



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2021

Thèse N° 072

Profil épidémiologique des entérobactéries productrices de B-lactamases à spectre élargi à l'hôpital Ibn Tofail

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 01/06/2021

PAR

Mlle. **Jihane BENTABET**

Née Le 07 Avril 1994 à Youssoufia

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Entérobactéries – Résistance bactérienne – Bêtalactamases à spectre élargi

JURY

M. **S. ZOUHAIR**

Professeur de Bactériologie-Virologie

PRESIDENT

Mme. **K. ZAHLANE**

Professeur de Bactériologie-Virologie

RAPPORTEUR

Mme. **L. ARSALANE**

Professeur de Bactériologie-Virologie

M. **M. KHALLOUKI**

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

} JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَنَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ
الْحَكِيمُ ﴿٣٢﴾

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ

(سورة البقرة)



Serment d'hippocrate

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.

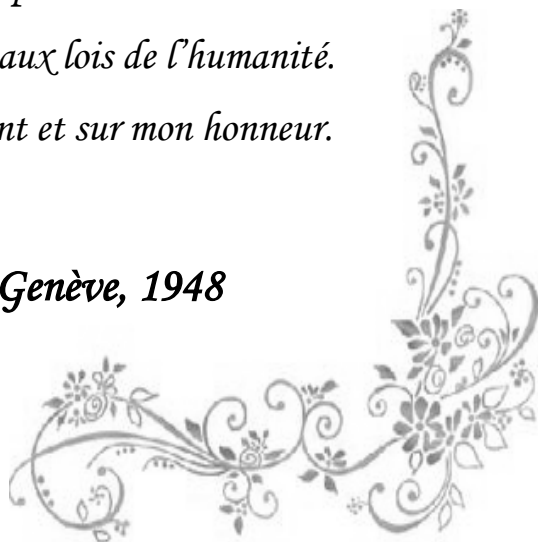
*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération
politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

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

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUY YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine ELHOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADMOU Brahim	Immunologie	HAJJI Ibtissam	Ophthalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SABI Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMAL Said	Dermatologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMIN Mohamed	Epidémiologie- Clinique	KISSANINajib	Neurologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino- laryngologie	KRATIKhadija	Gastro- entérologie
AMROLamyae	Pneumo- phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophthalmologie
ANIBAKhalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LAKMACHI Mohamed Amine	Urologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	LAOUADI nass	Néphrologie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale

BASRAOUIDounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BASSIRAhlam	Gynécologie- obstétrique	MANOUDIFatiha	Psychiatrie
BELKHOUAhlam	Rhumatologie	MANSOURINadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BEN DRISSLaila	Cardiologie	MAOULAININEFadl mrabih rabou	Pédiatrie (Néonatalogie)
BENCHAMKHAYassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MATRANEAboubakr	Médecinenucléaire
BENELKHAIAT BENOMARRidouan	Chirurgie – générale	MOUAFFAKYoussef	Anesthésie – reanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie	MOUDOUNISaid Mohammed	Urologie
BENJILALILaila	Médecineinterne	MOUFIDKamal	Urologie
BENZAROUELDounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUCHENTOUFRachid	Pneumo- phtisiologie	MOUTAOUAKILAbdeljali	Ophthalmologie
BOUKHANNILahcen	Gynécologie- obstétrique	MSOUGGARYassine	Chirurgiethoracique
BOUKHIRAAbderrahman	Biochimie – chimie	NAJEBYoussef	Traumato- orthopédie
BOUMZEBRADrissi	Chirurgie Cardio- vasculaire	NARJISSYoussef	Chirurgiegénérale
BOURRAHOUATAicha	Pédiatrie	NEJMI Hicham	Anesthésie- reanimation
BOURROUSMonir	Pédiatrie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOUSKRAOUIMohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSIMariem	Radiologie
CHAFIKRachid	Traumato- orthopédie	OULAD SAIADMohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QACIFHassan	Médecineinterne
CHELLAKSaliha	Biochimie- chimie	QAMOUSSYoussef	Anesthésie- reanimation
CHERIF IDRISSI EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANIKhalid	Chirurgiegénérale
CHOULLI MohamedKhaled	Neuro pharmacologie	RADANoureddine	Pédiatrie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAISHanane	Anatomiepathologique
DRAISSGhizlane	Pédiatrie	RAJIAbdelaziz	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	ROCHDIYoussef	Oto-rhino laryngologie
EL ANSARINawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- reanimation
EL BARNIRachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTILmane	Rhumatologie	SARFIsmail	Urologie
EL BOUIHIMohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SORAANabila	Microbiologie – Virologie

ELFEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie – obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato– orthopédie	TASSINoura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie – clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	YOUNOUSSaid	Anesthésie – réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie – virology
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUISanaa	Pharmacologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie – réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZYANI Mohammed	Médecine interne

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo– phtisiologie	FAKHRI Anass	Histologie – embryologie cytogénétique
ALJSoumaya	Radiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	KADDOURI Said	Médecine interne
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BELBACHIR Anass	Anatomie – pathologique	LAKOUICH MIM Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBARAKAR hizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar	Traumatologie – orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto–rhino–laryngologie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENJELLOUN HARZIM Amine	Pneumo– phtisiologie	NADER Youssef	Traumatologie – orthopédie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	SAJIAI Hafsa	Pneumo– phtisiologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMATarik	Chirurgie pédiatrique
DAROUASSI Youssef	Oto–rhino – Laryngologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie – Réanimation

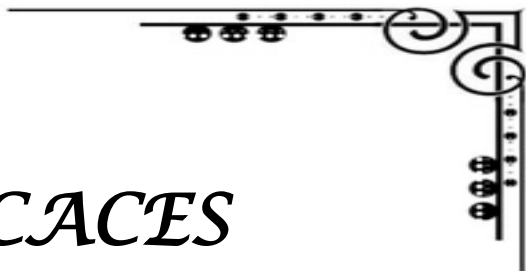
EL AMRANI MoulayDriss	Anatomie	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
EL HAOUATIRachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDIYoussef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio-vasculaire	EL-QADIRY Rabi	Pédiatrie
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio- organique
AIT ERRAMIAdil	Gastro-entérologie	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AKKA Rachid	Gastro – entérologie	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	HAJJIFouad	Urologie
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	Hammoune Nabil	Radiologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AZIZZakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie Clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LAHMINI Widad	Pédiatrie
BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	LALYA Issam	Radiothérapie
BELLASRI Salah	Radiologie	LAMRANI HANCH Asmae	Microbiologie-virologie
BENANTARLamia	Neurochirurgie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MAOUJOUR Omar	Néphrologie
BENZALIM Meriam	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BOUTAKIOUTEBadr	Radiologie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	NASSIHouda	Pédiatrie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
CHETTATIMariam	Néphrologie	OUMERZOUKJawad	Neurologie

DAMI Abdallah	Médecine Légale	RAGGABI Amine	Neurologie
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	RAISSI Abderrahim	Hématologie Clinique
DOUIREK Fouzia	Anesthésie- réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
EL- AKHIRI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-pathologique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organique	ROUKHSI Redouane	Radiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SALLAHI Hicham	Traumatologie- orthopédie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie-mycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAMZA OUI Hamza	Anesthésie réanimation	SIRBOUR Rachid	Médecine d'urgence et de Catastrophe
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	WARDA Karima	Microbiologie
EL ATIQI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie		

LISTE ARRETEE LE 01/02/2021



DÉDICACES

*Ce moment est l'occasion d'adresser mes remerciements et
ma reconnaissance et de dédier cette thèse*



Je dédie cette thèse

Louange à DIEU tout puissant, qui m'a permis de voir ce jour tant attendu.

A ma très chère Mère Zahraa EL AMRANI

A celle qui m'a donné la vie, qui a marqué chaque moment de mon existence avec son intarissable tendresse, à celle à qui je dois le meilleur de moi-même.

Tu as veillé sur mon éducation et mon bien être avec amour, tendresse, dévouement et perfection.

Tu étais toujours mon refuge qui me prodigue sérénité, soutien et conseils.

Tes prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours.

Tu sais très bien que mon amour et mon respect pour toi sont sans limite et dépassent toute description.

J'espère qu'en ce jour l'un de tes rêves se réalise à travers moi en concrétisant le fruit de tes sacrifices.

A toi, je dédie ce travail en gage de mon amour et mon respect les plus profonds.

Puisse Dieu te préserver et faire de moi une fille à la hauteur de ton espérance. Puisse Dieu tout puissant t'accorder longue vie, santé, bonheur pour que notre vie soit un bonheur pour toujours.

A mon très cher père Abderrahim BENTABET

*A celui qui m'a aidé à découvrir le savoir, le trésor inépuisable.
De tous les pères, tu as été le meilleur. Depuis ma tendre enfance, tu m'as
entouré d'attention, orienté dans la vie. Tu as cru en moi quand j'ai
perdu espoir, tu m'as hissé vers le haut quand j'ai baissé mes bras. Cher
papa, tu es un homme de cœur, je ne suis pas la seule à l'affirmer. J'espère
pouvoir t'honorer un jour et faire ta fierté comme tu as fait la mienne.
Que Dieu te préserve des malheurs de la vie afin que tu demeures le
Flambeau illuminant mon chemin...*

*Ce travail est ton œuvre, toi qui m'a donné tant de choses et tu Continues
à le faire...sans jamais te plaindre. J'aimerais pouvoir te rendre tout
l'amour et la dévotion que tu nous as offerts, mais une vie entière n'y
suffirait pas. J'espère au moins que ce mémoire y contribuera en partie...*

A mes chères sœurs Fadwa, Laïla, Ilham et cher frère Noureddine,

*Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour
envers vous. Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais. Je
vous souhaite la réussite dans votre vie, et d'être comblé de bonheur.
Merci d'être toujours présents à mes côtés et de m'avoir continuellement
encouragé.*

A mes très chères Hakima, Bochra et Mbarka,

*Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, ma
considération et l'amour que j'éprouve envers vous. Ce travail n'est que le
fruit de vos conseils précieux et de vos encouragements. Puisse dieu vous
accorder santé, bonheur et longue vie.*

A la famille BENTABET,

A la famille ELAMRANI,

A vous, membres de ma famille petits et grands A ceux que j'ai omis de citer et qui n'en pas des moindres sans qui rien n'aurait commencé. J'ai trouvé en vous le refuge de mes chagrins et mes secrets.

A ma très chère amie Soukaina,

A tous les moments qu'on a passés ensemble, à tous nos souvenirs ! Sans toi les études médicales n'auraient pas été les mêmes. Je te dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect. Merci pour tous les moments formidables que nous avons partagés. A travers ce travail je t'exprime tout mon amour et mon affection.

A ma chère amie d'enfance Halima,

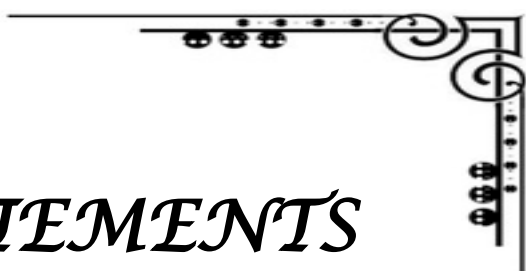
Nos chemins se sont séparés certes, mais l'amitié demeurera présente à jamais. Que ce travail soit le témoignage des bons moments que nous avons passé ensemble.

À toutes mes amies et collègues,

Fadoua, Wafaa, Sara Maataoui, Kenza, Sara Ben rahal, Ibtissame, Asmaa, Hanan, Chaïmae, Hajar, Sara Boumediane et Khaoula...

Du Début à la fin vous avez été présents. Je vous dédie ce travail en hommage à tous les moments agréables, inoubliables que nous avons vécu ensemble. Voici le reflet de l'amitié et de la bonne entente Que le tout puissant, notre Dieu, vous comble de joie, de longévité et de santé Avec tout mon amour, je vous souhaite un brillant avenir.

À tous ceux qui me sont chers



REMERCIEMENTS

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE MONSIEUR LE
PROFESSEUR ZOUHAIK Saïd,
Professeur de bactériologie et de virologie.

Nous sommes très honoré de vous avoir comme président du jury de notre thèse.

Votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous.

Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession.

Veuillez, cher Maître, trouvé dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération, de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

A notre maître et chère rapporteur de thèse
Professeur ZAHLANE Kawtar,
Professeur de bactériologie et de virologie.

C'est avec un grand plaisir que je me suis adressée à vous dans le but de bénéficier de votre encadrement et j'étais très touchée par l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de me confier ce travail. Vous m'avez toujours réservé le meilleur accueil malgré vos obligations professionnelles.

Je vous remercie infiniment, chère Maître, pour avoir consacré à ce travail une partie de votre temps précieux et de m'avoir guidé avec rigueur et bienveillance.

Votre compétence et votre dévouement sont pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de la profession médicale.

Je suis très fière d'avoir appris auprès de vous et j'espère avoir été à la hauteur de votre attente.

Veuillez accepter, chère maître, dans ce travail l'assurance de mon estime et de mon profond respect.

A notre Maître et chère Professeur ARSALANE Lamiae,

Professeur de bactériologie et de virologie.

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de vous associer à notre jury de thèse.

Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance.

Vous représentez pour nous l'exemple du professeur aux grandes qualités humaines et professionnelles.

Veillez croire, chère Maître, à l'expression de notre sincère reconnaissance et notre grand respect.

A notre maître professeur KHALOUKI Mohammed,

Professeur d'anesthésie et de réanimation

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger ce travail.

Votre compétence, votre savoir-faire et votre simplicité exemplaire sont pour nous un objet de considération. Nous avons eu l'occasion d'apprécier vos qualités professionnelles et humaines qui ont toujours suscité notre admiration. Veillez accepter, cher Maître, nos sincères remerciements et toute la reconnaissance que nous vous témoignons.

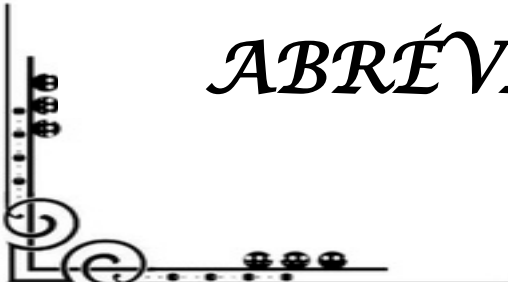
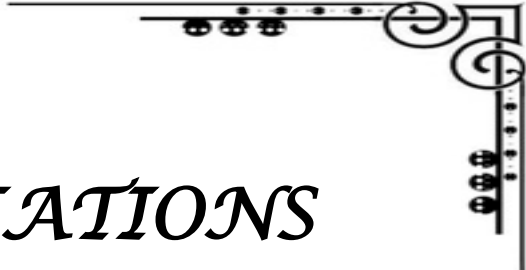
TABLEAUX
&
FIGURES

Liste des tableaux

Tableau I	: Répartition globale des entérobactéries isolées selon les espèces bactériennes
Tableau II	: Répartition globale des EBLSE selon les espèces bactériennes
Tableau III	: L'évolution des EBLSE selon les années d'étude
Tableau IV	: Caractères biochimiques des entérobactéries les plus fréquemment rencontrées
Tableau V	: Classification des entérobactéries les plus isolées au laboratoire de bactériologie médicale
Tableau VI	: Classification des entérobactéries et profil de résistance naturelle aux β -lactamines
Tableau VII	: Phénotypes de résistance acquise des entérobactéries
Tableau VIII	: Comparaison des taux de fréquence des Entérobactéries
Tableau IX	: comparaison de fréquence d'isolement des EBLSE
Tableau X	: comparaison du sexe ratio (H/F)
Tableau XI	: Comparaison de répartition d'EBLSE selon les services hospitaliers
Tableau XII	: comparaison de la répartition des EBLSE selon la nature du prélèvement
Tableau XIII	: comparaison de la répartition des EBLSE selon le germe isolé
Tableau XIV	: comparaison de taux de résistance à l'EBLSE

Liste des figures

- Figure 1** : Test de synergie positif (aspect en bouchon de champagne)
- Figure 2** : Répartition globale des entérobactéries selon le service d'isolement
- Figure 3** : Répartition globale des entérobactéries selon la nature des prélèvements
- Figure 4** : Fréquence d'isolement des EBLSE au sein des entérobactéries isolées
- Figure 5** : Répartition des EBLSE selon le sexe des patients
- Figure 6** : Répartition des EBLSE selon les services d'isolement
- Figure 7** : Répartition des EBLSE selon la nature des prélèvements
- Figure 8** : Répartition globale des EBLSE selon les espèces bactériennes
- Figure 9** : Tendance générale de l'évolution des EBLSE selon les années d'étude
- Figure 10** : Profil de résistance des EBLSE aux antibiotiques
- Figure 11** : Profil de résistance des EBLSE aux antibiotiques aux services de chirurgie
- Figure 12** : Profil de résistance des EBLSE aux antibiotiques aux services de réanimation
- Figure 13** : Profil de résistance des EBLSE aux différents ATB selon l'espèce bactérienne
- Figure 14** : Pourcentage de résistance des EBLSE aux ATB en fonction des sites de prélèvements les plus fréquents
- Figure 15** : Les mécanismes d'acquisition d'un ADN étranger par des transferts génétiques
- Figure 16** : Noyau B-lactame
- Figure 17** : Structure chimique des différentes sous-classes de bêtalactamines
- Figure 18** : Mode d'action des bêtalactamines
- Figure 19** : Différentes mécanismes de résistance des entérobactéries aux bêtalactamines
- Figure 20** : Mécanisme d'hydrolyse d'une β -lactamine par une β -lactamase
- Figure 21** : Les enzymes de la famille TEM
- Figure 22** : Les enzymes de la famille SHV
- Figure 23** : Phylogénie des β -lactamases chromosomiques de *Kluyvera sp.* et des CTX-M
- Figure 24** : Densités d'incidence des bactériémies à SARM à différentes espèces d'EBLSE selon les années selon le réseau BMR-Raisin

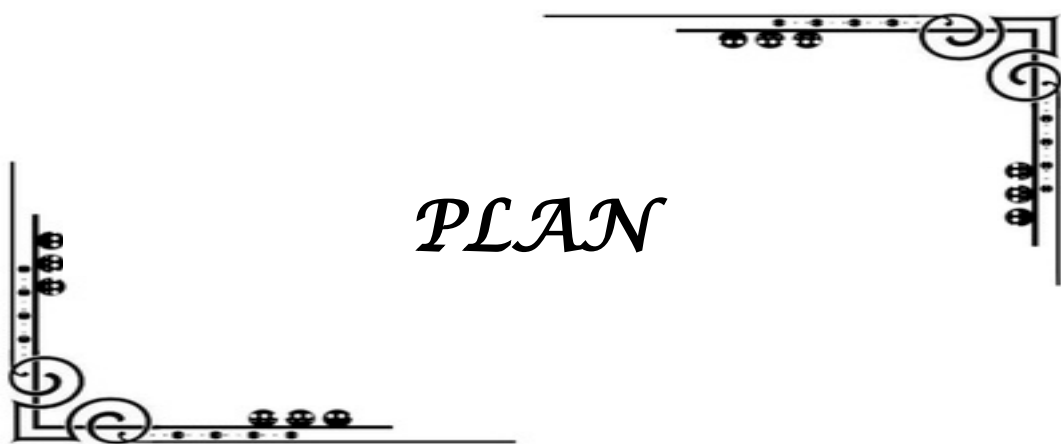


ABRÉVIATIONS

Liste des abréviations

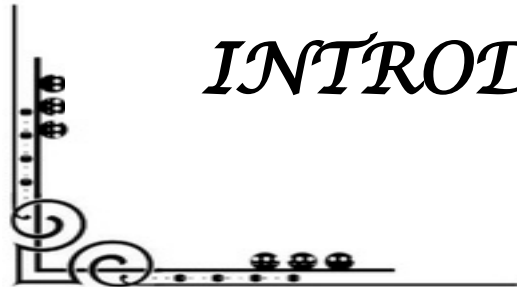
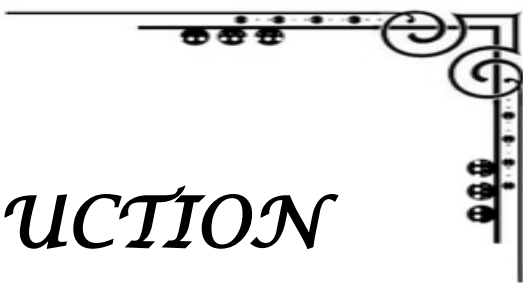
AAC	: Acétyltransférases
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AMC	: Amoxicilline–Acide clavulanique
AMX	: Amoxicilline
AmpC	: L'adénosine monophosphate cyclique
ANT	: Anucléotidyltransférases
APT	: Aphosphotransférases
ARN	: Acide ribonucléique
ATB	: Antibiotique
ATM	: Aztréonam
BCP	: Bromocrésol pourpre
BGN	: Bacille à Gram négatif
BES–1	: braz brazilian extended spectrum
BLSE	: Bêtalactamase à spectre étendu
BMR	: Bactérie multirésistance
BMR–Raisin	: Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales
C2G	: Céphalosporine de 2 ^{ème} génération
C3G	: Céphalosporine de 3 ^{ème} génération
C4G	: Céphalosporines de 4 ^{ème} génération
Case	: Céphalosporinase
CASFM	: Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie
CAZ	: Céftazidime
CF	: Céfalotine
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CLED	: Cystine Lactose Electrolyte Déficient
CTX	: Céfotaxime
CTX–M	: Cefotaximase–Munich
EBLSE	: Entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre étendu
ECBU	: Examen cyto bactériologique des urines
E coli	: Escherichia coli
ERT	: Ertapénème
EUCAST	: Comité Européen des Antibiogrammes
FEP	: Céfépime
FOX	: Céfoxitine

GES-1	:Guyana extended spectrum
H₂S	: Sulfure d'Hydrogène
HIT	: Hôpital Ibn Tofail
HMA	: Hôpital Militaire Avicenne
IMP	: Imipénème
IβL	: Inhibiteur de β -lactamase
IBC	:intégron borne cephalosporinase
LPS	: Lipopolysaccharide
ND	: Non déterminé
O₂	:Dioxygène
ONPG	: Ortho-Nitro-Phényl Galactopyranoside
OXA	: L'oxacilline
<i>P aeruginosa</i>	: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Pase	: Pénicillinases
PCR	: Réaction de polymérisation en chaîne
PDP	: Prélèvements distaux protégés
PER-1	: Pseudomonas extended résistance
PIP	: Pipéracilline
PLP	: Protéines liant la pénicilline
Qnr	: Quinolone Résistance
SARM	: <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline
SHV	: Sulfhydryl variable
SFO-1	: <i>Serratia fonticola</i>
TCC	: Tiracilline Acide-Clavulanique
TDA	: Tryptophane désaminase
TEM	: Temoneira
TIC	: Ticarcilline
TLA-1	: Tlahuicas, tribu mexicaine
TRL	:TEM Résistantes aux Inhibiteurs
TSV	: Sulfhydryl variable
TZP	: Pipéracilline-Tazobactam
VEB-1	:Vietnam extended spectrum
VP	: Voges-Proskauer
Zn²⁺	: Zinc



INTRODUCTION	1
MATERIEL ET METHODOLOGIE	4
I. Matériel	5
1. Type d'étude	5
2. Lieu d'étude	5
3. Période d'étude	5
4. Services originaires des souches	5
5. Nature des prélèvements étudiés	6
II. Méthodologie	6
1. Identification bactérienne	6
2. Tests de sensibilité aux antibiotiques	7
3. Détection du caractère BLSE	7
4. Analyse statistique des données	10
RESULTATS	11
I. Epidémiologie des entérobactéries productrices de BLSE à l'HIT	12
1. Répartition globale des Entérobactéries isolées selon les espèces bactériennes	12
2. Répartition globale des entérobactéries selon les services d'isolement	12
3. Répartition des entérobactéries selon la nature des prélèvements	13
4. Fréquence d'isolement des EBLSE au sein des entérobactéries isolées	14
5. Répartition des EBLSE selon le sexe des patients	14
6. Répartition des EBLSE selon les services d'isolement	15
7. Répartition des EBLSE selon la nature des prélèvements	16
8. Répartition globale des EBLSE selon les espèces bactériennes	16
9. Évolution des EBLSE selon les années d'étude	17
II. Profil de résistance des EBLSE aux antibiotiques	18
1. Profil de résistances globales des EBLSE aux antibiotiques	18
2. Profil de résistance des EBLSE aux antibiotiques selon les services	19
3. Profil de résistance des EBLSE aux ATB selon l'espèce bactérienne	21
4. Profil de résistance des EBLSE aux ATB en fonction des sites de prélèvements les plus fréquents	22
DISCUSSION	24
I. Rappel	25
1. Les entérobactéries	25
2. Mécanisme de résistance des entérobactéries aux antibiotiques	30
3. Les bêtalactamases à spectre étendu	43
II. Discussion des résultats	48
1. Epidémiologie des entérobactéries productrices de BLSE	48
2. Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques des EBLSE	55

CONCLUSION.....	58
RESUMES.....	60
BIBLIOGRAPHIQUES.....	64



INTRODUCTION

Les entérobactéries forment une vaste famille de bactéries à Gram-négatif, qui sont à l'origine de maladies de gravité très variable, en raison de mécanismes pathogéniques distincts [1], tous ces germes ont en commun leur localisation habituelle au niveau du système digestif, d'où leur appellation « Entérobactéries » [2,3].

