

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

**ANNEE: 2016**

**THESE N°:22**

**PROFILE DE SENSIBILITE DES ENTEROBACTERIES  
AUX FLUOROQUINOLONES  
AU CHU DE RABAT**

**THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le :.....*

PAR

**Mlle Amal BEN MOUSSA**

Née le 25/09/1989 à Lemgharir

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE**

**Mots Clés : Résistance-Entérobactéries -Quinolones-Fluoroquinolones**

**MEMBRES DE JURY**

**Pr. O.CHOKAIRI**

*Professeur d'Histologie Embryologie*

**Pr. M.ZOUHDI**

*Professeur de Microbiologie*

**M. A.GAOUZI**

*Professeur de Pédiatrie*

**M. S.TELLAL**

*Professeur de Biochimie*

**M. M.NAZIH**

*Professeur Agrégé d'Hématologie*

**PRESIDENT**

**RAPPORTEUR**

**JUGES**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



رَبِّ قَدْ آتَيْتَنِي مِنَ الْمُلْكِ وَعَلَّمْتَنِي مِنْ تَأْوِيلِ الْأَحَادِيثِ  
فَاطِرَ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ أَنْتَ وَلِيِّ فِ الدُّنْيَا وَالْآخِرَةِ تَوَفَّنِي  
مُسْلِمًا وَالْحَقِّنِي بِالصَّالِحِينَ ﴿١٠١﴾



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

**DOYENS HONORAIRES :**

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

**ADMINISTRATION :**

**Doyen** : Professeur Mohamed ADNAOUI  
**Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes**  
Professeur Mohammed AHALLAT  
**Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**  
Professeur Taoufiq DAKKA  
**Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**  
Professeur Jamal TAOUFIK  
**Secrétaire Général** : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS  
ET PHARMACIENS**

**PROFESSEURS :**

**Mai et Octobre 1981**

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Pr. TAOBANE Hamid\* Chirurgie Thoracique

**Mai et Novembre 1982**

Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique

**Novembre 1983**

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne – *Clinique Royale*  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation  
Pr. SETTAF Abdellatif pathologie Chirurgicale

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENJELLOUN Halima Cardiologie  
Pr. BENSALIM Younes Pathologie Chirurgicale  
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa Neurologie

**Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. AJANA Ali	Radiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. EL YAACOUBI Moradh	Traumatologie Orthopédie
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

**Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
Pr. HERMAS Mohamed	Traumatologie Orthopédie

**Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <i>Doyen de la FMPR</i>
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*	Cardiologie
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

**Janvier et Novembre 1990**

Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation – <i>Doyen de la FMPO</i>
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie – <i>Dir. du Centre National PV</i>
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

**Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie

Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DAOUDI Rajae  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

### **Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL AOUAD Rajae  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. MOUDENE Ahmed\*  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BRAHMI Rida Slimane  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. EL ABBADI Najja  
Pr. HANINE Ahmed\*  
Pr. JALIL Abdelouahed

Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- *Directeur CHIS*  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Traumatologie- Orthopédie  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

Urologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Neurologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Gynécologie Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Neurochirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Générale

Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbas  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - *Dir. HMIMV*  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. MOHAMMADI Mohamed  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. CHAOUIR Souad\*  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. OUAHABI Hamid\*  
Pr. TAOUFIQ Jallal

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neurologie  
Psychiatrie

Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie Obstétrique

**Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA

Gastro-Entérologie

Pr. BENOMAR ALI

Neurologie – *Doyen Abulcassis*

Pr. BOUGTAB Abdesslam

Chirurgie Générale

Pr. ER RIHANI Hassan

Oncologie Médicale

Pr. EZZAITOUNI Fatima

Néphrologie

Pr. LAZRAC Khalid \*

Traumatologie Orthopédie

Pr. BENKIRANE Majid\*

Hématologie

Pr. KHATOURI ALI\*

Cardiologie

Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Anatomie Pathologique

**Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*

Pneumophtisiologie

Pr. AIT OUMAR Hassan

Pédiatrie

Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd

Pédiatrie

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-ptisiologie

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Chirurgie Générale

Pr. ECHARRAB El Mahjoub

Chirurgie Générale

Pr. EL FTOUH Mustapha

Pneumo-ptisiologie

Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*

Neurochirurgie

Pr. ISMAILI Hassane\*

Traumatologie Orthopédie

Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*

Anesthésie-Réanimation **inspecteur SS**

Pr. TACHINANTE Rajae

Anesthésie-Réanimation

Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Médecine Interne

**Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia

Neurologie

Pr. AIT OURHROUI Mohamed

Dermatologie

Pr. AJANA Fatima Zohra

Gastro-Entérologie

Pr. BENAMR Said

Chirurgie Générale

Pr. CHERTI Mohammed

Cardiologie

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma

Anesthésie-Réanimation

Pr. EL HASSANI Amine

Pédiatrie

Pr. EL KHADER Khalid

Urologie

Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*

Rhumatologie

Pr. GHARBI Mohamed El Hassan

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Pr. HSSAIDA Rachid\*

Anesthésie-Réanimation

Pr. LAHLOU Abdou

Traumatologie Orthopédie

Pr. MAFTAH Mohamed\*

Neurochirurgie

Pr. MAHASSINI Najat

Anatomie Pathologique

Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Pédiatrie

Pr. NASSIH Mohamed\*

Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale

Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

Neurologie

**Décembre 2000**

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

ORL

**Décembre 2001**

Pr. ABABOU Adil  
Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABBAJ Saad  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-physiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

**Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Pr. BENZEKRI Laila  
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
 Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya\*  
 Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 Pr. CHKIRATE Bouchra  
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 Pr. EL MANSARI Omar\*  
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 Pr. HAJJI Zakia  
 Pr. IKEN Ali  
 Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 Pr. KRIOUILE Yamina  
 Pr. LAGHMARI Mina  
 Pr. MABROUK Hfid\*  
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
 Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
 Pr. OUJILAL Abdelilah  
 Pr. RACHID Khalid \*  
 Pr. RAISS Mohamed  
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
 Pr. RHOU Hakima  
 Pr. SIAH Samir \*  
 Pr. THIMOU Amal  
 Pr. ZENTAR Aziz\*

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
 Pr. AMRANI Mariam  
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
 Pr. BOULAADAS Malik  
 Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 Pr. CHAGAR Belkacem\*  
 Pr. CHERRADI Nadia  
 Pr. EL FENNI Jamal\*  
 Pr. EL HANCHI ZAKI  
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
 Pr. HACHI Hafid  
 Pr. JABOUIRIK Fatima  
 Pr. KHABOUZE Samira

Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Médecine Interne  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Pneumophtisiologie  
 Néphrologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Neurologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Anatomie Pathologique  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Gynécologie Obstétrique

Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. LEZREK Mohammed\*  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Traumatologie Orthopédie  
Urologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Noureddine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENHALIMA Hanane  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie (*mise en disponibilité*)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

### **Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

### **Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie

Pr. ESSAMRI Wafaa  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saïda\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

### Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AMMAR Haddou\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
Pr. ELABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GANA Rachid  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb

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

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
ORL  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation **directeur ERSSM**  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Neuro chirurgie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie

Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed\*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MOUTAJ Redouane \*  
Pr. MRABET Mustapha\*  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. RABHI Monsef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TABERKANET Mustafa\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

### **Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

### **Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
Pr TAHIRI My El Hassan\*

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMAHZOUNE Brahim\*  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. AZENDOUR Hicham\*  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*

Anesthésie réanimation  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Parasitologie  
Médecine préventive santé publique et hygiène  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

Médecine interne  
Pédiatre  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale

Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
 Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid\*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
 Pr. ZOUHAIR Said\*

Traumatologie orthopédique  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Microbiologie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-ptisiologie  
 Microbiologie

**PROFESSEURS AGREGES :**  
**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. BOUAITY Brahim\*  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. EL SAYEGH Hachem  
 Pr. ERRABIH Ikram  
 Pr. LAMALMI Najat  
 Pr. LEZREK Mounir  
 Pr. MALIH Mohamed\*  
 Pr. MOSADIK Ahlam  
 Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
 Pr. NAZIH Mouna\*

Anesthésie réanimation  
 Médecine interne  
 Physiologie  
 ORL  
 Microbiologie  
 Médecine aéronautique  
 Biochimie chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Urologie  
 Gastro entérologie  
 Anatomie pathologique  
 Ophtalmologie  
 Pédiatrie  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie générale  
 Hématologie

Pr. ZOUAIDIA Fouad

**Mai 2012**

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

Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie

**Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSEFFAJ Nadia  
Pr. BENSNGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI Nizare  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JOUDI Rachid\*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLOUFI Samir  
Pr. EL KORAICHI Alae

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie biologique  
Informatique Pharmaceutique  
Immunologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologie  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation

Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
Pr. ERRGUIG Laila  
Pr. FIKRI Meryim  
Pr. GHANIMI Zineb  
Pr. GHFIR Imade  
Pr. IMANE Zineb  
Pr. IRAQI Hind  
Pr. KABBAJ Hakima  
Pr. KADIRI Mohamed\*  
Pr. LATIB Rachida  
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
Pr. MEDDAH Bouchra  
Pr. MELHAOUI Adyl  
Pr. MRABTI Hind  
Pr. NEJJARI Rachid  
Pr. OUBEJJA Houida  
Pr. OUKABLI Mohamed\*  
Pr. RAHALI Younes  
Pr. RATBI Ilham  
Pr. RAHMANI Mounia  
Pr. REDA Karim\*  
Pr. REGRAGUI Wafa  
Pr. RKAIN Hanan  
Pr. ROSTOM Samira  
Pr. ROUAS Lamiaa  
Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
Pr. SALIHOUN Mouna  
Pr. SAYAH Rochde  
Pr. SEDDIK Hassan\*  
Pr. ZERHOUNI Hicham  
Pr. ZINE Ali\*

Radiologie  
Physiologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Médecine Nucléaire  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies métaboliques  
Microbiologie  
Psychiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Pharmacologie  
Neuro-chirurgie  
Oncologie Médicale  
Pharmacognosie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique  
Génétique  
Neurologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

**Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim\*  
Pr. GHOUNDALE Omar\*  
Pr. ZYANI Mohammad\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Urologie  
Médecine Interne

*\*Enseignants Militaires*

## 2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le  
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015



# DEDICACES

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...*


*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,*

*L'amour, le respect, la reconnaissance...*

*Aussi, c'est tout simplement que*



*Je dédie  
cette thèse...*



*À ALLAH Le tout  
miséricordieux, Le tout  
puissant*

*Qui m'a inspiré, Qui m'a guider sur  
le droit chemin,*

*Je vous dois ce que je suis devenue,  
Soumission, louanges et  
remerciements, Pour votre clémence  
et miséricorde.*



*A mes très chers parents*

*Hassan BENMOUSSA et Fatima ESSBOUKI*

*J'ai toujours attendu avec une grande impatience ce jour ou de manière solennelle et devant l'ensemble de mes maitres, condisciples et amis, Je vous témoignerai toute la gratitude d'une fille qui s'est toujours vantée de vous avoir comme père et mère.*

*Aucune dédicace n'est susceptible de vous exprimer la profondeur de mon amour, de mon estime et l'infinie reconnaissance pour tous les sacrifices consentis avec dévouements pour mon éducation et mes longues années d'études. Vous avez guetté mes pas et vous m'avez couvé de tendresse, vos prières et vos bénédictions m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.*

*Je serai votre dévoué pour tout le restant de mon existence et nulle déclaration ne m'allégerais de la lourde responsabilité dont je me sens investie à votre égard.*

*Ce travail, et ce que je suis aujourd'hui sont le fruit de toutes les peines et tous les sacrifices que vous n'avez cessé de déployer.*

*Qu'ALLAH le tout puissant, vous comble de santé, de prospérité et vous accorde une longue vie afin que je puisse vous combler à mon tour...*



*A Mon cher frère*

*Que j'aime Mustapha BENMOUSSA*

*Mon conseiller, mon deuxième père et ami fidèle, qui m'a assisté  
dans les moments difficiles*

*et m'a pris doucement par la main pour traverser ensemble des épreuves pénibles...  
Merci d'avoir été toujours là pour moi, un grand soutien tout ou long de mes études.*

*Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour tes qualités humaines,  
ta persévérance et ton perfectionnisme.*

*Je te suis très reconnaissante, et je ne te remercierai jamais assez pour ton amabilité,  
ta générosité, ton aide précieuse. L'amour que je te port est sans égal,*

*Qu'ALLAH te protège et t'assure bonheur, santé et succès dans ta vie.*

*Je te dédie cette thèse qui concrétise ton rêve le plus cher et qui n'est que le fruit de  
tes conseils et de tes encouragements*



*A Mes très chères et adorables sœurs*

*Ghizlan BENMOUSSA, Mariem BENMOUSSA Et Zahya BENMOUSSA  
Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, ma considération  
et l'amour que j'éprouve envers vous.*

*Vos prières m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.  
Je vous remercie, pour votre support et vos encouragements, je vous dédie ce travail pour  
tous les moments de joie et de taquinerie qu'on a pu partager ensemble  
Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et  
qu'ALLAH, le tout puissant, vous protège et vous garde.*

*À MES CHERS PETITS NEVEUX  
ZIYAD, MOHAMED TAHA, YAHYA*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour vous,  
Votre joie et votre gaieté me comblent de bonheur.*

*Puisse Dieu vous garder*

*A ma belle-sœur Hajar*

*Je te dédie ce travail avec la plus grande reconnaissance,  
Et la profonde affection.*

*Que Dieu tu protège et tu procure bonheur, santé et prospérité.*



*A La mémoire*

*De mon oncle Mohammed BENMOUSSA*

*, ma grande mère et mon grand père*

*J'aurais tant aimé que vous soyez présents.*

*Que Dieu ait vos âmes dans sa sainte miséricorde*

*A La famille HAMMADI, DOMAR, SIASSE, SEBBAR, LEMDOBEL, ESSBOUKI,*

*ZHOURI, FARIH, MWAHID et ELMAROUBANI*

*Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour votre soutien,  
encouragements, et affection.*

*J'espère que vous retrouvez dans la dédicace de ce travail, le témoignage de mes  
sentiments sincères et de mes vœux de santé et de bonheur.*



*A tous Mes amies proches  
et spécialement: Fadwa, Sarah et Laila*

*En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et aux liens solides qui nous  
unissent.*

*Un grand merci pu votre soutien, vos encouragements, votre aide.*

*Avec mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de réussite et de bonheurs autant  
dans votre vie professionnelle que privée.*

*Je prie ALLAH pour que notre amitié et fraternité soient éternelles*

*A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la  
Réalisation de ce travail et spécialement : Mon maitre de stage  
Dr. Mohammed HAD LABDAOUI*

*Pour leurs précieuses participations et en témoignage de ma profonde reconnaissance*

*Je vous dédie ce travail avec mes sincères remerciements.*

*Une spéciale dédicace à cette personne qui compte déjà énormément pour moi, et pour qui je  
porte beaucoup de tendresse et de respect.*

*A toi Najia BEN MOUSSA*

# *REMERCIEMENTS*



*Je tiens à exprimer  
mes remerciements  
les plus sincères*



*À Notre maître et Président de thèse*

*Monsieur le Professeur*

*O.Chokairi Professeur d'Histologie Embryologie*

*Vous nous avez accordé un immense honneur  
et un grand privilège en acceptant la présidence de notre jury de thèse.*

*Nous avons pour vous l'estime et le respect qu'imposent*

*Votre compétence, votre sérieux et votre richesse d'enseignement.*

*Veillez trouver, cher maître, dans ce modeste travail,  
L'expression de notre très haute considération et notre profonde gratitude.*

*À Notre maître et rapporteur de thèse*

*Monsieur M.ZOUHDI*

*Professeur d'enseignement supérieur*

*De microbiologie*

*Nous vous remercions vivement de nous avoir fait l'honneur  
de diriger ce travail sans jamais épargner aucun effort pour  
nous guider dans le chemin sinueux de la recherche.*

*Sans votre Clairvoyance, vos corrections méticuleuses,  
ce travail n'aurait pu être préparé et dirigé dans des conditions favorables.*



*À Notre Maître et juge de thèse,  
Madame Saida TELLAL  
Professeur de Biochimie*

*C'est un grand honneur pour nous de vous avoir comme  
Membre de jury.*

*Votre simplicité, votre disponibilité en plus de vos compétences  
vous ont valu une très grande renommée.*

*Un maître ouvert disponible qui n'a ménagé aucun effort  
pour la réussite de ce travail.*

*Nous savons le sérieux que vous attachez à notre formation et  
les efforts que vous déployez dans ce sens.*

*Permettez nous, cher maître, de vous adresser nos sincères remerciements*

*À Notre Maître et Juge de Thèse  
Mme. Mona NAZIH  
Professeur d'Hématologie*

*Vous nous avez honoré d'accepter avec grande sympathie de siéger parmi  
notre jury de thèse.*

*Je vous remercie pour la gentillesse dont vous avez fait preuve à mon égard,  
et l'intérêt que vous avez porté à ce travail.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre grand respect et Nos vifs remerciements.*



*À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE*

*Monsieur le Professeur Ahmed GAOUZI*

*Professeur de Pédiatrie*

*Nous vous sommes très reconnaissants de l'honneur que vous nous faites  
en acceptant de juger ce travail.*

*Qu'il nous soit permis, Monsieur, de vous Exprimer notre reconnaissance,  
notre respect et notre estime.*

*Puisse ce travail vous témoigner notre profond respect et notre grande reconnaissance.*

*À Notre maître Mr le professeur Karim SOULY*

*Professeur assistant de microbiologie*

*C'est l'occasion pour moi de vous témoigner de ma profonde gratitude, sans votre soutien  
constant ce travail n'aurait jamais vu le jour,*

*je vous remercie pour avoir toujours su se rendre disponible et pour m'avoir prodigué  
généreusement tant de précieux conseils.*

*Vos admirables qualités humaines m'ont indéniablement marqué.*

*Vous êtes un modèle pour les praticiens de ce noble métier.*

*Veillez trouver en ce travail l'expression  
de mon profond respect.*

*Liste des abréviations,  
tableaux et figures*

## ***LISTE DES ABREVIATIONS :***

**BGN** : Bacilles à Gram négatif

**ATB** : Antibiotique

**BLSE** : Béta-lactamases à spectre étendu

**HISR** : Hôpital Ibn Sina de Rabat

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**FQ** : Fluoroquinolones

**ADN** : Acide Désoxyribonucléique.

**ARN** : Acide Ribonucléique.

**GyrA**: Gyrase A.

**GyrB**: Gyrase B.

**QRDR**: Quinolone Resistance-Determining Region.

**NA**: Acide Nalidixique.

**NOR**: Norfloxacin.

**CIP**: Ciprofloxacin.

**MFS**: Major facilitator superfamily.

**PBC**: Pourpre de Bromocrésol.

**CLED**: Cystine Lactose Electrolyte Deficient

**DCL**: Désoxycholate-Citrate-Lactose

**MH** : Mueller Hinton.

**CMI** : Concentration Minimal Inhibitrice

**UFC** : Unité Formant Colonie.

**CASFM** : Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie.

**ONERBA** : L'Observatoire national de l'épidémiologie et de la résistance bactérienne aux antibiotiques

**E-BLSE** : Entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu

**CTX-M** : Cefotaxime hydrolysing capabilities

**SARM** : Staphylococcus Aureus Résistant à la Méthicilline

**PAVM** : Pneumopathie associée à la ventilation mécanique

**BMR** : Bactéries multi-résistantes

**OMS** : organisation mondiale de la santé

## LISTE DES TABLEAUX

**Tableau I:** Principaux caractères biochimiques des Entérobactéries.

**Tableau II :** Différents Bêta-lactamines utilisés pour l'antibiogramme.

**Tableau III :** Répartition globale des Entérobactéries dans l'ensemble des bactéries isolées au laboratoire.

**Tableau IV :** Répartition globale des Entérobactéries selon les espèces.

**Tableau V :** Répartition des souches d'entérobactéries selon la nature des prélèvements.

**Tableau VI :** Taux de résistance des Entérobactéries aux Quinolones et Fluoroquinolones selon les espèces

**Tableau VII :** Répartition globale de la co-résistance E-BLSE et Quinolones/Fluoroquinolones

**Tableau VIII :** Répartition des Entérobactéries de phénotype BLSE selon l'âge

**Tableau IX :** Répartition de la co-résistance E-BLSE et Quinolones/Fluoroquinolones selon l'âge

**Tableau X :** Répartition globale de la co-résistance entérobactéries de phénotype sauvage et Quinolones/Fluoroquinolones

**Tableau XI :** Répartition de la co-résistance entérobactéries à phénotype sauvage et Quinolones/Fluoroquinolones selon l'âge

**Tableau XII :** Répartition globale de la co-résistance entérobactéries à pénicillinase et quinolones/fluoroquinolones

**Tableau XIII :** Répartition de la co-résistance entérobactéries à pénicillinase et Quinolones/Fluoroquinolones selon l'âge

**Tableau XIV :** Traitement des cystites par les fluoroquinolones

**Tableau XV :** Traitement des pyélonéphrites par les fluoroquinolones

**Tableau XVI:** Traitement des prostatites par les fluoroquinolones

**Tableau XVII :** Traitement des diarrhées aiguës bactériennes par les fluoroquinolones

**Tableau XVIII :** Traitement des diarrhées du voyageur par les fluoroquinolones

**Tableau XIX :** Traitement de la fièvre typhoïde par les fluoroquinolones

## **LISTE DES FIGURES**

**Figure 1 :** Structure générales des quinolones

**Figure 2 :** Structure chimique de certains fluoroquinolones

**Figure 3 :** Mécanisme d'action des Quinolones/Fluoroquinolones

**Figure 4 :** Mécanismes de résistances aux quinolones et fluoroquinolones.

**Figure 5 :** Milieu Muller-Hinton : sensibilité et résistance Antibiogramme classique

**Figure 6 :** Automate BD-phœnix

**Figure 7 :** Répartition des Entérobactéries selon les espèces

**Figure 8 :** Répartition des Entérobactéries par nature de prélèvement.

**Figure 9 :** Résistance des Entérobactéries productrice de BLSE aux Quinolones

**Figure 10 :** Résistances des Entérobactéries productrices de BLSE aux quinolones selon l'âge

**Figure 11 :** Résistance des Entérobactéries sauvage aux Quinolones

**Figure 12 :** Résistance des Entérobactéries sauvage aux Quinolones selon l'âge

**Figure 13 :** Résistance des Entérobactéries productrice de pénicillinase aux Quinolones

**Figure 14 :** Résistances des Entérobactéries productrices de pénicillinase aux quinolones selon l'âge

# *Sommaire*

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>3</b>
<b>I-RAPPEL SUR LES ENTEROBACTERIES .....</b>	<b>4</b>
I-1. Les entérobactéries .....	4
I-2. Caractéristiques générales .....	4
I-3. Groupes d'entérobactéries .....	4
I-4. Habitats.....	5
I-5. Morphologie .....	5
I-6. Caractères cultureux .....	5
I-7. Caractères biochimiques.....	6
I-8. Pouvoir pathogènes des principales entérobactéries .....	7
<b>II-RAPPEL SUR LES FLUOROQUINOLONES.....</b>	<b>9</b>
II-1. Structure chimique .....	9
II-2. Classification.....	11
II-3. Mécanisme d'action .....	11
II-4. Mécanisme de résistance.....	12
1-Résistance chromosomique .....	13
a-Modification de la cible enzymatique .....	13
b-Diminution de la concentration intracellulaire .....	14
-Perméabilité réduite.....	14
-Pompe à efflux.....	15
2-Résistance à médiation plasmidique.....	15
a-Gène Qnr : protection de la cible.....	15
b-Gène Aac (6°)-ib-cr : Inactivation des fluoroquinolones .....	18
c-Gène qepA : pompe d'efflux putative plasmidique MFS.....	18
<b>MATERIELS ET METHODES .....</b>	<b>19</b>
<b>I-PERIODE DE L'ETUDE .....</b>	<b>20</b>
<b>II-NATURE DES PRELEVEMENTS ETUDIES .....</b>	<b>20</b>
<b>III-SEVICES ORIGINAIRES DES SOUCHES .....</b>	<b>20</b>

