



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE
RABAT



Année : 2021

Thèse N° : 071

**LA RÉSISTANCE AUX BÊTA-LACTAMINES PAR PRODUCTION
DE BÊTA-LACTAMASE À SPECTRE ÉLARGI CHEZ LES
ENTÉROBACTÉRIES : CARACTÉRISATION PHÉNOTYPIQUE ET
GÉNOTYPIQUE**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le: / / 2021

PAR :

Monsieur Yassine EDDAIR

Né le 05 Novembre 1994 à Casablanca

De l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Pharmacie

Mots Clés : BLSE, Résistance, Caractérisation phénotypique, Génotype

Membres du Jury :

Monsieur Abdelouahed BAITE

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Monsieur Mostafa ELOUENNASS

Professeur de Microbiologie

Monsieur Karim FILALI

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Monsieur Rachid ABI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Tarek DENDANE

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE RABAT

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

Doyen :
Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général
Mr. Mohamed KARRA

Enseignant militaire

1. ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

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

Médecine Interne - **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - **Doyen de la EMPR**
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique **Méd. Chef Maternité**

des Orangers

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

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- **Dir. du Centre National PV**

Rabat

Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

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

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

Mars 1994

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

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen**

de la EMPA

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

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - **Directeur du CHUIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie -Obstétrique

Enseignant militaire

Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*

Pr. BENTAHILA Abdelali

Pr. BERRADA Mohamed Saleh

Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae

Pr. LAKHDAR Amina

Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane

Pr. AMRAOUI Mohamed

Pr. BAIDADA Abdelaziz

Pr. BARGACH Samir

Pr. EL MESNAOUI Abbas

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila

ANDALOUSSI Ahmed

Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia

Pr. SEFIANI Abdelaziz

Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid

Pr. BOULANOUAR Abdelkrim

Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Pr. GAOUZI Ahmed

Pr. OUZEDDOUN Naima

Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Pr. BIROUK Nazha

Pr. FELLAT Nadia

Pr. KADDOURI Nouredine

Pr. KOUTANI Abdellatif

Pr. LAHLOU Mohamed Khalid

Pr. MAHRAOUI CHAFIQ

Pr. TOUFIQ Jallal

Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Pr. BOUGTAB Abdesslam

Pr. ER RIHANI Hassan

Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*

Pr. AIT OUAMAR Hassan

Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Pr. ECHARRAB El Mahjoub

Pr. EL FTOUH Mustapha

Dermatologie

Urologie **Inspecteur du SSM**

Pédiatrie

Traumatologie - Orthopédie

Ophthalmologie

Gynécologie Obstétrique

Pédiatrie

Réanimation Médicale

Chirurgie Générale

Gynécologie Obstétrique

Gynécologie Obstétrique

Chirurgie Générale

Oto-Rhino-Laryngologie Pr. IBEN ATTYA

Urologie

Ophthalmologie

Génétique

Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie

Ophthalmologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Néphrologie

Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

Gynécologie-Obstétrique

Neurologie

Cardiologie

Chirurgie Pédiatrique

Urologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Psychiatrie **Directeur Hôp.Ar-razi Salé**

Gynécologie Obstétrique

Neurologie **Doven de la FM Abulcassis**

Chirurgie Générale

Oncologie Médicale

Hématologie

Pneumo-phtisiologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Pneumo-phtisiologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pneumo-phtisiologie

Enseignant militaire

Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

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

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJIL 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. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik

Rabat

Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said

(Cheikh Khalifa)

Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Acad. Est.

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

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*

Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

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

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique **Directeur Hôp. Des Enfants**

Chirurgie Générale
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. International**

Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff**

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

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie

Enseignant militaire

Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir*
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed

Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Avachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Enseignant militaire

Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

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

Ibn Sina Marr.

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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*

Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie – Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. **Directeur Hôpital**

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

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie

Enseignant militaire

Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamyia
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*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Enseignant militaire

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

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

Février 2013

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

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

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

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

Enseignant militaire

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI NIZARE
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JAOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryem
 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 Houda
 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*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss*
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale*

Radiologie
 Neuro-chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique **Vice-Doyen à la Pharmacie**
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie

Enseignant militaire

Pr. HERRAK Laila
Pr. JEADI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

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

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

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

JUIN 2017

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

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa

Pneumologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

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

Dermatologie
Rhumatologie

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

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

Médecine interne

Enseignant militaire

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

NOVEMBRE 2018

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

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT HICHAM*
Pr. BOUKHRIS JALAL*
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI AMAL*
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
Pr. EL KAOUI HAKIM*
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
Pr. EN-NAFAA ISSAM*
Pr. HAMAMA JALAL*
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
Pr. HJIRA NAOUFAL*
Pr. JIRA MOHAMED*
Pr. JNIENE ASMAA
Pr. LARAQUI HICHAM*
Pr. MAHFOUD TARIK*
Pr. MEZIANE MOHAMMED*
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
Pr. MOUZARI YASSINE*
Pr. NAOUI HAFIDA*

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie

Enseignant militaire

Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA*	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD*	Anesthésie-Réanimation

2. ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

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

PROFESSEURS HABILITES :

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

Mise à jour le 05/03/2021
 KHALED Abdellah
 Chef du Service des Ressources Humaines
 FMPR

Enseignant militaire



DEDICACES



Je dédie cette thèse à...

À Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

À
FEU SA MAJESTÉ LE ROI
HASSAN II



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.

À
SA MAJESTÉ LE ROI
MOHAMED VI

*Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général
des Forces Armées Royales*

Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale



Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume.

À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE HÉRITIER
MOULAY EL HASSAN



Que Dieu le garde.

À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE MOULAY RACHID



Que Dieu le protège.

À

TOUTE LA FAMILLE ROYALE



À

Monsieur le Général de Corps d'Armée

Abdelfattah LOUARAK

Inspecteur Général des FAR et Commandant de la Zone Sud

En témoignage de notre grand respect

Notre profonde considération et sincère admiration

À

Monsieur le Médecin Général de Brigade

Mohammed ABBAR

Professeur d'urologie.

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

En témoignage de notre grand respect,

Et notre profonde considération



À

Monsieur le Médecin Général de Brigade

Abdellatif BOULAHYA

Professeur de Chirurgie Cardio-Vasculaire.

Médecin chef de L'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

En témoignant de notre grand respect et notre profonde considération

À

Monsieur le Médecin Général de Brigade

EL Mehdi ZBIR

Professeur de Cardiologie.

Médecin chef de l'HMIMV – Rabat

En témoignant de notre grand respect et notre profonde considération



À

Monsieur le Médecin Colonel Major

Mohamed EL BAAJ

Professeur en médecine interne

Médecin chef de l'HMMI-Meknès.

En témoignant de notre grand respect et notre profonde considération

À

Monsieur le Médecin Colonel Major

Karim FILALI

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Directeur de l'E.R.S.S.M

En témoignage de notre grand respect Et notre profonde considération.

Je dédie humblement ce travail

A Ma chère mère : JELLALI Fatima

Aucune dédicace ne pourrait exprimer ma profonde reconnaissance, gratitude pour ta patience et tes sacrifices inestimables que tu as consentis pour moi et pour toute la famille.

Pour moi c'est un jour de grande importance, car je sais que tu es à la fois fière et heureuse de voir le fruit de ton éducation et de tes efforts inlassables se concrétiser.

Je n'imaginerai jamais ma vie sans toi, tu as été toujours à mes côtés et mon appui, et ma source de puissance pour surmonter toutes les difficultés.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand support tout au long de ma vie.

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse **Dieu** tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et Bonheur.*

A Mon père EDDAIR Ahmed

Pour moi Tu as été toujours un exemple du père respectueux, honnête, de la personne méticuleuse, je tiens à honorer l'homme que tu es. Grâce à toi mon père, j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité.

Ce travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as déployé pour mon éducation et ma formation tout au long de ma carrière. Je t'aime papa et j'implore le tout-puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse.

Que Dieu t'accorde santé et longévité et qu'il m'aide à ce que je puisse accomplir pleinement mes devoirs envers toi

A Mon frère : EDDAIR Ilyas

*A travers ce travail je t'exprime tout mon amour et mon affection.
Que ce manuscrit soit l'expression de mon estime pour toi et que Dieu
t'accorde santé, bonheur et succès.*

A Ma sœur EDDAIR Yassmina

*A la petite fleur de la famille qui compte énormément pour moi,
Puisse Dieu, tout puissant te combler de santé, de bonheur et te
procure une longue vie.*

A Mes grands-parents

*Je vous dédie ce travail pour vos attentions particulières, vos prières
et votre amour inconditionnel.
Que Dieu vous donne une bonne santé et longue vie parmi nous.*

A mes tantes et à mes oncles

Merci pour votre inconditionnel soutien.

Avec affection et estime.

A tous mes cousins et cousines.

Avec toute mon affection.

A tous les membres de ma famille.

A la famille ABASSOR,

A

MES CHERS AMI(E)S :

*BOUDINA Yassine, TAQI Abdelilah, ISSARMAD Hassan,
MADANI Fadwa, ABASSOR Tilila, BOUTBOUQALT Malak,
EL ASSIMI Ihsane, EDDAIF Karim, AMEZOUAR Abdennabi,
MOTYA Youness, BELOUAD El Mehdi, TARFAOUI Ahmed,
FAHIM Toufiq, DEHAYNI Youness, ZOUHAIR Mehdi,
ELOUADANI Mehdi,*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les
moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je
vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

*À tous les membres de l'association des pharmaciens internes et
résidents de Rabat*

*À tous les membres de la 31^{ème} promotion pharmacie ancien régime
Rabat*

À toute l'équipe du service de bactériologie de l'HMIMV-Rabat



REMERCIEMENTS



*A Nôtre Maître et Président de Jury de Thèse
Monsieur le BAITÉ Abdelouahed,
Professeur d'Anesthésie-Réanimation.*

*L'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de
notre thèse est l'occasion pour nous de vous montrer notre profonde
appréciation pour vos qualités humaines. Nous vous remercions
beaucoup pour la gentillesse et l'attention avec lesquelles vous nous
entourez. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde et
respectueuse gratitude.*

*A notre Maitre et Rapporteur de thèse ;
Professeur ELOUENNASS Mostafa,
Professeur de microbiologie.*

Je vous exprime ma plus grande gratitude pour m'avoir suggéré ce sujet ainsi que pour m'accompagner dans sa réalisation en apportant vos nombreux conseils et corrections pour l'améliorer. Merci pour l'accueil aimable et bienveillant que vous m'avez réservé à chaque fois. Veuillez accepter, Cher Maître, dans ce travail l'assurance de mon estime et de mon profond respect.

A notre Maitre et Jury de thèse

Monsieur FILALI Karim,

Professeur d'Anesthésie-Réanimation.

Nous avons eu la chance d'être l'un de vos étudiants et de bénéficier de l'étendue de vos connaissances. Nous ne saurons jamais vous exprimer notre profonde gratitude. Vos remarquables qualités humaines et professionnelles ont toujours suscité notre profonde admiration. Nous vous prions de trouver dans ce travail le témoignage de notre reconnaissance et l'assurance de nos sentiments respectueux.

A notre Maitre et Jury de thèse

Monsieur ABI Rachid

Professeur de microbiologie.

J'ai eu la chance d'être l'un de vos étudiants et de bénéficier de l'étendue de vos connaissances. Vos remarquables qualités humaines et professionnelles ont toujours suscité ma profonde admiration. Je vous prie de trouver dans ce travail le témoignage de ma reconnaissance et l'assurance de mes sentiments respectueux.

A notre Maitre et Jury de thèse

Monsieur DENDANE Tarek

Professeur d'Anesthésie-Réanimation.

Vous avez accepté avec une grande amabilité de juger cette thèse.

*Cet honneur me touche infiniment, Je suis très honoré de vous
compter parmi le jury de notre thèse.*

*Puisse ce travail vous témoigne mes sincères remerciements et ma
profonde gratitude.*

*A Mr le pharmacien BENAÏSSA Elmostafa, Spécialiste en biologie
médicale au service de Bactériologie à HMIMV-Rabat-*

*Veillez accepter cher docteur mes profondes remerciements pour
votre aide, vos encouragements et votre implications dans la
réalisation de ce travail.*

*A Mr le professeur Badr ADOUANI,
Professeur de toxicologie à la faculté de médecine
de pharmacie de Casablanca*

*Permettez-moi cher docteur, de vous exprimer mon admiration pour
vos qualités humaines et professionnelles.*

*Veillez trouver ici l'expression mes vifs remerciements, et de mon
grand respect.*



**LISTE DES
ABRÉVIATIONS**



AMC	Amoxicilline - acide clavulanique
BGN	Bacille à gram négatif
BLSE	Bêta-lactamase à spectre élargi
C1G	Céphalosporine de première génération
C3G	Céphalosporine de troisième génération
CA-SFM	Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie
CMI	Concentration minimale inhibitrice
CTX-M	Céfotaxime-Munich
EBLSE	Entérobactérie productrice de bêta-lactamase à spectre élargi
ECAD	<i>Eshcerichia coli</i> à adhésion diffuse
ECEA	<i>Eshcerichia coli</i> entéro-aggrégatif
ECEH	<i>Eshcerichia coli</i> entéro-hémorragique
ECEI	<i>Eshcerichia coli</i> entéro-invasif
ECEP	<i>Eshcerichia coli</i> entéro-pathogène
ECET	<i>Eshcerichia coli</i> entéro-toxinogène
EUCAST	Comité européen sur les tests de sensibilité aux antimicrobiens
HMIMV	Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V
LPS	Lipopolysaccharide
NAG	N-acétyl glucosamine
NAM	N-acétyl muramique
OXA	Oxacillinase
pb	Paire de base
PCR	Réaction en chaîne par polymérase
PLP	Protéines liant les pénicillines
qnr	Quinolone résistance
SHV	Sulfhydryl variable
TBE	Tris, acide borique et EDTA
TEM	Temoneira
USI	Unité de soins intensifs



**LISTE DES
ILLUSTRATIONS**



LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure de la paroi bactérienne des bactéries à gram positif et gram négatif.	7
Figure 2 : Schéma de Pompe d'efflux chez un bacille à Gram Négatif.....	19
Figure 3 : Dissémination des souches de BLSE de type CTX- M dans le monde entre 2001 et 2005	26
Figure 4 : Fréquences des germes producteurs de BLSE à l'hôpital Hara-Sanshin de Fukuoka (Japon).....	30
Figure 5 : Répartition globale des BLSE type CTX-M et quelques ses sous-types.....	31
Figure 6 : Pourcentage (%) d'isolats d'E. coli invasifs résistants aux C3G, UE / EEE, 2011	32
Figure 7 : Pourcentage (%) d'isolats de K. pneumonie invasifs résistants aux C3G, UE / EEE, 2011	33
Figure 8 : Méthode E-test positive indiquant la présence d'une BLSE	37
Figure 9 : Test positif de synergie double disque.....	38
Figure 10 : Tests de synergie à double disque pour plusieurs b-lactamases à spectre étendu dérivées de SHV dans plusieurs entérobactéries.....	39
Figure 11 : Analyse des enzymes de la famille SHV par PCR-SSCP.....	40
Figure 12 : Prévalence des souches BLSE au sein des entérobactéries.	49
Figure 13 : Répartition globale des entérobactéries selon l'espèce identifiée.	51
Figure 14 : Répartition globale des entérobactéries selon le service.	52
Figure 15 : Répartition globale des entérobactéries selon les types de prélèvements.....	53
Figure 16 : Répartition globale des Entérobactéries selon l'espèce et le service.....	55
Figure 17 : Répartition globale des Entérobactéries selon le germe et le type de prélèvement.	56
Figure 18 : Profil de résistance des entérobactéries aux antibiotiques.....	58

Figure 19 : Répartition globale des entérobactéries BLSE selon l'espèce.....	60
Figure 20 : Répartition globale des entérobactéries BLSE selon le service.....	61
Figure 21 : Répartition globale des entérobactéries BLSE selon la nature de prélèvement. ...	63
Figure 22 : Répartition globale des entérobactéries BLSE selon le germe et les services.....	65
Figure 23 : Répartition globale des entérobactéries BLSE selon le germe et les services.....	66
Figure 24 : Profil de résistance des entérobactéries BLSE aux antibiotiques.....	68
Figure 25 : Répartition des différents gènes BLSE.....	69
Figure 26 : Répartition du gène TEM selon l'espèce.....	70
Figure 27 : Répartition du gène SHV selon l'espèce.....	71
Figure 28 : Répartition du gène CTX-M selon l'espèce.....	72
Figure 29 : Répartition du gène TEM selon le sexe.....	73
Figure 30 : Répartition du gène SHV selon le sexe.....	73
Figure 31 : Répartition du gène CTX-M selon le sexe.....	73
Figure 32 : Répartition du gène TEM selon la nature de prélèvements.....	74
Figure 33 : Répartition du gène SHV selon la nature de prélèvements.....	75
Figure 34 : Répartition du gène CTX-M selon la naturede prélèvements.....	76
Figure 35 : Répartition du gène TEM selon le service.....	77
Figure 36 : Répartition du gène SHV selon le service.....	78
Figure 37 : Répartition du gène CTX-M selon le service.....	79

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Les principales espèces d'entérobactéries d'intérêt clinique	6
Tableau II : Les différents <i>E. coli</i> pathovars avec leurs caractéristiques.	10
Tableau III : Classification des entérobactéries selon leur mécanisme de résistance naturelle aux β -lactamines.....	21
Tableau IV : Phénotypes de résistance acquise des entérobactéries aux β -lactamines	22
Tableau V : Différentes familles et groupes de β -lactamases à spectre étendu (BLSE), et type de BLSE et pays d'émergence	24
Tableau VI : Classification des β -lactamases.....	27
Tableau VII : Les différents sous groupes du type CTX-M.....	35
Tableau VIII : Amorces utilisées pour la PCR.....	46
Tableau IX : Protocole des réactions PCR	48
Tableau X : Répartition globale des entérobactéries selon l'espèce identifiée.	50
Tableau XI : Répartition globale des entérobactéries selon le service.....	51
Tableau XII : Répartition globale des entérobactéries selon la nature de prélèvements.....	53
Tableau XIII : Répartition globale des Entérobactéries selon l'espèce et le service.	54
Tableau XIV : Profil de résistance des entérobactéries aux antibiotiques.	57
Tableau XV : Répartition globale des entérobactéries BLSE selon l'espèce.	59
Tableau XVI : Répartition globale des entérobactéries BLSE selon le service.	61
Tableau XVII : Répartition globale des entérobactéries BLSE selon la nature de prélèvement.	62
Tableau XVIII. Répartition globale des entérobactéries BLSE selon le germe et les services.	64

Tableau XIX : Profil de résistance des entérobactéries BLSE aux antibiotiques.	67
Tableau XX : Répartition des différents gènes BLSE.....	69
Tableau XXI : Répartition du gène TEM selon l'espèce	70
Tableau XXII : Répartition du gène SHV selon l'espèce.	71
Tableau XXIII : Répartition du gène CTX-M selon l'espèce.	72
Tableau XXIV : Répartition du gène TEM selon la nature de prélèvements.	74
Tableau XXV : Répartition du gène SHV selon la nature de prélèvements.	75
Tableau XXVI : Répartition du gène CTX-M selon la nature de prélèvements.....	76
Tableau XXVII : Répartition du gène TEM selon le service.	77
Tableau XXVIII : Répartition du gène SHV selon le service.	78
Tableau XXIX : Répartition du gène CTX-M selon le service.....	79



SOMMAIRE



INTRODUCTION.....	1
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE.....	4
I. Entérobactéries	5
1. Caractères généraux et taxonomie	5
1.1. Taxonomie.....	5
1.2. Caractères structuraux	6
1.3. Caractères cultureux	7
1.4. Caractères biochimiques	8
2. Pathogénie.....	8
2.1. Les pathogènes opportunistes.....	9
2.2. Les pathogènes	9
3. Principaux tableaux cliniques	10
4. Epidémiologie	11
II. β -lactamines	12
1. Généralités	12
2. Classification.....	15
2.1. Pénicillines	15
2.2. Céphalosporines	16
2.3. Analogues structuraux.....	17
3. Résistance des entérobactéries aux β -lactamines.....	17
3.1. Mécanisme de résistance	17
3.2. Résistance naturelle.....	20
3.3. Résistance acquise.....	22
III. BLSE	23
1. Définition	23
2. Historique.....	24
3. Classification.....	27
3.1. Classification moléculaire d'Ambler	27
3.2. Schéma de classification Bush-Jacoby-Medeiros (traditionnel) ou fonctionnelle	28

4. Epidémiologie	29
5. Aspects génétiques.....	34
6. Identification	36
7. Impact des BLSE (clinique et sur la prescription)	41
PARTIE PRATIQUE.....	43
I. Matériels et méthodes.....	44
1. Contexte de l'étude	44
2. Préparation des matrices d'ADN pour l'étude génotypique par PCR	45
3. Amorces utilisées pour la détection des BLSE	46
4. PCR pour la détection des BLSE	47
4.1. Préparation du mixte réactif	47
4.2. Protocole de la réaction	47
4.3. Typage par électrophorèse	48
II. Résultats	49
1. Données démographiques	49
2. Répartition de l'ensemble des isolats d'entérobactéries	50
2.1. Répartition par espèces de l'ensemble des isolats d'entérobactéries	50
2.2. Répartition par services de l'ensemble des isolats d'entérobactéries.....	51
2.3. Répartition par nature de prélèvements de l'ensemble des isolats d'entérobactéries	53
2.4. Répartition des germes isolés par services	54
2.5. Répartition des germes isolés par nature de prélèvement	56
2.6. Profil de résistance des entérobactéries aux différents antibiotiques	57
3. Répartition des isolats d'entérobactéries BLSE.....	59
3.1. Répartition par espèces des isolats d'entérobactéries BLSE.....	59
3.2. Répartition par services des isolats d'entérobactéries BLSE	61
3.3. Répartition par prélèvements des isolats d'entérobactéries BLSE.....	62
3.4. Répartition des entérobactéries BLSE isolés par services	64
3.5. Répartition des germes BLSE isolés par types de prélèvements	66

3.6. Profil de résistance des entérobactéries BLSE aux différents antibiotiques	67
4. Profil génotypique.....	69
4.1. Répartition des gènes BLSE selon l'espèce	70
4.2. Répartition des gènes BLSE selon le sexe	73
4.3. Répartition des gènes BLSE selon la nature de prélèvements	74
4.4. Répartition des gènes BLSE selon les services	77
III. Discussion.....	80
CONCLUSION.....	80
RESUMES.....	80
RÉFÉRENCES.....	80



INTRODUCTION



Les entérobactéries constituent un vaste groupe de bactéries de type bacille à gram négatif largement rencontrées dans la nature et au niveau du tube digestif de l'Homme, d'où le nom « entérobactérie ». Il s'agit d'un groupe hétérogène de bactéries qui peuvent être soit pathogènes (*Shigella*, *Yersinia pestis*), soit commensales (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella*), soit encore saprophytes (*Serratia*, *Enterobacter*) [1].

Elles sont généralement représentées par *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* qui sont responsables de nombreux infections (urinaires, pulmonaires, septicémies ...) de gravité variable [1].

En milieu hospitalier, les entérobactéries sont responsables de plus de 30% de la morbidité et de la mortalité associées aux infections bactériennes [1]. Leur pouvoir à acquérir des résistances aux antibiotiques représente un problème de santé majeur. Majoritairement l'acquisition des gènes sécrétant des enzymes dégradant les antibiotiques [1].

Les bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) est l'une des familles d'enzymes les plus fréquentes, découverte dans les années 80 en France, puis en Allemagne [2], largement propagées et qui reste une préoccupation mondiale. Leur fréquence croissante, ainsi que leur évolution continue, sont directement liées à la sélection par l'utilisation de différents β -lactamines [3]. Il s'agit d'enzymes capables de dégrader et d'inactiver la majorité des bêta-lactamines sauf les carbapénèmes et les céphamycines [4]. Par conséquent, le clinicien se trouve obligé de choisir des antibiotiques plus puissants tel que les carbapénèmes pour traiter les infections à BLSE, ce qui pose un autre problème de l'émergence des carbapénémase [4].

En plus de la mortalité et la morbidité, les BLSE sont responsables des dégâts économiques importants aux unités de soins et à l'état, à cause de la prolongation de la durée d'hospitalisation et aux recours à l'utilisation d'autres antibiotiques plus puissants et généralement plus chers [5].

Ainsi notre étude, menée sur les entérobactéries productrices d'une BLSE isolées au laboratoire de bactériologie au sein de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V, a pour objectifs principaux :

- Déterminer la prévalence des bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE).
- Etablir leur profil de résistance vis-à-vis les différentes familles d'antibiotiques.
- Réaliser une étude phénotypique et génotypique des isolats.
- Déterminer les différents profils génotypiques codant pour les bêta-lactamases à spectre élargi.



PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE



I. Entérobactéries

Les entérobactéries sont un groupe de bactéries qui comprend plusieurs genres de bactéries ayant en commun comme caractères : bacilles à gram négatifs, le plus souvent de courte taille, droits, immobiles ou mobiles par une ciliature péritriche, non exigeantes, aéro-anaérobies facultatifs, fermentaires, oxydase négative, catalase positive, nitrate réductase positive [6] [7] [8].

La majorité d'entre elles sont saprophytes du microbiote intestinal humain et animal d'où leur nom. D'autres comme les *Salmonelles* et les *shigelles* sont acquises par transmission orofécale, et colonisent le tube digestif, étant alors des pathogènes [6] [7] [8].

Les entérobactéries sont responsables d'infections communautaires et nosocomiales. Leur porte d'entrée est le plus souvent urinaire ou digestive avec un risque de complications sévère (la première cause de choc septique). Elles peuvent être porteuses de mécanismes de résistance naturel ou acquis, et sont de plus en plus multi-résistantes. L'augmentation de la prévalence de ces souches multi-résistantes est une préoccupation majeure, imposant des mesures urgentes pour en prévenir l'émergence et la diffusion [6] [7] [8].

1. Caractères généraux et taxonomie

1.1. Taxonomie

La famille des entérobactéries est une vaste famille qui représente près des trois quarts des isolats d'un laboratoire de bactériologie [7]. Les espèces les plus couramment isolées en bactériologie médicale sont résumées dans le Tableau 1 :

Tableau I : Les principales espèces d'entérobactéries d'intérêt clinique [7].

Genre bactérien	Espèce bactérienne
<i>Escherichia</i>	<i>E. coli</i> , <i>E. elbertii</i> , <i>E. fergusonii</i> , <i>E. hermanii</i> et <i>E. vulneris</i> .
<i>Klebsiella</i>	<i>K. pneumoniae</i> , <i>K. oxytoca</i> , <i>K. ozaenae</i>
<i>Enterobacter</i>	<i>E. cloacae</i> , <i>E. aerogenes</i> , ...
<i>Citrobacter</i>	<i>C. freundii</i> , <i>C. koseri</i> , ...
<i>Proteus</i>	<i>P. mirabilis</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>P. penneri</i> , ..
<i>Providencia</i>	<i>P. rettgerii</i> , <i>P. stuartii</i> , <i>P. alcalifaciens</i> , ...
<i>Morganella</i>	<i>M. morganii</i>
<i>Serratia</i>	<i>S. marcescens</i>
<i>salmonella</i>	<i>S. enterica</i> , <i>S. bongorii</i>

1.2. Caractères structuraux

La structure de la paroi bactérienne est caractérisée par la présence d'un constituant essentiel, spécifique au monde bactérien, qui est le peptidoglycane. Sa proportion chez les bactéries à gram négatif est beaucoup plus minime que chez les bactéries à gram positif [7].

Le peptidoglycane confère à la bactérie sa forme et sa rigidité qui lui permet de résister aux différentes pressions intra cellulaires (surtout osmotique) [7].

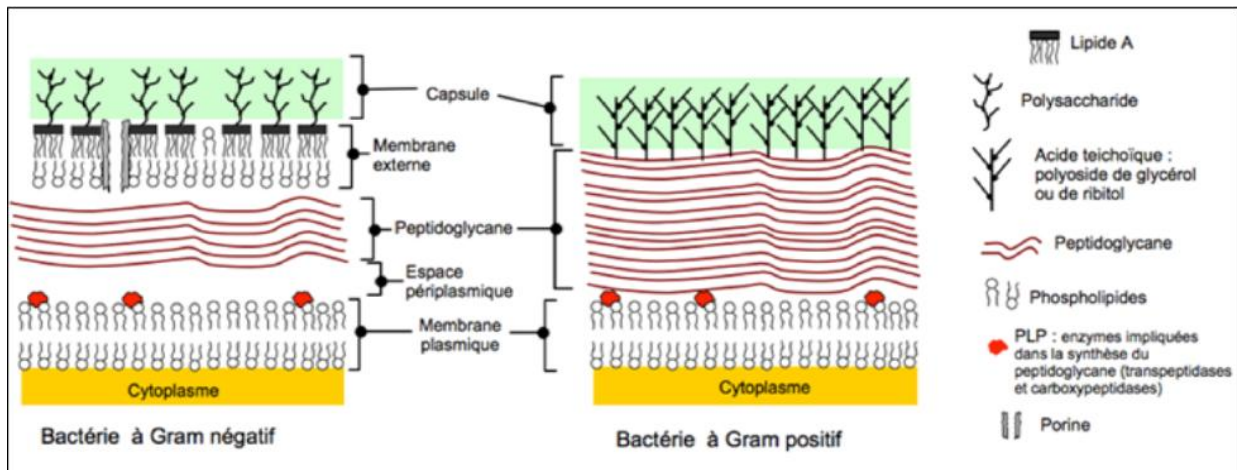


Figure 1 : Structure de la paroi bactérienne des bactéries à gram positif et gram négatif [8].