Ces bactéries, font partie des bactéries les plus isolées en pathologie clinique, représentent la plus grande partie de l'activité du laboratoire de bactériologie médicale et sont caractérisées par leur multiplication rapide et leur acquisition fréquente de la résistance aux antibiotiques.

Les espèces de cette famille ont été depuis une vingtaine d'années largement exposées à une utilisation intensive des antibiotiques, elles n'ont pas été épargnées par la résistance croissante aux molécules les plus fréquemment utilisées [4].

L'apparition de la résistance chez les Entérobactéries est un problème important qui nécessite une attention immédiate. Ces bactéries sont en effet, capables de produire des enzymes inactivant les bêtalactamines, y compris celles de large spectre comme les céphalosporines de 3ème génération [5]. Du fait de l'élargissement de leur spectre d'activité, ces enzymes ont été appelées «Bêtalactamases à spectre étendu» (BLSE), la résistance liée à la production de BLSE est un problème particulier dans le traitement des infections à ces bactéries [6].

Les infections causées par les entérobactéries productrices de BLSE (EBLSE) sont généralement associées à une morbidité et une mortalité élevées [7,8].

Par ailleurs, les entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre élargi (EBLSE) étaient observées essentiellement en milieu hospitalier, la diffusion de ces germes multirésistants en milieu communautaire est de plus en plus inquiétante [9,10].

La transmission, principalement plasmidique, des gènes codants pour les BLSE est responsable de leur dissémination rapide et ainsi de l'augmentation de la prévalence des bactéries productrices de BLSE partout dans le monde [11].

Bien que la maîtrise de la diffusion de ces bactéries multirésistantes constitue une priorité, peu de données actualisées permettent de définir l'ampleur de ce phénomène au niveau de notre région. Dans ce cadre, les objectifs de ce travail, à travers une étude rétrospective de 4 ans (2016 à 2019) sont de :

- Etablir le profil épidémiologique des entérobactéries productrices de BLSE dans l'hôpital Ibn Tofail.
- Evaluer le niveau de résistance aux différents antibiotiques chez les différentes souches d'entérobactéries productrices de BLSE isolées au Laboratoire de Bactériologie de l'Hôpital Ibn Tofail de Marrakech.

*MATERIEL
ET
METHODOLOGIE*

I. Matériel

1. Type d'étude

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

2. Lieu d'étude:

Notre étude a été menée au sein du laboratoire de microbiologie de l'Hôpital Ibn Tofail de Marrakech.

3. Période d'étude :

L'étude a été conduite du 1er Janvier 2016 au 31 Décembre 2019.

4. Services originaires des souches :

Les prélèvements ont été adressés par les différents services de l'hôpital à savoir : Chirurgie générale, Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie, Neurochirurgie, Traumatologie-orthopédie, Gynécologie, Réanimation, Déchoquage, service de Néonatalogie, service de Cardiologie et les Urgences.

L'Hôpital Ibn Tofail est à vocation essentiellement chirurgicale pendant la période d'étude.

5. Nature des prélèvements étudiés :

Les souches ont été isolées de différents prélèvements: pus, urines (ECBU), cathéters, hémocultures, prélèvements génitaux, prélèvements respiratoires, et liquide de ponction céphalo-rachidien.

5.1 Critères d'inclusion :

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

5.2 Critères d'exclusion :

- Les souches isolées d'un même malade et dont le profil de sensibilité est identique ont été considérées comme doublons.
- Les prélèvements effectués dans le cadre d'une enquête épidémiologique.

II. Méthodologie

1. Identification bactérienne :

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.

La majorité de ces bactéries se développent en 18 à 24 heures dans des conditions de cultures habituelles (incubation à 37°C en aéro-anaérobiose).

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, culturaux et biochimiques.

2. Tests de sensibilité aux antibiotiques :

L'antibiogramme pour les entérobactéries est pratiqué sur gélose Mueller-Hinton en utilisant la méthode de diffusion à partir de disques chargés selon le comité de l'antibiogramme de l'association française et européenne de microbiologie (CASFM 2016 /EUCAST 2019).

La méthode de diffusion consiste à placer plusieurs disques imbibés d'antibiotiques sur une ou plusieurs boîtes préalablement ensemencées par la suspension bactérienne, 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...).

3. Détection du caractère BLSE :

La production de BLSE par une souche bactérienne peut être confirmée par la recherche de résistance aux β -lactamines par des méthodes qualitative ou quantitative.

3.1 Test de synergie

a. Principe:

Cette technique, sur gélose dite des « bouchons de champagne » recommandée par le CASFM, reste la plus utilisée. Elle consiste à rechercher une synergie sur gélose de Mueller-Hinton entre un disque d'antibiotique contenant un inhibiteur de B-lactamases (d'amoxicilline + acide clavulanique) et des disques (placés à 2 ou 3 cm du disque central) de C3G (ceftazidime, de céfotaxime et de céfépime) et/ou d'aztréonam. Elle permet de différencier une bactérie hyperproductrice de céphalosporinases d'une bactérie produisant une BLSE dans la famille des entérobactéries.

b. Technique:

La recherche de la B-lactamase à spectre étendu se fait dans les conditions standard de l'antibiogramme en disposant un disque d'amoxicilline/acide clavulanique AMC à 30 mm (centre à centre) d'un disque de C3G.

- La détection des BLSE chez les souches également hyperproductrice de Céphalosporinase est facilitée par la recherche d'une synergie entre un disque d'amoxicilline/acide clavulanique AMC et le céfépime ou cefpirome (C4G).
- Chez les BLSE qui s'expriment à bas niveau, le test de synergie est optimisé en disposant les disques à une distance de 40 à 45 mm au lieu de 30 mm.

c. Lecture :

Il y a présence d'une BLSE ou un test de synergie positif quand il y a une image caractéristique, en « bouchon de Champagne ». Un résultat positif est basé sur l'inhibition des BLSE par l'acide clavulanique, et par conséquent l'augmentation de l'activité des céphalosporines de troisième et quatrième génération en présence d'acide clavulanique.

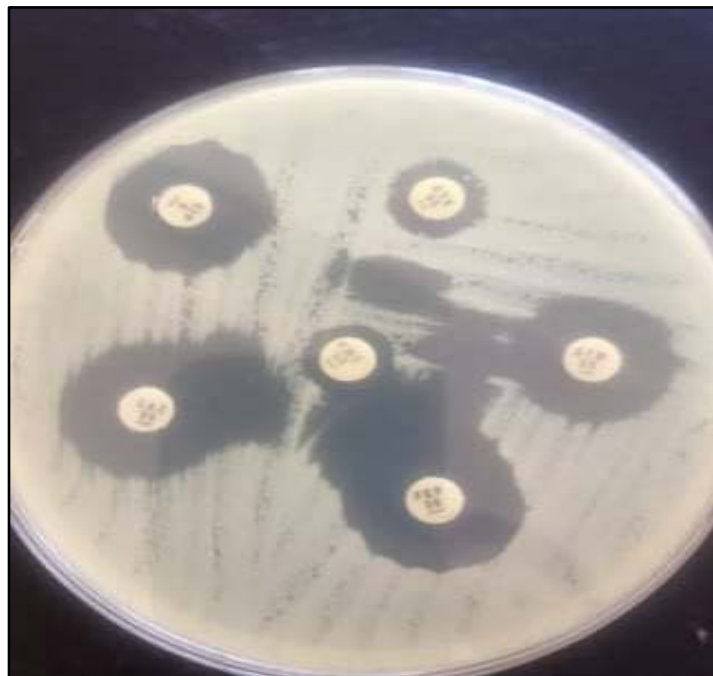


Figure 1 : Test de synergie positif (aspect en bouchon de champagne)

3.2 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.

3.3 Test à la Cloxacilline :

a. Principe:

Pour certaines souches de bacille à Gram négatif, il est parfois difficile de distinguer sur l'antibiogramme habituel les hyperproductions de céphalosporinase des B-lactamases à spectre élargi (BLSE). En cas d'hyperproduction, les diamètres autour des disques de C3G très diminués peuvent masquer les images de synergies évocatrices de BLSE entre des disques de C3G et d'acide clavulanique. La cloxacilline (Orbénine®), ajoutée au milieu pour l'antibiogramme (Mueller–Hinton), inhibe in vitro les céphalosporinases de la classe C d'Ambler chromosomiques ou plasmidiques et reste inefficace sur les pénicillinases des bacilles à Gram négatif.

b. Technique:

Réaliser un antibiogramme par diffusion sur gélose Mueller Hinton contenant de la cloxacilline à une concentration finale de 250 µg/ml.

Dans ce cas il faut dissoudre 0,25 g de Cloxacilline dans 25 ml d'eau distillée pour préparer une concentration de 10000 µg/ml puis procéder à une dilution à 2500 µg/ml.

Pour une boîte ronde (90mm), mettre 2 ml de cette concentration et 18 ml de Mueller–Hinton.

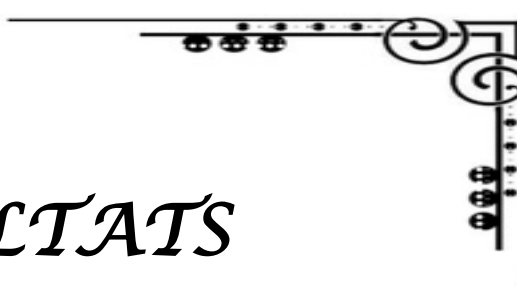
c. Lecture:

L'interprétation des résultats peut se traduire, en comparant les boîtes de Pétri contenant une gélose Mueller –Hinton simple et celles contenant les géloses supplémentées de la cloxacilline.

Un résultat positif est noté lorsque une augmentation des diamètres d'inhibition, d'au moins 8 mm autour des disques de céfotaxime CTX et céftazidime CAZ, est observé.

4. Analyse statistique des données

L'exploitation informatique des données a été faite à l'aide du logiciel Access et Excel (Office 2007 de Microsoft).



RESULTATS

I. Epidémiologie des entérobactéries productrices de BLSE à l'HIT

1. Répartition globale des Entérobactéries isolées selon les espèces bactériennes :

Durant la période d'étude allant du 1^{er} janvier 2016 au 31 Décembre 2019, 781 entérobactéries ont été isolées, avec une prédominance d'*Enterobacter spp* qui a représenté 31% de l'ensemble (n= 244), suivie de *Klebsiella pneumoniae* 29% de l'ensemble (n= 226), suivie d'*E Coli* qui a représenté 18% (n= 143), et de *Proteus spp* 17% (n=137), les autres entérobactéries ont constitué 5%, soit 31 souches (Tableau I).

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

Bactéries	Nombre	Pourcentage
<i>Enterobacter spp</i>	244	31%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	226	29%
<i>Escherichia coli</i>	143	18%
<i>Proteus spp</i>	137	17%
Autres	31	5%
Total	781	100%

2. Répartition globale des entérobactéries selon les services d'isolement :

Le laboratoire de microbiologie de l'hôpital Ibn Tofail draine les prélèvements de différents services :

Les services de chirurgies: (Chirurgie générale, Thoracique, Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie, Neurochirurgie, Traumatologie-orthopédie, Gynécologie), le service de réanimation et le Déchoquage,

Des prélèvements provenant de patients consultant en ambulatoire parviennent également dans notre laboratoire, et des autres services de médecine (Cardiologie, Néonatalogie et les urgences).

Au total, 75% des entérobactéries ont été isolées de prélèvement provenant des patients hospitalisés et 25% (n=198) des prélèvements externes.

41% (n=318) proviennent des services de chirurgie (notamment la Traumatologie (70 %), la Gynécologie (16 %), la Chirurgie viscérale (7 %), la Neurochirurgie (5 %) et la Chirurgie maxillo-faciale (2 %)), 27% (n=210) du service de réanimation, et seulement 7% (n=55) des souches isolées proviennent des autres services de médecine (notamment le service de cardiologie et de néonatalogie durant l'année 2016 avant leur transfert au CHU) et des urgences (Figure 2).

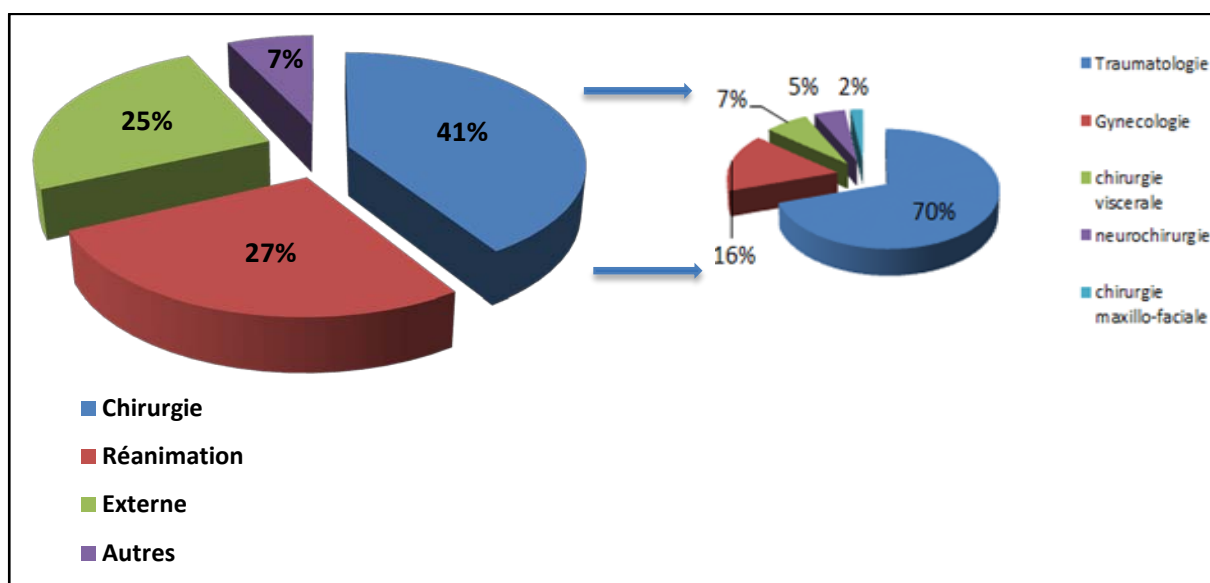


Figure 2: Répartition globale des entérobactéries selon le service d'isolement

3. Répartition des entérobactéries selon la nature des prélèvements

Durant la période de l'étude, s'étalant du 1er Janvier 2016 au 31 Décembre 2019, la répartition globales des entérobactéries selon la nature des prélèvements a révélé la prédominance des prélèvements des sites opératoires (pus) 37%, suivis des PDP (Prélèvements distaux protégés) qui représentent 24 % , puis des ECU qui représentent 20% des entérobactéries, des hémocultures qui représentent 16%, et des prélèvements vaginaux qui représentent 2%. Sur les autres sites infectieux 1% des entérobactéries ont été identifiées (Figure 3).

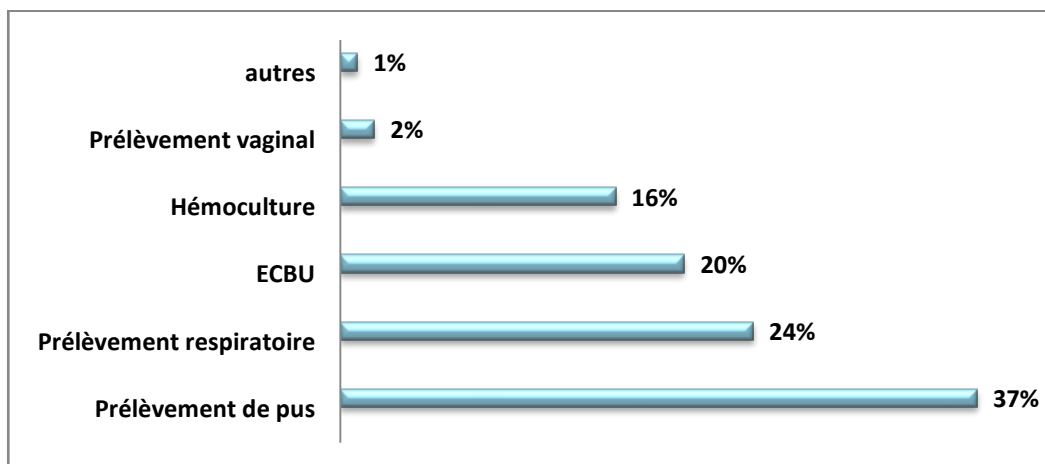


Figure 3 : Répartition globale des entérobactéries selon la nature des prélèvements

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

Sur les 781 entérobactéries isolées, les entérobactéries sécrétrices de BLSE ont représenté 20 % (n=158) (Figure 4).

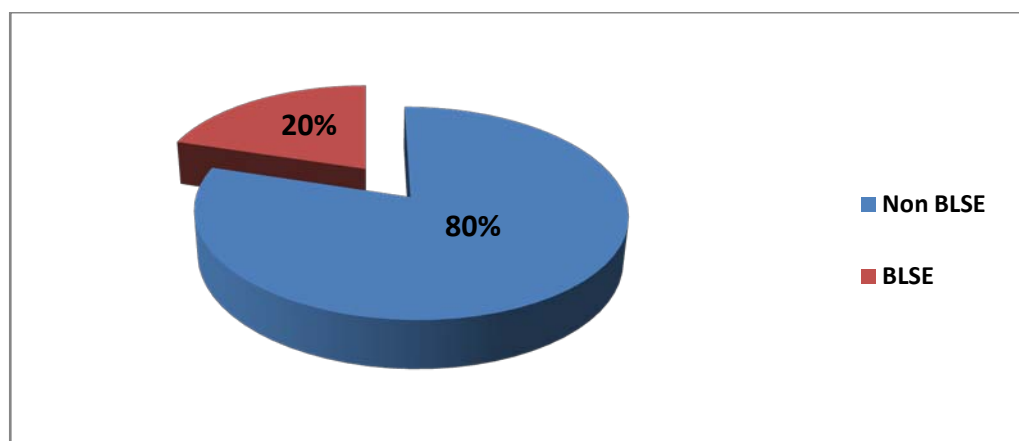


Figure 4: Fréquence d'isolement des EBLSE au sein des entérobactéries isolées

5. Répartition des EBLSE selon le sexe des patients

La répartition des entérobactéries productrices de BLSE selon le sexe, montre une prédominance masculine (63%) : 99 souches BLSE proviennent du sexe masculin, alors que seulement 59 EBLSE proviennent du sexe féminin, soit 37 %.

Ainsi le sexe ratio est de : 1,68 (Figure 5).

