

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF –M'SILA

Faculté des sciences

Département de microbiologie et biochimie

N° :



Domaine : Science de la nature et de vie

Filière : Science Biologique

Option : Microbiologie appliquée

Mémoire présenté pour l'obtention
Du diplôme de Master Académique

Présenté par :

LADJAL Salima

BAGHDADI Amira

Intitulé :

**Mécanismes de résistance aux β -lactamines
chez *Escherichia coli* au niveau des hôpitaux
algériens**

Soutenu devant le jury composé de

Dr. NABTI Larbi Zakaria

Université de M'sila

Rapporteur

Dr. BENSLAMA Abderrahim

Université de M'sila

Examineur

Mr. HARAR Abdennacer

Université de M'sila

Examineur

Année universitaire : 2020/2021

Remerciements

Tous d'abord et avant tout nous remercions Dieu « ALLAH » le tout puissant de nous avoir donné la force, la patience et la volonté de mener à bien ce modeste travail.

Nous exprimons nos sincères remerciements et notre gratitude à notre promoteur, Dr NABTI Larbi Zakaria, pour son aide, sa patience et ses encouragements tout au long de la réalisation de notre mémoire.

Nous profitons l'occasion pour remercier les membres de jury d'avoir d'examiner et d'évaluer notre travail.

Nous remercions tous les enseignants qui nous ont donné tous leurs savoir-faire pendant tout notre cycle universitaire.

En fin, nos remerciements s'adressent à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail

SALIMA et AMIRA

Dédicaces

A l'aide de dieu tout puissant, qui m'a tracé le chemin de ma vie, je peux réaliser ce travail que je dédie :

A la lumière de mes yeux et le bonheur de ma vie ma mère qui m'a apporté son appui durant toutes mes années d'étude, pour son sacrifice et soutien qui m'ont donnée confiance, courage et sécurité.

A mon cher père qui m'a appris le sens de la persévérance tout au long de mes études, pour son sacrifice ses conseils et ses encouragements qui est toujours disponible pour nous, et prêt à nous aider, je lui confirme mon attachement et mon profond respect. Vous êtes pour moi un sujet de fierté.

A mes très chères frères : Abdelmalek et Mohamed

A mes très chères sœurs : Nadia, Nora, Assia, Souad et Malek,

A mes très chère amis «Simou, loubna, messaouda, chafika, lamia, chaima, zoubida.

A toute ma famille, proche ou éloignée.

A ma copine «Amira» qui a partagée avec moi les moments difficiles de ce travail.

Sans oublier mes braves amies de la promotion Microbiologie appliquée.

SALIMA

Dédicaces

*Tous d'abord, je remercie Dieu tout puissant de m'avoir donné foi,
courage, patience et santé au cours de ce travail.*

*A la source de gentillesse, tendresse et l'amour ma très chère mère pour
son encouragement, son sacrifice et soutien*

*A mon très cher père qui m'a soutenu dans la vie et pour son confiance
en moi, son encouragement et son amour.*

Que Dieu, le tout puissant les protège et les garde pour nous.

A ma chère sœur Tassnim, et mes frères Houssam, Rayan et Moatez.

*A ma cher binôme Salima qui m'a toujours encouragé au cours de ce
travail.*

A toute la famille et les amis

Table des matières

Remerciement

Didicace

Liste des abréviations

Liste des figure

Liste des tableaux

Résumé

Abstract

Introduction 1

Chapitre I : *Escherichia coli*

1-Généralité sur les entérobactéries 2

2- Caractères bactériologiques des entérobactéries 2

 2.1 Caractères cultureux 2

 2.2 Caractères biochimiques 3

 2.3 Caractères antigéniques 3

3-Classification des entérobactéries..... 4

4-*Escherichia coli* : 4

 4.1 Historique et l'habitat 4

 4.2 Classification 5

 4.3 Caractères bactériologiques d'identification 6

 4.3.1 Caractères morphologiques..... 6

 4.3.2 Caractères cultureux 6

 4.3.3 Caractères biochimiques..... 7

 4.3.4 Caractères antigéniques 9

5-Pouvoir pathogène 9

 5.1 Les infections intestinales 10

 5.2 Les infections extra-intestinales 12

6-Facteurs de virulences 12

6.1. Capsule.....	12
6.2. Adhèsines	12
6.3. Toxines.....	12
6.4. Systèmes de captation de fer	12

Chapitre II : Les β -lactamines

1-Généralités sur les antibiotiques	13
2-Les β -lactamines	13
3-Structure et classification	13
3.1 Les pénames (pénicillines)	14
3.2 Les carbapénèmes	15
3.3 Les céphalosporines.....	15
3.4 Les monobactames.....	17
3.5 Les inhibiteurs de β -lactamases	17
4-Mécanisme d'action des β -lactamines	18
4.1 Paroi bactérienne	20
4.2 Peptidoglycane.....	21
4.3 Pénétration des β -lactamines dans les bactéries	22
4.4 Protéines de liaison à la pénicilline PLP.....	22

Chapitre III :La résistance aux β -lactamine chez *E. coli*

1-Types de résistance	25
1.1 La résistance naturelle	25
1.2 La résistance acquise	25
2-Mécanismes de résistances	25
2.1 Mécanismes non enzymatique	26
2.2 Mécanismes enzymatique	28
3-La résistance d' <i>E. coli</i> aux β -lactamines dans les hôpitaux algériens	38
3.1 Les β -lactamases à spectre étendu BLSE	38
3.2 Les céphalosporinases	38

3.3 Les Carbapénèmases.....	38
Conclusion	42
Références	43

Liste des abréviations

- 7-ACA** : L'acide 7-aminocéphalosporanique
- ABC** : ATP-Binding Cassette
- AC** : Acide clavulanique
- AE** : Attachement / Effacement
- Ag** : Antigène
- AmpC** : β -lactamases de classe C ou céphalosporinases
- ATP** : Adénosine TriPhosphates
- BLSE** : Les β -lactamases à spectre étendu
- C3G** : Céphalosporines de troisième génération
- CTX-M** : Cefotaximase – Munich
- E. coli** : Escherichia coli
- E. pré** : Espace périplasmique
- ECAD** : *Escherichia coli* à Adhérence Diffuse
- ECEA** : *Escherichia coli* Entéro-Agrégats
- ECEI** : *Escherichia coli* EntéroInvasive
- ECEP** : *Escherichia coli* EntéroPathogène
- ECEP** : *Escherichia coli* UroPathogène
- ECET** : *Escherichia coli* EntéroToxinogène
- ECMN** : *Escherichia coli* à l'origine de Méningites Néonatales
- EDTA** : Acide Ethylènediamine Tétracétique
- EHEC** : *Escherichia coli* EntéroHémorragique
- LPS** : Lipopolysaccharides
- LS** : Thermolabile
- MSF** : Major Facilitation Superfamily

PG : Peptidoglycane

PLP : Protéines Liant la Pénicilline

SHV : Sulfhydrile variable

SMR : Small Multidrug Résistance

ST : Thermostable

TEM : Temoneira

TZB : Tazobactam

UFC : Unité Formant Colonie

β -lactamines : Bétalactamines

Liste des figures

Figure 1 : Entérobactérie sur un milieu nutritif	3
Figure 2 : Les types d'antigènes des entérobactéries et leur localisation	4
Figure 3 : <i>E. coli</i> sous microscope électronique	5
Figure 4 : <i>E. coli</i> après coloration de Gram.....	6
Figure 5 : <i>E. coli</i> sur différents types des milieux	7
Figure 6 : Galerie api 20E additionnée des réactifs pour identifier les entérobactéries.	8
Figure 7 : Sites de colonisation des <i>Escherichia coli</i> pathogènes	10
Figure 8 : Structure générale des β -lactamines en rouge noyau β -lactame	14
Figure 9 : Comparatif entre pénicillines et céphalosporines	16
Figure 10 : Principales structures des β -lactamines	18
Figure 11 : Mode d'action des β -lactamines	20
Figure 12 : Représentation schématique de la paroi à Gram positif et à Gram négatif.....	21
Figure 13 : Structure schématique du peptidoglycane.....	22
Figure 14 : Schéma représentatif de la modification de PLP.....	26
Figure 15 : Structure des systèmes d'efflux actif.....	27
Figure 16 : Structure des canaux protéiques (porines) modifié.....	28
Figure 17 : Mécanisme d'hydrolyse d'un β -lactamine par une β -lactamase.....	28

Liste des tableaux

Tableau 1 : La classification des entérobactéries	4
Tableau 2 : classification d' <i>E. coli</i> Selon le Bergey's manual 2012	5
Tableau 3 : les caractères biochimiques d' <i>E. coli</i>	8
Tableau 4 : Pathovars d' <i>E. coli</i> , leurs symptômes et facteurs de virulence	11
Tableau 5 : Protéines liant la pénicilline intervenant dans la synthèse du peptidoglycane chez <i>E. coli</i>	24
Tableau 6 : Classification des β -lactamases selon Bush et <i>al.</i> et Ambler	31
Tableau 7 : Découverte et origine des BLSE	33
Tableau 8 : Les Différentes types de β -lactamases décrites chez <i>E. coli</i> dans les hôpitaux algériens.....	40

Résumé

Escherichia coli est un pathogène opportuniste, à fort potentiel épidémique, fréquemment impliqué dans les infections nosocomiales et communautaire. L'augmentation et la dissémination de la résistance aux antibiotiques, en particulier les β -lactamines, chez cette espèce, représente un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale. L'objectif de cette étude est de faire le point sur les différents mécanismes de résistance aux β -lactamines identifiées chez *E. coli* dans les hôpitaux algérien.

Les β -lactamines sont les antibiotiques les plus utilisés pour le traitement de diverses infections bactériennes. L'importance de leur utilisation et leur popularité est principalement liée à la grande variété de leur mode d'administration et leur large spectre d'activité antibactérienne associée à une action bactéricide. Elles sont classées en différents sous-groupes selon la structure du noyau de base. *E. coli* a développée différents mécanismes pour contrecarrer l'action des β -lactamines. La production de β -lactamases est le mécanisme le plus répondeu, parmi ces enzymes les céphalosporinases, les carbapénèmases et les BLSE, capables d'hydrolyser la majorité des β -lactamines. En Algérie, plusieurs types de β -lactamases ont été identifiés chez différentes espèces appartenant à la famille des entérobactéries. Parmi les enzymes les plus importantes détectées dans les hôpitaux Algérien chez *E. coli*, nous avons des BLSE de type CTX-M-15 et CTX-M14, des céphalosporinases de type CMY et des carbapénèmases de type NDM-5 et OXA-48.

Mots clés : *E. coli*, résistances aux β -lactamines, β -lactamases, Algérie.

Abstract

Escherichia coli is an opportunistic pathogen with high epidemic potential, frequently implicated in nosocomial and community-acquired infections. The increase and dissemination of antibiotic resistance, particularly β -lactam resistance, in this species is a major public health problem worldwide. The aim of this study is to review the different mechanisms of β -lactam resistance identified in *E. coli* in Algerian hospitals.

β -lactams are the most widely used antibiotics for the treatment of various bacterial infections. The importance of their use and popularity is mainly related to their wide variety of administration and their broad spectrum of antibacterial activity associated with bactericidal action. They are classified into different subgroups according to the structure of the basic nucleus. *E. coli* has developed different mechanisms to counteract the action of β -lactams. The production of β -lactamases is the most important mechanism; among these enzymes are cephalosporinases, carbapenemases and ESBLs, capable of hydrolyzing the majority of β -lactams. In Algeria, several types of β -lactamases have been identified in different species belonging to the *Enterobacteriaceae* family. Among the most important enzymes detected in Algerian hospitals in *E. coli*, we have CTX-M-15 and CTX-M14 ESBLs, CMY cephalosporinases and NDM-5 and OXA-48 carbapenemases.

Key words: *E. coli*, β -lactam resistance, β -lactamases, Algeria.

ملخص :

تعتبر بكتيريا *Escherichia coli* (*E. Coli*) ممرض انتهازى ذو احتمالية وباء عالية وغالبا ما يكون مسؤول عن الالتهابات المكتسبة في المستشفيات والمجتمع. تمثل زيادة المقاومة للمضادات الحيوية وخاصة البيتاكتام مشكلة صحية عامة عالمية كبرى. والهدف من هذه الدراسة هو تقييم الآليات المختلفة لمقاومة البيتاكتام عند *E.coli* في المستشفيات الجزائرية.

تعد البيتاكتامين من المضادات الحيوية الأكثر استخداما لعلاج الالتهابات البكتيرية المختلفة. ترتبط أهمية استخدامها وشعبيتها بشكل أساسي بالتنوع الكبير لطريقة إدارتها لمجموعة واسعة من النشاط المضاد للبكتيريا المرتبط بعمل مبيد للجراثيم، يتم تصنيفها إلى مجموعات فرعية مختلفة وفقا لبنية النواة الأساسية. طورت *E.coli* آليات مختلفة لمقاومة عمل البيتاكتامين. إن إنتاج البيتاكتاماز هو الآلية الأكثر انتشارا، من بين هذه الإنزيمات السيفالوسبوريناز، الكاربابيناماز والبيتاكتاماز ذو الطيف الواسع (BLSE) القادر على إمهاة معظم البيتاكتامين

في الجزائر هناك العديد من إنزيمات البيتاكتاماز المكتشفة عند *Enterobacteriaceae*، من بين اهم الانزيمات المكتشفة في المستشفيات الجزائرية عند *E. coli* لدينا BLSE من نوع CTX-M-15,CTX-M-14 والسيفالوسبوريناز من نوع CMY والكاربابينيماز من نوع NDM-5, OXA-48.

الكلمات المفتاحية: *E. coli*، مقاومة البيتاكتامين، البيتاكتاماز، الجزائر.

Introduction

Introduction

Escherichia coli est une bactérie à Gram négatif que l'on retrouve partout dans le sol, dans l'eau, mais surtout c'est une résidente habituelle du tractus gastro-intestinal. En dépit de son image de bactérie communautaire, *E. coli* représente la première cause des infections intestinales et extra-intestinales dans plusieurs pays (Ayad, 2017).

Comme toute autre entérobactérie, *E. coli* est devenue de plus en plus résistante à l'action de nombreux antibiotiques, y compris aux β -lactamines, qui représentent la principale famille d'antibiotiques utilisés dans le traitement de différents types d'infections. Cette résistance est le résultat de l'utilisation abusive et inappropriée de ces molécules en médecine humaine et animale. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a reconnu que la résistance bactérienne aux antibiotiques est un grave problème de santé publique mondial qui progresse très rapidement (Mangin, 2016).

Plusieurs mécanismes peuvent être à l'origine de la résistance d'*E. coli* aux β -lactamines, comme l'imperméabilité, le phénomène d'efflux et la modification des protéines liant les pénicillines (PLP). Cependant, l'hydrolyse des β -lactamines par des enzymes de type β -lactamases, comme les β -lactamases à spectre étendus (BLSE) (exemple : CTX-M-15, CTX-M-14), les céphalosporinases (exemple : CMY-2) et les carbapénémases (exemple : NDM, VIM, OXA-48) reste le mécanisme dominant.

L'objectif général de cette étude est de faire le point sur l'état actuel de la résistance aux β -lactamines chez les souches d'*E. coli* isolées dans les différents hôpitaux Algériens.