<b>IV-SOUCHES BACTERIENNES ET LEUR SENSIBILITE AUX</b>	
<b>ANTIBIOTIQUES .....</b>	<b>20</b>
IV-1. Souches bactériennes .....	20
IV-2. Critères d’inclusion.....	20
IV-3. Élimination des doublons .....	21
IV-4. Isolement et sensibilité aux antibiotiques .....	21
IV-5. Étude de sensibilité aux antibiotiques .....	21
a-Méthodes Manuelles=Méthodes de diffusion en milieu gélosé .....	23
b-Méthodes automatiques .....	24
<b>V-RECUEIL ET TRAITEMENTS DES DONNEES .....</b>	<b>25</b>
<b>RESULTATS .....</b>	<b>27</b>
<b>I-PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE DES ENTEROBACTERIES ISOLEES .....</b>	<b>28</b>
I-1. Répartition des Entérobactéries selon les principales espèces bactériennes .....	28
I-2. Répartition globale des Entérobactéries selon les espèces .....	29
I-3. Répartition des Entérobactéries selon la nature des prélèvements .....	31
<b>II-PROFIL DE RESISTANCE AUX QUINOLONES ET</b>	
<b>FLUROQUINOLONES.....</b>	<b>33</b>
II-1. Répartition selon les espèces.....	33
<b>III-CO-RESISTANCE DE LA SENSIBILITE DES ENTEROBACTERIES AUX</b>	
<b>QUINOLONES/FLUROQUINOLONES .....</b>	<b>34</b>
III-1.Co-résistance E-BLSE et Quinolones/Fluroquinolones .....	34
1. Répartition globale.....	34
2. Répartition selon l’âge .....	36
a. Répartition des Entérobactéries de phénotype BLSE selon l’âge.....	36
b. Répartition de la co-résistance E-BLSE et Quinolones/Fluroquinolones...	37
III-2. Co-résistance entérobactéries non BLSE et quinolones et fluroquinolones ...	43
1. Entérobactéries de phénotype sauvage .....	43
a-Répartition globale .....	43
b-Répartition selon l’âge.....	45
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>47</b>

<b>I-ETUDE DE L'EVOLUTION DE LA RESISTANCE DES ENTEROBACTERIES AUX FLUOROQUINOLONES DURANT LA PERIODE DE L'ETUDE.....</b>	<b>48</b>
<b>II-ETUDE DES PHENOTYPES DE RESISTANCES ET DES CO-RESISTANCES.....</b>	<b>51</b>
<b>III-PREVENTION DE LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES .....</b>	<b>55</b>
<b>IV-TRAITEMENTS DES INFECTIONS A ENTEROBACTERIES PAR LES FLUOROQUINOLONES.....</b>	<b>57</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>60</b>
<b>RESUMES .....</b>	<b>62</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>66</b>

# *Introduction*

L'évolution rapide de la résistance bactérienne aux antibiotiques est un phénomène actuellement préoccupant dans les pays en voie de développement où les pathogènes résistants aux antibiotiques peuvent avoir une plus forte prévalence dans certains pays et surtout en Afrique <sup>[1,2]</sup>. En effet, ces dix dernières années ont été marquées par l'émergence et la dissémination de nouveaux gènes de résistance. Les défis majeurs de cette résistance ont été rencontrés principalement chez différentes espèces d'entérobactéries <sup>[3]</sup>.

Les entérobactéries sont parmi les souches les plus fréquemment isolées chez les patients hospitalisés et non hospitalisés, on les rencontre dans les prélèvements d'origines diverses, mais particulièrement dans les urines et les prélèvements sanguins qui constituent une part très importante des activités des laboratoires de Bactériologie. Elles sont souvent responsables d'infections urinaires, pulmonaires, de septicémies mais également d'autres infections intra-abdominales <sup>[4]</sup>.

La fréquence, la gravité des infections dont elles sont responsables (septicémies, infections nosocomiales, méningites...), traduisent des difficultés de prise en charge liées entre autres à des difficultés d'identification et à leur résistance à de nombreux antibiotiques.

Par ailleurs les quinolones restent les ATB de synthèse qui agissent principalement sur les BGN notamment les entérobactéries <sup>[5]</sup>. La fluoration des molécules des quinolones a permis d'étendre leur spectre d'activité, d'où leur utilisation massive dans le traitement d'une grande variété d'infections entérobactériennes chez l'homme <sup>[6]</sup>.

L'apparition de souches de plus en plus résistantes aux ATB due à L'utilisation abusive des quinolones engendre une préoccupation majeure de sante publique à travers le monde <sup>[7]</sup>. Par conséquent nous étions amenés à faire une étude prospective des différents prélèvements biologiques provenant de différents services pendant une période de 9 mois à l'hôpital IBN SINA de rabat (HISR) dont l'objectif est :

- De déterminer la fréquence d'isolement des différentes entérobactéries
- Evaluer l'évolution du profil de résistance aux Fluoroquinolones.

# *Rappels Bibliographiques*

## **I. RAPPEL SUR LES ENTEROBACTERIES**

### **I-1. Les Entérobactéries : [8 - 18]**

Ce groupe bactérien est très riche en individualité, il est composé d'une vingtaine de genres et de plusieurs dizaines d'espèces. Celles-ci sont souvent opportunistes et responsables d'infections nosocomiales.

Leur abondance dans l'intestin, leur mobilité, leur rapidité de multiplication, leur fréquente résistance aux antibiotiques expliquent qu'elles soient les bactéries les plus impliquées en pathologie infectieuse humaine surtout en milieu hospitalier.

### **I.2. Caractéristiques générales :**

La famille des entérobactéries comprend plusieurs genres bactériens. Ce sont des bacilles à Gram négatif, immobiles ou mobiles grâce à une ciliature péritriche. Ils sont aéro-anaérobies facultatifs et se développent sur milieu ordinaire. Ils sont dépourvus d'oxydase et ont la faculté de fermenter le glucose, mais aussi de réduire les nitrates en nitrites.

Les différences entre les nombreux genres et espèces viennent de critères plus précis, comme la fermentation des différents sucres, la production ou non de sulfure, la présence ou l'absence d'enzymes du métabolisme (désaminases, décarboxylases).

### **I. 3. Groupes d'entérobactéries :**

On peut schématiquement subdiviser l'ensemble des entérobactéries en deux groupes :

D'une part les entérobactéries qui font partie des flores fécales commensales habituelles de l'homme et des animaux, ce groupe comprend principalement *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Morganella*, *Providencia*, *Serratia*, *Citrobacter*. Ces espèces ne provoquent pas de pathologies intestinales, mais sont très fréquentes dans beaucoup d'infections extra-intestinales, en premier lieu dans les infections urinaires.

D'autre part les espèces pathogènes pour l'intestin, dont l'ingestion provoque une infection intestinale : *Salmonella enteritidis*, *Yersinia*, *Shigella* et certaines souches d'*E. Coli* dites « pathogènes » ou responsable d'un syndrome septicémique : *Salmonella typhi*.

#### **I. 4. Habitat :**

Le nom d'entérobactéries a été donné parce que ces bactéries sont en général des hôtes normaux ou pathologiques, suivant les espèces microbiennes, du tube digestif de l'homme et des animaux.

Mais ce caractère écologique n'est pas exclusif des entérobactéries pouvant proliférer en abondance dans l'environnement (sols et eaux) et participer aux grands cycles de dégradation des matières organiques.

#### **I. 5. Morphologie :**

Ce sont des bacilles à Gram négatif de 2 à 3 µm de long sur 0,6 µm de large.

La plupart des espèces pathogènes pour l'homme possèdent des fimbriae ou pili communs qui sont des facteurs d'adhésion.

#### **I. 6. Caractères cultureux :**

Les Entérobactéries se développent rapidement in vitro sur des milieux ordinaires, en particulier le milieu de Mac Conkey ou le BCP (pourpre de bromocrésol). La température optimale de croissance est 37 °C mais la culture est possible entre 20 et 40 °C.

Les Entérobactéries se développent bien dans un bouillon ou sur une gélose ordinaire incubée 18 heures à 37°C. Sur gélose, on peut obtenir différentes formes :

- Les formes S (smooth) sont l'aspect habituel. Les colonies sont lisses, bombées, brillantes et humides, elles sont à 2 à 4mm de diamètre.
- Les formes R (rough) s'observent surtout avec les souches ayant subi plusieurs repiquages. Les colonies sont rugueuses, sèches, à contours irréguliers et de teinte mate.
- En bouillon, les formes R donnent un aspect grumeleux.
- Les colonies rugueuses sont habituelles avec les *Klebsiella*. Leur diamètre peut dépasser 10mm, elles ont une tendance à la confluence. On peut les rencontrer aussi avec d'autres espèces, notamment *Salmonella paratyphi* B.

- Les colonies naines s'observent avec des souches déficientes dans certaines de leurs chaînes métaboliques. Elles ne sont pas exceptionnelles chez *Escherichia coli* isolé d'infections urinaires.

### I. 7. Caractères biochimiques :

Les caractères d'identification sont essentiellement "biochimiques" et utilisent des tests qui étudient le métabolisme protéique (présence d'uréase, production d'indole, dégradation du tryptophane) ou la fermentation des sucres (glucose, lactose, saccharose etc.), la capacité d'utiliser le citrate, la présence d'enzymes (décarboxylases, désaminases), la production d'hydrogène sulfuré ou la formation de gaz.

Le tableau ci-dessous résume les caractères d'identification des genres le plus fréquemment rencontrés :

**Tableau I: Principaux caractères biochimiques des Entérobactéries.**  
D'après <sup>[17]</sup>

	Glu	Lac	ONPG	Ind	VP	Cit	Mob	Urée	PDA	H <sub>2</sub> S
<i>Escherichia</i>	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-
<i>Citrobacter</i>	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+/-
<i>Enterobacter</i>	+	+	+	-	+	+	+	-	-	-
<i>Klebsiella</i>	+	+	+	+/-	+	+	-	+	-	-
<i>Serratia</i>	+	-	+	-	+	+	+	-	-	-
<i>Salmonella</i>	+	-	-	-	-	+/-	+	-	-	+
<i>Shigella</i>	+	-	+/-	+/-	-	-	-	-	-	-
<i>Proteus</i>	+	-	-	+/-	-	+/-	+	+	+	+/-
<i>Providencia</i>	+	-	-	+	-	+	+	+	+	-
<i>Yersinia</i>	+	-	+	+/-	+	-	+	+	-	-

Glu: Glucose, Lac: Lactose, Ind: Indol, Cit: Citrate, Mob: Mobilité,  
PDA: Phenylalanine deaminase, ONPG: Ortho-Nitro-Phényl-Galactopyranoside, H<sub>2</sub>S:  
Thiosulfate.

## **I. 8. Pouvoir pathogène des principales entérobactéries :**

Les Entérobactéries constituent plus de 80 % des germes isolés en laboratoire : *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Morganella* et *Yersinia* sont les entérobactéries les plus souvent retrouvées.

### ➤ ***Escherichia coli* :**

C'est un germe très courant. Son habitat est le colon humain où il est le plus abondant anaérobie facultatif, alors que sa survie est extrêmement difficile dans l'environnement. *E. coli* cause principalement des infections du tractus digestif, la plus connue étant la diarrhée du voyageur, en raison de la contamination de l'eau ou des aliments par la flore fécale des malades ou des porteurs. Il est également le genre préférentiel des infections urinaires.

L'incidence de ces infections est plus marquée chez les personnes de sexe féminin en milieu extrahospitalier en raison notamment de la colonisation de la région péri-urétrale et de la longueur de l'urètre. En milieu hospitalier, l'incidence est égale entre les deux sexes en rapport essentiellement avec l'utilisation fréquente des sondes urinaires.

*E. coli* est aussi à l'origine d'infections pulmonaires chez les personnes gravement malades, ces patients étant souvent colonisés au niveau des voies respiratoires supérieures.

*E. coli* peut coloniser le vagin et générer des méningites néonatales suite au passage du nouveau-né à travers la voie génitale maternelle colonisée ou suite à l'infection du liquide amniotique consécutive à une rupture prolongée des membranes.

### ➤ ***Klebsiella pneumoniae* :**

L'habitat de *K. pneumoniae* est le tractus digestif et le système respiratoire supérieur. Ce germe est principalement isolé en milieu hospitalier, le portage étant fortement accru chez les patients hospitalisés de longues périodes ou bénéficiant de traitements antibiotiques au long court. Toutefois, il est également présent en dehors des hôpitaux, notamment chez des patients diabétiques, fortement débilisés, ou souffrant de maladies respiratoires chroniques.

Bien que la plupart des personnes colonisées soient asymptomatiques, *K. pneumoniae* peut causer des pneumonies lobaires, des bronchites et broncho-pneumonies, la contamination pulmonaire se faisant surtout par voie aérienne, mais la voie hématogène n'étant pas exclue. *K. pneumoniae* a été longtemps décrit comme le pneumo bacille de Friedlander.

*K. pneumoniae* est également retrouvé dans des infections urinaires suite au passage de la flore fécale aux voies urinaires. Finalement, des bactériémies compliquent parfois les infections localisées mentionnées ci-dessus.

➤ ***Klebsiella oxytoca* :**

Cette bactérie est dans la majorité des cas isolée dans les selles, mais peut aussi être isolée dans les urines, le sang et les sécrétions naso-pharyngées et trachéales. A l'instar de *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* peut infecter les voies urinaires et respiratoires des patients hospitalisés.

➤ ***Enterobacter cloacae* :**

C'est un germe qui colonise souvent les patients hospitalisés et plus particulièrement ceux traités par antibiotique, et peut être à l'origine d'infections urinaires, de pneumonies, ainsi que d'infection cutanées. Il peut également être responsable de bactériémies.

C'est un pathogène dont l'incidence en milieu hospitalier a considérablement augmenté ces dernières années. Il est principalement isolé chez des patients ayant des pathologies sévères ou certains facteurs les prédisposant aux infections, comme par exemple les voies veineuses centrales et les traitements antibiotiques au long cours.

➤ ***Proteus mirabilis* :**

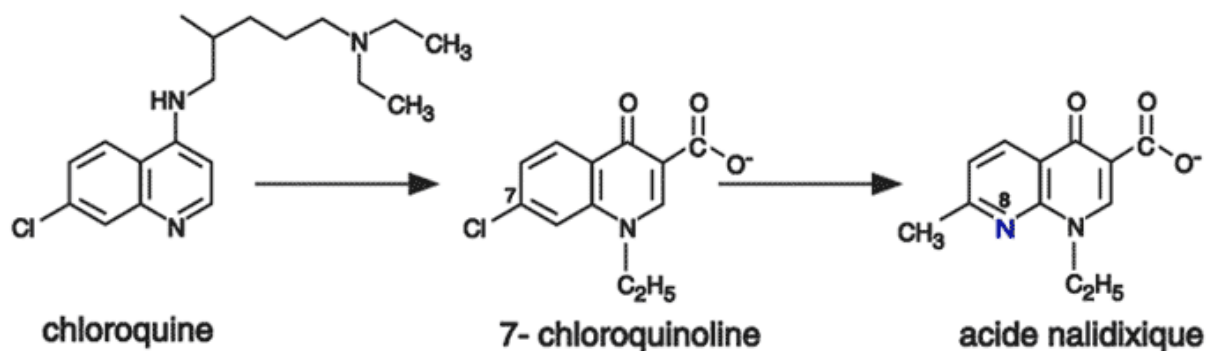
Ce sont des saprophytes de l'intestin dans lequel on ne les trouve normalement qu'en petit nombre. Ces bactéries sont aussi des hôtes normaux des téguments, des voies respiratoires supérieures et des orifices naturels. Ils sont répandus dans la nature : dans le sol, les eaux, notamment les eaux d'égout.

Ce sont des pathogènes occasionnels, on les rencontre dans les infections urinaires chroniques, dans les méningites otogènes du nourrisson, parfois dans des septicémies. Leur présence dans les selles est normale : elle est donc sans signification pathologique.

## II. RAPPEL SUR LES QUINOLONES ET LES FLUOROQUINOLONES :

Les quinolones sont des antibiotiques *bactéricides* de synthèse qui occupent une place importante en thérapeutique humaine, découvertes en 1962 par **Georges Lescher** qui a isolé l'*acide nalidixique* à partir d'une préparation de chloroquine.

Elles présentent un spectre d'action limité et réservés aux traitements des infections urinaires basses.



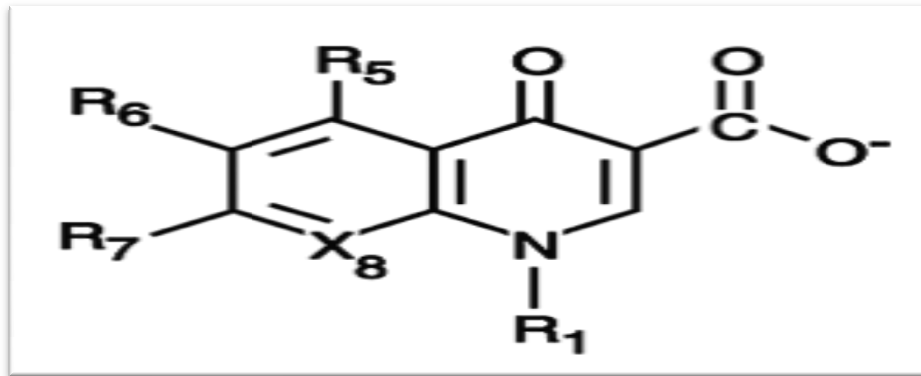
Les fluoroquinolones (FQ) ont été mises au point en 1980, ils font partie de l'arsenal antibio-thérapeutique, utilisés pour traiter de nombreuses infections tant en ville qu'à l'hôpital, du fait de leurs remarquables qualités.

En effet, ces molécules sont dotées d'une excellente diffusion intracellulaire et tissulaire, d'un large spectre antibactérien, sont bactéricides sur les germes sensibles au prix d'une tolérance clinique tout à fait satisfaisante et une biodisponibilité orale est excellente <sup>[19]</sup>

En 1990 apparition de nouvelles fluoroquinolones de 3ème et 4ème génération

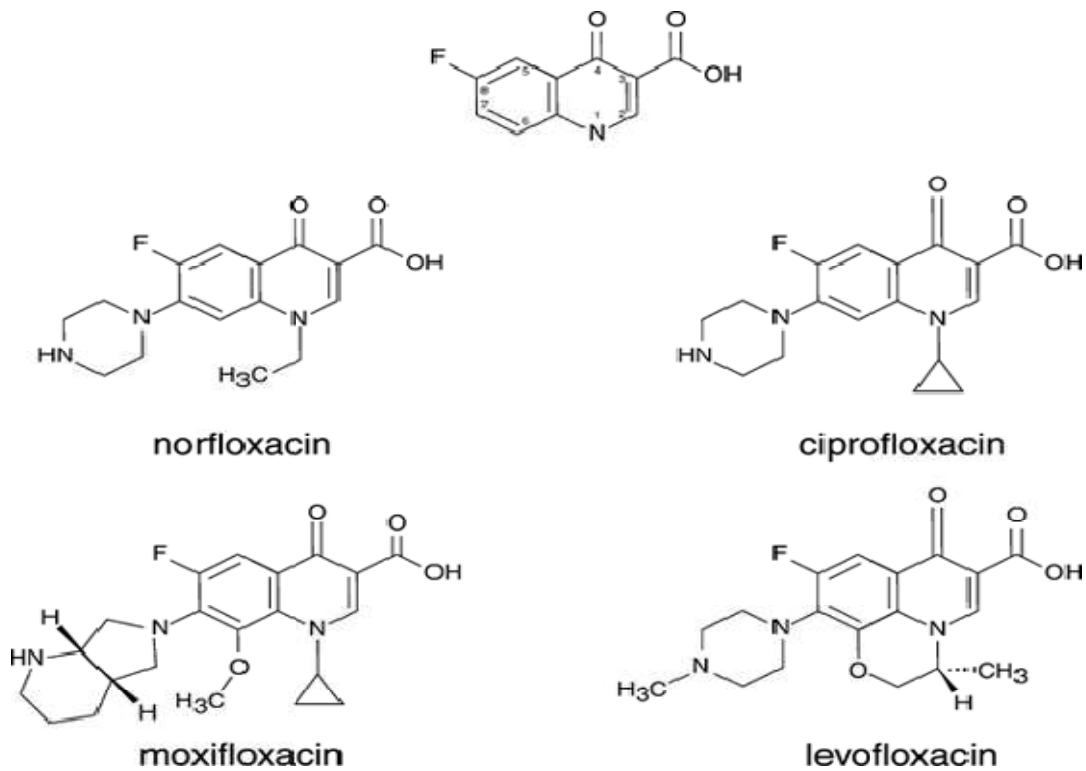
### II-1. Structure chimique :

Les quinolones présentent un cycle pyridine (formé d'un atome d'azote diversement substitué, d'une fonction cétone en position 4 et d'un groupement carboxylique en position 3 accolé à un cycle aromatique variable <sup>[20]</sup>.



