization of extended spectrum β -lactamases in Klebsiella-Enterobacter-Serratia group bacteria, in Algeria. *Médecine Mal Infect*. 2012;42(1):20–9.
74. Rodríguez-Baño J, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, et al. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli. *Arch Intern Med*. 2008 22;168(17):1897–902.
75. Guðjónsdóttir HB. Extended spectrum beta-lactamase (ESBL) genotypes in Escherichia coli from patients at the Landspítali University Hospital in Iceland from 2006–2012. 2014;
76. Behar PRP, Teixeira PJZ, Fachel JMG, Kalil AC. The effect of control group selection in the analysis of risk factors for extended spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae infections. A prospective controlled study. *J Hosp Infect*. 2008;68(2):123–9.
77. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control*. 1988;16(3):128–40.

78. Lefort A, Nicolas-Chanoine M-H. Les entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (BLSE) et les céphalosporines de troisième génération en 2012. *J des Anti-infectieux*. 2012;14(2):51-7.
79. Carlet J. Risque infectieux en réanimation: gestion et prévention. Masson; 2002.223 p.
80. Ang JY, Ezike E, Asmar BI. Antibacterial resistance. *Indian J Pediatr*. 2004;71(3):229-39.
81. Infections urinaires nosocomiales de l'adulte, Texte long. *Médecine Mal Infect*. 2003;33:223-44.
82. Somily AM, Habib HA, Absar MM, Arshad MZ, Manneh K, Al Subaie SS, et al. ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* at a tertiary care hospital in Saudi Arabia. *J Infect Dev Ctries*. 2014;8(9):1129-36.
83. Matute AJ, Hak E, Schurink CAM, McArthur A, Alonso E, Paniagua M, et al. Resistance of uropathogens in symptomatic urinary tract infections in León, Nicaragua. *Int J Antimicrob Agents*. 2004;23(5):506-9.
84. Zhanel GG, Hisanaga TL, Laing NM, DeCorby MR, Nichol KA, Weshnoweski B, et al. Antibiotic resistance in *Escherichia coli* outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *Int J Antimicrob Agents*. 2006;27(6):468-75.
85. Lavigne J-P, Bouziges N, Chanal C, Mahamat A, Michaux-Charachon S, Sotto A. Molecular epidemiology of Enterobacteriaceae isolates producing extended-spectrum beta-lactamases in a French hospital. *J Clin Microbiol*. 2004;42(8):3805-8.
86. Gholipour A, Soleimani N, Shokri D, Mobasherizadeh S, Kardi M, Baradaran A. Phenotypic and Molecular Characterization of Extended-Spectrum β -Lactamase Produced by *Escherichia coli*, and *Klebsiella pneumoniae* Isolates in an Educational Hospital. *Jundishapur J Microbiol*. 2014;7(10):e11758.
87. Duval V, Maiga I, Maiga A, Guillard T, Brasme L, Forte D, et al. High prevalence of CTX-M-type beta-lactamases among clinical isolates of Enterobacteriaceae in Bamako, Mali. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(11):4957-8.