La paroi des bactéries à gram négatif contient un élément supplémentaire qui est la membrane externe entourant le peptidoglycane. Cette membrane est un élément très important dans la physiologie des BGN constituant une structure de résistance aux facteurs de défense de l'hôte. La partie interne de la membrane est essentiellement phospholipidique et la partie externe est majoritairement lipo-polysaccharidiques (endotoxines). Ils sont responsables du choc endotoxinique [7].

L'espace situé entre les deux membranes est l'espace péri plasmatique. Il contient donc le peptidoglycane et également de nombreuses enzymes telles que les β -lactamases [6].

Au niveau de la membrane plasmique sont ancrées les protéines liant les pénicillines (PLP), il s'agit de protéines dotées d'activités enzymatiques notamment la synthèse du peptidoglycane et sont inhibées par β -lactamines [6].

1.3. Caractères cultureux

L'ensemble des entérobactéries ne nécessitant pas de facteurs de croissance, pousse habituellement très aisément sur milieux ordinaires et sont aéro-anaérobies facultatives (sauf exception). La température optimale de croissance est généralement de 35 à 37°C avec une durée d'incubation optimale de 24h [7].

Sur milieux gélosés, les colonies d'entérobactéries sont généralement de 1 à 3 mm de diamètres, bombées, lisses et brillantes en plus de des dissociations entre variant : muqueux, lisse, rugueux. On note quelques exceptions : [7]

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

Klebsiella : colonies souvent très muqueuses, larges et luisantes.

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

1.4. Caractères biochimiques

Les caractères biochimiques des entérobactéries sont exploités en utilisant les milieux chromogènes et les galeries d'identification [6]. Les réactions vis-à-vis les réactifs contenus dans les milieux se fait en fonction de l'arsenal enzymatique de la bactérie permettant ainsi son identification [6].

On distingue les caractères biochimiques communs : ce sont les caractères présents chez toutes les entérobactéries, leur rôle est l'identification de la famille des entérobactéries au sein du monde bactérien. D'autres caractères peuvent être spécifiques et sont présents uniquement chez certaines espèces ce qui permet de différencier et d'identifier l'espèce [7].

Les principaux caractères biochimiques communs sont : [7]

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

2. Pathogénie

Les différents types d'infections causés par les entérobactéries sont occasionnés par des facteurs de virulence. Ces facteurs leur permettent d'atteindre leur site d'action et d'agir selon un mécanisme donné [8].

Généralement ces facteurs sont représentés par : [7]

- Facteurs d'adhésion bactériens aux épithéliums (pilis et fimbriaes) : ils permettent à la bactérie de reconnaître l'hôte et de se fixer aux tissus ou aux cellules.

- Enzymes détruisant les cellules et les tissus : Ils permettent l'invasion et la destruction tissulaire.

- Exotoxines : Toxines ayant un mode d'action spécifique (ex : entérotoxines). Elles provoquent une destruction et désorganisation du système immunitaire (choc endotoxinique : LPS des BGN).

- Présence de capsule : qui confère à la bactérie une protection et un échappement à la phagocytose par les macrophages (Ex: *Klebsiella*).

Les entérobactéries sont de 2 types :

2.1. Les pathogènes opportunistes

Ce sont les germes commensaux qui ne deviennent pathogènes que lorsqu'ils trouvent un terrain favorisant (sujet immunodéprimé par exemple) ou lorsqu'ils sortent de leur environnement et atteignent un site normalement stérile (exemple : *E. coli* dans les urines) [9].

2.2. Les pathogènes

Il s'agit de germes pathogènes qui ne sont présents chez l'homme qu'en cas d'infections.

- Les souches de salmonelles sont des bactéries pathogènes, à transmission oro-fécale, responsables des fièvres typhoïde et paratyphoïde, et d'infections intestinales. Elles appartiennent à deux espèces : *Salmonella enterica* et *Salmonella bongorii* [7].

- Le genre *Shigella* : comporte des bactéries entéro-invasives, capables de pénétrer dans les cellules épithéliales de la muqueuse et de s'y multiplier provoquant son inflammation [7].

- Le pouvoir pathogène des souches d'*E. coli* responsable d'infections intestinales dépend du type du sérotype, selon lui on distingue six pathovars entérovirulents :

Tableau II : Les différents *E. coli* pathovars avec leurs caractéristiques [10].

Pathovars	Caractéristiques cliniques	Pathogénie
Entéro-pathogènes (ECEP)	gastro-entérites ; diarrhée aiguë sévère et vomissements, peuvent être persistants	Facteurs d'adhérences localisées, des pilus formant des faisceaux
Entéro-invasifs (ECEI)	syndromes dysentériques ; diarrhées aqueuses ou dysenteries	invasion cellulaire, motilité intracellulaire et propagation de cellule à cellule
Entéro-toxinogènes (ECET)	syndromes cholériques ; diarrhées liquidiennes aiguës, parfois sévères.	grand nombre d'adhésine de fimbriale, d'entérotoxines thermostables et thermolabiles
Entéro-hémorragiques (ECEH)	diarrhées aqueuses et sanglantes, peuvent se compliquer par un syndrome hémolytique et urémique	la toxine « Shiga »
Entéro-aggrégatifs (ECEA)	diarrhées mucoïdes chroniques, souvent persistantes	Facteurs d'adhérences agrégatives via plusieurs fimbriae et autres toxines
A adhésion diffuse (ECAD)	mal décrit, diarrhées aqueuses chez l'enfant.	inconnue

3. Principaux tableaux cliniques

Les entérobactéries occasionnent des infections aiguës se manifestant par la survenue brutale d'un tableau clinique évocateur de sepsis de gravité variable [6]. La symptomatologie clinique dépend de la porte d'entrée qui conditionne le type d'infections : [6]

- Les infections urinaires : où les entérobactéries représentent la première cause (cystites, pyélonéphrites ou prostatites).

- Les infections digestives : caractérisées par une fièvre accompagnée par un syndrome diarrhéique au cours des salmonelloses, ou par un syndrome dysentérique au cours des shigelloses. Concernant *E. coli* le tableau clinique est de type diarrhéique dont le mécanisme est variable (toxinique, entéro-invasif, syndrome hémolytique et urémique ...).

- Les infections intra-abdominales : cholécystites, sigmoïdites, abcès intra-abdominaux, péritonites, abcès hépatiques ... Dans ce cas les entérobactéries sont le plus souvent associées à des bactéries de la flore commensales du tube digestif.

- Les pneumopathies : elles sont essentiellement rencontrées chez les patients âgés ou fragiles (bronchopneumopathie chronique, éthylisme).

- Les méningites néonatales ou liées aux soins.

- Les bactériémies : les entérobactéries ne constituent pas la cause principale, les plus souvent rencontrées sont *E. coli* et *K. pneumoniae*, et le tractus urinaire représente la porte d'entrée la plus fréquente. La porte d'entrée digestive est aussi importante surtout chez les patients immunodéprimés.

- Colonisations des plaies et des ulcérations chroniques (chez un patient diabétique les entérobactéries peuvent favoriser la surinfection d'un mal perforant plantaire).

- Les infections nosocomiales : surviennent préférentiellement chez les patients porteurs de lésions chroniques (uropathies, bronchopathies, plaies cutanées chroniques ...) et possèdent de portes d'entrée potentielles (sondes, cathéters, intubations ...).

4. Epidémiologie

Il s'agit de bactéries ubiquitaires retrouvées dans l'environnement et essentiellement au niveau de l'intestin de l'Homme (constitue 2/3 de la flore normale du tube digestif, avec 90% pour *Escherichia coli*) et de l'animal. La transmission peut être directe manu portée ou indirecte à travers des aliments ou d'eau contaminés [6].

Plusieurs facteurs peuvent favoriser l'infection par les entérobactéries à savoir le déséquilibre de la flore intestinale par les antibiotiques, l'existence d'une porte d'entrée surtout pour les patients hospitalisés (patient sondé, à cathéter ...), le péril fécal (surtout une mauvaise hygiène des mains) [6].

Escherichia coli est le pathogène le plus prévalent au cours des infections urinaires communautaires ou nosocomiales, et le fréquemment responsables d'infections digestives (sigmoïdites, diarrhées pour certains variants pathovar ...) [6].

E. coli comme *Klebsiella*, *Enterobacter* et *Serratia* sont fréquemment responsables des infections liées aux soins. *Shigella* et *Salmonella*, trouvées uniquement en cas d'infections, sont le plus souvent impliquées dans les infections coliques, rarement biliaires, vasculaires, ostéo-articulaires ... [6]

Les entérobactéries sont le plus souvent porteuses de mécanismes de résistances naturelles ou acquises. L'émergence de la résistance aux β -lactamines est préoccupante et fait parfois l'objet de mesures de surveillance et de contrôle spécifiques. La prévalence de cette résistance aux β -lactamines varie fortement selon le caractère communautaire ou lié aux soins, selon la prise récente d'antibiotiques et si le patient a séjourné récemment dans un pays où la résistance est prévalente [6].

Globalement, selon les données françaises de 2015, le taux de sensibilité d'*E.coli* en milieu communautaire est comme suit : 56 % pour l'amoxicilline, 73 % pour l'amoxicilline-acide clavulanique, 95 % pour la ceftriaxone. Mais les taux de résistances aux C3G ont augmenté de 1 à 5 % en 5ans, principalement à cause de l'émergence de souches productrices de BLSE [6].

II. β -lactamines

1. Généralités

Les β -lactamines représentent les antibiotiques les plus utilisés dans le monde entier à cause de leur large spectre et leur faible toxicité. Il s'agit de famille d'antibiotique, d'origine naturelle ou hémisynthétique, caractérisée par la présence dans leur structure d'un noyau β -lactame indispensable à l'activité antibiotique [11]. Ils possèdent des propriétés communes telles que : [11]

- La présence d'une fonction amide en alpha du carbonyle intracyclique.
- Molécules fragiles à l'hydrolyse enzymatique ou chimique.
- Molécules bactéricides agissant sur la paroi bactérienne.
- Peu toxique, possédant cependant un pouvoir allergisant important.

Duchesne, élève de l'école du service de santé militaire de Lyon (1874- 1912), dans sa thèse de médecine soutenue en 1897, « Contribution à l'étude de la concurrence vitale chez les micro-organismes. Antagonisme entre les moisissures et les microbes », avait déjà remarqué l'existence d'un antagonisme entre les moisissures et les bactéries : des cobayes ayant reçu un bouillon de culture de *penicillium glaucum* en même temps que des cultures très virulentes de bacille d'Eberth résistaient à l'infection microbienne alors que les cobayes témoins mouraient rapidement.

En 1928, Fleming (1881-1955), professeur de bactériologie à Londres, observa sur une boîte de Pétri, qui contenait une culture de staphylocoques et qui avait été contaminée accidentellement par une moisissure, que les colonies de staphylocoques situées à proximité de la moisissure avaient été lysées. Il identifia cette moisissure comme étant un *Penicillium* et réussit à préparer un « jus de moisissure » qu'il appela pénicilline.

Ce n'est qu'en 1940 qu'une équipe de chercheurs d'Oxford, Florey, Chain et Heatley, réussit à obtenir une pénicilline concentrée, partiellement purifiée et stable. Le premier cas de septicémie à staphylocoque fut traité en 1941 à Oxford.

Une fois déterminée la structure biochimique du noyau de base de toutes les pénicillines, il s'est avéré que toutes les pénicillines dérivent de l'acide amino-6-pénicillanique ; plaque tournante et point de départ de la synthèse des différentes β -lactamine, pour obtenir de nouvelles molécules possédant des propriétés bactériologiques et pharmacologiques encore plus intéressantes [11].

A cause de l'émergence de la résistance des germes aux pénicillines naturelles, devenant un problème majeur affectant l'ensemble des hôpitaux, on prépara ainsi des pénicillines résistantes aux pénicillinases du staphylocoque (méthicillines ,1960 ; oxacilline, 1962) et des pénicillines à large spectre actives sur les bactéries à Gram négatif comme l'ampicilline (1963) ou la carbénicilline (1970) [11].

La première céphalosporine d'origine naturelle a été isolée en 1945 par BROTZU à partir d'une culture de *Cephalosporium acrenium* et la céphalosporine C ; précurseur de synthèse des différentes céphalosporines [11].

L'acquisition de résistances à ces molécules stimula la recherche et la mise sur le marché de nouvelles molécules, le début été l'apparition des céphalosporines de troisième génération (céfotaxime, 1981), des carbapénèmes (imipénème, 1985) et des monobactames (aztréonam, 1986). En parallèle, de nouvelles pénicillines comme les uréidopénicillines (pipéracilline, 1981) et des associations à des inhibiteurs de β -lactamases voyaient le jour : amoxicilline-acide clavulanique en 1984, ampicilline-sulbactam en 1986 et pipéracilline-tazobactam en 1993 [11].

L'utilisation massive et parfois abusive des antibiotiques (des β -lactamines en particulier) associée à une mauvaise observance du traitement, en ambulatoire ou en milieu hospitalier, a modifié considérablement l'écologie bactérienne. Les résistances, de plus en plus fréquemment rencontrées chez les bactéries, représentent un véritable problème de santé public et parfois posent des impasses en thérapeutiques humaines. Cela augmente également le taux de mortalité, le coût et la qualité des soins au sein des hôpitaux. En effet, la bonne utilisation des β -lactamines est indispensable pour que cette famille d'antibiotique majeure garde toute sa place en thérapeutique [12].

Les β -lactamines agissent sur la synthèse du peptidoglycane (constituant majeur de la paroi bactérienne) en inhibant les protéines liant la pénicilline (PLP). Ces derniers possèdent une activité transglycosylase, transpeptidase et carboxypeptidase. L'unité de base du peptidoglycane est un disaccharide pentapeptide synthétisé dans le cytoplasme et constitué par des chaînes de N-acétyl glucosamine (NAG) et d'acide N-acétyl muramique (NAM) où est fixé un pentapeptide (L-alanine-D-glycine-L-lysine-D-alanine-D-alanine) [12].

Les β -lactamines présentent une analogie structurale entre le noyau β -lactame et le dipeptide terminal D-alanine-D-alanine du pentapeptide constitutif du peptidoglycane. Elles se comportent comme substrat suicide des PLP, se lient à leur site actif pour former un complexe précovalent, puis le cycle β -lactame s'ouvre pour former une liaison covalente irréversible avec la sérine de la poche catalytique des PLP avec formation d'un complexe pénicilloyl-enzyme covalent qui aboutit à l'inactivation du site actif de l'enzyme, provoquant une inhibition de la synthèse du peptidoglycane et l'arrêt de la croissance bactérienne [12].

L'effet bactéricide résulterait d'une activation dérégulée d'autolysines conduisant à la lyse bactérienne [12].

L'efficacité des β -lactamines est donc conditionnée par leur quantité au contact de la cible, leur affinité pour la cible et leur tolérance aux β -lactamases [12].

2. Classification

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

2.1. Pénicillines

Ce sont les dérivés de l'acide 6-amino-pénicillanique ayant dans leur structure un cycle thiazolidine. Elles peuvent être naturelles ou hémi synthétiques [11].

Pénicillines naturelles : [11]

- Pénicilline G ou benzyl pénicilline : molécule inactive par voie orale et elle n'est administrée donc que par voie injectable (IM +++, IV). La péni G possède un spectre d'action étroit actif surtout sur les streptocoques et pneumocoques.

- Pénicilline V ou phénoxy méthylpénicilline : l'ajout de l'oxygène rend la molécule stable en milieu aqueux et résiste en milieu acide, et donc administrable par voie orale. La Péni V a le même spectre que la Péni G.

Pénicillines semi synthétiques : [11]

- Pénicillines du groupe II ou du groupe M : le chef de file est la méthicilline, aujourd'hui abandonnée à cause de problème de toxicité. Groupe représenté par l'oxacilline et la flucloxacilline ; antibiotiques actifs sur les germes pénicillino résistant. Ce sont des antistaphylococciques majeurs.

- Aminopénicillines (pénicilline A) : le chef de file est l'ampicilline, molécule stable en milieu acide grâce à l'addition du groupe NH₂. En plus du spectre de la Péni G, l'ampicilline est active sur certains germes gram négatif notamment les entérobactéries. Sa biodisponibilité est mauvaise (40%), ce problème a été résolu par l'ajout d'un groupement hydroxyl OH

donnant naissance à l'amoxicilline : l'antibiotique le plus utilisé et le plus copié permettant d'atteindre une biodisponibilité > 90%.

- Uréidopénicillines : dérivés acétylés de l'ampicilline qui ont permis l'élargissement du spectre vers les grams négatifs en particulier les entérobactéries, *Pseudomonas* et *Proteus*. Représentés par la pipéracilline.

- Carboxypénicillines : caractérisés par la présence d'une fonction carboxyle supplémentaire, antibiotiques de spectre voisin des uréidopénicillines sans action par voie orale. Réservé à l'usage hospitalier. La molécule la plus utilisée est la ticarcilline.

- Amidinopénicillines : représentées par la mécillinam, elles s'écartent de la structure traditionnelle des pénicillines. Elles sont utilisées surtout dans les infections urinaires à germes sensibles.

2.2. Céphalosporines

Il s'agit de dérivés de l'acide 7-aminocéphalosporanique, le cycle thiazolidine des pénicillines est remplacé par un cycle dihydrothiazine (cycle à 6 carbones). Molécules plus actives que les pénicillines à usage principalement hospitalier [11].

La classification des céphalosporines consiste à les classer en génération selon leur spectre d'activité et leur ordre d'apparition : [11]

- Céphalosporines de 1ere génération (C1G) : elles cumulent le spectre des Pénis A et Pénis M couvrant les cocci à gram positif et quelques BGN. Elles sont actives sur le staphylocoque méthi-S.

- Céphalosporines de 2eme génération (C2G) : de spectre plus élargi que les C1G vers les entérobactéries, et *Haemophilus Pseudomonas*. Elles sont réservées à l'usage hospitalier.

- Céphalosporines de 3eme génération (C3G) : représentent les armes lourdes les plus puissantes des céphalosporines. Elles se caractérisent par une meilleure résistance aux β -lactamases par rapport aux C1G et C2G.

2.3. Analogues structuraux

Ces molécules sont de découverte fortuite, résultat des recherches sur les β -lactamines. On trouve essentiellement 3 groupes : [11]

- Inhibiteurs de β -lactamases : Il s'agit de substrat suicide dépourvue d'activité antibiotique propre, de structure voisines de celle des β -lactamines et capables de les protéger ; ils se fixent de manière irréversible sur β -lactamases en les bloquant permettant ainsi aux β -lactamines d'agir. Trois substances sont utilisées : Acide clavulanique , Sulbactam, Tazobactam.

- Thiénamycines : ce sont les carbapénèmes (imipénème, méropénème et ertapénème). Des dérivés très intéressants à activité antimicrobienne très puissante. Utilisés comme derniers recours dans les infections sévères nosocomiales dues aux germes multirésistants (par exemple les BLSE résistantes aux C3G).

- Monobactames : les dérivés naturels sont peu actifs, un dérivé hémi synthétique s'est révélé intéressant : l'aztréonam. Antibiotique à spectre étroit actif sur les BGN, indiqué dans les infections à entérobactéries et le *Pseudomonas*.

3. Résistance des entérobactéries aux β -lactamines

Une souche bactérienne est dite résistante à un antibiotique donné quand elle est capable de se développer en présence d'une concentration de cet antibiotique notamment plus élevée que celle qui inhibe le développement de la plupart des souches appartenant à la même espèce bactérienne [13].

3.1. Mécanisme de résistance

Les bactéries peuvent acquérir une résistance aux antibiotiques par différents mécanismes. La connaissance des mécanismes biochimiques de la résistance aux antibiotiques présente plusieurs avantages ; Elle permet de comprendre la résistance croisée entre les antibiotiques d'une même famille ou de familles voisines, elle permet aussi de synthétiser de nouvelles molécules capables d'échapper à ces mécanismes de résistance et d'agir efficacement.

Cette résistance peut avoir lieu soit par des mutations géniques de novo, soit par

transfert horizontal d'éléments génétiques mobiles. Par conséquent, les cibles des médicaments peuvent être modifiées, des enzymes capables d'inactiver l'antibiotique peuvent être exprimées et les systèmes d'efflux peuvent surexprimés [13].

En ce qui concerne la résistance des entérobactéries aux β -lactamines quatre principaux mécanismes ont été individualisés pour expliquer la résistance des entérobactéries aux β -lactamines, ils sont classés comme suit : [13]

Résistance non enzymatique :

- Diminution de la perméabilité de la membrane externe :

Chez les bactéries à Gram négatif, la pénétration des β -lactamines, molécules hydrophiles, à travers la membrane externe constituée de phospholipides s'effectue à travers les porines qui sont des canaux protéiques. La sensibilité aux β -lactamines dépend du nombre de porines fonctionnelles. L'altération des porines par mutation est à l'origine de résistances acquises aux β -lactamines, soit par une modification structurale d'une des porines essentielles, soit par une diminution quantitative des porines, qui est la situation la plus fréquente. Cependant ce mode de résistance n'affecte pas les bactéries à Gram positif du fait de l'absence de membrane externe [13].

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

Ce type de résistance, plus fréquent chez les bactéries à Gram positif, peut être à l'origine soit des mutations au niveau des gènes chromosomique des PLP normales ou l'acquisition de gènes étrangers codant pour des PLP ayant peu d'affinité pour les β -lactamines [7]. Certaines bactéries peuvent modifier la structure du site de fixation de l'antibiotique de telle manière que cette cible continue à jouer son rôle cellulaire normal mais ne puisse plus fixer l'antibiotique [13].

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

Les pompes d'efflux sont des transporteurs membranaires assurant aux bactéries un rôle important dans l'élimination de déchets métaboliques endogènes et l'exportation de produits cellulaires tels que les toxines bactériennes. Elles permettent également d'empêcher

l'accumulation intracellulaire de l'antibiotique et assurent ainsi la résistance bactérienne à ce même antibiotique. Ces pompes peuvent conférer une résistance vis-à-vis d'une seule classe d'antibiotiques ou une multi-résistance vis-à-vis de plusieurs classes d'antibiotiques (le cas fréquent). Chez les bactéries à Gram négatif, les pompes d'efflux sont constituées de trois principaux composants protéiques : [13]

- Transporteur inséré dans la membrane cytoplasmique (la pompe).
- Protéine dans la membrane externe.
- Protéine de liaison périplasmique qui relie entre elles les deux autres protéines.

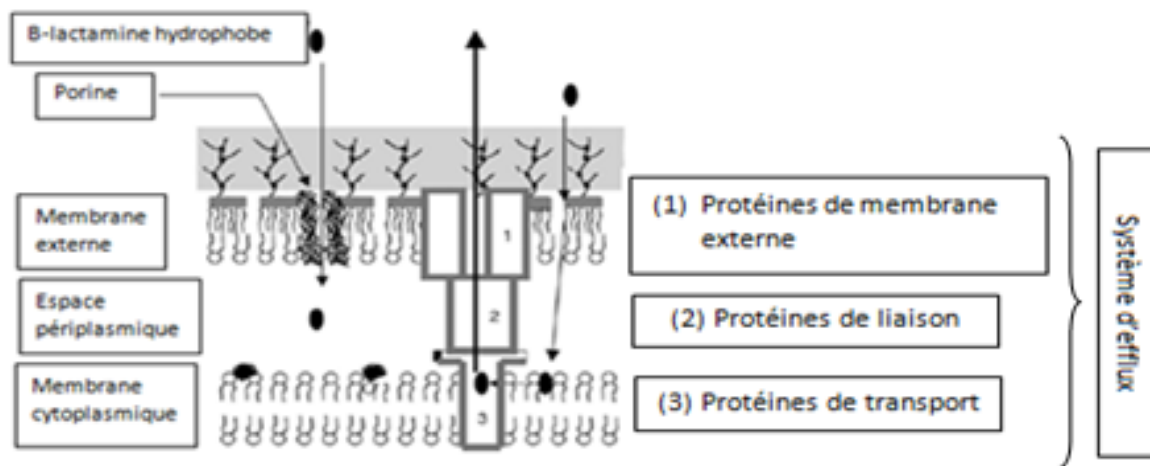


Figure 2 : Schéma de Pompe d'efflux chez un bacille à Gram Négatif [13].

Résistance enzymatique :

Par production des β -lactamases, groupe hétérogène d'enzymes d'origine bactérienne capables d'inactiver les β -lactamines il s'agit du mécanisme de résistance des entérobactéries aux β -lactamines le plus répandu. La première β -lactamase bactérienne reportée était une céphalosporinase AmpC identifiée à partir d'*Escherichia coli* en 1940 [13]. L'une des enzymes les plus importantes sont les BLSE qui seront plus détaillées au cours de ce travail.

3.2. Résistance naturelle

C'est la résistance de toutes les souches d'une même espèce bactérienne à un antibiotique donné. Elle correspond à l'existence d'un ou de plusieurs mécanismes de résistance innés, héréditaires et transmissibles verticalement à la descendance. Ce type de résistance détermine le phénotype sauvage d'une espèce vis-à-vis d'un antibiotique [7].

Grâce à cette résistance les entérobactéries sont classées dans des groupes en fonctions de leur mécanisme de résistance et leur profil de sensibilité : [7]

Tableau III : Classification des entérobactéries selon leur mécanisme de résistance naturelle aux β -lactamines [7].

Groupe	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4
Principaux germes	<i>E.coli</i> Proteus mirabilis Salmonella Shigella	Klebsiella Citrobacter koseri	Enterobacter Serratia Morganella Providencia Citrobacter freundii	Yersinia
Mécanisme de résistance naturelle	Absence de β -lactamase	Pénicillinase de bas niveau	Céphalosporinase de bas niveau	Pénicillinase + céphalosporinase
Phénotypes de résistance aux différentes classes de B-lactamines				
Aminopénicillines (amoxicilline)	S	R	R	R
Aminopénicillines + inhibiteur de β-lactamase (AMC)	S	S	R	R
Carboxypénicillines (ticarcilline)	S	R	S	R
Uréidopénicillines (pipéracilline)	S	I/R	S	I/R
C1G (céfalotine)	S/I	S	R	R
C3G (céfotaxime)	S	S	S	S
Carbapénèmes (imipénème)	S	S	S	S

E.coli : Escherichia coli AMC : Amoxicilline + acide clavulanique C1G : céphalosporine de 1ere génération C3G : céphalosporine de 3ere génération S : sensible
I : intermédiaire R : résistant

D'autres mécanismes de résistance dits acquis peuvent s'ajouter à la résistance naturelle, le principal facteur de risque est l'exposition aux antibiotiques à large spectre associée à une mauvaise observance de traitement [7].

3.3. Résistance acquise

La résistance acquise correspond à la résistance à un antibiotique donné pour une souche bactérienne appartenant à une espèce naturellement sensible au même antibiotique. Cette forme de résistance résulte de l'acquisition d'un ou de plusieurs mécanismes de résistance qui déterminent un phénotype différent du phénotype sauvage. Elle peut être transmise horizontalement d'une bactérie à une autre, de la même espèce ou d'espèces différentes [7].

Les phénotypes de résistance acquise majoritaires sont présentés dans le Tableau 4.

Tableau IV : Phénotypes de résistance acquise des entérobactéries aux β -lactamines [7].

	Pénicillinase de bas niveau	Pénicillinase de haut niveau	Pénicillinase résistante aux inhibiteurs	Céphalosporinase de bas niveau	Céphalosporinase de haut niveau	BLSE	Carbapénèmes
Aminopénicillines (amoxicilline)	R	R	R	R	R	R	R
Aminopénicillines + inhibiteur de β-lactamase (AMC)	S	I/R	R	R	R	I/R	R
Carboxypénicillines (ticarcilline)	R	R	R	S	R	R	R
C1G (céfalotine)	S	R	S	R	R	R	R
C3G (céfotaxime)	S	S	S	S	R	R	R
Carbapénèmes (imipénème)	S	S	S	S	S	S	R

AMC : Amoxicilline + acide clavulanique C1G : céphalosporine de 1ere génération
 C3G : céphalosporine de 3ere génération BLSE : β -lactamase à spectre élargi S : sensible
 I : intermédiaire R : résistant

III. BLSE

L'émergence de bactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (BLSE), en particulier *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*, est désormais une préoccupation essentielle pour le développement de thérapies contre les infections bactériennes. Les BLSE se composent de trois grands groupes génétiques : les types TEM (isolé à partir d'une souche d'*E.coli* chez un patient nommé Temoneira), SHV (pour Sulfhydryl variable) et CTX-M (pour cefotaxime - Munich). Les infections nosocomiales dues à des souches de *K. pneumoniae* productrices de TEM et de SHV ont été fréquemment documentées jusqu'à la fin des années 1990 [14].

