

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

ANNEE: 2013

THESE N°: 10

**PREVALENCE ET PHENOTYPAGE DES ENTEROBACTERIES
SECRETRICES DE CARBAPENEMASES :
ETUDE RETROSPECTIVE.**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Marie Alphonsine UMUHIRE
Née le 15 Décembre 1987 à Kicukiro (Rwanda)

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Entérobactéries – Carbapénèmases – Résistance – Test de Hodge modifié.

JURY

Mr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

PRESIDENT

Mr. M. EL OUENNASS

Professeur de Microbiologie

RAPPORTEUR

Mr. A. BAITE

Professeur d'Anesthésie Réanimation

JUGES

Mme. N. CHERKAOUI

Professeur Agrégé de Pharmacie Galénique



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

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ**
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

- Doyen : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mars, Avril et Septembre 1980

1. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie

Mai et Octobre 1981

2. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
3. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
4. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

5. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
6. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire
7. Pr. BENSOUA Mohamed Anatomie
8. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique
9. Pr. LAHBABI Naïma ép. AMRANI Physiologie

Novembre 1983

10. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* Pneumo-phtisiologie
11. Pr. BELLAKHDAR Fouad Neurochirurgie
12. Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

Décembre 1984

- | | | |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 13. | Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 14. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 15. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 16. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 17. | Pr. NAJI M' Barek * | Immuno-Hématologie |
| 18. | Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | | |
|-----|---------------------------------------|-------------------------------------------|
| 19. | Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 20. | Pr. BENSALD Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 21. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 22. | Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 23. | Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-phtisiologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | | |
|-----|--------------------------------------|------------------------------|
| 24. | Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 25. | Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 26. | Pr. CHAHED OUAZZANI Houriaép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 27. | Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq | Pneumo-phtisiologie |
| 28. | Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 29. | Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 30. | Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 31. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 32. | Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 33. | Pr. YAHYAOUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | | |
|-----|---------------------------------|--------------------------|
| 34. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 35. | Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 36. | Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 37. | Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 38. | Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- | | | |
|-----|---------------------------------|--------------------------|
| 39. | Pr. ADNAOUI Mohamed | Médecine Interne |
| 40. | Pr. AOUNI Mohamed | Médecine Interne |
| 41. | Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali | Cardiologie |
| 42. | Pr. CHAD Bouziane | Pathologie Chirurgicale |
| 43. | Pr. CHKOFF Rachid | Pathologie Chirurgicale |
| 44. | Pr. HACHIM Mohammed* | Médecine-Interne |
| 45. | Pr. KHARBACH Aïcha | Gynécologie -Obstétrique |
| 46. | Pr. MANSOURI Fatima | Anatomie-Pathologique |
| 47. | Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie |

48. Pr. SEDRATI Omar* Dermatologie
 49. Pr. TAZI Saoud Anas Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

50. Pr. AL HAMANY Zaïtounia Anatomie-Pathologique
 51. Pr. AZZOUZI Abderrahim Anesthésie Réanimation
 52. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM Néphrologie
 53. Pr. BELKOUCHI Abdelkader Chirurgie Générale
 54. Pr. BENABDELLAH Chahrazad Hématologie
 55. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif Chirurgie Générale
 56. Pr. BENSOUDA Yahia Pharmacie galénique
 57. Pr. BERRAHO Amina Ophtalmologie
 58. Pr. BEZZAD Rachid Gynécologie Obstétrique
 59. Pr. CHABRAOUI Layachi Biochimie et Chimie
 60. Pr. CHANA El Houssaine* Ophtalmologie
 61. Pr. CHERRAH Yahia Pharmacologie
 62. Pr. CHOKAIRI Omar Histologie Embryologie
 63. Pr. JANATI Idrissi Mohamed* Chirurgie Générale
 64. Pr. KHATTAB Mohamed Pédiatrie
 65. Pr. OUAALINE Mohammed* Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 66. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH Pharmacologie
 67. Pr. TAOUFIK Jamal Chimie thérapeutique

Décembre 1992

68. Pr. AHALLAT Mohamed Chirurgie Générale
 69. Pr. BENOUDA Amina Microbiologie
 70. Pr. BENSOUDA Adil Anesthésie Réanimation
 71. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib Radiologie
 72. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza Gastro-Entérologie
 73. Pr. CHRAIBI Chafiq Gynécologie Obstétrique
 74. Pr. DAOUDI Rajae Ophtalmologie
 75. Pr. DEHAYNI Mohamed* Gynécologie Obstétrique
 76. Pr. EL HADDOURY Mohamed Anesthésie Réanimation
 77. Pr. EL OUAHABI Abdessamad Neurochirurgie
 78. Pr. FELLAT Rokaya Cardiologie
 79. Pr. GHAFIR Driss* Médecine Interne
 80. Pr. JIDDANE Mohamed Anatomie
 81. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine Gynécologie Obstétrique
 82. Pr. TAGHY Ahmed Chirurgie Générale
 83. Pr. ZOUHDI Mimoun Microbiologie

Mars 1994

84. Pr. AGNAOU Lahcen Ophtalmologie
 85. Pr. AL BAROUDI Saad Chirurgie Générale

86. Pr. BENCHERIFA Fatiha	Ophtalmologie
87. Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
88. Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
89. Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
90. Pr. CAOUI Malika	Biophysique
91. Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
92. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
93. Pr. EL AOUAD Rajae	Immunologie
94. Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
95. Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
96. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
97. Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
98. Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
99. Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
100. Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
101. Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
102. Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
103. Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
104. Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
105. Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
106. Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
107. Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
108. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie
109. Pr. SLAOUI Anas	Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

110. Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
111. Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
112. Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
113. Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
114. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
115. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
116. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
117. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
118. Pr. CHERKAOUI LallaOuafae	Ophtalmologie
119. Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
120. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
121. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
122. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
123. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

124. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
125. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale

126. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
127. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
128. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*	Urologie
129. Pr. BENZAOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
130. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
131. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
132. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
133. Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
134. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
135. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
136. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
137. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
138. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
139. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
140. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
141. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
142. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
143. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

144. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
145. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
146. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
147. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
148. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
149. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
150. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
151. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
152. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
153. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
154. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
155. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
156. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

157. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
158. Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
159. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
160. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
161. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
162. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
163. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
164. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
165. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie

166. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
167. Pr. KADDOURI Nouredine	Chirurgie Pédiatrique
168. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
169. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
170. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
171. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
172. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
173. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
174. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
175. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

176. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
177. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
178. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
179. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
180. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
181. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
182. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
183. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
184. Pr. LAZRAK Khalid (M)	Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

185. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
186. Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
187. Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

188. Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
189. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
190. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
191. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
192. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
193. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
194. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
195. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
196. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
197. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
198. Pr. EL OTMANY Azzedine	Chirurgie Générale
199. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
200. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
201. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
202. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
203. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie

204. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 205. Pr. TACHINANTE Rajae
 206. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Novembre 2000

207. Pr. AIDI Saadia
 208. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
 209. Pr. AJANA Fatima Zohra
 210. Pr. BENAMR Said
 211. Pr. BENCHEKROUN Nabih
 212. Pr. CHERTI Mohammed
 213. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 214. Pr. EL HASSANI Amine
 215. Pr. EL IDGHIRI Hassan
 216. Pr. EL KHADER Khalid
 217. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 218. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 219. Pr. HSSAIDA Rachid*
 220. Pr. LACHKAR Azzouz
 221. Pr. LAHLOU Abdou
 222. Pr. MAFTAH Mohamed*
 223. Pr. MAHASSINI Najat
 224. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 225. Pr. NASSIH Mohamed*
 226. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

Décembre 2001

227. Pr. ABABOU Adil
 228. Pr. BALKHI Hicham*
 229. Pr. BELMEKKI Mohammed
 230. Pr. BENABDELJLIL Maria
 231. Pr. BENAMAR Loubna
 232. Pr. BENAMOR Jouda
 233. Pr. BENELBARHDADI Imane
 234. Pr. BENNANI Rajae
 235. Pr. BENOUACHANE Thami
 236. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 237. Pr. BERRADA Rachid
 238. Pr. BEZZA Ahmed*
 239. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 240. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 241. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 242. Pr. CHAT Latifa
 243. Pr. CHELLAOUI Mounia

Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie

244. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
245. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
246. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
247. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
248. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
249. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophthalmologie
250. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
251. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
252. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
253. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
254. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
255. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
256. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
257. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
258. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
259. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
260. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
261. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
262. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
263. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
264. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
265. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
266. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
267. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

268. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
269. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
270. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
271. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
272. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
273. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
274. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
275. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
276. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
277. Pr. BICHA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
278. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
279. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
280. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
281. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
282. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
283. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
284. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
285. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique

286. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
287. Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
288. Pr. IKEN Ali	Urologie
289. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
290. Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
291. Pr. KRIOUILE Yamina	Pédiatrie
292. Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
293. Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
294. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
295. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
296. Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
297. Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
298. Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
299. Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
300. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
301. Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
302. Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
303. Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
304. Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

305. Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
306. Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
307. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
308. Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
309. Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique
310. Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
311. Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
312. Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
313. Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
314. Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
315. Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
316. Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
317. Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
318. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
319. Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
320. Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
321. Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophtalmologie
322. Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
323. Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
324. Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
325. Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire

- | | |
|---------------------------|--------------------|
| 326. Pr. NAOUMI Asmae* | Ophtalmologie |
| 327. Pr. SASSENOU ISMAIL* | Gastro-Entérologie |
| 328. Pr. TARIB Abdelilah* | Pharmacie Clinique |
| 329. Pr. TIJAMI Fouad | Chirurgie Générale |
| 330. Pr. ZARZUR Jamila | Cardiologie |

Janvier 2005

- | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------------|
| 331. Pr. ABBASSI Abdellah | Chirurgie Réparatrice et Plastique |
| 332. Pr. AL KANDRY Sif Eddine* | Chirurgie Générale |
| 333. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid | Microbiologie |
| 334. Pr. ALLALI Fadoua | Rhumatologie |
| 335. Pr. AMAZOUZI Abdellah | Ophtalmologie |
| 336. Pr. AZIZ Noureddine* | Radiologie |
| 337. Pr. BAHIRI Rachid | Rhumatologie |
| 338. Pr. BARKAT Amina | Pédiatrie |
| 339. Pr. BENHALIMA Hanane | Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale |
| 340. Pr. BENHARBIT Mohamed | Ophtalmologie |
| 341. Pr. BENYASS Aatif | Cardiologie |
| 342. Pr. BERNOUSSI Abdelghani | Ophtalmologie |
| 343. Pr. BOUKLATA Salwa | Radiologie |
| 344. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed | Ophtalmologie |
| 345. Pr. DOUDOUH Abderrahim* | Biophysique |
| 346. Pr. EL HAMZAOUI Sakina | Microbiologie |
| 347. Pr. HAJJI Leila | Cardiologie |
| 348. Pr. HESSISSEN Leila | Pédiatrie |
| 349. Pr. JIDAL Mohamed* | Radiologie |
| 350. Pr. KARIM Abdelouahed | Ophtalmologie |
| 351. Pr. KENDOUCI Mohamed* | Cardiologie |
| 352. Pr. LAAROUCI Mohamed | Chirurgie Cardio-vasculaire |
| 353. Pr. LYAGOUBI Mohammed | Parasitologie |
| 354. Pr. NIAMANE Radouane* | Rhumatologie |
| 355. Pr. RAGALA Abdelhak | Gynécologie Obstétrique |
| 356. Pr. SBIHI Souad | Histo-Embryologie Cytogénétique |
| 357. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam | Ophtalmologie |
| 358. Pr. ZERAIDI Najia | Gynécologie Obstétrique |

