



Université Mohamed Khider de Biskra
Faculté des sciences exactes et sciences de la nature et de la vie
Département des sciences de la nature et de la vie

MÉMOIRE DE MASTER

Domaine : Sciences de la nature et de la vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Microbiologie appliquée

Réf. :

Présenté par :

BOUZAHER Amira Hibatou Rahmane

Le : samedi 3 juillet 2021

Thème

L'évolution de la résistance aux antibiotiques d'*E.cloacae* en Algérie

Jury :

Mme. DJOUAMA Manel	MAA	Université de Biskra	Président
Mme. BOUGUENOUN Widad	MCB	Université de Biskra	Rapporteur
M. BENBELAID Fethi	MCB	Université de Biskra	Examineur

Année universitaire : 2020 - 2021

Remerciements

Au nom d'ALLAH clément et miséricordieux, le plus grand merci lui revient de m'avoir guidé vers le droit chemin et de m'avoir aidé tout le long de mes études.

Mes remerciements s'adressent à mon encadrante, Mme. BOUGUENOUN Widad, maître de conférences à la faculté des sciences de la nature et de la vie. , pour avoir accepté de diriger ce travail. Son soutien, ses compétences et sa clairvoyance m'ont été d'une aide inestimable.

Je tiens à remercier sincèrement les membres du jury qui me font le grand honneur d'évaluer ce travail.

Merci à tous les professeurs qui n'ont ménagé aucun effort pour nous transmettre leur savoir faire durant notre cursus universitaire.

En fin, je souhaite remercier tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de ce parcours universitaire.

Dédicace

Je dédie ce mémoire à

*Mes chers parents pour leur amour inestimable,
leurs sacrifices, leur confiance, leur soutien et toutes
les valeurs qu'ils ont su m'inculquer.*

*Mon petit frère que je lui souhaite beaucoup de
bonheur et de réussite.*

*Ma meilleure amie Amel pour me donner toujours
de l'espoir dans les moments difficiles.*

*Mes camarades, amis et connaissances pour leurs
encouragements durant tout mon parcours.*

Sommaire

Liste des Tableaux	I
Liste des Figures	II
Liste des abréviations	III
Introduction	1
Synthèse bibliographique	1
Chapitre 1 : Généralités sur <i>E.cloacae</i>	1
1.1. TAXONOMIE.....	2
1.2. HABITAT.....	2
1.3. CARACTÈRE BACTÉRIOLOGIQUES.....	2
1.3.1. PRINCIPAUX CARACTÈRES BIOCHIMIQUES	3
1.3.2. CARACTÈRES CULTURAUX.....	3
1.3.3. CARACTÈRES ANTIGÉNIQUES	4
1.3.4. POUVOIR PATHOGEN	4
Chapitre 2 : les antibiotiques et l'antibiorésistance	6
2.1. LES ANTIBIOTIQUES.....	6
2.1.1. Classification	6
2.1.2. Mécanismes d'action des antibiotiques.....	7
2.1.2.1. Lésion à la membrane cellulaire	8
2.1.2.2. Action au niveau de la paroi.....	8
2.1.2.3. Inhibition de la synthèse des composés biologiques métaboliques	8
2.1.2.4. Inhibition de la synthèse des acides nucléiques.....	8
2.1.2.5. Inhibition de la synthèse des protéines.....	8
2.2. RÉSISTANCE BACTÉRIENNE FACE AUX ANTIBIOTIQUES.....	9
2.2.1. NATURELLE	9
2.2.2. ACQUISE	9
2.3. MÉCANISMES DE RÉSISTANCE.....	10
2.3.1. Mécanismes non-enzymatiques	10
2.3.2. Mécanismes enzymatiques	10
Matériel et Méthodes.....	22
3.1. ÉCHANTILLONNAGE	10
3.2. ISOLEMENT	11
3.3. IDENTIFICATION.....	11
3.3.1. EXAMENS PRÉLIMINAIRES	12
3.3.1.1. EXAMEN MICROSCOPIQUE	12
A. COLORATION DE GRAM.....	12
3.3.2. TESTS D'ORIENTATION BIOCHIMIQUES	12
3.3.3. TEST DE CONFIRMATION SUPPLÉMENTAIRE	12
3.4. ETUDE DE LA SENSIBILITÉ AUX ANTIBIOTIQUES	13
3.4.1. DÉTERMINATION DE LA CONCENTRATION MINIMALE INHIBITRICE	15

3.4.2. DÉTECTION DES MÉCANISMES PHÉNOTYPIQUES DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES (B-LACTAMASE À SPECTRE ÉTENDU)	16
3.4.2.1. TEST DES CMI POUR LES SOUCHES BLSE	16
Résultats et Discussion	14
4.1. RÉSULTAS	24
4.1.1. ISOLEMENT ET IDENTIFICATION	24
4.1.2. ÉPIDÉMIOLOGIE	26
4.1.3. LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES	27
4.1.4. DÉTECTION DES MÉCANISMES PHÉNOTYPIQUES DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES (BLSE)	29
4.1.5. DÉTERMINATION DES CMIS POUR LES SOUCHES BLSE	30
4.2. DISCUSSION	30
Conclusion	33
Bibliographie	34
Annexes	27
Résumé	43

Liste des Tableaux

TABLEAU 1 PRINCIPAUX CARACTÈRES BIOCHIMIQUES DE <i>E. CLOACAE</i> (JOLY & REYNAUD, 2002)	3
TABLEAU 2 CLASSIFICATION DES PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES ET LEUR CIBLE (MUNCK, 2014) ET (BOULAHBAL, 2006) ET (GARAU <i>ET AL.</i> , 1997).....	6
TABLEAU 3 LES ÉCHANTILLONS INITIALE AVEC LE TYPE DE PRÉLÈVEMENT, L'ANNÉE, LE SERVICE CORRESPONDANTS	10
TABLEAU 4 LES ANTIBIOTIQUES UTILISÉS POUR L'ANTIBIOGRAMME.....	13
TABLEAU 5 NOMBRE DE SOUCHES D' <i>E. CLOACAE</i> ISOLÉES	24
TABLEAU 6 RÉSULTATS DE L'ANTIBIOGRAMME DE CHAQUE ÉTUDE	27

Liste des Figures

FIGURE 1 CROISSANCE RUGUEUSE ET LISSE DES COLONIES D' <i>E. CLOACAE</i> SUR GÉLOSE TRYPTIC SOY BROTH (CDC, 1985)	3
FIGURE 2 CARACTÉRISTIQUES DES COLONIES D' <i>E. CLOACAE</i> (COSMAS L.L <i>ET AL.</i> , 2016)	4
FIGURE 3 CIBLES DES PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES (PARKER <i>ET AL.</i> , 2016).....	7
FIGURE 4 PRINCIPAUX MOYENS DE RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES (WISTRAND-YUEN <i>ET AL.</i> , 2018)	10
FIGURE 5 NOMBRE DE SOUCHES D' <i>E. CLOACAE</i> SELON L'ARTICLE ET LE TYPE DE PRÉLÈVEMENT CORRESPONDANTS	25
FIGURE 6 NOMBRE DES SOUCHES BLSE DÉTECTÉES POUR CHAQUE RECHERCHE	30

Liste des abréviations

ADH: Arginine-DiHydrolase

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AMC : Amoxicilline + acide clavulanique

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

AMX/AMP : Amoxicilline

API 20E : Analytical profile index 20E (E= Entérobactéries)

ARN : Acide Ribonucléique

BLSE : Béta-lactamase à spectre étendu

BLSE : β -lactamase à spectre étendu

C1G : Céphalosporines de première génération

C2G : Céphalosporines de deuxième génération

C3G : Céphalosporine de troisième génération

C4G : Céphalosporines de quatrième génération

CDC : Centers for Disease Control

CLSI: The Clinical & Laboratory Standards Institute

CMB: Concentration Minimale Bactéricide

CMI: Concentration Minimal Inhibitrice

DDST: Denver Development Screening Test

Fox : Céfoxitine

H₂S : Hydrogène Sulfuré

LDC : Lysine décarboxylase

MAC: Mac Conkey

MALDI-TOF MS: matrix assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry

MH: Mueller Hinton

MSP: Microspectrophotometry

ODC : Ornithine Décarboxylase

ODC: Ornithine Decarboxylase

ONPG : Orthonitrophényl-B-D-galactopyranoside

ONPG: Ortho-Nitrophenyl- β -Galactoside

PABA: Para-Aminobenzoic Acide

PBP : Penicillin-Binding Protein

PDA : Phenylalanine Deaminase

SBA : Sidi Bel Abbas

TDA : Tryptophan Deaminase

TDA: Tryptophan Deaminase

TTR: Transthyretin

VP : Voges Proskauer

Introduction

Introduction

Les bactéries sont les principaux responsables du développement d'infections qui peuvent être prévenues par l'utilisation d'agents antimicrobiens. L'efficacité thérapeutique des agents antimicrobiens est basée sur la sélectivité de la toxicité ayant la capacité de tuer les micro-organismes envahisseurs sans endommager les cellules hôtes, mais leur production et leur stabilité sont des préoccupations majeures. Jusqu'à présent, plusieurs techniques ont été développées pour produire des agents antimicrobiens, et différentes stratégies ont également été adoptées pour prolonger la stabilité des agents antimicrobiens. (Hashmi, 2019)

Enterobacter cloacae est un membre Gram-négatif cliniquement important des Enterobacteriaceae, qui est de plus en plus reconnu comme un agent pathogène majeur dans les infections nosocomiales. (Moradigaravand *et al.*, 2016)

L'émergence mondiale de souches d'*E.cloacae* multi résistantes, en particulier d'*E.cloacae* résistantes aux Beta-lactames et carbapénèmes, a rendu les traitements des infections causées par le pathogène plus difficiles.

En effet ces dix dernières années, nous avons constaté une importante augmentation de la résistance aux antibiotiques en particulier chez les bacilles à Gram négatif y a compris *E.cloacae*, en Algérie. (Z. Baba Ahmed-Kazi Tani & Arlet, 2014)

Ce travail vise à étudier l'évolution de la résistance face aux antibiotiques des souches *l'Enterobacter cloacae* isolées de différentes régions du territoire algériens pour évaluer leurs profils de résistance, ainsi que l'étude phénotypique des mécanismes de (BLSE) des isolats, et les comparer durant les années.

Une partie de synthèse des articles est basée principalement sur une analyse d'un nombre important de recherches scientifiques récentes. En basant sur les différentes méthodes utilisées et les résultats finals avec une discussion sur l'évolution de l'antibiorésistance.

Synthèse bibliographique

Chapitre 1 : Généralités **sur *E.cloacae***

1.1. Taxonomie

Il existe actuellement 15 espèces dans le genre: *E. cloacae*, *E. aerogenes* (syn *K. mobilis*), *E. agglomerans* (maintenant *Pantoea agglomerans*), *E. gergoviae*, *E. sakazakii*, *E. cowanii*, *E. hormaechei*, *E. taylorae*, *E. asburiae*, *E. intermedius*, *E. amnigenus*, *E. dissolvens*, *E. kobei*, *E. pyrinus* et *E. nimipressuralis*. (Gillespie & Hawkey, 2006)

Ce genre Il a été décrit pour la première fois en 1960. (Davin-Regli *et al.*, 2019)

L'*E.cloacae* est classé en basant sur ARN 5S et 16S :

Domain : Eubacteria ;

Phylum : Proteobacteria ;

Classe : Gammaproteobacteria ;

Ordre : Enterobacteriale ;

Famille : Enterobacteriaceae ;

Genre : Enterobacter ;

Espèce : *Enterobacter cloacae* (Delarras, 2007), (Rogers, 2006)

Enterobacter cloacae a été décrit initialement comme *Bacterium cloacae* et *Cloaca cloacae* mais reconnu comme *E.cloacae* lorsque le genre a été fixé (Hart, 2006)

1.2. Habitat

Les espèces d'Enterobacter colonisent souvent le tractus gastro-intestinal humain, provoquant diverses infections opportunistes. *Enterobacter cloacae* et *Enterobacter asburiae* sont les espèces d'Enterobacter les plus fréquemment isolées. (Varaprasad *et al.*, 2020)

De nombreuses épidémies ont été décrites, y compris des infections dues à des aliments contaminés, des humidificateurs et du matériel de thérapie respiratoire et de l'eau d'hydrothérapie dans une unité de brûlés.(Villegas, 2017)

Ils sont capables de se vivre à faible température et même peuvent adapter une résistance aux agents antibactériens, notamment *E.cloacae*. (Lefrère, 2000).