1. Définition

Les β -lactamases à spectre élargi, groupe hétérogène d'enzymes bactériennes à médiation plasmidique présentant une affinité augmentée pour diverses β -lactamines [15], sont généralement définies comme des enzymes qui confèrent une résistance contre les pénicillines, les céphalosporines de première, deuxième et troisième générations et à l'aztréonam en hydrolysant ces antibiotiques par l'ouverture du cycle β -lactame, et sont inhibées par les inhibiteurs de la β -lactamase [14]. Les carbapénèmes et la céphamycine (cefoxitine) restent efficaces contre les souches productrices de BLSE [4]. La présence de BLSE est fréquemment associée à la résistance aux fluoroquinolones [2].

Elles sont induites soit par des plasmides (le plus fréquent) et donc transmissible à d'autres bactéries, soit par la mutation du génome naturel. La majorité des BLSE sont le résultat de mutations génétiques de β -lactamases naturelles non transmissibles en dehors d'une épidémie bactérienne, en particulier de TEM-1, TEM-2 et SHV-1. Elles sont très actives contre les pénicillines et moyennement actives contre les céphalosporines de première génération. Les mutations génétiques à l'origine des BLSE élargissent le spectre de ces enzymes et touchent également les céphalosporines de troisième génération (ceftazidime et cefotaxime) et les monobactames (aztréonam) [2].

2. Historique

Différents groupes de BLSE, classés selon leurs séquences d'acides aminés, ont été décrits et la plupart d'entre eux ont été reconnus pour la première fois en Europe (tableau 5) [16].

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

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

ND, not determined.

^aAmino-acid sequence homology (%).

^bDate of publication.

^cIsolation date.

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

La première BLSE a été détectée en Allemagne en 1983, parmi différents isolats d'entérobactéries récupérés sur des patients hospitalisés dans des unités de soins intensifs (USI). Il a été reconnu par les souches productrices une résistance anormale au céfotaxime et à la ceftazidime, transférable par conjugaison. Ces isolats avaient une variante du SHV-1 classique avec un seul changement d'acide aminé, et cela a été appelé SHV-2. Très peu de

temps après, en France, en 1984, des isolats de *Klebsiella pneumoniae* de phénotype identique ont été détectés dans différents hôpitaux et, dans ce cas, une variante de la TEM-2 à large spectre a été identifiée. Cette enzyme d'abord été nommée CTX-1 et plus tard TEM-3. Il a deux substitutions d'acides aminés par rapport à l'enzyme parentale. Comme pour SHV-2, le phénotype correspondant associé à cette enzyme était également transférable par conjugaison [16].

Différentes épidémies ont depuis été signalées et de nouvelles variantes BLSE des deux groupes ont été identifiées en Europe et dans d'autres zones géographiques. Les enzymes BLSE TEM et SHV sont distribuées dans le monde entier, avec plus de 160 et 100 variantes respectivement reconnues. Ils ont été associés à des espèces d'*Enterobacteriaceae*, principalement *K. pneumoniae* et *Enterobacter spp* récupérés de patients en USI, et plus récemment avec *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii* [16].

En 1989, presque simultanément en Allemagne et en Argentine, puis en France et en Italie, une nouvelle famille BLSE a été reconnue. Il a été nommé CTX-M, car la plupart des enzymes de cette famille confèrent une résistance principalement au céfotaxime plutôt qu'à la ceftazidime [16].

Les BLSE CTX-M ont depuis été détectées dans de nombreuses espèces d'entérobactéries. Maintenant, au moins 65 variants de CTX-M ont été enregistrés et sont regroupés en cinq groupes différents selon leurs séquences d'acides aminés. La figure 3 illustre l'évolution de la dissémination des souches productrices de BLSE de type CTX- M dans le monde entre 2001 et 2005 [16].

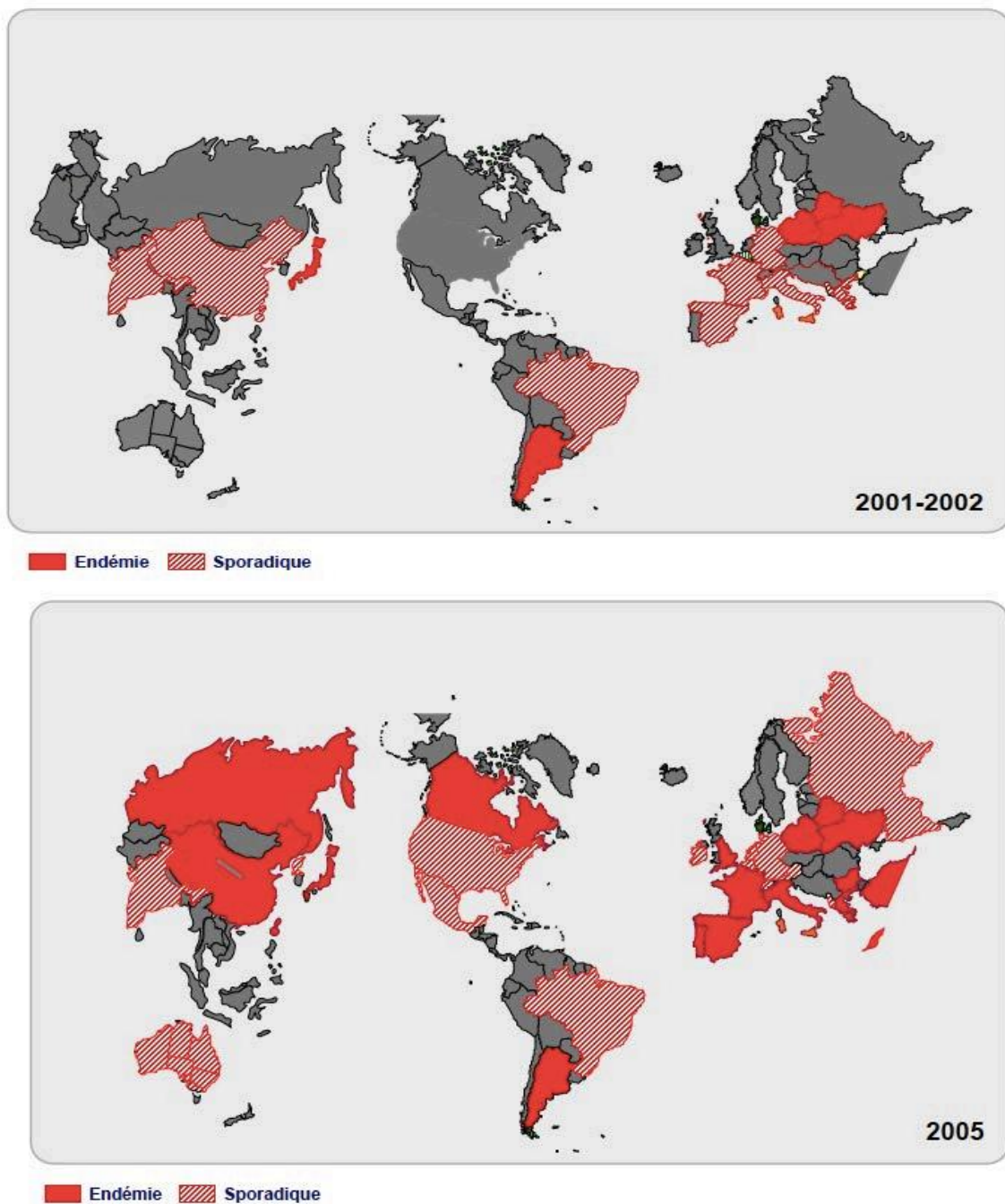


Figure 3 : Dissémination des souches de BLSE de type CTX- M dans le monde entre 2001 et 2005 [16].

Source : Recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination ; Rapport du HCSP. Février 2010.

3. Classification

Il existe deux méthodes de classification généralement acceptées pour les BLSE. Le plus connu a été développé par Bush, Jacoby et Medeiros (Bush et al. 1995). Ce schéma est basé sur la structure moléculaire et les schémas antérieurs. Selon le schéma de Bush, Jacoby et Medeiros, les β -lactamases sont divisées en quatre groupes comme indiqué dans le tableau 6 [4]. Le premier schéma, introduit par Ambler (Ambler et al. 1991), qui est également largement utilisé, est présenté dans le tableau 6 aussi [4].

Tableau VI : Classification des β -lactamases [4].

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

3.1. Classification moléculaire d'Ambler

Selon ce système de classification, il existe quatre grandes classes (A, B, C et D) de β -lactamase ; ce schéma est basé sur l'homologie des protéines, c'est-à-dire la similarité de

séquence et non sur les caractéristiques phénotypiques. En outre, les β -lactamases des classes A, C et D sont appelées sérine β -lactamases. En revanche, les enzymes de classe B sont des métallo- β -lactamases [15].

La plupart des BLSE sont de classe moléculaire A, à l'exception des enzymes de type OXA (qui sont des enzymes de classe D) [15].

3.2. Schéma de classification Bush-Jacoby-Medeiros (traditionnel) ou fonctionnelle

Il est basé sur les similitudes fonctionnelles (profil de substrat et d'inhibiteur), ce système comporte quatre groupes principaux et plusieurs sous-groupes. Cette classification est plus spécifique au laboratoire de diagnostic et cliniquement pertinente [15].

- Céphalosporinases du groupe 1: Ce groupe appartient à la classe moléculaire C, qui est codée sur les chromosomes des entérobactéries et de quelques autres organismes. Évidemment, ils sont plus actifs sur la céphalosporine que la benzylpénicilline et sont généralement résistants à l'inhibition par l'acide clavulanique et sont également actifs sur les céphamycines, comme la céfoxitine [15].

- Groupe 2 β -lactamases sérine : Ce groupe représente le plus grand groupe de β -lactamases, appartient à la classe moléculaire A et D reflétant les gènes d'origine TEM et SHV. Ces groupes appelés groupes fonctionnels, en raison de leurs mécanismes hydrolytiques. Plus précisément, ce groupe comprend les pénicillinases, les céphalosporinases et qui sont inhibées par l'acide clavulanique [15].

- Métallo- β -lactamases du groupe 3 (MBL): Un groupe unique de β -lactamases sous des formes structurelles et fonctionnelles. Il est généralement retrouvé en association avec une deuxième ou une troisième β -lactamase dans des isolats cliniques. De manière remarquable, elles diffèrent structurellement des autres β -lactamases par leur exigence d'un ion zinc sur le site actif. Sur le plan fonctionnel, ils se distinguaient principalement par leur capacité à hydrolyser les carbapénèmes, mais certaines β -lactamases sérine ont maintenant également acquis cette capacité. A l'opposé des β -lactamases sérine, les métallo- β -lactamases (MBL) ont une faible affinité ou capacité hydrolytique pour les monobactames et ne sont pas inhibées par l'acide clavulanique ou le tazobactam. Au lieu de cela, ils sont inhibés par des chélateurs

d'ions métalliques tels que l'EDTA [15].

- β -lactamases du groupe 4 : ce groupe n'est pas entièrement caractérisé et catégorisé. Par conséquent, ces enzymes peuvent être incluses dans l'un des groupes enzymatiques existants. De plus, ce groupe contient des pénicillinases qui ne sont pas inhibées par l'acide clavulanique et n'appartiennent à aucune de la classe moléculaire correspondante [15].

4. Epidémiologie

Jusqu'à la fin des années 90, la plupart des BLSE détectés étaient de type SHV et TEM ; les isolats exprimant ces enzymes étaient presque associés à des flambées nosocomiales, principalement dans les USI, et il était très rare qu'ils soient associés à des infections acquises dans la communauté [17].

Les BLSE ont été initialement détectés en Europe de l'Est et en Amérique du Sud, puis disséminés dans le monde entier. Jusque dans les années 1990, le principal producteur de BLSE était *K. pneumoniae* [18]. Le nombre d'isolats d'*E. coli* producteurs de BLSE a considérablement augmenté au cours du 21^e siècle. Une base de données de surveillance mondiale récente, collectée en Europe, en Amérique du Nord et du Sud et en Asie, a montré que les fréquences de détection des isolats de *K. pneumoniae* et d'*E. coli* producteurs de BLSE étaient respectivement de 7,5 à 44% et de 2,2 à 13,5% [14].

La prévalence des isolats producteurs de BLSE a augmenté dans une plus grande mesure, en particulier en Asie que dans d'autres régions. Une étude menée en 2007 a montré que la fréquence des isolats de *K. pneumoniae* et d'*E. coli* producteurs de BLSE dépassait 30% dans les populations bactériennes. Des données d'une institution au Japon ont montré que le taux de détection des isolats d'*E. coli* augmentait en premier, suivi d'une augmentation des taux de détection des isolats de *K. pneumoniae* et *P. mirabilis*. Ces données suggèrent que *K. pneumoniae*, ainsi que *E. coli*, ont été d'importants producteurs de BLSE même au cours des dernières années (figure 4) [14].

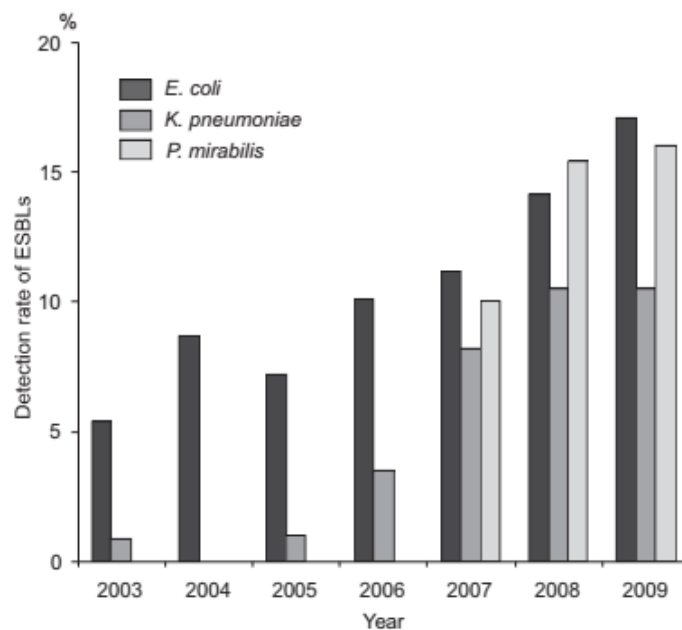


Figure 4 : Fréquences des germes producteurs de BLSE à l'hôpital Hara-Sanshin de Fukuoka (Japon) [19].

Dans l'analyse des géotypes BLSE, TEM et SHV ont été principalement observés jusque dans les années 1990, et il a été le plus souvent rapporté que les souches de *K. pneumoniae* productrices de SHV présentaient une dissémination clonale dans les hôpitaux. Dans certains cas, SHV a été trouvé dans des isolats exprimant d'autres types de BLSE, tels que TEM et CTX-M [14].

Au milieu des années 2000, il a souvent été signalé que le nombre de BLSE type CTX-M détectés était en augmentation, que le principal vecteur était *E. coli*, et que la plupart de ces souches avaient été communautaires et non pas nosocomiales. La plupart d'entre elles étaient isolées au niveau des infections des voies urinaires [14].

Il a été indiqué que divers BLSE de type CTX-M se sont répandus dans le monde entier et que des sous-groupes spécifiques de CTX-M ont été caractérisés dans différentes zones géographiques. En revanche, les BLSE CTX-M-15, qui appartiennent au groupe CTX-M-1, ont été retrouvées dans le monde entier [14]. Une répartition globale des BLSE type CTX-M et quelques ses sous-types est montrée dans la figure 5 : [19]

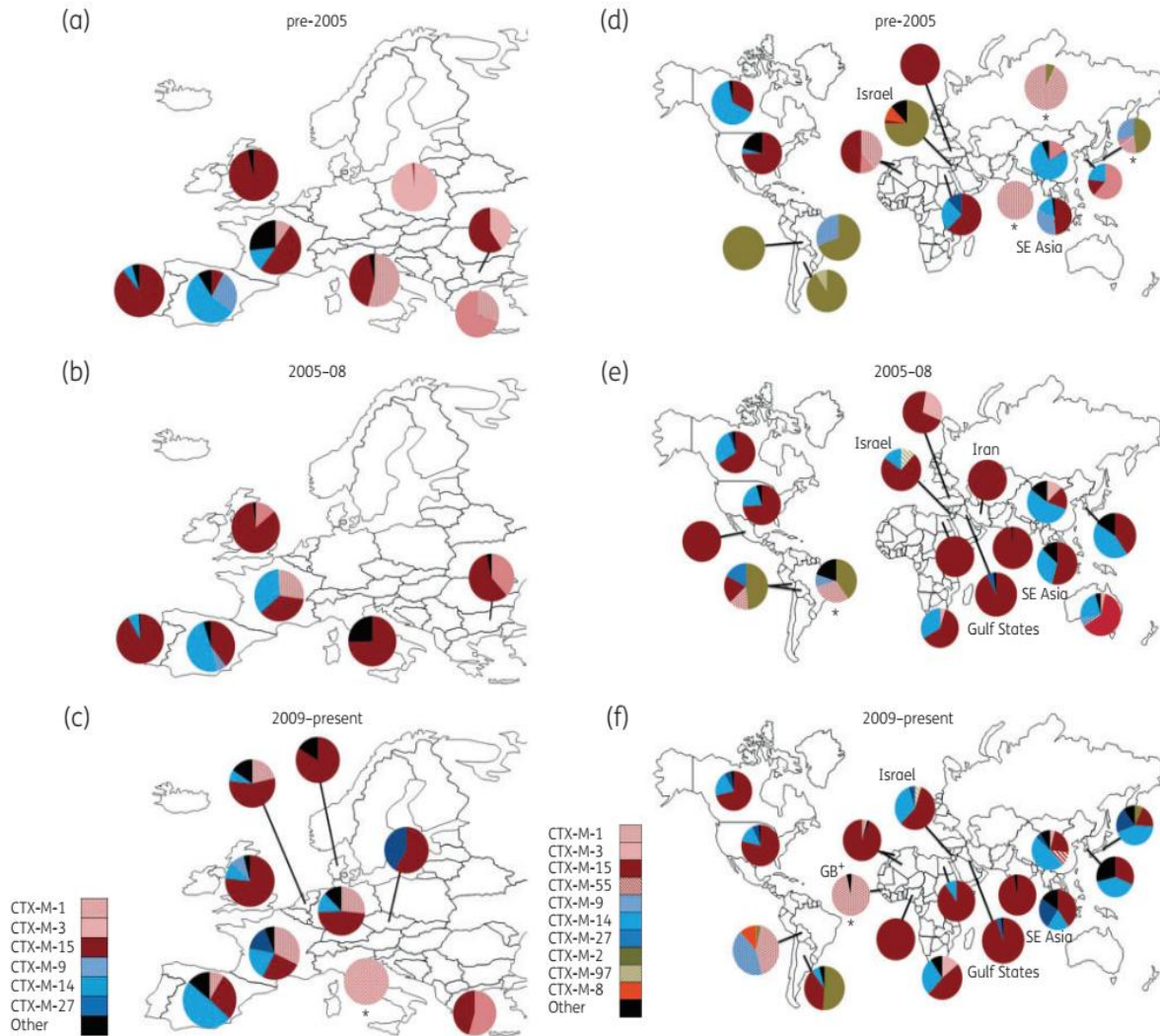


Figure 5 : Répartition globale des BLSE type CTX-M et quelques ses sous-types.

(a, b, c) L'évolution du CTX-M sur trois périodes pour l'Europe (les données comprennent à la fois les isolats hospitaliers et communautaires). Un astérisque indique que, pour ces zones, seul le groupement CTX-M a été effectué et ceux-ci n'ont pas été subdivisés en géotypes. Remarque: de nombreux pays n'ont pas de données publiées pour certaines périodes. Les différents couleurs représentent les groupes CTX-M: rouge, groupe 1; bleu, groupe 9. (d, e, f) L'évolution du CTX-M sur trois périodes pour le reste du monde (les données comprennent à la fois les isolats hospitaliers et communautaires). Un astérisque

indique que, pour ces zones, seul le groupement CTX-M a été effectué et ceux-ci n'ont pas été subdivisés en géotypes. Remarque: de nombreux pays n'ont pas de données publiées pour certaines périodes. L'Asie du Sud-Est (SE) comprend le Cambodge, l'Indonésie, la Malaisie, les Philippines, Taïwan et le Vietnam. Les États du Golfe comprennent le Koweït, l'Arabie saoudite et les Émirats arabes unis. Les données pour l'Australie et la Nouvelle-Zélande sont combinées. GB : Guinée-Bissau. Les différentes couleurs représentent les groupes CTX-M: rouge, groupe 1; vert, groupe 2; orange, groupe 8/25; bleu, groupe 9 [19].

Les figures 6 et 7 ci-dessous donnent des exemples de dissémination des germes résistants aux C3G en Europe : [4]

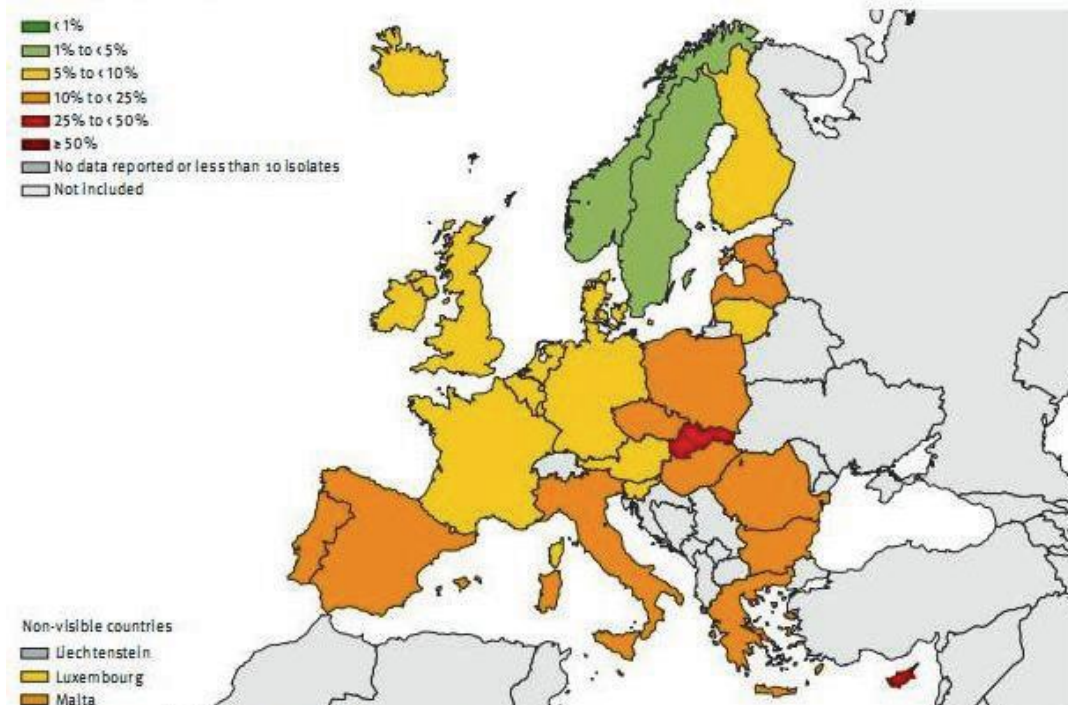


Figure 6 : Pourcentage (%) d'isolats d'E. coli invasifs résistants aux C3G, UE / EEE, 2011 [4].

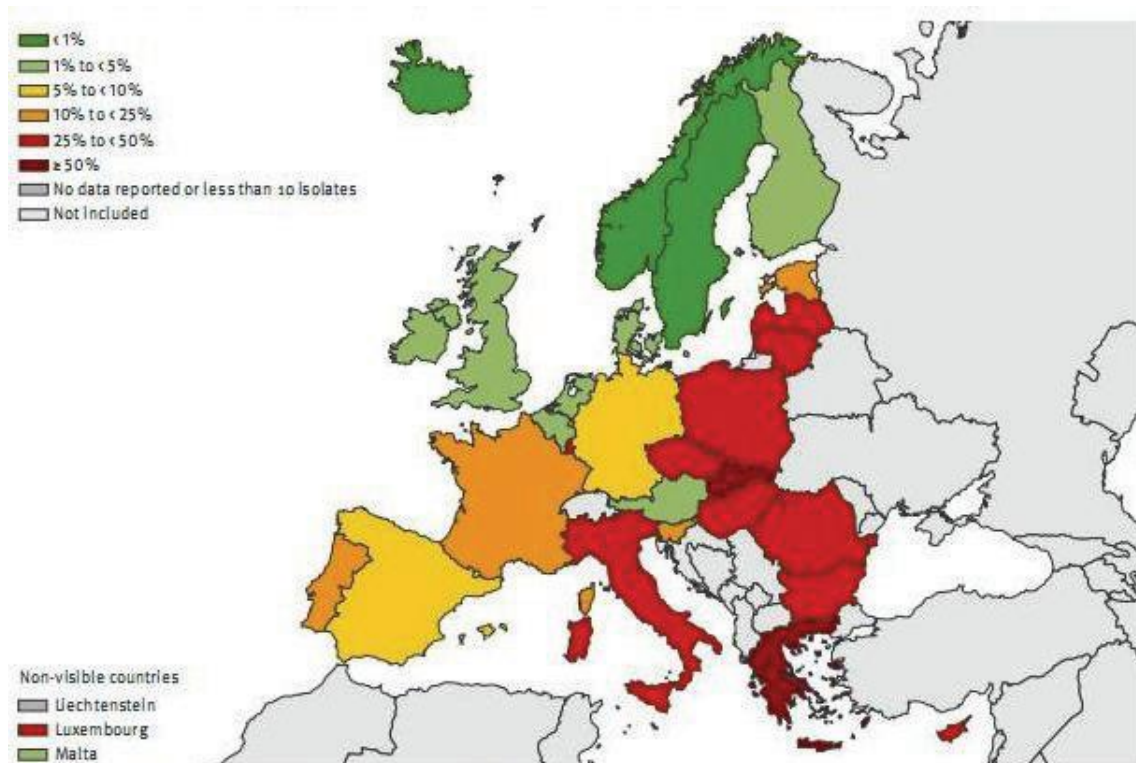


Figure 7 : Pourcentage (%) d'isolats de *K. pneumoniae* invasifs résistants aux C3G, UE / EEE, 2011 [4].

En ce qui concerne la prévalence des entérobactéries productrices de BLSE dans l'Afrique, Une certaine attention a été accordée à ce sujet dans différents pays d'Afrique au niveau communautaire et en milieu hospitalier, mais un manque d'informations compilées persiste toujours [15]. Un article de synthèse a résumé quelques les données sur la prévalence des entérobactéries BLSE sur le continent africain et le gène qui sont communs dans un pays spécifique : [15]

- Égypte: la prévalence des entérobactéries productrices de BLSE varie de 11 à 42,9 % à la fois dans les échantillons hospitaliers et communautaires dans lesquels le gène de classe A a été principalement isolé et le génotype CTX-M semble être le type le plus courant [20].

- Algérie : différentes études pour enquêter sur les échantillons bactériens ont été mené au sein des hôpitaux algériens. Une d'elles a pu indiquer que la prévalence des d'entérobactéries productrices de BLSE a été trouvée entre 16,4 et 99%, dont les BLSE de classe A étaient les plus courantes et présentaient le plasmide codant AmpC (pAmpC) [15].

- Maroc : Différents groupes BLSE ont été identifiés dans les milieux communautaires et hospitaliers et les groupes BLSE les plus courants dans les échantillons communautaires étaient les BLSE de classe A et D. La prévalence des entérobactéries productrices de BLSE a été trouvée entre 1,3 et 7,5% en milieu communautaire et 20% en milieu hospitalier, dont les gènes CTX-M étaient les plus répandus dans ce domaine [21].

5. Aspects génétiques

La plupart des BLSE dérivent par mutations de β -lactamases connues depuis longtemps comme TEM-1, TEM-2 ou encore SHV-2. On rencontre également d'autres familles d'enzymes comme les CTX-M décrites au début des années 1990 [22].

Chez les familles TEM et SHV, seul un petit nombre de mutations ponctuelles au sein du gène est responsable du phénotype BLSE. Celles-ci vont entraîner une modification du site actif de l'enzyme aboutissant à une modulation de l'activité de la β -lactamase pouvant s'exprimer de façon variable selon le type d'enzyme vis-à-vis des différentes C3G alors que les carbapénèmes (imipénème, méropénème et ertapénème) conservent généralement leur activité. Chez les CTX-M, par contre, la capacité à hydrolyser les C3G est intrinsèque et n'est pas la résultante de mutations d'une enzyme ancestrale. Au niveau phénotypique, l'action de cette famille d'enzymes s'exerce essentiellement vis-à-vis du céfotaxime alors que les CMI de la ceftazidime sont peu affectées [23].

- TEM : la substitution d'acides aminés en un nombre restreint de positions va être responsable de l'apparition de nouvelles enzymes entraînant un phénotype BLSE, par exemple la modification du glutamate en lysine en position 104, de l'arginine en sérine ou histidine en position 164, ou encore de la glycine en sérine en position 238 et du glutamate en sérine en position 240. En effet, la combinaison de ces changements d'acides aminés entraîne diverses modifications de la structure de la β -lactamase qui devient ainsi capable d'hydrolyser les C3G [22].

