



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2019

Thèse N° 187

Epidémiologie des entérobactéries multirésistantes productrices de carbapénèmase à l'HIT

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 01/07/2019

PAR

Mlle. **Soukaina TIDRARINE**

Née Le 03 Aout 1991 à Agadir

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Entérobactéries – Résistance bactérienne – Carbapénèmase

JURY

M. **S. ZOUHAIR**

Professeur de Bactériologie-Virologie

PRESIDENT

Mme. **K. ZAHLANE**

Professeur de Bactériologie-Virologie

RAPPORTEUR

M. **M. KHALLOUKI**

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

M. **A. BOUKHIRA**

Professeur de Biochimie-Toxicologie

Mme. **L. ARSALANE**

Professeur de Bactériologie-Virologie

JUGES



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك
التي أنعمت عليّ وعلى والديّ
وأن أعمل صالحاً ترضاه
وأصلح لي في ذريتي
إني تبنت إليك و إني من المسلمين"
صدق الله العظيم





Serment d'hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

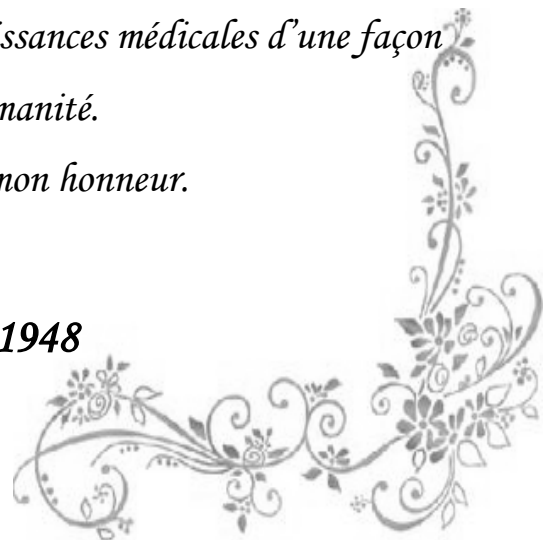
Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



LISTE DES PROFESSEURS

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HOCAR Ouafa	Dermatologie
ADMOU Brahim	Immunologie	JALAL Hicham	Radiologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie-réanimation
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato-orthopédie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie

AMINE Mohamed	Epidémiologie-clinique	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie
ASRI Fatima	Psychiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENELKHAIAI BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MOUFID Kamal	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUAITY Brahim	Oto-rhino-laryngologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie	NAJEB Youssef	Traumato-orthopédie
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie-réanimation
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie-réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAFIK Redda	Neurologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie

EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie– réanimation	SAIDI Halim	Traumato– orthopédie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie– réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie– générale	SAMLANI Zouhour	Gastro– entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie – Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie– obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato– orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie– réanimation
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZYANI Mohammed	Médecine interne
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	HAROU Karam	Gynécologie– obstétrique
AISSAOUI Younes	Anesthésie – réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie – Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo– phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale

ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BASSIR Ahlam	Gynécologie–obstétrique	MARGAD Omar	Traumatologie – orthopédie
BELBACHIR Anass	Anatomie–pathologique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto–Rhino – Laryngologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo–phtisiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	NADER Youssef	Traumatologie – orthopédie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie–obstétrique	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOURRAHOUAT Aicha	Pédiatrie	RADA Noureddine	Pédiatrie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
CHRAA Mohamed	Physiologie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
DAROUASSI Youssef	Oto–Rhino – Laryngologie	ROCHDI Youssef	Oto–rhino–laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	SAJIAI Hafsa	Pneumo– phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio–vasculaire	SEDDIKI Rachid	Anesthésie – Réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie– clinique
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie – virologie

EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
FADILI Wafaa	Néphrologie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
FAKHIR Bouchra	Gynécologie–obstétrique	ZIADI Amra	Anesthésie – réanimation
FAKHRI Anass	Histologie–embryologie cytogénétique	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	ELQATNI Mohamed	Médecine interne
AIT ERRAMI Adil	Gastro–entérologie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
AKKA Rachid	Gastro – entérologie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio–organique
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AMINE Abdellah	Cardiologie	GHOZLANI Imad	Rhumatologie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	HAJJI Fouad	Urologie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	Hammoune Nabil	Radiologie
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo– phtisiologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LALYA Issam	Radiothérapie

BELGHMAIDI Sarah	OPhtalmologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BELLASRI Salah	Radiologie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NASSIH Houda	Pédiatrie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie – orthopédie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio – Vasculaire
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	OUEIRAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DAMI Abdallah	Médecine Légale	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
DOUIREK Fouzia	Anesthésie–réanimation	RHARRASSI Isam	Anatomie–patologique
EL- AKHIRI Mohammed	Oto– rhino– laryngologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio–organique	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	TAMZAOURTE Mouna	Gastro – entérologie
EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie réanimation	WARDA Karima	Microbiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation

LISTE ARRÊTÉE LE 22/04/2019



Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut.....

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,

L'amour, le respect, la reconnaissance.

Aussi, c'est tout simplement que :



Je dédie cette thèse à ...

الله

*Louange à DIEU tout puissant,
qui m'a permis de voir ce jour tant attendu.*

A mon très cher père Monsieur Abdallah Tidrarine

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'immense affection et amour que je
te porte.*

*Que ce travail qui vous est personnellement dédié soit le fruit de tes
sacrifices, ta patience et ta confiance et le modeste témoignage de mon
profond respect et mon plus grand amour.*

*J'espère être ta fierté comme tu l'es à mes yeux, et que Dieu tout puissant
te garde en vie pour que tu puisses me guider vers d'autres pas si
sereinement et affectueusement.*

A ma très chère mère Madame Aïcha Aboudrar

*Je ne saurai remercier Dieu assez de m'avoir gâtée depuis ma naissance
par le don de t'avoir comme génitrice. Tu es mon 1er et plus grand amour
sur cette Terre ; tu es ma meilleure amie et mon plus grand soutien. Tes
prières ont été pour moi d'un grand soutien au cours de ce long parcours.*

Tu incarnes la bonté, le bonheur et la tendresse.

*Merci de m'avoir soutenue et aidée à surmonter tous les imprévus de la
vie. Que ce travail, qui représente le couronnement de vos sacrifices
généreusement consentis, de vos encouragements incessants et de votre
patience, soit l'expression de mon immense gratitude et de mon éternelle
reconnaissance.*

*Puisse Dieu très haut, t'accorder, santé, bonheur et longue vie, et faire en
sorte que jamais je ne te déçoive.*

*À mes très chers frères Yassine et Hassane
et à ma chère soeur Fatima ezzahra,*

*je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour
envers vous. Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais. Je
vous souhaite la réussite dans votre vie, et d'être comblé de bonheur.
Merci d'être toujours présents à mes côtés et de m'avoir continuellement
encouragé.*

A mes grand-mères yamna et haddia

*Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma
reconnaissance éternelle et de mon amour infini. Que Dieu le tout
puissant vous procurez santé et longévité.*

À ma chère tante khadija

*Merci d'avoir toujours été à mes côtés. Merci pour votre confiance et vos
encouragements.*

A mes oncles et tantes et leurs conjoints(es), maternels et paternels

A mes cousins et cousines

A toute la famille Tidrarine et Abouddrar

Petits et grands

*Merci pour votre amour, vos prières et vos encouragements qui m'ont été
d'un grand soutien au cours de ce long parcours, J'espère que vous
trouverez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus
chaleureux. Que ce travail vous apporte l'estime, et le respect que je porte
à votre égard, et soit la preuve du désir que j'aie depuis toujours pour
vous honorer. Vous êtes pour moi une source inépuisable de sagesse. Il y a
tant de chaleur dans la bonté de vos coeurs. Il n'y a aucun mot qui suffit
pour vous dire merci, je vous aime énormément. J'implore Dieu pour qu'il
vous garde en bonne santé et qu'il me permette de profiter de votre
présence à mes côtés.*

À tous mes chers amis

*Ghizlane Boufous , Hind abdeljalil, zakia askhatir, fatima zahra mahfouf ,
asma sadik , hind zrikim , samira lafraxo , mariam mansouri , asma ait
mahdi*

*Aux personnes que j'ai côtoyées au cours de mon parcours médical dans
les différents services sans distinction.*

Et à tous ceux à qui ma réussite tient à coeur !



A Notre Maître et Président de Jury :

Monsieur le Professeur ZOUHAIK Saïd

Qui m'a fait l'honneur de présider le jury de cette thèse. Je vous exprime par ces quelques mots mon profond respect et ma reconnaissance de m'avoir permis de réaliser ce travail. Je vous remercie infiniment pour votre aide ainsi que votre disponibilité et votre soutien tout au long de cette expérience enrichissante.

A Notre Maître et Rapporteur de thèse :

Madame le Professeur ZAHLANE Kawtar

Il m'est impossible de dire en quelques mots ce que je vous dois. Par votre rigueur, votre dynamisme et votre passion dans l'exercice de votre métier, vous avez su me communiquer le désir d'offrir le meilleur de moi-même.

Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de me confier la responsabilité de ce travail. Je vous en remercie profondément. Je vous suis très reconnaissant pour tout le temps et les sacrifices que vous avez dû faire aux dépens de votre travail et de vos obligations, Pour tous vos efforts incomparables, Pour toutes ces longues heures dépensées à m'expliquer, pour toutes ces informations si précieuses, gratuitement livrées, ainsi que pour vos encouragements inlassables, vos conseils judicieux, et vos remarques hors-paires.

Vos qualités scientifiques, pédagogiques et humaines m'ont profondément ému et resteront pour moi un exemple à suivre.

Merci de m'avoir fait découvrir et aimer l'univers de la Microbiologie.

A Notre Maître et Juge :

Monsieur le Professeur khalouki Mohammed

C'est un très grand honneur que vous ayez accepté de siéger parmi notre honorable jury.

C'est pour nous l'occasion de vous témoigner respect et grande considération.

A Notre Maître et Juge :

Monsieur le Professeur Boukhira Abdarrahman

C'est un très grand honneur que vous ayez accepté de siéger parmi notre honorable jury.

Je vous exprime ici mes remerciements sincères, mon admiration et mon profond respect.

A Notre Maître et Juge :

Madame le Professeur ARSALANE Lamiae

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Je vous exprime ici mes remerciements sincères , mon admiration et mon profond respect.

Aux médecins du service de Microbiologie de l'hôpital Ibn Tofail de Marrakech. Aux techniciens du laboratoire, et A tout le personnel du Laboratoire.

TABLEAUX & FIGURES

Liste des tableaux

Tableau I	: Les services présents à l'hôpital Ibn Tofail en 2011 et 2015.
Tableau II	: les différents antibiotiques utilisés pour l'antibiogramme.
Tableau III	: Répartition globale des Entérobactéries isolées selon les espèces bactériennes
Tableau IV	: Fréquence d'isolement des EPC au sein des entérobactéries isolées
Tableau V	: Répartition des EPC selon les services d'isolement.
Tableau VI	: Répartition des E.P.C selon la nature des prélèvements
Tableau VII	: Répartition globale des E.P.C selon les espèces bactériennes
Tableau VIII	: Évolution des E.P.C selon les années d'étude
Tableau IX	: classification des entérobactéries les plus rencontrées en pathologie humaine
Tableau X	: Caractères biochimiques des entérobactéries les plus fréquemment rencontrées
Tableau XI	: Classification d'Ambler des β -lactamases
Tableau XII	: Classification des entérobactéries et profil de résistance naturelle aux β -lactamines
Tableau XIII	: Phénotypes de résistance acquise des entérobactéries
Tableau XIV	: Les antibiotiques classiquement testés pour les entérobactéries
Tableau XV	: Activité <i>in vitro</i> des carbapénèmes sur les bactéries à Gram négatif
Tableau XVI	: Caractéristiques des principales carbapénémases acquises chez les BGN
Tableau XVII	: Critères de sensibilité/résistance selon les recommandations américaines (CLSI) et européennes (EUCAST)
Tableau XVIII	: Comparaison de 4 tests phénotypiques de détection des EPC [29]
Tableau XIX	: Comparaison des différents tests disponibles pour la détection des EPC
Tableau XX	: Comparaison des taux de fréquence des Entérobactéries
Tableau XXI	: comparaison de fréquence d'isolement des EPC
Tableau XXII	: comparaison du sexe ratio (H/F)
Tableau XXIII	: Comparaison de répartition d'EPC selon les services hospitaliers
Tableau XXIV	: comparaison de la répartition des EPC selon la nature du prélèvement
Tableau XXV	: comparaison de la répartition des EPC selon le germe isolé
Tableau XXVI	: comparaison de taux de résistance à l'EPC
Tableau XXVII	: Principales mesures de maîtrise de la transmission croisée à partir d'un patient détecté porteur d'une BHRé.
Tableau XXVIII	: Synergie <i>in vitro</i> entre les molécules efficaces <i>in vivo</i> sur des EPC

Liste des figures

- Figure 1** : Test de Hodge modifié
- Figure 2** : Test de détection des EPC
- Figure 3** : un nouvel algorithme de criblage
- Figure 4** : Fréquence d'isolement des EPC au sein des entérobactéries isolées
- Figure 5** : Répartition des EPC selon le sexe.
- Figure 6** : Répartition des E.P.C selon les services d'isolement.
- Figure 7** : Répartition des E.P.C selon la nature des prélèvements
- Figure 8** : Répartition globale des E.P.C selon les espèces bactériennes
- Figure 9** : Evolution des E.P.C selon les années d'étude
- Figure 10** : Profil de résistances globales des E.P.C aux antibiotiques
- Figure 11** : Pourcentage de résistance d'E.P.C aux antibiotiques au service de réanimation
- Figure 12** : Pourcentage de résistance d'E.P.C aux antibiotiques aux services de chirurgie
- Figure 13** : Pourcentage de résistance d'E. P.C aux antibiotiques aux services de médecine
- Figure 14** : Taux de résistances des différents E.P.C aux différents antibiotiques(%)
- Figure 15** : Taux de résistance aux ATB en fonction des sites de prélèvements
les plus fréquents
- Figure 16** : Les bacilles à Gram négatif observés au microscope optique (Gx100)
- Figure 17** : *Structure et aspect microscopique des Enterobacteriaceae.*
- Figure 18** : Noyau Bêta lactame
- Figure 19** : Structure schématique de la paroi bactérienne et de la membrane cytoplasmique.
- Figure 20** : Structure chimique de base des carbapénèmes
- Figure 21** : Structure chimique des différents carbapénèmes
- Figure 22** : Test de Hodge modifié
- Figure 23** : Détection de l'activité carbapénémase par spectrométrie de masse MALDI-TOF
- Figure 24** : Principe du Carba NP test à gauche et RAPIDEC® CARBA NP à droite,
- Figure 25** : Résultats du test Blue-Carba pour les souches productrices

de carbapénèmases (A, B, C) et non productrices de carbapénèmases (D)

- Figure 26** : Potentiostat « fait-maison » et électrode avec 8 sondes
- Figure 27** : Principe d'un test immunochromatographique
- Figure 28** : Algorithme phénotypique de criblage des souches d'entérobactéries productrices de carbapénèmases au sein des souches non-sensibles aux carbapénèmes (2015) : recommandations (2018) du CASFM/EUCAST.
- Figure 29** : Distribution mondiale des EPC KPC
- Figure 30** : Distribution mondiale des EPC NDM
- Figure 31** : Distribution mondiale des EPC OXA-48-like
- Figure 32** : Évolution du nombre de signalements d'infections nosocomiales et d'entérobactéries productrices de carbapénèmases entre 2002 et 2015.
- Figure 33** : évolution des EPC selon les années selon le centre national de référence
- Figure 34** : Différents niveaux de précautions « en fusée à trois étages » à appliquer pour maîtriser la diffusion de la transmission croisée des bactéries multirésistantes (BMR) ou hautement résistantes émergentes (BHRe) aux antibiotiques.

ABRÉVIATIONS

Liste des abréviations

ARS.	: Agence régionale de santé
ATCC.	: American type culture collection (contrôle de qualité)
ATM.	: Aztréonam
BCP.	: Bromocrésol Pourpre
BGN.	: Bacille Gram négatif
BHRe.	: Bactérie hautement résistante émergente
BLSE.	: β -lactamase à spectre étendu
BMR.	: Bactérie multi-résistante
CASFM.	: Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie
CAZ.	: Ceftazidime
C1G.	: Céphalosporines de 1ère génération
C2G.	: Céphalosporines de 2ème génération
C3G.	: Céphalosporines de 3ème génération
CCLIN.	: Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales
CF.	: Céfalotine
CHU.	: Centre hospitalier universitaire
CIM.	: Carbapenem inactivation method
CLSI.	: Clinical & laboratory standards institute
CMI.	: Concentration minimal inhibitrice
CNR.	: Centre national de référence
CTX.	: céfotaxime
DHP.	: Dihydropeptidase
EPC	: Entérobactéries productrices de carbapénémase
E.coli	: Escherichia coli
EARS-Net	: European antimicrobial resistance surveillance Network
EBLSE.	: entérobactérie productrice de β -lactamase à spectre étendu
ECDC.	: European center for disease prevention and control
EDTA.	: Acide éthylène-diamine-tétra-acétique
EHPAD.	: Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
EPC.	: Entérobactérie productrice de carbapénémase
ERT.	: Ertapénème
EUCAST.	: European committee on antimicrobial susceptibility testing
FEP.	: Céfépime
FOX.	: Céfoxitine
FQ.	: Fluoroquinolones

HIT	: Hopital Ibn Tofail
HCSP.	: Haut conseil de santé publique
IMP.	: Imipénème
InVS.	: Institut national de veille sanitaire
KPC.	: <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase
MALDI-TOF.	: Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization – Time Of Flight
MBL.	: Métallo-β-lactamase
MH.	: Mueller-Hinton
MHT.	: Test de Hodge modifié
NDM.	: New-Delhi métallo-β-lactamase
ONERBA.	: Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques
PCC.	: Précautions complémentaires contact
PCR.	: Réaction de polymérisation en chaîne
PIP.	: Pipéracilline
PLP.	: Protéines liant les pénicillines
SFAR.	: Société française d'anesthésie et réanimation
SM.	: Spectrométrie de masse
SPILF.	: Société de pathologie infectieuse de langue française
SRLF.	: Société de réanimation de langue française
TCC.	: Ticarcilline + acide clavulanique
TIC.	: Ticarcilline
TZP.	: Pipéracilline + tazobactam
KT	: cathéter
ECBU	: Examen cyto bactériologique des urines

PLAN

INTRODUCTION	1
MATÉRIEL ET MÉTHODOLOGIE	4
I. Matériel	5
1. Type et cadre d'étude	5
2. Souches étudiées	5
II. Méthodologie	6
1. Modalité de recueil des données	6
2. Isolement et identification des bactéries.	7
3. Etude de la sensibilité aux antibiotiques	7
4. Méthode phénotypique de détection des entérobactéries productrices de carbapénèmase:	8
5. Analyse statistique des données	11
RÉSULTATS	12
I. Epidémiologie des entérobactéries productrices de carbapénèmase à l'HIT	13
1. Répartition globale des Entérobactéries isolées selon les espèces bactériennes	13
2. Fréquence des E.P.C au sein des entérobactéries isolées	13
3. Répartition des E.P.C selon le sexe des patients	14
4. Répartition des E.P.C selon les services d'isolement.	14
5. Répartition des E.P.C selon la nature des prélèvements	15
6. Répartition globale des E.P.C selon les espèces bactériennes	16
7. Évolution des E.P.C selon les années d'étude	17
II. Profil de résistances des E.P.C aux antibiotiques	18
1. Profil de résistances globales des E.P.C aux antibiotiques	18
2. profil de résistance des EPC aux ATB selon les services	19
3. Profil de résistance des E.P.C aux ATB selon l'espèce bactérienne	21
4. profil de résistance aux ATB en fonction des sites de prélèvements les plus fréquents	22
III. La comparaison des différents tests de détection des E.P.C :	22
DISCUSSION	23
I. Rappel	24
1. Les entérobactéries	24
2. Mécanismes de résistance des entérobactéries aux antibiotiques :	30
3. Les carbapénèmes	36
4. Les carbapénèmases	40
5. Détection des carbapénèmases au laboratoire de microbiologie médicale	44
II. Discussion des résultats	56
1. Epidémiologie des enterobactéries productrices de carbapénèmase	56
2. Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques des EPC	65
III. Recommandations	67
1. la prévention de la transmission croisée	67
2. Les règles de bon usage des carbapénèmes	73

3. Rôle du laboratoire de microbiologie.....	75
IV. Traitement des infections dues à entérobactéries productrices de carbapénèmases.....	76
1. Carbapénèmes.....	77
2. β -lactamines : aztreonam, C3G et témocilline.....	78
3. Polymyxines (colistine, polymyxine B).....	79
4. Tigécycline.....	79
5. Aminosides.....	79
6. Fosfomycine.....	80
 CONCLUSION.....	 81
 ANNEXES.....	 83
 RÉSUMÉS.....	 86
 BIBLIOGRAPHIE.....	 90

INTRODUCTION

La résistance croissante des bactéries aux antibiotiques est devenue un enjeu majeur de santé publique faisant craindre des situations épidémiques et endémiques et des impasses thérapeutiques [1,2]. L'urgence de la situation est telle que les autorités sanitaires internationales se mobilisent activement pour sauvegarder les antibiotiques afin que les progrès qu'ils ont permis dans le traitement et la prévention des infections bactériennes depuis 70 ans ne soient pas réduits à néant dans quelques années[3-4]. C'est notamment le cas pour les bêta-lactamines, pilier de l'antibiothérapie des infections à entérobactéries.

Certaines entérobactéries potentiellement très pathogènes, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* ou aérogiennes, sont devenues résistantes à l'ensemble des molécules de cette classe, y compris les carbapénèmes [5,6].

Cette résistance reste beaucoup plus fréquente en milieu hospitalier qu'en milieu communautaire, en rapport avec la pression de sélection exercée par l'usage massif des antibiotiques et le support plasmidique favorisant une rapide et large diffusion [7].

L'émergence de la résistance aux carbapénèmes par production de carbapénémase représente une étape supplémentaire vers la pan-résistance aux antibiotiques chez les entérobactéries [3,8]. Ces carbapénémases sont de différents types : des métallobêta-lactamases (IMP, VIMP), des carbapénémases de classe A (KPC, GES, etc.) et des oxacillinases [9].

De nombreuses épidémies de souches d'entérobactéries productrices de carbapénémase ont été rapportées dans le monde entier et en Europe, tout particulièrement dans le Sud du continent (Italie, Espagne, Grèce) [8]. La résistance aux carbapénèmes est variable, toujours plus marquée chez *Enterobacter cloacae* et *Klebsiella pneumoniae* que chez *E. coli* ou *Proteus mirabilis*.

Dès lors, il est devenu nécessaire de connaître la bactérie, de bien maîtriser ses mécanismes de résistance, ainsi tester leur comportement vis-à-vis des autres antibiotiques afin d'apporter une solution thérapeutique et une fin à ce fléau.

Dans le cadre de la surveillance et de la lutte contre l'émergence et la dissémination des souches d'entérobactéries productrices de carbapénèmase, on a procédé à la réalisation de cette étude rétrospective des différents prélèvements biologiques provenant de différents services pendant une période de cinq ans au sein de laboratoire de Microbiologie de l'Hôpital Ibn Tofail de Marrakech dont l'objectif est :

- D'établir le profil épidémiologique des entérobactéries productrices de carbapénèmase dans l'hôpital Ibn Tofail.
- D'évaluer le niveau de résistance aux différents antibiotiques chez les différentes souches d'entérobactéries productrices de carbapénèmase isolées au Laboratoire de Bactériologie de l'Hôpital Ibn Tofail de Marrakech des différents prélèvements biologiques.
- Comparer l'efficacité de deux tests phénotypiques utilisés pour la détection de carbapénèmase chez les entérobactéries.
- Proposer des mesures de prévention et de contrôle à appliquer pour prévenir la propagation des souches productrices de carbapénèmase dans les milieux de soins

MATÉRIEL
&
MÉTHODOLOGIE

I. Matériel

1. Type et cadre d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective, menée au sein du laboratoire de microbiologie de l'Hôpital Ibn Tofail Marrakech (HIT Les données ont été recueillies à partir des registres du service.).

L'étude a été conduite du 1^{er} Janvier 2011 au 31 Décembre 2015. Le choix de cette période a été dicté par la délocalisation de certains services, essentiellement médicaux, vers l'hôpital Arrazi du CHU Mohammed VI, et ce, dès l'année 2015.

2. Souches étudiées :

Les souches ont été isolées de différents prélèvements: Pus, Urines (ECBU), Cathéters, hémocultures, prélèvements génitaux, prélèvements respiratoires, liquides de ponctions (liquide céphalo-rachidien, d'ascite, pleural) et matériel d'ostéosynthèse.

2.1. Critères d'inclusions

L'étude a porté sur tous les prélèvements bactériologiques à visée diagnostique reçus au laboratoire de microbiologie de l'HIT, provenant de patients hospitalisés dans les différents services de notre établissement ou consultant à titre externe.

2.2. Critères d'exclusions

Les souches isolées d'un même malade et dont le profil de sensibilité est identique ont été considérées comme doublons.

Les prélèvements effectués dans le cadre d'une enquête épidémiologique.

Les prélèvements ont été adressés par les différents services médicaux, chirurgicaux et de réanimations de l'hôpital Ibn Tofail (Tableau I).

Tableau I : Les services présents à l'hôpital Ibn Tofail en 2011 et 2015.

Services médicaux	- Cardiologie (CARD) - Endocrinologie (END) - Hématologie-oncologie (H-O) - Gastrologie-entérologie (G-E) - Dermatologie (DER) - Néphrologie (NEP) - Médecine interne (M-I) - Neurologie (NEU) - Rhumatologie (RHU)
Services chirurgicaux	- Oto-rhino-laryngologie (ORL) - Chirurgie cardiovasculaire (CCV) - Maxillo-faciale (CMF) - Viscérale (CHV) - Traumatologie A et B (TRA) (TRB) - Ophtalmologie (OPH) - Plastique (CHP) - Neurochirurgie (NCH) - Urologie (URO)
Services de réanimation	- Réanimation médicale et chirurgicale (RMC) - Déchoquage (DECH)
Service externe	

II. Méthodologie

1. Modalité de recueil des données

Le recueil des informations est réalisé à partir des fiches d'antibiogramme et des registres du laboratoire en exploitant les données suivantes :

- Le sexe du patient.
- Le numéro d'entrée
- La date de prélèvement
- Le service d'origine.
- La nature du prélèvement.

- L'espèce bactérienne isolée.
- L'interprétation des résultats de l'antibiogramme.

2. Isolement et identification des bactéries.

Les prélèvements sont ensemencés selon leur nature et le site infectieux, sur milieux de culture enrichis (gélose au sang cuit supplémenté en vitamines, gélose au sang frais) et/ ou sélectifs (CLED ou BCP) pour l'isolement des entérobactéries. L'incubation se fait à 37°C pendant 24H.

L'identification des souches bactériennes a été basée sur l'étude des caractères de la famille (bacilles à Gram négatif non exigeants, métabolisme fermentaire, aéro-anaérobies, nitrate réductase positive, oxydase négative), leurs caractères morphologiques, culturels et biochimiques

3. Etude de la sensibilité aux antibiotiques

Pour chaque souche, la sensibilité a été déterminée par antibiogramme standard par écouvillonnage selon la méthode de diffusion en milieu gélosé Mueller-Hinton. La méthode de diffusion consiste à placer plusieurs disques imbibés d'antibiotiques sur une ou plusieurs boîtes de pétri préalablement ensemencées par la suspension bactérienne. L'effet de ces antibiotiques est observé par la diffusion concentrique autour de chaque disque d'antibiotique et la mesure des diamètres d'inhibition. Les boîtes peuvent être mises en incubation à 37°C dans les conditions requises. Le choix des antibiotiques et les critères de lecture et d'interprétation sont ceux du comité de l'antibiogramme de l'association française et européenne de microbiologie (CASFM 2013 /EUCAST 2015).

Le tableau ci-dessous présente les différents antibiotiques testés pour l'antibiogramme des bactéries isolées.

Tableau II: :les différents antibiotiques utilisés pour l'antibiogramme.