1.3. Caractère bactériologiques

Les Enterobacter sont des bactéries à Gram négatif classées comme anaérobies facultatives, ce qui signifie qu'elles sont capables de se développer dans des environnements aérobies et anaérobies. De nombreuses espèces possèdent des flagelles et sont donc mobiles.

Des caractéristiques telles que la motilité, ainsi que certaines propriétés biochimiques, y compris la capacité de synthétiser une enzyme connue sous le nom d'ornithine décarboxylase, sont utilisées pour distinguer *Enterobacter* des bactéries *Klebsiella* très similaires et étroitement apparentées. (Rogers, 2006)

1.3.1. Principaux caractères biochimiques

Ces caractères (tableau 1) permettent de le différencier d'*E. aerogenes* et des autres espèces. (JOLY & REYNAUD, 2002)

Tableau 1 Principaux caractères biochimiques de *E. cloacae* (JOLY & REYNAUD, 2002)

Mobilité	Lactose	ONPG	H ₂ S	LDC	ODC
+	+	+	-	-	+
VP	Malonate	Gélatinase	Gaz/Glucose	Mannitol	Rhamnose
+	+	-	+	+	+
ADH	Urease	TDA PDA	Indole	TTR	Arabinose
+	-	-	-	-	+
Saccharose	Galacturonate	Citrate de Simmons			
+	+	+			

1.3.2. Caractères cultureux

Sur gélose nutritive, *E. cloacae* apparaît comme des colonies rondes avec 2 à 3 mm de diamètre et un peu plates et bords irréguliers (Grimont & Grimont, 2006)

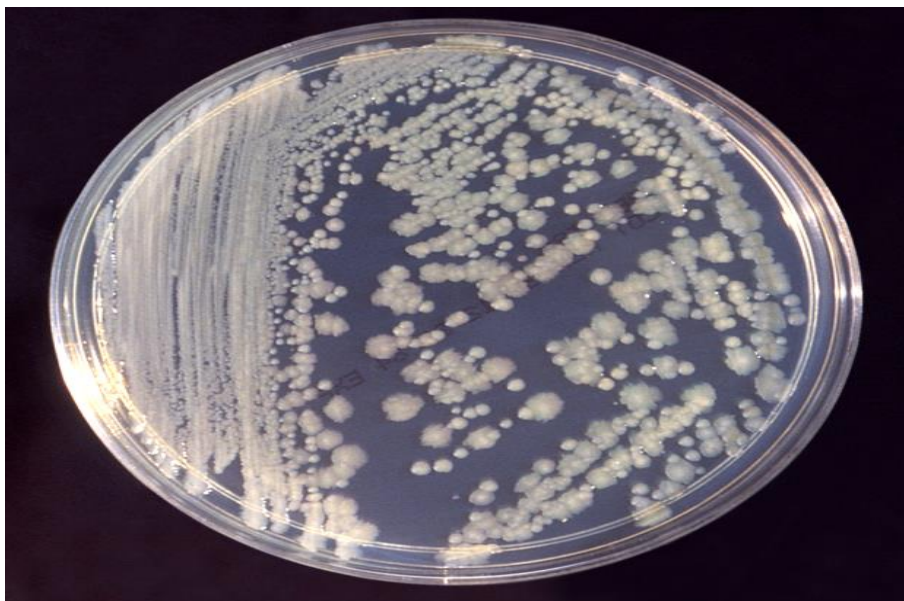


Figure 1 Croissance rugueuse et lisse des colonies d'*E. cloacae* sur gélose Tryptic Soy Broth (CDC, 1985)

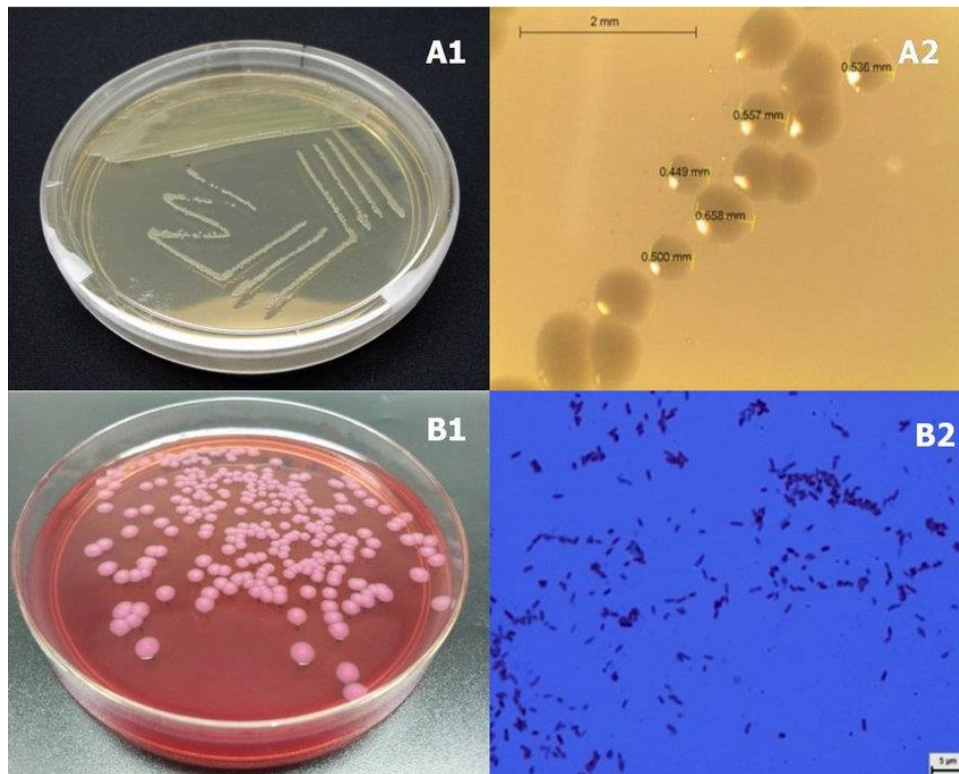


Figure 2 Caractéristiques des colonies d'*E. cloacae* (Cosmas L.L *et al.*, 2016)

La figure 2 montre les caractéristiques de la colonie d'*Enterobacter cloacae*. A: Gélose nutritive (A1: forme de colonie dans une gélose nutritive; A2: vue de la colonie sous microscope stéréo). B: gélose MacConkey (B1: forme de colonie dans gélose MacConkey, B2: vue au microscope a montré des bactéries à Gram négatif et en forme de bâtonnet, 1,4 um à un grossissement de 100x)

1.3.3. Caractères antigéniques

Les antigènes de *E. cloacae* sont variés. Au moins 80 sérovars sont individualisés mais la sérotypie n'est pas utilisée en pratique courante. Il est également possible de typer les souches suivant leur sensibilité aux bactériocines et aux bactériophages. (Grimont & Grimont, 2006)

1.3.4. Pouvoir pathogène

E. cloacae est une bactérie pathogène opportuniste responsable en milieu hospitalier d'infections urinaires, de bactériémies, de méningites ou de suppurations diverses d'après la thèse de (GADOU, 2019)

Chapitre 2 : les antibiotiques et l'antibiorésistance

2.1. Les antibiotiques

Les antibiotiques sont des agents antimicrobiens qui sont utilisés pour traiter les maladies infectieuses et sont utiles pour augmenter l'espérance de vie. (Rehman *et al.*, 2019)

Il existe deux catégories d'antibiotiques :

- les antibiotiques à effet bactériostatique qui inhibent la croissance bactérienne en ralentissant puis arrêtant la multiplication,

- les antibiotiques bactéricides qui lysent les bactéries, la notion de bactériostase est actuellement remise en cause à la suite de diverses expériences ayant démontré qu'en augmentant la dose, un antibiotique bactériostatique peut avoir des effets bactéricides. Mais pour ces antibiotiques, *in vivo*, la dose efficace et la dose toxique sont peu éloignées, leur utilisation en médecine humaine ne peut se contenter que de leur effet bactériostatique. (BOULAHBAL, 2006)

2.1.1. Classification

La classification des facteurs antibiotiques implique des difficultés marquées. Deux types de classification sont possibles: selon la structure et les caractéristiques chimiques, ou selon les propriétés biologiques et la source. (Korzybski *et al.*, 1967)

Le tableau suivant (tab2) résume les principales classes d'antibiotiques et leur cible :

Tableau 2 Classification des principaux antibiotiques et leur cible (Munck, 2014) et (BOULAHBAL, 2006) et (Garau *et al.*, 1997)

Classe d'antibiotiques	Exemple		Cible
Bêta-lactamines	- Pénicillines (ampicilline)	- Pénicillines G - Pénicillines V - Pénicillines à action semi retard - Pénicillines M - Pénicillines A	Synthèse de la paroi cellulaire
	- Céphalosporines (céfotaxime)	- De 1ère génération - De 2ème génération - De 3ème génération - De 4ème generation	
	- Carbapénèmes (méro-pénème)	- Doripenem - Imipenem - Meropenem	
Quinolones	Acide nalidixique, Ciprofloxacine		Gyrase / topoisomérase IV
Aminoglycosides	Streptomycine, gentamicine, amikacine		Sous-unité ribosomale 30S / membrane cellulaire

Macrolides	Erythromycine, Azithromycine	Tunnel de sortie des peptides dans la sous-unité ribosomique 50S
Tétracycline	Tétracycline, Tigécycline	Liaison de l'ARNt dans la sous-unité ribosomique 30S
Oxazolidinones	Linezolid	Centre de peptidyl transférase dans le ribosomal 50S sous-unité
Phénicol	Chloramphénicol	Centre de peptidyl transférase dans le ribosomal 50S sous-unité
Lincosamide	Clindamycine, Lincomycine	Tunnel de sortie des peptides dans la sous-unité ribosomique 50S
Sulfonamides	Sulfaméthoxazole	Synthèse du tétrahydrofolate
Benzylpyrimidine	Triméthoprime	Synthèse du tétrahydrofolate
Rifamycine	Rifampicine	ARN polymérase
Nitroimidazoles	Metronidazole	Dommages généraux à l'ADN
Nitrofurans	Nitrofurantoïne	Dommages généraux à l'ADN
Lipopeptide	Daptomycine	Membrane cellulaire
Glycopeptide	Vancomycine	Synthèse de la paroi cellulaire

2.1.2. Mécanismes d'action des antibiotiques

En effet, chaque famille des antibiotiques possède son site d'action propre sur la bactérie (Figure 3) :

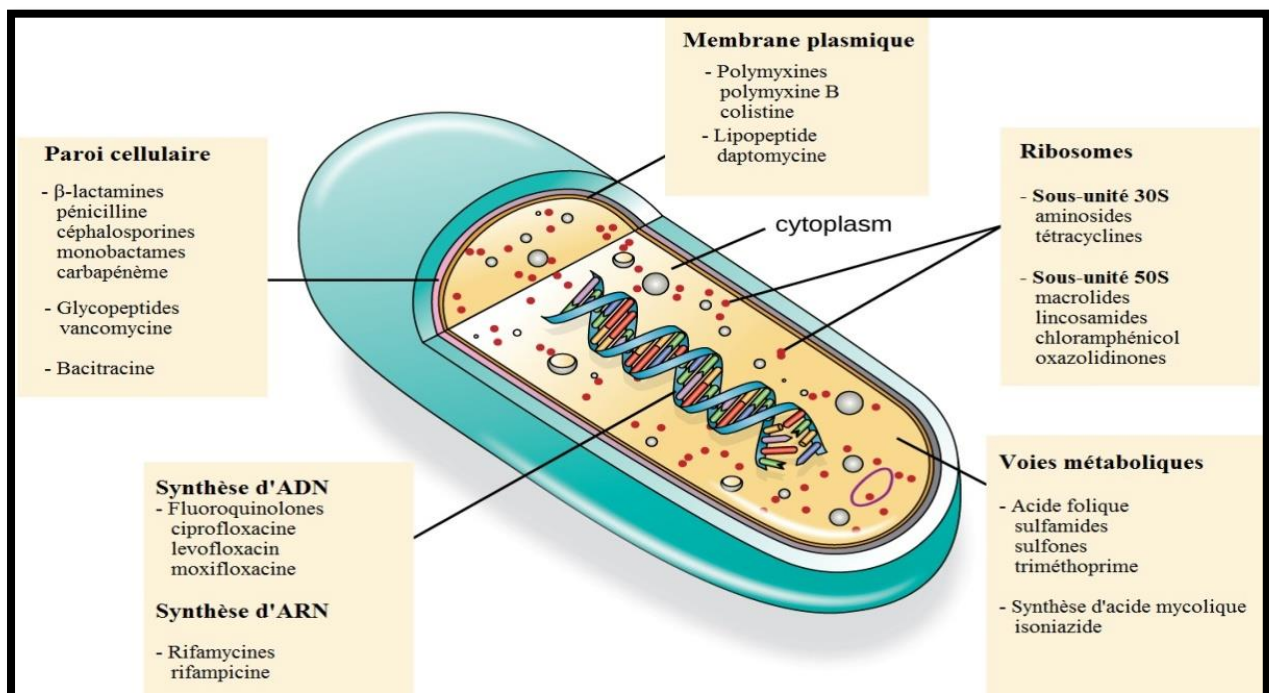


Figure 3 Cibles des principaux antibiotiques (Parker *et al.*, 2016)

2.1.2.1. Lésion à la membrane cellulaire

Les membranes plasmiques des bactéries sont construites par des acides gras qui peuvent être synthétisés dans la cellule ou prélevés dans l'environnement comme éléments constitutifs. Les cibles des antimicrobiens sont les étapes métaboliques de la synthèse des acides gras et les phospholipides membranaires. (Kırmusaoğlu, S.,2019)

2.1.2.2. Action au niveau de la paroi

Les cellules bactériennes sont entourées d'une paroi cellulaire en peptidoglycane, les β -lactames et les glycopeptides inhibent la synthèse de la paroi cellulaire :

- Antibiotiques bêta-lactamines : Les principales cibles des agents β -lactame sont les PBP. La rupture de la couche de peptidoglycane conduit à la lyse de la bactérie.