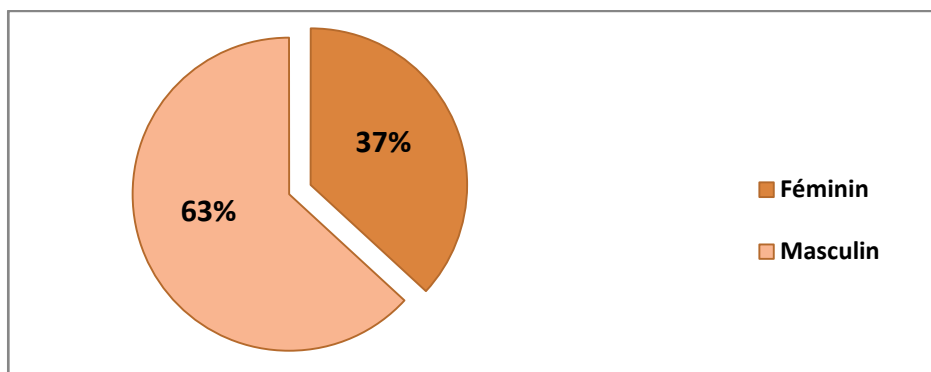


Figure 5 :Répartition des EBLSE selon le sexe des patients

6. Répartition des EBLSE selon les services d'isolement

Les EBLSE ont été retrouvés dans les différents secteurs d'activité à l'hôpital Ibn Tofail, avec une prédominance manifeste au niveau des services de chirurgie 52% (n=82) notamment la traumatologie (75 %), La gynécologie (15 %), la chirurgie viscérale (3,5 %), la neurochirurgie (3,5 %) et la chirurgie maxillo-faciale (3 %). Suivi par les services de réanimation avec 28% (n=45), et 9% (n=13) des souches isolées proviennent de prélèvements externes, le reste des EBLSE 11 % (n= 18) provenaient des autres services (le service de cardiologie, le service de néonatalogie et les urgences. (Figure 6).

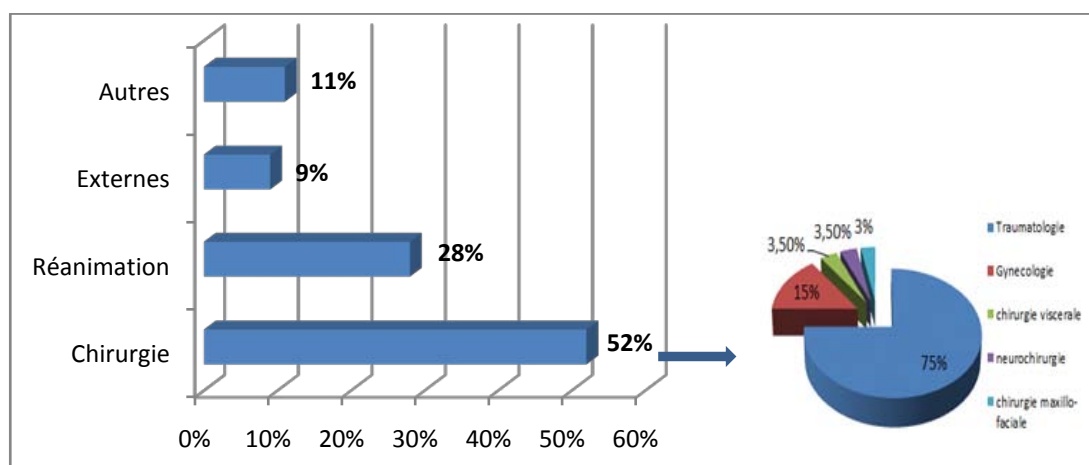


Figure 6 :Répartition des EBLSE selon les services d'isolement

7. Répartition des EBLSE selon la nature des prélèvements

La répartition des EBLSE selon la nature des prélèvements montre une prédominance des prélèvements des sites opératoires (pus) avec 75 EBLSE, soit 48%, suivis d'hémocultures qui représentent 19% soit 30 EBLSE, des ECBU qui représentent 15% soit 23 ,des PDP (Prélèvements distaux protégés) qui représentent 13% soit 21 souches, des prélèvements vaginaux qui représentent 4%, soit 7 souches. Sur les autres sites infectieux, 2 souches d'EBLSE ont été identifiées, soit 1% (Figure 7).

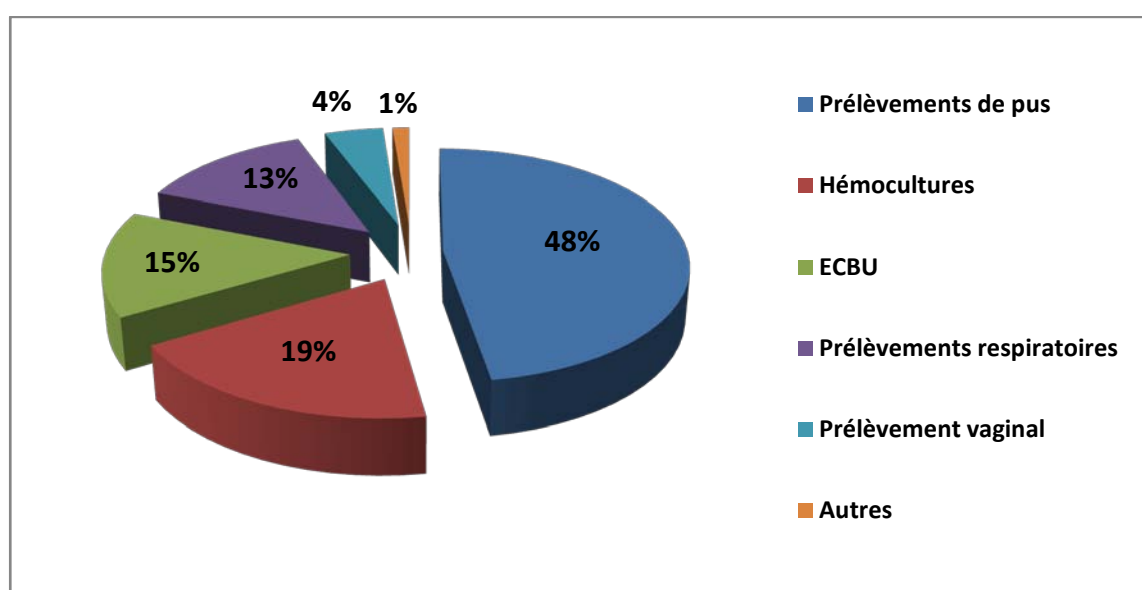


Figure 7: Répartition des EBLSE selon la nature des prélèvements

8. Répartition globale des EBLSE selon les espèces bactériennes

La répartition des EBLSE selon les espèces bactériennes montre une prédominance de d'*Enterobacter spp* représentant 50% soit 78 souches, suivies de *Klebsiella pneumoniae* avec 28%, soit 44 souches, d'*Escherichia coli* qui représente 16% avec 26 souches, de *Proteus spp* avec 2% soit 3 souches. Les autres souches bactériennes représentent 4% avec 7 souches d'EBLSE (Tableau II) (Figure 8).

Tableau II : Répartition globale des EBLSE selon les espèces bactériennes

Bactéries	Nombre	Pourcentage (%)
<i>Enterobacter spp</i>	78	50%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	44	28%
<i>Escherichia coli</i>	26	16%
<i>Proteus spp</i>	3	2%
Autres	7	4%
Total	158	100%

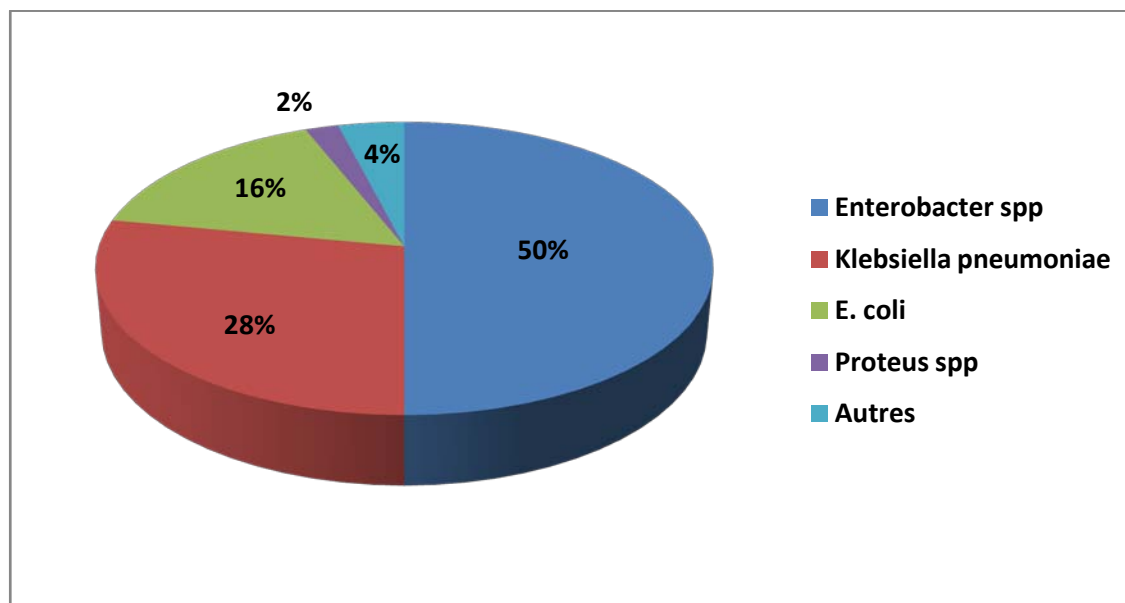


Figure 8: Répartition globale des EBLSE selon les espèces bactériennes

9. Évolution des EBLSE selon les années d'étude

En 2016, sur les 227 souches d'entérobactéries isolées, 62 souches étaient à BLSE soit 39%.

En 2017, 212 souches d'entérobactéries ont été isolées dont 30 souches productrices de BLSE (19%).

En 2018, 54 souches d'entérobactéries sécrétrices de BLSE ont été isolées soit 34%, sur un total de 224 entérobactéries.

En 2019, sur les 118 souches d'entérobactéries isolées, 12 souches étaient à BLSE avec un pourcentage de 8% (Tableau III) (Figure 9).

Tableau III : L'évolution des EBLSE selon les années d'étude

Les années	Total des entérobactéries	Nombre des BLSE	Pourcentage
2016	227	62	39%
2017	212	30	19%
2018	224	54	34%
2019	118	12	8%
Total	781	158	20%

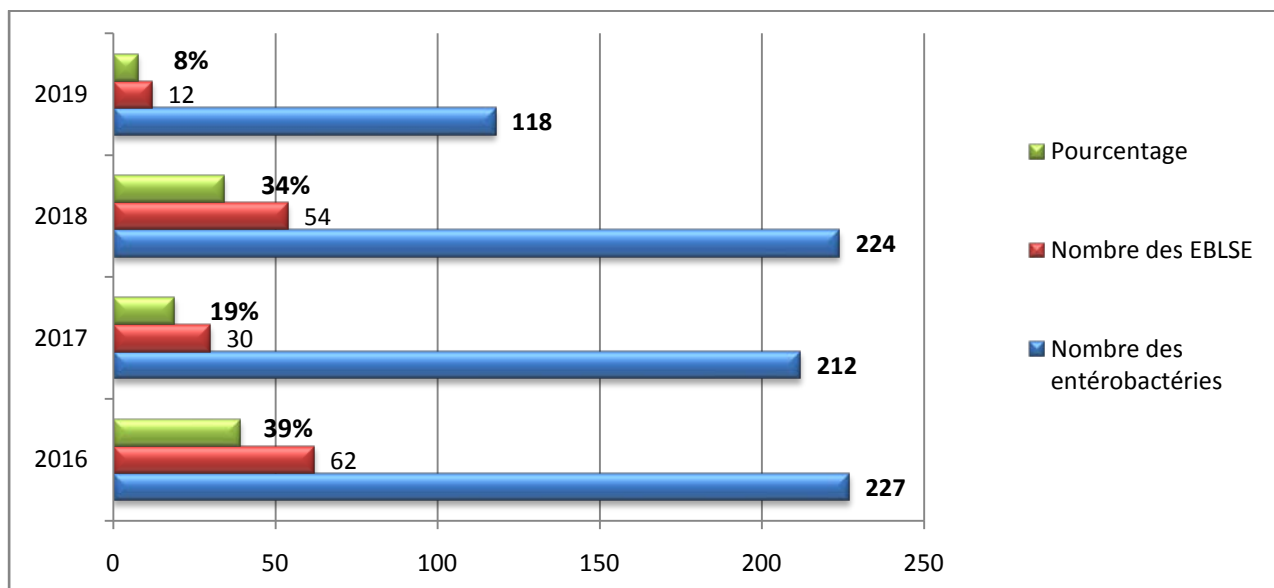


Figure 9 :Tendance générale de l'évolution des EBLSE selon les années d'étude

On note, une diminution du nombre des entérobactéries isolées selon les années, allant de 227 entérobactéries isolées en 2016 à 118 seulement en 2019.

II. Profil de résistance des EBLSE aux antibiotiques

1. Profil de résistances globales des EBLSE aux antibiotiques

88% (96 souches) des EBLSE isolées étaient résistantes à la Tobramycine, 85% à la Gentamicine (80 souches), 80% (82 souches) à Fluoroquinolone, 74% (45 souches) à la Fosfomycine, et 90% à la Sulfamethoxazole trimethprime.

100% des souches étaient sensibles à la Colistine, 95% des souches étaient sensibles à l'Amikacine et 93% (147 souches) des isolats étaient sensible à l'Imipénème (Figure 10).

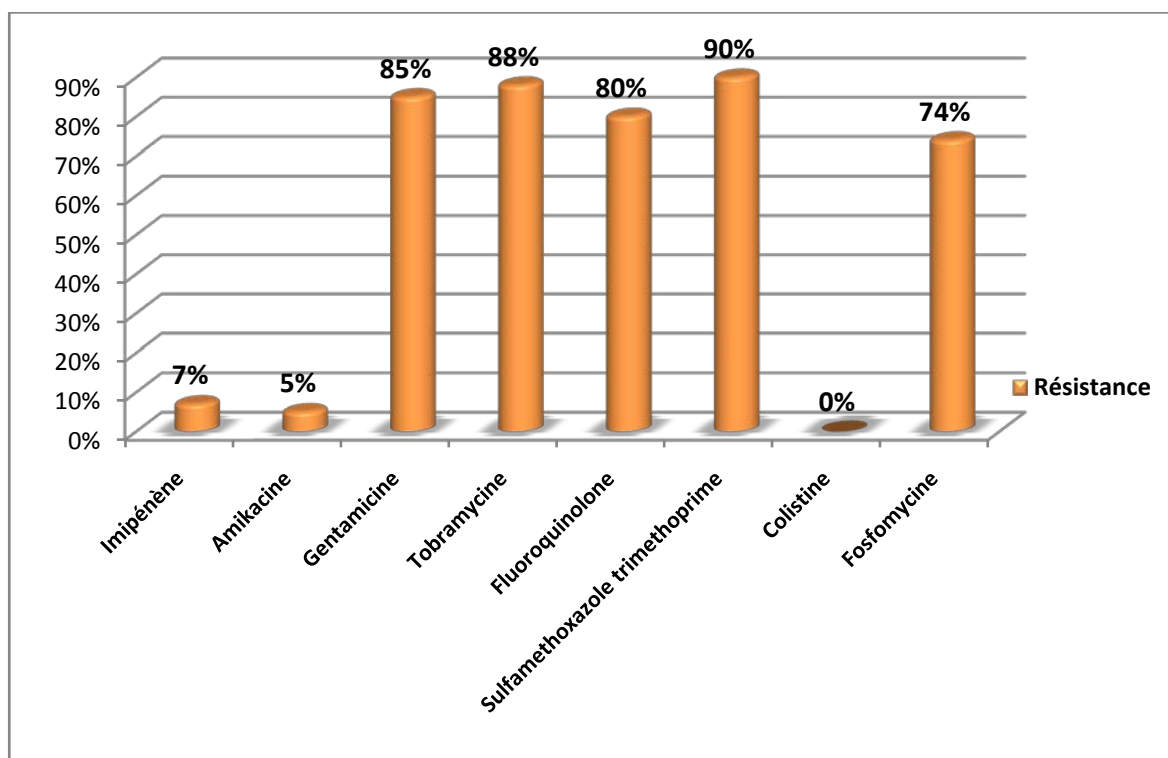


Figure 10 : Profil de résistance des EBLSE aux antibiotiques

2. Profil de résistance des EBLSE aux antibiotiques selon les services:

2.1. Service de chirurgie

Sur 70 souches EBLSE isolées au service de chirurgie, 94% des souches isolées étaient résistantes à la Sulfamethoxazole triméthoprim, 83% à la Gentamicine et à la Tobramycine, 80% à la Fluoroquinolone, et 67% à la Fosfomycine.

Le taux de sensibilité à la Colistine était à 100%, 96% à l'Amikacine, 89% à l'Imipénème (Figure 11).

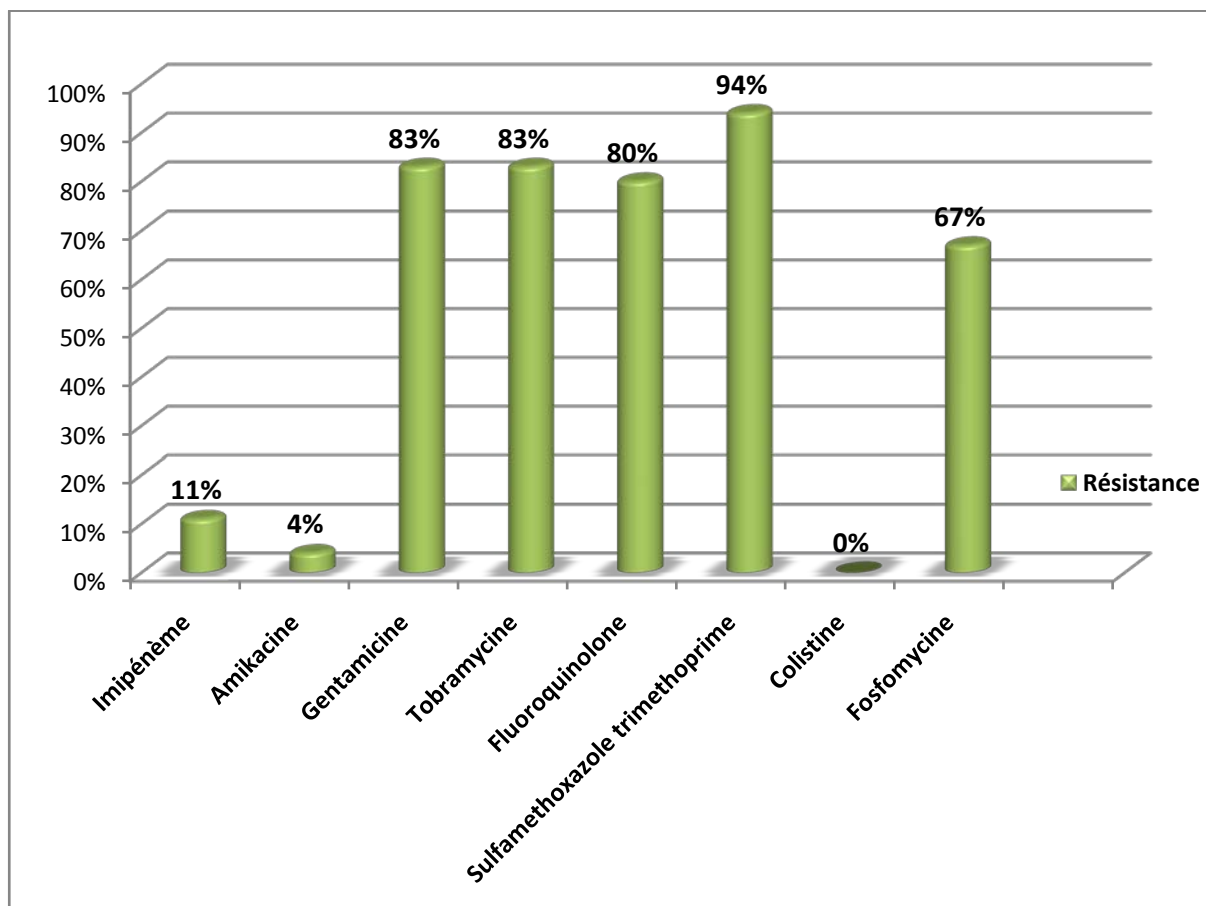


Figure 11 : Profil de résistance des EBLSE aux antibiotiques aux services de chirurgie

2.2. Service de réanimation

Sur 45 souches EBLSE isolées au service de réanimation, 92% des souches étaient résistantes à la Fosfomycine, 90% à la Tobramycine, et 86% des souches étaient résistantes à la Sulfaméthoxazole triméthoprime, 82% à la Gentamicine et 80% des souches isolés étaient résistants à la Fluoroquinolone.

Le taux de sensibilité à l'Imipénème était à 96%, et 100% à l'Amikacine et à la Colistine (Figure 12).