AVRIL 2006

- | | |
|-----------------------------------|-------------------------|
| 400. Pr. ACHEMLAL Lahsen* | Rhumatologie |
| 401. Pr. AKJOUJ Said* | Radiologie |
| 402. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra | Dermatologie |
| 403. Pr. BELMEKKI Abdelkader* | Hématologie |
| 404. Pr. BENCHEIKH Razika | O.R.L |
| 405 Pr. BIYI Abdelhamid* | Biophysique |
| 406. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine | Chirurgie - Pédiatrique |

431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441 Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
450. Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
451. Pr. NAZIH Naoual	O.R.L
452. Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
453. Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
431. Pr. SEFIANI Sana	Anatomie Pathologique
432. Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
434. Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
435. Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

436. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
437. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
438. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *	Anesthésie réanimation
439. Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
440. Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie
441. Pr. OUZZIF Ezzohra *	Biochimie
442. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
443. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad *	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq *	Chirurgie générale

450. Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique
451. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
452. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
459. Pr. MRANI Saad *	Virologie
460. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
461. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUIFI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
470. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo ptisiologie
471. Pr. MARC Karima	Pneumo ptisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaïb *	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
478. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
479. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
480. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
481. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
482. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
483. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Décembre 2008

484. Pr. TAHIRI My El Hassan*	Chirurgie Générale
485. Pr. ZOUBIR Mohamed*	Anesthésie Réanimation

Mars 2009

486. Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
487. Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
488. Pr. BELYAMANI Lahcen *	Anesthésie Réanimation
489. Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
490. Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie

491. Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
492. Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
493. Pr. AMAHZOUNE Brahim *	Chirurgie Cardio-vasculaire
494. Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
495. Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
496. Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
497. Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
498. Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
499. Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
500. Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
501. Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
502. Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
503. Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
504. Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
505. Pr. ABOUZAHIR Ali *	Médecine interne
506. Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
507. Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
508. Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
509. Pr. L'kassimiHachemi*	Microbiologie
510. Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
511. Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
512. Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
513. Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
514. Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
515. Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
516. Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
517. Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
518. Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
519. Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
520. Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
521. Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
522. Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
523. Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

524. Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
525. Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
526. Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
527. Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
528. Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie
529. Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
530. Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
531. Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
532. Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie

533. Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
534. Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
535. Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
536. Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
537. Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
538. Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
539. Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
540. Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
541. Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
542. Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique
543. Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
544. Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
545. Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie

** Enseignants Militaires*

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3. Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5. Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9. Pr. CHAHED OUAZZANI LallaChadia	Biochimie
10. Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11. Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13. Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootecnie
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie0
17. Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19. Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE M ^{ed}	Chimie Organique
21. Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22. Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23. Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique



Dédicaces



Je dédie cette thèse :

A la mémoire de mon père

Feu Côme KAJEMUNDIMWE

Le destin n'a pas voulu qu'on partage ces moments de joie ensemble, mais là où tu es soit fier du fruit de tes entrailles 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.

A ma très chère Mère

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.

Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien moral tout au long de mes études. C'est grâce au Tout Puissant puis à toi que je suis devenue ce que je suis aujourd'hui.

Que ce travail puisse encore t'honorer et faire ta fierté. J'espère être à la hauteur de tous les espoirs que tu as mis en moi. Tu as toujours été un modèle de vie pour moi sois béni.

Je prie Dieu qu'il te protège, qu'il te garde, te donne la santé et t'accorde

Longévité.

Je t'aime beaucoup maman !





*A ma tante Marie Grâce UMUJAWAMARIYA
et sa famille*

*Ce travail est le vôtre. Votre soutien, votre amour, vos encouragements et
vos conseils ont été pour moi d'un grand réconfort.*

En témoignage de l'affection que je vous ai toujours réservée.

*Vous trouverez dans ce travail, l'expression de mon amour et de mon
affection indéfectibles.*

Paix, bonheur et longue vie à vous et à vos enfants !

Que Dieu Tout Puissant vous bénisse et vous protège

A tous les membres de ma familles tantes, oncles, cousin et cousines

*Votre soutien, 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 tous ceux qui me sont chers, A tous mes amis (es)

Votre présence, vos conseils et votre amitié m'ont été d'une grande aide.

*En reconnaissance de votre soutien incontestable et de vos encouragements,
je vous dédie ce travail.*

Que le Tout Puissant vous bénisse et vous garde !

A tous les membres de la communauté Rwandaise (UNERMA)

et Burundaise (CEBM) Au Maroc

Je vous remercie pour votre soutien et vos encouragements.

*Je vous souhaite de trouver dans ce modeste travail, l'expression de mes
sentiments les plus chaleureux.*

A tous mes camarades étrangers

et Marocains de promotion.

*Nous avons été une promotion efficace et où que nous allions, j'espère que
nous resterons en contact.*

*Mon travail n'est que le reflet de la bonne ambiance qui a toujours régné
entre nous.*

*Que le Tout Puissant guide chacun de vos pas et vous donne la force
d'exercer vos professions respectives avec dignité où que vous soyez.*





*A Rwanda Education Board (REB),
A l'Agence Marocaine de Coopération Internationale (AMCI),
A l'amicale des Médecin et Pharmaciens Etranger à Rabat (AMPER),
A tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à ma formation et à mon
éducation*

Je puis vous garantir une infinie reconnaissance.

Que le seigneur vous bénisse !