Bétalactamines	Pénicillines	Ampicilline : AMP Amoxicilline : Amx Ticarcilline : TIC Pipéracilline : PIP Mécillina : Mec
	Carbapénème	Imipénème : IMP Ertapénème : ERT
	Monobactame	Aztréonam : AZT
	Inhibiteurs de bétalactamase	Amoxicilline-Acide clavulanique : AMC Ticarcilline Acide-Clavulanique : TCCO Pipéracilline-Tazobactam TBP
	Céphalosporines	Céfotaxime(C3G) KF Céfoxitine(C2G) FOX Ceftriaxone (C3G) CRO Céfotaxime(C3G) CTX Ceftazidime(C3G) CAT
Aminosides		Gentamicine (G) Tobramycine (Tob) Amikacine (AK)
Quinolones		Acide Nalidixique(AN) Ciprofloxacine (Cip)
Autres		Triméthoprime-Sulfaméthoxazole(Sxt) Colistine (Ct) Fosfomycine (Fos)

Les souches bactériennes ont été classées en trois catégories cliniques :
sensible (S), intermédiaire (I) et résistante (R).

4. Méthode phénotypique de détection des entérobactéries productrices de carbapénémase :

La détection des carbapénémases chez les entérobactéries est recommandée sur le plan épidémiologique pour surveiller et contrôler leur diffusion.

4.1. Technique de diffusion en milieu Mueller Hinton (MH)

Selon les recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM), l'ertapénème est le carbapénème qui possède la meilleure sensibilité pour la détection des EPC. Ainsi, toute souche possédant une diminution de sensibilité à l'ertapénème [une diamètre d'inhibition (disque 10 µg/ml) < 28 mm (CASFM-2013) ou < 25 mm (CASFM 2015)] par test de diffusion en gélose peut être suspecté de production de carbapénèmase et doit être soumis à d'autres tests de détection et confirmation.

4.2. Test de Hodge modifié.

Dans notre contexte, entre l'année 2011 et 2015, toute souche d'entérobactérie résistante à l'ertapénème par méthode de diffusion en milieu gélosé a été considérée suspecte de production de carbapénèmase et a été soumise à un hodge test et conservée à -80°C.

Ce test permet la mise en évidence d'une synergie d'activité enzymatique entre les souches productrices de carbapénèmase (souches à tester) et souches sauvages de référence sensibles. Il repose sur l'utilisation d'un disque d'ertapénème 10µg et la souche de référence sensible E. coli ATCC ensemencée par écouvillonnage sur gélose Mueller-Hinton. Les souches test suspectes de produire une carbapénèmase et les souches témoins sont ensemencées en stries depuis le disque vers le bord de la gélose. La déformation de la zone d'inhibition de la souche suspectée le long de la strie est considérée comme productrice d'une carbapénèmase. Cependant ce test n'est plus recommandé car difficile à standardiser et manque de spécificité et de sensibilité.

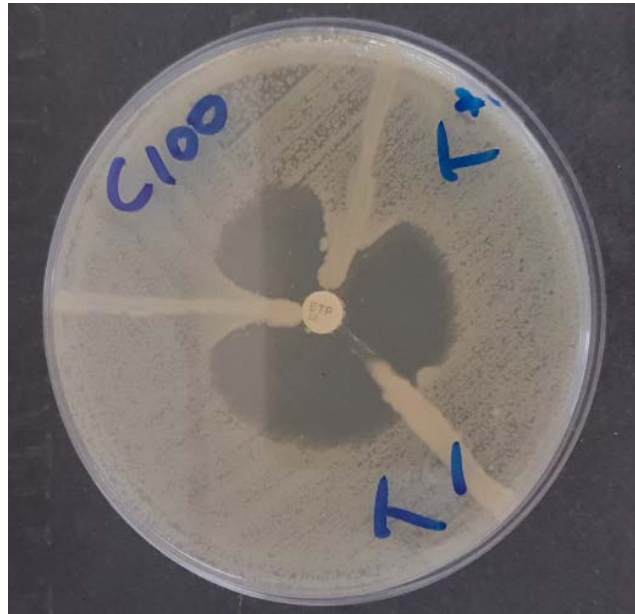


Figure 1 : Test de hodge modifié

Toutes les souches détectées productrices de carbapénémase pendant les années 2011 /2015 ont été conservées à moins 80°C. Durant notre étude, ces souches ainsi congelées ont été toutes décongelées et retestées par le test de criblage recommandé par EUCAST en 2018.

4.3. Test de criblage des souches d'EPC

Ce test repose sur l'utilisation de ces 3 antibiotiques suivants (ticarcilline + acide clavulanique, témocilline, imipénème ou méropénème) qui doivent être testés dans l'antibiogramme standard.

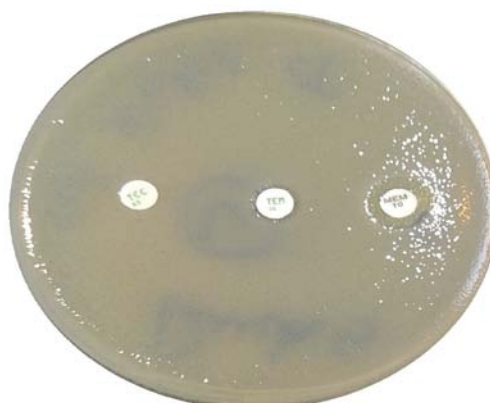


Figure 2 : Test de détection des EPC

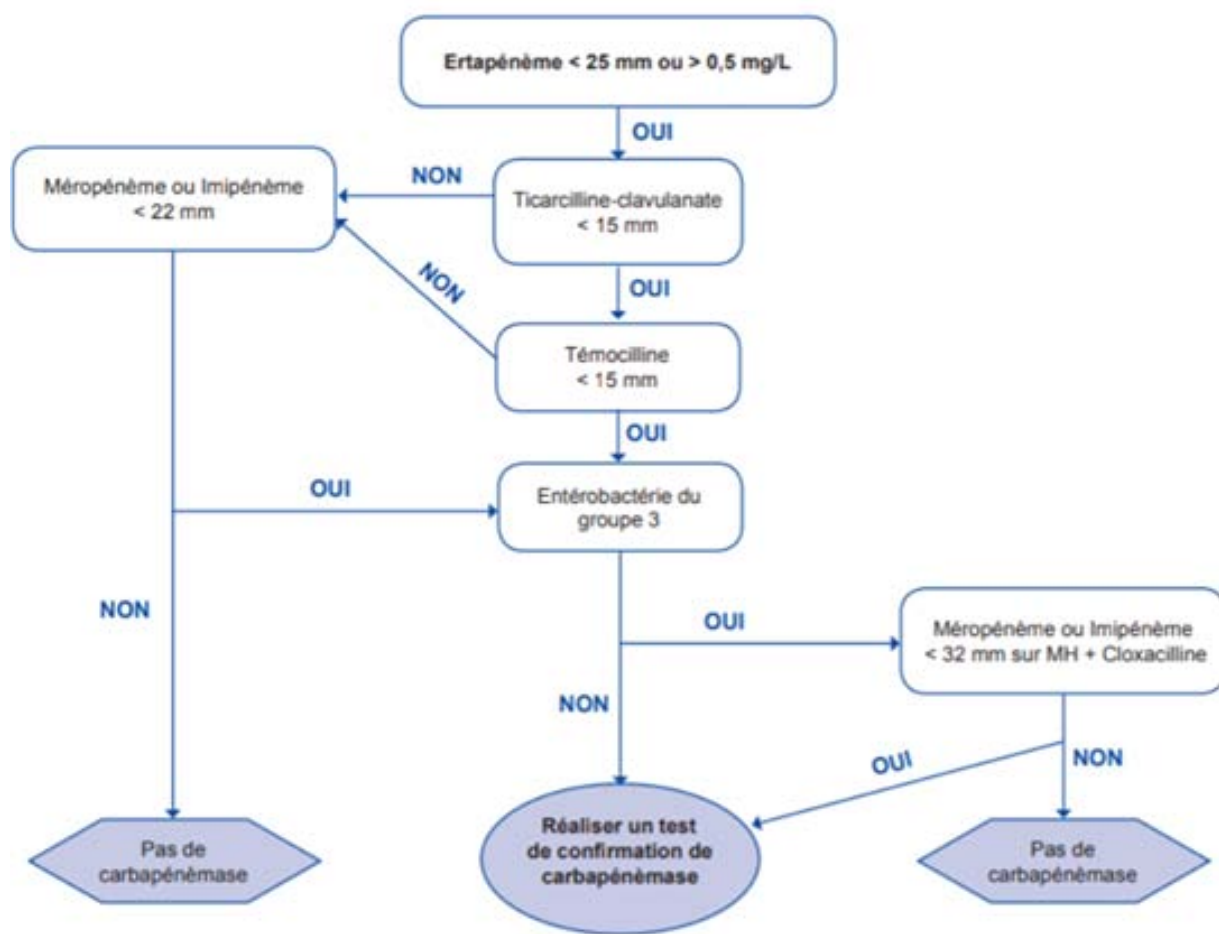


Figure 3 : un nouvel algorithme de criblage [10]

Durant notre étude et afin de comparer les anciens tests phénotypiques recommandés pour la détection de la carbapénémase chez les entérobactéries, notamment le Hodge test, et le récent test de criblage, toutes les souches d'entérobactéries détectées productrices de carbapénémase entre 2011 et 2015 et conservées à -80°C ont été décongelées et réévaluées par le test de criblage.

5. Analyse statistique des données

L'exploitation informatique des données a été faite à l'aide du logiciel Access et Excel (Office 2007 de Microsoft) .

RÉSULTATS

I. Epidémiologie des entérobactéries productrices de carbapénèmase à l'HIT

1. Répartition globale des Entérobactéries isolées selon les espèces bactériennes

Durant la période d'étude allant du 1^{er} janvier 2011 au 31 Décembre 2015, 2130 entérobactéries ont été isolées ; avec une prédominance d'*E Coli* qui a représenté 42%, suivie de *klebsiella pneumoniae* 30%, d'*Enterobacter cloacae* 9%, de *Proteus Mirabilis* 6 % , d'*Enterobacter spp* 4% , de *Proteus Vulgaris* 1% , les autres entérobactéries ont représenté 8% de l'ensemble.

Tableau III:: Répartition globale des Entérobactéries isolées selon les espèces bactériennes

Bactéries	Nombre	Pourcentage
<i>Escherichia coli</i>	895	42%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	646	30%
<i>Enterobacter cloacae</i>	182	9%
<i>Proteus mirabilis</i>	134	6%
<i>Enterobacter spp</i>	85	4%
<i>Proteus Vulgaris</i>	23	1%
Autres	165	8%
Total	2130	100

2. Fréquence des E.P.C au sein des entérobactéries isolées

Au sein des entérobactéries isolées n=2130, les entérobactéries productrices de carbapénèmase (EPC) ont représenté 5% (n=100) de l'ensemble des entérobactéries.

Tableau IV : Fréquence d'isolement des EPC au sein des entérobactéries isolées

Phénotype	Nombre	Pourcentage
NN E.P.C	2030	95%
E.P.C	100	5%
Total	2130	100%

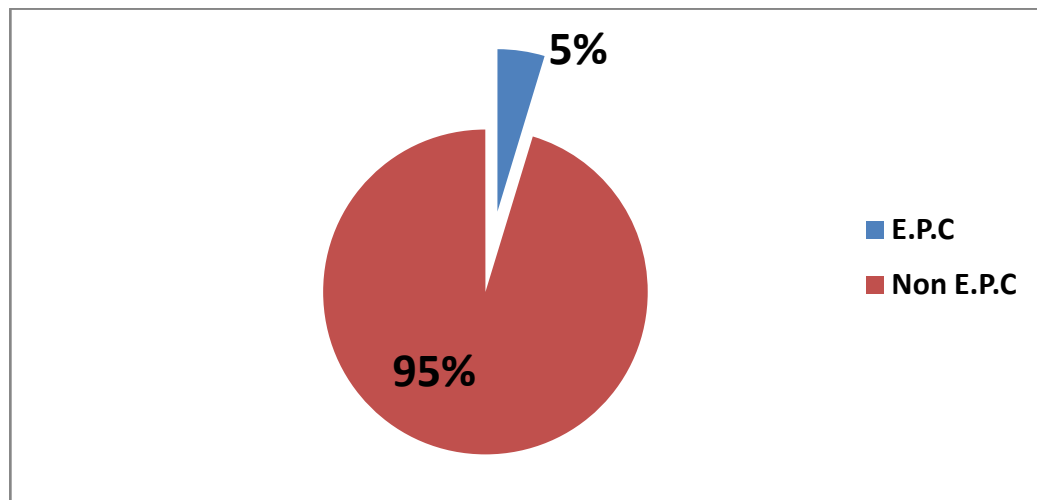


Figure 4 : Fréquence d'isolement des EPC au sein des entérobactéries isolées

3. Répartition des E.P.C selon le sexe des patients

Dans notre étude, la population était majoritairement masculine avec un sexe ratio H/F : 1.7.

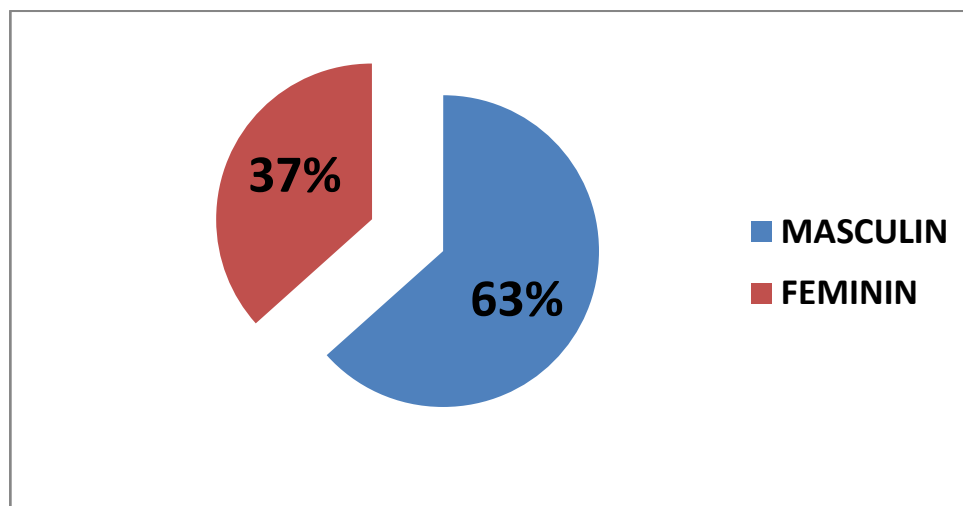


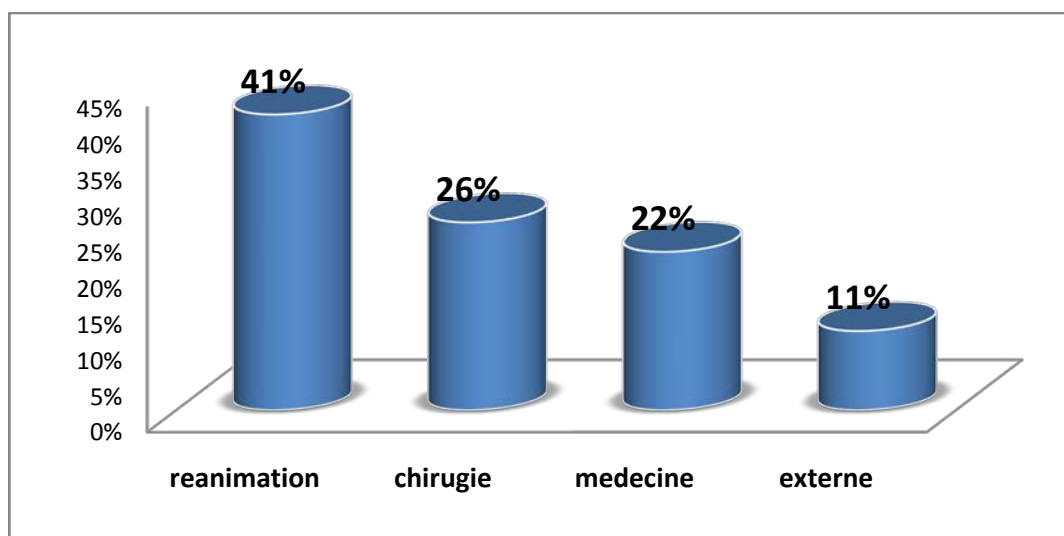
Figure 5 : Répartition des EPC selon le sexe.

4. Répartition des E.P.C selon les services d'isolement.

Les E.P.C ont été retrouvés dans les différents secteurs d'activité à l'HIT ; avec une prédominance manifeste au niveau des services de réanimation 41% , suivi par les services de chirurgie avec 26% ,et des services de médecine avec 22%, le reste des E.P.C 11 % provenaient des patients externes .

Tableau V : Répartition des EPC selon les services d'isolement.

service	nombre	pourcentage
réanimation	41	41%
service de chirurgie	26	26%
Service de médecine	22	22%
externe	11	11%
total	100	100%

**Figure 6 : Répartition des E.P.C selon les services d'isolement.**

5. Répartition des E.P.C selon la nature des prélèvements

La répartition des E.P.C selon la nature des prélèvements a révélé la prédominance des souches au niveau des ECBU 36% , suivie par les pus 23% ,les hémocultures qui représentent 14%, des KT qui représentent 12% , les PDP (prélèvements distaux protégés) qui représentent 4% et 11% pour les autres sites infectieux.

Tableau VI : Répartition des E.P.C selon la nature des prélèvements

nature de prélèvement	nombre	pourcentage
ECBU	36	36%
PUS	23	23%
HEMOCULTURES	14	14%
KT	12	12%
PDP	4	4%
AUTRES	11	11%
TOTAL	100	100%

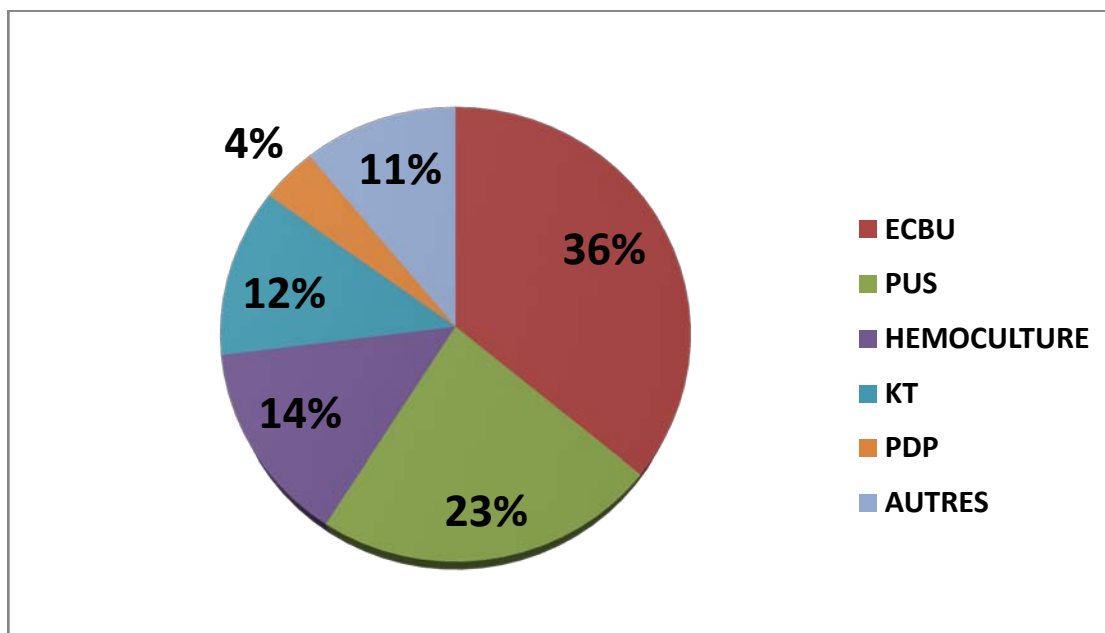


Figure 7 : Répartition des E.P.C selon la nature des prélèvements

6. Répartition globale des E.P.C selon les espèces bactériennes

La répartition des E.P.C selon les espèces bactériennes a révélé la prédominance de *Klebsiella pneumoniae* qui représente 37% , suivis d'*Enterobacter cloacae* représente 29% ; d'*E. coli* 13% , d'*Enterobacter spp* et *Citobacter Freundii* représentent chacune 6% , de *Providencia Stuarti* représentent 3% , les autres souches représentent 6% .

Tableau VII : Répartition globale des E.P.C selon les espèces bactériennes

Bactéries	nombre	Pourcentage
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	37	37%
<i>Enterobacter cloacae</i>	29	29%
<i>E. coli</i>	13	13%
<i>Enterobacter spp</i>	6	6%
<i>Citrobacter freundii</i>	6	6%
<i>Providencia Stuarti</i>	3	3%
autres	6	6%
Total	100	100%

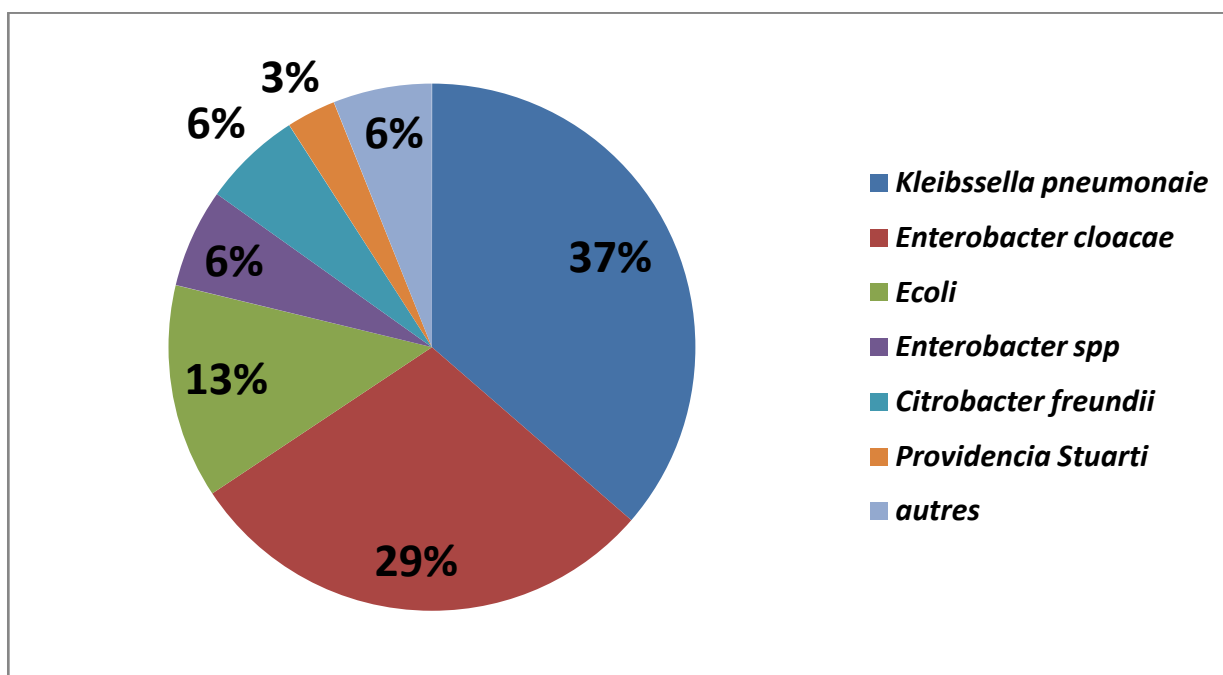


Figure 8 : Répartition globale des E.P.C selon les espèces bactériennes

7. Évolution des E.P.C selon les années d'étude

En 2011, 274 souches d'entérobactéries ont été isolées dont 7 souches productrices d'E.P.C, soit une fréquence de 3%.

En 2012, sur les 350 souches d'entérobactéries isolées, 27 souches étaient productrices d'E.P.C, soit 8%.

En 2013, sur les 651 souches d'entérobactéries isolées, 19 souches sont productrices d'E.P.C, soit 3%.

En 2014, 566 entérobactéries ont été isolées dont 21 souches productrices d'E.P.C, soit une fréquence de 4%.

En 2015 ,289 souches d'entérobactéries productrices d'E.P.C ont été isolées dont 26 souches productrices d'E.P.C, soit 9%.

Tableau VIII: Évolution des E.P.C selon les années d'étude

années	total des entérobactéries	nombre d'E.P.C	Fréquence %
2011	274	7	3%
2012	350	27	8%
2013	651	19	3%
2014	566	21	4%
2015	289	26	9%
total	2130	100	5%

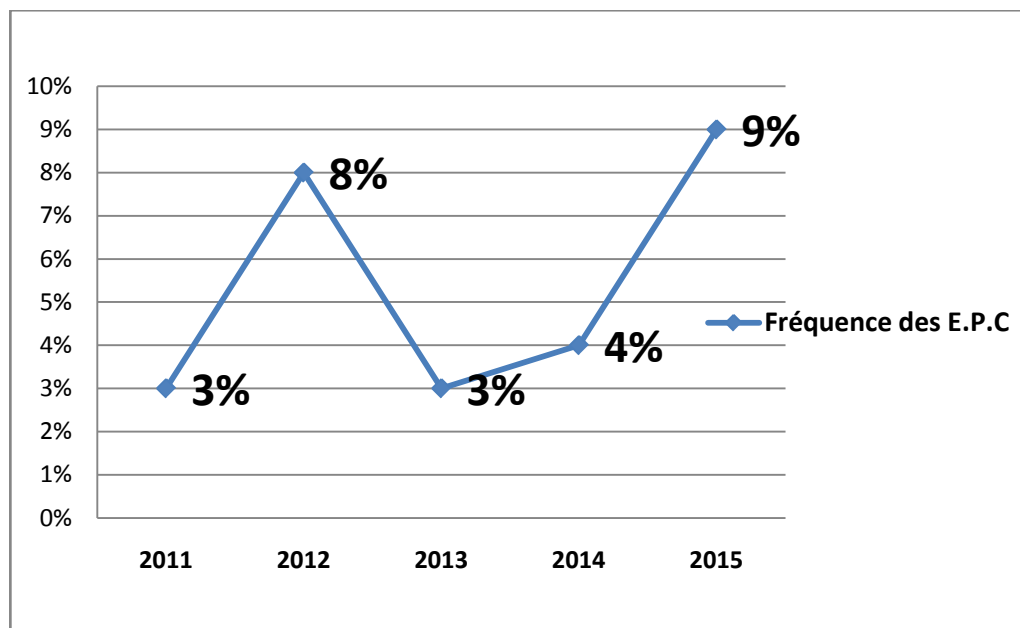


Figure 9 : Evolution des E.P.C selon les années d'étude

II. Profil de résistances des E.P.C aux antibiotiques :

1. Profil de résistances globales des E.P.C aux antibiotiques

Sur les 100 souches des EPC isolées de l'HIT, 54% des souches isolées étaient résistantes à l'imipénème, 68% à la ciprofloxacine et 90% à la tobramycine

67% des isolats étaient sensibles à l'Amikacine et toutes les souches étaient sensibles à la colistine.

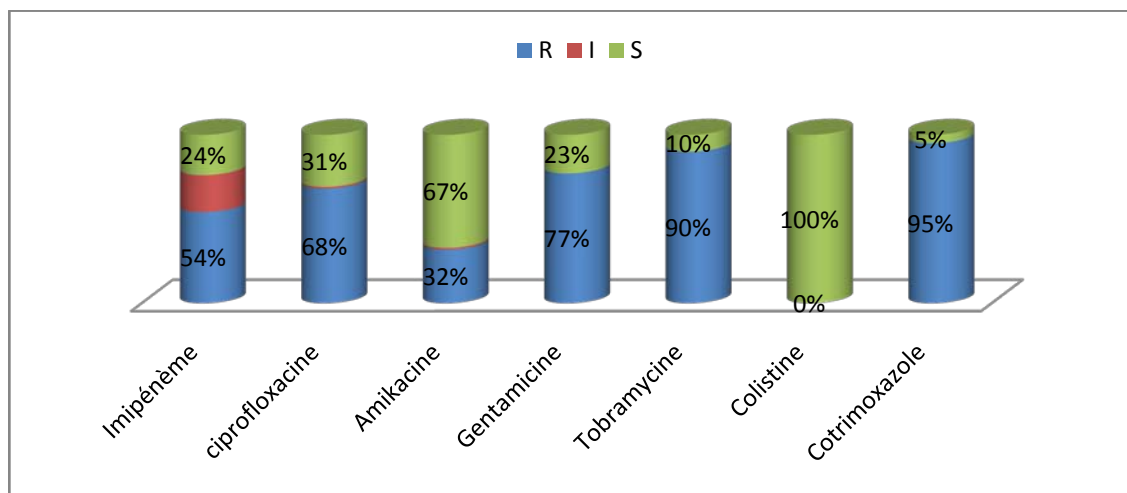


Figure 10 : Profil de résistances globales des E.P.C aux antibiotiques

2. profil de résistance des EPC aux ATB selon les services :

2.1. Service de réanimation

Sur 41 souches E.P.C isolées au service de réanimation, 92% à la Cotrimoxazole, 82% à la Tobramycine, et 63% des souches étaient résistantes à l'imipénème, 50% à la Gentamicine et 48% des souches isolés étaient résistants à l'Amikacine.