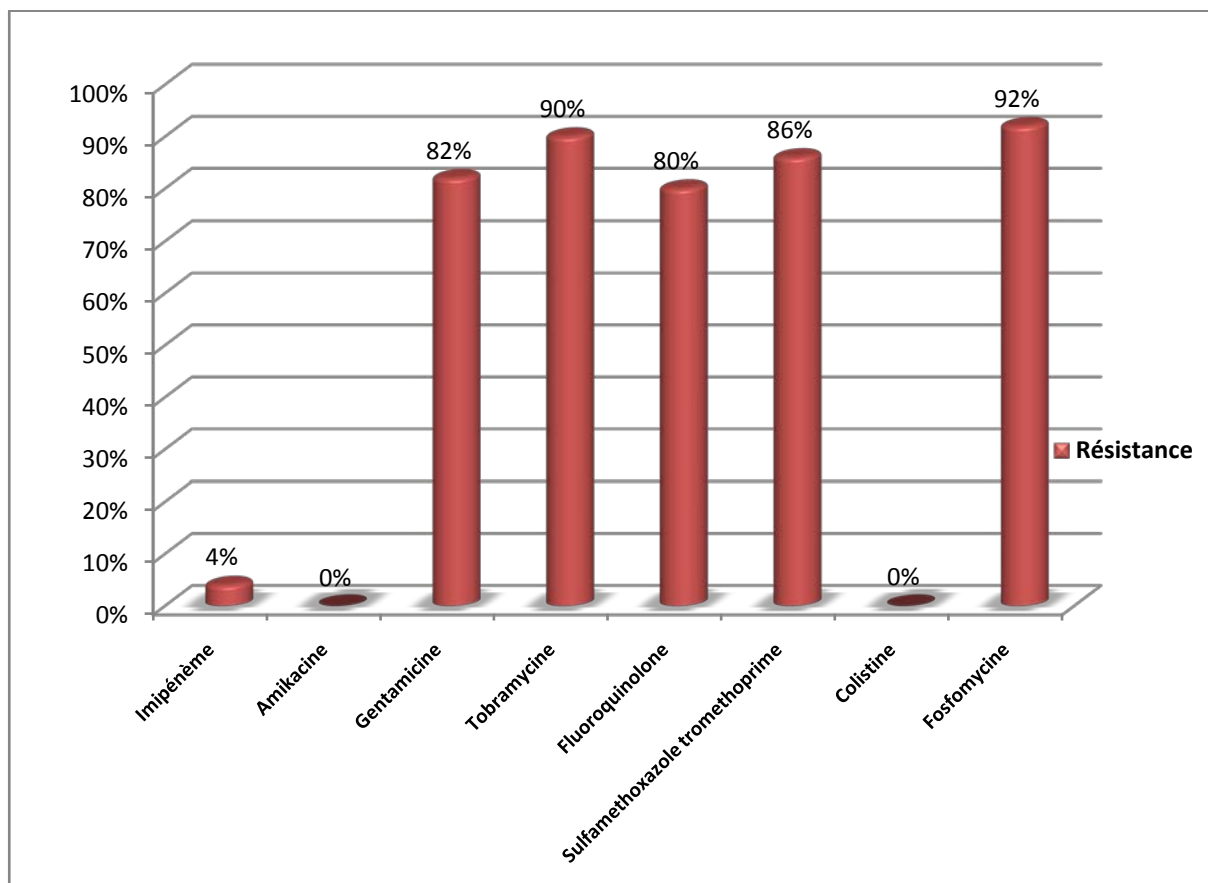


Figure 12 : Profil de résistance des EBLSE aux antibiotiques aux services de réanimation

3. Profil de résistance des EBLSE aux ATB selon l'espèce bactérienne

L'étude des résistances des principales entérobactéries sécrétrices de BLSE de notre série montre que *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp* et *E. coli* ont un taux de résistance très proches à tous les antibiotiques.

Avec un taux de sensibilité important à l'Imipénème, à l'Amikacine et à la Colistine (Figure 13).

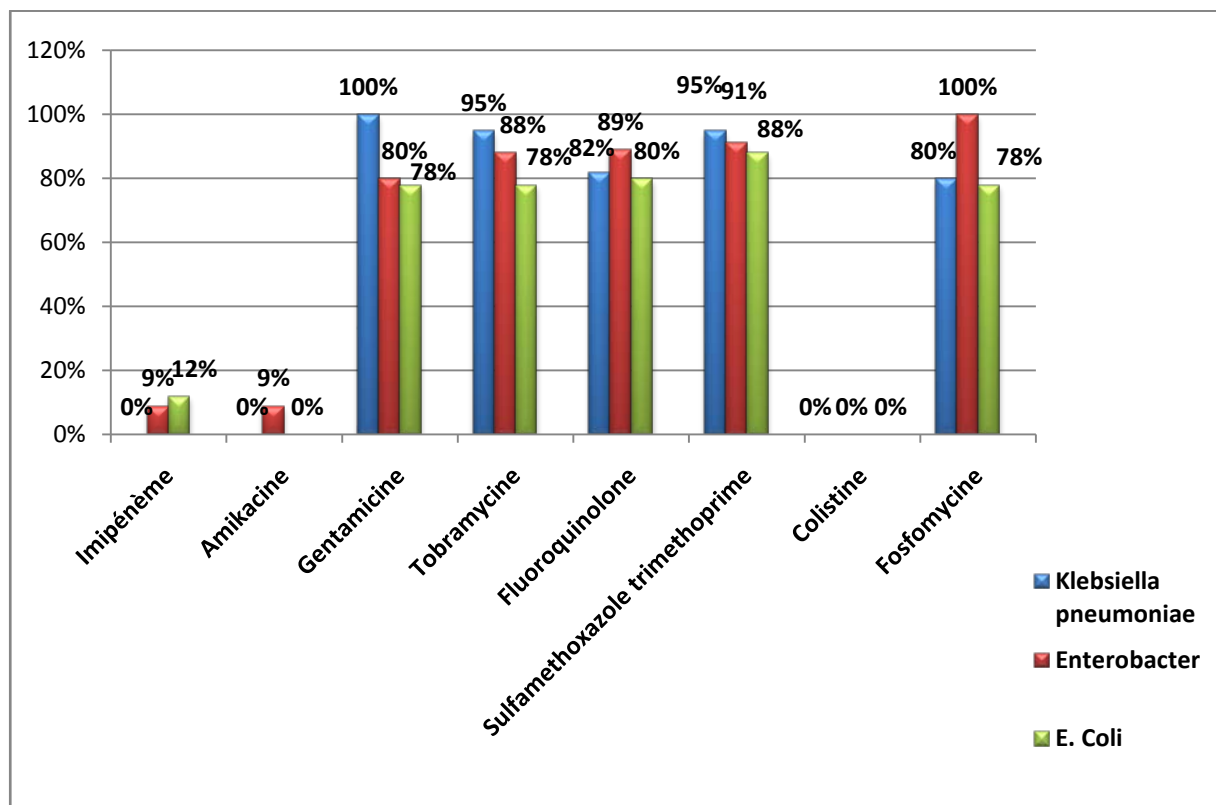


Figure 13 : Profil de résistance des EBLSE aux différents ATB selon l'espèce bactérienne

4. Profil de résistance des EBLSE aux ATB en fonction des sites de prélèvements les plus fréquents

Les taux de résistance étaient plus importants chez les EBLSE au niveau Des prélèvements de pus, d'hémocultures, des prélèvements respiratoires et des souches isolées au niveau d'ECBU pour la Gentamicine, la Tobramycine, la Fosfomycine, la Fluoroquinolone et la Sulfamethoxazole triméthoprime.

Les taux de résistance les moins importants étaient retrouvés chez les souches isolées pour l'Imipénème, la Colistine et l'Amikacine (Figure 14).

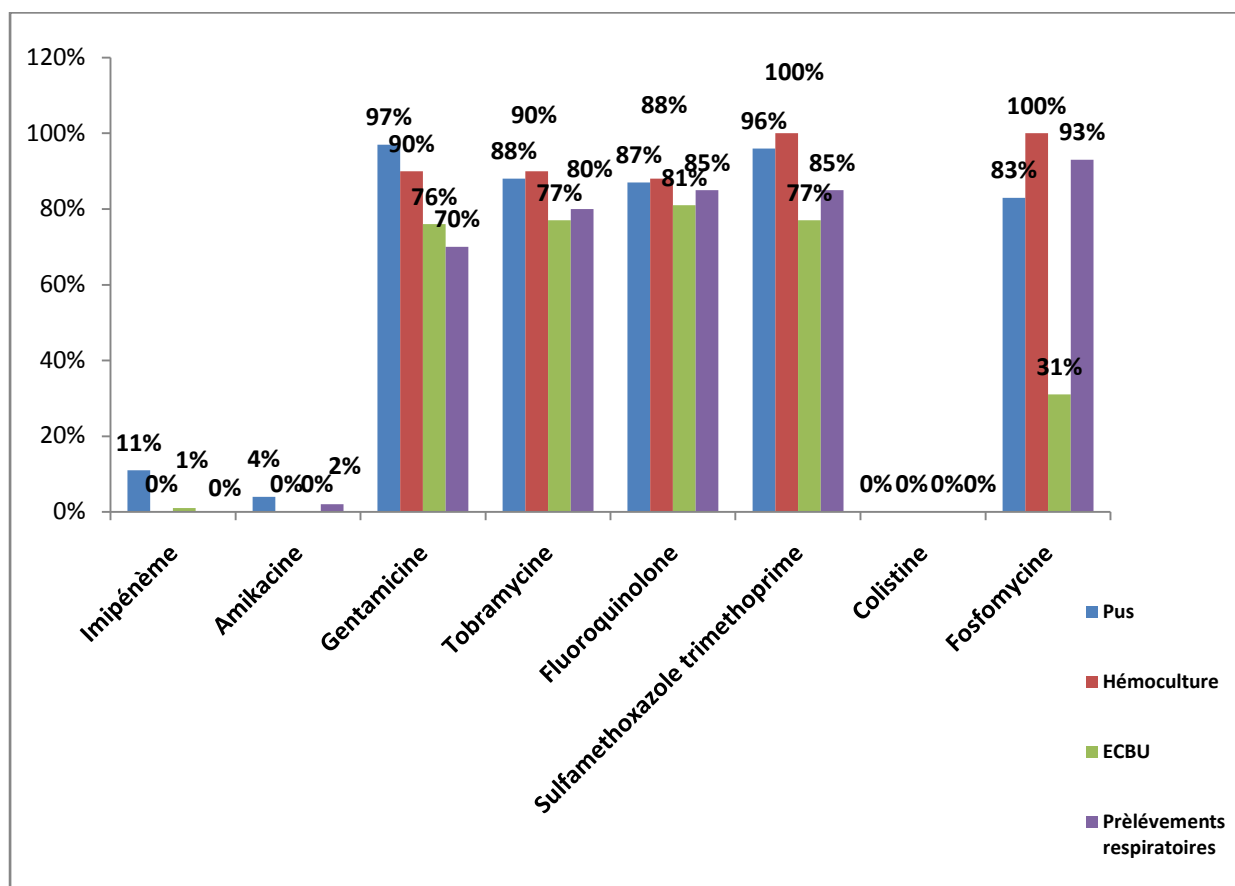
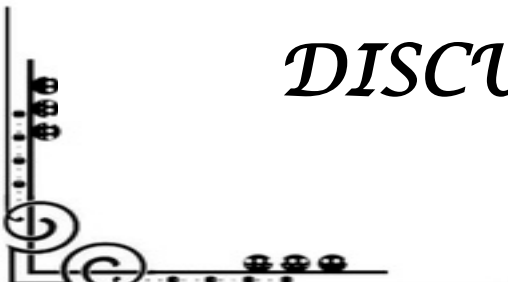
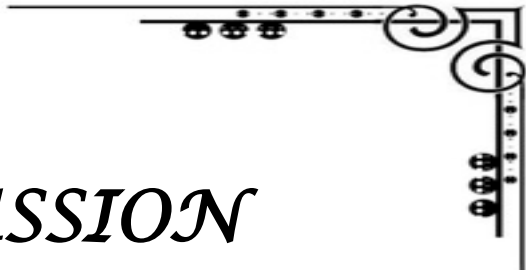


Figure 14 : Pourcentage de résistance des EBLSE aux ATB en fonction des sites de prélèvements les plus fréquents



DISCUSSION

I. Rappel

1. Les entérobactéries

1.1. Généralités

La famille des entérobactéries comprend plusieurs genres bactériens dont certains sont les hôtes principaux du tube digestif de l'homme et des animaux.

Ils sont retrouvés soit à l'état de pathogène, soit à l'état de commensal. Toutes les entérobactéries répondent à la définition générale suivante [1,2] :

- Bacilles à Gram négatif;
- Poussent facilement sur des milieux de culture ordinaires à 37°C;
- Aérobie-anaérobies facultatifs;
- Ne possèdent pas d'oxydase;
- Fermentent le glucose avec ou sans production de gaz;
- Mobiles avec ciliature péritriche ou immobiles (Exemple : les genres *Shigella* et *Klebsiella*);
- Possèdent une catalase (à l'exception de l'espèce *Shigella dysenteriae*);
- Réduisent les nitrates en nitrites;
- Ne sont pas sporogènes.

Les différences entre ces nombreuses espèces bactériennes viennent de critères plus précis, tels que la fermentation des sucres, la production ou non de sulfure et la production d'enzyme du métabolisme (Exemple : les désaminases et les décarboxylases) [12].

1.2. Caractères morphologiques :

Les dimensions des entérobactéries varient selon l'espèce bactérienne, la souche bactérienne et l'âge de la culture. Ce sont des bacilles à Gram négatif généralement de 2 à 4

microns de long sur 0,4 à 0,6 microns de large. Un grand polymorphisme est présent chez certains genres bactériens comme le genre *Proteus* dont l'appellation provient de Protée qui est un dieu de la mythologie grecque qui changeait de forme à volonté [14].

La plupart des entérobactéries sont mobiles avec des flagelles pouvant atteindre 20 µm. Cette mobilité peut varier en fonction de la température d'incubation (Par exemple: *Yersinia pseudotuberculosis* et *Yersinia enterocolitica* sont habituellement mobiles à 28°C et immobiles à 37°C). D'autres espèces d'entérobactéries sont cependant immobiles (par exemple : les espèces bactériennes des genres *Klebsiella* et *Shigella*) [15].

Les entérobactéries peuvent posséder des pili communs qui leur confèrent des propriétés agglutinantes pour les hématies. Les bactéries hébergeant des plasmides possèdent généralement d'autres types de pili, nommés pili sexuels, qui interviennent dans le transfert du matériel génétique d'une bactérie à une autre par conjugaison. Certaines espèces d'entérobactéries, comme *Klebsiella pneumoniae*, peuvent être entourées par une capsule qui leur confère la virulence [15,16].

1.3. Caractères culturels :

A l'exception de certaines bactéries exigeantes qui nécessitent pour leur croissance un ou plusieurs facteurs de croissance, les entérobactéries sont des aérobies-anaérobies facultatives qui se développent facilement sur des milieux de cultures ordinaires [17].

La température optimale de croissance est habituellement entre 35° à 37°C et le temps de division moyen varie de 20 à 40 min avec donc un maximum de culture atteint habituellement en moins de 24h d'incubation.

Sur milieux gélosés, les colonies d'entérobactéries peuvent prendre différents aspects (Exemple : L'espèce *Klebsiella pneumoniae* forme, sur gélose, de grandes colonies muqueuses et luisantes avec une tendance à la confluence) [17,18].

1.4. Caractères biochimiques :

Les entérobactéries possèdent de nombreux caractères biochimiques grâce à leur grande diversité enzymatique. Certains caractères biochimiques peuvent être communs à toutes les entérobactéries comme ils peuvent être présents uniquement chez certaines espèces d'entérobactéries. Ces derniers sont ainsi appelés des caractères de différenciation et jouent un rôle primordial dans l'identification bactérienne [18,19].

Les principaux caractères biochimiques communs sont:

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

Les caractères de différenciation sont:

Les caractères biochimiques de différenciation utilisent des tests qui étudient :

- le métabolisme protéique (Par exemple: présence d'uréase, production d'indole, dégradation du tryptophane);
- la fermentation des sucres (Par exemple: glucose, lactose, saccharose);
- la capacité d'utiliser le citrate comme seule source de carbone;
- la production d'enzymes (décarboxylases, désaminases);
- la production d'hydrogène sulfuré.

Tableau IV : Caractères biochimiques des entérobactéries les plus fréquemment rencontrées [20]

	Escherichia	Citobacter	Enterobacter	Klebsiella	Serratia	Salmonella	Shigella	Proteus	Providencia	Yersinia
Glucose	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Lactose	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
Testa l'ONPG	+	+	+	+	+	-	+/-	-	-	+
Indole	+	-	-	+/-	-	-	+/	+/	+	+/-
VP (Acétoine)	-	-	+	+	+	-	-	-	-	+
Citrate	-	+	+	+	+	+/-	-	+/-	+	-
Mobilité	+	+	+	-	+	+	-	+	+	+
Uréase	-	-	-	+	-	-	-	+	-	+
TDA	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-
H2S	-	+/-	-	-	-	+	-	+/-	-	-

1.5. Caractères antigéniques :

Les entérobactéries possèdent plusieurs types d'antigènes différents :

- Les antigènes O ou somatiques : très toxiques, ils correspondent aux polysides 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.
- Les antigènes K : antigènes capsulaires (Klebsiella et certaines souches d'E. coli, Shigella, Citrobacter et Salmonella « antigène Vi ») constituent de couches externes de polysaccharides qui peuvent masquer l'antigène O
- L'antigène de Kunin : constitué d'un glycophospholipide spécifique des entérobactéries et, de ce fait, a un intérêt taxonomique.
- 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 d'adhésines (pili, fimbriae). [21].

1.6. Classification :

La famille des entérobactéries comprend plus de 30 genres et 120 espèces bactériennes répertoriées. Le tableau IV résume les principales espèces à intérêt médical communément isolées aux laboratoires de bactériologie médicale [13].

Tableau V : Classification des entérobactéries les plus isolées au laboratoire de bactériologie médicale [13].

Genre bactérien	Espèce Bactérienne
<i>Escherichia</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i>	<i>K. pneumoniae, K. oxytoca, K. ozaenae, K. rhinoscleromatis</i>
<i>Enterobacter</i>	<i>E. cloacae, E. aérogènes...</i>
<i>Citrobacter</i>	<i>C. freundii, C. koseri...</i>
<i>Proteus</i>	<i>P. mirabilis, P. vulgaris, P. penneri...</i>
<i>Providencia</i>	<i>P.rettgerii, P. stuartii, P. alcalifaciens...</i>
<i>Morganella</i>	<i>M.morganii</i>
<i>Serratia</i>	<i>S. marcescens...</i>
<i>Salmonella</i>	<i>S. enterica (6 sous types)</i>
<i>Yersinia</i>	<i>Y. pestis, Y.enterolitica, Y. pseudotuberculosis...</i>

2. Mécanisme de résistance des entérobactéries aux antibiotiques :

Une souche bactérienne est dite résistante à un antibiotique donné quand elle est capable de se développer en présence d'une concentration de cet antibiotique notamment plus élevée que celle qui inhibe le développement de la plupart des souches appartenant à la même espèce bactérienne.

2.1. Types de résistance bactérienne :

a. La résistance naturelle :

C'est la résistance de toutes les souches d'une même espèce bactérienne à un antibiotique donné. Elle correspond à l'existence d'un ou de plusieurs mécanismes de résistance innés, héréditaires et transmissibles verticalement à la descendance.

Ce type de résistance détermine le phénotype sauvage d'une espèce vis-à-vis d'un antibiotique. Par exemple: *Klebsiella pneumoniae*, grâce à sa pénicillinase naturelle de bas niveau, est naturellement résistante aux aminopénicillines (Par exemple: l'amoxicilline) et aux carboxypénicillines (Par exemple: la ticarcilline) par sécrétion de pénicillinases.

b. La résistance acquise :

La résistance acquise correspond à la résistance à un antibiotique donné pour une souche bactérienne appartenant à une espèce naturellement sensible au même antibiotique. Cette forme de résistance résulte de l'acquisition d'un ou de plusieurs mécanismes de résistance qui déterminent un phénotype différent du phénotype sauvage. Elle peut être transmise horizontalement d'une bactérie à une autre, de la même espèce ou d'espèces différentes.

c. La résistance croisée :

Cette notion fait référence au spectre d'inactivation lié à un même mécanisme de résistance vis-à-vis de divers antibiotiques appartenant à la même famille ou sous groupe d'antibiotiques. Elle est le plus souvent utilisée lors de la lecture interprétative de l'antibiogramme. Par exemple, les souches de *Klebsiella pneumoniae*, naturellement résistantes à l'amoxicilline possèdent une résistance croisée avec les autres aminopénicillines telle que l'ampicilline.

2.2. Mécanisme génétique de la résistance bactérienne aux antibiotiques:

On parle de déterminisme génétique quand la résistance bactérienne aux antibiotiques est liée à une information dont le support est un élément génétique qui peut être le chromosome bactérien, un plasmide ou un transposon. Ce déterminisme génétique est de mieux en mieux appréhendé grâce aux progrès des techniques de biologie moléculaires tels que la réaction de polymérisation en chaîne « PCR » et le séquençage.

Les mécanismes génétiques de la résistance bactérienne acquise sont principalement de deux types:

a. Modification d'ADN chromosomique par mutation:

Il s'agit d'un changement dans la séquence de l'ADN d'une bactérie qui amène à son évolution et qui est transmis verticalement à la descendance. Ce changement, rare et non létal, affecte une famille précise d'antibiotiques. Plusieurs observations illustrent le potentiel évolutif

d'un gène de résistance bactérien avec, comme exemple, le groupe d'enzymes dénommé CTX-M (pour céfotaxime) qui conférait, à l'origine, un plus haut niveau de résistance au céfotaxime, ceftriaxone, céfépime et à l'aztréonam qu'à la ceftazidime. Certains d'entre elles ont évolué par mutation générant un haut niveau de résistance plus élevé à la ceftazidime telles que les enzymes CTX-M-15, CTX-M-16, CTX-M-19 et CTX-M-23 [28, 29]. L'évolution d'un gène de résistance n'est pas seulement liée au gène de structure mais peut être en relation avec une mutation dans le système de régulation (dérépression ou hyperproduction) pouvant ainsi influencer le niveau de résistance.

b. Acquisition d'un ADN étranger par des transferts génétiques:

Les bactéries ont la capacité d'acquérir des informations génétiques exogènes, portées par des éléments mobiles: plasmides, transposons, intégrons, etc. Cette résistance, très fréquente, peut concerner la majorité des antibiotiques et toucher un grand nombre d'espèces bactériennes par transmission verticale à la descendance ou par transmission horizontale à des espèces appartenant à la même espèce bactérienne ou à d'espèces différentes. L'acquisition peut se faire selon 3 mécanismes: la transduction, la transformation ou la conjugaison.

