



UNIVERSITÉ MOHAMED EL BACHIR EL IBRAHIMI  
BORDJ BOU ARRERIDJ

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
جامعة محمد البشير الإبراهيمي برج بوعريريج

Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi- B.B.A.

كلية علوم الطبيعة والحياة وعلوم الارض والكون

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers

قسم العلوم البيولوجية

Département des Sciences Biologiques



UNIVERSITÉ MOHAMED EL BACHIR EL IBRAHIMI  
BORDJ BOU ARRERIDJ

# Mémoire

En vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Microbiologie Appliquée

## Intitulé

**Prévalence des entérobactéries productrices de  
 $\beta$ -lactamases à spectre étendu (BLSE) isolées  
de prélèvements cliniques à Bordj Bou  
Arreridj en Algérie**

Présenté par :

**BENSALEM zouina & ZERAIBI wissem**

Soutenu le : 04 Juillet 2022;

Devant le jury :

<b>Président:</b>	M <sup>r</sup> . SEDRATI Taher	MCB	Université de B.B.A
<b>Encadrant:</b>	M <sup>me</sup> . CHENOUF Nadia Safia	MAA	Université de B.B.A
<b>Examineur:</b>	M <sup>r</sup> . MERIBAI Abdelmalek	MCB	Université de B.B.A

Année universitaire : 2021/2022

## Dédicace

**Je dédie ce modeste travail accompagné d'un profond amour :**

**A la plus belle créature que dieu a créée sur terre A celle qui m'a donnée la force, le courage et l'espoir. A la source d'amour, la personne qui a donné sens à ma vie.**

**A celle qui ma bénie par ces Prières. A ma maman Bournia.**

**A mon papa, mon pilier, mon exemple, mon repère et mon guide. A la personne qui m'a toujours comprise, soutenue. A la personne qui était toujours là pour moi afin de me guider, et me suivre. A mon support, a mon papa adoré Karim.**

**Les deux personnes qui ont fait de moi la femme que je suis aujourd'hui, rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être, aucune dédicace ne sa aurait exprimé l'amour et le respect que j'ai toujours eu pour vous. A mes chères sœurs Wahiba, Takwa et soudjoud, merci pour la joie et la bonne humeur que vous n'apportez tous les jours.**

**Au fruit de mes yeux, mon petit frère Youssef.**

**A ma cousine Aya, qui m'est très cher merci d'être toujours là pour moi.**

**A toutes les personnes de ma grande famille et mes meilleures amies.**

**A mon cher fiancé, tes conseils, ta présence, ton énergie m'ont fait beaucoup avancé, merci d'être toujours là a me soutenir.**

**A mon binôme, avec qui j'ai partagé ce modeste travail, merci pour les efforts que tu as fournis et pour ta compréhension, je te souhaite beaucoup de succès.**

**Zouina**

## Dédicace

*Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers*

### Ma chère mère

Aucun dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous consenti pour mon instruction et mon bien être

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formules le fruit de vos innombrables sacrifices .puisse dieu, le très haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie.

### Mon chère père

Ce travail est dédié à mon père, qui m'a toujours pousse et motivé dans mes études.

Pour me soutenir et m'encourage que ce travail ma gratitude et mon affection.

A mes frères ILYES et NACER EDDINE que ce travail soit pour vous un exemple à suivre et vous incite à mieux faire.

A ma belle Sœur BOUCHRA, qui m'est très cher merci d'être toujours là pour moi .

A mon cher mari pour la patience et le soutien dont il a fait preuve pendant toute la durée de ce travail et à qui je voudrais exprimer mes affections et ma gratitude merci énormément.

A mon binôme, ZOUINA qui j'ai partagé ce modeste travail, merci pour les efforts que tu as fournis et pour ta compréhension, je te souhaite beaucoup de succès.

**Wissem**

## **Remerciements**

**Avant tout, je remercie le grand Dieu le tout puissant qui m'a donné la force, le courage, la santé et qui m'a permis d'arriver à ce stade-là**

**Ce mémoire n'aurait pas pu être réalisé sans la contribution de nombreuses personnes que je tiens à remercier en ces quelques lignes.**

**Je tiens à remercier mon encadreur Mme. CHENOUF NADIA SAFIA pour ses conseils chaleureux, ses soutiens et son bon encadrement afin de réaliser ce modeste travail, Pour son aide, ses suggestions sur la rédaction de ce mémoire ainsi que la confiance qu'elle m'a témoigné tout au long de cette étude .Pour sa Patience, sa gentillesse, et son esprit responsable.**

**Mes vifs remerciements vont également aux membres de jury qui ont bien voulu accepter d'examiner mon travail.**

**La présidente du jury SADRATI TAHAR .qui m'a fait l'honneur de présider ce jury.**

**À MERIBAI ABDELMALEK pour avoir accepté d'examiner ce travail.**

**Veillez trouver ici mes remerciements les plus sincères.**

**Enfin je remercie toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail. Sans oublier la grande famille de biologie enseignants, étudiants, administrateurs et techniciens.**

**Envoyé mes sincères remerciements au laboratoire d'analyse médicale de dr. Messaoudene Ali qui est un Médecin spécialiste En biologie clinique diplôme universitaire en biologie de la reproduction SORBONNE université - France Qui effectue tous les analyses médicales de toutes les spécialités bactériologie, biochimie**

## Table des matières

### Liste des abréviations

### Liste des annexes

### Liste des figures

### Liste des tableaux

Introduction .....	1
1. Définition et caractérisation des entérobactéries.....	2
2. Notion de résistance bactérienne aux antibiotiques.....	2
3. Origine génétiques de la résistance et modalités de transfert génétique.....	3
3.1. Résistance naturelle (intrinsèque).....	3
3.2. Résistance acquise (extrinsèque).....	3
3.2.1. Résistance par mutation chromosomique.....	4
3.2.2. Résistance par acquisition de matériel génétique exogène (extra chromosomique) .....	4
4. Principaux supports de la résistance .....	5
4.1. Plasmides.....	5
4.2. Transposons.....	6
5. Principaux mécanismes de résistance des entérobactéries .....	6
5.1. Résistance aux $\beta$ -lactamines par production de $\beta$ -lactamases.....	7
5.1.1. Définition des $\beta$ -lactamases .....	7
5.1.2. Classification des $\beta$ -lactamases .....	7
6. Les $\beta$ -lactamases à spectre étendu (BLSE).....	8
6.1. Définition des BLSE.....	8
6.2. Méthode de détection des BLSE.....	9
<b>Chapitre II : Matériel et méthodes</b>	
1. Lieu et durée de l'étude .....	10
2. Origine et collecte des souches .....	10
3. Matériel.....	12
3.1. Appareillage .....	12
3.2. Verrerie .....	12
3.3. Consommable .....	12
4. Méthodes .....	13

4.1. Repiquage des souches collectées.....	13
4.2. Détermination de la sensibilité des souches collectées .....	14
4.2.1. Principe .....	15
4.2.2. Préparation de l'inoculum .....	15
4.2.3. Ensemencement .....	15
4.2.4. Application des disques .....	16
4.2.5. Lecture .....	16
4.2.6. Détection des souches productrices de BLSE (test de synergie) .....	17

### **Chapitre III : Résultats et discussion**

1. Répartition des échantillons selon le type de prélèvement .....	18
2. Répartition des prélèvements selon le sexe du malade .....	18
3. Répartition des souches collectées .....	19
4. Profil de résistance des souches collectées .....	22
4.1. Profil de sensibilité et de résistance des souches d' <i>E.coli</i> .....	22
4.2. Profil de sensibilité et de résistance des souches de <i>Klebsiella oxytoca</i> .....	22
4.3. Prévalence des souches productrices de BLSE et résistance aux carbapénèmes .....	22
4.4. Phénotypes de résistance .....	24

<b>Conclusion</b>	28
-------------------	----

<b>Références bibliographiques</b>	29
------------------------------------	----

<b>Annexes</b>	
----------------	--

<b>Résumés</b>	
----------------	--

### La liste des abréviations :

- ❖ **ADN:** Acide désoxyribonucléique.
- ❖ **AMC:** Amoxicilline+Acide clavulanique.
- ❖ **AMPC :** Céphalosporinase.
- ❖ **API10:** Appareil d'identification pour les Entérobactéries.
- ❖ **ATB:** Antibiotique.
- ❖ **ATM:** Aztréonam.
- ❖ **BBA:** Bordj Bou Arreridj.
- ❖ **BLSE:** Béta-lactamases à Spectre étendu.
- ❖ **BMR :** Bactérie multi-résistance.
- ❖ **CAZ:** Céftazidime.
- ❖ **CHU:** Centre Hospitalier Universitaire.
- ❖ **CLSI :** Performance Standards For Antimicrobial.
- ❖ **CMI:** Concentration Minimale Inhibitrice.
- ❖ **CMY :** Céphamycinase.
- ❖ **CTX:** Céfotaxime.
- ❖ **CTX-M:** Céfotaximase First isolated at Munich.
- ❖ **DHA:***DHArhan hospital.*
- ❖ **ECA:** Enterobacterial Common Antigen.
- ❖ **ECBU:** Examen Cytobactériologique des Urines.
- ❖ **E.coli:** *Escherichia coli.*
- ❖ **ETP :** Ertapenème.
- ❖ **GEN:** Gentamicine.
- ❖ **GES:** Guiana extended spectrum B-lactamase.
- ❖ **GN:** Gélose nutritive
- ❖ **HK :** Gélose Hektoen.
- ❖ **I :** Intermédiaire.
- ❖ **IMI:** Imipenem-hydrolysing B-lactamase.
- ❖ **IMP:** Imipenème.
- ❖ **IPA :** Institut Pasteur d'Algérie
- ❖ **IU :** Infection urinaire.
- ❖ **K.oxytoca :** *Klebsiella oxytoca.*
- ❖ **KPC :** *Klebsiella pneumoniae* productrice de carbapénémase
- ❖ **LPS:** Lipopolysaccharides.

- ❖ **MH:** Muller Hinton.
- ❖ **NDM:** New Delhi méthalo-B-lactamase.
- ❖ **OXA-23:** Oxacillinase 23.
- ❖ **OXA-24:** Oxacillinase 24.
- ❖ **OXA-48:** Oxacillinase 48.
- ❖ **OXA-56:** Oxacillinase 56.
- ❖ **PCR:** Réaction de polymérisation en chaîne.
- ❖ **PER :** Pseudomonas Extended Resistance.
- ❖ **R :** Résistante.
- ❖ **S :** Sensible.
- ❖ **SHV:** Sulfhydryl variable.
- ❖ **TEM:** Temoniera
- ❖ **VEB:** Vietnam Extended-Spectrum B-lactamase
- ❖ **VIM :** Verona integron-encoded métallo-B-lactamase.



## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Voies d'acquisition de résistances aux antibiotiques	5
<b>Figure 2</b> : Illustration des mécanismes de résistance aux antibiotiques	6
<b>Figure 3</b> : Classification des $\beta$ -lactamases selon Ambler	8
<b>Figure 4</b> : Culture d' <i>E. coli</i> récupérée sur GN	12
<b>Figure 5</b> : Aspect macroscopique des colonies d' <i>E. coli</i> sur Hektoen	13
<b>Figure 6</b> : Antibiotiques testés	14
<b>Figure 7</b> : Préparation de l'inoculum pour l'antibiogramme	15
<b>Figure 8</b> : Application des disques d'antibiotiques	16
<b>Figure 9</b> : Test de synergie d'une souche d' <i>E. coli</i> productrice de BLSE	17
<b>Figure 10</b> : Répartition des échantillons selon le type de prélèvement	18
<b>Figure 11</b> : Répartition des souches collectées selon le sexe du malade	19
<b>Figure 12</b> : Répartition des souches collectées selon l'espèce	19
<b>Figure 13</b> : Taux de sensibilité et de résistance des souches d' <i>E. coli</i>	23
<b>Figure 14</b> : Taux de sensibilité et de résistance des souches de <i>Klebsiella oxytoca</i>	23

Liste des tableaux :

<b>Tableau 1:</b> Répartition des différentes souches bactériennes collectées	10
<b>Tableau 2 :</b> Récapitulatif des différents antibiotiques testés.	14
<b>Tableau 3 :</b> Diamètres critiques des différents antibiotiques testés selon CLSI (2018)	17
<b>Tableau 4:</b> Fréquence d'isolement selon type de prélèvement et sexe du Malade	20
<b>Tableau 5:</b> Phénotypes de résistance des différentes souches collectées	24

Liste des annexes :

**Annexe 1** : Composition des milieux de cultures utilisés.

**Annexe 2** : Profil de résistance des souches d'*E.coli* collectées et de *Klebsiella oxytoca* collectées.

**Annexe 3** : Façade du laboratoire d'analyses médicales « Messaoudene»

## Introduction

Les entérobactéries sont des germes fréquemment retrouvés dans les pathologies infectieuses humaines telles que les abcès, les pneumonies, les méningites et les cystites. De par la virulence des infections qu'elles causent et de par leur faculté à devenir résistantes (ou parfois multi-résistantes) aux antibiotiques, ces bactéries posent aujourd'hui un véritable problème de santé publique aussi bien en milieu hospitalier que communautaire (Diagne et *al.*, 2018). De plus, cette résistance est en perpétuelle évolution. Il a été démontré que les bactéries appartenant à cette famille ne cessent de développer des mécanismes de résistance même vis-à-vis des nouvelles molécules d'antibiotiques découvertes. De ce fait et depuis quelques décennies, la résistance a pris une telle ampleur que, dans certaines circonstances, les recours thérapeutiques deviennent très limités (Briand, 2007).