**Figure 1 : Structure générales des quinolones**

Les fluoroquinolones sont le résultat de modifications chimiques dans la structure au niveau de la molécule de base par l'adjonction d'un atome de fluor en position 6 et d'un cycle azoté en position 7. <sup>[19,20]</sup>



**Figure 2 : Structure chimique de certaines fluoroquinolones**

## II-2. Classification <sup>[21]</sup>

- **Quinolones classiques = Quinolones de 1ère génération:**
  - Acide Nalidixique
  - Fluméquine
  - Acide pipémidique
- **Fluoroquinolones :**
  - ❖ **Quinolones de deuxième génération**
    - ✓ Fluoroquinolones urinaires
      - Norfloxacin
      - Enoxacin
      - Loméfloxacine
    - ✓ Fluoroquinolones systémiques
      - Ofloxacine
      - Ciprofloxacine
      - péfloxacine
  - ❖ **Quinolones de 3ème et 4èmes générations =Fluoroquinolones anti-pneumococciques** : élargissement vers streptocoques, anaérobies
    - Lévofloxacine
    - Moxifloxacine
    - Péfloxacine
    - Gémifloxacine

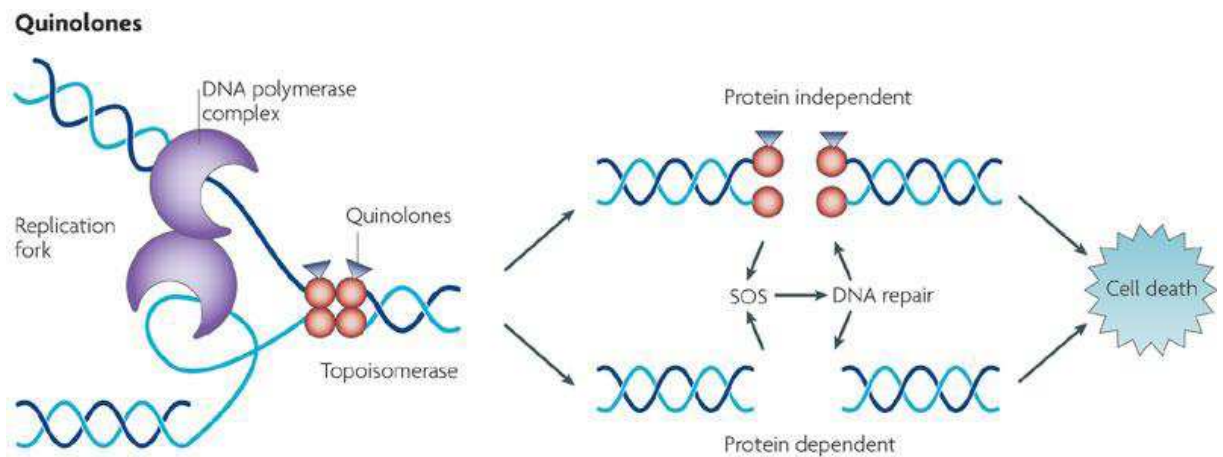
## II-3. Mécanisme d'action

Les quinolones empêchent la réplication et la transcription bactérienne en inhibant le fonctionnement de l'ADN gyrase (ou topo-isomérase II) et de la topo-isomérase IV bactérienne <sup>[22]</sup> :

- DNA gyrase : cible préférentielle chez les Gram négatifs

- Topo-isomérase IV: cible préférentielle chez les Gram positifs

Les quinolones se fixent sur le complexe ADN topo-isomérase. Ce complexe devient irréversible conduisant, d'une part, à l'immobilisation des enzymes qui entraînent la bactériostase et d'autre part à la libération des cassures double brin de l'ADN activant le système SOS ou produisant un effet toxique pour la bactérie, responsable de la bactéricidie intense des quinolones. L'effet bactéricide varie en fonction de la molécule et de l'espèce bactérienne considérées.



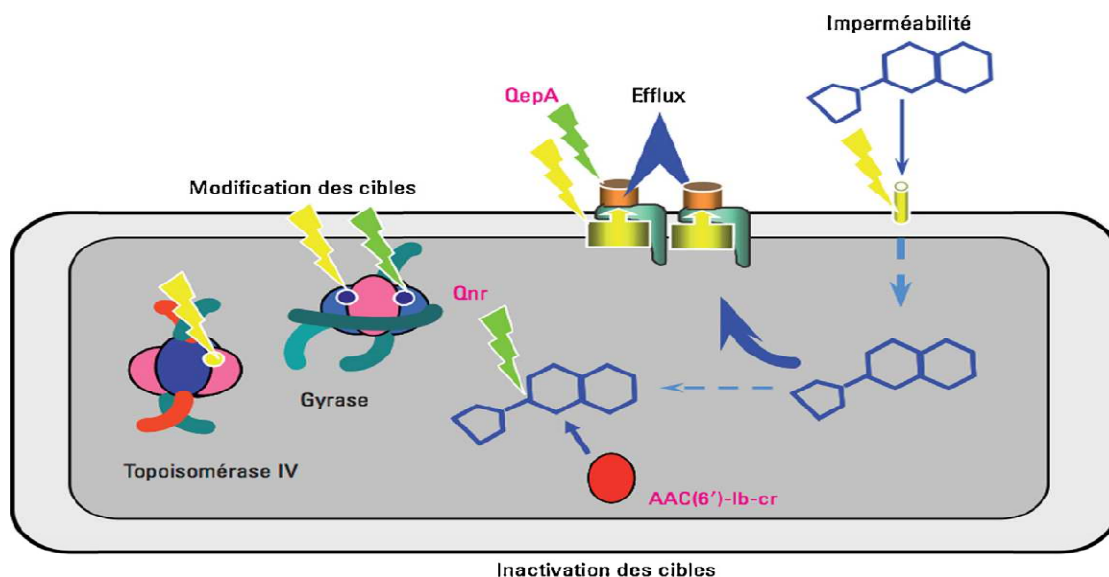
**Figure 3: Mécanisme d'action des Quinolones/Fluoroquinolones**

(Adapté de Michael A. et al, *Nature Reviews Microbiology* 8, 423-435 (June 2010))

#### II-4. Mécanisme de résistance

Plusieurs types de mécanismes de résistance ont été décrits

- Diminution de l'accumulation intra-cytoplasmique par diminution de la perméabilité de la paroi ou augmentation de l'efflux ;
- Diminution de l'affinité des cibles par mutation ou par protection des cibles ;
- Inactivation enzymatique



**Figure 4:** Mécanismes de résistances aux quinolones et fluoroquinolones. (Adapté de E. Cambau et T. Guillard)

**En noir :** les mécanismes chromosomiques (modification des cibles, efflux, imperméabilité).

**En rose :** les mécanismes plasmidiques (Qnr, QepA, AAC (6<sub>1</sub>)-Ib-cr).

## 1. Résistance chromosomique :

### a. Modification de la cible enzymatique

Il s'agit du mécanisme principal, et en général chez toutes les espèces bactériennes ce mécanisme se traduit par des mutations chromosomiques.

Ces mutations surviennent principalement dans les gènes qui codent pour les enzymes cibles des fluoroquinolones : l'ADN Gyrase ou la Topoisomérase IV, selon la cible préférentielle de la molécule et selon l'espèce bactérienne, le plus souvent dans les gènes GyrA ou Par C, plus rarement les gènes GyrB ou Par E. <sup>[23]</sup>

Chez les bactéries Gram négatif, le premier site de mutations est l'ADN Gyrase car elle est la cible principale. Chez *E. coli*, par exemple, la région située à proximité du site catalytique, entre les acides amines 67 et 106, correspond à la « quinolone-resistance

determining region »(QRDR), ou est retrouvée la majorité des mutations responsables de résistance aux fluoroquinolones. Les résidus les plus fréquemment modifiés sont situés aux positions 83 et 87 de la sous-unité GyrA.

L'effet de ces mutations sur l'activité des quinolones dépend de leur type, de leur nombre et de la molécule concernée. Dans la majorité des cas, une seule mutation dans la QRDR de GyrA suffit à entraîner une résistance de haut niveau à l'acide nalidixique. En revanche, la résistance à l'ofloxacine peut nécessiter deux mutations, alors qu'il en faudra trois pour la ciprofloxacine. <sup>[24, 25]</sup>

La résistance s'établit ainsi par paliers successifs, par accumulation d'événements mutationnels, avec des mutants de premier niveau, puis de 2<sup>o</sup> niveau et 3<sup>o</sup> niveau. <sup>[24]</sup>

Chez les bactéries à Gram positif, l'ordre d'intervention des mutations est plus variable, en fonction de la cible préférentielle de l'antibiotique. <sup>[26]</sup>

#### **a. Diminution de la concentration intracellulaire**

Une diminution de la concentration intracellulaire peut également causer une résistance aux fluoroquinolones par réduction de la production de porines ou par modification de l'activité de diverses pompes à efflux.

#### **❖ Perméabilité réduite**

La membrane cytoplasmique reste une barrière à la perméabilité cellulaire des antibiotiques et leur capacité à franchir cette barrière est un facteur déterminant de l'efficacité des médicaments tels que les fluoroquinolones pour atteindre leurs cibles intracellulaires. <sup>[27]</sup>

La vitesse avec laquelle les quinolones traversent les membranes des cellules, varie selon les espèces bactériennes ainsi que la membrane extérieure de certaines bactéries Gram négatifs, notamment *Pseudomonas aeruginosa*, limite l'utilisation des fluoroquinolones, en altérant l'expression de la membrane cellulaire externe des canaux (Porines). <sup>[28]</sup>

### ❖ **Pompe à efflux**

On a découvert l'existence d'autres mécanismes de résistance impliquant le développement et l'expression de pompes à efflux des quinolones et d'autres antibiotiques de la cellule.

Le niveau de résistance de ces mutants est le plus souvent élevé pour l'acide nalidixique et relativement faible pour les FQ variant en fonction du site de la mutation. L'accumulation des mutations entraîne une résistance plus élevée et élargie.

C'est ainsi qu'il a été démontré qu'une combinaison de la baisse intrinsèque de la perméabilité, des modifications d'expression des porines et du mécanisme d'efflux actif est souvent impliquée dans la résistance.

## **2. Résistance à médiation plasmidique :**

Pendant longtemps, le seul support connu de résistance aux quinolones était de type chromosomique, jusqu'à la découverte du gène plasmidique QnrA en 1998 (nommé par la suite QnrA1) porté par la souche *Klebsiella pneumoniae* isolée en 1994 aux États-Unis. <sup>[29]</sup>

Les protéines Qnr, codées par le gène Qnr, agissent en protégeant les topo-isomérases de l'action des quinolones.

Lors des dernières décennies, deux nouveaux mécanismes de résistance à médiation plasmidique ont été décrits à savoir, le gène *aac (6')-Ib-cr* impliqué dans la modification de la cible, le gène *qepA*, et le gène *oqxAB* qui codent pour des protéines formant des pompes d'efflux actif, expulsant l'antibiotique à l'extérieur de la cellule bactérienne. <sup>[30,31, 32, 33]</sup>

### **a. Le mécanisme Qnr : Protection de la cible**

Étant donné que le gène de résistance à la quinolone porté par un plasmide Qnr a été signalé en 1998, de nombreux autres *Qnr* allèles ont été découvertes sur des plasmides ou le chromosome bactérien (revue dans les références 34 et 35). Le plasmide origine *Qnr* gènes comprend actuellement trois familles, *QnrA*, *QnrB* et *QnrS*, différentes les unes des autres de 40% ou plus dans la séquence nucléotidique.

- **Origine du gène Qnr :**

L'origine des gènes plasmidique de résistance aux antibiotiques reste dans la très grande majorité des cas totalement inconnus. C'est la raison pour laquelle une recherche du progéniteur de QnrA avait été entreprise parmi 48 espèces de bacilles à Gram négatif.

Des gènes de type QnrA ont été découverts dans le chromosome de toutes les souches testées de *Shewanella algae*.<sup>[36]</sup> désignant cette espèce aquatique, qui est occasionnellement pathogène pour l'homme<sup>[37, 38]</sup>, comme le réservoir du déterminant de résistance QnrA. Les quinolones sont des molécules susceptibles d'activer le système SOS : ce qui pourrait conduire à la mobilisation de gènes de résistance.<sup>[39]</sup>

La recherche *in silico* des progéniteurs des gènes QnrB et QnrS a permis d'identifier trois gènes chromosomiques structurellement proches chez les espèces marines *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio vulnificus*, *Photobacterium profundum*.

L'expression de ces gènes clonés chez *E. coli* confère un certain degré de résistance aux quinolones, qui est identique aux phénotypes de résistance observée avec les déterminants de type Qnr.<sup>[40,41]</sup>

Nous avons identifié récemment l'origine très probable des gènes de type QnrS. *Vibrio splendidus* possède dans son chromosome un gène codant pour une protéine à motifs pentapeptidiques répétés qui présente 88 % d'identité avec le déterminant plasmidique QnrS1<sup>[42]</sup>. Il s'agit à nouveau d'une espèce bactérienne d'origine hydrique comme l'est *S. algae*.

- **Environnement génétique du gène Qnr**

La majorité des gènes Qnr sont portés par des plasmides conjugatifs de grande taille associés à d'autres déterminants de résistance notamment aux Bêta-lactamines et aux aminosides.

L'environnement des gènes de type QnrA est caractérisé par la présence d'une structure génétique initialement décrite par Hall *et al.* Sous le terme d'intégron complexe de type *sul1*<sup>[43]</sup>. Ces intégrons, qui seraient impliqués dans la mobilisation des gènes QnrA par un mécanisme dit de rolling cycle transposition, sont maintenant reconnus comme constituant en fait un transposon (*ISCR1*) de la famille des transposons *IS9110*<sup>[44]</sup>.

Ces transposons possèdent une structure caractérisée par la duplication des gènes *qacE/sulI* habituellement présents à l'extrémité 3' des intégrons de classe 1 et par la présence d'une région commune (CR1) qui contient le gène *orf513* codant pour une recombinase et le promoteur d'expression des gènes *QnrA* <sup>[45]</sup>.

Les environnements des gènes de type *QnrB* et *QnrS* sont par contre très différents de ceux des gènes de type *QnrA* et présentent une grande variabilité.

Initialement le gène *qnrB1* fut décrit dans le plasmide pMG298 à proximité du gène *orf1005* qui présente une structure similaire à celle d'un transposon avec des séquences inversées répétées de 83-pb et un cadre ouvert de lecture codant pour une probable transposase <sup>[46]</sup>.

L'analyse de l'environnement du gène *QnrB2* décrit par Jacoby et al. Dans une souche de *Citrobacter koseri* isolée aux États-Unis n'a pas mis en évidence de structure génétique impliquée dans la mobilisation de gène de résistance <sup>[46]</sup>. Le gène *QnrB2* identifié dans une souche de *Salmonella enterica* sérotype Keurmassar isolée au Sénégal est localisé dans un transposon de type *ISCRI* <sup>[47]</sup>.

Le gène *QnrS1*, initialement décrit par Hata et al. Dans une souche de *Shigella flexneri*, est encadré par deux séquences inversées répétées de 1,2 kb <sup>[48]</sup>.

L'environnement du gène *QnrS1*, découvert dans des souches de *Salmonella enterica* Bovismorbificans aux États-Unis, présente une structure similaire caractérisée par les deux séquences inversées répétées de 1,2 kb <sup>[49]</sup>. L'analyse de l'environnement du gène *QnrS1* identifié dans une souche d'*E. cloacae* isolée au Vietnam et retrouvé dans des souches d'*E. cloacae* isolées en France montre un environnement génétique différent qui est caractérisé par une séquence d'insertion dénommée *ISEcl2* <sup>[50]</sup>.

Le gène *QnrS2*, décrit dans une souche de *Salmonella enterica* Anatum, ne semble pas être associé à des structures génétiques permettant la capture et la mobilisation de gènes de résistance <sup>[49]</sup>. La variabilité des structures entourant les gènes de type *Qnr* révèle la diversité des systèmes de capture et de mobilisation de gènes qui sont impliqués dans la dissémination des déterminants de type *Qnr*. L'émergence mondiale de ce nouveau mécanisme de résistance ne provient pas de la dissémination d'une structure génétique unique, mais de l'apparition de plusieurs structures génétiques issues d'événements de mobilisation différents.

### **b. Le mécanisme aac (6')-ib-cr : Inactivation des fluoroquinolones**

Le mécanisme de résistance par inactivation des quinolones n'existait pas, avant la description du gène aac(6)-ib-cr, acc(6)-lb-cr, qui code un aminoside 6-N-acétyltransférase plasmidique bi-fonctionnelle, capable d'acétyler à la fois les aminosides, la ciprofloxacine et la norfloxacine au niveau du groupement amine secondaire du cycle piperazinyl <sup>[51]</sup>.

Le gène aac (6')-ib-cr est un variant du classique gène acc (6')-Ib conférant une résistance à certains aminosides (kanamycine, Amikacine, Tobramicine, Nétilmicine et Isépamicine), dont l'enzyme ainsi codée porte deux mutations indispensables : Trp102Arg et Asp179Tyr.

La mutation Asp179Tyr serait responsable de l'augmentation d'affinité de l'AAC(60)-Ib-cr pour les fluoroquinolones, en permettant aux hétérocycles de la norfloxacine et de la ciprofloxacine de se positionner dans la poche du site actif. La mutation Trp102Arg permettrait la stabilisation des interactions entre les molécules de fluoroquinolones et la tyrosine en position 179.

### **c. Gène qepA : pompe d'efflux putative plasmidique MFS**

Le gène qepA a été décrit à partir d'une souche clinique d'E.coli isolée en Belgique en 2007 <sup>[52]</sup> et code une pompe d'efflux appartenant aux MFS (Major Facilitator Superfamily).

Sa présence a pour conséquence une moindre sensibilité aux quinolones hydrophiles, avec une augmentation des CMI de l'ordre d'un facteur 10.

Le progéniteur de ce gène semblerait appartenir à la famille des actinomycètes car le gène qepA1 présente un (G + C) % (72 %) proche de celui des actinomycètes. Un variant allélique codant une pompe d'efflux ayant les mêmes effets a été décrit ensuite et nommé qepA2 <sup>[53]</sup>. Ces deux variant du gène qep sont tous les deux situés en amont d'une séquence d'insertion ISCR3.

En Asie, où le gène qepA1 est très souvent rapporté, ce dernier est très communément associé au gène rmtB codant une méthylase de l'ARN 16S conférant une résistance aux aminosides <sup>[54]</sup>.

# *Matériels et Méthodes*

## **I. PERIODE D'ETUDE :**

Il s'agit d'une étude prospective réalisée au sein du laboratoire Central de Bactériologie du Centre Hospitalier Ibn Sina de Rabat (structure hospitalière la plus importante au Maroc avec des effectifs de: 2.535 lits, 6.069 professionnels de santé, 386.584 consultations par an, 32.618 interventions chirurgicales par an, 21.261 accouchements par an), et portant sur 1577 souches d'entérobactéries, isolées de divers prélèvements dans différents services du CHU. L'étude a été conduite sur une période de 9 mois du 1er janvier 2015 au 30 Septembre 2015.

## **II. NATURE DES PRELEVEMENTS ETUDIES :**

Les souches d'entérobactéries ont été isolées à partir de différents prélèvements à savoir les urines, les prélèvements respiratoires, pus des plaies opératoires, cathéters, liquide céphalo-rachidien (LCR), hémoculture et écouvillonnage anal, buccal et vaginal.

## **III.SERVICES ORIGINAIRES DES SOUCHES :**

Différents services hospitaliers ont été concernés par notre étude parmi eux on note : Service de chirurgie, de dermatologie, d'endocrinologie, d'hémato-oncologie pédiatrique, de médecine adulte et pédiatrique, de néphrologie hémodialyse, de pneumologie, de réanimation adulte, de réanimation pédiatrique, de rhumatologie, d'urologie, d'urgence et les externes.

## **IV.SOUCHES BACTERIENNES ET LEUR SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES :**

### **IV.1. Souches bactériennes :**

L'étude porte sur 3880 souches d'entérobactéries, isolées des différents prélèvements.

### **IV.2. Critères d'inclusion :**

Ont été inclus dans l'étude, tous les résultats d'antibiogramme interprétés des souches d'entérobactéries isolées chez les malades hospitalisés ou consultants.

### **IV.3. Élimination des doublons :**

Les souches isolées d'un même malade, au niveau du même site anatomique et dont le profil de sensibilité est identique et / ou présente au moins une différence mineure S/I ou I/R ont été considérées comme doublons et donc éliminées.

### **IV.4. Isolement et identification bactérienne :**

L'isolement des souches a été réalisé par mise en culture des prélèvements sur différents milieux gélosés (Milieu CLED pour les prélèvements d'urine, Milieu de DCL pour les autres prélèvements).

L'hémoculture a été réalisée sur flacon aérobie et anaérobie de type Bactec avec une détection automatisée par le système Bactec 9240.

L'identification est faite sur la base des caractères biochimiques à l'aide des galeries BD Phoenix® ID-97 qui nous ont permis de distinguer les différentes espèces d'entérobactéries. Les micro-tubes sont inoculés avec une suspension bactérienne ajustée à 0,5 Mac Farland et en parallèle en cas de doute en réalise une identification à l'aide des galeries classiques.

### **IV.5. Étude de la sensibilité aux antibiotiques :**

Pour chaque souche, la sensibilité a été déterminée par deux types d'antibiogrammes après une dilution de 1/100 à partir d'une suspension bactérienne ajustée à 0,5 Mac Farland selon les recommandations du « CA-SFM 2014 »: antibiogramme standard par inondation selon la méthode de diffusion en milieu gélosé de Mueller-Hinton et un antibiogramme automatisé (BD Phoenix®) en milieu liquide.

**Tableau II : Différents Bêta-lactamines, Quinolones et Fluoroquinolones utilisés pour l'antibiogramme.**

<b>Pénicillines</b>	Pénicilline A	Ampicilline (AM) ou Amoxicilline (AMX)
		Amoxicilline + acide clavulanique (AMC)
	Uréidopénicillines	Pipéracilline(PIP)
		Pipéracilline + tazobactam (PTZ)
	Carboxypénicillines	Ticarcilline (TIC)
		Ticarcilline + acide clavulanique (TIM)
<b>Céphalosporines</b>	C1G	Céfalotine
	C2G	Céfuroxime; Céfoxitine
	C3G	Céftazidime; Céftriaxone; Céfexime
	C4G	Céfpirone; Céfepime
<b>Carbapénèmes</b>	Imipénème (IPM) ; Ertapénème (ERT) ; Méropénème (MER)	
<b>Quinolones</b>	Q1G	Acide nalidixique
<b>Fluoroquinolones</b>	Q2G	Norfloxacin, Ciprofloxacine

Autres familles d'antibiotiques ont été testées : Aminosides (Gentamicine, Tobramicine, Amikacine), Sulfamides (Sulfaméthoxazol + Triméthoprime), Colistine et les nitrofuranes.

