

**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-**

ANNÉE: 2013

THESE N°: 95

**PROFIL ÉPIDÉMIOLOGIQUE DES ENTÉROBACTÉRIES
PRODUCTRICES DE CARBAPÉNÈMASES DIAGNOSTIQUÉES AU
LABORATOIRE DE MICROBIOLOGIE DU CHU DE RABAT
THESE**

Présentée et soutenue publiquement le:.....

PAR

Mlle Fadoua EL MAHI

Née le 28 Janvier 1989 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLÉS : Entérobactéries- Carbapénèmes- Résistance bactérienne-
Carbapénémase

MEMBRES DE JURY

Mr. A. EL GAOUZI

Professeur de pédiatrie

PRESIDENT

Mr.M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

RAPPORTEUR

Mme. S.ELHAMZAOUI

Professeur de Microbiologie

Mr.H. ISMAILI

Professeur d'anesthésie-Réanimation

JUGES

Mr.E. TLIGUI

Professeur de parasitologie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 32

صَبَّحَهُ بِرَبِّهِ الْعَظِيمِ

Décembre 1984

Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima
Pr. BENSALD Younes
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa Neurologie
Pr. IRAQI Ghali

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale

Pneumo-phtisiologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed
Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENABDELLAH Chahrazad
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine Gynécologie
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. AGNAOU Lahcen
Pr. BENCHERIFA Fatiha
Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid

Ophtalmologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie

Pr. EL IDRISSE Lamghari Abdennaceur
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. BEDDOUCHE Amqrane*
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSE KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. FERHATI Driss
Pr. HASSOUNI Fadil

Médecine Interne
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. IBRAHIMY Wafaa
Pr. MANSOURI Aziz
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. MOULINE Soumaya
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN AMAR Abdesselem
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. DERRAZ Said
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. NAZI M'barek*
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENCHERIF My Zahid
Pr. BENJELLOUN DakhamaBadr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHAOUI Zineb
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. EL OTMANY Azzedine
Pr. HAMMANI Lahcen
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. BENCHEKROUN Nabiha
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL IDGHIRI Hassan
Pr. EL KHADER Khalid

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie

Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi

Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BELMEKKI Mohammed
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BENYOUSSEF Khalil
Pr. BERRADA Rachid
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUHOUCHE Rachida
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. CHELLAOUI Mounia
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL MOUSSAIF Hamid
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. GOURINDA Hassan
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Cardiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie

Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL BARNOUSSI Leila
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. EL MANSARI Omar*
Pr. ES-SADEL Abdelhamid
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HADDOUR Leila
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. ISMAEL Farid
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie

Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOUE Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KARMANE Abdelouahed
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. SASSENOU ISMAIL*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie

Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENHARBIT Mohamed
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. KARIM Abdelouahed
Pr. KENDOUCI Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
Pr. ZERAIDI Najja

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
425. Pr. AKJOUJ Said*
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
428. Pr. BENCHEIKH Razika
429. Pr. BIYI Abdelhamid*
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
432. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
434. Pr. DOGHMI Nawal
435. Pr. ESSAMRI Wafaa
436. Pr. FELLAT Ibtissam
437. Pr. FAROUDY Mamoun
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
439. Pr. HARMOUCHE Hicham
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
442. Pr. JROUNDI Laila
443. Pr. KARMOUNI Tariq

Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie

444. Pr. KILI Amina
445. Pr. KISRA Hassan
446. Pr. KISRA Mounir
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
450. Pr. MANSOURI Hamid*
452. Pr. OUANASS Abderrazzak
453. Pr. SAFI Soumaya*
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
456. Pr. SOUALHI Mouna
457. Pr. TELLAL Saida*
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZIANE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhousain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie

Pr. MASRAR Azlarab
460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
491. Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ezzohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Hématologie
Anesthésier réanimation
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

PROFESSEURS AGREGES :

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique

Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KADI Said *
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. ZOUHAIR Said*

Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Traumatologie orthopédique
Pédiatrie
Microbiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie
Microbiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. CHERRADI Ghizlan
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Cardiologie
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie

Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Traumatologie Orthopédie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. Abdelouahed AMRANI
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. Ahmed JAHID
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Drissi*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. Mouna EL ALAOUI MHAMDI
Pr. Mounir ER-RAJI
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Chirurgie Pédiatrique
Cardiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUAZZANI LallaChadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biotechnologie
Biologie
Chimie Organique
Biochimie
Pharmacognosie
Pharmacologie

Pr. ZELLOU Amina

Chimie Organique

Enseignants Militaires

Dédicaces

Je dédie cette thèse

A mes parents,

C'est à vous que ce travail est dédié.

Le jour tant attendu est enfin arrivé.

Aucun mot aussi expressif qu'il soit ne saurait remercier à sa juste valeur l'être qui a consacré sa vie à parfaire mon éducation avec un dévouement sans égal associé à beaucoup de sacrifices.

Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle.

Que ce travail puisse encore vous honorer et faire votre fierté.

Je prie Dieu qu'il vous protège, qu'il vous garde, vous donne la santé et vous accorde

Longévité.

Je vous aime beaucoup !

Je dédie cette thèse à la mémoire de Mima

Le destin n'a pas voulu qu'on partage ces moments de joie ensemble, mais là où tu es soit fière du fruit de ta bienveillance et ta douceur, et la seule chose qui reste est de prier sans cesse pour toi afin que tu reposes en paix tout en espérant de nous retrouver un jour au paradis.

Tu resteras toujours dans mon cœur !

A mes très chers Jihane, Oussama et Hamza,

Mes adorables,

Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour que j'éprouve envers vous.

A Hicham,

*Parce que tu es ma source inépuisable de bonheur et de motivation.
J'aimerai partager ce bonheur avec toi au quotidien.*

A Asmae,

*Merci pour l'amitié sincère que tu me portes depuis des années.
Avec toute mon amitié.*

A ma grande famille

*Votre amour et vos encouragements ont été pour moi d'un grand
réconfort.*

*J'espère que vous trouverez dans ce travail l'expression de mes
sentiments les plus chaleureux,*

A MES AMIS de toujours,

*Pour tous les bons moments passés ensemble, et pour tous ceux à
venir.*

Avec toute mon affection.

Remerciements

À notre maître et président de thèse

Monsieur. A. EL GAOUZI

Professeur de pédiatrie

Honorable maître,

*Nous nous réjouissons de vous avoir comme président pour ce travail malgré
vos multiples occupations.*

*Permettez-nous de vous remercier pour ce grand honneur que vous nous
faites en acceptant de présider ce jury.*

À notre maître et rapporteur de thèse

Monsieur M.ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Honorable maître,

Vous m'avez fait le grand honneur d'accepter de me diriger dans ce travail,

*Vous m'avez toujours réservé un bon accueil, malgré vos obligations
professionnelles.*

Votre compétence et votre sens du devoir méritent toute admiration.

*Je saisis cette occasion pour vous exprimer ma profonde gratitude
tout en vous témoignant mon respect.*

À notre Maître et membre du jury

Madame, S. El Hamzaoui

Chère maître,

Vous avez accepté avec une grande amabilité de siéger dans ce jury.

*Cet honneur nous touche infiniment, recevez ici chère maître, l'expression de
nos sentiments de profonde gratitude.*

*Nous vous remercions aussi pour la gentillesse et la spontanéité avec
lesquelles vous avez bien voulu siéger dans ce jury.*

Puisse ce travail vous témoigner de nos sincères remerciements.

A notre Maître et membre du jury

Monsieur H. ISMAILI

Professeur d'Anesthésie- Réanimation

Honorable maître,

Permettez-nous de vous remercier pour cet honneur que vous nous faites, malgré vos multiples occupations.

Nous vous remercions aussi pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu siéger dans ce jury.

Veillez accepter, l'assurance de notre estime et de notre profond respect.

A notre Maître et membre du jury

Monsieur E. TLIGUI

Professeur de parasitologie

Honorable maître,

Nous sommes très honorés de vous compter parmi le jury de notre thèse.

*Nous vous remercions aussi pour la gentillesse et la spontanéité avec
lesquelles vous avez bien voulu siéger dans ce jury.*

*Veillez trouver dans cet ouvrage le témoignage de
notre profonde reconnaissance et respect.*

A notre maître : Pr. SOULY Karim

Professeur assistant de microbiologie

Je vous suis infiniment reconnaissante pour

Votre investissement dans ce travail et Pour la confiance que

Vous m'avez témoigné en me donnant ce sujet de thèse.

*Votre amabilité, votre compétence, votre pragmatisme et surtout vos
qualités humaines m'ont beaucoup marquée.*

Vous m'avez toujours réservé un meilleur accueil

Malgré vos obligations professionnelles.

*Je suis très heureuse de pouvoir exprimer ma profonde gratitude pour les
efforts que vous avez déployés, afin que ce travail puisse aboutir.*

Pour tous ce que vous m'avez enseignés,

Veillez recevoir, cher maître, l'expression de ma profonde considération.

Puisse Notre Seigneur Dieu vous le rendre autant !

*Liste des
Abréviations, Figures et
Tableaux*

LISTE DES ABREVIATIONS

ABPA	acide aminophénylboronique
AMC	Amoxicilline -Acide Clavulanique
AN	Amikacine
BCP	pourpre de bromocrésol
BLSE	Bêta-lactamase à spectre élargi
C1G	Céphalosporine de Première Génération
C2G	Céphalosporine de Deuxième Génération
C3G	Céphalosporine de Troisième Génération
C4G	Céphalosporine de Quatrième Génération
CAZ	Céftazidime
CF	Céphalotine
CFM	Céfixime
CIN	Cefsulodine-Irgasan-Novobiocine
CIP	Ciprofloxacine
CMI	Concentration Minimale Inhibitrice
CRO	Céftriaxone
CA-SFM	Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie
CLED	Cystine Lactose Electrolyte Déficiant
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
CMI	concentration minimale inhibitrice
Citr	Citrate
DHP	dehydropeptidase

DO	Densité Optique
DPA	acide dipicolinique
E-BLSE	Entérobactérie à Bêta-lactamase à spectre élargi
ERV	Entérocoques Résistants à la Vancomycine
<i>E. Coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EDTA	acide éthylène diamine tétra-acétique
EARSS	L'EuropeanAntimicrobialResistance Surveillance Network
EUCAST	European committee on antimicrobial susceptibility testing
EPI	équipements de protection individuelle
EPC	Entérobactéries Productrices de Carbapénèmases
ETP	Ertapénème
FEP	Céfépime
FF	Fosfomycine
FM	Nitrofurantoïne
GES	Guyana Extended-Spectrum Beta-Lactamase
GM	Gentamicine
Gluc	Glucose
HISR	Hôpital Ibn Sina de Rabat
H2S	Thiosulfate
I	Espèce Intermédiaire
IMP	Imipénème
IND	Indole
INVS	Institut National de Veille Sanitaire
KPC	Klebsiella Pneumoniae carbapénémase

Lac	Lactose
LCR	liquide céphalo-rachidien
KPC	Klebsiella Pneumoniae carbapénèmase
MBL	métallo- β -lactamase
Mob	Mobilité
NA	Acide Nalidixique
NDM	New Delhi métallo-bêta-lactamase
NOR	Norfloxacin
NDM	New Delhi métallo-bêta-lactamase
ONPG	Ortho-Nitro-Phényl-Galactopyranoside
OXA	oxacillinase
PCR	Polymerasechainreaction
PDA	Phénylalanine désaminase
PIP	Pipéracilline
PLP	Protéines Liant la Pénicilline
R	Espèce Résistante
S	Espèce Sensible
TIC	Ticarcilline
TIM	Ticarcilline-Acide clavulanique
TM	Tobramicine
TZP	Piperacilline-Tazobactam
VIM	VeronaIntegronencodedMetallo- bêta-lactamase

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Comparaison structurale du carbapénème par apport aux pénicillines et céphalosporines	p. 14
Figure 2	Structure des carbapénème : structure générale	p. 14
Figure 3	Les cycles carbapénèmes	p.15
Figure 4	Représentation schématique de la paroi des bacilles à Gram négatif	p. 18
Figure 5	Mécanismes de résistance chez les bacilles Gram négatifs	p. 23
Figure 6	Classification d'ambler des carbapénémases	p. 25
Figure 7	Antibiogramme par diffusion de souches cliniques de <i>Klebsiella pneumoniae</i> exprimant KPC-2	p. 27
Figure 8	Antibiogramme par diffusion de souches cliniques de <i>Klebsiella pneumoniae</i> exprimant VIM-1	p. 28
Figure 9	Antibiogramme par diffusion de souches cliniques de <i>Klebsiella pneumoniae</i> exprimant OXA-48	p. 29
Figure 10	Test de Hodge modifié pour la détection des carbapénémases.	p. 33
Figure 11	E-test MBL	p. 34
Figure 12	Principe du test de diagnostic rapide, Carba NP test	p. 34
Figure 13	Chaine d'identification par MALDI-TOF	p. 39

Figure 14	Répartition mondiale de carbapénémases de type KPC	p. 40
Figure 15	Répartition mondiale des MBL	p. 42
Figure 16	Répartition mondiale des principaux groupes de carbapénémases OXA	p. 43
Figure 17	Photos prises au Laboratoire de Microbiologie du CHU Ibn Sina Rabat	p. 51
Figure 18	Photo prise au Laboratoire de Microbiologie du CHU Ibn Sina Rabat	p. 52
Figure 19	Photo prise au Laboratoire de Microbiologie du CHU Ibn Sina Rabat	p. 53
Figure 20	Test de Hodge positif chez des souches de <i>Klebsiella pneumoniae</i> productrices d'OXA 48	p. 55
Figure 21	Répartition des Entérobactéries selon les espèces	p. 57
Figure 22	Prévalence des EPC par rapport aux entérobactéries selon les espèces	p. 59
Figure 23	Prévalence des EPC au sein des carbapénémases positives selon les espèces	p. 60
Figure 24	Répartition des EPC selon le sexe	p. 61
Figure 25	Répartition des EPC selon l'âge	p. 62
Figure 26	Répartition des EPC selon l'âge et le sexe	p. 63

Figure 27	Evolution de l'émergence des Entérobactéries productrices de Carbapénémase dans le temps	p. 65
Figure 28	Répartition des Entérobactéries productrices de Carbapénémase selon le service d'origine	p. 67
Figure 29	Répartition des carbapénémases par rapport au total des entérobactéries selon la nature de prélèvement	p. 69
Figure 30	Répartition des EPC par nature de prélèvement	p. 69
Figure 31	Profil de résistance des EPC aux Antibiotiques	p. 71
Figure 32	Proportions de souches de <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolées de bactériémies résistantes aux carbapénèmes en 2009 en Europe	p. 73
Figure 33	Le nombre mensuel d'isolats d'EPC rapportés selon les mois d'étude menée en Belgique	p. 74
Figure 34	Le nombre d'épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénémases en France signalés à l'InVS	p. 79
Figure 35	Les laboratoires déclarant des souches EPC positives selon les mois de la période d'étude menée en Belgique	p. 80
Figure 36	Les différents sites anatomiques pour les prélèvements de dépistage	p. 84
Figure 37	Les différents sites anatomiques pour les prélèvements cliniques	p. 85

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I	Principaux caractères biochimiques des Entérobactéries	p. 8
Tableau II	Caractéristiques pharmacocinétiques des carbapénèmes	p. 16
Tableau III	Activité in vitro des carbapénèmes sur les bactéries à Gram négatif	p. 17
Tableau IV	Spectre d'action du Doripénème	p. 19
Tableau V	Spectre d'action de l'Imipénème, Méropénème.	p. 19
Tableau VI	Spectre d'action de l'Ertapénème	p. 20
Tableau VII	Différents cas où l'antibiothérapie nécessite l'utilisation des carbapénèmes selon sanford guide to antimicrobialtherapy	p. 21
Tableau VIII	Phénotypes de résistance aux β -lactamines et profil d'inhibition chez les EPC	p. 31
Tableau IX	Différents Bêta-lactamines utilisés pour l'antibiogramme	p. 49
Tableau X	Répartition globale des Entérobactéries selon les espèces	p. 56

Tableau XI	Prévalence d'isolement des EPC par rapport aux entérobactéries selon les espèces	p. 58
Tableau XII	Prévalence d'isolement des EPC selon les espèces	p. 60
Tableau XIII	Répartition des souches des EPC selon le sexe	p. 61
Tableau XIV.a	Répartition des souches des EPC selon l'âge	p. 62
Tableau XIV.b	Répartition des souches des EPC selon l'âge et le sexe	p. 63
Tableau XV	Répartition des EPC selon les mois d'isolement	p. 64
Tableau XVI	Répartition des souches des EPC selon les services hospitaliers	p. 66
Tableau XVII	Répartition des souches des EPC selon la nature des prélèvements	p. 68
Tableau XVIII	Profil de résistance des EPC aux Antibiotiques	p. 70
Tableau XIX	Etude comparative de l'évolution d'émergence des EPC selon les espèces	p. 77

Table des matières

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
---------------------------	---

Partie I : Rappels bibliographiques

I. Les Entérobactéries	5
I.1. Caractéristiques générales	5
I. 2. Groupes d'entérobactéries	6
I. 3. Habitat	6
I. 4. Morphologie	6
I. 5. Caractères cultureux	7
I. 6. Caractères biochimiques	8
I. 7. Pouvoir pathogène des principales entérobactéries	9
II. Les carbapénèmes	12
II. 1 Historique	12
II. 2 Structure chimique	13
II. 3 Propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques	15
II.4 Mécanisme et spectre d'action	17
II. 5 Indications des carbapénèmes	20
II .6 Mécanisme de résistance bactérienne aux carbapénèmes	21
III. Les carbapénémases	24
III. 1 Définition	24
III. 2 Classification	24
III. 3 Activités hydrolytiques, niveaux de résistance et génétique	25

IV. Méthodes de détection des EPC	32
IV. 1 Méthode de suspicion d'EPC : Méthodes semi automatisées, Disques, E-tests	32
IV. 2. Test de Hodge modifié	32
IV. 3. Méthodes des E-tests ou disques combinés	34
IV. 4. Méthodes moléculaires	35
V. Epidémiologie mondial des EPC et clinique	40
V.1 Les carbapénémases de classe A	40
V.2 Les carbapénémases de classe B (Métallo- β -lactamases)	41
V.3 Les carbapénémases de classe D (oxacillinases)	42

Partie II : Partie Pratique

I. INTRODUCTION	45
II. MATERIELS ET METHODES	46
II. 1. Période d'étude	46
II. 2. Nature des prélèvements étudiés	46
II. 3. Services originaires des souches	47
II. 4. Souches bactériennes et leur sensibilité aux antibiotiques	47
II. 4.1. Souches bactériennes	47
II. 4.2. Critères d'inclusion	47
II. 4.3. Élimination des doublons	47
II. 4.4. Isolement et identification bactérienne.....	47
II. 4.5. Étude de la sensibilité aux antibiotiques	48
II. 4.6. Détection des carbapénémases	50

III. RESULTATS	56
III.1. Répartition globale des Entérobactéries selon les espèces	56
III. 2. Prévalence d'isolement des carbapénémases par rapport aux entérobactéries	58
III. 3. Répartition des EPC selon les espèces	60
III. 4. Répartition des souches des EPC selon le sexe	61
III. 5. Répartition des souches des EPC selon l'âge	62
III. 6. Evolution de l'émergence des souches des EPC selon les mois d'isolement	64
III. 7. Répartition des souches des EPC selon les services hospitaliers	66
III. 8. Répartition des souches des EPC selon la nature des prélèvements.	68
III. 9. Profil de résistance des EPC aux Antibiotiques	70
IV. DISCUSSION	72
IV. 1. Répartition régionale et locale des carbapénémases	72
IV. 1. 1. Prévalence d'isolement des carbapénémases par rapport aux entérobactéries	72
IV. 1. 2. Répartition des souches des EPC selon les germes isolés	73
IV. 1. 3. Répartition des souches des EPC selon le sexe	78
IV. 1. 4 Répartition des souches des EPC selon l'âge	78
IV. 1. 5 Evolution de la répartition des souches des EPC selon les mois d'isolement	78
IV. 1. 6. Répartition des souches des EPC selon les services hospitaliers	81
IV. 1. 7. Répartition des souches des EPC selon La nature du prélèvement	83
IV.1. 8 Étude de la sensibilité aux antibiotiques	85

IV. 2. Prévention et contrôle de la transmission des EPC	87
IV. 2. 1. Recommandation	87
IV. 2. 2. Surveillance	91
IV. 3. Rationalisation de consommation des antibiotiques et de leur prescription : Rôle du pharmacien	92
IV. 4. Prise en charge et possibilités thérapeutique	94
CONCLUSION	97

Introduction

Les entérobactéries sont des bacilles à Gram négatif constituant l'une des plus importantes familles de bactéries. Certaines bactéries sont pathogènes strictes et d'autres pathogènes opportunistes, elles sont responsables d'infections nosocomiales et communautaires.

Les entérobactéries sont de plus en plus résistantes aux antibiotiques et l'augmentation de l'incidence des infections liées à des bactéries «BLSE» a conduit à l'utilisation massive parfois non justifiée des carbapénèmes [1, 2, 3].

Les carbapénèmes demeurent les bêta-lactamines au spectre d'activité le plus large. Leur excellente activité antibactérienne est liée en particulier à la rapidité de leur pénétration transmembranaire à travers la paroi externe des bacilles Gram négatif et à leur stabilité vis-à-vis de la plupart des bêta-lactamases naturelles ou acquises, y compris les céphalosporinases qu'elles soient chromosomiques ou plasmidiques et les bêta-lactamases à spectre étendu «BLSE» [4].

Les progrès de l'antibiothérapie semblaient avoir résolu la quasi-totalité des problèmes courants en pathologie infectieuse. Par la suite l'émergence de résistances chez ces bactéries devient un problème préoccupant. En développant plusieurs stratégies pour résister à l'action des antibiotiques. Et parmi ces mécanismes l'expression de bêta-lactamases à forte activité hydrolytique vis-à-vis des carbapénèmes «les carbapénèmases ».

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 carbapénèmases, le laboratoire de Microbiologie de l'Hôpital Ibn Sina de Rabat (HISR) a réalisé une étude prospective des différents prélèvements biologiques provenant de différents services pendant une période de treize mois dont l'objectif est :

- d'évaluer la prévalence de résistance aux bêta-lactamines par production de carbapénèmases chez les différentes souches des entérobactéries isolées au Laboratoire de Bactériologie de l'Hôpital Ibn Sina de Rabat des différents prélèvements biologiques,
- Présenter les différents carbapénèmases, leur classification, épidémiologie et les possibilités thérapeutiques encore efficaces en ce moment,
- Décrire les différentes techniques de dépistage les plus récentes utilisées dans les laboratoires cliniques ou de références et démontrer leur rôle dans la prévention des éclosions des carbapénèmases dans les milieux de soins,
- Exposer une synthèse de recommandations et mesures de prévention et contrôle à appliquer pour prévenir la propagation des souches productrices de carbapénèmases dans les milieux de soins.

Première Partie :
Rappels Bibliographiques

I. Les Entérobactéries : [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14]

Ce groupe bactérien est très riche en individualités, il est composé d'une vingtaine de genres et de plusieurs dizaines d'espèces. Celles-ci sont souvent opportunistes et responsables d'infections nosocomiales.

Leur abondance dans l'intestin, leur mobilité, leur rapidité de multiplication, leur fréquente résistance aux antibiotiques expliquent qu'elles soient les bactéries les plus impliquées en pathologie infectieuse humaine surtout en milieu hospitalier.

I.1. Caractéristiques générales :

La famille des entérobactéries comprend plusieurs genres bactériens. Ce sont des bacilles à Gram négatif, immobiles ou mobiles grâce à une ciliature péritriche. Ils sont aéro- anaérobies facultatifs et se développent sur milieu ordinaire. Ils sont dépourvus d'oxydase et ont la faculté de fermenter le glucose, mais aussi de réduire les nitrates en nitrites.

Les différences entre les nombreux genres et espèces viennent de critères plus précis, comme la fermentation des différents sucres, la production ou non de sulfure, la présence ou l'absence d'enzymes du métabolisme (désaminases, décarboxylases).

I. 2. Groupes d'entérobactéries :

On peut schématiquement subdiviser l'ensemble des entérobactéries en deux groupes :

D'une part les entérobactéries qui font partie des flores fécales commensales habituelles de l'homme et des animaux, ce groupe comprend

principalement *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Morganella*, *Providencia*, *Serratia*, *Citrobacter*. Ces espèces ne provoquent pas de pathologies intestinales, mais sont très fréquentes dans beaucoup d'infections extra-intestinales, en premier lieu dans les infections urinaires.

D'autre part les espèces pathogènes pour l'intestin, dont l'ingestion provoque une infection intestinale : *Salmonella enteritidis*, *Yersinia*, *Shigella* et certaines souches d'*E. Coli* dites « pathogènes » ou responsable d'un syndrome septicémique : *Salmonella typhi*.

I. 3. Habitat :

Le nom d'entérobactéries a été donné parce que ces bactéries sont en général des hôtes normaux ou pathologiques, suivant les espèces microbiennes, du tube digestif de l'homme et des animaux.

Mais ce caractère écologique n'est pas exclusif des entérobactéries pouvant proliférer en abondance dans l'environnement (sols et eaux) et participer aux grands cycles de dégradation des matières organiques.

I. 4. Morphologie :

Ce sont des bacilles à Gram négatif de 2 à 3 μm de long sur 0,6 μm de large.

La plupart des espèces pathogènes pour l'homme possèdent des fimbriae ou pili communs qui sont des facteurs d'adhésion.

I. 5. Caractères culturels :

Les Entérobactéries se développent rapidement *in vitro* sur des milieux ordinaires, en particulier le milieu de Mac Conkey ou le BCP (pourpre de bromocrésol). La température optimale de croissance est 37 °C mais la culture est possible entre 20 et 40 °C.

Les Entérobactéries se développent bien dans un bouillon ou sur une gélose ordinaire incubée 18 heures à 37°C. Sur gélose, on peut obtenir différentes formes :

- Les formes S (smooth) sont l'aspect habituel. Les colonies sont lisses, bombées, brillantes et humides, elles sont à 2 à 4mm de diamètre.
- Les formes R (rough) s'observent surtout avec les souches ayant subi plusieurs repiquages. Les colonies sont rugueuses, sèches, à contours irréguliers et de teinte mate.
- En bouillon, les formes R donnent un aspect grumeleux.
- Les colonies rugueuses sont habituelles avec les *Klebsiella*. Leur diamètre peut dépasser 10mm, elles ont une tendance à la confluence. On peut les rencontrer aussi avec d'autres espèces, notamment *Salmonella paratyphi B*.
- Les colonies naines s'observent avec des souches déficientes dans certaines de leurs chaînes métaboliques. Elles ne sont pas exceptionnelles chez *Escherichia coli* isolé d'infections urinaires.

I. 6. Caractères biochimiques :

Les caractères d'identification sont essentiellement "biochimiques" et utilisent des tests qui étudient le métabolisme protéique (présence d'uréase, production d'indole, dégradation du tryptophane) ou la fermentation des sucres (glucose, lactose, saccharose etc..), la capacité d'utiliser le citrate, la présence d'enzymes (décarboxylases, désaminases), la production d'hydrogène sulfuré ou la formation de gaz.

Le tableau ci-dessous résume les caractères d'identification des genres le plus fréquemment rencontrés :

Tableau I: Principaux caractères biochimiques des Entérobactéries.

D'après [6]

	Glu	Lac	ONPG	Ind	VP	Cit	Mob	Urée	PDA	H ₂ S
<i>Escherichia</i>	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-
<i>Citrobacter</i>	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+/-
<i>Enterobacter</i>	+	+	+	-	+	+	+	-	-	-
<i>Klebsiella</i>	+	+	+	+/-	+	+	-	+	-	-
<i>Serratia</i>	+	-	+	-	+	+	+	-	-	-
<i>Salmonella</i>	+	-	-	-	-	+/-	+	-	-	+
<i>Shigella</i>	+	-	+/-	+/-	-	-	-	-	-	-
<i>Protéus</i>	+	-	-	+/-	-	+/-	+	+	+	+/-
<i>Providencia</i>	+	-	-	+	-	+	+	-	+	-
<i>Yersinia</i>	+	-	+	+/-	+	-	+	+	-	-

Glu: Glucose, **Lac:** Lactose, **Ind:** Indol, **Cit:** Citrate, **Mob:** Mobilité, **PDA:** Phenylalanine deaminase, **ONPG:** Ortho-Nitro-Phényl-Galactopyranoside, **H₂S:** Thiosulfate.