- Les glycopeptides : Les glycopeptides se lient à la partie D-alanyl D-alanine de la chaîne latérale peptidique de la sous-unité peptidoglycane précurseur. La grande molécule médicamenteuse vancomycine empêche la liaison de cette sous-unité D-alanyle avec le PBP et inhibe donc la synthèse de la paroi cellulaire. (Kapoor *et al.*, 2017)

2.1.2.3. Inhibition de la synthèse des composés biologiques métaboliques

La synthèse de composés biologiques métaboliques peut être inhibée par des médicaments à titre d'inhibition compétitive. Les médicaments qui sont des analogues structuraux de substrats agissent comme des substrats pour les enzymes utilisées dans les réactions métaboliques. L'acide para-aminobenzoïque (PABA) est un substrat pour la synthèse de l'acide folique qui est une coenzyme dans les réactions de synthèse des purines, de la pyrimidine et des acides aminés (Kırmusaoğlu, S.,2019)

2.1.2.4. Inhibition de la synthèse des acides nucléiques

Les antibiotiques inhibent la biosynthèse des protéines en ciblant le Sous-unité 30S ou 50S du ribosome bactérien. - Inhibiteurs de la sous-unité 30S : Les aminosides, tetracyclines. - Inhibiteurs de la sous-unité 50S : Chloramphénicol, macrolides, oxazolidinones. (Kapoor *et al.*, 2017)

2.1.2.5. Inhibition de la synthèse des protéines

Les antibiotiques peuvent inhiber la réplication, la transcription et la synthèse des folates des micro-organismes.

- Quinolones, Mitomycine C, pour l'inhibition de la réplication.

- Rifampicine, pour l'inhibition de la transcription. (Kırmusaoğlu, S.,2019)

2.2. Résistance bactérienne face aux antibiotiques

Au cours des dernières décennies, les bactéries multi-résistantes sont l'une des principales menaces pour la vie d'un être humain. Cela est dû à un surdosage d'antibiotiques, une faible stabilité des antibiotiques, une mauvaise internalisation des antibiotiques avec les bactéries. (Varaprasad et al., 2020)

L'évolution de la résistance aux antimicrobiens chez les bactéries est un processus complexe et ancien qui a attiré beaucoup d'attention en devançant la découverte et le développement de nouveaux antibiotiques. (Halat *et al.*, 2016)

La résistance bactérienne est définie comme la capacité des bactéries à résister aux effets des antibiotiques ou des biocides censés les contrôler ou les tuer. (ZIAI, 2014)

2.2.1. Naturelle

La résistance naturelle est caractéristique d'une espèce bactérienne. Elle délimite le spectre naturel de l'antibiotique et constitue une aide à l'identification. La résistance naturelle se traduit habituellement par des CMI supérieures à la valeur critique basse de concentration de l'antibiotique concerné. (Société Française de Microbiologie, 2019)

Elle fait, donc, partie du patrimoine génétique normal du germe. (Yala *et al.*, 2001)

E. cloacae est résistante naturellement à la AMP/AMX, AMC, C1G, FOX. (Réseau Algérien de la Surveillance de la Résistance des Bactéries aux Antibiotiques, 2011)

2.2.2. Acquise

C'est l'acquisition de nouveaux gènes capables de rendre la bactérie insensible à un antibiotique ou à un groupe d'antibiotiques.

Toutes les entérobactéries, quel que soit leur groupe, sont capables d'intégrer des gènes de résistance codant pour une Beta-lactamase, d'après la thèse de BOUDJEMAA Djahida (BOUDJEMAA, 2015)

E. cloacae présente une capacité unique à acquérir des gènes codant pour la résistance à plusieurs classes d'antibiotiques, y compris une variété de gènes de carbapénémase. (Annavaiah et al., 2019)

La résistance d'*Enterobacter spp* aux céphalosporines de troisième génération est le plus souvent causée par une surproduction de bêta-lactamases AmpC, et le traitement avec des céphalosporines de troisième génération peut sélectionner des mutants surproducteurs d'AmpC. Certaines souches d'*E. cloacae* sont désormais productrices de BLSE et d'AmpC, conférant une résistance aux céphalosporines de troisième et quatrième générations. La

résistance aux quinolones chez les entérobactéries est généralement le résultat de mutations chromosomiques entraînant des altérations des enzymes cibles ou une accumulation de médicaments. (Paterson, 2006)

2.3. Mécanismes de résistance

Malgré les méthodes et les moyens de déviance des bactéries résistantes contre les antibiotiques peuvent différer, le principal but reste toujours le même, qui est de se débarrasser des attaques des antimicrobiens et protéger ces organites.

La figure 4 illustre les principaux moyens de résistance bactérienne face aux antibiotiques :

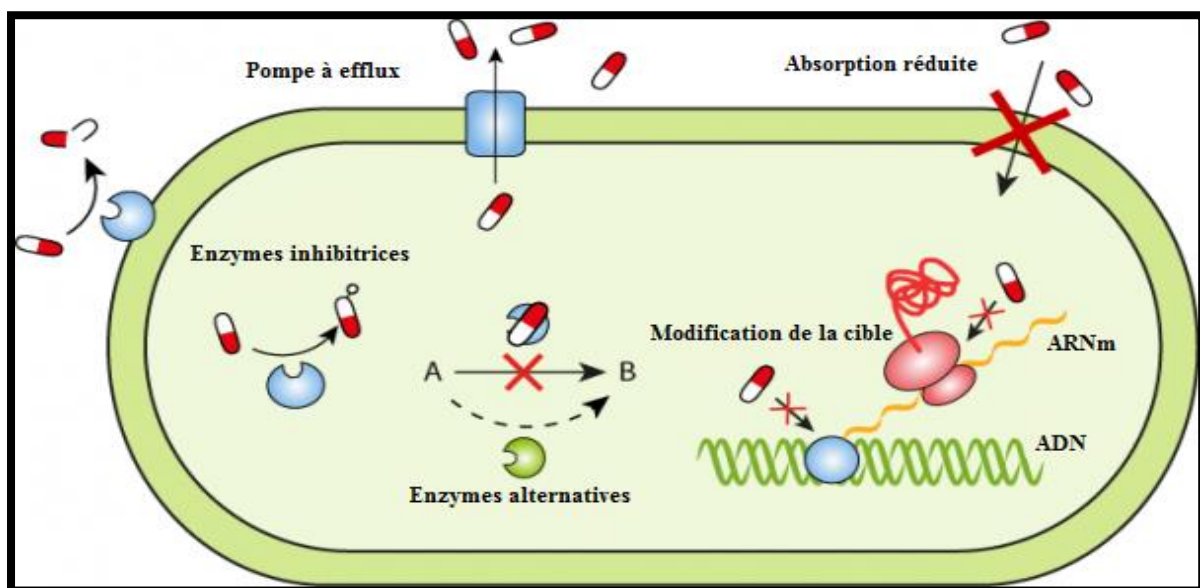


Figure 4 Principaux moyens de résistance aux antibiotiques (Wistrand-Yuen et al., 2018)

2.3.1. Mécanismes non-enzymatiques

La bactérie se défend contre les antibiotiques sans utiliser les enzymes par :
Modification de la cible, imperméabilité, hyperproduction de systèmes d'efflux.
(Bouguenoun, 2017)

2.3.2. Mécanismes enzymatiques

La bactérie peut se défendre contre les antibiotiques en utilisant des enzymes telles que les suivantes enzymes :

- Production de β -lactamases, Les pénicillinases, Céphalosporinase de haut niveau, Carbapénémases, β -lactamase à spectre étendu ou élargi (BLSE), Hyperproduction de céphalosporinase chromosomique de classe C. (Egorov et al., 2018) et (Dever & Dermody, 1991)

Matériel et Méthodes

La résistance bactérienne face aux antibiotiques est considérée comme un véritable majeur problème sanitaire et important mondialement mais aussi grave à l'échelle nationale due au mauvais usage des antibiotiques, qui menace la santé publique. En Algérie et récemment, les études sont basées surtout sur la résistance aux antibiotiques chez les bacilles à Gram négatifs. En effet *E.cloacae* est devenu plus en plus dangereuse, elle a posé une grande menace pour le traitement des infections nosocomiales.

Notre analyse sur l'évolution de la résistance d'*E.cloacae* face aux antibiotiques en Algérie, est basée sur une sélection de 16 articles scientifiques bien étudiés qui touchent de diverses régions dans notre pays.

On a ciblé les articles à thème clinique, après avoir étudié environ une trentaine d'articles soit à thème clinique ou bien environnemental et même vétérinaire :

(Ibadene *et al.*, 2008) et (Touati *et al.*, 2008) et (Touati *et al.*, 2008) et (Meradi *et al.*, 2011) et (Souana *et al.*, 2011) et (Baba Ahmed *et al.*, 2012) et (Gharout *et al.*, 2012) et (Baba Ahmed-Kazi Tani *et al.*, 2013) et (Nedjai *et al.*, 2013) et (Labid *et al.*, 2014) et (Souana *et al.*, 2014) et (Girlich *et al.*, 2015) et (Khenouchi *et al.*, 2015) et (Bouguenoun *et al.*, 2016) et (Bouguenoun *et al.*, 2016) et (Lagha *et al.*, 2016).

3.1. Échantillonnage

La collecte des souches d'*E.cloacae* cliniques consécutifs et non redondants a été effectuée à partir des divers services hospitaliers ou médicaux de différentes régions d'Algérie.

Le tableau ci-dessous (tab 3) présente la région, l'hôpital, l'année/période de collecte des échantillons de chaque recherche :

Tableau 3 L'année et le service correspondants à chaque étude

Article	Région et/ou endroit	Années/période de collecte
Iabadene <i>et al.</i> , 2008	Laboratoires de microbiologie de huit hôpitaux en Algérie: cinq situés au centre d'Alger (Beni Messous, Mustapha Bacha, Ain Naadja, Zemirli et Kouba); deux situés à 100 km à l'est d'Alger (Tizi Ouzou et Draa El Mizan); et le dernier (Tlemcen) situé à 600 km à l'ouest d'Alger.	2003-2007
Touati <i>et al.</i> , 2008	2 hôpitaux algériens (Amizour et Akbou)	/
Touati <i>et al.</i> , 2008	deux hôpitaux algériens	Pendant 2 mois

Meradi <i>et al.</i> , 2011	laboratoire de microbiologie du centre hospitalier de la ville d'Annaba en Algérie	2006-2008
Souna <i>et al.</i> , 2011	CHU Hassani Abdelkader de Sidi Bel Abbes (dans l'ouest Algérien)	2009-2010
Baba Ahmed <i>et al.</i> , 2012	l'unité de soins intensifs de l'hôpital de Tlemcen (nord-ouest de l'Algérie)	2008
Gharout <i>et al.</i> , 2012	laboratoires privés à Bejaia, Algérie	2007-2009
Baba Ahmed-Kazi <i>et al.</i> , 2013	unité des soins intensifs de l'hôpital de Tlemcen (ouest de l'Algérie)	2008-2010
Nedjai <i>et al.</i> , 2013	quatre hôpitaux (Dorban, Ibn Rochd, Ibn , Sina et Sainte-Thérèse) à Annaba	2009
Labid <i>et al.</i> , 2014	hôpital pédiatrique d'Annaba	2010-2011
Souna <i>et al.</i> , 2014	3 hôpitaux universitaires dans l'ouest de l'Algérie	2009-2011
Girlich <i>et al.</i> , 2015	Algérie	1994-2013
Khennouchi <i>et al.</i> , 2015	Constantine, Annaba et Skikda	2012-2013
Bouguenoun <i>et al.</i> , 2016	l'hôpital Ibn-Zohr de 220 lits et l'hôpital El-Hakim Okbi de 311 lits à Guelma, dans l'est de l'Algérie	2014
Bouguenoun <i>et al.</i> , 2016	2 hôpitaux à Guelma, à l'est de l'Algérie	2014
Lagha <i>et al.</i> , 2016	Hôpital "Ahemida Ben Adjila" de Laghouat, Algérie	2010-2012

3.2. Isolement

Après la sélection et l'échantillonnage, les souches cliniques incluses dans cette étude ont été isolées des différents échantillons (urine, pus, sang..), selon le diagnostic.

