



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Ziane Achour de Djelfa
Faculté des Sciences et de la Nature et de la Vie
Département de Biologie



Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master en Biologie

Option : Microbiologie Appliquée

Préparé par :

✚ BENALI SARA
✚ GUETTAF AHMED

Thème intitulé :

**Épidémiologie des β -lactamases à spectre étendu (BLSE)
chez les entérobactéries en Algérie (2003-2021)**

Devant le jury composé de :

BOUTAIBA Saad	M.C.A.	Président
BELMAHDI Mohamed	M.C.B.	Examineur
LOUNIS Mohamed	M.C.B.	Examineur
CHENOUF Nadia Safia	M.A.A.	Promotrice

Année Universitaire: 2020-2021



Remerciements

En préambule à ce mémoire, nous veu^x exprimer nos remerciements et notre profonde gratitude, avant tout à ALLAH qui nous avons donné le courage, l'aide, la patience et la force pour mener à bout ce modeste travail et durant ces longues années d'étude.

Nous remercions également les membres du jury pour avoir accepté d'examiner notre travail.

Merci enfin à l'ensemble des personnes qui ont contribué au succès de notre mémoire.

Dédicaces

Je dédie ce mémoire

A mon cher père : Je remercie le Dieu parce que j'ai la chance d'avoir un papa exceptionnel,

ce travail est le tien. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon

éducation et mon bien-être. Que Dieu te donne longue de vie, santé et bonheur éternel.

A ma chère mère : Maman comment je pourrais t'exprimer toute ma reconnaissance, ma joie

et ma fierté de t'avoir comme mère. Ce mémoire je te la dédie, elle est le fruit de ton soutien

permanente, ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes

études. Puisse Dieu le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A Mes sœurs et frères, sans exception : pour l'amour, l'attention et l'aide qu'ils m'ont

apportée.

A Aya Hiba El Rahmane, Nesrine Saja, Fatima El Zahra, Alaa Nour El Yakaine.

Merci beaucoup à tous ce qui m'ont apporté d'aide de près ou de loin.

Sara

Dédicaces

Je dédie ce mémoire

*Aux deux êtres les chères du monde, **mon père et ma mère** que dieu les gardes,*

je suis fière et content de réaliser une partie de ce que vous avez tant espère et

attendu de moi. Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste

valeur, pour toutes les souffrances que vous avez endurées. Je vous dis

infiniment merci.

A mes sœurs et mes frère, auxquels je souhait beaucoup de réussite.

Ahmed

Sommaire

Liste des abréviations	I
Liste des figures	III
Liste des tableaux	IV
Introduction	1
Chapitre I : Antibiotiques & Antibiorésistance	3
1. Antibiotiques.....	4
1.1. Historique et repères chronologiques	4
1.2. Définition	4
1.3. Critères de classification des antibiotiques	5
1.4. Principales familles d'antibiotiques et leurs modes d'action.....	6
1.4.1. β -lactamines	6
1.4.2. Glycopeptides.....	8
1.4.3. Fosfomycines	9
1.4.4. Aminosides	9
1.4.5. Macrolides	9
1.4.6. Tétracyclines.....	10
1.4.7. Rifampicines	10
1.4.8. Quinolones	10
1.4.9. Imidazolés.....	11
1.4.10. Sulfamides / Triméthoprimé	11
1.4.11. Polymyxines.....	11
1.4.12. Nitrofuranes	11
2. Antibiorésistance	12
2.1. Définition	12
2.2. Résistance aux antibiotiques	13
2.2.1. Résistance naturelle ou intrinsèque	13

2.2.2.	Résistance acquise.....	13
2.3.	Mécanismes de résistance aux antibiotiques	13
2.3.1.	Inactivation enzymatique de l'antibiotique	14
2.3.2.	Mécanisme d'efflux.....	14
2.3.3.	Modification ou remplacement de la cible de l'antibiotique	15
2.3.4.	Réduction de la perméabilité.....	15
2.3.5.	Protection de la cible de l'antibiotique.....	16
2.3.6.	Piégeage de l'antibiotique.....	16
Chapitre II : Les β-lactamases à spectre étendu.....		17
1.	Les β -lactamases (BL)	18
1.1.	Définition	18
1.2.	Classification des β -lactamases.....	18
2.	Les β -lactamases à spectre étendu (BLSE).....	21
2.1.	Définition	21
2.2.	Types des BLSE.....	21
2.3.	Facteurs de risque.....	23
2.4.	Détection des BLSE	24
2.4.1.	Approche phénotypique.....	24
2.4.2.	Approche génotypique.....	25
3.	Principaux genres d'entérobactéries productrices de BLSE.....	25
3.1.	<i>Escherichia coli</i>	25
3.2.	<i>Klebsiella</i>	26
3.3.	<i>Serratia</i>	26
3.4.	<i>Citrobacter</i>	26
3.5.	<i>Enterobacter</i>	27
3.6.	<i>Morganella</i>	27
3.7.	<i>Proteus</i>	27

3.8. <i>Salmonella</i>	27
3.9. <i>Shigella</i>	28
Chapitre III : Épidémiologie des BLSE en Algérie (2003-2021)	29
1. Épidémiologie des BLSE en milieu hospitalier	31
2. Épidémiologie des BLSE chez les animaux	43
2.1. Épidémiologie des BLSE chez les animaux de rente	43
2.2. Épidémiologie des BLSE chez les animaux de compagnie	44
2.3. Épidémiologie des BLSE chez les animaux sauvages	45
3. Épidémiologie de BLSE dans les aliments en Algérie	49
4. Épidémiologie de BLSE dans l'environnement	53
Conclusion	58
Références bibliographiques	
Résumé	

Liste des abréviations

ABC: Adenosine triphosphate-Binding Cassette.

ADN: Acide désoxyribonucléique.

ARN: Acide ribonucléique.

ARNt: Acide ribonucléique de transfert.

BES: Brazilian Extended spectrum.

BGN: Bactérie Gram-Négative.

BL: Beta-lactamase.

BLSE: Beta-lactamase à spectre élargi.

CARB: Carbohydate.

CTX-M: Céfotaximase-Muenchen.

DHF: Dihydrofolate.

DHFR: Dihydrofolate réductase.

DHPS: Dihydroptéroate synthetase.

ECA: Enterobacterial common antigen.

GES: Guiana Extended spectrum Beta-Lactamase.

GPA: Antibiotique glycopeptidique.

IBL: Inhibiteurs de Beta-lactamase.

MATE: Multidrug And Toxic Compound Extrusion.

MFS: Major Facilitator superfamily.

MLS: Macrolides, Lincosamides , Streptogramines.

OXA: Oxacillinase.

PAB: Para-aminobenzoïque.

PACE: Proteobacterial Antimicrobial Compounds Efflux.

PCR: Réaction de Polymérisation en chaîne.

PER: *Pseudomonas* Extended Resistance.

PLP: Protéine liant à la pénicilline.

PSE: Enzyme spécifique de *Pseudomonas*.

Qnr: Quinolone resistance.

RND: Resistance Nodulation Cell Division.

SARM: *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline.

SASM: *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline.

SDR: Structurally Diverse Region.

SFO: *Serratia fonticola*.

SHV: Sulfhydryl Variable.

SMR: Small Multidrug Resistance.

TEM: Temoneira-Nom du patient.

TLA: Tlahuicas tribu mexicaine.

VEB: Vietnam extended spectrum beta-lactamase.

Liste des figures

Figure	Titre	Page
Figure 1	Chronologie de découverte des antibiotiques	6
Figure 2	Mode d'action des antibiotiques	12
Figure 3	Différents mécanismes de résistance aux antibiotiques dans une bactérie à Gram-négatif	14
Figure 4	Schéma de classification des β -lactamases selon Ambler	19
Figure 5	Les BLSE dérivées de TEM	22
Figure 6	Les BLSE dérivées de SHV	22
Figure 7	Détection d'une souche productrice de BLSE par antibiogramme	24
Figure 8	Les différents écosystèmes sujets de l'étude	30
Figure 9	Distribution des études sur les souches sécrétrices de BLSE isolées de milieu hospitalier en Algérie 2003-2017	40
Figure 10	Dissémination des gènes de BLSE dans des isolats d'entérobactéries en milieu hospitalier en Algérie	42
Figure 11	Distribution des études sur les souches sécrétrices de BLSE isolées des animaux en Algérie 2006-2016	46
Figure 12	Dissémination des gènes de BLSE dans des isolats d'entérobactéries chez les animaux en Algérie	48
Figure 13	Distribution des études sur les souches sécrétrices de BLSE isolées des aliments en Algérie 2013-2018	50
Figure 14	Dissémination des gènes de BLSE dans les isolats d'entérobactéries provenant des aliments en Algérie	52
Figure 15	Distribution des études sur les souches sécrétrices de BLSE provenant des milieux aquatiques en Algérie 2009-2015	55
Figure 16	Dissémination des gènes de BLSE dans des isolats d'entérobactéries en Algérie en milieux aquatiques	57

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
Tableau 1	Récapitulatif des travaux réalisés sur les souches productrices de BLSE provenant de milieu hospitalier en Algérie	31
Tableau 2	Récapitulatif des travaux réalisés sur les souches productrices de BLSE provenant des animaux de rente en Algérie	43
Tableau 3	Récapitulatif des travaux réalisés sur les souches productrices de BLSE provenant des animaux de compagnie en Algérie	44
Tableau 4	Récapitulatif des travaux réalisés sur les souches productrices de BLSE provenant des animaux sauvages en Algérie	45
Tableau 5	Récapitulatif des travaux réalisés sur les souches productrices de BLSE provenant des aliments en Algérie	49
Tableau 6	Récapitulatif des travaux réalisés sur les souches productrices de BLSE provenant des milieux aquatiques en Algérie	54



Introduction

Introduction

L'émergence et la dissémination des bactéries ayant acquis des résistances aux antibiotiques, constituent un énorme problème de santé publique. La conséquence directe de cette antibiorésistance est l'augmentation de la morbidité et de la mortalité (**Toudji et al., 2017**).

Des études menées un peu partout dans le monde ont surtout incriminé les cocci à Gram-positif et les bacilles à Gram-négatif, notamment les entérobactéries. Ces dernières expriment une résistance aux céphalosporines de troisième génération (C3G) qui est fortement renforcée par l'acquisition des gènes codant les β -lactamases à spectre élargi (BLSE). Ces enzymes bactériennes (TEM, SHV, CTX-M et leurs dérivés) confèrent une résistance à l'ensemble des β -lactamines à l'exception des céphamycines et des carbapénèmes en plus d'une résistance associée à d'autres familles d'antibiotiques (**Sbiti et al., 2017**).

Les entérobactéries sont les principaux producteurs de BLSE. Elles ont été principalement enregistrées en milieu hospitalier, environnements communautaires et aussi dans les denrées alimentaires d'origine animale (**Mlynarcik et al., 2021**).

En Algérie, comme dans de nombreux autres pays en développement, l'utilisation d'antibiotiques en santé humaine et animale n'est pas correctement contrôlée et les effluents hospitaliers sont continuellement rejetés dans l'environnement sans prétraitement. La pression sélective exercée par ces antibiotiques a plusieurs répercussions sur la santé publique et l'environnement, notamment sur la propagation de la résistance aux antibiotiques (**Yousfi et al., 2019**). Face à cette situation alarmante, une enquête sur la situation de l'Algérie quant à l'émergence des entérobactéries productrices de BLSE semble être nécessaire.

Notre présent travail a pour objectif de décrire et de mesurer des phénomènes de résistance engendrés par les entérobactéries sécrétrices de BLSE, tout en mettant l'accent sur les principaux gènes circulants ; et ceci, par la collecte et l'analyse des principaux articles scientifiques (58 articles), publiés durant la période (2003-2021) en Algérie dans quatre écosystèmes différents, à savoir : le milieu hospitalier, les animaux, les produits alimentaires et l'environnement (environnement aquatique).

Introduction

L'intérêt de cette étude est de permettre de mieux comprendre la propagation des entérobactéries sécrétrices de BLSE dans notre pays et de fournir des données indispensables pour les services de santé publique mais de permettre aussi aux médecins, aux vétérinaires et à l'état de surveiller et de faciliter le diagnostic de la situation sanitaire de la population en Algérie.

Ce manuscrit s'articule autour de 3 chapitres. Le premier chapitre porte principalement sur les antibiotiques et les phénomènes de l'antibiorésistance. Le deuxième chapitre représente un aperçu général sur les BLSE et explique leurs différents types. Le dernier chapitre montre les résultats de l'analyse et de la synthèse des 58 articles collectés et la suite de ce chapitre sera consacrée à la discussion.



Chapitre I :

Antibiotiques & Antibiorésistance

1. Antibiotiques

1.1. Historique et repères chronologiques

Le terme "antibiose" (du grec anti : "contre" et bios : " la vie") a introduit en 1889 par Jean-Paul Vuillemin. En 1928, Alexander Fleming a fait l'hypothèse que une substance sécrétée par un champignon « *Penicillium* » bloquait le développement d'une bactérie « *Staphylococcus aureus* ». Cette substance a été nommée « la pénicilline » (**Mangin, 2016**) mais 50 ans avant Fleming, Pasteur et Joubert ont constaté que l'injection de bactéries du charbon (*Bacillus anthracis*) chez les animaux empêchait le développement de maladies bactériennes (**Michel-Briand et Chabert, 2009**).

A la fin du XIXe siècle, Ernest Duchenne a remarqué que certaines moisissures peuvent stopper la prolifération bactérienne, mais cette découverte est restée inappliquée jusqu'aux travaux de Fleming (**Michel-Briand et Chabert, 2009**). En 1930, le biologiste français René Dubosa isolé du sol une bactérie dont il a tiré un enzyme qui détruisait la capsule protectrice du germe des pneumonies en 1930 et après 9 ans la premier antibiotique naturel « la gramicidine » a été découvert (**Andremont et Tibon-Cornillot, 2007**).

En 1940, Waksman a découvert l'actinomycine produite par Streptomyces et la streptomycine active en particulier sur le bacille de Koch en 1940. Plusieurs antibiotiques ont été plus tard découverts : Chloramphénicol, Tétracyclines en 1949, Aminosides en 1950, Macrolides en 1952, Glycopeptides en 1958, Streptogramines en 1962, Triméthoprim en 1970 et Oxazolidinones en 2000 (**Boulahbal, 2009**).

1.2. Définition

Les antibiotiques sont des molécules à activité antibactérienne à effet bactériostatique « qui inhibent la croissance bactérienne en ralentissant puis arrêtant la multiplication » ou bactéricides « qui lysent les bactéries » (**Joffin et Leyral, 2001 ; Boulahbal, 2002**). Ils sont soit d'origine biologique c'est-à-dire produite par un micro-organisme (champignon microscopique et bactérie) ou semi synthétique (produit par synthèse chimique) (**Boulahbal, 2006**).

Pour qu'ils soient actifs, les antibiotiques doivent pénétrer dans la bactérie sans être détruits ni être modifiés (**Ogawara, 1981**). Ils agissent spécifiquement sur des cibles moléculaires perturbant une étape essentielle du métabolisme des bactéries (synthèses

protéiques, synthèse des acides nucléiques, réplication, transcription, transport transmembranaire,...etc.) (Boulahbal, 2009).

1.3. Critères de classification des antibiotiques

L'abondance des molécules a rendu nécessaire leur classification en familles et sous-familles (Benbouabdellah et Ziane, 2015). Il existe plusieurs modalités de classification des antibiotiques d'utilité variable. La classification la plus courante repose sur leur origine, leur structure chimique, leur mécanisme, leur spectre et leur modalité d'action (Hnich, 2017) :

Selon l'origine : Un antibiotique peut être élaboré par un organisme (naturel) ou produit par synthèse (synthétique ou semi-synthétique) (Benabbou, 2012).

Selon la structure chimique : Il existe souvent une structure de base sur laquelle il y a une hémisynthèse définissant ainsi une famille d'antibiotiques (Benabbou, 2012).

Selon le mécanisme d'action : Plusieurs mécanismes d'action sont définis :

- Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne (β -lactamines, glycopeptides, fosfomycine) ;
- Inhibition de la synthèse protéique (aminosides, cyclines, phénicolés, acide fusidique, macrolides, oxazolidinones, mupirocine, synergistines) ;
- Blocage de la synthèse des acides nucléiques (quinolones, nitroimidazolés, rifamycines, sulfamides, triméthoprim) ;
- Destruction des membranes (polymyxines, daptomycine) (Demoré et al., 2012).

Selon le spectre d'activité : Liste des espèces sur lesquelles les antibiotiques sont actifs (spectre étroit ou large) (Delarras, 2007).

Selon les modalités d'action :

- Un effet bactériostatique provoque une inhibition de la croissance de l'organisme cible ;
- Un effet bactéricide entraîne la mort de l'organisme cible (Demoré et al., 2012).

1.4. Principales familles d'antibiotiques et leurs modes d'action

De 1929 à 2003, on a assisté à la découverte et à la mise sur le marché de nouveaux antibiotiques dont la chronologie est présentée par la figure 1.

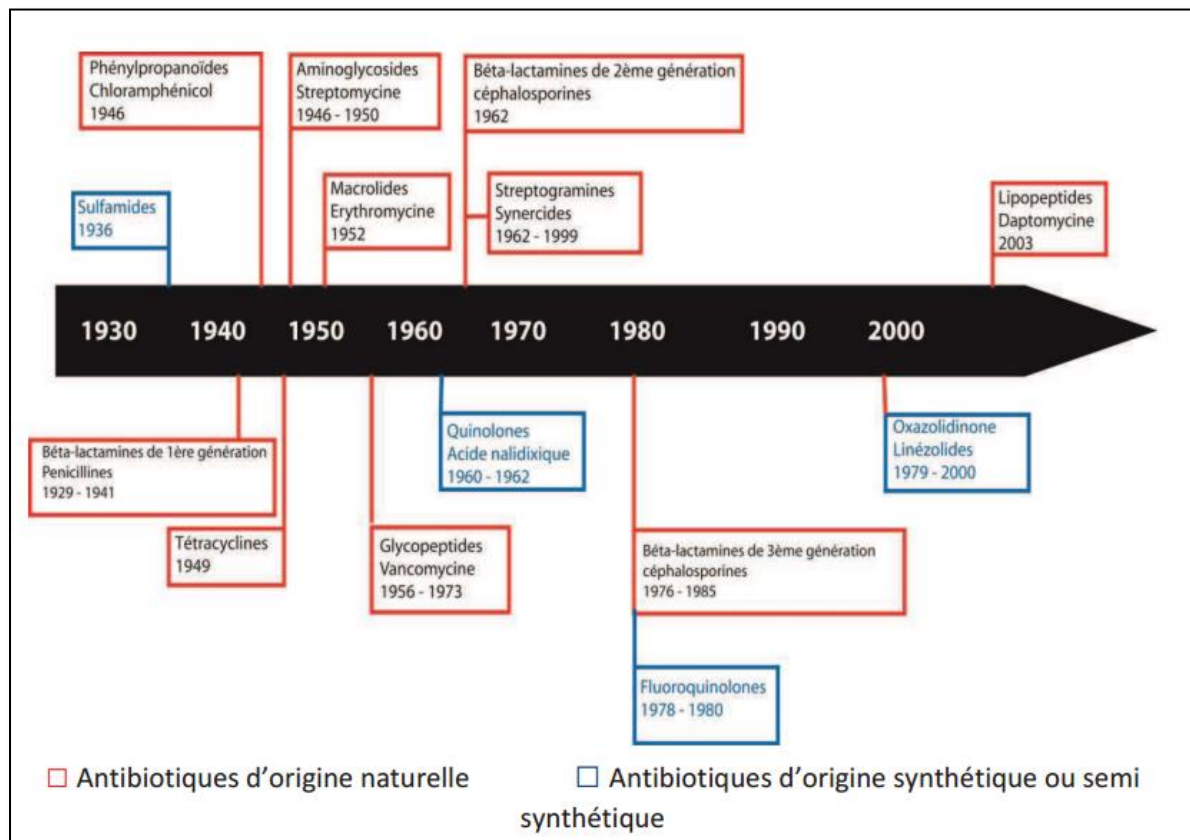


Figure 1 : Chronologie de découverte des antibiotiques (Singh et Barrett, 2006).

1.4.1. β -lactamines

Les β -lactamines sont la classe la plus ancienne, la plus grande et la plus couramment utilisée. Ils comprennent les sous-groupes de pénicillines, de céphalosporines et de carbapénèmes. La structure chimique de tous ces antibiotiques contiennent en commun un cycle β -lactame (Kelly, 2017). Ils agissent mécaniquement en inhibant la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne. Ils se fixent sur des protéines liant les pénicillines (PLP) qui sont des enzymes impliquées dans la synthèse du peptidoglycane (protéines de la membrane cytoplasmique) : les transpeptidases ; les carboxypeptidases et les transglycosylases et bloquent le fonctionnement de ces enzymes ce qui inhibent la réticulation du peptidoglycane dans la paroi cellulaire conduisant à l'autolyse et à la mort cellulaire. Les β -lactamines sont donc bactéricides (Benbouabdellah et Ziane, 2015).

Les β -lactamines sont classés en cinq sous-groupes :

Les pénicillines également appelées les pénames : Les pénicillines sont l'un des groupes d'antibiotiques les plus anciens encore largement utilisés dans la pratique clinique. Elles sont bactéricides et très efficaces contre les organismes sensibles. Elles partagent une structure de base commune, l'acide 6 aminopénicillanique (**Wanleenuwat et al., 2020**), qui consiste en un cycle thiazolidine saturé fixe sur un cycle β -lactame. Elles diffèrent par la nature de leur chaîne latérale (**Bryskier, 1999 ; Nauciel et Masson, 2000**).

Les principales pénicillines sont représentées par :

- La pénicilline G et ses dérivés ont une activité contre les cocci à Gram-négatif, à Gram-positif non productrices de pénicillinases et contre quelques bacilles à Gram-positif comme les corynébactéries et *Clostridium* ;
- Les pénicillines M sont des pénicillines anti-staphylococciques résistantes aux pénicillinases ;
- Les aminopénicillines sont des pénicillines à large spectre actives sur certains bacilles à Gram-négatif non producteurs de céphalosporinases ;
- Les carboxypénicillines et les uréidopénicillines sont des produits à spectre plus élargi sur les bacilles à Gram-négatif, englobant en particulier *Pseudomonas aeruginosa* (**Cavallo et al., 2004**).

Les céphalosporines également appelées les céphèmes : Cette sous-classe de β -lactamines contient un grand nombre d'agents regroupés en 5 générations (**kelly, 2017**). Les β -lactamines de première génération (céfalotine, céfalexine) sont principalement actives contre les bactéries Gram-positif et les générations successives ayant une activité Gram-négatif accrue avec une activité réduite contre les organismes Gram-positif. Les céphalosporines de deuxième génération (céfuroxime, céfamandole) ont un spectre étendu vers les bactéries à Gram-négatif. La troisième génération (céfixime, céfotaxime, ceftazidime) ont un spectre étendu à la plupart des entérobactéries même ceux de troisième génération sont efficaces contre *P. aeruginosa* (**Ruppé, 2010 ; kelly, 2017**). Le céfépime, la seule céphalosporine de quatrième génération, a une activité contre les Gram-négatifs accrue pour inclure *Pseudomonas aeruginosa* et il est souvent utilisé pour traiter la pneumonie. Les céphalosporines de cinquième génération ont une couverture contre les Gram-négatif similaire à celle d'une troisième génération avec une couverture vis-à-vis les Gram-positif étendue pour inclure *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) et *Streptococcus pneumoniae* résistant aux β -lactamines. Toutes ces

céphalosporines manquent d'activité contre les espèces *Listeria* et *Enterococcus* et les 2^e céphalosporines les plus récemment approuvées sont : ceftolozane, tazobactam et ceftazidime-avibactam (Kelly, 2017).

Les carbapénèmes : Ils comprennent l'imipénème, le doripénème, le méropénème et l'ertapénème. Les trois premiers ont le spectre le plus large avec une bonne activité contre *Streptococcus*, *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline (SASM), *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* et les bactéries anaérobies (Kelly, 2017). L'activité de ces carbapénèmes est liée en particulier à leur rapidité de pénétration à travers la paroi externe des bacilles à Gram-négatif et à leur stabilité vis-à-vis de la plupart des β -lactamases naturelles ou acquises (Nordmann et al., 2010).

Les Monobactames : Ces β -lactamines sont caractérisées par une structure monocyclique différent à la structure rencontrée dans les pénicillines ou les céphalosporines (Cavallo et al., 2004). Les monobactames naturels ont une faible activité antibactérienne et ils se caractérisent par une très bonne stabilité à l'action des β -lactamases. La seule molécule commercialisée est l'aztréonam (Bryskier, 1999).