Le taux de sensibilité à l'Amikacine était à 53%.

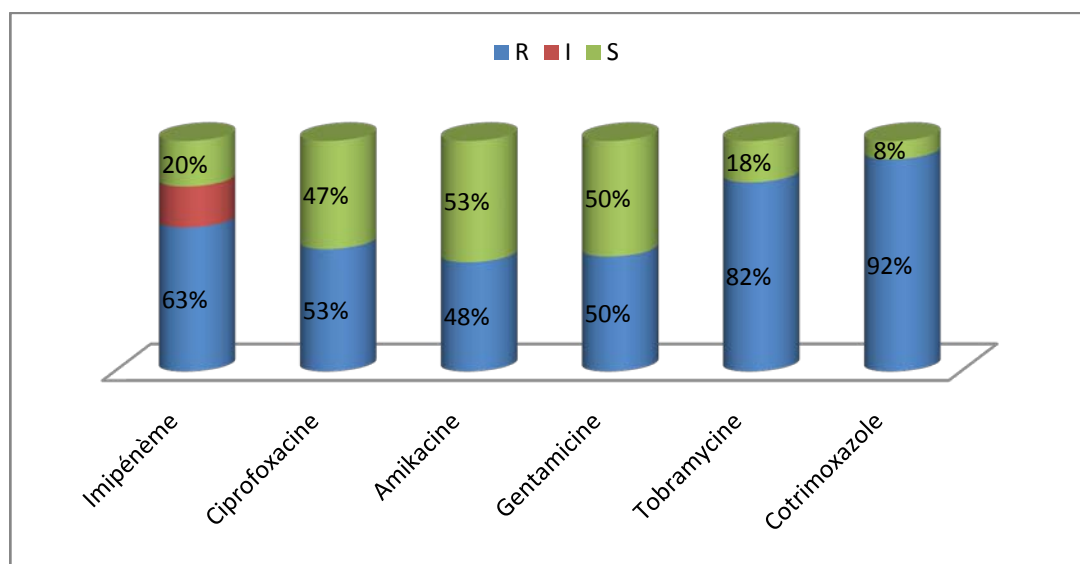


Figure 11 : Pourcentage de résistance d'E.P.C aux antibiotiques au service de réanimation

2.2. Service de chirurgie

Sur 26 souches E.P.C isolées au service de chirurgie, 100% des souches isolées étaient résistantes à la Cotrimoxazole et la Tobramycine ,90% à la Gentamicine, 48% à l'Imipénème.

Le taux de sensibilité à l'Amikacine était à 89%.

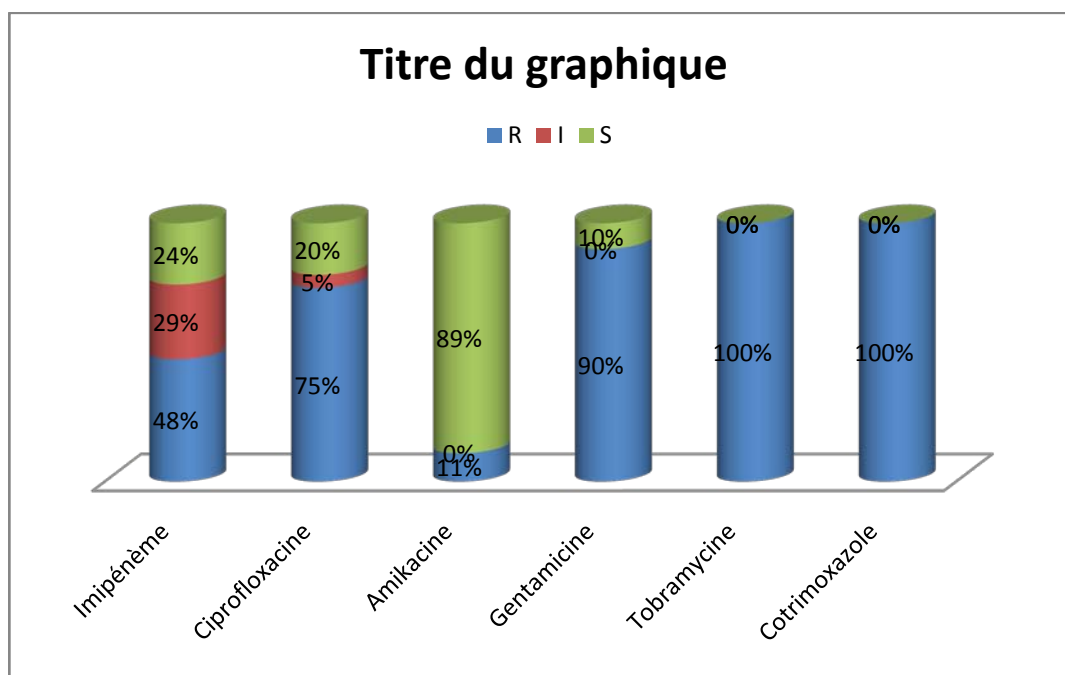


Figure 12: Pourcentage de résistance d'E.P.C aux antibiotiques aux services de chirurgie

2.3. Services de médecine

Sur 22 souches E.P.C isolées au service de médecine, 100% des souches isolées étaient résistantes à la Gentamicine ,95% à la Tobramycine, 94% à Cotrimoxazole, 86% à la Ciprofloxacine et 55% à l'imipénème.

Le taux de sensibilité à l'Amikacine était à 68%

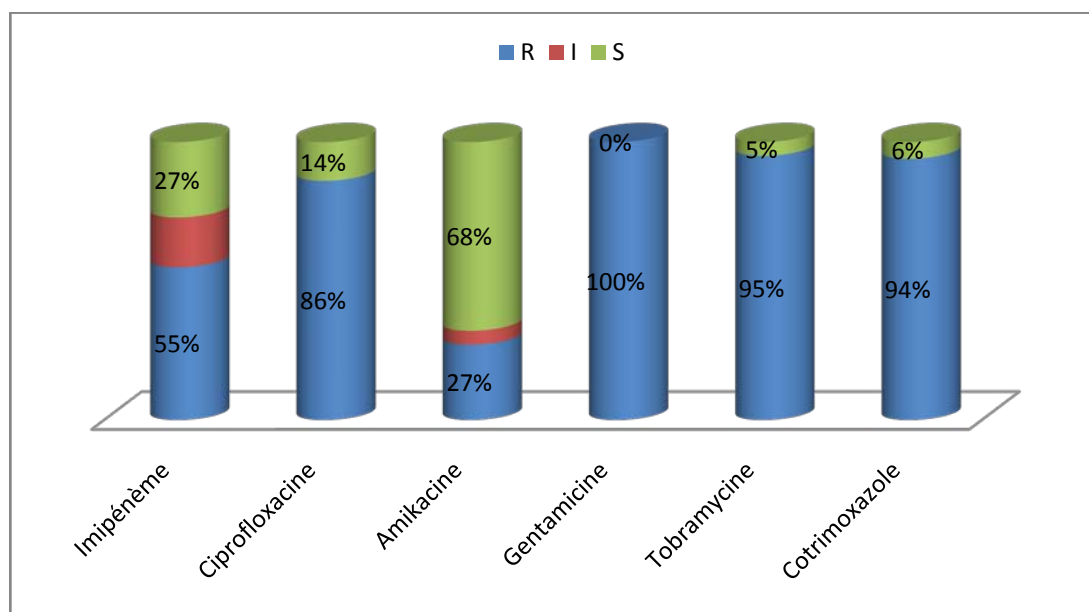


Figure 13 : Pourcentage de résistance d'E. P.C aux antibiotiques aux services de médecine

3. Profil de résistance des E.P.C aux ATB selon l'espèce bactérienne

L'étude des résistances des principales entérobactéries productrices de carbapénémase de notre série montre que *Klebsiella pneumoniae*, *E.coli* et *Enterobacter Cloacae* ont un taux de résistance très proches à tous les antibiotiques avec un taux moins important à l'Amikacine .

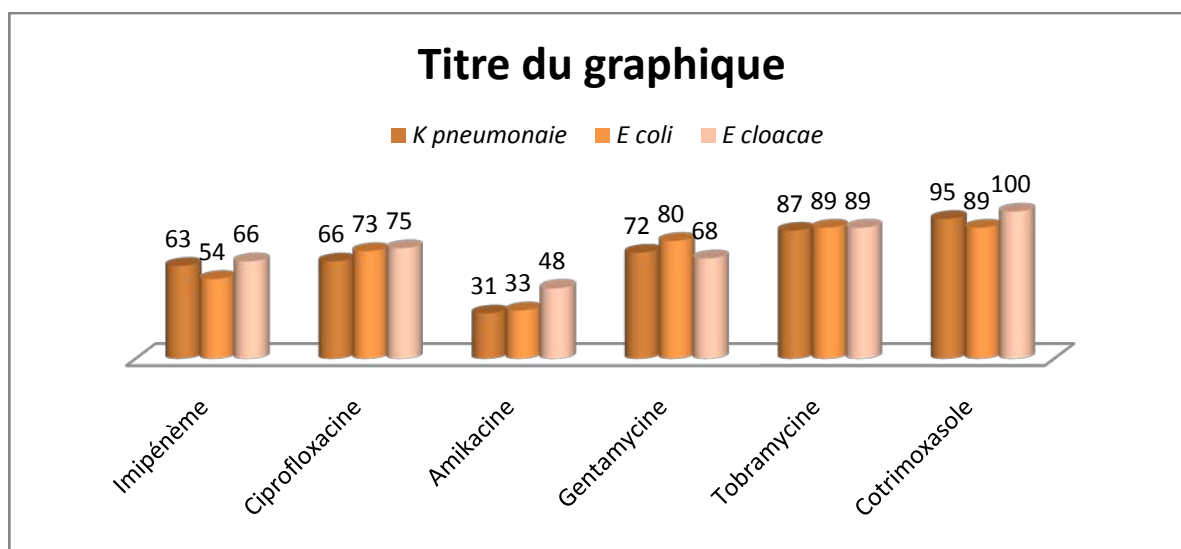


Figure 14 : Taux de résistances des différents E.P.C aux différents antibiotiques selon l'espèce bactérienne(%)

4. profil de résistance aux ATB en fonction des sites de prélèvements les plus fréquents

Les taux de résistance étaient plus importants chez les E.P.C au niveau d'ECBU, d'hémocultures et des souches isolées des pus pour la Gentamicine et la Tobramycine

Les taux de résistance les moins importants étaient retrouvés chez les souches isolées au niveau d'ECBU pour la Cotrimoxazole et l'Amikacine.

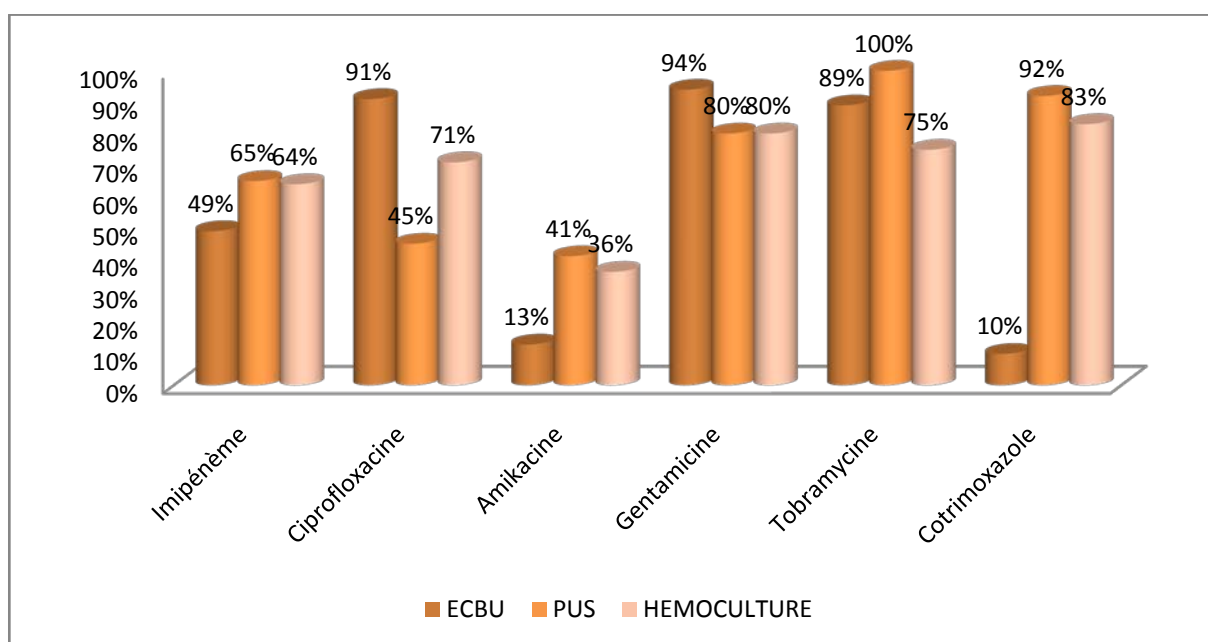


Figure 15 : Taux de résistance aux ATB en fonction des sites de prélèvements les plus fréquents

III. La comparaison des différents tests de détection des E.P.C :

Les deux tests : Hodge test modifié et test de criblage ont aboutit aux mêmes résultats.

DISCUSSION

I. Rappel

1. Les entérobactéries

1.1. Généralités

Les entérobactéries constituent un grand groupe de bactéries ayant une forte similitude. La création de ce groupe a été proposée par Rahn en 1937 qu'il dénomma Enterobacteriaceae. Si le nom de famille est toujours maintenu, en revanche le classement des bactéries dans la famille a beaucoup évolué [11].

Les entérobactéries constituent l'une des plus importantes familles de bactéries très hétérogène sur le plan pathogénie et écologie [12]. On compte plus de 30 genres 130 espèces qui sont rassemblés selon leurs caractères bactériologiques ; en effet elles sont soit parasites (*Shigella*, *Yersinia pestis*), soit commensales (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp*), soit encore saprophytes (*Serratia spp*, *Enterobacter spp*)[13,14].

On les retrouve dans une grande majorité de prélèvements. Seuls les genres et les espèces qui ont un intérêt médical reconnu nous intéressent. Une centaine d'espèces d'entérobactéries sont individualisées, mais 23 d'entre elles représentent 99% des souches isolées en clinique[15].

1.2. Caractéristiques générales

La famille des entérobactéries comprend de nombreux genres bactériens répondant à la définition suivante :

- Bacilles à Gram négatif
- aéro-anaérobies facultatifs
- immobiles ou mobiles par ciliature péritriche
- culture aisée
- oxydase négative

- catalase positive,
- nitrate réductase positive
- dépourvues d'oxydase
- catalase positive
- fermentaire [12].

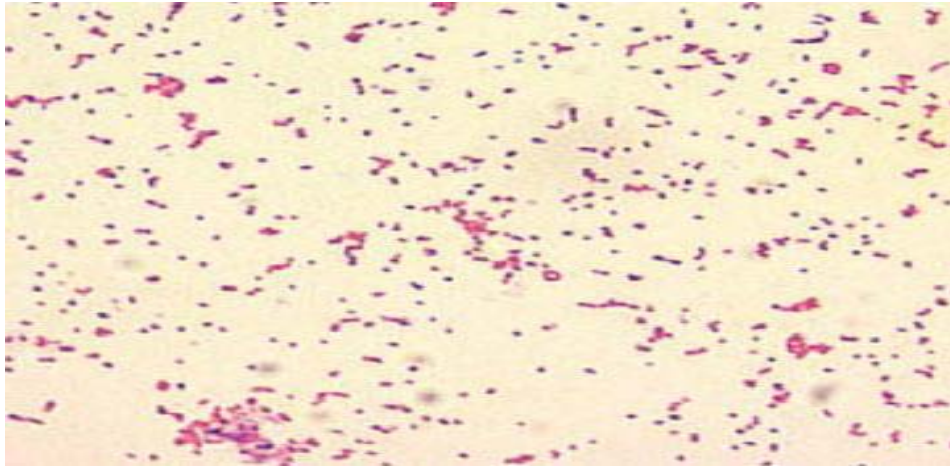


Figure 16 : Les bacilles à Gram négatif observés au microscope optique (Gx100)

1.3. classification

La famille des entérobactéries comprend actuellement une centaine d'espèces [16].

Les entérobactéries d'intérêt médical appartiennent à 12 genres : *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Hafnia*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Proteus*, *Providencia*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella*, et *Yersinia* (Tableau IX) [17].

Tableau IX: classification des entérobactéries les plus rencontrées en pathologie humaine [18]

	Genres	Espèces
Groupe I	<i>Edwardsiella</i>	
	<i>Salmonella</i>	<i>Salmonella typhi</i> <i>Salmonella paratyphi</i> <i>Salmonella enteritidis</i>
Groupe II	<i>Escherichia</i>	<i>Escherichia coli</i>
	<i>Shigella</i>	<i>Shigella dysenteriae</i> <i>Shigella flexneri</i> <i>Shigella boydii</i> <i>Shigella sonnei</i>
	<i>Levinea</i>	
Groupe III	<i>Klebsiella</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i>
	<i>Enterobacter</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i>
	<i>Serratia</i>	<i>Serratia marcescens</i>
	<i>Erwinia</i>	
Groupe IV	<i>Proteus</i>	<i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Proteus rettgerii</i>
	<i>Providencia</i>	
Groupe V	<i>Yersinia</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Yersinia pseudotuberculosis</i>

1.4. Habitats

Les entérobactéries sont largement retrouvées sur les plantes, dans le sol, dans l'eau et le tube digestif de l'homme et des animaux d'où leur nom. Elles constituent en effet une part prépondérante de la flore intestinale de l'homme mais sont relativement rencontrées dans d'autres sites du corps. Ce caractère ubiquitaire n'est cependant pas général puisque quelques espèces occupent des niches écologiques précises (exemple de *salmonella Typhi*) [19].

1.5. Caractères bactériologiques

a. Caractères morphologiques :

Les *Enterobacteriaceae* sont des bacilles à Gram négatif, le plus souvent courts (1 à 6 μ m), droits, immobiles ou mobiles par une ciliature péritriche, non sporulés et peuvent être capsulés (*Klebsiella*) [20]. La plupart des espèces pathogènes pour l'Homme possèdent des fimbriae ou pili communs qui sont des facteurs d'adhésion [21–22].

b. Caractères cultureux :

Elles ont la capacité de pousser facilement sur des milieux ordinaires (gélose ou bouillon nutritif) en 18 à 24 h. La température optimale de croissance est de 37° mais la culture est possible entre 20° et 40° en aérobiose ou en anaérobiose [23].

Leur pousse se révèle par un trouble uniforme du bouillon et par l'apparition de colonies d'un diamètre supérieur à 1 mm sur milieu gélosé. Ainsi on distingue trois types de colonies :

- Colonies **S** (smooth) : arrondies, lisses, humides, blanches ou translucides.
- Colonies **R** (rugueuses) : sèches à contours irréguliers et mates (bactéries vieilles ou anormales).
- Colonies **M** (muqueuses) : grosses colonies $\pm$ confluentes (*klebsiella spp*).

Envahissement de la gélose : formation d'un tapis uniforme (*Proteus*).

c. Caractères biochimiques

L'identification du genre et espèce bactérienne repose d'abord sur l'étude des caractères biochimiques [24,25]. Des galeries biochimiques permettent de déterminer avec précision le genre et l'espèce, se basant sur :

- L'étude du métabolisme glucidique (dégradation des sucres: glucose, lactose, galactose),

- L'étude du métabolisme peptidique par la dégradation des acides aminés, recherche d'uréase et de tryptophane désaminase (TDA),
- L'utilisation du citrate comme seule source de carbone,
- La production d'acétoïne, d'H₂S,
- L'hydrolyse de la gélatine

Tableau X: Caractères biochimiques des entérobactéries les plus fréquemment rencontrées [26]

	<i>Escherichia</i>	<i>Citrobacter</i>	<i>Enterobacter</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Serratia</i>	<i>Salmonella</i>	<i>Shigella</i>	<i>Proteus</i>	<i>Providencia</i>	<i>Yersinia</i>
Glucose	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Lactose	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
Test à l'ONPG	+	+	+	+	+	-	+/-	-	-	+
Indole	+	-	-	+/-	-	-	+/-	+/-	+	+/-
VP (Acétoïne)	-	-	+	+	+	-	-	-	-	+ ^v
Citrate	-	+	+	+	+	+/-	-	+/-	+	-
Mobilité	+	+	+	-	+	+	-	+	+	+ ^v
Uréase	-	-	-	+	-	-	-	+	-	+
TDA	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-
H ₂ S	-	+/-	-	-	-	+	-	+/-	-	-

d. Caractères antigéniques :

Les entérobactéries possèdent plusieurs types d'antigènes différents :

- antigènes O : antigène de paroi constitué de lipopolysaccharides (LPS) thermostable, perdu chez les souches R (colonies rugueuses) qui deviennent autoagglutinables en eau distillée
- antigène H : antigène flagellaire (bactéries mobiles) constitué de flagelline thermolabile
- antigène K : antigène capsulaire (*Klebsiella* et certaines souches d' *E. coli* , *Shigella*, *Citrobacter* et *Salmonella* « antigène Vi ») constitué de couches externes de polysaccharides qui peuvent masquer l'antigène O (une ébullition de 2 heures permet de démasquer l'antigène O chez ces souches)
- antigène de Kunin ou *Enterobacteriaceae common antigen* (ECA) constitué d'un glycophospholipide spécifique des entérobactéries ;
- antigènes d'adhésines (*pili* , *fimbriae*). [20].

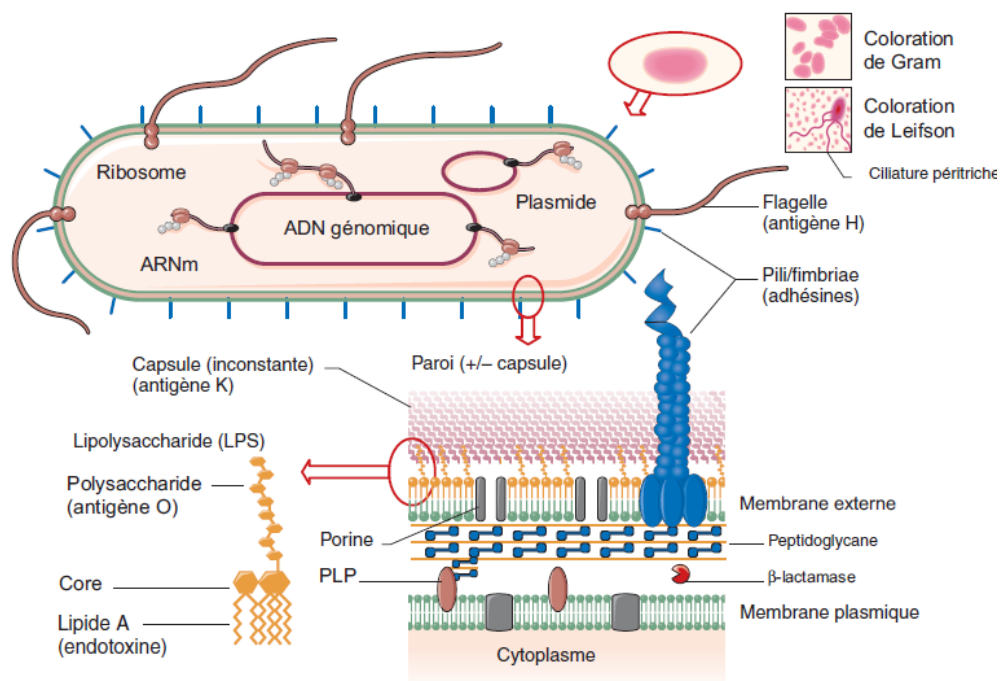


Figure 17 : Structure et aspect microscopique des Enterobacteriaceae [20]

1.6. Pouvoir pathogène

a. Pathogènes opportunistes

Se sont des entérobactéries d'origine intestinale qui peuvent à des degrés divers devenir agressives pour l'Homme. La fréquence de leurs manifestations pathologiques est en augmentation, car souvent due à l'existence chez ces espèces de plasmides de résistance aux antibiotiques permettant leur sélection.

Les pathogènes opportunistes les plus souvent rencontrés sont les bactéries des genres *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Protéus* et *Serratia* [27].

b. Pathogènes vrais

Les pathogènes vrais sont représentés par exemple, par *Salmonella Typhi* responsable de la typhoïde, *Shigella dysenteriae* responsable de la dysenterie et *Yersinia pestis* agent de la peste. Leur mise en évidence dans un prélèvement Clinique devra toujours être prise en considération. Ces organismes produisent des facteurs de virulence qui peuvent générer des infections très graves.

2. Mécanismes de résistance des entérobactéries aux antibiotiques :

2.1. La résistance des entérobactéries aux bêtalactamines

a. Bêtalactamines :

Les bêtalactamines constituent la principale famille d'antibiotiques en raison de l'extrême diversité de leurs structures, liée en premier lieu aux progrès de l'hémisynthèse obtenus depuis 50 ans. Il en résulte un choix thérapeutique important : aminopénicillines, carboxypénicillines, acyluréidopénicillines, céphalosporines et enfin carbapénèmes.[28]

Elles ont en commun un noyau bêtalactame [29] (Figure 18 : Noyau) associé à des cycles et des chaînes latérales variables qui expliquent les propriétés pharmacocinétiques et le spectre d'activité des différents produits.

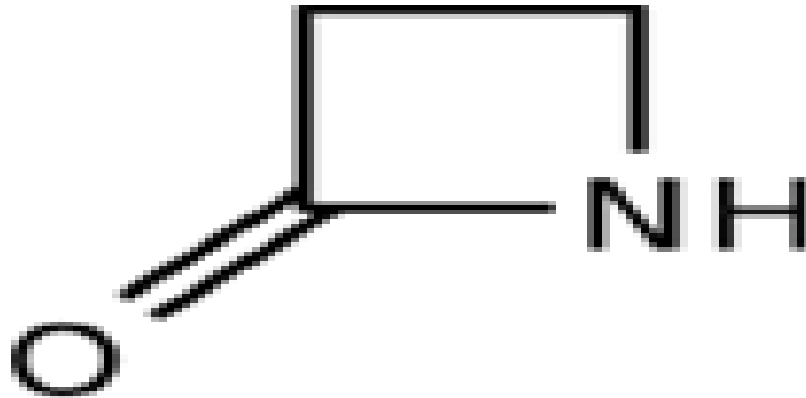


Figure 18 : Noyau Bêtalactame [29]

La grande variété de leurs modes d'administration, leur large spectre d'activité antibactérien associé à une action bactéricide, une bonne diffusion tissulaire, une bonne tolérance et un faible nombre d'interactions médicamenteuses expliquent leur popularité et l'importance de leur utilisation [30].

b. Mode d'action des bêtalactamines :

Les b-lactamines sont des antibiotiques bactéricides qui inhibent la synthèse de la paroi bactérienne. Les transpeptidases et carboxypeptidases, enzymes associées à la membrane cytoplasmique, fixent de façon covalente ces antibiotiques. Cette liaison est due à une analogie structurale entre le substrat naturel de ces enzymes, l'acyl-D-alanyl-D-alanine et le cycle B-lactame. Leurs cibles sont diverses et dénommées PLP qui jouent un rôle prépondérant dans la synthèse du peptidoglycane [31].