La plus part des études n'ont pas mentionné la méthode et les milieux d'isolement utilisés.

Cependant, dans l'étude de Khennouchi *et al.* (2015) Les isolats ont été étalés sur gélose MacConkey et incubés de 18 h à 24 h à 37 ° C.

3.3. Identification

Les examens préliminaires et l'orientation des bactéries sont la première étape vers leur identification, ils consistent à déterminer le genre auquel elles appartiennent et même l'espèce si la bactérie est bien connue.

Cette orientation se fait par recherche de caractères morphologiques, culturels et biochimiques du métabolisme respiratoire, glucidique et protéique.

3.3.1. Examens préliminaires

3.3.1.1. Examen microscopique

A. Coloration de Gram

Après l'isolement des isolats bactériens, ces derniers ont été examinés microscopiquement par la coloration de Gram pour les deux études de Bouguenoun *et al.*, 2016.

3.3.2. Tests d'orientation biochimiques

Un test d'oxydase a été appliqué dans les recherches réalisées par Bouguenoun *et al.*, (2016).

La majorité des études (Touati *et al.*, 2008 ; Baba Ahmed *et al.*, 2012 ; GHAROUT *et al.*, 2012 ; BABA AHMED-KAZI *et al.*, 2013 ; Labid *et al.*, 2014 ; SOUNA *et al.*, 2014 ; Girlich *et al.*, 2015 ; Bouguenoun *et al.*, 2016 ; Bouguenoun *et al.*, 2016 ; Lagha *et al.*, 2016.) ont utilisé la galerie biochimique API20E comme outil d'identification et orientation biochimiques.

3.3.3. Test de confirmation supplémentaire

(MALDI-TOF) la spectrométrie de masse (MS) est une technique largement utilisée pour l'identification rapide et précise des bactéries, des mycobactéries et de certains agents pathogènes fongiques dans le laboratoire de microbiologie clinique.

Des colonies isolées de chaque souche des études de (Khennouchi *et al.*, 2015 ; Bouguenoun *et al.*, 2016 ; Bouguenoun *et al.*, 2016) ont été sélectionnées et utilisées pour l'identification MALDI-TOF MS :

- En utilisant 96 cibles en acier poli par points. Les profils de pics des souches identifiées ont été comparés et analysés à l'aide du logiciel Biotyper 3.0 pour construire un dendrogramme de données spectrales de masse pour les études de Bouguenoun *et al.* (2016).

- Les spectres obtenus ont été téléchargés dans un système MALDI Biotyper 3.0 (Bruker Daltonics) et utilisés pour créer un spectre principal unique pour chaque isolat. Par la suite, un dendrogramme MSP (spectre principal) a été construit à l'aide de MALDI Biotyper 3.0, et les clusters ont ensuite été analysés en fonction du niveau de distance arbitraire dans l'étude de Khennouchi *et al.*, (2015).

Par contre, le reste des études y compris (Touati *et al.*, 2008 ; Meradi *et al.*, 2011 ; SOUNA *et al.*, 2011 Nedjai *et al.*, 2013) ont directement passé au test d'antibiogramme, sans mentionner l'isolement et l'identification comme les autres études.

3.4. Etude de la sensibilité aux antibiotiques

Le test de sensibilité aux antibiotiques a été effectué par la technique de diffusion de disque sur la gélose Mueller-Hinton (MH) pour la majorité des études (Labadene *et al.*, 2008 ; Touati *et al.*, 2008 ; Touati *et al.*, 2008 ; Meradi *et al.*, 2011 ; SOUNA *et al.*, 2011 ; GHAROUT *et al.*, 2012 ; BABA AHMED *et al.*, 2013 ; Nedjai *et al.*, 2013 ; Labid *et al.*, 2014 ; SOUNA *et al.*, 2014 ; Khennouchi *et al.*, 2015 ; Bouguenoun *et al.*, 2016 ; Bouguenoun *et al.*, 2016 ; Lagha *et al.*, 2016.)

Cependant (Girlich *et al.*, 2015) n'ont pas démontré la méthode.

Voici les antibiotiques utilisés pour le test d'antibiogramme dans chaque étude (tab 4):

Tableau 4 Les antibiotiques utilisés pour l'antibiogramme

Article	Antibiotiques
Touati <i>et al.</i> , 2008	céfotaxime et ceftazidime, ticarcilline, pipéracilline, céfpirome, céfotaxime, ceftazidime, gentamicine, tobramycine, méthoprim-sulfaméthoxazole, imipénem, céfépime et aztréonam, fluoroquinolones.
Touati <i>et al.</i> , 2008	céfotaxime, ceftazidime, céfotaxime – acide clavulanique, ceftazidime – acide clavulanique, céfépime, céfpirome, céfoxitine, imipénem, pipéracilline, pipéracilline – tazobactam, amoxicilline – acide clavulanique – clavulanique, céfépime, céfpirome, céfoxitine, imipénem, pipéracilline, pipéracilline– tazobactam, amoxicilline – acide clavulanique, ticamétharcilline, acide ticamétharyamicilline, ticamyltéracilline, sulfamoléthynamine, sulfamoléthynamycilline, ticamylacilline, sulfamide, tétracycline, chloramphénicol, acide nalidixique, norfloxacin et ciprofloxacine (BioRad, Marnes-la-Coquette, France).
Meradi <i>et al.</i> , 2011	amoxicilline (25 ug), amoxicilline – acide clavulanique (20/10 ug), imipénème (10 ug), céfoxitine (30 ug), céfépime (30 ug), ceftazidime (30 ug), céfotaxime (30 ug), aztréonam (30 ug), gentamicine (10 ug), amikacine (30 ug), tobramycine (10 ug), kanamicine (30 ug), acide nalidixique (30 ug), ciprofloxacine (5 ug), tétracycline (30 ug) et trimétoprime sulfaméthoxazole (1, 25 / 23,75)
SOUNA <i>et al.</i> , 2011	l'imipénème, la céfoxitine, l'aztréonam, le

	céfotaxime, la ceftazidime, le céfépime, la tobramycine, l'amikacine, la gentamicine, la ciprofloxacine et la rifampicine.
GHAROUT <i>et al.</i> , 2012	céfotaxime, ceftazidime, céfuroxime, aztréonam, ticarcilline, pipéracilline, amoxicillinclavulanate, ticarcilline-clavulanate, céfoxitine, céfpirome, céfépime, pipéracilline-tazobactam, imipénem, tobramicine-tazobactam, sulfoxicilline-clavulanate, ticarcilline-clavulanate, céfoxitine, céfpirome, céfépime, pipéracilline-tazobactam, imipénem, tobramicine-nacryline, chlorhydrate de chlorhydrate de sodium, sulfoxéthycine, sulfamidylacide (BioRad, Marnes La Coquette, France)
Nedjai <i>et al.</i> , 2013	amoxicilline (10 µg), amoxicilline / acide clavulanique (20/10 µg), céfoxitine (30 µg), céfotaxime (30 µg), ceftazidime (30 µg), céfépime (30 µg), imipénem (10 µg), aztréonam (30 µg), acide nalidixique (30 µg), ciprofloxacine (5 µg), pefloxacine (5 µg), ofloxacine (5 µg), norfloxacine (10 µg), gentamicine (10 µg), tobramycine (10 µg), kanamycine (30 µg), amikacine (30 µg), nételmicine (30 µg), triméthoprim / sulfaméthoxazole (1,25 / 23,75 µg), fosfomycine (200 µg), chloramphénicol (30 µg) et tétracycline (30 µg).
Labid <i>et al.</i> , 2014	pipéracilline (75 µg), ticarcilline (75 µg), amoxicilline / acide clavulanique (20/10 µg), pipéracilline / tazobactam (75/10 µg), céfazoline (30 µg), céfoxitine (30 µg), céfuroxime (30 µg), céfotaxime (30 µg), ceftazidime (30 µg), ceftriaxone (30 µg), céfépime (30 µg), aztréonam (30 µg), imipénem (10 µg), amikacine (30 µg), gentamicine (15 µg) acide nalidixique, (30 µg), ofloxacine (5 µg), pefloxacine (5 µg), ciprofloxacine (5 µg), chloramphénicol (30 µg), tétracycline (30 µg), colistine (50 µg), nitrofurantoïne (300 µg), triméthoprim / sulfaméthoxazole (1,25 / 23,75 µg) et fosfomycine (50 µg).
SOUNA <i>et al.</i> , 2014	ticarcilline, pipéracilline, acide amoxicilline-clavulanique, ticarcilline-acide clavulanique, pipéracilline-tazobactam, imipénem, céfotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, aztréonam, gentamicine, tobramycine, amikacine, acide sulfoxéthoxylique, sulfoxéthinate de sodium, sulfoxéthycine, sulfoxéthylène
Khenouchi <i>et al.</i> , 2015	amikacin; aztreonam; ceftazidime; ciprofloxacine; gentamicin; ceftriaxone; colistin; cefotaxime; nitrofurantoin; cefipime; cefoxitin; imipenem; ofloxacine; triméthoprim sulfaméthoxazole; tobramycin
Bouguenoun <i>et al.</i> , 2016	amoxicilline (25 µg), amoxicillinclavulanate (20/10 µg), ticarcilline clavulanate (75/10 µg), céfoxitine (30 µg), aztréonam (30 µg), céfotaxime (30 µg), ceftriaxone (30 µg), imipénem (10 µg), amikacine

	(30 µg), gentamicine (10 µg), ciprofloxacine (5 µg), triméthoprim-sulfaméthoxazole (1,25 / 23,75 µg), rifampicine (30 µg), fosfomycine (50 µg) et colistine (50 µg).
Bouguenoun <i>et al.</i> , 2016	Amoxicilline, Amoxicilline + acide clavulanique, Ticarcilline + acide clavulanique, Céfoxitine, Aztréonam, Céfotaxime, Ceftriaxone, Ceftazidime, Imipénème, Ertapénème, Triméthoprim/sulfaméthoxazole, Amikacine, Gentamicine, Ciprofloxacine, Fosfomycine, Rifampicine, Colistine.
Lagha <i>et al.</i> , 2016	Amoxicilline (25 µg), amoxicilline / acide clavulanique (30 µg), ticarcilline (75 µg), ticarcilline / acide clavulanique (85 µg), pipéracilline (75 µg), pipéracilline + tazobactam (85 µg), céphalotine (30 µg), céfuroxime (30 µg), céfixime (30 µg), céfotaxime (30 µg), ceftazidime (30 µg), céfépime (30 µg), céfpirome (30 µg), imipénème (10 µg), aztréonam (30 µg), céfoxitine (30 µg), gentamicine (15 µg), tobramycine (10 µg), amikacine (30 µg), acide nalidixique (30 µg), ofloxacine (5 µg), ciprofloxacine (5 µg), kanamycine (30 µg), fosfomycine (50 µg), tétracycline (30 µg), chloramphénicol (30 µg), sulfamide (200 µg), nétilmicine (30 µg), triméthoprim (5 µg), triméthoprim / sulfaméthoxazole (25 µg), colistine (50 µg) et ceftazidime / acide clavulanique (30/10 µg).

Certains articles n'ont pas mentionner les antibiotiques : Baba Ahmed *et al.*, 2013 ; Baba Ahmed *et al.*, 2012 ; Iabadene *et al.*, 2008.

3.4.1. Détermination de la concentration minimale inhibitrice

La concentration minimale inhibitrice (CMI) des antibiotiques suivants a été déterminée par une méthode de dilution dans de la gélose MH :

- Le céfotaxime, la ceftazidime, le céfépime, l'imipénem, la gentamicine, l'amikacine et la ciprofloxacine, dans l'étude de (SOUNA *et al.*, 2014).