Les clavames (inhibiteur de β -lactamases) : Leur représentant est l'acide clavulanique. Ces molécules ont une structure de pénicilline mais dépourvues d'activité antibiotique significative. Ils sont des inhibiteurs de β -lactamases de manière irréversible (Perronne, 1999).

1.4.2. Glycopeptides

Les antibiotiques glycopeptidiques (GPA) ont une activité contre les pathogènes à Gram-positif multi-résistants. Ils sont soit des antibiotiques naturels comme la vancomycine, l'oritavancine, la télavancine et la dalbavancine soit semi-synthétiques qui sont actuellement approuvées pour une utilisation clinique (Yushchuk et al., 2021). Elles ne peuvent traverser les pores de la membrane externe des bactéries à Gram négatif. Ces antibiotiques se fixent sur la partie peptidique D-ala D-ala du peptidoglycane. Cette fixation du type clé-serrure empêche le fonctionnement normal des transpeptidases et des transglycosylases, entraînant l'arrêt de la synthèse du peptidoglycane et secondairement la mort de la bactérie (Gaudy et Buxeraud, 2005).

1.4.3. Fosfomycines

Les fosfomycines sont une activité bactéricide contre une large gamme de bactéries Gram-négatif, Gram-positif et une activité contre les micro-organismes multi-résistants, en particulier les entérobactéries uropathogènes telles que *Escherichia coli* et les isolats produisant des β -lactamases à spectre étendu, bien qu'ils soient généralement moins sensibles à la fosfomycine que les non-producteurs (**Sorlozano-puerto et al., 2020**). Ces fosfomycines traversent la membrane cytoplasmique par transport actif et pénètrent dans le cytoplasme. Une fois dans le cytoplasme, elle inhibe les premières étapes de la formation du peptidoglycane en se fixant sur une enzyme, la pyruvyle transférase, impliquée dans la formation d'un précurseur du peptidoglycane et donc mener à bloquer la synthèse du peptidoglycane. Il y a arrêt de la synthèse de la paroi bactérienne et la mort de la bactérie (**Gaudy et Buxeraud, 2005**).

1.4.4. Aminosides

Les antibiotiques aminosides, l'une des trois principales classes d'antibiotiques, sont hautement bactéricides et sont couramment utilisés pour traiter une grande variété d'infections. Ils ciblent principalement les bactéries à Gram-négatif (**Khondker et al., 2021**). Le premier antibiotique aminoside, la streptomycine, a été découvert en 1944 lorsqu'il a été isolé à partir d'une souche de bactéries du sol appelées *Streptomyces griseus* (**Kelly, 2017**). Ces antibiotiques provoquent une inhibition de la traduction et une mauvaise lecture des ARNt en ciblant la sous-unité 30S du ribosome bactérien (**Rosenberg et al., 2020**). Elles sont classées en fonction de la structure chimique centrale en trois classes : Streptomine, 2 désoxystreptomine et Streptidine (**Lambert et Courvalin, 2000 ; Lambert, 2007**).

1.4.5. Macrolides

Les macrolides sont des antibiotiques de structures chimiques différentes mais dont les modes d'action et les spectres d'activité sont similaires regroupant les macrolides, les lincosamides, et les synergistines. Ces molécules incapables de traverser la membrane externe des bacilles à Gram-négatif à cause de leur grande taille et de leur hydrophobicité (**Gaudy et Buxeraud, 2005**). Ils sont considérés comme l'un des plus utilisés pour traiter les infections causées par des bactéries à Gram-positif. Ils sont également connus pour se lier à l'ARN ribosomal 23S de la sous-unité 50S du ribosome. Cette fixation entraîne l'inhibition de l'élongation du peptide en formation (**Khondker et al., 2021**). Les lincosamides généralement considérées comme bactériostatiques mais à fortes doses, notamment en

intracellulaire, ces molécules sont bactéricides. Les synergistines sont formées de deux composés A et B, ces molécules sont bactéricides (**Gaudy et Buxeraud, 2005**).

1.4.6. Tétracyclines

Les tétracyclines sont des molécules amphotères. Elles forment des complexes avec de nombreux ions, dont les ions Mg^{2+} . La formation de ces complexes et un gradient de pH transmembranaire expliqueraient le passage à travers la membrane cytoplasmique des tétracyclines et leur accumulation intra-cytoplasmique. Dans le cytoplasme, les tétracyclines se fixent de façon irréversible sur la sous-unité 30S du ribosome, empêchant la fixation de nouveaux amino-acyl-ARNt ce qui bloque la synthèse des protéines (**Dellamonica et Begogne-Bérezine, 1995**).

1.4.7. Rifampicines

Ces antibiotiques sont très hydrophobes avec une faible activité sur les bactéries car elles passent mal la membrane externe des bactéries à Gram-négatif. La rifampicine se fixe sur une sous-unité de l'ARN polymérase et bloque son action c'est-à-dire ce sont des inhibiteurs de la transcription de l'ADN en ARN messager (**Gaudy et Buxeraud, 2005**).

1.4.8. Quinolones

Ce sont une classe croissante d'antibiotiques à large spectre fréquemment utilisés dans le traitement des infections oculaires. Ils sont connus pour inhiber les enzymes impliquées dans la synthèse de l'ADN, ciblant plus spécifiquement la répllication de l'ADN : l'ADN gyrase et la topoisomérase IV (**Khondker et al., 2021**). Structuellement, les quinolones sont composées du noyau du cycle 4-oxo-1, 4-dihydroquinoléine avec un atome d'azote en position 1, un carbonyle en position 4, et un carbonyle en position 3. Depuis le début de leur synthèse, les quinolones ont été classées en quatre différents groupes, en fonction de leur structure chimique et de leurs spectres antibactériens. Les quinolones de première génération (oxoliniqueacique, acide nalidixique, cinoxacine et acide pipémidique) ont une activité contre les entérobactéries et certaines Gram-négatif. Les quinolones de deuxième génération (ciprofloxacine, norfloxacine, ofloxacine, pefloxacine, fléroxacine, loméfloxacine, énoxacine) ont une activité antibactérienne puissante, y compris contre les Gram-négatif. Les quinolones de troisième génération (la lévofloxacine et la gatifloxacine) ont une activité contre *P. aeruginosa*, les Gram-positif et les anaérobies. Finalement, le quatrième groupe (moxifloxacine, gemifloxacine et trovafloxacine) a une meilleure activité contre les Gram-positif et les anaérobies et une activité diminuée contre *P. aeruginosa* (**Doña et al., 2021**).

1.4.9. Imidazolés

Les imidazolés sont des antibiotiques de faible poids moléculaire qui traversent les diverses structures membranaires par diffusion et concentrent dans le cytoplasme. Les nitro-imidazolés se lient à des protéines réductrices, entraînant la libération de radicaux libres toxiques capables d'oxyder l'ADN des bactéries anaérobies strictes et de le couper (**Gaudy et Buxeraud, 2005**).

1.4.10. Sulfamides / Triméthoprime

Les sulfamides et le triméthoprime sont des analogues structuraux de l'acide para-amino-benzoïque (PAB) et du dihydrofolate (DHF), respectivement. Ces antibiotiques sont bactériostatiques et la combinaison des deux composés au sein du cotrimoxazole est bactéricide. Ils sont des inhibiteurs compétitifs des deux enzymes dihydroptéroate synthétase (DHPS) et du dihydrofolate réductase (DHFR) nécessaires dans la synthèse des folates qui sont des substrats carbonés utilisés par la bactérie dans la synthèse des acides nucléiques (**Singleton, 2005**).

1.4.11. Polymyxines

Les Polymyxines sont des molécules qui ne présentent pas un grand intérêt sur le plan clinique. Cependant, l'augmentation des infections aux bactéries Gram-négatif multi-résistantes a conduit à la résurgence de l'utilisation de la polymyxine B et la colistine qui sont des antibiotiques bactéricides utilisés pour traiter les infections bactériennes à Gram-négatif mais le plus utilisé est la colistine (**Wanleenuwat et al., 2020**). Elles se fixent sur les membranes des bacilles à Gram-négatif et entraînent la destruction de la membrane cytoplasmique (**Singleton, 2005**).

1.4.12. Nitrofuranes

Les nitrofurantoïnes ont un spectre large d'activité contre de nombreuses bactéries Gram-négatif, Gram-positif ainsi que contre les micro-organismes multi-résistants, en particulier les entérobactéries uropathogènes telles que *Escherichia coli* et les isolats produisant des β -lactamases à spectre étendu, bien qu'ils soient généralement moins sensibles à la nitrofurantoïne que les non-producteurs (**Sorlozano-puerto et al., 2020**). Ces Nitrofuranes ne présentent pas un grand intérêt sur le plan clinique (**Nauciel et Masson, 2000**).

Chaque antibiotique possède un mode d'action permettant d'agir sur une cible particulière de la cellule. Ces différents modes sont résumés dans la figure 2.

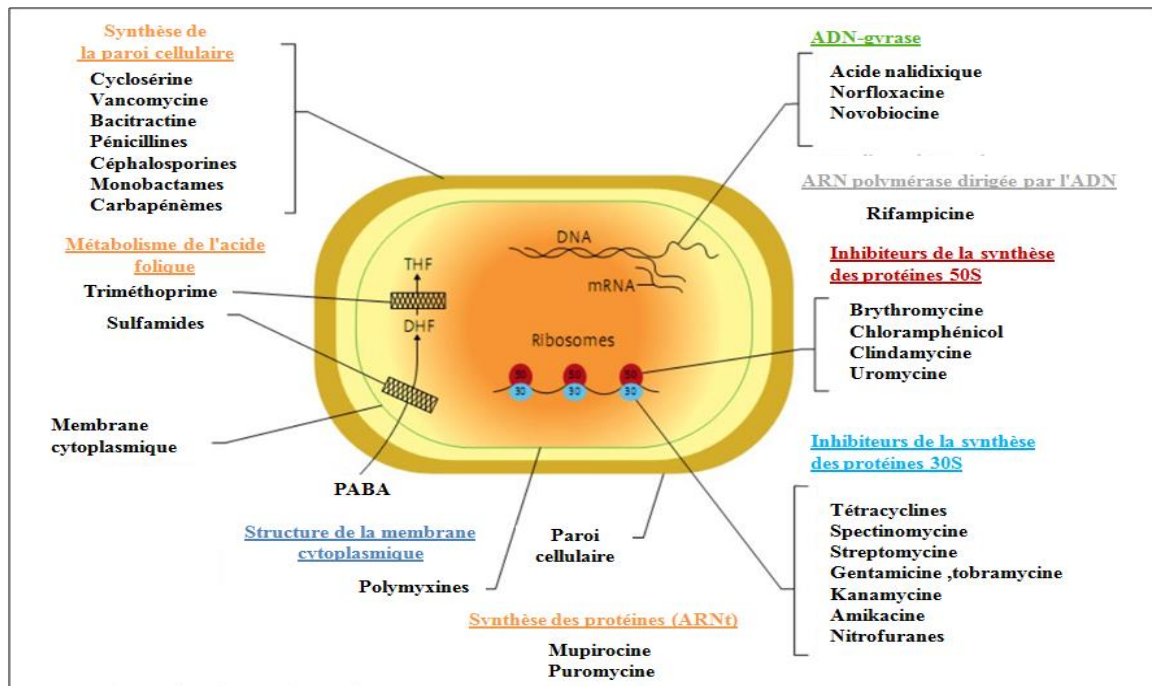


Figure 2 : Mode d'action des antibiotiques (Madigen et al., 2000).

2. Antibiorésistance

2.1. Définition

La résistance aux antibiotiques est un phénomène aussi ancien que l'apparition des antibiotiques (Lozniewski et Rabaud, 2010). Elle s'exprime avec un grand nombre de définitions qui sont basées sur différents critères dont les plus fréquemment employées se fondent sur les critères microbiologiques (résistance in vitro) et cliniques (résistance in vivo) (Muylaert et Mainil, 2012). L'antibiorésistance est la capacité des micro-organismes à se multiplier et à se propager en présence de composés antimicrobiens qui les inhibent / les tuent normalement. La résistance est associée à une cible antimicrobienne modifiée, des mécanismes d'efflux, une dégradation enzymatique, une présence de divers gènes de résistance et une utilisation inappropriée d'antibiotiques (O'Neil, 2016) qui conduisent à la sélection de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques (Szymańska et al., 2019). Les bactéries sont dites multi-résistantes lorsqu'à la suite d'une accumulation de résistance naturelle et acquise, elles ne sont sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques. Elles sont

alors résistantes à plusieurs antibiotiques ou classes pharmacologiques d'antibiotiques (Carle, 2009).

2.2. Résistance aux antibiotiques

Il existe deux types de résistances aux antibiotiques :

2.2.1. Résistance naturelle ou intrinsèque

La résistance naturelle ou intrinsèque est la capacité de toutes les bactéries de la même espèce ou du même genre de résister à un antibiotique donné donc c'est un caractère présent naturellement chez toutes ces souches (Azmoun, 2016).

2.2.2. Résistance acquise

La résistance acquise survient lorsque quelques souches d'une même espèce normalement sensible devient résistante (El Brahmi, 2013). Cette résistance peut être acquise par mutagenèse ou par acquisition de gènes transférables d'un autre micro-organisme (Aboya Moroh, 2013).

2.3. Mécanismes de résistance aux antibiotiques

Les bactéries ont développé différents mécanismes afin de neutraliser l'action des agents antibactériens. Ces mécanismes sont : l'inactivation enzymatique de l'antibiotique, la modification ou le remplacement de la cible de l'antimicrobien et l'efflux actif ou encore la pénétration réduite de la molécule. D'autres mécanismes tels que la protection ou la surproduction de la cible de l'antibiotique existent (Guardabassi et Courvalin, 2006). Les mécanismes de résistance sont illustrés dans ci-dessous :

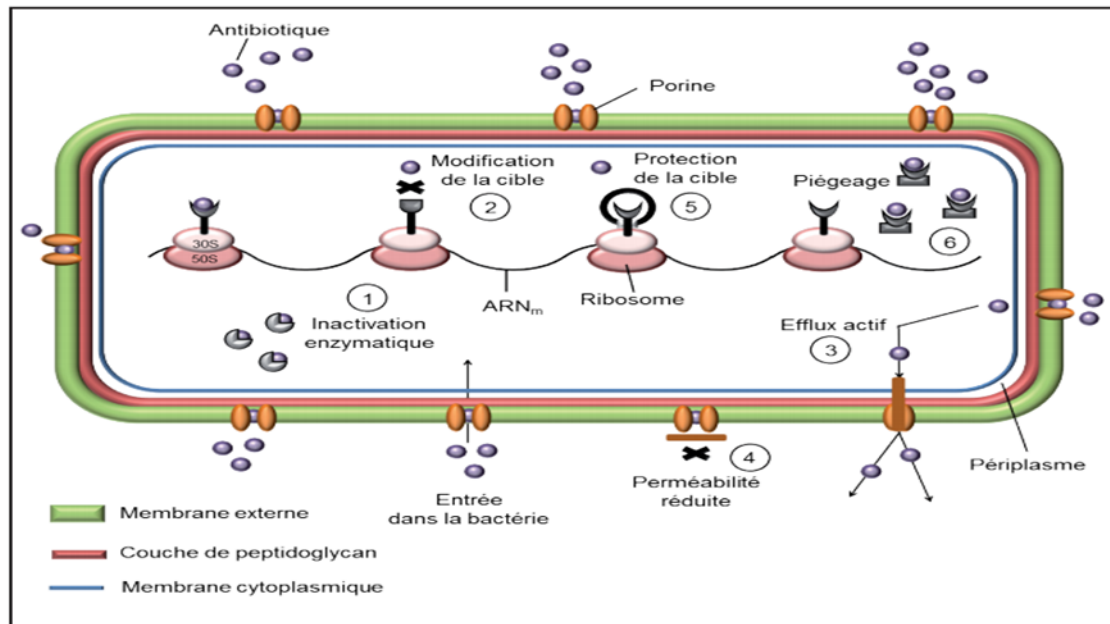


Figure 3 : Différents mécanismes de résistance aux antibiotiques dans une bactérie à Gram-négatif, adapté de **Guardabassi et Courvalin (2006)**.

2.3.1. Inactivation enzymatique de l'antibiotique

Ce type de mécanisme est sûrement le plus important. De nombreuses classes d'antibiotiques sont concernés tels que les β -lactames, les aminoglycosides, les phénicolés et également le groupe MLS (macrolides, lincosamides, streptogramines), les tétracyclines, la fosfomycine et plus récemment les fluoroquinolones. Pour être actifs, l'antibiotique doit arriver intact à sa cible. A ce niveau, des enzymes spécifiques modifient le noyau actif de l'antibiotique par clivage ou par addition d'un groupement chimique, pour empêcher la fixation de l'antimicrobien sur sa cible et provoquer une perte d'activité. Parmi les réactions biochimiques catalysées par ces enzymes bactériennes, on peut citer des hydrolyses, des acétylations, des phosphorylations, des nucléotidylations, des estérifications, des réductions et des réactions d'addition d'un glutathion (**Alekshun et Levy, 2007**).

2.3.2. Mécanisme d'efflux

Les pompes d'efflux sont des protéines utilisées par les bactéries comme mécanisme d'extrusion (mécanismes de défense bactériens) en raison de leur rôle dans la multi-résistance aux antibiotiques (**Boulant et al., 2020**). On classe ces pompes à efflux sur la base notamment de leur spécificité de substrats et de la source d'énergie employée (**Muylaert et Mainil, 2012**) en six familles : la superfamille des ABC (Adenosine triphosphate-Binding Cassette), la

superfamille des MFS (Major Facilitator Superfamily), la famille des MATE (Multidrug And Toxic compound Extrusion), celle des SMR (Small Multidrug Resistance), celle des RND (Resistance Nodulation cell Division) et enfin la famille des PACE (Proteobacterial Antimicrobial Compounds Efflux). Les familles MFS, SMR, PACE et MATE sont uniquement localisées au niveau de la membrane interne et les pompes d'efflux des familles RND et ABC sont localisées à la fois au niveau de la membrane interne et de la membrane externe (**Boulant et al., 2020**). Les pompes SDR généralement responsables de hauts niveaux de résistance représentent un important mécanisme de résistance aux tétracyclines (**Muylaert et Mainil, 2012**).

2.3.3. Modification ou remplacement de la cible de l'antibiotique

Les modifications sur le site cible est l'un des mécanismes les plus courants de résistance aux antibiotiques chez les bactéries pathogènes affectant presque toutes les familles de composés antimicrobiens : pénicillines, glycopeptides, molécules du groupe MLS (macrolides, lincosamides, streptogramines) et quinolones. Ces changements de cibles peuvent consister en des mutations ponctuelles dans les gènes codant pour le site cible, des altérations enzymatiques du site de liaison (par exemple, addition de groupes méthyle), et / ou remplacement ou contournement de la cible d'origine (**Munita et Arias, 2016**). Cette inactivation se fait par modification des PLP (Protéine Liant à la Pénicilline) des précurseurs de peptidoglycane, des modifications des topoisomérases, de l'ARN polymérase, ou des enzymes impliqués dans la synthèse des folates et par la modification des facteurs d'élongation (**Nauciel et Vildé, 2005**).

2.3.4. Réduction de la perméabilité

La diminution de la perméabilité est un mécanisme de résistance cliniquement très important chez les bactéries à Gram-négatif et plus précisément chez *P.aeruginosa* et les *Enterobacteriaceae* (**Alekshun et Levy, 2007**). La membrane externe de certaines bactéries comme *P. aeruginosa* est moins perméable que celle d'autres espèces, ce qui lui confère un niveau moins élevé de sensibilité aux antimicrobiens. Les antibiotiques hydrophiles pénètrent dans la bactérie via des protéines transmembranaires nommées porines (**Guardabassi et Courvalin, 2006**). Des mutations au niveau des gènes qui codent pour les porines conduisent à leur perte ou à la réduction de leur taille ou encore à une diminution de leur expression (**Alekshun et Levy, 2007**).

2.3.5. Protection de la cible de l'antibiotique

La protection de la cible de l'antibiotique est un mode de résistance bien connu pour la famille des tétracyclines et pour les quinolones et les fluoroquinolones (**Robicsek et al., 2006**). Cette résistance est notamment due à la présence de gènes plasmidiques *Qnr* (**Cavaco et al., 2009**) qui code pour les protéines Qnr. Ces dernières se fixent sur les topoïsomérases, cibles des fluoroquinolones et réduisent l'affinité de la famille d'antibiotiques pour leurs cibles (**Wang et al., 2009**).

2.3.6. Piégeage de l'antibiotique

Les bactéries sont capables de piéger un antibiotique en augmentant la production de sa cible ou en produisant une autre molécule possédant une affinité pour ce dernier. De nombreuses espèces bactériennes présentent une surproduction des cibles des sulfamides et du triméthoprime grâce aux mutations chromosomique. Ce mécanisme est également impliqué dans des bas niveaux de résistance à la tobramycine chez *E. coli* et aux glycopeptides chez certaines souches de *S. aureus* (**Guardabassi et Courvalin, 2006**).



Chapitre II :

Les β -lactamases à spectre étendu

1. Les β -lactamases (BL)

1.1. Définition

Les β -lactamases sont des enzymes bactériennes qui catalysent l'hydrolyse de la liaison amide du cycle β -lactamase des antibiotiques de la famille des β -lactamines (pénicillines, céphalosporines, céphamycines, carbapénèmes et monobactames). Elles sont exprimées par les bactéries à Gram-négatif (les entérobactéries). Les gènes qui codent pour ces enzymes sont d'origine chromosomique ou plasmidique (**Livermore, 1995 ; Ruppé, 2010 ; Malloy et Campos, 2011**). Les premières BL reconnues conféraient une résistance aux pénicillines et aux céphalosporines de première génération. La pression sélective résultant de l'utilisation de céphalosporines de deuxième et troisième génération dans les années 1980 a conduit à l'émergence de nouvelles versions de BL avec de nouveaux profils de résistance et souvent plus larges (**Malloy et Campos, 2011**).

1.2. Classification des β -lactamases

Les β -lactamases sont classées suivant deux schémas : la classification moléculaire d'Ambler et la classification fonctionnelle de Bush-Jacoby-Medeiros. La classification moléculaire tient compte de la structure primaire des différentes β -lactamases et les divise en quatre classes : A, B, C et D (figure 4). Les enzymes de classe A, C et D sont dites à sérine active tandis que celles de classe B sont appelées métallobetalactamases (carbapénémases) (**Bush et Jacoby, 2009 ; Ghafourian et al., 2015**). La classification fonctionnelle tient compte de la fonctionnalité des β -lactamases (substrat, profil d'inhibition) et divise aussi ces enzymes en quatre groupes de 1 à 4 (**Bush et al., 1995 ; Ghafourian et al., 2015**).

❖ Bêta-lactamases du groupe 1 (Classe C d'Ambler)

Les enzymes du groupe 1 se trouvent dans la famille des entérobactéries ainsi que *P. aeruginosa*. Les gènes qui codent pour ces enzymes se trouvent principalement sur les chromosomes et sont capables de se déplacer vers le plasmide dans certaines souches telles que *E. coli* et *Klebsiella spp.* Ce groupe est résistant aux inhibiteurs de la β -lactamase comme le clavulanate aux pénicillines, aux céphamycines, ainsi qu'aux céphalosporines de 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} générations et ils sont sensibles au céfépime et aux carbapénèmes (**Ghafourian et al., 2015**).

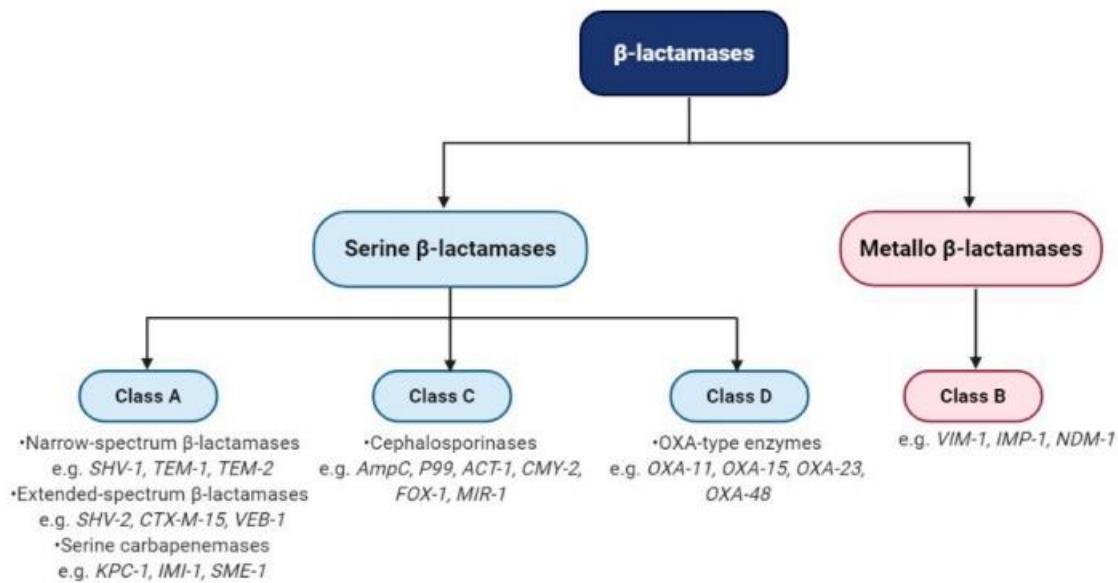


Figure 4 : Schéma de classification des β -lactamases selon Ambler (Vrancianu et al., 2020).