Chapitre I : *Escherichia coli*

Chapitre I : *Escherichia coli*

1-Généralité sur les entérobactéries

Les entérobactéries sont des bactéries ubiquitaires retrouvées partout, dans le sol, l'eau et dans d'autres habitats. Elles vivent aussi dans la cavité buccale, dans les voies respiratoires supérieures et dans les organes génitaux. Cependant, la majorité des espèces de cette famille sont retrouvées dans les tubes digestifs de l'homme et des animaux (Fauchère et Avril, 2002).

Certaines espèces sont des pathogènes obligatoires pouvant provoquer des maladies, d'autres sont des opportunistes, elles ne sont pathogènes qu'en quantité très importante sur fond d'immunodépression, et sont plus impliquées en pathologie humaine infectieuse et responsable d'infection nosocomiale surtout d'infection urinaire, de bactériémies, de méningites ou de suppurations diverses. (Avril et *al.*, 2000).

La famille des entérobactéries est très hétérogène, elle contient environ 30 genres et plus de 100 espèces. Les espèces appartenant à cette famille ont sept caractéristiques en commun, à savoir :
Ce sont des bacilles à Gram négatif (2à3microns de long sur 0.4 à 0.6 microns de large)

- Elles fermentent le glucose avec ou sans production de gaz
- Elles réduisent les nitrates en nitrites
- Oxydase négative
- Elles poussent sur milieux ordinaires (bactéries non exigeantes)
- Ce sont des aérobies-anaérobies facultatifs
- Elles sont soit immobiles ou mobiles par ciliature péritriche (Ndiay, 2005).

2-Caractères bactériologiques des entérobactéries

2.1. Caractères cultureux

La croissance des entérobactéries est plus facile dans les milieux ordinaires. Elles ont une température optimale de croissance de 37 °C et un pH optimum de 5.5-8. Le temps d'incubation est généralement, de 24 heures. Les colonies sont lisses et régulières (Figure 1) (Bakhoum, 2004 ; Joly et Reynaud, 2002).



Figure 1 : Entérobactérie sur un milieu nutritif (laboratoire de microbiologie, institue de Pasteur de M'sila, 2021).

2.2. *Caractères biochimiques*

Pour identifier les entérobactéries, on utilise des tests biochimiques qui étudient :

- ✚ La présence d'enzymes (décarboxylases, désaminases,...etc.)
- ✚ Présence d'uréase
- ✚ La capacité d'utiliser le citrate comme seule source de carbone
- ✚ Production d'indole
- ✚ Dégradation du tryptophane
- ✚ La production d'hydrogène sulfuré ou la formation de gaz
- ✚ La fermentation des sucres (glucose, lactose, saccharose,...etc.)(Achi et Lalouatni, 2018).

2.3. *Caractères antigéniques*

Plusieurs types d'antigènes peuvent être présents chez les entérobactéries (figure 2), à savoir :

Les antigènes de paroi appelés aussi antigènes O (somatique) ; les antigènes de surface tel que les adhèsines qui sont de nature protéique, portés par des pili communs (encore appelés fimbriae) ; Les antigènes d'enveloppe ou antigènes K (capsulaire) ; et enfin les antigènes H (flagellaire) qui ne sont présents que chez les souches mobiles (Khayar, 2011).

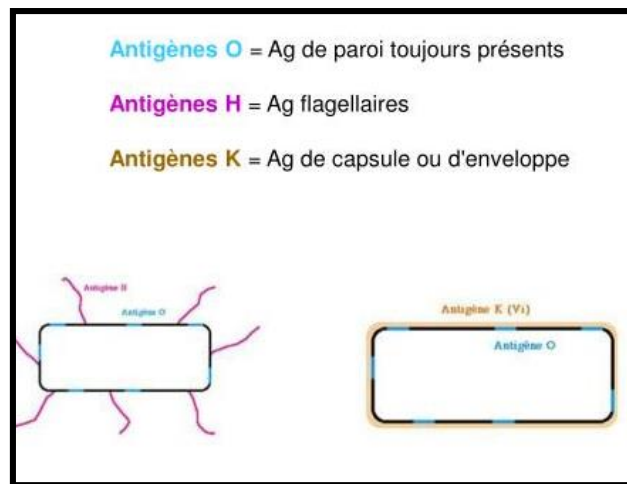


Figure 2 : Les types d'antigènes des entérobactéries et leur localisation
(<https://image3.slideserve.com/6356178/slide4-n.jpg>).

3-Classification des entérobactéries

Les entérobactéries sont classées comme suit (Tableau 1) :

Tableau 1 : La classification des entérobactéries :

Rangs taxonomiques	Classification
Domaine	Bacteria
Embranchement	Proteobacteria
Classe	Gammaproteobacteria
Order	Enterobacterales
Famille	Enterobacteriaceae

4-*Escherichia coli* :

4.1. Historique et l'habitat

En 1885, un médecin allemand du nom de Theodore Escherich a identifié pour la première fois la bactérie *Escherichia coli* dans des selles de nourrissons, en inventant le terme *Bacterium coli* commune (Mainil, 2003). Castellani et Chambers lui ont donné son nom actuel, en 1919. Depuis lors, *E. coli* est devenu la bactérie la plus étudiée (Ayad, 2017). En termes d'habitat, *E. coli* est abondante dans la flore commensale, notamment dans le tube digestif. Elle est également très répandue à l'environnement, tels que l'eau, le sol, et la nourriture (Baraduc et *al.*, 2000).

Le nom commun colibacille attribué à *E. coli* est une contraction du cœlon Bacille qui fait référence à sa localisation dans le tube (Figure 3). Cette bactérie est l'espèce dominante de la flore intestinale aérobie (10^7 à 10^8 UFC/g de selle chez l'adulte). Elle peut devenir pathogène si les défenses de l'hôte se trouvent affaiblies ou si elle acquiert des facteurs de virulence particuliers (Nauciel et Vildé, 2005).



Figure 3 : *E. coli* sous microscope électronique (Vilalta, 2018)

4.2. Classification

E. coli est classée comme suit (Tableau 2) :

Tableau 2 : classification d'*E. coli* Selon le Bergey's manual 2012 :

Règne	Bacteria
Embranchement	Proteobacteria
Classe	Gammaproteobacteria
Ordre	Enterobacteriales
Genre	Escherichia
Espèce	<i>Escherichia coli</i>

4.3. Caractères bactériologiques d'identification

4.3.1. Caractères morphologiques

E. coli est un bacille à Gram négatif, de forme bâtonnet droit et à extrémités arrondies (figure 4), mesurant de 2 à 4 μm de long sur 0,4 à 0,6 μm de large, mobile grâce à une ciliature péritriche, non sporulée mais parfois capsulée, leur présence soit isolées ou en courte chaînette, et de temps en temps sous forme de très longs filaments (Costerton, 1981).



Figure 4 : *E. coli* après coloration de Gram (Veysièrè, 2019)

4.3.2. Caractères cultureux

E. coli est un germe aéro-anaérobie facultative, non exigeant (culture facile sur milieu ordinaire), se développant à 37 °C pendant 24 heures.

- Sur les milieux gélosés, *E. coli* donne des colonies rondes, lisses, sèches, ombiliquées à bords réguliers brillants et de couleur blanchâtre ou légèrement jaunâtre lisse (S) ou rugueuse (R) ou parfois muqueuses, de 2 à 3mm de diamètre.
- Sur milieu EMB elle donne des colonies d'un violet foncé avec éclat métallique verdâtre.
- Sur milieu Hektoen des colonies saumon.
- Sur gélose au sang : colonies rondes, translucides parfois hémolytiques non pigmentées.
- Sur milieu Mac Conkey, les colonies d'*E. coli* lactose positives sont de forme plate en couleur rose rougeâtre, avec un aspect sec et généralement entourées d'une zone rose plus foncée des selles biliaires précipitées. Par contre, les colonies de *E. coli* lactose négatives sont incolores (Haouzi, 2013).

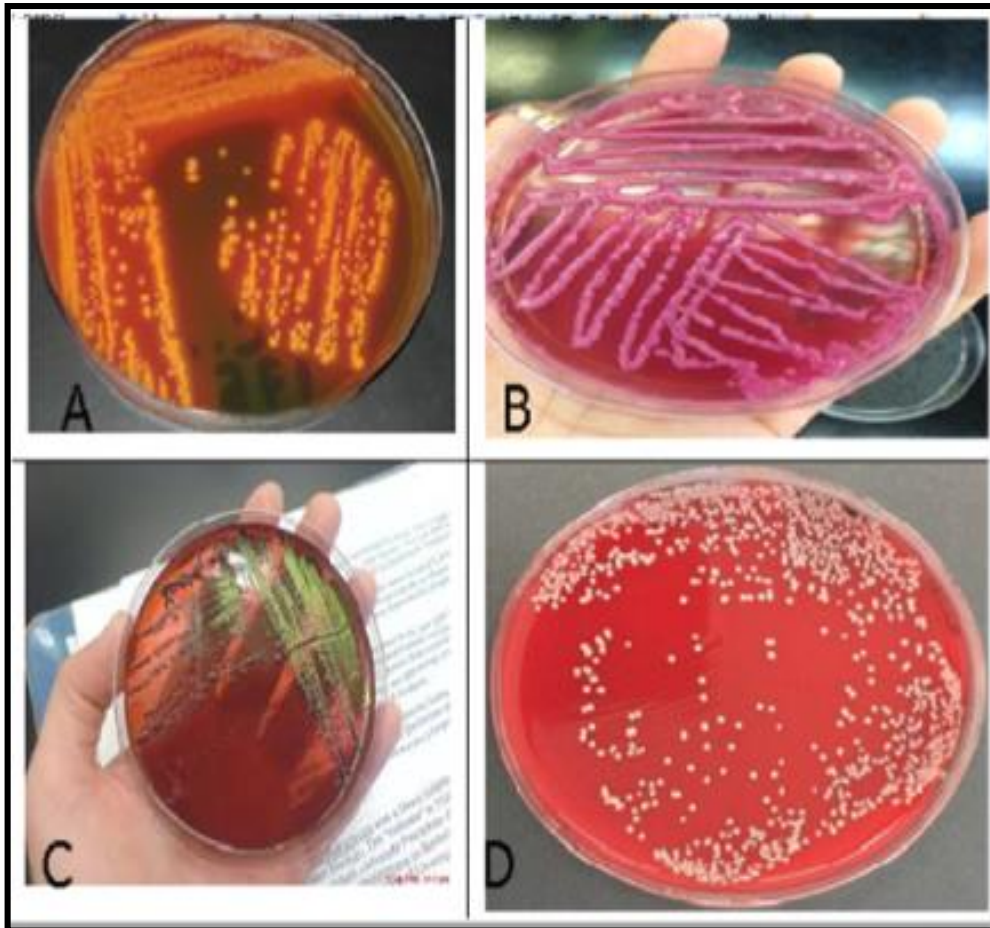


Figure 5: *E. coli* sur différents types des milieux (microbiologiemedicale.fr)

A : Hektoen ; B : Mac Conkey ; C : EMB ; D : gélose au sang

4.3.3. Caractères biochimiques

E. coli a des caractères biochimiques spécifiques, le tableau suivant résume ces principaux caractères (Tableau 3) :

Tableau 3 : les caractères biochimiques d'*E. coli* (Avril et al., 2000 ; Flaudrois, 2004)

Caractéristiques	Bactérie <i>E. coli</i>
oxydase	-
Rouge de méthyle	+
Voges-proskaure	-
Production d'indole	+ (généralement présent)
Utilisation de citrate	-
Production de H ₂ S	-
uréase	-
β-galactosidase	+ (généralement présent)
Gaz à partir de glucose	+
Acide à partir de lactose	+
Phénylalanine désaminase	-
Lysine décarboxylase	+ (généralement présent)
Ornithine décarboxylase	+ (généralement présent)
Tryptophane désaminase	-
Mobilité	Ciliature péritriche
Liquéfaction de la gélatine (22°C)	-
ONPG	+



Figure 6 : Galerie api 20E additionnée des réactifs pour identifier les entérobactéries. La galerie montre une souche d'*E. coli* isolée au laboratoire de microbiologie, institue de Pasteur de M'sila

4.3.4. Caractères antigéniques

E. coli possède trois variétés d'antigènes O, H, K :

- Antigène somatique O associés aux lipopolysaccharides de la paroi : Il existe environ 160 antigènes O différents.
- L'antigène flagellaire H : protéiques, dont l'identification des *E. coli* permet de déterminer le sérotype de ces souches, on en connaît 52 types, et ils ne sont présents que chez les souches mobiles.
- Antigènes de surface ou d'enveloppe K : de nature polysaccharidique et sont inégalement répartis dans l'espèce. Il existe 3 types d'antigènes K de surface L, A et B (Mehdi, 2008) :
 - a. L'antigène L : d'enveloppe thermolabile, le chauffage provoque une perte du pouvoir antigénique, du pouvoir de fixer les anticorps et du pouvoir de masquer l'antigène O.
 - b. L'antigène A : c'est un antigène capsulaire. L'Ag A est très thermostable (il faut un autoclavage pour le détruire).
 - c. L'antigène B : d'enveloppe ou de surface, thermolabile (Haouzi, 2013).

5-Pouvoir pathogène

Certaines souches d'*E. coli* peuvent être virulentes et provoquent plusieurs infections avec différents signes clinique (Figure 07), pouvant être mortelles dans certains cas à l'absence du traitement.

Il y a deux groupes d'*E. coli* pathogènes :

- ❖ *E. coli* à l'origine de pathologies intestinales (diarrhéiques) ou entériques sont responsables de gastro entérites infantiles ou des diarrhées des voyageurs.
- ❖ *E. coli* à l'origine de pathologies extra-intestinales (urinaire, néonatale méningite, péritonites,...etc.) (Avril et *al.*, 2000).

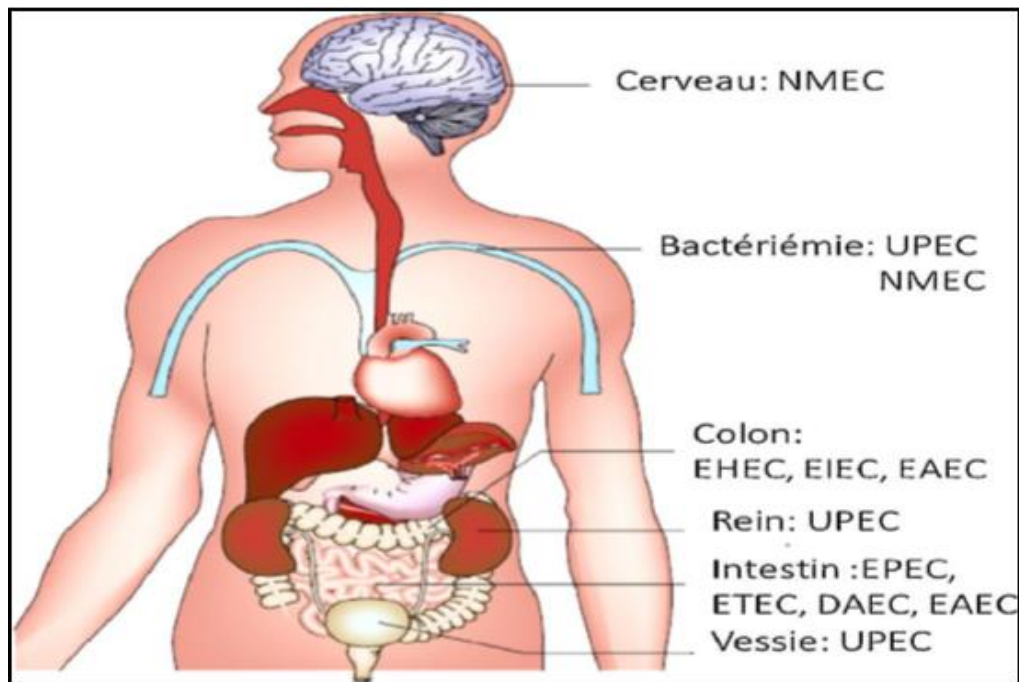


Figure 7 : Sites de colonisation des *Escherichia coli* pathogènes (Nabti, 2020).