Les souches bactériennes ont été classées en trois catégories cliniques : sensible (S), intermédiaire (I) et résistante (R). Les souches I ont été groupées avec les souches R pour l'ensemble des analyses.

L'interprétation de la sensibilité aux antibiotiques a été faite selon les normes du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) [55, 56].

### **a. Méthodes manuelles : Méthode de la diffusion en milieu gélosé**

La culture des prélèvements a été réalisée sur différents milieux de culture et le choix de ces derniers est fait selon le type de prélèvement. Plusieurs milieux ont été utilisés : gélose au sang et gélose au sang cuit poly-vitaminée, milieu BCP, milieu CLED, milieu HEKTOEN...

Une ou plusieurs boîte(s) selon les cas, contenant le milieu de Mueller-Hinton spécifiquement destiné à cette méthode, sont inoculées par inondation à l'aide de la suspension bactérienne préalablement calibrée <sup>[55]</sup>.

Les disques imprégnés d'antibiotiques sont alors disposés à la surface de la gélose et l'antibiotique diffuse très rapidement de manière concentrique autour de chaque disque. Les boîtes peuvent alors être mises en incubation à 37°C dans les conditions requises (atmosphère ambiante, sous tension réduite en O<sub>2</sub>, en anaérobiose...) <sup>[55]</sup>.

La lecture et l'interprétation peuvent s'effectuer dans un délai minimal de 16 à 18 heures. La lecture consiste à mesurer les diamètres d'inhibition de la culture autour de chaque disque soit manuellement (double décimètre ou pied à coulisse) soit automatiquement à l'aide d'un automate de lecture équipé d'un lecteur vidéo fixe <sup>[55]</sup>.

Dans tous les cas l'ensemble des sensibilités/ résistances est saisi ou transmis sur un système informatique paramétré pour intégrer ces données.



**Figure 5 : Milieu Muller-Hinton : sensibilité et résistance AntibioGramme classique**

**Photo prise au Laboratoire de Microbiologie du CHU Ibn Sina Rabat**

**b. Méthodes automatiques :**

Le Phoenix® est l'automate d'analyse utilisé en routine au laboratoire, il permet l'identification du germe et l'établissement de l'antibiogramme par la détermination des CMI pour une large gamme d'antibiotiques.



**Figure 6 : Automate BD-Phoenix**

**Photo prise au Laboratoire de Microbiologie du CHU Ibn Sina Rabat**

## **V. RECUEIL ET TRAITEMENTS DES DONNEES**

Les données recueillies ont été regroupées dans un tableau Excel, pour chaque patient, nous avons noté :

- La date d'arrivage de l'analyse
- Le service
- Le sexe/âge
- La nature de prélèvement
- La bactérie en cause avec son phénotype
- La galerie et l'antibiogramme

L'analyse statistique :

L'ensemble des données a été réuni dans un tableau EXCEL. Les variables qualitatives sont décrites sous forme d'effectifs (fréquence) et de pourcentage correspondants (pourcentage).

Le test du CHI2 a été utilisé pour effectuer la comparaison des effectifs et des pourcentages.

Le risque alpha est fixé à 5%. Un résultat est dit statistiquement significatif si  $P < 0,05$ .

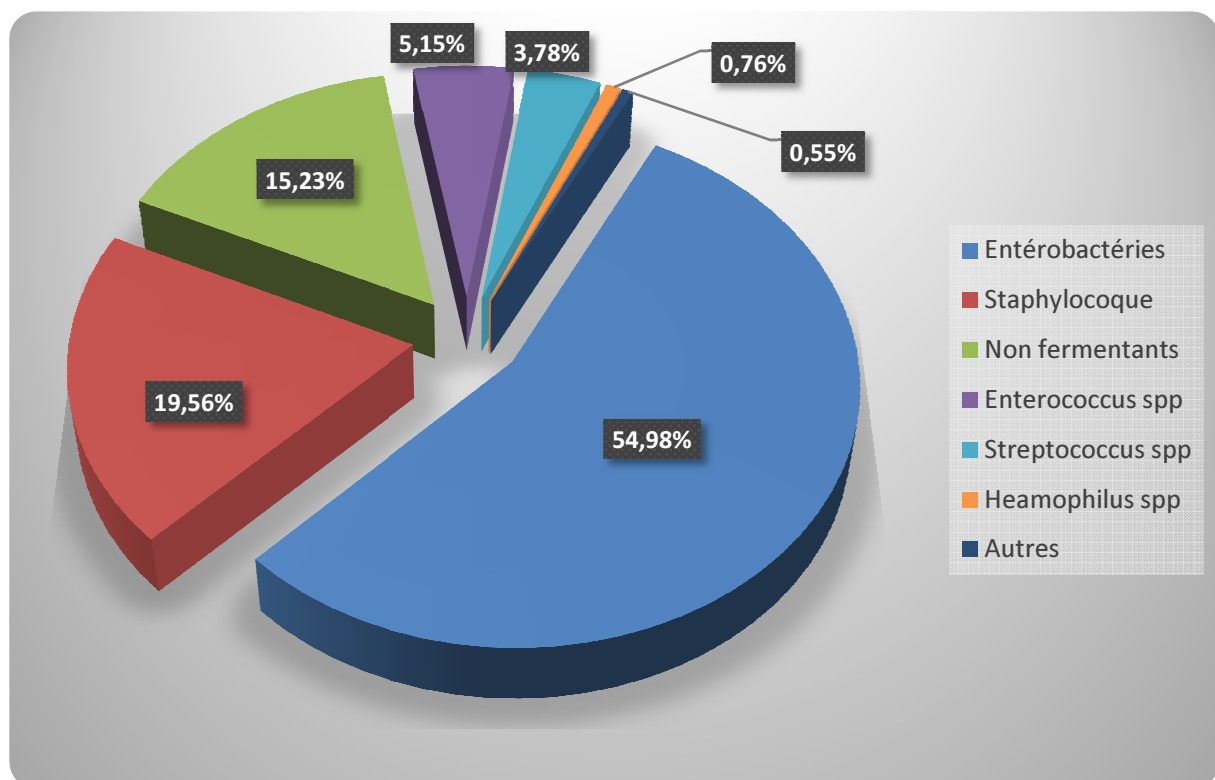
# *Résultats*

# I. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE DES ENTEROBACTERIES ISOLEES

## I-1. Répartition des Entérobactéries selon les principales espèces bactériennes :

**Tableau III : Répartition globale des Entérobactéries dans l'ensemble des bactéries isolées au laboratoire.**

Bactéries	Nombre	Fréquence
<i>Entérobactéries</i>	3480	55,00%
<i>Staphylocoque</i>	1238	19,55%
<i>Non fermentants</i>	964	15,25%
<i>Enterococcus spp</i>	326	5,10%
<i>Streptococcus spp</i>	239	3,78%
<i>Heamophilus spp</i>	48	0,76%
<i>Autres</i>	35	0,56%
<b>Total</b>	<b>6330</b>	<b>100%</b>



**Figure 7: Répartition des Entérobactéries selon les espèces**

**I-2. Répartition globale des Entérobactéries selon les espèces :**

**Tableau IV. Répartition globale des Entérobactéries selon les espèces.**

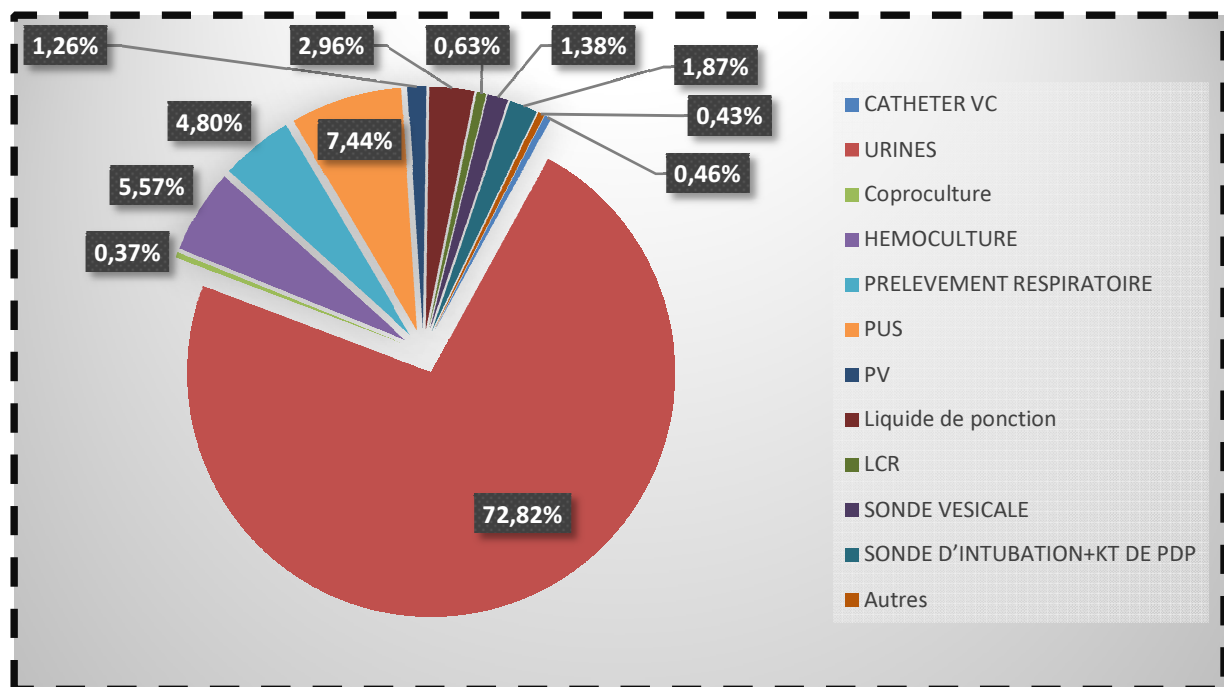
<b>Entérobactéries</b>	<b>Nombre</b>	<b>Fréquence</b>
<i>E. coli</i>	1936	55,63%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	817	23,48%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	66	01,90%
<i>Enterobacter Cloacae</i>	237	06,82%
<i>Enterobacter aerogenes</i>	59	01,70%
<i>Proteus mirabilis</i>	115	03,30%
<i>Proteus vulgaris</i>	09	0,25%
<i>Salmonella spp</i>	26	0,74%
<i>Citrobacter spp</i>	52	01,50%
<i>Providencia spp</i>	56	01,60%
<i>Morganella morgannii</i>	55	01,58%
<i>Serratia spp</i>	41	01,18%
<i>Pantoae aglomerans</i>	05	0,14%
<i>Kluyvera ascorbata</i>	04	0,12%
<i>Shigella sp</i>	02	0,06%
<b>Total</b>	<b>3480</b>	<b>100%</b>

L'analyse des espèces identifiées par rapport à l'ensemble des souches d'entérobactéries isolées, a montré une prédominance d'*Escherichia coli* avec 1936 souches soit 55.65%, suivie de *Klebsiella pneumoniae* avec 817 souches (23.48%), comme cela été rapporté par plusieurs études <sup>[57 ; 58]</sup>. alors que *Enterobacter cloacae* occupe la troisième place avec 237 souches (06.82%) suivie de *Proteus mirabilis* avec 115 souches (03.30%). En plus des espèces couramment rencontrées dans les infections (*Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Morganella morgannii*, *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter spp*, *Proteus vulgaris*, *Providencia spp*, *Salmonella spp* et *Serratia spp*), ont également été isolées en très faible proportion.

### I-3. Répartition des Entérobactéries selon la nature des prélèvements :

**Tableau V : Répartition des souches d'entérobactéries selon la nature des prélèvements.**

Services	Entérobactéries	
	Nombre	Fréquence
CATHETER VC	16	0,45%
URINES	2534	72,82%
Coproculture	13	0,38%
HEMOCULTURE	194	5,58%
PRELEVEMENT RESPIRATOIRE	167	4,80%
PUS	259	7,44%
PV	44	1,26%
Liquide de ponction	103	2,95%
LCR	22	0,64%
SONDE VESICALE	48	1,38%
SONDE D'INTUBATION+KT DE PDP	65	1,86%
Autres	15	0,44%
<b>Total</b>	<b>3480</b>	<b>100%</b>



**Figure 8: Répartition des Entérobactéries selon la nature de prélèvement.**

La distribution des espèces isolées en fonction des sites de prélèvement révèle que la majorité des souches d'entérobactéries provenait des urines (2534 soit 72,80%), suivi des pus (433 soit 7.44%), des hémocultures (220 soit 5.58%) et des prélèvements respiratoires (167 soit 4.80%).

## II-PROFIL DE RESISTANCE AUX QUINOLONES ET FLUOROQUINOLONES:

### 1- Répartition selon les espèces

**Tableau VI :** Taux de résistance des entérobactéries aux Quinolone et fluoroquinolones selon les espèces.

Germes isolés	Acide nalidixique		Norfloxacine		Ciprofloxacine	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
<i>E. coli</i> (n= 1936)	810	(41,84%)	746	(38,54%)	678	(35,02 %)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n= 817)	440	(53,85%)	428	(52,38%)	408	(49,94 %)
<i>Klebsiella oxytoca</i> (n= 66)	19	(28,78%)	19	(28,78%)	17	(25,75 %)
<i>Enterobacter Cloacae</i> (n= 237)	114	(48,10%)	113	(47,68%)	104	(43,88 %)
<i>Enterobacter aerogenes</i> (n= 59)	17	(28,82%)	15	(25,42%)	14	(23,72%)
<i>Proteus mirabilis</i> (n= 115)	57	(49,56%)	39	(33,92%)	38	(33,04 %)
<i>Proteus vulgaris</i> (n= 09)	04	(44,44%)	04	(44,44%)	04	(44,44%)
<i>Salmonella spp</i> (n= 26)	04	(15,38%)	02	(7,70%)	01	(3,85%)
<i>Citrobacter spp</i> (n= 52)	14	(26,92%)	14	(26,92%)	13	(25%)
<i>Providencia spp</i> (n= 56)	33	(58,92%)	30	(53,58%)	29	(51,78%)
<i>Morganella morgannii</i> (n= 55)	29	(52,72%)	29	(52,72%)	28	(50,90%)
<i>Serratia spp</i> (n= 41)	03	(7,32%)	03	(7,32%)	02	(4,88%)
<i>Pantoea agglomerans</i> (n= 05)	01	(20%)	01	(20%)	01	(20%)
<i>Kluyvera ascorbata</i> (n= 04)	02	(50%)	02	(50%)	01	(25%)
<i>Shigella sp</i> (n= 02)	00	(0%)	00	(0%)	00	(0%)
<b>Total (n = 3480)</b>	<b>1546</b>	<b>(44,42%)</b>	<b>1444</b>	<b>(41,50%)</b>	<b>1337</b>	<b>(38,42%)</b>

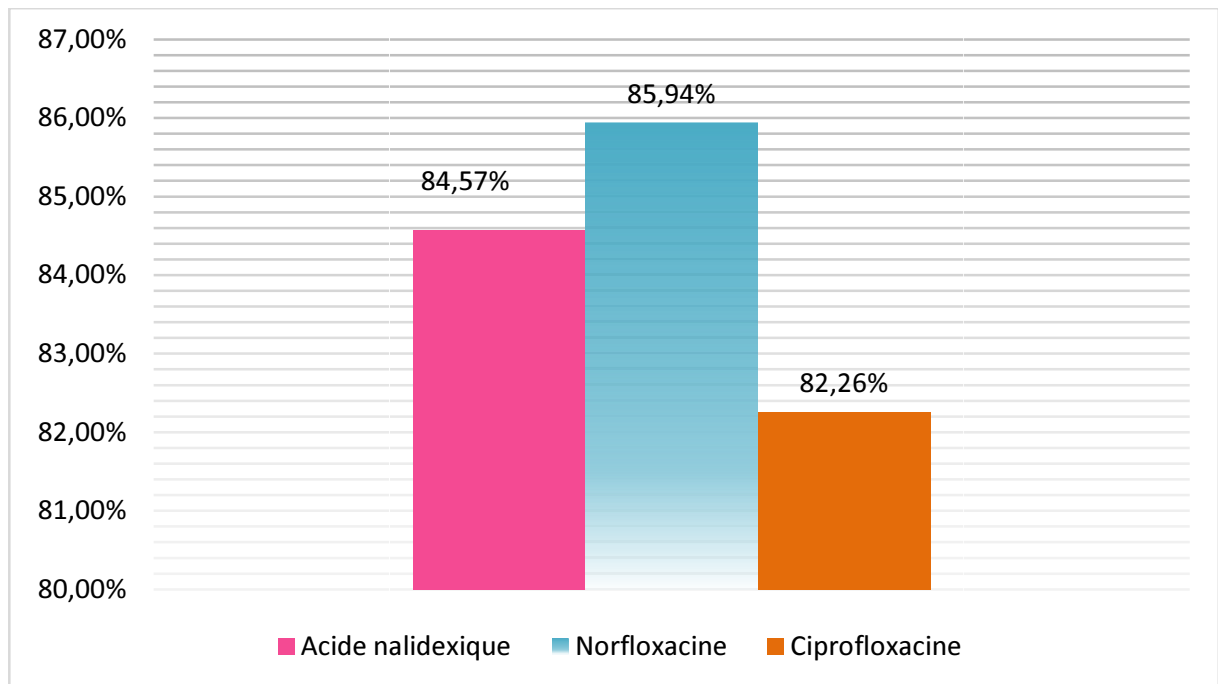
### III-CO-RESISTANCE DE LA SENSIBILITE DES ENTEROBACTERIES AUX QUINOLONONES / FLUOROQUINOLONONES

#### III-1. Co-Résistance E-BLSE et Quinolones/Fluoroquinolones

##### 1-Répartition globale

**Tableau VII : Répartition ce E-BLSE et Quinolones/Fluoroquinolones:**

<b>Germes isolés</b>	<b>BLSE</b>		<b>Acide nalidixique</b>		<b>Norfloxacine</b>		<b>Ciprofloxacine</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b><i>E. coli</i> (n= 1936)</b>	285	14,72	257	90,17	259	90,87	247	86,66
<b><i>Klebsiella pneumoniae</i> (n= 817)</b>	369	48,47	312	84,55	325	88,07	315	85,36
<b><i>Klebsiella oxytoca</i> (n= 66)</b>	16	24,24	15	93,75	15	93,75	14	87,5
<b><i>Enterobacter Cloacae</i> (n= 237)</b>	115	48,52	101	87,82	102	88,69	97	84,34
<b><i>Enterobacter aerogenes</i> (n= 59)</b>	24	40,67	14	58,33	14	58,33	13	54,16
<b><i>Proteus mirabilis</i> (n= 115)</b>	5	4,34	5	100	3	60	3	60
<b><i>Proteus vulgaris</i> (n= 09)</b>	2	22,22	2	100	2	100	2	100
<b><i>Salmonella spp</i> (n= 26)</b>	11	42,3	1	9,09	1	9,09	0	0
<b><i>Citrobacter spp</i> (n= 52)</b>	10	19,23	6	60	5	50	7	70
<b><i>Providencia spp</i> (n= 56)</b>	23	41,07	16	69,56	15	65,21	15	65,21
<b><i>Morganella morgannii</i> (n= 55)</b>	10	18,18	9	90	9	90	9	90
<b><i>Serratia spp</i> (n= 41)</b>	2	4,87	0	0	0	0	0	0
<b><i>Pantoea agglomerans</i> (n= 05)</b>	0	0	0	0	0	0	0	0
<b><i>Kluyvera ascorbata</i> (n= 04)</b>	3	75	2	66,66	2	66,66	1	33,33
<b><i>Shigella sp</i> (n= 02)</b>	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Total (n = 3480)</b>	875	25,14	740	84,57	752	85,94	723	82,26



**Figure 9 : Résistance des entérobactéries productrice de BLSE aux quinolones**

On note que 25,14% des E-BLSE présentent une résistance élevée aux quinolones et aux fluoroquinolones qui atteint une prévalence de 84,57% à l'acide nalidexique, 85,94% à la norfloxacine et 82,26% à la ciprofloxacine. En effet ont décrit un taux de 93,75 % de résistance à l'acide nalidexique et 93,75% à la norfloxacine et 87,5% à la ciprofloxacine vis-à-vis *Klebsiella oxytoca* BLSE suivi de 90,17%, 90,87% et 86,66% de résistance respectivement à l'acide nalidexique, la norfloxacine et à la ciprofloxacine vis-à-vis *E.coli* BLSE.