❖ Bêta-lactamases du groupe 2 (Classe A d'Ambler)

Les β -lactamases de classe A sont hébergées par le plasmide. Elles pourraient facilement être transmises dans différentes cellules bactériennes (Ghafourian et al., 2015). Elles sont sensibles à l'action de l'acide clavulanique, du sulbactam et du tazobactam (Ruppé, 2010). Les principales enzymes du groupe 2 sont TEM et SHV. L'enzyme TEM-1 a été identifiée pour la première fois en 1965 dans la famille des entérobactéries puis propagé à des bactéries telles que *Haemophilus*, *Neisseria* et *Vibrio spp*. L'enzyme SHV-1 a été découvert en 1979 et se trouve couramment dans *Klebsiella spp* et *E. coli*. Ces enzymes pourraient hydrolyser l'ampicilline et les céphalosporines de 1ère, 2ème et 3ème génération ainsi que les monobactames (Ghafourian et al., 2015). La classe A est subdivisée en 6 groupes fonctionnels :

- Le groupe fonctionnel 2a qui rassemble les pénicillines à spectre étroit. Il est inhibé par l'acide clavulanique et le tazobactam avec des concentrations inhibitrices de 50% (CI 50) (Bush et Jacoby, 2009) ;
- Le groupe fonctionnels 2b qui correspond aux pénicillines à large spectre telles que les enzymes TEM-1, TEM-2 et SHV-1. Il est sensible au clavulanate (Haouachi, 2018) ;

- Le groupe fonctionnel 2be qui correspond aux β -lactamases à spectre étendu (BLSE) de classe A. Il est sensible au clavulanate (**Haouachi, 2018**) ;
- Le groupe fonctionnel 2br sont des β -lactamases à large spectre qui ont acquis une résistance à l'acide clavulanique (IC50) grâce aux mutations ponctuelles des pénicillines TEM-1 et TEM-2 (**Bush et Jacoby, 2009**) ;
- Le groupe fonctionnel 2c a la capacité d'hydrolyser la carbénicilline ou la ticarcilline et est facilement inhibé par l'acide clavulanique ou le tazobactam, le plus souvent avec IC50 (**Bush et Jacoby, 2009 ; Haouachi, 2018**) ;
- Le groupe fonctionnel 2ce qui correspond aux carbénicillinases ou enzymes de type CARB (ou PSE). Il possède une activité étendue contre le céfépime et le céfpirome (**Bush et Jacoby, 2009**) ;
- Le groupe fonctionnel 2e qui correspond à des enzymes, souvent appelés céfuroximases, sensibles au clavulanate et actives sur les aminopénicillines et les céphalosporines de première et seconde génération (C1G et C2G), à l'exception des céphamycines (**Haouachi, 2018**) ;
- Le groupe fonctionnel 2f qui correspond aux carbapénémases de classe A. Elles sont plus ou moins sensibles au clavulanate. Ces enzymes peuvent être mieux inhibées par le tazobactam que par l'acide clavulanique et actives sur les pénicillines, les céphalosporines, l'aztréonam et les carbapénèmes (**Bush et Jacoby, 2009 ; Haouachi, 2018**).

❖ Bêta-lactamases du groupe 3 (Classe B d'Ambler)

Les β -lactamases de classe B sont principalement des carbapénémases (**Ruppé, 2010**). Ce sont des métallo-enzymes fréquemment retrouvées chez *P. aeruginosa*, *Bacteroides fragilis* et *Stenotrophomonas maltophilia* (**Ghafourian et al., 2015**).

❖ Bêta-lactamases du groupe 4 (Classe D d'Ambler)

Les β -lactamases du groupe 4 contiennent des pénicillinases inhabituelles qui résistent à l'acide clavulanique (**Ghafourian et al., 2015**). Selon **Bush et Jacoby (2009)**, cette classe correspond au groupe fonctionnel 2d qui comprend les β -lactamases ayant la capacité à hydrolyser la cloxacilline ou l'oxacilline à un taux de 50% de celui de la benzylpénicilline et sont donc connues sous le nom d'enzymes des oxacillinases (OXA).

2. Les β -lactamases à spectre étendu (BLSE)

2.1. Définition

Les β -lactamases à spectre élargi (BLSE) sont une grande famille très hétérogène d'enzymes bactériennes, découverte dans les années 80 en France, puis en Allemagne (**Vora et Auckenthaler, 2009**). Ce terme (BLSE) a été proposé en 1988 (**Philippon, 2013**). Elles sont induites soit par des plasmides (cas fréquent) soit par mutation du génome naturel (**Vora et Auckenthaler, 2009**). Les BLSE sont des β -lactamases de classe A (comme TEM1/2 et SHV-1) et font partie aussi du groupe 2be c'est-à-dire qu'elles sont capables d'hydrolyser les pénicillines, les céphalosporines de 1^{ère} [C1G], 2^{ème} [C2G], 3^{ème} [C3G] (ex. céfotaxime, ceftazidime), 4^{ème} [C4G] (ex. céfépime) génération et les monobactames (ex. aztréonam) et sont inhibées par les inhibiteurs de β -lactamases (I β L) comme l'acide clavulanique (**Cattoir, 2008**).

2.2. Types des BLSE

Les types de BLSE les plus importants sont les suivants :

❖ BLSE de type TEM (TEMONEIRA-NOM DU PATIENT)

Les BLSE de type TEM sont des dérivées des enzymes TEM-1 et TEM-2 (**Ghafourian et al., 2015**). Selon **Cattoir (2008)**, les dérivés de TEM-1/2 les plus fréquents sont : TEM-3, TEM-4, TEM-24 et TEM-52. Ces enzymes sont conséquences des mutations au niveau de quatre hot spots de l'enzyme (résidus 104, 164, 238 et 240 selon la numération de Ambler) responsables de l'élargissement ou l'extension du spectre (**Philippon, 2013**). La figure 5 présente la majorité des BLSE de ce type qui dérivent par quatre à sept mutations ponctuelles de l'enzyme originale (TEM-1 ou TEM-2).

❖ BLSE de type SHV (SULFHYDRYL VARIABLE)

Le SHV est plus répandu que les autres types de BLSE dans les isolats cliniques de bactéries. Le dérivé unique de SHV est SHV-1 (**Ghafourian et al., 2015**). Les mutations dans SHV-1 (68% d'identité avec TEM-1) ont lieu classiquement au niveau de quelques positions (notamment 238 et 240) (**Cattoir, 2008 ; Philippon, 2013**), ce qui permettent l'apparition des dérivées telles que le SHV-5 et SHV-12 (**Cattoir, 2008**). La majorité des BLSE de type SHV sont présentées dans la figure 6.

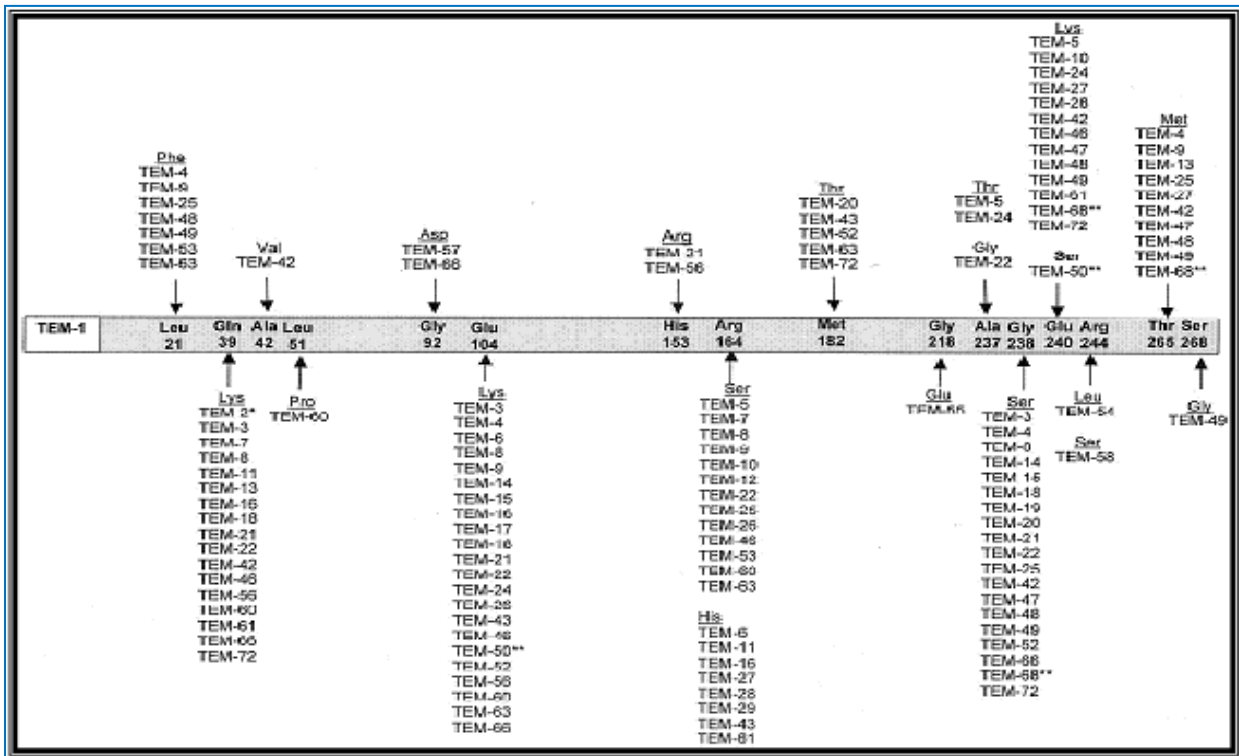


Figure 5 : Les BLSE dérivées de TEM (Ambler et al., 1991).

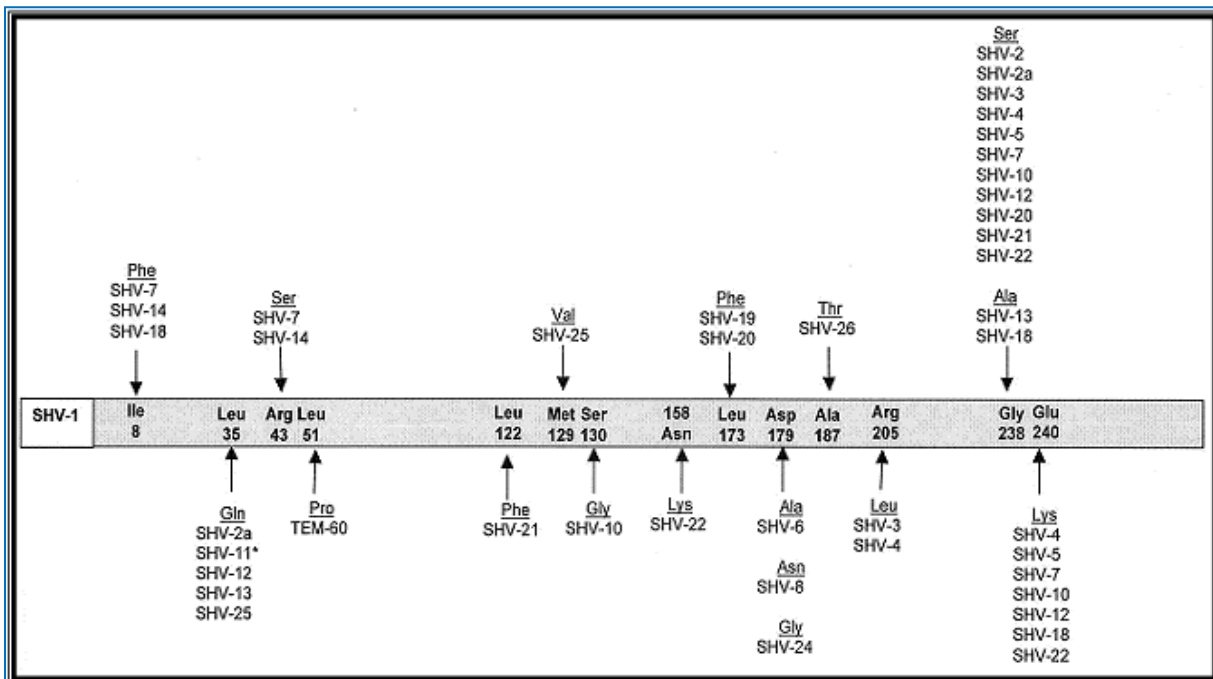


Figure 6 : Les BLSE dérivées de SHV (Bradford, 1999).

❖ BLSE de type CTX-M (CEFOTAXIMASE-MUENCHEN)

Les BLSE de type CTX-M sont capables d'hydrolyser le céfipime. Elles inhibent mieux avec le tazobactam (un inhibiteur de la β -lactamase) que le sulbactam et le clavulanate. Il existe 128 types de CTX-M classés en cinq classes comme suit : CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-8, CTX-M-9 et CTX-M-25 (Ghafourian et al., 2015). De nombreuses dérivées sont apparues à cause de mutations simples sur CTX-M-1 comme CTX-M-15, CTX-M-16, CTX-M-19, CTX-M-23 et CTX-M-32 (Philippon, 2013).

❖ BLSE de type OXA (OXACILLINASE)

Les enzymes de type OXA sont une autre famille croissante de BLSE qui diffèrent entièrement des enzymes TEM et SHV et ne présentent que 20 % de similarité de séquences avec les autres membres. Les β -lactamases de type OXA confèrent la résistance à l'ampicilline et à la céfalotine. Elles sont caractérisées par une forte activité hydrolytique des pénicillines M (oxacilline, cloxacilline) (Muthupandian et al., 2018). Ces β -lactamases sont principalement retrouvées chez *P. aeruginosa* mais ont aussi été détectées chez d'autres BGN dont les entérobactéries (Cattoir, 2008).

❖ Autres types de BLSE

En plus des BLSE connues, d'autres BLSE ont une distribution moins large, caractérisées par un haut niveau de résistance à la ceftazidime et parfois à l'aztréonam plutôt qu'à la céfotaxime (Arlet et Philippon, 2003 ; Bradford, 2001). Parmi ces BLSE on trouve : les BES (brazilian extended spectrum), les GES (Guiana extended spectrum β -lactamase), les PER (*Pseudomonas* extended resistance) (Weldhagen et al., 2003) et les VEB (Vietnam extended spectrum β -lactamase) (Philippon et Arlet, 2006).

2.3. Facteurs de risque

Les facteurs ayant participé à l'émergence des BLSE ainsi qu'à leur dissémination sont :

- L'utilisation accrue des antibiotiques de type C3G qui exercent une pression de sélection non-négligeable. Cette pression de sélection est d'autant plus marquée que le nombre de patients traités est important et que la durée de l'antibiothérapie est longue (Sirot, 1989 ; Jacobson et al., 1995) ;

- Un séjour hospitalier de longue durée implique une plus longue exposition au risque d'acquérir une bactérie multi-résistante, ce qui signifie une augmentation du risque pour le patient d'être colonisé (**Goldstein et al., 1995**) ;
- Le matériel utilisé, à savoir les tubes endotrachéaux, les sondes urinaires, les cathéters artériels ouveineux...etc. (**Andresen et al., 1994 ; Pena et al., 1997**).

D'autres facteurs de risque ont été également rapportés comme : la malnutrition, l'hémodialyse, la nutrition parentérale totale, l'admission en réanimation ou l'hospitalisation préalable (**Lautenbach et al., 2001 ; Pena et al., 1997**).

2.4. Détection des BLSE

Selon **Vora et Auckenthaler (2009)**, deux approches sont possibles pour détecter les BLSE au laboratoire de microbiologie :

2.4.1. Approche phénotypique

Elle repose sur l'évaluation de la capacité d'enzyme à hydrolyser certaines céphalosporines par utilisation de disques de diffusion d'antibiotiques (détectées à l'antibiogramme) et la capacité de l'acide clavulanique à contrecarrer cette hydrolyse, qui se traduit par l'apparition d'un bouchon de champagne entre la C3G et l'acide clavulanique (**Neuwirth et al., 1995 ; Vora et Auckenthaler, 2009**) ;

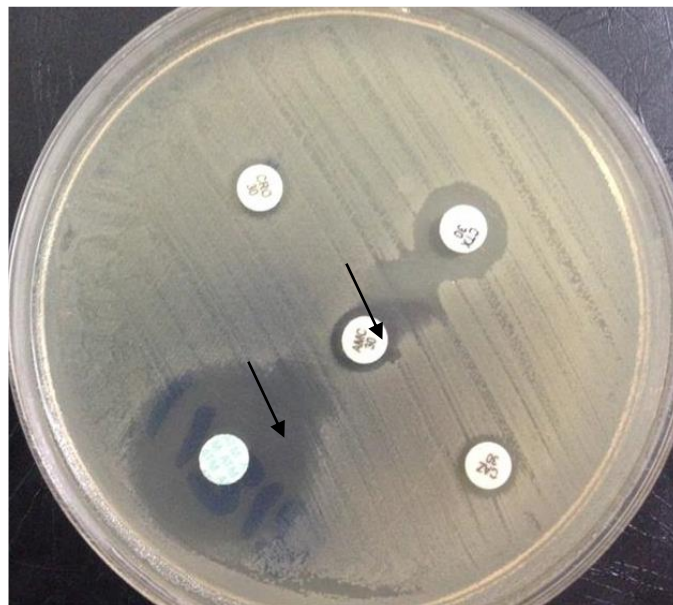


Figure 7 : Détection d'une souche productrice de BLSE par antibiogramme (**Messaï, 2016**).

2.4.2. Approche génotypique

Elle est basée sur l'amplification génomique par PCR des gènes responsables de la production des BLSE (Vora et Auckenthaler, 2009).

3. Principaux genres d'entérobactéries productrices de BLSE

La famille des *Enterobacteriaceae* fait partie du domaine : Bactéries, embranchement : Protéobactéries; classe : *Gammaproteobacteria*; et ordre : *Enterobacteriales* (Rock et Donnenberg, 2014). Ce sont des bacilles à Gram-négatif mesurant 1 à 6 μm de longueur et de 0,3 à 1 μm de largeur (Delarras, 2014). Ces bactéries incubent sur une gélose ordinaire pendant 18 h à 37°C et sont classées sur la base de leurs séquences ARN 5S et 16S (Joly et al., 2002). Cette famille est hétérogène car elle se compose d'environ 30 genres de bactéries rassemblés en raison de caractères bactériologiques communs et de plus de 100 espèces (Isenberg, 1992 ; Eisenstein et Zaleznif, 2000 ; Avril et al., 2000). Plusieurs processus métaboliques caractérisent cette famille bactérienne. Il s'agit de la capacité de fermenter de glucose avec ou sans production de gaz, de réduire les nitrates en nitrites et oxydase négative. Elle possède aussi un antigène commun appelé antigène de Kunin ou ECA (enterobacterial common antigen) et ces membres sont aérobies ou anaérobies (presque tous sont des anaérobies facultatifs), mobiles ou immobiles (Joly et al., 2002 ; Delarras, 2014 ; Rock et Donnenberg, 2014).

Les BLSE sont retrouvées essentiellement dans cette famille, principalement chez *Escherichia coli* et *Klebsiella*, plus rarement chez *Serratia*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Morganella*, *Proteus*, *Salmonella* et *Shigella* (Vora et Auckenthaler, 2009). Les dérivés des BL d'origine TEM et SHV ont été les premiers à être décrits en 1965 chez les souches de *K.pneumoniae*, *E.coli* puis chez d'autres entérobactéries telles que *Citrobacter freundii*, *Citrobacter diversus* et *Enterobacter cloacae* (Bradford, 2001). À partir de 1995, les « nouvelles » BLSE dont les types CTX-M ont alors émergé de façon explosive chez les entérobactéries (Philippon, 2013).

3.1. *Escherichia coli*

Escherichia coli, isolée par Escherich en 1885, est une espèce du genre *Escherichia*, bacille à Gram-négatif et le plus abondant anaérobie facultatif, assez grand (1–1.5 \times 2–6 μm), généralement mobile et non porogène (Farmer et al., 2007 ; Rock et Donnenberg, 2014). Elle fermente le lactose et apparaît sous forme de colonies roses dans des milieux sélectifs tels

que la gélose MacConkey. Elle est omniprésente dans l'environnement et des souches non pathogènes se trouvent couramment dans le tractus gastro-intestinal (**Rock et Donnberg, 2014**). L'espèce *E. coli* produit naturellement à très bas niveau une céphalosporinase chromosomique non inductible de type AmpC (céphalosporinase détruit la pénicilline). Elle est sensible aux aminopénicillines, aux carboxypénicillines, aux uréidopénicillines, à l'aztréonam, aux céphalosporines et aux carbapénèmes (**Chanal et al., 2000**).

3.2. *Klebsiella*

Klebsiella est un genre opportuniste appartenant à l'ordre *Enterobacteriales* et à la famille des *Enterobacteriaceae* et très répandu dans la nature (l'eau, le sol, la poussière). Elle est immobile en forme de bâtonnet avec une capsule polysaccharidique proéminente (**Bariz et al., 2019**). Le genre *Klebsiella* est un commensal du tube digestif (l'oropharynx) et présente un pouvoir glucidolytique intense. Elle fermente le glucose avec production de gaz, mais aussi le lactose, le saccharose et le mannitol (**Pilet et al., 1987**). Les espèces qui caractérisent ce genre sont *Klebsiella pneumoniae* et *Klebsiella oxytoca* (**Mirabaud, 2003**). Ces dernières produisent naturellement et de façon constitutive des enzymes chromosomiques de classe A sensibles aux inhibiteurs (**Haouachi, 2018**).

3.3. *Serratia*

Le genre *Serratia* est nommé d'après Serafino Serrati, un Italien physicien. Ce sont des bâtonnets droits à Gram-négatif aux extrémités arrondies, de 0,5 à 0,8 mm de diamètre et de 0,9 à 2 mm de longueur, anaérobies facultatifs, catalase-positives et mobiles avec des flagelles péritriches. Elles sont réparties dans le sol, l'air, et de l'eau (**Rafii, 2014**). Ce genre *Serratia* comprend dix espèces : *Serratia marcescens*, *Serratia liquefaciens*, *Serratia proteomaculans*, *Serratia grimesii*, *Serratia polymuthica*, *Serratia rubidaea*, *Serratia odorifera*, *Serratia ficaria*, *Serratia fonticola*, et *Serratia entomophila* (**Sekhsokh et al., 2007**) et le membre le mieux caractérisé du genre est *Serratia marcescens* (**Rafii, 2014**). Les espèces de ce genre sont des productrices de céphalosporinases de classe C (**Courvalin et al., 2006**).

3.4. *Citrobacter*

Le genre *Citrobacter* a été découvert en 1932 par Werkman et Gillen. Ce sont des bâtonnets à Gram-négatif non sporulants appartenant à la famille des *Enterobacteriaceae*. Ce genre se compose de 11 espèces, dont *C. koseri* et *C. freundii* qui se trouvent dans le sol, l'eau, le tractus intestinal des animaux et dans les échantillons cliniques humains (**Ranjan et Ranjan, 2013**). Les espèces *Citrobacter koseri*, *Citrobacter amalonaticus* produisent

naturellement et de façon constitutive des enzymes chromosomiques de classe A sensibles aux inhibiteurs (Haouachi, 2018) mais l'espèce *Citrobacter sedlakii* produit naturellement des β -lactamases à spectre étendu de classe A (Courvalin et al., 2006).

3.5. *Enterobacter*

Les *Enterobacter* sont des bacilles à Gram-négatif généralement mobiles, fermentant ou non le lactose et ils ont une β -galactosidase (Fauchère et Avril, 2002). Les espèces du genre *Enterobacter* sont *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter sakazakii* (Fraser et al., 2010 ; Leclercq, 2006). Les espèces *Enterobacter cloacae* et *Enterobacter aerogenes* sont productrices de céphalosporinases de classe C (Courvalin et al., 2006).