I. 7. Pouvoir pathogène des principales entérobactéries :

Les Entérobactéries constituent plus de 80 % des germes isolés en laboratoire : *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Morganella* et *Yersinia* sont les entérobactéries les plus souvent retrouvées.

➤ *Escherichia coli* :

C'est un germe très courant. Son habitat est le colon humain où il est le plus abondant anaérobie facultatif, alors que sa survie est extrêmement difficile dans l'environnement. *E. coli* cause principalement des infections du tractus digestif, la plus connue étant la diarrhée du voyageur, en raison de la contamination de l'eau ou des aliments par la flore fécale des malades ou des porteurs. Il est également le genre préférentiel des infections urinaires.

L'incidence de ces infections est plus marquée chez les personnes de sexe féminin en milieu extrahospitalier en raison notamment de la colonisation de la région péri-urétrale et de la longueur de l'urètre. En milieu hospitalier, l'incidence est égale entre les deux sexes en rapport essentiellement avec l'utilisation fréquente des sondes urinaires.

E. coli est aussi à l'origine d'infections pulmonaires chez les personnes gravement malades, ces patients étant souvent colonisés au niveau des voies respiratoires supérieures.

E. coli peut coloniser le vagin et générer des méningites néonatales suite au passage du nouveau-né à travers la voie génitale maternelle colonisée ou suite à

l'infection du liquide amniotique consécutive à une rupture prolongée des membranes.

➤ ***Klebsiella pneumoniae* :**

L'habitat de *K. pneumoniae* est le tractus digestif et le système respiratoire supérieur. Ce germe est principalement isolé en milieu hospitalier, le portage étant fortement accru chez les patients hospitalisés de longues périodes ou bénéficiant de traitements antibiotiques au long court. Toutefois, il est également présent en dehors des hôpitaux, notamment chez des patients diabétiques, fortement débilisés, ou souffrant de maladies respiratoires chroniques.

Bien que la plupart des personnes colonisées soient asymptomatiques, *K. pneumoniae* peut causer des pneumonies lobaires, des bronchites et broncho-pneumonies, la contamination pulmonaire se faisant surtout par voie aérienne, mais la voie hématogène n'étant pas exclue. *K. pneumoniae* a été longtemps décrit comme le pneumo bacille de Friedlander.

K. pneumoniae est également retrouvé dans des infections urinaires suite au passage de la flore fécale aux voies urinaires. Finalement, des bactériémies compliquent parfois les infections localisées mentionnées ci-dessus.

➤ ***Klebsiella oxytoca* :**

Cette bactérie est dans la majorité des cas isolée dans les selles, mais peut aussi être isolée dans les urines, le sang et les sécrétions naso-pharyngées et trachéales. A l'instar de *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* peut infecter les voies urinaires et respiratoires des patients hospitalisés.

➤ ***Enterobacter cloacae*** :

C'est un germe qui colonise souvent les patients hospitalisés et plus particulièrement ceux traités par antibiotique, et peut être à l'origine d'infections urinaires, de pneumonies, ainsi que d'infection cutanées. Il peut également être responsable de bactériémies.

C'est un pathogène dont l'incidence en milieu hospitalier a considérablement augmenté ces dernières années. Il est principalement isolé chez des patients ayant des pathologies sévères ou certains facteurs les prédisposant aux infections, comme par exemple les voies veineuses centrales et les traitements antibiotiques au long cours.

➤ ***Protéus mirabilis*** :

Ce sont des saprophytes de l'intestin dans lequel on ne les trouve normalement qu'en petit nombre. Ces bactéries sont aussi des hôtes normaux des téguments, des voies respiratoires supérieures et des orifices naturels. Ils sont répandus dans la nature : dans le sol, les eaux, notamment les eaux d'égout.

Ce sont des pathogènes occasionnels, on les rencontre dans les infections urinaires chroniques, dans les méningites otogènes du nourrisson, parfois dans des septicémies. Leur présence dans les selles est normale : elle est donc sans signification pathologique.

II. Les carbapénèmes :^[15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29]

Les carbapénèmes sont des β -lactamines possédant un très large spectre antibactérien doublé d'une grande stabilité envers la quasi-totalité des β -lactamases.

Pour cette raison, ils font partie des antibiotiques utilisés en première ligne au cours du traitement des infections nosocomiales sévères. Quatre molécules représentent cette sous-classe de bêta-lactamines : l'imipénème, le méropénème et l'ertapénème et le doripénème.

Leur spectre in vitro couvre la plupart des bactéries y compris les anaérobies, les exceptions notables étant les staphylocoques résistants à la méticilline, et pour l'ertapénème, *P. aeruginosa*. Comme toutes les β -lactamines, les carbapénèmes exercent un effet bactéricide temps-dépendant. La principale menace pour le futur est l'émergence, d'entérobactéries productrices de carbapénémases, après l'augmentation ces dernières années de l'incidence des entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre élargi «BLSE » ou de céphalosporinases de haut niveau.

II. 1 Historique :^[15, 16]

Les carbapénèmes sont des bêta-lactamines possédant un très large spectre antibactérien associé à une grande stabilité envers la quasi-totalité des bêta-lactamines. Elles sont historiquement considérées comme le traitement de choix des infections sévères à bactéries à Gram négatif.

C'est en 1976 que fut découverte la thiénamycine, produite par *Streptomyces cattleya*. La molécule était instable, ce qui a conduit au développement, dans les années 1980, d'un dérivé N-forminidoyl semi-

synthétique, l'IPM. En raison d'une dégradation rapide *in vivo* par la dehydropeptidase rénale humaine (DHP-1), l'IPM doit être co-administré avec un inhibiteur de cette enzyme, la cilastatine. L'IPM possède un quasi-monopole au sein de cette famille en France, alors que le méropénème, apparu environ dix ans plus tard, est largement utilisé dans d'autres pays d'Europe et en Amérique du Nord. Au début des années 2000 il y a eu l'apparition de nouvelles carbapénèmes : l'ETP et le doripénème.

Au Maroc seul l'imipénème et l'ertapénème sont commercialisées.

II. 2 Structure chimique : ^[17, 18, 19, 20]

Les carbapénèmes se distinguent des pénicillines « pénams » par la présence d'un atome de carbone au lieu d'un soufre en position 1 et d'une liaison insaturée en C2-C3, également présente sur les céphalosporines. La stabilité des carbapénèmes aux β -lactamases est due à la trans-orientation des atomes d'hydrogène en C5 et C6 et à la présence d'une chaîne hydroxyethyl en C6 au lieu de la chaîne acylamino des pénicillines et des céphalosporines.

Le gain d'activité *in vitro* du méropénème et du doripénème sur les bacilles à Gram négatif est suite aux modifications de substituant en position 2. (Fig. 1).

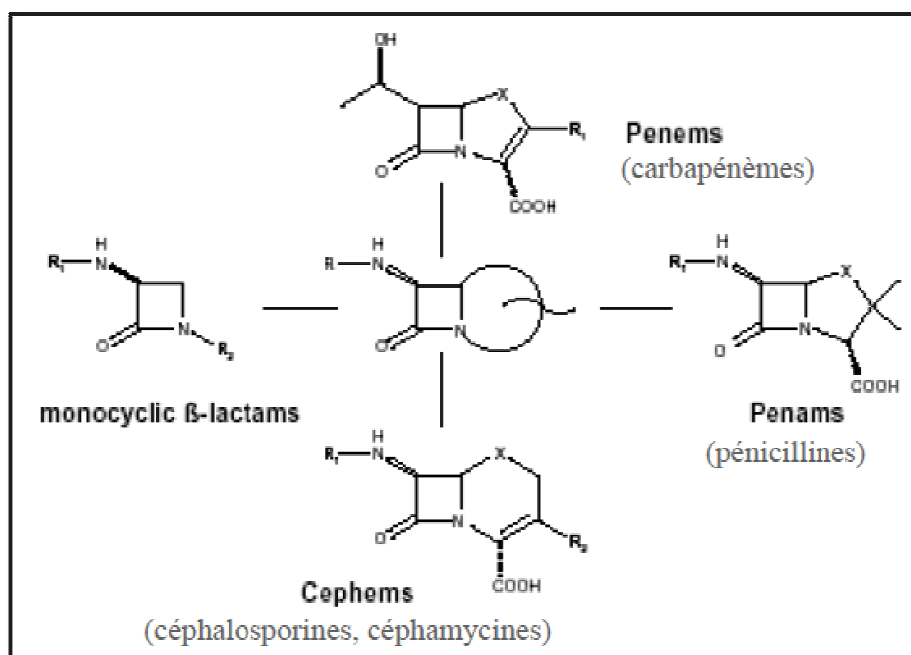


Figure 1 : Comparaison structurale du carbapénème par apport aux pénicillines et céphalosporines. [20]

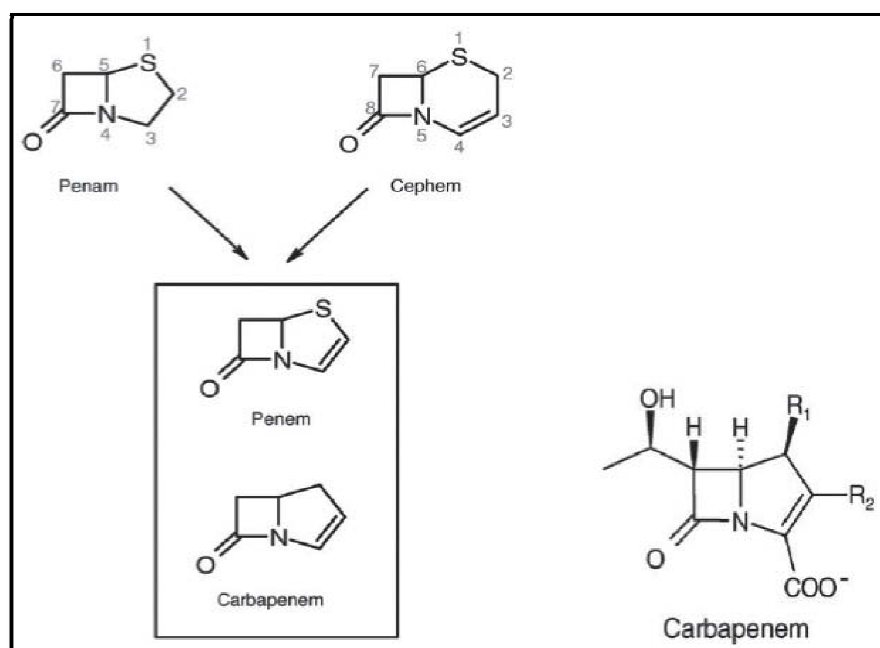


Figure 2 : Structure des carbapénème : structure générale. [15]

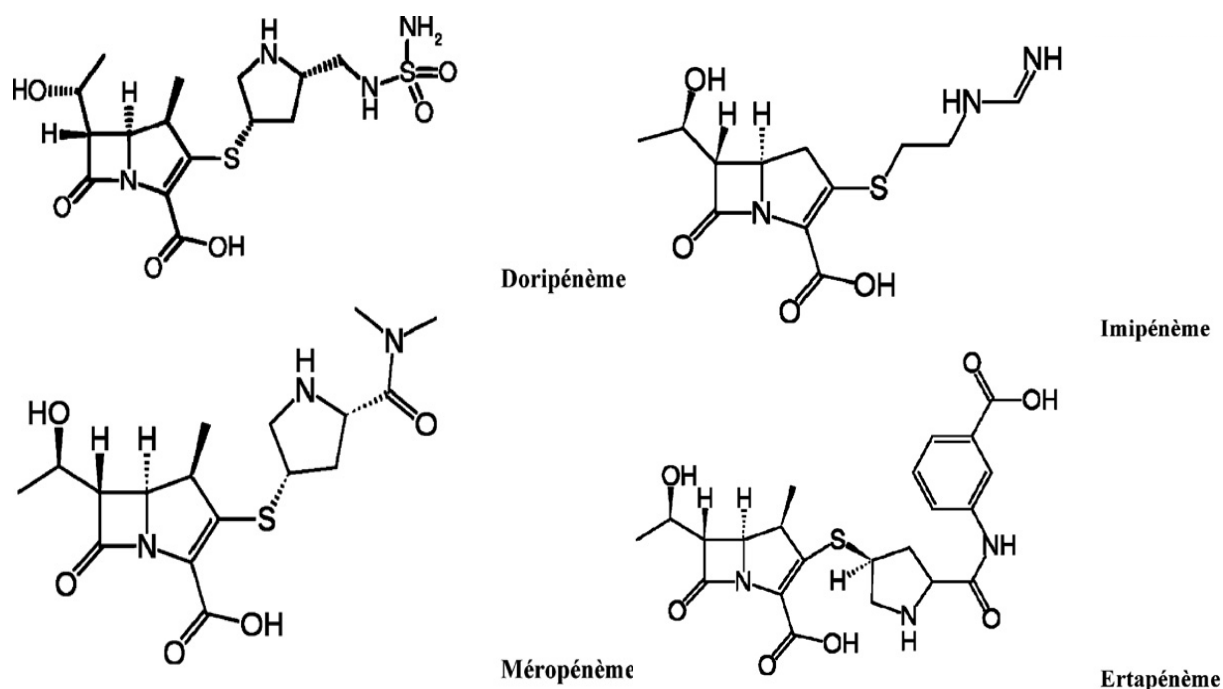


Figure 3 : Les cycles carbapénèmes. [20]

II. 3 Propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques :^[15]

- Pharmacocinétique :

L'imipénème, le méropénème et le doripénème ont des propriétés similaires caractérisées par une demi-vie ($t_{1/2}$) de l'ordre d'une heure, un volume de distribution « moyen », une liaison aux protéines faible et un pourcentage d'excrétion urinaire inchangé voisin de 70 %.

Quant à l'ertapénème, se comporte différemment avec une ($t_{1/2}$) 4 fois plus longue permettant une administration en une dose quotidienne, un volume de distribution très élevé, une liaison forte aux protéines et une élimination rénale pour 44 % seulement sous forme inchangée.

Les tableaux ci-dessous présentent les différentes caractéristiques pharmacocinétiques des différentes molécules :

Tableau II. Caractéristiques pharmacocinétiques des carbapénèmes.
D'après [15].

Paramètres	Imipénème	Méropénème	Doripénème	Ertapénème
T1/2 demi-vie d'élimination	1	1	1	3.8
% Liaison protéique	20	2	9	92
% excrétion inchangée	60-70	70	75	44
Posologie habituelle/24h	2 ou 3 g	3g	1.5	1

- Pharmacodynamie:

Par rapport aux autres β -lactamines, les carbapénèmes exercent un effet post-antibiotique (absence de recroissance malgré des concentrations $<$ à la CMI) notable sur les bacilles à Gram négatif pouvant atteindre 2-4 h pour *E. coli*.

Comme pour toutes les β -lactamines, l'activité bactéricide est temps-dépendante. Ceci explique que le paramètre le mieux associé à un effet bactéricide est le temps de concentration de la forme libre au-dessus de la CMI ($T > CMI$), qui pour les carbapénèmes semble devoir être ≥ 40 %. Cette valeur de $T > CMI$ réduit également le risque d'émergence d'une souche résistante.

Tableau III. Activité in vitro des carbapénèmes sur les bactéries à Gram négatif.D'après [15].

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 BLSE</i>	0,25/0,5	0,03/0,06	0,03/0,06	0,03/0,06
<i>K. pneumoniae</i>	< 0,06/1	0,03/0,12	0,06/0,12	≤ 0,015/0,12
<i>K. pneumoniae BLSE</i>	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>Morganellamorganii</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>Citrobacterfreundii</i>	1/1	0,03/0,06	0,03/0,03	≤ 0,015/0,06
<i>Serratiamarcescens</i>	1/2	0,06/0,12	0,12/0,25	0,03/0,12
<i>Salmonella sp</i>	≤ 0,5/≤ 0,5	0,03/0,03	0,06/0,06	≤ 0,06/≤ 0,06

Les données sont les CMI50 et CMI90 exprimées en mg/l.

II.4 Mécanisme et spectre d'action : ^[22, 23, 24]

Les carbapénèmes appartiennent à la famille des bêta-lactamines, et de ce fait agissent par inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire des bactéries après fixation aux protéines de liaison aux pénicillines (PLP).

Les Carbapénèmes sont en commun actifs sur les bactéries à Gram négatif et les bactéries à Gram positif incluant les bactéries aérobies et anaérobies.

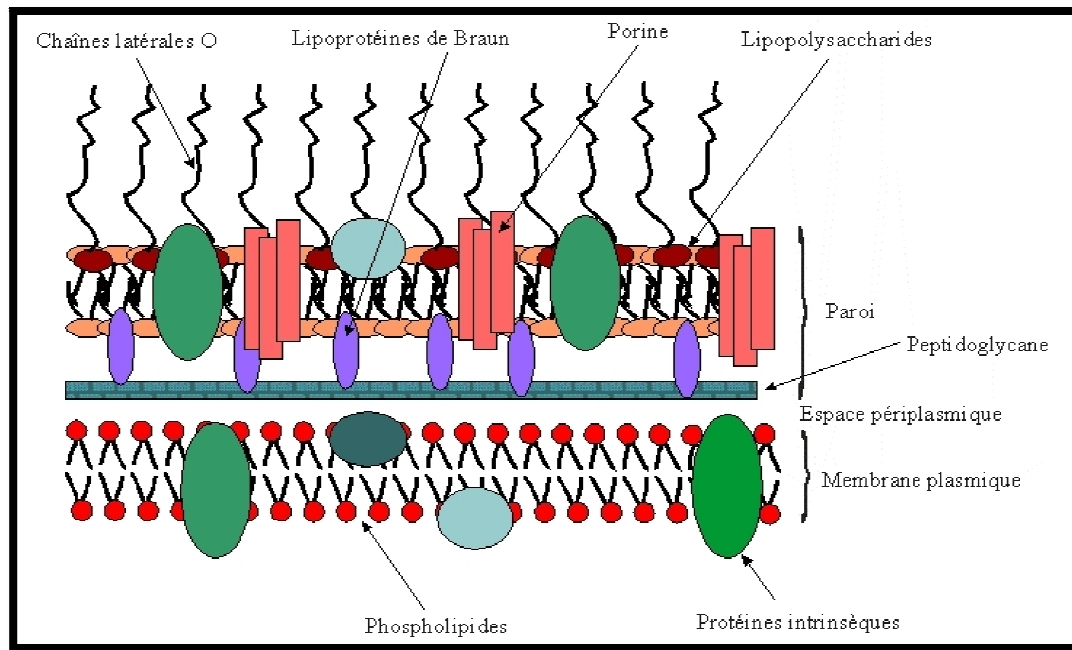


Figure 4 : Représentation schématique de la paroi des bacilles à Gram négatif.

Les différentes molécules de la classe des carbapénèmes ont un spectre très voisin, à l'exception notable de l'ertapénème qui n'inclue pas dans son spectre les souches de *P.aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*.

En revanche, les carbapénèmes sont tous inefficace sur *Stenotrophomonas maltophilia* (production naturelle d'une métallo- β -lactamase) et les *Staphylocoques* résistants à la méticilline. Concernant les entérocoques, aucun carbapénème n'est actif sur *Enterococcusfaecium*, et seul l'imipénème conserve une certaine activité vis-à-vis d'*Enterococcusfaecalis*.

Tableau IV. Spectre d'action du Doripénème. D'après [24]

Germes sensibles	Germes modérément sensibles	Germes résistants
- Bactéries anaérobies strictes - Entérobactéries - <i>Enterococcus faecalis</i> - <i>Streptococcus pneumoniae</i> - Staph. Méti-S (<i>aureus</i> , coagulase -) - Strepto A, B, C, F, G, non groupables (oraux)	- <i>Acinetobacter</i> - <i>Pseudomonas aeruginosa</i> - <i>Burkholderiacepacia</i>	<i>Legionella pneumophila</i> - <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> - <i>Enterococcus faecium</i>

Tableau V. Spectre d'action de l'Imipénème, Méropénème. D'après [24]

Germes sensibles	Germes modérément sensibles	Germes résistants
- <i>Acinetobacter</i> - Bactéries anaérobies strictes - Corynébactéries - Entérobactéries - <i>Enterococcus faecalis</i> - <i>Listeria monocytogenes</i> - <i>Nocardia</i> - <i>Streptococcus pneumoniae</i> - <i>Pseudomonas aeruginosa</i> - Staph. Méti-S (<i>aureus</i> , coagulase -) - Strepto A, B, C, F, G, non groupables (oraux)	- <i>Burkholderiacepacia</i> - <i>Clostridium difficile</i> - <i>Enterococcus faecium</i>	- <i>Aeromonas hydrophila</i> - <i>Chlamydia</i> - <i>Corynebacterium jeikeium</i> - <i>Corynebacterium urealyticum</i> - <i>Legionella pneumophila</i> - <i>Mycoplasma</i> - <i>Rickettsia</i> - Staph. Méti-R (<i>aureus</i> , coagulase -) <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

Tableau VI. Spectre d'action de l'Ertapénème. D'après [24]

Germes sensibles	Germes modérément sensibles	Germes résistants
<ul style="list-style-type: none"> - Bactéries anaérobies strictes - <i>Enterobacter aerogenes</i> - <i>Enterococcus faecalis</i> - <i>Listeria monocytogenes</i> - <i>Nocardia</i> - <i>Streptococcus pneumoniae</i> - <i>Pseudomonas aeruginosa</i> - Staph. Méti-S (<i>aureus</i>, coagulase -) - Strepto A, B, C, F, G, non groupables (oraux) 		<ul style="list-style-type: none"> - <i>Acinetobacter</i> - <i>Aeromonas hydrophila</i> - <i>Chlamydia</i> - <i>Corynebacterium jeikeium</i> - <i>Corynebacterium urealyticum</i> - Entérocoques - <i>Legionella pneumophila</i> - <i>Mycoplasma</i> - <i>Pseudomonas aeruginosa</i> - <i>Rickettsia</i> - Staph. Méti-R - <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

II. 5 Indications des carbapénèmes :^[25, 26, 27]

En général, la prescription des carbapénèmes doit être envisagée au dernier recours pour le traitement des infections bactériennes, le tableau ci-dessous énumère les différents cas où l'antibiothérapie nécessite l'utilisation des carbapénèmes.

Tableau VII. Différents cas où l'antibiothérapie nécessite l'utilisation des carbapénèmes selon sanford guide to antimicrobialtherapy. D'après [27]

Syndromes cliniques	Selon le germe(infections sévères)
<ul style="list-style-type: none"> - Infection nosocomiale sévères (pneumonie, sinusite sur une intubation nasotrachéale). - Sepsis d'origine inconnue. - Infection intra abdominales sévères. 	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Acinetobacterspp.</i> - <i>Pseudomonas aeruginosa.</i> - <i>Alcaligenesspp.</i> Entérobactéries : <ul style="list-style-type: none"> - <i>Enterobacterspp</i> - <i>Serratiaspp</i> - <i>Citrobacterspp</i> - <i>Proteusspp</i> - <i>Escherichia coli ou klebsiellaspp</i> avec ESBL ou AmpC.

II. 6 Mécanisme de résistance bactérienne aux carbapénèmes : [28, 29, 30]

L'émergence de la résistance aux carbapénèmes chez les bacilles à Gram négatif constitue une véritable défiance laquelle conduit à des impasses thérapeutiques.

La résistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries résulte essentiellement de deux mécanismes impliquant tous deux des bêta-lactamases :

- ✓ Le premier mécanisme associe la production d'une céphalosporinase chromosomique ou plasmidique ou une BLSE à une diminution quantitative ou qualitative de l'expression des protéines transmembranaires « les porines ».

Ce mécanisme a été décrit il y a plus de vingt ans chez *Enterobacterspp* puis dans d'autres espèces d'entérobactéries qui produisent naturellement une céphalosporinase (*Serratiaspp*, *Citrobacterfreundii*, *Morganellamorganii*...).

Plus récemment, des mécanismes de résistance aux carbapénèmes, en fait assez similaires, ont été décrits combinant une céphalosporinase plasmidique ou une BLSE à une imperméabilité dans des espèces d'entérobactéries qui n'expriment pas naturellement de céphalosporinase (*Klebsiella pneumoniae*, *Protéus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp*).

✓ Le second mécanisme de résistance aux carbapénèmes est lié à l'expression de bêta-lactamases à forte activité hydrolytique vis-à-vis des carbapénèmes, les carbapénémases. Il est plus important d'un point de vue clinique car il compromet le plus souvent l'efficacité de presque toutes les bêta-lactamines.

Ce dernier mécanisme est le plus inquiétant par le fait que les gènes codant pour ces enzymes sont habituellement situés sur des éléments génétiques mobiles (plasmides, transposons, intégrons) permettant une dissémination rapide.

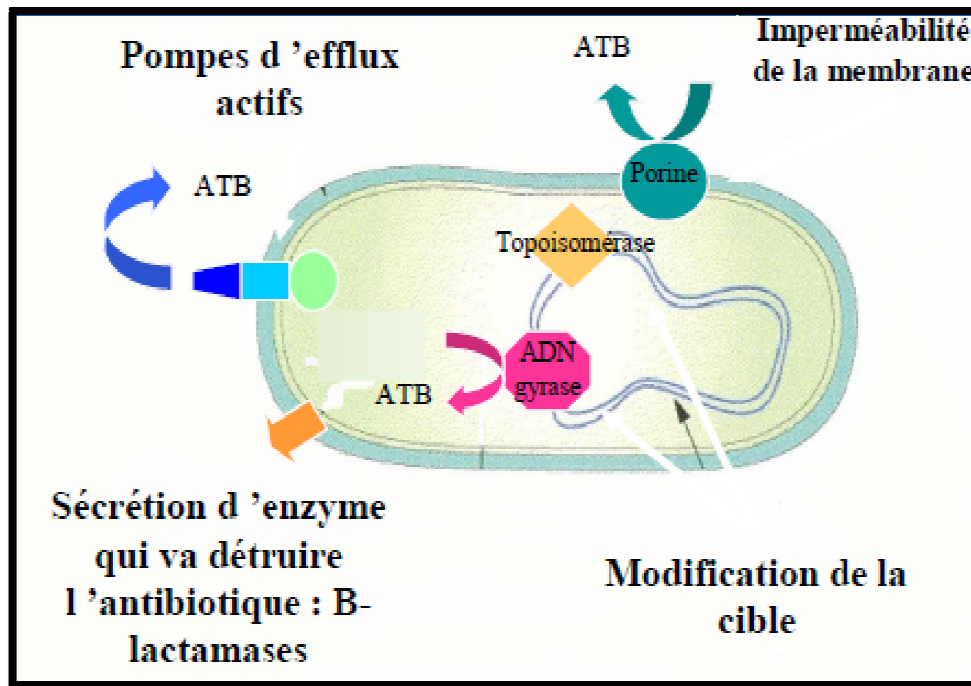


Figure 5 : Mécanismes de résistance chez les bacilles Gram négatifs.

L'émergence de ces enzymes est décrite de façon croissante dans le monde entier et constitue un réel problème pour la santé publique, les carbapénèmes représentant très souvent les dernières molécules actives de l'arsenal thérapeutique pour combattre les bactéries multi résistantes.

Les carbapénèmases constituent une famille très composite, définie sur la base d'un spectre enzymatique (hydrolyse d'au moins un carbapénème disponible) et non sur une base structurale. Ces carbapénèmases sont ainsi retrouvées au sein des classes A, B et D d'Ambler.

III. Les carbapénémases : [28, 29,31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39]

Les carbapénèmes sont actifs sur la plupart des bacilles à Gram négatif notamment les entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*. Seul l'ertapénème a un spectre restreint aux entérobactéries.

III. 1 Définition : [29]

Les carbapénémases sont des β -lactamases ayant une activité hydrolytique vis à vis des carbapénèmes. Ces enzymes appartiennent à trois classes selon la classification d'Ambler.