- SHV : Chez de nombreuses souches bactériennes, le gène SHV est intégré au chromosome bactérien [24]. Bien que l'on suppose que le gène codant pour SHV-1 fasse partie d'un transposon, ceci n'a jamais été formellement démontré [25]. Contrairement aux β -

lactamases de type TEM, il existe relativement peu de mutants de SHV. De plus, le nombre des mutations ponctuelles est également beaucoup plus réduit. En effet, la plupart des variants sont caractérisés par la présence d'une glycine en position 238 au lieu d'une sérine. Certains variants dérivés de SHV-5 possèdent également un glutamate à la place d'une lysine en position 240 [22].

Il est intéressant de noter que ces deux mutations se rapprochent de celles observées dans la famille TEM. Le résidu sérine en position 238 est capital pour l'hydrolyse active de la ceftazidime alors que le résidu lysine l'est pour le céfotaxime [22].

- **CTX-M** : De nouvelles enzymes non-TEM et non-SHV responsables d'un phénotype BLSE ont été décrites ces dernières années. Parmi celles-ci, la famille CTX-M décrite dès 1989 hydrolysant préférentiellement le céfotaxime. Ces enzymes ne sont pas très proches des TEM et SHV mais partagent cependant 40 % d'homologie avec ces dernières [26]. Il semblerait que les CTX-M dérivent par transfert horizontal et mutation des β -lactamases chromosomiques AmpC de *Klyuvera georgiana* possédant 99 % d'homologie avec cette famille d'enzymes [27]. À l'heure actuelle, plus de 20 CTX-M ont été décrites et sont retrouvées préférentiellement chez *Salmonella typhimurium*, *E. coli* et *K. pneumoniae*. Les CTX-M peuvent être divisées en 4 groupes selon leur séquence protéique comme le montre le tableau 7 [22], [28].

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

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

6. Identification

Historiquement, l'expression phénotypique des premières BLSE posait problème en raison d'une expression insuffisante de la résistance aux C3G par rapport à la concentration critique proposée à l'époque [29].

Plusieurs méthodes pour l'identification phénotypique des BLSE ont été décrites dans la littérature, on peut citer :

- Test de dépistage : Cette méthode est basée sur la mise en contact du germe avec une céphalosporine indicatrice et interpréter par la suite le diamètre d'inhibition autour du disque (céfotaxime, ceftriaxone et ceftazidime sont les plus utilisés). Les souches BLSE s'avèrent résistantes [15].

- Méthode des disques combinés : Plusieurs fabricants ont développé des tests de détection des BLSE basés sur cette méthode. Son principe est basé sur la mesure de la zone d'inhibition autour d'un disque de céphalosporine et autour d'un disque de la même céphalosporine plus clavulanate. Selon le type de disque, une différence ≥ 5 mm entre les deux diamètres est considérée comme indiquant la production de BLSE [30]. Le test est facile à réaliser et son interprétation est simple. La sensibilité et la spécificité de cette méthode ont été rapportées pour la première fois à 96% et 100%, respectivement [31].

- Méthode automatisée : plusieurs automates existent :

Le test VITEK 2 BLSE (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France) est basé sur l'évaluation simultanée de l'activité antibactérienne du céfépime, du céfotaxime et de la ceftazidime, mesurée seule ou en présence de clavulanate. Ce test repose sur des puits de cartes contenant 1,0 mg/L de céfépime, ou 0,5 mg/L de céfotaxime ou de ceftazidime, seuls ou associés à 10 ou 4 mg/L de clavulanate, respectivement. Après inoculation, les cartes sont introduites dans la machine VITEK 2, et pour chaque antibiotique testé, la turbidité est mesurée à intervalles réguliers. La réduction proportionnelle de la croissance dans les puits contenant une céphalosporine associée au clavulanate est ensuite comparée à celle obtenue par la céphalosporine seule et est interprétée comme BLSE positive ou négative à travers un système expert informatisé (Advanced Expert System) [30].

Le test automatisé Phoenix ESBL (Becton Dickinson, Sparks, MD, USA) repose également sur la réponse de croissance à des céphalosporines à spectre élargi sélectionnées. Ce test est composé de cinq puits contenant chacun une céphalosporine seule ou en association avec de l'acide clavulanique (cefpodoxime, ceftazidime, ceftazidime avec acide clavulanique, céfotaxime avec acide clavulanique et ceftriaxone avec acide clavulanique). Dans ce système, les résultats sont également interprétés à travers un système informatisé [30].

- Le E-test® spécifique pour la détermination de la production des BLSE : Ce sont des bandelettes mises au point systématiquement pour la détection de la production de BLSE par les bactéries. Elles renferment d'un côté un gradient d'une céphalosporine de 3^{ème} génération (Céftazidime ou Céfotaxime) et de l'autre un gradient de la même molécule associée à l'acide clavulanique. Le test est positif lorsqu'on observe une réduction d'au moins 3 fois de CMI de la C3G en présence de l'acide clavulanique [30].



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

- Test de synergie à double disque : le premier test spécifiquement conçu pour détecter la production de BLSE chez les *Enterobacteriaceae* était le test de synergie à double disque (DDST) [32]; le plus utilisé dans les laboratoires de bactériologie médicale en raison de sa forte recommandation par le CA-SFM. Il a été initialement conçu pour différencier les souches résistantes au céfotaxime, c'est-à-dire celles qui surproduisent la céphalosporinase, et celles produisant des BLSE. Le test est réalisé sur gélose avec un disque de 30 µg de céfotaxime (et / ou ceftriaxone et / ou ceftazidime et / ou aztréonam) et un disque d'amoxicilline-clavulanate (contenant 10 µg de clavulanate) positionné à une distance de 30 mm (centre à centre), c'est-à-dire à la distance fournie par plusieurs types de distributeurs de disques (Fig. 9) [30].

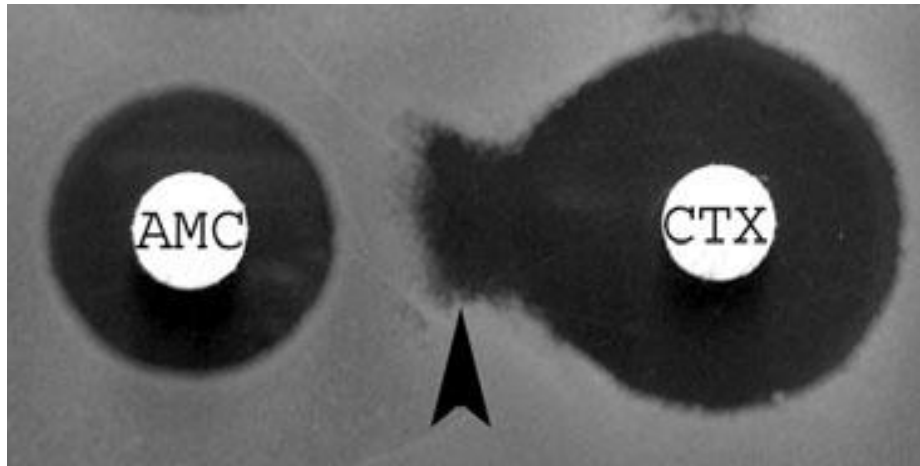


Figure 9 : Test positif de synergie double disque [31].

Les disques de céfotaxime (CTX) et d'amoxicilline-clavulanate (AMC) sont placés à une distance de 30 mm l'un de l'autre. La zone d'inhibition est renforcée entre ces deux disques, indiquant une synergie entre le céfotaxime et le clavulanate [30].

Le test est considéré comme positif lorsqu'une sensibilité réduite au céfotaxime est associée à une nette amélioration de la zone d'inhibition du céfotaxime devant le disque contenant le clavulanate, ce qui entraîne souvent une zone de forme caractéristique appelée « bouchon de champagne » ou « trou de la serrure ». La figure 10 donne plusieurs exemples de DDST positifs pour différentes enzymes et espèces d'entérobactéries [30].

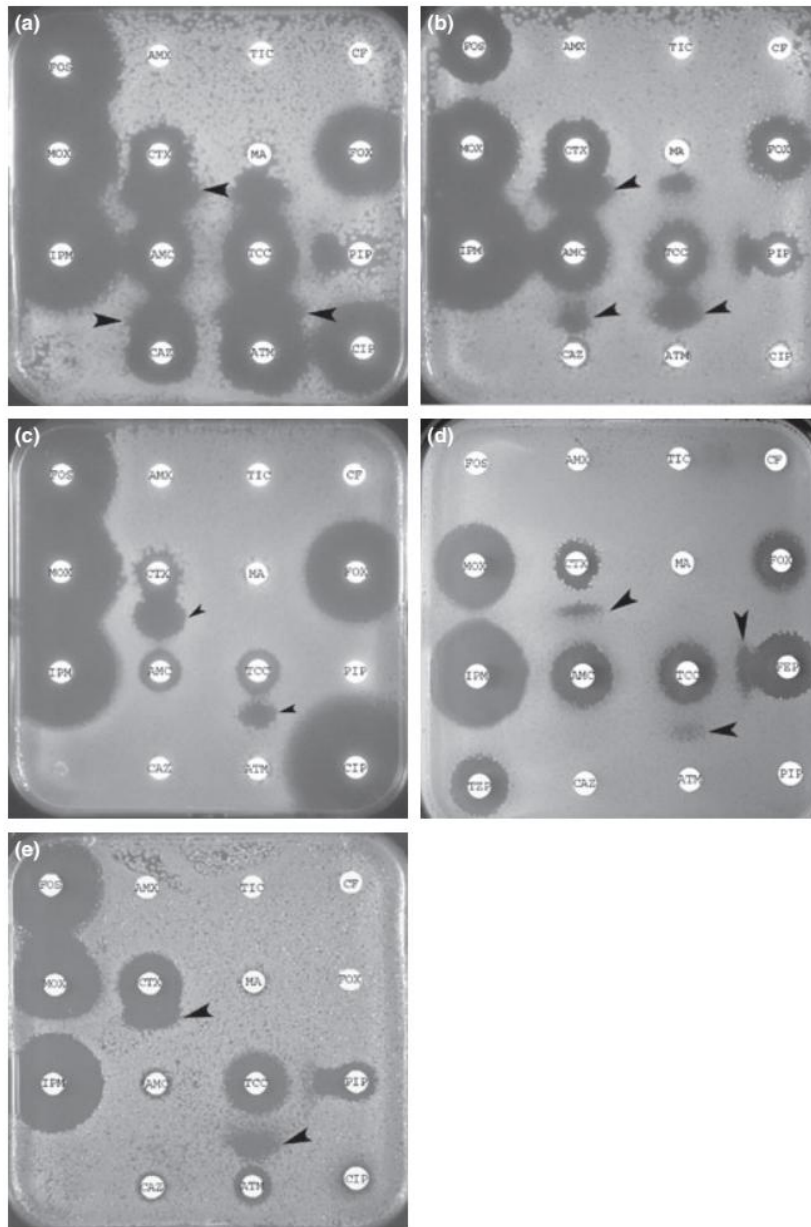


Figure 10 : Tests de synergie à double disque pour plusieurs b-lactamases à spectre étendu dérivées de SHV dans plusieurs entérobactéries [31].

La synergie entre le céfotaxime (CTX), la ceftazidime (CAZ), l'aztréonam (ATM) ou le céfépime (FEP) et le clavulanate (amoxicilline-clavulanate (AMC) ou ticarcilline-clavulanate (TCC)) est indiquée par des flèches. a) *Escherichia coli* SHV-2. (b) *Klebsiella pneumoniae* SHV-4. (c) *Salmonella Enteritidis* SHV-12. (d) *K. pneumoniae* SHV-12. (e) *Enterobacter cloacae* produisant une céphalosporinase inducible et SHV-12 [30].

La détection des souches productrices de BLSE par des techniques uniquement phénotypiques peut se heurter à des difficultés, ce qui nous envoie à des techniques plus fiables et pertinentes. L'identification des gènes de résistance BLSE par des techniques de biologie moléculaire vise à rechercher directement la présence du support génétique au sein des souches isolées. Ces techniques sont utilisées généralement pour compléter les études bactériologiques et épidémiologiques. Elles permettent également de connaître le type de BLSE que produisent les souches bactériennes multi-résistantes.

Parmi les principales techniques communément utilisées pour l'étude des gènes codants pour les BLSE on retrouve: la PCR, l'oligotypage, la réaction de ligature en chaîne, et le séquençage des nucléotides.

La PCR est la méthode moléculaire la plus utilisée, la plus sensible et la plus facile. Son principe repose sur l'amplification des gènes codant pour le caractère BLSE en utilisant des couples d'amorces spécifiques à ces gènes. Ces amorces, séquences relativement courtes qui sont différentes les unes des autres et complémentaires des sites de reconnaissance au niveau de l'ADN cible à amplifier, sont généralement choisies de façon à s'hybrider avec des régions relativement conservées [22]. Après l'étape de dénaturation qui permet la libération du génome, les amorces s'hybrident de manière spécifique aux gènes BLSE en cas de leur présence [22]. Ensuite l'amplification s'enchaîne pour obtenir un nombre de réplicat significatif pour détecter l'éventuel gène par d'autres techniques (ex : migration sur gel d'agarose).

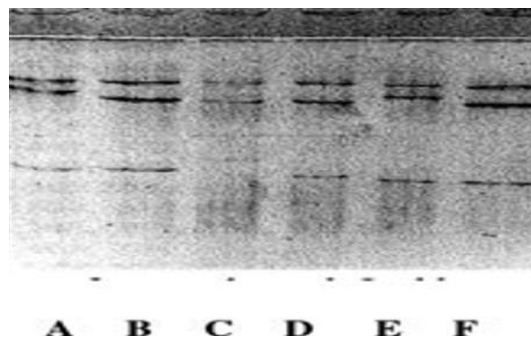


Figure 11 : Analyse des enzymes de la famille SHV par PCR-SSCP [34]

Les différents profils de migration correspondent à différentes enzymes. Les profils A, B, C, D, E et F ont pu être respectivement reliés à la présence de SHV-2, SHV-5, SHV-4, SHV-3, SHV-11 et SHV-1. (D'après [33])

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

Une méta-analyse a montré une mortalité accrue et un retard dans l'efficacité des antibiotiques dans les bactériémies liées aux BLSE [34], indiquant l'importance d'une surveillance constante du profil de résistance aux antibiotiques. Les bactéries productrices de BLSE sont résistantes à presque tous les antibiotiques β -lactamines, à l'exception des carbapénèmes, comme il est indiqué dans leur définition. De plus, la plupart des bactéries productrices de BLSE, en particulier celles avec les génotypes TEM, SHV et CTX-M, présentent une co-résistance aux aminosides, aux tétracyclines et aux sulfamides [35]. Les organismes avec des génotypes CTX-M, tels que ceux avec CTX-M-9, -14 et -15, seraient résistants aux fluoroquinolones [35].

Cette résistance supplémentaire est induite parce que les gènes CTX-M sont directement liés aux gènes de résistance aux quinolones, les gènes qnr. Cette découverte génétique est intéressante parce que une pression sélective par l'utilisation de fluoroquinolones peut induire l'émergence de bactéries productrices de CTX-M BLSE. En conséquence, les options thérapeutiques pour les infections causées par des bactéries productrices de BLSE peuvent être plus limitées. Il a été démontré que la tigécycline est microbiologiquement active contre *E. coli* et *K. pneumoniae* producteurs de BLSE [36], [37].

Tandis que la fosfomycine est efficace contre les infections des voies urinaires causées par *E. coli* producteurs de BLSE [38]. Il faut noter que l'émergence de souches BLSE résistantes à la fosfomycine a déjà été signalée [14].

Il ne semble y avoir aucun doute sur l'utilisation des carbapénèmes comme traitement de première intention contre les infections BLSE [39]. Cependant, en raison d'une augmentation de la détection des bactéries productrices de BLSE dans le monde, l'utilisation inévitable des carbapénèmes augmente également. Cette situation a conduit à une sur-utilisation des carbapénèmes et a soulevé de sérieuses inquiétudes quant au développement de bactéries résistantes aux carbapénèmes [40]. Dans ce contexte, l'utilisation d'une β -lactamine associée à un inhibiteur de β -lactamase en particulier la pipéracilline-tazobactam, a été intensivement considérée comme une alternative potentielle à l'infection BLSE [40].

Un point de plus, ces infections étaient clairement associées à une augmentation du cout d'hospitalisation due au prolongement de la durée d'hospitalisation et à l'utilisation de médicaments de dernier recours souvent onéreux [41].



PARTIE PRATIQUE



I. Matériels et méthodes

1. Contexte de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective étalée sur une période de 3ans allant du 01/01/2018 au 31/12/2020, et portée sur la totalité des isolats d'entérobactéries provenant de tous les patients (hospitalisés et consultants) quelque soit leur site de prélèvement ou le service originaire.

Notre étude a été réalisée au sein du laboratoire de bactériologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V (HMIMV), un hôpital universitaire de 700 lits, situé à Rabat au Royaume du Maroc.

L'identification des isolats bactériens a été basée sur les caractères culturaux, morphologiques et biochimiques. L'identification biochimique a été réalisée à l'aide de galeries prêtes à l'emploi API20E (bio-Mérieux SA, Marcy-l'Étoile / France).

La sensibilité aux antibiotiques a été étudiée à l'aide de la méthode de diffusion en milieu gélosé Mueller Hinton en utilisant des disques antibiotiques de type OXOID® et interprétée selon les recommandations du EUCAST / CA-SFM 2019. La lecture a été réalisée à l'aide du système Adagio Biorad®. 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.

La détection phénotypique des entérobactéries BLSE a été réalisée par la méthode de test synergique à double disque sur milieu gélosé, utilisant l'association amoxicilline - acide clavulanique et différentes C3G. Le test est interprété positif si présence de phénotype de bouchon de champagne.

Un échantillon de souches d'entérobactérie BLSE résistantes aux C3G et ayant un phénotype de bouchon de champagne sur milieu gélosé ont bénéficié d'une étude moléculaire à la recherche de gène de résistance.

Les doublons ; souches de même espèce, du même profil, isolées du même site et dans une période inférieure ou égale à 7 jours, ont été exclus.

L'extraction des données a été réalisée à l'aide du modèle épidémiologique du système Adagio Biorad® et du système d'information de laboratoire (LIS).

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide des logiciels Excel et SPSS version 25.

2. Préparation des matrices d'ADN pour l'étude génotypique par PCR

La préparation des matrices d'ADN pour la PCR est une étape essentielle et délicate qui vient avant l'étude moléculaire proprement dite. Cette étape est très importante parce qu'elle conditionne la qualité de l'échantillon et donc affecte les résultats ; toutes contaminations (introduction d'autres fragments d'ADN) peut facilement fausser les résultats d'où la nécessité d'être prudent et de bien veiller à respecter les bonnes pratiques.

L'ADN a été extrait à partir de cultures fraîche (culture de 24h) par méthode de choc thermique en utilisant le protocole suivant :

Etape 1 : ensemencement des souches sur milieu gélosé et incubation à 37°C pendant 24h.

Etape 2 : à partir des cultures jeunes et dans un tube Eppendorf, mettre en contact 100 µl d'eau distillé et une colonie.

Etape 3 : incubation du mélange dans bain marie à 100°C pendant 10min.

Etape 4 : juste après, mettre le mélange dans un bain de glace (choc thermique).

Etape 5 : centrifugation, récupération du surnageant, conservation à - 20°C.

Les matrices d'ADN sont alors prêtes à l'emploi. Un aliquot du surnageant a été utilisé comme matrice d'ADN pour la PCR.

3. Amorces utilisées pour la détection des BLSE

Seuls les trois types de BLSE, communément produits par les entérobactéries et identifiées en pratique médicale, étaient recherchés (CTX-M, SHV et TEM).

Le Tableau 8 précise les séquences nucléotidiques des différentes amorces utilisées pour notre étude génotypique, ainsi la taille de l'amplicon (pb) :

Tableau VIII : Amorces utilisées pour la PCR.

GENE	AMORCES	SEQUENCE NUCLEOTIDIQUE	TAILLE	REFERENCES
<i>bla</i> CTX-M	CTX-M-F	5'- CGC TTT GCG ATG TGC AG - 3'	551	[42] [43]
	CTX-M-R	5'- ACC GCG ATA TCG TTG GT - 3'		
<i>bla</i> TEM	TEM-F	5'- CAT TTC CGT GTC GCC CTT ATT C - 3'	800	[44]
	TEM-R	5'- CGT TCA TCC ATA GTT GCC TGA C - 3'		
<i>bla</i> SHV	SHV-F	5'- AGC CGC TTG AGC AAA TTA AAC - 3'	713	[44]
	SHV-R	5'- ATC CCG CAG ATA AAT CAC CAC - 3'		

4. PCR pour la détection des BLSE

4.1. Préparation du mixte réactif

Le mixte réactif contient tous les éléments nécessaires à la réaction de PCR, sa composition est comme suit :

- Tampon 5x : —————> 5 μ l
- P1 10 μ M : —————> 0,5 μ l
- P2 10 μ M : —————> 0,5 μ l
- Taq 1u/ μ l : —————> 0,5 μ l
- H2O : —————> QSP 22 μ l

Soit un volume total du mix de 22 μ l.

- Ajouter 3 μ l d'ADN extrait

Le tampon de réaction est concentré 5 fois, la Taq est une enzyme de type polymérase qui permet l'amplification.

Pour les P1 et P2, il s'agit de couple d'amorces utilisé. Le nombre des couples d'amorces peut varier en fonction de nombre de gènes recherchés par chaque PCR (monoplex ou multiplex).

4.2. Protocole de la réaction

Le déroulement des réactions des PCR a été conduit en 2 temps : un monoplex visant la détection des gènes CTX-M et un duplex pour la détection des gènes TEM et SHV.

Le protocole thermique suivi est représenté par le tableau ci-dessous :

Tableau IX : Protocole des réactions PCR

Etape	Température	Temps	Cycles
Dénaturation initiale	95°C	1 min	1
Dénaturation	95°C	15 sec	35
Hybridation	Déterminé par l'utilisateur	15 sec	
Elongation	72°C	10 sec	

Les températures d'hybridation utilisées étaient 52°C pour le monoplex CTX-M et 58°C pour le duplex TEM SHV.

A la fin de la réaction d'amplification, la température est fixée à 4°C jusqu'à ce que les cuves de réaction soient retirées du thermocycleur. 8µl du produit d'amplification est analysée par électrophorèse sur gel d'agarose.

4.3. Typage par électrophorèse

L'électrophorèse a été réalisé sur gel d'agarose 1% (1g d'agarose + qsp 100ml du TBE).

8µl du produit d'amplification est mélangé avec une goutte (soit 2µl) de la solution de charge (qui contient 25% glycérol, 35% saccharose, 0.025% bleu de bromophénol). Le mélange est ainsi déposé dans les puits de migration. Les 2 derniers puits sont conservés pour les contrôles positif et négatif. La migration dure 90min sous un voltage 100 volts.

NB : le marqueur de poids moléculaire utilisé permet de visualiser des bandes de taille qui varie entre 100 et 1000pb.

La lecture se fait sous lumière UV.

II. Résultats

Au cours de la période d'étude nous avons colligé 10268 entérobactéries dont 1402 isolats ont été confirmées producteurs de β -lactamase à spectre élargi avec une prévalence de 13,65%.

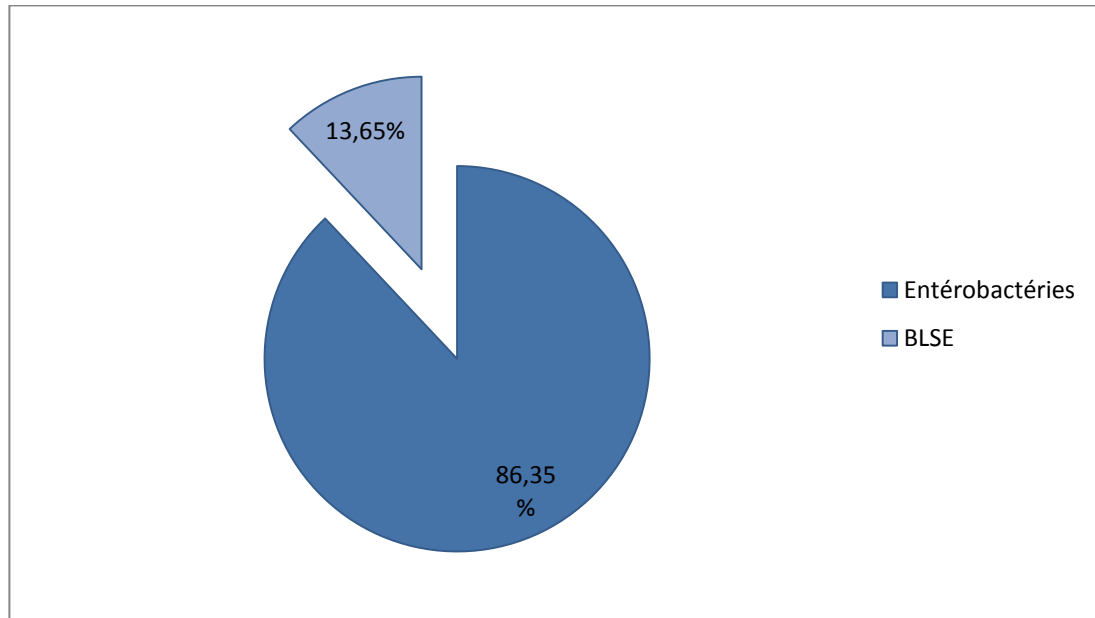


Figure 12 : Prévalence des souches BLSE au sein des entérobactéries.

1. Données démographiques

- Age :

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

- Sexe :

Les infections à entérobactéries en général ont été prédominantes chez les femmes plus que les hommes avec des pourcentages de 57,4% et 42,1% respectivement. Alors que la prédominance des entérobactéries BLSE était supérieure chez les hommes (57%) que chez les femmes (43%).

- Origines des patients :

En ce qui concerne les entérobactéries globales, elles émanaient du milieu communautaire dans 58,7% des cas et du milieu hospitalier dans 41,3% des cas.

Cependant la distribution des entérobactéries BLSE était de 40,6% en milieu communautaire et 59,4% au niveau des différents services hospitaliers.

2. Répartition de l'ensemble des isolats d'entérobactéries

2.1. Répartition par espèces de l'ensemble des isolats d'entérobactéries

Tableau X : Répartition globale des entérobactéries selon l'espèce identifiée.

Germe	Nombre	Fréquence (%)
<i>Escherichia coli</i>	6071	59,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2369	23,1
<i>Enterobacter cloacae</i>	805	7,8
<i>Proteus mirabilis</i>	578	5,6
<i>Morganella morganii</i>	106	1,0
<i>Serratia sp</i>	102	1,0
<i>Enterobacter sp</i>	83	0,8
<i>Proteus sp</i>	43	0,4
<i>Klebsiella sp</i>	37	0,4
<i>Citrobacter sp</i>	34	0,3
<i>Providencia sp</i>	24	0,2
<i>Salmonella sp</i>	16	0,2
Total	10268	100,0

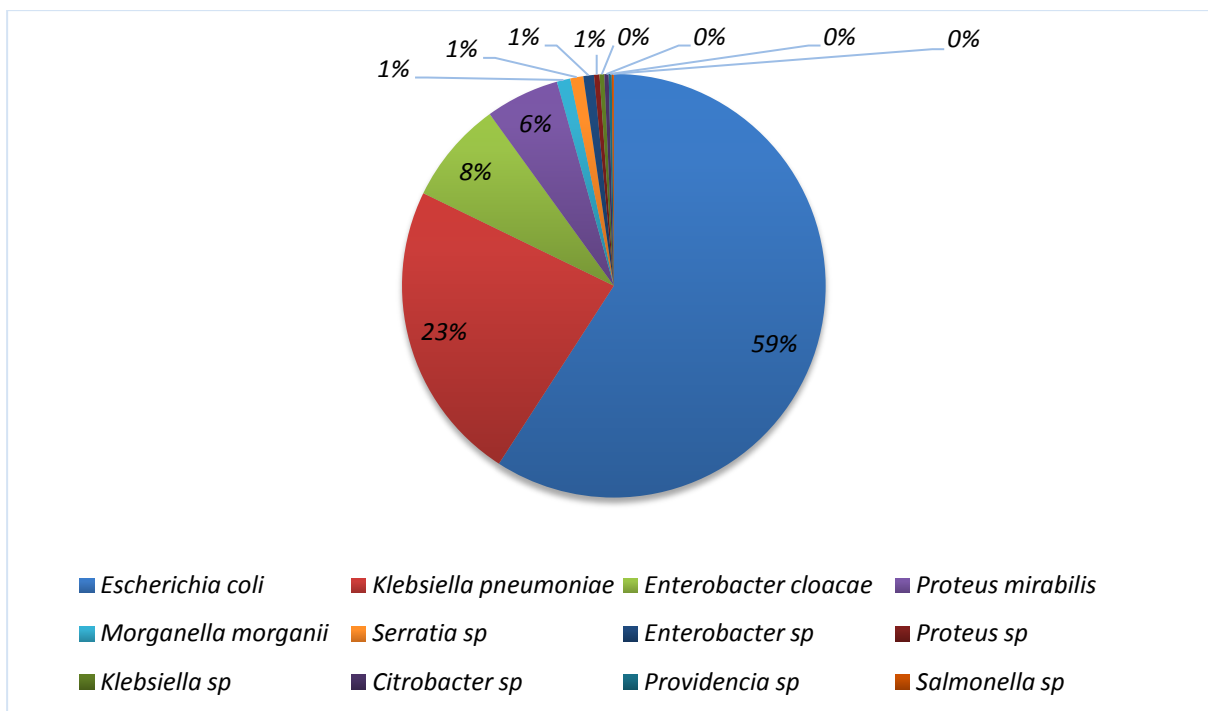


Figure 13 : Répartition globale des entérobactéries selon l'espèce identifiée.