Les céphalosporines et les carbapénèmes constituent les traitements de choix lors des infections sévères aux entérobactéries. Cependant, l'utilisation excessive et inadaptée de ces molécules a contribué à l'émergence de nouvelles variantes de souches d'entérobactéries résistantes. A l'heure actuelle, la résistance aux céphalosporines de troisième génération et aux carbapénèmes est due principalement à l'inactivation enzymatique de l'antibiotique par production d'enzymes spécifiques : les  $\beta$ -lactamases à spectre étendu (BLSE) et les carbapénémases (Diagne et *al.*, 2018 ; Carvalho et *al.*, 2021).

En Algérie, Touati et *al.* ont rapporté la première détection des entérobactéries productrices de BLSE en 2006 à Béjaïa. D'autres études ont également documenté la situation de l'émergence de ces souches : Ramdani-Bouguessa et *al.* (2006), Baba-Ahmed et *al.* (2012), Agabou et *al.* (2014) Nabti et *al.* (2019), Zenati et *al.* (2019) et autres. A l'instar de ces travaux, la présente étude a pour objectif l'étude du profil de résistance des entérobactéries isolées de prélèvements cliniques au niveau du laboratoire d'analyses médicales de Dr. Messaoudene, situé à la ville de Bordj Bou Arreridj ; et l'estimation de la prévalence des souches productrices de BLSE.

Ce travail sera organisé en trois parties. La première partie constitue une synthèse bibliographique sur les entérobactéries et les principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques. Dans la deuxième partie, nous mettons l'accent sur le matériel et les méthodes utilisées dans l'étude expérimentale tandis que la troisième

partie est réservée aux résultats obtenus et leur discussion. Ce manuscrit se termine par une conclusion qui récapitule l'étude en proposant des perspectives.

### 1. Définition et caractérisation des entérobactéries

Les entérobactéries sont des bacilles à Gram négatif, de dimension moyenne (entre 2 et 4µm de longueur et de 0,4 à 0,6 µm de largeur) non sporulés, immobiles ou mobiles par ciliature péritriche. Elles ne sont pas exigeantes et se cultivent sur les milieux ordinaires en 24 heures à 37°C en aéro-anaérobiose. Elles fermentent le D-glucose avec ou sans production de gaz. Elles possèdent une catalase et une nitrate réductase mais dépourvue d'oxydases (Joly et Reynaud, 2009).

Les entérobactéries sont ubiquitaires. On peut les trouver dans de nombreux écosystèmes : dans l'intestin de l'homme et des animaux, dans le sol et dans l'eau. Ces bactéries possèdent différents antigènes étant donné leur rôle d'une part dans les interactions hôte-bactérie et d'autre part pour la définition des sérovars (Joly et Reynaud, 2009). Ces antigènes sont (Joly et Reynaud, 2009) :

- ❖ L'antigène de Kunitz : c'est un antigène commun dénommé ECA;
- ❖ L'antigène O de la paroi (somatique) : il s'agit d'un lipopolysaccharide (LPS) complexe très toxique, thermostable et résistant à l'alcool ;
- ❖ L'antigène R : il correspond au polysaccharide du core central, auto agglutinable dans l'eau physiologique, plus sensible aux substances bactéricides du sérum et donc moins pathogène ;
- ❖ L'antigène H (flagellaire) : il n'existe que chez les souches mobiles et est constitué de protéines spécifiques dénommée flagelline. Il est thermolabile et inactivé par l'alcool ;
- ❖ L'antigène K (capsulaire) : il est de nature polysaccharidique.

### 2. Notion de « résistance bactérienne aux antibiotiques »

La résistance aux antimicrobiens est un terme tout à fait relatif. En effet, il existe un grand nombre de définitions pour l'expression « résistance bactérienne aux antibiotiques », qui sont basées sur différents critères en fonction du domaine d'étude : génétique, biochimique, microbiologique et cliniques (Muylaert et Mainil, 2012). Selon la définition microbiologique du terme, une souche est dite résistante lorsqu'elle se cultive en présence de concentration plus élevée en

antibiotique comparativement à d'autres souches qui lui sont phylogénétiquement liées. Par conséquent, la résistance est une propriété qui ne peut être étudiée que par comparaison d'au moins deux souches (Muylaert et Mainil, 2012).

### 3. Origine génétique de la résistance et modalités de transfert génétique

La résistance bactérienne à un antibiotique est d'origine génétique. Les gènes de résistance se trouvent soit dans le chromosome (résistance chromosomique), soit dans un élément mobile, comme les plasmides, les éléments transposables ou les intégrons (résistance extra-chromosomique). La résistance peut être soit naturelle soit acquise (Carle, 2009).

#### 3.1. Résistance naturelle (intrinsèque)

Les gènes de résistance font partie du patrimoine génétique de la bactérie. La résistance naturelle est un caractère présent chez toutes les souches appartenant à la même espèce. Ce type de résistance est détecté dès les premières études réalisées sur l'antibiotique afin de déterminer son activité et contribue à définir son spectre antibactérien. Cette résistance peut être due à l'inaccessibilité de la cible pour l'antibiotique, à la faible affinité de la cible pour l'antibiotique ou encore à l'absence de la cible. Par exemple, la résistance des entérobactéries et de *Pseudomonas* aux macrolides ou des bactéries à Gram-négatif à la vancomycine est naturelle. La résistance bactérienne naturelle est permanente et d'origine chromosomique. Elle est stable, transmise à la descendance (transmission verticale) lors de la division cellulaire, mais elle n'est généralement pas transférable d'une bactérie à l'autre (transmission horizontale) (Carle, 2009).

#### 3.2. Résistance acquise (extrinsèque)

La résistance acquise se définit comme une caractéristique propre à quelques souches bactériennes d'un genre ou d'une espèce particulière, provoquant l'émergence et la diffusion de résistances au sein de populations de germes normalement sensibles (Muylaert et Mainil, 2012). Deux processus majeurs sont décrits à la base de cette évolution génétique : la mutation chromosomique et l'acquisition de matériel génétique exogène.

### 3.2.1. Résistance par mutation chromosomique

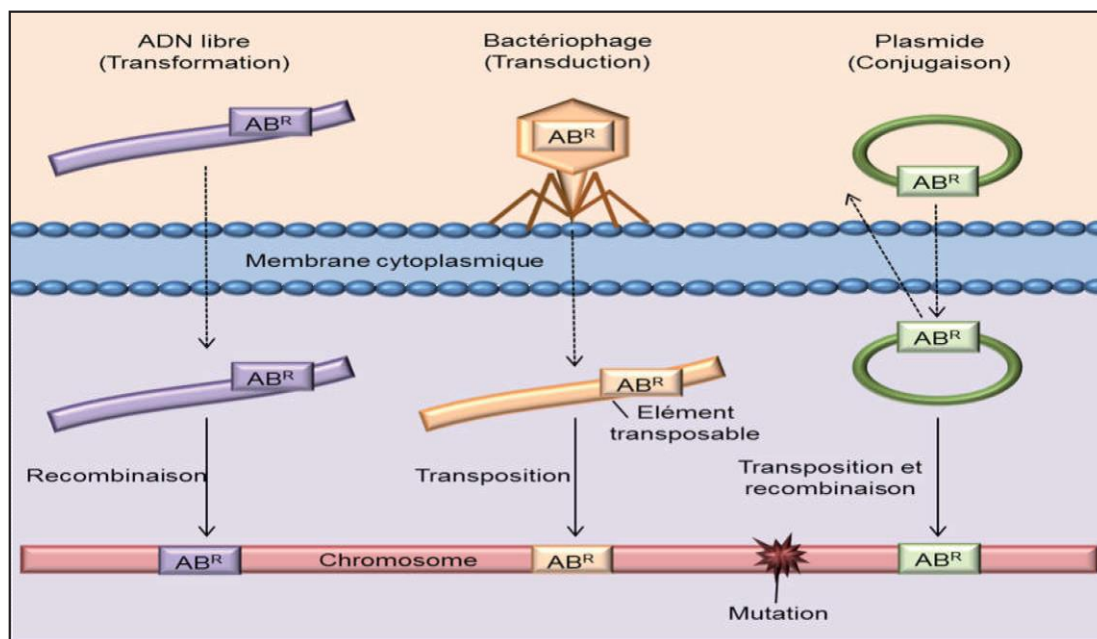
La mutation chromosomique spontanée constitue un mécanisme de résistance aux antibiotiques chez environ 10 à 20% des bactéries. Les gènes de résistance se situent alors dans le chromosome de la bactérie. Une mutation n'affecte qu'un caractère et la résistance ne concerne généralement qu'un antibiotique ou qu'une famille d'antibiotiques ayant le même mécanisme d'action. L'utilisation d'une association de deux ou de plusieurs antibiotiques semble pouvoir prévenir l'émergence de mutants résistants (Carle, 2009). A titre d'exemple, *Serratiamarcescens* peut, par mutation chromosomique, devenir hyper productrice d'une céphalosporinase naturelle (Leroy et Beaucaire, 1996).

### 3.2.2. Résistance par acquisition de matériel génétique exogène (extra chromosomique)

La résistance bactérienne par acquisition d'information génétique exogène représente la majorité des cas isolés en clinique et s'observe aussi bien chez les bactéries à Gram-positif qu'à celles à Gram-négatif. L'acquisition de nouveau matériel génétique peut se faire soit par échange direct de matériel chromosomique, soit par échange d'éléments mobiles. Dans ce dernier cas, les gènes de résistance se trouvent dans un fragment d'ADN bactérien situé à l'extérieur et sur certains éléments mobiles, tels les plasmides. Cette forme de résistance est transférable d'une bactérie à l'autre et même à des bactéries d'espèces différentes. Le transfert d'un seul plasmide augmente aussi le risque d'une résistance à plusieurs molécules d'antibiotiques. Comme illustré dans la figure 1, les gènes de résistance peuvent s'acquérir par:

- **Transformation** : elle permet l'acquisition et l'incorporation d'ADN libre dans l'environnement (dénudé) à la suite de la mort de la bactérie mère (Carle, 2009);
- **Transduction** : c'est un mécanisme de transfert de gènes, dont le vecteur est un virus bactérien appelé « bactériophage ». Ce mécanisme permet le transfert d'information génétique entre les bactéries appartenant essentiellement à la même espèce (Carle, 2009) ;
- **Conjugaison** : c'est un processus au cours duquel l'ADN est transféré d'une bactérie donatrice à une bactérie réceptrice par un mécanisme complexe nécessitant un étroit

contact cellulaire et responsable en grande partie de l'émergence d'une résistance chez les bactéries pathogènes (Carle, 2009).



**Figure 1 :** Voies d'acquisition de résistances aux antibiotiques (Muyleart, Mainil, 2012)

#### 4. Principaux supports de la résistance

Un ensemble de supports génétiques d'acquisition et de dissémination de gènes de résistance peuvent intervenir, dont les plasmides et les transposons.

##### 4.1. Plasmides

Les gènes de résistance aux antibiotiques peuvent être transmis d'une espèce à l'autre par des plasmides, éléments d'ADN circulaires et extra-chromosomiques capables de se répliquer d'une façon indépendante du chromosome. Les plasmides d'importance clinique sont dits « conjugatifs » et possèdent des gènes pour les pili et pour un mécanisme spécialisé de répllication de l'ADN. Une fois le gène de résistance présent sur le plasmide, il peut être transmis à toutes les espèces faisant partie de la gamme des cellules hôtes du plasmide (Roy, 1997).