III. 2 Classification : [31, 32, 33]

Ambler et d'autres ont classé les bêta-lactamases en fonction des séquences d'acides aminés en quatre groupes (A à D) :

- **La classe A :** pénicillinasés de type sérine protéases, inhibées par l'acide clavulanique et le tazobactam,
- **La classe B :** métallo-enzymes, dont le site actif contient un ion zinc, résistantes à l'acide clavulanique, mais inhibées par l'EDTA),
- **La classe C :** céphalosporinasés insensibles à l'acide clavulanique, mais inhibées par la cloxacilline,
- **La classe D :** oxacillinasés hydrolysant la cloxacilline et peu inhibées par l'acide clavulanique.

Dans ce système de classification moléculaire, les carbapénémases sont réparties dans les classes A, B et D (Figure 6).

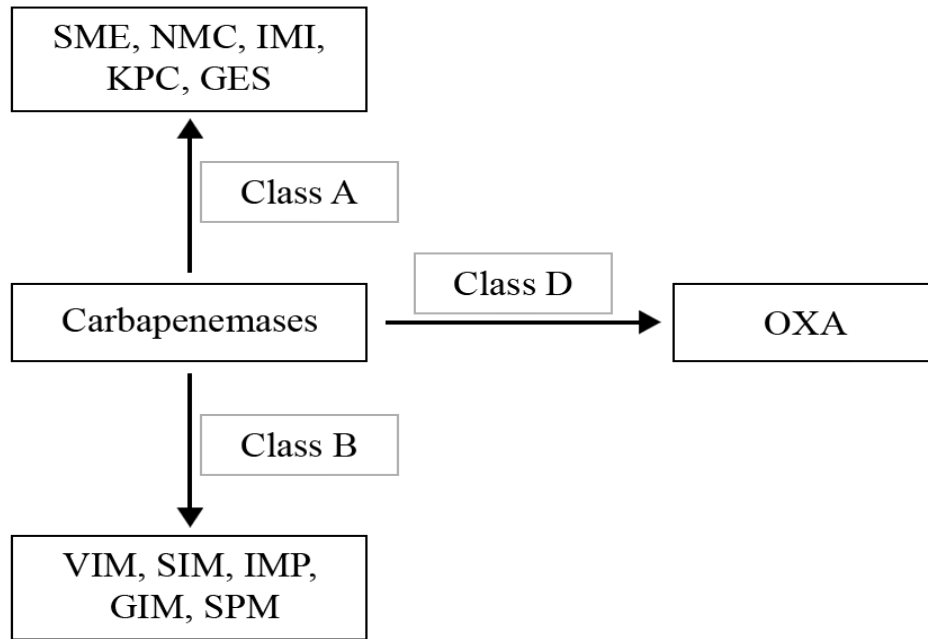


Figure 6. Classification d'ambler des carbapénèmases. [32]

III. 3 Activités hydrolytiques, niveaux de résistance et génétique :^[28, 29, 31, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40]

Selon la classification d'Amblar, il existe quatre catégories de b-lactamases :

➤ **la classe A** correspond principalement aux enzymes de type KPC, IMI et GES. Elles ont la particularité de voir leur activité in vitro totalement ou partiellement inhibée par l'acide boronique et l'acide clavulanique. Elles hydrolysent toutes les β -lactamines.

Les carbapénèmases de classe A ont été tout d'abord rapportées dans plusieurs souches d'entérobactéries isolées de l'environnement (*Serratia*, *Enterobacter*), produisant des bêta-lactamases dont l'activité était inhibée par

l'acide clavulanique. Elles hydrolysaient, à divers degrés, toutes les bêta-lactamines.

Leurs gènes sont chromosomiques ou plasmidiques. Il s'agissait des bêta-lactamases NmcA, Sme-1, Sme-2/Sme-3, IMI-1/IMI-2, ou SFC-1. D'autres carbapénèmases, de type GES, ont été identifiées chez *K. pneumoniae* et *E. coli*. Ces enzymes GES-4, GES-5 et GES-6 hydrolysent les carbapénèmes relativement faiblement. Il s'agit de carbapénèmases de structure très similaire à la BLSE GES-1, dont elles ne diffèrent que par de simples changements ponctuels d'acides aminés qui expliquent l'élargissement de leur spectre de substrat.

Les carbapénèmases de classe A, les plus fréquentes et les plus menaçantes, sont les carbapénèmases de type KPC (KPC-2 à KPC-8). Son activité est partiellement inhibée par l'acide clavulanique ou le tazobactam (Fig.7, panel A).

Le plus souvent les souches qui produisent KPC expriment également d'autres bêta-lactamases dont de nombreux types de BLSE et possèdent un certain degré de résistance par imperméabilité. Les souches KPC apparaissent donc le plus souvent multi résistantes aux bêta-lactamines, l'ertapénème étant la carbapénème dont le niveau de résistance est le plus élevé.

Les études génétiques montrent que ces gènes KPC sont localisés sur une variété importante de plasmides mais qu'ils sont associés à des transposons de même nature. La mobilité de ces plasmides et transposons contribuerait fortement à la diffusion inter espèces de ces gènes KPC. L'association des gènes KPC à d'autres gènes de résistance aux antibiotiques sur de mêmes structures génétiques explique en grande partie la multi résistance de ces souches.

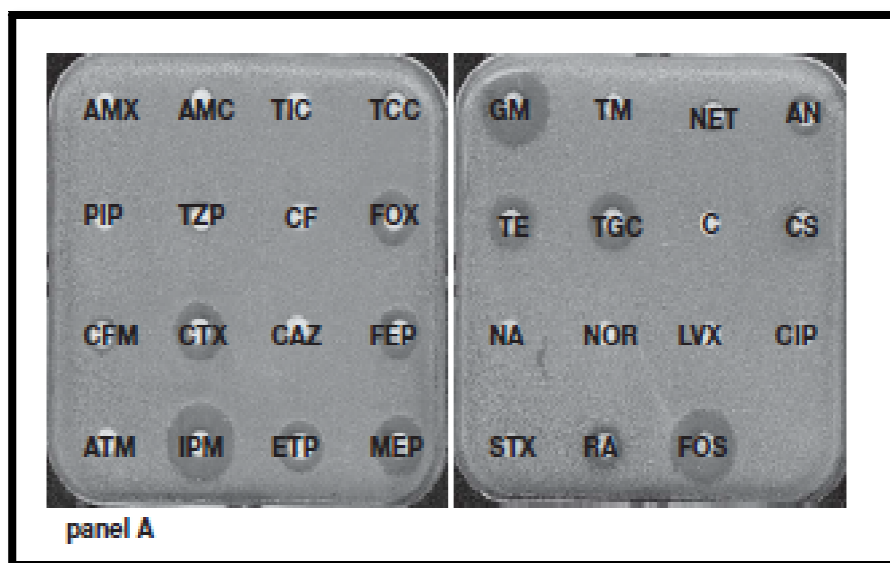


Figure 7 : Antibiogramme par diffusion de souches cliniques de *Klebsiella pneumoniae* exprimant KPC-2. [28]

Les abréviations des antibiotiques sont les suivantes : **AMC** : Amoxicilline+ acide clavulanique ; **AMX** : Amoxicilline ; **AN** : Amikacine ; **ATM** : Aztréoname ; **CAZ** : Ceftazidime ; **CF** : Céfalocone ; **CFM** : Céfixime ; **CIP** : Ciprofloxacine ; **CS** : Colistine ; **CTX** : Céfotaxime ; **ETP** : Ertapénème ; **FEP** : Céfépime ; **FOS** : Fosfomycine ; **FOX** : Céfoxitine ; **GM** : Gentamicine ; **IPM** : Imipénème ; **LVX** : Lévofloxacine ; **MEP** : Méropénème ; **NA** : Acide nalidixique ; **NET** : Nétilmicine ; **NOR** : Norfloxacine ; **PIP** : Piperacilline ; **RA** : Rifampicine ; **STX** : Sulfaméthoxazole+ Triméthoprimine ; **TE** : Tétracycline ; **TCC** : Ticarcilline+ Acide clavulanique ; **TGC** : Tigécycline ; **TIC** : Ticarcilline ; **TM** : Tobramycine ; **TZP** : Piperacilline + Tazobactam.

➤ la classe B correspond aux métallo- β -lactamases de type VIM, IMP et NDM. Ces enzymes hydrolysent très fortement toutes les β -lactamines à l'exception de l'aztréoname. Leur activité in vitro n'est pas affectée par les inhibiteurs suicides de β -lactamases (acide clavulanique et tazobactam). Ce sont des métallo-enzymes qui contiennent un ion zinc dans leur site actif expliquant l'inhibition de leur activité par l'EDTA (chélateur des cations divalents) ou l'acide dipicolinique.

Leur activité n'est inhibée ni par l'acide clavulanique ni par le tazobactam. Les niveaux de résistance aux carbapénèmes sont assez variables. (Fig.8, panel B). Dans de nombreux cas, les souches productrices de MBL produisent aussi des BLSEs. Les gènes de ces MBLs sont, le plus souvent, plasmidiques et associés au sein d'intégrons et de transposons, structures qui assurent la mobilité de ces gènes de résistance et la multi résistance aux antibiotiques des souches.

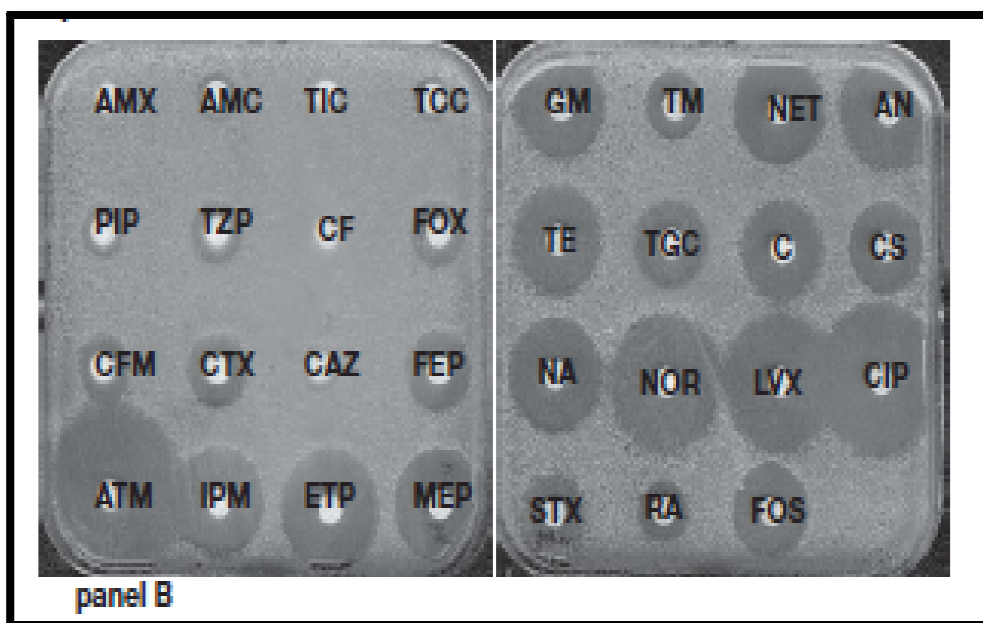


Figure 8 :Antibiogramme par diffusion de souches cliniques de *Klebsiella pneumoniae* exprimant VIM-1. [28]

➤ la classe D correspond essentiellement aux enzymes de type oxacillinasés (OXA-48, OXA-163, OXA-181). Ces enzymes hydrolysent fortement les carbapénèmes mais pas ou peu les céphalosporines de 3ème génération. Elles sont résistantes aux inhibiteurs suicides de β -lactamases (acide clavulanique et tazobactam). Leur présence est souvent couplée à la présence d'une BLSE), ce qui conduit à une multi résistance des souches sécrétrices.

La carbapénémase de classe D, OXA-48, décrite tout d'abord chez *K. pneumoniae*, hydrolyse, par contre, beaucoup plus fortement les carbapénèmes et n'hydrolyse pas les céphalosporines de 3e génération (Fig. 9, panel C). Son activité n'est pas inhibée par l'acide clavulanique. OXA-48 est souvent associée à d'autres bêta-lactamases, en particulier des BLSE, ce qui contribue à la multi résistance des souches.

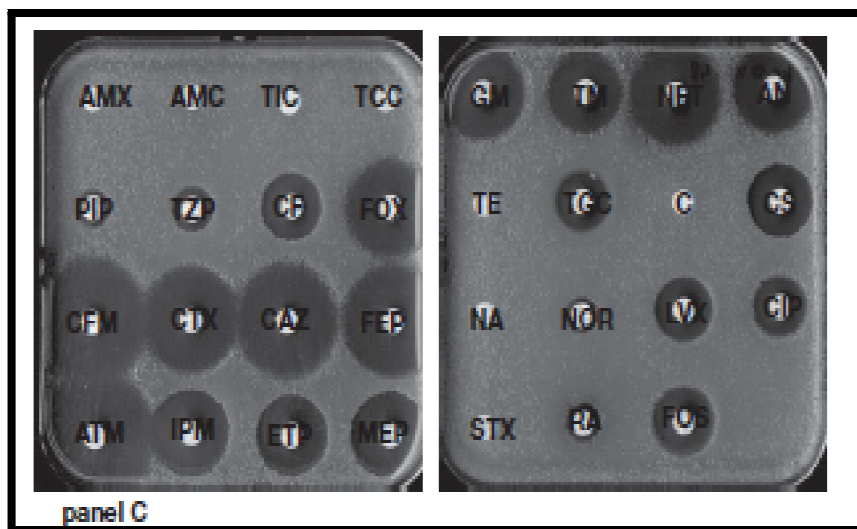


Figure 9: Antibiogramme par diffusion de souches cliniques de *Klebsiella pneumoniae* exprimant OXA-48. [28]

En l'absence d'autres bêta-lactamases, les souches qui ne produisent que OXA-48 peuvent ne présenter qu'une légère diminution de la sensibilité aux carbapénèmes. Le réservoir naturel de ce gène OXA-48 a été identifié, il s'agit de *Shewanellaspp*, ce qui suggère le transfert de ce gène de résistance en milieu aqueux. Le gène d'OXA-48 est localisé au sein d'un transposon comportant deux séquences d'insertion identiques assurant mobilité et expression.

Le tableau ci-dessous résume les différents profils de résistance et d'inhibition des souches productrice de carbapénémase.

Tableau VIII. Phénotypes de résistance aux β -lactamines et profil d'inhibition chez les EPC.D'après [31]

classe	Enzyme Type	Hydrolysisprofile					Inhibitionprofile	
		Penicillin	Early cephalosporin	Extended Spectrumcephalosporin	Aztreonam	Carbapenems	EDTA	Clavulanic acid
A	NMC	+	+	+	+	+	-	+
	IMI	+	+	+	+	+	-	+
	SME	+	+	±	+	+	-	+
	KPC	+	+	+	+	+	-	+
	GES	+	+	+	-	±	-	+
B	IMP	+	+	+	-	+	+	-
	VIM	+	+	+	-	+	+	-
	GIM	+	+	+	-	+	+	-
	SPM	+	+	+	-	+	+	-
	NDM	+	+	+	±	+	+	-
D	OXA	+	+	±	-	±	-	±

+ Résistance, - Inhibition

IV. Méthodes de détection des EPC : [28, 29, 31, 41, 42, 43,44, 45, 46]

La détection des souches productrices de carbapénèmases reste difficile. Deux situations peuvent se présenter : la détection de carbapénèmases dans des souches responsables d'infections et la détection dans des souches de portage.

La détection dans les souches infectantes repose, en première intention, sur une analyse du phénotype de résistance obtenu avec un antibiogramme classique. L'ertapénème, quelle que soit la carbapénèmase en cause, est l'indicateur le plus fiable pour la détection de cette résistance.

IV. 1 Méthode de suspicion d'EPC : Méthodes semi automatisées, Disques, E-tests :^[29]

En pratique courante au sein des laboratoires de microbiologie, la détection des bactéries productrices de carbapénèmases s'appuie tout d'abord sur la détermination de la sensibilité des souches aux carbapénèmes quelle que soit la méthode utilisée.

IV. 2. Test de Hodge modifié : [29, 43, 44, 47]

La version modifiée du test de Hodge, test phénotypique initialement mis au point pour permettre la détection de pénicillinases, est largement utilisée pour la détection des carbapénèmases.

Le test de Hodge est une méthode qui permet de détecter des souches productrices de carbapénèmases avec une très forte sensibilité (100%) et une spécificité moindre (90%).

Les inconvénients de cette méthode sont sa durée (24-48 h), son manque de spécificité (nombreux faux positifs pour les souches hyper productrices

d'AmpC) et de sensibilité (difficulté de détection des souches productrices de NDM). Elle nécessite donc une certaine expérience. L'addition de zinc dans le milieu gélosé augmente sa sensibilité. Elle peut être intéressante pour cibler les souches lors de suspicion ou d'épidémie avérée.

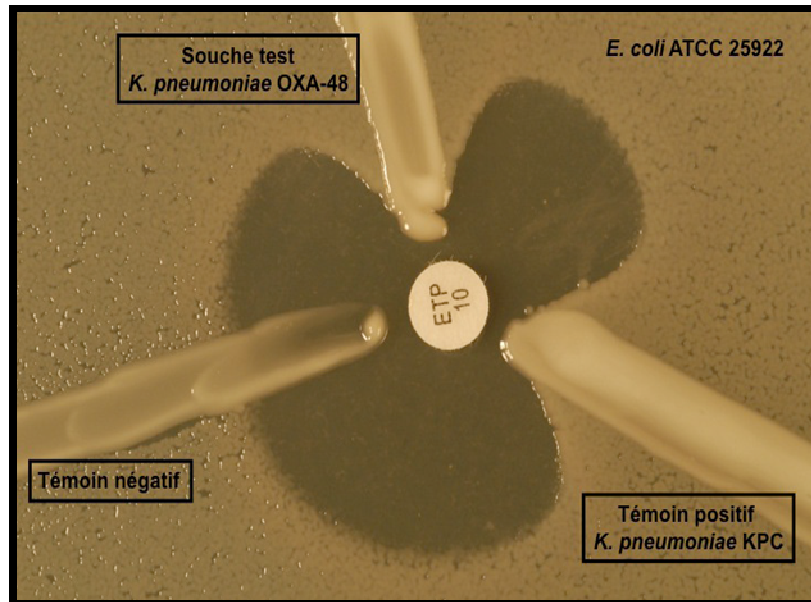


Figure 10. Test de Hodge modifié pour la détection des carbapénèmases [48].

La production de carbapénémase est objectivée par une déformation de la zone d'inhibition autour d'un disque d'ertapénème (ETP) de la souche de référence *E. coli* ATCC 25922 le long des stries correspondant au témoin positif et à la souche test (ici *K. Pneumoniae* produisant OXA-48). La zone d'inhibition de la souche de référence *E. coli* ATCC 25922 reste inchangée au contact de la strie correspondant un témoin négatif [48].

IV. 3. Méthodes des E-tests ou disques combinés : ^[29, 44]

Ces tests sont basés sur l'inhibition de l'activité des différentes carbapénèmases par des molécules.

Les bandelettes E-test MBL (AB bioMérieux, Solan, Suède) permettent la détection des métallo- β -lactamases en combinant l'imipénème et l'EDTA. D'autres bandelettes existent combinant le méropénème et l'EDTA ou l'acide boronique.

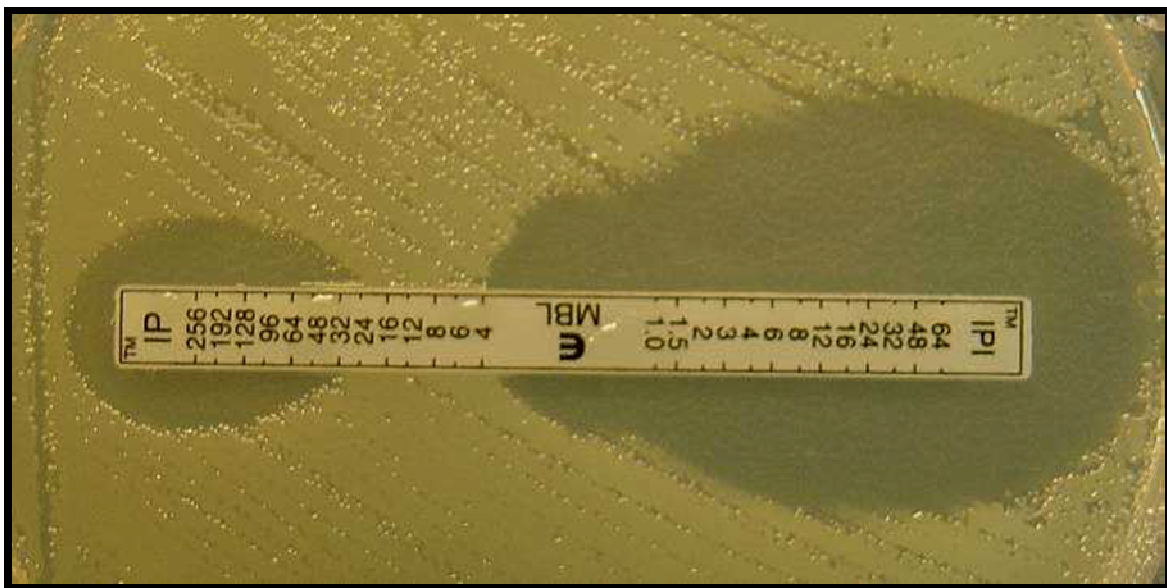


Figure 11. E-test MBL (Imipenem vs Imipenem/EDTA). D'après [46]

- A droite : imipénème + EDTA : cette carbapénèmase est sensible à EDTA
- A gauche : imipénème seul

Récemment, des disques utilisant le méropénème combiné à différents inhibiteurs de β -lactamases ont été commercialisés afin de permettre la détection et l'identification du mécanisme à l'origine de la résistance aux carbapénèmes.

En particulier, ces disques permettent de distinguer la production de carbapénèmases de la présence d'une céphalosporinase de haut niveau ou de BLSE couplée à une modification des porines.

Dans ce but, les disques KPC/MBL® (RoscoDiagnostics) sont déposés sur une gélose Muller Hinton sur laquelle a préalablement été ensemencée en culture confluyente une suspension de DO = 0.5 Mc Farland de la souche testée.

Ces disques contiennent respectivement du méropénème, du méropénème couplé à de l'acide dipicolinique (DPA, inhibiteur des enzymes de classe B), du méropénème couplé à de l'acide aminophénylboronique (ABPA, inhibiteur des enzymes de classe A) et du méropénème couplé à de la cloxacilline (inhibiteur des céphalosporinases hyper produites).

Toutefois, aucune de ces méthodes d'inhibition ne permet la détection des souches productrices d'oxacillinases. Une résistance élevée à l'association piperacilline/tazobactam associée à une diminution de sensibilité à un des carbapénèmes peut être des éléments suggérant la présence d'une OXA-48.

IV. 4. Méthodes moléculaires : [28, 29, 47, 49, 52, 56, 57]

Les carbapénèmases de classe D n'étant pas détectées par les méthodes phénotypiques, tout résultat ne confirmant pas la présence d'une enzyme de classe A ou B doit être explorée par biologie moléculaire.

a. Biopuces à ADN :

Les méthodes précédentes, ont comme inconvénient majeur de ne fournir un résultat au mieux en 24 h. Or, si l'on veut limiter la diffusion des EPC, notamment en milieu hospitalier, des mesures de contrôle doivent être

rapidement mises en œuvre. C'est pourquoi les méthodes moléculaires parmi lesquelles les biopuces à ADN ont été mises au point ces dernières années. Parmi celles-ci, la puce Check MDR CT102 commercialisée en France par la société Biocentrics, permet la détection simultanée des BLSE de type TEM, SHV et CTX-M et des carbapénèmases de type KPC, OXA-48, VIM, IMP et NDM-1.

Cette biopuce à ADN a démontré une sensibilité et une spécificité de 100% pour la détection des gènes blaVIM, blaIMP, blaNDM et blaOXA-48, alors qu'elles sont de 100% et 85% respectivement pour le gène blaKPC.

L'utilisation de cette biopuce à ADN en routine est encore inaccessible pour la plupart des laboratoires de microbiologie non spécialisés du fait de la faible prévalence des EPC et du coût de l'analyse. Toutefois, son utilisation est plus que jamais justifiée dans les centres nationaux de référence et les laboratoires experts où elle permet d'obtenir un résultat rapide (environ 6 h de temps technicien) ouvrant ensuite la voie à une prise en charge optimale des patients porteurs de telles bactéries.

b. Autres techniques moléculaires :

Les techniques de PCR simplex demeurent le gold standard pour ces détections de carbapénèmases. Elles sont généralement suivies par un séquençage de l'amplicon pour déterminer exactement l'enzyme.

Certaines techniques de PCR en temps réel multiplex permettant de détecter simultanément, en 3 h, les principaux gènes codant pour les carbapénèmases des entérobactéries (blaKPC, blaGES, blaVIM, blaIMP, blaNDM et blaOXA-48).

Les inconvénients de ces techniques moléculaires sont évidemment le prix élevé et l'incapacité à détecter de nouvelles carbapénèmases.

c. Détection biochimique (Carba NP test) :

Récemment, un test de détection biochimique rapide des carbapénèmases basé sur la détection colorimétrique de l'hydrolyse de l'imipénème a été mis au point. Le Carba NP test est réalisé directement à partir des colonies ayant poussé sur l'antibiogramme ou sur milieu sélectif et les résultats sont obtenus en moins de 2 h.

Ce test est peu onéreux, simple, très sensible (100 %) et très spécifique (100 %).

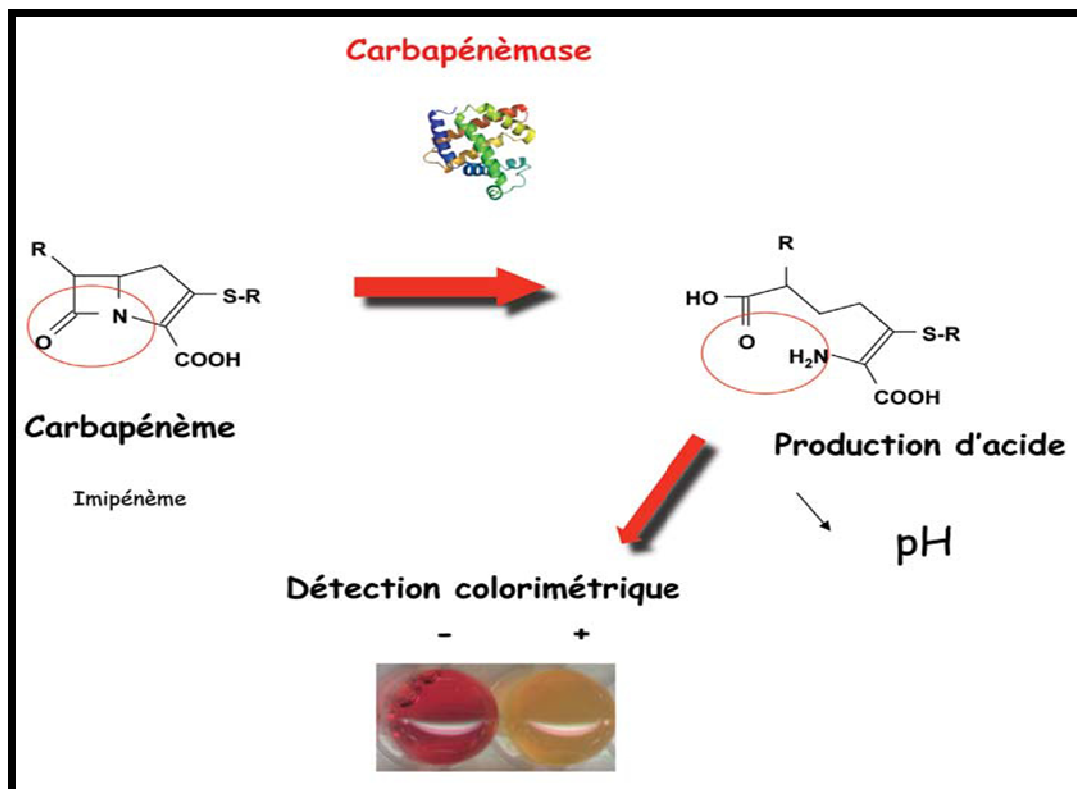


Figure 12: Principe du test de diagnostic rapide, Carba NP test. [47]

d. Spectrométrie de masse : MALDI-TOF

Jusqu'au début des années 2000, au sein des laboratoires de microbiologie clinique, l'identification bactérienne reposait essentiellement sur l'analyse de caractères biochimiques dont l'interprétation nécessitait une expertise. Pour la plupart des cas, le résultat n'était obtenu qu'au bout de 18 heures. En cas d'échec, l'identification était acquise par des analyses de biologie moléculaire comme celles des séquences du gène de l'ARNr 16S. Depuis près de cinquans, des automates utilisant la spectrométrie de masse de type MALDI-TOF ont révolutionné l'identification bactérienne [49].