88. Edelstein M, Pimkin M, Palagin I, Edelstein I, Stratchounski L. Prevalence and molecular epidemiology of CTX-M extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Russian hospitals. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(12):3724-32.
89. BELBEL Z, CHETTIBI H. Evaluation de la résistance aux antibiotiques des souches de *Klebsiella pneumoniae* isolées dans les hôpitaux de la ville d'Annaba. Badji Mokhtar University Annaba; 2014.
90. Severin JA, Mertaniasih NM, Kuntaman K, Lestari ES, Purwanta M, Lemmens-Den Toom N, et al. Molecular characterization of extended-spectrum beta-lactamases in clinical *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from Surabaya, Indonesia. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(3):465-9.
91. Holstein A, Grillon A, Yzon L, Morange V, Baty G, Lartigue M-F, et al. [Prevalence of extended-spectrum beta-lactamases of the CTX-M type producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Bretonneau hospitals (CHRU Tours)]. *Pathol Biol (Paris).* 2010;58(1):67-9.
92. Saurina G, Quale JM, Manikal VM, Oydna E, Landman D. Antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae in Brooklyn, NY: epidemiology and relation to antibiotic usage patterns. *J Antimicrob Chemother.* 2000;45(6):895-8.
93. Mahamat A, Lavigne J-P, Bouziges N, Daurès J-P, Sotto A. [Antimicrobial susceptibility of *Proteus mirabilis* urinary tract isolates from 1999 to 2005 at Nîmes University Hospital]. *Pathol Biol (Paris).* 54(8-9):456-61.
94. Belmonte O, Drouet D, Alba J, Moiton M-P, Kuli B, Lugagne-Delpon N, et al. [Evolution of Enterobacteriaceae resistance to antibiotics in Reunion Island: emergence of extended-spectrum beta-lactamases]. *Pathol Biol (Paris).* 2010;58(1):18-24.
95. Spanu T, Luzzaro F, Perilli M, Amicosante G, Toniolo A, Fadda G. Occurrence of extended-spectrum beta-lactamases in members of the family Enterobacteriaceae in Italy: implications for resistance to beta-lactams and other antimicrobial drugs. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(1):196-202.
96. Wu J-J, Ko W-C, Tsai S-H, Yan J-J. Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance determinants QnrA, QnrB, and QnrS among clinical isolates of *Enterobacter cloacae* in a Taiwanese hospital. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(4):1223-7.

97. Arpin C, Quentin C, Grobost F, Cambau E, Robert J, Dubois V, et al. Nationwide survey of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in the French community setting. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63(6):1205-14.
98. Anago E, Ayi-Fanou L, Akpovi CD, Hounkpe WB, Agassounon-Djikpo Tchibozo M, Bankole HS, et al. Antibiotic resistance and genotype of beta-lactamase producing *Escherichia coli* in nosocomial infections in Cotonou, Benin. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2015;14(1):5.
99. Morosini M-I, García-Castillo M, Coque TM, Valverde A, Novais A, Loza E, et al. Antibiotic coresistance in extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae and in vitro activity of tigecycline. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(8):2695-9.
100. Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Schwartz D, Carmeli Y. High levels of antimicrobial coresistance among extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(5):2137-9.
101. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Extended-spectrum β -lactamase-producing organisms. *J Hosp Infect.* 2009;73(4):345-54.
102. Wolff M, Joly-Guillou M-L, Pajot O. Les carbapénèmes. *Réanimation.* 2009;18(18):S199-208.
103. Gülmez D, Woodford N, Palepou M-FI, Mushtaq S, Metan G, Yakupogullari Y, et al. Carbapenem-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from Turkey with OXA-48-like carbapenemases and outer membrane protein loss. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;31(6):523-6.
104. Chevet K, Guyot K, Mellon G, Vidal B, Couzigou C, Misset B, et al. [Phenotypic detection of carbapenemase associated with extended-spectrum beta-lactamase in *Klebsiella pneumoniae*]. *Médecine Mal Infect.* 2012;42(1):33-5.
105. Bennett JW, Mende K, Herrera ML, Yu X, Lewis JS, Wickes BL, et al. Mechanisms of carbapenem resistance among a collection of Enterobacteriaceae clinical isolates in a Texas city. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2010;66(4):445-8.
106. Pasteran FG, Otaegui L, Guerriero L, Radice G, Maggiora R, Rapoport M, et al. *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-2, Buenos Aires, Argentina. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(7):1178-80.