2.2. Répartition par services de l'ensemble des isolats d'entérobactéries

Tableau XI : Répartition globale des entérobactéries selon le service.

Service	Nombre	Fréquence (%)
EXTERNE	3473	33,8
URGENCE	2559	24,9
SERVICES MEDICAUX	2147	21
SERVICES CHIRURGICAUX	1104	10,8
SERVICES DE REANIMATION	571	5,6
NON IDENTIFIE	414	4
Total	10268	100

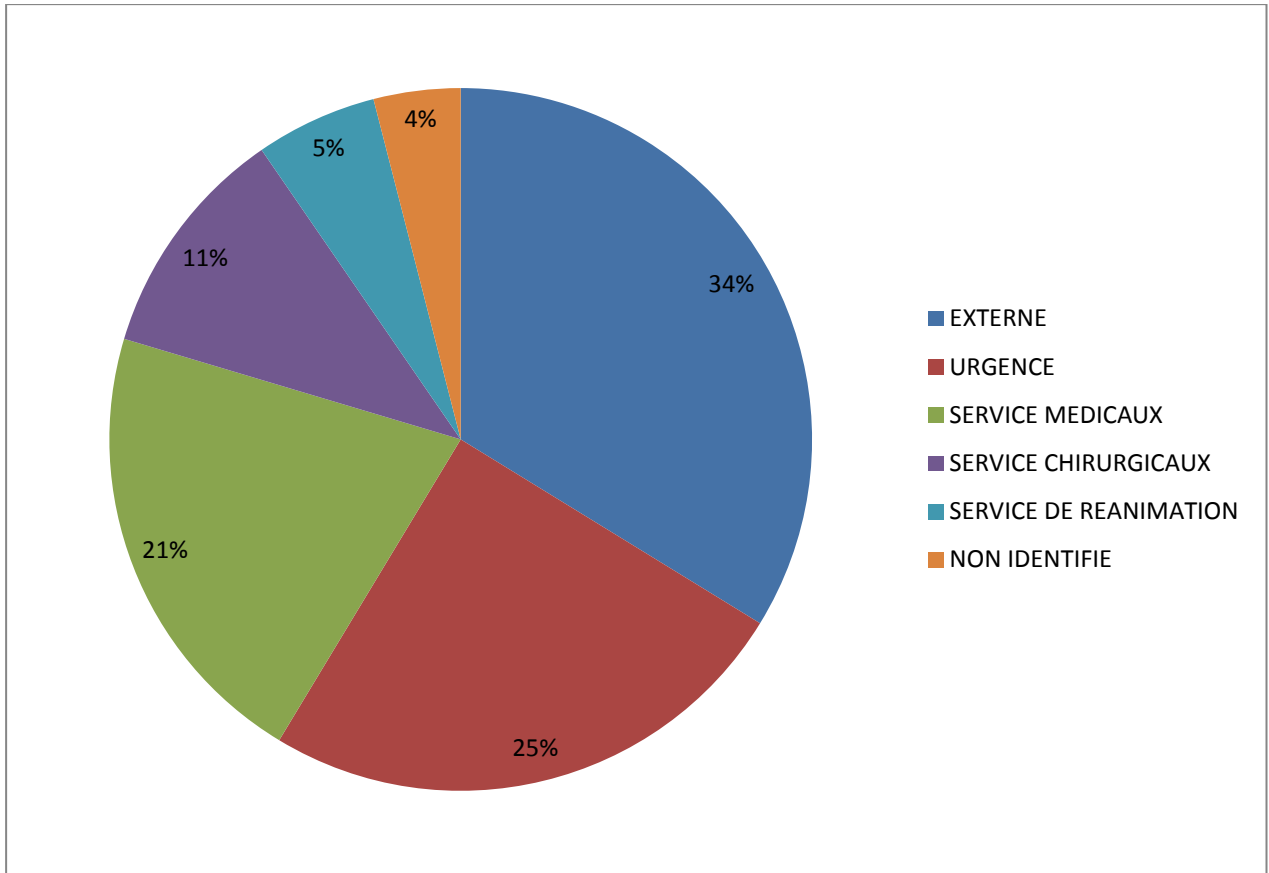


Figure 14 : Répartition globale des entérobactéries selon le service.

2.3. Répartition par nature de prélèvements de l'ensemble des isolats d'entérobactéries

Tableau XII : Répartition globale des entérobactéries selon la nature de prélèvements.

Types de prélèvement	Nombre	Fréquence (%)
Prélèvement urinaire	7633	74,4
Pus Profond	683	6,7
Pus Superficiel	434	4,2
Hémoculture	417	4,1
Ecouvillon Vaginal	336	3,3
Prélèvement pulmonaire	324	3,2
Non identifié	126	1,2
Ecouvillon	92	0,9
Selles	69	0,7
Liquide de ponction	61	0,6
Fragment Tissu	54	0,5
Matériel	39	0,4
Total	10268	100,0

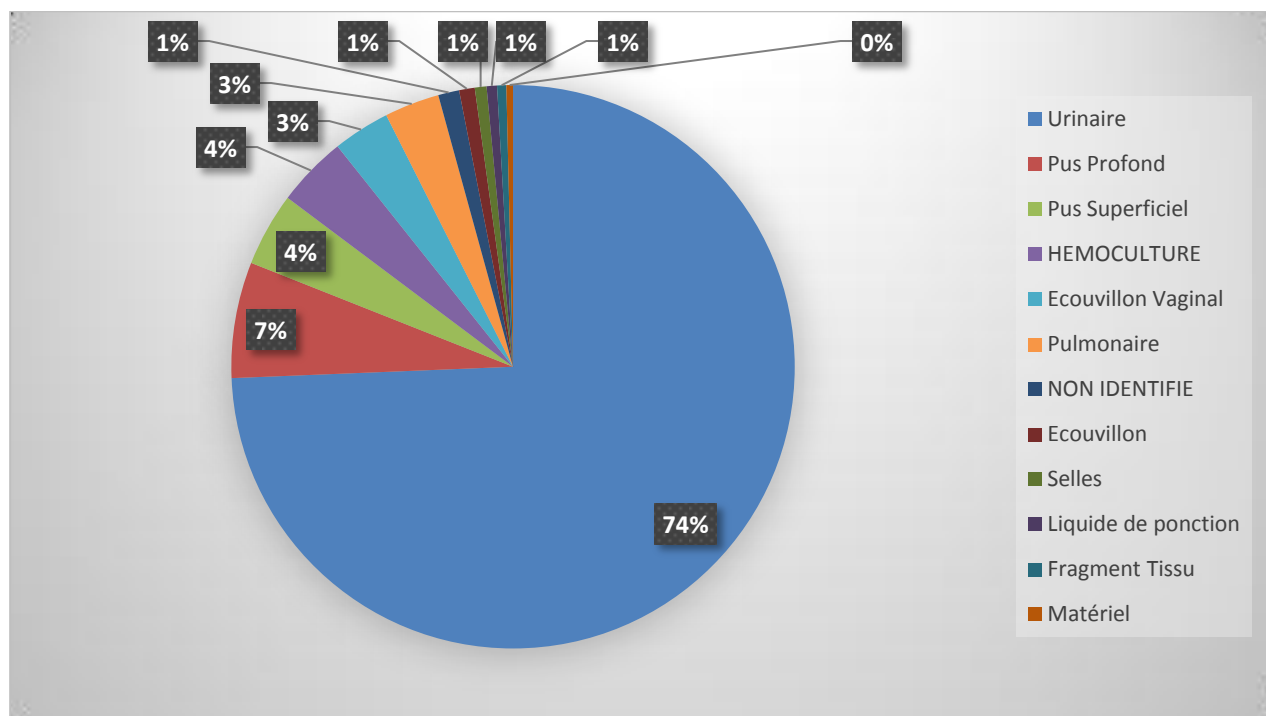


Figure 15 : Répartition globale des entérobactéries selon les types de prélèvements.

2.4. Répartition des germes isolés par services

Tableau XIII : Répartition globale des Entérobactéries selon l'espèce et le service.

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

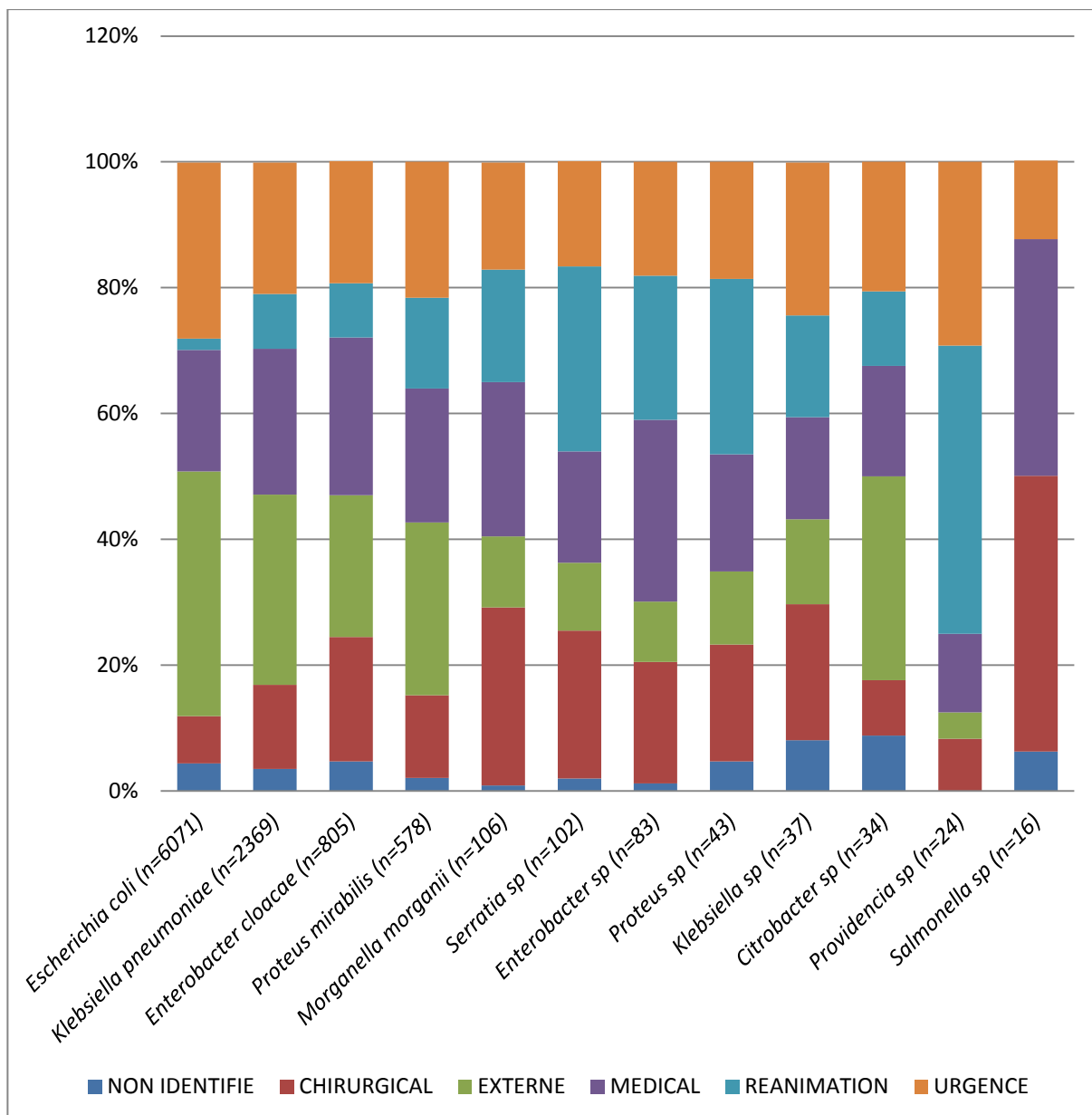


Figure 16 : Répartition globale des Entérobactéries selon l'espèce et le service.

2.5. Répartition des germes isolés par nature de prélèvement

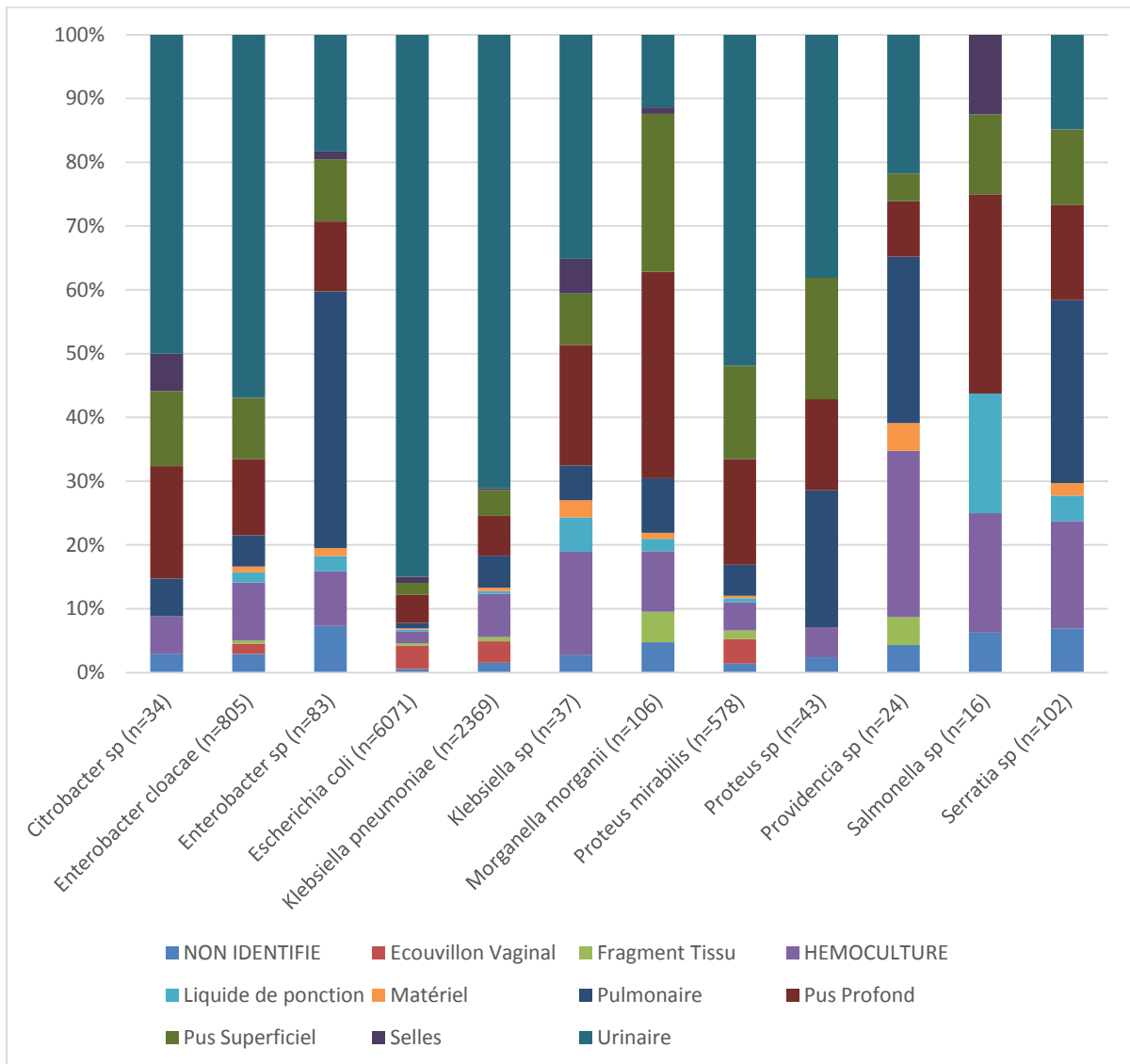


Figure 17 : Répartition globale des Entérobactéries selon le germe et le type de prélèvement.

2.6. Profil de résistance des entérobactéries aux différents antibiotiques

Tableau XIV : Profil de résistance des entérobactéries aux antibiotiques.

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

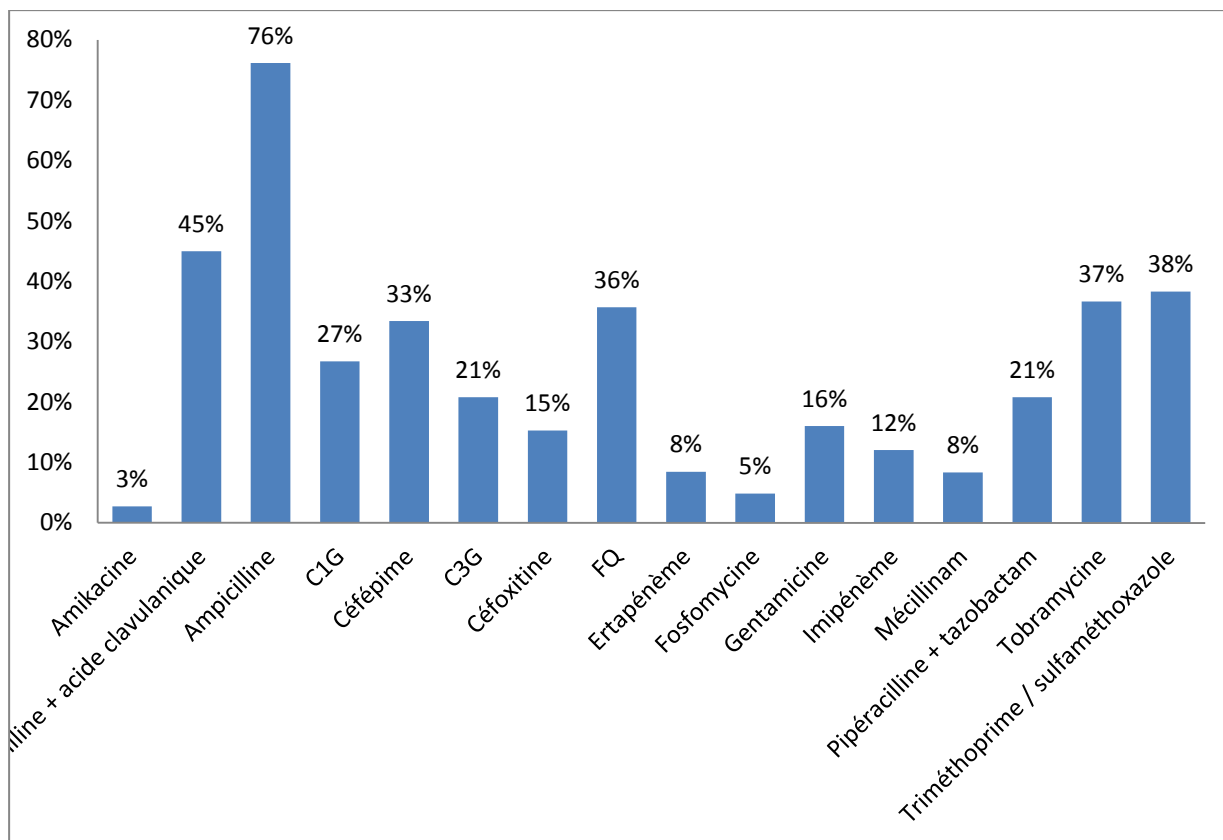


Figure 18 : Profil de résistance des entérobactéries aux antibiotiques.

3. Répartition des isolats d'entérobactéries BLSE

3.1. Répartition par espèces des isolats d'entérobactéries BLSE

Tableau XV : Répartition globale des entérobactéries BLSE selon l'espèce.

Germe	Nombre	Fréquence (%)
<i>Citrobacter sp</i>	4	0,3
<i>Enterobacter cloacae</i>	147	10,5
<i>Enterobacter sp</i>	20	1,4
<i>Escherichia coli</i>	588	41,9
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	583	41,6
<i>Klebsiella sp</i>	9	0,6
<i>Morganella morganii</i>	9	0,6
<i>Proteus mirabilis</i>	19	1,4
<i>Proteus sp</i>	2	0,1
<i>Providencia sp</i>	4	0,3
<i>Serratia sp</i>	17	1,2
Total	1402	100,0

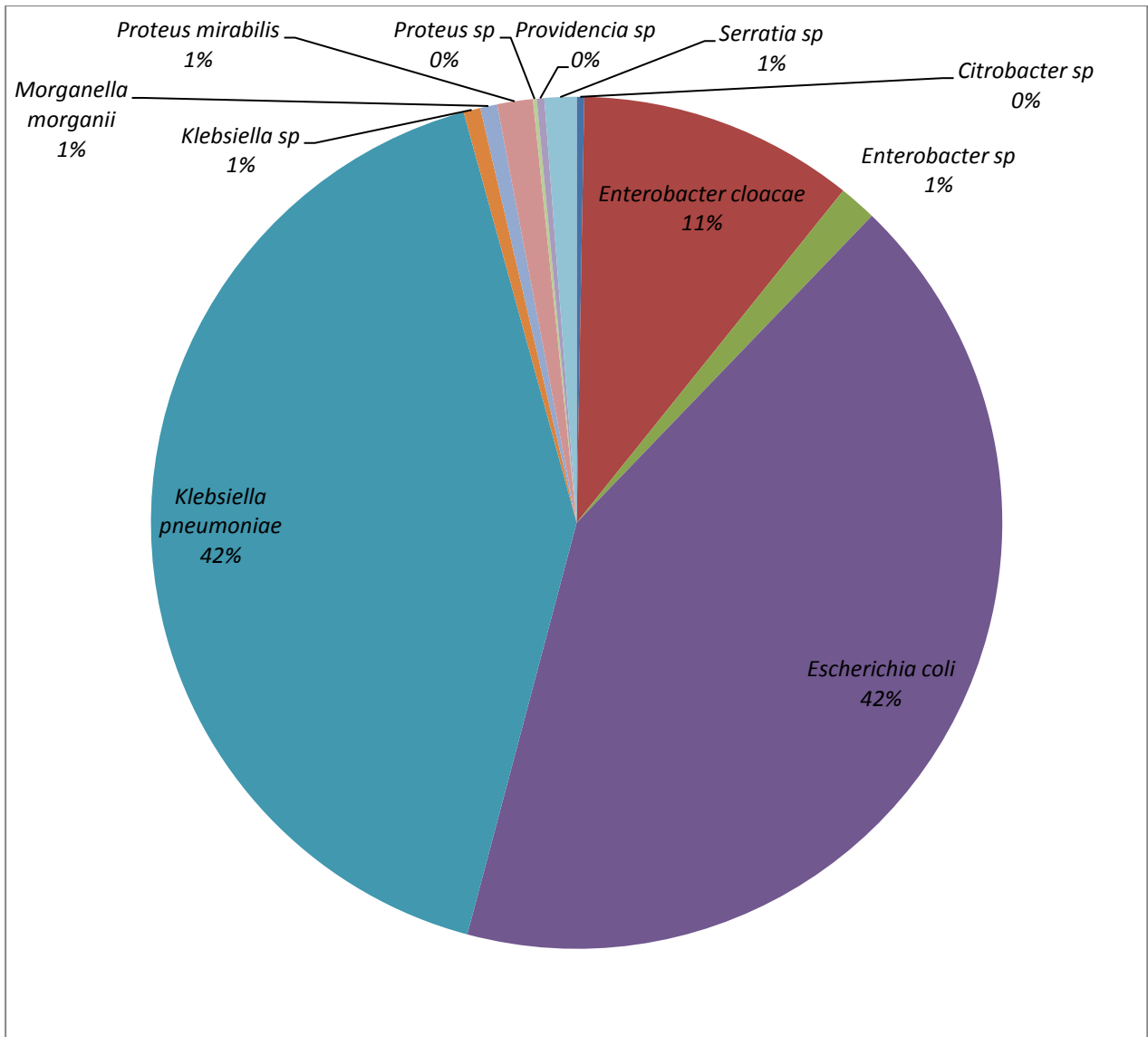


Figure 19 : Répartition globale des entérobactéries BLSE selon l'espèce.

3.2. Répartition par services des isolats d'entérobactéries BLSE

Tableau XVI : Répartition globale des entérobactéries BLSE selon le service.

Service	Nombre	Fréquence (%)
NON IDENTIFIE	75	5,3
SERVICES CHIRURGICAUX	254	18,1
SERVICES MEDICAUX	357	25,5
SERVICES DE REANIMATION	147	10,5
URGENCE	334	23,8
EXTERNE	235	16,8
Total	1402	100

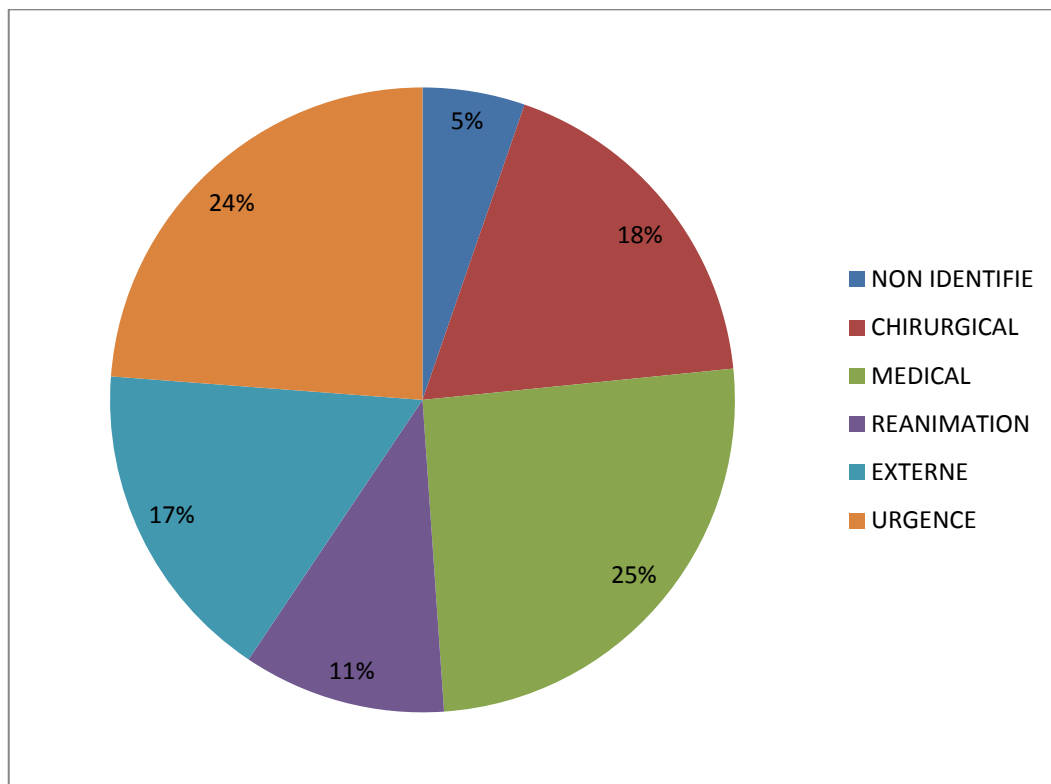


Figure 20 : Répartition globale des entérobactéries BLSE selon le service.

3.3. Répartition par prélèvements des isolats d'entérobactéries BLSE

Tableau XVII : Répartition globale des entérobactéries BLSE selon la nature de prélèvement.

Types de prélèvement	Nombre	Fréquence (%)
NON IDENTIFIE	25	1,8
Ecouvillon	34	2,4
Ecouvillon Vaginal	23	1,6
Fragment Tissu	6	0,4
Liquide de ponction	17	1,2
Matériel	30	2,2
Pulmonaire	91	6,5
Pus Profond	130	9,3
Pus Superficiel	86	6,1
Sanguin	92	6,6
Selles	12	0,8
Urinaire	858	61,2
Total	1402	100,0

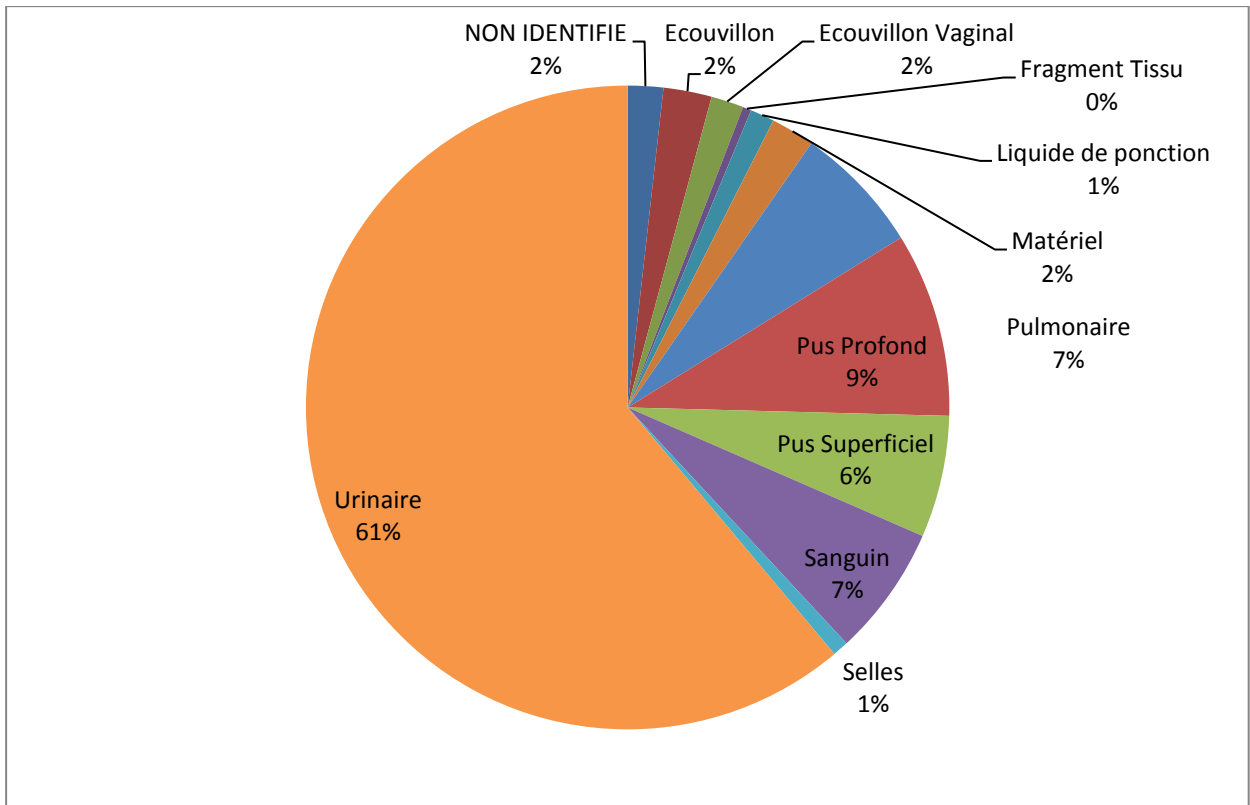


Figure 21 : Répartition globale des entérobactéries BLSE selon la nature de prélèvement.