À partir de colonies, des résultats d'identification fiables sont acquis en moins de cinq minutes avec une facilité d'utilisation technique. Ces atouts ont largement contribué à son succès. Dès lors qu'un laboratoire s'équipe avec ce type d'automate, l'essentiel des identifications est assuré par cette nouvelle approche [49].

L'activité carbapénèmase peut être recherchée par spectrophotométrie de masse à partir de la culture. Un extrait enzymatique d'une culture riche en milieu liquide est mis en contact avec un carbapénème. La mesure de la diminution d'absorbance au cours du temps signe l'hydrolyse de l'antibiotique et donc la présence d'une carbapénèmase.

Cette technique rapide, spécifique et sensible, requiert un équipement coûteux et une bonne expertise technique.

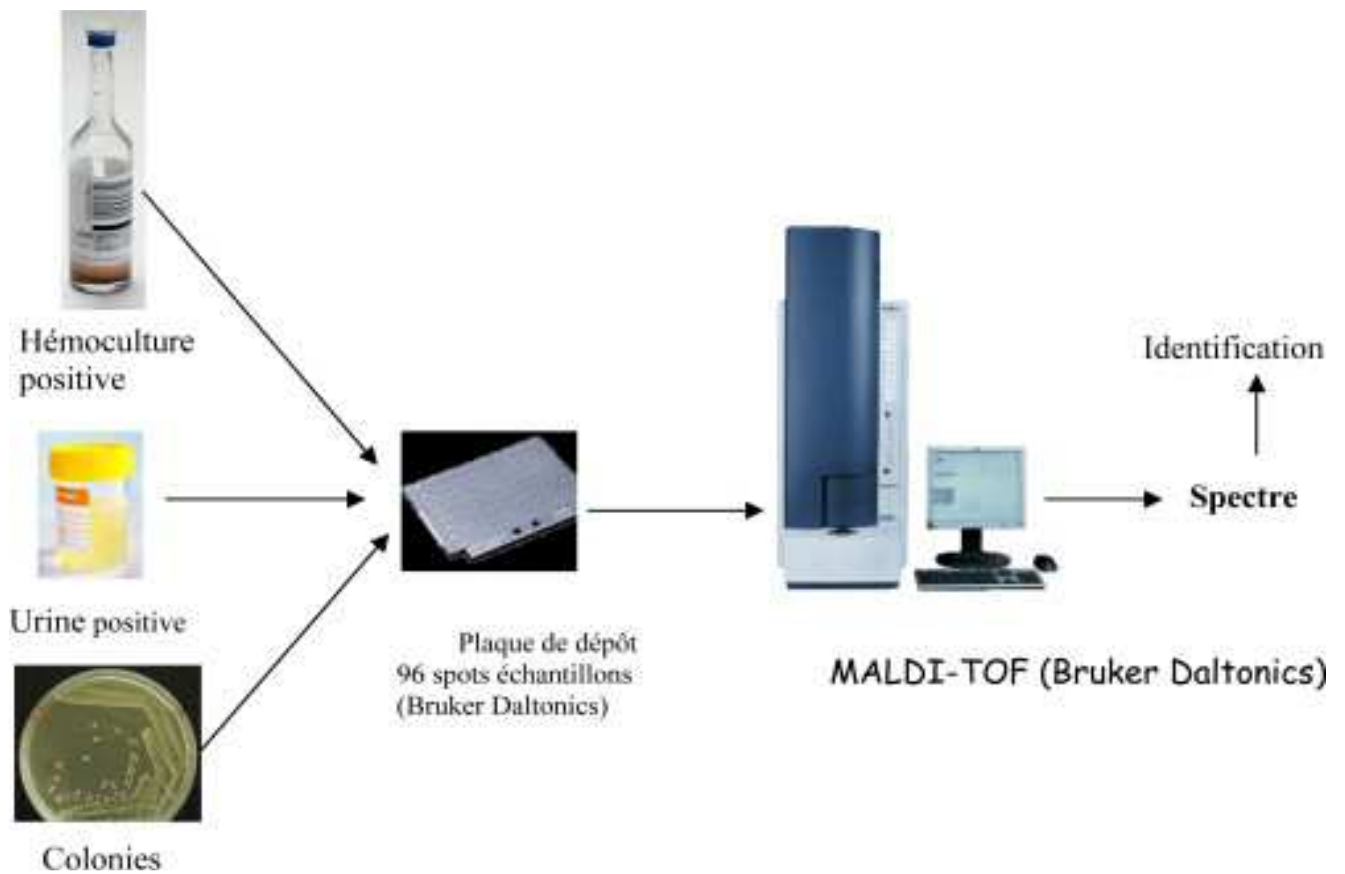


Figure 13. Chaîne d'identification par *Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time-of-Flight* « MALDI-TOF » à partir de colonie, d'échantillon d'hémocultures ou d'urines positives à la coloration de Gram.

V.Epidémiologie mondial des EPC et clinique : [28, 29, 31, 32, 33, 47, 50]

V.1 Les carbapénèmases de classe A :

Parmi les carbapénèmases de classe A, seules de type KPC ont été très largement rapportées dans le monde, les autres ont été identifiées ponctuellement. La première souche exprimant KPC (KPC-1 = KPC-2 ; *Klebsiella Pneumoniae* carbapénèmases) fut identifiée dans une souche de *K. pneumoniae* en 1996, en Caroline du Nord aux États-Unis. Ces souches ont également été décrites en Grèce et en Israël où elles semblent à l'heure actuelle endémiques. Plusieurs variants ont été décrits à ce jour (KPC-1 à KPC- 11), le gène blaKPC-2 est actuellement le plus répandu sur la planète.

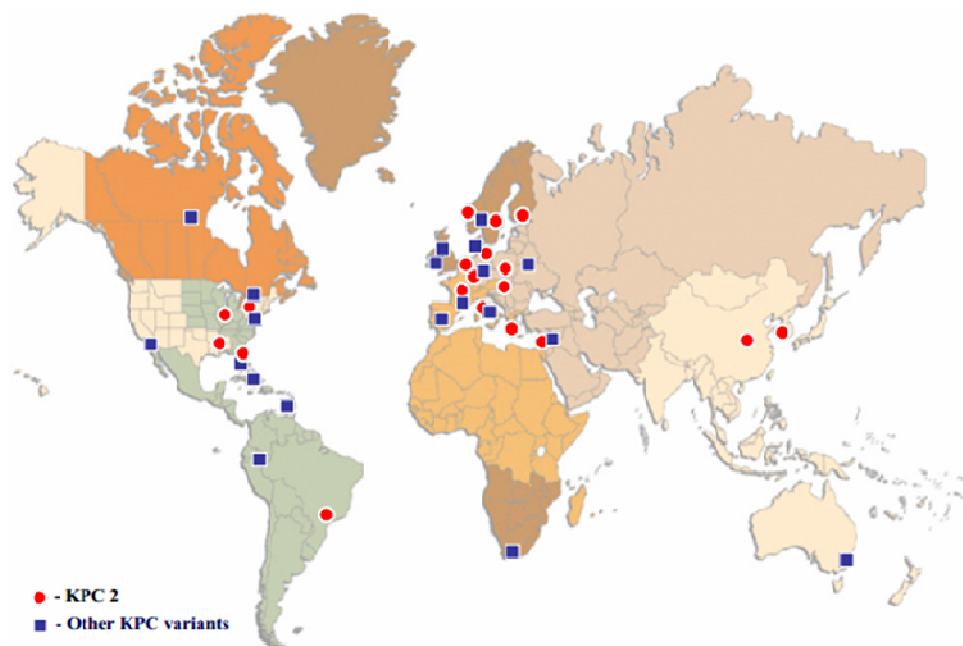


Figure 14 : Répartition mondiale de carbapénèmases de type KPC. [50]

Les souches productrices de KPC sont très fréquemment des souches multi résistantes et les options thérapeutiques sont très souvent réduites. De ce fait, la mortalité associée aux infections par les bactéries productrices d'enzyme de type KPC est élevée, très souvent supérieure à 50%.

D'un point de vue clinique, ces souches d'entérobactéries sont associées à des infections qui n'ont pas de spécificité en ce qui concerne la nature des infections ou leur terrain de survenue. Cependant, la mortalité liée à ces infections à *K. pneumoniae* KPC est élevée (38-57 % en Israël et aux USA), du fait de la multi résistance des souches, rendant l'antibiothérapie thérapeutique difficile. En Grèce, cette mortalité est rapportée comme plus faible (22-28 %).

V.2 Les carbapénèmases de classe B (Métallo- β -lactamases) :

Les enzymes de type VIM (VeronaIntegronencodedMetallo- bêta-lactamase) et IMP (Imipénémase) qui représentent la majorité des carbapénèmases de classe B ont été rejointes en 2008 par une nouvelle enzyme appelée NDM-1 (New Delhi métallo-bêta-lactamase 1).

La première métallo β -lactamase de type IMP a été décrite au Japon en 1991. Depuis, ce type d'enzyme a diffusé dans le monde entier et les enzymes de type VIM et IMP sont désormais endémiques dans certains pays tels que la Grèce, l'Italie, l'Espagne, Taiwan et le Japon.

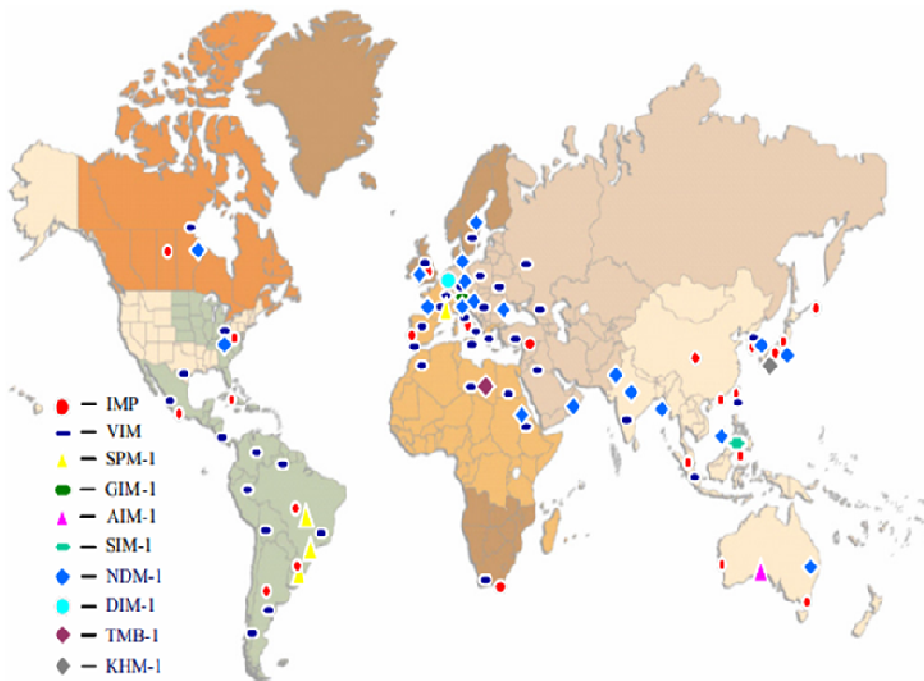


Figure 15 : Répartition mondiale des MBL. [50]

La plupart des souches productrices de métallob β -lactamases sont des *K. pneumoniae* multi résistantes acquises dans les établissements de soins. La mortalité associée à ce type de souches varie de 18 à 67%.

V.3 Les carbapénèmases de classe D (oxacillinases) :

La première souche de *K. pneumoniae* productrice d'OXA-48 a été isolée en Turquie en 2003. Depuis, les bactéries productrices d'oxacillinases, notamment OXA-48, ont très largement émergé dans tous les pays du pourtour méditerranéen et en Afrique. Les pays les plus fréquemment mis en cause étaient, par ordre d'importance, la Grèce, le Maroc, l'Inde et dans une moindre mesure l'Italie et les autres pays du pourtour méditerranéen. Ce lien avec

l'étranger n'est pas systématique et des transmissions croisées entre patients doivent être redoutées.

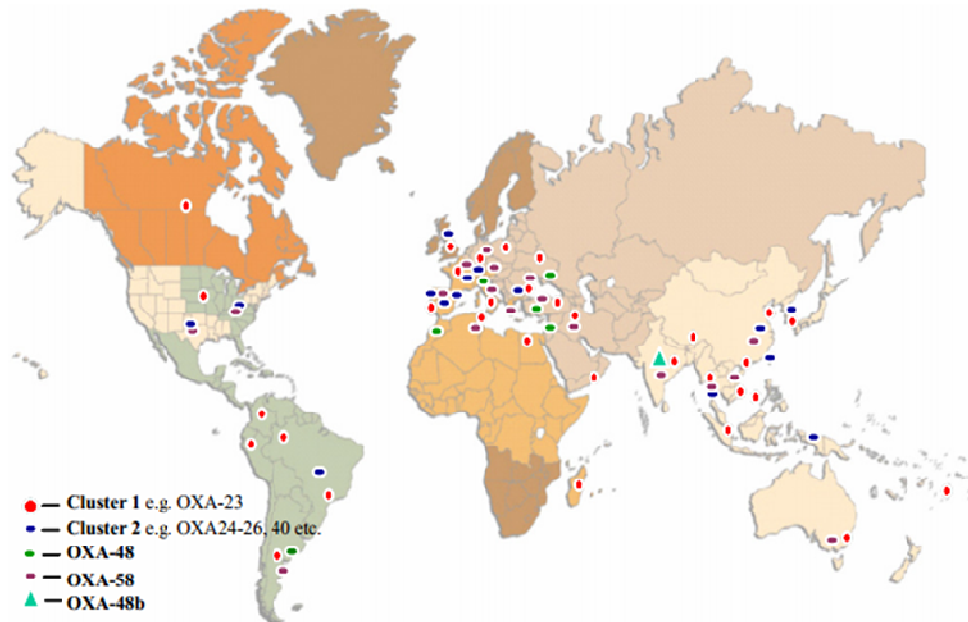


Figure 16 : Répartition mondiale des principaux groupes de carbapénèmases OXA. Les carbapénèmases mineurs tels qu'OXA-72 et OXA-143 ne sont pas affichées. [50]

Plus récemment, des souches produisant une oxacillinase similaire, OXA-181, ont été isolées en Inde ou chez des patients d'origine indienne. OXA-48 est principalement retrouvée chez *K. pneumoniae* et *E. coli*, même si d'autres espèces d'entérobactéries peuvent produire ce type d'enzyme.

Toutefois, le niveau de résistance aux carbapénèmes est plus élevé lorsqu'elles sont associées à une BLSE et à un défaut de perméabilité membranaire. La mortalité associée à ce type d'infection demeure inconnue à ce jour.

Deuxième partie :

Partie Pratique

I. INTRODUCTION :

L'émergence des entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC) représente un véritable risque de santé publique. Ces bactéries présentent fréquemment de multiples mécanismes de résistances qui peuvent conduire à une impasse thérapeutique [51].

Ces carbapénèmases sont identifiées de façon croissante chez les entérobactéries dans le monde entier. Et leur détection est très difficile (détection des infectés comme des porteurs), expliquerait leur diffusion à bas bruit aux conséquences thérapeutiques dramatiques.

Dans le cadre de la surveillance et de la lutte contre l'émergence et la dissémination des souches d'entérobactéries productrices de Carbapénémases, le laboratoire de Microbiologie de l'Hôpital Ibn Sina de Rabat (HISR) a réalisé une étude prospective dans différents prélèvements biologiques provenant de différents services pendant une période de 13 mois dont l'objectif est de déterminer la prévalence d'isolement des entérobactéries productrices des « carbapénèmases » ainsi leur profil de résistance aux antibiotiques.

II. MATERIELS ET METHODES :

Le recueil des données est réalisé à partir du dossier en exploitant les données suivantes :

- Le nom, le sexe du patient ;
- Le numéro de Phoenix ;
- Le numéro d'examen ;
- Le service ;
- Le type de prélèvement.

II. 1. Période d'étude :

Il s'agit d'une étude prospective réalisée au sein du laboratoire de Bactériologie du Centre Hospitalier Ibn Sina de Rabat (structure hospitalière la plus importante au Maroc avec des effectifs de: 2.535 lits, 6.069 professionnels de santé, 386.584 consultations par an, 32.618 interventions chirurgicales par an, 21.261 accouchements par an), et portant sur 3884 souches d'entérobactéries, isolées de divers prélèvements dans différents services de l'Hôpital. L'étude a été conduite du 1er juillet 2012 au 31 Juillet 2013.

II. 2. Nature des prélèvements étudiés :

Les souches d'entérobactéries ont été isolées à partir de différents prélèvements à savoir les urines, les prélèvements respiratoires, pus des plaies opératoires, cathéters, liquide céphalo-rachidien (LCR), hémoculture et écouvillonnage anal, buccal et vaginal.

II. 3. Services originaires des souches :

Différents services hospitaliers ont été concernés par notre étude parmi eux on note : Service de chirurgie, de dermatologie, d'endocrinologie, d'hématologie pédiatrique, de médecine adulte et pédiatrique, de néphrologie hémodialyse, de pneumologie, de réanimation adulte, de réanimation pédiatrique, de rhumatologie, d'urologie, d'urgence et les externes.

II. 4. Souches bactériennes et leur sensibilité aux antibiotiques :

II. 4.1. Souches bactériennes :

L'étude porte sur 3884 souches d'entérobactéries, isolées des différents prélèvements.

II. 4.2. Critères d'inclusion :

Ont été inclus dans l'étude, tous les résultats d'antibiogramme interprétés des souches d'entérobactéries productrices de carbapénèmase isolées chez les malades hospitalisés ou consultants.

II. 4.3. Élimination des doublons :

Les souches isolées d'un même malade, au niveau du même site anatomique et dont le profil de sensibilité est identique et / ou présente au moins une différence mineure S/I ou I/R ont été considérées comme doublons et donc éliminées.

II. 4.4. Isolement et identification bactérienne :

L'isolement des souches a été réalisé par mise en culture des prélèvements sur différents milieux gélosés (Milieu CLED pour les prélèvements d'urine, Milieu de Mac Conkey pour les autres prélèvements).

L'hémoculture a été réalisée sur flacon aérobie et anaérobie de type Bactec avec une détection automatisée par le système Bactec 9240. La durée d'incubation des hémocultures a été de 06 jours.

L'identification est faite sur la base des caractères biochimiques à l'aide des galeries BD Phoenix® qui nous ont permis de distinguer les différentes espèces d'entérobactéries. Les micro-tubes sont inoculés avec une suspension bactérienne ajustée à 0,5 Mac Farland et en parallèle en cas de doute en réalise une identification à l'aide des galeries classiques.

II. 4.5. Étude de la sensibilité aux antibiotiques :

Pour chaque souche, la sensibilité a été déterminée par deux types d'antibiogrammes après une dilution de 1/100 à partir d'une suspension bactérienne ajustée à 0,5 Mac Farland selon les recommandations du « CA-SFM 2012 »: antibiogramme standard par inondation selon la méthode de diffusion en milieu gélosé de Mueller-Hinton et un antibiogramme automatisé (BD Phoenix®) en milieu liquide.

Le tableau ci-dessous présente les différentes classes de bêta-lactamines utilisées pour l'antibiogramme.

Tableau IX. Différents Bêta-lactamines utilisés pour l'antibiogramme.

Pénicillines	Pénicilline A	Ampicilline (AM) ou Amoxicilline (AMX)
		Amoxicilline + acide clavulanique (AMC)
	Uréidopénicillines	Pipéracilline (PIP)
		Pipéracilline + tazobactam (PTZ)
	Carboxypénicillines	Ticarcilline (TIC)
		Ticarcilline + acide clavulanique (TIM)
Céphalosporines	C1G	Céfalotine ; Céfazoline
	C2G	Céfuroxime ; Céfoxitine
	C3G	Céfotaxime ; Céftazidime ; Céftriaxone ; Céfexime ; Céfpodoxime
	C4G	Céfpirone ; Céfepime
Carbapénèmes	Imipénème (IPM) ; Ertapénème (ERT) ; Méropénème (MER)	

Autres familles d'antibiotiques ont été testées : Aminocyclitolides (Gentamicine, Tobramicine, Amikacine), Quinolones (Acide nalidixique), Fluoroquinolones (Ofloxacine, Ciprofloxacine), Sulfamides (Sulfaméthoxazol + Triméthoprime), Colistine et les nitrofuranes.

Les souches bactériennes ont été classées en trois catégories cliniques : sensible (S), intermédiaire (I) et résistante (R). Les souches I ont été groupées avec les souches R pour l'ensemble des analyses.

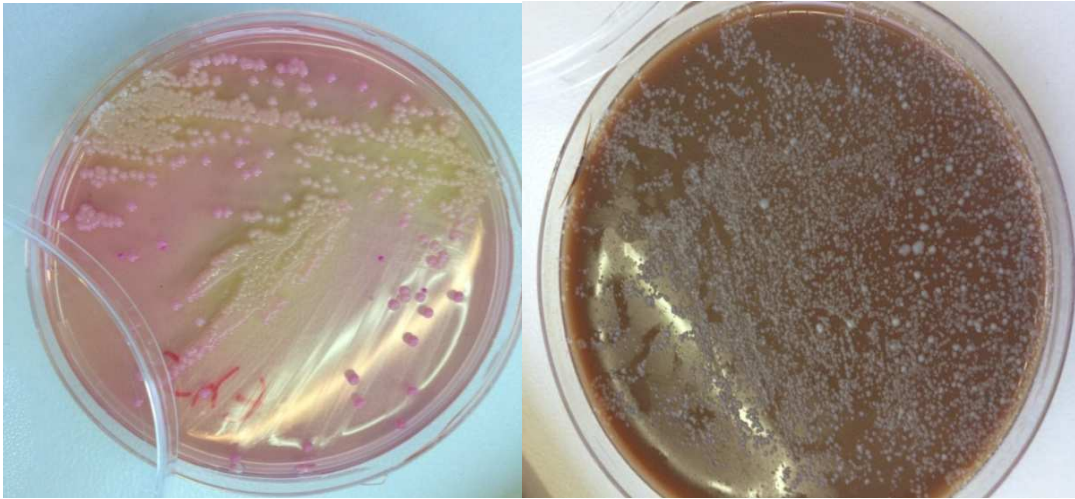
L'interprétation de la sensibilité aux antibiotiques a été faite selon les normes du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) [52, 53].

II. 4.6. Détection des carbapénèmases :

La sensibilité aux carbapénèmes, ainsi qu'à l'ensemble des antibiotiques recommandés pour les entérobactéries a été réalisée par la technique de diffusion en milieu gélosé Mueller Hinton (MH) selon les recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) [54].

a. Méthodes manuelles : Méthode de la diffusion en milieu gélosé

La culture des prélèvements a été réalisée sur différents milieux de culture et le choix de ces derniers est fait selon le type de prélèvement. Plusieurs milieux ont été utilisés : gélose au sang et gélose au sang cuit poly-vitaminée, milieu BCP, milieu CLED, milieu HEKTOEN...



Milieu DCL Milieu Gélose au chocolat



Milieu Muller-Hinton Milieu SS : sélectif pour Salmonelles et Shigelles
 Un dépôt de H₂S oriente vers les salmonelles

Figure 17. Photos prises au Laboratoire de Microbiologie du CHU Ibn Sina
 Rabat

Une ou plusieurs boîte(s) selon les cas, contenant le milieu de Mueller-Hinton spécifiquement destiné à cette méthode, sont inoculées par inondation à l'aide de la suspension bactérienne préalablement calibrée [52].

Les disques imprégnés d'antibiotiques sont alors disposés à la surface de la gélose et l'antibiotique diffuse très rapidement de manière concentrique autour de chaque disque. Les boîtes peuvent alors être mises en incubation à 37°C dans les conditions requises (atmosphère ambiante, sous tension réduite en O₂, en anaérobiose...) [52].

La lecture et l'interprétation peuvent s'effectuer dans un délai minimal de 16 à 18 heures. La lecture consiste à mesurer les diamètres d'inhibition de la culture autour de chaque disque soit manuellement (double décimètre ou pied à coulisse) soit automatiquement à l'aide d'un automate de lecture équipé d'un lecteur vidéo fixe [52].

Dans tous les cas l'ensemble des sensibilités/ résistances est saisi ou transmis sur un système informatique paramétré pour intégrer ces données.



Milieu Muller-Hinton : sensibilité et résistance Antibiogramme classique

Figure 18. Photo prise au Laboratoire de Microbiologie du CHU Ibn Sina Rabat

b. Méthodes automatiques :

Le Phoenix® est l'automate d'analyse utilisé en routine au laboratoire, il permet l'identification du germe et l'établissement de l'antibiogramme par la détermination des CMI pour une large gamme d'antibiotiques.



Automate Phoenix

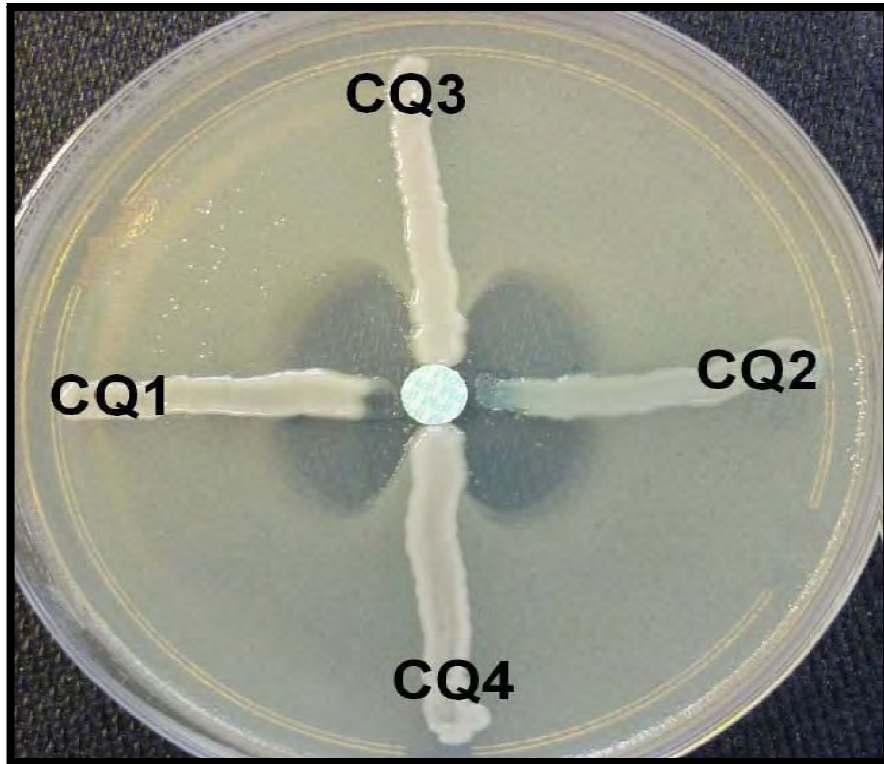
Figure 19. Photo prise au Laboratoire de Microbiologie du CHU Ibn Sina
Rabat

c. Test de Hodge modifié :

La production de carbapénèmases doit être suspectée devant un diamètre d'inhibition autour de l'Ertapénème $< 28\text{mm}$ ou une CMI $> 0.5\text{mg/l}$. En cas de suspicion, la production de carbapénèmases doit être confirmée par des méthodes phénotypiques (Test de Hodge) et/ou génotypiques [55].