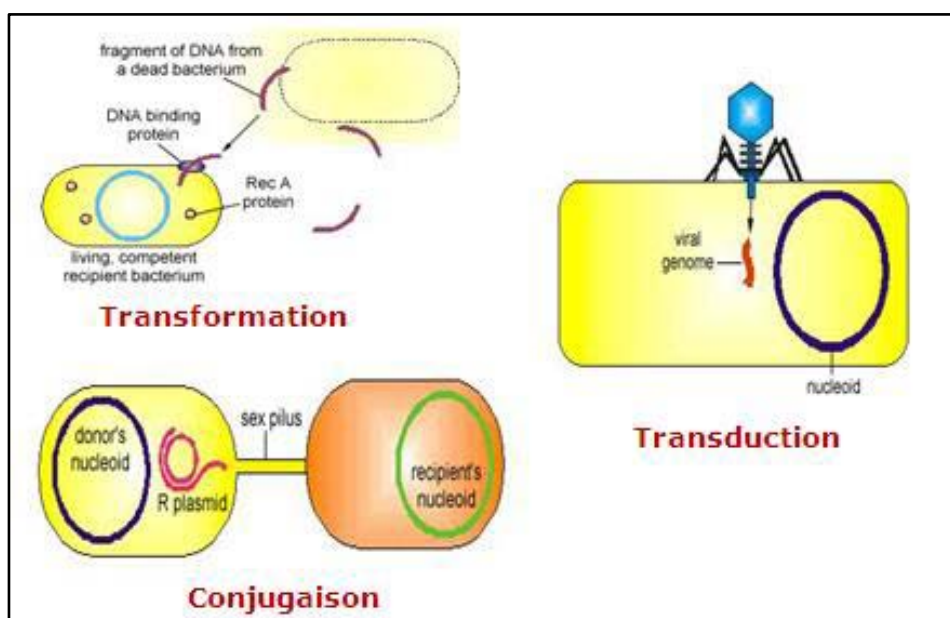


Figure 15: Les mécanismes d'acquisition d'un ADN étranger par des transferts génétiques

2.3. Mécanismes biochimiques de résistance aux différentes classes d'antibiotiques:

La connaissance des mécanismes biochimiques de la résistance aux antibiotiques présente plusieurs avantages. Elle permet aux cliniciens de comprendre la résistance croisée entre les antibiotiques d'une même famille ou de familles voisines. Elle permet aussi aux scientifiques de synthétiser de nouvelles molécules capables d'agir efficacement sans être bloquées par les mécanismes de résistances développés par les bactéries. Par exemple, la compréhension des mécanismes de résistance bactérienne par imperméabilité a permis le développement de nouvelles β -lactamines plus hydrophiles capable de mieux traverser les membranes bactériennes qui est de nature hydrophobe [31]. La résistance bactérienne aux grandes familles d'antibiotiques peut être due à un ou plusieurs mécanismes de résistance dont les principaux sont :

a. Diminution de la quantité d'antibiotique atteignant la cible :

a.1. Par baisse de la perméabilité membranaire :

La baisse de la perméabilité de la membrane externe est due essentiellement à des modifications affectant le nombre ou la qualité des porines membranaires qui sont des protéines enchâssées dans la membrane externe des bactéries à gram négatif formant des canaux transmembranaires. Ces modifications réduisent la concentration de l'antibiotique atteignant la cible de l'antibiotique et assurent ainsi la résistance bactérienne aux antibiotiques.

a.2. Par des systèmes d'efflux :

Les systèmes d'efflux sont constitués de protéines jouant le rôle de pompes capables d'expulser l'antibiotique hors de la cellule. Ces systèmes d'efflux peuvent être spécifiques à un antibiotique donné ou se comporter comme des systèmes de résistance multiple conférant une résistance à plusieurs groupes d'antibiotiques.

b. Modification de la cible de l'antibiotique:

b.1. Modifications quantitatives :

La modification du nombre de la cible affecte négativement l'activité de l'antibiotique et contribue ainsi à l'augmentation de la résistance bactérienne aux antibiotiques.

b.2. Modifications qualitatives :

La modification de la structure de la cible contribue à la diminution de son affinité pour l'antibiotique. C'est un phénomène de résistance fréquent qui peut concerner entre autres la résistance aux β -lactamines (Par exemple : les PLP modifiées dans le cas du pneumocoque) et la résistance aux fluoroquinolones (Par exemple : les mutations des topoisomérases II et IV).

b.3. Modification par protection de la cible :

Il s'agit d'une protection réversible de la cible. Ce type de mécanisme peut être illustré par la résistance de type Qnr aux quinolones. Ces protéines protègent les topoisomérases II et IV empêchent la fixation des quinolones.

c. Inactivation de l'antibiotique :

C'est un mécanisme prépondérant dans la résistance bactérienne, notamment pour les souches bactériennes isolées en milieu hospitalier. L'inactivation de l'antibiotique est catalysée par des enzymes qui peuvent soit hydrolyser la molécule d'antibiotique (dans certains cas pour les β -lactamines) soit modifier sa structure en substituant de nouveaux groupements chimiques (dans certains cas pour les aminosides).

2.4. La résistance des entérobactéries aux bêtalactamines

a. Définition des bêtalactamines

Les β -lactamines sont les antibiotiques les plus importants dans la pratique clinique Courante [22], aussi bien par le nombre et la diversité des molécules utilisables que par leurs

indications en thérapeutique, surtout dans le traitement des infections dues aux entérobactéries, et en prophylaxie des infections bactériennes [23,24].

Ce nom est dû au fait que tous les membres de cette classe portent une fonction lactame en position β , associé à des cycles et des chaînes latérales variables qui expliquent les propriétés pharmacocinétiques et le spectre d'activité des différents produits (figure 15) [25].

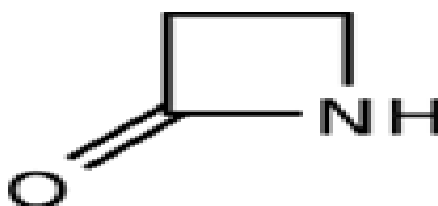


Figure 16 : Noyau B-lactame

La famille des B-lactamines comprend un grand nombre de molécules, toutes caractérisées par la présence d'un cycle B-lactame indispensable à l'activité antibiotique, une faible toxicité, associées à un mode d'action fort complexe sur des protéines de la membrane cytoplasmique, dénommées protéines liant la pénicilline (PLP) ou *penicillin binding proteins* [26].

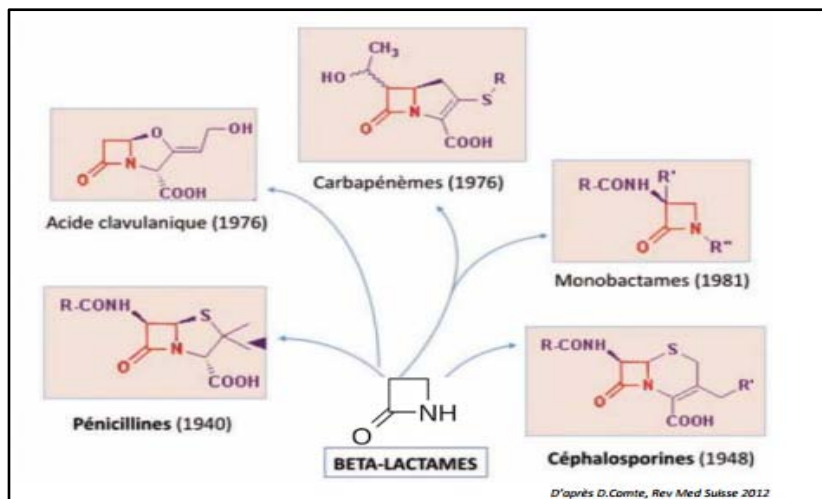


Figure 17 : Structure chimique des différentes sous-classes de bêtalactamines [27].

Le noyau bêta-lactame est commun à toutes les molécules de cette famille et confère l'activité antibiotique, les différences structurales au sein des différentes sous-classes sont notamment responsables des différences de puissance et de spectre d'activité entre les molécules.

b. Mode d'action des bêta-lactamines :

L'action antibiotique des bêta-lactamines est portée par leur noyau bêta-lactame. En effet, ce noyau possède une très forte affinité pour le site catalytique des PLP (Protéines de Liaison à la Pénicilline), enzymes essentielles de la synthèse et du remodelage du peptidoglycane bactérien [28].

Les PLP sont des transpeptidases qui interviennent dans la stabilisation du peptidoglycane en formant les liaisons inter-peptidoglycanes. Le peptidoglycane est le constituant principal de la paroi de toutes les espèces bactériennes, et une inhibition de sa synthèse entraîne la mort de la bactérie par choc osmotique. De ce fait, les bêta-lactamines possèdent une activité bactéricide [29].

De par leur mode d'action, les bêta-lactamines sont des antibiotiques temps dépendant et les schémas posologiques utilisés lors de l'administration de ces molécules sont conçus afin de maximiser le temps d'exposition des bactéries pathogènes à l'antibiotique [30].

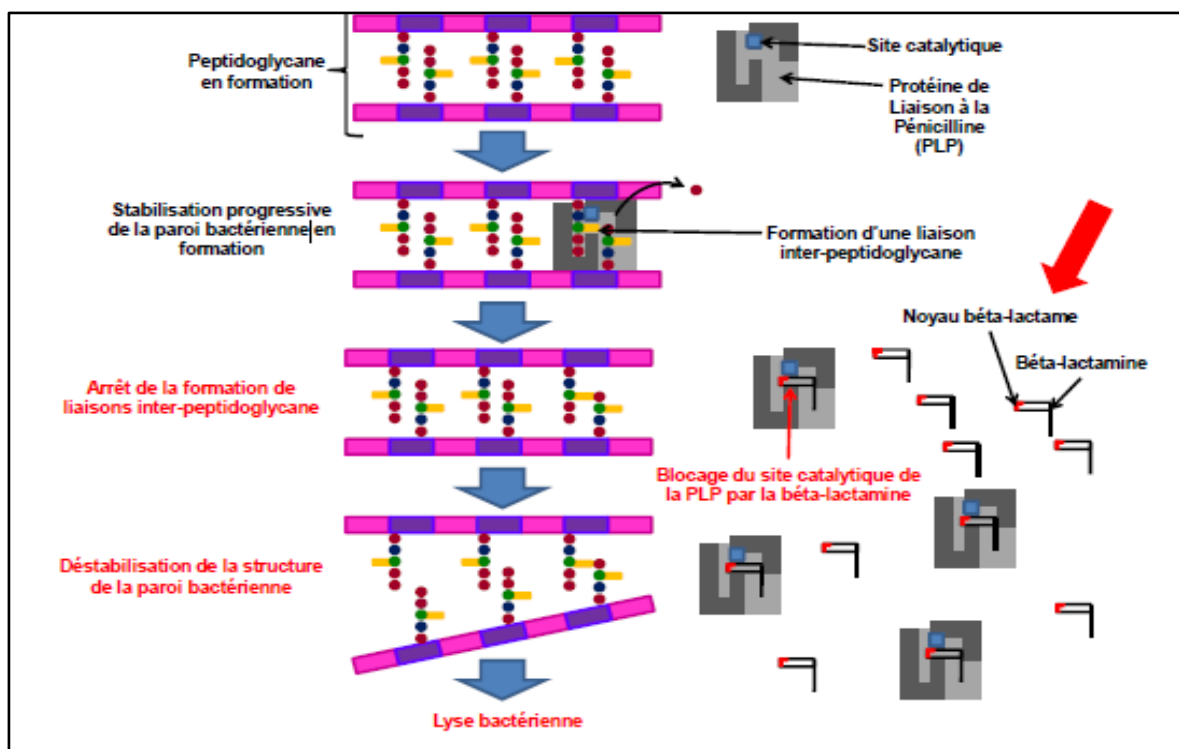


Figure 18 : Mode d'action des bêta-lactamines

c. Mécanisme de résistance des entérobactéries aux bêtalactamines

Il existe quatre principaux mécanismes de résistance aux β -Lactamines [31] :

- La diminution de la perméabilité membranaire
- L'excrétion de l'antibiotique par des systèmes d'efflux
- La modification des protéines de liaison a la pénicilline (PLP)
- L'inactivation de l'antibiotique par production de β -lactamases

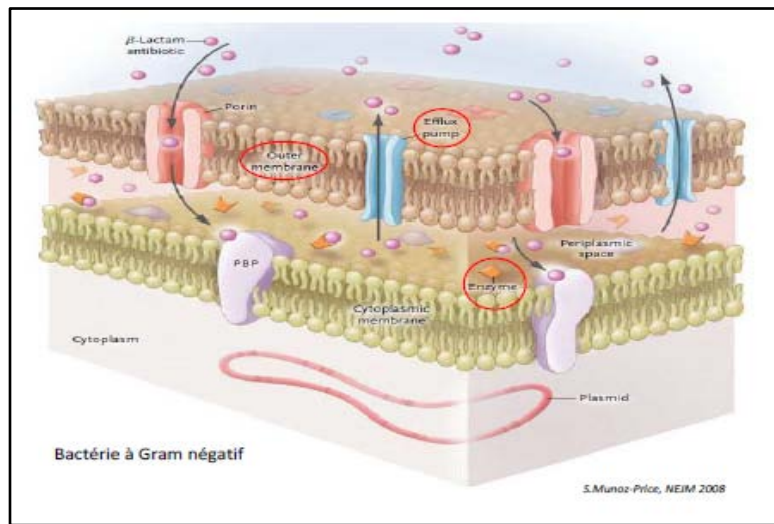


Figure 19 : Différents mécanismes de résistance des entérobactéries aux bêtalactamines

La production de β -lactamases est le mécanisme majeur de résistance aux β -lactamines. Ces enzymes sont localisées au niveau de l'espace périplasmique chez les bactéries Gram négatif [32].

Elles catalysent de manière efficace et irréversible l'hydrolyse du pont amide de l'anneau β -lactame des pénicillines, des céphalosporines, des monobactames et des carbapénèmes pour donner un acylenzyme qui sera ensuite dégradé en acide inactif [32,33].

Depuis les années 1980, de nombreuses enzymes inactivant les β -lactamines, les β -lactamases, ont émergé [34]. Elles sont réparties en 4 classes selon la classification d'Ambler.

c.1. La classification d'Ambler

La classification d'Ambler repose sur la similarité des séquences entre les différents membres des β -lactamases. De plus, elle reflète les relations fondamentales de chaque β -

lactamase et ne change pas à cause des mutations. Cette nomenclature se compose de quatre groupes qui sont les β -lactamases de classe A, B, C et D[35], une autre classification existe, la classification fonctionnelle de Bush, mais elle est peu utilisée dans le monde médical, en raison de sa complexité.

a. β -lactamases de classe A

D'origine chromosomique ou plasmidique, elles se caractérisent par leur capacité à hydrolyser l'amide cyclique lié à la molécule de β -lactame. Cette activité hydrolytique, assurée par une serine conservée (Ser-70) induit la formation d'acide pénicilloïque pour la pénicilline et d'acide céphalosporoïque pour les céphalosporines [32,36].

b. β -lactamases de classe B

Les β -lactamases de classe B sont des métallo- β -lactamases qui utilisent les ions Zn^{2+} comme cofacteur permettant ainsi la décomposition de l'anneau β -lactame [33], ces enzymes ont émergé d'abord chez *P. aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*, ensuite chez les entérobactéries. L'importance clinique des métallo- β -lactamases est liée au fait qu'elles hydrolysent les carbapénèmes, composés qui échappent à l'activité des β -lactamases à serine active [37].

c. β -lactamases de classe C

Dans la classe C se trouvent les céphalosporinases AmpC qui sont codées par des gènes qui étaient primitivement situés sur le chromosome de nombreuses BGN telles que *C. freundii*, *Serratia marcescens* et *Enterobacter* spp. Chez ces bactéries, l'expression de l'AmpC est inductible. Les gènes codant pour ces enzymes sont aussi présents chez *E. coli*, où ils ne sont pas inductibles. Ces enzymes sont résistantes à l'acide clavulanique [38].

d. β -lactamases de classe D

Les β -lactamases de classe D se distinguent par leur capacité à hydrolyser l'oxacilline (OXA), la méthicilline et sont faiblement inhibées par l'acide clavulanique. Elles sont retrouvées fréquemment chez *P. aeruginosa* et *Acinetobacter* spp et peu chez les entérobactéries [39]. De

plus, certains membres de cette famille, dont OXA-10 et OXA-11 possèdent un large spectre d'activité assurant une forte résistance aux céphalosporines de troisième génération dont le cefotaxime, le cefoperazone et la ceftazidime [40].

c.2. Phénotypes de résistance des entérobactéries aux bêta-lactamines

La résistance des entérobactéries aux bêta-lactamines est soit naturelle, soit acquise :

✓ Phénotype sauvage ou résistance naturelle

Les entérobactéries sont classées en 7 groupes en fonction de leur sensibilité naturelle aux B-lactamines [41]. La classification a évolué à partir de l'approche phénotypique de l'antibiogramme. Elle a permis de revoir les groupes pour inclure les nouvelles espèces et a été adaptée en fonction des caractéristiques génomiques des β -lactamases et des résistances identifiées.

Tableau VI : Classification des entérobactéries et profil de résistance naturelle aux β -lactamines [42]

	Groupe 0	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4	Groupe 5	Groupe 6
Principales bactéries d'intérêt médical	<i>P.mirabilis</i> <i>Salmonella</i> spp.	<i>E.coli</i> <i>Shigella</i> spp.	<i>Klebsiella</i> spp. <i>C.koseri</i> <i>C.amalonaticus</i> <i>E.hermanii</i>	<i>Enterobacter</i> spp. <i>C.freundii</i> , <i>M.morganii</i> <i>P.agglomerans</i> <i>P.rettgeri</i> , <i>P.stuartii</i>	<i>Y.enterocolitica</i> <i>S.fonticola</i>	<i>P.vulgaris</i> <i>P.penneri</i>	<i>K.ascorbata</i> <i>K.cryocrescens</i> <i>R.aquatilis</i>
Mécanisme de résistance	Absence de β -lactamase	AmpC faiblement exprimée	Pénicillinase de bas niveau	AmpC de bas niveau	Pénicillinase + AmpC	Céfuroximase	BLSE chromosomique
AMX AMC	S S	S/R S/R	R S	R R	R R	R S	R S
TIC TCC	S S	S S	R S	S S	I/R S	R S	R S
PIP TZP	S S	S S	R S	S S	I/R S	R S	S/R S
CF	S	S/R	S	R	R	R	R
C2G FOX	S S	S S	S S	S S	R	R S	R S
CTX CAZ	S S	S S	S S	S S	S S	S S	S/R S/R
FEP	S	S	S	S	S	S	S
IMP ERT	S S	S S	S S	S S	S S	S S	S S
ATM	S	S	S	S	S	S	S

S : sensible ; I : intermédiaire ; R : résistant ; antibiotiques : voir liste des abréviations ; C.koseri : Citrobacter koseri ; C.amalonaticus : Citrobacter amalonaticus ; E.hermanii : Escherichia hermanii ; P.agglomerans : Pantoea agglomerans ; P.rettgeri : Providencia rettgeri ; P.stuartii : Providencia stuartii ; Y.enterocolitica : Yersinia enterocolitica ; S.fonticola : Serratia fonticola ; P.penneri : Proteus penneri ; K.ascorbata : Kluyvera ascorbata ; K.cryocrescens : Kluyvera cryocrescens ; R.aquatilis : Roseateles aquatilis

✓ **Résistance acquise ou phénotypes « résistants »**

Les phénotypes de résistance acquise des entérobactéries pour les β -lactamines sont décrits dans le Tableau.

Tableau VII : Phénotypes de résistance acquise des entérobactéries [42]

Phénotype	Pase bas niveau	Pase haut niveau	Pase R I β L	Case de bas niveau	Case de haut niveau	BLSE	Carbapénèmase		
							A	B	D
AMX	R	R	R	R	R	R	R	R	R
AMC	S	(S)/I/R	R	R	R	S/I	S/I/R	R	S/I/R
TIC	R	R	R	S	R	R	R	R	R
TCC	S	(S)/I/R	R	S	R	S/I	S/I/R	R	S/I/R
PIP	I	I/R	I/R	S	R	R	R	R	R
TZP	S	S/I	I/R	S	I/R	S/I	S/I/R	R	S/I/R
CF	S/I	(S)/I/R	S	R	R	R	R	R	R
C2G	S	(S)/I/R	S	S	I/R	R	I/R	I/R	S/I/R
FOX	S	S	S	S	I/R	S	I/R	I/R	S/I/R
CTX	S	S	S	S	S/I/R	S/I/R	I/R	I/R	S/I/R
CAZ	S	S	S	S	S/I/R	S/I/R	I/R	I/R	S/I/R
FEP	S	S	S	S	S	S/I/R	I/R	I/R	S/I/R
IMP	S	S	S	S	S	S	I/R	I/R	S/I/R
ERT	S	S	S	S	S/I	S	I/R	I/R	S/I/R
ATM	S	S	S	S	I/R	S/I/R	I/R	I/R	S/I/R

Pase : pénicillinase ; Case : céphalosporinase ; I β L : inhibiteur de β -lactamases ; S : sensible ; I : intermédiaire ; R : résistant ; antibiotiques : voir liste des abréviations.

2.5. Mécanisme de résistance des entérobactéries aux aminosides :

Les entérobactéries sont naturellement sensibles aux aminosides à deux exceptions près. Les bactéries du genre *Providencia* produisent à partir d'un gène chromosomique une acétyltransférase de type AAC (2'). Celle-ci confère une résistance naturelle à la tobramycine, la gentamicine et à la nétilmicine, mais pas à l'amikacine. *Serratia marcescens* héberge un gène codant pour une acétyltransférase de type AAC(6')Ic. Les AAC(6')I confèrent une résistance à tous les aminosides sauf la gentamicine. Mais chez *S. marcescens*, l'enzyme est sécrétée à très bas niveau et le seul témoin de cette activité enzymatique est une légère diminution de l'activité de la tobramycine. Cependant des mutants sécrétant l'enzyme à plus haut niveau peuvent être sélectionnés. C'est pourquoi on pourra préférer l'utilisation de la gentamicine dans les infections compliquées à *S. marcescens*.

a. Résistance acquise par inactivation enzymatique

C'est le mécanisme le plus fréquent. Trois types d'enzymes modificatrices peuvent être acquises et sont produits de façon constitutive : acétyltransférases (AAC), phosphotransférases (APH), et nucléotidyltransférases (ANT).

b. Résistance acquise par Méthylation de la cible ribosomale

La méthylation G1405 de l'ARN ribosomal 16S confère une résistance de haut niveau à tous les aminosides. Cinq gènes responsables ont été décrits : armA, rmtA, rmtB, rmtC et rmtD. La prévalence de ce mécanisme de résistance reste faible mais ces gènes sont portés par des structures transposables localisées sur des plasmides conjugatifs, il est donc un potentiel important de dissémination.

c. Résistance acquise par défaut d'accumulation

Les aminosides, molécules hydrophiles, traversent la membrane externe des BGN par la voie des porines, mais un passage également par la voie lipophile est possible : les aminosides, molécules polycationiques se substituent au calcium et au magnésium de la membrane externe, désorganisent les LPS et le rendent plus perméable. Ensuite les aminosides traversent la membrane cytoplasmique. Ceci est dépendant de l'énergie de la force proton motrice de la chaîne respiratoire membranaire. Des altérations par mutations du fonctionnement de cette chaîne conduisant à des souches se développant en microcolonies et présentant une résistance de bas niveau à tous les aminosides.