3.4. Répartition des entérobactéries BLSE isolés par services :

Tableau XVIII. Répartition globale des entérobactéries BLSE selon le germe et les services.

GERME	NON IDENTIFIE	CHIRURGICAL	EXTERNE	MEDICAL	REANIMATION	URGENCE
<i>Citrobacter sp</i>	25%	0%	50%	0%	0%	25%
<i>Enterobacter cloacae</i>	6%	20%	15%	3%	10%	23%
<i>Enterobacter sp</i>	0%	20%	15%	5%	35%	5%
<i>Escherichia coli</i>	7%	16%	21%	3%	6%	27%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4%	20%	14%	4%	13%	21%
<i>Klebsiella sp</i>	22%	22%	11%	0%	0%	11%
<i>Morganella morganii</i>	0%	11%	0%	0%	44%	11%
<i>Proteus mirabilis</i>	0%	11%	16%	0%	26%	47%
<i>Proteus sp</i>	0%	0%	0%	0%	0%	100%
<i>Providencia sp</i>	0%	0%	0%	0%	50%	25%
<i>Serratia sp</i>	0%	24%	0%	0%	47%	18%

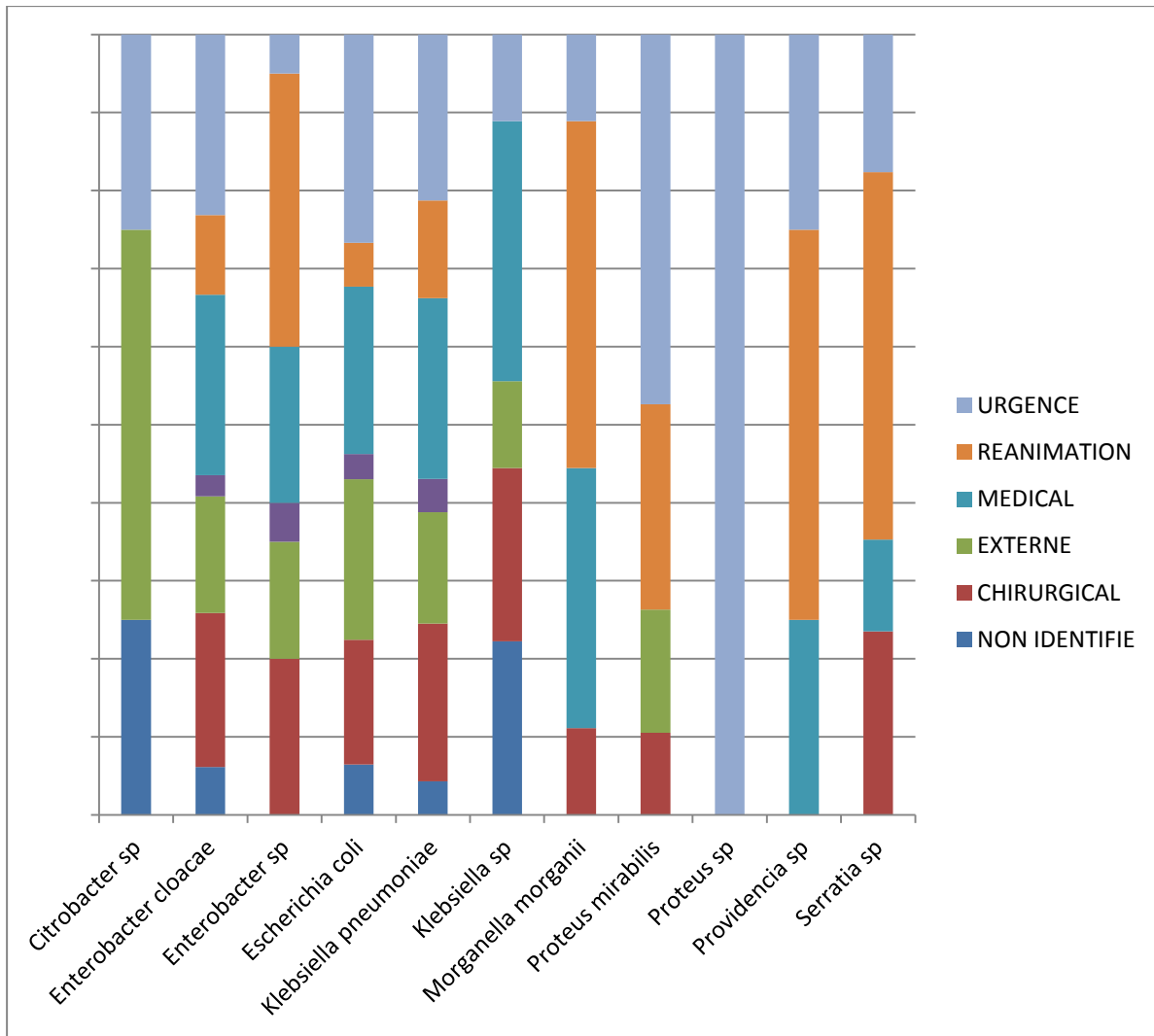


Figure 22 : Répartition globale des entérobactéries BLSE selon le germe et les services.

3.5. Répartition des germes BLSE isolés par types de prélèvements

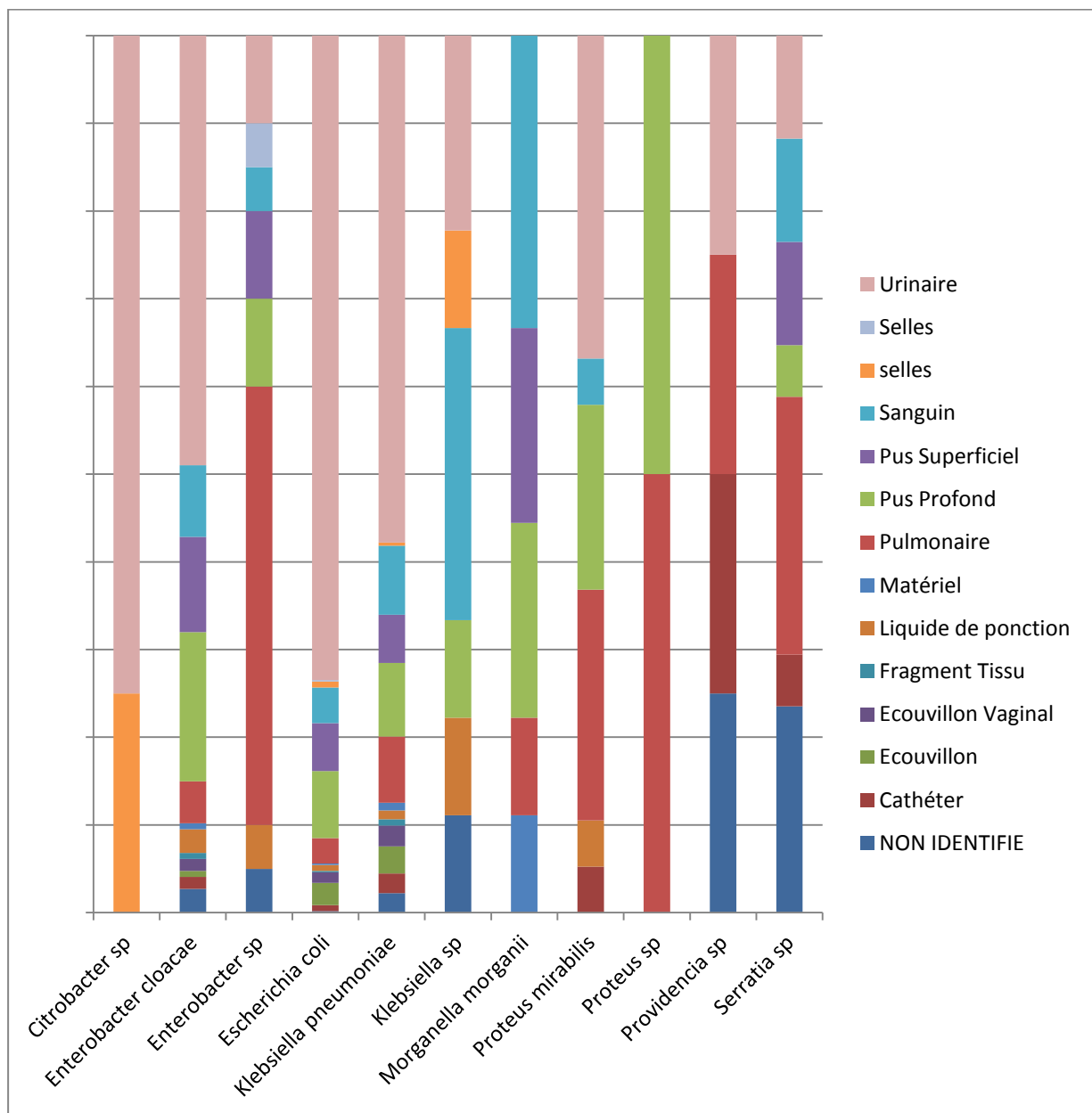


Figure 23 : Répartition globale des entérobactéries BLSE selon le germe et les services.

3.6. Profil de résistance des entérobactéries BLSE aux différents antibiotiques

Tableau XIX : Profil de résistance des entérobactéries BLSE aux antibiotiques.

Antibiotique	Résistant	Sensible	Pourcentage de résistance
Amikacine	90	1196	7%
Amoxicilline + aciclavulanique	1221	159	88%
Ampicilline	1346	0	100%
C1G	683	0	100%
Céfépime	487	43	92%
C3G	1372	0	100%
Céfoxitine	353	959	27%
FQ	734	114	87%
Ertapénème	261	811	24%
Fosfomycine	59	688	8%
Gentamicine	670	567	54%
Imipénème	99	507	16%
Mécillinam	92	699	12%
Pipéracilline + tazobactam	760	628	55%
Tobramycine	430	82	84%
Triméthoprime / sulfaméthoxazole	981	288	77%

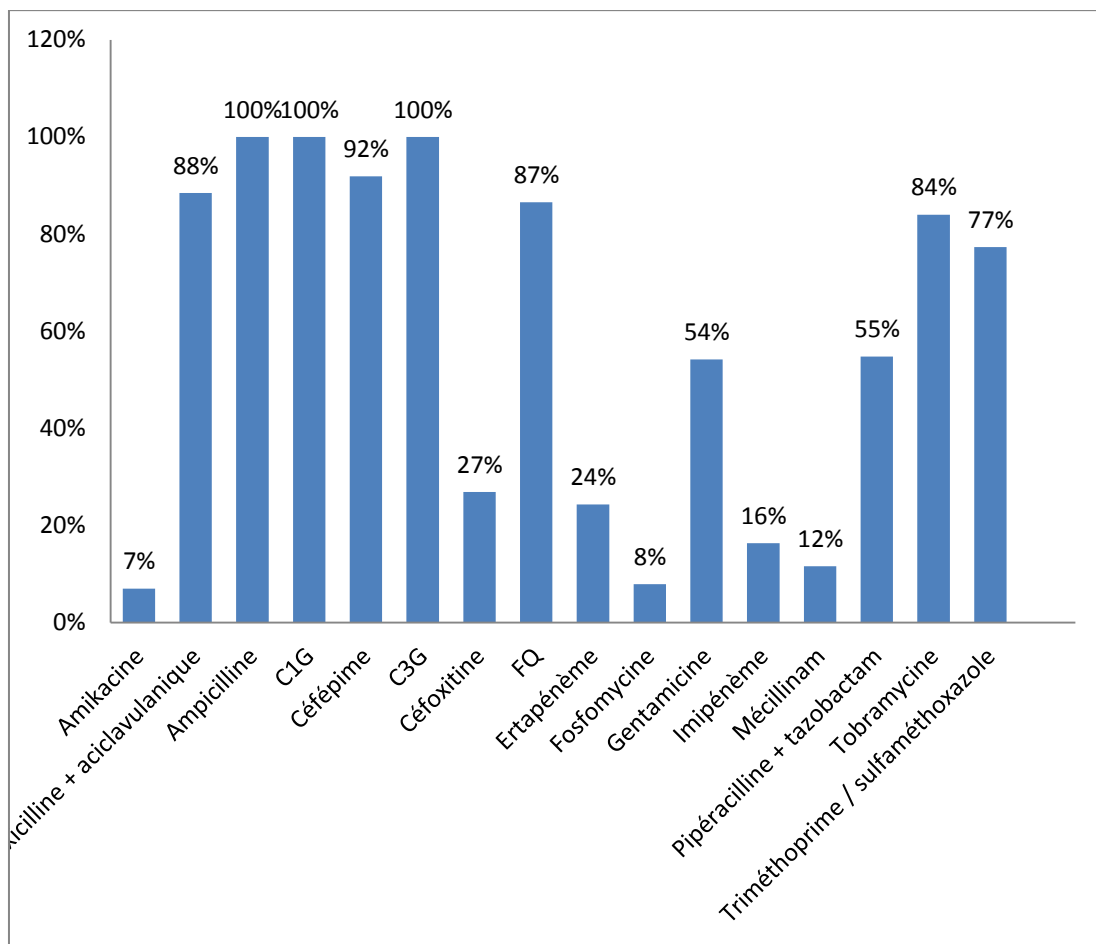


Figure 24 : Profil de résistance des entérobactéries BLSE aux antibiotiques.

4. Profil génotypique

Le typage moléculaire des gènes codants pour les BLSE n'a été pratiqué que sur un échantillon représentatif aléatoire, on a opté pour 110 isolats d'entérobactéries confirmées phénotypiquement productrices de BLSE.

Après analyse génotypique des gènes codants pour les BLSE, il apparaît que le gène CTX-M est le prédominant parmi les 3 gènes. Les pourcentages de positivité sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau XX : Répartition des différents gènes BLSE.

	CTX-M	TEM	SHV
POSITIF	95%	56%	50%
NEGATIF	5%	44%	50%

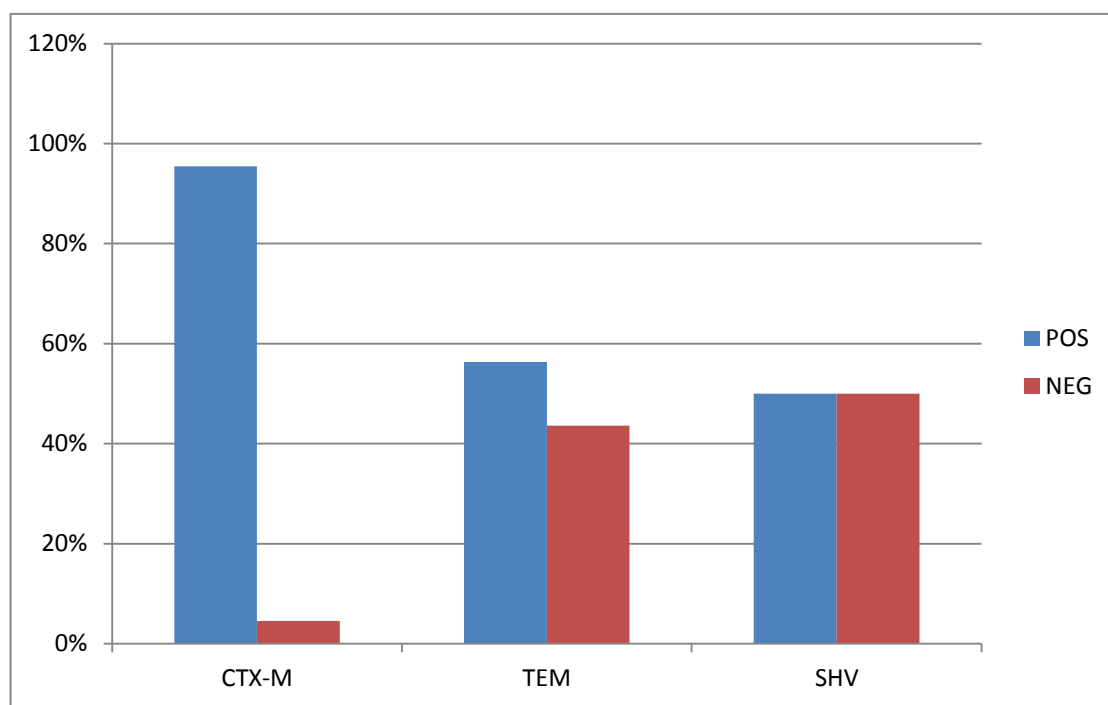


Figure 25 : Répartition des différents gènes BLSE.

Il est à noter que 41 isolats d'entérobactéries BLSE étudiées étaient positifs pour les 3 gènes (soit un pourcentage de 37,27%). Dans certains cas la production de deux types de BLSE a été observé : CTX-M/TEM (18,18%), CTX-M/SHV (10,90%), SHV/TEM (0%). La production unique d'un seul gène n'a concerné que 29% des cas pour CTX-M, 1,8% pour SHV et 1 seul isolat pour TEM.

La répartition des 3 gènes selon l'espèce, le sexe, les services et les types des prélèvements est comme suit :

4.1. Répartition des gènes BLSE selon l'espèce

Tableau XXI : Répartition du gène TEM selon l'espèce

Germe	TEM		
	NEG	POS	%
<i>E. cloacae</i>	3	3	5%
<i>E. coli</i>	28	19	31%
<i>K. pneumoniae</i>	14	39	63%
Total		62	

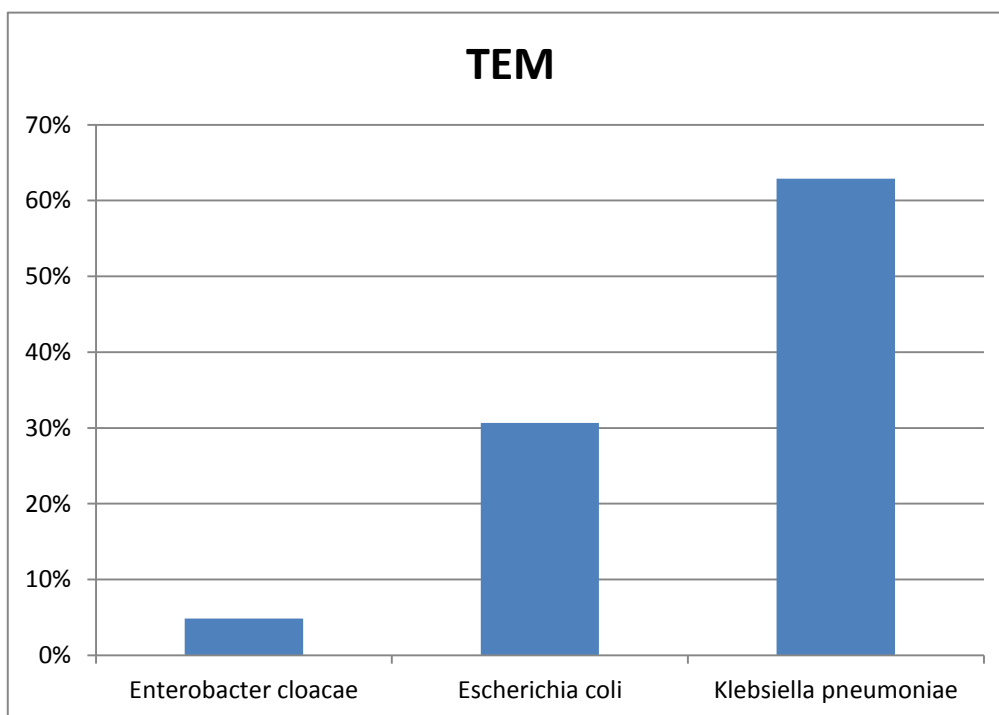


Figure 26 : Répartition du gène TEM selon l'espèce.

Tableau XXII : Répartition du gène SHV selon l'espèce.

Germe	SHV		
	NEG	POS	%
<i>E. cloacae</i>	2	4	7%
<i>E. coli</i>	42	5	9%
<i>K. pneumoniae</i>	7	46	84%
Total		55	

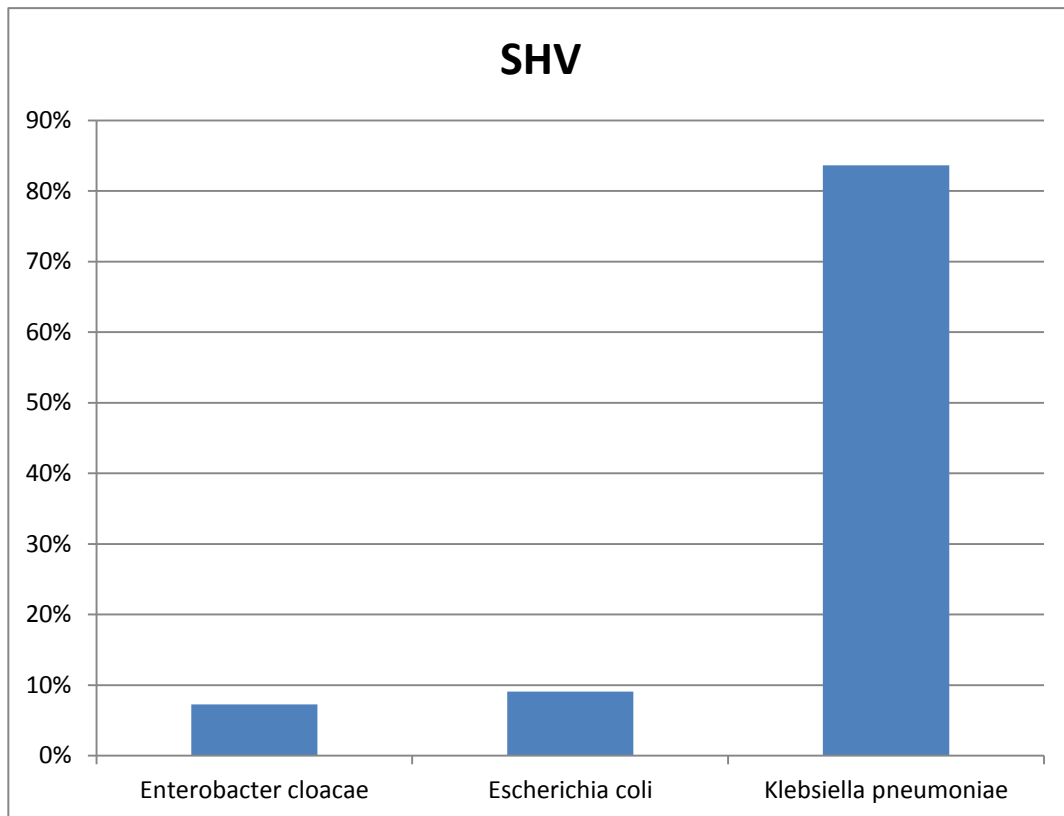


Figure 27 : Répartition du gène SHV selon l'espèce.

Tableau XXIII : Répartition du gène CTX-M selon l'espèce.

Germe	CTX-M		
	NEG	POS	%
E. cloacae	0	6	6%
E. coli	2	45	44%
K. pneumoniae	2	51	50%
Total		102	

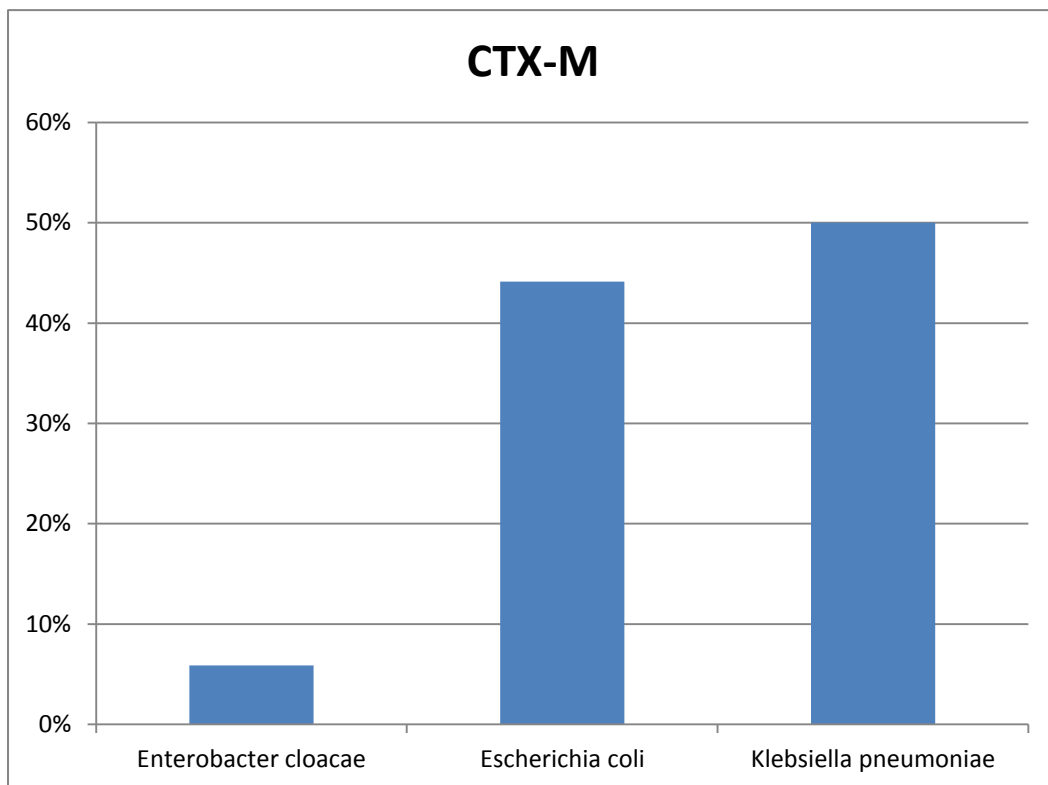


Figure 28 : Répartition du gène CTX-M selon l'espèce.

4.2. Répartition des gènes BLSE selon le sexe

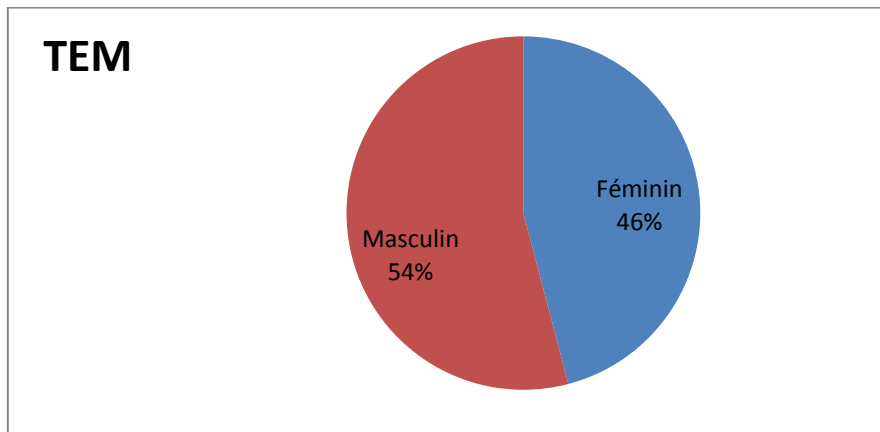


Figure 29 : Répartition du gène TEM selon le sexe.