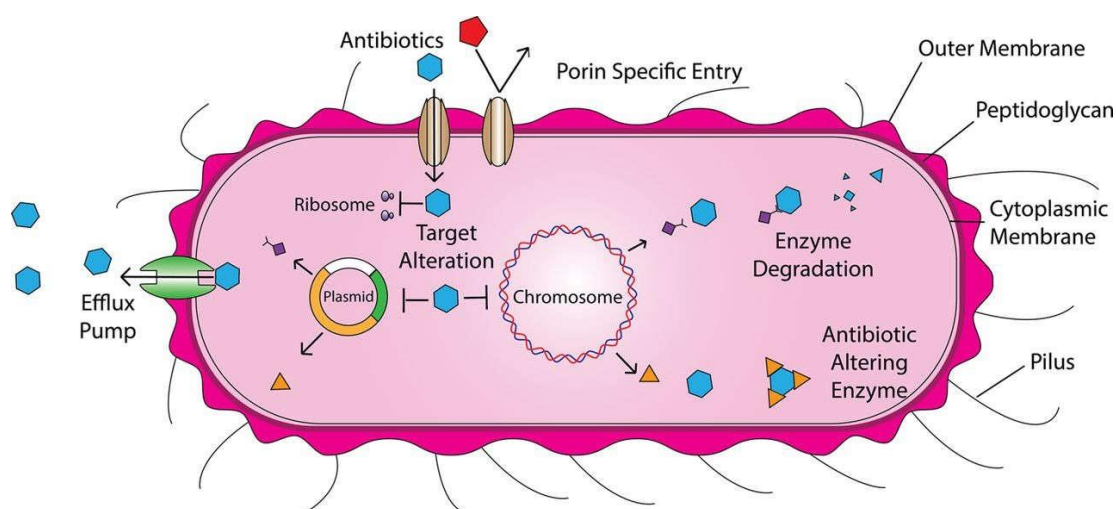
## 4.2. Transposons

Les transposons sont des éléments d'ADN mobiles (gènes sauteurs) capables de se transférer entre un chromosome et un plasmide ou encore entre deux plasmides. On peut citer à titre d'exemple le transposon simple « Tn3 » qui code pour un seul gène de résistance, celui de la  $\beta$ -lactamase TEM-1 (Roy, 1997).

## 5. Principaux mécanismes de résistance des entérobactéries

Comme indiqué dans la figure 2, les entérobactéries utilisent différents mécanismes pour développer une résistance aux antibiotiques. On peut citer principalement :

- L'inactivation enzymatique des  $\beta$ - lactamines par les  $\beta$ -lactamases (Mukerji et *al.*, 2017) ;
- Les troubles de perméabilité pour les antibiotiques, ce qui empêche la pénétration de l'antibiotique dans la bactérie (Vora et Auckenthaler, 2009) ;
- Les systèmes d'efflux qui permettent d'évacuer les antibiotiques qui ont déjà pénétré dans la bactérie (Mukerji et *al.*, 2017);
- La modification de la cible bactérienne de l'antibiotique (comme dans le cas de la modification de la gyrase pour les quinolones) (Vora et Auckenthaler, 2009).



**Figure 2 :** Illustration des mécanismes de résistance aux antibiotiques les Gram-négatif (Mukerji et *al.*, 2017).

## 5.1. Résistance aux $\beta$ -lactamines par production de $\beta$ -lactamases

### 5.1.1. Définition des $\beta$ -lactamases

Les  $\beta$ -lactamines (pénicillines, céphalosporines, monobactames, carbapénèmes et les inhibiteurs de la  $\beta$ -lactamase) partagent un élément commun dans leur structure moléculaire, un cycle central à quatre atomes, appelé « le  $\beta$ -lactame ». Chez les bacilles à Gram-négatif, plusieurs mécanismes de résistance aux  $\beta$ -lactamines sont décrits. Cependant, l'inactivation enzymatique reste le mécanisme le plus important. qui se fait par production de  $\beta$ -lactamases hydrolysant le cycle de l'antibiotique et rendant la molécule inerte et inefficace (Singleton, 2005 ; Sbiti, 2017).

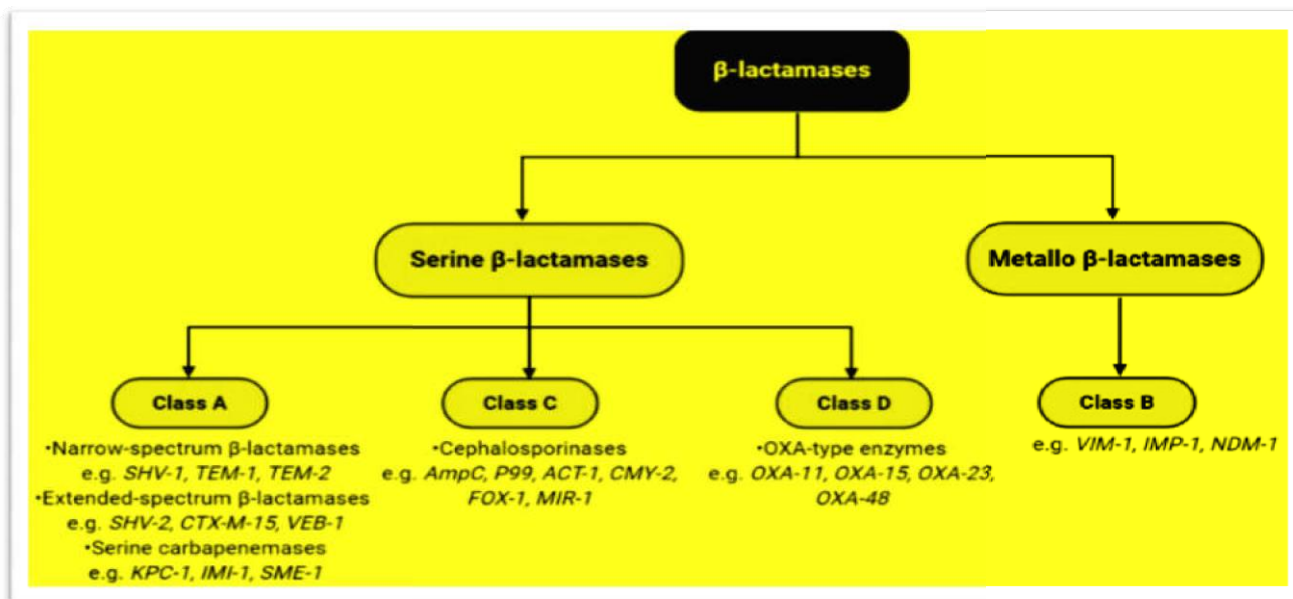
Les  $\beta$ -lactamases comprennent un groupe hétérogène et diversifié d'enzymes responsables de la résistance de certaines bactéries vis-à-vis de certains antibiotiques appartenant aux  $\beta$ -lactamines. Parmi ces antibiotiques on trouve les pénicillines, les céphalosporines et les carbapénèmes (Hanson et Sanders, 1999 ; Carvalho et *al.*, 2021).

### 5.1.2. Classification des $\beta$ -lactamases

Deux types de classification sont utilisés (figure 3):

- La classification moléculaire d'Ambler : basée sur la séquence d'acides aminés et divise les  $\beta$ -lactamases en quatre classes : A, C et D font partie des enzymes possédant dans leur site actif une sérine active qui intervient dans le mécanisme d'hydrolyse du noyau Béta-lactame, et les métalloenzymes de classe B qui nécessitent des ions zinc divalents pour l'hydrolyse du substrat (Catherine et *al.*, 2019) ;
- La classification fonctionnelle : reposée sur la proposition de 1995 de Bush-Jacoby et Medeiros et qui prend en compte les profils de substrat et d'inhibiteur pour tenter de regrouper les enzymes de manière à pouvoir les corrélérer avec leur phénotype dans les isolats cliniques (Bush et Jacoby, 2010).

Les principaux regroupements sont généralement en corrélation avec la classification moléculaire, cette classification comprend (Briand, 2007) :



**Figure 3:** Classification des β-lactamases selon Ambler (Vrancianu et al., 2020)

- **Les β-lactamases de classe A** : représentées par les familles d'enzymes TEM, SHV, CTX-M et d'autres familles moins répandues (dont PER et VEB) ;
- **Les β-lactamases de classe C** : correspondent aux céphalosporinases (notamment CMY, DHA et KPC) et dont le nombre de représentants est en forte augmentation ;
- **Les β-lactamases de classes B (métaallo-B-lactamases)** ;
- **Les β-lactamases de classe D (oxacillinasés)** : peu répandues chez les entérobactéries mais sont redoutables puisqu'elles hydrolysent les Carbapénèmes. (Briand, 2007).

Les bêta lactamases à spectre élargi (BLSE) en gendrent une Résistance à la majorité des bêta lactamines.

## 6. Les β-lactamases à spectre étendu (BLSE)

### 6.1. Définition des BLSE

Les β-lactamases à spectre étendu (BLSE) constituent une grande famille très hétérogène d'enzymes bactériennes découverte dans les années 80 en France, puis en Allemagne. Elles sont induites soit par des plasmides, soit par la

mutation du génome naturel. Les deux mécanismes confèrent aux bactéries ciblées la capacité d'hydrolyser une grande variété de pénicillines et de céphalosporines.

La majorité des BLSE sont le résultat de mutations génétiques de  $\beta$ -lactamases naturelles en particulier de TEM-1, TEM-2 et SHV-1. Elles sont très actives contre les pénicillines et moyennement actives contre les céphalosporines de première génération. Les mutations génétiques à l'origine des BLSE élargissent le spectre de ces enzymes et touchent également les céphalosporines de troisième génération (céftazidime et céfotaxime) et les monobactames (aztréonam) (Vora et Auckenthaler, 2002)

## 6.2. Méthodes de détection des BLSE

Au laboratoire de microbiologie, deux approches sont possibles pour la détection des BLSE:

- **Méthode phénotypique** : elle évalue la capacité de l'enzyme à hydrolyser certaines céphalosporines et la capacité de l'acide clavulanique à contrecarrer cette hydrolyse. Cette méthode repose sur le choix des  $\beta$ -lactamines testées, leur disposition dans l'antibiogramme classique par disque de diffusion, l'observation des diamètres de zone d'inhibition, les synergies ou antagonismes entre certains antibiotiques, ce qui permet de décrire des phénotypes et d'en déduire les mécanismes de résistance précis (Vora et Auckenthaler, 2009) ;
- **Méthode génotypique** : elle est basée sur l'amplification génomique par PCR (pour réaction de polymérisation en chaîne) des gènes responsables de la production des BLSE (Vora et Auckenthaler, 2009). Plusieurs gènes codent pour la production des BLSE dont les gènes *ctx-M*, *shv*, *tem* sont les plus fréquemment détectés (Carvalho et al., 2021).

## 1. Lieu et durée de l'étude

L'étude a été réalisée sur la période s'étalant entre 21 mars et 28 avril 2022 au niveau du laboratoire d'analyses médicales privé de Docteur Messaoudene Ali situé dans la cité de 1044 logements de la ville de Bordj Bou Arreridj (annexe 3).

Ce laboratoire a été instauré en Avril 2005. Il dispose d'un hall d'accueil, d'une salle de prélèvement et d'un bureau pour la direction administrative. Il dispose également d'une salle de garde, d'une salle multidisciplinaire pour la réalisation des analyses sanguines biologiques comme celles de la biochimie et de l'immunologie. Les différentes analyses bactériologiques, parasitologiques et mycologiques se font dans une salle de microbiologie.

## 2. Origine et collecte des souches

Au cours de la période d'étude, un total de 38 souches d'entérobactéries a été collecté. Elles appartiennent à deux espèces bactériennes : *E. coli* et *K. oxytoca* (tableau 1). Il est à signaler que l'isolement (sur un milieu sélectif) et l'identification (par la galerie API10S) ont été réalisés par les ingénieurs du dit laboratoire à partir de 38 prélèvements cliniques représentés essentiellement par des prélèvements d'urines (35), de pus (2) et de copro (1). Les souches ont été ensuite récupérées dans des boîtes de gélose nutritive (figure 4).