Remerciements



A notre maître et président de thèse

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la
présidence de notre jury de thèse. Merci pour la disponibilité à nous
accueillir et la promptitude à Répondre à nos sollicitations !*

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





A notre maître et Rapporteur de thèse

Monsieur Mostapha ELOUENNASS

Professeur Agrégé 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 sérieux, votre compétence, votre pragmatisme et surtout vos qualités humaines m'ont beaucoup marquée.

Vous m'avez toujours réservé un bon accueil

Malgré vos obligations professionnelles.

Je suis très heureuse de pouvoir exprimer ma profonde gratitude pour tous les efforts que vous avez déployés et l'oreille attentive que vous m'avez accordés afin que ce travail puisse aboutir.

Pour tous ce que vous m'avez enseignés avec amour, patience et passion,

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

Puisse Notre Seigneur Dieu vous le rendre autant !





A notre Maître et membre du jury

*Monsieur **Abdelouahed** BAITE*

Professeur agrégé d'Anesthésie et Réanimation

*Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en
acceptant de siéger parmi les membres du jury de cette thèse.*

Permettez-nous de vous témoigner toute notre admiration

Pour votre accueil sympathique.

*Nous vous prions d'accepter l'expression de notre respect et notre sincère
reconnaissance.*





A notre maître et membre du jury
Madame Naoual CHERKAOUI
Professeur agrégé de pharmacie galénique

*Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en
acceptant de siéger parmi les membres du jury de cette thèse.*

Permettez-nous de vous témoigner toute notre admiration

Pour votre accueil sympathique.

*Nous vous prions d'accepter l'expression de notre respect et notre sincère
reconnaissance.*





A Dr. Yassine BEN LAHLOU

*Je vous suis infiniment reconnaissante pour la bonne ambiance et de
m'avoir facilité la tâche dans ce travail.*

*Veillez agréer mon profond respect et ma sincère reconnaissance pour votre
assistance et soutien*

Paix et prospérité pour vous et votre famille !





Liste des illustrations

LISTE DES ABREVEATIONS

BLSE	: Bêta-Lactamase à Spectre Elargie
EPC	: Entérobactéries Productrices de Carbapénèmases
KPC	: Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase
OXA	: Oxacillinase
BCP	: Bromo Cresol Purple
CLED	: Cystine Lactose Electrolyte Déficient
EMB	: Eosine Bleu de Méthylène
MH	: Mueller Hinton
CASFM	: Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie
AC	: Acide
AMC	: Amoxicilline/acide clavulanique
ETP	: Ertapénème
IPM	: Imipénème
MBL	: Métallo Bêta-Lactamase
EDTA	: Ethylene Diamine Tetra acetic Acid
PLP	: Protéines Liant les Pénicillines
E. coli	: <i>Escherichia coli</i>
<i>K. pneumoniae</i>	: <i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>E. asburiae</i>	: <i>Enterobacter asburiae</i>
<i>P. mirabilis</i>	: <i>Proteus mirabilis</i>
DHP	: Dehydropeptidase
PZ-601	: Razupénème
T1/2	: Temps de demi-vie
<i>P. aeruginosa</i>	: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
OprD	: Outer Membrane Porin

CMI	: Concentration Minimal Inhibitrice
<i>A. baumannii</i>	: <i>Acinetobacter baumannii</i>
Nmc	: Not metallo carbapenemase
IMI	: Imipenem-hydrolyzing beta-lactamase
SME	: Serratia Marcescens Enzyme
GES	: Guiana Extended Spectrum
TEM	: Temoneira
SHV	: Sulfhydryl Variable
CTX-M	: Céfotaximase Munich
Tn3	: Transposon
Na cl	: Chlorure de sodium
VIM	: Verona Integron-encoded Metallo-beta-lactamase
IMP	: Active on imipenem
SPM	: Sao Paulo Metallo -beta-lactamase
SIM	: Seoul imipenemase
NDM	: New Delhi Metallo- beta-lactamase
CLSI	: Clinical and Laboratory Standards Institute
EUCAST	: European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing
UV	: Ultra-Violet
PCR	: Polymerase Chain Reaction
IV	: Intra Veineuse
NXL	: Avibactam (Novoxel *)
BMR	: Bactérie Multi Résistant
Carba NP	: Carbapenemase Nordmann-Poirel

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Test de Hodge positif.....	7
Figure 2: Test de synergie. Mise en évidence d' image de synergie entre un disque d'IPM ou d'ETP et un disque contenant de l'acide clavulanique	7
Figure 3: Test de synergie, détection d'une MBL par test du disque combiné IPM+EDTA..	8
Figure 4: Répartition général des espèces	10
Figure 5: Répartition des isolats producteurs de carbapénèmases.....	11
Figure 6: Répartition par espèce des isolats producteurs de carbapénèmases.	12
Figure 7: Structure des carabpénèmes. A structure générale. B : structure chimique	16
Figure 8: Principaux mécanismes de résistance acquise des entérobactéries résistantes aux bêta-lactamines.....	20
Figure 9: Répartition mondiale de KPC	27
Figure 10: Répartition mondiale des MBL.....	28
Figure 11 : Répartition mondiale des principaux groupes de carbapénèmases OXA	29

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Répartition des isolats producteurs de carbapénèmase par prélèvements et par services.....	13
Tableau II: Caractéristiques pharmacocinétiques des carbapénèmes	17
Tableau III: Les classes des carbapénèmases selon la classification d’Ambler.....	22
Tableau IV: Seuils préconisés par les standards français, européens et américains pour l’interprétation de la sensibilité des souches d’entérobactéries aux carbapénèmes...	32