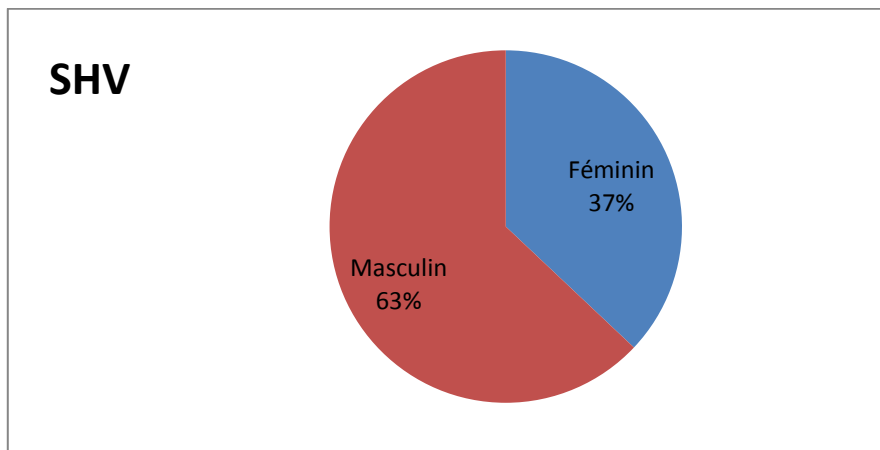


Figure 30 : Répartition du gène SHV selon le sexe.

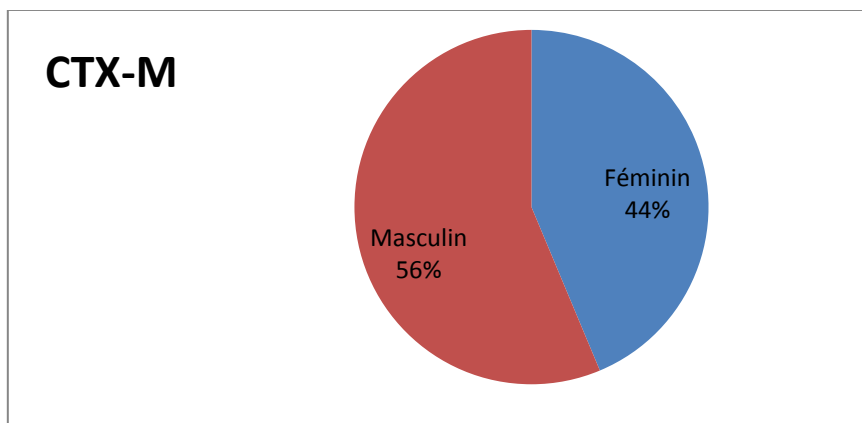


Figure 31 : Répartition du gène CTX-M selon le sexe.

4.3. Répartition des gènes BLSE selon la nature de prélèvements

Tableau XXIV : Répartition du gène TEM selon la nature de prélèvements.

Prélèvement	TEM		
	NEG	POS	%
Cathéter	0	1	2%
Ecouvillon	0	1	2%
Liquide de ponction	0	1	2%
Matériel	1	1	2%
Pulmonaire	3	2	3%
Pus Profond	3	5	8%
Pus Superficiel	3	3	5%
Sanguin	2	3	5%
Urinaire	35	45	73%
Total	47	62	100%

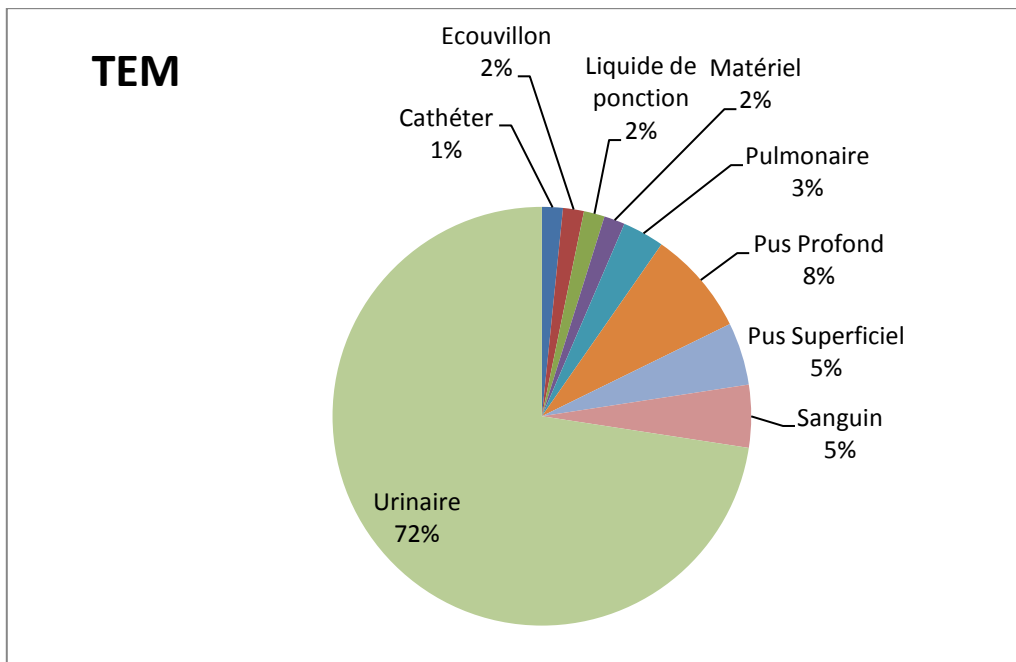


Figure 32 : Répartition du gène TEM selon la nature de prélèvements.

Tableau XXV : Répartition du gène SHV selon la nature de prélèvements.

Prélèvement	SHV		
	NEG	POS	%
Cathéter	0	1	2%
Ecouvillon	0	1	2%
Matériel	1	1	2%
Pulmonaire	4	1	2%
Pus Profond	5	3	5%
Pus Superficiel	2	4	7%
Sanguin	1	4	7%
Urinaire	40	40	73%

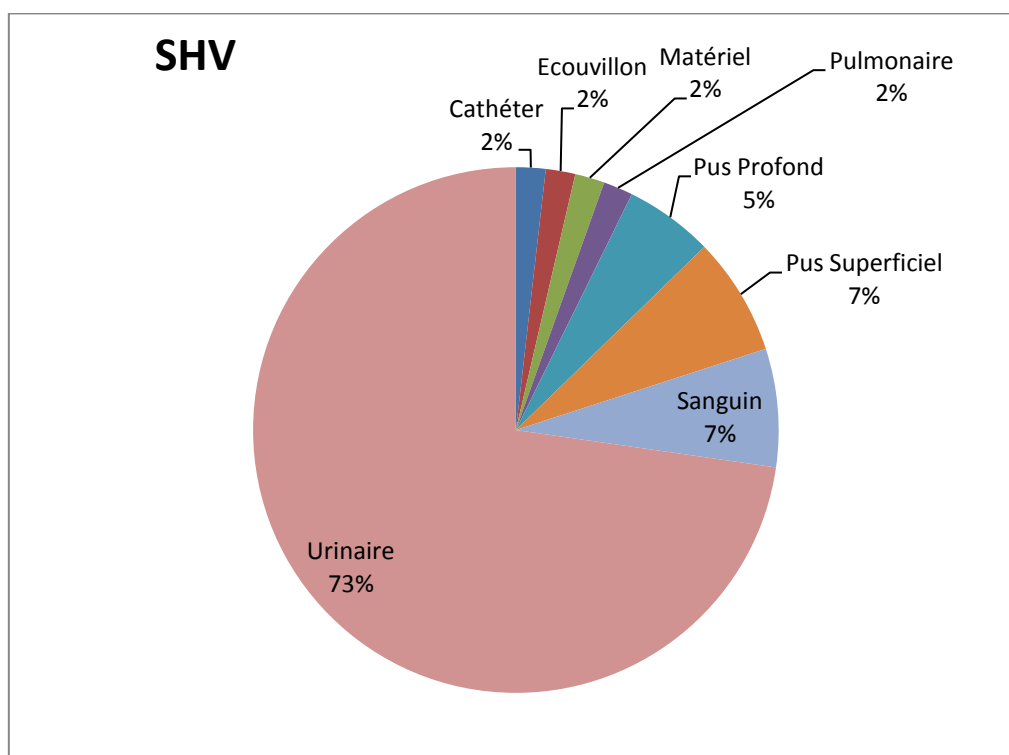


Figure 33 : Répartition du gène SHV selon la nature de prélèvements.

Tableau XXVI : Répartition du gène CTX-M selon la nature de prélèvements.

Prélèvement	CTX-M		
	NEG	POS	%
Cathéter	0	1	1%
Ecouvillon	0	1	1%
Liquide de ponction	0	1	1%
Matériel	0	2	2%
Pulmonaire	1	4	4%
Pus Profond	0	8	8%
Pus Superficiel	1	5	5%
Sanguin	0	5	5%
Selles	0	1	1%
Urinaire	3	77	73%

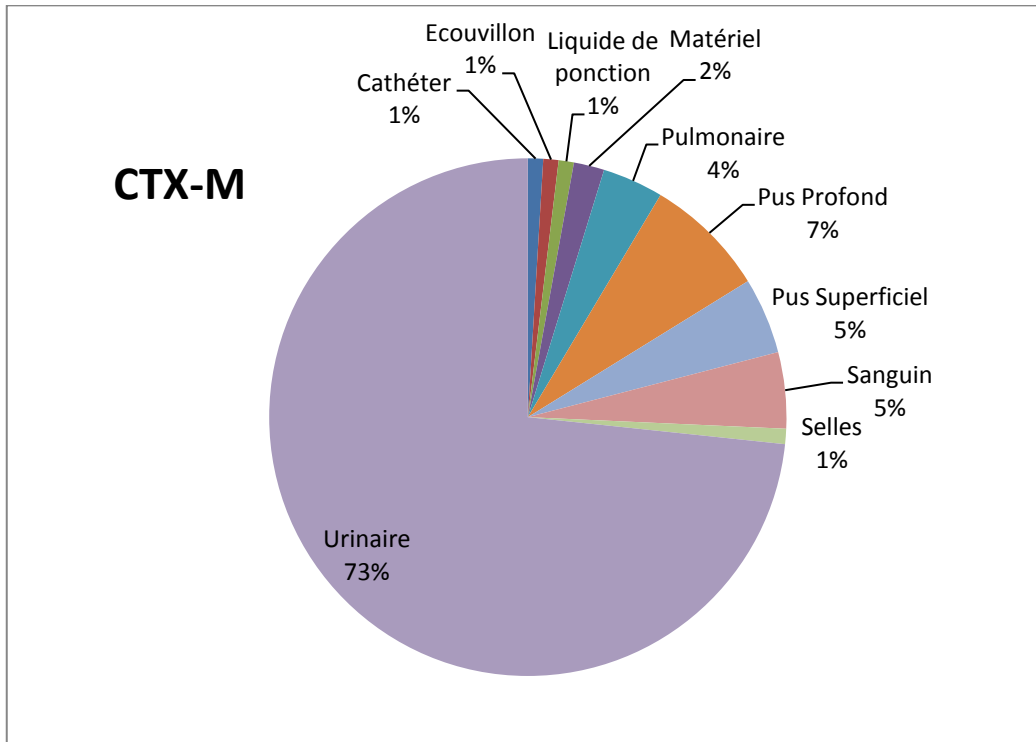


Figure 34 : Répartition du gène CTX-M selon la nature de prélèvements.

4.4. Répartition des gènes BLSE selon les services

Tableau XXVII : Répartition du gène TEM selon le service.

Service	TEM		
	NEG	POS	%
CHIRURGICAL	14	10	18%
EXTERNE	11	7	13%
MEDICAL	11	14	25%
REANIMATION	1	6	11%
URGENCE	9	18	33%

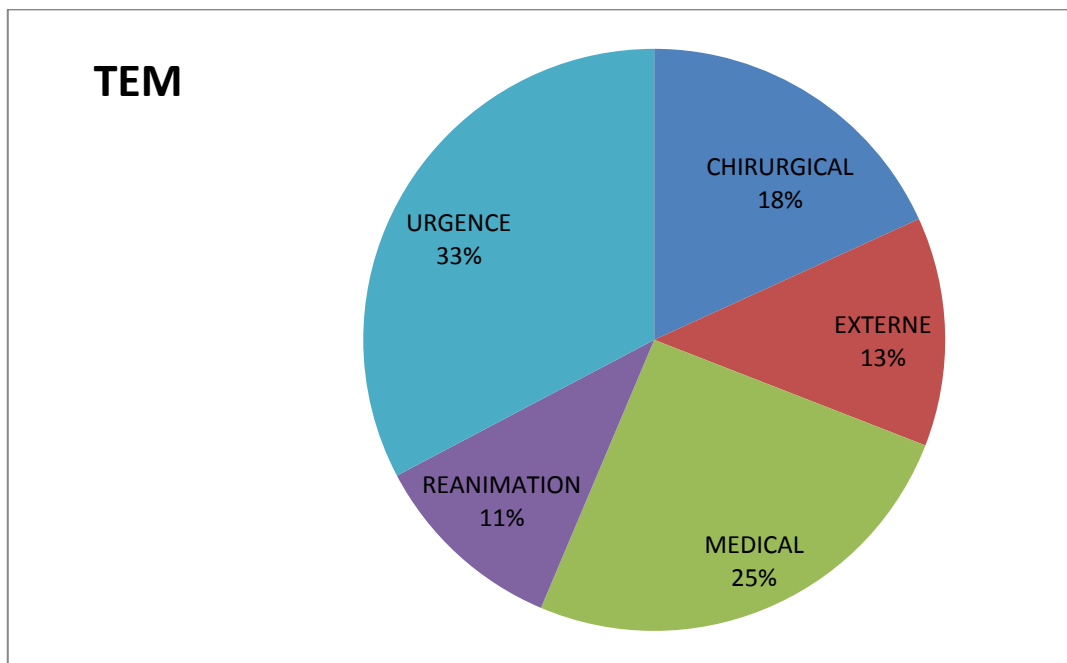


Figure 35 : Répartition du gène TEM selon le service.

Tableau XXVIII : Répartition du gène SHV selon le service.

Service	SHV		
	NEG	POS	%
CHIRURGICAL	12	12	23%
EXTERNE	12	6	12%
MEDICAL	7	18	35%
REANIMATION	3	4	8%
URGENCE	15	12	23%

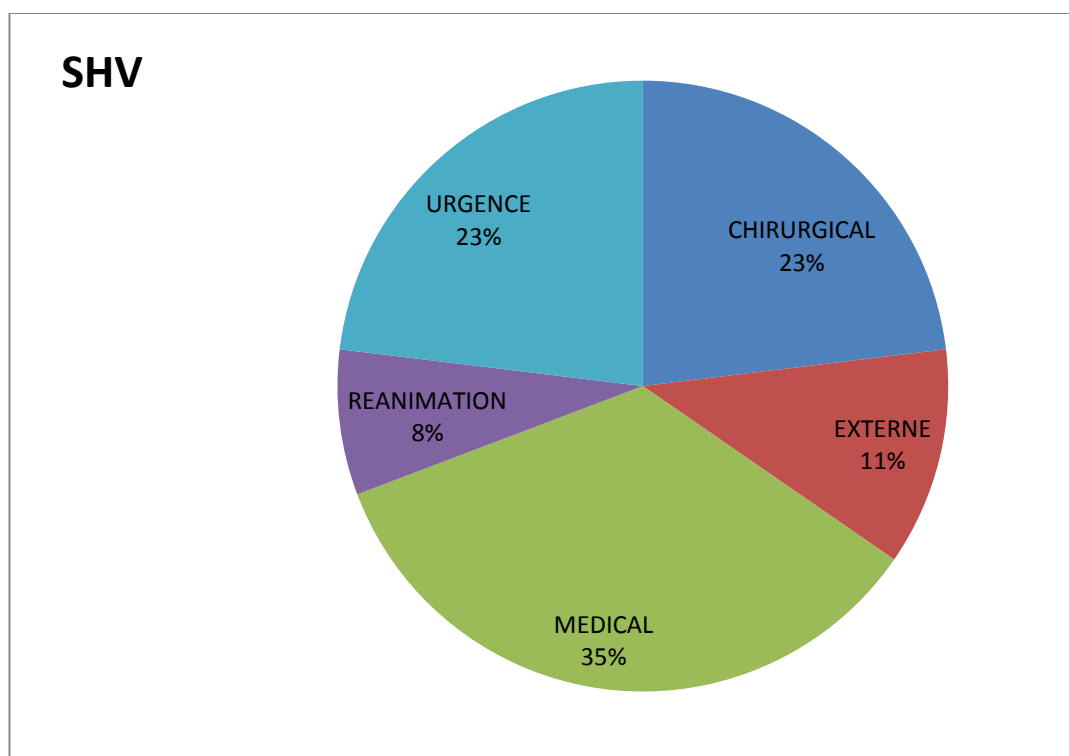


Figure 36 : Répartition du gène SHV selon le service.

Tableau XXIX : Répartition du gène CTX-M selon le service.

Service	CTX-M		
	NEG	POS	%
CHIRURGICAL	0	24	25%
EXTERNE	1	17	18%
MEDICAL	2	23	24%
REANIMATION	0	7	7%
URGENCE	2	25	26%

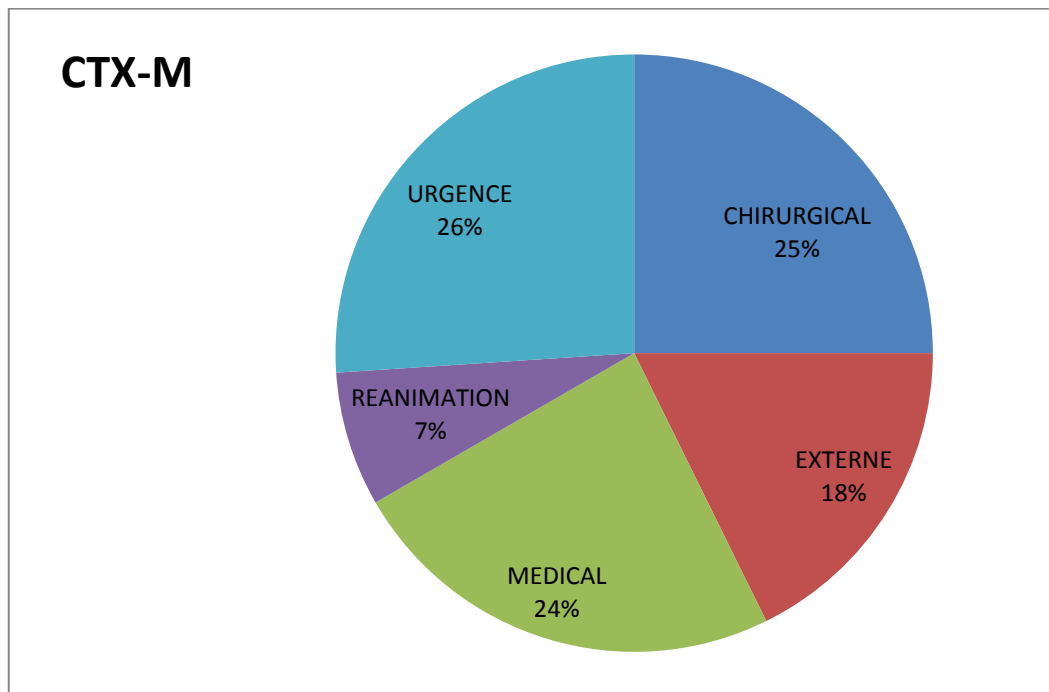


Figure 37 : Répartition du gène CTX-M selon le service.

III. Discussion

Les entérobactéries occupent une grande place au sein des infections bactériennes que ce soit en hospitalier ou en communautaire, elles constituent l'une des plus importantes familles de bactéries très hétérogènes sur le plan pathogénie et écologie.

Dans notre étude, les isolats d'entérobactéries étaient prédominants chez le sexe féminin dans 57% avec un sexe ratio de H/F=0.75. Par contre les infections à entérobactéries BLSE ont été plus fréquentes chez le sexe masculin (57%) que le sexe féminin (43%) ; ce constat a été confirmé par plusieurs auteurs qui ont rapporté que le sexe masculin et le transfert à partir d'une structure hospitalière de long séjour constituent deux facteurs de risque significativement associés au portage de BLSE [45]. L'âge moyen de notre population d'étude a été de 54ans avec des extrêmes d'âge allant de 0 à 105 ans.

Le profil épidémiologique de nos isolats d'entérobactéries a été dominé par *E. coli* dans 59,1% des cas, suivi par *K. pneumoniae* (23,7%) et *E. cloacae* (7,8%). Ces données sont concordantes aux données de la littérature [45], [49].

La prévalence des entérobactéries productrices de BLSE a été de 13,65%, ce résultat est supérieur à ceux rapportés par d'autres études à l'échelle nationale [48] [49] [46]. Par ailleurs ce taux a connu une augmentation au fil du temps au sein de notre hôpital en passant de 2,1% en 2002 à 8% en 2009 [48] [49] [46]. En revanche une étude chinoise a trouvé un taux supérieur (38%) à celui montré par notre étude [44].

Les isolats BLSE ont été dominés par *E. coli* et *K. pneumoniae* à des pourcentages égaux (41,9% et 41,6%). Nos taux sont supérieurs pour *K. pneumoniae* par rapport à ceux rapportés en France en 2008 (17%) [51] et à ceux rapportés au niveau des hôpitaux du Sud de l'Europe (25%) [52]. Ils sont inférieurs pour *E. coli* par rapport aux résultats des études menées en France (\approx 67%) [53],[54], et par rapport aux résultats d'autres études (80% et 71%) [47],[55].

La majorité de nos isolats BLSE provenaient des prélèvements urinaires dans 61% des cas et des prélèvements de pus dans 15% des cas. Les prélèvements sanguins ne représentaient que 7%. On a constaté que plus de ½ des prélèvements provient des prélèvements urinaires. Ce constat a été confirmé par les résultats apportés par une étude

menée dans un hôpital universitaire à Paris par Lucet et al. et dans laquelle les infections du tractus urinaire à entérobactéries productrices de BLSE représentaient 52% [56]. Une autre étude a montré que 51% des entérobactéries BLSE étaient isolées des prélèvements urinaires, la fréquence des prélèvements sanguins était élevée (15,3%) par rapport à nos résultats [1].

24% de nos isolats BLSE émanaient des services des urgences, 22% des services médicaux, 18% des services chirurgicaux, 17% des consultations à titre externe et 10% pour les services de réanimation. Nos taux sont proches aux données d'une étude française qui a rapporté une fréquence de 14% au niveau des services de réanimation et 20% pour les patients consultants [53].

En effet, les patients hospitalisés au sein des unités de soins intensifs présentent plus de risques à contracter une BLSE, vu la durée d'hospitalisation (qui est généralement longue), la sévérité de la maladie, l'usage d'un certain nombre de dispositifs invasifs (sondes urinaires, cathéters, ventilation, intubation...), et les traitements antibiotiques multiples notamment avec les céphalosporines à large spectre [57].

L'ensemble des isolats d'entérobactéries a montré un taux de résistance à l'ampicilline et à l'amoxiciline-acide clavulanique de 76% et 45% respectivement. Ces taux sont comparables à ceux rapportés par Benaïssa et al [58].

Concernant la résistance aux céphalosporines de 3^{ème} générations qui a été de 21%, ce taux est supérieur à celui rapporté par une étude menée dans la même structure hospitalière [58]. Cette résistance est expliquée par la production de BLSE, une enzyme à déterminisme plasmidique et par conséquent responsable d'une diffusion rapide. Les aminosides gardent une bonne sensibilité d'après nos résultats ce qui a été confirmé par les données de la même étude [58].

La résistance aux carbapénèmes a été de 12% pour l'imipénème et 8% pour l'értapénème, un taux est supérieur à celui rapporté par une étude locale [58]. Cette résistance peut être due à des mécanismes chromosomiques (altération de la porine), à l'association de mécanismes de résistances (β -lactamase à spectre étendu et/ou céphalosporinase associée à une perte de la perméabilité membranaire chez les entérobactéries) ou à la production d'enzymes hydrolysant les carbapénèmes. Ce dernier mécanisme est le plus inquiétant par le

fait que les gènes codant pour ces enzymes sont habituellement situés sur des éléments génétiques mobiles (plasmides, transposons, intégrons) permettant une dissémination rapide [58].

La résistance aux fluoroquinolones a été de 36%, ce taux est similaire aux données locales. La résistance acquise à ces antibiotiques est le résultat de la combinaison de plusieurs mécanismes soit chromosomique ou plasmidique, ce dernier est le plus fréquent et le plus dangereux [58].

En ce qui concerne les isolats BLSE, leur profil de sensibilité a montré une résistance à 100% aux C1G et C3G, 55% à la pipéracilline-tazobactam, 16% à l'imipénème, à 24% à l'ertapénème, 87% aux fluoroquinolones, 54% à la gentamicine, 7% à l'amikacine, 12% au mécillinam, 8% à la fosfomycine et 77% au triméthoprime-sulfaméthoxazole.

D'après notre étude la résistance aux carbapénèmes restent élevés comparés aux résultats des autres études [42], [44]. Il est à noter que l'augmentation du nombre des BLSE et l'utilisation abusive des carbapénèmes dans de nombreux pays, avait comme conséquence l'émergence de la résistance à ces antibiotiques, notamment chez *K. pneumoniae* [59].

Arpin et al. ont déclaré une sensibilité intermédiaire ou résistance aux fluoroquinolones dans 86 % des cas, une résistance à la gentamicine dans 29 %, à l'amikacine dans 51 % et au triméthoprime-sulfaméthoxazole dans 86 %. Ces chiffres restent comparables à nos résultats à l'exception de l'amikacine (antibiotique qui reste actif dans 93% de nos cas) [60]. Ben-Ami et al, dans leur revue de littérature, avaient un taux de résistance aux fluoroquinolones supérieur à 70 % [61].

Cette multirésistance pourrait être expliquée par le fait que les gènes des BLSE, portés généralement par des plasmides, sont souvent associés à des gènes de résistance aux autres antibiotiques, notamment aux aminosides et aux fluoroquinolones [44]. Une étude menée en Côte d'Ivoire a évalué la fréquence des gènes qnr chez des isolats d'entérobactéries BLSE et on a rapporté que la prévalence de l'association qnr-BLSE était en moyenne de 27% [62].

Par conséquent, les céphalosporines et les fluoroquinolones ne sont pas considérés comme des choix efficaces pour le traitement des patients atteints d'une infection à

entérobactéries productrices de BLSE [44].

L'association pipéracilline-tazobactam reste active dans 45% des cas, et donc dans ces cas-là on peut épargner l'utilisation des carbapénèmes. Plusieurs études confirment la restauration de la sensibilité de la pipéracilline par le tazobactam [63].

La fosfomycine présente une bonne activité antimicrobienne contre les BLSE (sensibilité de 92%). Ce résultat a été confirmé par une étude récente qui a révélé la grande efficacité de la fosfomycine dans le traitement des infections urinaires à entérobactéries BLSE surtout en milieu communautaire [38].

Plusieurs données ont rapporté que le nombre d'isolats cliniques produisant les CTX-M n'a pas cessé d'augmenter aussi bien en milieu hospitalier qu'en milieu communautaire. Les BLSE de type TEM et de type SHV sont surveillées en continu sur différents CHU du monde entier, leur nombre décroît depuis de nombreuses années et sont de plus en plus remplacés par les BLSE de type CTX-M [64] [65].

Des données limitées provenant d'études menées à l'échelle nationale ont montré que les BLSE sont fréquentes dans les hôpitaux marocains [46] [66] et que les gènes CTX-M, SHV et TEM représentent les familles des BLSE les plus fréquemment rapportées au Maroc [67].

Les résultats de notre étude moléculaire ont montré que le mécanisme majeur de résistance des isolats BLSE étudiés était la production de BLSE de type CTX-M (95% des isolats étaient porteurs du gène CTX-M). Les isolats porteurs de plus de 2 gènes représentaient 66% et 37% des cas ont été identifiés positifs pour les 3 gènes. CTX-M a été retrouvé seul chez 32 isolats (29% des cas). Ces résultats concordent avec plusieurs données de la littérature décrites dans de nombreux pays d'Europe [15] et d'Afrique [68].

Une étude menée en Algérie en 2014 a déclaré que le gène TEM était présent dans 100% des cas, alors que le gène CTX-M a été identifié dans 69% des cas [69], donc malgré la proximité géographique ces résultats restent loin de ceux retrouvés dans notre étude, ainsi les données de la littérature partent dans le sens de l'émergence des gènes CTX-M au profit des gènes TEM et SHV comme mentionné ci-dessus.

Une autre étude menée en Chine a rapporté que le gène CTX-M a été identifié chez 126 isolats soit un pourcentage de 96%, la prévalence des gènes TEM et SHV était moindre [44]. Al-Mayahie et al ont rapporté que les BLSE de type CTX-M étaient les plus fréquentes (69,5%), suivies des types SHV (4,3 %), aucun isolats n'avait de BLSE de type TEM [42].

L'espèce la plus incriminée était *K. pneumoniae* pour les gènes TEM et SHV. Cependant pour le gène CTX-M, *E. coli* et *K. pneumoniae* étaient retrouvées à des pourcentages presque égaux.

Les 3 gènes ont été retrouvés plus en milieu hospitalier qu'en milieu communautaire avec une prédominance masculine retrouvés majoritairement au niveau des urines.

Les conséquences médicales (morbidité et mortalité) et économiques (long durée de séjours, couts élevé, ...) causées par les infections à entérobactéries BLSE ne sont pas négligeables et ont été largement évaluées [41], plusieurs études discutent toujours la place des bactériémies à entérobactéries BLSE dans l'augmentation de la mortalité.