3.6. *Morganella*

Morganella est un genre de la famille des *Enterobacteriaceae*. Ce sont des bacilles à Gram-négatif, anaérobies facultatifs, ne fermentant pas le lactose (Sinan Bilgin et al., 2003). Ils sont normalement dans le sol, l'eau, les eaux usées et font également partie de la flore fécale de l'homme (Chou et al., 2009). Ce genre se compose actuellement d'une seule espèce avec deux sous-espèces, *morganii* et *sibonii* (O'Hara et al., 2000) et l'espèce *Morganella morganii* est une productrice de céphalosporinases de classe C (Courvalin et al., 2006).

3.7. *Proteus*

Les *Proteus* sont des bacilles à Gram-négatif, généralement très mobiles, mesurant de 0,4 à 0,8 μm de diamètre sur 1,0 μm à 80 μm de longueur (Lamnaouer, 2002). Ce genre avait à l'origine deux espèces : *P. mirabilis* et *P. vulgaris*, toutes deux décrites pour la première fois par Hauser en 1885, mais actuellement, il se compose de cinq espèces nommées (*P. mirabilis*, *P. penneri*, *P. vulgaris*, *P. myxofaciens* et *P. hauseri*). Ces espèces sont largement répandues dans la nature et ne sont pas considérées comme des pathogènes francs (O'Hara et al., 2000 ; Lamnaouer, 2002). L'espèce *P. mirabilis* est dépourvue de β -lactamase à l'état sauvage et elle est naturellement sensible aux aminopénicillines, aux carboxypénicillines, aux uréidopénicillines, à l'aztréonam, aux céphalosporines et aux carbapénèmes (Neuwirih et al., 1995) mais les espèces *P. vulgaris* et *P. penneri* produisent naturellement une céphalosporinase de classe A (Courvalin et al., 2006).

3.8. *Salmonella*

Salmonella est un genre de la famille des *Enterobacteriaceae*. Ce sont des bacilles à Gram-négatif, flagellées, non sporulants, anaérobies facultatifs, négatif à l'oxydase et presque tous

ne fermentant pas le lactose et donnent donc des colonies blanches / incolores sur des plaques de gélose MacConkey. Ce genre comprend deux espèces *Salmonella enterica* (qui contient les sous-espèces I, II, IIIa, IIIb, IV et VI) et *Salmonella bongori* (qui contient la sous-espèce V) (**Rock et Donnenberg, 2014**). L'espèce *Salmonella spp.* est naturellement sensible aux aminopénicillines, aux carboxypénicillines, aux uréidopénicillines, à l'aztréonam, aux céphalosporines et aux carbapénèmes et est dépourvue de β -lactamase à l'état sauvage (**Neuwirih et al., 1995**).

3.9. *Shigella*

Shigella est également considérée comme un genre de la famille des *Enterobacteriaceae*. Ce sont des petits bacilles à Gram-négatif, non mobile, anaérobies facultatifs extrêmement proches d'*Escherichia coli* mais ne fermentent pas le lactose (**Rock et Donnenberg, 2014**). Les membres du genre *Shigella* sont répartis en quatre « espèces » : *Shigella dysenteriae* (groupe A), *Shigella flexneri* (groupe B), *Shigella boydii* (groupe C) et *Shigella sonnei* (groupe D) (**Marteyn et al., 2012**). L'espèce *Shigella spp.* est sensible aux aminopénicillines, aux carboxypénicillines, aux uréidopénicillines, à l'aztréonam, aux céphalosporines et aux carbapénèmes, et produit naturellement à très bas niveau une céphalosporinase chromosomique non inductible de type AmpC (céphalosporinase détruit la pénicilline) (**Chanal et al., 2000**).



Chapitre III :

Épidémiologie des BLSE en Algérie (2003-2021)

Le présent chapitre représente un récapitulatif des principales études sur les BLSE, réalisées en Algérie. Il s'agit d'une recherche documentaire qui a été menée principalement dans la base de données PubMed pour rechercher les articles originaux rapportant des données sur la résistance bactérienne aux antibiotiques chez les entérobactéries en Algérie. La recherche a concerné les études publiées en anglais entre 2003 et 2021. Pour ce faire, plusieurs combinaisons de mots clés pertinents ont été utilisées :

Mots clés généraux : « *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Salmonella spp.*, antibioticsresistance, antimicrobial resistance, Extended Spectrum β -lactamases, ESBL, Algeria » ;

Mots clés spécifiques : « Hospitals, livestock animals, farm animals, poultry, chickens, cattle, pets, wild animals, food, fruits, food-producing animals, vegetables, water, seawater ».

Les différents écosystèmes sujets de l'étude sont représentés dans la figure ci-après :

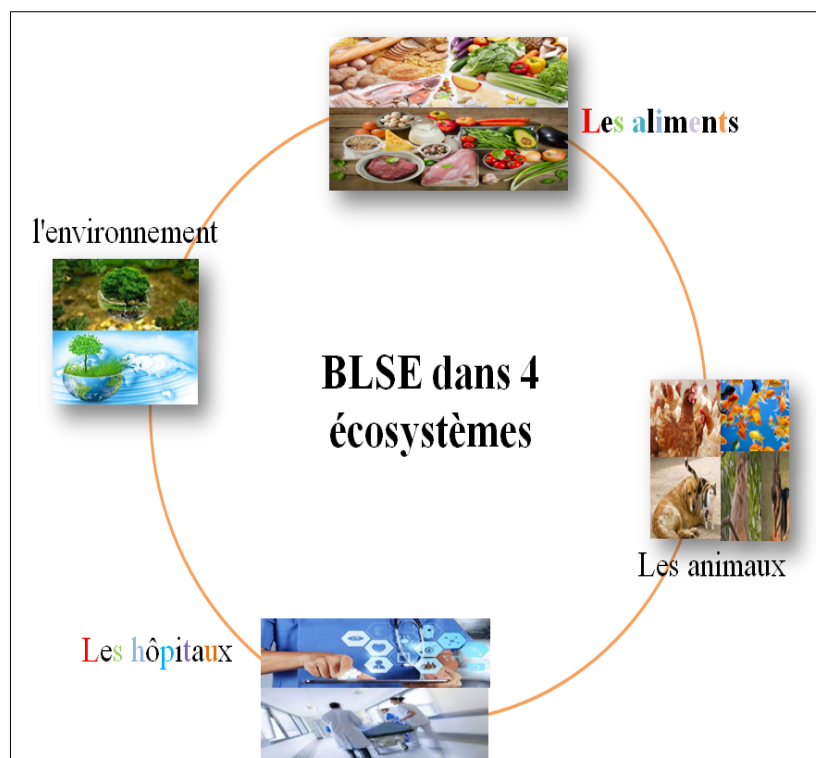


Figure 8 : Les différents écosystèmes sujets de l'étude.

1. Épidémiologie des BLSE en milieu hospitalier

Le tableau ci-après représente le récapitulatif des 41 articles réalisés en Algérie portant sur la détection et la dissémination des BLSE en milieu hospitalier.

Tableau 1 : Récapitulatif des travaux réalisés sur les souches productrices de BLSE provenant de milieu hospitalier en Algérie.

Région d'étude	Année d'étude	Nombre et nature d'échantillon	Prévalence des BLSE	Espèces isolées	Gènes détectés	Références
Alger, Tizi-Ouzou, Draa El Mizan, Tlemcen	2003-2007	141 échantillons cliniques (urines, sang, pus).	25/141(17.73%)	25 <i>E. cloacae</i>	<i>bla</i> _{CTX-M-3} ; <i>bla</i> _{CTX-M-15} ; <i>bla</i> _{SHV-12} ; <i>bla</i> _{VEB-1} .	Iabadene et al. (2008)
Bejaia	2004-2005	Echantillons cliniques (urines et écouvillonnage fécal).	5/365(1.37%)	1 <i>K. pneumoniae</i> 1 <i>E. cloacae</i> 3 <i>E. coli</i>	<i>bla</i> _{CTX-M-15} ; <i>bla</i> _{CTX-M-3} .	Tauati et al. (2006)
Alger	2005	Echantillons cliniques (urines, liquide d'ascite, sang, liquide cérébro-spinal, blessures).	16/279(5.73%)	16 <i>E. coli</i>	<i>bla</i> _{CTX-M-15} ; <i>bla</i> _{CTX-M-3} .	Ramdani-Bouguessa et al. (2006)
Alger	2005	Echantillons cliniques (pus, urines, liquide cérébro-spinal).	3/3(100%)	3 <i>K. pneumoniae</i>	<i>bla</i> _{SHV-98} ; <i>bla</i> _{SHV-99} ; <i>bla</i> _{SHV-100} .	Ramdani-Bouguessa et al. (2011)

Bejaia	2005-2010	Echantillons cliniques (urines et matières fécales).	3/922(0.33 %)	2 <i>E. coli</i> 1 <i>K. pneumoniae</i>	<i>bla</i> _{CTX-M-15} ; <i>bla</i> _{CTX-M-3} ; <i>bla</i> _{SHV-12} .	Gharout-Sait et al. (2015)
Alger	2006	176 échantillons cliniques (urines).	3/203(1.5%)	3 <i>E. coli</i>	<i>bla</i> _{CTXM} ; <i>bla</i> _{TEM} .	Messai et al. (2006)
Annaba	2006-2008	Echantillons cliniques (Pus, Sang, Urines ,Liquide d'ascite, Liquide bronchiale).	6/25(24%)	3 <i>K. pneumoniae</i> 1 <i>P. mirabilis</i> 2 <i>E. cloacae</i>	<i>bla</i> _{CTX-M-1} ; <i>bla</i> _{TEM} ; <i>bla</i> _{SHV} .	Meradi et al. (2011)
Béjaia	2007	3 échantillons cliniques (l'air de 3 hôpitaux).	3/3(100%)	2 <i>K. pneumoniae</i> 1 <i>E. coli</i>	<i>bla</i> _{CTX-M-15} .	Touati et al. (2007)
Tizi-Ouzou	2007	Echantillons cliniques (sang).	(100%)	<i>Salmonella enterica</i> <i>serotype Kedougou</i>	<i>bla</i> _{CTX-M-15} .	Touati et al. (2008)
Alger	2007	Echantillons cliniques (urines, sang).	5/5(100%)	4 <i>P. vulgaris</i> 1 <i>P. stuartii</i>	<i>bla</i> _{PER-1} .	Iabadene et al. (2009 b)
Draa El Mizan (l'est d'Alger)	2007	1 échantillon clinique (selles).	(100%)	<i>Salmonella enterica</i> <i>Serotype Kedougou</i>	<i>bla</i> _{CTX-M-14} .	Iabadene et al. (2009 a)
Bejaia	2007-2009	Echantillons cliniques des voies urinaires d'infections acquises.	38/712(5.34%)	13 <i>E. coli</i> 17 <i>K. pneumoniae</i> 8 <i>E. cloacae</i>	<i>bla</i> _{CTX-M-15} ; <i>bla</i> _{CTX-M-3} .	Gharout-sait et al. (2012)
Alger	2008	Echantillons cliniques (pus,	39/196(19.9%)	39 <i>K. pneumoniae</i>	<i>bla</i> _{CTX-M-3} ; <i>bla</i> _{CTX-M-15} .	Messai et al.

		sang, urine, liquide d'ascite, liquide bronchiale).				(2008)
Tlemcen	2008	Echantillons cliniques (Sécrétion trachéale , Urine, Surface des hôpitaux).	11/30(36.67%)	4 <i>E. coli</i> 5 <i>K. pneumoniae</i> 2 <i>E. cloacae</i>	<i>bla</i> _{CTXM-15} .	Baba Ahmed et al. (2012)
Annaba	2008-2009	Non déterminé.	50/67(74.63%)	42 <i>Salmonella enterica</i> serotype Typhimurium 4 <i>Salmonella enterica</i> serotype Enteritidis 4 <i>Salmonella</i> 4,12 ;12	<i>bla</i> _{CTX-M-15} ; <i>bla</i> _{TEM} .	Bouzidi et al. (2011)
Constantine	2008-2009	Echantillons cliniques (Culture sanguine ,Culture de selles , Fluide gastrique).	16/200(8%)	16 <i>Salmonella enterica</i> serotype <i>Infantis</i>	<i>bla</i> _{CTX-M-15} .	Nass et al. (2011)
Alger	2008-2010	31 échantillons cliniques (Sang isolée a partir des enfants).	31/31(100%)	3 <i>E. coli</i> 23 <i>K. pneumoniae</i> 5 <i>E. cloacae</i>	<i>bla</i> _{CTX-M-15} .	Touati et al. (2012)

Tlemcen	2008-2010	Echantillons cliniques isolées à partir d'unités de soins intensifs et de service de chirurgie.	71/71(100%)	17 <i>E. coli</i> 50 <i>K. pneumoniae</i> 4 <i>E. cloacae</i>	<i>bla</i> _{CTX-M-15} ; <i>bla</i> _{CTX-M-3} .	Baba Ahmed-Kazi Tani et al. (2013)
Tlemcen, Sidi Bel Abbes, Oran	2008-2012	221 échantillons cliniques (pus, urines et autres sources cliniques).	180/221(81.45%)	180 <i>K. pneumoniae</i>	<i>bla</i> _{CTX-M-15} ; <i>bla</i> _{SHV-12} ; <i>bla</i> _{SHV-11} ; <i>bla</i> _{SHV-28} ; <i>bla</i> _{SHV-110} .	Berrazeg et al. (2013)
Tlemcen, Sidi Bel Abbes, Oran	2008-2012	Echantillons cliniques (Urines et cathéters urinaires, Ecouvillonnages rectaux, Tube gastrique, Escarres, Cathéter, L'environnement hospitalier).	67/239(28.03%)	67 <i>E. coli</i>	<i>bla</i> _{CTX-M-14} ; <i>bla</i> _{CTX-M-15} ; <i>bla</i> _{CTX-M-1} ; <i>bla</i> _{CTX-M-3} ; <i>bla</i> _{SHV-12} ; <i>bla</i> _{TEM-167} .	Ayad et al. (2016)
Annaba	2009	Echantillons cliniques (Pus, Urines, Urine cathéter, Fluide tumorale, Fluide pleural, L'oreille, Prélèvement de distal Protégé, Cavite nasale).	65/207(31.41%)	29 <i>K. pneumoniae</i> 13 <i>E. cloacae</i> 14 <i>S. marcescens</i> 7 <i>K. oxytoca</i> 2 <i>E. aerogenes</i>	<i>bla</i> _{CTX-M} ; <i>bla</i> _{SHV} ; <i>bla</i> _{TEM} .	Nedjai et al. (2012)
Annaba	2009	63 échantillons cliniques (urines, pus, distal des bronches protégé, liquide pleural, culture sanguine, écouvillonnages	30/63(47.62%)	30 <i>E. cloacae</i>	<i>bla</i> _{CTX-M} ; <i>bla</i> _{TEM} ; <i>bla</i> _{SHV} .	Nedjai et al. (2013)

		nasaux).				
Tlemcen, Oran, Sidi Bel Abbes	2009-2011	Echantillons cliniques à partir de pus de la plaie, milieux hospitaliers et de cathéters urinaires.	32/42(76.19%)	32 <i>E. cloacae</i>	<i>bla</i> _{CTX-M-15} ; <i>bla</i> _{CTX-M-3} ; <i>bla</i> _{SHV-12} .	Souna et al. (2014)
Bejaia	2010	428 échantillons cliniques (Surface des hôpitaux).	16/428(3.74%)	2 <i>K. pneumoniae</i> 14 <i>E. cloacae</i>	<i>bla</i> _{CTX-M-15} ; <i>bla</i> _{SHV-12} .	Touati et al. (2010)
Bejaia	2010-2011	Echantillons cliniques isolées de voies urinaires des infections acquises.	4/30(13.33%)	4 <i>E. coli</i>	<i>bla</i> _{CTX-M-15} .	Betitra et al. (2014)
Annaba	2010-2011	Echantillons cliniques (pus, urines, culture sanguine, échantillon de peau, liquide cérébro-spinal, cathéter urinaire ponction lombaire, pinceau à échantillon protégé).	80/100(80%)	80 <i>K. pneumoniae</i>	<i>bla</i> _{CTX-M-15} ; <i>bla</i> _{SHV-33} ; <i>bla</i> _{SHV-2a} ; <i>bla</i> _{SHV-12} ; <i>bla</i> _{SHV-133} ; <i>bla</i> _{CTX-M-38} ; <i>bla</i> _{SHV-26} ; <i>bla</i> _{SHV-11} ; <i>bla</i> _{SHV-32} .	Belbel et al. (2014)
Annaba	2010-2011	42 échantillons cliniques (cultures sanguines).	20/42(47.62%)	15 <i>K. pneumoniae</i> 5 <i>E. cloacae</i>	<i>bla</i> _{CTX-M-15} ; <i>bla</i> _{SHV-12} ; <i>bla</i> _{SHV-11} ; <i>bla</i> _{SHV-28*} ; <i>bla</i> _{SHV-32*} ; <i>bla</i> _{SHV-11*} ; <i>bla</i> _{SHV-133*} ; <i>bla</i> _{SHV-28} ; <i>bla</i> _{TEM-136} .	Labid et al. (2014)
Laghouat	2010-2012	Echantillons cliniques (pus, urines, cathéter,	9/112(8.04%)	9 <i>K. pneumoniae</i>	<i>bla</i> _{CTX-M-15} .	Lagha et al. (2014)

		écouvillonnages rectaux).				
Laghouat	2010-2012	Echantillons cliniques (urines, pus, cultures sanguine, écouvillonnages rectaux, cathéter).	21/255(8.24%)	13 <i>E. coli</i> 6 <i>E. cloacae</i> 2 <i>C. freundii</i>	<i>bla</i> _{CTX-M-15} ; <i>bla</i> _{SHV-12} ; <i>bla</i> _{TEM-4} .	Lagha et al. (2016)
Constantine	2011-2012	Echantillons cliniques (urines, pus, sang, cathéter, échantillons à partir des voies respiratoires).	84/448(18.75%)	84 <i>E. coli</i>	<i>bla</i> _{CTX-M-15} ; <i>bla</i> _{TEM-24} ; <i>bla</i> _{TEM-3} .	Agabou et al. (2014)
Est de l'Algérie	2011-2013	54 échantillons cliniques (urines, pus).	35/54(64.81%)	35 <i>S. marcescens</i>	<i>bla</i> _{CTX-M-15} ; <i>bla</i> _{PER-2} ; <i>bla</i> _{TEM-71} ; <i>bla</i> _{SHV-a2} .	Batah et al. (2015)
Tlemcen	2011-2013	Echantillons cliniques (urines).	27/33(81.82%)	27 <i>E. coli</i>	<i>bla</i> _{CTX-M-15} ; <i>bla</i> _{CTX-M-14} ; <i>bla</i> _{CTX-M-1} ; <i>bla</i> _{CTX-M-28} ; <i>bla</i> _{SHV-12} .	Zenati et al. (2019)
Constantine, Annaba, Skikda	2012-2013	Echantillons cliniques (pus).	16/27(59.26%)	16 <i>E. cloacae</i>	<i>bla</i> _{CTX-M-15} .	Khennouchi et al. (2015)
Alger	2012-2013	Echantillons cliniques (urines).	107/150(71.33%)	107 <i>E. coli</i>	<i>bla</i> _{CTX-M-15} ; <i>bla</i> _{TEM-4} ; <i>bla</i> _{TEM} ; <i>bla</i> _{SHV-a2} ; <i>bla</i> _{TEM-31} ; <i>bla</i> _{TEM-35} .	Yahiaoui et al. (2015)

Alger	2012-2013	Echantillons cliniques (Ecouvillonnages rectaux de patients avec différent types de cancer).	103/103(100%)	38 <i>E. coli</i> 12 <i>E. cloacae</i> 1 <i>C. braakii</i> 49 <i>K. pneumoniae</i> 3 <i>K. oxytoca</i>	<i>bla</i> _{CTX-M-15} ; <i>bla</i> _{CTX-M-14} ; <i>bla</i> _{CTX-M-3} .	Medboua-Benblagh et al. (2017)
Tizi-Ouzou	2013-2014	27 échantillons cliniques (Urines, Sang, Pus, Liquide bronchique, Liquide corné).	57/58(98.28%)	57 <i>K. pneumoniae</i>	<i>bla</i> _{CTX-M} ; <i>bla</i> _{SHV} ; <i>bla</i> _{TEM} .	Bariz et al. (2019)
Annaba, Skikda, Guelma	2013-2015	Echantillons cliniques (urines, culture sanguine, blessure).	18/161(11.18%)	6 <i>K. pneumoniae</i> 4 <i>E. coli</i> 6 <i>E. cloacae</i> 2 <i>Serratiamar</i>	<i>bla</i> _{CTX-M-15} ; <i>bla</i> _{SHV-133} ; <i>bla</i> _{SHV-85} ; <i>bla</i> _{CTX-M-139} ; <i>bla</i> _{SHV-28} ; <i>bla</i> _{CTX-M-66} .	Mellouk et al. (2017)
Guelma	2014	316 échantillons cliniques (Urines, Pus, L'eau de robinet, Echantillon Trachéaux).	13/316 (4.11%)	1 <i>E. coli</i> 10 <i>E. cloacae</i> 2 <i>K. Pneumoniae</i>	<i>bla</i> _{CTX-M} ; <i>bla</i> _{TEM} ; <i>bla</i> _{SHV} .	Bouguenoun et al. (2016)
Batna	2014-2015	Echantillons cliniques (urines, pus, échantillons à partir d'unité hématologie).	100%	<i>K. Pneumoniae</i>	<i>bla</i> _{CTX-M-15} .	Loucif et al. (2016 b)

Batna	2015	Echantillons cliniques (les blattes germaniques isolées à partir de l'hôpital).	11/12(91.67%)	1 <i>C. farmeri</i> 2 <i>C. amalonaticus</i> 3 <i>K. oxytoca</i> 1 <i>C. freundii</i> 1 <i>C. Koseri</i> 3 <i>E. cloacae</i>	<i>bla</i> _{CTX-M-15} ; <i>bla</i> _{TEM} .	Loucif et al. (2016 a)
Sétif	2015-2017	3944 échantillons cliniques (urines).	37/3944(0.94%)	37 <i>E. coli</i>	<i>bla</i> _{CTX-M-15} ; <i>bla</i> _{CTX-M-14} . .	Nabti et al. (2019)

NB : Dans tous les tableaux la prévalence est calculé soit selon le nombre total des souches soit selon le nombre total des échantillons .

Discussion

Les β -lactamases à spectre étendu produites par les entérobactéries font leur apparition et leur émergence dans le monde entier, aussi bien en milieu hospitalier que communautaire (**Lagha et al., 2016**). En Algérie, les premières BLSE ont été détectées en 1994 chez des salmonelles non-typhiques (*Salmonella* Mbandaka), lors d'une épidémie nosocomiale (**Rahal et Raghel, 1994**).

Les isolats d'*E. coli* et de *K. pneumoniae* produisant des BLSE sont les plus prédominants parmi les isolats cliniques multi-résistants. Les gènes de BLSE détectés dans les isolats provenant des hôpitaux algériens sont représentés essentiellement par *bla*_{CTX-M}, *bla*_{SHV} et *bla*_{TEM}; et le variant *bla*_{CTX-M-15} reste le plus fréquemment détecté. Comme il a été déjà décrit dans le tableau, la première détection des gènes *bla*_{CTX-M-15} et *bla*_{CTX-M-3} remonte à 2006, chez trois espèces différentes d'entérobactéries (*E. coli*, *K. pneumoniae* et *E. cloacae*) isolées de deux hôpitaux de la wilaya de Béjaïa (**Touati et al., 2006**). Quelques mois plus tard, ces deux mêmes gènes ont été révélés dans l'hôpital de Mustapha Pacha d'Alger, chez des souches d'*E. coli* (**Ramdani-Bougoussa et al., 2006**). La même situation est également observée en Tunisie (**Mamlouk et al., 2006**) et au Maroc (**Girlich et al., 2014**) illustrant la large diffusion des *E. coli* producteurs de CTX-M-15 dans les pays d'Afrique du Nord et son rôle dans l'émergence des BLSE dans l'environnements clinique.

En 2008, **Ibadène et al.** ont publié leurs travaux sur la première détection du gène *bla*_{SHV-12} dans le milieu hospitalier algérien. Le faible taux du *bla*_{SHV} mentionné dans cette enquête rejoint d'autres données bibliographiques, dans lesquelles ces gènes ont été décrits pour ne pas subir la propagation explosive que les variants *bla*_{CTX-M} ont exprimée.