Table des matières

INTRODUCTION	1
A.Matériel	5
1.Type, période et lieu d'étude.....	5
2.Prélèvements inclus.....	5
B.Méthodes	5
1.Le recueil des données.....	5
2.Souches bactériennes.....	5
2.1.Culture bactérienne.....	5
2.2.Examen direct.....	6
2.3.Identification.....	6
3.Antibiogramme.....	6
4.Test de Hodge modifié.....	6
5.Méthodes de détections phénotypiques des carbapénèmases.....	7
5.1.Détection d'un Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase (KPC).....	7
5.2.Détection d'un Métallo Bêta-Lactamase (MBL).....	8
5.3.OXA 48.....	8
C.Analyse des données	8
RESULTATS	9
1.Souches incluses	10
2.Répartition général des espèces	10
3.Répartition des isolats producteurs de carbapénèmases	11
4.Répartition des isolats producteurs de carbapénèmases par prélèvement et par service	12
5.Sensibilité aux carbapénèmes	13

6.Profil phénotypique des souches isolées.	13
DISCUSSION	14
A.Les carbapénèmes	15
1.Historique.....	15
2.Structure chimique	15
3.Classification.	16
4.Propriétés pharmacocinétiques.....	16
5.Mécanisme d'action et spectre d'activité.....	18
6.Mécanisme de résistance	18
B.Les carbapénèmases des entérobactéries	20
1.Emergence des carbapénèmases.....	20
2.Classification	21
3.Epidémiologie mondiale des carbapénèmases	25
4.Répartition régionale et locale des carbapénèmases.....	30
5.Répartition par espèce des isolats producteurs de carbapénèmases.....	30
6.Répartition des isolats producteurs des carbapénèmases par prélèvement et par service	31
7.Détection.....	31
7.1.La détection des carbapénèmases dans les souches infectantes.....	31
7.2.La détection des porteurs.....	36
8.Prise en charge thérapeutique.....	37
9.Prévention	39
C.Limites de l'étude	44
CONCLUSION	45
RESUMES	
BIBLIOGRAPHIE	



Introduction

Les entérobactéries sont des bacilles à Gram négatif constituant l'une des plus importantes familles de bactéries. Cette famille réunit des bactéries commensales qui résident principalement au niveau du tube digestif et sont souvent rencontrées en clinique. 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]. Cette pression de sélection a contribué à l'émergence et à la diffusion des entérobactéries productrices de carbapénèmases. Les souches productrices de carbapénèmases constituent actuellement un problème de santé publique en pratique hospitalière et de plus en plus en communautaire [2,4-7]

La résistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries résulte essentiellement de deux mécanismes impliquant tous les deux des bêta-lactamases [2,4-6,8]. 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 que sont les porines, le second mécanisme de résistance aux carbapénèmes et qui est le plus puissant est lié à l'expression de bêta- lactamases à forte activité hydrolytique vis-à-vis des carbapénèmes.

Les carbapénèmases sont réparties en trois classes des bêta- lactamases selon la classification d'Ambler [2, 4,9-12] ; classe A, B et D. Les plus importants au niveau clinique sont les carbapénèmases de types KPC de la classe A décrites tout d'abord aux états unis chez *Klebsiella pneumoniae*, ils ont une diffusion mondiale avec une endémicité marquée dans certains pays (Amérique du sud, Chine, Israël, Grèce,.....) [3, 4, 7,13]. Les carbapénèmases de type métallo- enzyme de la classe B ont été également décrites dans le monde entier avec une forte prévalence en Europe du sud et en Asie, [3, 4,14]. Les carbapénèmases de type OXA-48 de la classe D sont les plus récemment décrites des oxacillinases structurellement différents des précédentes et essentiellement identifiées dans les pays méditerranéens [3,15].

Les infections à entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC) sont difficiles à traiter et peuvent être la source d'une impasse thérapeutique, la connaissance de certains caractères épidémiologiques de ces EPC est primordiale pour la maîtrise de ce problème et c'est dans ce contexte que s'inscrit notre étude réalisée au service de Bactériologie de l'Hôpital Militaire d' Instruction Mohamed V de Rabat

Les objectifs de notre étude sont :

- La détermination de la prévalence des entérobactéries productrices de carbapénèmases.
- La détermination phénotypique de ces enzymes.



Matériel et méthodes

A. Matériel

1. Type, période et lieu d'étude

C'est une étude rétrospective s'étalant sur une période de 6 mois, de Janvier à Juin 2011, menée au service de Bactériologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V-Rabat(HMIMV).

2. Prélèvements inclus

Ont été inclus dans l'étude toutes les isolats d'entérobactéries issus des différents prélèvements à visée diagnostic ; hémocultures, pus, cathéters, biopsies et les autres prélèvements divers en dehors des prélèvements urinaires et pulmonaires.

B. Méthodes

1. Le recueil des données

A partir du dossier microbiologique ont été exploitées les données suivantes :

- Le nom, le sexe et l'âge du patient ;
- Le numéro de demande ;
- Le service ;
- Le type de prélèvement

2. Souches bactériennes

2.1. Culture bactérienne

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

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.

2.2. Examen direct

L'examen microscopique du prélèvement a permis d'orienter le traitement probabiliste et a permis de guider l'identification bactérienne et la validation biologique des résultats.

2.3. Identification

L'identification a été réalisée en se basant sur les caractères bactériologiques conventionnels, qui nous ont permis de distinguer les différentes espèces d'entérobactéries. Deux types de galeries ont été utilisés : la galerie classique et la galerie API 20 E.

3. Antibiogramme

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) [16]. Pour les entérobactéries résistantes ou intermédiaires aux carbapénèmes, un test de Hodge modifié a été réalisé.