Les infections à entérobactéries BLSE ne laissent qu'un léger choix limité en matière de prise en charge thérapeutique, plusieurs études ont discuté les alternatives et les possibilités de l'antibiothérapie dans ces cas d'infections. Harris et al. ont rapporté que l'association β -lactamines - inhibiteur de β -lactamase pourraient constituer une option raisonnable pour épargner les carbapénèmes dans le traitement des entérobactéries productrices de BLSE, en particulier dans les infections moins graves [70].

La témocilline, dérivé 6- α -méthoxy de la ticarcilline commercialisée depuis les années 1980 (UK, Belgique), résiste à l'hydrolyse par les β -lactamases incluant les BLSE et donc active et utilisable en cas d'infections à entérobactéries BLSE [70]. Il a été mentionné également que les carbapénèmes ont été utilisés en l'absence d'alternative disponible s'il avait été testé comme actif sur l'antibiogramme [70].

Des nouveaux antibiotiques ont été récemment commercialisés et s'avèrent d'être efficaces sur les entérobactéries BLSE, parmi ceux l'association Ceftolozane-tazobactam, Ceftazidime-Avibactam (active sur les différents types de BLSE TEM, SHV, CTX-M et OXA) [71]. L'avibactam est un inhibiteur de β -lactamases non β -lactamines qui présente une

affinité élevée pour les enzymes de classes A et C. Il ne s'agit pas des molécules suicides car il se lie d'une manière réversible leur permettant d'aller se fixer sur d'autres cibles [71].

Cependant même s'il s'agit de molécules nouvelles, l'émergence des résistances est déjà sur place ; des différentes mutations ont permis aux entérobactéries BLSE de résister aux associations Ceftolozane-Tazobactam et Ceftazidime-Avibactam [71].

D'autres données de plusieurs études ont montré que la tigécycline a une activité in vitro contre plus de 90 % des isolats d'*E. coli* ou *Klebsiella spp* BLSE ou de sensibilité diminuée aux carbapénèmes [37]. Le traitement par tigécycline a été efficace contre les infections à entérobactéries BLSE dans la grande majorité des cas rapportés [37]. Par conséquent la tigécycline peut être l'un des rares agents microbiologiquement actifs contre les entérobactéries multi-résistantes [37].

D'autres antibiotiques ont été déclarés d'être toujours en phase 3 des essais cliniques, certains d'entre eux sont efficaces sur les BLSE : Céfépime + Emmetazobactam (β -lactamine + inhibiteur), Sulopénème et Tébipénème (carbapénèmes), Gepotidacine (inhibiteur de la topo-isomérase).



CONCLUSION



Les entérobactéries BLSE occupent une place de plus en plus importante parmi les bactéries multirésistantes, cela a été confirmé par les résultats de notre étude et les données de la littérature. Leur diffusion a été élargie dans le monde depuis leurs premières mises en évidence en 1983.

Devant cette délicate situation et vu le risque accru d'échec thérapeutique causé par ces souches multirésistantes, soit au niveau nosocomiale ou communautaire, le laboratoire de Microbiologie doit jouer un rôle essentiel dans la surveillance et la prévention dans un but principal de réduire la mortalité.

Le suivi et le contrôle des épidémies produites par des bactéries productrices de BLSE sont devenus impératif, ils comportent

- L'identification des patients infectés et colonisés.
- L'évaluation des risques de transmission.
- L'instauration d'isolement technique et géographique des patients infectés et colonisés.
- L'analyse moléculaire en vue de déterminer le caractère clonal de l'épidémie.

Il est ainsi devenu primordial d'améliorer l'hygiène hospitalière (formation du personnel, dépistage précoce, connaissance de l'épidémiologie locale, moyens d'isolement des porteurs) à fin d'éviter la survenue d'épidémies hospitalières causées par la dissémination de ces germes multirésistants.



RESUMES



Résumé

Titre : La résistance aux bêta-lactamines par production de bêta-lactamase à spectre élargi chez les entérobactéries : caractérisation phénotypique et génotypique.

Auteur : EDDAIR Yassine.

Mots clés : BLSE, résistance, caractérisation phénotypique, génotype.

Contexte : Les infections à EBLSE constituent un problème majeur de santé publique en milieu hospitalier ou en milieu communautaire. Leur situation épidémiologique reste peu documentée au Maroc malgré qu'elle soit de plus en plus décrite dans le monde. Il en est de même pour leur caractérisation moléculaire.

L'objectif de cette thèse était de décrire l'épidémiologie des EBLSE, d'étudier leur profil de résistance et de déterminer les gènes codant les BLSE.

Matériel et méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective, menée au laboratoire de bactériologie de l'hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat, portant sur l'ensemble des isolats d'entérobactéries émanant de divers prélèvements durant la période du 01/01/2018 au 31/12/2020. L'étude moléculaire des gènes BLSE a concerné un échantillon représentatif de l'ensemble des isolats BLSE.

Résultats : La prévalence globale des BLSE au sein des entérobactéries isolées (1402/10268) est de 13,65%. Le tractus urinaire constitue le principal site d'isolement des EBLSE avec une fréquence de 61%, suivi par les prélèvements de pus, prélèvements pulmonaires et les hémocultures avec respectivement 15%, 7% et 7%. Les espèces bactériennes les plus concernées sont *E. coli* (42%), *K. pneumoniae* (42%) et *E. cloacae* (11%). Le profil de sensibilité des isolats BLSE a montré une résistance à 100% aux C1G et C3G, 55% à la pipéracilline-tazobactam, 16% à l'imipénème, 24% à l'ertapénème, 87% à fluoroquinolones, 54% à la gentamicine, 7% à l'amikacine, 8% à la fosfomycine et 77% au triméthoprime-sulfaméthoxazole. Le typage moléculaire des souches BLSE a montré une prévalence de CTX-M (95%), SHV (50%) et TEM (56%). Les isolats porteurs de plus de deux gènes représentent 66%.

Conclusion : le taux de prévalence des EBLSE est critique, une action préventive agissant à différents niveaux (prescripteur, pharmacien, hôpital, malade ...) est nécessaire.

Abstract

Title: Resistance to beta-lactams by production of extended-spectrum beta-lactamase in enterobacteria: phenotypic and genotypic characterization

Author: EDDAIR Yassine.

Key words: ESBL, resistance, phenotypic characterization, genotype.

Background: Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae (EBLSE) are a major public health problem in hospitals and in the community. The epidemiological situation of EBLSE remains poorly documented in Morocco despite the fact that it is more and more described in the world. The same is true for their molecular characterization.

The objective of this thesis was to describe the epidemiology of ESBL enterobacteria, to study their resistance profile and to determine the genes encoding the ESBL phenotype.

Material and method: This is a retrospective study, conducted in the bacteriology laboratory of the Military Hospital of Instruction Mohamed V of Rabat, and covering all isolates of Enterobacteriaceae from various samples during the period from 01/01/2018 and 31/12/2020. The molecular study of ESBL genes involved a representative sample of all ESBL isolates.

Results: The overall prevalence of ESBLs in isolated Enterobacteriaceae (1402/10268) is 13.65%. The urinary tract is the main site of isolation of ESBL with a frequency of 61%, followed by pus samples, lung samples and blood cultures with 15%, 7% and 7% respectively. The bacterial species most concerned are essentially *Escherichia coli* (42%), *Klebsiella pneumoniae* (42%) and *Enterobacter cloacae* (11%). The susceptibility profile of ESBL isolates showed 100% resistance to C1G and C3G, 55% to piperacillin-tazobactam, 16% to imipenem, 24% to ertapenem, 87% to fluoroquinolones, 54% to gentamicin, 7% to amikacin, 12% to mecillinam, 8% to fosfomycin and 77% to trimethoprim-sulfamethoxazole. Molecular typing of ESBL strains showed a prevalence of CTX-M (95%), SHV (50%) and TEM (56%). Isolates carrying more than two genes represent 66%.

Conclusion: the prevalence rate of EBLSE is critical, and preventive action at different levels (prescriber, pharmacist, hospital, patient, etc.) is necessary.

ملخص

العنوان : مقاومة المضادات الحيوية من نوع بيتا لاكتام عن طريق إنتاج بيتا لاكتاماز واسع الطيف عند البكتيريا المعوية :
التوصيف الظاهري والجيني

الكاتب : الدعير ياسين

الكلمات الدالة : بيتا لاكتاماز ، المقاومة ، التوصيف الظاهري ، التركيب الجيني.

الخلفية : تشكل العدوى المعوية المنتجة لبيتا لاكتاماز واسعة الطيف مشكلة صحية عامة رئيسية ، سواء في المستشفيات أو المجتمعات المحلية لا يزال الوضع الوبائي لـ العدوى المعوية المنتجة لبيتا لاكتاماز ضعيف التوثيق في المغرب على الرغم من أنه يتم وصفه بشكل متزايد في جميع أنحاء العالم. وينطبق الشيء نفسه على خصائصها الجزيئية. الهدف من هذه الأطروحة هو وصف وبائيات العدوى المعوية المنتجة لبيتا لاكتاماز واسعة الطيف ، دراسة ملف مقاومتها وتحديد الجينات التي تشفر النمط الظاهري.

المادة والطريقة: هذه دراسة بأثر رجعي أجريت في مختبر علم الجراثيم بالمستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط ، وتتعلق بجميع عزلات البكتيريا المعوية من عينات مختلفة خلال الفترة من 2018/01/01 إلى 2020/12/31 . تضمنت الدراسة الجزيئية لجينات *ESBL* عينة تمثيلية لجميع العينات.

النتائج: بلغ معدل انتشار بيتا لاكتاماز بين جميع المعوية المعزولة (1402) سلالة 13.65 % . الجهاز البولي هو المستودع الرئيسي بتكرار 61 % ، يليه عينات القيح وعينات الرئة و الدم بنسبة 15 % و 7 % و 7 % على التوالي. الأنواع البكتيرية الأكثر أهمية هي الإشريكية القولونية (42%) ، الكلبسيلا الرئوية (42%) ، والبكتيريا المعوية. (11%) ، يحافظ الأمينو غليكوزيدات على نشاط جيد مع التفوق على أميكاسين (93) % . (مقاومة السيفالوسبورينات هي الأكثر شيوعاً *C1G*) 100% ، *C3G 100* % (بالإضافة إلى الفلوروكينولونات 87) %) ، بينما تبين أن 16 % من البكتيريا المعوية مقاومة للإيميبينيم . مكنت الكتابة الجزيئية لسلاسل بيتا لاكتاماز من إنشاء التشكيلات الجانبية التالية :

CTX-M : 95% , SHV: 50% , TEM:56%

تمثل العزلات التي تحمل أكثر من جينين 66% .

الخلاصة: معدل انتشار العدوى المعوية المنتجة لبيتا لاكتاماز واسعة الطيف أمر بالغ الأهمية ، والعمل الوقائي الذي يعمل على مستويات مختلفة (الواصف ، الصيدلي ، المستشفى ، المريض ، إلخ) ضروري .



RÉFÉRENCES



- [1] D. Oduro-Mensah *et al.*, « Genetic characterization of TEM-type ESBL-associated antibacterial resistance in Enterobacteriaceae in a tertiary hospital in Ghana », *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.*, vol. 15, n° 1, p. 29, déc. 2016, doi: 10.1186/s12941-016-0144-2.
- [2] « 36. bêtalactamases à spectre élargi - Revue Médicale Suisse.pdf ».
- [3] G. Peirano et J. D. D. Pitout, « Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: Update on Molecular Epidemiology and Treatment Options », *Drugs*, vol. 79, n° 14, p. 1529-1541, sept. 2019, doi: 10.1007/s40265-019-01180-3.
- [4] Sobhan Ghafourian,*1,2 Nourkhoda Sadeghifard,1 et Sara Soheili,2 Zamberi Sekawi*2, « Extended Spectrum Beta-lactamases: Definition, Classification and Epidemiology », *Curr. Issues Mol. Biol.*, 2015, doi: 10.21775/cimb.017.011.
- [5] R. Masterton, G. Drusano, D. L. Paterson, et G. Park, « Appropriate antimicrobial treatment in nosocomial infections—the clinical challenges », *J. Hosp. Infect.*, vol. 55, p. 1-12, nov. 2003, doi: 10.1016/S0195-6701(03)00294-9.
- [6] *CMIT. In E. PILLY Maladie Infectieuses et Tropicales 26e Edition : ALINEA Plus Ed ; 2018 : pp xx-xx, 26° EDITION. 2018.*
- [7] François Denis / Marie-Cécile Ploy / Christian Martin / Edouard Bingen / Roland Quentin, *BACTERIOLOGIE MEDICALE Techniques usuelles, 2e EDITION. 2011.*
- [8] « 37. Guide pratique des bactéries pathogènes.pdf ».
- [9] « Wladimir Sougakoff , David Trystram. Résistances aux β -lactamines. Les ressources pédagogiques de la FMPMC-Pitié-Salpêtri ».
- [10] « Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases ».
<https://www.us.elsevierhealth.com/mandell-douglas-and-bennetts-principles-and-practice-of-infectious-diseases-9780323482554.html> (consulté le juin 20, 2021).
- [11] JAMAL TAOUFIK, *PRECIS DE CHIMIE THERAPEUTIQUE. 2007.*
- [12] Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, *Pharmacologie des anti-infectieux. Elsevier Masson.*
- [13] « 39. Mechanisms of β -lactam antimicrobial resistance and epidemiology of.pdf ».
- [14] Y. Chong, S. Shimoda, et N. Shimono, « Current epidemiology, genetic evolution and clinical impact of extended-spectrum β -lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae », *Infect. Genet. Evol.*, vol. 61, p. 185-188, juill. 2018, doi: 10.1016/j.meegid.2018.04.005.
- [15] « 33. (Q2) The prevalence and drug resistance pattern of extended spectrum β -lactamases in Africa.pdf ».
- [16] R. Cantón *et al.*, « Prevalence and spread of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe », *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 14, p. 144-153, janv. 2008, doi: 10.1111/j.1469-0691.2007.01850.x.
- [17] P. L. Winokur et R. Canton, « Variations in the Prevalence of Strains Expressing an Extended-Spectrum β -Lactamase Phenotype and Characterization of Isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific Region », p. 10.
- [18] D. L. Paterson et R. A. Bonomo, « Extended-Spectrum β -Lactamases: a Clinical Update », *CLIN MICROBIOL REV*, vol. 18, p. 30, 2005.
- [19] E. R. Bevan, A. M. Jones, et P. M. Hawkey, « Global epidemiology of CTX-M β -lactamases: temporal and geographical shifts in genotype », *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 72, n° 8, p. 2145-2155, août 2017, doi: 10.1093/jac/dkx146.

- [20] « 43. Plasmid mediated quinolone resistance determinants qnr, aac(6') Ib cr, and qep in ESBLEgypt.pdf ».
- [21] A. Barguigua *et al.*, « Prevalence and genotypic analysis of plasmid-mediated β -lactamases among urinary *Klebsiella pneumoniae* isolates in Moroccan community », *J. Antibiot. (Tokyo)*, vol. 66, n° 1, p. 11-16, janv. 2013, doi: 10.1038/ja.2012.91.
- [22] A. Dubouix et N. Marty, « Détection des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu par biologie moléculaire : avantages, limites », *Antibiotiques*, vol. 6, n° 3, p. 193-201, sept. 2004, doi: 10.1016/S1294-5501(04)94262-8.
- [23] E. Stürenburg et D. Mack, « Extended-spectrum β -lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory, therapy, and infection control », *J. Infect.*, vol. 47, n° 4, p. 273-295, nov. 2003, doi: 10.1016/S0163-4453(03)00096-3.
- [24] D. M. Livermore, « β -Lactamases in Laboratory and Clinical Resistance », *CLIN MICROBIOL REV*, vol. 8, p. 28, 1995.
- [25] G. A. Jacoby et L. Sutton, « Properties of Plasmids Responsible for Production of Extended-Spectrum β -Lactamases », *ANTIMICROB AGENTS CHEMOTHER*, vol. 35, p. 6, 1991.
- [26] L. S. Tzouvelekis, E. Tzelepi, P. T. Tassios, et N. J. Legakis, « CTX-M-type β -lactamases: an emerging group of extended-spectrum enzymes », *Int. J. Antimicrob. Agents*, p. 6, 2000.
- [27] L. Poirel, P. Kampfer, et P. Nordmann, « Chromosome-Encoded Ambler Class A β -Lactamase of *Kluyvera georgiana*, a Probable Progenitor of a Subgroup of CTX-M Extended-Spectrum β -Lactamases », p. 3.
- [28] G. M. Rossolini, M. M. D'Andrea, et C. Mugnaioli, « The spread of CTX-M-type extended-spectrum β -lactamases », p. 9, 2008.
- [29] A. Philippon, « Les bêta-lactamases à spectre élargi ou étendu (BLSE) », *Immuno-Anal. Biol. Spéc.*, vol. 28, n° 5-6, p. 287-296, oct. 2013, doi: 10.1016/j.immbio.2013.04.006.
- [30] L. Drieux, F. Brossier, W. Sougakoff, et V. Jarlier, « Phenotypic detection of extended-spectrum β -lactamase production in Enterobacteriaceae: review and bench guide », p. 14, 2008.
- [31] A. J. Linscott et W. J. Brown, « Evaluation of Four Commercially Available Extended-Spectrum β -Lactamase Phenotypic Confirmation Tests », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 43, n° 3, p. 1081-1085, mars 2005, doi: 10.1128/JCM.43.3.1081-1085.2005.
- [32] V. Jarlier, M.-H. Nicolas, G. Fournier, et A. Philippon, « Extended Broad-Spectrum β -Lactamases Conferring Transferable Resistance to Newer β -Lactam Agents in Enterobacteriaceae: Hospital Prevalence and Susceptibility Patterns », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 10, n° 4, p. 867-878, juill. 1988, doi: 10.1093/clinids/10.4.867.
- [33] G. Arlet *et al.*, « Molecular characterisation by PCR-restriction fragment length polymorphism of TEM β -lactamases », *FEMS Microbiol. Lett.*, vol. 134, n° 2-3, p. 203-208, déc. 1995, doi: 10.1111/j.1574-6968.1995.tb07938.x.
- [34] M. J. Schwaber et Y. Carmeli, « Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum β -lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis », *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 60, n° 5, p. 913-920, sept. 2007, doi: 10.1093/jac/dkm318.
- [35] R. Cantón et T. M. Coque, « The CTX-M β -lactamase pandemic », *Curr. Opin. Microbiol.*, vol. 9, n° 5, p. 466-475, oct. 2006, doi: 10.1016/j.mib.2006.08.011.

- [36] M.-I. Morosini *et al.*, « Antibiotic Coresistance in Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae and In Vitro Activity of Tigecycline », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 50, n° 8, p. 2695-2699, août 2006, doi: 10.1128/AAC.00155-06.
- [37] T. Kelesidis, D. E. Karageorgopoulos, I. Kelesidis, et M. E. Falagas, « Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant Enterobacteriaceae: a systematic review of the evidence from microbiological and clinical studies », *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 62, n° 5, p. 895-904, nov. 2008, doi: 10.1093/jac/dkn311.
- [38] M. E. Falagas, A. C. Kastoris, A. M. Kapaskelis, et D. E. Karageorgopoulos, « Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum β -lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review », *Lancet Infect. Dis.*, vol. 10, n° 1, p. 43-50, janv. 2010, doi: 10.1016/S1473-3099(09)70325-1.
- [39] « 60. β -lactam and β -lactamase inhibitor combinations in the.pdf ».
- [40] Mitchell J. Schwaber, MD, MSc Yehuda, « Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: A Potential Threat », p. 3.
- [41] Y.-S. Yang *et al.*, « Impact of Extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* on the Outcome of Community-onset Bacteremic Urinary Tract Infections », *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, vol. 43, n° 3, p. 194-199, juin 2010, doi: 10.1016/S1684-1182(10)60031-X.
- [42] S. M. Al-Mayahie, « Phenotypic and genotypic comparison of ESBL production by Vaginal *Escherichia coli* isolates from pregnant and non-pregnant women », *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.*, vol. 12, n° 1, p. 7, 2013, doi: 10.1186/1476-0711-12-7.
- [43] D. L. Paterson *et al.*, « Extended-Spectrum β -Lactamases in *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Isolates from Seven Countries: Dominance and Widespread Prevalence of SHV- and CTX-M-Type β -Lactamases », *ANTIMICROB AGENTS CHEMOTHER*, vol. 47, p. 7, 2003.
- [44] H. Shi *et al.*, « Epidemiology of CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing nosocomial *Escherichia coli* infection in China », *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.*, vol. 14, n° 1, p. 4, 2015, doi: 10.1186/s12941-015-0063-7.
- [45] S. Leotard et N. Negrin, « [Epidemiology of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamase in Grasse Hospital (2005-2008)] », *Pathol. Biol. (Paris)*, vol. 58, n° 1, p. 35-38, févr. 2010, doi: 10.1016/j.patbio.2009.07.014.
- [46] Lahlou A, Chegri M, L'Kassmi H., « Épidémiologie et résistance aux antibiotiques des entérobactéries isolées d'infections urinaires à l'hôpital militaire Moulay-Ismaïl de Meknès. Antibiotiques 2009 ; 11(2) : 90-6 », hôpital militaire Moulay-Ismaïl de Meknès, 2009.
- [47] H. Nadmi, F. Elotmani, M. Talmi, K. Zerouali, J. D. Perrier-Gros-Claude, et M. Timinouni, « Profil de résistance aux antibiotiques des entérobactéries uropathogènes communautaires à El Jadida (Maroc) », *Médecine Mal. Infect.*, vol. 40, n° 5, p. 303-305, mai 2010, doi: 10.1016/j.medmal.2009.08.020.
- [48] « Kamouni Y .Entérobactéries productrices de beta lactamases à spectre élargi. Thèse de pharmacie. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, 2004, N°062. »
- [49] « QACHAOU A. ENTEROBACTERIE PRODUCTRICE DES BETALACTAMASES A SPECTRE ELARGI : EPIDEMIOLOGIE ET PROFIL DE RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES. Thèse de pharmacie. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, 2011, N°06. »
- [50] Y. Messai *et al.*, « Prevalence and characterization of extended-spectrum β -lactamases in *Klebsiella pneumoniae* in Algiers hospitals (Algeria) », *Pathol. Biol.*, vol. 56, n° 5, p. 319-325, juill. 2008, doi: 10.1016/j.patbio.2008.05.008.

- [51] C. Giraud-Morin et T. Fosse, « Évolution récente et caractérisation des entérobactéries productrices de BLSE au CHU de Nice (2005–2007) », *Pathol. Biol.*, vol. 56, n° 7-8, p. 417-423, nov. 2008, doi: 10.1016/j.patbio.2008.07.003.
- [52] G. S. Babini et D. M. Livermore, « Antimicrobial resistance amongst *Klebsiella* spp. collected from intensive care units in Southern and Western Europe in 1997–1998 », *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 45, n° 2, p. 183-189, févr. 2000, doi: 10.1093/jac/45.2.183.
- [53] G. Mayoral, M. Ferreyra, A. Eden, P. Guedet, C. Miquel, et E. Lecaillon, « Évolution de la résistance des entérobactéries aux céphalosporines de troisième génération de 2000 à 2008 au centre hospitalier de Perpignan », *Pathol. Biol.*, vol. 58, n° 1, p. 7-10, févr. 2010, doi: 10.1016/j.patbio.2009.07.032.
- [54] M. Guillet *et al.*, « Épidémiologie des patients porteurs d'entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamase à spectre élargi (EBLSE), à l'admission », *Médecine Mal. Infect.*, vol. 40, n° 11, p. 632-636, nov. 2010, doi: 10.1016/j.medmal.2010.04.006.
- [55] F. Bouzenoune, F. Boudersa, A. Bensaad, F. Harkat, et N. Siad, « Les infections urinaires à Ain M'lila (Algérie). Résistance aux antibiotiques des 239 souches isolées entre 2006 et 2007 », *Médecine Mal. Infect.*, vol. 39, n° 2, p. 142-143, févr. 2009, doi: 10.1016/j.medmal.2008.11.008.
- [56] J.-C. Lucet *et al.*, « Control of a Prolonged Outbreak of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in a University Hospital », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 29, n° 6, p. 1411-1418, déc. 1999, doi: 10.1086/313511.
- [57] E. Masson, « Les entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (BLSE) et les céphalosporines de troisième génération en 2012 », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/735438/article/les-enterobacteries-productrices-de-b-lactamases-a> (consulté le juin 01, 2021).
- [58] « Benaissa E, Elmrimar N, Belouad E, Mechal Y, Ghazouani M, Bsaibiss F, Benlahlou Y, Chadli M, Touil N, Lemnaouer A, Maleb A, Elouennass M. Update on the resistance of *Escherichia coli* isolated from urine specimens in a Moroccan hospital: a review of a 7-year period. *GERMS*. 2021;11(2):1-10. doi: 10.18683/germs.2021.12XX ».
- [59] K. Chevet *et al.*, « Détection phénotypique d'une carbapénémase associée à une bêta-lactamase à spectre élargi chez *Klebsiella pneumoniae* », *Médecine Mal. Infect.*, vol. 42, n° 1, p. 33-35, janv. 2012, doi: 10.1016/j.medmal.2011.11.002.
- [60] C. Arpin *et al.*, « Nationwide survey of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in the French community setting », *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 63, n° 6, p. 1205-1214, juin 2009, doi: 10.1093/jac/dkp108.
- [61] R. Ben-Ami *et al.*, « A Multinational Survey of Risk Factors for Infection with Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Nonhospitalized Patients », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 49, n° 5, p. 682-690, sept. 2009, doi: 10.1086/604713.
- [62] D. S. Kpoda, N. Guessennd, L. Sangaré, M. Dosso, et A. S. Traoré, « Presence of *qnr* genes in ESBL-producing Enterobacteriaceae strains resistant to quinolones in Ouagadougou, Burkina Faso », *Médecine Mal. Infect.*, vol. 48, n° 7, p. 489-491, oct. 2018, doi: 10.1016/j.medmal.2018.04.391.
- [63] A. Valverde, T. M. Coque, M. P. Sánchez-Moreno, A. Rollán, F. Baquero, et R. Cantón, « Dramatic Increase in Prevalence of Fecal Carriage of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae during Nonoutbreak Situations in Spain », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 42, n° 10, p. 4769-4775, oct. 2004, doi: 10.1128/JCM.42.10.4769-4775.2004.
- [64] V. Cattoir, « LES NOUVELLES BETA-LACTAMASES A SPECTRE ETENDU (BLSE) », p. 7.

- [65] T. M. Coque, F. Baquero, et R. Cantón, « Increasing prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Europe », *Eurosurveillance*, vol. 13, n° 47, p. 19044, nov. 2008, doi: 10.2807/ese.13.47.19044-en.
- [66] M. C. El Bouamri, L. Arsalane, Y. Kamouni, M. Berraha, et S. Zouhair, « Évolution récente du profil épidémiologique des entérobactéries uropathogènes productrices de β -lactamases à spectre élargi à Marrakech, Maroc », *Prog. En Urol.*, vol. 24, n° 7, p. 451-455, juin 2014, doi: 10.1016/j.purol.2013.11.010.
- [67] A. Benouda, O. Touzani, M.-T. Khairallah, G. F. Araj, et G. M. Matar, « First detection of oxacillinase-mediated resistance to carbapenems in *Klebsiella pneumoniae* from Morocco », *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, vol. 104, n° 4, p. 327-330, juin 2010, doi: 10.1179/136485910X12743554760108.
- [68] M. Lavollay *et al.*, « Clonal Dissemination of a CTX-M-15 β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* Strain in the Paris Area, Tunis, and Bangui », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 50, n° 7, p. 2433-2438, juill. 2006, doi: 10.1128/AAC.00150-06.
- [69] D. Souna, A. S. Amir, S. N. Bekhoucha, M. Berrazeg, et M. Drissi, « Molecular typing and characterization of TEM, SHV, CTX-M, and CMY-2 β -lactamases in *Enterobacter cloacae* strains isolated in patients and their hospital environment in the west of Algeria », *Médecine Mal. Infect.*, vol. 44, n° 4, p. 146-152, avr. 2014, doi: 10.1016/j.medmal.2014.01.008.
- [70] P. T. Ferry, « Antibiothérapie des infections à BLSE et EPC », p. 78.
- [71] D. Boutoille, « Place des nouveaux antibiotiques : qu'y-a-t-il dans le pipeline ? », p. 73, 2020.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

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

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

ⓓ' 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 méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجهد وأبقى دوماً وفياً لتعاليمهم.

أن أزال مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأتأمل أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترف.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيت بعهودي، أو احتقرت من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



رقم الأطروحة : 071

سنة : 2021

مقاومة المضادات الحيوية من نوع بيتا لاكتام عن طريق إنتاج بيتا لاكتاماز واسع الطيف عند البكتريا المعوية: التوصيف الظاهري والجيني

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف:

السيد ياسين الدعير
المزداد في 05 نونبر 1994 بالدار البيضاء

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية- الرباط

لنييل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: بيتا لاكتاماز، المقاومة، التوصيف الظاهري، التركيب الجيني.

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد عبد الواحد البايث

مشرف

أستاذ في التخدير والإنعاش

عضو

السيد مصطفى الوناس

عضو

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

عضو

السيد كريم فلالي

أستاذ في التخدير والإنعاش

السيد رشيد عبي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد طارق دندان

أستاذ في التخدير والإنعاش