**Tableau 1.** Répartition des différentes souches bactériennes collectées

Code de la souche	Sexe du Malade	Age du Malade	Date de Prélèvement	Nature de prélèvement	Espèce identifiée
580	F	31 ans	26/02/2022	ECBU	<i>E. coli</i>
707	F	30 ans	26/02/2022	ECBU	<i>Klebsiellaoxytoca</i>
779	H	22 ans	01/03/2022	Pus	<i>E. coli</i>
904	F	27 ans	16/03/2022	ECBU	<i>E. coli</i>
291	F	3 ans	22/03/2022	ECBU	<i>Klebsiellaoxytoca</i>
385	F	23 ans	23/03/2022	ECBU	<i>E. coli</i>
440	F	37ans	24/03/2022	ECBU	<i>E. coli</i>
471	F	41 ans	24/03/2022	ECBU	<i>E. coli</i>
495	F	55 ans	26/03/2022	ECBU	<i>Klebsiellaoxytoca</i>

Code de la souche	Sexe du Malade	Age du Malade	Date de Prélèvement	Nature de prélèvement	Espèce identifiée
497	F	50 ans	26/03/2022	ECBU	<i>Klebsiellaoxytoca</i>
661	F	62 ans	27/03/2022	ECBU	<i>E. coli</i>
697	H	65 ans	28/03/2022	ECBU	<i>E. coli</i>
804	F	52 ans	29/03/2022	ECBU	<i>Klebsiellaoxytoca</i>
858	F	26 ans	29/03/2022	ECBU	<i>Klebsiellaoxytoca</i>
866	F	18 jours	29/03/2022	ECBU	<i>Klebsiellaoxytoca</i>
943	F	20 ans	30/03/2022	ECBU	<i>E. coli</i>
191	F	76 ans	03/04/2022	ECBU	<i>E. coli</i>
212	F	12 jours	03/04/2022	ECBU	<i>Klebsiellaoxytoca</i>
232	F	29 ans	04/04/2022	ECBU	<i>E.coli</i>
239	H	45 ans	04/04/2022	ECBU	<i>Klebsiellaoxytoca</i>
331	F	5 ans	06/04/2022	ECBU	<i>Klebsiellaoxytoca</i>
368	F	73 ans	07/04/2022	ECBU	<i>E. coli</i>
381	F	35 ans	07/04/2022	ECBU	<i>Klebsiellaoxytoca</i>
437	F	29 ans	09/04/2022	ECBU	<i>E. coli</i>
449	F	31 ans	09/04/2022	ECBU	<i>Klebsiellaoxytoca</i>
493	H	73 ans	10/04/2022	ECBU	<i>E. coli</i>
506	F	96 ans	10/04/2022	ECBU	<i>Klebsiellaoxytoca</i>
551	H	77 ans	11/04/2022	Copro	<i>E. coli</i>
640	F	9 ans	12/04/2022	ECBU	<i>E. coli</i>
671	F	38 ans	12/04/2022	ECBU	<i>Klebsiellaoxytoca</i>
747	H	1 ans	13/04/2022	ECBU	<i>Klebsiellaoxytoca</i>
862	F	30 ans	16/04/2022	ECBU	<i>Klebsiellaoxytoca</i>
930	F	1 mois	17/04/2022	ECBU	<i>E. coli</i>
971	F	26 ans	17/04/2022	ECBU	<i>Klebsiellaoxytoca</i>
146	F	25 ans	20/04/2022	ECBU	<i>Klebsiellaoxytoca</i>
171	F	5 ans	21/04/2022	ECBU	<i>Klebsiellaoxytoca</i>
228	F	76 ans	23/04/2022	Pus	<i>E. coli</i>
367	F	41 ans	25/04/2022	ECBU	<i>E. coli</i>

F : femme ; H : homme ; ECBU : prélèvement pour examen cytotabériologique des urines.



**Figure 4 :** Culture d'*E. coli* récupérée sur GN

### 3. Matériel

Le matériel utilisé dans cette étude est représenté par l'appareillage, la verrerie et le consommable.

#### 3.1.Appareillage:

- Autoclave
- Etuve à 37C°
- Réfrigérateur
- Agitateur
- Bec Bunsen
- Vortex
- Pincés
- Anse de platine
- Portoir

#### 3.2. Verrerie

- Tubes à essais

#### 3.3. Consommable

- Boites Pétri
- Eau physiologique stérile
- Pipettes Pasteur
- Ecouillons



- Disques d'antibiotique
- Gélose Hektoen, Bio Scan, Algérie
- Gélose Muller Hinton (MH), Institut Pasteur d'Algérie (IPA)

#### 4. Méthodes

##### 4.1. Repiquage des souches collectées

Dans le but de s'assurer de la pureté des souches, des repiquages par la méthode des stries ont été réalisés à partir des cultures récupérées sur GN à l'aide d'une pipette Pasteur stérile. Le milieu utilisé était l'Hektoen, un milieu sélectif pour l'isolement des entérobactéries.

Comme indiqué en annexe 1, la sélectivité de ce milieu est basée principalement sur la présence de sels biliaries. La différenciation des entérobactéries est basée sur leur capacité à fermenter le lactose et à produire l'hydrogène sulfuré (H<sub>2</sub>S) qui se traduit par l'apparition de colonies à centre noir (référence).

L'incubation des boîtes Pétri a été faite à 37°C pendant 24h. En ce qui concerne la lecture, la culture bactérienne est considérée comme étant « pure » si un seul type de colonies est observé sur la totalité de la gélose ensemencée.

La figure ci-dessous montre l'aspect d'*E. coli* sur Hektoen.



**Figure 5:** Aspect macroscopique des colonies d'*E. coli* sur Hektoen



#### 4.2. Détermination de la sensibilité aux antibiotiques des souches collectées

La sensibilité aux antibiotiques a été déterminée par la méthode standard de diffusion des disques d'antibiotiques sur milieu solide (MH), selon les recommandations de CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, 2018). En raison de l'indisponibilité des antibiotiques, uniquement 7 molécules ont été testés dans cette étude. Il s'agit de  $\beta$ -lactamines et d'aminosides (tableau 2 et figure 6).

**Tableau 2.** Récapitulatif des différents antibiotiques testés.

Molécule d'antibiotique	Famille d'antibiotique	Classe d'antibiotique	Sigle	Charge du disque	Marque (pays)
Amoxicilline + acide clavulanique	$\beta$ -lactamines	Pénicilline + inhibiteur de $\beta$ -lactamase	AMC	20/10 $\mu$ g	HIMEDIA (Inde)
Céfotaxime		Céphalosporines de 3 <sup>ème</sup> génération (C3G)	CTX	30 $\mu$ g	OXOID (Angleterre)
Céftazidime			CAZ	30 $\mu$ g	
Azréonam		Monobactame	ATM	30 $\mu$ g	
Imipénème		Carbapénèmes	IMP	10 $\mu$ g	
Ertapénème			EP	10 $\mu$ g	
Gentamicine	Aminosides		GEN	10 $\mu$ g	



**Figure 6 :** Antibiotiques testés (Photo personnelle)

### 4.2.1. Principe

La méthode de diffusion, ou antibiogramme standard, est la technique la plus utilisée par les laboratoires de diagnostic. Des disques en papier buvard, imprégnés d'antibiotiques à tester, sont déposés à la surface d'un milieu gélosé, préalablement ensemencé avec une culture pure de la souche à étudier (CLSI, 2018).

Dès l'application des disques, les antibiotiques diffusent de manière uniforme, si bien que leurs concentrations sont inversement proportionnelles à la distance du disque. Après incubation, les disques s'entourent de zones d'inhibition circulaires correspondant à une absence de culture. Lorsque la technique est parfaitement standardisée, les diamètres des zones d'inhibition dépendent uniquement de la sensibilité du germe (CLSI, 2018)

### 4.2.2. Préparation de l'inoculum

- A partir d'une culture pure et jeune sur milieu Hektoen, on a raclé à l'aide d'une anse de platine deux à trois colonies bien isolées et parfaitement identiques ;
- L'anse a été déchargée dans un volume de 5 ml d'eau physiologique stérile à 0,9%
- Après homogénéisation au vortex, l'ensemencement a été fait dans les 15 minutes qui suivent la préparation de l'inoculum (figure 7).



**Figure 7** : Préparation de l'inoculum pour l'antibiogramme (Photo personnelle)

### 4.2.3. Ensemencement

- Un écouvillon stérile a été trempé dans la suspension bactérienne préparée ;

- L'écouvillon a été essoré en le pressant fermement et en le tournant sur la paroi interne du tube, afin de le décharger au maximum ;

- L'écouvillon a été ensuite frotté sur la totalité de la surface gélosée, sèche, de haut en bas, en stries serrées ;

- L'opération a été répétée trois fois, en tournant la boîte à 60° à chaque fois et en pivotant l'écouvillon sur lui-même.

- L'écouvillon a également été passé sur la périphérie de la gélose.

#### **4.2.4. Application des disques**

Les disques d'antibiotiques ont été appliqués sur la gélose ensemencée à l'aide d'une pince. Ils ont été espacés de 30 mm, centre à centre. Une fois appliqué, le disque n'a jamais été déplacé (figure 8)



**Figure 8:** Application des disques d'antibiotiques (Photo personnelle)

#### **4.2.5. Lecture**

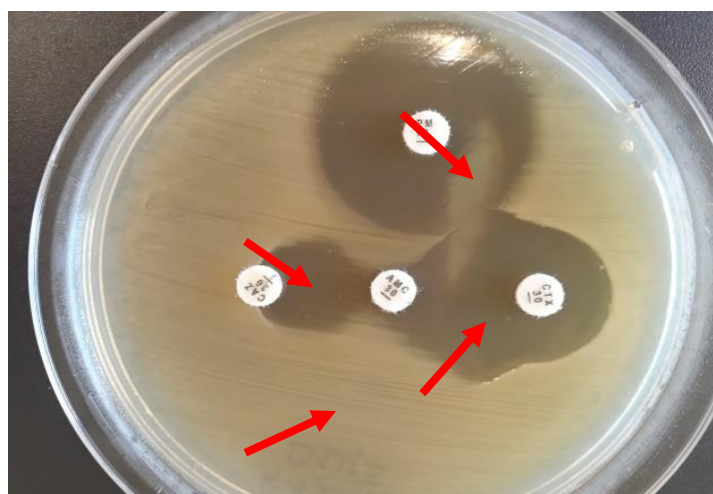
Après incubation à 37°C pendant 24h, les diamètres des zones d'inhibition ont été mesurés avec précision à l'aide d'une règle, à l'extérieur de la boîte fermée. Les résultats ont ensuite été comparés aux valeurs critiques des diamètres des zones d'inhibition des entérobactéries, figurant dans les tables de lecture de la norme utilisée (tableau 3). Finalement, les souches ont été classées dans l'une des catégories : Sensible (S), Intermédiaire (I) ou Résistante (R).

**Tableau 3.** Diamètres critiques des différents antibiotiques testés selon CLSI (2018)

Antibiotiques	S	I	R
<b>Amoxicilline + acide clavulanique</b>	$\geq 18$	14 - 17	$\leq 13$
<b>Céfotaxime</b>	$\geq 26$	23 - 25	$\leq 22$
<b>Céftazidime</b>	$\geq 21$	18- 20	$\leq 17$
<b>Aztréonam</b>	$\geq 21$	18 - 20	$\leq 17$
<b>Imipénème</b>	$\geq 23$	20 - 22	$\leq 19$
<b>Ertapénème</b>	$\geq 22$	19 - 21	$\leq 18$
<b>Gentamicine</b>	$\geq 15$	13 - 14	$\leq 12$

#### 4.2.6. Détection des souches productrices de BLSE (test de synergie)

La production d'une BLSE est recherchée à l'aide du test de synergie réalisé dans les conditions standards de l'antibiogramme sur gélose MH. Des disques de céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération (céfotaxime et céftazidime) ont été placés à 2 cm (centre à centre) d'un disque d'amoxicilline + acide clavulanique (inhibiteur de  $\beta$ -lactamase). La production d'enzyme se traduit sur l'antibiogramme classique par l'apparition d'une image de synergie « dite aussi bouchon de champagne » entre les deux disques (Jarlier et al, 1988), comme illustré dans la figure suivante.

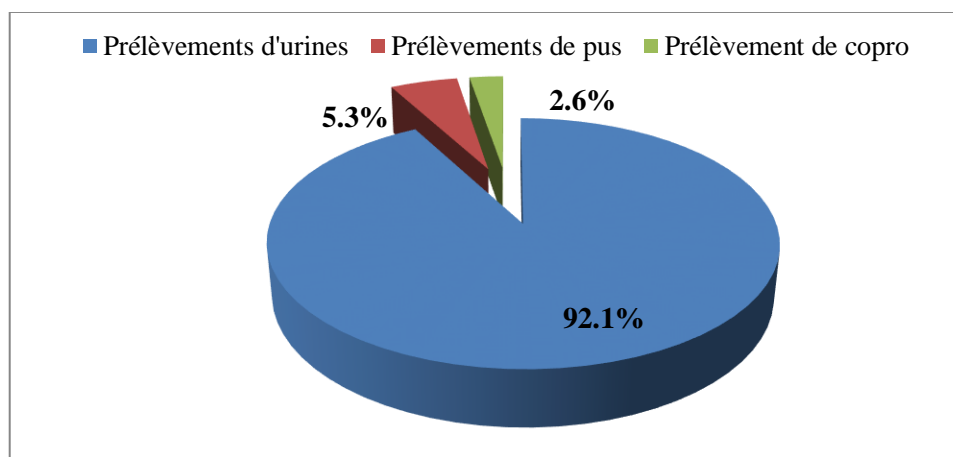


**Figure 9 :** Test de synergie d'une souche d'*E. coli* productrice de BLSE (Chenouf et al., 2019) .

## Chapitre II : Résultat et discussion

### 1. Répartition des échantillons selon le type de prélèvement

Sur l'ensemble des prélèvements cliniques retenus pour l'étude, les prélèvements d'ECBU occupent la première position avec un taux évalué à hauteur de 92.1% contre 5.3% et 2.6% pour les prélèvements de pus et ceux de coproculture, respectivement (figure 10).