4. Test de Hodge modifié

Une boîte de gélose MH a été ensemencée avec une souche d'*E.coli* sauvage de 0,5 McFarland dilué au 1/10, on a laissé sécher pendant 3 à 5 minutes et ensuite un disque d'imipénème 10µg a été appliqué au centre. La souche à tester et deux souches de référence; une carbapénémase positive et une autre carbapénémase négative ont été appliquées sur la gélose sous forme de stries déposées à partir du disque d'imipénème jusqu' à la périphérie de la boîte. La présence d'une indentation de la zone d'inhibition autour du disque d'imipénème au contact de la souche testée après incubation à 37°C pendant 24h a été interprétée comme un résultat positif.

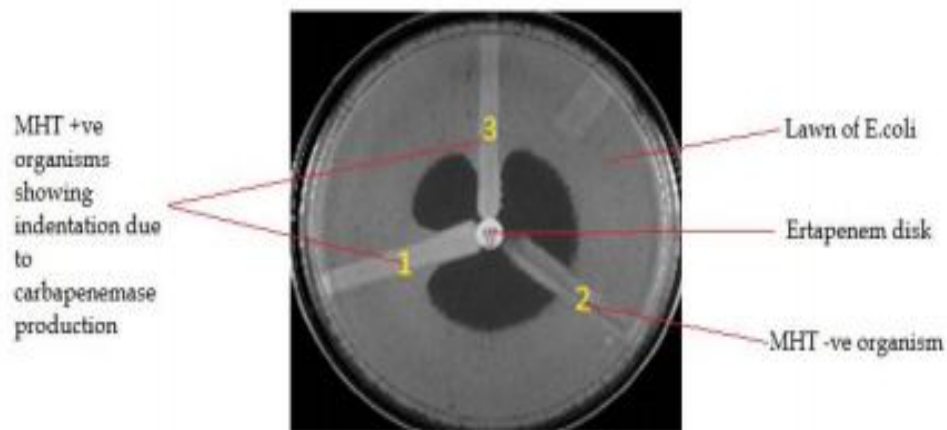


Figure 1 : Test de Hodge positif [17]

5. Méthodes de détections phénotypiques des carbapénèmases

5.1. Détection d'un *Klebsiella Pneumoniae* Carbapenemase (KPC)

Elle a été réalisée en mettant à profit la synergie entre un disque contenant l'acide clavulanique et l'imipénème (IPM).

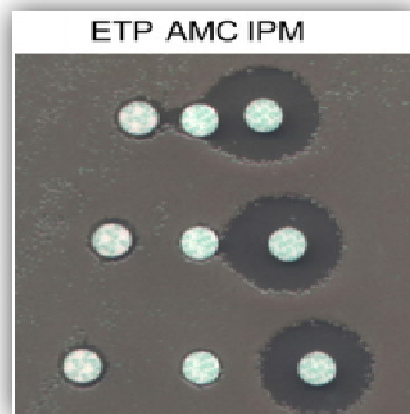


Figure 2 : Test de synergie. Mise en évidence d'image de synergie entre un disque d'IPM ou d'ertapénème (ETP) et un disque contenant de l'acide clavulanique [13]

5.2. Détection d'un Métallo Bêta-Lactamase (MBL)

Elle a été réalisée selon la méthode de Dongeun Yonge et al [18]. Un inoculum bactérien 10^8 UFC /ml a été ensemencé sur gélose MH selon les recommandations du CA-SFM, ensuite un disque d'IPM 10 μ g a été déposé à 20 mm centre à centre d'un autre disque imprégné de 10 μ l d'une solution stérile d'EDTA 0,1M pH8 et après incubation à 37°C pendant 18à 24h, les souches dont le diamètre d'inhibition autour du disque d'IPM+EDTA était supérieur à celui du disque d'IPM seul ont été considérées comme productrices de MBL.

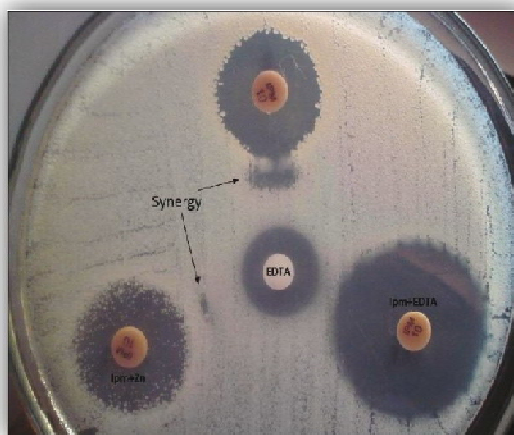


Figure 3 : Test de synergie, détection d'un MBL par test du disque combiné IPM+EDTA [18]

5.3. OXA 48

Le phénotype carbapénémase de type oxacillinase a été retenu devant tout isolat avec :

- Un test de Hodge modifié positif
- Recherche d'un phénotype KPC négative
- Recherche d'un phénotype MBL négative

C. Analyse des données

Tous les résultats ont été saisis et exploités à l'aide du programme Microsoft Office Excel 2010.



Résultats

1. Souches incluses

Durant la période d'étude, 1274 prélèvements de pus, de cathéters et d'hémocultures ont été colligés, ce qui a permis l'isolement de 217 souches d'entérobactéries.