## 2 - Répartition selon l'âge

### a- Répartition des Entérobactéries de phénotype « BLSE » selon l'âge

**Tableau VIII : Répartition des Entérobactéries de phénotype « BLSE » selon l'âge**

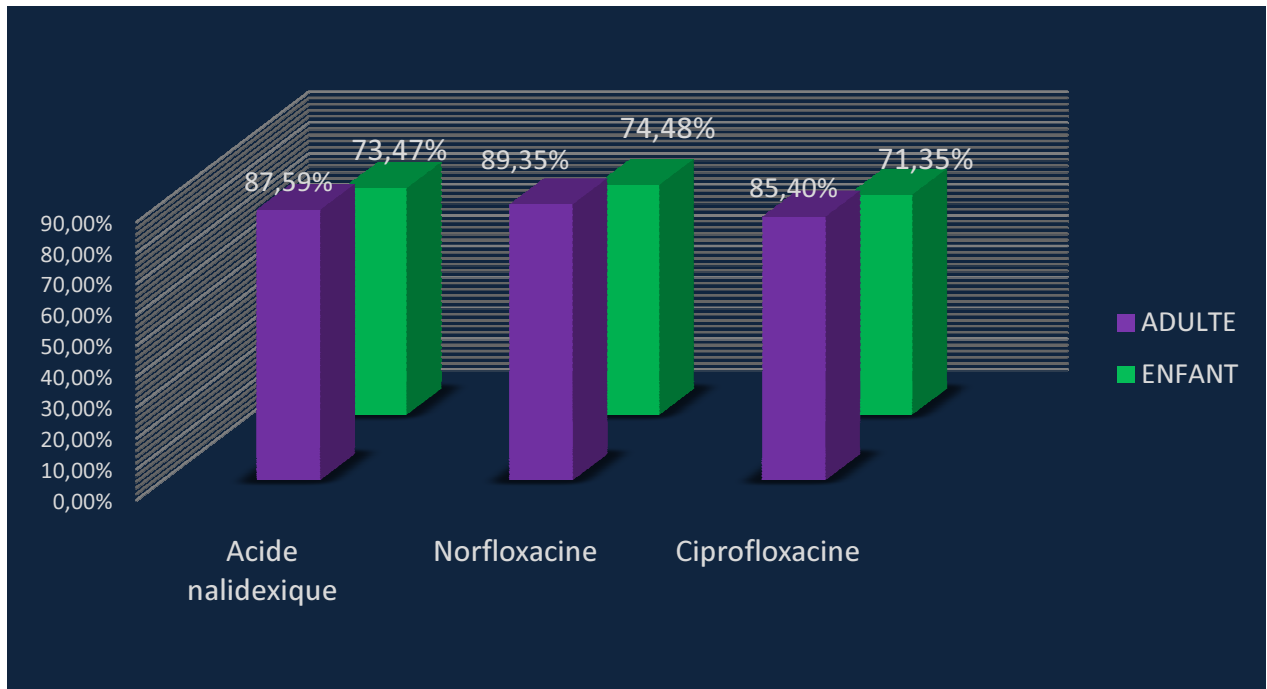
Germes isolés	Adulte	Enfant	BLSE	
			Adulte	Enfant
<i>E. coli</i> (n= 1936)	1735 (89,61%)	201 (10,39%)	221 (12,73%)	64 (31,84%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n= 817)	679 (83,10%)	138 (16,90%)	283 (41,67%)	86 (62,31%)
<i>Klebsiella oxytoca</i> (n= 66)	52 (78,78%)	14 (21,22%)	13 (88,46%)	3 (75,00%)
<i>Enterobacter Cloacae</i> (n= 237)	201 (84,81%)	36 (15,19%)	99 (41,77%)	15 (41,66%)
<i>Enterobacter aerogenes</i> (n= 59)	50 (84,74%)	9 (15,26%)	24 (48,00%)	2 (22,22%)
<i>Proteus mirabilis</i> (n= 115)	96 (83,47%)	19 (16,53%)	5 (5,20%)	0 (0,00%)
<i>Proteus vulgaris</i> (n= 09)	9 (100,00%)	0 (0,00%)	2 (22,22%)	0 (0,00%)
<i>Salmonella s</i> (n= 26)	11 (42,30%)	15 (57,70%)	3 (27,27%)	8 (53,33%)
<i>Citrobacter spp</i> (n= 52)	43 (82,69%)	9 (17,30%)	7 (16,27%)	3 (33,33%)
<i>Providencia spp</i> (n= 56)	47 (83,92%)	9 (19,16%)	15 (31,91%)	8 (88,88%)
<i>Morganella morgannii</i> (n= 55)	53 (96,36%)	2 (3,74%)	10 (18,86%)	0 (0,00%)
<i>Serratia spp</i> (n= 41)	29 (70,73%)	12 (29,26%)	0 (0,00%)	2 (16,66%)
<i>Pantoea aglomerans</i> (n= 05)	4 (80,00%)	1 (20,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
<i>Kluyvera ascorbata</i> (n= 04)	4 (100,00%)	0 (0,00%)	3 (75,00%)	0 (0,00%)
<i>Shigella sp</i> (n= 02)	2 (100,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
<b>Total (n = 3480)</b>	<b>3015</b> <b>(86,63%)</b>	<b>465</b> <b>(13,36%)</b>	<b>685</b> <b>(22,71%)</b>	<b>191</b> <b>(41,07%)</b>

Sur les neuf mois d'étude, 685 souches d'E-BLSE chez l'adulte et 191 chez l'enfant ont été isolées, l'espèce bactérienne produisant le plus souvent une BLSE a été *Klebsiella pneumoniae* (283 souches chez les adultes et 86 chez les enfants), suivie de *E.coli* (221 souches chez les adultes et 64 chez les enfants), *Enterobacter cloacae* (99 souches chez les adultes et 15 chez les enfants), puis *Klebsiella pneumoniae* (89 souches). Le nombre d'*Enterobacter aerogenes* (24 souches chez les adultes et chez les enfants) est à remarquer.

## b-Répartition de la corésistance des E-BLSE et Q/FQ

Tableau IX : Répartition de la co-résistance E-BLSE et Quinolones/Fluoroquinolones selon l'âge

Germes isolés	BLSE		Acide nalidixique		Norfloxacin		Ciprofloxacine	
	ADULT E	ENFAN T	ADULT E	ENFANT	ADULT E	ENFAN T	ADULT E	ENFAN T
<i>E. coli</i> (n= 1936)	221	64	197 (89,14%)	60 (93,76%)	199 (90,04%)	61 (95,31%)	189 (85,52%)	58 (90,62%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n= 817)	283	86	249 (87,98%)	63 (73,25%)	259 (91,51%)	66 (76,74%)	250 (88,33%)	65 (76,74%)
<i>Klebsiella oxytoca</i> (n= 66)	13	3	12 (92,30%)	3 (100,00%)	12 (92,30%)	3 (100,00%)	11 (84,61%)	3 (100,00%)
<i>Enterobacter Cloacae</i> (n= 237)	99	16	91 (91,91%)	10 (62,50%)	91 (91,91%)	11 (68,75%)	88 (88,88%)	9 (56,25%)
<i>Enterobacter aerogenes</i> (n= 59)	24	2	12 (50,00%)	2 (100,00%)	13 (54,16%)	1 (50,00%)	13 (54,16%)	0 (0,00%)
<i>Proteus mirabilis</i> (n= 115)	5	0	5 (100,00%)	0 (0,00%)	5 (100,00%)	0 (0,00%)	5 (100,00%)	0 (0,00%)
<i>Proteus vulgaris</i> (n= 09)	2	0	2 (100,00%)	0 (0,00%)	2 (100,00%)	0 (0,00%)	2 (100,00%)	0 (0,00%)
<i>Salmonella spp</i> (n= 26)	3	8	1 (33,33%)	0 (0,00%)	1 (33,33%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
<i>Citrobacter spp</i> (n= 52)	7	3	6 (85,71%)	0 (0,00%)	5 (71,42%)	0 (0,00%)	6 (85,71%)	1 (33,33%)
<i>Providencia spp</i> (n= 56)	15	8	14 (93,33%)	2 (25,00%)	14 (93,33%)	1 (12,50%)	14 (93,33%)	1 (12,50%)
<i>Morganella morgannii</i> (n= 55)	10	0	9 (93,33%)	0 (0,00%)	9 (93,33%)	0 (0,00%)	8 (80,00%)	0 (0,00%)
<i>Serratia spp</i> (n= 41)	0	2	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
<i>Pantoea agglomerans</i> (n= 05)	0	0	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
<i>Kluyvera ascorbata</i> (n= 04)	3	0	2 (66,66)	0 (0,00%)	2 (66,66)	0 (0,00%)	1 (33,33%)	0 (0,00%)
<i>Shigella sp</i> (n= 02)	0	0	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Total (n = 3480)	685	192	600 (87,59%)	141 (73,47%)	612 (89,35%)	143 (74,48%)	587 (85,40%)	137 (71,35%)



**Figure 10 : Résistance des entérobactéries productrice de BLSE aux quinolones selon l'âge.**

D'après les résultats on note que la résistance aux quinolones /fluoroquinolones des souches d'entérobactéries productrices de BLSE est pratiquement similaire chez les deux populations. En effet elle est de 87,59% à l'acide nalidexique, 89,35% à la norfloxacin et 85,40% à la ciprofloxacin chez l'adulte et de 73,47% à l'acide nalidexique, 74,48% à la norfloxacin et 71,35% à la ciprofloxacin chez l'enfant.

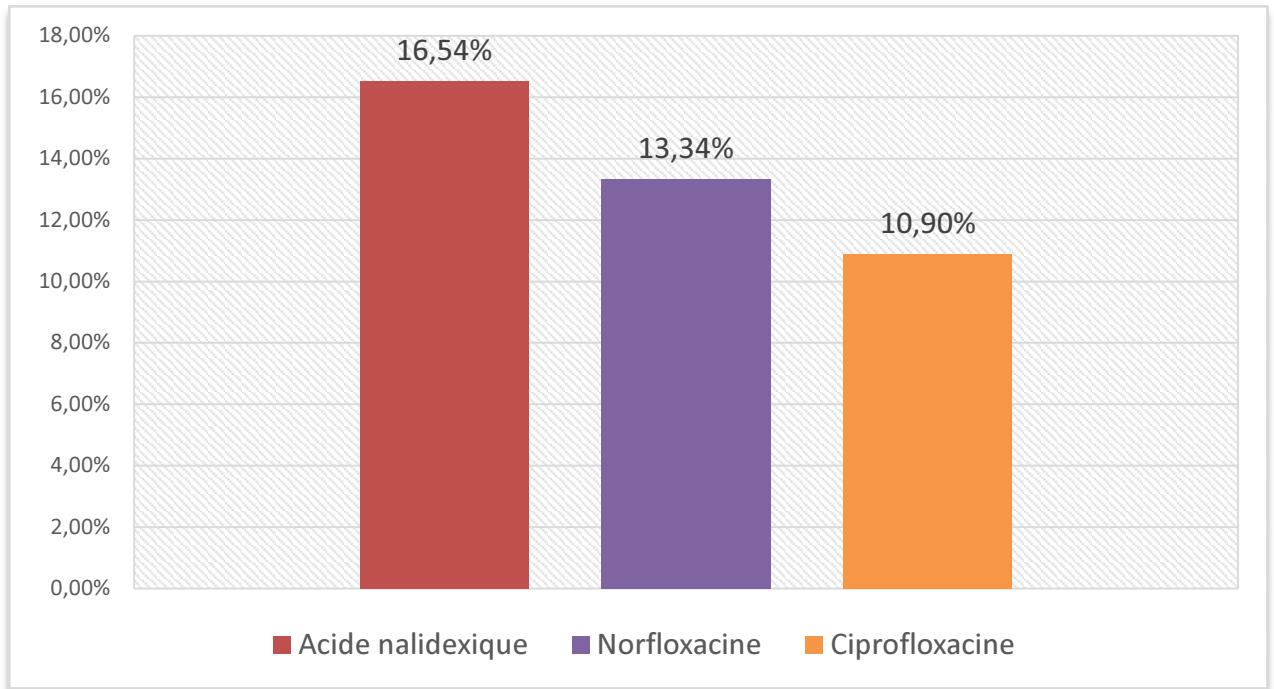
## II-4. Co-Résistance Entérobactérie non BLSE et Quinolones/Fluoroquinolones:

### II-4-1- Entérobactérie de Phénotype sauvage

#### a- Répartition globale :

**Tableau X :** Répartition globale de la co-résistance entérobactéries de phénotype sauvage et quinolones /fluoroquinolones

Germes isolés	Phénotype sauvage		Acide nalidixique		Norfloxacin		Ciprofloxacine	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>E. coli</i> (n= 1936)	516	26,65	94	18,21	71	13,75	55	10,66
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n= 817)	213	26,07	22	10,32	19	8,92	13	6,1
<i>Klebsiella oxytoca</i> (n= 66)	33	50	2	6,06	2	6,06	1	3,03
<i>Enterobacter Cloacae</i> (n= 237)	101	42,62	8	7,92	6	5,94	6	5,94
<i>Enterobacter aerogenes</i> (n= 59)	26	44,07	2	7,69	0	0	0	0
<i>Proteus mirabilis</i> (n= 115)	39	33,91	17	43,59	14	35,9	13	33,33
<i>Proteus vulgaris</i> (n= 09)	4	44,44	1	25	1	25	1	25
<i>Salmonella spp</i> (n= 26)	13	50	1	7,69	0	0	0	0
<i>Citrobacter spp</i> (n= 52)	23	44,23	4	17,39	3	13,04	3	13,04
<i>Providencia spp</i> (n= 56)	19	33,93	5	26,31	5	26,31	5	26,31
<i>Morganella morgannii</i> (n= 55)	33	60	14	42,42	15	45,45	15	45,45
<i>Serratia spp</i> (n= 41)	34	82,93	3	8,11	3	8,11	2	5,88
<i>Pantoea agglomerans</i> (n= 05)	4	80	0	0	0	0	0	0
<i>Kluyvera ascorbata</i> (n= 04)	4	100	2	50	2	50	1	25
<i>Shigella sp</i> (n= 02)	2	100	1	50	1	50	1	50
<b>Total (n = 3480)</b>	<b>1064</b>	<b>30,57</b>	<b>176</b>	<b>16,54</b>	<b>142</b>	<b>13,34</b>	<b>116</b>	<b>10,9</b>



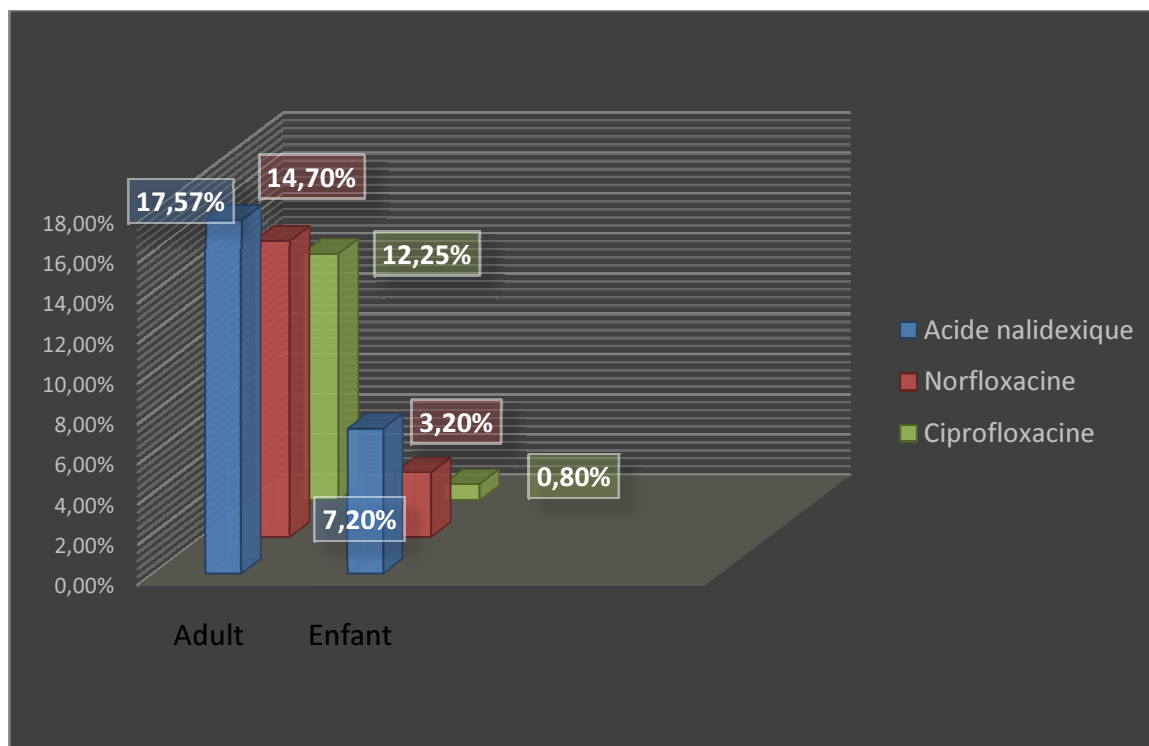
**Figure 11 : Résistance des entérobactéries sauvage aux quinolones.**

Dans cette étude le phénotype sauvage est manifesté chez 1064 souches d'entérobactéries soit 30,57% , dont 516 souches sont des *E.coli*, 213 des *klebsiella pneumoniae* et 101 d'*enterobacter cloacae*. Par ailleurs ces entérobactéries expriment une résistance, aux quinolones/fluoroquinolones, de 16,54% à l'acide nalidexique, 13,34% à la norfloxacin et 10,9% à la ciprofloxacine.

**b- Répartition selon l'âge :**

**Tableau XI : Répartition de la Co-résistance des entérobactéries de phénotype sauvage et quinolones /fluoroquinolones selon l'âge.**

Germes isolés	Phénotype sauvage		Acide nalidixique		Norfloxacine		Ciprofloxacine	
	ADULTE	ENFANT	ADULTE	ENFANT	ADULTE	ENFANT	ADULTE	ENFANT
<i>E. coli</i> (n= 1936)	475 (27,38%)	41 (20,40%)	90 (18,95%)	4 (9,75%)	69 (14,52%)	2 (4,88%)	55 (11,58%)	0 (0,00%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n= 817)	186 (27,39%)	27 (19,56%)	22 (11,82%)	0 (0,00%)	19 (10,22%)	0 (0,00%)	13 (6,98%)	0 (0,00%)
<i>Klebsiella oxytoca</i> (n= 66)	26 (50,00%)	7 (50,00%)	2 (7,70%)	0 (0,00%)	2 (7,70%)	0 (0,00%)	1 (3,85%)	0 (0,00%)
<i>Enterobacter Cloacae</i> (n= 237)	83 (17,91%)	18 (50,00%)	7 (8,43%)	1 (5,55%)	6 (7,22%)	0 (0,00%)	6 (7,22%)	0 (0,00%)
<i>Enterobacter aerogenes</i> (n= 59)	19 (38,00%)	7 (77,77%)	2 (10,53%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
<i>Proteus mirabilis</i> (n= 115)	36 (37,50%)	3 (15,78%)	17 (47,22%)	0 (0,00%)	14 (38,88%)	0 (0,00%)	13 (36,11%)	0 (0,00%)
<i>Proteus vulgaris</i> (n= 09)	4 (44,44%)	0 (0,00%)	1 (25,00%)	0 (0,00%)	1 (25,00%)	0 (0,00%)	1 (25,00%)	0 (0,00%)
<i>Salmonella spp</i> (n= 26)	7 (63,64%)	6 (40,00%)	0 (0,00%)	1 (16,66%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
<i>Citrobacter spp</i> (n= 52)	18 (41,86%)	5 (55,55%)	3 (16,66%)	1 (20,00%)	3 (16,66%)	0 (0,00%)	3 (16,66%)	0 (0,00%)
<i>Providencia spp</i> (n= 56)	18 (38,29%)	1 (11,11%)	5 (27,77%)	0 (0,00%)	5 (27,77%)	0 (0,00%)	5 (27,77%)	0 (0,00%)
<i>Morganella morgannii</i> (n= 55)	31 (58,50%)	2 (100,00%)	13 (41,94%)	1 (50,00%)	14 (45,16%)	1 (50,00%)	14 (45,16%)	1 (50,00%)
<i>Serratia spp</i> (n= 41)	27 (93,10%)	7 (58,33%)	2 (7,40%)	1 (14,28%)	2 (7,40%)	1 (14,28%)	2 (7,40%)	0 (0,00%)
<i>Pantoae aglomerans</i> (n= 05)	3 (75,00%)	1 (100,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
<i>Kluyvera ascorbata</i> (n= 04)	4 (100,00%)	0 (0,00%)	2 (50,00%)	0 (0,00%)	2 (50,00%)	0 (0,00%)	1 (25,00%)	0 (0,00%)
<i>Shigella sp</i> (n= 02)	2 (100,00%)	0 (0,00%)	1 (50,00%)	0 (0,00%)	1 (50,00%)	0 (0,00%)	1 (50,00%)	0 (0,00%)
<b>Total (n = 3480)</b>	<b>939</b> <b>(31,14%)</b>	<b>125</b> <b>(26,88%)</b>	<b>165</b> <b>(17,57%)</b>	<b>9</b> <b>(7,2%)</b>	<b>138</b> <b>(14,70%)</b>	<b>4</b> <b>(3,2%)</b>	<b>115</b> <b>(12,25%)</b>	<b>1</b> <b>(0,8%)</b>



**Figure 12 : Résistance des entérobactéries sauvage aux quinolones selon l'âge.**

Le taux d'isolement des souches présentant le phénotype sauvage est de 31,14% chez l'adulte et 26,88% chez l'enfant.

Ainsi la résistance de ces souches aux quinolones/fluoroquinolones est plus important chez l'adulte que chez l'enfant avec une prévalence de 17,57%, 7,2% à l'acide nalidexique, 14,70%, 3,2% à la norfloxacin et 12,25%, 0,8% à la ciprofloxacin respectivement, ce qui pourrait être expliqué par la faible utilisation des fluoroquinolones chez l'enfant.