2.6. Mécanisme de résistance des entérobactéries aux fluoroquinolones ;

Les entérobactéries sont naturellement sensibles aux quinolones de première génération et très sensibles aux fluoroquinolones. Mais ces bactéries ont développé de multiples mécanismes de résistance, d'abord par mutation chromosomiques, et plus récemment par l'acquisition de gènes plasmidiques de résistance.

a. Résistance par mutation conduisant à une modification des cibles des quinolones

Les mutations qui sont sélectionnées les premières sont celles situées dans les gènes de structures de l'ADN gyrase, gyrA surtout et gyrB. En effet, la cible primaire (la plus sensible) des quinolones pour les BGN n'est pas l'ADN topoisomérase IV, comme c'est le cas habituellement pour les BGP, mais l'ADN gyrase.

Certaines souches accumulent les mutations au niveau des gènes cibles, aboutissant à de très hauts niveaux de résistance.

b. Résistance chromosomique par défaut d'accumulation

Les fluoroquinolones, molécules hydrophiles, utilisent la voie des porines pour traverser la membrane externe. Une altération qualitative ou quantitative des porines conduit à une résistance de bas niveau. Cette résistance est généralement couplée à un efflux actif augmenté. Cette résistance est généralement croisée à différentes familles d'ATB.

c. Résistance plasmidique aux fluoroquinolones

Les déterminants plasmidiques de résistance confèrent une résistance de bas niveau mais permettent aux mutants de survivre, ils facilitent donc grandement l'émergence de ces mutants in vivo. De plus les plasmides qui les portent contiennent généralement des gènes de résistance à d'autres familles d'ATB.

d. La résistance de type Qnr (pour Quinolone Résistance)

Elle a été la première résistance plasmidique découverte. Les déterminants Qnr sont des protéines constituées de deux domaines comprenant des motifs pentapeptidiques répétés, ces deux domaines étant séparés par un seul acide aminé. La famille des Qnr s'est accrue rapidement et on décrit maintenant cinq sous-familles, chronologiquement QnrA, QnrS, QnrB, QnrC et QnrD. Leur mode d'action est encore imparfaitement compris. Les protéines Qnr se fixent sur la gyrase et la topoisomérase IV et les protègent de l'action des quinolones. La fixation de Qnr sur l'enzyme diminue la liaison de l'ADN à l'enzyme. Il y aurait peut-être un chevauchement entre le site de fixation des Qnr et le site de fixation de l'ADN.

e. L'acétyltransférase mutée AAC(6')-Ib-cr

La substitution par mutation de deux acides aminés dans la séquence constituant cette enzyme inactivatrice des aminosides élargit son spectre à deux fluoroquinolones : la norfloxacin et la ciprofloxacine. Le niveau de résistance conféré est plus faible que celui causé par les protéines Qnr mais cette enzyme est responsable d'une forte augmentation de la CPM et donc d'un risque d'émergence de mutants.

f. Résistance par efflux médiée par le gène plasmidique qepA

Cette pompe d'efflux plasmidique multiplie les CMI de l'acide nalidixique, de la ciprofloxacine, et de la norfloxacin, d'un facteur respectivement 2,32 et 64. De façon surprenante il n'entraîne pas de co-résistance à d'autres antibiotiques. La prévalence de ce mécanisme de résistance apparaît plus faible que celle des deux autres déterminants plasmidiques sur-décrits.

3. Les bêtalactamases à spectre étendu

3.1. Définition

Les BLSE ont été décrites pour la première fois en 1983, en Allemagne [43], il n'y a pas de consensus concernant la définition de β -lactamases à spectre étendu (BLSE).

Classiquement, les BLSE sont définies comme des enzymes appartenant à la classe A (À l'exception des BLSE de type OXA classe D) de la classification d'Ambler, capables d'hydrolyser les pénicillines, céphalosporines de première, deuxième, troisième et quatrième génération (céfépime ou ceftiofame) et l'aztréonam. Elles sont inhibées in vitro par les inhibiteurs des β -lactamases (acide clavulanique, tazobactam et sulbactam) [44].

Par contre, les BLSE sont sensibles aux céphamycines (céfotétan et ceftiofame) ainsi qu'aux carbapénèmes. Une co-résistance avec les aminosides, les tétracyclines et les fluoroquinolones est fréquente. Les bactéries possédant des BLSE sont dites multirésistantes [39].

Il s'agit d'un mécanisme de résistance de type plasmidique, et donc transmissible à d'autres bactéries. 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 [45].

3.2. Mécanisme d'action des β -lactamases à spectre élargi :

Chez les entérobactéries, le mécanisme prédominant de résistance aux β -lactamines est l'inactivation enzymatique par production des β -lactamases, notamment les β -lactamases à spectre élargi [32]. Ces derniers sont des enzymes d'inactivation dont les substrats sont les β -lactamines. Ils sont capables d'ouvrir le cycle β -lactame en créant un intermédiaire acyl-enzyme instable, menant au final à la perte d'un groupement carboxyle qui est responsable de l'inactivation de l'antibiotique.

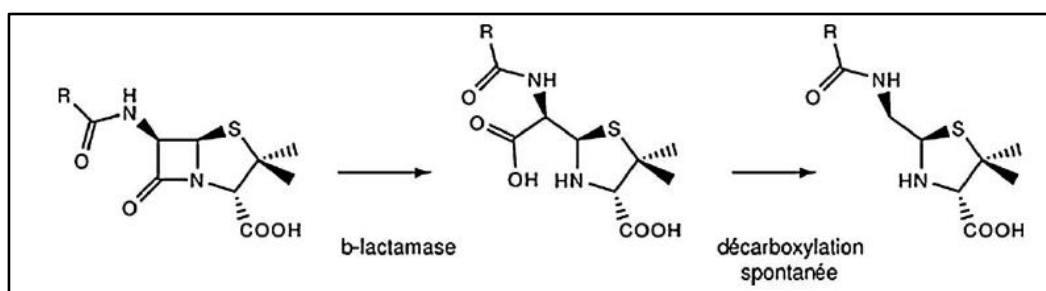


Figure 20: Mécanisme d'hydrolyse d'une β -lactamine par une β -lactamase [32].

3.3. Différents types de β -lactamases à spectre élargi

Les deux principales classifications couramment utilisées pour classer les β -lactamases à spectre élargi sont celles d'Ambler et de Bush, Jacoby et Medeiros (Bush et al.) [46,47]. Les β -lactamases à spectre élargi sont définies comme des enzymes appartenant à la classe A selon la classification d'Ambler et au groupe fonctionnel 2be selon la classification de Bush et al.

a. Les β -lactamases de la classe A d'Ambler:

Schématiquement, les β -lactamases de la classe A d'Ambler sont sensibles à l'action des inhibiteurs des β -lactamases tel que l'acide clavulanique. Elle renferme les principaux types de β -lactamases à spectre élargi, produits par les entérobactéries, comme les enzymes TEM, SHV et CTX-M [46].

a.1. β -lactamases à spectre élargi de type Temoneira

La première β -lactamase plasmidique de type Temoneira (TEM-1) a été isolée en 1965 en Grèce, à partir d'une souche de *E.coli* isolée chez une patiente nommée Temoneira d'où la nomination[35].

La majorité des BLSE de ce type dérivent par quatre à sept mutations ponctuelles de l'enzyme originale (TEM-1 ou TEM-2). Les substitutions les plus courantes sont le glutamate en lysine en position 104, l'arginine en serine en position 164, la glycine en serine en position 238 et le glutamate en lysine en position 240 [48].

Ces mutations rendent l'enzyme capable d'hydrolyser les C3G mais les rend plus vulnérable à l'action des inhibiteurs comme l'acide clavulanique. Cependant, d'autres mutations peuvent conférer la résistance aux inhibiteurs. Ces variantes sont appelées TRI (TEM Résistantes aux Inhibiteurs). Les enzymes dérivées par mutations permettant d'hydrolyser à la fois les C3G et les inhibiteurs sont de plus en plus fréquentes [22].

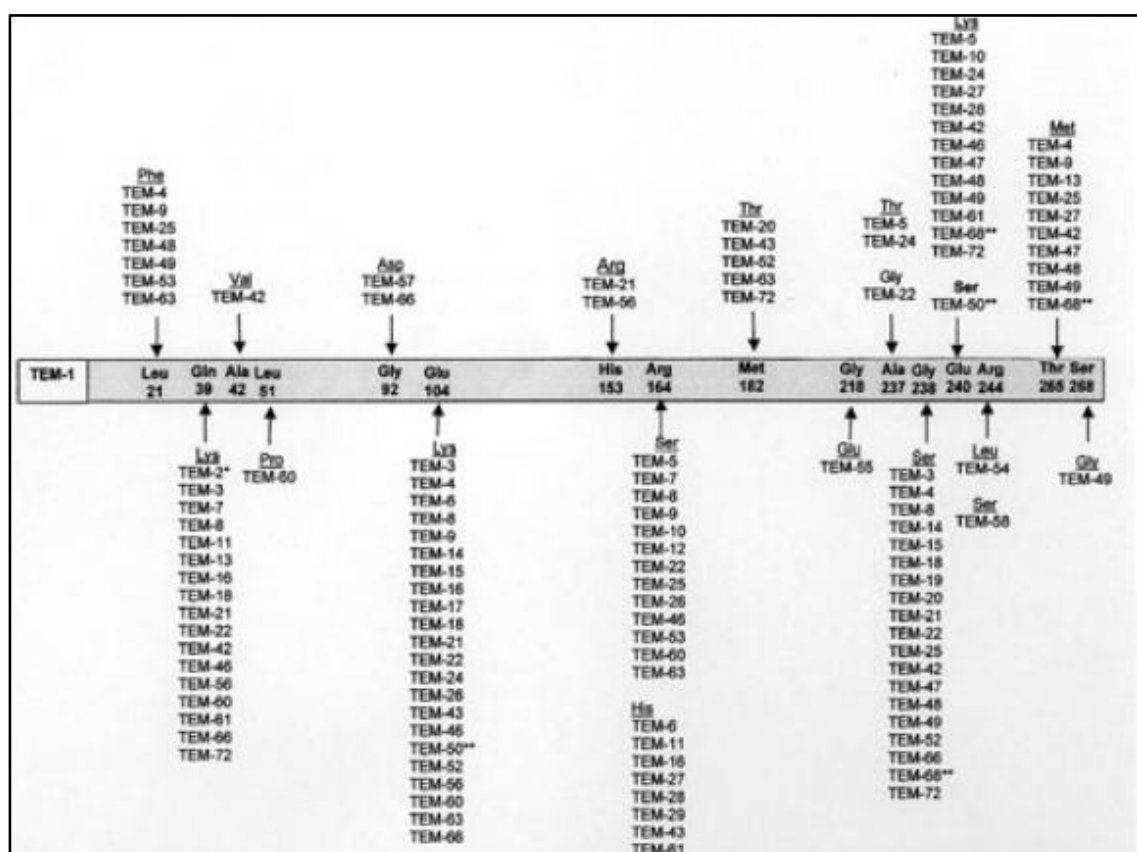


Figure 21 : Les enzymes de la famille TEM [49].

Les acides aminés présents au niveau de TEM-1 (bande grise) peuvent faire l'objet d'une ou de plusieurs mutations (acides aminés soulignés) à l'origine des autres TEM (listées à la verticale).

b.1. β -lactamases a spectre élargi de type Sulfhydryl variable

Les BLSE de type Sulfhydryl variable (SHV) dérivent par mutations ponctuelles de l'enzyme originale SHV-1 qui correspond à un gène *blaSHV* de pénicillinase chromosomique de *K. pneumoniae* [50].

Actuellement, plus de 180 variantes BLSE de type SHV ont été décrits. La majorité des BLSE de type SHV est caractérisée par la substitution d'acides aminés Glycine en Serine a la position 238 et Glutamine en lysine a la position 240. Le résidu serine à la position 238 est indispensable pour l'hydrolyse efficace du cefotaxime de même que le résidu lysine pour l'hydrolyse efficace de la ceftazidime [51].

La majorité des BLSE de type SHV a été décrite chez les souches de *K. pneumoniae*, toutefois ces enzymes ont été trouvées chez *C. freundii*, *C. diversus*, *E. coli* et *E. cloacae* [48]. Ces enzymes sont aussi présentes chez les espèces de *P. aeruginosa* et *Acinetobacter spp* [52]. La présence de la séquence d'insertion IS26 sur le gène *blaSHV* faciliterait l'acquisition du phénotype BLSE [53].

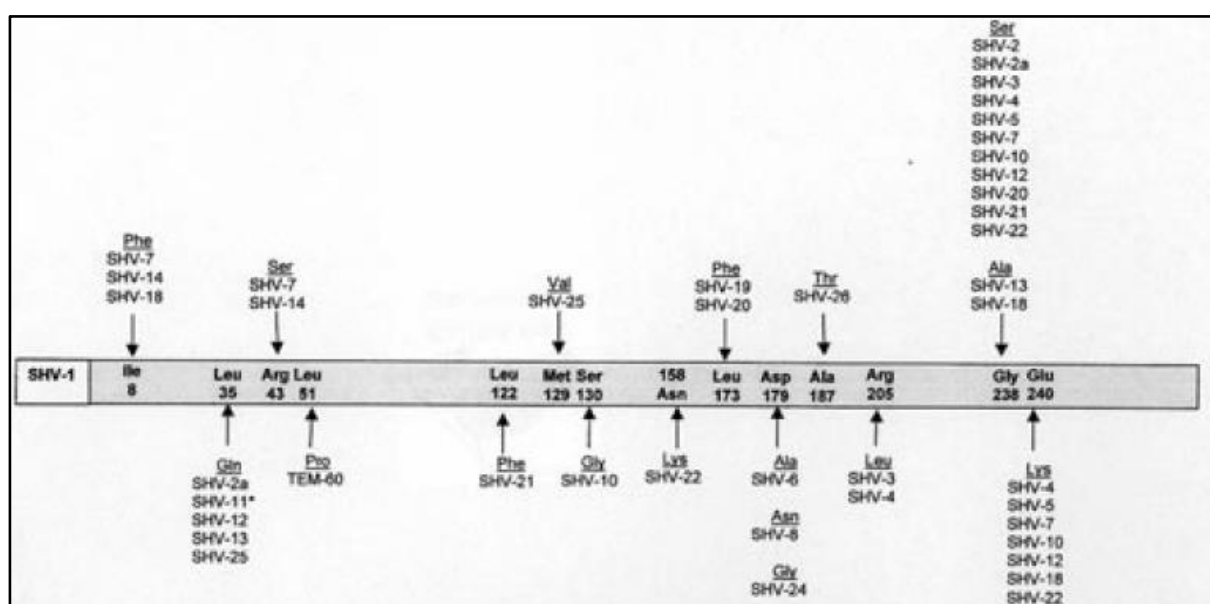


Figure 22 : Les enzymes de la famille SHV [49].

Les acides aminés présents au niveau SHV-1 (bande grise) peuvent faire l'objet de mutations (acides aminés soulignés) à l'origine des autres TEM (listées à la verticale).

c.1. β -lactamases a spectre élargi de type Cefotaximase-Munich

Ces enzymes représentent à l'heure actuelle les BLSE les plus fréquentes au niveau mondial après leur diffusion rapide depuis les années 1990 [54,55]. Les BLSE de type Cefotaximase-Munich (CTX-M) confèrent à l'origine, chez les entérobactéries, un plus haut niveau de résistance à la cefotaxime, au ceftriaxone, au cefepime et à l'aztreonam [38,54]. Certaines ont évolué par mutation ponctuelle générant un haut niveau de résistance à la céftazidime [54]. La dissémination horizontale des gènes codant pour les enzymes CTX-M s'effectue par des plasmides conjugatifs mais aussi par d'autres éléments génétiques comme les intégrons et les séquences d'insertion ISEcp1 [56].

Actuellement, plus de 150 variants CTX-M ont été décrits et classés en 6 groupes phylogénétiques à savoir: CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-8, CTX-M-9, CTX-M-25 et CTX-M-45 [48].

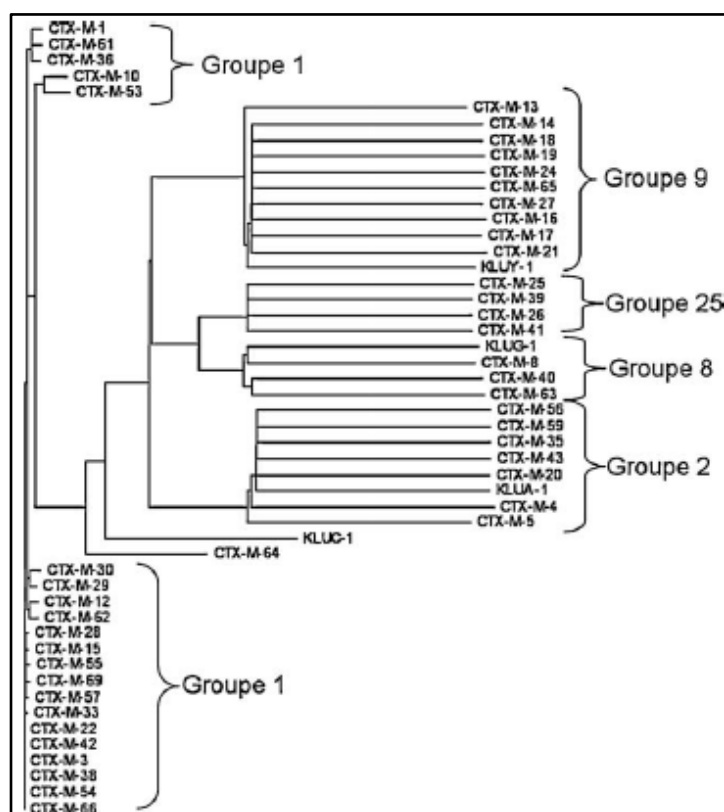


Figure 23 : Phylogénie des β -lactamases chromosomiques de *Klutvera sp.* et des CTX-M [54].

d.1. Autres types de β -lactamases à spectre élargi

D'autres BLSE ont une distribution moins large, caractérisées par un haut niveau de résistance à la ceftazidime et parfois à l'aztreonam plutôt qu'au cefotaxime [38.48]. Ce sont: BES-1 (*brazilian extended spectrum*), GES-1 (*Guyana extended spectrum*), PER-1 (*Pseudomonas extended résistance*), SFO-1 (*Serratia fonticola*), TLA-1 (Tlahuicas, tribu mexicaine), et VEB-1 (*Vietnam extended spectrum*) [57]. Des enzymes proches de GES-1 ont été découvertes en Grèce, malheureusement dénommées à tort IBC (*intégron borne cephalosporinase*) [58].

II. Discussion des résultats

1. Epidémiologie des entérobactéries productrices de BLSE

1.1. Répartition globale des entérobactéries selon l'espèce

Sur une période de quatre ans, s'étalant du 1^{er} Janvier 2016 au 31 décembre 2019, 781 souches non redondantes ont été isolées. *Enterobacter spp* reste le genre bactérienne la plus fréquente au sein des entérobactéries avec un taux d'isolement de 31%, suivie d'*Klebsiella pneumoniae* 29%, suivie d'*E Coli* qui a représenté 18%.

Normalement on retrouve *E Coli* le germe le plus fréquent, suivie de *Klebsiella pneumoniae* et d'*Enterobacter spp*, parce que les laboratoires reçoivent plus d'ECBU alors dans notre contexte vue qu'il n'y a que les services chirurgicaux et de réanimation, à l'hôpital Ibn Tofail, on reçoit plus de pus et d'hémoculture. Cette prédominance est rapportée dans plusieurs études, mais avec des fréquences variant entre 42% et 80% pour *Escherichia coli*, entre 14% et 31% pour *Klebsiella pneumoniae* et entre 4% et 14% pour l'*Enterobacter spp*. [59-60-61-62-63].

Tableau VIII : Comparaison des taux de fréquence des Entérobactéries

Bactéries	Notre étude %	Tidrarine HIT Marrakech 2019 [59] %	Ajdakar HMA Marrakech 2015 [60] %	Akel CHU Ibn Sina Rabat 2014 [61] %	Lagha Algérie 2015 [62] %	Vorobieva Russie 2010 [63] %
<i>Enterobacter spp</i>	31	13	5	7	14	4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	29	30	18	31	27	14
<i>Escherichia coli</i>	18	42	65	48	46	80
<i>Proteus</i>	17	6	5	3	2	2

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

Les bactéries productrices de BLSE constituent une préoccupation majeure en milieu hospitalier en raison de leur diffusion épidémique et de leur multirésistante aux antibiotiques.

En effet, les BLSE sont retrouvées chez une vaste proportion de bacilles à gram négatif, mais les entérobactéries représentent les germes les plus incriminés [64].

Dans cette étude, L'incidence de souches d'entérobactéries productrices de BLSE était 20%. Cette prévalence correspond à peu près à celle retrouvée dans certaines études, en particulier celle faite à Rabat en 2013 (18%) [65], et plus importante de celles retrouvées dans d'autres études nationaux ou internationaux publiés jusqu'alors, en particulier celle faite à CHU de Marrakech en 2017 (10,86%), a la France en 2012 (13,6%)[66,82], au Belgique (6,6%), et celle faite au japon (6,4%)[68,69], mais demeure moins important que celui rapporté au Cote d'Ivoire (58,8%) et a l'Algérie (37,1%) [67,62].

En effet, Les différences géographiques témoignent des différences d'utilisation d'antibiotiques notamment ceux à large spectre pour lutter contre les infections, variables selon les pays et même les régions [70].