- ETEC : *E. coli* entérotoxigène / EPEC : *E. coli* entéro-pathogène
- DAEC : *E. coli* à adhésion diffuse/ EHEC : *E. coli* entérohémorragique
- EIEC : *E. coli* entéroinvasive/ UPEC : *E. coli* uropathogène
- NMEC : *E. coli* à l'origine de méningites néonatales
- EAEC : *E. coli* entéroaggrégative

5.1. Les infections intestinales

Les *E. coli* qui sont à l'origine de maladies intestinales ont en commun la capacité de se multiplier dans l'intestin de leurs hôtes. Elles sont reconnues comme des agents responsables de gastro-entérites avec syndrome diarrhéique d'allure banal ou diarrhée sanglante ou diarrhée cholériforme d'origine alimentaire ou hydrique (Ayad, 2017 ; Achi et Lalouatni, 2018).

Il existe six pathovars d'*E. coli* qui est responsables de diarrhées (Tableau 04) :

- ✚ *E. coli* Entérotoxigène (ETEC) : responsables de diarrhées liquidiennes cholériformes (Denis *et al.*, 2007).
- ✚ *E. coli* Entéro-pathogène (EPEC) : responsables de gastro-entérites infantiles. Parfois responsable d'épidémie en milieu pédiatrique. En cas d'absence de traitement, elle peut être mortelle
- ✚ *E. coli* à adhérence diffuse (ADEC) : responsables de diarrhées. Elles adhèrent de façon diffuse aux cellules intestinales, par l'intermédiaire de fimbriae.

- ✚ *E. coli* Entéro-hémorragiques (EHEC) : responsables de diarrhée hémorragique. Elles adhèrent fortement à la cellule intestinale et libérant des toxines.
- ✚ *E. coli* Entéro-invasives (EIEC) : provoquent des syndromes dysentériques (diarrhées mucopurulentes et sanglantes)
- ✚ *E. coli* Entéroaggrégative (EAEC) : responsables de diarrhées infantiles aiguës. Ce sont des souches qui s'adhèrent aux cellules intestinales en formant des agrégats. (Francisco et al., 2014)

Tableau 4: Pathovars d'*E. coli*, leurs symptômes et facteurs de virulence

Pathovars d' <i>E. coli</i>	Symptômes cliniques	Facteurs de virulence
<i>E. coli</i> Entérotoxigène (ETEC)	diarrhées aqueuse aigue (chez les enfants moins de 3 ans et les voyageurs).	Adhésines Entéro-toxines LT et ST
<i>E. coli</i> Entéro-pathogène (EPEC)	gastro-entérites infantiles	Lésions d'attachement/effacement (AE)
<i>E. coli</i> à adhérence diffuse (ADEC)	Diarrhées (enfant entre 2 à 6 ans)	Adhésion diffuse sur cellules épithéliales Hep-2
<i>E. coli</i> Entéro- hémorragiques (EHEC)	diarrhée hémorragique syndrome hémolytique et urémique SHU	Shiga-like toxin Facteur d'AE
<i>E. coli</i> Entéro-invasives (EIEC)	diarrhées mucopurulentes et sanglantes	Pouvoir invasif
<i>E. coli</i> Entéroaggrégative (EAEC)	diarrhées infantiles aiguës	EAST-1 : entéroaggrégative <i>E. coli</i> heat stable entéro- toxine

5.2. Les infections extra-intestinales

5.2.1. Infections urinaires

Ce groupe comprend les *E. coli* uropathogènes (UPEC) responsables des infections urinaires, qui sont les infections extra-intestinales à *E. coli* (Kaper et al., 2004 ; Benjamin, 2014).

5.2.2. Septicémies

Dans ce type d'infection, les bactéries sont présentes dans le sang et diffusent dans divers tissus. Les SEPEC excrètent des endotoxines provoquant ainsi un choc septique. Par ailleurs, les septicémies à *E. coli* ne touchent pas uniquement les humains, on les retrouve également en élevage aviaire ainsi que dans la filière ovine où ils constituent une cause majeure de mortalité chez les agneaux (Gardette, 2020)

5.2.3. Méningites néonatales

E. coli est la deuxième cause de méningite néonatale après les streptocoques du groupe B (taux de mortalité élevés de l'ordre de 20% et 29%, respectivement). La date de survenue de ce type de méningites situe entre la naissance et le 28ème jour, quel que soit le germe responsable.

Les facteurs de virulence associés à la capacité de ces souches d'*E. coli* à provoquer une méningite néonatale sont liés à des protéines membranaires extérieures (antigène capsulaire K1, protéine OmpA), Adhésines et l'invasion (Vilalta, 2018).

6-Facteurs de virulences

6.1. Capsule : de nature polysaccharidique .Ce sont les *E. coli* de type K1 qui sont responsables de la majorité des infections néonatales.

6.2. Adhésines : de nature protéique, et elles peuvent induire une adhésion à des globules rouges ou à des cellules épithéliales.

6.3. Toxines : Certaines souches peuvent produire une hémolysine, une entéro-toxine thermolabile (LT) ou thermostable (ST) ou bien une toxine analogue à la toxine de *Shigella dysenteriae*, la Shiga-like-toxine (Korichi et Makhloufi, 2013).

6.4. Systèmes de captation de fer : Les systèmes de défense naturelle capture le Fer pour qu'ils ne soient pas utilisables par les bactéries, la production des sidérophores fournissant aux bactéries le fer indispensable à leur multiplication et le conduisent vers leur membrane où il sera capturé.

Chapitre II : Les β -lactamines

Chapitre II : Les β -lactamines

1-Généralités sur les antibiotiques :

Le terme « antibiotique » fut proposé en 1991 par Waksman pour désigner toute substance chimique produite par un microorganisme et capable d'inhiber le développement ou de détruire d'autres microorganisme (Ayad, 2016). Par la suite, cette notion s'est étendue aux substances semi-synthétiques ou même synthétiques ayant la même fonction (Nauciel et Vildé, 2005).

Les antibiotiques sont classés sur la base de leur structure chimique qui conditionne leurs principales propriétés bactériologiques (mode d'action, mécanisme de résistance, spectre), pharmacologique (mode d'admission, diffusion, élimination) et toxicologiques (effets indésirables et contre-indications). Ils sont également classés selon leurs sites d'action.

Les principales familles d'antibiotique présentant un intérêt thérapeutique contre les entérobactéries, y compris *E. coli*, sont les β -lactamines, les aminosides et les quinolones (Ayad, 2016).

2-Les β -lactamines :

La famille des β -lactamines est la famille d'antibiotique la plus importante, aussi bien par le nombre et la diversité des molécules utilisables que par leur indication en thérapeutique et en prophylaxie des infections bactériennes. Cette famille d'antibiotiques qui contient les pénicillines, les céphalosporines, les carbapénèmes et les monobactames, est caractérisée par la présence constante du cycle bêtalactame (Figure10) associé à des cycles et des chaînes latérales variables qui expliquent les propriétés pharmacocinétiques et le spectre d'activité des différents produits.

L'importance de leur utilisation et leur popularité est principalement liée à la grande variété de leur modes d'administration, leur large spectre d'activité antibactérienne associée à une action bactéricide, une bonne diffusion tissulaire, une bonne tolérance et un faible nombre d'interactions médicamenteuses (Cavallo et al., 2004).

3-Structure et classification :

La famille des β -lactamines comprend un grand nombre de molécules, ayant en commun un cycle β -lactame indispensable à l'activité antibiotique (Figure 8). La majorité des β -lactamines, dont le représentant le plus ancien est la pénicilline G, sont maintenant obtenus par hémisynthèse. Les β -lactamines, qu'elles soient naturelles ou produites par hémisynthèse sont classées en fonction de la nature du noyau entrant dans leur structure de base (Cavallo et al., 2004).

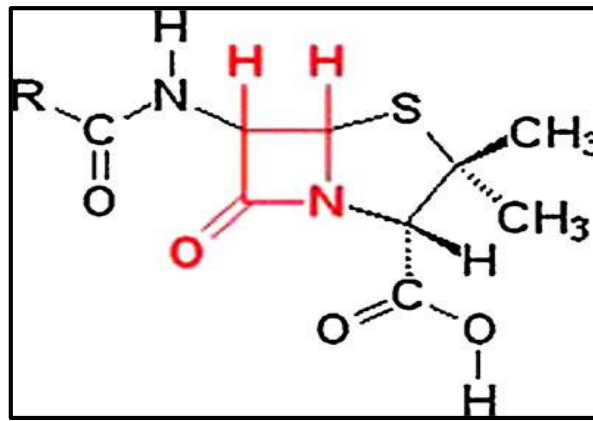


Figure 8 : Structure générale des β -lactamines en rouge noyau β -lactame (Ruppé, 2010)

3.1. Les pénames (pénicillines) :

Les pénicillines, également appelées pénames, les molécules de ce groupe comportent un noyau thiazolidine à côté du cycle β -lactame (figure 9 et 10).

Ce groupe renferme plusieurs sous-groupes qui diffèrent par leur structure et leur spectre d'activité :

- **Les phénoxygénicillines et analogues de la pénicilline G** : est essentiellement efficace sur *Corynebacterium diphtheriae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.

- **La méthicilline et les isoxazolypénicillines (oxacilline et cloxacilline)** : ils sont actifs sur les infections à staphylocoque producteurs de β -lactamases, leur spectre peut inclure aussi les streptocoques.

- **Les aminopénicillines (ampicilline et amoxicilline)** : se caractérisent par un spectre plus large, touchant les bactéries à Gram positif

- **Les carboxypénicillines (ticarcilline)** : s'étend à plusieurs germes à Gram négatif, ils sont actifs sur *pseudomonas aeruginosa*, *proteus* et *Enterobacter*.

- **Les acyluréidopénicillines (pipéracilline)** : ils sont actif sur les aérobies à Gram + comme *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes* et aérobies à Gram- comme *Enterobacter*, *Escherichia coli*

- **Les amidinopénicillines (pivmécillinam)** : se caractérise par un spectre étroit, limité à certaines entérobactéries des voies urinaires.

- **Les pénicillines sulfonées (tazobactam et sulbactam)** : ayant une activité antibactérienne propre à de fortes concentrations, ce sont surtout des inhibiteurs de β -lactamases

- **Les méthoxycarboxypénicillines (témocilline)** : ayant une activité ciblée sur les bactéries à Gram négatifs, qui possède une grande stabilité vis-à-vis des pénicillinases avec une activité sur les Entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (BLSE) (Buxeraud et Faure, 2020).

D'autres β -lactamines ont un noyau qui dérive du noyau pénème par substitution du soufre en position 1 :

- La substitution du soufre en position 1 du noyau pénème par un oxygène est à l'origine du noyau clavame ; l'acide clavulanique est la seule molécule naturelle actuellement commercialisée dans ce groupe
- La substitution du soufre en position 1 du noyau pénème par un atome de carbone est à l'origine du noyau pénème ; les carbapénèmes les plus connus sont l'imipénème, le méropénème et l'ertapénème (Cavallo et *al.*, 2004).

3.2. Les carbapénèmes :

Les carbapénèmes se distinguent des pénicillines (pénams) par la présence d'un atome de carbone au lieu d'un soufre en position 1 et d'une liaison insaturée en C2-C3 (figure 10), aussi présente sur les céphalosporines. Les carbapénèmes sont très stables à l'hydrolyse de la plupart des β -lactamases grâce à la trans-orientation des atomes d'hydrogène en C5 et C6 et la présence d'une chaîne hydroxyéthyl en C6 au lieu de la chaîne acylamino des pénicillines et des céphalosporines (Wolff et *al.*, 2009).

3.3. Les céphalosporines :

Les céphalosporines sont dérivées de l'acide 7-aminocéphalosporanique qui possède un atome de carbone de plus que l'acide amino-6-pénicillanique (Ruppé, 2010). Le noyau des céphalosporines, l'acide 7-aminocéphalosporanique (7-ACA), est analogue au noyau des pénicillines, l'acide 6-aminopénicillanique. Dans le 7-ACA, le noyau β -lactame est fusionné à l'anneau dihydrothiazine formant le noyau céphame (figure 9 et 10). Les céphalosporines ont deux chaînes latérales dans deux positions différentes, la première en C7 (radicale R1) et la deuxième en C3 (radicale R2). Les modifications de ces radicaux ont conduit à une vaste famille d'antibiotiques pouvant varier dans leur spectre et leur durée d'action (Galera et *al.*, 2010).

Les céphalosporines peuvent être classées en cinq générations :

- **Les céphalosporines de première génération CIG :** (céfalotine, céfalexine) elles sont actives sur les cocci à Gram positif comme par exemple les streptocoques et les staphylocoques sensibles à la méthicilline et à quelques entérobactéries ne produisant pas de céphalosporinase inductible comme *E. coli*, *salmonelles*, *P. mirabilis* ou *klebsiella spp.* Elles ne sont pas stables à l'hydrolyse par les β -lactamases acquises.

- **Les céphalosporines de deuxième génération C2G :** (céfuroxime, cépfamandole) ont un spectre un peu élargi au sein des entérobactéries, avec des variations suivant les molécules.
- **Les céphalosporines de troisième génération C3G :** elles sont bien connues par un accroissement important de leur spectre antibactérien et par leur stabilité à la plupart des β -lactamases comme les pénicillines de type TEM ou les céphalosporinases chromosomiques des entérobactéries, de *P. aeruginosa* et *A. baumannii*. Cependant, en cas d'hyperproduction de la céphalosporinase chromosomique ou de production de β -lactamases à spectre élargi, ces céphalosporines sont inactivées. Elles sont par ailleurs moins efficaces sur les staphylocoques que les céphalosporines de première génération. Le céfotaxime, la ceftriaxone, la ceftazidime et le ceftizoxime sont des molécules disponibles par voie parentérale, et le céfixime, le cefpodoxime proxétile ou le céfotiam sont des molécules utilisées par voie orale.
- **Les céphalosporines de quatrième génération C4G :** elles ont un spectre étendu vers les cocci à Gram positif, une activité sur *P. aeruginosa* et une meilleure résistance à l'hydrolyse par les céphalosporinases hyperproduites. EX : céfépime et ceftiprome (Ruppé, 2010 ; Cavallo et al., 2004).
- **Les céphalosporines de cinquième génération C5G :** ce sont des céphalosporines anti SARM (*Staphylococcus aureus* méticillino-résistant)
- EX : ceftaroline et ceftibiprole (Nabti, 2020).