107. Wu Q, Liu Q, Han L, Sun J, Ni Y. Plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing enzyme KPC-2 and ArmA 16S rRNA methylase conferring high-level aminoglycoside resistance in carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae* in China. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010;66(3):326-8.
108. Elbrahmi R, Elrhazi K. Profil Epidémiologique Et De Résistance Des Bactéries Multi Résistantes Au Chu Hassan Ii De Fès. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah – Fès; 2013.
109. Kumar D, Singh AK, Ali MR, Chander Y. Antimicrobial Susceptibility Profile of Extended Spectrum β -Lactamase (ESBL) Producing *Escherichia coli* from Various Clinical Samples. *Infect Dis (Auckl)*. 2014;7:1-8.
110. Goyal A, Prasad KN, Prasad A, Gupta S, Ghoshal U, Ayyagari A. Extended spectrum beta-lactamases in *Escherichia coli* & *Klebsiella pneumoniae* & associated risk factors. *Indian J Med Res*. 2009;129(6):695-700.
111. Wachino J, Yamane K, Suzuki S, Kimura K, Arakawa Y. Prevalence of fosfomycin resistance among CTX-M-producing *Escherichia coli* clinical isolates in Japan and identification of novel plasmid-mediated fosfomycin-modifying enzymes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 1;54(7):3061-4.
112. Rodríguez-Avial C, Rodríguez-Avial I, Hernández E, Picazo JJ. [Increasing prevalence of fosfomycin resistance in extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* urinary isolates (2005-2009-2011)]. *Rev Esp Quimioter*. 2013;26(1):43-6.
113. Cağan Aktaş S, Gençer S, Batırel A, Hacıseyitoğlu D, Ozer S. [Fosfomycin susceptibility of urinary *Escherichia coli* isolates producing extended-spectrum beta-lactamase according to CLSI and EUCAST recommendations]. *Mikrobiyol Bul*. 2014;48(4):545-55.
114. Lowe CF, McGeer A, Muller MP, Katz K. Decreased susceptibility to noncarbapenem antimicrobials in extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates in Toronto, Canada. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(7):3977-80.
115. Ibrahim ME, Bilal NE, Magzoub MA, Hamid ME. Prevalence of Extended-spectrum β -Lactamases-producing *Escherichia coli* from Hospitals in Khartoum State, Sudan. *Oman Med J*. 2013;28(2):116-20.

قسم الطبيب

اقسم بالله العظيم

أنا أقبال لهفيمهتي .

وأنا صون حياة الإنسانى كافة أطوارها في كل الظروف والأحوال

بأذلا وسعيفيا ستنقاذها من الهلاك والمريض والأموال والقلق .

وأنا حفظ للنا سكراتهمهم ، وأستر عوزتهمهم ، واكتسبرهمهم .

وأنا كونه لعلنا لئلا نوسائل رحمة الله ،

بأذلا رعائيا الطبية للقريب والبعيد ، للصالح والطالح ، والصديق والعدو .

وأنا أأبر على طلب العلم ، أسخر هل نفع للإنسان .. للأذاه .

وأنا أوقر من علمني ، وأعلم من يصغرنى ، وأكون أخال ككلمة ميل فيا المهنة الطبية

ممتعاونين لعلنا البر والتقوى .

وأنت كونى حيا تيمضد اقا يا نيفيسر يوعلا نيتي ،

تقيته مما يشينها تجاهها للهوز سولها والمؤمنين .

والله علم أقول شهيد



جامعة القاضي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

أطروحة رقم 92

سنة: 2015

الإمعائيات المنتجة للبتالكتماز المديدة الطيف: الصورة الوبائية الحالية و عواقبها العلاجية

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2015/06/15

من طرف

السيد سليمان أجدكار

المزداد في 1987/05/06 بتيزنيت

لنيل شهادة الدكتوراة في الطب

الكلمات الأساسية :

الإمعائيات، البتالكتماز المديدة الطيف، مقاومة المضادات الحيوية

الجنة

الرئيس

السيدس. زهير

أستاذ في علم البكتيريا و الفيروسات

المشرفة

السيدة ل. أرسلان

أستاذة مبرزة في علم البكتيريا و الفيروسات

السيد م. شكور

أستاذ في طب أمراض الدم

الحكام

السيد م. زياني

أستاذ مبرز في طب الأمراض الباطنية

السيدة ك. زحلان

أستاذة مبرزة في علم البكتيريا و الفيروسات