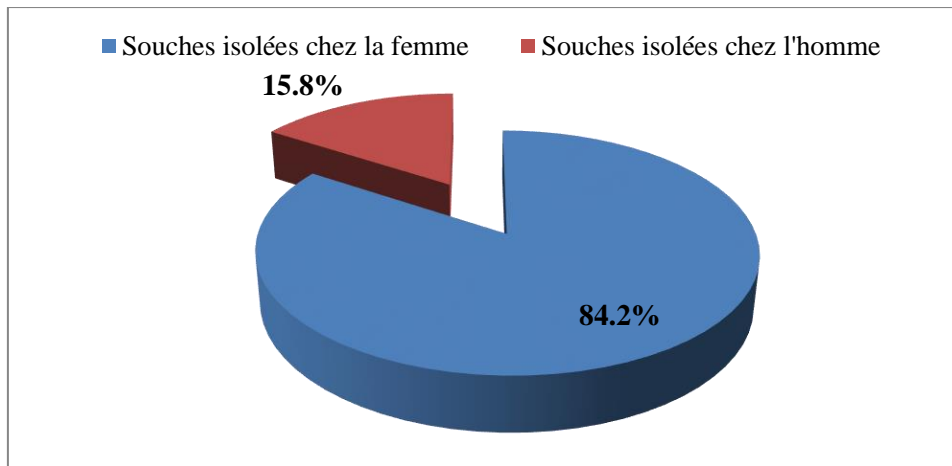


**Figure 10:** Répartition des échantillons selon le type de prélèvement

Cette dominance des prélèvements d'urines inclus dans la présente étude par rapport aux deux autres types de prélèvements est expliquée par le fait que l'ECBU reste l'examen bactériologique le plus réalisé à l'hôpital, en cabinet médical et aux laboratoires d'analyses. Les prélèvements de pus sont recommandés en cas de suppurations qu'elles soient superficielles (escarre, abcès, furoncle, ...etc.) Ou profondes. Ils sont prélevés par ponction à l'aide d'une seringue stérile ou par écouvillonnage. En ce qui concerne la coproculture, elle n'est prescrite que dans le cas de diarrhées persistantes.

### 2. Répartition des prélèvements selon le sexe du malade

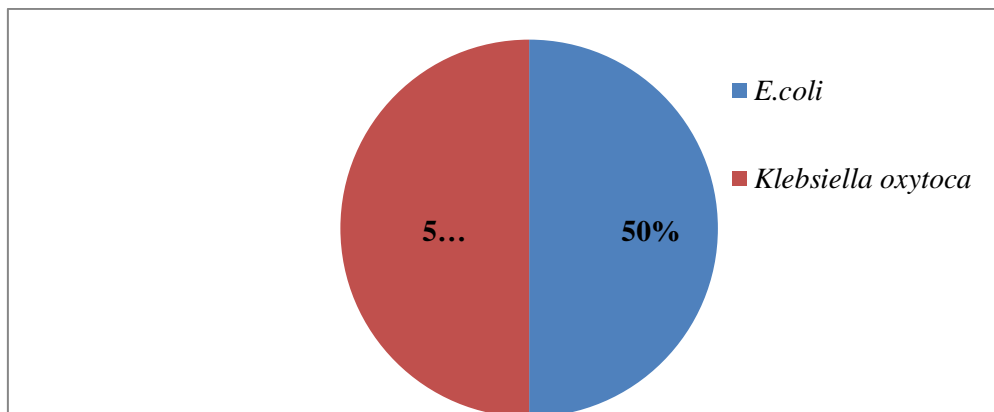
Sur les 38 échantillons collectés au laboratoire d'analyses médicales, 32 proviennent de patients de sexe féminin, soit un taux estimé à 84.2%. En contrepartie, seulement 6 prélèvements proviennent d'hommes, soit 15.8% (figure 11).



**Figure 11** : Répartition des souches collectées selon le sexe du malade

### 3. Répartition des souches collectées

Après l'identification des différents isolats par la galerie biochimique API10S, les 38 souches d'entérobactéries ont été attribuées équitablement à deux espèces : *E. coli* et *Klebsiella oxytoca* (figure12). La fréquence d'isolement par type de prélèvement et par sexe du malade est illustrée dans le tableau 4



**Figure 12** : Répartition des souches collectées selon l'espèce

**Tableau 4:** Fréquence d'isolement selon type de prélèvement et le sexe du malade

Type de prélèvement	Sexe du malade	<i>E. coli</i>	<i>K. oxytoca</i>
<b>ECBU (n=35)</b> 92.1%	Femme (n=31) 88.6%	14 (45.2%)	17 (54.8%)
	Homme (n=4) 11.4%	2 (50%)	2 (50%)
<b>Pus (n=2)</b> 5.3%	Femme (n=1) 50%	1 50%	0
	Homme (n=1) 50%	1 50%	0
<b>Copro (n=1)</b> 2.6%	Femme (n=0)	0	0
	Homme (n=1) 100%	1 100%	0

L'urine est un liquide biologique stérile qui, à l'état normal, ne contient pas de microbes. De ce fait, la présence des entérobactéries dans la totalité de nos prélèvements d'urines témoigne de la forte incidence d'infections urinaires (IU) chez les malades parvenus au laboratoire. Ce constat rejoint les travaux de Bontroki et *al.* (2012) qui affirment que les IU constituent un véritable problème de santé publique et représentent un motif fréquent de consultation en Algérie. De même, Abou Heidar et *al.* (2019) confirment que les IU restent les infections bactériennes les plus courantes aussi bien en milieu hospitalier qu'en environnement communautaire. Elles affectent 150 millions de personnes chaque année dans le monde (Flores-Mireles et *al.*, 2015). Cependant, ce chiffre reste probablement une sous-estimation de l'ampleur réelle du problème car il dépend entièrement des critères diagnostiques (symptomatologie et culture) et des sources de données, alors que de nombreuses personnes atteintes ne consultent pas et pratiquent l'automédication.

Nos résultats montrent que la femme est plus exposée aux IU que l'homme (88.6% contre 11.4%). Ces données sont compatibles avec celles communiquées par Gonsu et *al.* (2014) dans leur étude menée dans la ville de Yaoundé au Cameroun, qui ont mentionné une prédominance féminine avec un taux de 58.28% contre 41.73% chez les hommes. Ces observations ont également été signalées par plusieurs auteurs dont Foster (2008), Foxman (2014), Sbiti (2017) et AbouHeidar et *al.* (2019), qui rapportent qu'une IU est deux fois plus susceptible de survenir chez les femmes que

chez les hommes dans toutes les tranches d'âge, et qu'un tiers des femmes reçoit un diagnostic d'IU avant l'âge de 24 ans, tandis que la moitié développe au moins un épisode d'IU avant l'âge de 35 ans. En outre, Albert et al. (2004) déclarent que jusqu'à 70 % des femmes souffrent d'une IU au cours de leur vie, dont 30 % ont des IU récidivantes.

Selon Bentropki et al. (2012) et Gonsu et al. (2014), cette prédominance féminine serait liée à plusieurs facteurs, dont :

- ❖ La configuration anatomique : brièveté de l'urètre et proximité du méat urinaire des orifices anal et vaginal ;
- ❖ L'insuffisance des pratiques d'hygiène ;
- ❖ Les rapports sexuels ;
- ❖ La grossesse : les IU sont fréquentes pendant la grossesse. Elles sont favorisées par les modifications anatomiques et les variations endocriniennes qui se produisent durant cette période

La culture bactériologique a montré que les entérobactéries sont à l'origine de toutes les IU détectées (100%). L'association entre les bacilles à Gram-négatif et les IU n'est pas nouvelle. De nombreuses études ont signalé ces bactéries comme étant les germes les plus fréquemment isolés dans les urines. Cela est en rapport avec la physiopathologie de l'infection urinaire qui est en générale ascendante. En effet, il existe une forte colonisation du périnée par les entérobactéries d'origine digestive ; à cela s'ajoutent des facteurs spécifiques d'uro-pathogénicité (Sekhsokh et al., 2008). De plus, Nzalie et al. (2016) rapportent que les entérobactéries sont responsables de 96.4% des IU communautaires au Cameroun contre 3.6% pour les bactéries à Gram-positif. Des entérobactéries ont également été isolées avec une fréquence évaluée à 59% dans une étude portant sur les IU chez les personnes diabétiques dans la région Ouest de l'Algérie (Chentouf et al., 2015).

Nos résultats ont révélé une légère prédominance des isolats de *K. oxytoca* (54.3%) par rapport à ceux d'*E. coli* (45.7%). Il est connu depuis longtemps que l'espèce *E. coli* est l'agent étiologique des IU le plus communément isolé (Czajkowski et al., 2021). Des études analysant la typologie des agents pathogènes à l'origine d'IU ont confirmé que ce germe est le plus fréquemment responsable des IU



chez des patients non diabétiques (Bauer et *al.*, 2005), chez les patients diabétiques (Malmartel et *al.*, 2016), chez les femmes enceintes (Ali et *al.*, 2020) et même chez les nouveau-nés (Emamghorashi et *al.*, 2012). Dans une étude portant sur les IU enregistrées à Guelma entre 2007 et 2011, *E coli* était la bactérie la plus fréquente avec un taux de 60% suivie de *Klebsiella* spp. (12 %) (Bentroki et *al.*, 2012).

Concernant *K. oxytoca*, nos résultats rejoignent plusieurs études récentes qui affirment que cette bactérie joue, à l'heure actuelle, un rôle important dans l'émergence des IU communautaires et nosocomiales et causent des infections similaires à celles provoquées par *K. pneumoniae* (AL-Khikani et *al.*, 2020 ; Khumar et *al.*, 2021 ; Shrief et *al.*, 2022).

#### 4. Profil de résistance des souches collectées

##### 4.1. Profil de sensibilité et résistance des souches d'*E.coli*

Les résultats de l'antibiogramme réalisé à l'encontre de 7 molécules d'antibiotiques ont montré que toutes les souches d'*E.coli* se sont avérées sensibles à l'imipénème, et de moindre mesure à l'aztréonam et la gentamicine avec un taux de 94.7% et à l'ertapénème avec un pourcentage de 89.5%. En revanche, nos souches ont exprimé des résistances vis-à-vis de l'association de l'acide clavulanique avec l'amoxicilline (42.1%), suivie par les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération avec 26.3% pour la céfotaxime et 15.8% pour la céftazidime (figure13).

##### 4.2. Profil de sensibilité et de résistance des souches de *Klebsiellaoxytoca*

L'étude de résistance des isolats de *Klebsiellaoxytoca* ont révélé que les taux de résistance les plus élevés sont enregistrés à l'encontre de l'amoxicilline+l'acide clavulanique et la céfotaxime (36.8%), à l'ertapénème (31.6%) et à la céftazidime (26.3%). Cependant, les molécules de la gentamicine, l'aztréonam et l'imipénème semblent avoir une bonne activité antibactérienne contre nos souches (figure 14)

##### 4.3. Prévalence des souches productrices de BLSE et résistantes aux carbapénèmes

Le test de synergie réalisé par les trois disques d'antibiotiques (AMC, CAZ et CTX) n'a montré aucune souche productrice de BLSE. En revanche, 9 souches (2 isolats d'*E. coli* et 7 de *K. oxytoca*) se sont révélées résistantes ou à défaut ont montré

des sensibilités réduites aux molécules appartenant à la classe des carbapénèmes (imipénème ou ertapénème), soit une prévalence de 23.7%.