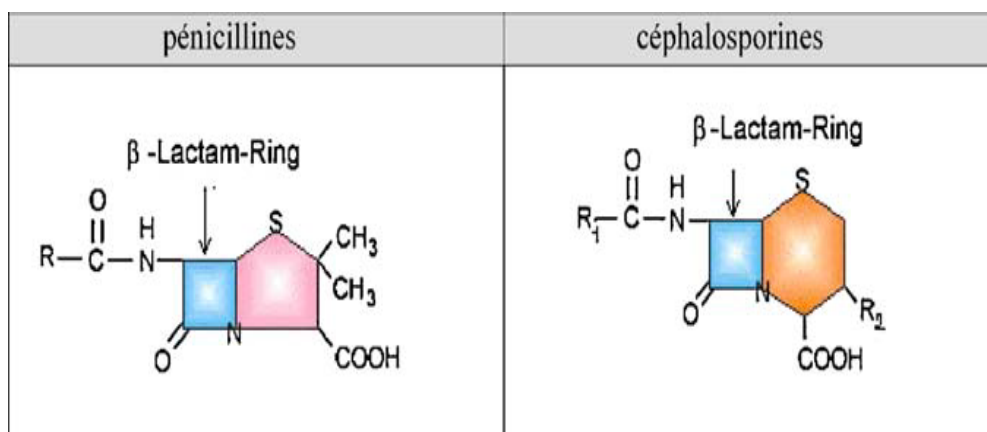


Figure 9 : Comparatif entre pénicillines et céphalosporines (Galera, 2010)

3.4. Les monobactames :

Leur noyau se caractérise par la présence du noyau monocyclique, azétidine, limité au cycle β -lactame (figure 10). Les premiers monobactames ont été isolés à partir de substances naturelles produites par certaines bactéries, mais, plus récemment, ces produits sont entièrement synthétiques. Seul l'aztréonam est à l'heure actuelle prescrit, il n'est actif que sur les bacilles à Gram négatif (Cavallo et *al.*, 2004 ; Ruppé, 2010). Une chaîne latérale aminothiazolyl lui confère une excellente activité contre les bactéries aérobies à Gram négatif, notamment contre les entérobactéries, avec une activité comparable à celle des céphalosporines de troisième génération, en raison de sa bonne stabilité contre des β -lactamases. Il n'a aucune activité sur les bacilles à Gram positif et les anaérobies (Cavallo et *al.*, 2004).

3.5. Les inhibiteurs de β -lactamases :

Il s'agit de l'acide clavulanique (clavame ou oxapénème), sulbactam et tazobactam. Le noyau clavame dérive du noyau pénème par le remplacement du soufre dans la position 1 avec un oxygène (figure 10). Le seul représentant actuellement utilisé est l'acide clavulanique, qui inhibe la majorité des β -lactamases de la classe A de Ambler en se fixant sur leurs sites actifs. L'acide clavulanique possède lui-même une activité antibactérienne, mais c'est surtout un inhibiteur progressif et irréversible de différentes β -lactamases de la classe A de Ambler (Cavallo et *al.*, 2004). L'acide clavulanique est utilisé en association avec l'amoxicilline dans l'Augmentin et la ticarcilline dans le claventin, alors que le tazobactam est utilisé avec la pipéracilline dans la tazocilline. L'acide clavulanique, le sulbactam et le tazobactam ont un spectre d'inhibition limité aux pénicillinases mais une nouvelle molécule, le NXL104, inhibe également les céphalosporinases. Ce nouveau inhibiteur devrait prochainement être commercialisé en association avec la ceftazidime (Ruppé, 2010).

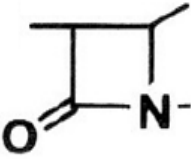
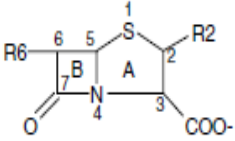
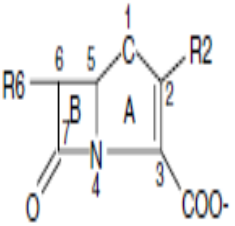
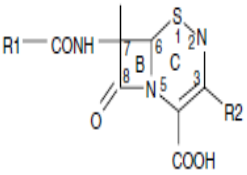
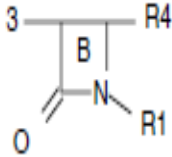
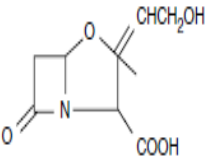
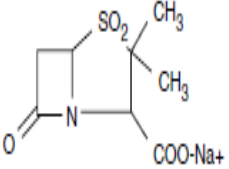
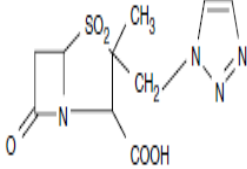
 <p>Cycle commun β-lactame</p>	 <p>Pénicillines (pénicillines)</p>	 <p>carbapénèmes</p>	 <p>Céphalosporines</p>
 <p>Monobactame</p>	 <p>Acide clavulanique</p>	 <p>Sulbactam</p>	 <p>Tazobactam</p>

Figure 10 : Principales structures des β -lactamines (Cavallo et *al.*, 2004).

4- Mécanisme d'action des β -lactamines :

Les β -lactamines constituent une famille d'antibiotiques très largement prescrite en clinique. Ces antibiotiques bloquent la synthèse du peptidoglycane, principal constituant de la paroi bactérienne par fixation préférentielle à diverses protéines liant les pénicillines (PLP/PBP), enzymes impliquées dans cette synthèse (figure11) (Philippon, 2013).

La présence d'une analogie structurale entre le noyau β -lactame et le dipeptide terminal D-alanine-D-alanine (substrat naturel des PLP) du pentapeptide constitutif du peptidoglycane favorise une fixation irréversible du cycle β -lactame sur le site actif (comportant une sérine) des enzymes cibles (transpeptidases et carboxypeptidases) présentes sur la membrane cytoplasmique. Cette fixation entraîne une ouverture du cycle β -lactame par rupture de la liaison amide et une acylation du site actif sérine avec formation d'un complexe pénicilloyl-enzyme covalent qui

aboutit à l'inactivation du site actif de l'enzyme, provoquant une inhibition de la synthèse du peptidoglycane et l'arrêt de la croissance bactérienne.

Les β -lactamines doivent répondre à un certain nombre de critères dans le but d'améliorer leur action antibiotique :

- Pouvoir pénétrer à travers la membrane externe et le peptidoglycane
- Traverser l'espace périplasmique sans être inactivées par les β -lactamases ou rejetées à l'extérieur par des systèmes de pompes d'efflux
- Se lier avec une affinité suffisante aux PLP présentes sur la membrane cytoplasmique ; cette liaison inhibant les transpeptidases, il en résulte un arrêt de la synthèse pariétale
- Provoquer l'intervention du système autolytique (muréine-hydrolases), responsable de la lyse ultérieure de la bactérie, d'où l'action bactéricide.

Le niveau de réalisation de ces différentes conditions permet de différencier les différents β -lactamines entre elles en termes d'activité (Cavallo et *al.*, 2004).

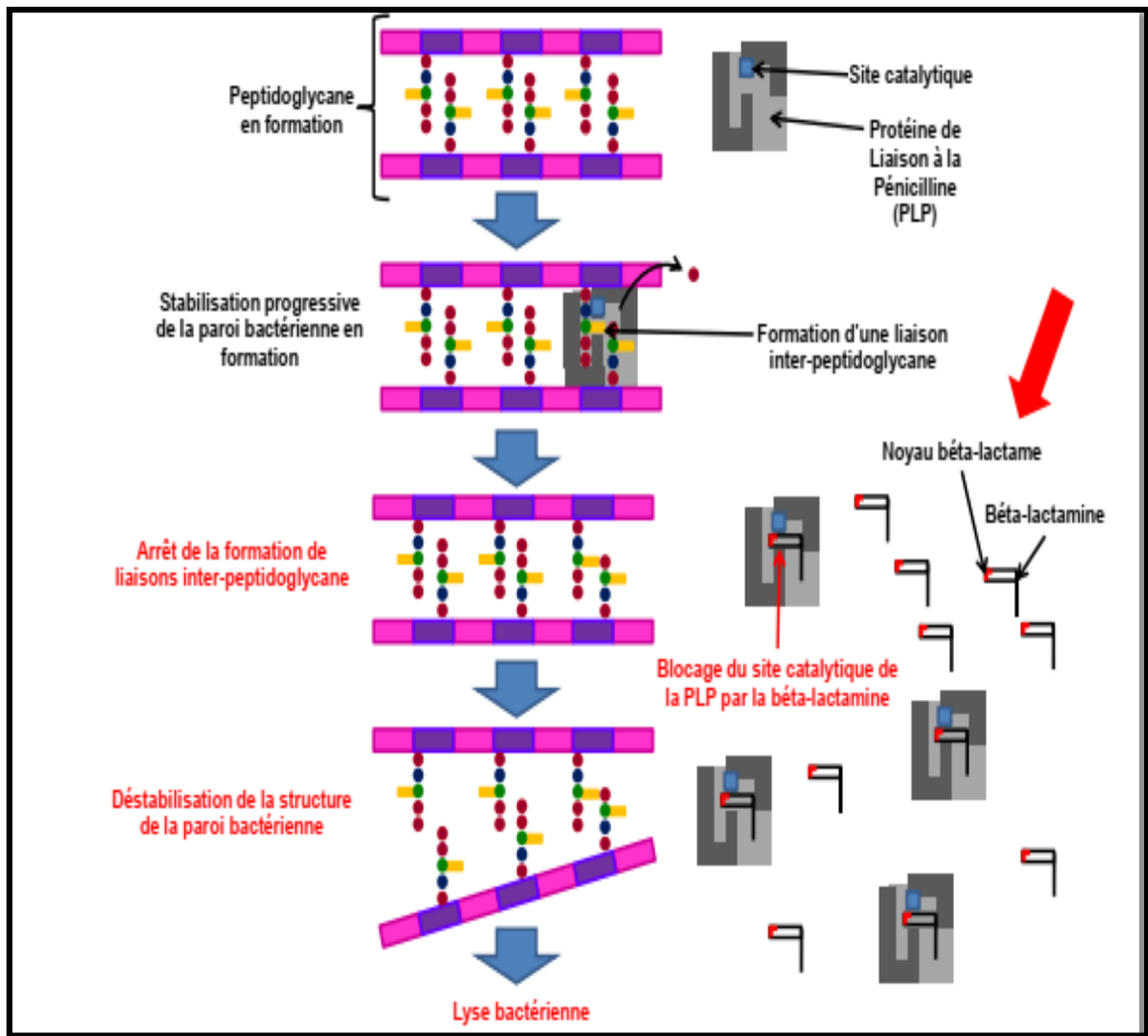


Figure 11 : Mode d'action des β -lactamines (Kara, 2019).

4.1. Paroi bactérienne :

La paroi est une enveloppe rigide qui recouvre la membrane cytoplasmique et assure l'intégrité cellulaire et la forme de la bactérie (cocci, bacilles, vibrions) en la protégeant contre les forces osmotiques et protéger la bactérie des agents extérieurs et d'assurer les échanges avec l'environnement. Selon si les bactéries sont Gram positif ou Gram négatif, la composition de la paroi diffère. Néanmoins dans les deux cas, le peptidoglycane, substance spécifique des cellules bactériennes, en est un constituant majeur.

- La paroi des bactéries à Gram positif (Figure 12) est principalement composée d'une couche épaisse, le peptidoglycane, qui vient au contact de la membrane cytoplasmique. Celui-ci peut être recouvert d'une couche polysaccharidique

- La paroi des bactéries à Gram négatif (Figure 12) ont un structure plus complexe il existe une membrane externe qui est distincte de la membrane interne cytoplasmique par un espace périplasmique qui contient le peptidoglycane (une ou deux feuilles), beaucoup moins épais que chez les bactéries à Gram positif. la membrane externe est formée d'une couche interne phospholipidique et d'une couche externe essentiellement composée de lipopolysaccharides (LPS). Parmi les protéines majeures qui la composent, la protéine OmpA et la lipoprotéines de Braun, accrochées au peptidoglycane sous-jacent participent au maintien de sa structure (Gutmann et Williamson, 1987).

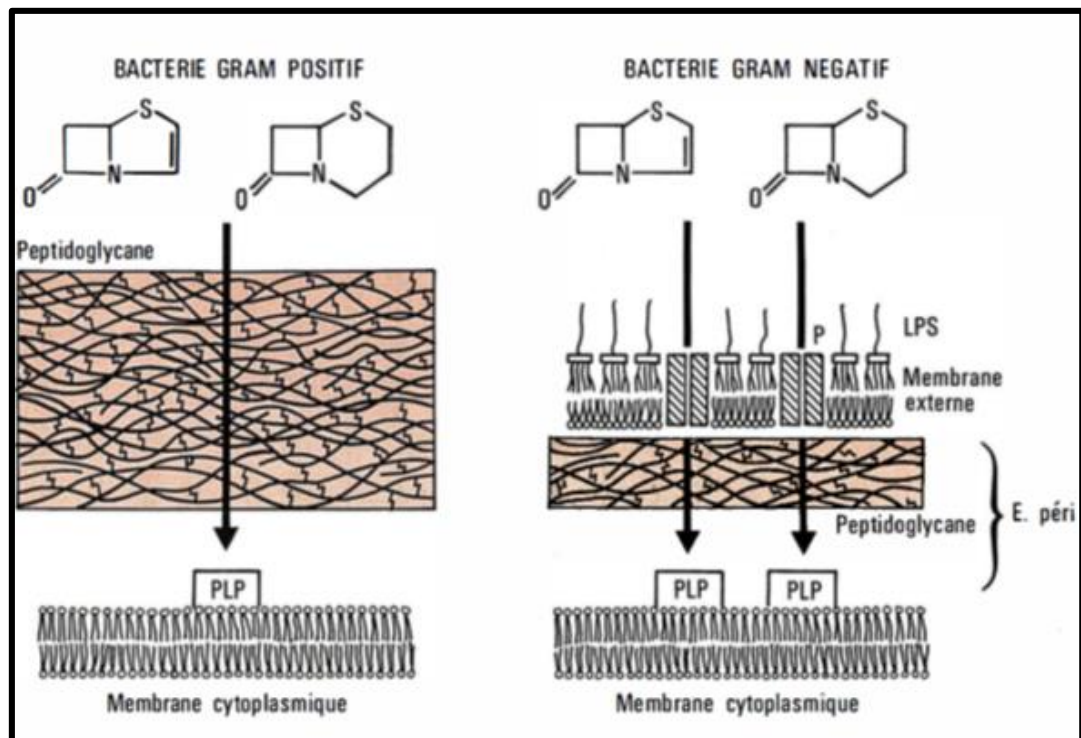


Figure 12 : Représentation schématique de la paroi à Gram positif et à Gram négatif (Woloch et Montange, 2018)

4.2. Peptidoglycane :

C'est une macromolécule réticulée, rigide et poreuse qui entoure complètement les bactéries, il est constitué de chaînes de glycanes formée de la succession alternée de deux sucres quasi identiques dérivant l'un de l'autre. Ces chaînes de glycanes sont reliées entre elles par des tetrapeptides qui sont accroches sur un des sucres d'une chaine d'un côté et à un tetrapeptide voisin d'un autre chaine de l'autre côté soit par une liaison directe, soit par l'intermédiaire d'un pont interpeptidique (Figure 13). Tous ces éléments assurent la réticulation de peptidoglycane (PG) et donc sa rigidité (Jehl, 2020).