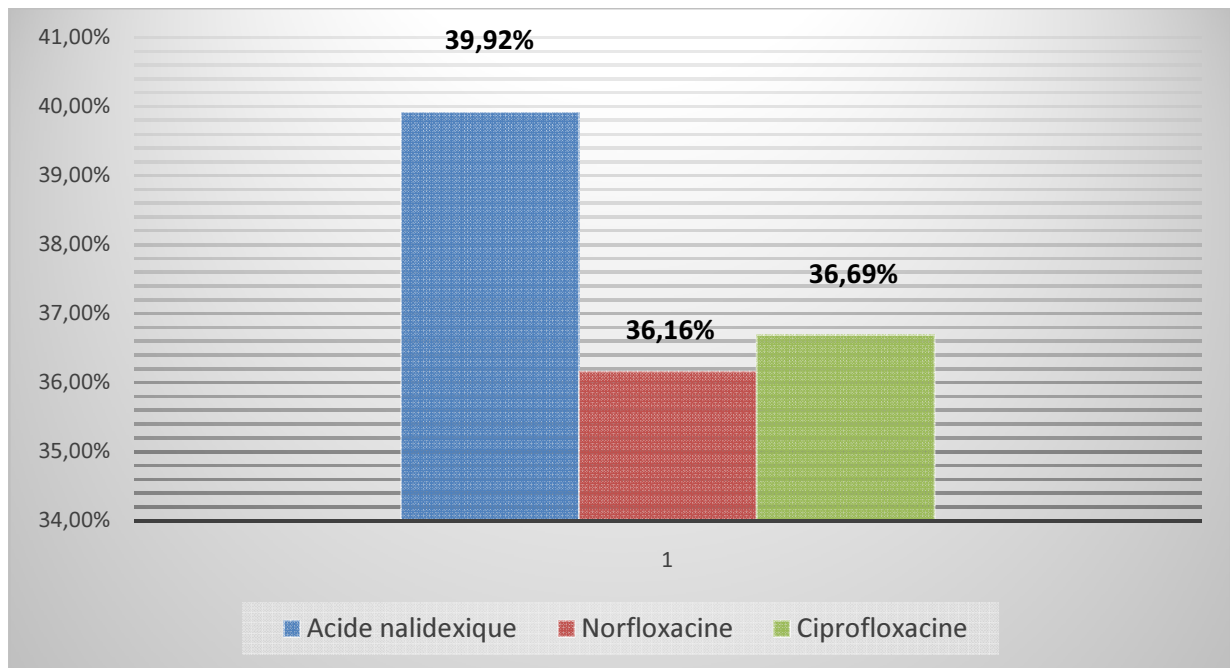
## II-4. Co-Résistance Entérobactérie non BLSE et Quinolones/Fluoroquinolones:

### II-4-2- Entérobactérie de Phénotype Pénicillinase

#### a- Répartition globale :

**Tableau XII : Répartition globale de la co-résistance des entérobactéries à pénicillinase et quinolones/fluoroquinolone**

Germes isolés	Phénotype Pénicillinase		Acide nalidixique		Norfloxacin		Ciprofloxacine	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>E. coli</i> (n= 1936)	1067	55,11	436	40,86	395	67,01	358	33,55
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n= 817)	157	19,21	64	40,76	63	40,12	60	38,22
<i>Klebsiella oxytoca</i> (n= 66)	7	10,6	0	0	0	0	0	0
<i>Enterobacter Cloacae</i> (n= 237)	17	7,17	3	17,65	3	17,65	1	5,88
<i>Enterobacter aerogenes</i> (n= 59)	8	13,55	1	12,5	1	12,5	1	12,5
<i>Proteus mirabilis</i> (n= 115)	37	32,17	14	34,83	8	21,62	8	21,62
<i>Proteus vulgaris</i> (n= 09)	2	22,22	1	50	1	50	50	50
<i>Salmonella spp</i> (n= 26)	2	7,69	2	100	1	50	1	50
<i>Citrobacter spp</i> (n= 52)	17	28,81	4	23,53	3	17,65	3	17,65
<i>Providencia spp</i> (n= 56)	1	1,78	1	0	1	0	1	0
<i>Morganella morgannii</i> (n= 55)	8	14,54	3	37,5	3	37,5	3	37,5
<i>Serratia spp</i> (n= 41)	5	12,19	0	0	0	0	0	0
<i>Pantoea agglomerans</i> (n= 05)	1	20	1	100	1	100	1	100
<i>Kluyvera ascorbata</i> (n= 04)	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Shigella sp</i> (n= 02)	1	50	1	100	1	100	1	100
<b>Total (n = 3480)</b>	<b>1330</b>	<b>32,21</b>	<b>531</b>	<b>39,92</b>	<b>481</b>	<b>36,16</b>	<b>488</b>	<b>36,69</b>



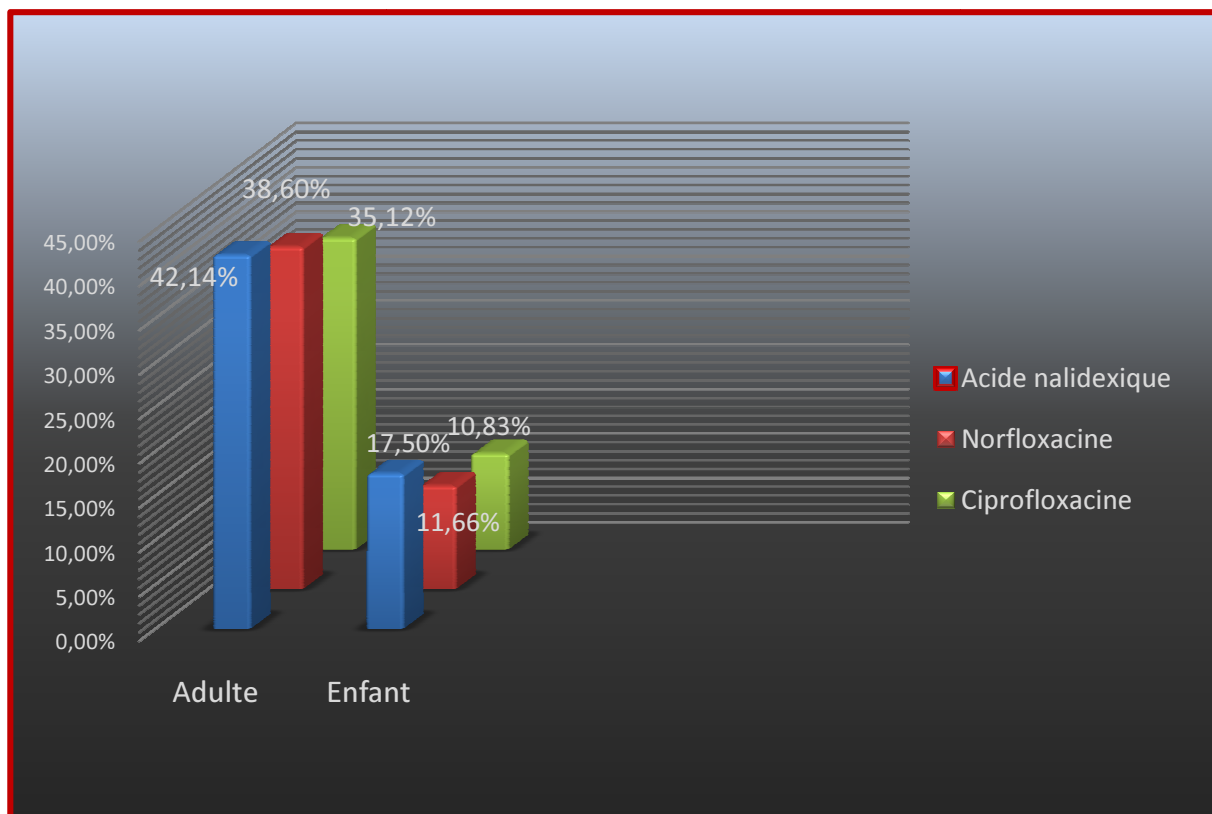
**Figure 13 : Résistance des entérobactéries productrice de pénicillinase aux quinolones**

La production de pénicillinase a été trouvée chez 1330 souches avec 32,21%, majoritairement observée chez *Escherichia coli* avec 1067 souches et une prévalence de 55,11% suivi de *klebsiella pneumoniae* 19,21% ,ces souches ont montré une résistance à l'acide nalidexique de 39,92%, de 36,16% à la norfloxacin et 36,69% à la ciprofloxacine.

**b- Répartition selon l'âge :**

**Tableau XIII: Répartition de la co-résistance des entérobactéries à pénicillinase et quinolones/fluoroquinolones selon l'âge.**

Germes isolés	Phénotype Pénicillinase		Acide nalidixique		Norfloxacine		Ciprofloxacine	
	ADULTE	ENFANT	ADULTE	ENFANT	ADULTE	ENFANT	ADULTE	ENFANT
<b><i>E. coli</i> (n= 1936)</b>	978 (56,36%)	89 (44,27%)	423 (43,25%)	13 (14,60%)	387 (39,57%)	8 (8,98%)	351 (35,88%)	7 (7,86%)
<b><i>Klebsiella pneumoniae</i> (n= 817)</b>	144 (21,20%)	13 (9,42%)	62 (96,87%)	2 (3,13%)	60 (95,24%)	3 (4,76%)	56 (93,33%)	4 (6,66%)
<b><i>Klebsiella oxytoca</i> (n= 66)</b>	5 (9,61%)	2 (14,28%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
<b><i>Enterobacter Cloacae</i> (n= 237)</b>	15 (7,46%)	2 (5,55%)	3 (20,00%)	0 (0,00%)	3 (20,00%)	0 (0,00%)	1 (6,66%)	0 (0,00%)
<b><i>Enterobacter aerogenes</i> (n= 59)</b>	8 (16,00%)	0 (0,00%)	1 (12,5%)	0 (0,00%)	1 (12,5%)	0 (0,00%)	1 (12,5%)	0 (0,00%)
<b><i>Proteus mirabilis</i> (n= 115)</b>	28 (29,16%)	9 (47,36%)	10 (35,71%)	4 (44,44%)	6 (21,43%)	2 (22,22%)	6 (21,43%)	2 (22,22%)
<b><i>Proteus vulgaris</i> (n= 09)</b>	2 (22,22%)	0 (0,00%)	1 (50,00%)	0 (0,00%)	1 (50,00%)	0 (0,00%)	1 (50,00%)	0 (0,00%)
<b><i>Salmonella spp</i> (n= 26)</b>	1 (9,09%)	1 (6,66%)	1 (100,00%)	1 (100,00%)	1 (100,00%)	0 (0,00%)	1 (100,00%)	0 (0,00%)
<b><i>Citrobacter spp</i> (n= 52)</b>	16 (37,20%)	1 (11,11%)	3 (18,75%)	1 (100,00%)	3 (18,75%)	1 (100,00%)	3 (18,75%)	1 (100,00%)
<b><i>Providencia spp</i> (n= 56)</b>	1 (2,12%)	0 (0,00%)	1 (100,00%)	0 (0,00%)	1 (100,00%)	0 (0,00%)	1 (100,00%)	0 (0,00%)
<b><i>Morganella morgannii</i> (n= 55)</b>	8 (15,09%)	0 (0,00%)	3 (37,5%)	0 (0,00%)	3 (37,5%)	0 (0,00%)	3 (37,5%)	0 (0,00%)
<b><i>Serratia spp</i> (n= 41)</b>	2 (6,70%)	3 (25,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
<b><i>Pantoea agglomerans</i> (n= 05)</b>	1 (25,00%)	0 (0,00%)	1 (100,00%)	0 (0,00%)	1 (100,00%)	0 (0,00%)	1 (100,00%)	0 (0,00%)
<b><i>Kluyvera ascorbata</i> (n= 04)</b>	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
<b><i>Shigella sp</i> (n= 02)</b>	1 (50,00%)	0 (0,00%)	1 (100,00%)	0 (0,00%)	1 (100,00%)	0 (0,00%)	1 (100,00%)	0 (0,00%)
<b>Total (n = 3480)</b>	1210 (40,14%)	120 (25,80%)	510 (42,14%)	21 (17,5%)	467 (38,60%)	14 (11,66%)	425 (35,12%)	13 (10,83%)



**Figure 14 : Résistance des entérobactéries productrice de pénicillinase aux quinolones selon l'âge.**

La répartition des entérobactéries productrice de pénicillinase selon l'âge montre une nette différence entre les deux populations. On note que la prévalence de ces souches atteint 40,14% chez l'adulte, Alors qu'elle est de 25,80% chez l'enfant, en relève aussi une résistance de 42,14% à l'acide nalidexique, 38,60% à la norfloxacin et 35,12% à la ciprofloxacin chez l'adulte et de 17,5% à l'acide nalidexique, 11,66% à la norfloxacin et 10,83% à la ciprofloxacin chez l'enfant.

# *Discussion*

## I. ETUDE DE L'EVOLUTION DE LA RESISTANCE DES ENTEROBACTERIES AUX FLUOROQUINOLONES DURANT LA PERIODE DE L'ETUDE

L'utilisation des FQ est en augmentation constante depuis leur première mise sur le marché dans les années 1980 (péfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacine), et a connu, particulièrement aux États-Unis, un accroissement important lors de la mise sur le marché des FQ actives sur le pneumocoque (lévofloxacine en 1998 et moxifloxacine en 2001) puisque les prescriptions de FQ y ont été multipliées par trois entre 1995 et 2002. L'augmentation de la prescription de FQ a été corrélée à une augmentation importante de la résistance aux FQ dans le monde entier. [59,60]

Les niveaux des résistances bactériennes aux quinolones varient d'un pays à l'autre et d'une année à l'autre. Aussi, la connaissance de la situation locale et de son évolution sont nécessaires pour le choix de l'antibiothérapie de première intention (El Bakkouri et al. 2009) [61]

Dans notre étude, la prévalence globale des souches d'entérobactéries résistantes aux quinolones et FQ a atteint des chiffres inquiétants avec 44,42% à l'acide nalidixique, 41,50% à la norfloxacine et 38,42% à la ciprofloxacine. Nos résultats se rapprochent de celle d'une étude rétrospective, descriptive menée au laboratoire de biologie clinique de l'Hôpital Général de Douala (HGD) au Cameroun sur une période de huit ans, du 1er janvier 2005 au 31 décembre 2012, qui montraient des taux élevés de résistance des entérobactéries aux fluoroquinolones avec 58% pour la norfloxacine, 50% pour l'ofloxacine et 42% pour la ciprofloxacine. [62]

Cette résistance est presque stable entre les différentes espèces des entérobactéries où elle dépasse 40% à l'exception des salmonelles et *Serratia* où la ciprofloxacine garde encore une meilleure activité avec des taux de résistance de 3,85% et 4,88% respectivement. Les taux de résistances des entérobactéries aux quinolones les plus élevés sont observés chez *Providencia spp* avec 58,92% à l'acide nalidixique, 53,58% à la norfloxacine et 51,78% à la ciprofloxacine, suivi de *Klebsiella pneumoniae* 53,85% à la NA, 52,38% à la norfloxacine et 49,94% à la ciprofloxacine, alors que le profil de résistance chez *E.coli* comme espèce

dominante est de 41,84% à la NA, 38,54% à la norfloxacine et 35,02% à la ciprofloxacine (Tableau VI). Ces résultats restent inférieurs à ceux observés au laboratoire régional d'hygiène de Sfax sur une période de quatre ans allant du 1<sup>er</sup> janvier 2010 au 31 décembre 2013. Ou le taux de résistance aux fluoroquinolones était de 16,2% chez *E.coli* et 22,2% chez *K. pneumoniae*.<sup>[63]</sup>

Ces niveaux de résistance obtenus sont inquiétants et alarmants. Cette situation est la conséquence de la pression de sélection due à la prescription massive et l'usage souvent abusif des fluoroquinolones en particulier en service d'Urologie. Le déterminisme plasmidique de ces résistances acquises favorise, par ailleurs, leur dissémination. Ce constat est rapporté également par différentes études. L'étude de I. Lahlou Amine et al<sup>[64]</sup> rapporte un taux de résistance des entérobactéries aux quinolones de 55 % et 45% vis-à-vis de l'acide nalidixique respectivement en milieu nosocomiales et communautaires. Une autre étude rétrospective réalisée sur une période de trois années (du 1er janvier 2005 au 31 décembre 2007) au laboratoire de l'hôpital universitaire Cheikh Zayd de Rabat, a enregistré un taux de résistance d'*E.coli* aux FQ de 27 %.<sup>[65]</sup>

En Espagne et à Hong Kong, la prévalence des souches d'*E.coli* résistantes aux FQ est de l'ordre de 25 % et 45 % respectivement<sup>[66,67]</sup>. Les données d'une étude prospective multicentrique en 2005 dans 15 hôpitaux français chez 1042 adultes atteints de bactériémies à *E.coli* ont trouvées une prévalence de résistance aux FQ de 18 % pour les infections nosocomiales et de 10 % pour les infections communautaires<sup>[61]</sup>. Les chiffres fournis par l'Observatoire national de l'épidémiologie et de la résistance bactérienne aux antibiotiques (ONERBA) en 2010 sur les souches cliniques d'*E. Coli* (toutes portes d'entrées confondues) est de 12,4 % de résistance aux FQ<sup>[68]</sup>. Depuis 1996, la résistance n'a fait que croître : pour ce qui est des souches responsables de septicémie, 4 % étaient résistantes à la ciprofloxacine en 1996 alors qu'elles étaient 12 % en 2007<sup>[68]</sup>. Dans une autre étude, pour ce qui est des autres entérobactéries, les auteurs ont retrouvé des taux de résistance aux quinolones de 17 % pour *Enterobacter cloacae*, 9 % pour *Klebsiella pneumoniae* et 16 % pour *Proteus mirabilis*, deuxième agent responsable d'infections urinaires après *E. coli*<sup>[68]</sup>.

L'utilisation massive des fluoroquinolones pour traiter les infections à entérobactéries et en particulier la ciprofloxacine et la norfloxacine dans les infections urinaires, explique

les taux de résistance élevés aux fluoroquinolones 41,50% à la norfloxacine et 38,42% à la ciprofloxacine. La résistance acquise aux quinolones est classiquement due à des mutations chromosomiques par modifications ponctuelles des cibles, les topo-isomérases de type II (ADN gyrase) et IV et sa diffusion est limitée. La résistance par diminution de la concentration intracellulaire de ces antibiotiques par imperméabilité membranaire et/ou Sur expression des systèmes d'efflux est plus rare <sup>[69]</sup>. Les seuls mécanismes de résistance aux quinolones connus ont longtemps été de support chromosomique, c'est-à-dire stable et non transférable. Cependant, trois mécanismes de résistance plasmidique aux fluoroquinolones ont récemment émergé :

- Le gène Quinolone résistance « Qnr »
- Les gènes codant respectivement pour une N-acétyltransférase, ACC-(6')-Ib-cr et pour la pompe d'efflux QepA <sup>[70]</sup>. Bien que conférant un bas niveau de résistance aux fluoroquinolones, ces déterminants plasmidique pourraient potentiellement favoriser l'évolution vers un plus haut niveau de résistance par la sélection de mutations dans les topo-isomérases de type II <sup>[71–72]</sup>. En plus, leur association à d'autres déterminants de résistance, essentiellement bêtalactamines, favoriserait la cosélection de la résistance aux fluoroquinolones. Il est donc essentiel d'insister sur l'usage rationnel des fluoroquinolones pour diminuer la pression de sélection de ces gènes car le risque de dissémination des résistances à cette famille thérapeutique est à craindre.

Les fluoroquinolones ont transformé la prise en charge des infections à entérobactéries, digestives ou urinaires, en raison de leur grande activité in vitro, de leur excellente diffusion extravasculaire, ayant permis de réduire les durées de traitement et de leur bonne tolérance clinique. <sup>[73]</sup>

Cependant Le principal problème lié à l'utilisation des FQ a été l'émergence puis l'augmentation de la prévalence de la résistance acquise chez les bactéries responsables d'infections humaines, et en particulier les entérobactéries. <sup>[74]</sup>

## II. ETUDE DES PHENOTYPES DE RESISTANCE ET DES CO-RESISTANCES

Par ailleurs, selon nos résultats, un grand nombre de souches d'entérobactéries ont présenté des phénotypes de résistance à une ou plusieurs familles d'antibiotiques en particulier les bêtalactamines et les quinolones. Les phénotypes de résistance aux bêtalactamines des entérobactéries isolées dans notre série étaient de 30,57% de phénotype sauvage, 32,21% de souches productrice de pénicillinase, et 25,14% des souches productrices potentiel de BLSE.

La Co-résistance aux bêtalactamines est un facteur important à prendre en compte : dans cette même enquête, en ville, 97 % des *E. coli* sensibles à l'amoxicilline étaient sensibles à la ciprofloxacine, contre seulement 76 % pour les *E. coli* intermédiaires ou résistants à l'amoxicilline.

Le groupe KES représenté par *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp* et *Salmonella spp* semble être le producteur potentiel de BLSE, avec une prévalence de 48,47%, 48,52% et 42,30% respectivement. Les résultats obtenus par Sekhsokh (2008) [75] ont enregistré une prédominance de *Klebsiella pneumoniae* (62% des isolats). *Enterobacter cloacae* arrive en 2eme place avec 41,77% chez les adultes et 41,66% chez les enfants. Ce taux est supérieur à celui rapporté en France par Belmonte et al. (2010) [76] (39%) et par Doit et al. (2010) [77] (18%).

Nous avons noté que le taux de *K. pneumoniae* BLSE était significativement plus élevé comparé aux résultats rapportés en Algérie en 2008 avec une prévalence de 19.9 % [78] et de celui rapporté aux hôpitaux du Sud de l'Europe (25 %) [79] et beaucoup plus bas que les taux pour l'Amérique du Sud (55 %) [80].

La prévalence des souches productrice de BLSE est variable d'un pays à l'autre, d'un centre à l'autre et même d'un service à l'autre; en effet Y. Sekhsokh et al. en 2008 [75], dans une étude rétrospective effectuée au laboratoire de microbiologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed-V de Rabat, du 1er janvier au 31 décembre 2005, a montré une prévalence de 3,6 %.

Par ailleurs, la fréquence d'isolement des entérobactéries productrices de BLSE a atteint un niveau alarmant en milieu pédiatrique (41,07%) comparée au groupe des adultes

(22,71%). Cette fréquence est nettement supérieure à celle rapportée au CHU de Marrakech (30%)<sup>[81]</sup>, à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech (13 % en 2012)<sup>[82]</sup> et à l'hôpital Moulay-Ismaïl de Meknès (9 % entre 2006 et 2008)<sup>[64]</sup>. La majorité des entérobactéries porteuses de  $\beta$ -lactamase à spectre élargi (BLSE) sont également résistantes aux quinolones, quelle que soit l'espèce. Ainsi, seuls 28 % des *E. coli* BLSE en 2008 étaient sensibles à la ciprofloxacine, contre 40 % en 2001<sup>[68]</sup>.

Ces souches productrices des « BLSE » associent d'autres résistances et particulièrement aux Quinolones et Fluoroquinolones qui dépasse les 80% (Acide nalidixique 84,57%, Norfloxacine 85,94%, Ciprofloxacine 82,26%,). Le taux de ces co-résistances ont été confirmé par Arpin et al qui avaient une sensibilité intermédiaire ou résistance à l'ofloxacine dans 86 % des cas. Ben-Ami et al dans leur revue de la littérature, avaient un taux de résistance à la ciprofloxacine de plus de 70 %. [83]

Le problème lié aux BLSE est surtout la présence fréquente de co-résistances aux aminosides et quinolones, rendant les souches multirésistantes. Des gènes de résistances à différentes familles d'antibiotiques sont décrits comme présents sur un même plasmide, représentant ainsi un mode de diffusion efficace de plusieurs mécanismes simultanément. La diffusion de ces résistances pourrait aussi être le fait d'intégrons souvent décrits chez les CTX-M.<sup>[84]</sup>

La résistance aux quinolones est très souvent présente chez les E-BLSE. Des études menées dans différents pays concluent que les souches CTX-M14, CTX-M15 sont plus en relation avec une résistance à la ciprofloxacine que les autres BLSE<sup>[85,86]</sup>. La diminution de sensibilité à cette classe d'antibiotique peut être due soit à une mutation chromosomique (GyrA A, parC), un mécanisme d'efflux, une imperméabilité, un plasmide (protéine type Qnr), une enzyme (aac (6')-Ib-cr).

En outre, le problème lié aux BLSE est surtout la présence fréquente de co-résistances rendant les souches multi-résistantes<sup>[87]</sup>. En effet, les BLSE sont généralement portées par de grands plasmides qui portent aussi des gènes de résistance aux classes d'antibiotiques non bêtalactamines, tels que les quinolones, représentant ainsi un mode de diffusion efficace de plusieurs mécanismes associés<sup>[87]</sup>. Cette dissémination de la multi résistance et cette diffusion des gènes de résistance sont liées à l'existence d'éléments génétiques mobiles entre bactéries

d'une même espèce ou d'espèces différentes, ainsi qu'à l'existence de structures génétiques permettant de cumuler de nombreux gènes de résistance au sein d'une même souche [88].