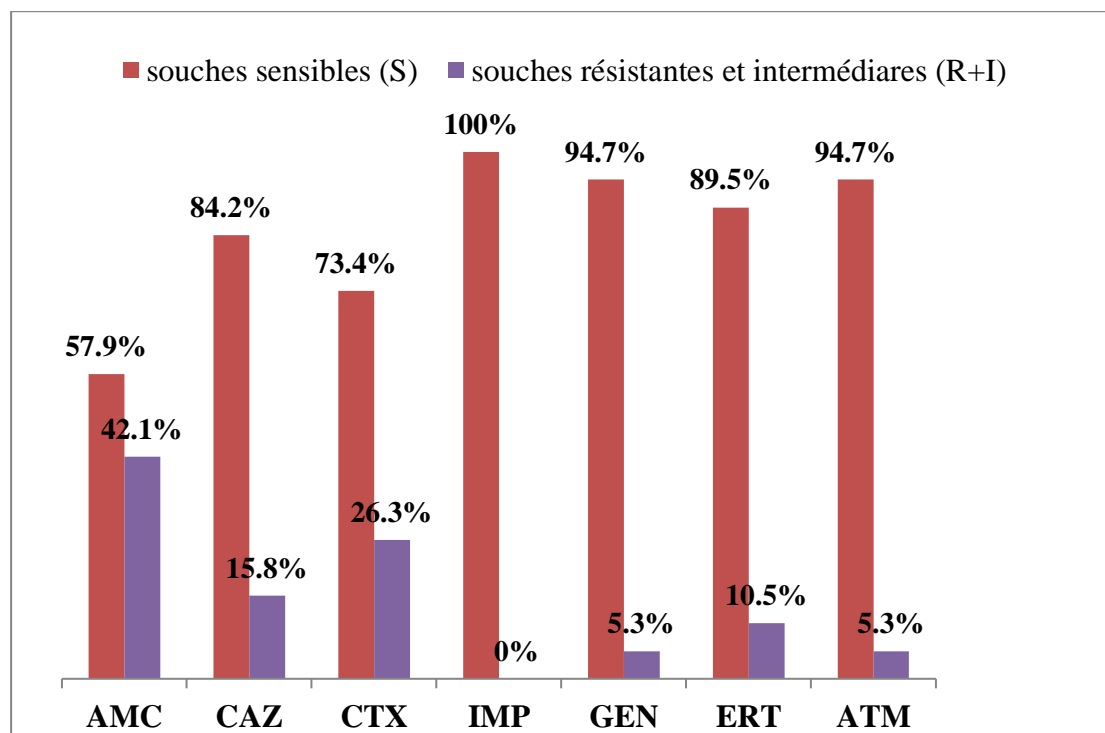


Figure 13: Taux de sensibilité et de résistance des souches d'*E.coli*

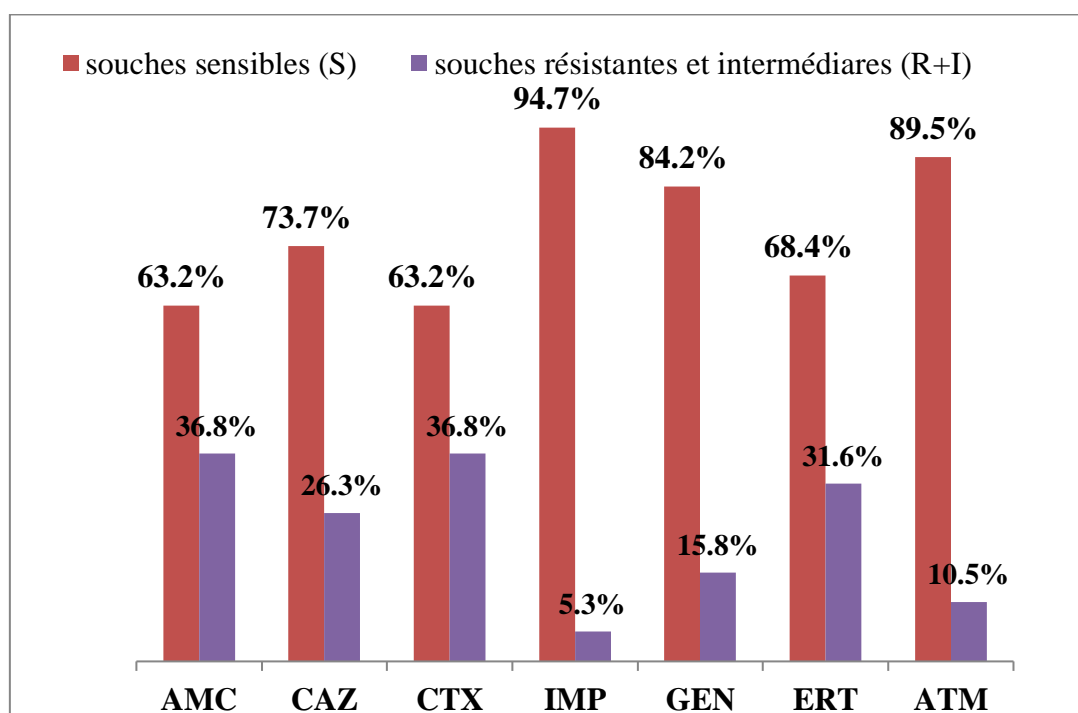


Figure 14 : Taux de sensibilité et de résistance des souches de *Klebsiellaoxytoca*

#### 4.4. Phénotypes de résistance

La lecture interprétative de l'antibiogramme a permis de détecter plusieurs phénotypes de résistance chez les deux espèces (tableau 5).

**Tableau 5 :** Phénotypes de résistance des différentes souches collectées

<i>E. coli</i>		<i>K. oxytoca</i>	
Phénotypes de résistance	de Nombre de souches	Phénotypes de résistance	Nombre de souches
AMC	3	AMC	2
AMC-CAZ-ATM	1	AMC-ERT	2
CAZ-CTX	1	AMC-CAZ-CTX-GEN-ERT	1
CAZ-CTX-ERT	1	AMC-CTX-GEN	1
CTX	1	CAZ-CTX-ERT.	1
		CTX.	2
		CAZ-CTX.	1
		CAZ-ERT-ATM.	1

AMC : amoxicilline+acide clavulanique ; CAZ : céftazidime ; CTX : céfotaxime ; ATM : aztréonam ; ERT : ertapénème ; GEN : gentamicine

Chez *E.coli*, 7 souches résistent à au moins un antibiotique (36.8%).Le phénotype de résistance « AMC » est le plus fréquemment rencontré. La souche 385 attire l'attention car elle résiste à la fois à trois classes de  $\beta$ -lactamines. De même, la souche 661 marque une résistance à l'encontre de trois molécules d'antibiotiques (tableau 1 de l'annexe2).

Chez *Klebsiellaoxytoca*, 11 souches résistent à au moins un antibiotique (57.9%) tandis que 7 souches résistent à au moins deux antibiotiques (36.8%).Les phénotypes « AMC », « AMC-ERT » et « CTX » sont les plus identifiés. La souche 866 attire l'attention car elle résiste à cinq antibiotiques (tableau 2 de l'annexe 2).

A la lumière de tous les résultats présentés en haut, on peut dire que les isolats ont exprimé des niveaux de résistance plus ou moins variés. De hautes valeurs de sensibilité ont été observées vis-à-vis de l'imipénème, de l'aztréonam et de la gentamicine. De ce fait, ces derniers restent les molécules les plus actives sur nos souches, ce qui pourrait les classer en premier choix dans le traitement de ces IU. Pour l'imipénème, cette forte sensibilité par rapport aux autres molécules est

expliquée par son utilisation rare par les médecins à cause de son indisponibilité au niveau des pharmacies. De ce fait, les bactéries n'ont pas encore acquis de résistance contre ces molécules (Zenati et *al.*, 2019). Sa bonne activité microbienne est liée en particulier à la rapidité de leur pénétration transmembranaire à travers la paroi externes des entérobactéries et à leur stabilité vis-à-vis de la plupart des  $\beta$ -lactamases naturelles ou acquises (Nordmann et Carrer, 2010). Pour l'aztréonam, cette sensibilité peut être due au fait que c'est le seul monobactame commercialisé. De plus, c'est un antibiotique à spectre étroit car il n'est actif que sur les bactéries à Gram-négatif (Ruppé, 2010). Concernant la gentamicine, son utilisation est généralement limitée à des cas exceptionnels en raison de sa néphroet ototoxicité (Boudia et *al.*, 2017). En contrepartie, des inquiétudes naissent du moment que des résistances vis-à-vis de l'amoxicilline + l'acide clavulanique, des céphalosporines de troisième génération (la céftazidime et la céfotaxime) et des carbapénèmes (notamment à l'ertapénème) sont enregistrées même avec des faibles taux, car ces molécules sont largement utilisées et occupent une place prépondérante en médecine humaine.

Pour ce qui est de l'amoxicilline+l'acide clavulanique, le taux enregistré dans notre étude (42.1% pour les isolats d'*E. coli* et 36.8% pour ceux de *K. oxytoca*) sont légèrement inférieures aux valeurs rapportées par Bentroki et *al.*, (2012) et à celles de Rakotovao-Ravahatra et *al.* (2017), estimées respectivement à 45% et 49%. Cette résistance est acquise et serait la conséquence de la pression de sélection liée à la consommation abusive et l'utilisation irraisonnée et incontrôlée des antibiotiques dans le traitement des infections sans passer par l'antibiogramme ni par la culture bactériologique pour déterminer le germe en cause. De même, l'automédication se pose avec gravité dans notre pays où ces antibiotiques sont facilement disponibles et sont vendus souvent sans ordonnance médicale.

Nos souches ont montré une résistance aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération, représentées par la céfotaxime et la céftazidime, estimée à 26.3% et 15.8% pour les isolats d'*E. coli* contre 36.8% et 26.3% pour ceux de *K. oxytoca*. Des résistances plus élevées ont été enregistrées par Souna (2011) lors de son étude sur la résistance aux antibiotiques des entérobactéries au niveau du centre hospitalo-universitaire (CHU) de Sidi Bel Abbes (44.3% pour la céfotaxime et 47.1% pour la céftazidime).

Cette résistance associée à l'absence d'enzymes de type BLSE (révélée par le test de synergie) suggère l'implication d'un autre type de  $\beta$ -lactamases nommées les Céphalosporinase chromosomiques (AmpC). Il s'agit de  $\beta$ -lactamases cliniquement importantes codées sur les chromosomes de nombreuses entérobactéries et de quelques autres organismes, causant une résistance aux céphalosporines de 1<sup>ère</sup> et de 2<sup>ème</sup> génération et aux combinaisons inhibiteurs de  $\beta$ -lactamase/ $\beta$ -lactame. Dans de nombreuses bactéries, les enzymes AmpC sont inductibles et peuvent être exprimées à des niveaux élevés par mutation. Cette surexpression confère une résistance aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération (Jacoby, 2009). De plus, cette résistance est attribuée à l'utilisation large et fréquente des  $\beta$ -lactamines ainsi qu'à l'aptitude particulière de ces germes à acquérir des mécanismes de résistance à des antibiotiques habituellement actifs (phénomènes de transfert horizontal des gènes) par les processus de conjugaison, de transformation et de transduction (Lavigne, 2002).

En Algérie, la prévalence globale des souches productrices de BLSE varie considérablement selon les zones géographiques et les structures hospitalières. Nabti et al.(2019) ont affiché une prévalence de 17.2% dans leur étude sur les *E. coli* isolées d'IU chez les patients hospitalisées et non hospitalisés à l'hôpital de Sétif. De même, Zenati et al. (2019) ont communiqué un taux évalué à 32.5% chez les patients hospitalisés à l'hôpital de Tlemcen. D'autres études ont également signalé la présence de ce mécanisme de résistance dans les hôpitaux algériens. On cite à titre d'exemples: à Alger (Ramdani-Bouguessa et al, 2006), à Béjaia (Touati et al, 2006), à Tlemcen (Baba-Ahmed et al., 2012) et à Constantine (Agabou et al., 2014)

L'absence de souches productrices de BLSE dans notre étude peut être expliquée, d'une part, par le nombre réduit de souches collectées et ; d'autre part, par le fait que la présence des BLSE est essentiellement limitée aux hôpitaux et plus particulièrement aux unités de soins intensifs, comme mentionné par Zahar et al., (2009) et Carvalho et al. (2021).

En ce qui concerne la résistance aux carbapénèmes (souches résistantes et intermédiaires à l'imipénème et à l'ertapénème), la prévalence obtenue semble inquiétante, étant donné que ces molécules sont à usage strictement hospitalier et constituent des traitements de choix contre les infections sévères et compliquées causées par les bactéries multi-résistantes (BMR) et celles productrices de BLSE.

Cette résistante est attribuée à la production de  $\beta$ -lactamases de type « carbapénèmases », y compris les  $\beta$ -lactamases de classe A (KPC, IMI et GES), les métallo- $\beta$ -lactamases de classe B (NDM, IMP et VIM) et les  $\beta$ -lactamases de classe D (OXA-48, OXA-23, OXA-24 et OXA-58) (Cuzon et *al.*, 2015 ; Carvalho et *al.*, 2021).