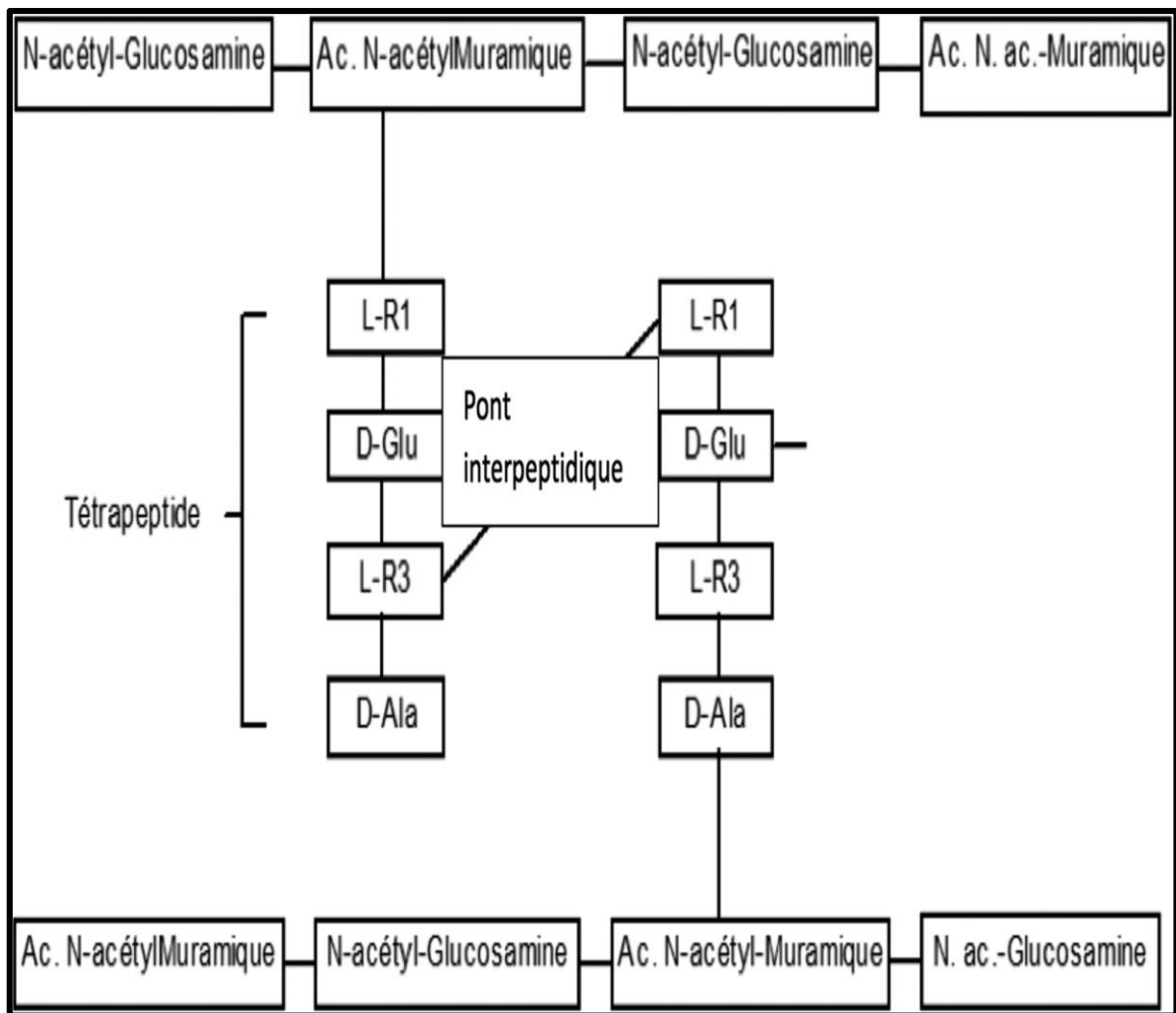


Figure 13 : Structure schématique du peptidoglycane (Jehl, 2020).

4.3. Pénétration des β -lactamines dans les bactéries :

Chez les bactéries à Gram positif, les béta-lactamines vont traverser librement le peptidoglycane dans le but de se lier à les protéines de liaison de la pénicilline (PLP), (Gutmann et Williamson, 1987). Chez les bactéries à Gram négatif, les β -lactamines doivent traverser la membrane externe pour atteindre la cible PLP. Cette membrane fonctionne comme une barrière hydrophobe et les β -lactamines, qui sont le plus souvent des molécules hydrophiles, vont traverser cette barrière essentiellement par la voie des porines. les porines représentent une très forte proportion des protéines transmembranaires de la membrane externe bactérienne (environ 10^5 chez *E. coli*) et jouent un rôle très important dans la pénétration des β -lactamines (Cavallo et *al.*, 2004).

4.4. Protéines de liaison à la pénicilline PLP :

Les PLP ont une activité transglycosylase. Transpeptidase et carboxypeptidase. Les transpeptidases et les carboxypeptidases fixent les β -lactamines en formant une liaison covalente

et stable. De ce fait si l'on utilise une β -lactamine radioactive. Les complexes enzymes-b β -lactamines (PLP) peuvent être mis en évidence et distingués des autres protéines de la membrane cytoplasmique par autoradiographie, cette technique a permis un réel progrès dans l'interprétation du rôle des différentes enzymes. Le nombre de PLP vraie d'un organisme à l'autre et classées en fonction de leur poids moléculaire, mais semble spécifique d'une espèce. Par exemple sept ou huit chez *E. coli*, le nombre total des molécules de PLP chez *E. coli* est d'environ 2000. Le nombre de PLP différents ne fait que refléter la complexité de la synthèse du peptidoglycane et les différents événements qui vont le mener à sa forme mature définitive. Chaque PLP joue un rôle important précisément intervenir à un moment donné de la synthèse (Tableau 5), chez *E. coli* l'activité des PLP 1a et 1b est essentiellement pour l'intégrité du peptidoglycane. Leur inhibition mènerait à la lyse bactérienne ; La PLP2 est en charge de maintenir la bacillaire forme, et son inhibition provoque elle à apparaitre de formes ronds ; La PLP3 est nécessaire pour la division cellulaire et son blocage conduit à la formation de longs filaments par absence de séparation de cellules filles. Ces quatre PLP seraient des transpeptidases. Les PLP 4, 5, 6 seraient des carboxypeptidases dont le rôle est mal précisé et dont l'absence ne semble pas modifier la croissance bactérienne. Donc l'inhibition des PLP provoque un arrêt dans la synthèse du peptidoglycane comme ainsi que la croissance bactérienne. l'effet bactéricide résulterait d'une activation dérégulée d'autolysines conduisant à la lyse bactérienne (Gutmann et Williamson, 1987).

Tableau 5 : Protéines liant la pénicilline intervenant dans la synthèse du peptidoglycane chez *E. coli* (Typas et al., 2011).

Fonction	Activités enzymatique	Protéines	Caractéristiques
Synthèse	Glycosyltransférases-transpeptidases	PLP1A	-Intervient dans la synthèse du peptidoglycane, principalement au moment de l'élongation cellulaire -Ancré dans la membrane interne
		PLP1B	-Intervient dans la synthèse du peptidoglycane, principalement au moment de la division cellulaire -ancré dans la membrane interne
		PLP1C	-Rôle cellulaire inconnu -ancré dans la membrane interne
	Gycosyltransférases	PLP2	-Essentiel lors de l'élongation cellulaire -ancré dans la membrane interne
		PLP3	-Essentiel lors de la division cellulaire -ancré dans la membrane interne
	Régulation structurale du peptidoglycane	Carboxypeptidases	PLP5, PLP4L, PLP6 et PLP6L
Hydrolyse du peptidoglycane	Endopeptidases	PLP4 et PLP7	-Intervient lors de la séparation du septum -Intervient dans la formation de Biofilm

**Chapitre III : Résistance aux
 β -lactamines chez E. coli**

Chapitre III : Résistance aux β -lactamines chez *E. coli*

1-Types de résistance :

On parle de résistance d'une bactérie quelconque à un antibiotique donné lorsque cette bactérie est capable de continuer à se développer en présence de l'antibiotique en question. Cette résistance peut être naturelle ou acquise.

1.1. La résistance naturelle

Une résistance naturelle ou intrinsèque se définit comme une caractéristique fonctionnelle ou structurelle conférant une certaine tolérance, voir une insensibilité totale, à tous les membres d'un groupe de bactéries, vis-à-vis d'une molécule particulière ou d'une classe d'antimicrobiens (Achi et Lalouatni, 2018).

L'absence ou la réduction de sensibilité à un antibiotique peut être due à :

- ❖ Un manque d'affinité du composé pour la cible bactérienne.
- ❖ L'imperméabilité de la membrane externe des bactéries à Gram négatif aux glycopeptides.
- ❖ Une expulsion de l'antibiotique par des pompes à efflux chromosomiques.
- ❖ Une inactivation enzymatique innée de l'antibiotique (la production d'une bêta-lactamase AmpC chez certains membres de la famille *Enterobacteriaceae*) (Cavallo et al., 2004).

1.2. La résistance acquise

On parle de résistance naturelle lorsque toutes les souches d'une même espèce bactérienne sont résistantes à un antibiotique donné. Deux phénomènes majeurs sont responsables de l'acquisition de résistance, à savoir les mutations, qui causent des résistances endogènes et le transfert horizontal de matériel génétique étranger responsable de résistances exogènes.

En plus, certaines résistances sont le résultat de la combinaison d'une mutation et d'un transfert horizontal de gènes (Muylaert et Mainil, 2012).

2- Mécanismes de résistances

En général, les entérobactéries, y compris *E. coli*, utilisent une variété de mécanismes pour développer une résistance aux β -lactamines, ces mécanismes peuvent être de nature enzymatique ou non enzymatique.

2.1. Mécanismes non enzymatique

2.1.1. Modification de la cible PLP

La cible antibiotique peut être modifiée ou remplacée structurellement, empêchant le composé antibactérien de se lier aux bactéries et de remplir sa fonction. Il existe deux types de modification :

a- Modification qualitative

Une modification peut être obtenue par une mutation de la cible de l'antibiotique (figure 14). En plus des mutations, certaines protéines peuvent intervenir pour empêcher l'accès de l'antibiotique à son site de fixation au sein de la cible (Veysiere, 2019).

b- Modification quantitative

Ce changement se manifeste par une augmentation de l'expression de la cible de l'antibiotique. En produisant plus d'une certaine macromolécule, les bactéries sont capables de maintenir une activité biologique suffisante pour se développer, malgré la présence d'antibiotique, qui est alors contourné (Veysiere, 2019).

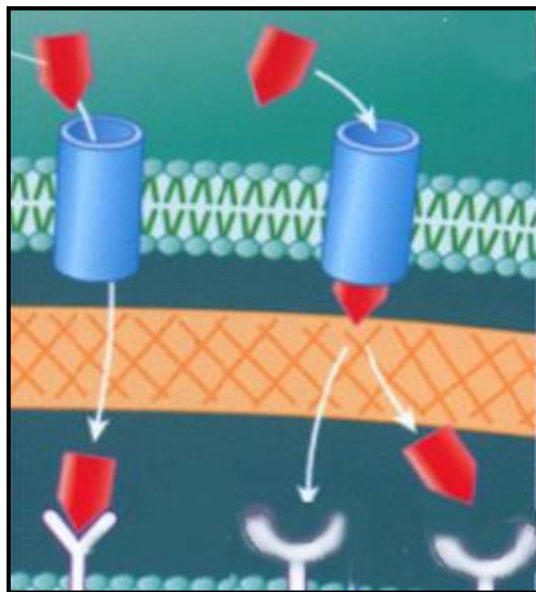


Figure 14 : Schéma représentatif de la modification de PLP (Archambaud, 2009)

2.1.2. Système d'efflux

L'efflux actif, à médiation par des protéines transmembranaires connues comme des pompes à efflux, est un mécanisme utilisant l'énergie pour expulser, à l'extérieur de la bactérie, tout composé toxique étranger tel que les antibiotiques. Ces pompes d'efflux ont souvent une large

gamme de substrats, et seulement un petit nombre d' entre eux confère une résistance antibactérienne (figure 15) (Muylaert et Maini, 2012).

La résistance est causée par une diminution de la concentration d'antimicrobiens dans le cytoplasme de la bactérie, ce qui empêche et limite l'accès de l'antibiotique à sa cible.

Il existe quatre familles de pompes à efflux impliquées dans la résistance aux antibiotiques :

- ✚ La famille ABC (ATP Binding Cassette) qui rassemble des transporteurs primaires hydrolysant l'ATP
- ✚ Les familles RND (Resistance Nodulation and cell Division),
- ✚ La famille MSF (Major Facilitation Superfamily)
- ✚ La famille SMR (Small Multidrug Resistance) qui correspond à des transporteurs secondaires utilisant le gradient de protons (H^+) (Courvalin *et al.*, 2008).

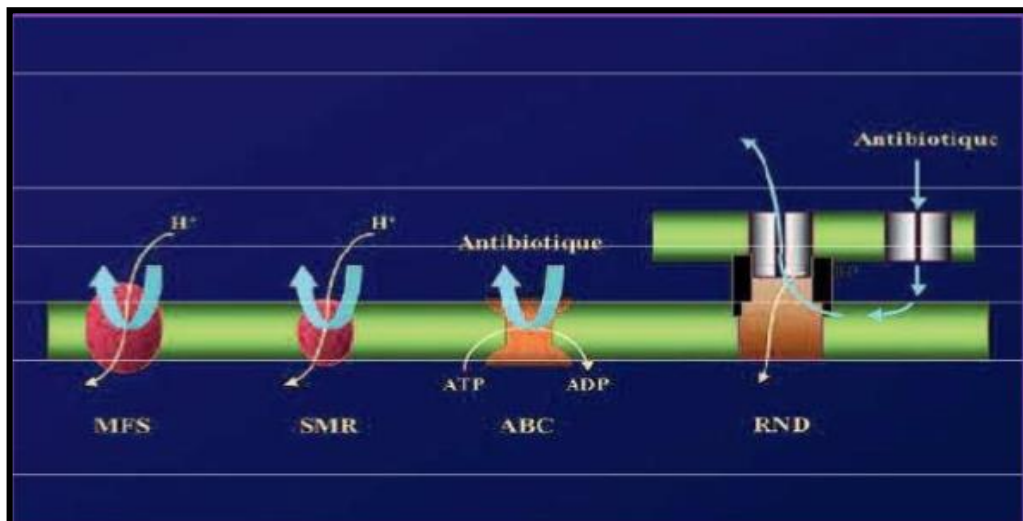


Figure 15 : Structure des systèmes d'efflux actif (Courvalin *et al.*, 2008).

2.1.3. Diminution de la perméabilité

Les β -lactamines sont des molécules hydrophiles, qui pénètrent la cellule à travers la membrane externe, et ce, grâce aux porines qui sont des canaux protéiques remplis d'eau.

La résistance aux β -lactamines est provoquée par la modification de porines, soit par une modification de la structure d'un porine essentiel (figure 16), ce qui a été décrit chez *E. coli*, ou par une réduction dans le nombre des porines, qui est la situation la plus connue (Cavallo *et al.*, 2004).

Différents isolats cliniques d'*E. coli* caractérisés par une altération ou expression réduite de porines de type OmpC et/ou OmpF ont démontré une susceptibilité réduite aux β -lactamines.

La disparition de porine provoque l'augmentation des concentrations minimales inhibitrices de certaines β -lactamines comme cela a été mis en évidence chez certaines entérobactéries (*Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli*) (Lagha, 2015).