Par ailleurs, il existe une fréquente association entre les déterminants géniques de type *Qnr* et ceux des BLSE, ce qui souligne la possibilité d'une co-sélection de ces deux mécanismes de résistance plasmidique. Une étude menée en Côte d'Ivoire a évalué la prévalence des gènes *Qnr* chez 151 souches d'entérobactéries productrices de BLSE. La prévalence de l'association « *Qnr*-BLSE » au cours de cette étude était de 27% en moyenne pour l'ensemble des entérobactéries. [89,90]

Par ailleurs, on note que le profil de résistance aux quinolones et Fluoroquinolones en particulier à la ciprofloxacine chez les souches d'entérobactéries productrice de BLSE est presque le même chez les deux populations Adulte (85,40%) et Enfant (71,35%). Par contre pour les deux autres phénotypes (sauvage et pénicillinase), leur profils de résistance montrent une nette différence chez ces deux populations, en effet les taux de résistance à la ciprofloxacine chez l'adulte (12,25% et 35,12%) est largement supérieur au taux de résistance chez l'enfant (0,80% et 10,83%), ce qui pourrait être expliqué par la faible utilisation des fluoroquinolones au milieu pédiatrique en raison d'une toxicité articulaire. Une étude d'ONERBA a signalé que pour les infections urinaires communautaires, le facteur de risque majeur de résistance aux FQ chez *E. coli* est le fait d'avoir consommé des quinolones dans les 6 derniers mois. En effet, dans les infections urinaires, le taux de résistance passe de 3 % en l'absence de prise de fluoroquinolone à 22 % en cas d'exposition préalable. [68]

Les taux de résistance élevés aux quinolones concomitante à la production de b-lactamase à spectre élargi dans notre étude, concordent avec d'autres études. Mayoral et al. ont rapporté que la résistance aux FQ associée aux BLSE était de 51 % en 2000 et s'est stabilisée entre 73 et 75 % depuis 2003 [91]. Ben Haj Khalifa et Khedher ont montré un taux des souches de *Klebsiella* spp Productrices de BLSE et résistantes à la fois aux FQ de 67,5%. [92]

Ces résultats confirment la relation étroite est inquiétante entre la résistance aux bêtalactamines et aux quinolones puisqu'elle limite les choix thérapeutique dans les infections à entérobactéries.

Et Afin de limiter la résistance aux FQ et les dégâts collatéraux de cette classe d'antibiotique (émergence des BMR), il convient d'adopter un certain nombre de mesures préventives incluant : limitation de leur utilisation, limitation de la durée de traitement par FQ et utilisation d'une posologie adaptée.

En raison de l'augmentation de la résistance aux FQ dans le monde, plusieurs auteurs recommandent actuellement de ne plus utiliser cette classe en première intention et de limiter leur utilisation dans les hôpitaux et en externe <sup>[93-94]</sup>. Dans une étude prospective effectuée au CHU de Caen, la prescription de FQ était limitée pendant un an aux cas où il n'existait pas d'alternative thérapeutique. Les auteurs ont constaté une diminution de l'utilisation des FQ de 97%. Cette diminution était associée à une tendance à une réduction du taux de SARM dans cet hôpital par rapport à la période précédant la restriction d'utilisation des FQ <sup>[95]</sup>. Une autre étude récente a été conduite dans un service de réanimation où une restriction de l'utilisation des FQ a été effectuée pendant six mois. Une diminution de l'utilisation des FQ de 75% a été obtenue. Cependant, les auteurs n'ont pas constaté de changement au niveau de l'écologie bactérienne en dehors d'une diminution significative du taux de résistance de *P.aeruginosa* à la ciprofloxacine (de 71 à 52%,  $P < 0,01$ ) <sup>[96]</sup>. Il est également recommandé d'utiliser une posologie adaptée et de choisir la FQ ayant la meilleure pénétration tissulaire au niveau du site d'infection <sup>[97]</sup>. Certains auteurs proposent d'utiliser les corrélations pharmacocinétique/pharmacodynamie afin d'optimiser l'antibiothérapie. <sup>[98-99]</sup>

La réduction de la durée de l'antibiothérapie permet également de prévenir l'émergence de résistances. Une étude récente a comparé une courte durée d'antibiothérapie (8 jours) à une durée plus longue (15 jours) chez des patients ayant une PAVM. Alors que le taux de BMR était plus élevé chez les patients qui ont reçu une plus longue antibiothérapie, aucune différence en termes de mortalité n'a été constatée <sup>[100]</sup>. Une autre étude a confirmé ces résultats, suggérant que la durée de l'antibiothérapie peut être écourtée sans qu'il y ait d'effet sur la mortalité ou sur la morbidité de ces patients. <sup>[101]</sup>

### **III. PREVENTION DE LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES**

Depuis leur découverte il y a plus de 70 ans, les antibiotiques sont essentiels pour traiter les infections bactériennes. Une antibiorésistance survient lorsque les bactéries évoluent en réponse à l'usage de ces médicaments.

L'antibiorésistance est accélérée par l'usage abusif et excessif des antibiotiques, mais aussi par de mauvaises pratiques de prévention et de lutte contre l'infection. Des mesures peuvent être prises à tous les niveaux pour réduire l'impact de cette résistance et en limiter la propagation

#### **Chacun peut contribuer à cet effort en prenant les mesures suivantes:**

- Prévenir les infections en se lavant régulièrement les mains, en suivant les règles d'une bonne hygiène alimentaire, en évitant les contacts étroits avec des personnes malades et en veillant à être à jour dans ses vaccinations;
- Ne prendre des antibiotiques que s'ils ont été prescrits par un professionnel de la santé dûment qualifié;
- Toujours suivre jusqu'au bout le traitement prescrit;
- Ne jamais utiliser des antibiotiques restants d'une prescription précédente;
- Ne jamais partager des antibiotiques avec d'autres personnes.

#### **Les agents de santé et les pharmaciens peuvent contribuer à cet effort en en prenant les mesures suivantes :** <sup>[102]</sup> <sup>[103]</sup>

- Prévenir les infections en appliquant les mesures adéquates d'hygiène des mains et en veillant à la propreté des instruments et du cadre dans lequel les soins sont dispensés;
- Vérifier que les vaccinations des patients sont à jour;
- Lorsqu'une infection bactérienne est soupçonnée, effectuer des cultures bactériennes et une analyse à des fins de confirmation;
- Ne prescrire et délivrer des antibiotiques que lorsqu'ils sont réellement nécessaires;
- Prescrire et délivrer le bon antibiotique, à la dose convenable, pour une durée appropriée;

**L'industrie pharmaceutique peut contribuer à cet effort en prenant les mesures suivantes:**

- Investir dans la recherche de nouveaux antibiotiques, vaccins et produits de diagnostic.

**Action de l'OMS**

L'OMS accorde une grande priorité à la lutte contre l'antibiorésistance. Un Plan d'action pour combattre la résistance aux antimicrobiens, qui inclut la résistance aux antibiotiques, a été approuvé par l'Assemblée mondiale de la Santé en mai 2015. Il vise à préserver notre capacité de prévenir et traiter les maladies infectieuses à l'aide de médicaments sûrs et efficaces.

Ce Plan d'action mondial définit 5 objectifs stratégiques:

1. améliorer la sensibilisation et la compréhension du phénomène de résistance aux antimicrobiens;
2. renforcer la surveillance et la recherche;
3. réduire l'incidence des infections;
4. optimiser l'usage des agents antimicrobiens;
5. consentir des investissements durables pour combattre la résistance aux antimicrobiens.

Pour répondre à l'objectif 1, l'OMS mène une campagne mondiale pluriannuelle sur le thème « Antibiotiques : à manipuler avec précaution ». Son lancement aura lieu lors de la première semaine mondiale de sensibilisation au bon usage des antibiotiques, du 16 au 22 novembre 2015.

L'OMS encourage chaque État Membre à élaborer son propre plan d'action national contre la résistance aux antimicrobiens, en accord avec les objectifs du Plan mondial.

## IV-TRAITEMENTS DES INFECTIONS A ENTEROBACTERIES PAR LES FLUOROQUINOLONES

- Infections urinaires basses et hautes : <sup>[104]</sup>

### 1. Cystite :

**Tableau XIV: Traitement des cystites par les Fluoroquinolones**

<b>CYSTITE AIGUË SIMPLE OU RECIDIVANTE : TRAITEMENT PROBABILISTE</b>		
<b>La substance active</b>	<b>La posologie</b>	<b>La durée du traitement</b>
<b>Ciprofloxacin</b>	500mg PO x1/jour	1 jour
<b>Norfloxacin</b>	400mg POx2/jour	3 jours
<b>Ofloxacin</b>	400mgPOx1/jour	1 jour
<b>CYSTITE COMPLIQUEE : TRAITEMENT PROBABILISTE</b>		
<b>Ciprofloxacin</b>	500 à 750 mg POx2 /jour	5 jours, voire plus selon les situations
<b>Ofloxacin</b>	200 mg POx3 /jour	
<b>Enoxacin</b>	200 mg POx2/jour	
<b>Loméfloxacine</b>	400mg POx1/jour	

### 2. Pyélonéphrite

**Tableau XV: Traitement des pyélonéphrites par les fluoroquinolones**

<b>PYELONEPHRITE AIGUË SIMPLE OU COMPLIQUEE : TRAITEMENT PROBABILISTE</b>		
<b>La substance active</b>	<b>La posologie</b>	<b>La durée du traitement</b>
<b>Ciprofloxacin</b>	500 à 750 mg PO x 2/jour, si IV : 400mg x2 à 3 /jour	Pyélonéphrite aiguë simple : 7 jours
<b>Lévofloxacine</b>	500mg PO x 1/jour, si IV : 500 mg x2/jour	Pyélonéphrite aiguë compliquée : 10 - 14 jours, voire 21 jours ou plus selon la situation clinique
<b>Ofloxacin</b>	500mg PO x1/ jour, si IV : 500 mg x1/jour	

### 3. Prostatites :

**Tableau XVI :** Traitement de la prostatite par les fluoroquinolones

<b>PROSTATITE AIGÜE : TRAITEMENT PROBABILISTE</b>		
<b>La substance active</b>	<b>La posologie</b>	<b>La durée du traitement</b>
<b>Ciprofloxacin</b>	<b>500 mg à 750 mg PO x 2/jour si voie injectable (IV) : 400 mg x 2 à 3/jour</b>	
<b>Lévofloxacin</b>	<b>500 mg PO x 1/jour si voie injectable (IV) : 500 mg x 1/jour</b>	
<b>Ofloxacin</b>	<b>200 mg PO x 2 à 3/jour si voie injectable (IV) : 200 mg x 2 à 3/jour</b>	

#### ▪ Infections gastro-intestinales

##### 1. Diarrhées aiguës bactériennes : Shigellose <sup>[105]</sup>

Toujours traiter pour des raisons de santé publique car germe très contagieux

**Tableau XVII :** Traitement des diarrhées aiguës bactériennes par les fluoroquinolones

<b>DIARRHÉES AIGÜES BACTÉRIENNES : SHIGELLOS</b>		
<b>La substance active</b>	<b>la posologie</b>	<b>La durée du traitement</b>
Norfloxacin	400mg POx2/jour	1 à 3 jours

## 2. Diarrhées du voyageur :

**Tableau XVIII : Traitement des diarrhées du voyageur**

<b>Diarrhée du voyageur</b>		
<b>Substance active</b>	<b>La posologie</b>	<b>La durée du traitement</b>
<b>Ciprofloxacine</b>		(5 jours) efficaces si >3-5
<b>Ofloxacin</b>		

## 3. Fièvre typhoïde : Salmonellose Mineur <sup>[106]</sup> [107]

**Tableau XIX : Traitement de la fièvre typhoïde par les fluoroquinolones**

<b>Fièvre typhoïde : salmonellose Mineur</b>		
<b>La substance active</b>	<b>La posologie</b>	<b>La durée du traitement</b>
<b>Péfloxacin</b>	400mg PO x 2/jour	la durée moyenne du traitement est de 7 jours
<b>Ofloxacin</b>	200mg PO x 2/jour	
<b>Ciprofloxacine</b>	500mg PO x 2/jour	

# *Conclusion*

L'utilisation des FQ a considérablement augmenté au cours des dernières années. Cette augmentation est associée à des taux de plus en plus élevés de résistance exprimée en particulier par les entérobactéries

Les résultats de cette étude témoignent de l'augmentation inquiétante de la fréquence de la résistance aux quinolones chez les entérobactéries. Face à ces résultats, notre hôpital devrait adopter en urgence un certain nombre de mesures à mettre en œuvre pour prévenir la dissémination des entérobactéries multirésistantes. Cette prévention passe par le respect strict des mesures d'hygiène hospitalière, la prescription rationnelle des antibiotiques guidée par les résultats de l'antibiogramme, la surveillance régulière des niveaux de résistance locaux au niveau tant ambulatoire qu'hospitalier avant de choisir une antibiothérapie empirique. le dépistage et l'isolement technique et géographique des patients porteurs d'une bactérie multirésistante.

Il conviendra d'insister sur le rôle que peut jouer le comité de lutte contre les infections nosocomiales pour éviter la dissémination de ces germes et éviter ainsi l'éclosion d'épidémies hospitalières.

Dans le cadre de mesures destinées à limiter l'émergence de la résistance des entérobactéries aux Quinolones et Fluoroquinolones, il convient alors de procéder à :

- Un dépistage précoce des infections à germes BLSE ;
- Un bon usage des Quinolones et Fluoroquinolones ;
- Utilisation à court durée et les associés avec d'autres familles d'antibiotique en particulier avec les bêtalactamines ;
- Une prise de conscience collective, une coopération de tous les services et une formation approfondie des équipes soignantes afin de diminuer au maximum cette résistance.

# *Résumés*

## RESUME

**Titre :** *Profil de sensibilité des entérobactéries aux fluoroquinolones au CHU de Rabat*

**Rapporteur :** Professeur. Mimoun ZOHDI

**Auteur :** Amal BEN MOUSSA

**Mots clés :** Résistance-Entérobactéries-Quinolones -Fluoroquinolones

**Introduction :** Cette étude vise à évaluer la fréquence d'isolement et de sensibilité aux Quinolones et aux fluoroquinolones des entérobactéries isolées chez les patients hospitalisés et consultants.

**Matériels et Méthodes :** Etude prospective effectuée au laboratoire de microbiologie de l'Hôpital IBN SIBA de Rabat, portant sur les entérobactéries isolées des différents prélèvements provenant de patients hospitalisés et consultants du 1er janvier au 30 septembre 2015.

**Résultats :** Les entérobactéries sont les germes les plus fréquents sur l'ensemble des souches isolées (50,00%). *Escherichia coli* domine le profil épidémiologique (55,65 %) suivie de *Klebsiella pneumoniae* (23,28 %). Pendant la période d'étude les souches d'entérobactéries présentent une résistance élevée aux quinolones avec 44,42% de résistance à l'acide nalidixique ; 41,50% à la norfloxacine et 38,42% à la ciprofloxacine. La prévalence globale de la production de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) est de 25,14%. Les entérobactéries BLSE isolées ont des taux de co-résistance élevés à l'acide nalidixique (84,57%), à la norfloxacine (85,94%) et à la ciprofloxacine (82,26%). Par comparaison avec les autres phénotypes (pénicillinase et sauvage), ceci peut être expliqué par l'acquisition du gène Qnr porté sur le même plasmide des BLSE.

**Conclusion :** Le taux de résistance des entérobactéries a considérablement augmenté ces dernières années avec. Chose qui est expliquée par l'usage massif de ces molécules et l'émergence des phénotypes de résistance type E-BLSE. Cette résistance expose à des difficultés de prise en charge thérapeutique des infections à entérobactéries. Il convient donc d'adopter des mesures préventives incluant la limitation de l'utilisation des FQ, de déconseiller l'utilisation des FQ en monothérapie.

## ABSTRACT

**Title:** Enterobacteria susceptibility profile to fluoroquinolones at Rabat University

**Hospital**

**Author:** Amal BEN MOUSSA

**Supervisor:** Professor Mimoun ZOHD

**Keywords:** Résistance-Enterobacteria-Quinolones-Fluoroquinolones

**Introduction:** This study aims to evaluate frequency of isolation and susceptibility to quinolones and fluoroquinolones of enterobacteria isolated among hospitalized and consulting patients

**Materials and methods:** Prospective study performed at the microbiology laboratory of IBN SINA Hospital of Rabat on enterobacteria isolated from different samples taken from hospitalized and consulting patients between January 1 and September 30; 2015.

**Results:** Enterobacteria are the most common germs on all isolated strains (50.00%). *Escherichia coli* dominates the epidemiological profile (55.65%) followed by *Klebsiella pneumoniae* (23.28%). During the study period the enterobacteria strains are highly resistant to quinolones with 44.42% resistance to nalidixic acid; 41.50% to norfloxacin and 38.42% to ciprofloxacin. The overall prevalence of production of extended spectrum beta lactamase (ESBL) is 25.14%. Isolated ESBL Enterobacteriacies have high co-resistance rate of nalidixic acid (84.57%), norfloxacin (85.94%) and ciprofloxacin (82.26%). Compared with other phenotype (penicillinase and wild), this can be explained by the acquisition of QNR gene carried on the same plasmid ESBL.

**Conclusion:** The massive use of quinolones is the cause of considerable increase of enterobacteria levels of resistance to these molecules and the emergence of resistance phenotypes Like ESBL E with an unfavorable impact on the quality of the treatment of enterobacteria infections. It is therefore necessary to take preventive measures including restriction of the use of FQ, to discourage the use of monotherapy FQ.

## ملخص

العنوان: تطور أنماط حساسية البكتريات المعوية للفليوروكينولونات بالمستشفى الجامعي ابن سينا بالرباط

المشرف: الأستاذ. ميمون زهدي

الكاتبة: أمال بن موسى

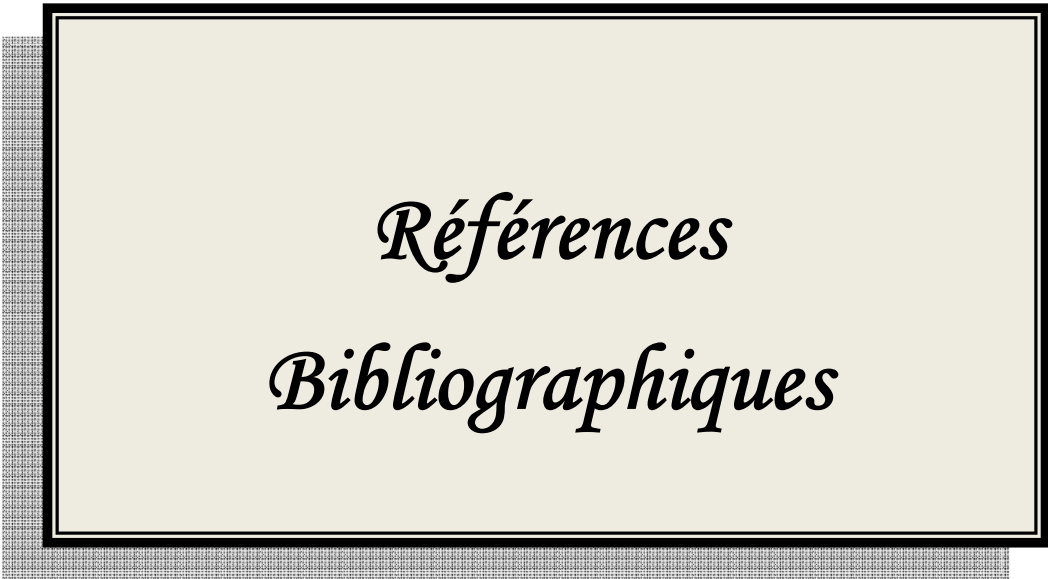
الكلمات الرئيسية: المقاومة- البكتريات المعوية- الكينولونات -الفليوروكينولونات.

المقدمة: تهدف هذه الدراسة إلى تقييم تردد عزل البكتريات المعوية من مرضى مسعفين واستشاريين وكذا حساسيتها للكينولونات وفليوروكينولونات.

المواد والأساليب: دراسة استطلاعية أجريت في مختبر علم الأحياء الدقيقة في مستشفى ابن سينا بالرباط على البكتريات المعوية المعزولة من عينات مختلفة من المرضى المسعفين والاستشاريين في الفترة الممتدة من فاتح يناير إلى 30 سبتمبر من العام 2015.

النتائج: البكتريات المعوية هي الجراثيم الأكثر شيوعا بنسبة (50.00%) من مجموع السلالات المعزولة. اشيريشيا كولي تحتل الصدارة بنسبة (55.65%)، تليها الكلبسيلا الرئوية بنسبة (23.28%). خلال فترة الدراسة البكتريات المعوية تعتبر شديدة المقاومة للكينولونات 44.42% لحمض الناليديكسيك، 41.50% لنورفلوكساسين و 38.42% لسبيروفلوكساسين. تمثل البكتريات المعوية المفرزة للبتلكتماز بالطيف الممتد (BLSE) 25.14% إذ يقترن هذا النمط بارتفاع في معدل المقاومة للكينولونات و الفليوروكينولونات بنسبة (84.57%) لحمض الناليديكسيك، (85.94%) لنورفلوكساسين و(82.26%) سبيروفلوكساسين. مقارنة مع الأنماط الأخرى ( المفرزة للبتلكتماز والمتوحش)، يمكن تفسير هذا الارتفاع الكبير في نسبة المقاومة باكتساب الجين Qnr المحمولة على نفس بلازميد (BLSE).

الخلاصة: لقد ارتفع معدل مقاومة البكتريات المعوية للكينولونات بشكل ملحوظ في السنوات الأخيرة. الأمر الذي يفسر بالاستعمال المكثف لهذه الجزيئات وظهور نمط المقاومة BLSE. تكشف هذه المقاومة عن صعوبة التي علاج الالتهابات الناتجة عن البكتريات المعوية. ولذلك فمن الضروري اتخاذ تدابير وقائية بما في ذلك الحد من استعمال الفليوروكينولونات و النهي عن استخدامها كعلاج أحادي.



*Références*  
*Bibliographiques*

[1] European Centre for Disease Prevention and Control. ( page téléchargée le 05/02/2014). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2010, (en ligne).<http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC>. [Google Scholar](#)

[2] **Bradford PA**. Extended-spectrum beta-lactamase in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14:933–51.

[3] **Baba Ahmed-Kazi Z, Arlet G**. Actualité de la résistance aux antibiotiques chez les bacilles à Gram négatif en Algérie. *Pathol Biol (Paris)* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.patbio.2014.01.005>

[4] **Paterson DL**. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. *Am J Infect Control* 2006; 34:S20–8.

[5] **BALL P**. Quinolone generations: natural history or natural selection? *J Antimicrob Chemother* 2000 ; **46** : 17-24.

[6] **Bryskier A**. Fluoroquinolones (I). Classification, propriétés physicochimiques, activités antibactériennes et pharmacocinétiques. *Encyclopédie médico-chirurgicale, Maladies infectieuses*, 1999 ; 8-004-B 10.

[7] **Fabre R, Mérens A, Lefebvre F, Epifanoff G, Cerutti F, Pupin H, et al**. Sensibilité aux antibiotiques des *Escherichia coli* isolés d'infections urinaires communautaires. *Med Mal Infect* 2010;40:555–9.