Chez les entérobactéries, pour traverser la couche la plus externe de nature polysidique, la diffusion s'effectue au travers des porines, qui laissent passer les molécules hydrophiles comme les pénicillines ou les céphalosporines [28].

Les entérobactéries peuvent développer plusieurs mécanismes de résistance aux bêtalactamines [5]

- Modification de la cible PLP
- Inactivation enzymatique par production de B-lactamase

- résistance par efflux actif : des pompes efflux qui peuvent expulser l'antibiotique hors de la cellule même contre le gradient de concentration ;
- résistance par imperméabilité : une altération qualitative ou quantitative

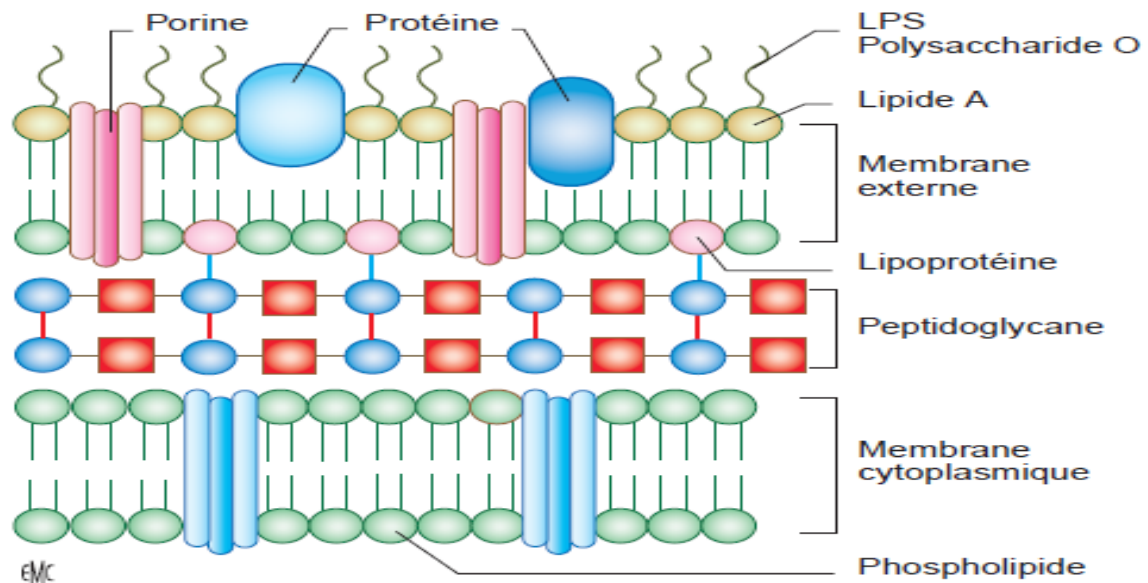


Figure 19 : Structure schématique de la paroi bactérienne et de la membrane Cytoplasmique[30]

c. Mécanisme de résistance des entérobactéries aux bêta-lactamines

Le mécanisme le plus fréquent de résistance aux β -lactamines chez les BGN est l'inactivation enzymatique liée à la production d'une β -lactamase, entraînant une hydrolyse plus ou moins totale de l'antibiotique par la bactérie [32]. C'est lors de l'apparition des céphalosporines de troisième génération (C3G) dans les années 1980-1985, puis des carbapénèmes, que ces enzymes ont « explosé » chez les entérobactéries [33].

Depuis les années 1980, de nombreuses enzymes inactivant les β -lactamines, les β -lactamases, ont émergé [34]. Elles sont réparties en 4 classes selon la classification d'Ambler.

c.1. Classification d'Ambler

D'après la classification d'Ambler (Tableau XI), les β -lactamases sont réparties en 4 classes en fonction de leur structure primaire [35]. Les enzymes de classe A, C et D sont dites à

sérine active (type sérine) tandis que la classe B regroupe les métallob- β -lactamases (métallo-enzymes) nécessitant la présence d'un ion Zn^{2+} au niveau de leur site actif. Une autre classification existe, la classification fonctionnelle de Bush, mais est peu utilisée dans le monde médical, en raison de sa complexité.

Tableau XI. Classification d'Ambler des β -lactamases

Ambler	Site actif	enzymes	inhibiteur	substrats
A	Sérine	Pases à spectre restreint	clavulanate	pénicillines
A	Sérine	Pases à large spectre	clavulanate	Pénicillines + C1G
A	Sérine	β -lactamases à spectre étendu	clavulanate	Pénicillines + céphalosporines
A	Sérine	Pases résistante aux inhibiteurs	–	Pénicillines
A	Sérine	Carbénicillinases	clavulanate	Pénicillines dont Carbénicilline
A	Sérine	Céfuroximas	clavulanate	Céphalosporines
A	Sérine	Carbapénémases	clavulanate	Péni. + céphalo. + carbapénèmes
B	Zn^{2+}	Carbapénémases	EDTA	Péni. + céphalo. + carbapénèmes
C	Sérine	Céphalosporinases	Cloxacilline	Céphalosporines
D	Sérine	Oxacillinases	+ /clavulanate	Pénicilline dont cloxacilline / carba

Pases : pénicillinases ; péni. : pénicillines ; céphalo. : céphalosporines, C1G : céphalosporines de 1ère génération

c.2. Phénotypes de résistance des entérobactéries aux β -lactamines

La résistance des entérobactéries aux β -lactamines set soit naturelle, soit acquise

Phénotype sauvage ou résistance naturelle

les entérobactéries sont classées en 7 groupes en fonction de leur sensibilité naturelle aux β -lactamines [32]. La classification a évolué à partir de l'approche phénotypique de l'antibiogramme. Elle

a permis de revoir les groupes pour inclure les nouvelles espèces et a été adaptée en fonction des caractéristiques génomiques des β -lactamases et des résistances identifiées

Tableau XII : Classification des entérobactéries et profil de résistance naturelle aux β -lactamines[36]

	Groupe 0	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4	Groupe 5	Groupe 6
Principales bactéries d'intérêt médical	<i>P.mirabilis</i> <i>Salmonella</i> spp.	<i>E.coli</i> <i>Shigella</i> spp.	<i>Klebsiella</i> spp. <i>C.koseri</i> <i>C.amalonaticus</i> <i>E.hermanii</i>	<i>Enterobacter</i> spp. <i>C.freundii</i> , <i>M.morganii</i> <i>P.agglomerans</i> <i>P.rettgeri</i> , <i>P.stuartii</i>	<i>Y.enterocolitica</i> <i>S.fonticola</i>	<i>P.vulgaris</i> <i>P.penneri</i>	<i>K.ascorbata</i> <i>K.cryocrescens</i> <i>R.aquatilis</i>
Mécanisme de résistance	Absence de β -lactamase	AmpC faiblement exprimée	Pénicilline de bas niveau	AmpC de bas niveau	Pénicilline + AmpC	Céfuroxime	BLSE chromosomique
AMX	S	S/R	R	R	R	R	R
AMC	S	S/R	S	R	R	S	S
TIC	S	S	R	S	I/R	R	R
TCC	S	S	S	S	S	S	S
PIP	S	S	R	S	I/R	R	S/R
TZP	S	S	S	S	S	S	S
CF	S	S/R	S	R	R	R	R
C2G	S	S	S	S		R	R
FOX	S	S	S	S		S	S
CTX	S	S	S	S	S	S	S/R
CAZ	S	S	S	S	S	S	S/R
FEP	S	S	S	S	S	S	S
IMP	S	S	S	S	S	S	S
ERT	S	S	S	S	S	S	S
ATM	S	S	S	S	S	S	S

S : sensible ; I : intermédiaire ; R : résistant ; antibiotiques : voir liste des abréviations ; *C.koseri* : *Citrobacter koseri* ; *C.amalonaticus* : *Citrobacter amalonaticus* ; *E.hermanii* : *Escherichia hermanii* ; *P.agglomerans* : *Pantoea agglomerans* ; *P.rettgeri* : *Providencia rettgeri* ; *P.stuartii* : *Providencia stuartii* ; *Y.enterocolitica* : *Yersinia enterocolitica* ; *S.fonticola* : *Serratia fonticola* ; *P.penneri* : *Proteus penneri* ; *K.ascorbata* : *Kluyvera ascorbata* ; *K.cryocrescens* : *Kluyvera cryocrescens* ; *R.aquatilis* : *Roseateles aquatilis*

Résistance acquise ou phénotypes « résistants »:

Les phénotypes de résistance acquise des entérobactéries pour les β -lactamines sont décrits dans le Tableau XIII.

Tableau XIII: Phénotypes de résistance acquise des entérobactéries[36]

Phénotype	Pase bas niveau	Pase haut niveau	Pase R I β L	Case de bas niveau	Case de haut niveau	BLSE	Carbapénémase		
							A	B	D
AMX	R	R	R	R	R	R	R	R	R
AMC	S	(S)/I/R	R	R	R	S/I	S/I/R	R	S/I/R
TIC	R	R	R	S	R	R	R	R	R
TCC	S	(S)/I/R	R	S	R	S/I	S/I/R	R	S/I/R
PIP	I	I/R	I/R	S	R	R	R	R	R
TZP	S	S/I	I/R	S	I/R	S/I	S/I/R	R	S/I/R
CF	S/I	(S)/I/R	S	R	R	R	R	R	R
C2G	S	(S)/I/R	S	S	I/R	R	I/R	I/R	S/I/R
FOX	S	S	S	S	I/R	S	I/R	I/R	S/I/R
CTX	S	S	S	S	S/I/R	S/I/R	I/R	I/R	S/I/R
CAZ	S	S	S	S	S/I/R	S/I/R	I/R	I/R	S/I/R
FEP	S	S	S	S	S	S/I/R	I/R	I/R	S/I/R
IMP	S	S	S	S	S	S	I/R	I/R	S/I/R
ERT	S	S	S	S	S/I	S	I/R	I/R	S/I/R
ATM	S	S	S	S	I/R	S/I/R	I/R	I/R	S/I/R

Pase : pénicillinase ; Case : céphalosporinase ; I β L : inhibiteur de β -lactamases ; S : sensible ; I : intermédiaire ; R : résistant ; antibiotiques : voir liste des abréviations.

d. Antibiogramme des entérobactéries :

Selon les recommandations 2018 (EUCAST) (version 1.0) du CASFM (Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie) et de l'European Committee on antimicrobial susceptibility testing (EUCAST) [10], l'antibiogramme des entérobactéries est réalisé par diffusion en milieu gélosé, sur gélose MH (Müller-Hinton) avec un inoculum de 0.5 McFarland. Il est ensuite incubé à 35 +/- 2°C pendant 20 +/- 4h. Les antibiotiques classiquement testés sont décrits dans le Tableau XIV.

Tableau XIV: Les antibiotiques classiquement testés pour les entérobactéries [10]

Liste standard	Liste complémentaire
Ampicilline ou Amoxicilline	Céfuroxime
Amoxicilline-acide clavulanique	Ceftazidime-avibactam
Ticarcilline	Ceftolozane-tazobactam
Ticarcilline-acide clavulanique ¹	Aztéonam
Témocilline ¹	Netilmicine
Pipéracilline	Tobramycine
Pipéracilline-tazobactam	Péfloxacin (Salmonella)
Cefadroxil ou céfalexine	Ofloxacine ou norfloxacine
Céfoxitine	Chloramphénicol
Céfotaxime ou ceftriaxone	Tigécycline
Ceftazidime	Nitroxoline
Céfépime	Colistine
Céfixime	Azithromycine
Imipénème ou méropénème	
Ertapénème	
Amikacine	
Gentamicine	
Acide nalidixique	
Lévofloxacine	
Ciprofloxacine	
Triméthoprim	
Cotrimoxazole	
Nitrofuranes	
Fosfomycine	

3. Les carbapénèmes

Les carbapénèmes représentent une classe d'antibiotiques de la famille des bêta-lactamines dont l'usage est croissant ces dernières années en raison de la pandémie mondiale à entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (EBLSE) [37]

Les carbapénèmes sont des antibiotiques à usage hospitalier pouvant être utilisés en traitement probabiliste en cas de suspicion d'infection à une bactérie multi-résistante. Leur utilisation est justifiée en raison de leur activité conservée à l'égard des BGN (y compris *P.aeruginosa* et *A.baumannii*) résistants aux céphalosporines de troisième génération, par production d'une BLSE ou hyperproduction d'une céphalosporinase [37].

Quatre molécules sont actuellement disponibles sur le marché : l'imipénème (Tiénam¹, et spécialités génériques) depuis 1986, le méropénème (Méronem¹) depuis 1997, l'ertapénème (Invanz¹) depuis 2002, et tout récemment le doripénème (Doribax¹), commercialisé en France en mars 2009[38].

3.1. Structure chimique

La structure des carbapénèmes comprend un noyau β -lactame auquel est fusionné un cycle distinct de celui des pénicillines (l'atome de soufre est remplacé par un carbone en position 1 et le cycle comporte une liaison C2-C3 insaturée - (Figure 20). Cette structure présente une grande stabilité grâce à 2 éléments :

- les atomes d'hydrogène en C5 et C6 sont orientés en *trans* ;
- une chaîne hydroxyéthyl en C6.

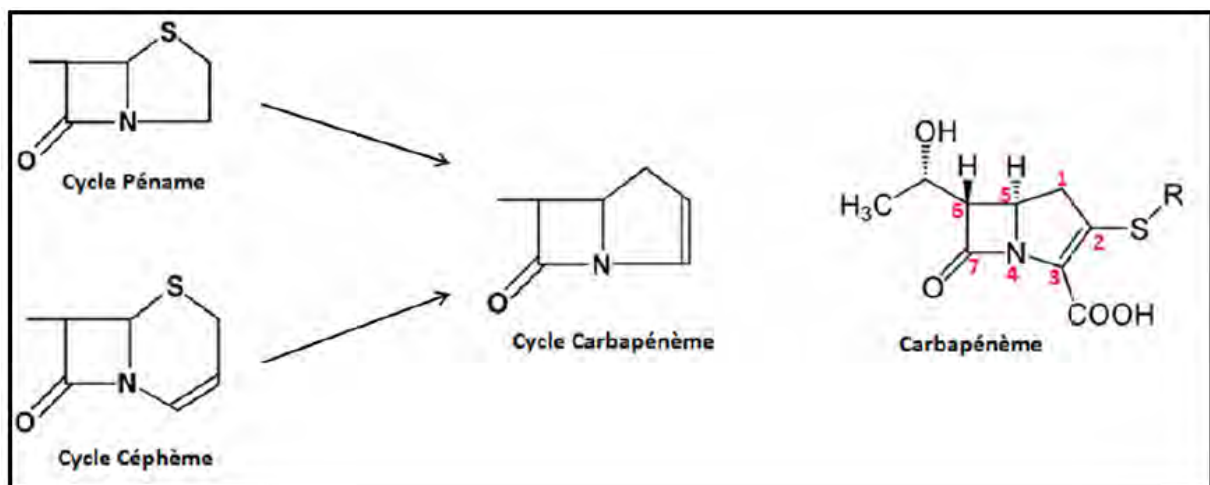


Figure 20. Structure chimique de base des carbapénèmes [39]

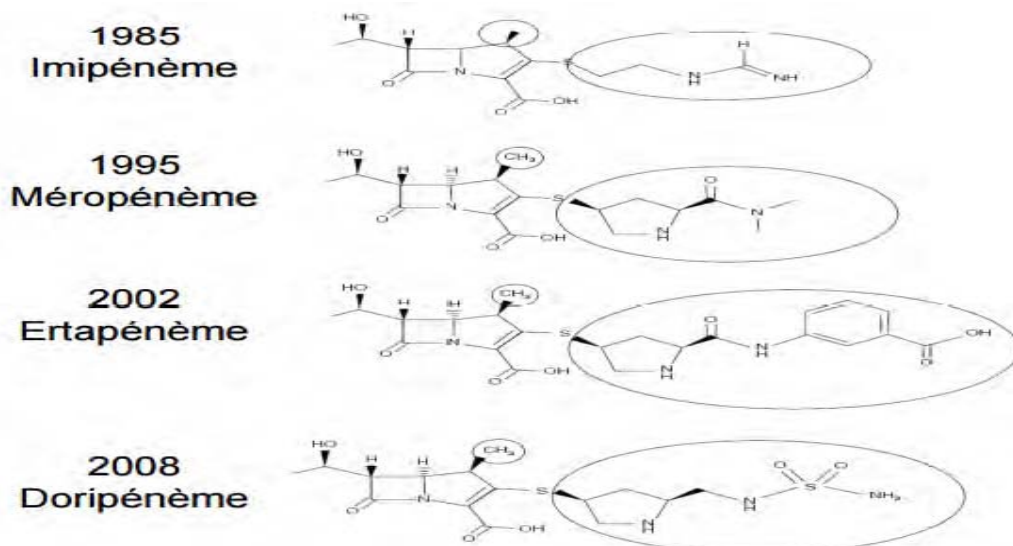


Figure 21. Structure chimique des différents carbapénèmes [40]

3.2. Mécanismes d'action

De même que les autres β -lactamines, les carbapénèmes ont une activité β -lactamines, les carbapénèmes exercent leur activité bactéricide en se liant aux protéines de liaison des pénicillines (PLPs).

Leurs cibles privilégiées sont les PLP1a, 1b et 2, de haut poids moléculaire [41] Les aminopénicillines et céphalosporines se lient à la PLP3, ce qui a pour conséquence une lyse bactérienne sans filamentation préalable en présence de carbapénèmes, ainsi qu'une libération moindre d'endotoxines [39].

3.3. Spectre d'action

Les carbapénèmes sont actifs sur les bactéries à gram négatif ainsi que les bactéries à gram positif, incluant les bactéries anaérobies. Cependant, ils ne peuvent pas être utilisés pour le traitement des infections à staphylocoques résistants à l'oxacilline ou à entérocoques du fait de leur absence d'activité sur les PLP2a des staphylocoques ou sur les PLP5 des entérocoques (seul l'imipénème possède une activité sur *Enterococcus faecalis*). Les profils de sensibilité des différentes molécules vis-à-vis des BGN sont sensiblement différents.

L'ertapénème a un spectre restreint aux entérobactéries : il est inactif sur *P.aeruginosa* et *A.baumannii*, et ne peut donc pas être utilisé pour le traitement probabiliste des infections nosocomiales sévères [41]. Les genres *Proteus* et *Morganella* sont moins sensibles aux pénèmes, et en particulier à l'imipénème, que les autres entérobactéries du fait d'une moindre affinité de la PLP2 et d'une diminution de quantité de la PLP1a ,Le Tableau XV indique les concentrations minimales inhibitrices des différents carbapénèmes, en fonction du germe.

Tableau XV Activité *in vitro* des carbapénèmes sur les bactéries à Gram négatif [39]

Tableau 1 Activité <i>in vitro</i> des carbapénèmes sur les bactéries à Gram négatif.				
Bactéries	Imipénème	Méropénème	Doripénème	Ertapénème
<i>E. coli</i>	0,12/0,25	0,016/0,03	0,03/0,06	≤ 0,015/≤ 0,015
<i>E. coli</i> BLSE	0,25/0,5	0,03/0,06	0,03/0,06	0,03/0,25
<i>K. pneumoniae</i>	< 0,06/1	0,03/0,12	0,06/0,12	≤ 0,015/0,12
<i>K. pneumoniae</i> BLSE	0,25/1	0,03/0,12	0,06/0,12	0,06/0,25
<i>Proteus mirabilis</i>	0,5/2	0,06/0,06	0,12/0,25	≤ 0,06/≤ 0,06
<i>Morganella morganii</i>	2/8	0,12/0,25	0,25/0,5	≤ 0,015/0,03
<i>E. cloacae</i>	0,5/2	0,03/0,06	0,03/0,06	≤ 0,015/0,06
<i>Citrobacter freundii</i>	1/1	0,03/0,06	0,03/0,03	≤ 0,015/0,06
<i>Serratia marcescens</i>	1/2	0,06/0,12	0,12/0,25	0,03/0,12
<i>H. influenzae</i>	0,5/1	0,12/1	0,12/1	0,06/0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,06/0,12	≤ 0,015/≤ 0,015	0,12/0,25	0,06/0,25
<i>Salmonella</i> sp	≤ 0,5/≤ 0,5	0,03/0,03	0,06/0,06	≤ 0,06/≤ 0,06
<i>P. aeruginosa</i>	1/32	0,5/32	0,5/8	> 8/> 8
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0,25/0,25	0,25/1	0,25/1	4/> 8
<i>Stenotrophomas maltophilia</i>	> 8/> 8	> 16/> 16	>16/>16	> 8/> 8
<i>Bacteroides fragilis</i>	0,25/1	0,12/1	0,25/1	0,25/1
<i>Prevotella</i> spp	0,03/0,5	0,12/0,25	0,12/0,25	0,25-1
<i>Fusobacterium</i> spp	0,12/1	0,12/0,25	0,12/0,25	0,25/4

Les données sont les CMI₅₀ et CMI₉₀ exprimées en mg/l. D'après [1-3].

3.4. Données pharmacologiques

a. Pharmacocinétique

L'imipénème et le méropénème ont des propriétés semblables avec une demi-vie de l'ordre d'une heure, un volume de distribution « moyen », une faible liaison aux protéines plasmatiques et une élimination rénale sous formes inchangée de 70%. Les propriétés pharmacocinétiques de l'ertapénème diffèrent sensiblement, avec une demi-vie quatre fois supérieure, permettant l'administration en dose unique quotidienne, un volume de distribution élevé, une forte liaison aux protéines plasmatiques et une élimination rénale sous forme inchangée de 40% [39].

b. Pharmacodynamique

Les carbapénèmes ont une activité bactéricide plus rapide que pour les autres β-lactamines [37]. De même que les autres antibiotiques de la famille, leur activité est temps-dépendante : afin d'obtenir une efficacité bactériologique, il faut que la concentration

plasmatique soit supérieure à la CMI pendant au moins 40% du temps entre 2 injections [39]. Idéalement, une administration par perfusion continue est à préférer à une administration intermittente.

3.5. Les mécanismes de résistance

De même que pour les autres β -lactamines, des résistances aux carbapénèmes sont apparues [38]. La résistance aux carbapénèmes peut-être liée à deux types de mécanismes :

- soit à l'association de la production de BLSE ou l'hyperproduction de céphalosporinase chromosomique ou acquise (phénotype hyperAmpC) associé à une imperméabilité. Ce phénomène est peu inquiétant en cas de céphalosporinase chromosomique, car non transmissible [38] ;
- soit à l'acquisition de carbapénémase : ce phénomène est alarmant car la résistance est portée par des éléments génétiques mobiles donc transmissibles entre souches.

4. Les carbapénémases

Les carbapénémases décrites chez les entérobactéries appartiennent aux quatre classes connues de bêta-lactamases (classe A, B, C, D de la classification d'Ambler) [42].

Ces carbapénémases sont de différents types : des métallo-bêta-lactamases (IMP, VIMP), des carbapénémases de classe A (KPC, GES, etc.) et des oxacillinasés [43].

4.1. Classification :

Les carbapénémases sont des β -lactamases de classes A, B ou D. Les β -lactamases de classe C sont exclusivement des céphalosporinasés AmpC chromosomiques ou plasmidiques (Tableau XVI)

Tableau XVI. Caractéristiques des principales carbapénèmases acquises chez les BGN

Classification d'Ambler	Enzymes	Espèces	Hydrolyse	Inhibition
Classe A	KPC, GES, IMI NMC, SME	Entérobactéries <i>P.aeruginosa</i>	Toutes les β -lactamines	+/- (ac. boronique, ac. clavulanique)
Classe B (MBL)	NDM, VIM, IMP, GIM, SPM	<i>P.aeruginosa</i> Entérobactéries <i>A.baumannii</i>	Toutes les β -lactamines (sauf aztréonam)	Chélateurs cations divalents (EDTA, ac. dipicolinique)
Classe C (AmpC)	-	-	-	Cloxacilline
Classe D (oxacillinases)	OXA-48 et dérivées OXA-163, OXA-23	Entérobactéries <i>A.baumannii</i>	Pénicillines, +/- carbapénèmes Pas les C3G/C4G	-

Ac. : acide ; C4G : céphalosporines de 4^{ème} génération

a. Enzymes de classe A

Les carbapénèmases de classe A hydrolysent toutes les β -lactamines. Les céphamycines et la ceftazidime sont faiblement hydrolysés. Le degré de résistance aux carbapénèmes est variable, ils sont hydrolysés de façon moins efficace que les pénicillines et céphalosporines de 1ère et 2ème génération. L'ertapénème présente la sensibilité la plus élevée à l'activité hydrolytique de ces carbapénèmases. Cette classe comprend les carbapénèmases de type KPC (KPC-1, KPC-2, les plus fréquentes) ou GES ayant un support plasmidique [38].

La première KPC a été découverte en 1996 aux États-Unis chez une souche de *K.pneumoniae* [16]. Les KPC sont les carbapénèmases de classe A les plus fréquentes et les plus menaçantes, du fait d'un important pouvoir de dissémination [38]. Les souches productrices d'enzymes KPC expriment souvent différents types de BLSE en association (TEM, SHV, CTX-M) et ont également un certain degré d'imperméabilité associé, majorant la résistance aux carbapénèmes [44].

b. Enzymes de classe B : Métallo- β -lactamases

Les carbapénémases de classe B hydrolysent toutes les β -lactamines et très fortement les carbapénèmes. Les MBL plus fréquentes initialement étaient les VIM (Verona integron-encoded metallo- β -lactamase) et IMP (Imipénémase). Depuis 2008, les MBL de la famille des NDM ont largement diffusé à travers le monde [45]. Chez les entérobactéries, VIM-2 est la MBL la plus fréquente à travers le monde [41].

IMP-1 a été isolée pour la première fois chez une souche de *P.aeruginosa* au Japon en 1990 et a rapidement diffusé chez les entérobactéries et *A.baumannii* à travers le monde [41]. NDM-1 a été découverte plus récemment chez les entérobactéries, en Inde et au Pakistan, puis a rapidement été retrouvée à travers le monde. L'isolement de souches productrices de MBL transférables est de plus en plus fréquent [41].

c. Enzymes de classe D : oxacillinases

Les oxacillinases sont des pénicillinases dont le spectre peut être élargi aux céphalosporines ou aux carbapénèmes. La première carbapénémase de type OXA a été décrite en 1993 chez une souche d'*Acinetobacter baumannii*, isolée en 1985 en Ecosse, alors que le groupe OXA-48 a été identifié en Turquie pour la première fois [41].

Les carbapénémases de classe D sont classées en 9 sous-groupes : OXA-23, OXA-51, OXA-24, OXA-58, OXA-48, OXA-55, OXA-50, OXA-62 et OXA-60. Le groupe OXA-48 n'a été décrit que chez les entérobactéries, à l'inverse des autres OXA, retrouvées essentiellement chez *Acinetobacter* spp [41]. Les carbapénémases de type OXA-48 présentent de nombreux variants, ils diffèrent de quelques acides-aminés (substitution ou délétion). Ces variants ont été identifiés à travers le monde (OXA-162, OXA-181, OXA-163, OXA-204 et OXA-232) – [46], certains possèdent une faible activité hydrolytique vis-à-vis des carbapénèmes.

La particularité des carbapénémases de type OXA est l'absence d'hydrolyse des C3G avec une hydrolyse importante des pénicillines et variable des carbapénèmes. Elles ne sont peu ou pas inhibées par l'acide clavulanique ou le tazobactam.

4.2. Supports moléculaires de gènes de carbapénémases et transmission

Les vecteurs de la diffusion des carbapénémases sont soit les souches elles-mêmes, soit les éléments génétiques mobiles et transférables, qui portent les gènes codant les carbapénémases (plasmides, transposons ou intégrons). Les transposons sont des séquences d'ADN capables de se déplacer et de se multiplier de façon autonome. Les intégrons sont intégrés dans des cassettes et constituent un système de capture, d'expression et de dissémination des gènes. Les gènes portés par un plasmide, un transposon ou un intégron sont transférables et peuvent donc diffuser vers d'autres bactéries, leur conférant un pouvoir de dissémination entre souches réceptives ou transmission horizontale. Il est donc important d'identifier rapidement ce mécanisme de résistance.

Les gènes *blaKPC* sont systématiquement localisés au sein de l'intégron Tn4401, qui a été identifié chez des entérobactéries et *P.aeruginosa* d'origines géographiques différentes [20]. De plus, ce transposon est généralement retrouvé sur des grands plasmides de tailles et structures différentes, associant des gènes codant d'autres résistances [47].