En Algérie, la première description d'*E. coli* productrice de carbapénèmases de type OXA-48 en Algérie a été rapportée en 2014 avec une prévalence de 1.1%. Bourafa et *al.* (2018) ont enregistré un taux de 19% chez les entérobactéries collectées à l'hôpital d'Annaba. De plus, Agabou et *al.* (2014) et Nabti et *al.* (2019) ont rapporté la détection d'une souche d'*E. coli* productrice d'OXA-48 isolée chez deux patients dans la région de Constantine et de Sétif, respectivement. Les entérobactéries résistantes aux carbapénèmes ont également été signalées dans de nombreux pays, dont la France, la Belgique, l'Allemagne, l'Italie, l'Espagne, l'Inde, la Turquie, le Liban, le Sénégal et le Portugal (Poirel et *al.*, 2012 ; Carvalho et *al.*, 2021), ce qui témoigne de la diffusion et de l'émergence inquiétante de ces souches résistantes.

## **Conclusion et perspectives**

La dissémination mondiale de la résistance bactérienne aux antibiotiques, notamment aux  $\beta$ -lactamines est devenue une menace majeure de santé publique. Chez les entérobactéries, les mécanismes de résistance vis-à-vis de ces molécules concernent principalement la production de  $\beta$ -lactamases, notamment les BLSE et les carbapénèmases.

L'objectif de la présente étude est d'étudier le profil de résistance des souches d'entérobactéries isolées de prélèvements cliniques au laboratoire d'analyses médicales de Dr. Messaoudene, situé dans la ville de BBA.

Sur les 38 souches d'entérobactéries isolées principalement de prélèvements d'ECBU (92.1%), deux espèces ont été identifiées, à savoir *E. coli* et *Klebsiella oxytoca* et les femmes se sont montrées les plus à risque (84.2%).

En ce qui concerne les résultats de l'antibiogramme, les taux de résistance les plus élevés ont été enregistrés à l'encontre de l'amoxicilline + l'acide clavulanique et les céphalosporines de troisième génération. Des résistances à l'ertapénème ainsi qu'une sensibilité réduite à l'imipénème ont également été notées. En revanche, les taux de sensibilité les plus hauts ont été observés vis-à-vis de l'imipénème, la gentamicine et l'aztréonam. Aucune souche BLSE n'a été détectée.

Au terme de ce travail et vu les limitations de la présente étude notamment le nombre réduit de souches et d'antibiotiques testés, on peut dire que ces résultats restent préliminaires et des études approfondies touchant un nombre plus élevé de souches et couvrant plusieurs laboratoires étatiques et privés de la région de BBA doivent être entreprises. De même, d'autres molécules d'antibiotiques appartenant à d'autres familles doivent être testées pour pouvoir cerner la situation de l'émergence des souches résistantes notamment celles productrices de BLSE et de carbapénèmases. Une étude moléculaire portant sur la détermination des gènes de résistance et de leurs supports génétiques dans les souches résistantes révélées dans cette étude serait également souhaitée.

La maîtrise de ces phénomènes de résistance passe, en premier lieu, par l'optimisation de l'utilisation des antibiotiques. De nouvelles stratégies de traitement sont aussi à envisager comme alternatives à ces molécules.

## Références bibliographiques

AbouHeidar, N.F., Degheili, J.A., Yacoubian, A.A., &Khauli, R.B. (2019).“Management of urinary tract infection in women: A practical approach for everyday practice”. *Urologyannals*, 11(4): 339–346.

Agabou, A., Pantel, A., Ouchenane, A., Lezzar, N., khemissi, S., Satta, D., Lavaigne, J.P. (2014). “First description of OXA-48-producing *Escherichia coli* and the pandemic clone ST131 from patients hospitalised at a military hospital in Algeria” . *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*,33:1641-1646.

Albert, X., Huertas, I., Pereiro, I., Sanfelix, J., Gosalbes, V., Perrota, C. (2004). “Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women”. *Cochrane Database Syst Rev*, 3:Cd001209.

Ali, S.B., Perdawood, D., Abdulrahman, R.M., Al Farraj,D.A., Alkubaisi, N.A. (2020). “Vitamin D deficiency as a risk factor for urinary tract infection in women at reproductive age”. *Saudi J BiolSci*, 27: 2942-2947.

Al-Khikani, F.H.,Abadi, R.M., Ayit, A.S. (2020).“Emerging carbapenemase *Klebsiellaoxytoca* with multidrug resistance implicated in urinary tract infection”. *BiomedBiotechnolRes*, 4: 148-151.

Baba Ahmed, Z., Ayad, A., Mesli, E., Messai, Y., Bakour, R., and Drissi, M. (2012).“CTX-M-15 extended-spectrum- $\beta$ -lactamases in *Enterobacteriaceae* in the intensive care unit of Tlemcen Hospital, Algeria”. *Eastern Mediterranean Health Journals*, 18(4):382-386.

Baba Ahmed-KaziTani, Z., &Arlet, G.(2014).“Actualité de la résistances aux antibiotiques chez les bacilles à Gram négatif en Algérie”. *PathologieBiologie*, 62 :169-178.

Bauer, H.W., Alloussi, S., Egger, G. (2005) “A long-term, multicenter, double-blind study of an *Escherichia coli* extract (OM-89) in female patients with recurrent urinary tract infections”. *EurUrol* , 47: 542-548.

Bentroki, A.A., Gouri, A., Yakhlef, A., Touaref, A., Gueroudj, A., Bensouilah, T. (2012).“Résistance aux antibiotiques de souches isolées d’infections urinaires communautaires entre 2007 et 2011 à Guelma (Algérie)”. *Ann BiolClin*,70(6) : 666-8



Bienkowski, P., Scinska, A., Kostwsi, W., Koros, E., and Kukwa, A. (2000). "Ototoxic mechanism of aminoglycoside antibiotics --role of glutaminergic NMDA receptors". *Pol Merkur Lekarski*, 9(52):713-5.

Boudia, F., Fetati, H., Mekaouche, N., Guellil, M.S., Toumi, H.(2017). "Suivi thérapeutique pharmacologique de la gentamicine et dysfonctionnement rénal". *Posters néphrologie*, 13 :344-388.

Bourafa, W.,Chalal, W., Bakour, S., Lalaoui,R., Boutefnouchet,N., M-Diene, S.,Rolain, M.D. (2018). "Molecular characterization of carbapenem-resistant Gram-negative bacili clinical isolates in Algeria". *Infection and Drug Resistance*, 11 :735-742.

Briand, M.Y.(2007). "Resistance to the latest  $\beta$ -lactams:mechanisms of acquisition and spread of resistance in *Enterobacteriaceae* ".*Bull.Acad Natale Méd*,191(1):35-51.

Bush, K., & Jacoby, A. (2010). "Updated functional Classification of B-Lactamases" . *Antimicrobial Agents And Chemotherapy* , 54 (3):969-976.

Carle, S., (2009). "La résistances aux Antibiotiques : un enjeu de sante publique important".*Pharmactuel*,42 :6-21.

Carvalho, I., Chenouf, N.S., Carvalho, J.A., Castro, A.P., Silva,V., Capita, R., Alonso-Calleja, C., Enes Dapkevicius, M., Igrejas, G., Torres, C., & Poeta, P. (2021). "Multidrug-resistant *Klebsiellapneumoniae* harboring extended spectrum  $\beta$ -lactamase encoding genes isolated from human septicemias". *PloS one*, 16(5): e0250525.

Chenouf, N.S., Carvalho, I., Messai, C. R., Zitouni A., Hakem, A., Torres, C. (2019). "Multidrug-Resistant *Enterobacteriaceae* from broiler liver commercialized in Algerian butchers: Prevalence and molecular determinants". 26 et 27 septembre. Jornadas de Jovenes Investigadores INNOVA. Universidad de Salamanca -Espagne- Communication orale.

Chentouf, M.W., Benzekoura, S., Chouiref, S., Benarba, B. (2015). "Prevalence and characterization of urinary tract infections among Algerian diabetics".*J. Chem. Pharm. Res*, 7(4):963-966.

CLSI. 2018. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, USA.

Cuzon, G., Bentchouala, C., Vogel, A., Héry, M., Lezzar, A., Smati, F., Dortet, L., Naas, T. (2015). “First outbreak of OXA48-positive carbapenem-resistant *Klebsiellapneumoniae* isolates in Constantine, Algeria”. *Int J Antimicrob Agents*, 46(6):725–727.

Czajkowski, K., Broś-Konopielko, M., & Teliga-Czajkowska, J. (2021). “Urinary tract infection in women”. *Przeglądmenopauzalny = Menopause review*, 20(1):40-47.

Diagne, R., Ngom, B., Ngom, M., Kar, Los, Diaml, Sow, A. (2018). “Recherche de gènes BLSE de type TEM, SHV et OXA-1 sur des souches d’*E.coli* solées au laboratoires de bacteriologie de Fann, Sénégal”. *Revue Africaine et Malgache pour la recherche Scientifique /Science de la Santé*, 1(1) :2424-7243.

Durante-Mangoni, E., Grammatikos, A., Utili, R., & Falagas, D.M. (2009). “Do we still need the aminoglycosides?”. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 33 :201-205.

Emamghorashi, F., Mahmoodi, N., Tagarod, Z., Heydari, S.T 2012. “Maternal urinary tract infection as a risk factor for neonatal urinary tract infection”. *Iran J Kidney Dis*, 6(3):178-80.

Ferjani, A., Marzouk, M., Ben Moussa, F., & Boukadida, J. (2010). “Résistance des souches d’*Escherichia coli* isolées de prélèvements d’origine urinaire vis-à-vis de l’association amoxicilline-acide clavulanique et divers antibiotiques”. *Médecine etmaladies infectieuses*, 40 :161-164.

Flores-Mireles, A.L., Walker, J.N., Caparon, M., Hultgren, S.J. (2015). “Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options”. *Nature reviews. Microbiology*, 13(5):269–284.

Foster, R.T., Sr. (2008). “Uncomplicated urinary tract infections in women”. *ObstetGynecolClin North Am*, 35:235–48.

Foxman, B. (2014). “Urinary tract infection syndromes: Occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden”. *Infect Dis Clin North Am*, 28:1–3.

Gonsu, H., Nzengang, R., Toukam, M., Sando, Z., & Koulla shiro, S. (2014). “Phénotype de résistance des souches d’*Escherichia coli* responsables des infections urinaires

communautaires dans la ville de Yaoundé (Cameroun)". *African Journal of Pathology and Microbiology*, 3:1-4.

Hanson, N.D., Sanders, C.C. (1999). "Regulation of inducible Amp C Beta-lactamase Expression Among *Enterobacteriaceae*". *Current Pharmaceutical Design*, 5:881-894.

Jacoby, G.A. (2009). "AmpC beta-lactamases". *Clinical Microbiology Reviews*, 22(1): 161-182.

Jarlier, V., Nicolas, M.H., Fournier, G. and Philippon, A. (1988). "Extended broad-spectrum  $\beta$ -lactamases conferring transferable resistance to newer  $\beta$ -lactam agents in *Enterobacteriaceae*: Hospital prevalence and susceptibility patterns". *Reviews of Infectious Diseases*, 10:867-878.

Joly, R., & Reynaud, A. (2009). "Entérobactéries: systématique et méthodes de diagnostic". Editions TEC et DOC, Lavoisier, Paris. 392p

Khumar, S.M., Arunagirinathan, N., Ravikumar, M. (2021). "Antibiotic susceptibility profile of extended spectrum  $\beta$ -lactamase producing *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella oxytoca* from urinary tract infections". *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 14(8):4425-8.

Lavigne, J.P., Sotto, A., Merle, C., Jacques, J., Soussy, C.-J., & Sirot, D. (2002). "Résistance enzymatique d'*Escherichia coli* aux bétalactamines et prévalence en clinique". *Pathol Biol*, 50:388-93.

Leroy, O., & Beucaire, G. (1996). "Lutte contre la diffusion des infections à Entérobactéries sécrétrices de bétalactamases à spectre étendu". *Méd Mal Infect*, 26:690-7.

Malmartel, A., Ghasarossian, Ch. (2016). "Bacterial resistance in urinary tract infections in patients with diabetes matched with patients without diabetes". *J Diabetes Complications*, 30: 705-709.

Mukerji, S., O'Dea, M., Barton, M., Kirkwood, R., Lee, T., Abraham, S. 2017. "Development and transmission of antimicrobial resistance among Gram-negative bacteria in animals and their public health impact". *Essays Biochem*, 61(1):23-35.

Muyleart, A., & Mainil, J.G. (2012). "Résistances bactériennes aux antibiotiques : les mécanismes et leur "contagiosité". *Ann. Méd Vét*, 156:109-123.

Nabti, L.Z., Sahli, F., Radji, N., Mezaghcha, W., Semara, L., Aberkane, S., Manon, L., Solassol, J., Didelot, M.N., Hélène, J.P., Dumont, Y., and Godreuil, S. (2019). “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*, 25(3):386-393.