2. Répartition général des espèces

Parmi les 217 souches d'entérobactéries isolées, *Escherichia coli* représentait 37%, *Klebsiella pneumoniae* 29% et *Enterobacter cloacae* représentait 9%

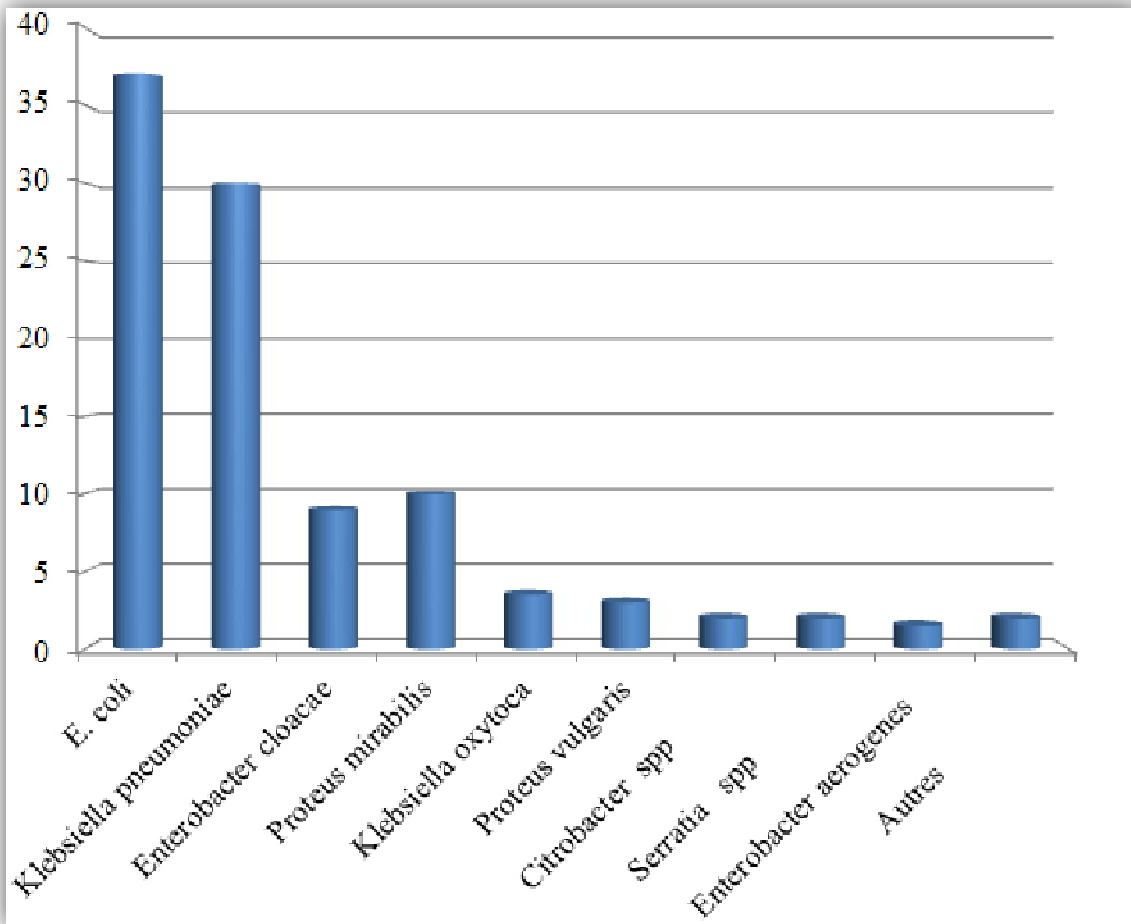


Figure 4 : Répartition générale des espèces

3. Répartition des isolats producteurs de carbapénèmases

Les isolats cliniques producteurs de carbapénèmases représentaient 10,5% de l'ensemble des entérobactéries isolées. Il s'agit de 17 isolats de *Klebsiella pneumoniae*, 5 d'*Enterobacter cloacae*, et un isolat d'*E. coli*.