Les gènes codant pour les MBL sont souvent décrits sous forme de cassettes au sein d'intégrons. Ces intégrons sont capables d'intégrer plusieurs gènes cassettes (codant pour la résistance), ce qui entraîne une accumulation de gènes de résistance à de nombreuses familles, au sein d'une même souche. Ces intégrons, non mobiles, sont généralement localisés sur des plasmides [45]. Ces gènes codant les MBL sont retrouvés chez des entérobactéries mais également chez *P.aeruginosa* ou *A.baumannii* [48].

Les plasmides porteurs de ces intégrons sont souvent porteurs d'autres gènes de résistance à d'autres familles d'antibiotiques, tels que les β -lactamines (*blaTEM*, *blaSHV*, *blaCTX-M*, *blaCMY*, *blaOXA-48* ou *blaKPC*), les quinolones (*qnrA*, *qnrB*), les aminosides (gènes *armA*, *rmtA*, *rmtC*, codant les méthylases), la rifampicine (*arr-2*), les sulfamides (*sul-2*), le chloramphénicol (*cmIA*) et les macrolides (*ereC*). Ces souches peuvent donc devenir pan-résistantes [45].

Le gène *blaOXA-48*, codant la carbapénèmase OXA-48, est porté par un unique plasmide chez les entérobactéries, ce gène ne porte pas d'autres résistances. Les résistances associées, liées à la production de BLSE ou céphalosporinases, sont généralement portées par des plasmides additionnels [45].

Parmi les carbapénèmases de type OXA, seuls les gènes *blaOXA-23*, *blaOXA-40* et *blaOXA-58* chez *A.baumannii* et *blaOXA-48* sont de support plasmidique et ont un important pouvoir de dissémination. Elles sont très fréquemment associées à d'autres β -lactamases, notamment des BLSE, expliquant la multi-résistance de ces souches, et notamment la résistance aux C3G [38].

5. Détection des carbapénèmases au laboratoire de microbiologie médicale

La détection des bactéries productrices de carbapénèmases au laboratoire est un problème d'importance majeure pour le choix d'un schéma thérapeutique approprié et la mise en place des mesures de contrôle de la dissémination. Cependant, cette détection reste difficile, car devant la multitude de phénotypes, elle ne peut pas être uniquement basée sur le profil de résistance. En effet, les CMI vis-à-vis des carbapénèmes des souches productrices de carbapénèmases sont très variables et peuvent rester dans la zone de sensibilité selon les bornes actuelles du CA-SFM, de l'EUCAST ou du CLSI (tableau XVII) . De plus, aucun test spécifique n'a encore été bien standardisé . De nombreux algorithmes ont été proposés pour rechercher la production de carbapénèmases sans qu'aucun ne soit satisfaisant [38].

L'ertapénème présente les valeurs seuils les plus basses pour les entérobactéries (Tableau XVII). Cependant, l'EUCAST a diminué le seuil de sensibilité des carbapénèmes pour permettre la détection des EPC ayant des CMI modérément augmentées

Tableau XVII. Critères de sensibilité/résistance selon les recommandations américaines (CLSI) et européennes (EUCAST) – [42]

	CLSI		CASFM/EUCAST	
	S ($\leq$)	R ($>$)	S ($\leq$)	R ($>$)
Imipénème	4	8	2	8
Méropénème	4	8	2	8
Ertapénème	2	4	0,5	1

5.1. Méthodes phénotypiques

Les tests phénotypiques de détection des carbapénémases regroupent les tests d'hydrolyse, dont certains permettent d'obtenir un résultat rapide et les méthodes d'inhibition, ainsi que des méthodes immunochromatographiques.

a. Tests d'hydrolyse de l'activité carbapénémase

Les tests d'hydrolyse pour la détection des carbapénémases sont : le test de Hodge (à abandonner en raison de ses faibles performances), la spectrométrie de masse de type MALDI-TOF, les tests colorimétriques et le test CIM (Carbapenem inactivation method). Les méthodes colorimétriques reposent sur le principe du test Carba NP, des kits commerciaux sont disponibles.

a.1. Test de Hodge modifié

Le test de Hodge modifié (MHT) permet de mettre en évidence une carbapénémase par détection d'une synergie entre une souche productrice de carbapénémase (souche à tester) et une souche sauvage sensible (de référence) dite indicatrice. Ce test consiste à ensemercer une gélose Muller-Hinton avec une suspension d'une souche bactérienne indicatrice : *Escherichia coli* ATCC 25922 sauvage à 0,5 Mc Farland diluée au 1/10. Un disque d'ertapénème à 10 µg est déposé au centre de la boîte. Les souches à tester et le contrôle positif sont ensuite déposés en stries à partir du disque.

Le test est positif lorsqu'on observe une image en forme de trèfle correspondant à une distorsion de la zone d'inhibition autour du disque d'ertapénème, après une incubation de 18h à 37°C, comme on peut le voir sur la Figure 14. Le test de Hodge modifié mettant en évidence l'hydrolyse des carbapénèmes est aujourd'hui à abandonner car il est sensible pour la détection des producteurs de KPC et OXA-48 mais de nombreux faux-positifs sont observés, en particulier pour les souches d'*Enterobacter* spp. surexprimant leur céphalosporinases naturelle [45].

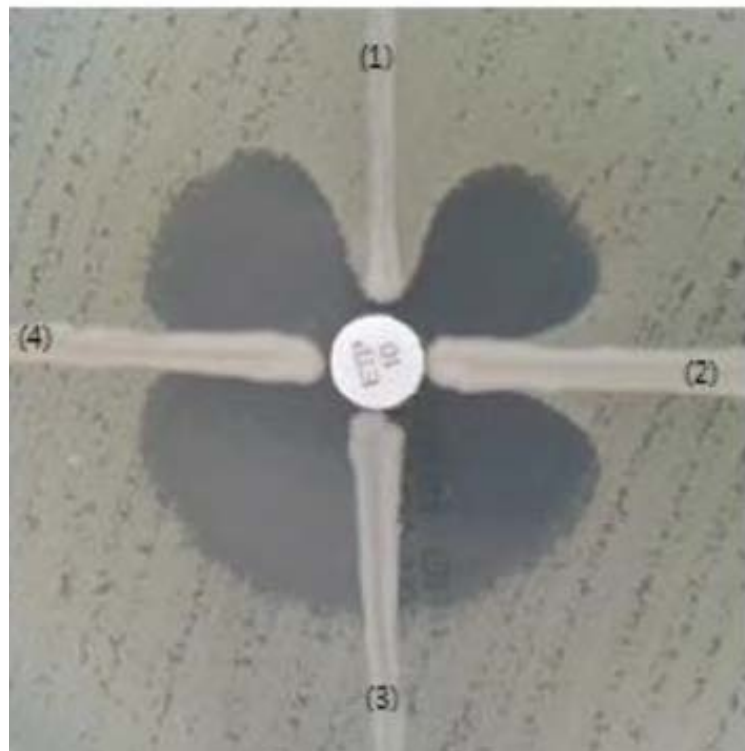


Figure 22. Test de Hodge modifié[45]

(1) et (2) : souches patient productrices de carbapénémase ; (3) : contrôle négatif ; (4) : contrôle positif

a.2. Spectrométrie de masse MALDI-TOF

Les produits d'hydrolyse des carbapénèmes par des enzymes peuvent être identifiés par spectrométrie de masse à temps de vol (MALDI TOF). La technique consiste à incuber de 20 minutes à 2 heures une solution de carbapénème avec la souche à tester. Après centrifugation, le surnageant est analysé en spectrométrie de masse pour mettre en évidence la disparition du pic correspondant à l'antibiotique utilisé et à l'apparition du ou des produits de son hydrolyse

[49]. Les résultats obtenus montrent des sensibilités et spécificité proches de 100 % à partir de souches isolées. Cette méthode identifie le mécanisme de résistance sans identifier la famille de carbapénémase impliquée. Elle nécessite un matériel coûteux (spectromètre) ainsi qu'une mise au point précise et un personnel qualifié.

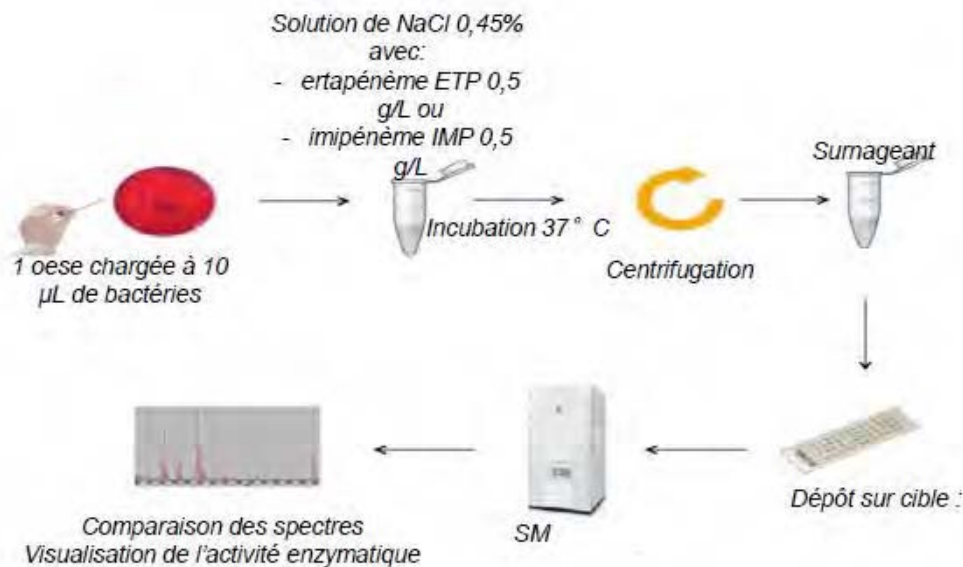


Figure 23 : Détection de l'activité carbapénémase par spectrométrie de masse MALDI-TOF [50]

a.3. Méthodes colorimétriques

Les tests d'hydrolyse basés sur des méthodes colorimétriques détectent l'activité carbapénémase grâce à une variation de couleur du milieu réactif liée à l'activité hydrolytique qui modifie la composition biochimique du milieu.

- **Carba NP test (Carba Nordmann-Poirel Test)**

Le Carba NP test est une méthode biochimique de détection des carbapénémases développée par Nordmann et son équipe. Ce test met en évidence l'acidification du milieu grâce à un indicateur coloré lors de l'hydrolyse de l'imipénème par une carbapénémase.

L'indicateur coloré, le rouge de phénol, vire au jaune lors de l'hydrolyse de l'imipénème par production d'acide et donc diminution du pH (Figure 23). Ce test a été évalué au CNR, à partir de plus de 4000 souches de sensibilité diminuée aux carbapénèmes. Le Carba NP est un

test rapide et peu onéreux dont la mise en place peut se faire dans tout laboratoire de microbiologie [45], il est actuellement recommandé en première ligne pour le dépistage de l'activité carbapénémase par le CLSI aux États-Unis [51]. Deux tests, utilisant le principe du Carba NP ont été commercialisés. Il s'agit du RAPIDEC® CARBA NP (bioMérieux) et du Neo-Rapid Carb Screen® (anciennement Rapid Carb Screen®) – (Rosco diagnostics) – (Figure 24).

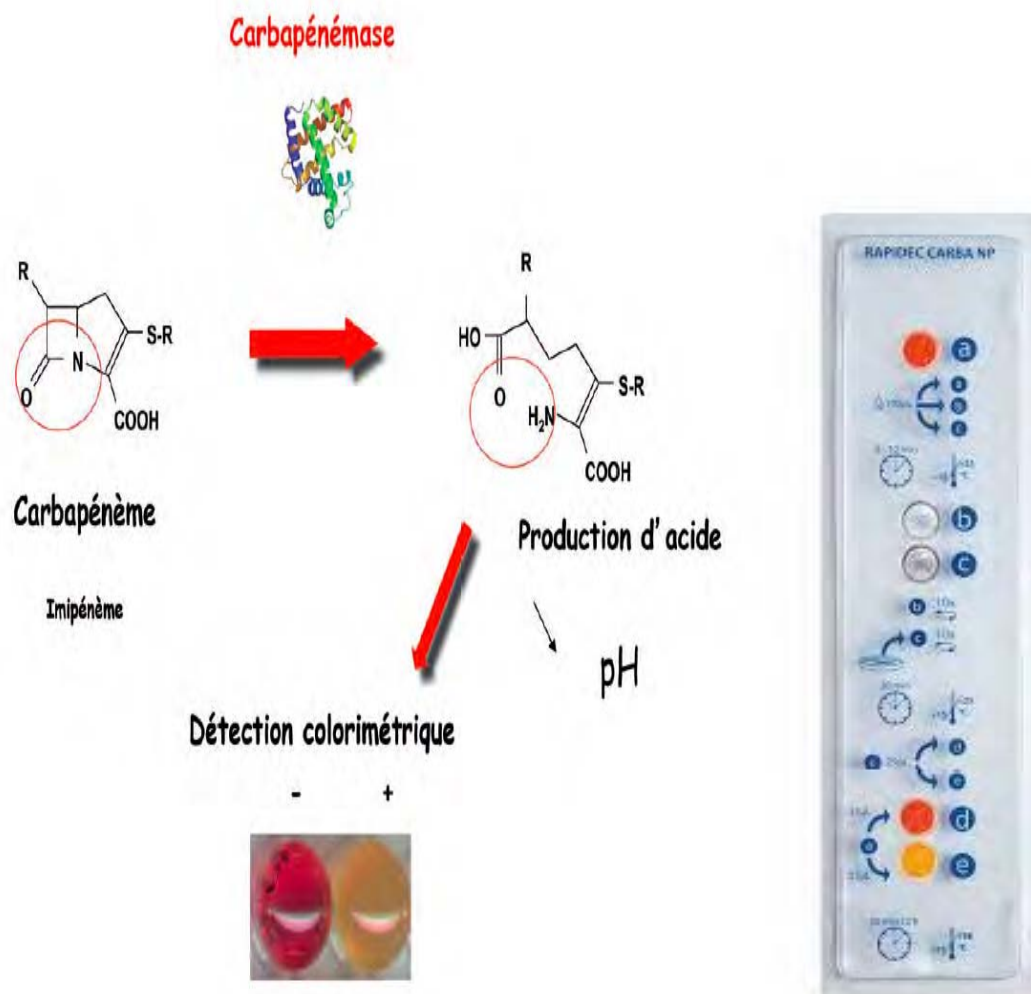


Figure 24 : Principe du Carba NP test à gauche et RAPIDEC® CARBA NP à droite, tests colorimétriques de diagnostic rapide de l'activité carbapénémase [52]

En présence d'une carbapénémase, le réactif vire du rouge au orange, en lien avec la production d'acide.

Test + (EPC) : orange / test - (non-EPC) : rouge

- **Blue-Carba**

Le Blue-Carba est un test biochimique de détection des carbapénèmases dérivé du Carba NP test, réalisable directement à partir de souches en culture. Le principe de ce test est le même que le Carba NP : une hydrolyse du cycle β -lactame des carbapénèmes en présence d'une carbapénèmase est mise en évidence par acidification du milieu. Dans le test Blue-Carba, le bleu de bromothymol est utilisé comme indicateur coloré, étant donné que sa gamme de pH (6.0 à 7.6) comprend le pH optimal pour la plupart des β -lactamases (pH=6.8) – [53]. L'activité carbapénèmase est révélée lorsque les couleurs des puits sont, respectivement pour la souche testée et le contrôle interne négatif : jaune/bleu, jaune/vert ou vert/bleu. Pour les souches non-productrices de carbapénèmases, les 2 puits restent bleus ou verts (Figure 25). Les premiers résultats sont obtenus en 30 min, et jusqu'à 2h pour les souches productrices d'oxacillinases.

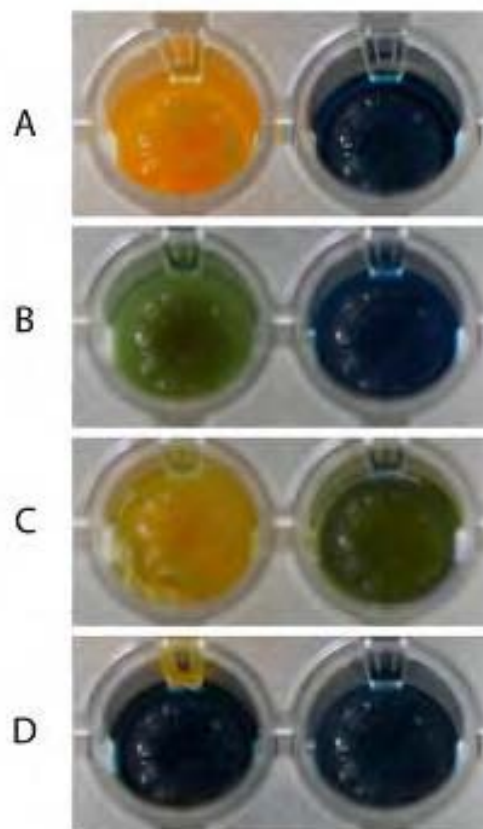


Figure 25 : Résultats du test Blue-Carba pour les souches productrices de carbapénèmases (A, B, C) et non productrices de carbapénèmases (D) – [53]

- **β-Carba test [54]**

Le β-Carba test est une nouvelle technique électrochimique, réalisable à partir de colonies bactériennes. L'hydrolyse de l'imipénème par une carbapénémase entraîne une modification du pH. Grâce à un substrat chromogène, le changement de couleur du milieu réactif est visible à l'oeil nu en 30 minutes.

A l'aide d'une pipette de 1 µL, des colonies bactériennes sont récupérées à partir d'une culture « fraîche » et ajoutées à 40 µL au réactif dans 2 microtubes. Après 30 min, le résultat est interprété selon la couleur du milieu :

- jaune : négatif □ EPC
- orange – rouge – violet : positif □ non EPC

- **BYG Carba test[54]**

Le BYG Carba test est une nouvelle méthode électrochimique de détection de l'activité carbapénémase. Ce test détecte la variation de conductivité d'une électrode recouverte de polyaniline (polymère conducteur), très sensible aux variations de pH et du potentiel d'oxydoréduction de la réaction enzymatique d'hydrolyse de l'imipénème. Les modifications de conductivité sont analysées et enregistrées en temps réel par le logiciel. Une valeur seuil de 3,5 (unité arbitraire) permet d'indiquer la présence ou non d'EPC. Le potentiostat utilisé est un dispositif « fait-maison » par les personnes l'ayant développé (le fonctionnement exact ne sera pas développé ici) – (Figure 26).

Afin de réaliser le test, les colonies de bactéries récupérées avec une pipette de 10 µL à partir d'une culture sont suspendues dans une solution de 400 µL de ZnSO₄, avec ou sans une solution d'imipénème à 3 mg/mL. Les aliquots de 50 µL de ces solutions (avec et sans imipénème) sont déposés sur les sondes. Le résultat, sous forme de signal, est obtenu en 30 min environ .

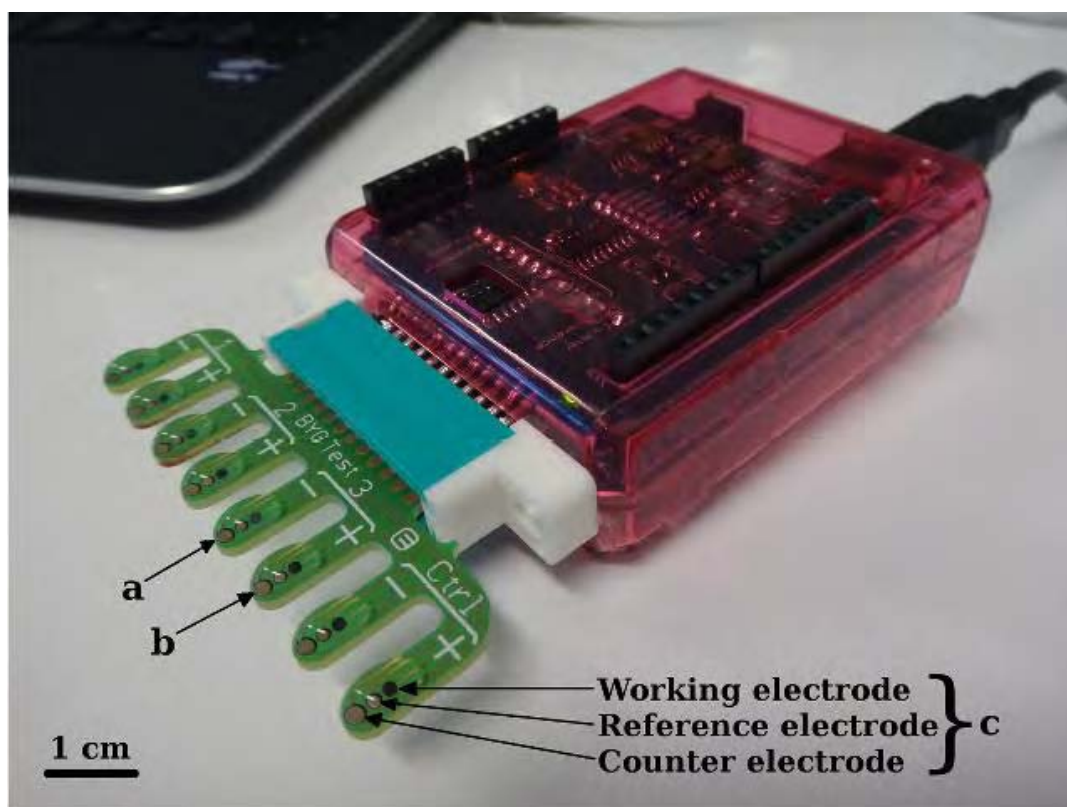


Figure 26 : Potentiostat « fait-maison » et électrode avec 8 sondes

4 souches analysées en parallèle (3 échantillons + 1 contrôle), dépôt de la solution bactérienne sur la sonde (-) en (a) sans imipénème ou (+) en (b) avec imipénème / (c) électrode de travail (en haut), de référence (au milieu) et de comptage (en bas)

Tableau XVIII. Comparaison de 4 tests phénotypiques de détection des EPC [55]

Paramètres	BYG	β -Carba	Neo-rapid Carb	Rapidec Carba NP
Sensibilité globale	100%	97,3%	89,2%	91,9%
Spécificité globale	98,9%	97,7%	89,7%	83,9%

- **Test CIM (Carbapenem Inactivation Method) [56]**

Le test CIM (Carbapenem Inactivation Method) a été développé comme un test sensible, spécifique et peu coûteux pour la détection des carbapénémases. Le principe de ce test est basé sur l'inactivation *in vitro* du méropénème contenu dans un disque chargé à 10µg par les souches productrices de carbapénémases. La méthode de ce test est la suivante :

- 1) incubation d'un disque de méropénème dans une suspension de la souche à tester ;
- 2) incubation de ce disque de méropénème avec une souche d'*Escherichia coli* de référence sensible au méropénème ;
- 3) après cette étape d'incubation, détection de l'activité carbapénémase :
 - l'absence de zone d'inhibition autour du disque de méropénème signe une hydrolyse de ce carbapénème au cours de la première incubation ;
 - une zone nette d'inhibition autour du disque montre l'absence d'activité carbapénémase.

b. Méthode immunochromatographique : [49]

Cette méthode détecte directement la production de l'enzyme responsable de la résistance. De plus, contrairement aux tests phénotypiques et biochimiques, ils ne sont pas influencés par l'activité enzymatique même faible de l'enzyme.

Ce test est présenté sous forme de cassettes qui intègrent une bandelette qui permet la détection de l'enzyme recherchée (Figure 27). Pour réaliser ce test les bactéries sont mises en contact avec un tampon d'extraction puis l'extrait est déposé sur la cassette. Les résultats sont généralement obtenus dans un délai de 15 minutes.

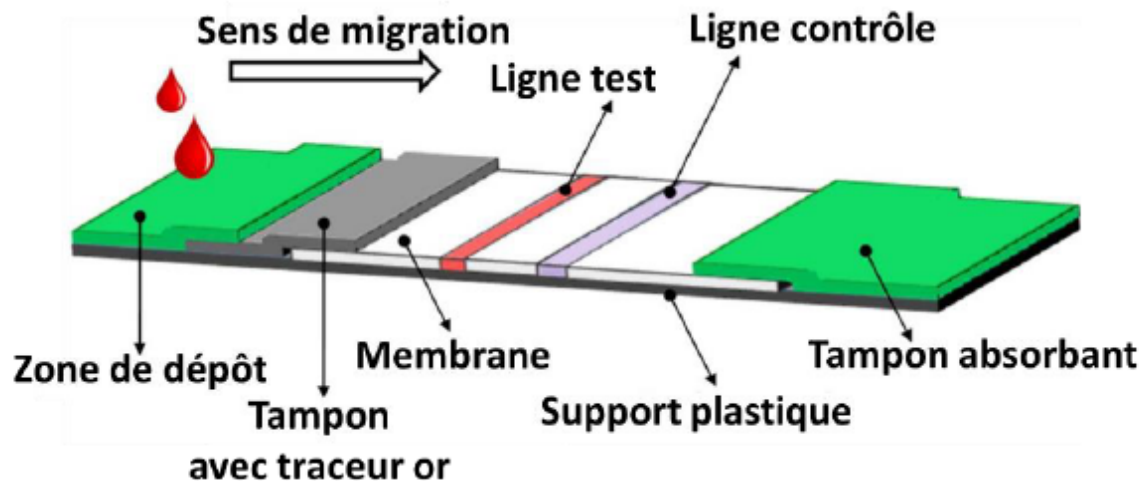


Figure 27 : Principe d'un test immunochromatographique[49]

c. Tests d'inhibition[54]

Les tests d'inhibition sont basés sur les propriétés inhibitrices de l'acide boronique vis-à-vis des carbapénémases de classe A, de l'acide dipicolinique ou de l'EDTA vis-à-vis des enzymes de classe B et de la cloxacilline vis-à-vis des céphalosporinases (AmpC). Récemment, il a été montré qu'un disque de témocilline est également ajouté pour permettre la détection des souches productrices d'OXA-48. En effet, 98,2% des souches produisant une OXA-48 sont très résistantes à la témocilline .

5.2. Méthodes moléculaires

Seules les méthodes moléculaires (PCR _ séquençage ou hybridation sur puces à ADN) permettent, à l'heure actuelle, de caractériser de façon précise les enzymes produites. Ces méthodes sont réalisées en routine dans certains laboratoires cliniques spécialisés ou non, pour pallier aux problèmes de la détection phénotypique des micro-organismes producteurs de carbapénémase. Des kits commerciaux existent et permettent la détection des gènes codant les carbapénémases, y compris directement à partir des échantillons cliniques [38].

a. Amplification génique

La PCR permet de confirmer la présence du gène d'une carbapénémase dans l'isolat et l'identification précise du type, à des fins épidémiologiques. Il existe des méthodes de PCR « maison » ou des méthodes commerciales incluant différentes PCR multiplex telles que :

- Xpert® Carba-R (Cepheid) : détectant KPC, NDM, VIM, IMP-1, OXA-48, OXA-181 et OXA-232
- Check direct CPE (Check-points) : détectant KPC, NDM, VIM et OXA-48 [57].

b. Séquençage

Les méthodes de séquençage haut-débit de l'ADN permettent la détermination de la séquence d'acides nucléiques de millions de gènes. Actuellement ces méthodes permettent la détermination du génome entier en quelques heures à quelques jours, au lieu de plusieurs mois auparavant [51].