Tableau IX : comparaison de fréquence d'isolement des EBLSE

Auteur de l'étude (année)	Notre étude %	El Bouamri CHU Marrakech 2017 [82]%	Foulal Rabat 2013 [65] %	Lagha Algérie 2015 [62] %	Jarlier France 2012 [66] %	Rodriguez-Villalobos Belgique 2011 [69] %	Luvsansharav Japon 2011 [68] %	Victoire Cote d'Ivoire 2019[67] %
Prévalence des EBLSE	20	10,86	18	37,1	13,6	6,6	6,4	58,8

1.3. Répartition des souches des EBLSE selon le sexe

Dans notre étude, L'incidence des infections est plus marquée chez les personnes de sexe masculin, avec un sexe ratio de 1,68. Cette prédominance masculine est rapportée par plusieurs études nationales et internationales [65,71, 82], alors que d'autres ont rapporté une prédominance féminine [62,72–74].

Il n'y a pas une signification précise à cette répartition. Les infections dues aux EBLSE sont indépendantes du sexe, elles peuvent toucher aussi bien les hommes que les femmes.

Tableau X : comparaison du sexe ratio (H/F)

Auteur de l'étude (année)	Notre Etude %	El Bouamri CHU Marrakech 2017 [82]%	Foulal CHU Rabat 2013 [65]%	Ameziane HMA Meknès 2016[72] %	Lagha Algérie 2015 [62] %	BAUX–POMARES France 2015 [73]%	Ndir Sénégal 2015 [74] %	Cupta Inde 2007 [71] %
Sexe ratio (H/F)	1,68	1,2	1,28	1,96	1,5	1,25	1,16	2,84

1.4. Répartition des souches des EBLSE selon les services hospitaliers

Les EBLSE sont essentiellement nosocomiales (85%), ce qui rejoint les données de la littérature dans différents pays [75].

Dans notre étude, les souches d'entérobactéries productrices de BLSE isolées sont issues majoritairement des services de chirurgie avec un pourcentage de 44 notamment la traumatologie (75 %), La gynécologie (15 %), la chirurgie viscérale (3,5 %), la neurochirurgie (3,5 %) et la chirurgie maxillo-faciale (3 %). Suivi par les services de réanimation 29%, 8% des souches isolées proviennent de prélèvements externes, le reste des EBLSE 19 % provenaient des autres services médicaux (Cardiologie, Néonatalogie et les Urgences).

Une fréquence importante des EBLSE a été notée dans les services de chirurgie d'après notre étude (44%), taux proche de celui rapporté en Algérie (40%) et plus important que ceux rapportés a Avicenne Marrakech, en France et à Rabat avec des taux respectifs de 34%, 20% et 23% [60,65,66]. Cette augmentation de fréquence peut être expliquée par l'utilisation

systématique de l'antibioprophylaxie chirurgicale [76] et par la présence que des services chirurgicaux et de réanimation à l'hôpital Ibn Tofail.

Cependant il ne faut pas négliger l'augmentation des EBLSE dans le service de réanimation avec un pourcentage de 29, Ce taux reste proche de celui rapporté en Algérie en 2015 et en France en 2012, 27% et 31% respectivement [62,66], mais moins important que celui rapporté à Rabat en 2013 avec un taux respectif de 47,33% [65]. En général, les services de réanimation ont considéré fréquemment comme des foyers d'origine pour la dissémination des bactéries productrices de BLSE en causant de nombreuses épidémies au niveau local et international [77].

Cela peut être expliqué par [78] :

- la fragilité de cette population, le nombre élevé d'hospitalisation, la sévérité de la maladie et la présence de comorbidité
- Une durée d'hospitalisation généralement longue
- L'utilisation de multiples antibiotiques, ou à large spectre notamment les céphalosporines
- L'utilisation de dispositifs invasifs (cathéters, sondes vésicales, intubation...)
- la densité de soins conduit à de multiples opportunités de transmission de bactéries résistantes entre les patients, soit par les mains du personnel soit par le matériel partagé.

Par ailleurs, 8% des EBLSE ont été isolées chez des patients consultant à titre externe. Du coup, 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 [79].

On constate deux services de risque dans l'Hôpital Ibn Tofail sont : service d'Orthopédie (75%), et de Réanimation (28%), qui sont considérés comme des réservoirs de souches multirésistantes.

Tableau XI : Comparaison de répartition d'EBLSE selon les services hospitaliers

Auteur de l'étude (année)	Notre Etude %	Ajdakar HMA Marrakech 2015[60]%	Foulal CHU Rabat 2013[65]%	Lagha Algérie 2015[62]%	Jarlier France 2012[66]%
Services chirurgicaux	44	34	23	40	20
Réanimation	29	20	47,33	27	31
Autres services médicaux	19	31	19,54	ND	ND
Externes	8	15	6,02	ND	ND

1.5. Répartition des souches des EBLSE selon La nature du prélèvement

Dans la présente étude, la majorité des EBLSE recensés des prélèvements des sites opératoires (pus) (48%), plus important que ceux rapporté à l'hôpital Avicenne de Marrakech en 2015, en Algérie en 2015, en France en 2012, à Rabat en 2013 ou en Inde en 2007 , avec des taux respectifs de 11%, 13%, 10%, 9% et 14%[60,62,65,66,71].

Les EBLSE provenant des hémocultures représentent 19% dans notre étude, taux plus important de ceux rapporté à Rabat en 2013, en Algérie en 2015 ou en France en 2012, avec des taux respectifs de 11%, 7%,et 11% [62, 65,66].

Par ailleurs, 15% des entérobactéries productrices de BLSE isolées sont issues d'infections urinaires, ce taux reste trop faible par rapport d'autres études qui ont rapporté des taux plus élevés du nôtre, 80% à l'HMA de Marrakech en 2015 [60], 48% à Rabat en 2013 [65], 40% en Algérie en 2015 [62], 78,6%, 70% en France en 2012 [66], 63,2% en Arabie Saoudite en 2014 [80] et 24,8% a Qatar en 2016 [81].

On constate un nombre significativement plus important des prélèvements recensés des urines chez les patients hospitalisés des autres laboratoires d'ECBU alors dans notre contexte vue qu'il n'y a que les services chirurgicaux et de réanimation, on reçoit plus de pus et d'hémoculture.

On note que la majeure partie des prélèvements était constitué des infections urinaires, des bactériémies ou des prélèvements des sites opératoires, ces sites infectieux sont les sites

préférentiels des infections causées par des entérobactéries quel que soit leur profil de résistance aux antibiotiques.

Tableau XII : comparaison de la répartition des EBLSE selon la nature du prélèvement

Auteur de l'étude (année)	Notre Etude %	Ajdakar HMA Marrakech 2015[60] %	Foulal CHU Rabat 2013 [65]%	Lagha Algérie 2015 [62] %	Jarlier France 2012 [66] %	Somily Arabie Saoudite 2014 [80] %	Mazen Qatar 2016 [81] %	Cupta Inde 2007 [71] %
Pus	48	11	9	13	10	ND	ND	14
Hémocultures	19	3	11	7	11	3,5	27,5	ND
ECBU	15	80	48	40	70	63,2	24,8	50

1.6. Prévalence d'isolement des souches des EBLSE selon les germes isolés

Dans notre étude, l'*Enterobacter spp* est l'entérobactérie sécrétrice de BLSE la plus fréquente, représentant 50%, suivie de *Klebsiella pneumoniae* avec 28%, puis d'*Escherichia coli* qui représente 16%.

La plupart des études de la littérature rapporte que *klebsiella pneumoniae* est le 1^{er} germe le plus isolé dans l'ensemble des EBLSE avec un taux plus important que le nôtre, 57% à CHU de Marrakech en 2017 [82], 45% à Rabat en 2013 [65], 59,2% en France en 2012 [66] et 51,4% a Qatar en 2016 [81], suivie d'*E coli* puis d'*Enterobacter spp*, avec 45% et 5% respectivement à Marrakech en 2017 [82], 26 et 15% successivement à Rabat en 2013 [65], et en France en 2012, avec 20,2% et 11,8% respectivement [66].

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 en 2004 et en 2010 (36,3% et 66% respectivement) [83,84].

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 spp* (20%) [62].

Tableau XIII : comparaison de la répartition des EBLSE selon le germe isolé

Auteur De l'étude (année)	Notre étude %	El Bouamri CHU Marrakech 2017 [82]%	Foulal CHU Rabat 2013 [65]%	Lagha Algérie 2015 [62] %	Jarlier France 2012 [66] %	Mazen Qatar 2016 [81] %	Léotard France 2004 [83] %	Lavigne France 2010 [84] %
<i>Enterobacter spp</i>	50	5	15	20	11,8	ND	36,3	66
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	28	57	45	30	59,2	51,4	18,8	5
<i>E. coli</i>	16	45	26	43	20,2	34,7	0,71	12

1.7. Evolution de la répartition des souches des EBLSE selon les années d'études :

Sur une période de 4 ans du janvier 2016 jusqu'à décembre 2019, les fréquences d'isolement des souches des entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre élargi (BLSE) est passé de 39% en 2016 à 8% en 2019, on remarque une diminution de la prévalence des souches des EBLSE selon les années. Ceci pourrait être expliqué par une accentuation des efforts et le développement des stratégies globales en matière de lutte contre les infections nosocomiales durant ces années.

En revanche, on note une augmentation du taux d'infection en 2018 avec une prévalence de 34%, cette tendance croissante de la fréquence des BLSE au sein des entérobactéries durant cette année pourrait être due à l'usage abusif des antibiotiques dans le traitement d'infections bactériennes [85].

Le réseau BMR-Raisin (Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales), dans son rapport épidémiologique des données de 2018, a noté une tendance croissante et régulière chaque année de la densité d'incidence globale des EBLSE au sein des entérobactéries : 43% en 2012, 50% en 2013, 49% en 2014 et 60% en 2015, et atteint 71% en 2016, l'augmentation est globalement de +35 % [86] tels que décrits dans la Figure 24.

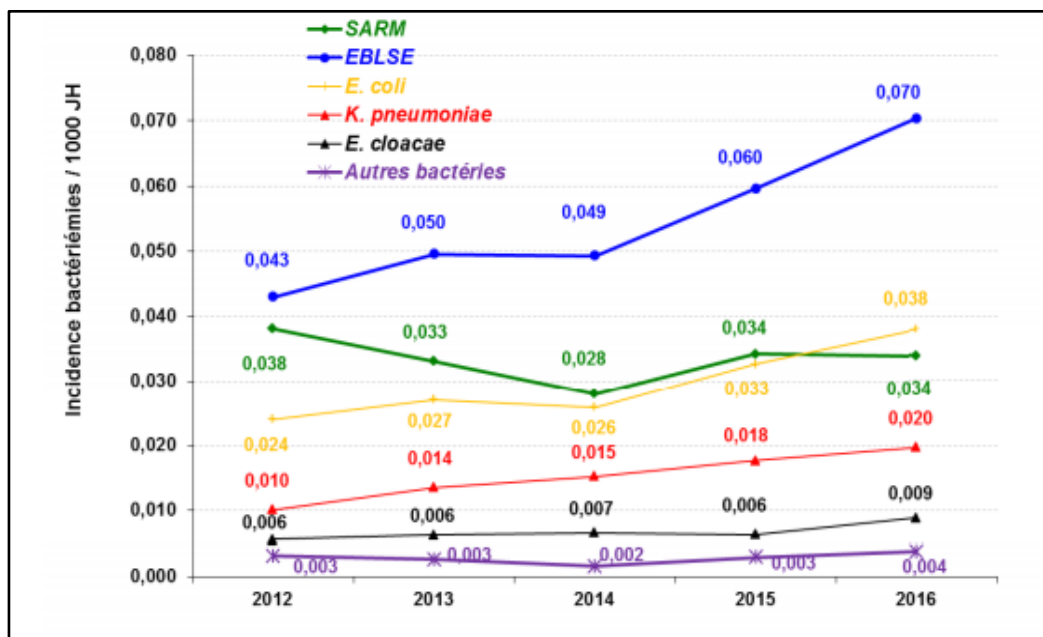


Figure 24 : Densités d'incidence des bactériémie à SARM a différentes espèces d'EBLSE selon les années selon le réseau BMR-Raisin [86]

2. Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques des EBLSE

2.1. Le profil de résistance des entérobactéries productrices de BLSE

L'étude de l'antibiorésistance des souches d'entérobactéries isolées au niveau de notre hôpital a mis en évidence un taux de résistance aux aminosides (Gentamicine, Tobramycine et Amikacine) de 85%,88% et 5% respectivement. A l'échelle nationale, des taux proches de celles notés dans notre travail de résistance à la Gentamicine et à la Tobramycine, 75%, 82% ont été rapportés à Marrakech en 2015 respectivement [60], et 75% et 76,12% successivement à Rabat en 2013 [65]. Par contre, ces prévalences sont paraît être inférieures à celles rapportées à l'Algérie en 2015 (90%,100% et 15% respectivement) [62]. Des taux de résistance à l'Amikacine encore plus élevés, allant jusqu'à 54% ont été rapportés par plusieurs études faites au Maroc, a l'Algérie, en Tunisie et a la France [60, 62, 65, 82, 87, 88]. Ces taux élevés de résistance des souches d'entérobactéries justifient actuellement que l'Amikacine est le plus efficace des aminosides en traitement des infections sévères aux bactéries multirésistantes.

En ce qui concerne l'étude de l'antibiorésistance des EBLSE aux Sulfamethoxazole trimethoprime, Fluoroquinolone et la Fosfomycine nous avons objectivé des taux de corésistance élevés 90%, 80% et 74% successivement, ces niveaux de résistance obtenus sont inquiétants et alarmants. Ces résultats sont relativement élevés en comparaison à des fréquences de 78%, 70% et 25% respectivement trouvées a une étude faite a HMA a Marrakech [60], de 77%, 75% et 27% à Rabat[66] et en Tunisie 72%,67% et 17,5% respectivement [88].

Cette situation est la conséquence de la pression de sélection due à la prescription démesurée et l'usage abusif des antibiotiques à large spectre aussi bien en milieu hospitalier qu'en milieu communautaire (délivrance officinale sans ordonnance, automédication, échantillon gratuit, ...), sans oublier l'impact de l'alimentation peu contrôlée et où de plus en plus d'antibiotiques sont utilisés en agriculture et dans l'élevage. Le déterminisme plasmidique prédominant de ces résistances acquises favorise, par ailleurs, leur dissémination [89]. Cette importante Co-résistance des E-BLSE limite fortement l'arsenal thérapeutique et accroît le risque d'impasse en matière de traitement [90,91].

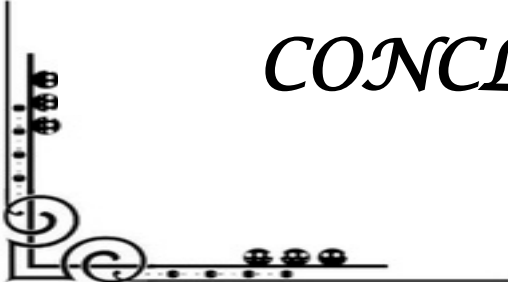
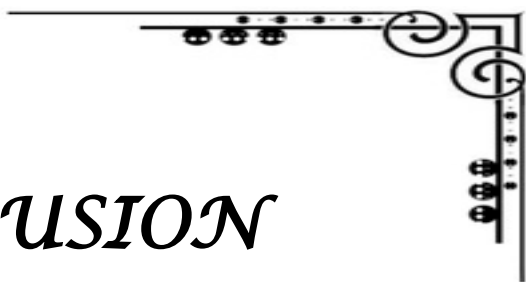
Par ailleurs, on note une sensibilité légèrement réduite à l'Imipénème (93%), Ces résultats sont en accord avec ceux rapportés par de précédentes études réalisées à CHU de Marrakech, CHU de Rabat et à une étude faite en 2016 à Qatar [81].

Le profil de sensibilité aux antibiotiques des centaines souches étudiées montre la résistance à la plupart des antibiotiques sauf la Colistine qui reste actif à 100% sur toutes les souches étudiées. Des taux de sensibilité à la Colistine à 100%, ont été rapportés par plusieurs études [62,81]. Cela indiquant sa place en premier choix dans le traitement des infections sévères à bactéries multirésistantes.

Il est actuellement prouvé que l'utilisation des antibiotiques, notamment les céphalosporines de 3ème génération dans un but thérapeutique est le facteur de risque le plus important dans le développement de résistances bactériennes [92], est devenue un problème majeur de santé public.

Tableau XIV: comparaison de taux de résistance à l'EBLSE

Antibiotiques	Notre Etude %	El Bouamri CHU Marrakech 2017 [82]%	Ajdakar HMA Marrakech 2015 [60]%	Foulal CHU Rabat 2013 [65]%	Lagha Algérie 2015 [62] %	Ben haj Tunisie 2012 [88] %	Mazen Qatar 2016 [81] %	Martin France 2012 [87] %
Imipénème	7	4	9	3,44	0	0	0,5	0
Amikacine	5	54	39	15,9	56	10	–	15,4
Gentamicine	85	80	75	75	90	92,5	67	46
Tobramycine	88	–	76,12	82	100	90	–	84
Fluoroquinolone	70	83	80	75,55	90	67,5	67	70
Sulfamethoxazole Trimethoprim	90	83	78	77	89	72,5	–	–
Colistine	0	–	–	–	0	0	0	–
Fosfomycine	74	–	25%	27,5	–	17,5	–	–



CONCLUSION

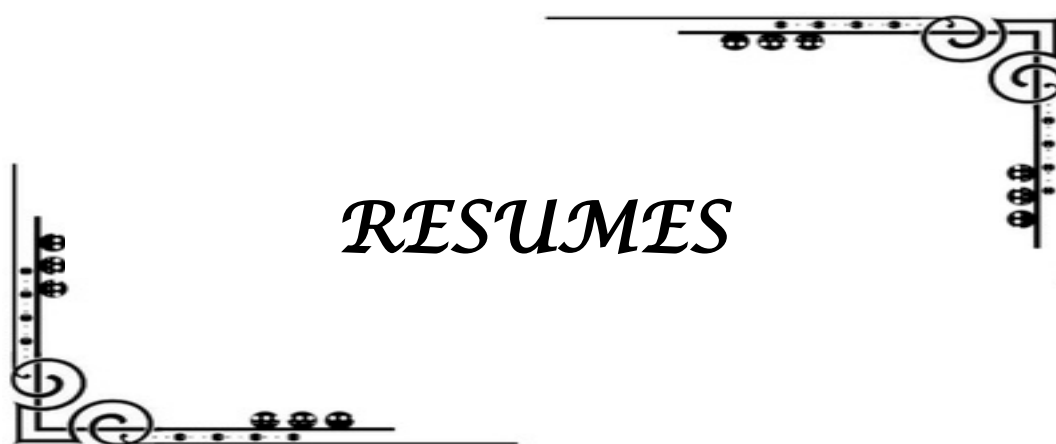
La présente étude a permis d'accomplir une description du profil épidémiologique et du niveau de la résistance des entérobactéries productrices de BLSE au laboratoire de microbiologie de l'Hôpital Ibn Tofail de Marrakech sur une période de 4 ans entre Janvier 2016 et Décembre 2019.

Nos résultats, et conformément aux données de la littérature, ont montré clairement que les E-BLSE prennent une place de plus en plus importante parmi les bactéries multirésistantes, par leurs niveaux élevés de co-résistances aux antibiotiques, tant en milieu hospitalier qu'en médecine communautaire.

L'émergence de ces souches multirésistantes est désormais un fait établi au Maroc et partout dans le monde. Devant cette situation alarmante et inquiétante du fait des risques potentiels (impasse thérapeutique, morbidité augmentée, surcoûts économiques et installation de bactéries hautement résistantes dans les services hospitaliers), et afin de limiter l'apparition d'épidémies intra-hospitalières, il est devenu impératif d'améliorer l'hygiène hospitalière.

Dans le cadre de mesures destinées à limiter l'apparition d'épidémies intra hospitalières dues à ces souches d'entérobactéries productrices de BLSE, il convient de procéder à :

- Un dépistage précoce des infections à germes BLSE.
- Un contrôle des réservoirs et des voies de transmission par isolement géographique et technique des patients colonisés ou infectés par des BMR et une surveillance régulière et généralisée de l'antibiorésistance.
- Une restriction de l'utilisation des antibiotiques acheminant vers un bon et un moindre usage des antibiotiques.
- Des mesures simples, ciblées et Précises, connues de tous les acteurs de santé telle que le lavage des mains, la désinfection et la stérilisation du matériel réutilisable, le recours au matériel à usage unique,
- Une prise de conscience collective, une coopération de tous les services et une formation approfondie des équipes soignantes afin de diminuer au maximum les risques de transmission croisée.



Résumé

Les infections provoqués par les entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre élargi (E-BLSE) constituent un risque infectieux, un enjeu thérapeutique et peuvent même conduire dans certains cas à des impasses du fait de leur multirésistance aux antibiotiques. L'ampleur de ce problème mérite d'être rapportée pour une meilleure prise en charge des patients.

Ce travail, réalisé de façon rétrospective sur une période de quatre ans, de 2016 à 2019, avait pour objectif de définir le profil épidémiologique et le niveau de résistance des EBLSE isolées des patients hospitalisés aux différents services dans l'Hôpital Ibn Tofail de Marrakech ou consultant à titre externe, et de décrire leur niveau actuel de résistance aux antibiotiques.

Cette étude a permis de noter une diminution de la prévalence des souches des EBLSE selon les années (de 39% en 2016 à 8% en 2019). Pendant les 4 ans d'étude, 781 souches d'entérobactéries ont été identifiées au laboratoire de bactériologie médicale à l'Hôpital Ibn Tofail de Marrakech. Par ailleurs la prévalence des entérobactéries productrices de BLSE est assez importante, soit 20%, avec une prédominance d'*Enterobacter spp* représentant 50%, suivie de *Klebsiella pneumoniae* avec 28% et d'*Escherichia coli* qui représente 16%. Le prélèvement de pus représente le principal réservoir avec un taux de 48% suivi d'hémoculture (19%) et d'ECBU 15%. Ces EBLSE sont isolées principalement dans les services de chirurgie avec une prévalence de 52%, Suivi par les services de réanimation 29%.