Un autre variant appartenant au groupe 9 (*bla*_{CTX-M-14}) a été également détectés dans cinq études, Parmi ces derniers trois études réalisées à l'hôpital de Tlemcen, d'Alger et de Sétif (**Ayad et al., 2016 ; Medboua-Benblagh et al., 2017 ; Nabti et al., 2019**). Ce gène a été connu pour la première fois dans un hôpital en Chine en 1997 (**Chanawong et al., 2002**). Il ne diffère du *bla*_{CTX-M-9} que par la substitution Ala 231→Val (**Ma et al., 2002**), et il s'est répandu presque partout dans le monde, surtout en Chine (**Nabti et al., 2019**).

D'autres variants de CTX-M (*bla*_{CTX-M-139}; *bla*_{CTX-M-66} et *bla*_{CTX-M-28}) ont été également détectés dans des études réalisées à Annaba, Skikda, Guelma et Tlemcen (**Mellouk et al.,**

2017 ; Zenati et al., 2019). Nous rapportons également le premier isolement de *bla*_{CTX-M-38} (un membre de CTX-M groupe 9) en Algérie et en Afrique (Belbel et al., 2014).

En ce qui concerne la distribution des études et sur les 41 références lues et analysées, 17 études se sont réalisées au nord de l'Algérie (Alger, Tizi-Ouzou et Bejaia), à l'est (Skikda, Annaba, Batna, Constantine, Guelma et Sétif), 7 études à l'ouest (Oran, Tlemcen et Sidi Bel Abbès), uniquement 2 études au centre (Laghouat) et aucune étude au sud (figure 9).

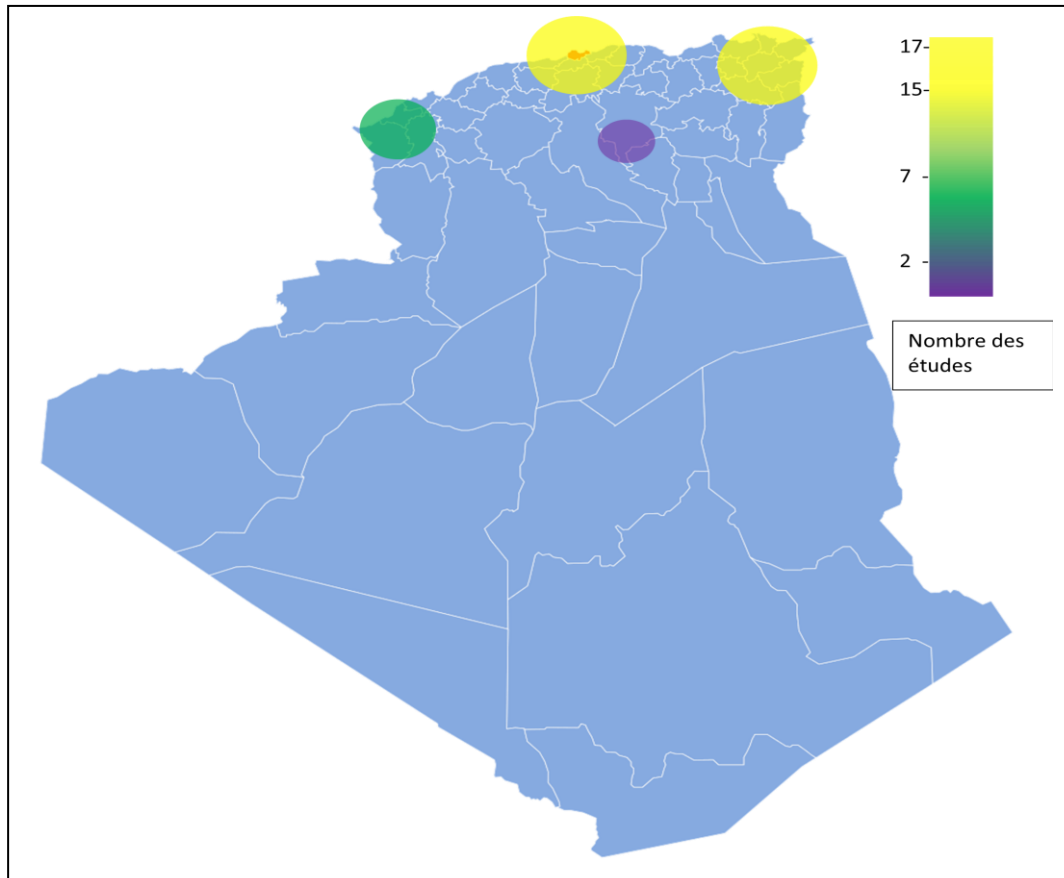
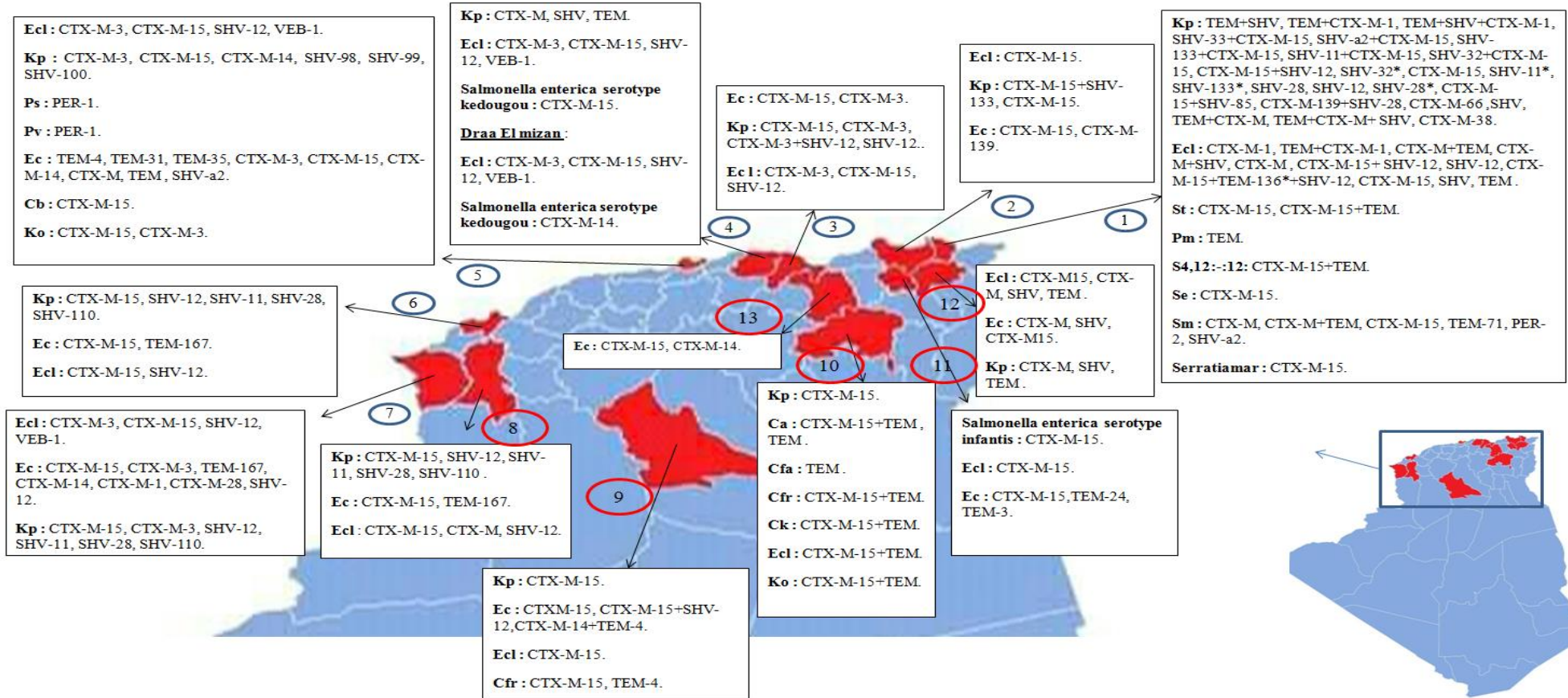


Figure 9 : Distribution des études sur les souches sécrétrices de BLSE isolées de milieu hospitalier en Algérie 2003-2017.

Il s'avère que le nombre d'études réalisés au nord et à l'est de l'Algérie est plus élevé par rapport aux autres régions du pays.

Les espèces prédominantes sont *E.coli* suivi de *K. pneumoniae*. Ces bactéries sont à la fois des organismes pathogènes et commensaux et sont des causes fréquentes d'infections nosocomiales, ce qui explique leur prédominance par rapport aux autres espèces (Yousfi et al., 2019).

La carte ci-dessous présente la distribution des isolats d'entérobactéries producteurs de BLSE et les gènes en cause en milieu hospitalier algérien.



Ec : *Escherichia coli*, **Kp :** *Klebsiella pneumoniae*, **Ecl :** *Enterobacter cloacae*, **Pm :** *Porteus mirabilis*, **Sm :** *Serratia marcescens*, **Cfa :** *Citobacter farmeri*, **Cfr :** *Citobacter freundii*, **Ko :** *Klebsiella oxytoca*, **Pv :** *Porteus vulgaris*, **Ps :** *Providencia stuartii*, **Cb :** *Citobacter braaki*, **Se :** *Salmonella ser enteritidis*, **St :** *Salmonella ser typhimurium*, **S4,12:-:12 :** *Salmonella* 4,12 :- :12, **Ca :** *Citrobacter amalonaticus*, **Ck :** *Citrobacter koseri*.

- 1-Annaba
- 2-Skikda
- 3-Bejaia
- 4- Tizi-Ouzou
- 5-Alger
- 6-Oran
- 7-Tlemcen
- 8-Sidi Ble Abbes
- 9-Laghouat
- 10-Batna
- 11-Constantine
- 12-Guelma
- 13-Sétif

Figure 10 : Dissémination des gènes de BLSE dans des isolats d'entérobactéries en milieu hospitalier en Algérie.

2. Épidémiologie des BLSE chez les animaux

Cette partie a été organisée en trois parties : les animaux de rente (3 articles), les animaux de compagnie (2 articles) et les animaux sauvages (3 articles).

2.1. Épidémiologie des BLSE chez les animaux de rente

Le tableau ci-après représente le résumé des 3 articles réalisés sur les animaux de production.

Tableau 2 : Récapitulatif des travaux réalisés sur les souches productrices de BLSE provenant des animaux de rente en Algérie.

Région d'étude	Année d'étude	Nombre et nature d'échantillon	Prévalence des BLSE	Espèces isolées	Gènes détectés	Références
Bouira, Bejaia, Tizi-Ouzou, Boumerdes	2006-2011	Echantillons isolés de rate, foie,préricarde ou ovaire d'oiseaux de différentes fermes.	11/220(5 %)	11 <i>E. coli</i>	<i>bla</i> _{CTX-M} .	Meguenni et al. (2015)
Skikda (est Algérie)	2011-2013	1194 échantillons provenant d'abattoirs et de fermes avicoles et les selles de patients.	18/1194(1.51%)	11 <i>Salmonella Heidelberg</i> 1 <i>Salmonella Newport</i> 6 <i>Salmonella</i> (isolées des humains)	<i>bla</i> _{CTX-M-1} ; <i>bla</i> _{CTX-M-15} ; <i>bla</i> _{TEM} .	Djeffal et al. (2017)
Bejaia	2014	61 échantillons (écouvillonnage intestinaux de poulets).	20/61(32.79%)	20 <i>E. coli</i>	<i>bla</i> _{CTX-M-1} ; <i>bla</i> _{SHV-12} .	Belmahdi et al. (2016)

2.2. Épidémiologie des BLSE chez les animaux de compagnie

Le tableau ci-dessous représente le résumé des 2 articles réalisés sur les animaux de compagnie.

Tableau 3 : Récapitulatif des travaux réalisés sur les souches productrices de BLSE provenant des animaux de compagnie en Algérie.

Région d'étude	Année d'étude	Nombre et nature d'échantillon	Prévalence des BLSE	Espèces isolées	Gènes détectés	Références
Bejaia	2014-2015	200 échantillons (matières fécales des chiens et des chats sains et malade).	1/200(0.5%)	1 <i>E. coli</i>	<i>bla</i> _{CTX-M-15} .	Yousfi et al. (2016 b)
Bejaia	2014-2015	171 échantillons (matières fécales des chiens et des chats).	20/171(11.70%)	20 <i>E. coli</i>	<i>bla</i> _{CTX-M-15} ; <i>bla</i> _{CTX-M-1} ; <i>bla</i> _{SHV-12} .	Yousfi et al. (2016 a)

2.3. Épidémiologie des BLSE chez les animaux sauvages

Le tableau ci-dessous représente le résumé des 3 articles réalisés sur les animaux sauvages.

Tableau 4 : Récapitulatif des travaux réalisés sur les souches productrices de BLSE provenant des animaux sauvages en Algérie.

Région d'étude	Année d'étude	Nombre et nature d'échantillon	Prévalence des BLSE	Espèces isolées	Gènes détectés	Références
Bejaia	2012-2013	300 échantillons (Poisson).	64/300 (21.33%)	22 <i>E. coli</i> 11 <i>K. pneumoniae</i> 10 <i>E. cloacae</i> 8 <i>C. freundii</i> 9 <i>M. organii</i> 4 <i>P. vulgaris</i>	<i>bla</i> _{CTX-M-15} ; <i>bla</i> _{CTX-M-9} ; <i>bla</i> _{CTX-M-8} ; <i>bla</i> _{TEM-24} ; <i>bla</i> _{SHV-5} .	Brahmi et al. (2018)
Batna	2015	32 échantillons (matières fécales frais des cigognes blanches).	3/32(9.38%)	3 <i>E. coli</i>	<i>bla</i> _{CTX-M-15} ; <i>bla</i> _{TEM} .	Bouaziz et al. (2018)
Bejaia	2016	86 échantillons (selles fraiche de macaques de barbarie).	1/86(1.16%)	1 <i>E. coli</i>	<i>bla</i> _{CTX-M-15} .	Bachiri et al. (2017)

Discussion

Les antimicrobiens sont largement utilisés chez les animaux et la production animale comme antibiotiques pour prévenir et traiter les maladies, et aussi comme probiotiques et facteurs de croissance pour améliorer la croissance. De plus, presque toutes les classes d'antimicrobiens importants pour la médecine humaine sont utilisées dans la production animale. Au cours de la dernière décennie, de nombreuses études ont rapporté la dissémination des BLSE chez les animaux et les animaux producteurs d'aliments. En Algérie, très peu d'études ont été publiées quantifiant la prévalence et décrivant la diversité des gènes de BLSE trouvées (**Chabou et al., 2018**).

Lors de notre enquête, nous avons remarqué que les données bibliographiques disponibles sur les BLSE chez les animaux en Algérie sont limitées aux articles publiés durant la période 2015-2018. La carte ci-après représente le nombre d'études réalisées chez les animaux en Algérie.

Sur les 8 références trouvées, 6 études sont réalisées au nord (Bouira, Bejaia, Tizi-Ouzou, Boumerdes) 2 sur les animaux de production, 2 sur les animaux de compagnie et 2 sur les animaux sauvages. A l'est (Batna, Skikda) 2 études sont réalisées : 1 sur les animaux de rente et l'autre sur les animaux sauvages.

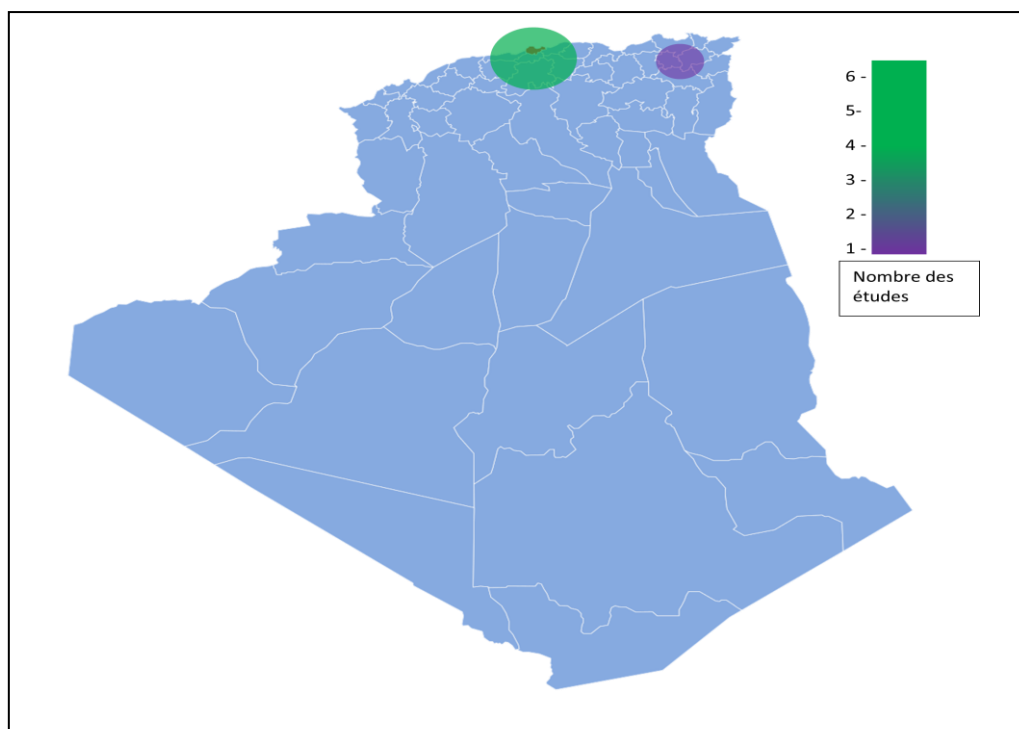


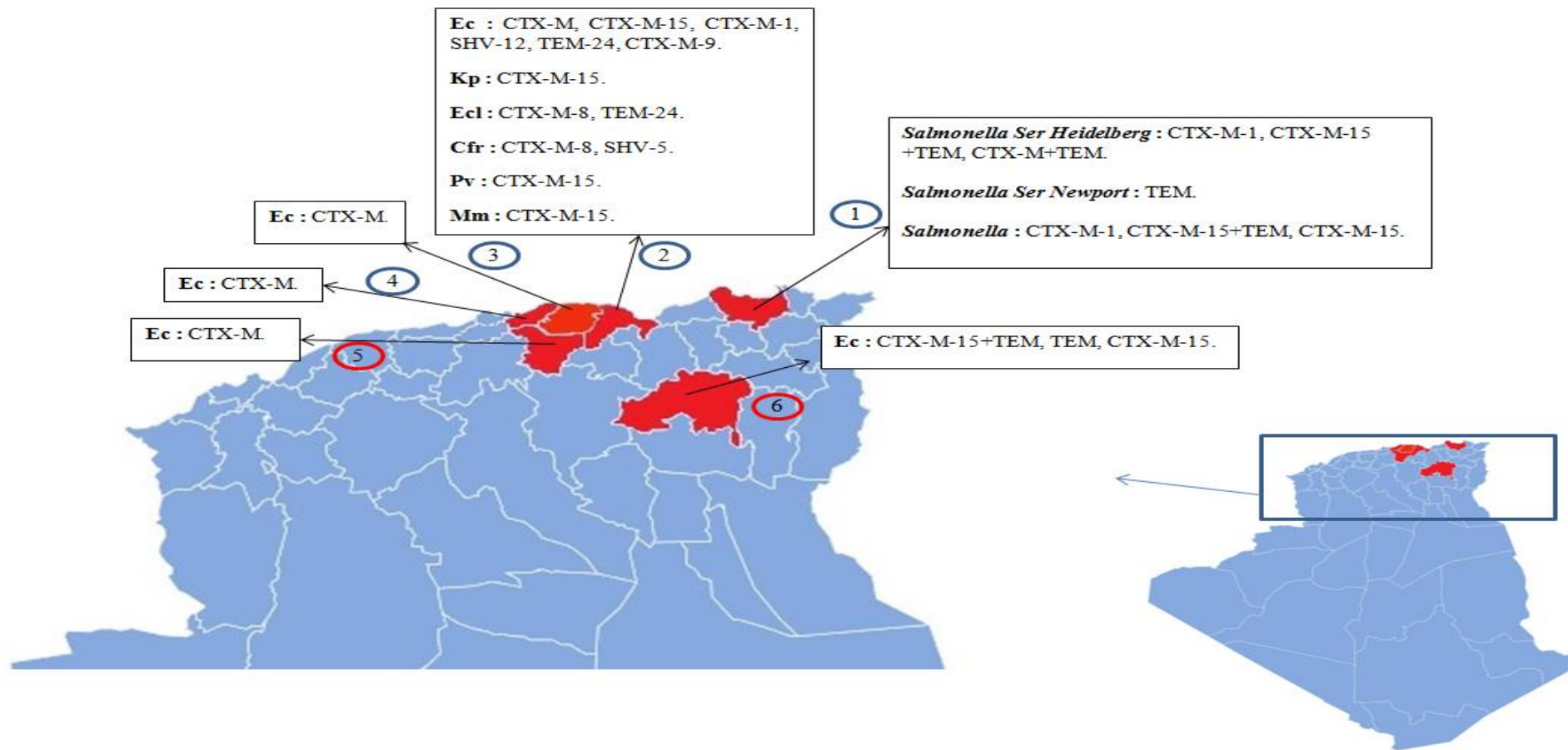
Figure 11 : Distribution des études sur les souches sécrétrices de BLSE isolées des animaux en Algérie 2006-2016.

De même, l'espèce prédominante est toujours *E. coli*. Cette dernière est connue pour être pathogène ou commensal (Yousfi et al., 2019). Le gène le plus prédominant parmi les gènes codant pour la BLSE détectés chez les animaux en Algérie est *bla*_{CTX-M} et plus précisément : *bla*_{CTX-M-1} et *bla*_{CTX-M-15}. Aussi les variants *bla*_{CTX-M-9} et *bla*_{CTX-M-8} ont été également détecté (Brahmi et al., 2018). Ces observations semblent être logiques étant donné que le *bla*_{CTX-M} est censé être le plus souvent diffusé dans la filière animale notamment la filière avicole en Afrique du Nord (Chenouf et al., 2020). En Tunisie, des BLSE comprenant principalement CTX-M-1 a été largement détecté dans les échantillons fécaux prélevés sur des poulets sains dans les fermes. De même, des isolats d'*E. coli* prédisposant cette enzyme ont été publiés en Tunisie (Maamar et al., 2016 ; Abbassi et al., 2017). Cependant, aucun rapport sur les BLSE dans les isolats d'origine animale n'a été signalé au Maroc (Megueni et al., 2015).

En général, dans le cas des poulaillers algériens, on remarque la forte utilisation des antibiotiques, vendus à des prix très abordables : les fluoroquinolones (enrofloxacin), β -lactamines (ampicilline et amoxicilline) et la tétracycline. De plus, plusieurs auteurs ont mentionné que les antimicrobiens sont administrés de manière excessive par reproducteurs du jour 1 à l'abattage pour des fins thérapeutiques (par exemple, les β -lactamines et les fluoroquinolones contre les infections respiratoires), des fins préventives (par exemple, les sulfamides contre la salmonellose et coccidiose), ou les deux, à titre thérapeutique et prophylactique. Toutes ces pratiques peuvent conduire à l'émergence de résistance des bactéries commensales, ce qui représente un signe impressionnant de pression de sélection. La co-sélection pourrait être un autre moyen de sélection des bactéries multi-résistantes, y compris productrices de BLSE (Chenouf et al., 2020).

Pour les animaux de compagnie comme les chats et les chiens, le contact intime entre ces animaux et leurs propriétaires pourrait expliquer cette émergence et permet une propagation beaucoup plus efficace d'agents multi-résistants et zoonotiques (Yousfi et al., 2016).

La carte ci-après présenter la distribution des isolats d'entérobactéries producteurs de BLSE en Algérie chez les animaux.



Ec : *Escherichia coli*, **Kp** : *Klebsiella pneumoniae*, **Ecl** : *Enterobacter cloacae*
Cfr : *citobacter freundii*, **Pv** : *porteus vulgaris*, **Mm** : *Morganella morganii*.

- 1-Skikda 2-Bejaia 3-Tizi-Ouzou
- 4-Boumerdes 5-Bouira 6-Batna

Figure 12 : Dissémination des gènes de BLSE dans des isolats d'entérobactéries chez les animaux en Algérie.

3. Épidémiologie de BLSE dans les aliments en Algérie

Le tableau ci-dessous représente le résumé des 4 articles réalisés sur les aliments.

Tableau 5 : Récapitulatif des travaux réalisés sur les souches productrices de BLSE provenant des aliments en Algérie.