Tableau XIX : . Comparaison des différents tests disponibles pour la détection des EPC[54]

	Tests phénotypiques									Tests moléculaires
	Tests d'inhibition	Test antigénique	Tests d'hydrolyse							
	ROSCO/MAST	KPC/OXA-48 K-set	MHT	Carba NP ^a	Blue Carba ^b	β-Carba test	BYG	CIM	MALDI-TOF	Xpert Carba-R / Check-point
Coût	++	+++	+	+ à ++	+ à ++	++	++ ? ^c	+	+ ^d	+++
délai (à partir de la colonie)	J+1	JO (< 1h)	J+1	JO (30' à 2h)	JO (30' à 2h)	JO (30' à 1h)	JO (30')	J+1	JO (2-3h)	< 1h (Xpert) à 7h (Check-point)
Information fournie	Détection KPC, MBL ou OXA-48	Détection des enzymes du kit	Détection de l'activité carbapénémase							Détection gènes spécifiques de carbapénémase
Performances *	Hautes	Hautes	Moyennes à hautes	Moyennes à hautes	Hautes	Hautes	Hautes	Moyennes ^e	Hautes	Hautes
mise en œuvre facile	+	++	+	+ à ++	++	++	+	+	- (expertise ++)	+ ^f
Interprétation du résultat	lecture du diamètre d'inhibition	lecture visuelle	image de synergie	changement de couleur			courbe interprétée par logiciel	lecture du diamètre d'inhibition	interprétation des spectres	logiciel
Limites	Témocilline requise pour OXA-48	détection KPC - OXA-48 uniquement	nombreux FP et FN (pb Se NDM)	FN avec OXA-48 + avec souches mucoides pour Carba NP	FN avec OXA-48	FN avec OXA-48 après incubation de 30'	équipement spécifique non commercialisé	nombreux FN +++	expertise, mise en place délicate	coût +++/ pb détection nouvelles enzymes

Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; FP : faux-positifs ; FN : faux-négatifs, CARBA : carbapénémase ; pb : problème

*performances (en raison d'une diversité de valeurs selon les études): haute : > 90% Se et Sp ; moyenne : 70-90% Se et Sp ; basse : < 70% Se et Sp

a : Carba NP et kits commerciaux (RAPIDEC CARBA NP et Neo-Carb Screen) ; b : Blue Carba et kit commercial (Rapid Blue Carb Screen) ; c : coût BYG inconnu

d : MALDI-TOF : coût (du test uniquement) et mise en œuvre sans logiciel MALDI Biotyper STAR BL® ; e : performances CIM moyennes mais hautes pour CIM modifié (TSB, incubation prolongée) ; f : réalisation longue pour Check-point

5.3. Milieux de dépistage des EPC

Les entérobactéries étant normalement présentes dans la flore intestinale, le dépistage des patients porteurs est réalisé à partir d'un prélèvement de selles ou par écouvillonnage rectal, ensemencés sur milieux sélectifs. [58]

Plusieurs milieux sont potentiellement utilisables :

- gélose Drigalski avec un disque d'ertapénème ;
- gélose BLSE (additionnée d'une céphalosporine de 3ème génération) puis réalisation d'un antibiogramme des souches poussant sur ce milieu (résistantes aux C3G) et sélection des souches résistantes aux carbapénèmes. L'utilisation de gélose BLSE pose un problème de détection des souches productrices d'OXA-48 en l'absence de BLSE associée. En effet, ces souches peuvent présenter une sensibilité conservée aux C3G ;
- géloses additionnées de carbapénème

5.4. Algorithme de détection du CASFM-EUCAST 2018

Un algorithme de détection phénotypique a été proposé par le CASFM depuis 2015 (Figure 28) afin de permettre :

- de repérer toute EPC grâce à une bonne sensibilité, nécessitant ensuite des tests de confirmation ;
- de s'intégrer à la routine grâce à l'utilisation de tests simples.

Cet algorithme de dépistage présente une sensibilité de 100% et une spécificité qui varie de 79% à 69% en fonction de l'utilisation ou non d'une gélose Mueller-Hinton contenant de la cloxacilline pour les souches d'entérobactéries du groupe III. Les entérobactéries du groupe III, produisant naturellement une céphalosporinase présentent souvent une résistance aux carbapénèmes par hyperexpression de cette enzyme en association à un certain degré d'imperméabilité. Lorsque la sensibilité aux carbapénèmes est complètement restaurée sur milieu additionné de cloxacilline, la résistance aux carbapénèmes est alors liée à une association

de mécanismes. Dans le cas d'une non-restauration ou d'une restauration incomplète, une carbapénémase est alors fortement suspectée.

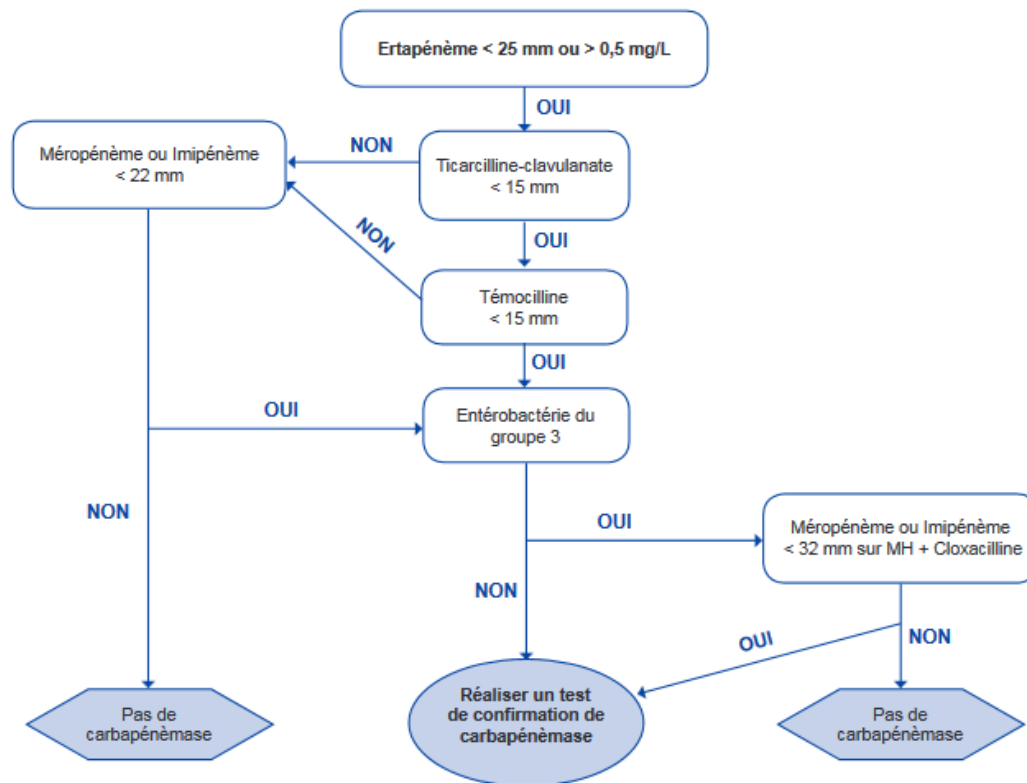


Figure 28 : Algorithme phénotypique de criblage des souches d'entérobactéries productrices de carbapénémases au sein des souches non-sensibles aux carbapénèmes (2015) : recommandations (2018) du CASFM/EUCAST.[10]

II. Discussion des résultats

1. Epidémiologie des entérobactéries productrices de carbapénémase

1.1. Répartition globale des entérobactéries selon l'espèce

Sur un total de 2130 souches d'entérobactéries isolées entre Janvier 2011 et Décembre 2015, *Escherichia coli* reste l'espèce bactérienne la plus fréquente au sein des entérobactéries avec un taux d'isolement de 42%, suivie de *Klebsiella pneumoniae* 30 %. Cette prédominance est

rapportée dans plusieurs études, mais avec des fréquences variant entre 44 % et 65 % pour *Escherichia coli*, et entre 12 % et 31 % pour *Klebsiella pneumoniae* (tableau XX) [59–60–61–62–63]

Tableau XX: Comparaison des taux de fréquence des Entérobactéries

Bactéries	Notre étude %	El Mahi Rabat 2013[59] %	Akel.z Rabat 2014[60] %	Ajdakar .s Marrakech 2015[61] %	Lagha, 2015, Algérie)[63] %	Jans et al. 2014, Suisse [62] %
<i>E. coli</i>	42	44.72	48.6	65	46,19	60.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	30	31.90	31.32	18	27,67	12.8
<i>Enterobacter cloacae</i>	9	7.92	6.86	5	14,32	6
<i>Proteus Mirabilis</i>	6	3.86	3.39	5	2,22	9
<i>Enterobacter spp</i>	4	1.70	1.51	ND	ND	ND
<i>Proteus Vulgaris</i>	1	0.38	0.5	ND	ND	1

1.2. Fréquence d'isolement des EPC au sein des entérobactéries isolées

A l'échelle régionale, Plusieurs études ont signalé l'émergence des EPC surtout au niveau du pourtour méditerranéen (Liban, Tunisie, Israël, Égypte, France) [64–65–66]. En Turquie, plusieurs épidémies d'infections nosocomiales sont associées à ce type de souches [65–67].

Au cours de la période d'étude, les entérobactéries productrices de carbapénèmase ont représenté 5 % de l'ensemble des entérobactéries isolées au sein du laboratoire de l'HIT. Ce taux reste proche de celui rapporté par une étude menée à Rabat réalisée en 2014 qui est de 6.05% [60] et moins important à celui rapporté par des études réalisées en Algérie en 2017[68], au chine en 2016 [69]et au USA en 2014 [70] ou le taux était respectivement 69.56% ,74.50% et 64%. (Tableau XXI)

Tableau XXI : comparaison de fréquence d'isolement des EPC

	Notre etude	Akel z Rabat 2014[60]	Larouci Algerie 2017[68]	Rui et al Chine 2016[69]	Thaden et al USA 2014[70]
Prevalence des EPC	5%	6.05%	69.56%	74.50	64%

La diffusion des enzymes de type KPC est actuellement préoccupante. Leur dissémination n'a cessé d'augmenter depuis leur découverte en 1996 aux États-Unis, notamment dans l'État de New-York, à Porto Ricco, en Colombie, en Israël, en Italie et en Grèce [47]. Les enzymes de type KPC, endémiques actuellement en Israël, sont de plus en plus fréquentes en Chine ou encore en Amérique du Sud [71].

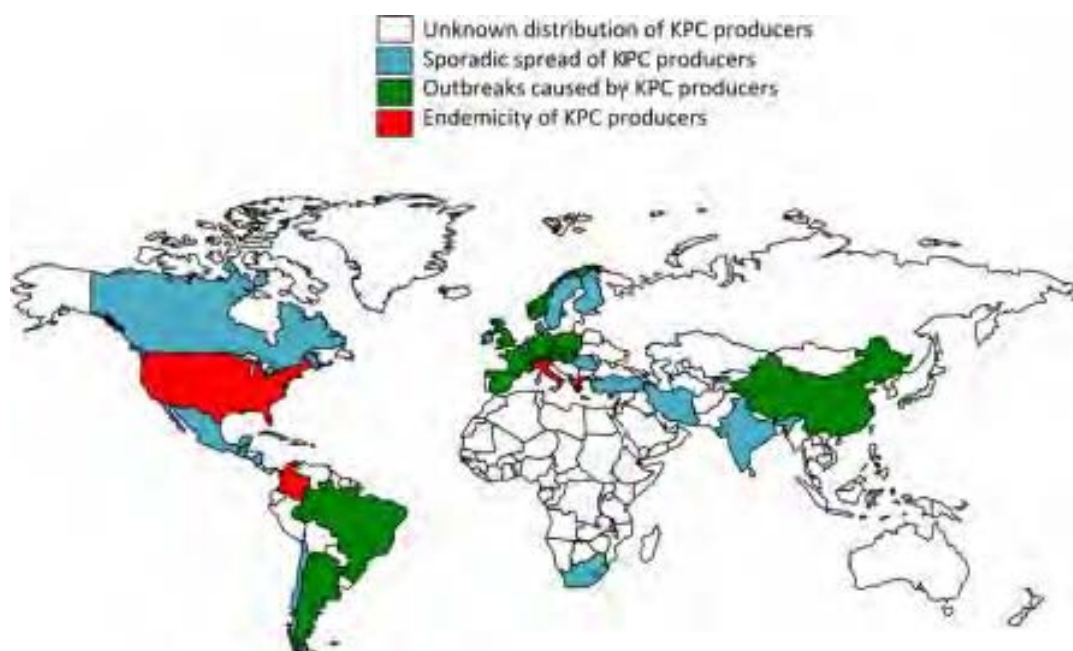


Figure 29. Distribution mondiale des EPC KPC [72]

Une diffusion endémique des plasmides et des souches productrices de NDM au niveau mondial, notamment en Inde et au Pakistan est observée pour les souches de *K.pneumoniae* et *E.coli* productrices de NDM-1 (Figure 30). Certaines souches productrices de NDM ont également été isolées en Europe (France, Royaume-Uni, Hollande, Belgique, Suède, Autriche, Italie), en Asie et en Australie [41].

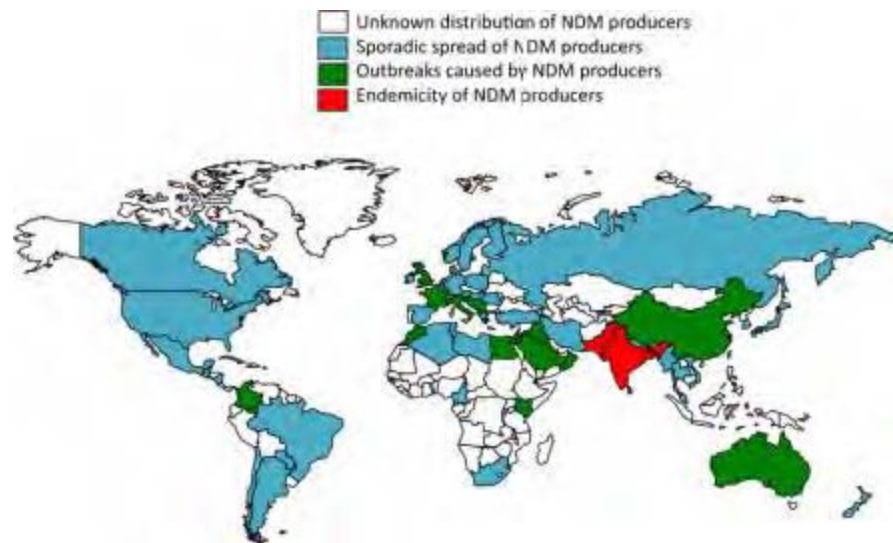


Figure 30. Distribution mondiale des EPC NDM [72]

Les carbapénémases de classe D sont les plus fréquentes actuellement chez les entérobactéries [41]. Les souches de types OXA-48 sont endémiques en Turquie, où elles ont diffusé dans de nombreux hôpitaux. La prévalence est également élevée dans les pays du pourtour Méditerranéen (Maroc, Tunisie, Liban, Egypte, Israël, France) mais des cas ont également été rapportés dans d'autres pays d'Europe tels que l'Allemagne, le Royaume-Uni ou la Belgique. L'Inde est, par ailleurs, également concernée par une diffusion endémique des souches productrices d'OXA-48 [45] – (Figure 31).

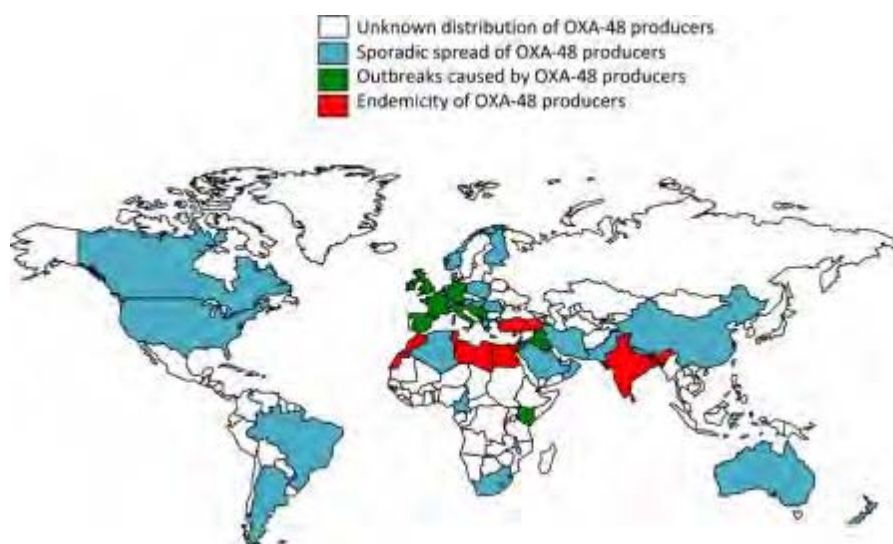


Figure 31 : Distribution mondiale des EPC OXA-48-like [72]

1.3. Répartition des souches des EPC selon le sexe

Pour le sexe, il existe une variabilité notable dans le sexe ratio selon les études. Notre travail a montré une population majoritairement masculine avec un sexe ratio de 1.7. Cette prédominance masculine est rapportée par plusieurs études nationales et internationales [60–73–74], alors que d'autres ont rapporté une prédominance féminine [59–68–75]. (tableau XXII)

Tableau XXII: comparaison du sexe ratio (H/F)

Auteur de l'étude (année)	Notre étude	Akel.z 2014 (rabat) [60].	El mahi.f (rabat) 2013 [59].	Anne Marie (Reunion) 2010–2015 [73].	Larouci (Algérie) 2017 [68].	Helene Cornier (CHU Angers) 2013–2017 [74].	Yahyaoui (Fès) 2013 [75].
Sexe ratio (H/F)	1.7	1.27	0.98	2.87	0.56	3	0.58

Il n'y a pas une signification précise à cette répartition. Les infections dues aux EPC sont indépendantes du sexe, elles peuvent toucher aussi bien les hommes que les femmes.

1.4. Répartition des souches des EPC selon les services hospitaliers

Les souches d'entérobactéries productrices de carbapénémase isolées au cours de notre étude, sont issues majoritairement des services de réanimation avec un pourcentage de 41. Ce taux reste proche de celui rapporté en France(2015) et en Belgique(2014) où le taux était respectivement de 55.5% et 31% [73–77]. mais plus important de celui rapporté au CHU Rabat en 2014 avec des taux de 12.5% [60]. (Tableau XXIII)

Selon une étude menée en Arabie Saoudite en 2013 sur un total de 60 isolats de *K. pneumoniae* qui ont été identifiés et étudiés. La plupart d'entre eux provenaient des patients hospitalisés dans les unités de soins intensifs (n=45), tandis que d'autres étaient issus des patients hospitalisés dans les services de la chirurgie et d'autres services médicaux [76].

Tableau XXIII: Comparaison de répartition d'EPC selon les services hospitaliers

	Notre étude %	El Mahi F 2013[59] %	Akel.z 2014[60] %	Anne marie Reunion 2010 2015[73] %	<i>B. Jans, B. Catry, Belgique 2012– 2014[76] %</i>
Réanimation	41	12.7	12.5	55.5	31
Services chirurgicaux	26	ND	10.9	13.8	11
Services médicaux	22	ND	14.7	ND	25
Externe	11	2.38	2.3	ND	ND

Ce taux élevé est la conséquence de multiples facteurs : tels que la fragilité de cette population, la longue durée d'hospitalisation, le nombre élevé d'hospitalisation, la sévérité de la maladie et la présence de comorbidité, l'usage d'un certain nombre de dispositifs invasifs (sondes urinaires, cathéters, intubation...), ainsi que la durée de leur utilisation, les traitements antibiotiques multiples ou à large spectre, la pression de sélection antimicrobienne élevée, la densité de soins conduit à de multiples opportunités de transmission de bactéries résistantes entre les patients, soit par les mains du personnel soit par le matériel partagé. On est confronté donc à un risque d'infections plus graves par les bactéries multirésistantes (BMR) que dans les autres services. [78–79]

Cependant il ne faut pas négliger l'augmentation des EPC dans le services chirurgicaux avec un pourcentage de 26, taux moins important de celui rapporté en France ; Belgique et en Rabat avec des taux respectifs de 13.8% ,11%et 10.9% (tableau XXIII) .[73–77–60].

Par ailleurs, 11% des EPC ont été isolées chez des patients consultant à titre externe.

De ce fait ,dans certains pays en développement, on a constaté une dissémination de ces bactéries dans les milieux de soins et dans la communauté en raison des conditions d'assainissement des eaux[80].

1.5. Répartition des souches des EPC selon La nature du prélèvement

L'étude de la répartition des EPC selon la nature de prélèvement a montré une dominance des prélèvements urinaires avec un taux de 36% , Ce taux est similaire à celui rapporté par une études faite au CHU de Rabat en 2014 avec un pourcentage de 36.07 .Néanmoins, certaines études ont rapporté des taux plus élevés du nôtre, 68.75% en Algérie en 2017[68] , 56% en Belgique en 2014 [77].(tableau XXIV)

Les EPC provenant des hémocultures représentent 14% dans notre étude, taux moins important de ceux rapporté en Tunisie 2016 (32.3%) [81], et en France (38%)[74].

Une autre étude réalisé en France par Centre National de référence (CNR) des EPC du 2004 jusqu'à 2015 montre que sur un nombre de 453 la majeure partie était constitué des infections urinaires (46%), des bactériémies (24%) ou des pneumopathies (14%). Ces sites infectieux sont les sites préférentiels des infections causées par des entérobactéries quel que soit leur profil de résistance aux antibiotiques. [82].

Tableau XXIV comparaison de la répartition des EPC selon la nature du prélèvement

Nature de prélèvement	Notre étude %	El Mahi F 2013[59] %	Akel.z 2014[360] %	Larouci (Algérie) 2017 [68]. %	Helene Cornier (CHU Angers) 2013–2017 [74]. %	BEN HELAL ET AL Tunisie 2014–2016[81]. %	<i>B. Jans, B. Catry, Belgique</i> 2012–2014[77] %
ECBU	36		36.07	68.75	17	12.7	56
PUS	23	5	ND	ND	ND	11.7	12
Hémocultures	14	13	12.7	ND	38	32.3	6
Cathéter	12	10	13.02	ND	ND	10.7	6
PDP	4	6	ND	ND	17	9.8	21

1.6. Prévalence d'isolement des souches des EPC selon les germes isolés

Notre étude montre bien que *K. pneumoniae* est le germe le plus isolé au CHU Ibn Tofail de Marrakech avec un taux de 37% dans l'ensemble des EPC, suivi d'*Enterobacter cloacae* (29%) et *E. coli* (13%) puis les autres entérobactéries: *Enterobacter spp* et *Citrobacter freundii* (avec 6% chacune) et en dernier lieu on trouve *Providencia Stuarti* avec 3%.

La plupart des études de la littérature rapporte que *klebsiella pneumoniae* est le 1^{er} germe le plus isolé dans l'ensemble des EPC avec un taux plus important que le notre .(tableau XXV)

L' *Enterobacter cloacae* occupe dans la majorité des études le 2^{ème} rang.

L' *E. Coli* partagent la 3eme position selon plusieurs études (tableau_XXV). Cependant, une étude faite en Algérie en 2017 a montré que *E. coli* occupe la 1ere position de l'ensemble des EPC avec un taux de 56.25% [68]. (Tableau XXV)

Tableau XXV : comparaison de la repartition des EPC selon le germe isolé

	<i>Klebsiella pneumoniae</i> %	<i>Enterobacter cloacae</i> %	<i>E. coli</i> %	<i>Enterobacter spp</i> %	<i>Citobacter Freundii</i> %	<i>Providencia Stuarti</i> %
Notre étude	37	29	13	6	6	3
Laurent D,France 2018[83] %	33.2	10	30.7	0.5	15.1	–
Akel.z 2014[60] %	84.8	7.2	5.5	–	0.8	–
El Mahi F 2013[59] %	85.32	8.73	3.97	–	–	–
BEN HELAL ET AL Tunisie 2014–2016[81]. %	85.2	9.8	2.9	–	–	0.009
Larouci (Algérie) 2017 [68]. %	17.19	–	56.25	7.81	–	–
B. Jans, B. Catry, Belgique 2012–2014[77] %	65.7	8.8	8.8	–	7.4	–
NancyM Paraguay 2013[84] %	87	11	–	–	–	–
Jesús O,Espagne 2012[85] %	85.6	6.8	1.7	1.3	0.4	–
Dortet L,Suisse 2014 [86] %	65	–	15	5	1	–

Les carbapénémases les plus fréquemment retrouvées chez les entérobactéries sont de type KPC, NDM et OXA-48 et l'espèce la plus souvent en cause est *K.pneumoniae*, qui constitue le réservoir majeur de ces enzymes [87]. Mais la fréquence de carbapénémases est également élevée chez *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter freundii* (*C.frendii*) et *Serratia marcescens* (*S.marcescens*). Certaines souches ont diffusé à une vitesse alarmante à travers le monde et ont atteint de hauts niveaux d'endémicité [38]. Les principaux réservoirs de KPC sont *K.pneumoniae* aux États-Unis, en Israël et en Grèce, ceux de NDM sont *K.pneumoniae* et *E.coli* en Inde et ceux d'OXA-48 sont *K.pneumoniae* et *E.coli* en Afrique du Nord et en Turquie [72].

1.7. Evolution de la répartition des souches des EPC selon les années d'études

Sur une période de 5 ans du janvier 2011 jusqu'à décembre 2015, on remarque une augmentation inquiétante de la prévalence des souches des EPC avec 2 pic de fréquence en 2012 et 2015 avec des taux respectivement 8% et 9%. En revanche, on note une diminution du taux d'infection en 2013 et en 2014 avec une prévalence de 3% et 4% respectivement.

Concernant le système de signalement des IN, la part des signalements impliquant des EPC parmi l'ensemble des signalements reçus à Santé publique France a augmenté régulièrement chaque année : 16% en 2012, 25% en 2013, 36% en 2014 et 38% en 2015, tels que décrits dans la Figure 2. En 2015, les 38% de signalements EPC reçus via e-SIN correspondaient à 841 signalements (soit 713 épisodes). (figure 32) [82].

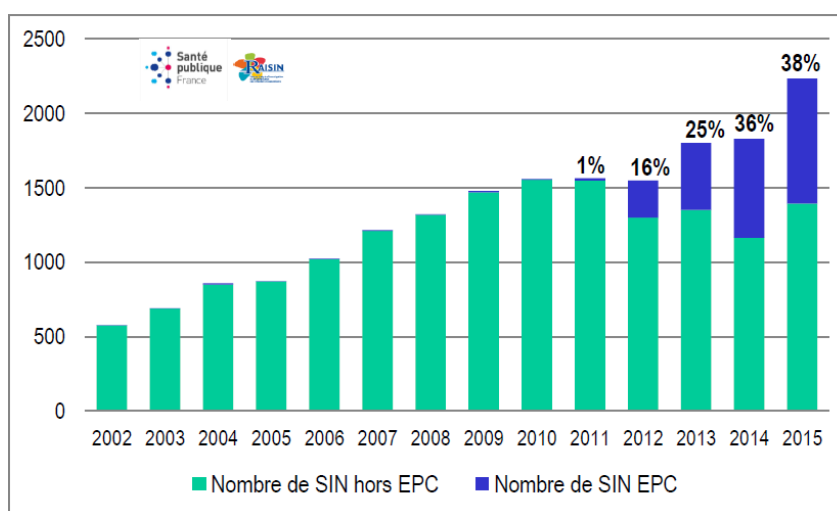


Figure 32: Évolution du nombre de signalements d'infections nosocomiales et d'entérobactéries productrices de carbapénémases entre 2002 et 2015. [82]

En France, le nombre des souches résistantes aux carbapénèmes envoyés au centre national de référence a montré une nette augmentation entre 2012 et 2018, avec des fréquences variant entre 23.1% 66.3. [83]

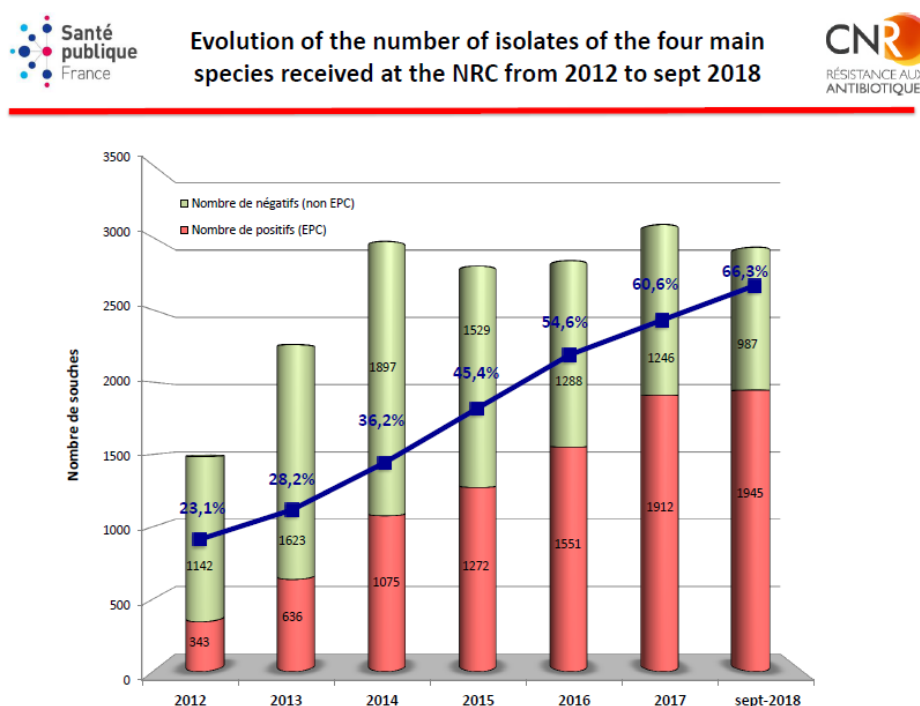


Figure 33 : evolution des EPC selon les années selon le centre national de reference[83]

En Belgique, en 2007, il y avait que des cas sporadiques. En septembre 2008, un cas a été signalé, il s'agissait d'un transfert du patient portant *K.pneumoniae* (VIM-1) de la Grèce. Un autre cas a été détecté en juin 2010 d'un autre patient en provenance du Pakistan infecté par *E. coli* (NDM-1). Depuis 2010, on assiste à une émergence rapide d'espèces d'entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (I /R) et /ou productrices de carbapénèmases. [87]

2. Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques des EPC

2.1. Le profil de résistance des entérobactéries productrices de carbapénèmases

Face à l'apparition de nouvelles résistances aux antibiotiques chez les entérobactéries, l'évaluation de la sensibilité vis à vis de ces antibiotiques est devenue indispensable

Les souches carbapénémases positives isolées dans notre étude sont résistantes à toutes les bêta-lactamines utilisées (Amox ac clav, ticarcilline) avec un pourcentage de résistance de 100 %, cependant quelques souches d'EPC ont été révélées résistantes à la céftriaxone avec une sensibilité de 2%, ces carbapénémases qui restent sensibles aux céphalosporines de 3^{ème} génération appartiennent à la classe A d'Ambler.