- La ticarcilline, pipéracilline, céfotaxime, ceftazidime, imipénem, gentamicine, tobramycine et ciprofloxacine, pour BABA AHMED *et al.*, 2013.

En effet, dans l'étude de (Baba Ahmed *et al.*, 2012), la sensibilité aux antimicrobiens a été déterminée par les méthodes de diffusion sur disque et de dilution en gélose selon les directives du CA-SFM (Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie) sans mentionner les antibiotiques.

3.4.2. Détection des mécanismes phénotypiques de la résistance aux antibiotiques (β -lactamase à spectre étendu)

La majorité des études (Iabadene *et al.*, 2008 ; Touati *et al.*, 2008 ; Meradi *et al.*, 2011 ; BABA AHMED-KAZI TANI *et al.*, 2012 ; SOUNA *et al.*, 2011 ; GHAROUT *et al.*, 2012 ; BABA AHMED-KAZI *et al.*, 2013 ; Nedjai *et al.*, 2013 ; Labid *et al.*, 2014 ; SOUNA *et al.*, 2014 ; Khennouchi *et al.*, 2015 ; Lagha *et al.*, 2016) ont effectué des tests phénotypiques spécifiques pour détecter les souches productrices de Beta lactamases a spectre étendu qui permettent une résistance à une vaste gamme de bêta lactamines (les pénicillines G et M, les carboxypénicillines..).

La production de BLSE a été examinée par le test de synergie à double disque (DDST) pour la totalité des études qui ont voulu détecter BLSE ; a l'exception des 2 articles de (*Girlich et al.*, 2015) et (*Bouguenoun et al.*, 2016) qui n'ont pas étudié les BLSE ; dans laquelle :

- Pour l'étude de (BABA AHMED *et al.*, 2013), le test a été réalisé Sur des boites de Pétri de gélose MH, sans ou avec cloxacilline (250 mg / ml)

- Il a été réalisée sur gélose MH additionnée de cloxacilline avec une concentration finale de 250 mg / l. de la part de (SOUNA *et al.*, 2011).

- Les études de (Meradi *et al.*, 2011 ; Nedjai *et al.*, 2013 ; Labid *et al.*, 2014 ; SOUNA *et al.*, 2014 ; Khennouchi *et al.*, 2015 ; Lagha *et al.*, 2016) ; ont réalisé le test en plaçant des disques des céphalosporines de troisième génération (ceftazidime, céfotaxime, céfépime et d'aztréonam ou ceftriaxone..) à égale distance d'un disque avec une combinaison d'amoxicilline et d'acide clavulanique. Le test était considéré comme positif lorsqu'un aspect «champagne cork» était observé.

L'hyperproduction des céphalosporinases est difficile à distinguer des lactamases à spectre étendu (BLSE) pour certaines souches dans l'antibiogramme habituel. La recherche de synergies indiquant la présence de BLSE a été réalisée sur gélose Mueller-Hinton supplémentée en cloxacilline à une concentration finale de 250 μ g / mL.

3.4.2.1. Test des CMI pour les souches BLSE

- Pour l'étude de Iabadene *et al.*(2008) ; Les CMI du céfotaxime, de la ceftazidime, de l'imipénem, de l'acide nalidixique, de la ciprofloxacine et de la norfloxacine ont été déterminées par Etest pour les isolats producteurs de BLSE.

- Selon le travail de Nedjai *et al.*(2013) ; les concentrations minimales inhibitrices de β -lactamines (céfotaxime, ceftazidime, céfépime, céfotaxime / acide clavulanique, ceftazidime / acide clavulanique, imipénème) ont été déterminées en utilisant la méthode de dilution en gélose selon les directives du CLSI pour les souches porteuses de BLSE.

Résultats et Discussion

4.1. Résultats

4.1.1. Isolement et Identification

Après avoir étudié les bactéries isolées de chaque étude, le nombre des souches d'*E.cloacae* est présenté dans le tableau et la figure ci-dessous avec le type de prélèvement (les 3 types les plus communs entre les études : Urine, pus, sang ;et autres prélèvements...).

Remarque : Autres signifie liquide plural, écouvillonnage nasal, cathéter, rectal, aspiration trachéale, plaies postopératoires...

Le tableau (tab 5) révèle les types de prélèvement effectués dans chaque recherche avec le nombre de souches d'*E.cloacae* isolées :

Tableau 5 Type de prélèvement de chaque étude et le nombre de souches d'*E.cloacae* isolées

Article	Nombre de souches d' <i>E.cloacae</i>	Type de prélèvement
Iabadene <i>et al.</i> , 2008	141	Urine, Sang, Pus
Touati <i>et al.</i> , 2008	2	Urine, stéthoscope
Touati <i>et al.</i> , 2008	9	/
Meradi <i>et al.</i> , 20011	3	Urine, pus
SOUNA <i>et al.</i> , 2011	26	/
Baba Ahmed <i>et al.</i> , 2012	1	Urine
GHAROUT <i>et al.</i> , 2012	54	Urine
BABA AHMED-KAZi <i>et al.</i> , 2013	4	/
Nedjai <i>et al.</i> , 2013	63	Urine, Hémoculture, Pus, Bronchique distale protégée, Liquide pluriel et écouvillons nasaux
Labid <i>et al.</i> , 2014	11	Sang

SOUNA <i>et al.</i> , 2014	42	Plaies postopératoires, cathéters urinaires et trachéaux
Girlich <i>et al.</i> , 2015	1	sélectionné au hasard d'une collection internationale
Khennouchi <i>et al.</i> , 2015	27	Urine, pus
Bouguenoun <i>et al.</i> , 2016	5	Urine
Bouguenoun <i>et al.</i> , 2016	2	Urine, pus, aspiration trachéale et sang
Lagha <i>et al.</i> , 2016	58	Urine, Sang, Pus, Cathéter, Rectal

On a résumé dans l'histogramme (figure 5) le nombre des souches d'*E.cloacae* avec le type des prélèvements selon les articles pour les comparer entre eux :

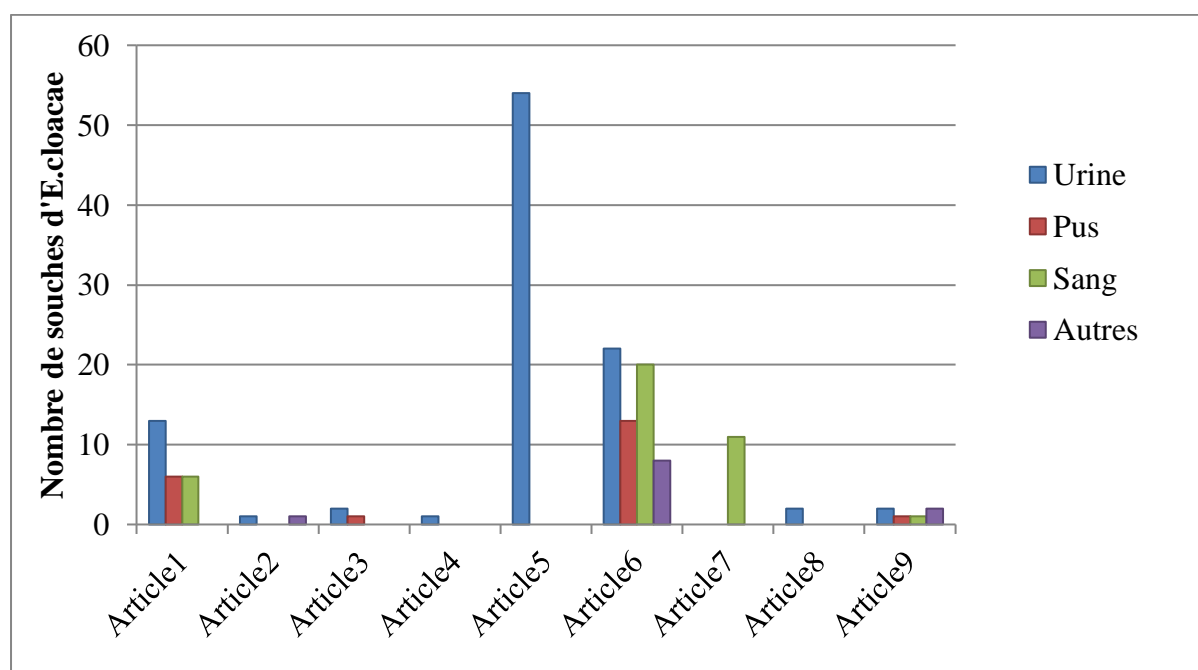


Figure 5 Nombre de souches d'*E.cloacae* selon l'article et le type de prélèvement correspondants

Article1 : Iabadene *et al.*, 2008 ; Article2 : Touati *et al.*, 2008 ; Article3 : Meradi *et al.*, 2011 ; Article4 : Baba Ahmed *et al.*, 2012 ; Article5 : GHAROUT *et al.*, 2012 ; Article6 :

Nedjai *et al.*, 2013 ; Article7 : Labid *et al.*, 2014 ; Article8 : Bouguenoun *et al.*, 2016 ; Article9 : Lagha *et al.*, 2016

On remarque que:

- (Iabadene *et al.*, 2008) ont étudié sur des prélèvements de : 13 urine, 6 pus et 6 sang.
- Pour (Touati *et al.*, 2008) c'était un des urines et un des autres prélèvements.
- (Meradi *et al.*, 2011) ont prélevé : 2 prélèvements des urine et un de pus.
- Le cas de (Baba Ahmed *et al.*, 2012) est de : 1 prélèvement des urine.
- Le nombre de prélèvements urinaires de l'étude de (GHAROUT *et al.*, 2012) est le plus élevé, de 54 prélèvements.
- Les prélèvements de (Nedjai *et al.*, 2013) sont variées : 22 urine, 13 pus, 20 sang et 8 des autres prélèvements.
- Tout les prélèvements (11) de (Labid *et al.*, 2014) sont des prélèvements sanguins.
- Les 2 prélèvements de (Bouguenoun *et al.*, 2016) ont été prélevé à partir des urines.
- Enfin (Lagha *et al.*, 2016) ont travaillé à partir des prélèvements : 2 des urines, 1 pus, 1 sanguin et 2 des autres.

Cependant le reste des études n'ont pas précisé le type et/ou le nombre de chaque type de prélèvement pour les souches d'*E.cloacae*.

On remarque aussi que les *E.cloacae* sont présent dans la majorité des services hospitaliers.

4.1.2. Épidémiologie

Les études sur les entérobactéries y a compris *E.cloacae* et leur résistance aux antimicrobiens sont vraiment énormes a l'échelle mondiale, et même nationale ; plusieurs études se sont basés sur la résistance aux antibiotiques chez les bacilles a Gram -, dont *E.cloacae*, qui a montré une évolution remarquable dans sa résistance au cours des années. et évidemment les recherches sur cette espèce ont touché de diverses régions algériennes et montrent son importance clinique.

En notant que :

- 4 études différentes ont été réalisés dans la région d'Annaba et Tlemcen.
- 2 études différentes survinrent à Béjaia, SBA, Guelma, et des régions non précisées.

- Que une étude a été effectuée pour chaque une de ces régions : Alger, Constantine, Skikda, Oran, Laghouat, Tizi Ouzou.