Région d'étude	Année d'étude	Nombre et nature d'échantillon	Prévalence des BLSE	Espèces isolées	Gènes détectés	Références
Alger	2013-2014	371 échantillons (Viande de bœuf hachée).	102/371 (27.50%)	102 <i>E. coli</i>	<i>bla</i> _{CTX-M-14} ; <i>bla</i> _{CTX-M-3} ; <i>bla</i> _{CTX-M-24} ; <i>bla</i> _{CTX-M-15} ; <i>bla</i> _{CTX-M-1} ; <i>bla</i> _{CTX-M-32} ; <i>bla</i> _{TEM} .	Rebbah et al. (2017)
Bejaia	2013-2014	200 échantillons (sandwiches : viande, œufs, carottes, oignons, tomates, pommes de terre, mayonnaise, laitue).	24/200(12%)	13 <i>E. coli</i> 10 <i>K. Pneumoniae</i> 1 <i>K. oxytoca</i>	<i>bla</i> _{CTX-M-14} ; <i>bla</i> _{CTX-M-15} ; <i>bla</i> _{CTX-M-1} ; <i>bla</i> _{CTX-M-2} ; <i>bla</i> _{SHV-12} ; <i>bla</i> _{SHV-2} .	Yaici et al. (2017)
Bejaia	2013-2014	310 échantillons de fruits et légumes.	13/310(4.19%)	13 <i>K. pneumoniae</i>	<i>bla</i> _{CTX-M-15} .	Zekar et al. (2019)
Djelfa	2016-2018	136 échantillons (fois de poulets).	13/136(9.59%)	5 <i>K. pneumoniae</i> 8 <i>E. coli</i>	<i>bla</i> _{CTX-M-1} ; <i>bla</i> _{CTX-M-15} ; <i>bla</i> _{CTX-M-55} ; <i>bla</i> _{SHV-12} .	Chenouf et al. (2020)

Discussion

Il existe très peu d'études portant sur les entérobactéries productrices de BLSE isolées des aliments, en comparaison aux études antérieures sur les milieux hospitaliers et les animaux. Parmi les 4 références présentées, 3 études sont menées au nord de l'Algérie (Alger et Bejaia) et seulement une étude au centre (Djelfa) (figure 13).

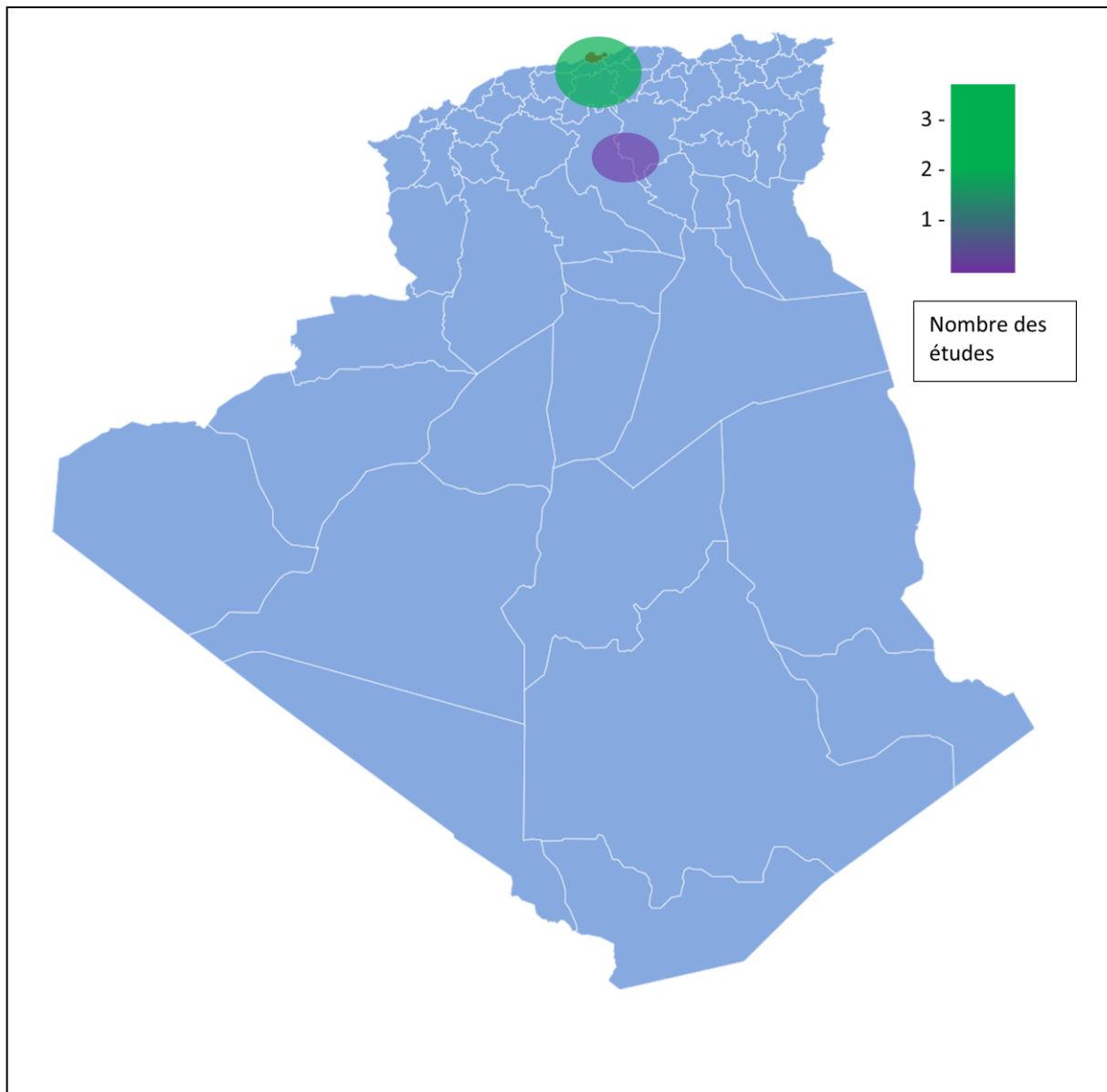
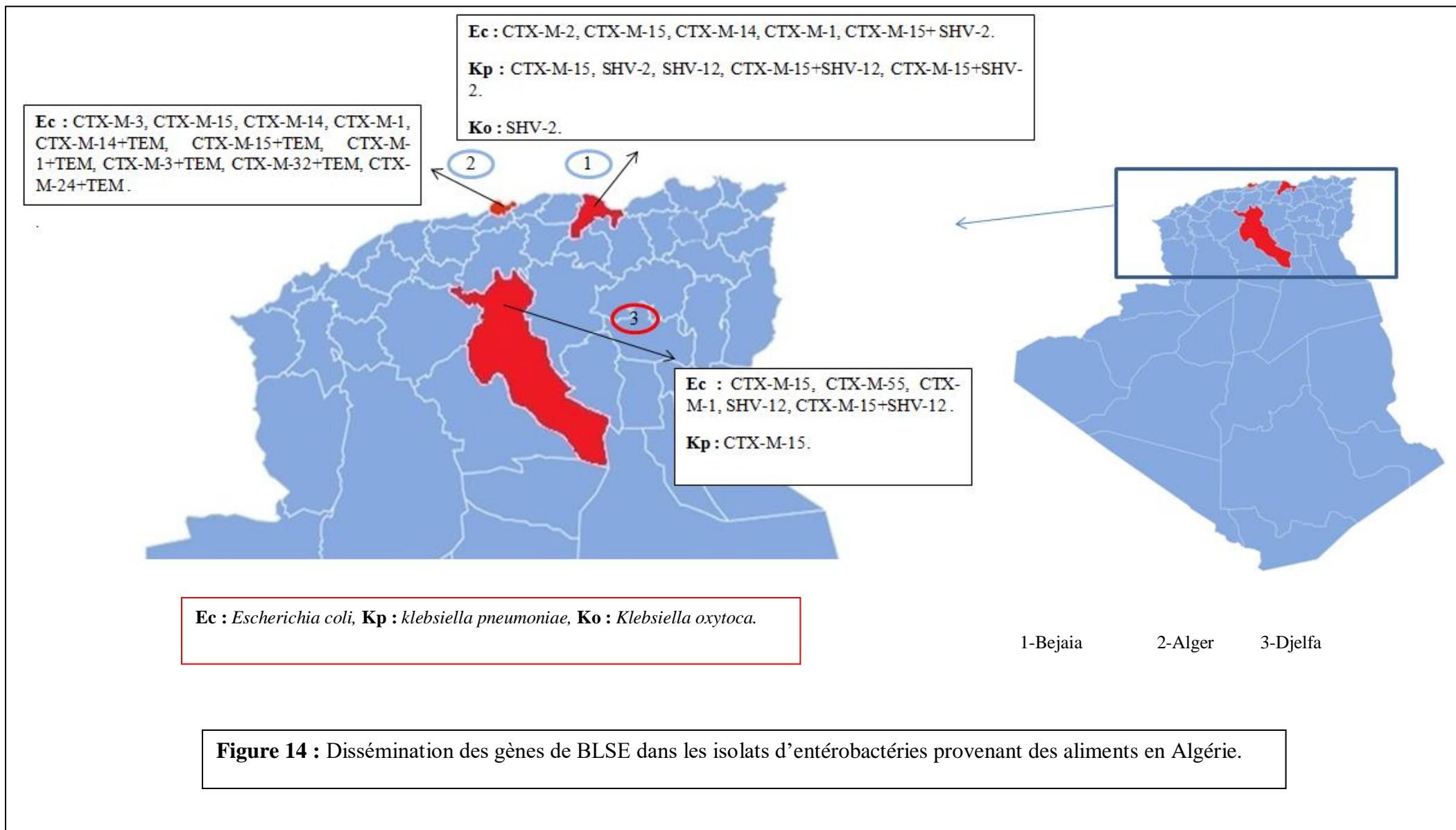


Figure 13 : Distribution des études sur les souches sécrétrices de BLSE isolées des aliments en Algérie 2013-2018.

Il ressort du tableau précédant que plusieurs variants du gène *bla*_{CTX-M} ont été détectés dans les produits alimentaires, à savoir : *bla*_{CTX-M-14}; *bla*_{CTX-M-3}; *bla*_{CTX-M-15}; *bla*_{CTX-M-1}; *bla*_{CTX-M-32} et *bla*_{CTX-M-24}. Récemment, le gène *bla*_{CTX-M-55} a également été détecté dans la région de Djelfa pour la première fois en Algérie et la deuxième fois en Afrique après la Tunisie (**Hassen et al., 2020 ; Chenouf et al., 2020**). Cette grande diversité des variants *bla*_{CTX-M} pourrait s'expliquer par le grand potentiel évolutif des enzymes CTX-M. A titre d'exemple, le *bla*_{CTX-M-55} résulte par une simple mutation dans le gène *bla*_{CTX-M-15} représentée par une seule substitution d'acide aminé (valine pour alanine en position 80) (**Chenouf et al., 2020**).

La contamination des aliments d'origine animale par les BLSE peut être expliquée par la transmission des bactéries résistantes des animaux abattus, ce qui constitue un risque pour la santé humaine du fait que ces bactéries se transmettent à l'homme via la chaîne alimentaire (**Belmahdi et al., 2016**). De même, la contribution des fruits et légumes, souvent consommés crus, à l'exposition humaine aux bactéries résistantes aux antimicrobiens est considérée comme pertinente en raison de la fréquence de consommation élevée. Cependant, les données sont encore rares par rapport à la contamination de la viande et il reste difficile d'identifier la source de contamination des fruits et légumes (**Zekar et al., 2019**).

La carte ci-après présenter la distribution des isolats d'entérobactéries producteurs de BLSE en Algérie dans les aliments.



4. Épidémiologie de BLSE dans l'environnement

Le tableau ci-après représente le résumé des 5 articles réalisés sur l'environnement (milieux aquatiques).

Tableau 6 : Récapitulatif des travaux réalisés sur les souches productrices de BLSE provenant des milieux aquatiques en Algérie.

Région d'étude	Année d'étude	Nombre et nature d'échantillon	Prévalence des BLSE	Espèces isolées	Gènes détectés	Références
Alger	2009	Echantillons d'eau de mer des plages	1/34(2.49%)	1 <i>E. coli</i>	<i>bla</i> _{CTX-M-15} .	Alouache et al. (2012)
Boumerdes	2010	Echantillons d'une station d'épuration des eaux urbaines (eaux usées et eaux traitées).	40/48(83.33%)	9 <i>E. coli</i> 31 <i>K. pneumoniae</i>	<i>bla</i> _{CTX-M-15} ; <i>bla</i> _{CTX-M-3} .	Alouache et al. (2014)
Alger (El harrach)	2010	Echantillons des eaux usées de l'hôpital.	4/60(6.67%)	2 <i>E. coli</i> 1 <i>K. pneumoniae</i> 1 <i>K. oxytoca</i>	<i>bla</i> _{CTX-M-15} .	Anssour et al. (2016)
Bejaia et Tizi-Ouzou	2011-2012	20 échantillons (eaux usées des hôpitaux).	45/73(61.64%)	<i>K. oxytoca</i> ; <i>E. coli</i> ; <i>K. pneumoniae</i> ; <i>C. freundii</i> ; <i>C. braakii</i> ; <i>C. youngae</i> ; <i>E. cloacae</i> ; <i>E. aerogenes</i> ; <i>E. agglomerans</i> ; <i>P. vulgaris</i> ; <i>M. morgani</i> ; <i>E. asburiae</i> ; <i>P. rettgeri</i>	<i>bla</i> _{CTX-M} ; <i>bla</i> _{TEM} ; <i>bla</i> _{SHV} .	Yousfi et al. (2019)
Bejaia	2015	12 échantillons (eaux de rivière).	6/12(50%)	3 <i>E. coli</i> 3 <i>K. pneumoniae</i>	<i>bla</i> _{CTX-M-15} ; <i>bla</i> _{SHV} .	Tafoukt et al. (2017)

Discussion

Les milieux aquatiques contaminés contribuent grandement à la diffusion des bactéries capables d'atteindre l'homme par contact direct ou par les chaînes alimentaires (**Davies et Davies, 2010**). L'évaluation de la résistance aux antibiotiques et l'élucidation de ses mécanismes dans les environnements liés à l'homme ont un précieux complément aux études cliniques, pour la compréhension du développement et de la propagation de la résistance aux antimicrobiens. Les données relatives à l'environnement sont quasi-inexistantes en Algérie et dans les pays africains (**Alouache et al., 2014**).

Nous remarquons que toutes les études sont faites au nord d'Alger (Alger, Tizi-Ouzou, Bejaia et Boumerdes) et aucune étude n'est faite aux autres régions du pays (figure 15).

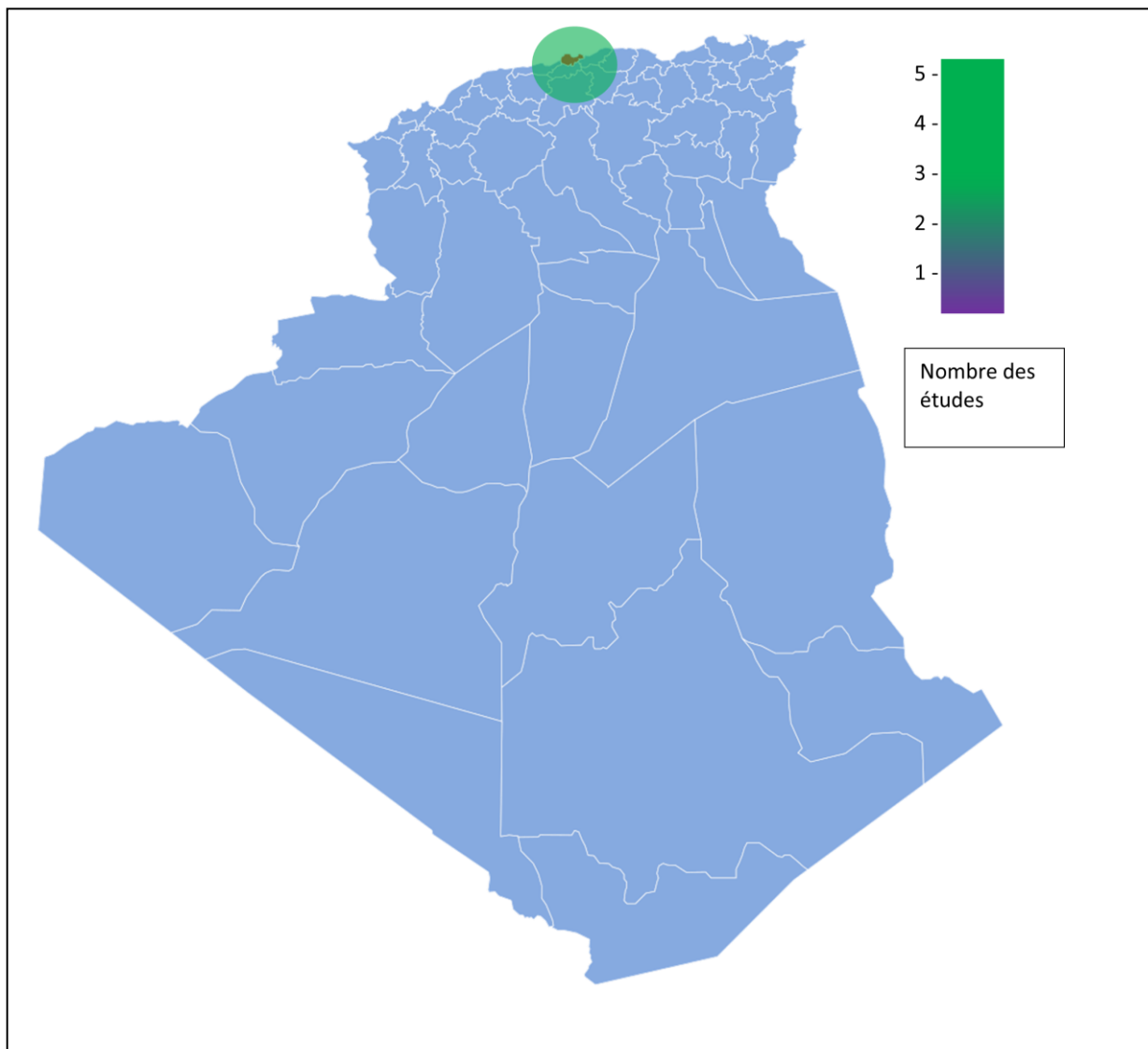
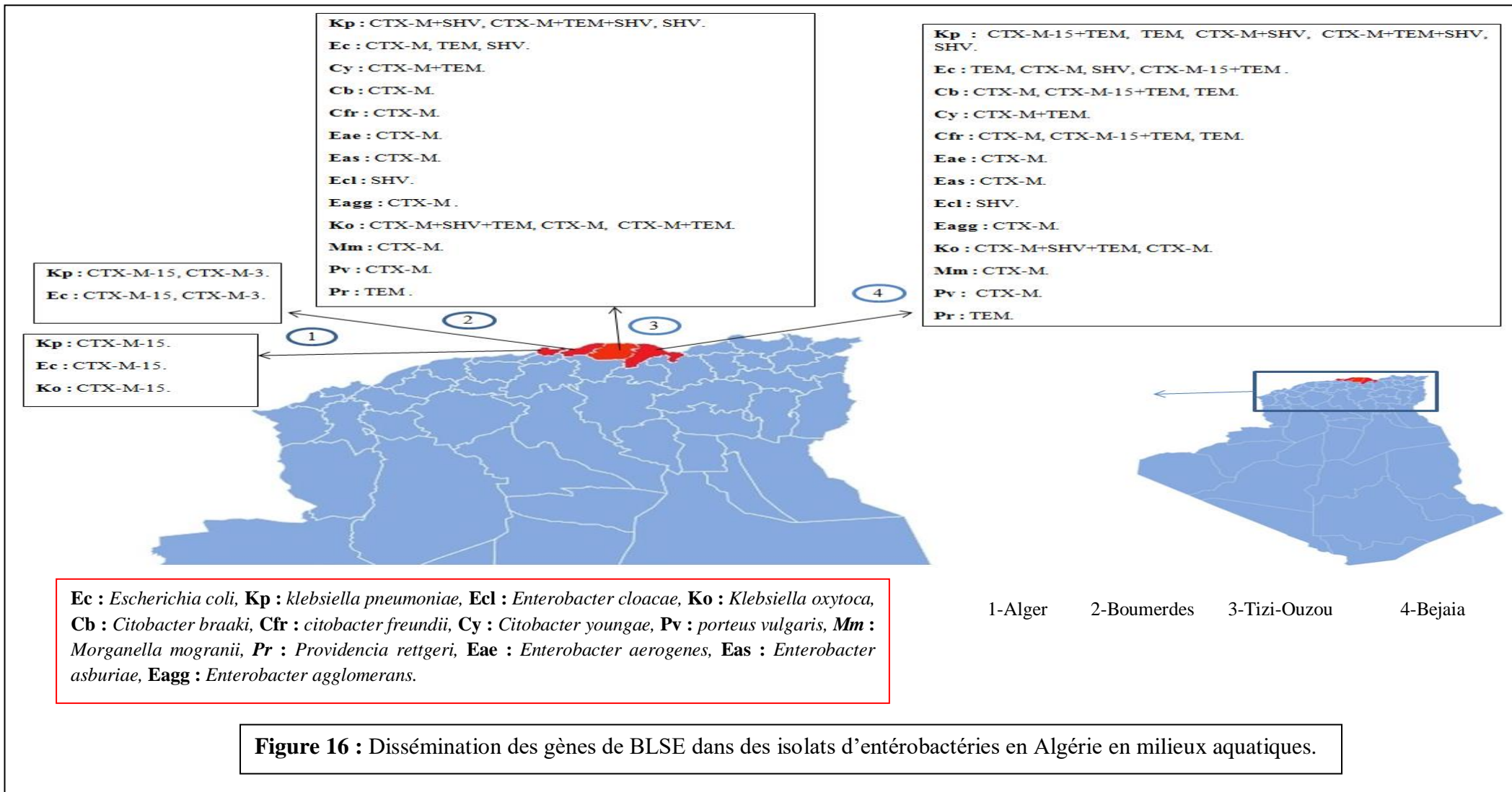


Figure 15 : Distribution des études sur les souches sécrétrices de BLSE provenant des milieux aquatiques en Algérie 2009-2015.

Il est évident que le principal gène émergé dans les milieux aquatiques algériens demeure le *bla*_{CTX-M-15} (figure16). Les bactéries résistantes aux antibiotiques sont présentes à des fréquences importantes dans divers environnements. La résistance aux antibiotiques est devenue une réalité écologique. Ceci est le résultat de gènes de résistance et d'antibiotiques ou d'autres antimicrobiens (antiseptiques, désinfectants, métaux lourds, ... etc.) libérés dans les écosystèmes naturels à des concentrations conduisant à la survie sélective de bactéries résistantes (**Alouache et al., 2014**). Les milieux aquatiques peuvent donc constituer un réservoir ou une voie de retour de micro-organismes pouvant atteindre l'homme à travers la chaîne alimentaire.

La carte ci-après présenter la distribution des isolats d'entérobactéries producteurs de BLSE en Algérie dans les milieux aquatiques.





Conclusion

Conclusion

L'émergence des entérobactéries sécrétrices de BLSE est devenue un véritable problème de santé publique à travers le monde et particulièrement en Algérie. Le présent travail avait pour but de collecter et d'analyser un ensemble d'articles scientifiques publiés durant la période allant de 2003 à 2021, portant sur la détection et l'émergence des souches d'entérobactéries productrices de BLSE et de caractériser leur gènes.

Notre étude a révélé que le nombre d'études réalisés au nord de l'Algérie est plus élevé par rapport aux autres régions du pays. L'analyse des résultats des 58 articles a montré que la prévalence des entérobactéries productrices de BLSE est relativement élevée en milieu hospitalier à travers le territoire national, et que les données sur les animaux et les produits alimentaires sont très peu par rapport à d'autres pays voisins comme la Tunisie. De même, les travaux sur les milieux environnementaux sont quasi-inexistants.

Ainsi, les résultats ont montré une grande diversité des gènes codant les BLSE. Plusieurs variants du gène *bla*_{CTX-M} ont été détectés dans les différents écosystèmes étudiés, à savoir : *bla*_{CTX-M-15}; *bla*_{CTX-M-14}; *bla*_{CTX-M-3}; *bla*_{CTX-M-1}; *bla*_{CTX-M-139}; *bla*_{CTX-M-66}; *bla*_{CTX-M-28}; *bla*_{CTX-M-38}; *bla*_{CTX-M-9}; *bla*_{CTX-M-8}; *bla*_{CTX-M-32}; *bla*_{CTX-M-24} et *bla*_{CTX-M-55}. Les variants les plus prédominants dans les milieux hospitaliers et les animaux sont respectivement *bla*_{CTX-M-15} et *bla*_{CTX-M-1}.