Notre étude a confirmé une résistance de 100% à l'ertapénème, quant à l'imipénème, il représente une résistance de 54%. Nos données sont proches à ceux obtenues au CHU de Rabat en 2014[60] et à une étude faite en Tunisie en 2016 [81]. (tableau XXVI)

L'ertapénème, qui est l'indicateur le plus fiable pour la détection de cette résistance. En effet, il est possible qu'une souche produisant la carbapénémase est résistante à l'ertapénème et sensible à autres carbapénèmes. Le carbapénème le plus sensible de la La détection des carbapénémases varie d'un pays à l'autre. un autre. Pour notre étude, nous avons adopté les recommandations européennes (EUCAST), à savoir le choix de l'ertapénème comme antibiotique de référence dans la détection de la résistance aux carbapénèmes. Par conséquent, toute réduction en sensibilité aux carbapénèmes et en particulier à l'ertapénème, qui est souvent la molécule la plus touchée par les carbapénémases, doit ouvrir la voie à de nouvelles enquêtes.

Dans notre étude, la résistance des souches des EPC à la Gentamicine est de 77%, tandis que la résistance est moindre à l'Amikacine (32%). Notre taux de résistance reste inférieur de ceux rapportés à Rabat en 2014 pour la Gentamicine (90.17%) , tandis que la résistance à l'Amikacine est moindre (10.9%) [60]. Le même constat a été rapporté en Algérie en 2014, avec 18.75% à l'Amikacine [68]. Tandis qu'une étude menée à Tunisie (2014 –2016), a rapporté des taux de résistances plus importants à la Gentamicine (99%) et à l'Amikacine (51%) [81] (tableau XXVI)

Le taux de résistance de Cotrimoxazole observé dans notre étude (95%) reste proche de celui rapporté au CHU de Rabat et en Tunisie. [60–81]

Cette multirésistance pourrait résulter soit de la surconsommation d'antibiotiques, soit du fait que les gènes codant pour les carbapénémases sont souvent associés avec des gènes de résistance à d'autres antibiotiques.[88]

Tableau XXVI : comparaison de taux de résistance à l'EPC

Antibiotiques	Notre etude	Akel.Z Rabat 2014[60]	BEN HELAL ET AL Tunisie 2014–2016[81].	Laroucie Algérie 2017[68]
Amox ac clav	100%	100%	–	71.87
Ticarcilline	100%	100%	–	–
Ceftriaxone	98%	95.85%	100%	–
Ertapénème	100%	100%	100%	–
Imipénème	54%	76.4%	52%	–
Ciprofloxacin	68%	90.17%	87.2%	17.19%
Gentamicine	77%	91.16	99%	–
Amikacine	32%	10.9%	51%	18.75%
Cotrimoxazole	95%	85.56	70%	35.94%

III. Recommandations [51–89–90]

La lutte contre la diffusion des bactéries à Gram-négatif multirésistantes (BMR), notamment les entérobactéries productrices de carbapénémases est primordiale. L'émergence des mécanismes de résistance aux carbapénèmes chez ces bactéries expose les patients à un risque d'impasse thérapeutique. Il existe trois principaux facteurs sur lesquels on peut agir :

- La maîtrise de la transmission des EPC en augmentant l'observance et le respect des précautions standard.
- La mise en place de mesures spécifiques telles que le dépistage et l'isolement, nécessaires pour prévenir la diffusion des EPC.
- Une bonne gestion des antibiotiques afin de réduire leur mésusage tel que la prescription probabiliste.

1. la prévention de la transmission croisée

Afin de prévenir la transmission croisée des souches, il est nécessaire de prévenir la diffusion à partir des patients porteurs grâce à la mise en place de précautions d'hygiène et du

dépistage des porteurs. Il a été démontré que la mise en place de mesures complémentaires d'hygiène dans les premières 48 heures de l'hospitalisation d'un porteur de BMR était associée à une réduction significative du nombre de cas secondaires .

1.1. Précautions d'hygiène

Les précautions à appliquer pour minimiser le risque de diffusion des microorganismes doivent être pragmatiques et adaptées à la situation épidémiologique. Ainsi trois niveaux de recommandations sont définis pour maîtriser ce risque (figure :34).

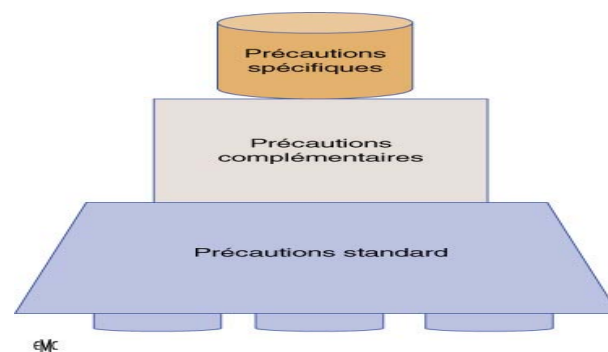


Figure 34. Différents niveaux de précautions « en fusée à trois étages » à appliquer pour maîtriser la diffusion de la transmission croisée des bactéries multirésistantes (BMR) ou hautement résistantes émergentes (BHRe) aux antibiotiques.[90]

a. **Précautions standards :**

Les PS s'appliquent toujours pour tous les patients. Elles représentent la base indispensable des mesures de prévention de la transmission croisée des microorganismes . Ces PS doivent s'appliquer quel que soit le statut infectieux du patient .

a.1. l'hygiène des mains

Le lavage des mains est essentiellement par friction avec des produits hydroalcooliques (PHA). Cette réflexion doit être engagée avec chaque catégorie professionnelle : médecin, infirmière, aide-soignante, kinésithérapeute, Le patient et les visiteurs. Il doit être systématique au moins à chaque entrée et sortie de la chambre du patient lors des actes simples de la vie courante (avant le repas , après le passage aux toilettes, etc.

a.2. Le port des gants

Les gants constituent une barrière physique limitant chez le professionnel de santé, l'exposition aux liquides biologiques, et aux muqueuses, améliorant ainsi l'efficacité des mesures d'hygiène. Les gants doivent être retirés dès la fin du soin. La recommandation est « une paire de gants pour un soin » et chaque retrait de gants est accompagné d'un geste de nettoyage des mains.

a.3. Le port de tenues protectrices

La protection de la tenue professionnelle est également une des composantes des PS. Le port d'une blouse, de sur-chaussures et des masques lors des interventions au chevet des malades infectés est obligatoire. Ces matériels ne doivent pas quitter la zone isolée et doivent être correctement déposés dans des containers après usage.

a.4. L'hygiène des surfaces

La stratégie de gestion des excréta doit être particulièrement définie, car le tube digestif représente le principal réservoir de bactéries commensales potentiellement résistantes aux antibiotiques. La maîtrise de l'environnement avec un bio-nettoyage efficace, une désinfection et stérilisation du matériel autour des patients sont des éléments clés, pour limiter les risques de contamination des mains des soignants lors de contact avec l'environnement et la transmission croisée des BMR.

a.5. La hiérarchisation des soins :

Les soins médicaux et paramédicaux doivent toujours commencer par les patients indemnes et se terminer par les patients porteurs de BMR. Chez ceux-ci, les soins non contaminants doivent précéder les soins contaminants ; ces derniers s'effectuent obligatoirement avec une paire de gants et sont immédiatement suivis d'un lavage antiseptique des mains, après le retrait de la paire de gants.

b. Les précautions complémentaires « contact »

Les précautions complémentaires (PC) d'hygiène, sont des mesures appliquées en cas de mise en évidence de BMR telles que les EPC. En plus des PS, les précautions complémentaires consistent à la prise en charge du patient infecté dans une chambre individuelle, ainsi que l'identification sur la porte de la chambre et dans le dossier médical du patient de ce portage.

Les PCC impliquent une prise en charge rapide des patients dont les principes sont les suivants :

b.1. Isolement géographique :

Il repose sur l'hospitalisation en chambre individuelle des patients fortement disséminateurs de BMR. Tout le matériel nécessaire aux soins du malade doit être présent dans la chambre et réservé à ce seul malade. Les entrées et les sorties dans cette chambre doivent être réduites au maximum.

b.2. signalisation pour tous les intervenants au sein du service.

Elle doit être aisément reconnue par l'ensemble du personnel du service. Elle se fait au moyen d'un logo connu au sein du service, non explicite pour le patient ou sa famille. Cette signalisation est recommandée sur la porte de la chambre du patient et sur le dossier médical. Le portage de BMR doit être mentionné clairement dans les comptes rendus d'hospitalisation et lors des transferts des patients vers d'autres services ; un contact téléphonique avant le transfert, permet de prévenir le service d'accueil avant l'arrivée du patient, afin de mieux organiser les mesures d'isolement.

b.3. Soins personnalisés et regroupés par opposition aux soins en série.

b.4. Petit matériel dédié dans la chambre :

Il est fortement recommandé de privilégier l'individualisation du matériel réutilisable, dans la chambre d'un patient auquel s'appliquent les précautions complémentaires de type contact.

b.5. Gestion des visites et des circulations :

Comme pour tous les patients, il est fortement recommandé de réaliser un geste d'hygiène des mains (friction hydro-alcoolique) pour les visiteurs d'un patient auquel s'appliquent les précautions complémentaires de type contact. [91]

c. des précautions spécifiques BHR

Se sont des mesures maximales de type « search and isolate ».

Les précautions spécifiques de type « BHR », sont en fonction du type de résistance selon la définition proposée par l'ECDC, et des situations épidémiologiques locales : risque de dissémination, situation épidémique.

Les principes de ces mesures spécifiques reposent sur :

- L'identification des patients à risque et leur dépistage à la recherche du portage digestif de BHR.
- L'application des PCC avec un très haut niveau de respect.
- Une organisation spécifique des soins (allant jusqu'à la mise en place d'équipes dédiées).

c.1. Dépistage

La prévention de la diffusion vise à dépister les patients porteurs, dès les stades précoces de leur hospitalisation, et à mettre en place des précautions d'hygiène complémentaires adéquates afin de limiter la dissémination des mécanismes de résistance.

Le problème majeur est la sélection des patients à dépister, ceux-ci étant le plus souvent asymptomatiques. Ce dépistage est réalisé chez des patients à risque d'être porteurs :

- patients concernés : rapatriement sanitaire, hospitalisation à l'étranger, voyage à l'étranger sans hospitalisation (selon interrogatoire) ; l'identification des facteurs de risque est insuffisante à ce jour pour sélectionner ces voyageurs ;

- services cliniques à sensibiliser en priorité : unités de soins intensifs, service d'oncologie/hématologie (patients immunodéprimés, greffés). Il est également important que ces patients soient signalés lors d'un transfert interétablissements.

c.2. Précautions d'hygiène et organisation des soins

L'organisation spécifique des soins comporte la notion de « cohorting » qui peut, selon les cas, signifier (i) un regroupement ou une sectorisation géographique des patients concernés ou (ii) la mise en place de personnels dédiés à la prise en charge du(es) patient(s) porteur(s) des EPC.

- L'adaptation de l'activité à la situation épidémiologique (arrêt des transferts des cas et des contacts, limitation des admissions dans le secteur des cas, etc...).
- surveillance active d'apparition d'autres cas porteurs.
- équipe de soins dédiée.
- renforcement de la maîtrise de l'environnement y compris du matériel.
- audit des mesures d'hygiène.

Tableau XXVII : Principales mesures de maîtrise de la transmission croisée à partir d'un patient détecté porteur d'une BHRe.[90]

	Équipe dédiée dès l'admission	PCC dès l'admission sans équipe dédiée	Retard à la mise en place des PCC	Épidémie
Situation épidémiologique	Admission d'un patient connu porteur	Admission d'un patient connu porteur ou patient hospitalisé à l'étranger	Découverte fortuite	Au moins un cas secondaire
Précautions d'hygiène	Chambre individuelle avec WC dès l'admission PCC	Chambre individuelle avec WC dès l'admission PCC	Chambre individuelle avec WC PCC	Chambre individuelle avec WC PCC
Organisation des soins	Renforcement en personnel paramédical Personnel dédié	Renforcement en personnel paramédical Personnel dédié. Si impossible, marche en avant	Renforcement en personnel paramédical Personnel dédié. Si impossible, marche en avant	Renforcement en personnel paramédical Trois secteurs distincts avec personnels dédiés pour les porteurs, les contacts, les indemnes
Transfert des patients porteurs d'une BHRe	Limité au strict nécessaire	Limité au strict nécessaire	Limité au strict nécessaire	Arrêté
Dépistages des patients « contact »	Non obligatoire, selon l'appréciation et l'analyse de risque de l'EOH	Hebdomadaires, tant que le porteur est présent + 1 dépistage hors exposition	Hebdomadaires, 3 fois, puis selon modalités de prise en charge du porteur	Hebdomadaires
Transferts des patients « contact »	Possibles	Possibles Si transfert, PCC + 1 dépistage hors exposition	Arrêtés jusqu'à 3 dépistages des contacts Possibles après 3 dépistages négatifs : PCC + 1 dépistage hors exposition	Arrêtés jusqu'au contrôle de l'épidémie
Admissions de patients	Poursuivies	Poursuivies	Poursuivies	Poursuivies dans le secteur « indemnes » Arrêtées dans les secteurs incluant les patients « porteurs » et les patients « contact »
Identification informatique en cas de réadmission	Porteur	Porteur	Porteur et contacts non dépistés	Porteur et contacts
Antibiotiques	Limités au strict nécessaire Après avis référent	Limités au strict nécessaire Après avis référent	Limités au strict nécessaire Après avis référent	Limités au strict nécessaire Après avis référent

BHRe : bactérie hautement résistante aux antibiotiques émergentes; EOH : équipe opérationnelle d'hygiène; PCC : précautions complémentaires de type contact.

2. Les règles de bon usage des carbapénèmes

D'après une étude réalisée dans différents établissements de santé en France (251 établissements) en 2011 (Spa-Carb) – [92], regroupant 2338 malades, il a été démontré que dans seulement 1/3 des cas la prescription de carbapénèmes était justifiée par une multirésistance retrouvée à l'antibiogramme. Les principales indications de traitement par carbapénème étaient un sepsis sévère et un traitement probabiliste dans respectivement 35% et 18% des cas. Malgré une prescription contrôlée et réévaluée systématiquement dans la grande majorité des cas, il a été mis en évidence que les carbapénèmes étaient prescrits :

- sans prélèvement microbiologique dans 17% des cas ;
- dans des infections communautaires dans 34% des cas ;

- sans motif réel de prescription dans 21% des cas (alternative possible) ;
- sans désescalade optimale après obtention des résultats microbiologiques.

D'après les recommandations formalisées d'expert (RFE SRLF/SFAR/SPLF 2014) organisées en juin 2014 par la Société de réanimation de langue française (SRLF), la société française d'anesthésie et réanimation (SFAR) et la société de pathologie infectieuse de langue française (SPLF), un Accord Fort a été formulé : « après documentation bactériologique, il faut rechercher une alternative aux carbapénèmes en fonction du site infecté et après discussion entre microbiologistes et cliniciens ».

Indications du traitement par carbapénèmes

L'utilisation des carbapénèmes doit être réservée au traitement d'une infection sévère ou prouvée à BMR en l'absence d'alternative [37]. Afin d'épargner les carbapénèmes, le traitement d'une infection à entérobactérie productrice de BLSE (EBLSE) doit utiliser, le plus possible, des alternatives thérapeutiques, en particulier pour le traitement des infections urinaires (IU), qui sont :

- associations pénicillines – inhibiteurs de β -lactamases ;
- céfoxitine ;
- fosfomycine ;
- furanes (IU basses) ;
- fosfomycine-trométamol (IU basses) ;
- cotrimoxazole (IU) ;
- témocilline et pivmecillinam, des anciennes molécules de la famille des β -lactamines, récemment réintroduites pour les traitements des IU.

En traitement probabiliste, les carbapénèmes sont utilisables en cas de facteurs de risques de BMR (en particulier de BLSE), dans le cadre d'une infection nosocomiale.

D'après les recommandations émises en 2014 par le groupe de travail composé de la SPILF, du CCLIN (Centre de coordination de lutte contre les infections nosocomiales) et de l'ONERBA (Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques), les facteurs de risques d'infection à BMR sont :

- « traitement par C3G ou fluoroquinolones (FQ) < 3 mois ;
- portage d'une EBLSE ou *P.aeruginosa* résistant à la ceftazidime, sur un prélèvement de moins de 3 mois, quel que soit le site ;
- hospitalisation à l'étranger < 12 mois ;
- patient vivant en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) médicalisé ou de soins longue durée ET porteur d'une sonde à demeure et/ou d'une gastrostomie ;
- échec d'une antibiothérapie à large spectre par C3G ou FQ ou pipéracillinetazobactam
- récurrence précoce (< 15 jours) d'une infection traitée par pipéracilline-tazobactam pendant au moins 3 jours ».

D'après les RFE SRLF/SFAR/SPILF 2014, il n'est pas recommandé d'utiliser les carbapénèmes en traitement probabiliste en cas d'infection bactérienne communautaire. L'instauration d'un traitement par carbapénèmes doit obligatoirement être réévaluée après 48 à 72 heures, en fonction des résultats microbiologiques.

En cas de sepsis sévère, il est nécessaire d'administrer de fortes posologies, en particulier à l'initiation du traitement, afin de réduire au maximum l'inoculum bactérien et diminuer ainsi l'émergence de résistance. La durée de traitement doit être la plus courte possible [37].

3. Rôle du laboratoire de microbiologie[93]

Le laboratoire de bactériologie joue un rôle majeur dans le circuit de contrôle de la transmission des BMR par la détection rapide de ces bactéries.

Tout laboratoire de bactériologie médicale au sein d'une structure hospitalière doit disposer en permanence d'au moins, un milieu sélectif permettant de rechercher les entérobactéries résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G).

Toute diminution de sensibilité aux carbapénèmes doit être complétée par une recherche génotypique (PCR). C'est pour cette raison que le laboratoire doit être équipé d'un plateau technique spécifique pour la biologie moléculaire, si non il doit envoyer la souche à un laboratoire compétent dans ce domaine. La suspicion ou la détection confirmée d'une BMR chez un patient hospitalisé doit faire l'objet d'une information immédiate du service hébergeant ce patient, afin de mettre en œuvre les mesures de contrôle et de dépistage adaptées.

Les objectifs majeurs de la surveillance à partir du laboratoire :

- Détection des épidémies : alerte épidémique.
- Surveillance des bactéries endémiques, multirésistantes aux antibiotiques.
- Suivi de l'écologie bactérienne et de l'évolution de la résistance aux antibiotiques.

IV. Traitement des infections dues à entérobactéries productrices de carbapénèmases

L'émergence d'une carbapénémase est généralement liée à une pression de sélection importante avec sur-utilisation des carbapénèmes.

Les infections à BGN producteurs de carbapénèmases posent actuellement un problème en termes de thérapeutique [69]. En effet :

- ces germes sont généralement résistants à de nombreuses familles d'antibiotiques ;
- les alternatives thérapeutiques sont restreintes ;
- l'expérience est relativement limitée ;
- les coûts (hospitalisation, précautions d'hygiène...) sont élevés.

Peu d'études cliniques, souvent de taille limitée et rétrospectives, sont disponibles et la plupart concernent *K.pneumoniae* productrice de KPC. En effet, aucun essai randomisé contrôlé n'est disponible.

Les associations sont à utiliser en priorité car elles diminuent la morbi-mortalité et limitent le risque de sélection de résistances [69]. Elles sont définies à partir d'associations synergiques observées *in vitro* (Tableau 8). Le traitement doit être de longue durée, en particulier lorsque l'antibiotique utilisé est bactériostatique [70], afin de faciliter l'éradication bactérienne. Les molécules pouvant être utilisées pour le traitement de ces infections sont : les β -lactamines (carbapénèmes, aztréonam, C3G et témocilline), la colistine, la polymyxine B, la tigécycline, les aminosides et la fosfomycine.

Les infections à EPC doivent être traitées, mais l'éradication du portage digestif est actuellement controversée [69]). Deux études israéliennes ont évalué l'efficacité de l'éradication du portage digestif après décontamination digestive par Gentamicine – colistine *per os*. Malgré une efficacité significative de la décontamination digestive par rapport au placebo dans les deux études, celle-ci semblait limitée après plusieurs semaines. Cette décontamination digestive n'est donc pas recommandée en raison de son impact écologique et du risque de développement de résistances additionnelles pouvant compromettre un éventuel traitement ultérieur en cas d'infection grave.

1. Carbapénèmes

Bien que les carbapénèmes soient normalement hydrolysés par les carbapénémases, certaines souches peuvent apparaître sensibles aux carbapénèmes et donc potentiellement utilisables. De plus, ces molécules, temps-dépendantes, doivent être administrées en perfusion prolongée. Lorsque les CMI aux carbapénèmes restent sensibles, les associations suivantes restent synergiques *in vitro* : carbapénème + aminoside, carbapénème + colistine et carbapénème + fosfomycine. La synergie peut être conservée *in vitro* malgré des CMI élevées aux carbapénèmes [70].

Qureshi et al [71] ont rapporté une étude de cohortes rétrospective chez 41 patients présentant une bactériémie à *K.pneumoniae* productrice de KPC. La mortalité globale est de 39% à J28. L'étude des combinaisons d'antibiotiques en analyse multivariée montre une meilleure survie avec l'association colistine + carbapénème (12,5% de mortalité), par rapport à l'association colistine + polymyxine B ou tigécycline (66,7%). La majorité des isolats présentaient une CMI à l'imipénème à 4 mg/L, donc rendus résistants selon l'EUCAST.

Il est également possible d'utiliser une association de carbapénèmes : méropénème + ertapénème. L'ertapénème à 1 g/j, en association avec l'injection de méropénème, joue alors un rôle de « substrat suicide » : du fait de sa haute affinité pour les carbapénémases, en particulier KPC, l'enzyme est partiellement inhibée [72].

Cette stratégie d'association de deux carbapénèmes a pu montrer son succès dans une étude réalisée chez 3 patients infectés par des souches de *K.pneumoniae* productrices de KPC-2 [73].

2. β -lactamines : aztréonam, C3G et témocilline

L'aztréonam n'est pas hydrolysé par les MBL et pourrait donc avoir une efficacité dans le traitement des infections dues à des EPC. D'après une étude réalisée dans un modèle d'abcès intra-abdominal à *E.coli* NDM-1 chez le lapin, 100% de survie était observée après traitement par aztréonam. Cependant, ces enzymes sont souvent coproduites avec des BLSE ou céphalosporinases plasmidiques, hydrolysant l'aztréonam [69].

Les OXA-48 hydrolysent peu ou pas les C3G et l'aztréonam, et de façon variable les carbapénèmes. Wiskirchen *et al.* [74] ont montré, sur un modèle expérimental murin à *E.coli*, que la ceftazidime était la plus bactéricide en 24h si la CMI est strictement inférieure à 1 mg/L. La ceftazidime pourrait donc constituer, dans certains cas, une alternative thérapeutique pour le traitement des *E.coli* producteurs d'OXA-48. Cependant, aucune étude clinique n'a confirmé cette efficacité, et étant donné la co-production fréquente (10-20% des cas) de BLSE ou de céphalosporinase plasmidique, l'efficacité n'est pas toujours conservée. La témocilline présente souvent une activité chez les souches productrices de KPC [75].

3. Polymyxines (colistine, polymyxine B)

Afin de déterminer la sensibilité de la colistine, il est nécessaire de réaliser systématiquement une CMI en milieu liquide. Cependant, des faux négatifs sont souvent observés en cas de résistance acquise [76]). La colistine, à effet bactéricide, agit par déstabilisation électrostatique de la paroi bactérienne. il est ainsi possible d'avoir une synergie avec des antibiotiques présentant des CMI élevées *in vitro*, d'où l'intérêt de tester des associations avec la colistine. Une synergie de la colistine est souvent retrouvée *in vitro* avec les carbapénèmes, la fosfomycine ou encore la tigécycline (Tableau XXVIII_) – [70].

4. Tigécycline

La tigécycline présente une activité *in vitro* sur de nombreux BGN multi-résistants mais de nombreux échecs thérapeutiques sont constatés, essentiellement lorsqu'elle est utilisée en monothérapie. Bien qu'elle présente une grande synergie *in vitro* avec la colistine, il n'est pas recommandé d'utiliser la tigécycline pour le traitement des infections sévères [70].

5. Aminosides

Les germes producteurs de carbapénémases sont souvent sensibles aux aminosides, surtout pour les KPC et VIM, les germes producteurs de NDM sont par contre souvent résistants, en particulier pour l'amikacine et la gentamicine [74]. Ils peuvent être utilisés en monothérapie dans le traitement des infections urinaires ou en association dans le traitement des infections graves : infection associée à des hémocultures positives ou à une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) [70].

Les aminosides ont une activité synergique avec les β -lactamines ou la fosfomycine, mais aucune synergie n'est observée avec la colistine. Ils doivent être prescrits en respectant les recommandations spécifiques de ces molécules (adaptation à la fonction rénale, administration

en dose unique quotidienne, durée maximale de 5 jours, réalisation de dosage plasmatique en cas de traitement de plus de 48h) – (Tableau XXVIII).

6. Fosfomycine

La fosfomycine doit toujours être utilisée en association, en raison du risque de sélection de mutants résistants. Malgré des cas de succès cliniques avec la fosfomycine, des émergences de résistance sous traitement ont également été décrits, limitant l'intérêt de la fosfomycine [69]. Une synergie *in vitro* peut être observée avec les carbapénèmes ou la tigécycline, et non avec la colistine (Tableau XXVIII). La fosfomycine peut être utilisée par voie orale, sous forme de fosfomycine-trométamol, dans le traitement des infections urinaires basses

Tableau XXVIII.: Synergie *in vitro* entre les molécules efficaces *in vivo* sur des EPC [70]

	Amino-glycosides	Colistine	Fosfomycine	Tigécycline	Carbapénème efficace <i>in vitro</i>
Aminoglycosides		Non	Oui	ND	Oui
Colistine	Non		Oui	Oui	Oui
Fosfomycine	Oui	Oui		Oui	Oui
Tigécycline	ND	Oui	Oui		Non
Carbapénème efficace <i>in vitro</i>	Oui	Oui	Oui	Non	

ND : données non disponibles.