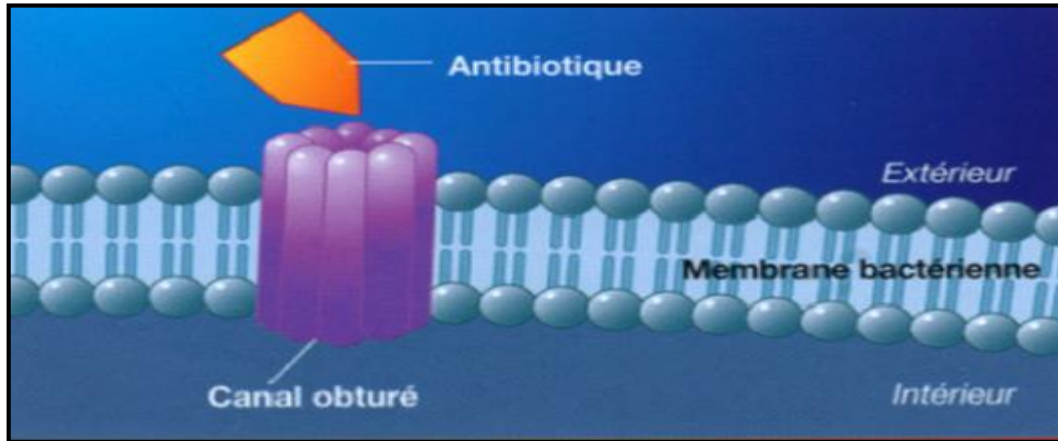


Figure 16: Structure des canaux protéiques (porines) modifié (Archambaud, 2009).

2.2. Mécanismes enzymatique :

Le principal mécanisme de résistance aux β -lactamines est la production de β -lactamases, enzymes qui hydrolysent le cycle bêta-lactame et la bactérie devienne, donc, résistante à certaines β -lactamines (Lavigne et *al.*, 2002).

2.2.1. Définition de β -lactamases :

Les bêta-lactamases sont des enzymes qui se trouvent au niveau de l'espace périplasmique chez les bactéries à Gram négatif. Elles sont capables d'ouvrir le cycle β -lactame en créant un intermédiaire acylenzyme instable (figure 17), menant au final à la perte d'un groupement carboxyle (Ruppé, 2010).

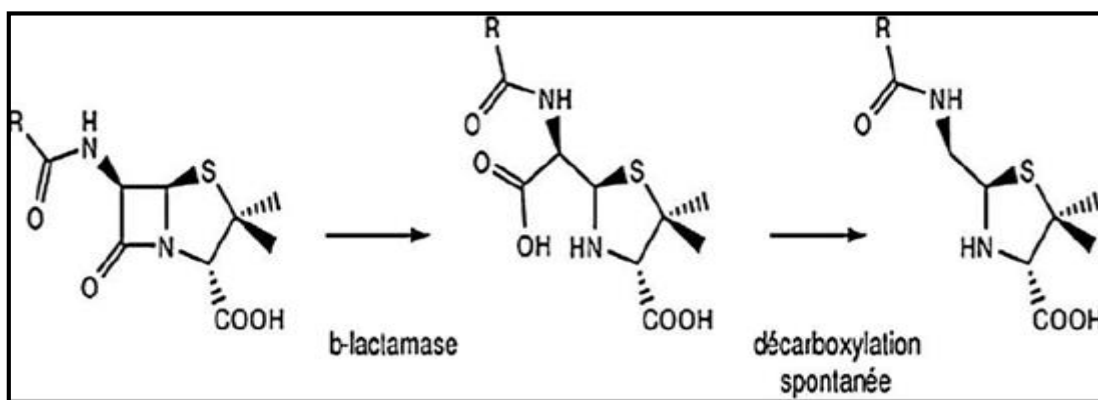


Figure 17: Mécanisme d'hydrolyse d'un β -lactamine par une β -lactamase (Ruppé, 2010)

2.2.1.1. Mode d'action des β -lactamases :

Les β -lactamases catalysent de manière efficace et irréversible l'hydrolyse du pont amide de l'anneau β -lactame des pénicillines, des céphalosporines, des monobactames et des carbapénèmes ; pour donner un acylenzyme qui sera ensuite dégradé en acide inactif (figure 17). Ainsi, les pénicillines sont dégradées en acide pénicillinique et les céphalosporines en acide céphalosporoïque.

2.2.1.2. Classification des β -lactamases :

De nombreuses classifications ont été proposées pour les β -lactamases, mais les plus utilisées sont la classification structurale proposée par Ambler (1980) et la classification fonctionnelle proposée par Bush et al (1995) (tableau 6).

a- Classification d'Ambler :

Initialement proposée par Ambler 1980, cette classification repose sur la similarité des séquences entre les différents membres des β -lactamases. De plus elle reflète les relations fondamentales de chaque β -lactamases et ne change pas à cause de la mutation. Cette nomenclature se compose de quatre groupes, soit les β -lactamases de classe A, B, C, D. Les enzymes de classe A, C, D selon la classification d'Ambler sont des enzymes à sérine active tandis que la classe B contient des enzymes comportant deux atomes de zinc au site actif. Elles sont désignées comme métallo- β -lactamases (carbapénémases) et peuvent hydrolyser les carbapénèmes (Jacoby et Munoz-Price, 2005).

➤ Les β -lactamases de classe A

D'origine chromosomique ou plasmidique, cette classe regroupe la majorité des β -lactamases qu'on peut rencontrer chez *E.coli*. Ces enzymes se caractérisent par leur capacité à hydrolyser l'amide cyclique lié à la molécule de β -lactame en assurant un fort taux de résistance aux pénicillines, céphalosporines et carbénicillines. Toutefois les β -lactamases de classe A sont généralement inhibées par les inhibiteurs de β -lactamases comme l'acide clavulanique.

➤ Les β -lactamases de classe B

Ce sont des métallo- β -lactamases qui utilisent un ion de zinc (Zn^{2+}) comme cofacteur permettant ainsi la décomposition de l'anneau β -lactame. Ces enzymes ont été émergées depuis une dizaine d'années, d'abord chez *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*, puis ensuite, chez les entérobactéries et d'autres bacilles à Gram négatif. L'importance clinique des métallo- β -lactamases est d'hydrolyser les carbapénèmes, qui sont non hydrolysés par les β -lactamases à sérine active. La majorité des métallo-béta-lactamases hydrolysent une variété de pénicillines et

de céphalosporines, et sont résistantes aux inhibiteurs de β -lactamases classique mais sont inactivées *in vitro* par des agents chélateurs d'ions bivalents comme l'EDTA (l'acide éthylène diamine-tétra acétique).

➤ **Les β -lactamases de classe C**

Dans la classe C, on retrouve les céphalosporinases AmpC qui sont codées par des gènes qui étaient primitivement situés sur le chromosome de plusieurs bactéries à Gram négatif telles que *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens* et *Enterobacter spp.* Chez ces bactéries l'expression d'AmpC est inductible. Les gènes codant pour ces enzymes sont aussi présents chez *E.coli*, où ils ne sont pas inductibles. Ces enzymes sont résistantes à l'acide clavulanique. Elles sont inhibées par la cloxacilline.

➤ **Les β -lactamases de classe D**

Elles se distinguent par leur capacité à hydrolyser les pénicillines isoxazolyl (oxacilline) et la méthicilline, et qui sont faiblement inhibées par l'acide clavulanique.

b- Classification de Bush :

La classification fonctionnelle de Bush, Jacoby et Medeiros repose sur l'activité hydrolytique et la sensibilité des béta-lactamases aux inhibiteurs. Elle prend note de leur diversité fonctionnelle au sien des quatre groupes structurels d'Ambler, en particulier en classe A. Les BLSE sont des béta-lactamases qui appartiennent en majorité aux classe A de la classification d'Ambler et 2be de Bush-Jacoby-Medeiros. certains auteurs considèrent également les béta-lactamases des classe D et 2be (de type OXA) comme des BLSE (Vodovar et *al.*, 2013).

Tableau 6 : Classification des β -lactamases selon Bush *et al.* et Ambler (Ruppé, 2010).

Type	Bush	Ambler	Inhibiteur	Exemple
Céphalosporinases de type AmpC	1	C	Cloxacilline	AmpC des entérobactéries du groupe 3et leurs dérivés plasmidique
Pénicillinases des bactéries Gram positifs	2a	A	Clavulanate	Pénicillinases de <i>staphylococcus aureus</i>
Pénicillinases à spectre étroit	2b	A	Clavulanate	TEM-1, SHV-1
β -lactamases à spectre élargi	2be	A	Clavulanate	TEM-3, SHV-2, CTX-M, PER, VEB, GES (170Gly)
Pénicillinases résistantes aux Inhibiteurs	2br	A	—	TEM-30
Complexe mutant TEM	2ber	A	—	TEM-50
Carbénicillinases	2c	A	Clavulanate	PSE-1
Oxacillinases	2d	D	—	OXA-1
Céfuroximases	2e	A	Clavulanate	Céphalosporinases de <i>Proteus vulgaris</i>
Carbapénémases	2f	A	Clavulanate	KPC, GES (170Ser et 170Asn)*
Métallo- β -lactamases	3	B	EDTA	NDM, VIM, IMP
Autres β -lactamases non classées	4	—	—	Pénicillinase de <i>Burkholderiacepacia</i>

* : mutation Gly170Ser ou Gly170Asn.

Enfin, la description des β -lactamases par grand type d'activité enzymatique (Ex : β -lactamase à spectre élargi (BLSE), céphalosporinases ou β -lactamases AmpC, carbapénémases, ...etc.) est la plus largement utilisée dans la pratique médicale courante (Cavallo et *al.*, 2004).

A. Les β -lactamases à spectre étendu :

A.1. Définition :

Ce terme désigne les β -lactamases qui causent de la résistance à large spectre aux β -lactamines, qui sont généralement actifs contre les bacilles à Gram-négatif. Ces enzymes dérivent, par mutation de pénicillinases (TEM, SHV) d'origine plasmidique. Elles sont maintenant produites par de nombreuses entérobactéries comme *Klebsiella*, *Salmonella*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Proteus* et *E. coli* (tableau 7) (Lavigne et *al.*, 2002).

Les β -lactamases à spectre étendu (BLSE) sont des enzymes de classe A plasmidique, qui présentent un potentiel de diffusion et une prévalence justifiant une surveillance épidémiologique. Elles confèrent une résistance à toutes les pénicillines, aux céphalosporines (C1G, C2G, C3G et C4G) et à l'aztréonam. Les souches productrices de BLSE restent généralement sensibles aux céphamycines et aux carbapénèmes, et elles sont inhibées par les inhibiteurs de β -lactamases comme l'acide clavulanique. Cependant le phénotype de résistance varie avec la nature de la BLSE produite et selon leur niveau de production. La mise en évidence des BLSE repose sur la détection d'une synergie entre au moins une C3/4G ou l'aztréonam et le Clavulanate (Robin et *al.*, 2012).

Tableau 7 : Découverte et origine des BLSE (Cantón et al., 2008).

BLSE	Progéniteur	Pays d'émergence	Espèce de 1 ^{ère} détection
De prévalence élevée			
SHV	SHV-1 (>90%) ^a	Allemagne (1983) ^b	Enterobacteriaceae
TEM	TEM-1, -2 (>90%) ^a	France (1985) ^b	Enterobacteriaceae
CTX-M-1	KLUC <i>Kluyvera cryocrescens</i> (85%) ^a	Allemagne(1989) ^c	<i>Escherichia coli</i>
CTX-M-2	KLUA <i>K. ascorbata</i> (80–100%) ^a	Japon(1986) ^c /Argentine (1989) ^c	<i>E. coli</i> , <i>Salmonella spp</i>
CTX-M-8	KLUG <i>K. georgiana</i> (95%)	Bazille (1996–1997) ^c	<i>Citrobacter amalonaticus</i> , <i>Enterobacter spp.</i>
CTX-M-9	KLUG <i>K. georgiana</i> (80%) ^a	Espagne (1994) ^c	<i>E. coli</i>
CTX-M-25	ND	Canada(2000) ^c	<i>E. coli</i>
OXA	OXA-10 (PSE-2) (>90%) ^a	Turquie (1991) ^c	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
De faible prévalence			
PER		France (1991) ^c	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
VEB	PER (39%) ^a	France (Vietnam ^d) (1996) ^c	<i>E. coli</i>
SFO	AmpA <i>Serratia fonticola</i> (96%) ^a	Japon (1988) ^c	<i>Enterobacter cloacae</i>
TLA	CME-1 (50%) ^a <i>Chryseobacterium meningosepticum</i>	Mexico (1991) ^c	<i>E. coli</i>
BES	YENT (51%) ^a <i>Yersinia enterocolitica</i>	Brazil (1996) ^c	<i>Serratia marcescens</i>
GES	YENT (36%) ^a <i>Y. enterocolitica</i>	France(Guinée Française ^d) (1998) ^c	<i>Klebsiella pneumoniae</i>

IBC	YENT (40%) ^a <i>Y. enterocolitica</i>	Grèce (1999) ^c	<i>E. cloacae</i>
BEL	GES-1 (50%) ^a	Belgique (2004) ^c	<i>P. aeruginosa</i>

ND : non déterminé ; **a** : homologie de séquence d'acides aminés ; **b** : date de publication ; **c** : date d'isolation ; **d** : Origine du patient chez lequel l'enzyme a été détectée.

A.2. Différents types de BLSE :

A.2.1. BLSE de type TEM :

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

La majorité des BLSE de ce type dérivent par quatre à sept mutation ponctuelles de l'enzyme originale (TEM-1 ou TEM-2). Les substitutions les plus courantes sont le glutamate en lysine en position 104, l'arginine en sérine en position 164, la glycine en sérine en position 238 et le glutamate en lysine en position 240. Une seule de ces substitution peut être efficace pourrait provoquer un changement significatif de l'affinité de l'enzyme, ces mutations rendant l'enzyme capable d'hydrolyser les C3G, mais aussi plus vulnérable à l'action des inhibiteurs, d'autres mutation peuvent conférer la résistance aux inhibiteurs. Ces variantes sont appelées TRI (TEM résistance aux inhibiteurs), les enzymes dérivées par mutation permettant d'hydrolyser à la fois les C3G et les inhibiteurs sont de plus en plus fréquentes, Actuellement, il y a plus de 210 enzymes TEM ont été décrits (Lagha, 2015).

A.2.2. Les BLSE de type SHV :

Tout comme les enzymes de type TEM, la majorité des enzymes SHV identifiées actuellement sont des BLSE (>160) et dérivent toutes de SHV-1, enzyme chromosomique chez *K. pneumoniae* (Philippon, 2013). La majorité des BLSE de type SHV sont caractérisées par la substitution d'acide aminé au niveau de quelques résidus, notamment 238 et 240. Les BLSE de ce type ont été détectées partout dans le monde chez différents types d'entérobactéries.

A.2.3. Les BLSE de type CTX-M :

Les BLSE de type CTX-M ont été décrites initialement en 1986 (FEC-1) au Japon, en Allemagne et en France en 1989 (CTXM-1) et ont depuis lors disséminé largement dans le monde (Lagha, 2015). Les BLSE de ce type sont des β -lactamases de classe A qui tiennent leur nom de par leur hydrolyse préférentielle du céfotaxime par rapport à la ceftazidime (« CTX ») et « M » pour leur lieu d'isolement (Munich) (Ruppé, 2010).