4.1.3. La résistance aux antibiotiques

L'évolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques est un phénomène actuellement préoccupant dans les pays en voie de développement où les pathogènes résistants aux antibiotiques peuvent avoir une plus forte prévalence dans certains pays africains. L'Algérie est un pays du nord de l'Afrique où les récentes données de résistance aux antibiotiques ayant une situation inquiétante. En effet, ces dix dernières années ont été marquées par l'émergence et la diffusion de nouveaux gènes de résistance (responsables des enzymes contre les antibiotiques tels que les bêta-lactamases) notamment dans le nord du pays. Les souches productrices de ces enzymes d'antibiorésistance sont souvent à l'origine d'infections potentiellement sévères aussi bien en milieu hospitalier que communautaire. (BABA AHMED *et al.*, 2014)

E. cloacae est reconnu comme une cause d'infections nosocomiales, ayant été associé à plusieurs épidémies, impliquant des mutants qui produisent les BLSE et d'autres enzymes de résistance aux antibiotiques. (Labadene *et al.*, 2008)

Les résultats du test de sensibilité aux antibiotiques de chaque étude sont présentés dans le tableau (tab 6) ci-dessous :

Tableau 6 Résultats de l'antibiogramme de chaque étude

Article	Résistance	Sensibilité
Iabadene <i>et al.</i> , 2008	Céfotaxime, aminosides et aux sulfamides	l'imipénème
Touati <i>et al.</i> , 2008	céfotaxime, ceftazidime, céfépime, cefpirome, céfoxitine, pipéracilline, ticarcilline, aztréonam, gentamicine, tobramycine, triméthoprime sulfaméthoxazole, tétracycline, chloramphénicol et norfloxacine. Acide nalidixique et ciprofloxacine.	Imipénème
Touati <i>et al.</i> , 2008	ticarcilline, pipéracilline, cefpirome, céfotaxime, ceftazidime, gentamicine (sauf <i>E. cloacae</i> S3) tobramycine (sauf <i>E. cloacae</i> S3 et S43) et triméthoprime sulfaméthoxazole (sauf <i>E. cloacae</i> S43). Les isolats étaient intermédiaires ou résistants au céfépime et à l'aztréonam. L'isolat d' <i>E. cloacae</i> S13 était résistant aux fluoroquinolones.	l'imipénème.
Meradi <i>et al.</i> , 2011	acide nalidixique, tétracycline, amikacine, tobramycine, gentamicine, amoxicilline + acide clavulanique, céfotaxime, céfoxitine, amoxicilline, triméthoprime – sulfaméthoxazole, ciprofloxacine, aztréonam, ceftazidime,	l'imipénème
SOUNA <i>et al.</i> , 2011	ampicilline (85%),	l'imipénème et

	amoxicilline (86.4%), amoxicilline/acide clavulanique (76.4%), ticarcilline (77.8%), ticarcilline/acide clavulanique (65%), pipéracilline (58.6%), pipéracilline/tazobactam (20.7%), céfalotine (62.8%), céfuroxime (58.6%), céfoxitine (29.3%), ceftriaxone (44.3%), céfotaxime (44.3%), ceftazidime (47.1%), aztréonam (39.3%), céfépime (38.6%), et ceftazidime (42%) - la tobramycine (42.1%) suivi de la gentamicine (38.6%) et de la kanamycine (35%) - 41.4 % pour l'ofloxacin et 33.6% pour la ciprofloxacine - l'acide nalidixique est toutefois moins efficace avec 46.4% - triméthoprim/ sulfaméthoxazole 60%	l'amikacine
Baba Ahmed <i>et al.</i> , 2012	CTX, CAZ, FEP, ATM, GM, TM, NET, CIP, SXT Céfotaxime, ceftazidime, péfloxacin, aztréonam, gentamicine, tobramycine, nétilmicine, ciprofloxacine, triméthoprim - sulfamétozazole	Imipénème
GHAROUT-SAIT <i>et al.</i> , 2012	ticarcilline (100 %), pipéracilline (100 %), céfotaxime (100 %), ceftazidime (100 %), céfépime (95 %), amoxicilline-clavulanate (92 %), ticarcilline-clavulanate (92 %), aztréonam (95 %), ceftazidime (68 %) et pipéracilline-tazobactam (54 %) <p>Les phénotypes de BLSE étaient associés à une résistance aux aminosides (gentamicine : 87 % ; tobramycine : 87 % et amikacine : 37 %), triméthoprim (95 %), sulfamide (89 %), tétracycline (50 %), quinolones (55 %) et chloramphénicol (50%)</p>	Imipénème
BABA AHMED-KAZI <i>et al.</i> , 2013	ticarcilline (MIC>512mg/ml) et pipéracilline (MIC=512mg/ml) Les CMI du céfotaxime variaient de (64 à > 512 mg/ml), la ceftazidime de (8 à 128 mg/ml), la gentamicine de (32 à > 512 mg/ml) et celles de la tobramycine de (8 à > 512 mg/ml).	imipénème
Nedjai <i>et al.</i> , 2013	céphalosporines de troisième génération, chloramphénicol 100 %, tétracycline 100 %, cotrimoxazole 96,6 % et quinolones 33,3 %	colistine et imipénem
Labid <i>et al.</i> , 2014	Pipéracilline 87% ; Ticarcilline 95% ; Céfazoline 90% ; Céfoxitine 30% ; Céfuroxime 88% ; Céfotaxime 83 % ; Ceftazidime 83% ; Ceftriaxone 83 % ; Céfépime 68% ; Aztréonam 82% ; Amikacine 59% ; Gentamicine 82% ; Acide nalidixique 52 % ; Ofloxacin 42 % ; Péfloxacin 48% ; Ciprofloxacine 40% ; Chloramphénico 30 % ; Tétracycline 72% ; Colistine 10 % ; Nitrofurantoïne 30% ; Fosfomycine 29%	Imipénème
SOUNA <i>et al.</i> , 2014	ticarcilline, pipéracilline, amoxicilline-acide clavulanique, ticarcilline acide clavulanique, céfotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, aztréonam, gentamicine, tobramycine et triméthoprim-	l'imipénème , l'amikacine et la colistine

	sulfaméthoxazole	
Khennouchi <i>et al.</i> , 2015	céphalosporines de troisième génération ; fluoroquinolones ; aminoside	imipénème et colistine
Bouguenoun <i>et al.</i> , 2016	100 % de résistance à l'amoxicilline/acide clavulanique, à la ticarcilline/acide clavulanique, au céfotaxime et à la ceftriaxone ; céfoxitine 41 % ; aztréonam 82 % ; 64 % pour le triméthoprime-sulfaméthoxazole ; gentamicine allant de 64 % et 23 % pour l'amikacine, 48 % ciprofloxacine, fosfomycine 52 % ; rifampicine 91%	imipénème et colistine
Bouguenoun <i>et al.</i> , 2016	amoxicilline 100 %; amoxicilline + acide clavulanique 100 % ; Ticarcilline + acide clavulanique 100 %; céfoxitine 67 %; Azidothymidine 67 % ; céfotaxime 67 % ; ceftriaxone 100 % ; Ertapenem 100 % ; triméthoprime - sulfaméthoxazole 50 % ; gentamicine 30 % ; ciprofloxacine 33 % ; fosfomycine 50 % ; Rifampicine 100 %	Imipénème Amikacine Colistine
Lagha <i>et al.</i> , 2016	Amoxicilline/acide clavulanique (16,67%), Ticarcilline/acide clavulanique (16,67%), Céfoxitine (16,67%), Ceftazidime (16,67%), Aztréonam (16,67%), Céfépime (50%), Céfuroxime (16,67%), Céfixime (16,67%), Céfoxitine (16,67%), Kanamycine (33,33%), Tobramycine (33,33%), Gentamicine (33,33%), Nétilmicine (33,3%), Acide nalidixique (50%), Ofloxacine 3 (50%), Ciprofloxacine (50%), Chloramphénicol (16,67%), Tétracycline (50%), Triméthoprime (16,67%), Triméthoprime/sulfaméthoxazole (16,67%), Amoxicilline (0%), Ticarcilline (0%), Pipéracilline (0%), Céphalotine (0%), Cefpirome (0%)	Pipéracilline + tazobactam (100%) Ceftazidime/acide clavulanique (100%) Imipénème (100%) Amikacine (100%) Colistine (100%) Fosfomycine (100%)

Girlich *et al.* (2015) n'ont pas montré s'ils ont réalisé un test de résistance aux antibiotiques, donc pas de résultats des profils de résistance.

4.1.4. Détection des mécanismes phénotypiques de la résistance aux antibiotiques (BLSE)

L'observation de la zone d'inhibition entre les disques contenant de l'acide clavulanique et du céfotaxime, de la ceftriaxone, de la ceftazidime ou du céfpirome indique la présence d'une production de BLSE.

Les études suivantes ont rapporté l'isolement des souches d'*E.cloacae* productrice de beta-lactamase à spectre étendu (BLSE) dans la (figure 6) :

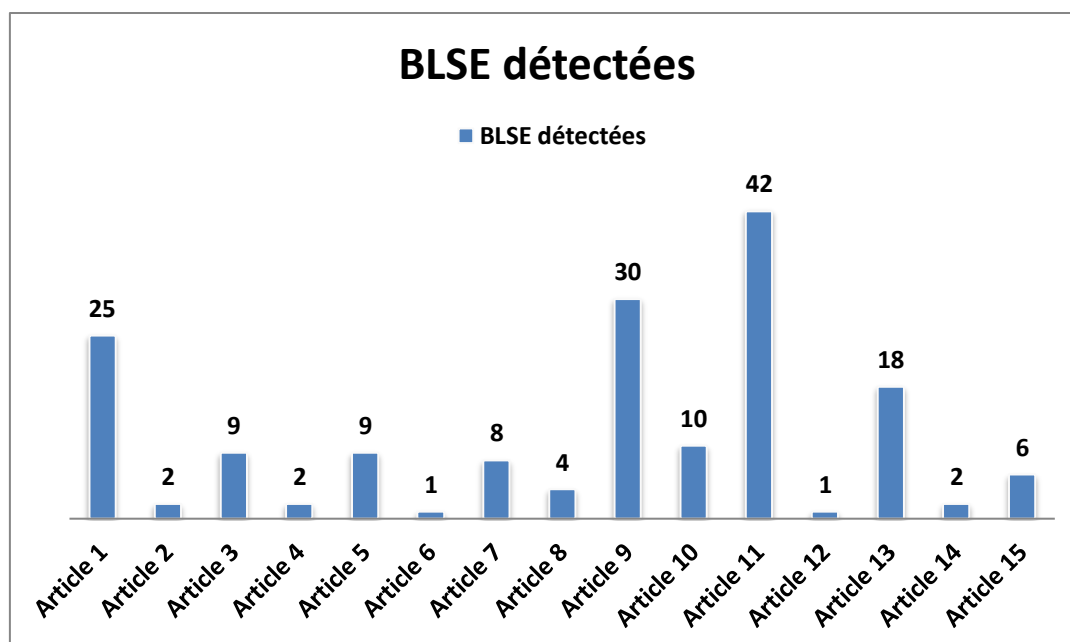


Figure 6 Nombre des souches BLSE détectées pour chaque recherche

Article 1 : Iabadene *et al.*, 2008 ; **Article 2** : Touati *et al.*, 2008 ; **Article 3** : Touati *et al.*, 2008 ; **Article 4** : Meradi *et al.*, 2011 ; **Article 5** : Souna *et al.*, 2011 ; **Article 6** : Baba Ahmed *et al.*, 2012 ; **Article 7** : Gharout *et al.*, 2012 ; **Article 8** : Baba Ahmed *et al.*, 2013 ; **Article 9** : Nedjai *et al.*, 2013 ; **Article 10** : Labid *et al.*, 2014 ; **Article 11** : Souna *et al.*, 2014 ; **Article 12** : Girlich *et al.*, 2015 ; **Article 13** : Khenouchi *et al.*, 2015 ; **Article 14** : Bouguenoun *et al.*, 2016 ; **Article 15** : Lagha *et al.*, 2016.

Cependant, la recherche de Bouguenoun *et al.* (2016) n'ont pas mentionner si ils ont détecté des souches BLSE.

4.1.5. Détermination des CMI pour les souches BLSE

Selon l'étude de Iabadene *et al.* (2008) Les CMI du céfépime variaient de 8 à 0,256 mg/L pour les producteurs de BLSE et de 0,12 mg/L pour les isolats non-BLSE. La plupart des isolats producteurs de BLSE (20/25) ont montré une résistance élevée au céfotaxime (0,256 mg/L). Tous les isolats étaient sensibles à l'imipénème (CMI de 0,064 à 0,5 mg/L).

4.2. Discussion

La résistance aux antibiotiques est devenue un problème majeur de santé publique en Algérie. En effet, ces dix dernières années, nous avons constaté une augmentation importante

de la résistance aux antibiotiques en particulier chez les bacilles à Gram négatif. (BABA AHMED *et al.*, 2014)

Ces études nous ont permis d'évaluer l'évolution de la résistance de l'espèce *E. cloacae* vis-à-vis les antibiotiques.

Les *E. cloacae* ont été retrouvés chez des patients dans la majorité des services hospitaliers étudiés, ce qui nous indique la situation inquiétante et le danger de cette bactérie comme un agent pathogène responsable des infections nosocomiales graves.

La plupart des infections à Enterobacter diagnostiquées dans les hôpitaux élaborés dans les articles analysés, étaient dues à *E. cloacae* BLSE positive.

En effet, les résultats montrent un taux de résistance considérable à la majorité des antibiotiques testés (aux céphalosporines de 3eme génération C3G) pour la plus part des études. Cependant dans toutes les études qui ont réalisé un antibiogramme, toutes les souches isolées ont été toujours sensibles à l'Imipénème.