Nous avons également remarqué la présence du gène de résistance commun *bla*_{CTX-M-15} porté principalement par *E. coli* suivi de *K. pneumoniae* dans les quatre différents écosystèmes. Ces observations illustrent le rôle de ce variant dans la dissémination et la circulation des entérobactéries productrices de BLSE en Algérie du fait de l'absence de barrière entre eux.

D'autres variants des gènes *bla*_{SHV} (notamment le *bla*_{SHV12} en milieu hospitalier) et *bla*_{TEM} ont également été détectés avec des prévalences beaucoup plus faibles.

Perspectives

Cette étude ouvre des perspectives de recherche en vue de compléter les résultats obtenus. Il serait indispensable de :

- ✓ Réaliser des études sur l'émergence des BLSE dans toutes les régions de l'Algérie dans les quatre écosystèmes, afin de suivre et de surveiller l'état de la résistance bactérienne et d'estimer le risque éventuel en matière de santé publique ;
- ✓ Faire des études complémentaires sur l'impact sur la santé humaine qui devraient être davantage conçues.

Recommandations

Pour la lutte contre l'émergence et la diffusion des bactéries multi-résistantes, notamment les entérobactéries productrices des BLSE, il convient de faire des recommandations. Il faut principalement :

- ✓ Améliorer des outils diagnostiques et l'évaluation systématique de la sensibilité in vitro aux antibiotiques (antibiogrammes) ;
- ✓ Développement un réseau de surveillance nationale ;
- ✓ Optimiser l'usage des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire ;
- ✓ Arrêter de l'utilisation des antibiotiques comme facteurs de croissance dans les élevages ou à titre préventif ;
- ✓ Arrêter la consommation des antibiotiques d'une façon anarchique sans prescription du médecin.



Références bibliographiques

Références bibliographiques

Articles

Abbassi MS., Zouari M., Hassen B., Zniter S., Dimassi A., Mansouri R. ESBL/Cephalosporinase-Producing *Escherichia coli* from retail poultry meat in Tunisia : Predominance of blaCTX-M gene and multi-drug resistance. *J. Microbes Microbio.* **2017.** **1** : 1-4 ;

Agabou A., Pantel A., Ouchenane Z., Lezzar N., Khemissi S., Satta D., Sotto A., Lavigne JP. First description of OXA-48-producing *Escherichia coli* and the pandemic clone ST131 from patients hospitalized at a military hospital in Algeria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* **2014.** **33**(9) : 1641-1646 ;

Alekshun MN., Levy SB. Molecular mechanisms of antibacterial. *Multidrug resistance Cell.* **2007.** **128**(6) : 1037-1050 ;

Alouache S., Estepa V., Messai Y., Ruiz E., Torres C., Bakour R. Characterization of ESBLs and Associated Quinolone Resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Isolates from an Urban Wastewater Treatment Plant in Algeria. *Microbial Drug Resistance.* **2014** : 30-38 ;

Alouache S., Kada M., Messai Y., Estepa V., Torres C., Bakour R. Antibiotic Resistance and Extended-Spectrum β -Lactamases in Isolated Bacteria from Seawater of Algiers Beaches (Algeria). *Microbes Environ.* **2012.** **27**(1) : 80-86 ;

Ambler RP., Coulson AFW., Frère JM., Ghuysen JM., Joris B., Forsman M., Levesque RC., Tiraby A., Waley SG. A standard numbering scheme for the class A β -lactamases. *Biochem. J.* **1991.** **276** : 269-272 ;

Andresen J., Asmar BI., Dajani AS. Increasing *Enterobacter* bacteremia in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J.* **1994.** **13**(9) : 787-792 ;

Anssour L., Messai Y., Estepa V., Torres C., Bakour R. Characteristics of ciprofloxacin-resistant *Enterobacteriaceae* isolates recovered from wastewater of an Algerian hospital. *J Infect Dev Ctries.* **2016.** **10**(7) : 728-734 ;

Arlet G., Philippon A. Les nouvelles β -lactamases à l'aube du troisième millénaire. *Rev Franç Lab.* **2003.** **352** : 41-55 ;

Ayad A., Drissi M., De Curraize C., Dupont C., Hartmann A., Solanas S., Siebor E., Amoureux L., Neuwirth C. Occurrence of Arm A and Rmt B Aminoglycoside Resistance 16S rRNA Methylases in Extended-Spectrum β -Lactamases Producing *Escherichia coli* in Algerian Hospitals. *Frontiers in Microbiology.* **2016.** **7** : 1-6 ;

Baba Ahmed Z., Ayad A., Mesli E., Messai Y., Bakour R., Drissi M. CTX-M-15 extended-spectrum β -lactamases in *Enterobacteriaceae* in the intensive care unit of Tlemcen Hospital, Algeria. *EMHJ.* **2012.** **18(4)** : 382-386 ;

Baba Ahmed-Kazi Tani Z., Decré D., Genel N., Boucherit-Otmani Z., Arlet G., Drissi M. Molecular and Epidemiological Characterization of Enterobacterial Multidrug-Resistant Strains in Tlemcen Hospital (Algeria) (2008–2010). *Microbial Drug Resistance.* **2013.** **19(3)** : 185-190 ;

Bachiri T., Lalaoui R., Bakour S., Allouache M., Belkebla N., Rolain JM., Touati A. First Report of the Plasmid-Mediated Colistin Resistance Gene *mcr-1* in *Escherichia coli* ST405 Isolated from Wildlife in Bejaia, Algeria. *Microbial Drug Resistance.* **2017** : 1-6 ;

Bariz K., De Mendonça R., Denis O., Nonhoff C., Azzam A., Houali K. Multidrug resistance of the extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolated in Tizi-Ouzou (Algeria). *Cell Mol Biol (Noisy le Grand).* **2019.** **65(8)** : 11-17 ;

Batah R., Loucif L., Olaitan AO., Boutefnouchet N., Allag H., Rolain JM. Outbreak of *Serratia marcescens* Coproducing ArmA and CTX-M-15 Mediated High Levels of Resistance to Aminoglycoside and Extended-Spectrum Beta-Lactamases, Algeria. *Microbial Drug Resistance.* **2015.** **21(4)** : 470-476 ;

Belbel Z., Chettibi H., Dekhil M., Ladjama A., Nedjai S., Rolain JM. Outbreak of an armA Methyltransferase-Producing ST39 *Klebsiella pneumoniae* Clone in a Pediatric Algerian Hospital. *Microbial Drug Resistance.* **2014.** **20(4)** : 310-315 ;

Belmahdi M., Bakour S., Al Bayssari C., Touati A., Rolain JM. Molecular characterisation of extended-spectrum β -lactamase and plasmid AmpC-producing

Escherichia coli strains isolated from broilers in Bejaia, Algeria. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. **2016**. **6** : 108-112 ;

Berrazeg M., Drissi M., Medjahed L., Rolain JM. Hierarchical clustering as a rapid tool for surveillance of emerging antibiotic resistance phenotypes in *Klebsiella pneumoniae* strains. *Journal of Medical Microbiology Papers in Press*. **2013**. **62**(6) : 864-874 ;

Betitra Y., Teresa V., Miguel V., Touati A. Determinants of quinolone resistance In *Escherichia coli* causing community-acquired urinary tract infection in Bejaia, Algeria. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. **2014**. **7**(6) : 462-467 ;

Bouaziz A., Loucif L., Ayachi A., Guehaz K., Bendjama E., Rolain JM. Migratory White Stork (*Ciconia ciconia*) : A Potential Vector of the OXA-48-Producing *Escherichia coli* ST38 Clone in Algeria. *Microbial Drug Resistance*. **2018**. **24**(4) : 461-468 ;

Bouguenoun W., Bakour S., Bentorki AA., Al Bayssari C., Merad T., Rolain JM. Molecular epidemiology of environmental and clinical carbapenemase-producing Gram-negative bacilli from hospitals in Guelma, Algeria : multiple genetic lineages and first report of OXA-48 in *Enterobacter cloacae*. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. **2016**. **7** : 135-140 ;

Boulant E., Davin-Regli A., Pagès JM., Bolla JM. Les pompes d'efflux, mécanisme de résistance bactérien. *Revue Francophone des laboratoires*. **2020**. (519) : 38-49 ;

Bouzidi N., Aoun L., Dekhil M., Granier SA., Poirel L., Brisabois A., Nordmann P., Millemann Y. Co-occurrence of aminoglycoside resistance gene *armA* in non-Typhi *Salmonella* isolates producing CTX-M-15 in Algeria. *J Antimicrob Chemother*. **2011**. **66**(9) : 2180-2181 ;

Bradford PA. Automated thermal cycling is superior to traditional methods for nucleotide sequencing of *bla*SHV genes. *Antimicrob. Agents Chemother*. **1999**. **43**(12) : 2960-2963 ;

Bradford PA. Extended spectrum beta-lactamases in the 21st century : characterization epidemiology and detection of this important resistance threat. *clin. microbiol. Rev*. **2001**. **14**(4) : 933-951 ;

- Brahmi S., Touati A., Dunyach-Remy C., Sotto A., Pantel A., Lavigne JP.** High Prevalence of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae* in Wild Fish from the Mediterranean Sea in Algeria. *Microbial Drug Resistance*. **2018**. **24**(3) : 290-298 ;
- Bush K., Jacoby GA., Medeiros AA.** A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. **1995**. **39**(6) : 1211-1233 ;
- Bush K. Jacoby GA.** Updated Functional Classification of-Lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. **2009**. **54**(3) : 969-976 ;
- Cattoir V.** Les Nouvelles Beta-Lactamases a Spectre étendu (BLSE). *MAPAR*. **2008** : 203-209 ;
- Carle S.** La résistance aux antibiotiques : un enjeu de santé publique important !. *Pharmactuel*. **2009**. **42**(2) : 6-21 ;
- Cavaco LM., Hasman H., Xia S., Aarestrup FM.** QnrD, a novel gene conferring transferable quinolone resistance in *Salmonella enterica* sérovar *Kentucky* and *Bovismorbificans* strains of human origin. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2009**. **53**(2) : 603-608 ;
- Cavallo JD., Fabre R., Jehl F., Rapp C., Garrabé E.** Bêta-lactamines. *EMC-Maladies infectieuses*. **2004**. **1**(3) : 129-202 ;
- Chabou S., Leulmi H., Davoust B., Aouadi A., Jean-Marc R.** Prevalence of extended-spectrum beta lactamase and carbapenemase-encoding genes in poultry feces from Algeria and Marseille, France. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. **2018**. **13** : 28-32 ;
- Chanal C., Bonnet R., De Champs C., Sirot D., Labia R., Sirot J.** Prevalence of β -lactamases among 1,072 clinical strains of *Proteus mirabilis* : a 2-year survey in a French hospital. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2000**. **44**(7) : 1930-1935 ;
- Chanawong A., M'zali FH., Heritage J., Xiong JH., Hawkey PM.** Three Cefotaximases, CTX-M-9, CTX-M-13, and CTX-M-14, among *Enterobacteriaceae* in the People's Republic of China. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2002**. **46**(3) : 630-637 ;

Chenouf NS., Carvalho I., Messai CR., Ruiz-Ripa L., Mama OM., Titouche Y., Zitouni A., Hakem A., Torres C. Extended Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia Coli* and *Klebsiella pneumoniae* from Broiler Liver in the Center of Algeria, with Detection of CTX-M-55 and B2/ST131-CTX-M-15 in *Escherichia coli*. *Microbial Drug Resistance*. **2020** : 1-9 ;

Chou YY., Chiu SK., Lai HC., Chang FY. Tubo-ovarian abscess with *Morganella Morganii* bacteremia . *J Microbiol Immunol Infect*. **2009**. **42**(4) : 357-359 ;

Davies J., Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol. Mol. Biol. Rev*. **2010**. **74**(3) : 417-433 ;

Djeffal S., Bakour S., Mamache B., Elgroud R., Agabou A., Chabou S., Hireche S., Bouaziz O., Rahal K., Rolain JM. Prevalence and clonal relationship of ESBL producing *Salmonella* strains from humans and poultry in northeastern Algeria. *BMC Veterinary Research*. **2017**. **13**(132) : 1-9 ;

Doña I., Blanca-López N., Boteanu C., Cueva-Oliver B., Fernández-Sánchez FJ., Gajate P., García-Avilés MC., García-Núñez I., Lobera T., Moreno E., Rojas P., Rosado A. Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Management of Hypersensitivity Reactions to Quinolones. *J Invest Allergol Clin Immunol*. **2021**. **31**(4) : 292-307 ;

Ghafourian S., Sadeghifard N., Soheili S., Sekawi Z. Extended Spectrum Beta-lactamases : Definition, Classification and Epidemiology. *Curr. Issues Mol. Biol*. **2015**. **17** : 11-22 ;

Gharout-Sait A., Touati A., Benallaoua S., Guillard T., Brasme L., Madoux J., De Champs C. CTX-M from community-acquired urinary tract infections in Algeria. *African Journal of Microbiology Research*. **2012**. **6**(25) : 5306-5313 ;

Gharout-Sait A., Touati A., Guillard T., Brasme L., De Champs C. Molecular characterization and epidemiology of cefoxitin resistance among *Enterobacteriaceae* lacking inducible chromosomal ampC genes from hospitalized and non-hospitalized patients in Algeria : description of new sequence type in *Klebsiella pneumoniae* isolates. *braz j infect Dis*. **2015**. **19**(2) : 187-195 ;

Girlich D., Bouihat N., Poirel L., Benouda A., Nordmann P. High rate of fecal carriage of ESBL and OXA-48 carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* at a University hospital in Morocco. *Clinical Microbiology and Infection*. **2014**. **20**(4) : 350-354 ;

Goldstein FW., Pean Y., Gertner J. Resistance to ceftriaxone and other beta-lactams in bacteria isolated in the community. The Vigil'Roc Study Group. *Antimicrob Agents Chemother.* **1995.** **39**(11) : 2516-2519 ;

Guardabassi L., Courvalin P. Modes of antimicrobial action and mechanisms of bacterial resistance. In : Aarestrup F.M. (Ed.), Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin. *ASM Press: Washington.* **2006** : 1-18 ;

Hassen B., Abbassi MS., Ruiz-Ripa L., Mama OF., Hassen A., Torres C., Hammami S. High prevalence of mcr-1 encoding colistin resistance and first identification of blaCTX-M-55 in ESBL/CMY-2-producing *Escherichia coli* isolated from chicken faeces and retail meat in Tunisia International. *J. Food Microbiol.* **2020.** **318** : 1-6 ;

Iabadene H., Bakour R., Messai Y., Da Costa A., Arlet G. Detection of blaCTX-M-14 and aac(3)-II genes in *Salmonella enterica* serotype Kedougou in Algeria. *Médecine et maladies infectieuses.* **2009(a).** **39**(10) : 806-807 ;

Iabadene H., Dallenne C., Messai Y., Geneste D., Bakour R., Arlet G. Emergence of Extended-Spectrum β -Lactamase PER-1 in *Proteus vulgaris* and *Providencia stuartii* Isolates from Algiers, Algeria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* **2009(b).** **53**(9) : 4043-4044 ;

Iabadene H., Messai Y., Ammari H., Ramdani-Bougoussa N., Lounes S., Bakour R., Arlet G. Dissemination of ESBL and Qnr determinants in *Enterobacter cloacae* in Algeria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* **2008.** **62** : 133-136 ;

Jacobson KL., Cohen SH., Inciardi JF., King JH., Lippert WE., Iglesias T., Van Couwenberghe CJ. The relationship between antecedent antibiotic use and resistance to extended-spectrum cephalosporins in group I beta-lactamase-producing organisms. *Clin Infect Dis.* **1995.** **21**(5) : 1107-1113 ;

Kelly M. Antibiotic Classification and Indication. *Infusion Nurses Society.* **2017.** **40**(1) : 55-63 ;

Khennouchi NCH., Loucif L., Boutefnouchet N., Allag H., Rolain JM. MALDI-TOF MS as a Tool To Detect a Nosocomial Outbreak of Extended-Spectrum β -Lactamase and ArmA Methyltransferase-Producing *Enterobacter cloacae* Clinical Isolates in Algeria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* **2015.** **59**(10) : 6477-6483;

Khondker A., Bider RC., Passos-Gastaldo I., Wright GD., Rheinstädter MC. Membrane interactions of non-membrane targeting antibiotics : The case of aminoglycosides, macrolides, and fluoroquinolones. *Elsevier BBA – Biomembranes*. **2021**. **1863**(1) : 1-7 ;

Labid A., Gacemi-Kirane D., Timinouni M., Amoura K., Rolain JM. High prevalence of extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producers in fatal cases of pediatric septicemia among the *Enterobacteriaceae* in the pediatric hospital of Annaba, Algeria. *Afr. J. Microbiol. Res.* **2014**. **8**(9) : 947-954 ;

Lagha N., Abdelouahid DE., Hassaine H., Robin F., Bonnet R. First characterization of CTX-M-15 and DHA-1 β -lactamases among clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* in Laghouat Hospital, Algeria. *Afr. J. Microbiol. Res.* **2014**. **8**(11) : 1221-1227 ;

Lagha N., Hassaine H., Robin F., Bonnet R., Abdelouahid DE. Prevalence and molecular typing of extended-spectrum β -lactamases in *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* and *Citrobacter freundii* isolates from Laghouat Hospital, Algeria. *Afr. J. Microbiol. Res.* **2016**. **10**(35) : 1430-1438 ;

Lautenbach E., Patel JB., Bilker WB., Edelstein PH., Fishman NO. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* : risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect.* **2001**. **32**(8) : 1162-1171 ;

Leclercq M. *Enterobacter sakazakii*. Agence française de sécurité sanitaire des aliments. *AFSSA*. **2006** : 1-6 ;

Livermore DM. beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clinical Microbiology Reviews*. **1995**. **8**(4) : 557-584 ;

Loucif L., Gacemi-Kirane D., Cherak Z., Chamlal N., Grainat N., Rolain JM. First Report of German Cockroaches (*Blattella germanica*) as Reservoirs of CTX-M-15 Extended-Spectrum β -Lactamase and OXA-48 Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae* in Batna University Hospital, Algeria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. **2016(a)**. **60**(10) : 6377-6380 ;

Loucif L., Laouar AK., Saidi M., Messala A., Chelaghma W., Rolain JM. Outbreak of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* involving an ST 101 clone in Batna University Hospital, Algeria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. **2016(b)**. **60**(12) : 1-16 ;

- Ma L., Ishii Y., Chang FY., Yamaguchi K., Ho M., Siu LK.** CTX-M-14, a Plasmid-Mediated CTX-M Type Extended-Spectrum β -Lactamase Isolated from *Escherichia coli*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2002.** **46**(6) : 1985-1988 ;
- Maamar E., Hammami S., Alonso CA., Dakhli N., Abbassi MS., Ferjani S., Hamzaoui Z., Saidani M., Torres C., Boutiba-Ben Boubaker I.** High prevalence of extended-spectrum and plasmidic AmpC beta-lactamase-producing *Escherichia coli* from poultry in Tunisia. *Int. J. Food Microbiol.* **2016.** **231** : 69-75 ;
- Malloy AMW., Campos JM.** Extended-spectrum Beta-lactamases A Brief Clinical Update. *Pediatr Infect Dis J.* **2011.** **30**(12) : 1092-1093 ;
- Mamlouk K., Boutiba-Ben Boubaker I., Gautier V., Vimont S., Picard B., Ben Redjeb S., Arlet G.** Emergence and Outbreaks of CTX-M β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Strains in a Tunisian Hospital. *Journal Of Clinical Microbiology.* **2006.** **44**(11) : 4049-4056 ;
- Marteyn B., Gazi A., Sansonetti P.** *Shigella* A model of virulence regulation in vivo. *Gut Microbes.* **2012.** **3**(2) : 104-120 ;
- Medboua-Benbalagh C., Touati A., Kermas R., Gharout-Sait A., Brasme L., Mezhoud H., Touati D., Guillard T., De Champs C.** Fecal Carriage of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae* Strains Is Associated with Worse Outcome in Patients Hospitalized in the Pediatric Oncology Unit of Beni-Messous Hospital in Algiers, Algeria. *Microbial Drug Resistance.* **2017.** **23**(6) : 757-763 ;
- Meguenni N., Le Devendec L., Jouy E., Le Corvec M., Bounar-Kechih S., Bakour R., Kempf I.** First Description of an Extended-Spectrum Cephalosporin- and Fluoroquinolone-Resistant Avian Pathogenic *Escherichia coli* Clone in Algeria. *Avian Diseases.* **2015.** **59**(1) : 20-23 ;
- Mellouk FZ., Bakour S., Meradji S., Al-Bayssari C., Bentakouk MC., Zouyed F., Djahoudi A., Boutefnouchet N., Rolain JM.** First Detection of VIM-4-Producing *Pseudomonas aeruginosa* and OXA-48-Producing *Klebsiella pneumoniae* in Northeastern (Annaba, Skikda) Algeria. *Microbial Drug Resistance.* **2017.** **23**(3) : 335-344 ;

- Meradi L., Djahoudi A., Abdi A., Bouchakour M., Claude JDPG., Timinouni M.** Qnr and aac (6')-Ib-cr types quinolone resistance among *Enterobacteriaceae* isolated in Annaba, Algeria. *Pathologie Biologie*. **2011**. **59**(4) : e73-e78 ;
- Messai Y., Benhassine T., Naim M., Paul G., Bakour R.** Prevalence of β -lactams resistance among *Escherichia coli* clinical isolates from a hospital in Algiers. *Rev Esp Quimioterap*. **2006**. **19**(2) : 144-151 ;
- Messai Y., Iabadene H., Benhassine T., Alouache S., Tazir M., Gautier V., Arlet G., Bakour R.** Prevalence and characterization of extended-spectrum β -lactamases in *Klebsiella pneumoniae* in Algiers hospitals (Algeria). *Pathologie Biologie*. **2008**. **56**(5) : 319-325 ;
- Mlynarcik P., Chudobova H., Zdarska V., Kolar M.** In Silico Analysis of Extended-Spectrum β -Lactamases in Bacteria. *Antibiotics*. **2021**. **10**(7) : 1-21 ;
- Munita JM., Arias CA.** Mechanisms of Antibiotic Resistance CHAPTER 17. *American Society for Microbiology*. **2016**.**4**(2) : 481-511 ;
- Muthupandian S., Balajee R., Barabadi H.** The prevalence and drug resistance pattern of extended spectrum β -lactamases (ESBLs) producing *Enterobacteriaceae* in Africa. *Microbial Pathogenesis*. **2018**. **114** : 180-192 ;
- Muylaert A., Mainil JG.** Résistances bactériennes aux antibiotiques : les mécanismes et leur « contagiosité ». *Ann. Méd. Vét.* **2012**. **156** : 109-123 ;
- Naas T., Bentchouala C., Cuzon G., Yaou S., Lezzar A., Smati F., Nordmann P.** Outbreak of *Salmonella enterica* serotype *Infantis* producing ArmA 16S RNA methylase and CTX-M-15 extended-spectrum β -lactamase in a neonatology ward in Constantine, Algeria. *International Journal of Antimicrobial Agents* . **2011**. **38**(2) : 135-139 ;
- Nabti LZ., Sahli F., Radji N., Mezaghcha W., Semara L., Aberkane S., Lounnas M., Solassol J., Didelot MN., Jean-Pierre H., Dumont Y., Godreuil S.** High Prevalence of Multidrug-Resistant *Escherichia coli* in Urine Samples from Inpatients and Outpatients at a Tertiary Care Hospital in Sétif, Algeria. *Microbial Drug Resistance*. **2019** : 1-8 ;
- Nedjai S., Barguigua A., Djahmi N., Jamali L., Zerouali K., Dekhil M., Timinouni M.** Prevalence and characterization of extended spectrum β -lactamases in *Klebsiella*-

Enterobacter-Serratia group bacteria in Algeria. *Médecine et maladies infectieuses*. **2012**. **42**(1) : 20-29 ;

Nedjai S., Barguigua A., Djahmi N., Jamali L., Zerouali K., Dekhil M., Timinouni M. Prevalence and characterization of extended spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacter cloacae* strains in Algeria. *J Infect Dev Ctries*. **2013**. **7**(11) : 804-811 ;

Neuwirth C., Siebor E., Duez JM., Pechinot A., Kazmierczak A. Imipenem resistance in clinical isolates of *Proteus mirabilis* associated with alterations in penicillin-binding proteins. *J.Antimicrob. Chemother*. **1995**. **36**(2) : 335-342 ;

Nordmann P., Carrer A. Les carbapénèmases des entérobactéries. *Archives de pédiatrie*. **2010**. **17** : S154-S162 ;

Ogawara H. Antibiotic resistance in pathogenic and producing bacteria with special reference to beta-lactam antibiotics. *Microbial.Rev*. **1981**. **45**(4) : 591-619 ;