Le groupe CTX-M (pour cefotaximase) confère à l'origine, chez les entérobactéries, un plus haut niveau de résistance au céfotaxime, céfépime, et aztréonam qu'à la ceftazidime. Certaines d'entre elles ont évolué plus récemment par mutation (ponctuelle ou non) générant un haut niveau de résistance à la ceftazidime telles les enzymes CTX-M-15, CTX-M-16, CTX-M-19, CTX-M-23 ou encore CTX-M-32. Ces enzymes sont isolées chez diverses espèces de bacilles à Gram-négatif telles les entérobactéries (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *Salmonella enterica*, *Shigella sp.*). Les CTX-M sont plus fortement inhibées par le tazobactam que par l'acide clavulanique (Philippon, 2013).

Récemment, plus de 150 variants CTX-M ont été décrits et ont été classés en 6 groupes phylogénétiques :

- Le groupe CTX-M-1 (Ex : CTX-M-1, CTX-M-3, CTX-M-10 et CTX-M-15)
- Le groupe CTX-M-2 (Ex : CTX-M-2, CTX-M-4, CTX-M-5, CTX-M-6)
- Le groupe CTX-M-8 (Ex : CTX-M-8, CTX-M-40, CTX-M-63)
- Le groupe CTX-M-9 (Ex : CTX-M-9, CTX-M-13, CTX-M-14)
- Le groupe CTX-M-25 (Ex : CTX-M-25, CTX-M-26, CTX-M-41)
- Le groupe CTX-M-45

Ces nouvelles BLSE ne sont pas étroitement liées aux β -lactamases de type TEM ou SHV car elles ne partagent que 40% d'homologie avec ces BLSE classiques.

Les analyses génétiques ont montré que les gènes progéniteurs appartiennent au genre *Kluyvera*, entérobactéries d'isolement très rare en bactériologie médicale. Ainsi le phylum CTX-M-2 dérive de la β -lactamase naturelle de *Kluyvera ascorbata* (codé par le gène *bla_{KLUA}*) alors que le phylum CTX-M-8 vient de *K. georgiana* (codé par le gène *bla_{KLUG}*), cette espèce serait également à l'origine du groupe 9.

La dissémination horizontale des gènes codant pour les enzymes CTX-M s'effectue via des plasmides conjugatifs mais aussi via d'autres éléments génétiques (Lagha, 2015).

A.2.4. Autres types de BLSEs :

D'autres BLSE, caractérisées par un haut niveau de résistance à la ceftazidime et parfois à l'aztréonam, ces BLSE sont beaucoup moins fréquentes que celles du groupe CTX-M. Dans ce groupe, les variants PER-1, VEB-1, GES-1, GES-7 et TLA-1 ont été détectés chez *E. coli* dans différentes régions du monde. En Algérie, aucun type de ces enzymes n'a été détecté chez cette espèce. Cependant, l'enzyme VEB-1 a été identifiée chez des souches de *Providencia stuartii* et

d'*E. Cloacae*, PER-1 chez des souches de *Proteus vulgaris* et *Providencia stuartii* et PER-2 chez des souches de *Serratia marcescens* (Ayad, 2016).

B. Les céphalosporinases

Ce sont des céphalosporinases de type AmpC. Les inhibiteurs des β -lactamases, tels que l'acide clavulanique ou le tazobactam, sont généralement inefficaces contre eux. Leur spectre d'hydrolyse comprend les aminopénicillines, C1G, et C2G, y compris les céphamycines.

Les AmpC hydrolysent dans une moindre mesure les carboxypénicillines, les uréidopénicillines et les C3G. Les enzymes hyperproduites pourraient inactiver efficacement ces substrats et elles ne confèrent généralement pas de résistance aux carbapénèmes et aux C4G. Ces dernières peuvent toutefois être inactivées par des enzymes rares qui dérivent d'AmpC par mutations (Bonnet, 2006).

Elles sont décrites chez différentes espèces de bacilles à Gram négatif. On distingue :

- **AmpC chromosomique**

On distingue : les céphalosporinases chromosomiques constitutives et les céphalosporinases chromosomiques inductibles.

- Les céphalosporinases chromosomiques constitutives, qui s'expriment à très bas niveau chez *E. coli* et *Shigella spp.* Elles ne sont pas inductibles et sont exprimées à tellement bas niveau qu'elles ne contribuent pas de façon significative à la résistance aux b-lactamines chez ces espèces : les souches restent sensibles aux aminopénicillines et aux céphalosporines de première génération.
- Les céphalosporinases chromosomiques inductibles : le caractère inductible est défini par le fait que la synthèse des b-lactamases est augmentée temporairement en présence d'une b-lactamines et disparaît avec l'arrêt de l'exposition (Cavallo, 2004).

- **AmpC plasmidique**

Les céphalosporinases plasmidique ont été plus récemment identifiées chez des entérobactéries comme *E. coli*. La majorité des AmpC plasmidique sont très proches génétiquement des céphalosporinases AmpC chromosomiques et le transfert des gènes codant les céphalosporinases sur les plasmides implique des éléments génétiques mobiles (Cavallo, 2004).

Les bactéries qui produisent un plasmide AmpC ont une résistance aux aminopénicillines, aux carboxypénicillines, aux uréidopénicillines, aux C3G, aux céphamycines et à l'aztréonam (Jacoby, 2005).

C. Les carbapénémases

Ces enzymes sont une source importante d'inquiétude car elles sont actives non seulement contre les oxymino céphalosporines et céphamycines, mais aussi contre les carbapénèmes (Bassetti et al., 2008). Elles appartiennent à deux familles moléculaires qui se distinguent par leur mécanisme d'hydrolyse et leur site actif : les carbapénémases à sérine et les carbapénémases à zinc (Queenan et Bush, 2007).

Les carbapénémases ont une activité hydrolytique contre les carbapénèmes, appartiennent à trois des quatre groupes d'Ambler (A, B et D). Les bactéries qui produisent ces enzymes sont fréquemment résistantes à d'autres classes d'antibiotiques, elles présentent un risque pour la santé en raison du risque d'échec thérapeutique. L'émergence de carbapénémases entre entérobactéries au cours des dernières années a incité les autorités de santé dans certains pays à mettre en œuvre des programmes visant à limiter leur propagation.

Les carbapénémases de type NDM a été identifiée dans des souches cliniques de *K. pneumoniae* et *E. coli*. Les NDM sont presque actives sur toutes les β -lactamines incluant les pénicillines, les céphalosporines (y compris les céphamycines) et les carbapénèmes, mais restent sensibles à l'aztréonam. Elles ne sont pas inhibées par l'acide clavulanique, mais par l'EDTA. Habituellement portées par des éléments génétiques mobiles, elles peuvent se situer sur le chromosome (Nabti, 2019).

Les carbapénémases de type IMP à médiation plasmidiques, dont 17 variants sont actuellement connues.

Les carbapénémases de la famille VIM. Quelques enzymes de classe A, notamment les enzymes KPC à médiation plasmidique, sont également des carbapénémases efficaces. Enfin, certaines β -lactamases de type OXA ont une activité carbapénémase comme par exemple l'enzyme OXA-48. (George et al., 2005).

3- La résistance d'*E. coli* aux β -lactamines dans les hôpitaux algériens

3.1. Les β -lactamases à spectre étendu BLSE

➤ *BLSE de type SHV*

En Algérie, quelques études seulement ont signalé la présence de ces enzymes chez *E. coli* (tableau 8). Les variant SHV-12 a été rapporté chez des souches clinique (Ayad et al., 2016 ; Zenati et al., 2019). Les enzymes SHV-2a/SHV-2 ont été aussi décrites chez une souche clinique (Yahiaoui et al., 2015).

➤ *BLSE de type TEM*

En Algérie, les variants TEM-24, TEM-3, TEM-4, et TEM-167 ont été décrits chez des souches cliniques d'*E. coli* (Agabou et al., 2014 ; Yahiaoui et al., 2015, Ayad et al., 2016) (tableau 8).

BLSE de type CTX-M

En Algérie, Touati et al. (2006) ont fait la première description des BLSE-CTX-M, chez des souches cliniques d'entérobactéries. A ce jour, plusieurs autres études ont rapporté la présence de ce type de BLSE, chez des souches cliniques d'*E. coli*, avec la prédominance du variant CTX-M-15 (tableau 8).

3.2. Les céphalosporinases

En Algérie, CMY, DHA et récemment MOX, sont les seules enzymes AmpC plasmidiques identifiées chez des souches d'*E. coli*. Les variantes CMY-2, CMY-4, DHA-1 et MOX ont été identifiées chez des souches cliniques (Tableau 8).

3.3. Les Carbapénèmases

➤ *Carbapénèmases de type OXA-48-like (β -lactamase de classe D)*

En Algérie, plusieurs études ont rapporté la présence de ce type d'enzymes chez *E. coli* de divers origines (Agabou et al., 2014; Yagoubat et al., 2016; Bouaziz et al., 2018; Tafoukt et al., 2017; Bourafa et al., 2018; Bachiri et al., 2018; Mairi et al., 2019); ce sont les carbapénèmases prédominantes dans ce pays. Les enzymes OXA-48 présentent une diminution de sensibilité aux carbapénèmes, principalement l'ertapénème. Des niveaux élevés de résistance sont observés en cas d'association avec d'autres mécanismes de résistance, notamment une baisse de la perméabilité (Tableau 8) (Nabti, 2019).

➤ **Métallo- β -lactamase (β -lactamase de classe B)**

En Algérie, VIM et NDM sont les seules MBL décrites chez *E. coli*. Une seule étude a décrit la présence du gène bla_{VIM-19} chez des souches d'*E. coli* d'origines cliniques (Tableau8) (Nabti, 2019).

➤ **Carbapénèmases de classe A**

Chez *E. coli*, les carbapénèmases de classe A restent rares. Aucune publication n'a rapporté la présence de cette classe d'enzymes, chez cette espèce, en Algérie.

Tableau 8 : Les Différentes types de β -lactamases décrites chez *E. coli* dans les hôpitaux algériens.

Type de prélèvement	lieu	Enzymes d'écrites			références	
		AmpC	BLSE	Carba		Autres
Clinique	Béjaia		CTX-M-15		Touati et al., 2006	
Clinique	Alger		CTX-M-type		TEM	Messai et al., 2006
Clinique	Alger		CTX-M-15/3			Ramdani-Bougoussa et al., 2006
Environnement hospitalier	Béjaia		CTX-M-15			Touati et al., 2007
Clinique	Alger	CMY-2, DHA-1	CTX-M-15			Iabadene et al., 2009
Clinique	Alger	CMY-4		VIM-19	TEM-1	Robin et al., 2010
Clinique	Alger		CTX-M-15			Touati et al., 2012
Clinique	Tlemcen		CTX-M-15			Baba Ahmed et al., 2012
Clinique	Béjaia		CTX-M-15/3			Gharout-Sait et al., 2012
Clinique	Tlemcen		CTX-M-15/3		TEM-1, OXA-1	Baba Ahmed-Kazi Tani et al., 2013
Effluents hospitaliers	Alger		CTX-M-15		TEM-1	Anssour et al., 2014
Clinique	Annaba		CTX-M-15	NDM-5		Sassi et al., 2014
Clinique	Constantine		CTX-M-15 ; TEM-3/24	OXA-48		Agabou et al., 2014
Clinique	Béjaia		CTX-M-15		TEM-1	Yanat et al., 2014
Clinique	Béjaia	CMY-4	CTX-M-15		TEM-1	Gharout-Sait et al., 2015
Clinique	Alger		CTX-M-15 TEM-4 ; SHV-2a		TEM-1/ 31/15	Yahiaoui et al., 2015
Clinique	Oran		CTX-M-15			Yanat et al., 2016
Clinique	Béjaia		CTX-M-15		TEM-1	Yanat et al., 2017
Effluents hospitaliers	Alger		CTX-M-15			Anssour et al., 2016
Clinique	Ouargla			OXA-48		Yagoubat et al., 2016
Clinique	Alger		CTX-M-5/14/3			Medboua-Benbalagh et al., 2017
Clinique	Annaba			OXA-48		Bourafa et al., 2018
Clinique	Tlemcen	CMY-2, MOX	CTX-M-15/14 1/2; SHV-12			Zenati et al., 2019

Chapitre III : Résistance aux β -lactamines chez E. coli

Clinique	Tlemcen, Oran, Sidi Belabes		CTX-M- 15/141/3			Ayad et <i>al.</i> , 2016
Clinique	Sétif	CMY-2	CTX-M-15/14	OXA-48	TEM-1 OXA-1	Nabti et <i>al.</i> , 2019
Clinique	Alger		CTX-M-14 CTX-M-15			Touati et <i>al.</i> , 2020

AmpC : Céphalosporinases de haut niveau ; **Carba** : carbapénémases ; **BLSE** : β -lactamines à spectre élargi

Conclusion

Conclusion

E. coli est la bactérie la plus fréquemment rencontrée dans les maladies infectieuses, à la fois dans les hôpitaux et dans la communauté. Cette bactérie est caractérisée par une aptitude particulière à acquérir des mécanismes de résistances à des antibiotiques habituellement actifs, pouvant parfois survenir en cours d'antibiothérapie. Parmi ces antibiotiques les β -lactamines qui demeurent à l'heure actuelle les molécules les plus utilisées dans le traitement des infections dues aux entérobactéries.

Ces résistances sont liées à un défaut d'accumulation au contact de la cible (les PLP ou protéines liant les pénicillines) suite à une imperméabilité ou un efflux de l'antibiotique, à des modifications des PLP ou à la production d'enzymes inactivatrices appelées β -lactamases. Chez *E. coli* le mécanisme essentiel de résistance aux β -lactamines est la production des β -lactamases comme les céphalosporinases, carbapénémases et les β -lactamases à spectre étendu (BLSE), qui hydrolyse la majorité des β -lactamines.

Plusieurs types de β -lactamases ont été détectées dans les hôpitaux algériens chez *E. coli*, parmi ces enzymes, des BLSE de type CTX-M-15 et CTX-M-14, des céphalosporinases de type CMY et des carbapénémases de type NDM-5 et OXA-48.

L'augmentation de la résistance chez *E. coli* est devenue un problème majeur de santé publique en Algérie et à travers le monde, ce qui nécessite d'établir des mesures strictes de contrôle pour éviter la diffusion des souches multirésistantes.