CONCLUSION

Notre étude a permis de réaliser une description du profil épidémiologique et de la résistance des entérobactéries productrices de carbapénèmase au laboratoire de microbiologie de l'Hôpital Ibn Tofail de Marrakech entre Janvier 2011 et Décembre 2015.

D'après les résultats de notre étude et les données de la littérature, il apparaît clairement que les EPC prennent une place de plus en plus importante parmi les bactéries multirésistantes. Cette étude a permis de noter une fréquence croissante des ECP de 2011 à 2015. Leurs niveaux de co-résistances aux antibiotiques sont élevés. Devant cette situation alarmante et vu le risque accru d'impasse thérapeutique engendré par ces souches multirésistantes, et afin de limiter l'émergence de ces EPC, elle nous impose de réduire de façon massive nos prescriptions d'antibiotiques, de mettre en place les outils de surveillance permettant de suivre les évolutions de ces résistances afin d'adapter au plus vite nos stratégies diagnostiques et thérapeutiques.

Le laboratoire de microbiologie joue un rôle dans la détection des souches résistantes en utilisant les tests phénotypiques préconisés par les sociétés savantes.

ANNEXES

Annexes I

Fiche d'exploitation N°

• Identification du patient :

• Date du prélèvement : .../...../201...

• Sexe du patient :

☐ Féminin

☐ Masculin

• Service d'origine :

☐ Médecine

☐ Chirurgie

☐ Réanimation

Préciser :.....

• Nature du prélèvement :

☐ Pus

☐ ECBU

☐ Cathéters

☐ Hémocultures

☐ Prélèvements respiratoires

☐ Liquide céphalo-rachidien

☐ liquide d'ascite

☐ Autres :.....

Espèce d'entérobactéries :

E.coli ☐ *O klebsiella pneumoniae*

☐ *O Enterobacter Cloacae*

☐ *O Enterobacter aerogenes*

☐ *O Proteus mirabilis*

☐ *O Citrobacter freundii*

☐ *O Serratia marcescens*

☐ *O Proteus vulgaris*

☐ *O Morganella morganii*

Profil de résistance (antibiogramme) des entérobactéries:

Ampicilline : AMP

☐ Sensible

☐ Intermédiaire

☐ Résistant

Amoxicilline

☐ Sensible

☐ Intermédiaire

☐ Résistant

Ticarcilline : TIC

☐ Sensible

☐ Intermédiaire

☐ Résistant

Pipéracilline : PIP

☐ Sensible

☐ Intermédiaire

☐ Résistant

Mécatilline : Mec

☐ Sensible

☐ Intermédiaire

☐ Résistant

Amoxicilline acide clavulanique

☐ Sensible

☐ Intermédiaire

☐ Résistant

Ticarcilline Acide-Clavulanique : TCC

☐ Sensible

☐ Intermédiaire

☐ Résistant

Pipéracilline-Tazobactam TZP

☐ Sensible

☐ Intermédiaire

☐ Résistant

Aztréonam :AZT

☐ Sensible

☐ Intermédiaire

☐ Résistant

Céfalotine(C1G) KF

☐ Sensible

☐ Intermédiaire

☐ Résistant

Céfoxitine(C2G) FOX

☐ Sensible

☐ Intermédiaire

☐ Résistant

Ceftriaxone (C3G) CRO

☐ Sensible

☐ Intermédiaire

☐ Résistant

Céfotaxime

☐ Sensible

☐ Intermédiaire

☐ Résistant

Ceftazidime

☐ Sensible

☐ Intermédiaire

☐ Résistant

Céfépime

☐ Sensible

☐ Intermédiaire

☐ Résistant

Imipénème	☐ Sensible	☐ Intermédiaire	☐ Résistant
Ertapénème	☐ Sensible	☐ Intermédiaire	☐ Résistant
Gentamicine	☐ Sensible	☐ Intermédiaire	☐ Résistant
Tobramycine (TM)	☐ Sensible	☐ Intermédiaire	☐ Résistant
Amikacine (AN)	☐ Sensible	☐ Intermédiaire	☐ Résistant
Nétilmicine	☐ Sensible	☐ Intermédiaire	☐ Résistant
Ciprofloxacine (CIP)	☐ Sensible	☐ Intermédiaire	☐ Résistant
Tétracycline (TET)	☐ Sensible	☐ Intermédiaire	☐ Résistant
Cotrimoxazole (SXT)	☐ Sensible	☐ Intermédiaire	☐ Résistant
Colistine (CS)	☐ Sensible	☐ Intermédiaire	☐ Résistant

RÉSUMÉS

Résumé

Les entérobactéries productrices de carbapénémase émergent actuellement au niveau mondial. Ces infections sont associées à une morbi-mortalité et des coûts élevés et posent des problèmes majeurs de traitement du fait d'un nombre limité d'alternatives thérapeutiques.

L'objectif de cette étude rétrospective est de suivre l'évolution du profil épidémiologique des entérobactéries productrices de carbapénémase sur une durée de 5 ans de 2011 à 2015 et d'évaluer leur niveau de résistance aux différents antibiotiques à partir des prélèvements à visée diagnostique réalisés dans l'hôpital Ibn Tofail de Marrakech. La résistance aux antibiotiques a été réalisée par l'antibiogramme classique dans un milieu gélosé puis confirmée par un test de hodge modifié et un test de criblage .

Notre étude a montré que, sur un total de 2130 souches d'entérobactéries, 100 sont productrices de carbapénémase soit une prévalence globale de 5% dont *K.pneumoniae* représente 37% suivi d'*E.coliace* 29%. L'ECBU représente le principal réservoir avec un taux de 36% suivi de pus (23%). Ces EPC sont isolées principalement dans le service de la réanimation avec une prévalence de 41%. L'amikacine garde encore une meilleure activité (67%) cependant toutes les souches ont gardé une sensibilité à la colistine .

A la lumière de ces résultats ,il apparait qu'il est nécessaire de poursuivre et de renforcer les efforts de mise en place de mesures pour la prévention de la diffusion des bactéries multi résistantes dans les différentes unités de soin hospitaliers et extrahospitaliers.

Abstract

Enterobacteria producing carbapenemase are emerging globally. These infections are associated with morbidity and mortality and high costs and cause major issues of treatment due to a limited number of therapeutic alternatives.

The objective of this retrospective study is to follow the evolution of the epidemiological profile of Enterobacteria producing carbapenemase over a period of 5 years from 2011 to 2015, and to evaluate their level of resistance to different antibiotics from diagnostic samples taken at Ibn Tofail Hospital in Marrakech. Antibiotic resistance was realized by conventional agaricogram in agar medium, and confirmed by a modified hodge test and a screening test.

Our study has shown that from a total of 2130 enterobacteria strains, 100 are carbapenemase producing a global prevalence of 5% of which *K. pneumoniae* represents 37% followed by *E. cloacae* 29%. The ECBU represents the main reservoir with a rate of 36% followed by pus (23%). These EPCs are isolated mainly in the intensive care unit with a prevalence of 41%. Amikacin still has better activity (67%), however, all strains remained sensitive to colistin.

In the light of these results, it appears that it is necessary to continue and strengthen efforts to implement measures to prevent the spread of multi-resistant bacteria in the various hospital and outside hospital care units.

ملخص

تنتشر البكتيريا المعوية المنتجة للكاربينيماز عالميا. ترتبط هذه الالتهابات بارتفاع معدل الاعتلال والوفيات وارتفاع تكاليف العلاج و، تظهر مشاكل كبيرة في العلاج بسبب العدد المحدود من البدائل العلاجية.

الهدف من هذه الدراسة بأثر رجعي هو متابعة تطور المظهر الوبائي للبكتيريا المعوية المنتجة للكاربينيماز المأخوذة من مختلف العينات التشخيصية على مدى 5 سنوات من 2011 إلى 2015 في مستشفى ابن طفيل في مراكش . وأيضا تقييم مستوى مقاومتها للمضادات الحيوية . ثم إجراء دراسة المقاومة بواسطة اختبار الحساسية في وسط أغار و التأكيد منها باختبار الهودج و الفرز .

أظهرت دراستنا أنه من بين مجموع 2130 بكتيريا معوية معزولة، 100 منها منتجة للكاربينيماز أي بمعدل إنتشار 5 % حيث تمثل الكلبسيلل الرئوية 37 % تليها الأمعائية المذرقية بنسبة إنتشار 29 % . يمثل الفحص الخلوي للبول الخزان الرئيسي بنسبة 36 % تليها القيح 23 % . أغلبية هذه السلالات المنتجة للكاربينيماز مصدرها وحدة الإنعاش بمعدل 41% . الأميكاسين لا يزال لديه نشاط أفضل 67% ومع ذلك، ظلت جميع السلالات حساسة للكوليستين .

في ضوء هذه النتائج ، يبدو أنه من الضروري مواصلة وتعزيز الجهود لتنفيذ تدابير لمنع انتشار البكتيريا المقاومة للأدوية المتعددة في مختلف وحدات الرعاية داخل المستشفيات وخارجها .

BIBLIOGRAPHIE

1. **Levy SB, O'Brien TF.**
Antimicrobial resistance alerts and implications. Clin Infect Dis 2005;41:S219–20.
2. **American Society For Microbiology.**
Antibiotic resistance: an ecological perspective on an old problem; 2009.
<http://www.asm.org/>
3. **Livermore DM.**
Has the era of untreatable infections arrived. J Antimicrob Chemother 2009;64(Suppl 1):i29–36.
4. **Organisation mondiale de la santé.**
La résistance aux antibiotiques; 2014. Disponible sur <http://www.euro.who.int/fr/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/antibiotic-resistance>
5. **Nordmann P.**
Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: overview of a major public health challenge. Med Mal Infect 2014;44:51–6
6. **Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, et al.**
Clinical epidemiology of the global expansion of Klebsiella pneumoniae carbapenemases. Lancet Infect Dis 2013;13:785–96.
7. **Martinez-Martinez L. Extended-spectrum beta-lactamases and the**
Permeability barrier. Clin Microbiol Infect 2008;14:82–
8. **Nordmann P, Cuzon G, Naas T.**
The real threat of Klebsiella pneumonia carbapenemase producing bacteria. Lancet Infect Dis 2009;9:228–36.
9. **Poirel L, Pitout JD, Nordmann P.**
Carbapenemases: molecular diversity and clinical consequences. Future Microbiol 2007;2:501–12.
10. **Société française de microbiologie**
(SFM. Comité de l'antibiogramme de la société
française de microbiologie – European Committee on antimicrobial susceptibility testing (CASFM/EUCAST) – Recommandations 2018 – V.2.0 Septembre

11. **Joly B, Reynaud A ;**
Entérobactéries : systématique et méthodes de diagnostic, *Edition Techniques et Documentation* 2007 ; pages 3–182.
12. **Cours de bactériologie,**
service de bactériologie université pierre et marie curie faculté de médecine 2002–2003.
13. **Decoster A ;**
Entérobactéries, *FLM* 2005 ; pages 1–16.
Sur le lien <http://anne.decoster.free.fr/btelechar/bpoly/enteroba05.pdf>.
14. **Morice V ;**
Chapitre 7 – Entérobactéries et autres bacilles à Gram négatif non exigeants 2003. Sur le lien :<http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/bacterio/POLY.Chp.7.html>.
15. **Avril J L, Dabernat H, Denis F, Monteil H ;**
Bactériologie clinique 3ème édition,
Ellipses édition marketing S.A Paris 2000 ; pages 171–229.
16. **Avril J–L, Dabernat H, Denis F, Monteil H.**
Bactériologie clinique. 2000. 602 p.
17. **Morice V.**
Chapitre 7 – Entérobactéries et autres bacilles à Gram négatif non exigeants [Internet]. 2003. Available from:
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/bacterio/POLY.Chp.7.html>
18. **Larpent JP.**
Introduction à la nouvelle classification bactérienne. Les principaux groupes bactériens. TEC & DOC. 2000. 280 p.
19. **jean freney .**
précis de bacteriologie clinique,enterobacteriaceae généralités P 982
20. **François D bacteriologie médicale ,**
techniques usuelles chapitre 34 pg 323
21. **Cours de bactériologie de troisième année pharmacie faculté de médecine et de pharmacie 2012–2013.**

22. **Cattoir V ;**
cours de bactériologie DCEM1, les bacilles à gram négatifs faculté de médecine de Créteil 2005.
23. **Meziani M ;**
Contribution du diagnostic biochimique bactérien dans l'établissement des parentés phylogénétiques : Cas des entérobactéries et *Pseudomonas*, Université Mentouri Constantine, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie année 2012 ; pages5-6.
24. **Decoster A.**
Entérobactéries [Internet]. FLM. 2005. p. 1-16. Available from:
<http://anne.decoستر.free.fr/btelechar/bpoly/enteroba05.pdf>
25. **Nauciel C.**
Bactériologie médicale. 2001. 275 p.
26. **Decoster A.**
Entérobactéries [Internet]. FLM. 2005. p. 1-16. Available from:
<http://anne.decoستر.free.fr/btelechar/bpoly/enteroba05.pdf>
27. **Freney J, Girardo P, Freydière A M, Renaud F N R ;**
Entérobactéries *biologie Clinique* 2006 ; pages 1-2.
28. **Philippon A.**
Entérobactéries bêtalactamines. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Biologie clinique, 90-05-0145, 2008.
29. **Archibald L, Phillips L, Monnet D, McGowan JE, Tenover F, Gaynes R.**
Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: increasing importance of the intensive care unit. Clin Infect Dis. 1997;24(2):211-5.
30. **Cavallo J-D, Fabre R, Jehl F, Rapp C, Garraabé E.**
Bêtalactamines. EMC – Mal Infect. 2004;1(3):129-202.
31. **BERCHE.P**
bactériologie :bactéries des infections humaines p 578
32. **François J .**
de l'antibiogramme à la prescription

33. **Philippon A.**
Résistance bactérienne : définitions, mécanismes, évolution. EMC – Mal Infect. Janv 2008;5(3):1- 13.
34. **Philippon A, Arlet G.**
Les bêta-lactamases chez les bacilles à Gram-négatif : que de nouveautés en 15 ans ! Antibiotiques. janv 2005;7.
35. **Ambler RP.**
The structure of beta-lactamases. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 16 mai 1980;289(1036):321- 31.
36. **Philippon A, Arlet G.**
Entérobactéries et bêta-lactamines : phénotypes de résistance naturelle. 3 avr 2012;
37. **Gauzit R, Gutmann L, Brun-Buisson C, Jarlier V, Fantin B.**
Recommandations de bon usage des carbapénèmes. Antibiotiques. déc 2010;12(4):183- 9.
38. **N. Grall, A. Andremont, L.**
Armand-Lefèvre, Résistance aux carbapénèmes : vers une nouvelle impasse ? Journal des Anti-infectieux (2011) 13, 87—102,
39. **Wolff M, Joly-Guillou M-L, Pajot O.**
Le point sur les carbapénèmes. avr 2008
40. **R.Gauzit et al.**
Utilisation des carbapénèmes dans les établissements de santé en 2011 – Journées Nationales d'Infectiologie – Tours. SPILF, ONERBA; 2012.
41. **Grall N, Muller-Serieys C.**
Carbapénèmes. EMC – Mal Infect. févr 2013 ; 10(1)
42. **P. Nordmann, A. Carrer,**
Les carbapénémases des entérobactéries , Archives de Pédiatrie 2010;17:S154-S162
43. **Lepelletier D, et al.**
Maîtrise de la diffusion des entérobactéries productrices de carbapénémases : épidémiologie, stratégies de prévention et enjeux. Rev Med Interne (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2014.12.006>

44. **Landman D, Bratu S, Quale J.**
Contribution of OmpK36 to carbapenem susceptibility in KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Med Microbiol.* oct 2009;58(Pt 10):1303- 8.
45. **Dortet L, Poirel L, Nordmann P.**
Epidémiologie, détection et identification des entérobactéries productrices de carbapénémases. *Feuill Biol.* 2013;312.
46. **Oueslati S, Nordmann P, Poirel L.**
Heterogeneous hydrolytic features for OXA-48-like β -lactamases. *J Antimicrob Chemother.* avr 2015;70(4):1059- 63.
47. **Nordmann P, Cuzon G, Naas T.**
The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis.* avr 2009;9(4):228- 36.
48. **Diene SM, Rolain J-M.**
Carbapenemase genes and genetic platforms in Gram-negative bacilli: Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* and *Acinetobacter* species. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* sept 2014;20(9):831- 8.
49. **Herve Boutal.**
Développement et validation de tests de détection rapide de la résistance aux antibiotiques. Immunologie. Université Paris-Saclay, 2017. Français. <NNT : 2017SACLS499>. <tel-01715103>
50. **AISSA N. Bactéries hautement résistantes émergentes « BHRe »**
– Comment les dépister ? 23èmes journées régionales d'hygiène et de lutte contre les infections nosocomiales; 2015.
51. **Decousser J-W, Poirel L, Nordmann P.**
Recent advances in biochemical and molecular diagnostics for the rapid detection of antibiotic-resistant Enterobacteriaceae : a focus on β -lactam resistance. *Expert Rev Mol Diagn.* 3 avr 2017;17(4):327- 50.
52. **Nordmann P, Poirel L.**
Résistances aux antibiotiques émergentes et importantes chez les bactéries Gram négatif: épidémiologie, aspects théoriques et détection. *Mal Infect.* 2014;427(16):902-907.

53. **Pires J, Novais Â, Peixe L.**
Blue–Carba, an Easy Biochemical Test for Detection of Diverse Carbapenemase Producers Directly from Bacterial Cultures. J Clin Microbiol. déc 2013;51(12):4281- 3.
54. **Aurélie LECOUR,**
DETECTION DES CARBAPENEMASES CHEZ LES ENTEROBACTERIES,Toulouse 2017
55. **Noël A, Huang T–D, Berhin C, Hoebeke M, Bouchahrouf W, Yunus S, et al.**
Comparative Evaluation of Four Phenotypic Tests for Detection of Carbapenemase–Producing Gram–Negative Bacteria. J Clin Microbiol. 2 janv 2017;55(2):510- 8.
56. **van der Zwaluw K, de Haan A, Pluister GN, Bootsma HJ, de Neeling AJ, Schouls LM.**
The Carbapenem Inactivation Method (CIM), a Simple and Low–Cost Alternative for the Carba NP Test to Assess Phenotypic Carbapenemase Activity in Gram–Negative Rods. Rohde H, éditeur. PLOS ONE. 23 mars 2015;10(3):e0123690.
57. **Eigner U., et al.**
Comparison of the Check–Direct CPE real–time PCR kit to selective agar media for the detection of Carbapenemases in Enterobacteriaceae. ECCMID; 2015.
58. **Riethmuller J.**
La résistance des entérobactéries aux carbapénèmes. Etude prospective aux Hôpitaux Civils de Colmar du dépistage avec un milieu sélectif et intérêt de la spectrométrie de masse MALDI–TOF pour le criblage [Mémoire du DES de biologie médicale]. Université de Strasbourg; 2013.
59. **EL Mahi F, Zouhdi M.**
Profil Épidémiologique Des Entérobactéries Productrices De Carbapénèmases Diagnostiquées Au Laboratoire De Microbiologie Du Chu De Rabat. Université Mohammed V– Souissi; 2013.
60. **Akel Z, Zouhdi M.**
Profil Épidémiologique Des Entérobactéries Productrices De Carbapénèmases Au Laboratoire De Microbiologie Du Chu Ibn Sina Rabat. Université Mohammed V2014.
61. **Ajdakar S, Arsalane L.**
Les entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre élargi (BLSE) : Profil épidémiologique actuel et conséquences.Marrakech 2015.

62. **Jans B, Glupczynski Y, Denis O.**
Surveillance des bactéries résistantes aux antibiotiques dans les hôpitaux belges: Rapport annuel 2013. Santé publique Surveill | Décembre 2014 | Bruxelles, Belgique. 2014;
63. **Lagha N, Abdelouahid DA, Hassaine H.**
Etude de la résistance aux antibiotiques des entérobactéries productrices de β lactamases à spectre étendu (BLSE) isolées de l'hôpital de Laghouat. Université Abou Bekr Belkaïd Tlemcen; 2015.
64. **Carrër A, Poirel L, Yilmaz M, Akan OA, Feriha C, Cuzon G, et al.**
Spread of OXA-48-encoding plasmid in Turkey and beyond. Antimicrob Agents Chemother. 2010 Mar;54(3):1369-73.
65. **Cuzon G, Naas T, Lesenne A, et al.**
Plasmid-mediated carbapenemhydrolysing OXA-48 beta-lactamase in Klebsiella pneumonia from Tunisia. Int J Antimicrob Agents 2010; 36:91-3
66. **Poirel L, Abdelaziz MO, Bernabeu S, Nordmann P.**
Occurrence of OXA-48 and VIM-1 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Egypt. Int J Antimicrob Agents. 2013 Jan; 41(1):90-1.
67. **Aktas Z, Kayacan CB, Schneider I, et al.**
Carbapenem- hydrolyzing oxacillinase OXA-48, persists in Istanbul, Turkey. Chemother 2008; 54:101-6.
68. **Larouci M et Benbounegab Z, TOUATI A,**
Prévalence des souches d'entérobactéries productrices de carbapénémases isolées des infections communautaires et nosocomiales dans l'ouest algérien ,Algerie 2017
69. **Rui, Z., Dehua, L., Hua, N., Yue, F., Yunmin, X., Jianhua, L., & Xueshan, X. (2016).**
Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in Yunnan Province, China. Japanese journal of infectious diseases, 69 , 528-530.
70. **Thaden, J. T., Lewis, S. S., Hazen, K. C., Huslage, K., Fowler, V. G., Moehring, R. W., ... & Anderson, D. J. (2014).**
Rising rates of carbapenemresistant enterobacteriaceae in community hospitals: a mixed-methods review of epidemiology and microbiology practices in a network of community hospitals in the southeastern United States. Infection Control & Hospital Epidemiology, 35 , 978-983.

71. **Nordmann P, Naas T, Poirel L.**
Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis.* oct 2011;17(10):1791- 8.
72. **Nordmann P, Poirel L.**
The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among Enterobacteriaceae worldwide. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* Sept 2014;20(9):821- 30.
73. **Anne-Marie Holman.**
Étude épidémiologique des entérobactéries productrices de carbapénémase à La Réunion de 2010 à 2015. Médecine humaine et pathologie. 2016.
74. **Hélène C, Rachel C, Clément L ,**
L'infection à entérobactéries productrices de carbapénémase, CHU Angers
75. **Yahyaoui G, Mahmoud M,**
LES ENTEROBACTERIES PRODUCTRICES DE CARBAPENEMASES :ETUDE PROSPECTIVE , Fes 2013
76. **Shibl A, Al-Agamy M , Memish Z, Senok A, Abdul Khader S, Assiri A ;**
The emergence of OXA-48- and NDM-1-positive *Klebsiella pneumoniae* in Riyadh, Saudi Arabia, *International Journal of Infectious Diseases* 17 (2013) page :e1 130- e1 133.
77. **B. Jans, B. Catry, Y.**
Glupczynski Surveillance microbiologique et épidémiologique des Entérobactéries productrices de carbapénémases en Belgique janvier 2012 –juin 2014
78. **Razazi K, Brun-Buisson C ;**
Désescalade de l'antibiothérapie en réanimation, *Volume 23, Issue 3 May 2014* ; pages 278-283 <http://link.springer.com/article/10.1007/s13546-014-0865-1>
79. **Lefort A, Nicolas-Chanoine M ;**
Les entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (BLSE) et les céphalosporines de troisième génération en 2012, *Journal des Anti-infectieux* 14 (2012) ; pages 51-57.
80. **https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2375_prevention_controle_entereobacteries_carbapenemases.pdf**

81. **BEN HELAL ET AL.**
Occurrence and Characterization of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in a Tunisian Hospital.tunesie 2016
82. **Valérie PONTIÈS,**
Épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) en France, de 2004 à 2015
83. **Laurent D ,**
Entérobactéries productrices de carbapénémases : Etat des lieux national et nouveautés épidémiologiques, MCU-PH Hôpital de Bicêtre 2018
84. **Nancy M, Mario M, Rossana F, Myrian F ;**
Enterobacterias resistentes a Carbapenemes por producción de KPC, aisladas en hospitales de Asunción y Departamento Central Rev, *Salud Pública Parag. Vol. 3 N° 1* (2013) ; pages 30–35.
85. **Jesús Oteo,**
Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in Spain in 2012
86. **Dortet L, Bréhard L, Cuzon G, Poirel L, Nordmann P ;**
Strategy for Rapid detection of Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae* *Antimicrobial Agents and Chemotherapy Volume 58 Number 4*, April 2014.
87. **Jans B, Huang T-D D, Bogaerts P, Catry B, Glupczynski Y ;**
Carbapenemaseproducing *Enterobacteriaceae* in Belgium, Surveillance data institut scientifique de santé publique January 2012–June 2013
88. **Schwaber, M.J., and Y. Carmeli. 2008.**
Carbapenemresistant Enterobacteriaceae: a potential threat. JAMA 300:
89. **Zahara JR, Lesprit P ;**
Gestion de l'endémie des bactéries multirésistantes, *médecine et maladies infectieuses* 44(2014) ; pages 405–411.
90. **D. Lepelletier, P. Berthelot, S. Fournier, V. Jarlier, B. Grandbastien,**
Bactéries multi- et hautement résistantes aux antibiotiques : stratégies et enjeuxEMC – Biologie médicale 2014;9(1):1–10 [Article 90–05–0075].

91. **Prévention de la transmission croisée :**
précautions complémentaires contact société française d'hygiène hospitalière Volume XVII – n°2 –Avril 2009.
92. **R.Gauzit, et al.**
« Alternative aux carbapénèmes » – 11e journée des référents en antibiothérapie. SPILF;2016.
93. **Prévention de la transmission croisée des Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergents (BHRe),**
Haut Conseil de la santé publique Juillet 2013.
94. **Cattoir V.**
Traitement des infections dues à entérobactéries productrices de carbapénémases. J Anti- Infect. sept 2014;16(3):99- 105.
95. **T.Ferry, et al.**
Traitement systémique des infections à bacilles gram négatif producteurs de carbapénémases. La Lettre de l'infectiologue. août 2013;
96. **Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA, Kilayko MC, Sandovsky G, Sordillo E, et al.**
Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens. Antimicrob Agents Chemother. avr 2012;56(4):2108- 13.
97. **Dortet L, et al.**
Investigation of NDM-1 producing *Morganella morganii* outbreak using Whole Genome Sequencing. 26th ECCMID; 2016 avr; Amsterdam, France.
98. **Giamarellou H, Galani L, Baziaka F, Karaiskos I.**
Effectiveness of a Double-Carbapenem Regimen for Infections in Humans Due to Carbapenemase-Producing Pandrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother. mai 2013;57(5):2388- 90.
99. **Wiskirchen DE, Nordmann P, Crandon JL, Nicolau DP.**
Efficacy of Humanized Carbapenem and Ceftazidime Regimens against Enterobacteriaceae Producing OXA-48 Carbapenemase in a Murine Infection Model. Antimicrob Agents Chemother. mars 2014;58(3):1678- 83.

100. **Livermore DM, Warner M, Mushtaq S, Doumith M, Zhang J, Woodford N.**
What remains against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae? Evaluation of chloramphenicol, ciprofloxacin, colistin, fosfomycin, minocycline, nitrofurantoin, temocillin and tigecycline. *Int J Antimicrob Agents*. 1 mai 2011;37(5):415- 9.
101. **Falagas ME, Kasiakou SK.**
Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 mai 2005;40(9):1333- 41.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنى، وأكون أخا لكل زميل في المهنة

الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلايتي، نقيّة مما يُشِينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

الصورة الوبائية للأمعائيات متعددة المقاومة المنتجة للكاربابينيما ز في مستشفى ابن طفيل

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2019/07/01

من طرف

السيدة سكيمة تيدرارين

المزودة في 03 غشت 1991 بأغدير

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

الإمعائيات - مقاومة المضادات الحيوية - الكاربابينيماز

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام {

س. زهير

أستاذ في علم البكتيريا و الفيروسات

ك. زحلان

أستاذة في علم البكتيريا و الفيروسات

م. خلوقي

أستاذ في طب التخدير و الإنعاش

ع. بوخيرة

أستاذ في الكيمياء الحيوية و علم التسممات

ل. أرسلان

أستاذة في علم البكتيريا و الفيروسات

السيد

السيدة

السيد

السيد

السيدة