O'hara CM., Brenner FW., Miller JM. Classification, Identification, and Clinical Significance of *Proteus*, *Providencia*, and *Morganella*. *Clinical Microbiology Reviews*. **2000**. **13**(4) : 534-546 ;

O'Neill J. Tackling Drug-Resistant Infections Globally : Final Report and Recommendations. *Rev. Antimicrob. Res*. **2016** : 1-84 ;

Pena C., Pujol M., Ricart A., Ardanuy C., Ayats J., Linares J., Garrigosa F., Ariza J., Gudiol F. Risk factors for faecal carriage of *Klebsiella pneumoniae* producing extended spectrum beta-lactamase (ESBL-KP) in the intensive care unit. *J Hosp Infect*. **1997**. **35**(1) : 9-16 ;

Philippon A. Les bêta-lactamases à spectre élargi ou étendu (BLSE). *Immuno-analyse et biologie spécialisée*. Elsevier Masson SAS. **2013**. **28** : 287-296 ;

Philippon A., Arlet G. β -Lactamases de bacilles à Gram négatif : le mouvement perpétuel. *Ann Biol Clin*. **2006**. **64**(1) : 37-51 ;

Rafii F. *Serratia*. *Encyclopedia of food microbiology*. **2014**. **3** : 371-375 ;

Rahal K., Reghal A. A nosocomial epidemic of *Salmonella* mbandaka which produces various broad spectrum beta-lactamases : preliminary results. *Med Trop (Mars)*. **1994**. **54**(3) : 227-230 ;

Ramdani-Bouguessa N., Manageiro V., Jones-Dias D., Ferreira E., Tazir M., Caniça M. Role of SHV β -lactamase variants in resistance of Clinical *Klebsiella pneumoniae* strains to β -lactams in an Algerian hospital. *Journal of Medical Microbiology*. **2011**. **60**(7) : 983-987 ;

Ramdani-Bouguessa N., Mendonça N., Leitão J., Ferreira E., Tazir M., Caniça M. CTX-M-3 and CTX-M-15 Extended-Spectrum β -Lactamases in Isolates of *Escherichia coli* from a Hospital in Algiers, Algeria. *Journal of clinical microbiology, Dec*. **2006**. **44**(12) : 4584-4586 ;

Ranjan KP., Ranjan N. *Citrobacter* : An emerging health care associated urinary pathogen. *Urol Ann* . **2013**. **5**(4) : 313-314 ;

Rebbah N., Messai Y., Chatre P., Haenni M., Madec JY., Bakour R. Diversity of CTX-M Extended-Spectrum β -Lactamases in *Escherichia coli* Isolates from Retail Raw Ground Beef: First Report of CTX-M-24 and CTX-M-32 in Algeria. *Microbial Drug Resistance*. **2017** : 1-13 ;

Robicsek A., Jacoby GA., Hooper DC. The worldwide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance. *Lancet Infect .Dis*. **2006**. **6**(10) : 629-640 ;

Rock C., Donnenberg MS. Human Pathogenic *Enterobacteriaceae*. *Elsevier Inc*. **2014**. **9**(7) : 1-8 ;

Rosenberg CR., Fang X., Allison KR. Potentiating aminoglycoside antibiotics to Reduce their toxic side effects. *PLosone*. **2020**. **15**(9) : 1-17 ;

Ruppé E. Épidémiologie des bêta-lactamases à spectre élargi : l'avènement des CTX-M. Antibiotiques. *Elsevier Masson*. **2010**. **12**(1) : 3-16 ;

Sbiti M., Lahmadi k., Louzi L. Profil épidémiologique des entérobactéries uropathogènes productrices de bêta-lactamases à spectre élargi. *Pan African Medical Journal*. **2017** : 1-8 ;

Sekhsokh Y., Arsalane L., El Ouenass M., Doublali T., BajjouT., Lahlou AI. Bactériémie à *Serratia rubidaea*. *Médecine et maladies Infectieuses*. **2007**. **37**(5) : 287-289 ;

Sinan Bilgin S., ErenOlçay S., Mehmet Demirtaş A. Complication of felon caused by *Morganella morgagni* ; case report. *Journal Of Ankara Medical School*. **2003**. **25**(4) : 199-204 ;

Singh SB., Barrett JF. Empirical antibacterial drug discovery- foundation in natural products. *Biochemical Pharmacology*. **2006**. **71**(7) : 1006-1015 ;

Sirot J. Prospective survey of colonization and infection caused by expanded-spectrum-beta-lactamase-producing members of the family *Enterobacteriaceae* in an intensive care unit. *J Clin Microbiol*. **1989**. **27**(12) : 2887-2890 ;

Sorlozano-Puerto A., Lopez-Machado I., Albertuz-Crespo M., Martinez-Gonzalez LJ., Gutierrez-Fernandez J. Characterization of Fosfomycin and Nitrofurantoin Resistance Mechanisms in *Escherichia coli* Isolated in Clinical Urine Samples. *Antibiotics*. **2020**. **9**(9) : 1-19 ;

Souna D., Amir AS., Bekhoucha SN., Berrazeg M., Drissi M. 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 et maladies infectieuses*. **2014**. **44**(4) : 146-152 ;

Szymańska U., Wiergowski M., Soltyszewski I., Kuzmenko J., Wiergowska G., Woźniak M. Presence of antibiotics in the aquatic environment in Europe and their analytical monitoring : Recent trends and perspectives. *Microchem J*. **2019**. **147** : 729-740 ;

Tafoukt R., A Touati A., Leangapichart T., Bakour S., Rolain JM. Characterization of OXA-48-like-producing isolated from river *Enterobacteriaceae* water in Algeria. *Water Research*. **2017**. **120** : 185-189 ;

Touati A., Benallaoua S., Djoudi F., Madoux J., Brasme L., De Champs C. Characterization of CTX-M-15-Producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* Strains Isolated from Hospital Environments in Algeria. *Microbial Drug Resistance*. **2007**. **13**(2) : 85-89 ;

Touati A., Benallaoua S., Forte D., Madoux J., Brasme L., De Champs C. First report of CTX-M-15 and CTX-M-3 β -lactamases among clinical isolates of *Enterobacteriaceae* in Béjaia, Algeria. *International Journal of Antimicrobial Agents* . **2006**. **27**(5) : 397-402 ;

Touati A., Benallaoua S., Gharout A., Ait Amar A., Debar LME., Brasme L., Madoux J., De Champs C., Weill FX. First Report of CTX-M-15 in *Salmonella enteric Serotype Kedougou* Recovered From an Algerian Hospital. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. **2008**. **27**(5) : 479-480 ;

Touati A., Medboua C., Touati D., Denine R., Brasme L., De Champs C. CTX-M-15-producing *Enterobacteriaceae* isolates causing bloodstream infections at the Beni-Messous hospital in Algiers (Algeria). *International Research Journal of Microbiology*. **2012**. **3**(5) : 181-185 ;

Touati A., Zenati K., Brasme L., Benallaoua S., De Champs C. Extended-spectrum β -lactamase characterisation and heavy metal resistance of *Enterobacteriaceae* strains isolated from hospital environmental surfaces. *Journal of Hospital Infection*. **2010**. **75**(1) : 78-79 ;

Toudji AG., Djeri B., Karou SD., Tigossou S., Ameyapoh Y., Souza C. Prévalence des souches d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi isolées au Togo et de leur sensibilité aux antibiotiques. *Int. J. Biol. Chem. Sci*. **2017**. **11**(3) : 1165-1177 ;

Vora S., Auckenthaler R. Que signifie «bêtalactamases à spectre élargi» en pratique ?. *Revue Médicale Suisse*. **2009**. **5** : 1991-1994 ;

Vrancianu CO., Gheorghe I., Czobor IB., Chifiriuc MC. Profils de résistance aux antibiotiques, mécanismes moléculaires et stratégies de traitement innovantes d'*Acinetobacter baumannii*. *Micro-organismes*. **2020**. **8**(6) : 1-40 ;

Wang M., Guo Q., Xu X., Wang X., Ye X., Wu S., Hooper DC. New plasmid-mediated quinolone resistance gene, qnrC, found in a clinical isolate of *Proteus mirabilis*. *Antimicrob. Agents Chemother*. **2009**. **53**(5) : 1892-1897 ;

Wanleenuwat P., Suntharampillai N., Iwanowski P. Antibiotic-induced epileptic seizures : mechanisms of action and clinical considerations. *European Journal of Epilepsy*. **2020**. **81** : 167-174 ;

Weldhagen GF., Poirel L., Nordmann P. Ambler class A extended-spectrum β -lactamases in *Pseudomonas aeruginosa* : novel developments and clinical impact. *Antimicrob. Agents Chemother*. **2003**. **47**(8) : 2385-2392 ;

Yahiaoui M., Robin F., Bakour R., Hamidi M., Bonnet R., Messai Y. Antibiotic Resistance, Virulence, and Genetic Background of Community-Acquired Uropathogenic *Escherichia coli* from Algeria. *Microbial Drug Resistance*. **2015**. **21**(5) : 516-526 ;

Yaici L., Haenni M., Métayer V., Saras E., Zekar FM., Touati A., Madec JY. Spread of ESBL/AmpC-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in the community through ready-to-eat sandwiches in Algeria. *International Journal of Food Microbiology*. **2017**. **245** : 66-72 ;

Yousfi K., Touati A., Lefebvre B., Garneau P., Brahmi S., Gharout-Sait A., Harel J., Bekal S. Characterization of multidrug-resistant Gram-negative bacilli isolated from hospitals effluents : first report of a blaOXA-48-like in *Klebsiella oxytoca*, Algeria. *Brazilian Journal of Microbiology*. **2019**. **50**(1) : 175-183 ;

Yousfi M., Mairi A., Touati A., Hassissene L., Brasme L., Guillard T., De Champs C. Extended spectrum β -lactamase and plasmid mediated quinolone resistance in *Escherichia coli* fecal isolates from healthy companion animals in Algeria. *J Infect Chemother xxx*. **2016(a)**. **22**(7) : 431-435 ;

Yousfi M., Touati A., Mairi A., Brasme L., Gharout-Sait A., Guillard T., De Champs C. Emergence of Carbapenemase-Producing *Escherichia coli* Isolated from Companion Animals in Algeria. *Microbial Drug Resistance*. **2016(b)**. **22**(4) : 342-346 ;

Yushchuk O., Vior NM., Andreo-Vidal A., Berini F., Rückert C., Busche T., Binda E., Kalinowski J., Truman AW., Marinelli F. Genomic-Led Discovery of a Novel Glycopeptide Antibiotic by *Nonomuraea coxensis* DSM 45129. *ACS Chem. Biol.* **2021**. **16**(5) : 915-928 ;

Zekar FM., Granir SA., Touati A., Millemann Y. Occurrence of Third-Generation Cephalosporins-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in Fresh Fruits and Vegetables Purchased at Markets in Algeria. *Microbial Drug Resistance*. **2019**. **26**(4) : 353-359 ;

Zenati F., Barguigua A., Nayme K., Benbelaïd F., Khadir A., Bellahsene C., Bendahou M., Hafida H., Timinouni M. Characterization of uropathogenic ESBL-producing *Escherichia coli* isolated from hospitalized patients in western Algeria. *J Infect Dev Ctries*. **2019**. **13**(4) : 291-302.

Mémoires

Benabbou TA. *Antibiorésistance des bactéries lactiques isolées de produits artisanaux algériens.* Mémoire de magister en biotechnologie. Faculté des sciences. Université d'Oran. **2012** ;

Benbouabdellah S., Ziane D. *Prévalence de souches de Staphylococcus aureus dans le lait cru et les produits laitiers artisanaux.* Mémoire de Master. Faculté des Sciences. Université de Tizi-Ouzou. **2015** ;

Haouachi R. *Etude de la résistance aux antibiotiques des bactéries à gram négatif productrices de bêta-Lactamase à spectre étendu ou élargi au niveau du CHU-BENBADIS Constantine.* Mémoire de Master Professionnalisant. Université de Constantine 1. **2018.**

Ouvrages

Andremont A., Tibon-Cornillot M. *Le triomphe des bactéries : la fin des antibiotiques.* Paris. Milo. **2007** : 255 ;

Avril JL., Dabernat H., Denis F., Monteil H. *Généralité sur les Enterobacteriaceae. Bactériologie clinique.* Paris. 3^{ème} édition Ellipses. **2000** : 608 ;

Boulahbal F. *Microbiologie SI clinique.* Alger. Office des publications universitaires. **2002** : 126-145, 150 -166, 167-173 ;

Boulahbal F. *Microbiologie SI clinique.* Alger. Office des publications universitaires. 5^{ème} éditions. **2006** : 173 ;

Boulahbal F. *Manuel de Microbiologie à l'usage des étudiants en 3 années de Médecines.* Alger. Office des Publications Universitaires. **2009** : 91 ;

Bryskier A. *Antibiotiques, agents antimicrobiens et antifongiques.* Paris. Ellipses, Paris In Antibiothérapie en pratique Clinique. **1999** : 1216 ;

Courvalin P., Leclercq R., Bingen E. *Antibiogramme.* Paris, ESKA. **2006** : 693 ;

Delarras C. *Microbiologie pratique pour le laboratoire d'analyse ou de contrôle sanitaire.* Paris. Tec & Doc. Lavoisier. **2007** : 476 ;

Delarras C. *Pratique en microbiologie de laboratoire.recherche de bactéries et de levures-moisissures.* Paris. Edition Lavoisier. **2014** : 800 ;

Dellamonica P., Bergogne-Bérézin E. *Antibiothérapie en pratique clinique.* Grigny, France. Elsevier Masson. **1995** ;

Demoré B., Grare M., Duval R. *Pharmacie clinique et thérapeutique.* 4^{ème} édition. Chapitre 40 : Généralités sur les antibiotiques par voie systémique et principes d'utilisation. Paris. Elsevier Masson. **2012** : 801-838 ;

Eisenstein B., Zaleznif D. *Enterobacteriaceae.* In : Mandell, Douglas and Bennett's *Principles and Practice of Infectious Diseases*, Vol 2. 5th edition, Churchill Livingstone. **2000** : 3904 ;

Farmer JJ., Boatwright KD., Janda JM. *Enterobacteriaceae : Introduction and identification. Manual of Clinical microbiology.* Washington, DC, USA : ASM press. 9th ed. **2007** : 669 ;

Fauchère JL., Avril JL. *Bactériologie générale et médicale.* Paris. Ellipses Edition Marketing. **2002** : 260 ;

Gaudy C., Buxeraud J. *Antibiotiques : Pharmacologie Et Thérapeutique.* Paris. Elsevier Masson. **2005** : 270 ;

Isenberg H. *Enterobacteriaceae.* In : Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR : *Infectious Diseases.* Saunders. **1992** : 1463-1478 ;

Joffin JN., Leyrol G. *Microbiologie Technique 1 : dictionnaire des techniques.* Paris. 3^{ème} éditions. CRDP d'Aquitaine. **2001** : 320 ;

Joly B., Renaud A. *Les entérobactéries. Entérobactéries systématique et méthode de diagnostic.* Paris. Edition médicales internationales. **2002** : 182 ;

Lambert T. *Aminosides et bactéries à Gram négatif. AntibioGramme.* Paris. 2^{ème} édition . **2007** : 246 ;

Références bibliographiques

Lambert T., Courvalin P. *Entérobactéries et aminosides.* In Freney J, Renaud F, Hansen W, Bollet C (eds). Paris. Précis de Bactériologie Clinique. ESKA . **2000** : 677 ;

Madigan MT., Martinko JM., Paker J. In : *Brockbiology of microorganisms, prentice Hall upper Saddle River.* NJ., USA. Ninth Edition. **2000** : 749-771 ;

Michel-Briand Y., Chabert Y. *Une histoire de la résistance aux antibiotiques à propos de six bactéries.* Paris. L'Harmattan. **2009** : 27-31 ;

Nauciel C., Masson P. *Bactériologie médicale.* Elsevier Masson. **2000** : 203 ;

Nauciel C., Vildé JL. *Escherichia coli.* In *Bactériologie médicale.* 2ème édition. Paris. Edition Masson. **2005** : 272 ;

Perronne C. *Les maladies infectieuses.* Doin Editions. **1999** : 406 ;

Pilet C., Bourdon JL., Toma B., Marchal N., balbastre C. *Bactériologie médicale et vétérinaire.* Doin Editions. **1987** : 38-53-55-152-166-167-190-170-171-230-248 ;

Singleton P. *Bactériologie pour la médecine, la biologie et les biotechnologies.* 6th édition. Paris. Dunod. **2005** : 512.

Thèses

Aboya Moroh JL. *Résistance bactérienne et phytomolécules antimicrobiennes issues de Morindamorindoides.* Agricultural sciences. Thèse de Doctorat. Université de Bretagne occidentale – Brest ; Université Félix Houphouët- Boigny. France. **2013** ;

Azmoun S. *Epidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques au CHU de Marrakech.* Thèse de doctorat en Médecine. Université Cadi Ay.yad de Marrakech. **2016** ;

El Brahimi R. *Profil épidémiologique et de résistance des bactéries multirésistantes au CHU Hassan II de Fès.* Thèse de Doctorat en Médecine. Université sidi Mohamed Ben Abdellah. **2013** ;

Hnich H. *La résistance bactérienne : mécanismes et méthodes de détection au laboratoire.* Thèse de Doctorat en Médecine. Université Sidi Mohamed Ben Abdellah. **2017** ;

Mangin L. *Antibiotiques et résistances : enquête sur les connaissances et les comportements du grand public.* Thèse de doctorat. Faculté de pharmacie. Université de Lorraine. **2016** ;

Messai CR. *Etude bactériologique et moléculaire des souches Escherichia coli aviaires responsables de colibacillose chez le poulet et dinde de chair.* Thèse de Doctorat, École Nationale Supérieure Vétérinaire d'Alger. **2016** ;

Mirabaud MI. *Entérobactéries à Beta-Lactamases à Spectre Elargi en Pédiatrie en 1996.* Thèse de doctorat en médecine. Faculté de Médecine. Université de Genève. **2003.**

Autre

Fraser SL., Arnett M., Sinave CP. Enterobacter Infections. Contributor Information and Disclosures. emedicine infectious diseases. Editor, Cunha, B. A., State university of New York School of Medicine at Stony Brook. **2010.** <http://ww.medscape.com> ;

Lamnaouer D. Détermination des propriétés biologiques (activités pharmacologiques et toxicologiques) des plantes médicinales et aromatiques du PNT. Programme de l'UICN en Afrique du Nord : Phase III. Etat d'avancement. **2002** : 3-7 ;

Lozniewski A., Rabaud C. résistance bactérienne aux antibiotiques [en ligne]. CCLIN sud-est. Nancy, **2010.** Disponible sur http://nosobase.chulyon.fr/recommandations/cclin_arlin/cclinSudEst/2010_ResistanceAntibioti_146_ques_CClinSE.pdf (consulté le 06.11.2015).



Résumé

Résumé

La dissémination des bactéries multi-résistantes aux antibiotiques contribue à la morbidité et la mortalité. La résistance des entérobactéries aux antibiotiques connaît une évolution mondiale inquiétante en raison de la production de β -lactamases à spectre étendu (BLSE). A cet effet, nous avons réalisé une étude bibliographique portant sur la détection et l'émergence des souches d'entérobactéries productrices de BLSE et de caractériser leurs gènes a la base de l'analyse de 58 articles scientifiques publiés en Algérie durant la période allant de 2003 à 2021 dans 4 écosystèmes différents : milieu hospitalier, animaux, aliments et environnement aquatique.

Notre étude a montré que la prévalence des entérobactéries productrices de BLSE est relativement élevée en milieu hospitalier à travers le territoire national, et que les données sur les animaux et les produits alimentaires sont très rares. De même, les travaux sur les milieux environnementaux sont quasi-inexistants. La présente étude nous a également permis de révéler une grande diversité des gènes codant les BLSE. Plusieurs variants du gène *bla*_{CTX-M} ont été détectés dans les différents écosystèmes étudiés, à savoir : *bla*_{CTX-M-15}; *bla*_{CTX-M-14}; *bla*_{CTX-M-3}; *bla*_{CTX-M-1}; *bla*_{CTX-M-139}; *bla*_{CTX-M-66}; *bla*_{CTX-M-28}; *bla*_{CTX-M-38}; *bla*_{CTX-M-9}; *bla*_{CTX-M-8}; *bla*_{CTX-M-32}; *bla*_{CTX-M-24} et *bla*_{CTX-M-55}. Les variants les plus prédominants dans les milieux hospitaliers et les animaux sont respectivement *bla*_{CTX-M-15} et *bla*_{CTX-M-1}.

Mots clés : entérobactéries, épidémiologie, β -lactamases à spectre étendu (BLSE), *bla*_{CTX-M-15}, *bla*_{CTX-M-1}.

Abstract

The spread of antibiotic-resistant bacteria contributes to morbidity and mortality worldwide. The resistance of Enterobacteriaceae to antibiotics is undergoing a worrying global evolution due to the production of extended-spectrum β -lactamases (ESBL). To this end, we carried out a bibliographic study bearing on the detection and the emergence of ESBL-producing Enterobacteriaceae strains and to characterize their genes on the basis of the analysis of 58 scientific articles published in Algeria during the period from 2003 to 2021 in 4 different ecosystems : hospital environment, animals, food and aquatic environment.

Our study showed that the prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae is relatively high in hospitals across the country, and that data on animals and food products are very scarce. Likewise, works on the environment are almost non-existent. The present study also allowed us to reveal a great diversity of genes encoding ESBLs. Several variants of the *bla*_{CTX-M} gene were detected in the various ecosystems studied, namely : *bla*_{CTX-M-15}; *bla*_{CTX-M-14}; *bla*_{CTX-M-3}; *bla*_{CTX-M-1}; *bla*_{CTX-M-139}; *bla*_{CTX-M-66}; *bla*_{CTX-M-28}; *bla*_{CTX-M-38}; *bla*_{CTX-M-9}; *bla*_{CTX-M-8}; *bla*_{CTX-M-32}; *bla*_{CTX-M-24} and *bla*_{CTX-M-55}. The most predominant variants in hospitals and animals are respectively *bla*_{CTX-M-15} and *bla*_{CTX-M-1}.

Keywords : enterobacteriaceae, epidemiology, extended spectrum β -lactamases (ESBL), *bla*_{CTX-M-15}, *bla*_{CTX-M-1}.

الملخص

يساهم انتشار البكتيريا المقاومة للمضادات الحيوية المتعددة في الإصابة بالأمراض والوفيات. تشهد مقاومة البكتيريا المعوية المقاومة للمضادات الحيوية تطوراً عالمياً مثيراً للقلق بسبب إنتاج إنزيمات البيتا-لاكتاماز ممتدة الطيف.

ولهذه الغاية، قمنا بإجراء دراسة بليوغرافية تتعلق باكتشاف وظهور سلالات البكتيريا المعوية المنتجة لهذه الإنزيمات وتوصيف جيناتها اعتماداً على تحليل 58 مقالة علمية منشورة في الجرائد خلال الفترة الممتدة من 2003 إلى 2021 في أربع أنظمة بيئية مختلفة: المستشفيات، الحيوانات، الأغذية والبيئة المائية.

أظهرت دراستنا أن انتشار البكتيريا المعوية المنتجة لإنزيمات البيتا-لاكتاماز مرتفع نسبياً في المستشفيات في جميع أنحاء البلاد، وأن البيانات المتعلقة بالحيوانات والمنتجات الغذائية نادرة جداً كما أنّ الدراسات على الأوساط البيئية تكاد تكون منعدمة. كما سمحت لنا الدراسة أيضاً بالكشف عن تنوع كبير في الجينات التي تشفر هذه الإنزيمات، ولقد تم اكتشاف العديد من المتغيرات للجين *bla*CTX-M في النظم البيئية المختلفة التي تمت دراستها، وهي: *bla*CTX-M-15؛ *bla*CTX-M-14؛ *bla*CTX-M-3؛ *bla*CTX-M-1؛ *bla*CTX-M-139؛ *bla*CTX-M-66؛ *bla*CTX-M-28؛ *bla*CTX-M-38؛ *bla*CTX-M-9؛ *bla*CTX-M-8؛ *bla*CTX-M-32؛ *bla*CTX-M-24 و *bla*CTX-M-55. المتغيرات الأكثر شيوعاً في المستشفيات والحيوانات هي على التوالي *bla*CTX-M-15 و *bla*CTX-M-1.

الكلمات المفتاحية: البكتيريا المعوية، علم الأوبئة، إنزيمات البيتا-لاكتاماز ممتدة الطيف، *bla*CTX-M-15، *bla*CTX-M-1.