Références

Références

- Achi S et Lalouatni B. (2018). Etude phénotypique des souches Escherichia Coli multi-résistante. *Mémoire. Université des Frères Mentouri Constantine*.3 /8p.
- Archambaud, M. (2009). Les Antibiotiques - Mode d'action - Mécanismes de résistance. *Laboratoire Bactériologie-Hygiène CHU Rangueil Toulouse, 1(1)*, 1–38.
- Avril J.L Dabernat H, Denis F. (2000). *Bactériologie Clinique*. : Ellipses. 3ème Edition. 511 p.
- Anssour, L., Messai, Y., Derkaoui, M., Alouache, S., Estepa, V., Somalo, S., Torres, C., & Bakour, R. (2014). ESBL, plasmidic AmpC, and associated quinolone resistance determinants in coliforms isolated from hospital effluent: first report of qnrB2, qnrB9, qnrB19, and blaCMY-4 in Algeria. *Journal of Chemotherapy (Florence, Italy)*, 26(2), 74–79.
- Ayad, A. (2016). Etude des mécanismes de résistance aux antibiotiques chez Escherichia coli au niveau des hôpitaux de l'Ouest algérien (Doctoral dissertation)
- Baba Ahmed-Kazi Tani, Z., Decre, D., Genel, N., Boucherit-Otmani, Z., Arlet, G., & Drissi, M. (2013). Molecular and epidemiological characterization of enterobacterial multidrug-resistant strains in Tlemcen Hospital (Algeria) (2008-2010). *Microbial Drug Resistance (Larchmont, N.Y.)*, 19(3), 185–190.
- Baba Ahmed, Z., Ayad, A., Mesli, E., Messai, Y., Bakour, R., & Drissi, M. (2012). CTX-M-15 extended-spectrum beta-lactamases in Enterobacteriaceae in the intensive care unit of Tlemcen Hospital, Algeria. *Eastern Mediterranean Health Journal = La Revue de Sante de La Mediterranee Orientale = Al-Majallah Al-Sihhiyah Li-Sharq Al-Mutawassit*, 18(4), 382–386.
- Bakhroum I. (2004). Contrôle qualité et validation de différentes micro-méthodes D'identification bactérienne. Thèse Pharm. N°8.
- Baraduc, R., Darfeuille-Michaud, A., Forestier, C., Jallat, C., Joly, B., and Livrelly, D. 2000. Escherichia coli et autres Escherichia, Shigella. *Précis de bactériologie clinique*. Editions ESKA : 1115-1126.
- Bonnet R. (2006). β -lactamines et entérobactéries. In *Antibiogramme*. 2ème édition. Edition ESKA, Paris. Pp141-162
- Bourafa, N., Chaalal, W., Bakour, S., Lalaoui, R., Boutefnouchet, N., Diene, S. M., & Rolain, J.-M. (2018). Molecular characterization of carbapenem-resistant Gram-negative

- bacilli clinical isolates in Algeria. *Infection and Drug Resistance*, 11, 735–742.
- Buxeraud, J., & Faure, S. (2020). Penicillins. *Actualites Pharmaceutiques*, 59(598), 23–25. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2020.06.011>
 - Cavallo, J. D., Fabre, R., Jehl, F., Rapp, C., & Garrabé, E. (2004). Bêtalactamines. *EMC - Maladies Infectieuses*, 1(3), 129–202. <https://doi.org/10.1016/j.emcmi.2004.03.003>
 - Cantón, R., Novais, A., Valverde, A., Machado, E., Peixe, L., Baquero, F., *et al.* (2008) Prevalence and spread of extended-spectrum bêta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe. *Clin Microbiol Infect* **14**: 144–53
 - Chaabane, A., Aouam, K., Boughattas, N. A., & Chakroun, M. (2009). Allergie aux bêtalactamines : mythe et réalités. *Medecine et Maladies Infectieuses*, 39(5), 278–287. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2008.09.011>
 - Costeron J.w.,Irvin R.T.5,1981.The bacterial glycocalyx . In: nature and disease. *Ann. Rev. Microbiol* .35:299-324.
 - Denis F, Poly MC, Martin Ch, Bingen E, Quentin R.(2007). Bactériologie médicale. Techniques usuelles. 2èmeédition. Edition MASSON, Paris. 784p.
 - Fauchère J. L et Avril J. L., 2002. Bactériologie générale et médicale. Ed Ellipses. Paris. 368p
 - Flaudrois JP. (2004). Bactério Géné /croissance bactérienne. Cours de Bactériologie Médicale DCEM1UFR Médecine Lyon Sud-Laboratoire de biométrie. : 1-3-10 p.
 - Galera, C., Kacimi, D., Jolivet, A., Bousquet, P. J., & Demoly, P. (2010). Allergie aux céphalosporines : intérêt des tests cutanés. *Revue Francaise d'Allergologie*, 50(4), 398–405. <https://doi.org/10.1016/j.reval.2010.03.004>
 - Gardette M. (2020). Virulence des Escherichia coli entérohémorragiques : rôle central du monoxyde d'azote dans le devenir de l'infection et identification de nouveaux déterminants impliqués dans l'adaptation du pathogène à l'environnement digestif
 - George A. et al.,2005, < mechanisms of disease, The New b-Lactamases>,The new England journal of medicine, review article, *N Engl J Med* 2005;352:380-91. 26-George
 - Gharout-Sait, A., Touati, A., Guillard, T., Brasme, L., & de Champs, C. (2015). Molecular characterization and epidemiology of ceftazidime 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. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases : An Official Publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*, 19(2), 187–195.
 - Gharout-Sait, A., Touati, A., Benallaoua, S., Guillard, T., Brasme, L., Madoux, J. (2012).

- CTX-M from community-acquired urinary tract infections in Algeria. *Afr J Microbiol Res*, 6, 5306–13.
- Gutmann, L., & Williamson, R. (1987). *Paroi bactérienne et bêta-lactamines*. 75–81.
 - Hadjer, K. (2019). *Caractérisation phénotypique de la résistance aux antibiotiques chez des souches cliniques d' Escherichia coli Remerciements*.
 - Haouzi R. (2013). Etude biologique des effets des microondes sur Escherichia Coli. Mémoire. Université des sciences et de la technologie d'Oron Mohamed Boudiaf, 60 P
 - Hanson, N.D. 2003. AmpC beta-lactamases: what do we need to know for the future? *J Antimicrob Chemother*. 52: 2-4.
 - <https://image3.slideserve.com/6356178/slide4-n.jpg>
 - https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fmicrobiologiemedicale.fr%2Fcategory%2Foutilsdiagnostiques%2Fpage%2F15%2F&psig=AOvVaw0Rw2VbE95YUJ8ByGUVDx_&ust=1622923347434000&source=images&cd=vfe&ved=0CAMQjB1qFw_oTCICjkOPi_vACFQAAAAAdAAAAABJ
 - Iabadene, H., Messai, Y., Ammari, H., Alouache, S., Verdet, C., Bakour, R., & Arlet, G. (2009). Prevalence of plasmid-mediated AmpC beta-lactamases among Enterobacteriaceae in Algiers hospitals. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 34(4), 340–342.
 - Jacoby, G. A., & Munoz-Price, L. S. (2005). The new β -lactamases. *New England Journal of Medicine*, 352(4), 380-391
 - Jehl, F. (2020). *Mécanisme d' action , pharmacocinétique et pharmacodynamie des antibiotiques*
 - Joly B. et Reynaud A. ,2002. Entérobactéries : Systématique et méthodes de diagnostic. Ed DOC et Ed médicales Inter Nationales. Paris. 356P
 - Khayar y, 2011. Comportement des entérobactéries isolées des urines vis-à-vis de l'amoxicilline – acide clavulanique l'imipénème et l'ertapénème. Faculté de médecine et de pharmacie –rabat.
 - Korichi S et Makhloufi H., (2013). Etude des profils de résistance des souches d'*Escherichia coli* isolées de l'Hôpital Khelil Amrane (CHU Bejaia)
 - Lagha, N. E. B. (2015). *Etude de la résistance aux antibiotiques des entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (BLSE) isolées de l'hôpital de Laghouat* (Doctoral dissertation).

- Lavigne, J.-P., Sotto, A., Merle, C., Jourdan, J., Soussy, C.-J., & Sirot, D. (2002). Résistance enzymatique d'Escherichia coli aux bêtalactamines et prévalence en clinique. *Pathologie Biologie*, 50(6), 388–393. [https://doi.org/10.1016/s0369-8114\(02\)00325-5](https://doi.org/10.1016/s0369-8114(02)00325-5)
- Livermore, D. M. (1995). f3-lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbial Rev* 8: 557, 584
- Mangin L. (2016). Antibiotiques et résistances : enquête sur les connaissances et les comportements du grand public. L'université de LORRAIN
- Mainil J. (2003). Facteurs de virulence et propriétés spécifiques des souches invasives d'Escherichia coli. *Ann. Méd. Vét.* 147, 105-126.
- Medboua-Benbalagh, C., Touati, A., Kermas, R., Gharout-Sait, A., Brasme, L., Mezhoud, H., Touati, D., Guillard, T., & de Champs, C. (2017). Fecal Carriage of Extended-Spectrum beta-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 (Larchmont, N.Y.)*, 23(6), 757–763.
- Mehdi. S. (2008). La fréquence des bactéries multi résistante à l'hôpital Hassan ii de Settat .THESE. [En ligne] .Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie. RABAT : UNIVERSITE MOHAMMED VFACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE, 48-51p
- Messai, Y., Benhassine, T., Naim, M., Paul, G., & Bakour, R. (2006). Prevalence of beta-lactams resistance among Escherichia coli clinical isolates from a hospital in Algiers. *Revista Espanola de Quimioterapia : Publicacion Oficial de La Sociedad Espanola de Quimioterapia*, 19(2), 144–151.
- Muylaert A., Mainil J.G. (2012). Résistances bactériennes aux antibiotiques : les mécanismes et leur « contagiosité »
- Nabti, L. Z. (2020). Sensibilité aux antibiotiques et aux huiles essentielles d'origanum glandulosumDesf.: des souches d'Escherichia coli isolées d'infection urinaire au CHU de Sétif (Doctoral dissertation).
- Nabti, L. Z., Sahli, F., Radji, N., Mezaghcha, W., Semara, L., Aberkane, S., ... &

- Godreuil, S. (2019). High prevalence of multidrug-resistant *Escherichia coli* in urine samples from inpatients and outpatients at a tertiary care hospital in Setif, Algeria. *Microbial Drug Resistance*, 25(3), 386-393.
- Nauciel C, Vildé JL. (2005). *Escherichia coli*. In *Bactériologie médicale*. 2^{ème} édition. Edition MASSON, Paris. Pp 122-125.
 - Ndiay A. (2005). les entérobactéries sécrétrices de bêtalactamases à spectre élargie. Université Cheikh Anta diop de dakar. 65p
 - Ndoye R. (2004). Algorithme d'identification des Entérobactéries et des bacilles gram négatifs non fermentaires. Thèse Pharm. ° 83.
 - Perez, F., Endimiani, A., Hujer, K.M., and Bonomo, R.A. 2007. The continuing challenge of ESBLs. *Curr Opin Pharmacol*. 7: 459-469.
 - Philippon, A., Arlet, G., and Jacoby, G.A. 2002. Plasmid-determined AmpC-type β lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother*. 46: 1-11.
 - Philippon, A. (2013). Les bêta-lactamases à spectre élargi ou étendu (BLSE). *Immuno-Analyse et Biologie Spécialisée*, 28(5-6), 287-296. <https://doi.org/10.1016/j.immbio.2013.04.006>
 - Perez, F., Endimiani, A., Hujer, K.M., and Bonomo, R.A. 2007. The continuing challenge of ESBLs. *Curr Opin Pharmacol*. 7: 459-469.
 - Queenan AM, Bush K.(2007). Carbapenemase: the versatile β -lactamases. *Clin. Microb. Review*. 20 (3), 440-458.
 - Ramdani-Bougoussa, N., Mendonça, N., Leitão, J., Ferreira, E., Tazir, M., & Caniça, 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.
 - Robin, F., Gibold, L., & Bonnet, R. (2012). Résistances naturelles et acquises aux β -lactamines chez les entérobactéries: comment les identifier en pratique quotidienne? *Revue Francophone Des Laboratoires*, 2012(445), 47-58. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(12\)71676-3](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(12)71676-3)
 - Robin, F., Aggoune-Khinache, N., Delmas, J., Naim, M., & Bonnet, R. (2010). Novel VIM metallo-beta-lactamase variant from clinical isolates of Enterobacteriaceae from Algeria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(1), 466-470.
 - Ruppé, E. (2010). Épidémiologie des bêta-lactamases à spectre élargi : l'avènement des CTX-M. *Antibiotiques*, 12(1), 3-16. <https://doi.org/10.1016/j.antib.2010.01.003>
 - Sassi, A., Loucif, L., Gupta, S. K., Dekhil, M., Chettibi, H., & Rolain, J.-M. (2014).

- NDM-5 carbapenemase-encoding gene in multidrug-resistant clinical isolates of *Escherichia coli* from Algeria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(9), 5606–5608.
- Touati, A., Talbi, M., Mairi, A., Messis, A., Adjebli, A., Louardiane, M., & Lavigne, J. P. (2020). Fecal Carriage of Extended-Spectrum β -Lactamase and Carbapenemase-Producing Enterobacterales Strains in Patients with Colorectal Cancer in the Oncology Unit of Amizour Hospital, Algeria: A Prospective Cohort Study. *Microbial Drug Resistance*, 26(11), 1383–1389. <https://doi.org/10.1089/mdr.2019.0350>
 - Touati, A., Medboua, C., Touati, D., Denine, R., Brasme, L., and de Champs, C. (2012). CTX-M-15-producing Enterobacteriaceae isolates causing bloodstream infections at the Beni-Messous hospital in Algiers (Algeria). *Int Res J Microbiol*, 3, 181–5.
 - Touati, A., Benallaoua, S., Forte, D., Madoux, J., Brasme, L., & de Champs, C. (2006). First report of CTX-M-15 and CTX-M-3 beta-lactamases among clinical isolates of Enterobacteriaceae in Bejaia, Algeria. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 27(5), 397–402.
 - Typas, A., Banzhaf, M., Gross, C. A., & Vollmer, W. (2011). From the regulation of peptidoglycan synthesis to bacterial growth and morphology. *Nature Publishing Group*, 10(2), 123–136. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2677>
 - Vallée M. (2015). Résistance aux β –lactamines à large spectre chez les bactéries à Gram négatif. Mémoire. Université Laval. 113 P. [org/10.1038/nrmicro2677](https://doi.org/10.1038/nrmicro2677)
 - Veyssiere, A. J. (2019). La résistance aux antibiotiques des bactéries les plus communément rencontrées dans les infections communautaires. 35p
 - Vodovar, D., Marcadé, G., Raskine, L., Malissin, I., & Mégarbane, B. (2013). Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi: Épidémiologie, facteurs de risque et mesures de prévention. *Revue de Médecine Interne*, 34(11), 687–693. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2012.10.365>
 - Wolff, M., Joly-Guillou, M.-L., & Pajot, O. (2009). Les carbapénèmes. *Réanimation*, 18, S199–S208. [https://doi.org/10.1016/s1624-0693\(09\)75318-6](https://doi.org/10.1016/s1624-0693(09)75318-6)
 - Woloch, C., & Montange, D. (2018). Bêtalactamines. In *Pharmacologie des anti-infectieux*. Elsevier Masson SAS. <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-75300-8/00001-X>
 - Yagoubat, M., Ould El-Hadj-Khelil, A., Malki, A., Bakour, S., Touati, A., & Rolain, J.-

- M. (2017). Genetic characterisation of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria isolated from the University Hospital Mohamed Boudiaf in Ouargla, southern Algeria. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 8, 55–59.
- Yahiaoui, M., Robin, F., Bakour, R., Hamidi, M., Bonnet, R., & Messai, Y. (2015). Antibiotic Resistance, Virulence, and Genetic Background of Community-Acquired Uropathogenic *Escherichia coli* from Algeria. *Microbial Drug Resistance (Larchmont, N.Y.)*, 21(5), 516–526.
 - Yanat, B., Vinuesa, T., Vinas, M., & Touati, A. (2014). Determinants of quinolone resistance in *Escherichia coli* causing community-acquired urinary tract infection in Bejaia, Algeria. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 7(6), 462–467.
 - Zenati, F., Barguigua, A., Nayme, K., Benbelaid, F., Khadir, A., Bellahsene, C., Bendahou, M., Hafida, H., & Timinouni, M. (2019). Characterization of uropathogenic ESBL-producing *Escherichia coli* isolated from hospitalized patients in western Algeria. *Journal of Infection in Developing Countries*, 13(4), 291–302.