Ce test consiste à ensemencer en culture confluente (à l'aide d'un écouvillon) une dilution au $1/10^{\text{ème}}$ d'une suspension de Densité Optique (DO) = 0.5 Mc Farland de la souche E. coli ATCC 25922 sur une gélose Muller Hinton. Ensuite, un disque d'ertapénème chargé à $10\ \mu\text{g}$ est déposé au centre de la boîte et chaque souche testée est ensemencée de manière radiale à partir du disque jusqu'au bord de la boîte de Pétri [56].

La présence d'une distorsion de la zone d'inhibition autour du disque d'ertapénème au contact de la souche testée est interprétée comme un résultat positif après incubation pendant 18 h à 37°C .



CQ1 CQ2 : Souches non productrices de carbapénèmases.
CQ3 CQ4 : Souches de *Klebsiella pneumoniae* productrice d'OXA-48.

Figure 20. Test de Hodge positif chez des souches de *Klebsiella pneumoniae* productrices d'OXA 48 [57].

III. RESULTATS :

III. 1. Répartition globale des Entérobactéries selon les espèces :

Tableau X. Répartition globale des Entérobactéries selon les espèces.

Entérobactéries	Nombre	Fréquence
<i>E. coli</i>	1737	44,72%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1239	31,90%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	111	02,86%
<i>Enterobacter Cloacae</i>	308	07,92%
<i>Enterobacter aerogenes</i>	68	01,76%
<i>Proteus mirabilis</i>	143	03,68%
<i>Proteus vulgaris</i>	15	0,38%
<i>Salmonella spp</i>	15	0,38%
<i>Citrobacterspp</i>	66	01,70%
<i>Providenciaspp</i>	79	02,04%
<i>Morganellamorgannii</i>	48	01,24%
<i>Serratiaspp</i>	55	01,42%
Total	3884	100%

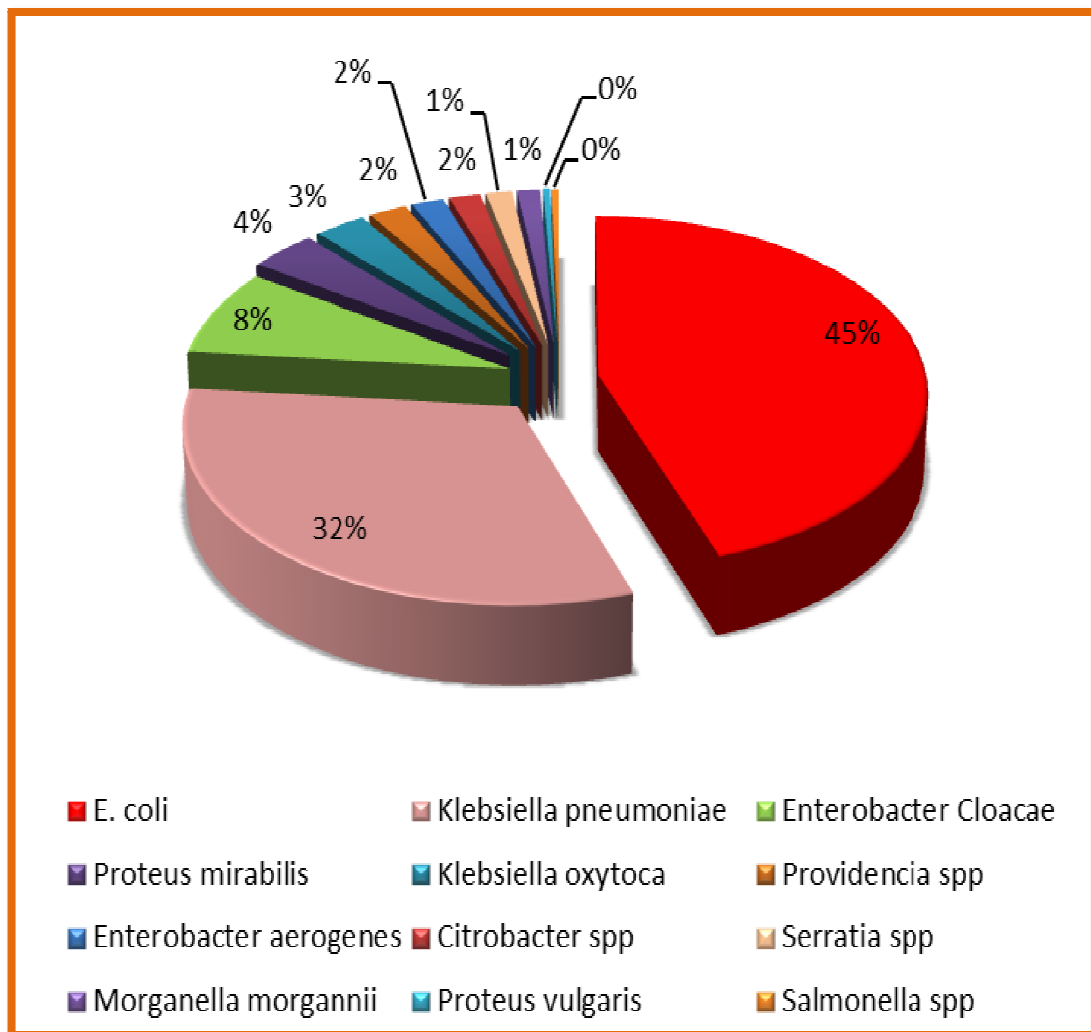


Figure 21: Répartition des Entérobactéries selon les espèces

II.2. Prévalence d'isolement des EPC par rapport aux entérobactéries selon les espèces :

Tableau XI. Prévalence d'isolement des EPC par rapport aux entérobactéries selon les espèces.

Germes isolés	Entérobactéries	Carbapénèmase	Fréquence
<i>E. coli</i>	1737	10	0,55 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1239	215	17,35 %
<i>Klebsiella oxytoca</i>	111	03	2,70 %
<i>Enterobacter Cloacae</i>	308	22	7,14 %
<i>Enterobacter aerogenes</i>	68	01	1,50%
<i>Proteus mirabilis</i>	143	01	0,70 %
<i>Proteus vulgaris</i>	15	0	0%
<i>Salmonella spp</i>	15	0	0%
<i>Citrobacterspp</i>	66	0	0%
<i>Providenciaspp</i>	79	0	0%
<i>Morganellamorgannii</i>	48	0	0%
<i>Serratiaspp</i>	55	0	0%
Total	3884	252	6,49 %

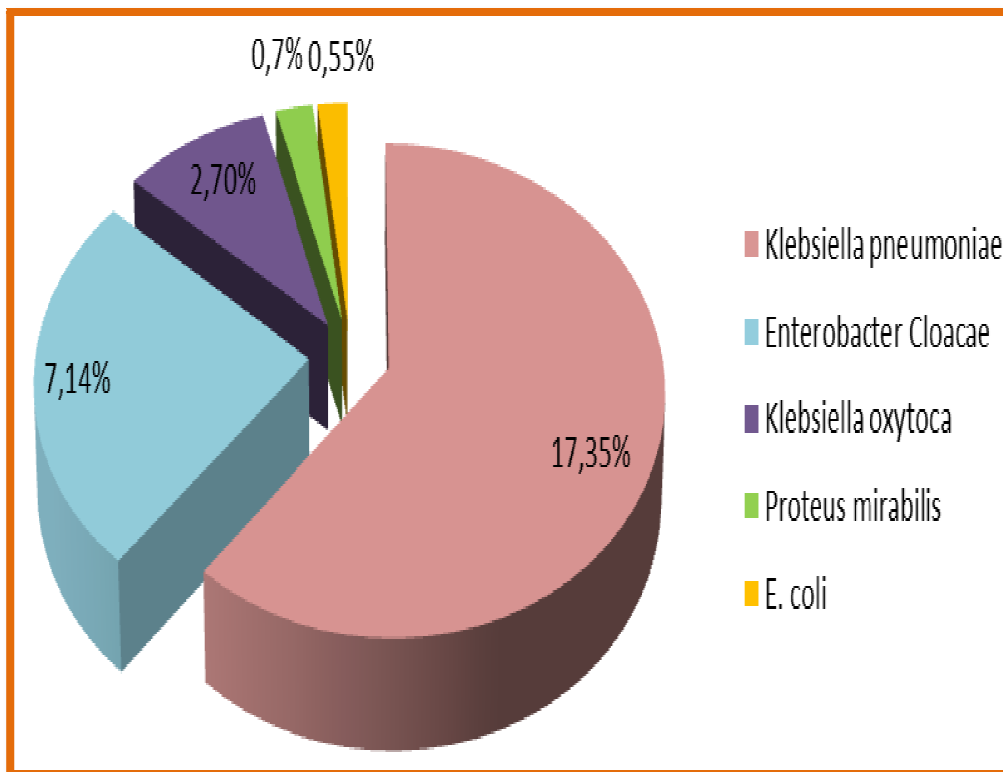


Figure 22 : Prévalence des EPC par rapport aux entérobactéries selon les espèces.

III. 3. Répartition des EPC selon les espèces :

Tableau XII. Prévalence d'isolement des EPC selon les espèces.

Germes isolés	Carbapénèmase	Fréquence
<i>E. coli</i>	10	3,97 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	215	85,32 %
<i>Klebsiella oxytoca</i>	03	1,20 %
<i>Enterobacter Cloacae</i>	22	8,73 %
<i>Enterobacter aerogenes</i>	01	0,40 %
<i>Proteus mirabilis</i>	01	0,40 %
<i>Proteus vulgaris</i>	0	0%
<i>Salmonella spp</i>	0	0%
<i>Citrobacterspp</i>	0	0%
<i>Providenciaspp</i>	0	0%
<i>Morganellamorgannii</i>	0	0%
<i>Serratiaspp</i>	0	0%
Total	252	100%

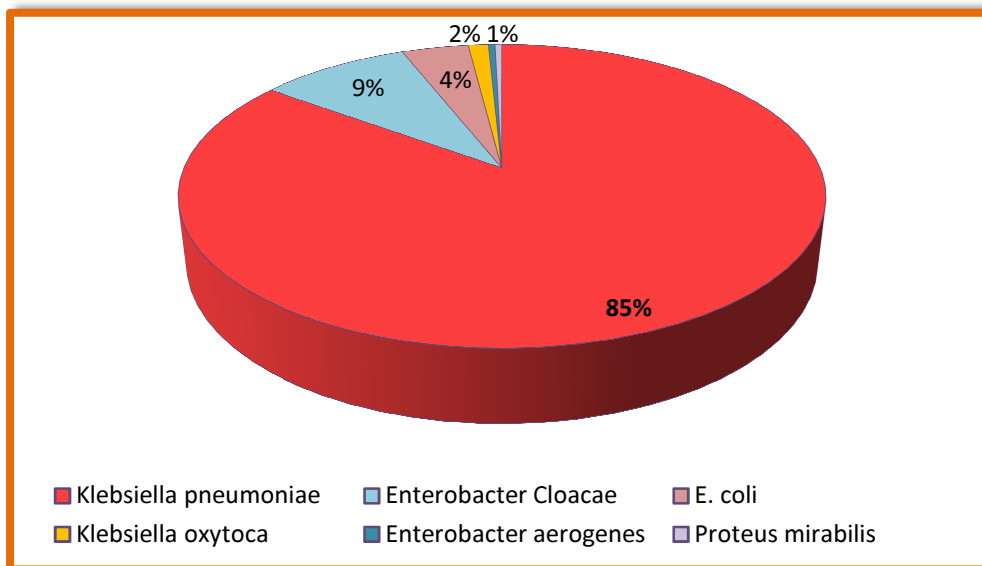


Figure 23 : Prévalence des EPC au sein des carbapénèmases positives selon les espèces.

III. 4. Répartition des souches des EPC selon le sexe :

Tableau XIII. Répartition des souches des EPC selon le sexe.

Sexe	Nombre	Fréquence
Masculin	125	49,60 %
Féminin	127	50,40%
Total	252	100 %

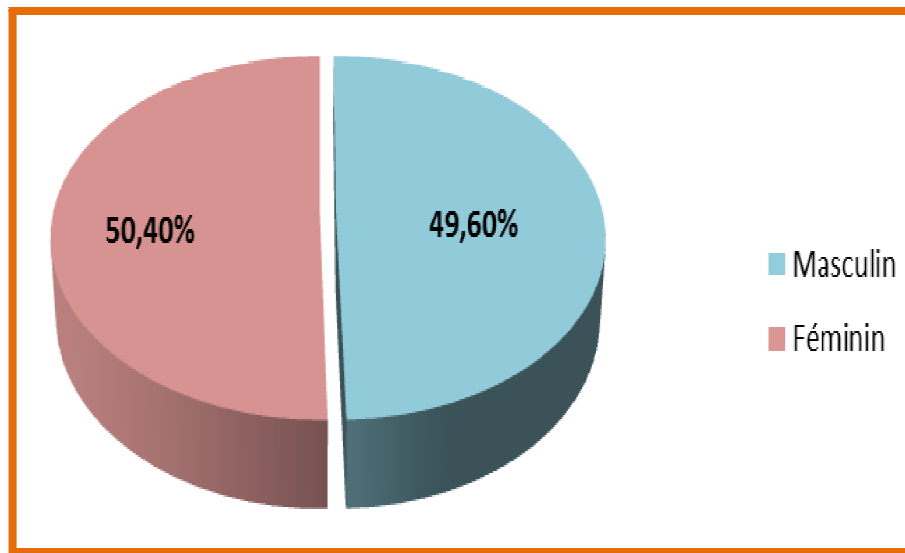


Figure 24: Répartition des EPC selon le sexe.

III.5. Répartition des souches des EPC selon l'âge :

Tableau XIV.a: Répartition des souches des EPC selon l'âge.

Age	Nombre	Fréquence
Adulte	142	56,35 %
Enfant	110	43,65 %
Total	252	100 %

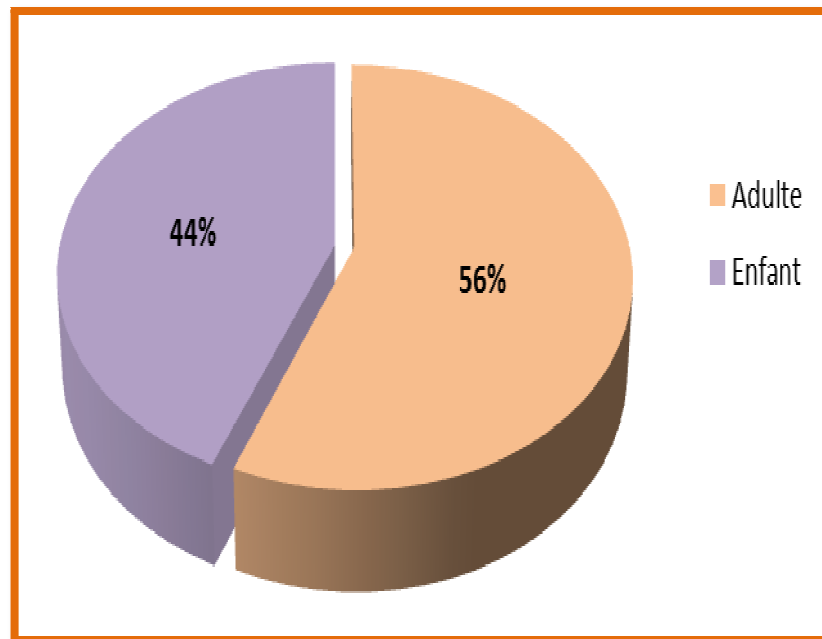


Figure 25: Répartition des EPC selon l'âge.

Tableau XIV.b: Répartition des souches des EPC selon l'âge et le sexe

Age	Masculin		Féminin	
	Nombre	Fréquence	Nombre	Fréquence
Adulte	66	52.8%	76	59.84%
Enfant	59	47.2%	51	40.16%
Total	125	100%	127	100%

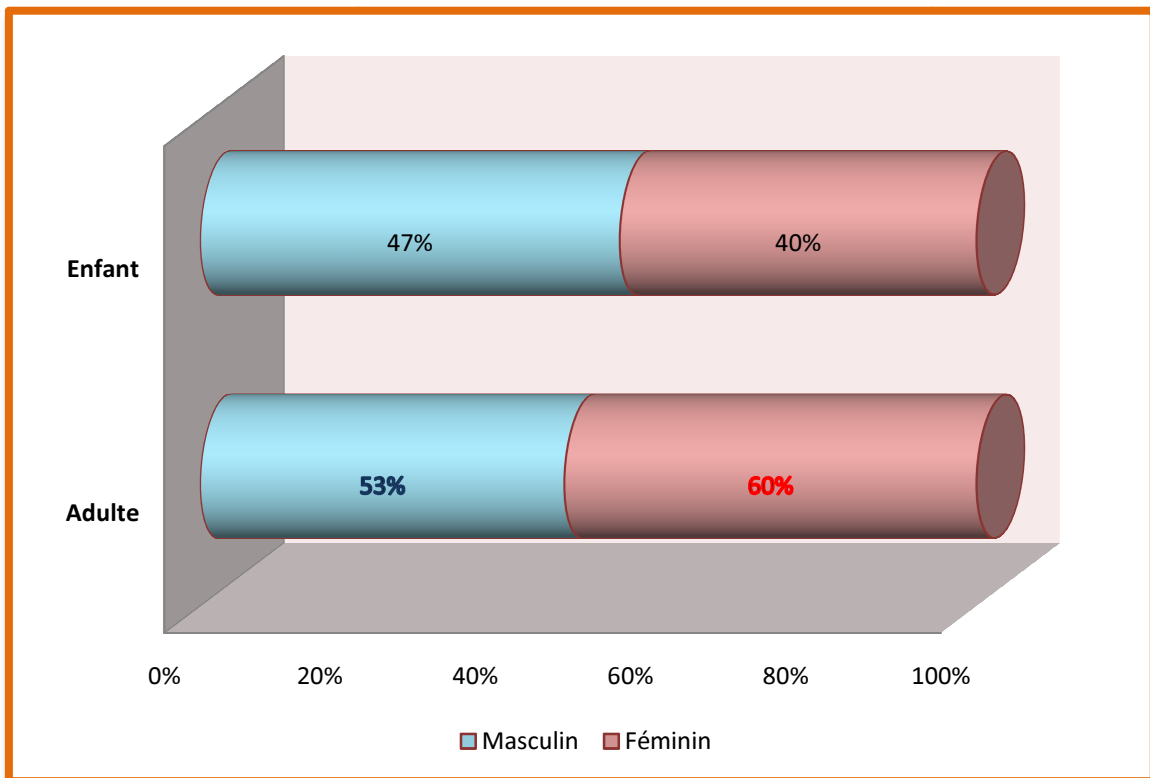


Figure 26 : Répartition des EPC selon l'âge et le sexe.

III. 6. Evolution de l'émergence des souches des EPC selon les mois d'isolement :

Tableau XV. Répartition des souches des EPC selon les mois d'isolement.

Mois	Nombre	Fréquence
Juillet 2012	01	0.40%
Août 2012	29	11.51%
Septembre 2012	14	5.55%
Octobre 2012	04	1.59%
Novembre 2012	11	4.36%
Décembre 2012	09	3.57%
Janvier 2013	16	6.35%
Février 2013	03	1.20%
Mars 2013	15	5.95%
Avril 2013	21	8.33%
Mai 2013	34	13.50%
Juin 2013	30	11.90%
Juillet 2013	65	25.79%
Total	252	100%

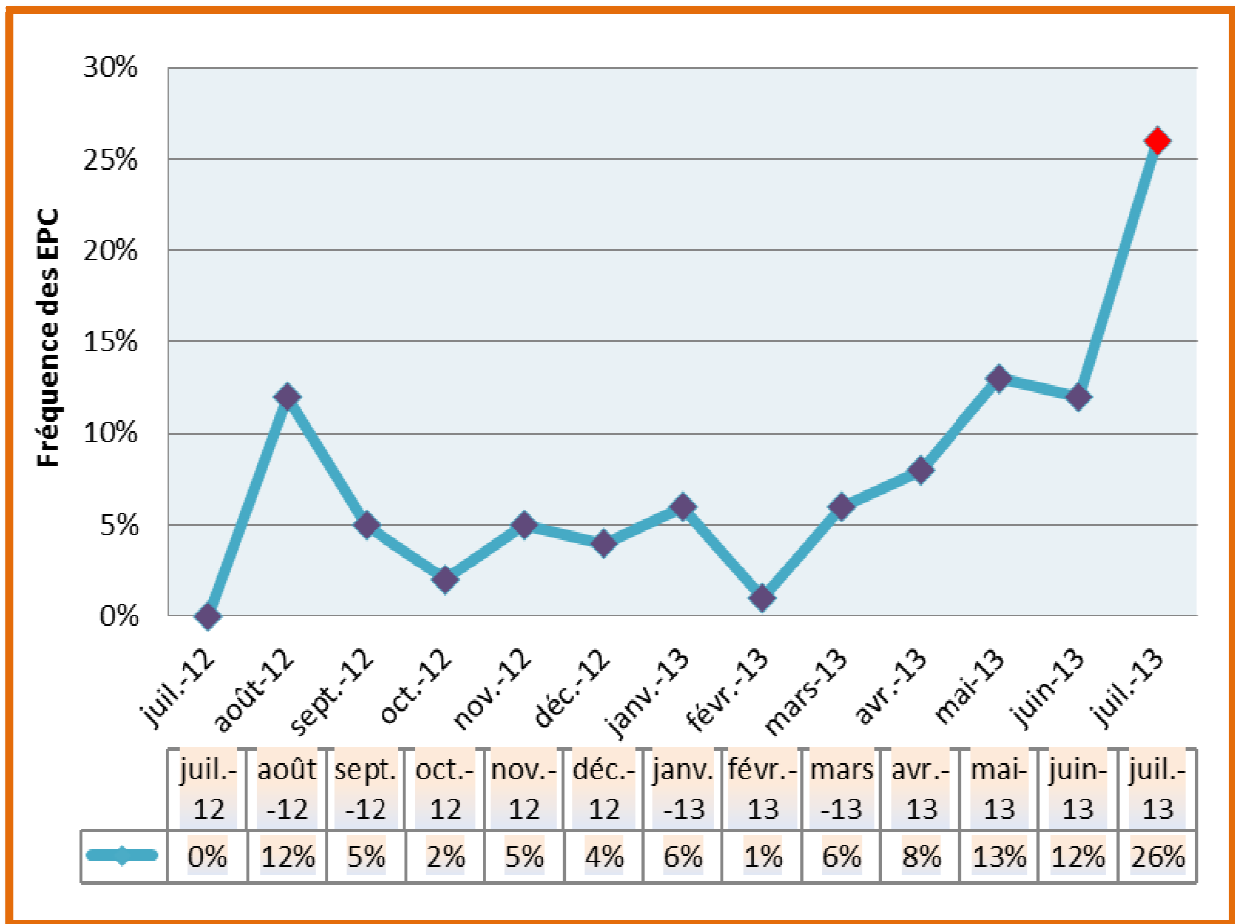


Figure 27: Evolution de l'émergence des Entérobactéries productrices de Carbapénèmase dans le temps.

III. 7. Répartition des souches des EPC selon les services hospitaliers :

Tableau XVI. Répartition des EPC selon les services hospitaliers.

Services	Entérobactéries PC	
	Nombre	Fréquence
REANIMATION PEDIATRIQUE	117	46,42%
REANIMATION ADULTE	32	12,70%
CHIRURGIE	08	03,18%
DERMATOLOGIE	01	0,40%
ENDOCRINOLOGIE	07	2,78%
Oncologie-Hématologie pédiatrique	11	04,36%
Oncologie Adulte	05	01,98%
MEDECINE PEDIATRIQUE	06	02,38%
MEDECINE ADULTE	12	04,76%
NEPHROLOGIE HEMODIALYSE	13	05,16%
PNEUMOLOGIE	01	0,40%
UROLOGIE	13	05,16%
Urgence	20	07,94%
EXTERNE	06	02,38%
Total	252	100%

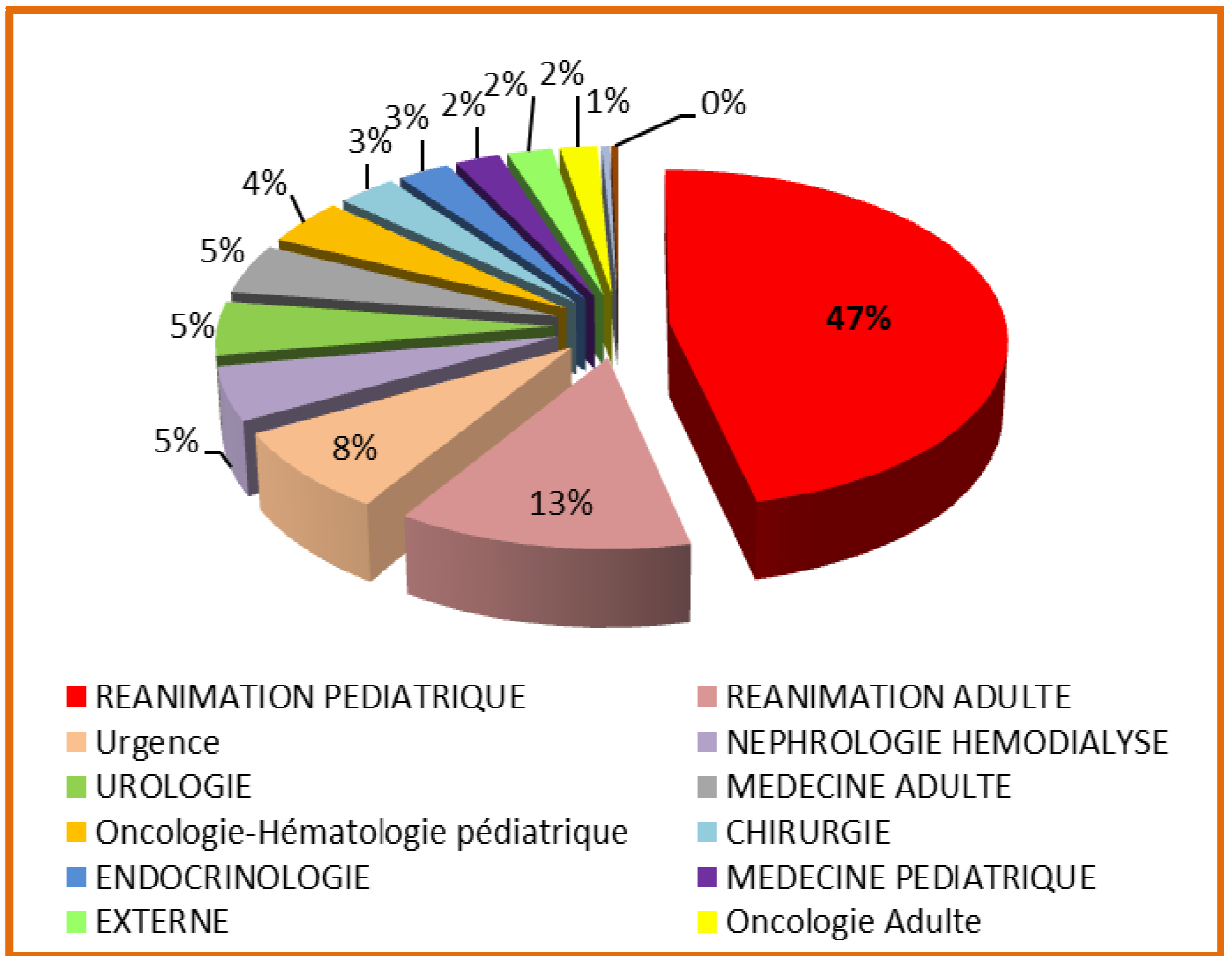


Figure 28 : Répartition des Entérobactéries productrices de Carbapénèmase selon le service d'origine.

III. 8. Répartition des souches des EPC selon la nature des prélèvements :

Tableau XVII. Répartition des souches des EPC par rapport aux entérobactéries selon la nature des prélèvements.