[8] **Decoster A, Lahieu J C**. Cours de Bactériologie : Les entérobactéries. Disponible sur : <http://anne.decoستر.free.fr/bgn/enterob.html>. 2006

[9] **Cours de bactériologie**

Site: [fr.wikipedia.org/wiki/Enterobacteriaceae](http://fr.wikipedia.org/wiki/Enterobacteriaceae). Consulte le 03/08/09.

[10] **Enterobacteries-oboulo.com**

<http://www.oboulo.com/enterobacteries>. Consulte le 17/04/2012

**[11] Article de Wikipedia**

Enterobacteriaceae : « <http://fr.wikipedia.org/wiki/Enterobacteriaceae> ».

**[12] AVRIL. J. MONTEIL. H, DOBERNAT.H, DENIS. F.** Bactériologie clinique. Edition ELLIPSE: 171, 172, 175, 208, 294, 295

**[13] DRAME B.** Micro-méthode d'identification et d'étude de la sensibilité des entérobactéries : Intérêts thérapeutiques. Thèse Pharm., Dakar, 2001 ; N° 86.

**[14] PERRIERE G.** Application d'une présentation par objet des connaissances de modélisation certains aspects de l'expression des gènes chez *E. coli* UCBL. Thèse Université de Lyon I, France. (1992) : 14, 77.

**[15] BAKHOUM I.** Contrôle de qualité et validation de différentes micro-méthodes d'identification bactérienne. Thèse Pharm., 2004. N° 8.

**[16] DRAME B.**

Micro-méthode d'identification et d'étude de la sensibilité des entérobactéries : Intérêts thérapeutiques. Thèse Pharm., Dakar, 2001 ; n° 86.

**[17] A.decoaster.** Entérobactéries, FLM p : 1-16.

**[18] Azèle FERRON .**BACTERIOLOGIE MEDICALE 12ème édition 1984 :121

**[19] Hooper DC.** Mechanisms of action of antimicrobials: focus on fluoroquinolones. Clin Infect Dis 2001; 32(Suppl. 1):S9–15.

**[20] Taoufik J.** les quinolones. Précis de chimie thérapeutique : 485

**[21] PA.S.MAKRAM.** Cour de pharmacologie.

**[22] Hooper DC.** Mechanisms of action and resistance of older and newer fluoroquinolones. Clin Infect Dis 2000; 31(Suppl. 2):S24–8.

**[23] Lastours V, Fantin B.** Résistance aux fluoroquinolones en 2013 : quel impact pour l'interniste ? Rev Med Interne (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2014.05.005>

**[24] Sanders CC.** Mechanisms responsible for cross-resistance and dichotomous resistance among the quinolones. Clin Infect Dis 2001;32 Suppl 1:S1-8.

[25] **Soussy CJ.** Quinolones et bactéries à Gram négatif. In: L'Antibiogramme. Courvalin P, Leclercq R, Bingen E. Editions ESKA, 2006, 2<sup>o</sup> édition, Paris.

[26] **Varon E.** Quinolones et bactéries à Gram positif. In: L'Antibiogramme.

Courvalin P, Leclercq R, Bingen E. Editions ESKA, 2006, 2<sup>o</sup> édition, Paris.

[27] **Hirai, K. et al.** (1986) Isolation and characterization of norfloxacin-resistant mutants of *Escherichia coli* K-12. *Antimicrob. Agents Chemother.* 30, 248–253

[28] **Joly B, Reynaud A.** Entérobactéries : systématique et méthodes de diagnostic (Coll. Monographies de microbiologie). 2003

[29] **Martinez-Martinez L, Pascual A, Jacoby GA.** Quinolone resistance from a transferable plasmid. *Lancet* 1998; 351(9105):797–9.

[30] **Robicsek A, Strahilevitz J, Sham D.F, Jacoby G.A, Hooper D.C.** *Qnr* Prevalence in Ceftazidime-Resistant Enterobacteriaceae Isolates From the United States. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2006; 50: 2872–74.

[31] **Périchon B, Courvalin P, Galimand M.** Transferable resistance to aminoglycosides by methylation of G1405 in 16S rRNA and to hydrophilic fluoroquinolones by QepA-mediated efflux in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2464–9.

[32] **J. Strahilevitz, G. A. Jacoby, D. C. Hooper, ET A. Robicsek,** « Plasmid-Mediated Quinolone Resistance: a Multifaceted Threat », *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 22, no 4, p. 664-689, oct. 2009.

[33] **B. Périchon, P. Courvalin, ET M. Galimand,** « Transferable Resistance to Aminoglycosides by Methylation of G1405 in 16S rRNA and to Hydrophilic Fluoroquinolones by QepA-Mediated Efflux in *Escherichia coli* », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 51, no 7, p. 2464-2469, juill. 2007.

[34] **Nordmann, P. et L. Poirel.** 2005. Apparition de la résistance plasmidique aux quinolones dans entérobactéries. *J. Antimicrob. Chemother.* **56**: 463-469.

**Résumé / GRATUIT texte intégral**

- [35] Robicsek, A., GA Jacoby, et DC Hooper. 2006. L'émergence mondiale de la résistance aux quinolones plasmidique. *Lancet Infect. Dis.* **6**: 629 -640. [Cross Ref Medline](#)
- [36] POIREL L, RODRIGUEZ-MARTINEZ JM, MAMMERI H, et al. Origin of plasmid mediated Quinolone resistance determinant QnrA. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; **49** :3523-5.
- [37] FONNESBECH-VOGEL B, HOLT HM, GERNERSMIDT Pet al. Homogeneity of Danish environmental and clinical isolates of *Shewanella algae*. *Appl Environ Microbiol* 2000; **66**: 443-8.
- [38] PAGNIEZ H, BERCHE P. Opportunistic infections caused by *Shewanella*, new emergent bacteria. *Med Mal Infect* 2005; **35**: 186-91.
- [39] BEABER JW, HOCHHUT B, WALDOR MK. SOS response promotes horizontal dissemination of antibiotic resistance genes. *Nature* 2004 ; **427** : 72-4.
- [40] POIREL L, LIARD A, RODRIGUEZ-MARTINEZ JM, et al. *Vibrionaceae* as a possible source of Qnr-like Quinolone resistance determinants. *J Antimicrob Chemother* 2005 ; **56**: 1118-21.
- [41] SAGA T, KAKU M, ONODERA Y, et al. *Vibrio para haemolyticus* chromosomal *qnr* homologue VPA0095: demonstration by transformation with a mutated gene of its potential to reduce quinolone susceptibility in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005 ; **49**:2144-5.
- [42] CATTOIR V, POIREL L, MAZEL D, et al. *Vibrio splendidus* as the source of plasmid-mediated QnrS-like quinolone resistance determinants. *Antimicrob Agents Chemother* 2007 ; **51** : 2650-1.
- [43] HALL RM, STOKES HW. The structure of a partial duplication in the integron of plasmid pDGO100. *Plasmid* 1990 ; **23** : 76-9.
- [44] TOLEMAN MA, BENNETT PM, WALSH TR. ISCR elements: novel gene-capturing systems of the 21st century? *Mic Mol Biol Rev* 2006 ; **70** : 296-316.

- [45] **MAMMERI H, VAN DE LOO, POIREL L, et al.** Emergence of plasmid-mediated quinolone
- [46] **JACOBY GA, WALSH KE, MILLS DM, et al.** qnrB, another plasmid mediated gene for quinolone resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2006 ; **50** : 1178-82.
- [47] **GARNIER F, RAKED N, GASSAMA A, et al.** Genetic Environment of Quinolone resistance gene *qnrB2* in a complex *sulI*-type integron in the newly described *Salmonella enteric* Serovar Keurmassar. *Antimicrob Agents Chemother* 2006 ; **50** : 3200-2.
- [48] **HATA M, SUZUKI M, MATSUMOTO M, et al.** Cloning of a novel quinolone resistance from a transferable plasmid in *Shigella flexneri* 2b. *Antimicrob Agents Chemother* 2005 ; **49** : 773-5.
- [49] **GAY K, ROBICSEK A, STRAHILEVITZJ, et al.** Plasmid mediated quinolone resistance in non-Typhi *Salmonella*. *Clin Infect Dis* 2006 ; **43** : 297-304.
- [50] **POIREL L, LEVIANDIER C, NORDMANN P.** Prevalence and genetic analysis of plasmid-mediated quinolone resistance determinants QnrA and QnrS in *Enterobacteriaceae* isolates from a french university hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 2006 ; **50** : 3992-7.
- [51] **Robicsek A, Strahilevitz J, Jacoby GA, Macielag M, Abbanat D, Park CH, et al.** Fluoroquinolone-modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside acetyl transferase. *Nat Med* 2006;12(1):83—8.
- [52] **Périchon B, Courvalin P, Galimand M.** Transferable resistance to aminoglycosides by methylation of G1405 in 16S rRNA and to hydrophilic fluoroquinolones by QepA-mediated efflux in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(7): 2464—9.
- [53] **Cattoir V, Poirel L, Nordmann P.** Plasmid-mediated quinolone resistance pump QepA2 in an *Escherichia coli* isolate from France. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(10):3801—4.
- [54] **Xia L-N, Tao X-Q, Shen J-Z, Dai L, Wang Y, Chen X, et al.** A Survey of b-lactamase and 16S rRNA methylase genes among fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* isolates and

their horizontal transmission in shandong, China. Food borne Pathog Dis 2011;8(12):1241—8.

**[55] Communiqué du comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie.** Recommandations 2008. <http://www.sfm.asso.fr/>

**[56] communiqué Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie.** Boissinot Veil 23 juin 2011.

**[57] Messai L., Achour W. et Ben Hassen A.2007.** Profil épidémiologique des entérobactéries isolées chez des patients neutropéniques. Pathologie Biologie; 55: 230-234.

**[58] Nadmia H., Elotmani F., Talmi M., Zerouali K., Perrier-Gros-Claude J.D. et Timinouni M. 2010.** Profil de résistance aux antibiotiques des entérobactéries uropathogènes communautaires à El Jadida (Maroc). Médecine et maladies infectieuses; 40: 303-305.

**[59] Ho P-L, Que T-L, Chiu SS, et al.** Fluoroquinolone and other antimicrobial resistance in invasive pneumococci, Hong Kong, 1995–2001. Emerg Infect Dis2004;10:1250–7.

**[60] Chen DK, McGeer A, de Azavedo JC, Low DE.** Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. Canadian Bacterial Surveillance Network. N Engl J Med 1999;341:233–9.

**[61] El Bakkouri J., Belabbes H., Zerouali K., Belaiche A., Messaouidi D., Gros Claude J. D. P. et El Mdaghri N. 2009.** Résistance aux Antibiotiques d'*Escherichia coli* Uropathogène Communautaire et Consommation d'Antibiotiques à Casablanca (Maroc). European Journal of Scientific Research ISSN 1450-216X; 36(1): 49-5.

**[62] Cécile Okalla Ebongue,** Evolution de la résistance aux antibiotiques des entérobactéries isolées à l'Hôpital Général de Douala (Cameroun). The Pan African Medical Journal, 2015;20:227. doi:10.11604/pamj.2015.20.227.4770

**[63] Smaoui S, et al.** Résistance aux antibiotiques des entérobactéries responsables d'infections urinaires communautaires à Sfax (Tunisie). Med Mal Infect (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2015.07.004>

- [64] **I. Lahlou Amine, M. Chegri, H. L’Kassmi.** Épidémiologie et résistance aux antibiotiques des entérobactéries isolées d’infections urinaires à l’hôpital militaire Moulay-Ismaïl de Meknès. *Antibiotiques* (2009) 11, 90—96
- [65] **M.R. Tagajdid, L. Boumhil, M. Iken, M. Adnaoui, A. Benouda.** Étude de la résistance des souches d’*Escherichia coli* isolées dans les urines aux fluoroquinolones et aux céphalosporines de troisième génération. *Médecine et maladies infectieuses* 40 (2010) 70–73
- [66] **Chu YW, Cheung TKM, Wong CH, et al.** Quinolone resistance and correlation to other antimicrobial resistances in faecal isolates of *Escherichia coli* in Hong Kong. *Chemotherapy* 2008;54:274–8.
- [67] **Ling TK, Liu EY, Cheng AF.** A 13-year study of antimicrobial susceptibility of common gram-negative bacteria isolated from the bloodstream in a teaching hospital. *Chemotherapy* 2001;47:29–38.
- [68] **Observatoire national de l’épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (ONERBA).** Rapport d’Activité 2009–2010; 2010 [www.onerba.org](http://www.onerba.org).
- [69] **Hooper DC.** Emerging mechanisms of fluoroquinolone resistance. *Emerg Infect Dis* 2001;7:337—41.
- [70] **Nordmann P, Mammeri H.** Résistance plasmidique aux quinolones. *Antibiotiques* 2007; 9:246—53.
- [71] **Robicsek A, Jacoby GA, Hooper DC.** The worldwide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance. *Lancet Infect Dis* 2006;6:629—40.
- [72] **Yamane K, Wachino J, Suzuki S, Kimura K, Shibata N, Kato H.** New plasmid-mediated fluoroquinolone efflux pump, QepA, found in an *Escherichia coli* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3354—60.
- [73] **B. Fantin.** Résistance aux fluoroquinolones chez les entérobactéries : quelles conséquences pour le traitement empirique ? *Antibiotiques* (2009) 11, 63—64

- [74] **Honoré S, et al.** Émergence et diffusion chez les entérobactéries du nouveau mécanisme de résistance plasmidique aux quinolones Qnr (résultats hôpital Henri-Mondor 2002–2005). *Pathologie Biologie* 2006 ; 54 : 270–279
- [75] **Y. Sekhsokh et al.** Fréquence et sensibilité aux antibiotiques des bactéries isolées dans les urines. *Médecine et maladies infectieuses* 38 (2008) 324–327
- [76] **Belmonte O., Drouet D., Alba J. Moiton M.-P., Kuli B., Lugagne-Delpon N., Mourlan C. et Jaffar-Bandjee M.-C. 2010.** Evolution de la résistance des entérobactéries aux antibiotiques sur l'île de la Réunion : émergence des bêta-lactamases à spectre élargi. *Pathologie Biologie*; 58: 18–24.
- [77] **Doit C., Mariani-Kurkdjian P. et Bingen E. 2010.** Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu. *Archives de Pédiatrie*;17: S140 -S144.
- [78] **Messai Y, Iabadene H, Benhassine T, Alouache S, Tazir M, Gautier V, et al.** Prevalence and characterisation of extended-spectrum beta-lactamases in *Klebsiella pneumoniae* in Algiers hospitals (Algeria). *Pathol Biol* 2008;56:319–25.
- [79] **Babini GS, Livemore DM.** Antimicrobiol resistance amongst *Klebsiella* spp collected from intensive care units in southern and western Europe in 1997–1998. *J Antimicrob Chemother* 2000;45(2):183–9.
- [80] Gales AC, Sader HS, Jones RN, SENTRY Participant Group (Latin America). Urinary tract infection trends in latin American hospitals: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997–2000). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;44:289–99.
- [81] **Moutachakkir M, et al.** La résistance aux antibiotiques chez les entérobactéries uropathogènes en milieu pédiatrique au CHU de Marrakech. *Journal de pédiatrie et de puériculture* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpp.2014.10.007>
- [82] **El Bouamri MC, Arsalane L, Kamouni Y, Berraha M, ZouhairS.** Évolution récente du profil épidémiologique des entérobactéries uropathogènes productrices de bêta-lactamase à spectre élargi à Marrakech, Maroc. *Prog Urol* 2014;24:451—5.

- [83] **M. Fouquet, V. Morange, F. Bruyère** ; Évolution sur cinq ans des infections à germes produisant une  $\beta$ -lactamase à spectre étendu ; Progrès en urologie (2012) 22, 17—21.
- [84] **Nseir S, Blazejewski C, Lubret R, Wallet F, Courcol R, Durocher A**. Risk of acquiring multidrug-resistant Gram-negative bacilli from prior room occupants in the intensive care unit. Clin Microbiol Infect 2011; 17(8):1201–8.
- [85] **Lagacé-Wiens PRS, Nichol KA, Nicolle LE, DeCorby M, McCracken M, Alfa MJ, et al**. ESBL genotypes in fluoroquinolone-resistant and fluoroquinolone -susceptible ESBL-producing *Escherichia coli* urinary isolates in Manitoba. Can J Infect Dis Med Microbiol 2007; 18(2):133–7.
- [86] **Valverde A, Coque TM, Sanchez-Moreno MP, Rollan A, Baquero F, Canton R**. Dramatic increase in prevalence of fecal carriage of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae during nonoutbreak situations in Spain. J Clin Microbiol 2004; 42:4769–75.
- [87] **Leotard S. et Negrin N. 2010**. Epidémiologie des entérobactéries sécrétrices de  $\beta$ -lactamases à spectre étendu (E-BLSE) au centre hospitalier de Grasse (2005–2008). Pathologie Biologie; 58 : 35-38.
- [88] **Skurnik D. et Andremont A. 2006**. Antibiothérapie sélectionnante: de la théorie à la pratique. Réanimation; 15: 198–204.
- [89] **Guessennd N, Brémont S, Gbonon V, Kakou-Ndouba A, Lambert T, Dosso P, Courvalin P**. *Qnr*-type quinolones resistance in extended-spectrum  $\beta$ -lactamases producing enterobacteria in Abidjan, Ivory Coast. In : 27e réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse ; Bordeaux, France 2007. Communication No 319/p.65.
- [90] **M.R. Tagajdid, L. Boumhil, M. Iken, M. Adnaoui, A. Benouda**. Étude de la résistance des souches d'*Escherichia coli* isolées dans les urines aux fluoroquinolones et aux céphalosporines de troisième génération. Médecine et maladies infectieuses 40 (2010) 70–73.

- [91] **Mayoral G, Ferreyra M, Eden A, Gueudet G, Miquel C, Lecaillon E.** Evolution de la résistance des entérobactéries aux céphalosporines de troisième génération de 2000 à 2008 au centre hospitalier de Perpignan. *Pathol Biol* 2010;58:7–10.
- [92] **Ben Haj Khalifa A, Khedher M.** Epidémiologie des souches de *Klebsiella* spp. Uropathogènes productrices de Béta-lactamases à spectre élargi dans un hôpital universitaire Tunisien, 2009. *Pathol Biol* 2012;60:1–5.
- [93] **Niederman MS.** Reexamining quinolone use in the intensive care unit: use them right or lose the fight against resistant bacteria. *Crit Care Med* 2005; 33:443–4.
- [94] **Jones RN, Pfaller MA.** Ciprofloxacin as broad-spectrum empiric therapy—are fluoroquinolones still viable monotherapeutic agents compared with beta-lactams: data from the MYSTIC Program (US)? *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;42:213–5.
- [95] **Charbonneau P, Thibon P, Parienti JJ, D’Alche-Gautier, Chaillot F, Henriët L, et al.** In: Impact of a 12-month fluoroquinolone restriction on MRSA incidence in a French university hospital. 43d ICAAC Abstracts. 2003. p. 396 (abstract).
- [96] **Aubert G, Carricajo A, Vautrin AC, Guyomarc’h S, Fonsale N, Page D, et al.** Impact of restricting fluoroquinolone prescription on bacterial resistance in an intensive care unit. *J Hosp Infect* 2005;59:83–9.
- [97] **Scheld WM.** Maintaining fluoroquinolone class efficacy: review of influencing factors. *Emerg Infect Dis* 2003;9:1–9.
- [98] **Garraffo R, Lavrut T.** Signification clinique des corrélations pharmacocinétique/pharmacodynamie des antibiotiques chez les patients de réanimation. *Réanimation* 2005;14:264–75.
- [99] **Pulcini C, Bernard E, Garraffo R, Roger PM, Tempesta S, Dellamonica P.** The use of fluoroquinolone plasma levels by physicians. *Presse Med* 2004;33:1502–4.
- [100] **Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al.** Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003;290: 2588–98.

**[101] Micek ST, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH.** A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. Chest 2004;125:1791-9.

**[102] Saulnier J. L.** Amélioration de la qualité de l'antibiothérapie : rôle du pharmacien en amont de la prescription : 14e Conférence de consensus organisée par la Société de pathologie infectieuse de langue française. Médecine et Maladies Infectieuses 2003 ; 33 :13-27

**[103] Garo B.** En quoi le clinicien contribue-t-il à l'amélioration de la qualité de l'antibiothérapie : 14 e Conférence de consensus organisée par la Société de pathologie infectieuse de langue française Médecine et Maladies Infectieuses 33, Supplement 1, January 2003, Pages 50-60

**[104] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé juin 2008 ;** Recommandations de bonne pratique ; diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte.

**[105] OMS.** Traitement de la Shigellose par les antibiotiques. REH, 2004, 79, 355-356.

**[106] APPIT.** 59. Fièvre typhoïde. Dans : APPIT, ed Pilly E. Montmorency : 2M2, 1996 : 303 5.

**[107] PENNEC Y.L., GARRE M.** Salmonelloses de l'adulte. Encycl. Med. Chir. Maladies infectieuses. 8-018-A-15, 2003, 9 p.



## *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté ?*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*

*D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*

*D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*

*De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



## قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم  
أقسم بالله العظيم

أن أراغب في مهنتي

أن أجدل أمانتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ  
مهنتي وأعتز بهم والجميل وأبقى دوماً وفيها لتعاليمهم.

أن أزاوم مهنتي بوازغ من ضميري لما فيه صالح الصحة  
العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه  
المريض وكرامته الإنسانية.

أن أتزم أثناء ممارستي للصيدلة والفوائض المعمول بها  
وبأدب الملوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

أن لا أنشي الأسرار التي قد تعمد إلى أو التي قد  
أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال  
معلوماتي لإفساد الأطلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأضئ بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعمودي، أو  
أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أوف بالالتزاماتي.

« و الله على ما أقول شهيد »

جامعة محمد الخامس الرباط  
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم : 22

سنة : 2016

## تطور أنماط حساسية البكتريات المعوية للفليوروكينولونات بالمستشفى الجامعي بالرباط أطروحة:

قدمت ونوقشت علانية يوم.....

من طرفه

الآنسة: آمال بنموسى

المزادة في 25 شتنبر 1989 بالمغارير

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: المقاومة- البكتريات المعوية- الكينولونات- الفليوروكينولونات

تحث إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيس

السيد: عمر الشقيري

مشرف

أستاذ في علم الأنسجة والأجنة

السيد: ميمون الزهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد: أحمد الكوزي

أستاذ في طب الأطفال

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الإحيائية

السيدة: موني نزيه

أستاذة مبرزة في علم الدم

أعضاء