Norrdmann, P., & Carrer, A. (2010). “Les carbapénèmases des entérobactéries”. *Archives de Pédiatrie*, 17:154-162.

Nzalie, R.N., Gonsu, H.K., Koulla-Shiro, S. (2016). “Bacterial Etiology and Antibiotic Resistance Profile of Community-Acquired Urinary Tract Infections in a Cameroonian City”. *Int J Microbiol*, 3240268:6.

Poirel, L., A. Potron, P. Nordmann. (2012). “OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace”. *J. Antimicrob. Chemother*, 67:1597–1606.

Rakotovao-Ravahatra, Z.D., Randriatsarafara, F.M., Rasoanandrasana, S., Raverohanta, L., Rakotovao, A.L. (2017). “Phénotypes de résistance des souches d’*Escherichia coli* responsables d’infection urinaire au laboratoire du Centre Hospitalo-Universitaire de Befelatanana Antananarivo”. *The Pan African medical journal*, 26:166.

Ramdani-Bouguessa, N., Mendonça, N., Leitao, J., Ferreira, E., Tazir, M., Canica, M. (2006). “CTX-M-3 and CTX-M-15 extended-spectrum beta-lactamases in isolates of *Escherichia coli* from a hospital in Algiers, Algeria”. *Journal Of Clinical Microbiology*, 44(12):4584-4586.

Roy, H.P. (1997). “Dissémination de la Résistance aux Antibiotiques le génie génétique à l'oeuvre chez les bactéries”. *Médecine / Science*, 929, 930.

Ruppé, E. (2010). “Epidémiologie des béta- lactamases à spectre élargi : l'avènement des CTX-M”. *Infections Bactériennes - Antibiotiques*, 12:3-16.

Sbiti, M., Lahmadi, K., & Louzi, L. (2017). “Profil épidémiologique des entérobactéries uropathogènes productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre élargi”. *The Pan African medical journal*, 28 : 29.

Sekhsoh, Y., Chadli, M., & EL Hamzaoui, S.A. (2008). "Fréquence et sensibilité aux antibiotiques des bactéries isolées dans les urines". *Médecine et maladies infectieuses*, 38:324-327.

Shrief, R., Hassan, R.H., El Sayed, Z.M., AniesRizk, M. (2022). "Molecular Study of *Klebsiella Oxytoca* Associated with Urinary Tract Infection in Children". *The Open Microbiology Journal*, 16:8p.

Singleton, P. (2005). "Bactériologie pour la médecine, la biologie et les biotechnologies". 6<sup>ème</sup> édition. France. 542p.

Skurnik, D., & Andremont, A. (2006). "Antibiothérapie sélectionnante. De la théorie à la pratique". *Réanimation*, 15: 198-204.

Souna, D., Sefraoui, I., & Drissi, M. (2011). "La résistances aux Antibiotiques des Enterobactéries au Niveau du CHU Sidi Bel Abbas". *Microbiol.Hyg.Ali*, 23(67):37-41.

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

Toudji, A.G., Djéri, B., Karou, S., Tigossou, S., Ameyapoh, Y., & Souza, C. (2017). "Prévalence des souches d'Entérobactéries productrices de bêta lactamases à spectre élargi isolées au Togo et leur sensibilité aux antibiotiques". *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 11(3):1156-1177.

Vora, S., & Auckenthaler, R. (2009). "Que signifie Bêta lactamase à spectre élargi en pratique ?". *Revue Médicale suisse*, 5:1991-4.

Vrancianu, C. O., Gheorghe, I., Dobre, E. G., Barbu, I. C., Cristian, R. E., Popa, M., Lee, S. H., Limban, C., Vlad, I. M., & Chifiriuc, M. C. (2020). "Emerging Strategies to Combat  $\beta$ -Lactamase Producing ESKAPE Pathogens". *International journal of molecular sciences*, 21(22), 8527.

Zahar, J.R., Bille, E., Schnell, D., Lanternier, F., Mechai, F., Masse, V., Xavier, N., Lortholary, O. (2009).“ Diffusion communautaires des *Enterobactéries* sécrétrices de bêta lactamases à spectre élargi”. *Med Sci*, 25(11): 939-944.

Zenati, F., Barguigua, A., Nayme, K., Benbelaid, F., Khadir, A., Bellahsene, C., Hassaine, H., Timimoini, M. (2019).“Characterization of Uropathogenic ESBL-Producing *Escherichia coli* isolated from hospitalized patients in Western Algeria”. *The journal of infection in developing countries*, 13(4): 291-302.

**Annexe 1:****Tableau :** composition des milieux de cultures utilisés.

<b>Milieu de culture</b>	<b>Composition</b>	
<b>Gélose Hektoen (HK)</b>	Protéose peptone	12g
	Chlorure de sodium	5g
	Citrate de fer ammoniacal	1,5g
	Lactose	12g
	Fuchsine acide	0,1g
	Extrait de levure	3g
	Sels biliaires	9g
	Salicine	2g
	Saccharose	12g
	Bleu de bromothymol	0,065g
	Agar	14g
	pH final	7,5+ -0,2
<b>Gélose Mueller Hinton (MH)</b>	Peptone	17,5g
	Extrait de viande	2g
	Amidon	1,5g
	Agar	17g
	Ph final	7,3+ - 0,1

## Annexe 2

**Tableau 1:** Profil de résistance des souches d'*E.coli* collectées

<b>Code</b>	<b>Espèce</b>	<b>AMC</b>	<b>CAZ</b>	<b>CTX</b>	<b>IMP</b>	<b>GEN</b>	<b>ERT</b>	<b>ATM</b>
<b>580</b>	<i>E. coli</i>	I	S	S	S	S	S	S
<b>779</b>	<i>E. coli</i>	S	S	S	S	S	S	S
<b>904</b>	<i>E. coli</i>	R	S	S	S	S	S	S
<b>385</b>	<i>E. coli</i>	R	R	S	S	S	S	R
<b>440</b>	<i>E. coli</i>	S	R	R	S	S	S	S
<b>471</b>	<i>E. coli</i>	S	S	S	S	S	S	S
<b>661</b>	<i>E. coli</i>	I	R	R	S	S	R	S
<b>697</b>	<i>E. coli</i>	R	S	S	S	S	S	S
<b>943</b>	<i>E. coli</i>	S	S	I	S	S	I	S
<b>191</b>	<i>E. coli</i>	I	S	S	S	S	S	S
<b>232</b>	<i>E. coli</i>	S	S	S	S	S	S	S
<b>368</b>	<i>E. coli</i>	S	S	S	S	S	S	S
<b>437</b>	<i>E. coli</i>	S	S	I	S	S	S	S
<b>493</b>	<i>E. coli</i>	I	S	R	S	I	S	S
<b>551</b>	<i>E. coli</i>	I	S	S	S	S	S	S
<b>640</b>	<i>E. coli</i>	S	S	S	S	S	S	S
<b>930</b>	<i>E. coli</i>	S	S	S	S	S	S	S
<b>228</b>	<i>E. coli</i>	S	S	S	S	S	S	S
<b>367</b>	<i>E. coli</i>	S	S	S	S	S	S	S



Tableau 2 : profil de résistance des souches de *Klebsiella oxytoca* collectées

<b>Code</b>	<b>Espèce</b>	<b>AMC</b>	<b>CAZ</b>	<b>CTX</b>	<b>IMP</b>	<b>GEN</b>	<b>ERT</b>	<b>ATM</b>
707	<i>K. oxytoca</i>	R	S	S	S	S	S	S
291	<i>K. oxytoca</i>	S	S	S	S	S	I	S
495	<i>K. oxytoca</i>	S	I	S	S	S	S	I
497	<i>K. oxytoca</i>	R	S	S	S	S	R	S
804	<i>K. oxytoca</i>	R	S	S	S	S	S	S
858	<i>K. oxytoca</i>	R	S	S	S	S	R	S
866	<i>K. oxytoca</i>	R	R	R	S	R	R	S
212	<i>K. oxytoca</i>	R	I	R	I	R	S	S
239	<i>K. oxytoca</i>	I	R	R	S	S	R	S
331	<i>K. oxytoca</i>	I	S	R	S	S	S	S
381	<i>K. oxytoca</i>	S	R	R	S	I	S	S
449	<i>K. oxytoca</i>	S	S	S	S	S	S	S
506	<i>K. oxytoca</i>	S	S	S	S	S	S	S
671	<i>K. oxytoca</i>	S	S	S	S	S	S	S
747	<i>K. oxytoca</i>	S	S	I	S	S	S	S
862	<i>K. oxytoca</i>	S	S	S	S	S	S	S
971	<i>K. oxytoca</i>	S	S	S	S	S	S	S
146	<i>K. oxytoca</i>	S	S	R	S	S	S	S
171	<i>K. oxytoca</i>	S	S	S	S	S	S	S

### Annexe 3

Figure : Façade du laboratoire d'analyse médicale privé « Messaoudene »



## Résumé

Un total de 38 souches d'*E. coli* et de *K. oxytoca* isolées principalement de prélèvements d'ECBU ont été collectées au niveau d'un laboratoire privé d'analyses médicales, situé à BBA. La sensibilité à 7 molécules d'antibiotiques a été testée par la technique standard de diffusion sur gélose, selon les recommandations de CLSI, 2018. Chez *E. coli*, 36.8% des souches se sont montrées résistantes à au moins un antibiotique. Les taux de résistance les plus élevés ont été enregistrés à l'encontre de l'amoxicilline+l'acide clavulanique (42.1%), à la céfotaxime (26.3%) et à la céftazidime (15.8%). Chez *K. oxytoca*, 57.9% des souches se sont révélées résistantes à au moins un antibiotique et 36.8% résistaient à au moins deux antibiotiques. Les taux de résistance les plus hauts ont été enregistrés vis-à-vis de l'amoxicilline+l'acide clavulanique et la céfotaxime (36.8%), de l'ertapénème (31.6%) et de la céftazidime (26.3%). Aucune souche productrice de  $\beta$ -lactamase à spectre étendu (BLSE) n'a été détectée.

**Mots-clés :** Entérobactéries, infections urinaires, résistance aux antibiotiques,  $\beta$ -lactamases, BLSE.

## Abstract

A total of 38 *E. coli* and *K. oxytoca* isolates recovered mainly from urine samples were collected at a private medical laboratory, located at BBA. Antimicrobial susceptibility against 7 antibiotics was tested by the disk diffusion, according to the recommendations of CLSI, 2018. Among *E. coli*, 36.8% of isolates were resistant to at least one antibiotic. The highest resistance rates were observed against amoxicillin+clavulanic acid (42.1%), cefotaxime (26.3%) and ceftazidime (15.8%). Among *K. oxytoca*, 57.9% of isolates were resistant to at least one antibiotic and 36.8% were resistant to at least two antibiotics. The highest resistance rates were recorded against amoxicillin+clavulanic acid and cefotaxime (36.8%), ertapenem (31.6%) and ceftazidime (26.3%). No extended spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL-) producing isolate was detected.

**Key words:** Enterobacteria, urinary tract infections, antimicrobial resistance,  $\beta$ -lactamases, ESBL.

## مُلخَص

جُمعت 38 سلالة من بكتيريا الإشريكية القولونية وكليبيسيل أكسييتوكا التي تم عزلها بشكل رئيسي من عينات بول في مخبر خاص للتحاليل الطبية في مدينة برج بوعريريج، وأجري عليها اختبار الحساسية ضد سبع مضادات حيوية، وفقاً لتعليمات المعهد الأمريكي للمعايير السريرية والمخبرية لعام 2018. أظهرت النتائج أن 36.8% من سلالات الإشريكية القولونية كانت مقاومة لمضاد حيوي واحد على الأقل، وقد سُجّلت أعلى معدلات المقاومة ضد الأموكسيسيلين + حمض الكلافولانيك (42.1%)، السيفوتاكسيم (26.3%) والسيفتازيديم (15.8%). أما بالنسبة لسلالات كليبيسيل أكسييتوكا، فقد أظهرت مقاومة لمضاد حيوي واحد على الأقل بنسبة 57.9% في حين أن 36.8% منها أبدت مقاومة لمضادين حيويين على الأقل. سُجّلت أعلى معدلات المقاومة ضد الأموكسيسيلين + حمض الكلافولانيك والسيفوتاكسيم (36.8%)، الإرتابينيم (31.6%) والسيفتازيديم (26.3%). بالإضافة إلى ذلك، لم يتم الكشف عن أي سلالة منتجة لإنزيمات البيتا لكتاماز واسعة الطيف.

**الكلمات المفتاحية:** البكتيريا المعوية، التهابات المسالك البولية، المقاومة ضد المضادات الحيوية، إنزيمات البيتا لكتاماز، إنزيمات البيتا لكتاماز واسعة الطيف.