L'étude de l'antibiorésistance des E-BLSE isolées au niveau de notre laboratoire a mis en évidence des taux de co-résistance élevés pour le sulfaméthoxazole-triméthoprim (90%), la tobramycine (88%), la gentamycine (85%), la fosfomycine (74%) et la fluoroquinolone (70%).

Nos résultats ont aussi souligné une émergence de la résistance à l'Imipénème (7%) qui conserve tout de même une bonne activité. L'amikacine garde encore une meilleure activité (95%). Cependant toutes les souches ont gardé une sensibilité à la colistine.

L'émergence des EBLSE dans notre structure hospitalière constitue un réel problème. Les mesures de prévention et de surveillance de la diffusion de ces bactéries multirésistantes doivent être prises au sérieux par les équipes soignantes en collaboration avec le laboratoire de bactériologie.

Abstract

Infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria (E-BLSE) are an infectious risk, a therapeutic issue and, in some cases, may even lead to deadlock due to their multirésistance to antibiotics. The extent of this problem deserves to be reported for a better management of patients.

This work, carried out retrospectively over a period of four years, from 2016 to 2019, aimed to define the epidemiological profile and the level of resistance of EBLSE isolated from patients hospitalized in the different services in the Ibn Tofail Hospital of Marrakech or consulting on an outpatient basis, and to describe their current level of resistance to antibiotics.

This study allowed to note a decrease in the prevalence of EBLSE strains according to the years (from 39% in 2016 to 8% in 2019). During the 4 years of study, 781 strains of enterobacteria were identified in the medical bacteriology laboratory at Ibn Tofail Hospital in Marrakech. Moreover, the prevalence of ESBL-producing enterobacteria is quite high, i.e. 20%, with a predominance of *Enterobacter spp* representing 50%, followed by *Klebsiella pneumoniae* with 28% and *Escherichia coli* which represents 16%. Pus samples represent the main reservoir with a rate of 48% followed by blood cultures (19%) and ECBU (15%). These EBLSE are mainly isolated in surgical departments with a prevalence of 52%, followed by intensive care units 29%.

The study of antibiotic resistance of EBLSE isolated in our laboratory revealed high rates of co resistance for sulfamethoxazole-trimethoprim (90%), tobramycin (88%), gentamycin (85%), fosfomycin (74%) and fluoroquinolone (70%).

Our results also highlighted the emergence of resistance to Imipenem (7%) which still retains good activity. Amikacin still has a better activity (95%) however all strains kept a sensitivity to colistin.

The emergence of EBLSE in our hospital structure is a real problem. The prevention and monitoring of the spread of these multi-resistant bacteria must be taken seriously by the health care teams in collaboration with the bacteriology laboratory.

ملخص

تشكل العدوى التي تسببها الإمعائيات المنتجة للبتاكتماز المديدة الطيف خطراً معدياً ، وهي مشكلة علاجية يمكن أن تؤدي في بعض الحالات إلى طرق مسدودة بسبب مقاومتها للأدوية المتعددة للمضادات الحيوية. حجم هذه المشكلة يستحق أن يتم الإبلاغ عنه من أجل رعاية أفضل للمرضى.

يهدف هذا العمل ، الذي تم تنفيذه بأثر رجعي على مدى أربع سنوات ، من 2016 إلى 2019 ، إلى تحديد المظهر الوبائي ومستوى مقاومة الإمعائيات المنتجة للبتاكتماز المديدة الطيف المعزولة من المرضى في المستشفيات في مختلف الأقسام في مستشفى ابن طفيل في مراكش أو استشاري ، و وصف المستوى الحالي لمقاومة المضادات الحيوية. أظهرت هذه الدراسة انخفاضاً في انتشار سلالات الإمعائيات المنتجة للبتاكتماز المديدة الطيف اعتماداً على السنة (من 39 ٪ في عام 2016 إلى 8 ٪ في عام 2019). خلال الدراسة التي استمرت 4 سنوات ، تم تحديد 781 سلالة من البكتيريا المعوية في مختبر علم الجراثيم الطبي في مستشفى ابن طفيل في مراكش. بالإضافة إلى ذلك ، فإن انتشار بكتيريا الإمعائيات المنتجة للبتاكتماز المديدة الطيف مرتفع جداً ، أي 20 ٪.

تتصدر الإمعائيات سبب بنسبة 50 ٪ تليها الكلبسولة الرئوية بنسبة 28 ٪ ثم الإشريكية القولونية بنسبة 16 ٪. يمثل القيح الخزان الرئيسي بمعدل 48 ٪ يليه ثلليل الدم (19 ٪) والفحص الخلوي للبول 15 ٪. يتم عزل بكتيريا الإمعائيات المنتجة للبتاكتماز المديدة الطيف بشكل رئيسي في أقسام الجراحة بنسبة انتشار تصل إلى 52 ٪ ، تليها وحدات العناية المركزة بنسبة 29 ٪.

كشفت دراسة مقاومة مضادات الميكروبات ل بكتيريا الإمعائيات المنتجة للبتاكتماز المديدة الطيف المعزولة على مستوى مختبرنا عن معدلات عالية من المقاومة المشتركة لسلفاميثوكسازول-تريميثوبريم (90 ٪) ، توبراميسين (88 ٪) ، جنتاميسين (85 ٪) ، فوسفوميسين (74 ٪) وفلوروكينولون (70 ٪).

أبرزت نتائجنا أيضاً ظهور مقاومة للامبيبيديم 7 ٪ ، والتي لا تزال تحافظ على نشاط جيد. بينما لا يزال أميكاسين يحتفظ بنشاط أفضل (95 ٪) ولكن جميع السلالات احتفظت بحساسية للكوليستين.

يمثل ظهور بكتيريا الإمعائيات المنتجة للبتاكتماز المديدة الطيف في هيكل مستشفانا مشكلة حقيقية. يجب أن تؤخذ تدابير منع ومراقبة انتشار هذه البكتيريا المقاومة المتعددة على محمل الجد من قبل فرق الرعاية الصحية بالتعاون مع مختبر علم الجراثيم.



BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Mirabaud M. I. 2003.**
Entérobactéries a B-lactamases à spectre élargi en pédiatrie en 1996. La Faculté de Médecine de l'Université de Genève. Thèse de Doctorat en médecine.
2. **Joly B, Reynaud A.**
Entérobactéries : systématique et méthodes de diagnostic. Edition Te. 2007. 3-182 p.
3. **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>
4. **Péan Y., Goldstein F.W. et De Bels F. 2001.**
Évolution de la sensibilité et Épidémiologie de la résistance des entérobactéries de ville au cours des enquêtes Vigil 'Roc. Méd. Mal Infect; 31 : 609-21.
5. **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.
6. **Coque TM, Baquero F, Canton R.**
Increasing prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Europe. Euro Surveill. 2008 20;13(47).
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 -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in a University Hospital. Clin Infect Dis. 1999 1;29(6):14118.

11. **Sarkis P, Nassar D, Rehban R, Kamel G, Nemer E, Ayoub N, et al.**
Résistance aux quinolones dans les infections urinaires : prévalence, évolution et alternatives thérapeutiques d'après une étude de 1468 souches bactériennes. *Prog Urol* 2008 ;18 (11) :705.
12. **Farmer.**
Biochemical identification of new species and biogroup of *Enterobacteriaceae* isolated from clinical specimens *J. clin. Microbiol* 1985, 21: 46-76
13. **Ferron A.**
Bactériologie médicale Editions C. et R. 1984;(3, 14, 15):3-2- 15-6.
14. **Bossert I. D., Young L.Y.**
Anaerobic oxidation of paracresol by a denitrifying bacterium. *Applied and environmental Microbiology* 1986, 52 (5) : 1117-1122.
15. **Le minor L., Veron N.**
Bactériologie Médicale *Flam Med. Science, Paris, 1989 : 318-333 ; 773-823.*
16. **Ndoye R.**
Algorithme d'identification des Entérobactéries et des bacilles gram négatifs non fermentaires. *Thèse Pharm., 2004 ; n° 83.*
17. **Ferron A.**
Bactériologie médicale Editions C. et R. 1984;(3, 14, 15):3-2- 15-6.
18. **Pilet C., Bourdon J. L., Toma B., Marchal N., Balbastre C.**
Les entérobactéries Bactériologie médicale et vétérinaire : Systématique bactérienne. *Doins Paris 2^e édition 1979 : 109-187.*
19. **Carbonnelle B., Denis F., Marmonier E., Pinon G., Vargues R.**
Bactériologie médicale : Techniques usuelles. *SIMEP SA, Paris, 1987: 121-137, 146-155.*
20. **Decoster A.**
Entérobactéries [Internet]. FLM. 2005. p. 1-16. Available from: <http://anne.decoster.free.fr/btelechar/bpoly/enteroba05.pdf>
21. **François D.**
Bactériologie médicale : Techniques usuelles chapitre 34 pg 323. Ed Masson 2007

22. **Rodriguez-Villalobos H. et Struelens M.-J. 2006.**
Résistance bactérienne par β -lactamases à spectre étendu : implications pour le réanimateur. *Réanimation*;15: 205–213.
23. **Zogheib E. et Dupont H. 2005.**
Entérobactéries multirésistantes. Elsevier SAS.P : 153–165. Sur le lien :
http://www.sfar.org/sfar_actu/ca05/html/ca05_13/ca05_13.htm#94992.
24. **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.
25. **Bessard G. 2005.**
Pharmacologie des antibiotiques. Faculté de médecine de Grenoble. Université Joseph Fourier. DCEM I. Sur le lien:
www-sante.ujfgrenoble.fr/SANTE/pharma/site.fac/diaporama/antibio_oct2005.ppt.
26. **Cavallo J. 2004.**
B-lactamines. EMC–Maladies Infectieuses ; 1 : 129–202.
27. **Belval T. 2016.**
Les betalactamines. 1991 [Internet].p. 7. Available from :
<http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/du/lyon/betalactamines-challan-belval-duciv-2016.pdf>
28. **Ghuysen JM. 1991.**
Serine bêta-lactamases and penicillin-binding proteins. *Annu Rev Microbiol.* 1991;45:37–67.
29. **Kohanski, M. A., D. J. Dwyer, et al. (2007).**
A common mechanism of cellular death induced by bactericidal antibiotics. *Cell* 130(5): 797–810.
30. **Martinez, M., P. L. Toutain, et al. (2006).**
The pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK/PD) relationship of antimicrobial agents. *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*. S.Giguère, J. Prescott, J. Desmond Baggot, R. Walker and P. Dowling. Oxford, Blackwell Publishing: 81–106.
31. **Courvalin P., Leclercq R. & Bingen E., 2006.**
Antibiogramme. Eska, 2ieme édition, Paris, 500 p.

32. **Livermore D.M., 2003.**
Bacterial Resistance : Origins, Epidemiology and Impact. An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, **36** : 11-23.
33. **Barrial K. & Scotet J., 2006.**
Classification raisonnée des β -lactamases chez les bacilles Gram négatif. Perspective d'évolution. *Tigaud de bactériologie*, 10 p.
34. **Philippon A, Arlet G.**
Les bêta-lactamases chez les bacilles à Gram-négatif : que de nouveautés en 15 ans ! Antibiotiques.janv 2005;7.
35. **Jacoby G.A. & Munoz-Price L.S., 2005.**
The new β -lactamases. *New England Journal of Medicine*, **352** : 380-391.
36. **Knox J.R., 1995.**
Extended-spectrum and inhibitor-resistant TEM-type β -lactamases: mutations, specificity, and three-dimensional structure. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **39**: 2593-2601.
37. **Bebrone C., 2007.**
Metallo-beta-lactamases (classification, activity, genetic organization, structure, zinc coordination) and their superfamily. *Biochemical Pharmacology*, **74** : 1686-1701.
38. **Philippon A., Arlet G. & Jacoby G.A., 2002.**
"Plasmid-determined AmpC-type betalactamases." *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **46** : 1-11.
39. **Paterson D.L. & Bonomo R.A., 2005.**
Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clinical Microbiology Reviews*, **18**: 657-686.
40. **Hall L.M., Livermore D.M., Gur D., Akova M., & Akalin H.E., 1993.**
OXA-11, an extended-spectrum variant of OXA-10 (PSE-2) β -lactamase from *Pseudomonasaeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **37** : 1637-1644.
41. **François J.**
De l'antibiogramme à la prescription

42. **Philippon A, Arlet G.**
Entérobactéries et bêta-lactamines : phénotypes de résistance naturelle. 3 avr 2012;
43. **Knothe, H., P. Shah, V. Krcmery, M. Antal, and Mitsuhashi, S. 1983.**
Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiellapneumoniae* and *Serratia marcescens*. *J Infect.* 11:315–317.
44. **Livermore, D.M. 1995.**
"Beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance." *Clin Microbiol Rev.* 8(4): 557–584.
45. **Schwaber, M.J, and Carmeli, Y. 2007.**
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.* 60: 913–920.
46. **Ambler RP.**
"The Structure of Beta-Lactamases," Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences 289, no. 1036 (May 16, 1980): 321–331.
47. **Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA.**
A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39 (6): 1211–33.
48. **Bradford P.A., 2001.**
Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century : characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clinical Microbiology Reviews*, **14** : 933–951.
49. **Dubouix A, Marty N.**
Détection des entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu par biologie moléculaire : Avantages, limites. *Antibiotiques*, 2004; 6 : 193–201.
50. **Brisse S. & Verhoef J., 2001.**
Phylogenetic diversity of *Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella oxytoca* clinical isolates revealed by randomly amplified polymorphic DNA, *gyrA* and *parC* genes sequencing and automated ribotyping. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 51: 915–924.
51. **Elhani D., 2012.**
Les beta-lactamases a spectre etendu : le defi s'accroît. *Annales de Biologie Clinique*, 70: 117–140.

52. **Naiemi N.A., Duim B., Savelkoul P.H., Spanjaard L., De Jonge E., Bart A.,Vandenbroucke-Grauls C.M. & De Jong M.D., 2005.**
Widespread transfer of resistance genes between bacterial species in an intensive care unit : implications for hospital epidemiology. *Journal of Clinical Microbiology*, **43** : 4862–4864.
53. **Hammond D.S., Schooneveldt J.M., Nimmo G.R., Huygens F. & Giffard P.M., 2005.**
*Bla*SHV genes in *Klebsiella pneumoniae*: different allele distributions are associated with different promoters within individual isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **49**: 256–263.
54. **Bonnet R., 2004.**
Growing group of extended-spectrum-beta-lactamases : the CTX-M enzymes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **48** : 1–14.
55. **Livermore D.M., Canton R., Gniadkowski M., Nordmann P., Rossolini G.M., Arlet G., Poirel L. & Woodford N., 2007.**
CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **59** : 165–174.
56. **Carrer A. & Nordmann P., 2011.**
CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae*: a change in the epidemiology of ESBL. *Pathologie Biologie*, **59** : 133–135.
57. **Weldhagen G.F., Poirel L. & Nordmann P., 2003.**
Ambler class A extended-spectrum β -lactamases in *Pseudomonas aeruginosa*: novel developments and clinical impact. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, **47** : 2385–2392.
58. **Philippon A. & Arlet G., 2006.**
 β -Lactamases de bacilles à Gram négatif : le mouvement perpétuel. *Annales de Biologie Clinique*, **64**: 37–51.
59. **Tidrarine S, Zahlane K.**
Épidémiologie des entérobactéries multirésistantes productrices de carbapénèmase à l'HIT. Marrakech 2019.
60. **Ajdakar S, Arsalane L.**
Les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) : Profil épidémiologique actuel et conséquences. Marrakech 2015.

61. **Akel Z, Zouhdi M.**
Profil Épidémiologique Des Entérobactéries Productrices De Carbapénèmases Au Laboratoire De Microbiologie Du Chu Ibn Sina Rabat. Université Mohammed V2014.
62. **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.
63. **Vorobieva V, Naseer U, Bazhukova T, Semenova N, Haldorsen BC, Aasnaes B, et al.**
Urinary tract isolates of Enterobacteriaceae from hospitalized patients in the Arkhangelsk region, Russia : antimicrobial Susceptibility and characterization of extended-spectrum beta-lactamases strains. *Scand J Infect Dis* 2010 ; 42 : 797–800.
64. **Gniadkowski, M. 2001.**
Evolution and epidemiology of extended spectrum beta-lactamases and ESBL producing micro-organisms. *Clin. microbial infect.* 7: 557 –608.
65. **Foulal L, Zouhdi M.**
Profil épidémiologique des entérobactéries sécrétrices de BLSE diagnostiquées au sein du laboratoire de microbiologie du CHU de Rabat. 2013.
66. **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;
67. **Victoire G, Koussemon M.**
Epidémiologie moléculaire des entérobactéries productrices de BLSE résistantes aux aminosides et aux fluoroquinolones dans le district d'Abidjan Cote d'Ivoire, 2019.
68. **Luvsansharav, U.O., Hirai, I., Niki, M., Nakata, A., Yoshinaga, A., Moriyama, T., and Yamamoto, Y. 2011.**
Prevalence of fecal carriage of extended-spectrum β -lactamaseproducing Enterobacteriaceae among healthy adult people in Japan. *J Infect Chemother.* 17(5): 722–725.
69. **Rodriguez-Villalobos, H., Bogaerts, P., Berhin, C., Bauraing, C., Deplano, A., Montesinos, I., de Mendonca, R., Jans, B., and Glupczynski, Y. 2011.**
Trends in production of extendedspectrum beta-lactamases among Enterobacteriaceae of clinical interest: results of a nationwide survey in Belgian hospitals. *J Antimicrob Chemother.* 66: 37–47.

70. **ECDPC. Annual epidemiological report 2014:**
Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections. Eur Cent Dis Prev Control Stock. 2015;
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. **Ameziane A, Louzi L.**
PROFIL ÉPIDÉMIOLOGIQUE DES ENTÉROBACTÉRIES PRODUCTRICES DE BLSE UROPATHOGENES au sein de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès durant l'année 2015.
73. **BAUX-POMARES E, HENARD S, AISSA N.**
TRAITEMENT DES INFECTIONS À ENTÉROBACTÉRIES SÉCRÉTRICES DE BLSE : ALTERNATIVES AUX CARBAPÉNÈMES 2015.
74. **NDIR A, MERLE V, RUSCH E.**
Epidémiologie Et impact medico-economique des infections hospitalières causées par les Entérobactéries Productrices de β -lactamases a spectre étendu au Sénégal, 2015.
75. **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.
76. **Rodriguez-Villalobos, H., and Struelens, M.J. 2006.**
Résistance bactérienne par β -lactamases à spectre étendu: implications pour le réanimateur. *Rev Réanimation* 15. (3): 205-213.
77. **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.
78. **Razazi K, Brun-Buisson C ;**
Désescalade de l'antibiothérapie en réanimation, Volume 23, Issue 3 May 2014 ; pages 278-283 <http://link.springer.com/article/10.1007/s13546-014-0865-1>
79. **Pitout JDD, Laupland KB.**
Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. Lancet Infect Dis. 2008;8(3):159-66.

80. **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.
81. **Mazen A Sid Ahmed1†, Devendra Bansal2*†, Anushree Acharya2, Asha A. Elmi2, Jemal M Hamid1, Abuelhassan M Sid Ahmed1, Prem Chandra1, Emad Ibrahim1, Ali A Sultan2, Sanjay Doiphode1, Naser Eldin Bilal3 and Anand Deshmukh1**
Antimicrobial susceptibility and molecular epidemiology of extended-spectrum betalactamase-producing Enterobacteriaceae from intensive care units at Hamad Medical Corporation, Qatar 2016.
82. **El bouamri M, Belmekki A.**
ETUDE EPIDEMIO-MOLECULAIRE DES ENTEROBACTERIES PRODUCTRICES DE β -LACTAMASES A SPECTRE ELARGI AU CHU DE MARRAKECH 2017.
83. **Léotard S, Negrin N.**
[Epidemiology of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamase in Grasse Hospital (2005–2008)]. *Pathol Biol (Paris)*. 2010;58(1):35–8.
84. **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.
85. **Rubin M.A. & Samore M.H., 2002.**
Antimicrobial Use and Resistance. *Current Infectious Disease Report*, 4:491–497.
86. **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;
87. **Martin Castelle.**
Entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre étendu et déficits immunitaires primitifs de l'enfant: impact pronostique et thérapeutique en greffe de moelle osseuse. *Médecine humaine et pathologie*. 2012. dumas-01470191
88. **Ben Haj Khalifa, A., and Khedher, M. 2012.**
Epidémiologie des souches de *Klebsiella spp.* uropathogènes productrices de β -lactamases à spectre élargi dans un hôpital universitaire Tunisien, 2009. *Pathol Biol (Paris)*. 60(2): e1–e5.

89. **Paterson DL.**
Resistance in Gram-negative bacteria: enterobacteriaceae. Am J Med. 2006 ; 119(6 Suppl 1):S20-8; discussion S62-70.
90. **Chevet k, Guyot K, Mellon G, Vidal B, Gouzigou 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
91. **Pasteran FG, Otaegui L, Guerriero L, Radice G, Maggiona R, Rapopot M, et al.**
Klebsiella pneumoniae Carbapenemase-2, Buenos Aires, Argentina. Emerg Infect Dis. 2008;14(7):1178-80.
92. **Rubin, M.A., and Samore M.H. 2002.**
Antimicrobial Use and Resistance. *Curr Infect Dis Rep.*4: 491-497.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف
والأحوال باذلة وسعي في انتقاذها من الهلاك والمرض
و الألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، و أستتر عورتهم، وأكتم سرهم.
وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،
للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.
و أن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنى، وأكون أخذا لكل زميل في المهنة
الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلايتي،

نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

الصورة الوبائية للإمعائيات المنتجة للبتالكتماز المديدة الطيف في مستشفى ابن طفيل

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2021/06/01
من طرف

السيدة جهان بنتابت

المزداة في 07 أبريل 1994 باليوسفية

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

الإمعائيات – مقاومة المضادات الحيوية – بتالكتماز مديدة الطيف

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام {

س. زهير

أستاذ في علم البكتيريا و الفيروسات

ك. زحلان

أستاذة في علم البكتيريا و الفيروسات

ل. ارسلان

أستاذة في علم البكتيريا و الفيروسات

م. خلوقي

أستاذ في طب التخدير و الإنعاش

السيد

السيدة

السيدة

السيد