Services	Entérobactéries	EPC	Fréquence des EPC
	Nombre	Nombre	
CATHETER	185	20	10,81 %
URINES	2415	88	3,64 %
ECOUVILLONNAGE Rectal	21	03	14,28 %
HEMOCULTURE	422	61	14,45 %
PRELEVEMENT RESPIRATOIRE	236	16	06,78 %
PUS	391	19	04,85 %
Liquide de ponction	56	0	0 %
LCR	25	0	0 %
SONDE VESICALE	51	08	15,68 %
SONDE D'INTUBATION	93	37	39,78 %
Total	3895	252	06,47 %

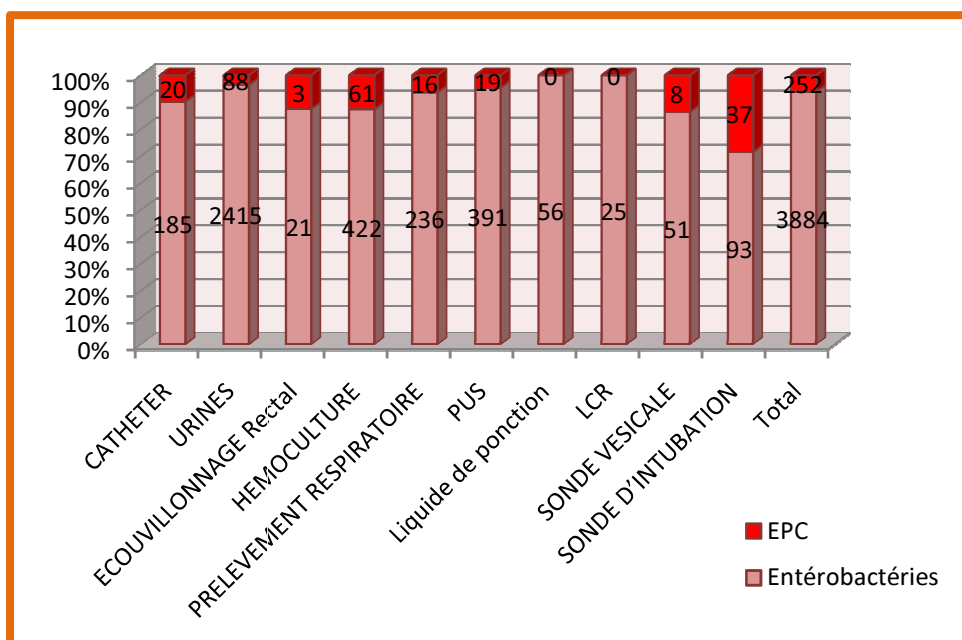


Figure 29 : Répartition des carbapénèmases par rapport au total des entérobactéries selon la nature de prélèvement.

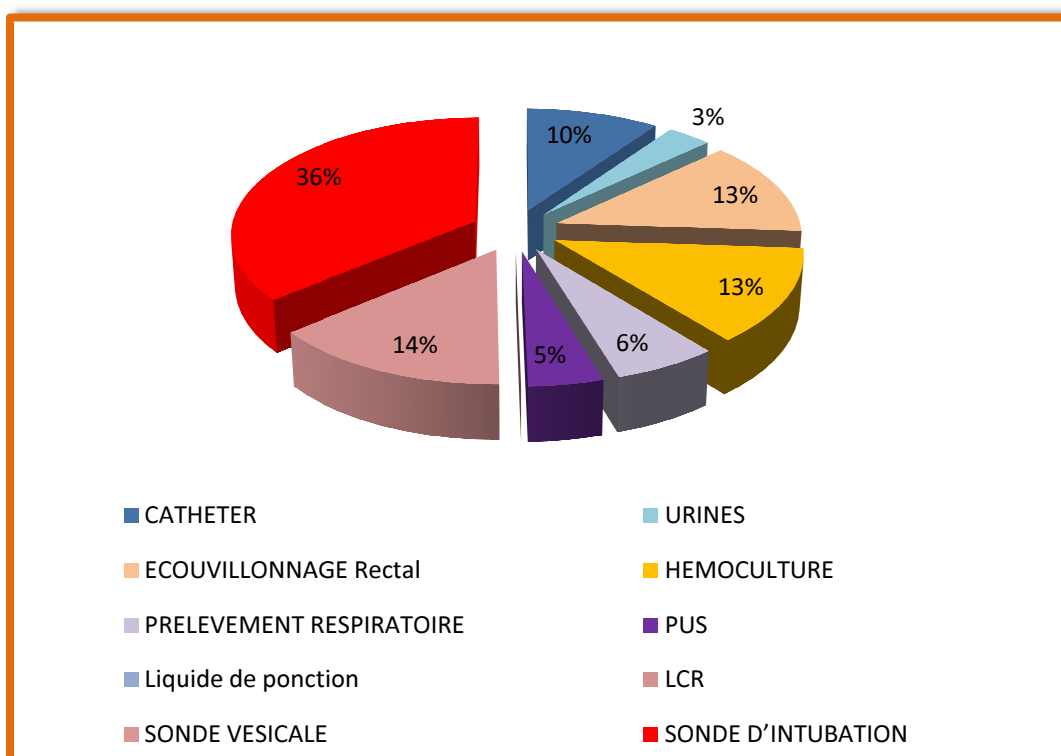


Figure 30 : Répartition des EPC par nature de prélèvement.

III. 9. Profil de résistance des EPC aux Antibiotiques :

Tableau XVIII. Profil de résistance des EPC aux Antibiotiques.

Antibiotiques	Sensible		Résistant		Non Testés
	Nombre	Fréquence	Nombre	Fréquence	Nombre
TIC	0	0%	252	100%	0
PIP	0	0%	252	100%	0
CF	0	0%	252	100%	0
CRO	07	2,80%	243	97,20%	02
CAZ	07	2,89%	233	97,11%	10
CFM	07	3,07%	221	96,93%	24
FEP	24	9,67%	224	90,33%	04
FOX	0	0%	252	100%	0
AMC	0	0%	252	100%	0
TIM	0	0%	252	100%	0
TZP	04	1,62%	242	98,38%	06
IPM	133	52,77%	119	47,23%	0
ETP	0	0%	252	100%	0
ATM	12	4,83%	236	95,17%	04
AN	231	91,66%	20	08,34%	01
GM	20	7,96%	230	92,04%	02
NA	30	13,04%	200	86,96%	22
NOR	28	11,57%	214	88,43%	10
CIP	30	12,39%	217	87,61%	05
SXT	29	11,93%	214	88,07%	09
FF	123	54,66%	102	45,34%	27
FM	135	63,08%	79	36,92%	38

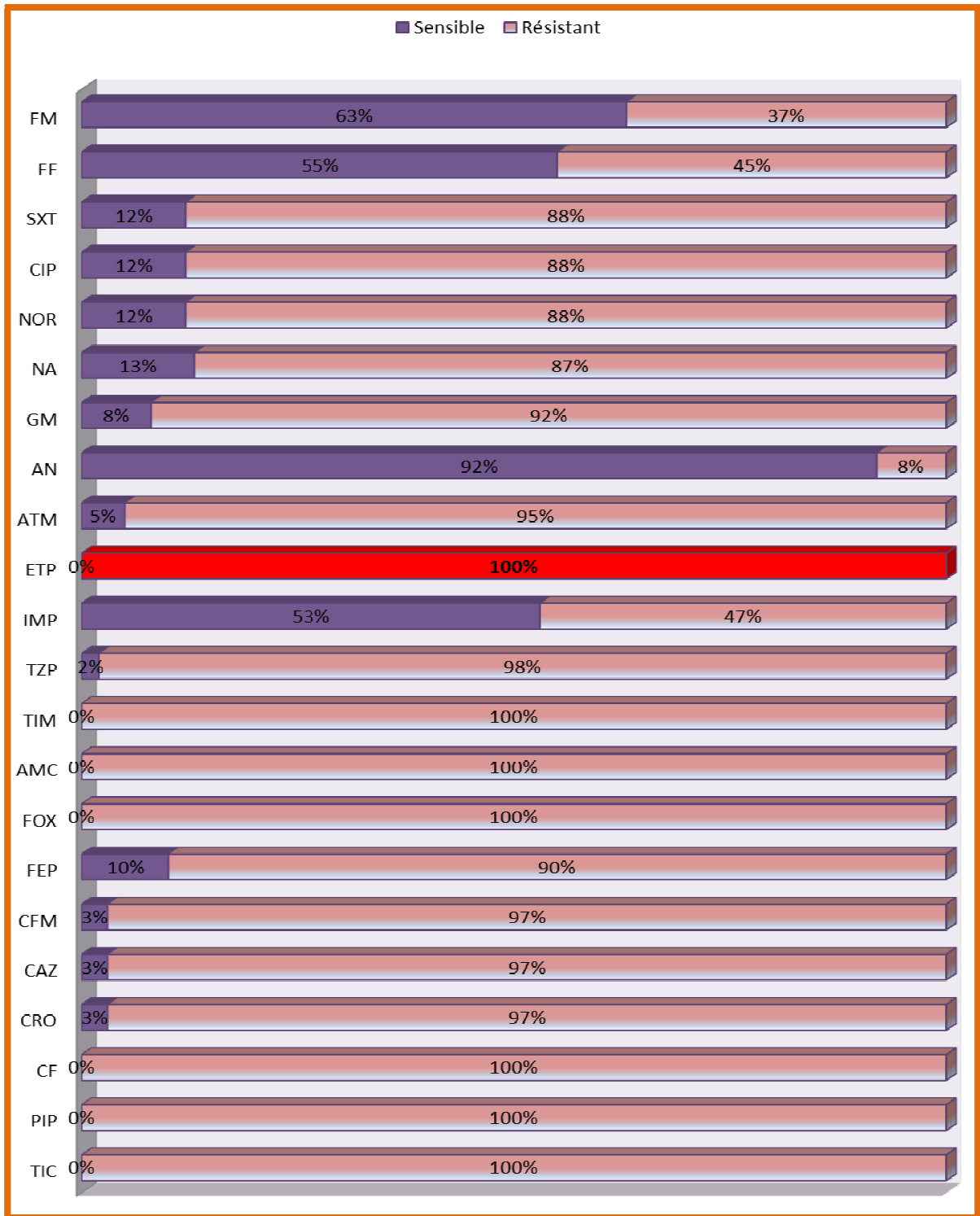


Figure 31 : Profil de résistance des EPC aux Antibiotiques.

IV. DISCUSSION :

IV.1. Répartition locale des carbapénèmases : « CHU Ibn Sina Rabat »

A l'échelle régionale, Plusieurs études ont signalé l'émergence des EPC surtout au niveau du pourtour méditerranéen (Liban, Tunisie, Israël, Égypte, France) [58, 59, 60]. En Turquie, plusieurs épidémies d'infections nosocomiales sont associées à ce type de souches [59, 61].

Jusqu'à la fin des années 1990, les carbapénèmases décrites étaient spécifiques d'espèce et de déterminisme chromosomique [62]. La prévalence des souches productrices, responsables d'infections sporadiques et de quelques petites épidémies, restait alors limitée [63].

Au Maroc, Bien que la diffusion des EPC soit encore limitée, leur émergence et leur rapidité de diffusion est alarmante. Dans ce cadre que s'inscrit notre étude menée au laboratoire de microbiologie du CHU Ibn Sina Rabat.

Durant notre période d'étude, 3884 souches d'entérobactéries ont été colligées, ce qui a permis l'isolement de 252 souches d'entérobactéries productrices de carbapénèmase.

IV.1.1 Prévalence d'isolement des carbapénèmases par rapport aux entérobactéries : [64, 65, 66, 67, 68]

Sur les 3884 souches d'entérobactéries, 252 souches étaient productrices de carbapénèmase, ce qui correspond à une prévalence de 6,48%. Dont *Klebsiella pneumoniae* semble être le producteur potentiel de carbapénèmase, avec une prévalence de 17,35%, suivi d'*Enterobacter Cloacae* avec une prévalence de 7,46 %.

IV.1. 2 Répartition des souches des EPC selon les germes isolés :

Notre étude montre bien que *Klebsiella pneumoniae* est le producteur par exclusivité de Carbapénèmase, avec une prévalence de 85,31%, suivi d'*Enterobacterspp* soit une prévalence de 8,73%.

En France, la prévalence de cette résistance est très faible, avec seulement 0,1% de souches résistantes en 2008.

La situation relative aux entérobactéries productrices de carbapénèmases, si elle est moins préoccupante actuellement en France, est inquiétante au niveau mondial. Le pourcentage de *K. pneumoniae* résistante aux carbapénèmes (imipénème) dans l'espèce augmente d'une année sur l'autre. Les données du système européen de surveillance de la résistance aux antibiotiques (EARSS) montrent que (fig.32) :

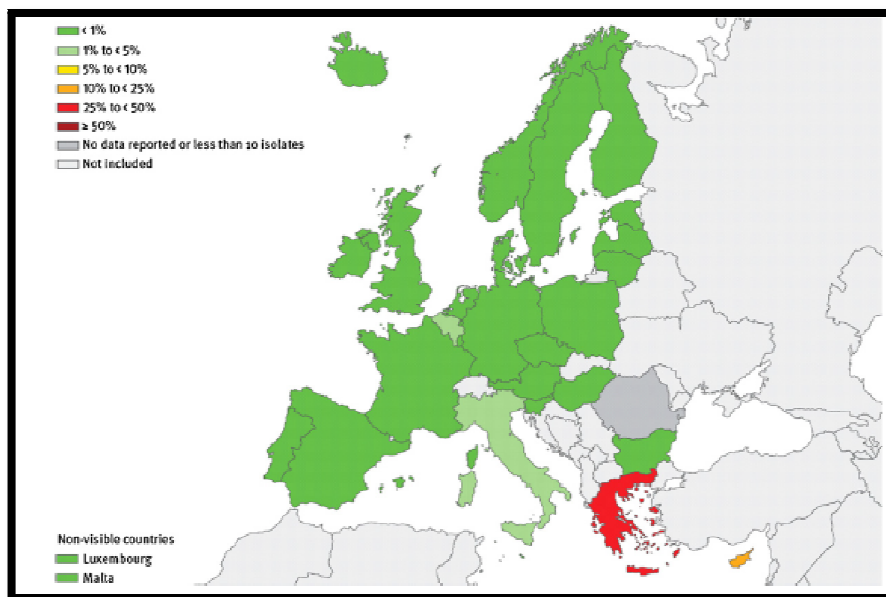


Figure 32 : Proportions de souches de *Klebsiella pneumoniae* isolées de bactériémies résistantes aux carbapénèmes en 2009 en Europe.

(Réseau EARSS, www.ecdc.europa.eu).

Une étude menée en Belgique dans le cadre de la surveillance épidémiologique des EPC, montre une similitude de résultats à notre étude au sein du CHU de Rabat, sur 594 EPC positives pour une période qui s'étale du mois janvier 2012 au mois d'avril 2013, 417 souches de *Klebsiella pneumoniae* ce qui représente 70,20% (Figure 33) contre 85,31% trouvé dans notre étude 215 souches de *Klebsiella pneumoniae* d'un total de 252 d'EPC positives (Figure 23). Suivie d'*Enterobacter Cloacae* et *E. Coli* avec une prévalence de 8,25% et 8,09% respectivement, ce qui est encore proche de nos résultats représentés par une prévalence de 8,73% pour *Enterobacter Cloacae*, mais reste faible pour *E. Coli* avec une prévalence de 3,97%.

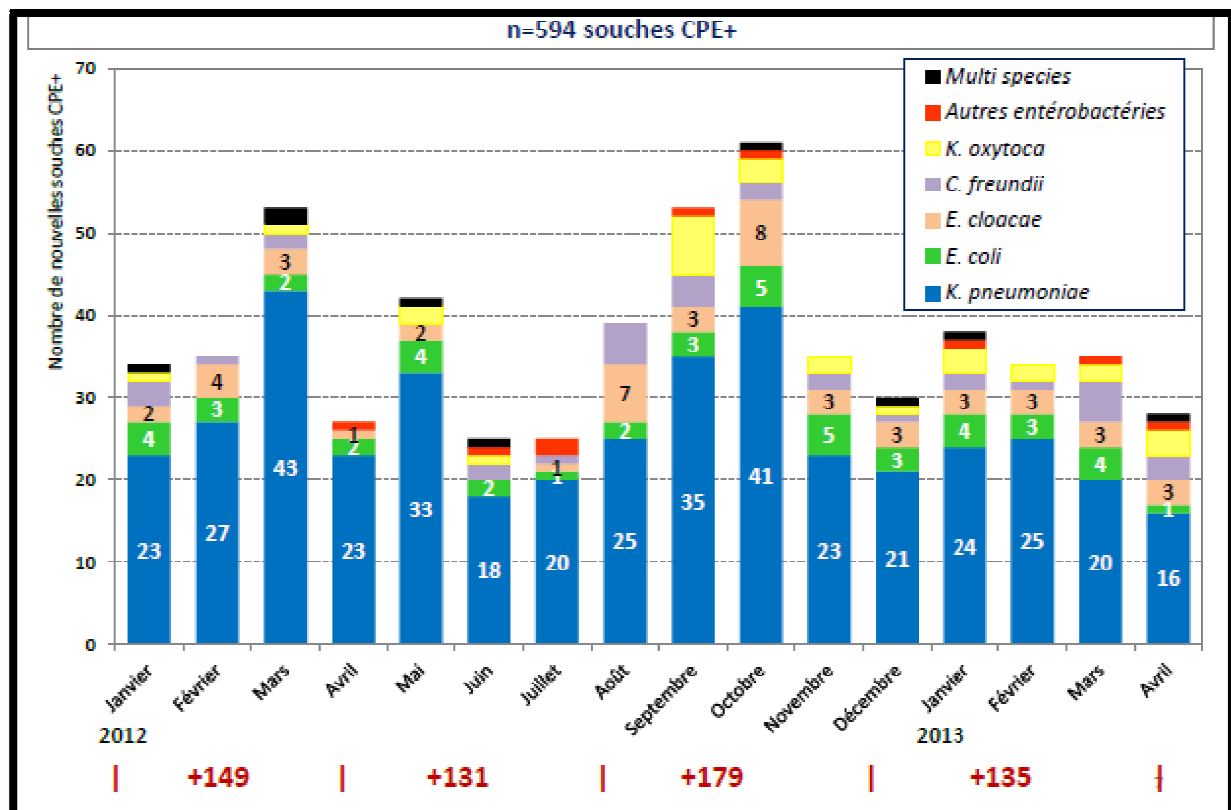


Figure 33 : Le nombre mensuel d'isolats d'EPC rapportés selon les mois d'étude menée en Belgique. [69]

A l'inverse, en Grèce, on observait 27,8 % de souches de *K. pneumoniae* résistantes dès le début de la surveillance en 2005, et ce taux est passé à 43,5% en 2009. En Israël, la résistance, quasiment nulle (0,3%) en 2005, n'a cessé d'augmenter depuis, avec 11,1% de souches résistantes en 2006, 21,8% en 2007, puis une stabilisation avec 19,3% en 2008.

Cette très forte progression des taux de résistance chez *K. pneumoniae* en Israël et en Grèce est due principalement à la diffusion de deux types d'enzymes, KPC et VIM, et constitue un très bel exemple de la rapidité de dissémination des souches productrices de carbapénèmases.

Les enzymes KPC sont les carbapénèmases de classe A les plus fréquemment rapportées et sont retrouvées majoritairement chez *K. pneumoniae*. Leur diffusion actuelle à travers le monde est inquiétante. Depuis la découverte de KPC-1/2, l'incidence des souches de *K. pneumoniae* productrices de KPC n'a cessé d'augmenter dans plusieurs régions du globe, notamment aux États-Unis, en particulier dans l'état de New-York, en Grèce et en Israël.

Dans la région de New-York, la dissémination de *K. pneumoniae* productrices de KPC a été responsable d'une augmentation impressionnante des taux de résistance aux carbapénèmes. En 2006, 38% des souches de *K.pneumoniae* étaient productrices de KPC, contre 3,3% en 2003. La première épidémie de *K. pneumoniae* productrices de KPC en dehors des États-Unis a été décrite en Israël, où la situation semble maintenant endémique.

En Europe, en dehors de la Grèce, les cas décrits restent rares, souvent sporadiques et importés.

En France, une dizaine de souches productrices de KPC ont actuellement été décrites: il s'agissait dans tous les cas de souches productrices de KPC-2 ou 3(*K.pneumoniae*, *E. coli* et *E. cloacae*). Toutes étaient d'origine importée et isolées chez des patients précédemment hospitalisés à New York, en Grèce ou en Israël.

Dans le reste du monde, comme en Chine, en Amérique du Sud, les enzymes KPC sont de plus en plus rapportées.

C'est également en Grèce que l'on retrouve principalement des souches de *K.pneumoniae* productrices de VIM-1. Leur diffusion massive depuis les années 2000 constitue la cause principale de l'augmentation impressionnante des taux de résistance aux carbapénèmes parmi les souches de *K. pneumoniae* isolées dans cette région, qui dépassent maintenant les 40%. Des souches ont également été décrites en Espagne et en France lors d'épidémies hospitalières.

Le premier fait marquant dans notre série est la prévalence de *K. pneumoniae* productrice de carbapénémase qui dépasse les données rapportées de la littérature. Elle était significativement plus élevée comparé aux résultats rapportés en France entre janvier 2004 et le 18 mai 2012 avec une prévalence de 57%. [64], Qui arrive à 62% lors du bilan Au 3 Octobre 2012.

**Tableau XIX : Etude comparative de l'évolution d'émergence des EPC
selon les espèces.**

Germes isolées	CHU Ibn Sina	France [64]	Belgique [69]
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	85,31 %	62%	70,20%
<i>EnterobacterCloacae</i>	08,73 %	11%	8 ,30%
<i>Escherichia coli</i>	3,96 %	20%	8,10%
<i>Klebsiellaoxytoca</i>	1,20 %	<1	4,70%
<i>Enterobacteraerogenes</i>	0,40 %	2%	-
<i>Proteus</i>	0,40 % (mirabilis)	<1	-
<i>Citrobacter</i>	0% (freundii)	3%	5,70% (freundii)
<i>Morganellamorganii</i>	0%	-	-
<i>Proteus</i>	0% (vulgaris)	<1	-
<i>Providenciastuartii</i>	0%	<1	-
<i>Serratiaspp</i>	0%	-	-
<i>Salmonella</i>	0%	<1	-
Total de souches	252	331*	594

- CHU Ibn Sina Rabat : Notre étude. Du mois juillet 2012 au mois juillet 2013
- France : Bilan des épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénèmases en France. Bilan au 3 octobre 2012. Unité Infections Associées aux Soins et Résistance aux Antibiotiques. Département Maladies Infectieuses (DMI), Institut de veille sanitaire. [64]

*** 2 entérobactéries ou plus avec le même mécanisme de résistance impliquées dans 27 épisodes**

- Belgique : l'Institut Scientifique de Santé Publique (ISP), Santé Publique et Surveillance de Bruxelles, et le Centre National de référence (CNR) des entérobactéries résistantes. Surveillance épidémiologique des EPC. [69]

I.3 Répartition des souches des EPC selon le sexe :

Une presque égalité à disposition entre les deux sexes, les hommes (49.60%) et les femmes (50.40%).

1.4 Répartition des souches des EPC selon l'âge :

Une légère différence entre les deux tranches d'âge, l'adulte (56,35 %) et l'enfant (43,65 %).

En Belgique, les patients porteurs de CPE sont le plus souvent âgés (âge moyen: 75 ans).

I.5 Evolution de la répartition des souches des EPC selon les mois d'isolement :

Sur la période étudiée « treize mois » du 1^{ER} juillet 2012 au 31 juillet 2013, le profil des patients porteurs ou atteints d'infections à EPC est en nette augmentation, on est ainsi passé d'un patient majoritairement infecté et ayant acquis le germe dans la structure hospitalière à un patient colonisé ayant importé les souches. Le taux d'infection EPC est élevé en Juillet 2013 et en Mai 2013 (Figure 27).

La compréhension des raisons de cette évolution passe nécessairement par une analyse épidémiologique et génotypique affinée. En revanche, on note une diminution du taux d'infection en octobre et février 2013 avec une prévalence de 1,59% et 1,20% respectivement, et un pic d'activité en juillet 2013. Par contre

on remarque une nette différence entre juillet 2012 et juillet 2013 avec une prévalence qui passe de 0,40% à 25,79 %.

En France, le pic des épisodes est similaire à celui de notre étude, avec un pic alarmant en mois d'Octobre 2012, comme le montre la figure du nombre d'épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénèmases en France signalés à l'InVS entre janvier 2004 et le 1er avril 2013, selon la mise en évidence ou non d'un lien avec un pays étranger (N=482).