Les souches d'*E. cloacae* étudiées dans l'étude de Bouguenoun *et al.*(2016) étaient résistantes à l'ertapénème, ce qui indique l'inutilité du traitement avec cet antibiotique vis-à-vis ces souches.

En outre, l'étude de SOUNA *et al.*, 2011 indique que les souches étudié sont sensible à l'amikacine et l'imipénème. Pour (Nedjai *et al.*, 2013) ; (Khennouchi *et al.*, 2015) et (Bouguenoun *et al.*, 2016), les souches ont été sensible à la colistine et l'imipénème. L'autre étude de Bouguenoun *et al.* (2016) montre que les souches ont été sensibles à Imipénème, l'Amikacine, la Colistine. Cependant, Lagha *et al.* (2016), ont trouvé que les souches sont sensibles à la Pipéracilline + tazobactam ; Ceftazidime/acide clavulanique ; Imipénème ; Amikacine ; Colistine ; Fosfomycine. On peut constater que les traitements avec ces antibiotiques sont encore toujours fiables et utiles pour les infections nosocomiales à *E. coloacae* multirésistantes.

Les études et les recherches ont révélé qu'il existe maintenant de nombreuses souches détectées d'*E. cloacae* productrices de BLSE à l'échelle mondiale aussi bien qu'à l'échelle nationale.

Au niveau national, les valeurs obtenues varié comme suit: les valeurs les plus élevées sont détectés par les études de Touati *et al.* (2008) ; Touati *et al.* (2008) ; Baba Ahmed *et al.* (2012) ; BABA AHMED *et al.*(2013) ; SOUNA *et al.* (2014) ; Girlich *et al.* (2015) ;

Bouguenoun *et al.* (2016) (100%) et Labid *et al.*(2014) (99.90%) . En revanche, les valeurs rapportées des études de Iabadene *et al.*(2008) (17.7%) et GHAROUT *et al.*(2012) (14%) et Lagha *et al.*(2016) (10.34%) sont les plus faibles. Le reste des études qui ont détecté les BLSE ont signalé des valeurs intermédiaires : Khennouchi *et al.*, 2015 (67%) et SOUNA *et al.*, 2011 (34.61%) et Nedjai *et al.*, 2013 (47.61%), par rapport aux autres.

Dans toutes les recherches qu'on a étudié, la résistance contre les fluoroquinolones, a montré un niveau élevé antibiotiques ; ce qui prouve l'émergence des souches résistantes à cette classe d'antibiotique.

L'étude de Touati *et al.*(2008) indique le taux élevé de la résistance remarquée contre les quinolones (acide nalidixique) et aussi les fluoroquinolones (ciprofloxacine et norfloxacine).

L'ensemble des études ont montré que le taux d'isolats d'*E.cloacae* producteurs de BLSE en Algérie a augmenté dans les dix dernières années.

Conclusion et perspectives

Conclusion

A cause de l'augmentation de la résistance bactérienne aux antibiotiques qui a provoqué une altération sanitaire et une véritable augmentation des risques touchant surtout les milieux hospitalier donc une aggravation des infections nosocomiales des fois mortelles ; elle conduit a des études et recherches scientifiques en Algérie sur le développement de l'évolution de la résistance et évaluer les nouvelles souches multi-résistantes d'*E.cloacae* par rapport aux souches déjà connus et étudiés.

Ces études ont révélé la gravité des nouvelles souches isolées des milieux hospitaliers et cliniques porteuses de nouveaux déterminants de la résistance contre une large gamme d'antibiotiques en particulier les beta lactames et les carpapenemes, en mettant la santé des patients et du personnel sanitaire dans une situation équitante.

Les souches des régions : Annaba et Tlemcen sont les plus étudiées.

Selon les profils de résistances obtenus et l'étude des mécanismes phénotypiques des souches à BLSE, une diminution de la sensibilité aux betalactames (surtout les céphalosporines de 3ème génération) est extrêmement remarquable comparés aux années précédentes .

La résistance vis-à-vis des Beta lactamines est très élevée, tandis que pour la résistance des souches vis-à-vis des carbapénèmes (l'imipénème), *E.cloacae* était à 100% sensible vis-à-vis cet antibiotique.

L'antibio-résistance en Algérie nécessite une surveillance attentive et une mise en œuvre d'une politique d'utilisation bien sévère et pertinente des antibiotiques, comme elle nécessite l'application des mesures hygiéniques strictement pour le control de la propagation des bactéries multi-résistantes dans les services hospitaliers et limiter leurs circulation pour diminuer le danger des épidémies nosocomiales pour le présent mais aussi le futur.

Bibliographie

Bibliographie**A**

- Annavajhala, M. K., Gomez-Simmonds, A., & Uhlemann, A. C. 2019. Multidrug-resistant *Enterobacter cloacae* complex emerging as a global, diversifying threat. *Frontiers in Microbiology*, 10(1).

B

- Baba Ahmed-Kazi Tani, Z., & Arlet, G. 2014. Actualité de la résistance aux antibiotiques chez les bacilles à Gram négatif en Algérie. *Pathologie Biologie*, 62(3), pp. 169–178.
- Baba Ahmed-Kazi , Zaket, Decré, 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*, 19(3), pp. 185–190.
- Baba Ahmed, Z., Ayad, A., Mesli, E., Messai, Y., Bakour, R., & Drissi, M. 2012. CTX-M-15 extended-spectrum β -lactamases in Enterobacteriaceae in the intensive care unit of Tlemcen Hospital, Algeria. *Eastern Mediterranean Health Journal*, 18(4), pp. 382–386.
- Boudjemaa, D. 2015. *Etude multicentrique de la résistance aux antibiotiques chez Enterobacter cloacae*. Thèse de doctorat d'état, Université Abou Bekr Belkaid–Tlemcen.
- Bouguenoun, W. 2017. *étude de la résistance aux antibiotiques des bactéries incriminées dans les infections nosocomiales et leur dissémination dans l'environnement hospitalier de la région de guelma*. thèse de doctorat d'état, universite badji mokhtar-annaba.
- Bouguenoun, W., Ahmed, A. B., Imane, B., & Tarek, M. 2016. Nosocomial infection caused by multidrug resistant Enterobacteriaceae and their spread in inanimate surfaces in East-Algerian hospitals. *African Journal of Microbiology Research*, 10(32), pp. 1286–1291.
- Bouguenoun, W., Bakour, S., Bentorki, A. A., Al Bayssari, C., Merad, T., & Rolain, J. M. 2016. Molecular epidemiology of environmental and clinical carbapenemase-

producing Gram-negative bacilli from hospitals in Guelma, Algeria: Multiple genetic lineages and first report of OXA-48 in *Enterobacter cloacae*. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 7, pp. 135–140.

- Boulahbal, F. 2006. *Microbiologie s1 clinique*. Office des publications universitaires.

C

- CDC. 1985. *Public Health Image Library (PHIL)*.
- Cosmas L.L, Markus Atong, & Evenni Poili. 2016. Preliminary Studies towards Identification of Ginger Wilt Disease in Sabah, Malaysia. *Pertanika Journal of Tropical Agricultural Science*, 39, pp. 373–380.

D

- Davin-Regli, A., Lavigne, J. P., & Pagès, J. M. 2019. *Enterobacter* spp.: update on taxonomy, clinical aspects, and emerging antimicrobial resistance. In *Clinical Microbiology Reviews* (Vol. 32, Issue 4). American Society for Microbiology.
- Dever, L. A., & Dermody, T. S. 1991. Mechanisms of Bacterial Resistance to Antibiotics. *Archives of Internal Medicine*, 151(5), pp. 886–895.
- Dellaras C. 2007. *Microbiologie pratique pour le laboratoire d'analyses ou de contrôle sanitaire*. Lavoisier.

E

- Egorov, A. M., Ulyashova, M. M., & Rubtsova, M. Y. 2018. Bacterial enzymes and antibiotic resistance. In *Acta Naturae* (Vol. 10, Issue 4, pp. 33–48). Acta Naturae.

G

- Gadou, V. 2019. *epidemiologie moleculaire des enterobacteries productrices de β -lactamases a spectre elargi resistantes aux aminosides et aux fluoroquinolones dans le district d'abidjan, côte d'ivoire*. Thèse de doctorat d'état Université Félix Houphouët-Boigny.

- Garau, J., Wilson, W., Wood, M., & Carlet, J. 1997. Fourth-generation cephalosporins: A review of in vitro activity, pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical utility. *Clinical Microbiology and Infection*, 3(SUPPL. 1), pp. 87–101.
- Gharout, A., Touati, A., Benallaoua, S., Guillard, T., Brasme, L., Madoux, J., & De Champs, C. (2012). CTX-M from community-acquired urinary tract infections in Algeria. *African Journal of Microbiology Research*, 6(25), pp. 5306–5313.
- Gillespie, S. H., & Hawkey, P. M. 2006. Principles and Practice of Clinical Bacteriology: Second Edition. In *Principles and Practice of Clinical Bacteriology: Second Edition*. John Wiley and Sons.
- Girlich, D., Poirel, L., & Nordmann, P. 2015. Clonal distribution of multidrug-resistant enterobacter cloacae. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 81(4), pp. 264–268.
- Grimont, F., & Grimont, P. A. D. 2006. The Genus Enterobacter. In *The Prokaryotes* (pp. 197–214). Springer New York.

H

- Halat, D. H., Sarkis, D. K., & Moubareck, C. A. 2016. Carbapenem-Resistant, Gram-Negative Bacilli: The State of the Art. The State of the Art. In *Antibiotic Resistance: Mechanisms and New Antimicrobial Approaches* (pp. 93–119). Elsevier Inc.
- Hashmi, M. Z. 2019. Antibiotics and antimicrobial resistance genes in the environment: Volume 1 in advances in environmental pollution research series. In *Antibiotics and Antimicrobial Resistance Genes in the Environment: Volume 1 in the Advances in Environmental Pollution Research Series*. Elsevier.
- Hart, T., & SHEARS, P. 1997. Atlas de poche de microbiologie. LAVOISIER.

I

- Iabadene, H., Messai, Y., Ammari, H., Ramdani-Bouguessa, N., Lounes, S., Bakour, R., & Arlet, G. 2008. Dissemination of ESBL and Qnr determinants in Enterobacter cloacae in Algeria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 62(1), pp. 133–136.

J

- Joly, B., & REYNAUD, A. 2002. *Entérobactéries: Systématique et méthodes de diagnostic*. Techniques et Documentation.

K

- Kapoor, G., Saigal, S., & Elongavan, A. 2017. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. In *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology* (Vol. 33, Issue 3, pp. 300–305). Medknow Publications.
- Khenouchi, N. C., Loucif, L., Boutefnouchet, N., Allag, H., & Rolain, J. M. 2015. MALDI-TOF MS as a tool to detect a nosocomial outbreak of extended-spectrum- β -lactamase- and ArmA methyltransferase-producing *Enterobacter cloacae* clinical isolates in Algeria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(10), pp. 6477–6483.
- Korzybski, T., Kowszyk-Gindifer, Z., & Kurylowicz, W. 1967. *Antibiotics* .
- Kırmusaoğlu, S., Gareayaghi, N., & S. Kocazeybek, B. 2019. Introductory Chapter: The action mechanisms of antibiotics and antibiotic resistance. In antimicrobials, antibiotic resistance, antibiofilm strategies and activity methods. IntechOpen.

L

- Labid, A., Gacemi, D., Timinouni, M., Amoura, K., & Rolain, J. 2014. High prevalence of extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producers in fatal cases of pediatric septicemia among the Enterobacteriaceae in the pediatric hospital of Annaba, Algeria. *African Journal of Microbiology Research*, 8(9), pp. 947–954.
- Lagha, N., Hassaine, H., Robin, F., Bonnet, R., & Abdelouahid, D.-E. 2016. Prevalence and molecular typing of extended-spectrum -lactamases in *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* and *Citrobacter freundii* isolates from Laghouat Hospital, Algeria. *African Journal of Microbiology Research*, 10(35), pp.1430–1438.
- Lefrère, J. 2000. Transfusion sanguine : une approche sécuritaire. In *John Libbey Eurotext*.

M

- Meradi, L., Djahoudi, A., Abdi, A., Bouchakour, M., Perrier Gros Claude, J. D., & Timinouni, M. 2011. Résistance aux quinolones de types qnr, aac (6')-Ib-cr chez les entérobactéries isolées à Annaba en Algérie. *Pathologie Biologie*, 59(4), pp. 73–78.
- Moradigaravand, D., Reuter, S., Martin, V., Peacock, S. J., & Parkhill, J. 2016. The dissemination of multidrug-resistant *Enterobacter cloacae* throughout the UK and Ireland. *Nature Microbiology*, 1(12), pp. 1–5.
- Munck, C. 2014. *Antibiotic Resistance: Adaptive Evolution & Dissemination of Resistance Genes*.