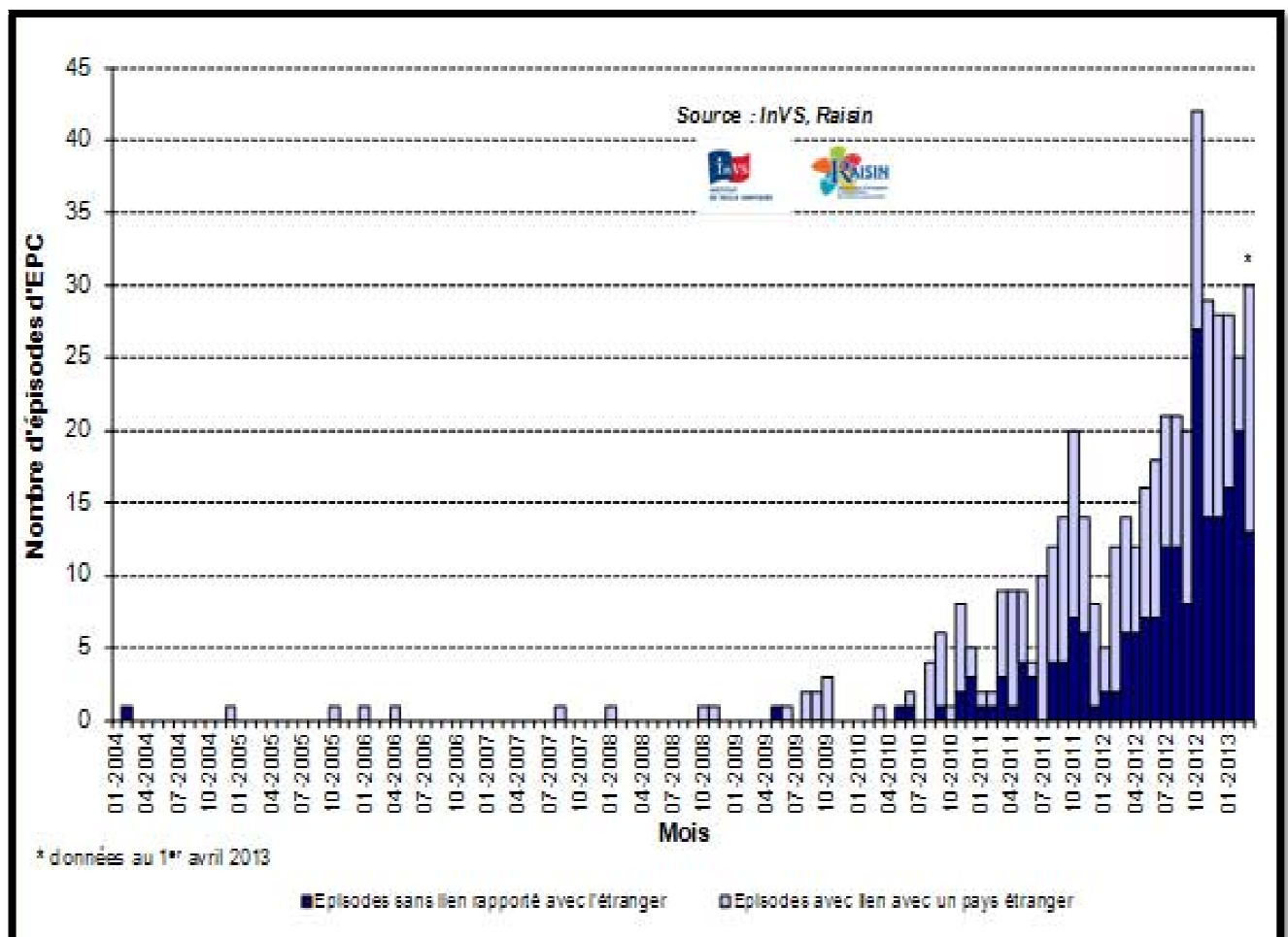


Figure 34: Le nombre d'épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénèmases en France signalés à l'InVS entre janvier 2004 et le 1er avril 2013. [64]

En Belgique, selon une surveillance épidémiologique des EPC, du mois janvier 2012 au mois d' avril 2013, par l'Institut Scientifique de Santé Publique (ISP), Santé Publique et Surveillance de Bruxelles, et le Centre National de référence (CNR) des entérobactéries résistantes, montre que le pic en Belgique est en mois d'Octobre pour les laboratoires hospitaliers, tout comme signalé par l'Institut national de veille sanitaire en France, quant aux privés, le pic est en mois de novembre et janvier. [69]

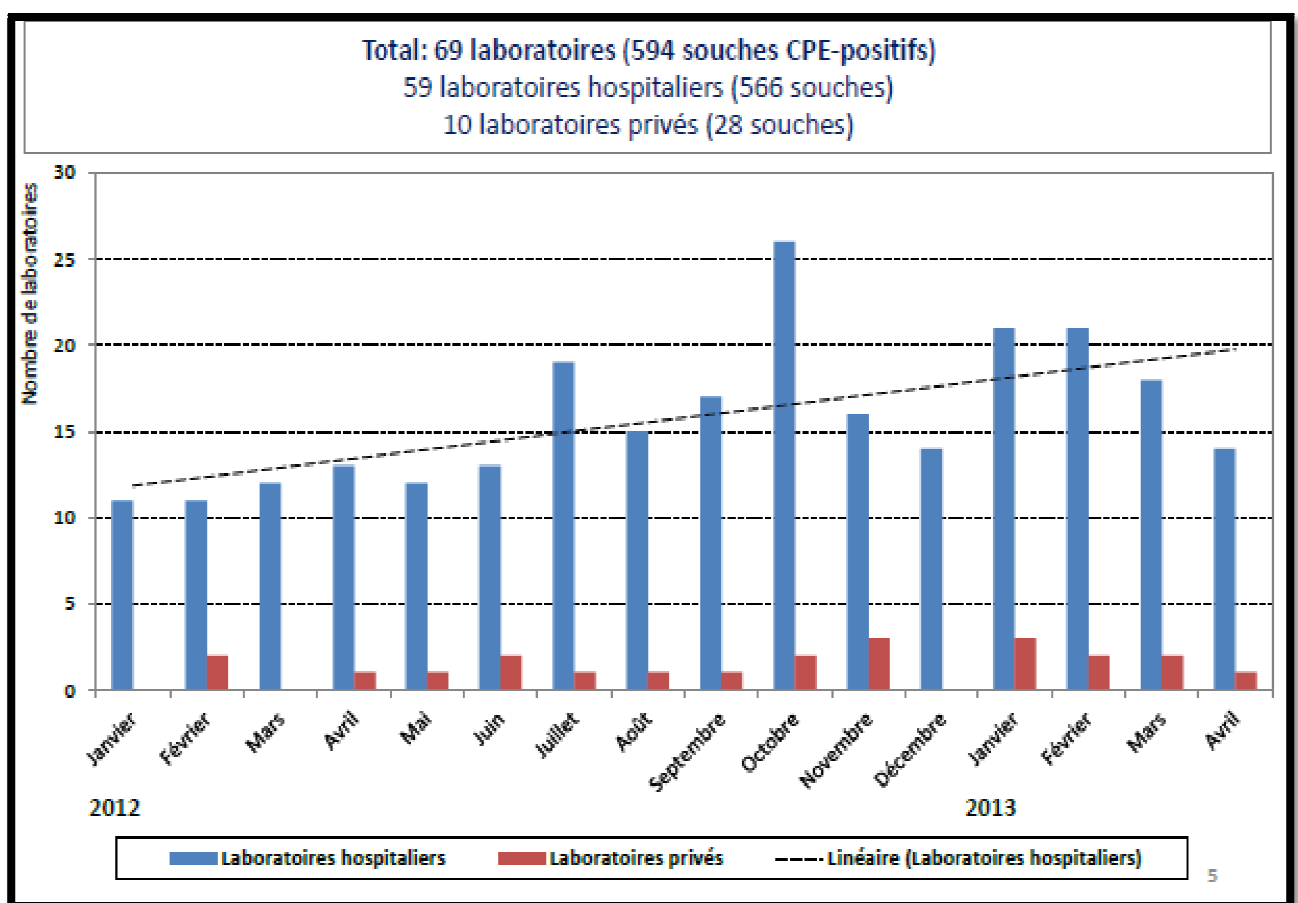


Figure 35 : Les laboratoires déclarant des souches EPC positives selon les mois de la période d'étude menée en Belgique. [69]

IV.1. 6 Répartition des souches des EPC selon les services hospitaliers :

Les souches d'entérobactéries productrices de carbapénèmase isolées au cours de notre étude, sont issues majoritairement des services de réanimation : La réanimation pédiatrique avec un pourcentage de 46,43%, suivie de la réanimation adulte avec un pourcentage de 12,70%. En effet, les patients hospitalisés au sein des unités de soins intensifs présentent plus de risques, vu la durée d'hospitalisation (qui est généralement longue), la sévérité de la maladie, l'usage d'un certain nombre de dispositifs invasifs (sondes urinaires, cathéters, ventilation, intubation...), et les traitements antibiotiques multiples notamment avec les céphalosporines à large spectre. [70, 71]

Cependant il ne faut pas négliger l'augmentation des EPC dans le service de néphrologie-hémodialyse (5,16%) et de chirurgie (3,17%) suite à l'emploi de l'antibioprophylaxie chirurgicale.

Il existe un consensus pour tenter d'éradiquer les colonisations urinaires chez les patients devant subir une chirurgie urologique, ou des exploitations invasives de l'appareil urinaire. Il est de règle de le proposer également lors de la mise en place d'une prothèse ostéoarticulaire, endovasculaire ou valvulaire cardiaque. [72]

Les facteurs de risque d'acquisition de carbapénèmases notés essentiellement lors d'antécédent d'hospitalisation, l'utilisation d'antibiotiques : carbapénèmes, fluoroquinolones, céphalosporines large spectre. Aussi lors d'un séjour en réanimation, de ventilation mécanique, plaies, de chirurgie récente et transplantation récente d'organe. [73]

Selon *B. Jans et Y. Glupczynski*, une surveillance épidémiologique en Belgique des EPC, les données pour 526 patients aux différents services hospitaliers, la gériatrie, revalidation, palliatif représente le grand pourcentage (33,7%), plus souvent détectés à partir d'échantillons cliniques chez des patients hospitalisés dans des services à haut risque : l'USI et l'hématologie-oncologie (27,2%) et la chirurgie (11%) contre 3,17% des services de chirurgie du CHU de Rabat.

En France, l'augmentation significative du nombre d'épisodes signalés les dernières années est liée aux cas importés, comme le montre le tableau, la majorité des cas encore associés avec un cas index hospitalisé dans un pays étranger, les pays les plus fréquemment cités : Maroc, Grèce et Inde.

Contexte	Fréquence
Rapatriement sanitaire (transfert)	54%
Hospitalisation pendant le séjour	26%
Résident en France, voyage à l'étranger	15%
Résident à l'étranger sans hospitalisation rapportée	5%

Le nombre d'épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénémases en lien avec l'étranger en France signalés à l'InVS entre janvier 2004 et le 16 septembre 2013, selon les principaux pays cités :

Pays	Cas importés	Total
Maroc	83 (2010), 2 (2011), 1 (2012)	86
Grèce	20 (2007), 7 (2004)	27
Inde	33 (2011), 5 (2010)	38
Algérie	34 (2010), 1 (2008)	35
Tunisie	30 (2009), 2 (2012)	32
Egypte	11 (2009), 1 (2011), 2 (2012), 2 (2010)	16
Italie	1 (2013), 14 (2010), 5 (2008)	20
Lybie	14 (2011)	14
Turquie	10 (2010)	10
Israël	6 (2011)	6
Etats-Unis	4 (2005)	4
Espagne	4 (2011)	4
Russie	2 (2012)	2
France	10 (2004), 96 (2010), 3 (2011), 1(2012) Pas de lien identifié avec l'étranger	110

IV.1. 7 Répartition des souches des EPC selon La nature du prélèvement :

Selon la nature du prélèvement, notre étude a démontré que les carbapénèmases positives parmi les entérobactéries jugées positives près du 1/3 viennent des sondes d'intubations avec une prévalence de 39,78 %.

Quant à l'étude de la répartition des EPC par nature de prélèvement au sein du même groupe, la majorité des souches isolées, dont le nombre est de 252 à partir de 246 patients hospitalisés et 6 patients externes, proviennent dans près

de 1/3 des cas des urines (34,92%) , suivis par les hémocultures (24,21 %) puis les sonde d'intubations (14,68%).

L'étude menée en Belgique, sépare la nature de prélèvement en prélèvement de dépistage et en prélèvement clinique, le premier démontre un grand pourcentage de 88% venu du frottis rectal, suivi des urines avec un pourcentage de 3,36% (Figure X), et le second avec un grand pourcentage provenant des urines (61%), suivi des prélèvements respiratoires (20%).

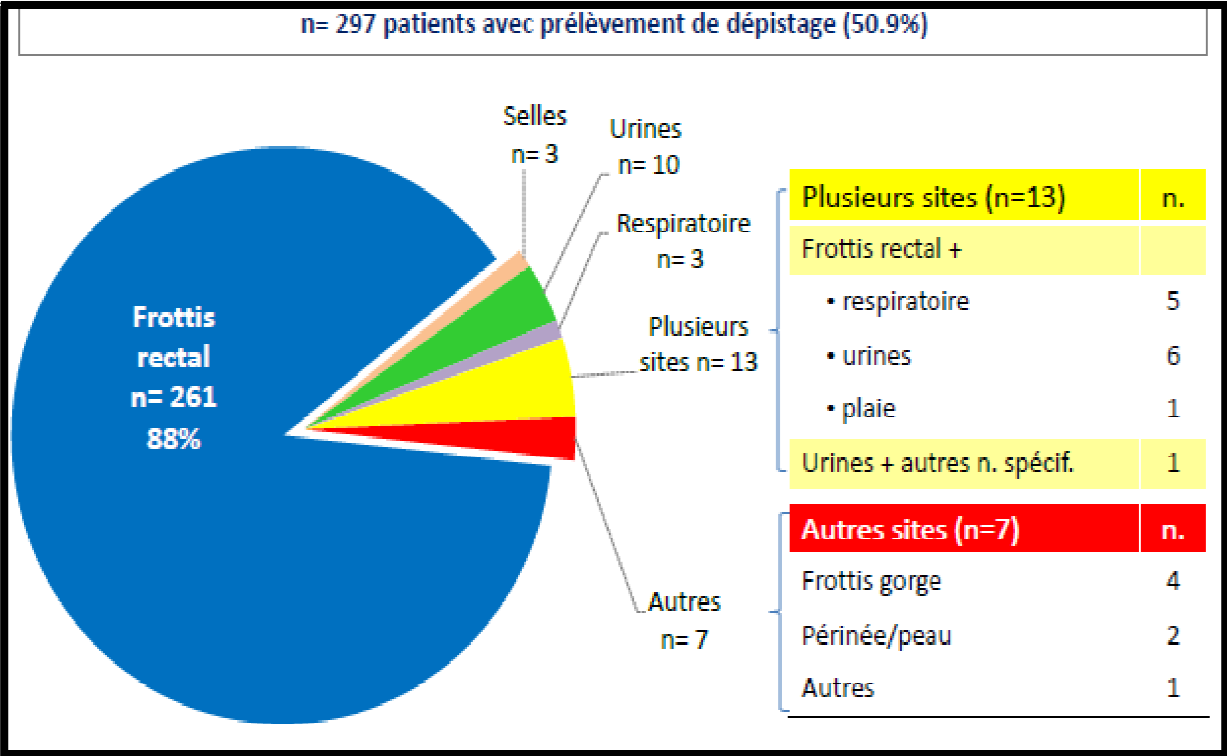


Figure 36: Les différents sites anatomiques pour les prélèvements de dépistage. [69]

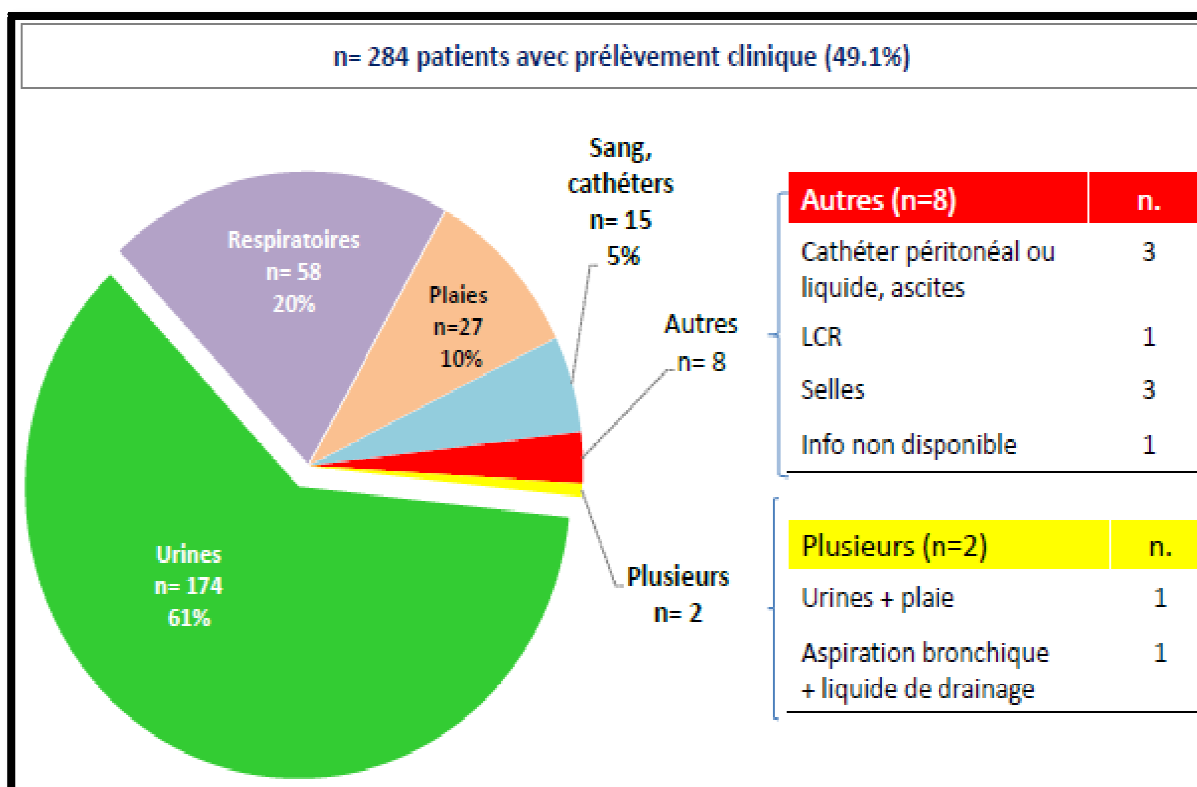


Figure 37: Les différents sites anatomiques pour les prélèvements cliniques. [69]

IV.1. 8 Étude de la sensibilité aux antibiotiques :

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 carbapénèmases positives isolées dans notre étude sont résistantes à toutes les bêta-lactamines utilisées (Ticarcilline, Piperacilline, Céphalotine, amoxicilline et association à l'acide clavulanique) avec un pourcentage de résistance de 100 %, cependant quelques souches d'EPC ont été révélées résistantes à l'association Piperacilline-Tazobactam avec une sensibilité de 1,60%, à la céftriaxone avec une sensibilité de 2,80%, et à la

Ceftazidime avec une sensibilité de 2,90%, ces carbapénèmes qui restent sensibles aux céphalosporines de 3^{ème} génération appartiennent à la classe A d'Ambler.

Au Maroc le premier cas de *K. pneumoniae* productrice de carbapénémase de type oxacillinase (OXA) a été rapporté en 2010. [74]

Il est à noter que l'augmentation du nombre d'E-BLSE a entraîné l'utilisation abusive des carbapénèmes dans de nombreux pays, avec pour conséquence l'émergence de la résistance à ces antibiotiques, notamment chez *K. pneumoniae* [75]. (Dans notre étude 215 souches de *k.pneumoniae*, 22 d'*E.cloacae* et 10 d'*E. coli* ont été révélées résistantes aux carbapénèmes).

Notre étude a confirmé une résistance de 100% à l'ertapénème, qui est l'indicateur le plus fiable pour la détection de cette résistance, quant à l'imipénème, il représente une résistance de 47%.

Aux Etats Unis, les seuils de CMI (Concentration Minimale Inhibitrice) préconisés par le CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) ont été significativement abaissés en 2010 afin de permettre une meilleure détection des souches résistantes aux carbapénèmes. Les seuils du CLSI sont ainsi désormais plus bas que ceux recommandés par les autorités européennes représentées par l'EUCAST (European committee on antimicrobial susceptibility testing) et françaises représentées par le CA-SFM. [29]

En pratique, toute diminution de sensibilité aux carbapénèmes et tout particulièrement à l'ertapénème qui est souvent la molécule la plus touchée par les carbapénémases, doit ouvrir la voie à des investigations supplémentaires. [29]

Actuellement, les seuils du CLSI retenus chez les entérobactéries sont pour l'ertapénème ≥ 0.5 mg/L et pour l'imipénème ou le méropénème ≥ 1 mg/L. [29]

IV. 2. Prévention et contrôle de la transmission des EPC :

IV. 2. 1. Recommandation : ^[76, 77, 78, 79, 80, 81, 82]

➤ Tests de laboratoire :

L'identification en laboratoire de bâtonnets à Gram négatif possédant des BLSE et/ou des carbapénèmases peut être complexe, particulièrement lorsqu'une bactérie contient de multiples enzymes de résistance et que la résistance doit être induite par la présence d'antibiotiques, ou lorsque le degré de résistance est à la limite de la zone de sensibilité.

La plupart des stratégies phénotypiques visent à dépister l'influence des inhibiteurs de β -lactamases tel l'acide clavulanique sur la résistance ainsi que des augmentations minimales de la concentration minimale inhibitrice (CMI) vis-à-vis les céphalosporines de 3e génération, carbapénèmes ou de l'aztréoname.

➤ Identification d'entérobactéries productrices de carbapénèmases dans les spécimens de dépistage :

Les données sur le dépistage en laboratoire des entérobactéries productrices de carbapénèmases sont très limitées. Le choix de la technique relève de l'expertise des responsables des laboratoires de microbiologie.

➤ Dépistages à l'admission :

L'identification de nouveaux patients potentiellement porteurs d'une entérobactérie résistante aux carbapénèmes et leur prise en charge dès

l'admission peut être complexe et requérir d'importantes ressources, considérant la diversité des bactéries pouvant présenter ce type de résistance, les divers sites qui pourraient être colonisés, les difficultés inhérentes à leur identification en laboratoire et l'épidémiologie mondiale actuelle de ces agents pathogènes.

➤ **Identification des cas potentiels et confirmés :**

La détection des cas à partir des spécimens cliniques fait partie des mesures mises en place dans les laboratoires. Il est essentiel que le laboratoire procède à une mise à jour de la technique de détection de la résistance aux carbapénèmes des entérobactéries s'il y a lieu pour optimiser le repérage des cas par les spécimens cliniques.

Un mécanisme doit être mis en place pour que la personne responsable de la prévention des infections, ou son représentant, soit avisée de tout nouveau cas repéré par le laboratoire, particulièrement lorsque repéré dans les spécimens cliniques.

➤ **Mesures à appliquer avec les cas potentiels et confirmés :**

a. Identification du patient porteur d'une entérobactérie productrice de carbapénémases :

Tout comme pour le SARM et l'ERV, il est indiqué de mettre en place un mécanisme permettant de reconnaître ces patients lors d'une nouvelle hospitalisation afin de les mesures requises soient mises en place. Les mécanismes d'identification proposés sont :

- Alerte mentionnant le statut de porteur dans le système informatique d'admission,

- Alerte inscrite sur le dessus, à l'intérieur de chacun des tomes du dossier médical.

L'identification du statut de porteur doit demeurer inscrite dans le dossier médical du patient et dans le système informatique jusqu'à indication contraire du service de prévention des infections, après l'analyse du dossier.

b. Mesures d'isolement :

Des précautions contre la transmission par contact doivent être appliquées :

- En attendant les résultats de dépistages d'un patient admis
- Pour tout patient colonisé ou infecté avec une entérobactérie productrice de carbapénèmases,
- Pour les contacts étroits (patient ayant séjourné pendant 24 heures ou plus dans la même chambre qu'un porteur alors que des précautions contre la transmission par contact n'était pas appliquée).

Des précautions contre la transmission par contact doivent être envisagées en attendant les résultats de dépistages des personnes admises qui ont été hospitalisées.

➤ Visiteurs du patient :

Les visiteurs du patient ayant EPC (entérobactéries productrices de carbapénèmases) positif devraient suivre la politique de l'établissement de soins pour les visiteurs pour prévenir la transmission des EPC, y compris:

- Porter des équipements de protection individuelle « EPI » (blouses, gants, masques) pour effectuer des soins directs aux patients,

- Se laver les mains en entrant et en sortant de la chambre du patient,
- Évitez l'itinérance et l'entrée dans les chambres des autres patients,
- Évitez de visiter d'autres patients. Si toutefois un visiteur s'occupe de plus d'un patient, ils doivent se laver les mains avant chaque soin.

➤ **Nettoyage et désinfection de l'environnement :**

Le nettoyage et la désinfection des chambres et équipements de soins des patients reconnus porteurs doivent être réalisés selon la procédure requise lorsque des précautions contre la transmission par contact sont en place (ex. : patients porteurs de SARM). La sensibilité de ces agents pathogènes aux produits de nettoyage et désinfection est semblable à celle que présente le SARM.

➤ **Hygiène des mains :**

Le renforcement et l'optimisation de l'hygiène des mains jouent un rôle essentiel dans la prévention de la transmission des EPC, il faut donc s'assurer que le personnel de soins de santé connaît bien la technique d'hygiène des mains appropriée ainsi que sa raison d'être. Des efforts devraient être faits pour promouvoir l'appropriation personnelle de l'hygiène des mains. Il ne suffit pas d'avoir des politiques qui exigent l'hygiène des mains, cette dernière doit être surveillée.

Les mesures immédiates devraient être prises pour le personnel qui n'applique pas la politique d'hygiène des mains. En outre, assurer un accès facile à des stations adéquates pour assurer une meilleure hygiène des mains (par

exemple les éviers propres) et s'assurer que celles-ci sont munies de serviettes, savons, désinfectants pour les mains, etc.

➤ **Précautions additionnelles :**

Vis-à-vis du patient colonisé/infecté avec la souche suspecte ou confirmée:

- Isolement en chambre individuelle,
- Précautions de contact: blouse à manches longues et gants pour tout contact avec le patient et son environnement,
- Réaliser un dépistage de tous les patients qui pendant leur séjour à l'hôpital ont été en contact proche (p.ex. : voisin de chambre) avec un patient porteur de EPC en cours d'hospitalisation,
- Optimiser la communication avec les équipes médicales et de soins responsables dans les institutions d'accueil en cas de transfert de patients colonisés/infectés par des EPC.

➤ **Mesures de prévention et contrôle :**

Il a été démontré que l'application rigoureuse de mesures de prévention et contrôle s'est avérée efficace pour prévenir la transmission des entérobactéries productrices de carbapénèmases et contrôler les éclosions.

IV. 2. 2.Surveillance :

Les milieux de soins aigus doivent mettre en place une surveillance prospective des cas afin de connaître l'incidence locale des porteurs, de repérer les cas et les éclosions, et de s'assurer de l'efficacité des mesures de prévention et contrôle.

Une évaluation rétrospective (six à douze mois) des résultats de laboratoires pour repérer des cas qui auraient pu être hospitalisés sans mesures de prévention et contrôle appropriées peut être envisagée dans certains milieux.

Rôle du laboratoire de microbiologie :

Le laboratoire a pour rôle d'envoyer toute nouvelle souche suspecte d'EPC au laboratoire de référence pour confirmation et typage moléculaire.

Les recommandations préconisent actuellement l'ensemencement d'un milieu adapté à la recherche d'une BLSE, suivi par l'identification de la bactérie et la réalisation d'un antibiogramme comportant notamment des disques d'ertapénème (indicateur le plus fiable) et d'imipénème.

Toute diminution de sensibilité aux carbapénèmes doit faire l'objet d'une investigation moléculaire (PCR). L'identification confirmée d'une EPC doit être signalée sans délai. Le prescripteur devra également être informé de la présence d'une bactérie multi-résistante chez son patient.

IV. 3. Rationalisation de la consommation des antibiotiques et de leur prescription : Rôle du pharmacien ^[81, 82]

La rationalisation de la prescription des antibiotiques en ville comme à l'hôpital est le second enjeu de cette prévention. Celle-ci doit se faire à plusieurs niveaux, pour les infections à germes non-multi résistants et à germes multi résistants. Voici quelques pistes pour promouvoir l'utilisation judicieuse des antibiotiques :

- la mise en place d'un programme de surveillance de l'usage des antibiotiques accompagné de guides cliniques et d'activités de formation continue sont des éléments qu'il est souhaitable d'implanter dans les milieux de soins.
- L'usage optimal des antibiotiques : c'est un élément incontournable d'un programme de prévention de l'émergence de la résistance bactérienne. Selon Hawkey (2008), il s'agirait là de la première action à réaliser.
- l'utilisation des C3G dans le traitement des infections par des β - lactamases à spectre étendu « BLSE » lorsqu'elles apparaissent sensibles sur l'antibiogramme pour diminuer la consommation d'imipénème ou carbapénèmes.

Les règles de bon usage des carbapénèmes :

Michel Wolff (Hôpital Bichat–Claude-Bernard et UFR Denis-Diderot, Paris VII) a rappelé en exergue de son exposé les règles de bon usage des carbapénèmes, soulignées en 2008 par la Haute Autorité de Santé :

- Traitement initial probabiliste lorsque le contexte suggère la possibilité d'une bactérie résistante;
- Après documentation bactériologique montrant qu'une bactérie résistante est en cause;
- Avec dans tous les cas réévaluation après 24 à 72 heures du bien-fondé de la poursuite du traitement;
- Selon les modalités d'administration les mieux adaptées aux contraintes pharmacocinétiques-pharmacodynamiques;

- Pendant une durée « raisonnable », pour assurer la guérison tout en limitant le risque de rechute et de résistance.

IV. 4. Prise en charge et possibilités thérapeutiques : [80, 83, 84, 85, 86, 87, 88]

Les phénotypes de multi résistance présentés par ces souches bactériennes réduisent considérablement le panel de molécules antibiotiques utilisables. On pourra cependant utiliser la tigécycline, la colistine, les polymyxines, la fosfomycine voire certains aminosides et quinolones. Ces antibiotiques pourront être associés synergiquement [80].

En pratique les possibilités thérapeutiques se limitent souvent au mieux à certains aminosides, à la tigécycline, à la colistine, à la fosfomycine voire à certaines quinolones. Dans une étude australienne, la majorité des souches d'entérobactéries qui produisait IMP-4 restait sensible aux quinolones et quatre patients ont été traités avec succès avec ces antibiotiques [84].

L'utilisation de la tigécycline s'est révélée d'un certain intérêt, seule ou en association. Parmi six patients ayant une pneumonie ou une infection systémique, deux ont été traités avec succès par l'association tigécycline et polymyxine B ou E, un troisième est décédé et un autre avait eu une issue incertaine [84, 85].

Dans le cadre d'une étude rétrospective, la tigécycline s'est révélée efficace chez 70 % des patients infectés par des souches d'entérobactéries MBL. Plusieurs études font état de l'utilisation de carbapénèmes et d'aminosides ou de colistine en association, avec un succès variable [84, 85, 86, 87].

Les carbapénèmes sont considérés comme le traitement de choix contre les infections graves à BLSE. [89] Ceci est dû principalement au fait qu'ils ne sont

pas inactivés in vitro par ces enzymes, et qu'ils ont démontré une efficacité adéquate dans le traitement des infections graves à Gram négatif à différentes localisations.