N

- Nedjai, S., Barguigua, A., Djahmi, N., Jamali, L., Zerouali, K., Dekhil, M., & Timinouni, M. 2013. Prevalence and characterization of extended spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacter cloacae* strains in Algeria. *Journal of Infection in Developing Countries*, 7(11), pp. 804–811.

O

- Özcan, N., Genisel, N., & Yakut, S. 2020. Identification and antimicrobial susceptibilities of *Enterobacter* species isolated from clinical specimen in southeastern Turkey from 2015 to 2017. *Journal of Bacteriology & Mycology*, 8.

P

- Parker, N., Schneegurt, M., Thi Tu, A.-H., Lister, P., & Forster, B. 2016. *Microbiology*.
- Paterson, D. L. 2006. Resistance in Gram-Negative Bacteria: Enterobacteriaceae. *American Journal of Medicine*, p.119

R

- Rehman, K., Fiayyaz, F., Khurshid, M., Sabir, S., & Akash, M. S. H. 2019. Antibiotics and antimicrobial resistance: Temporal and global trends in the environment. In *Antibiotics and Antimicrobial Resistance Genes in the Environment: Volume 1 in the Advances in Environmental Pollution Research Series* (pp. 7–27). Elsevier.
- Réseau Algérien de la Surveillance de la Résistance des Bactéries aux Antibiotiques. 2011. Standardisation de l'antibiogramme à l'échelle nationale (médecine humaine et vétérinaire).
- Rogers, K. 2006. *Enterobacter Description, Characteristics, Species, & Drug Resistance, Britannica*.

S

- Société Française de Microbiologie. 2019. résistances naturelles aux antibiotiques des principales espèces bactériennes d'intérêt médical. in : casfm / eucast.
- Souna, D., Amir, A. S., Bekhoucha, S. N., Berrazeg, M., & Drissi, M. 2014. Molecular typing and characterization of TEM, SHV, CTX-M, and CMY-2 β -lactamases in *Enterobacter cloacae* strains isolated in patients and their hospital environment in the west of Algeria. *Medecine et Maladies Infectieuses*, 44(4), pp. 146–152.
- Souna, D. 2011. Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques des entérobactéries au niveau du C.H.U de Sidi Bel Abbas. *Mémoire de Magister En Biologie Option Biochimie Appliquée à l'université Abou Bekr Belkaid Faculté Des Sciences de La Nature et de La Vie et Sciences de La Terre et de l'univers à Tlemcen*.

T

- Touati, A., Brasme, L., Benallaoua, S., Madoux, J., & Gharout, A. 2008. *Enterobacter cloacae* and *Klebsiella pneumoniae* isolates producing CTX-M-15 recovered from hospital environmental surfaces from Algeria. *Journal of Hospital Infection*, 68(2), pp. 183–185.
- Touati, Abdelaziz, Brasme, L., Benallaoua, S., Gharout, A., Madoux, J., & De Champs, C. 2008. First report of qnrB-producing *Enterobacter cloacae* and qnrA-producing *Acinetobacter baumannii* recovered from Algerian hospitals. *Diagnostic*

Microbiology and Infectious Disease, 60(3), pp. 287–290.

V

- Varaprasad, K., Karthikeyan, C., KanikiReddy, V., Núñez, D., Sadiku, E. R., & Briones, R. 2020. Antibiotic Nanomaterials. In *Antibiotic Materials in Healthcare*, pp. 1–10. Elsevier.
- Villegas, M. V. 2017. *Enterobacter species - Infectious Disease and Antimicrobial Agents*.

W

- Wistrand-Yuen, E., Knopp, M., Hjort, K., Koskiniemi, S., Berg, O. G., & Andersson, D. I. 2018. Evolution of high-level resistance during low-level antibiotic exposure. *Nature Communications*, 9(1), pp. 1–12.

Y

- Yala, D., Merad, A. S., Mohamedi, D., & Ouar Kourich, M. N. 2001. Antibiotiques (Classification et mode d'action des). *Médecine Du Maghreb*, 91

Z

- Ziai, S. 2014. La resistance bacterienne aux antibiotiques : apparition et strategies de lutte. Thèse de Doctorat d'état, universite de Limoges.

Annexes

Annexe 1 : Les articles étudiés

1. Baba Ahmed-Kazi, Z., Decré, 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*, 19(3), 185–190. <https://doi.org/10.1089/mdr.2012.0161>
2. Baba Ahmed, Z., Ayad, A., Mesli, E., Messai, Y., Bakour, R., & Drissi, M. (2012). CTX-M-15 extended-spectrum β -lactamases in Enterobacteriaceae in the intensive care unit of Tlemcen Hospital, Algeria. *Eastern Mediterranean Health Journal*, 18(4), 382–386. <https://doi.org/10.26719/2012.18.4.382>
3. Bouguenoun, W., Ahmed, A. B., Imane, B., & Tarek, M. (2016). Nosocomial infection caused by multidrug resistant Enterobacteriaceae and their spread in inanimate surfaces in East-Algerian hospitals. *African Journal of Microbiology Research*, 10(32), 1286–1291. <https://doi.org/10.5897/ajmr2016.8167>
4. Bouguenoun, W., Bakour, S., Bentorki, A. A., Al Bayssari, C., Merad, T., & Rolain, J. M. (2016). Molecular epidemiology of environmental and clinical carbapenemase-producing Gram-negative bacilli from hospitals in Guelma, Algeria: Multiple genetic lineages and first report of OXA-48 in *Enterobacter cloacae*. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 7, 135–140. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2016.08.011>
5. Gharout, A., Touati, A., Benallaoua, S., Guillard, T., Brasme, L., Madoux, J., & De Champs, C. (2012). CTX-M from community-acquired urinary tract infections in Algeria. *African Journal of Microbiology Research*, 6(25), 5306–5313. <https://doi.org/10.5897/ajmr11.1478>
6. Girlich, D., Poirel, L., & Nordmann, P. (2015). Clonal distribution of multidrug-resistant enterobacter cloacae. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 81(4), 264–268. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2015.01.003>
7. Iabadene, H., Messai, Y., Ammari, H., Ramdani-Bouguessa, N., Lounes, S., Bakour, R., & Arlet, G. (2008). Dissemination of ESBL and Qnr determinants in *Enterobacter cloacae* in Algeria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 62(1), 133–136. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn145>
8. Khennouchi, N. C., Loucif, L., Boutefnouchet, N., Allag, H., & Rolain, J. M. (2015). MALDI-TOF MS as a tool to detect a nosocomial outbreak of extended-spectrum- β -lactamase- and ArmA methyltransferase-producing *Enterobacter cloacae* clinical isolates in Algeria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(10), 6477–6483. <https://doi.org/10.1128/AAC.00615-15>
9. Labid, A., Gacemi, D., Timinouni, M., Amoura, K., & Rolain, J. (2014). High prevalence of extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producers in fatal cases of pediatric septicemia among the Enterobacteriaceae in the pediatric hospital of Annaba, Algeria. *African Journal of Microbiology Research*, 8(9), 947–954. <https://doi.org/10.5897/ajmr2013.6291>
10. Lagha, N., Hassaine, H., Robin, F., Bonnet, R., & Abdelouahid, D.-E. (2016). Prevalence and molecular typing of extended-spectrum -lactamases in *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* and *Citrobacter freundii* isolates from Laghouat Hospital, Algeria. *African Journal of Microbiology Research*, 10(35), 1430–1438. <https://doi.org/10.5897/ajmr2016.8263>
11. Meradi, L., Djahoudi, A., Abdi, A., Bouchakour, M., Perrier Gros Claude, J. D., & Timinouni, M. (2011). Résistance aux quinolones de types qnr, aac (6')-Ib-cr chez les entérobactéries isolées à Annaba en Algérie. *Pathologie Biologie*, 59(4), 73–78. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2009.05.003>

12. Nedjai, S., Barguigua, A., Djahmi, N., Jamali, L., Zerouali, K., Dekhil, M., & Timinouni, M. (2013). Prevalence and characterization of extended spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacter cloacae* strains in Algeria. *Journal of Infection in Developing Countries*, 7(11), 804–811. <https://doi.org/10.3855/jidc.3127>
13. Souna, D., Amir, A. S., Bekhoucha, S. N., Berrazeg, M., & Drissi, M. (2014). Molecular typing and characterization of TEM, SHV, CTX-M, and CMY-2 β -lactamases in *Enterobacter cloacae* strains isolated in patients and their hospital environment in the west of Algeria. *Medecine et Maladies Infectieuses*, 44(4), 146–152. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2014.01.008>
14. Souna, Djahida. (2011). Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques des entérobactéries au niveau du C.H.U de Sidi Bel Abbes. Mémoire de Magister En Biologie Option Biochimie Appliquée à l'université Abou Bekr Belkaid Faculté Des Sciences de La Nature et de La Vie et Sciences de La Terre et de l'univers à Tlemcen., July 2011, 2010–2011.
15. Touati, A., Brasme, L., Benallaoua, S., Madoux, J., & Gharout, A. (2008). *Enterobacter cloacae* and *Klebsiella pneumoniae* isolates producing CTX-M-15 recovered from hospital environmental surfaces from Algeria. *Journal of Hospital Infection*, 68(2), 183–185. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2007.11.014>
16. Touati, Abdelaziz, Brasme, L., Benallaoua, S., Gharout, A., Madoux, J., & De Champs, C. (2008). First report of *qnrB*-producing *Enterobacter cloacae* and *qnrA*-producing *Acinetobacter baumannii* recovered from Algerian hospitals. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 60(3), 287–290. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2007.10.002>

المخلص

تعتبر البكتيريا المعوية المدريقية، واحدة من البكتيريا المقاومة المتعددة المسؤولة عن عدوى المستشفيات مثيرة للقلق في الجزائر. من الواضح أن هذه البكتيريا أصبحت موضوعاً حساساً على المستوى الوبائي والسريري. لقد جعل إنتاج إنزيمات البيتاكتماز واسعة الطيف والإنزيمات الأخرى ذات المقاومة المتعددة بواسطة سلالات معينة العلاج بغالبية المضادات الحيوية حلاً غير مفيد تقريباً لعلاج المرضى في أقسام المستشفى المختلفة، في الواقع، وفقاً للدراسات التي تم تحليلها، شهدوا انخفاض الحساسية تجاه البيتاكتامين وغيرها من المضادات الحيوية شائعة الاستخدام. يهدف هذا العمل إلى تقييم وتحليل تطور المقاومة البكتيرية على الأراضي الجزائرية على مر السنين من خلال تحليل 16 مقالة حول موضوعنا؛ وبيان خطورة سوء استخدام العلاج بالمضادات الحيوية.

الكلمات المفتاحية: البكتيريا، المقاومة، المضادات الحيوية، المعوية المدريقية.

Résumé

Enterobacter cloacae, une des bactéries multirésistantes responsables des infections nosocomiales inquiétantes en Algérie. Cette bactérie est devenue un sujet d'actualité évidemment sur le plan épidémiologique et clinique. La production des BLSE et d'autres enzymes de résistance multiple par certains souches a rendu les traitements par la majorité des antibiotiques une solution presque inutile pour traiter les patients des différents services hospitaliers, en effet, d'après les études analysées, ils ont témoigné la diminution de la sensibilité aux betalactamines et d'autres antibiotiques à usage fréquent. Ce travail a pour but d'évaluer l'évolution de la résistance d'*E.cloacae* sur le territoire algérien au cours des années en analysant 16 articles concernant notre thématique ; et montrer la gravité du mal usage de la thérapie aux antibiotiques.

Les mots clés : bactéries, résistance, antibiotiques, *E.cloacae*.

Summary

Enterobacter cloacae, one of the multi-resistant bacteria responsible for nosocomial infections occurring in Algeria. This bacterium has become a topical subject from an epidemiological and clinical perspective. The production of ESBLs and other enzymes of multiple resistances by certain strains have made treatment with the majority of antibiotics an almost useless solution for treating patients in different hospital departments, in fact, according to the studies analyzed; they testified decreased sensitivity to betalactamines and other commonly used antibiotics. The aim of this work is to assess and analyze the evolution of *E.cloacae*'s resistance on Algerian territory over the years by analyzing 16 articles on our theme; and show the seriousness of misuse of antibiotic therapy.

The key words: bacteria, resistance, antibiotics, *E.cloacae*