Toutefois les données spécifiques à leur utilisation clinique dans les infections à BLSE sont assez limitées, bien qu'elles soient en général en faveur de leur efficacité. [90, 91, 92, 93] Une étude de cohorte prospective et multicentrique a évalué 85 cas de bactériémies à *K. pneumoniae* et a démontré que l'utilisation des carbapénèmes dans les cinq premiers jours de traitement constitue à elle seule un facteur de faible mortalité [94].

En outre, un petit essai clinique évaluant l'utilisation de l'ertapénème pour le traitement de 20 patients atteints de pneumonies à E-BLSE a conclu un taux de succès clinique de 80%. [95].

L'évolution des résistances chez les bacilles à Gram négatif fait craindre une augmentation de l'utilisation des carbapénèmes en raison de l'augmentation de l'incidence des infections par des souches résistantes aux C3G (en particulier les E-BLSE) et impose une prudence accrue dans l'utilisation des antibiotiques à large spectre tels que les carbapénèmes en raison de l'émergence et du risque de diffusion des mécanismes de résistances à ces antibiotiques [96].

La mortalité semble être d'autant plus faible que les thérapeutiques associent deux antibiotiques auxquels la souche reste sensible. Une étude incluant 18 patients infectés par *K. pneumoniae* KPC montre un taux de succès de 66,7 % de la colistine seule ou en association avec un aminoside ou la tigécycline [84].

Une autre étude indique une mortalité attribuable de 25 % avec des souches MBL et résistantes à la colistine [75]. La fosfomycine IV a été également

utilisée avec succès pour traiter des infections à *K. pneumoniae* multi-résistantes [84].

Les perspectives de nouvelles molécules thérapeutiques dans le traitement des infections à entérobactéries productrices de carbapénèmases sont assez limitées. Cependant un nouvel inhibiteur, le NXL-104, associé à une céphalosporine ou à une carbapénème aurait une bonne efficacité dans le traitement d'infections à entérobactéries productrices de KPC ou d'OXA-48 [80].

Conclusion

Les entérobactéries productrices de carbapénèmases représentent une nouvelle menace pour la santé publique. Ces souches nécessitent d'être rapidement et efficacement détectées afin de prendre au plus vite les mesures préventives et thérapeutiques appropriées vis à vis des patients qui les hébergent. Leur détection peut parfois se révéler difficile mais de nouveaux moyens font peu à peu leur apparition afin de faciliter leur mise en évidence au laboratoire de microbiologie.

Les nouvelles techniques de biologie moléculaire sont des outils puissants et robustes permettant la détection et l'identification des EPC. Dans le futur, la spectrométrie de masse, technique en plein essor en bactériologie, pourrait permettre la détection rapide et à moindre coût de ces enzymes. [76, 77]

La résistance des bactéries aux antibiotiques est une urgence de santé publique, résultat d'une gestion inconsidérée des ressources antibiotiques dans les populations humaine et animale. 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 [78].

Ainsi, l'importance de lutter contre les principaux facteurs de risques : séjours en unités de soins intensifs, le port de matériels étrangers (les sondes d'intubation, les sondes vésicales et les cathéters de la voie centrale).

Résumés

Résumé

Thèse : Profil épidémiologique des Entérobactéries productrices de carbapénèmases diagnostiquées au laboratoire de microbiologie du CHU de Rabat

Auteur : El Mahi Fadoua

Mots clés : Entérobactéries – Carbapénèmes – Résistance bactérienne – Carbapénémase

-

But : Etude de l'épidémiologie et du profil de résistance aux antibiotiques des Entérobactéries productrices de carbapénèmases.

Matériel et méthode : il s'agit d'une étude prospective s'étalant sur une période de 13 mois depuis 1^{er} Juillet 2012 au 31 Juillet 2013. Ont été incluses dans l'étude, tous les isolats d'entérobactéries issus des différents prélèvements urines, hémoculture, prélèvements génitaux, pus, sondes, cathéters provenant de différents services du CHU de Rabat. La sensibilité aux antibiotiques a été réalisée par 2 techniques selon les recommandations du CA-SFM : antibiogramme classique en milieu gélosé et un antibiogramme automatisé « BD-Phoenix » en milieu liquide. Un test de Hodge a été réalisé pour les isolats à sensibilité diminuée aux carbapénèmes en particulier l'ertapénème.

Résultats : Sur un total de 3884 entérobactéries isolées durant la période de notre étude 252 souches ont été confirmées carbapénémases positives soit une prévalence globale de 6,48%. *Klebsiella pneumoniae* vient en tête avec une prévalence de 17,35%, suivi d'*Enterobacter cloacae* (7,14%), le matériel biologique (sonde d'intubation, drain thoracique et cathéter) constitue le principal réservoir de ces Entérobactéries productrices de carbapénémase. Presque 50% (117 souches) de ces entérobactéries carbapénémases positives vient auprès du service de la réanimation pédiatrique.

Conclusion : Le taux des entérobactéries productrices de carbapénèmases dans notre structure est en nette progression, ce qui explique un éventuel caractère endémique au Maroc. Ces résultats justifient la nécessité de poursuivre et de renforcer les efforts de mise en place de mesures nécessaires pour la prévention de la diffusion des bactéries multi résistantes dans les différentes unités de soin hospitalier qu'extrahospitalier.

Summary

Thesis: Epidemiological Profile of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae diagnosed in the microbiology laboratory of the University Hospital of Rabat

Author: El Mahi Fadoua

Keywords: Enterobacteriaceae - Carbapenems - Bacterial Resistance - carbapenemase

Purpose: Study of the epidemiology and resistance profile to antibiotic of carbapenemase producing Enterobacteriaceae.

Materials and methods: this prospective study which was carried out during a period of 13 months (from July 1st, 2012 to July 31st, 2013), included all isolates of Enterobacteriaceae from different urine samples, blood culture, genital swabs, pus, probes, catheters from different departments of the University Hospital of Rabat. Susceptibility to Antibiotic was performed by using two techniques according to the recommendations of the CA -SFM: classic susceptibility in agar and automated susceptibility "BD -Phoenix" in liquid medium. Hodge test was performed for isolates with decreased susceptibility to carbapenems in particular ertapenem.

Results: Of a total of 3884 Enterobacteriaceae isolated during the period of our study, 252 strains were confirmed positive carbapenemase, an overall prevalence of 6.48 %. *Klebsiella pneumoniae* was heading with a prevalence of 17.35%, followed by *Enterobacter cloacae* (7.14 %), biological material (endotracheal tube, chest tube and catheter) is the main reservoir of these carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Almost 50% (117 strains) of these positive carbapenemase enterobacteria comes from the department of pediatric resuscitation.

Conclusion: The rate of carbapenemase -producing Enterobacteriaceae in our structure is substantially increasing, which demonstrate a possible endemic nature in Morocco. These results support the need to strengthen and carry on efforts in order to set the necessary measures to prevent the spread of multi-resistant bacteria in the different hospital departments and elsewhere.

ملخص

العنوان: الصورة الوبائية للأمعائيات المنتجة للكرببنماز المشخصة في مختبر علم الأحياء الدقيقة للمستشفى الجامعي ابن سينا بالرباط

من طرف: الماحي فدوى

الكلمات الأساسية: الأمعائيات - الكرببنيم- المقاومة البكتيرية -الكرببنماز.

الموضوع:دراسة وبائية لمقاومة البكتيريا المعوية المنتجة للكرببنماز للمضادات الحيوية.

المعدات والأساليب دراسة استطلاعية امتدت لفترة 13 شهرا (من 1 يوليوز 2012 الى 31 يوليوز 2013) وأدرجت في هاته الدراسة، جميع عزلات البكتيريا المعوية التي أخذت من عينات مختلفة من البول ، الدم، القيح، المجسات، والقسطرة و ذلك من مختلف وحدات المستشفى الجامعي ابن سينا بالرباط. تم إجراء دراسة الحساسية للمضادات الحيوية بتقنيتين وفقا لتوصيات CA-SFM : اختبار الحساسية في وسط أجار واختبار الحساسية الأتوماتيكي « BD فينيك » في وسط سائل. تم إجراء اختبار هودج للعزلات التي تتميز بحساسية منخفضة للكرببنيم خاصة الإرتبينيم .

النتائج: من مجموع 3884 بكتيريا معوية معزولة خلال فترة الدراسة، تم تأكيد تواجد 252 كرببنماز إيجابية أي بمعدل انتشار 6.48%. تأتي الكلبسيلة الرئوية في المقدمة بمعدل انتشار 17.35%، تليها الأمعائية المذرقية (7.14%)، تمثل المواد العضوية (الأنبوب الرغامي، أنبوب الصدر والقسطرة) الخزان الرئيسي لهذه البكتيريا المعوية المنتجة للكرببنماز. ما يناهز 50% (117 سلالة) من هذه الكرببنماز الإيجابية يأتي من وحدة إنعاش الأطفال .

الخلاصة: معدل الأمعائيات المنتجة للكرببنماز في بنياتنا في ازدياد كبير، وهذا ما يفسر الطابع المرضي المزمن في المغرب. تدعم هذه النتائج ضرورة مواصلة وتعزيز الجهود الرامية إلى وضع المعايير اللازمة لمنع انتشار البكتيريا متعددة المقاومة في مختلف وحدات المستشفى وتدابير الرعاية خارجه.

*Références
Bibliographiques*

- [1] **Pfeifer Y, Cullik A, Witte W.** Resistance to cephalosporins and carbapenems in Gram-negative bacterial. *Int J Med Microbiol.* 2010; 300:371-9.
- [2] **Nordmann P.** Résistance aux carbapénèmes chez les bacilles à Gram négatif. *Med Sci.* 2010 Nov; 26(11):950-9.
- [3] **Nordmann P, Naas T, and Poirel L.** Global Spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis.* 2011 Oct; 17(10):1791-8.
- [4] **P. Nordmann, A.Carrer.** Les carbapénèmes des Entérobactéries. *Archives de Pédiatrie* .Volume 17, Supplement 4, September 2010 : S154–S16
- [5] **Zouhdi M.** Cours de bactériologie, 3ème année Pharmacie 2012.
- [6] **Joly B, Reynaud A.** Entérobactéries : systématique et méthodes de diagnostic (Coll. Monographies de microbiologie). 2003.
- [7] **AVRIL J.L DABERNAT H, DENIS F et MONTEIL H.** Bactériologie clinique. Paris : Ellipses, 2000, 171-177p.
- [8] **BIOMERIEUX SA. Api 20 NE Réf. 20 050.** Système d'identification des bacilles à Gram négatif 2004 :1-4.
- [9] **AVRIL JL, DABERNAT H, DENIS F et MONTEIL H.** Bactériologie clinique. Paris : Ellipses, 2000 ; 602p.
- [10] **BEN REDJEB S, BEN HASSEN A, HAMMAMI A, KECHRID A.** Epidémiologie des résistances bactériennes en Tunisie, Faculté de médecine-Tunis. Disponible sur : www.stmi.org.tn/docs/congfrancomarg/HTML/resbactbenrejeb.htm
- [11] **FERRON A.** Bactériologie médicale à l'usage des étudiants en médecine. La Madeleine : Crouans et Roques, 1989 ; 375p.
- [12] **FLANDROIS JP.** Bactériologie médicale. Lyon : Presse universitaire, 1997 ; 309p.

- [13] **NIANDOU MT.** Sensibilité et évolution de la résistance des entérobactéries aux antibiotiques. Thèse Pharmacie, Bamako, 2005.
- [14] **DIOMAN A.** EPIDEMIOLOGIE DES ENTEROBACTERIES PRODUCTRICES DE BETA-LACTAMASES A SPECTRE ELARGI AU CHU DU POINT G. thèse pharmacie, Bamako, 2008.
- [15] **M. Wolffa, M.-L.Joly-Guilloub, O.Pajotc.** Les carbapénèmes: Comparative review of carbapenems. *Reanimation* (2009) 18, S199-S208.
- [16] **Kattan JN, Villegas MV, Quinn JP.** New developments in carbapenems. *ClinMicrobiol Infect.* 2008 Dec; 14(12):1102-11.
- [17] **Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, Thomson K, Rubinstein E, Hoban DJ, et al.** Comparative review of the carbapenems. *Drugs* 2007; 67:1027–52.
- [18] **Dalhoff A, Janjic N, Echols R.** Redefining penems. *BiochPharmacol* 2006; 71:1085–95.
- [19] **O. Epaulard.** Maladies Infectieuses. Grenoble. DU d'antibiologie, 12 janvier 2012.
- [20] **Mouton JW, Touzw DJ, Horrevorts AM, VinksAA.** Comparative pharmacokinetics of the carbapenems: clinical implications. *ClinPharmacokinet* 2000; 39:185–201.
- [21] **B.-P. Guery.** Doripenem: Need for a new carbapenem? *Aout* 2009. *Médecine et maladies infectieuses* 39 (2009) 871–876.
- [22] **Wolff M, Joly-Guillou ML, Pajot O.** Les carbapénèmes. *Réanimation* 2009 ; 18 : 199-208.
- [23] Antibiogarde électronique disponible sur : www.antibiogarde.com
- [24] **N. Gralla,b, A.Andremonta,b, L.Armand-Lefèvre a,* ,b** Carbapenem resistance : Towards a new dead end? *Journal des Antinfectieux* (2011), doi:10.1016/j.antinf.2011.03.005.

- [25] **Samy FIGUEIREDO.** Acinetobacterspp Et réservoir de gènes de carbapénèmases, thèse de doctorat université paris-sud 11 soutenue le 17/10/2011. 5-10.
- [26] **Rémy Gauzit, Yves Péan, Serge Alfandari, Jean Pierre Bru, Jean Pierre Bedos, Christian Rabaud, Jérôme Robert.** Utilisation des carbapénèmes dans les établissements de santé en 2011. Journées Nationales d'Infectiologie, Tours, 14-15 juin 2012.
- [27] **David N. Gilbert, Robert C. Moellering Jr., George M. Eliopoulos.** The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy
- [28] **P. Nordmann*, A. Carrer.** Carbapenemases in Enterobacteriaceae. *Pédiatrie* 2010;17:S154-S162.
- [29] **Adeline BOUTET-DUBOIS^{1, 2}, Alix PANTEL^{1,2}, Albert SOTTO^{1,3}, Jean-Philippe LAVIGNE^{1,2}.** Les entérobactéries productrices de carbapénèmases ALIN&AS SYNTHÈSE AVRIL 2012 N°2.
- [30] **Madeleine Irène MIRABAUD.** Entérobactéries à Béta-lactamases à spectre élargi en pédiatrie en 1996. Thèse présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève pour obtenir le grade de Docteur en médecine (2003)
- [31] **Nordmann P, Boulanger AE, Poirel L.** NDM-4 metallo-lactamase with increased carbapenemase activity from *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2012 Jan 17; in press.
- [32] **Naas T, Cuzon G, Bogaerts P, Glupczynski Y, Nordmann P.** Evaluation of a DNA microarray (Check-MDR CT102) for rapid detection of TEM, SHV, and CTX-M extended-spectrum β -lactamases and of KPC, OXA-48, VIM, IMP, and NDM-1 carbapenemases. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 1608-13.
- [33] **Vaux S, Carbonne A, Thiolet JM, Jarlier V, Coignard B; RAISIN and Expert Laboratories Groups.** Emergence of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in France, 2004 to 2011. *Euro Surveill* 2011; 16(22): 1-7.

- [34] **Denis C, Poirel L, Carricajo A et al. P.** Nosocomial transmission of NDM-1-producing *Escherichia coli* within a nonendemic area in France. *ClinMicrobiol Infect* 2012 March 8; in press.
- [35] **Sridhar Rao P.N Assistant Professor Dept. of MicrobiologyJJMMC,Davangere.** Carbapenemases (serine and metallo-beta-lactamases) (www.microrao.com) 27 May 2012.
- [36] **AndresOpazo, Mariana Domínguez, Helia Bello, Sebastian G. B. Amyes2, Gerardo González-Rocha.** OXA-type carbapenemases in *Acinetobacterbaumannii* in South America. *J Infect DevCtries* 2012; 6(4):311-316.
- [37] **Anne Marie Queenan* and Karen Bush.**Carbapenemases: the Versatile BETALactamases *Clin. Microbiol. Rev.* 2007, 20(3):440. DOI: 10.1128/CMR.00001-07.
- [38] **Queenan AM, Bush K.**Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *ClinMicrobiol Rev* 2007;20: 440-58.
- [39] **Poirel L, Pitout JD, Nordmann P.**Carbapenemases: molecular diversity and clinical consequences. *Future Microbiol* 2007;2:501-12.
- [40] **Queenan and Karen Bush Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C., Raritan, New Jersey 08869.**Carbapenemases: the Versatile beta-Lactamases. *CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS*, July 2007, p. 440–458.
- [41] **Patrice Nordmann, Thierry Naas, et Laurent Poirel.** Propagation mondiale de carbapenemase de production Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis* >v.17 (10); octobre 2011 PMC3310682.
- [42] **Walsh TR.**Emerging carbapénèmases: a global perspective. *Int J Antimicrob Agents.* 2010 Nov; 36 Suppl 3:S8-14.

- [43] **Miriagou V, Cornaglia G, Edelstein M, et al.** Acquired carbapénèmases in Gram-negative bacterial pathogens: detection and surveillance issues. *ClinMicrobiol Infect* 2010; 16: 112-22.
- [44] **Nordmann P, Gniadkowski M, Giske CG, Poirel L, Woodford N, Miriagou V and the European Network on Carbapenemases.** Identificaton and screening of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *ClinMicrobiol Infect* 2012 Feb 15; in press.
- [45] **ANNEXE 1.** Lettre d'information du CA-SFM concernant la detection de la production de carbapenemases chez les entérobacteries. Janvier 2012.
- [46] **Y. Glupczynski, O. Denis, M. Gerard, B. Gordts, H. Jansens, D. Pierard, A. Simon, B. Catry, M. Costers, B. Jans.** Emergence rapide d'entérobactéries multi-résistantes, productrices de carbapénèmases (CPE) en Belgique. 2011.
- [47] **CHANTAL BERTHOLOM.** Détection des BMR chez les entérobactéries. *OptionBio* | mardi 26 février 2013 | n° 485.
- [48] **ANNEXE 1.** Lettre d'information du CA-SFM concernant la detection de la production de carbapenemases chez les entérobacteries. Janvier 2012.
- [49] **CHANTAL BERTHOLOM.** Détection des BMR chez les entérobactéries. *OptionBio* | mardi 26 février 2013 | n° 485.
- [50] **Walsh TR.** Emerging carbapenemases: a global perspective. *Int J Antimicrob Agents.* 2010 Nov; 36 Suppl 3:S8-14.
- [51] **MedQual.** ENTEROBACTERIES PRODUCTRICES DE CARBAPENEMASES. Synthèse des recommandations et des données épidémiologiques. Mars 2011.
- [52] **Jean-Marie Adam ;** Le point sur l'antibiogramme au laboratoire de bactériologie médicale ; *Revue Francophone des Laboratoires*, septembre-octobre 2005, N ° 375.p51.

[53] **Pr. C. J-Soussy** ; Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie ; Recommandations 2011.

[54] société française de microbiologie.

www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/file/CASFM/caf_m_2010.pdf

[55] Lettre d'information du CA-SFM concernant la détection de la production de carbapénèmes chez les entérobactéries. Janvier 2012

[56] **Adeline BOUTET-DUBOIS^{1, 2}, Alix PANTEL^{1, 2}**. Les entérobactéries productrices de carbapénèmes ALIN&AS SYNTHESE 2012.

[57] **Didier Tandé**. Détection des carbapénèmes chez les entérobactéries. Disponible sur le site du Cclin-Ouest:<http://www.cclinouest.com>

[58] **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.

[59] **Cuzon G, Naas T, Lesenne A, et al.** Plasmid-mediated carbapenem-hydrolysing OXA-48 beta-lactamase in *Klebsiella pneumonia* from Tunisia. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36:91-3

[60] **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.

[61] **Aktas Z, Kayacan CB, Schneider I, et al.** Carbapenem- hydrolyzing oxacillinase OXA-48, persists in Istanbul, Turkey. *Chemother* 2008; 54:101-6.

[62] **Queenan AM, Bush K.** Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2007;20: 440—58 [table of contents].

[63] **Cornaglia G, Rossolini GM.** The emerging threat of acquired carbapénèmes in Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:99—101.

- [64] **INVS.** Institut nationale de veille sanitaire France. ENTÉROBACTÉRIES PRODUCTRICES DE CARBAPÉNÈMASES (EPC). Episodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénèmases en France. Disponible sur : www.invs.sante.fr
- [65] **Grall N, Andremont, Armand -Lefèvre L.** Résistance aux carbapénèmes : vers une nouvelle impasse ? Journal des Ant-infectieux 2011 ; 16 : 1-16
- [66] **Nordmann P, Carrer A.** Les carbapénèmases des entérobactéries. Archives de pédiatrie 2010 ; 17 : 154-162
- [67] **Lucet JC, Birgand G.** Les bacilles à Gram négatif multi-résistants: où va-t-on? Journal des Anti-infectieux2011 ; 13 :,122-132
- [68] **Benouda A, Touzani O, Khairallah MT, et al.** First detection of oxacillinase-mediated resistance to carbapenems in Klebsiella pneumoniae from Morocco. Ann Trop Med Parasitol2010 ; 104 : 327-30
- [69] **B. Jans et Y. Glupczynsk.** Surveillance épidémiologique des entérobactéries productrices de carbapénémases (CPE) en Belgique: du 1er janvier 2012 au 30 avril 2013. Disponible sur : www.nsih.be
- [70] **Ang J. Y, Ezike E, AsmarBL.** Antibacterial résistance; Indian J. Pediatr. 2004 ; 71 : 229-239.
- [71] **A. Lefort, M. Nicolas-Chanoine ;** Les entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (BLSE) et les céphalosporines de troisième génération en 2012 ; Journal des Anti-infectieux (2012) 14, 51-57.
- [72] **Conférence de consensus.** Infections nosocomiale de l'adulte, texte long. Med Mal Infect 2003; 33:223S-244S.
- [73] **EARSS Technical report:** Risk Assessment on the spread of CPE, sept. 2011

- [75] **K. Chevet et al** ; Détection phénotypique d'une carbapénémase associée à une bêtalactamase à spectre élargi chez *Klebsiella pneumoniae* ; Médecine et maladies infectieuses 42 (2012) 33–35
- [76] **Comité sur les infections nosocomiales du Québec (CINQ)**. Prévention et contrôle de la transmission des entérobactéries productrices de carbapénèmases dans les milieux de soins aigus du Québec. Octobre 2010.
- [77] **ANNE BERGER-CARBONNE**, *Paris*. PL02 - BACTERIES HAUTEMENT RESISTANTES (BHR) MISE EN OEUVRE, APPLICATION DES RECOMMANDATIONS. XXIIIe Congrès national de la SF2H - LILLE 6, 7 et 8 juin 2012 ; 3-4.
- [78] **Centers for Disease Control and Prevention (2009, Mars 20)**. Guidance for Control of Infections with Carbapenem-Resistant or Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in Acute Care Facilities. *MMWR*, 58(10):256-260. Document consulté le 17 août 2010. Ce document provient de : <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5810a4.htm>.
- [79] **Pr. Youri Glupczynski, Dr. Bart Gordts**, Emergence des entérobactéries productrices de carbapénèmases (CPE) en Belgique. *noso-info*, vol. XV n°4, 2011.
- [80] **Khan AS, Dancer SJ, Humphreys H**. Priorities in the prevention and control of multidrug-resistant Enterobacteriaceae in hospitals. *J Hosp Infect*. 2012 Oct; 82(2):85-93.
- [81] **Rachidi Zakaria**. Carbapénémases : nouvelles techniques de dépistage et recommandations. **Thèse de doctorat Faculté de médecine et pharmacie Rabat**.
- [82] **M. Lenoble**. Compte-rendu de congrès. Place des carbapénèmes dans les infections graves. *Médecine et maladies infectieuses* 39 (2009) 867–870.

- [83] **Livermore DM, Mushtaq S, Warner M, et al.** NXL104 combinations versus Enterobacteriaceae with CTX-M extended-spectrum beta-lactamases and carbapenemases. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62:1053-6.
- [84] **Carmeli Y, Akova M, Cornaglia G, Daikos GL, Garau J, Harbarth S, et al.** Controlling the spread of carbapenemase-producing Gram-negatives: therapeutic approach and infection control. *Clin Microbiol Infect.* 2010 Feb; 16(2):102-11.
- [85] **Nordmann P, Cuzon G, Naas T.** The real threat of Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis.* 2009 Apr; 9(4):228-36.
- [86] **Giamarellou H, Poulakou G.** Multidrug-resistant Gram-negative infections: what are the treatment options? *Drugs* 2009; 69:1879-901.
- [87] **Thomson JM, Bonomo RA.** The threat of antibiotic resistance in Gram-negative pathogenic bacteria: beta-lactams in peril! *Curr Opin Microbiol* 2005; 8:518-24.
- [88] **Falagas FE, Rafailidis PI, Kofteridis D, et al.** Risk factors of carbapenem-resistant Klebsiella pneumonia infections. A matched case control study. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:1124-30
- [89] **Pitout JD, Laupland KB.** Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public health concern. *Lancet Infect Dis* 2008;8:159e166.
- [90] **Zanetti G, Bally F, Greub G, et al.** Cefepime versus imipenem-cilastatin for treatment of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients: a multicenter, evaluator-blind, prospective, randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:3442e3447.
- [91] **Wong-Beringer A, Hindler J, Loeloff M, et al.** Molecular correlation for the treatment outcomes in bloodstream infections caused by Escherichia coli and

Klebsiella pneumonia with reduced susceptibility to ceftazidime. Clin Infect Dis 2002; 34:135e146.

[92] **Burgess DS, Hall 2nd RG, Lewis 2nd JS, Jorgensen JH, Patterson JE.** Clinical and microbiologic analysis of a hospital's extended-spectrum beta-lactamase-producing isolates over a 2-year period. Pharmacotherapy 2003; 23:1232e1237.

[93] **Endimiani A, Luzzaro F, Perilli M, et al.** Bacteremia due to Klebsiella pneumoniae isolates producing the TEM-52 extended- spectrum beta-lactamase: treatment outcome of patients receiving imipenem or ciprofloxacin. Clin Infect Dis 2004; 38:243e251.

[94] **Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al.** Antibiotic therapy for Klebsiella pneumoniae bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. Clin Infect Dis 2004;39:31e37.

[95] **Bassetti M, Righi E, Fasce R, et al.** Efficacy of ertapenem in the treatment of early ventilator-associated pneumonia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms in an intensive care unit. J Antimicrob Chemother 2007; 60:433e435.

[96] **R. Gauzit et al. ;** Recommandations de bon usage des carbapénèmes ; Antibiotiques (2010) 12, 183—189

[97] **Hrabak J, Walkova R, Studentova V, Chudackova E, Bergerova T.** Carbapenemase activity detection by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. J Clin Microbiol 2011; 49: 3222-7.

[98] **R. Cohena,*b, E. Bingena,c, E. Grimprela,d, J. Raymonda,e, D. Gendrela,f.** Resistance to antibiotics: A new turning point not to be missed. Archives de Pédiatrie 2011, 18:359-361.

[99] **R. Cohena,*b, E. Bingena,c, E. Grimprela,d, J. Raymonda,e, D. Gendrela,f.** Resistance to antibiotics: A new turning point not to be missed. Archives de Pédiatrie 2011, 18:359-361.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
وأحسن بالمثل والعظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوزاع من ضميري لما فيه صالحالصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد



جامعة محمد الخامس - السويسي
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 95

سنة: 2013

الصورة الوبائية للأمعائيات المنتجة للكربونماز المشخصة في مختبر علم الأحياء الدقيقة للمستشفى الجامعي

ابن سينا بالرباط
أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

الآنسة : فدوى الماحي

المزودة في 28 يناير 1989 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الأمعائيات - الكربينيم - المقاومة البكتيرية - الكربينماز.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: أحمد الكوزي

أستاذ في طب الأطفال

السيد: ميمون زهدي

أستاذ في علم الجراثيم

السيدة: سكينه الحمزاوي

أستاذة في علم الجراثيم

السيد: حاتم الإسماعيلي

أستاذ في الإنعاش والتخدير

السيد: حسن تليكي

أستاذ في علم الطفيليات