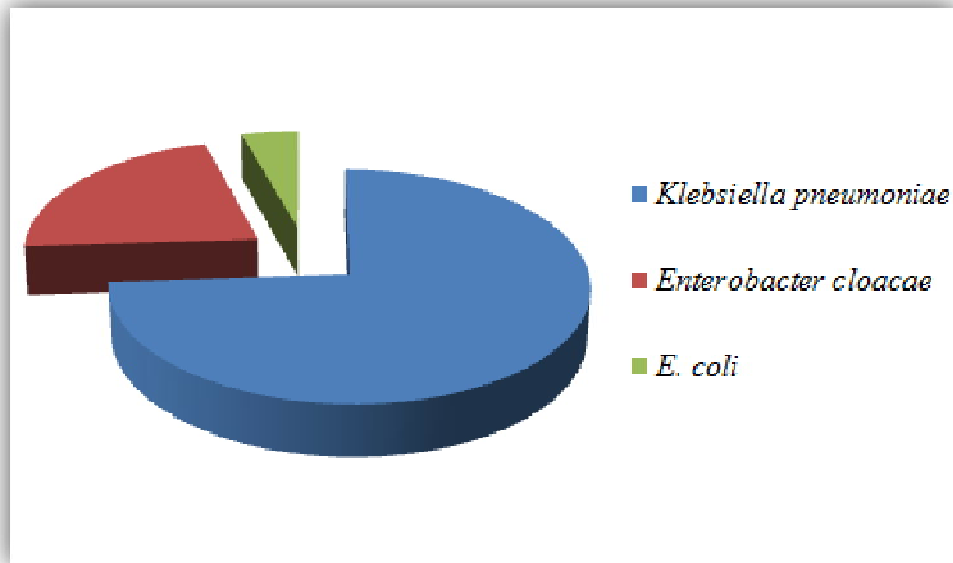


Figure 5 : Répartition des isolats producteurs de carbapénèmases

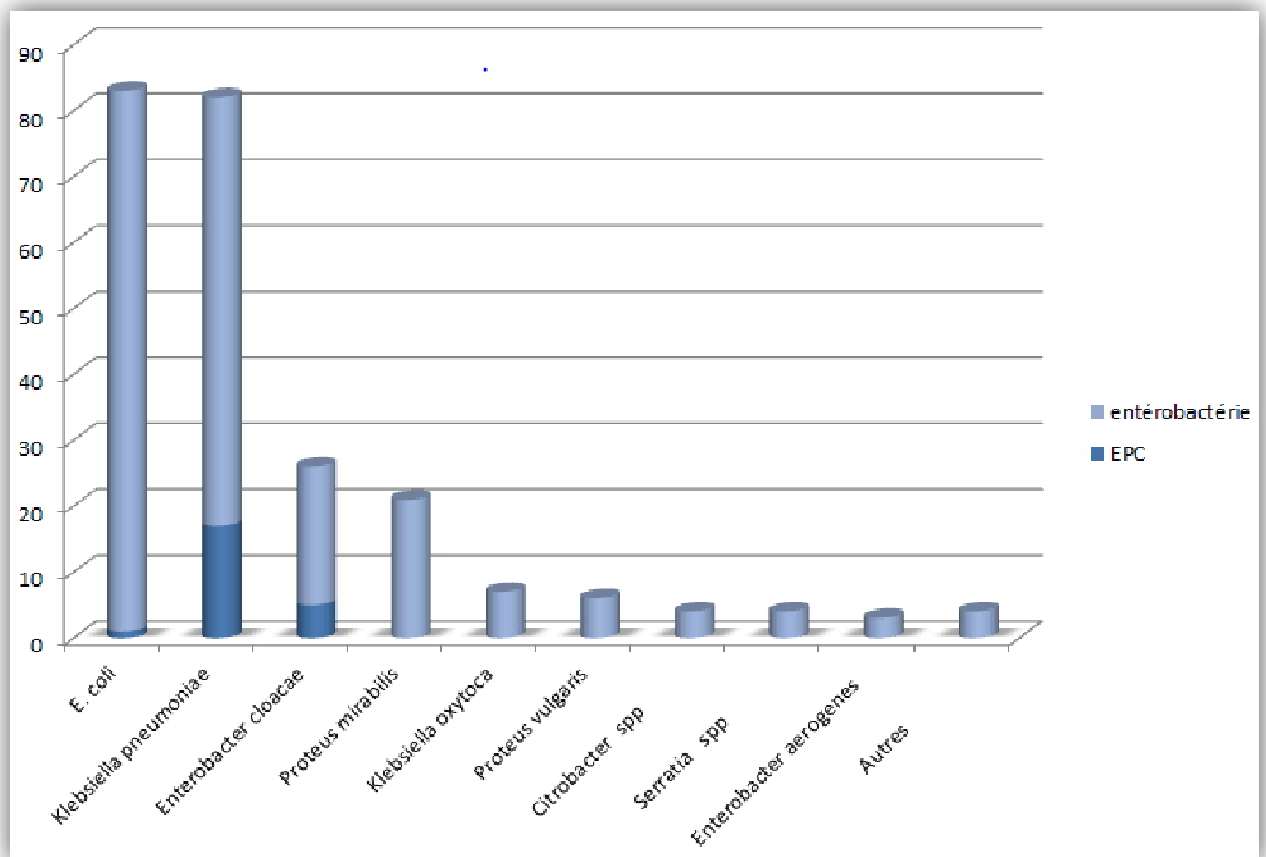


Figure 6 : Répartition par espèce des isolats producteurs de carbapénèmes.

4. Répartition des isolats producteurs de carbapénèmes par prélèvement et par service

52% de nos prélèvements provenaient du service de réanimation, 22% pour la Réanimation chirurgicale et 30% pour la Réanimation Médicale.

Tableau I : Répartition des isolats producteurs de carbapénémase par prélèvements et par services

SERVICE	PRELEVEMENTS				
	Hémocultures	pus	cathéters	total	%
Réa Chir	2	2	1	5	22
Réa Med	5	1	1	7	30
Traumatologie	0	3	0	3	13
Stomatologie	0	2	0	2	9
Gastrologie	1	0	0	1	4
Med B	1	0	0	1	4
Neurochirurgie	0	1	0	1	4
Chir Vis	0	1	0	1	4
CCV	0	1	0	1	4
Médecine	1	0	0	1	4

Réa Chir : Réanimation Chirurgicale ; Réa Med : Réanimation médicale ; Med B : Médecine B ; Chir Vis : Chirurgie Viscérale ; CCV : Chirurgie Cardio-Vasculaire

5. Sensibilité aux carbapénèmes

Dans notre étude, parmi les isolats producteurs de carbapénèmes ; et pour lesquelles la sensibilité vis-à-vis des deux carbapénèmes a été testée (IPM et ETP), 56% sont résistantes et ou intermédiaires à l'IPM et 87 % le sont pour l'ETP.

6. Profil phénotypique des souches isolées.

L'étude phénotypique de nos isolats a révélé une souche productrice de MBL, aucune souche de type KPC, et 22 potentiellement productrices de carbapénèmes de type OXA.



Discussion

A. Les carbapénèmes

1. Historique

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 [19]. Quatre molécules sont commercialisées : l'IPM, le méropénème, l'ETP et le doripénème (figure 7). Au Maroc seul l'IPM et ETP sont commercialisées.

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[20].

2. Structure chimique

Les carbapénèmes possèdent un carbone au lieu d'un soufre en position 1 et d'une liaison insaturée en C2-C3, également présente sur les céphalosporines [20]. Leur stabilité aux bêta-lactamases est liée 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 [21,22]. Des modifications de substituant en position 2 sont responsables d'un gain d'activité in vitro du méropénème et du doripénème sur les bacilles à Gram négatif (Fig.7)

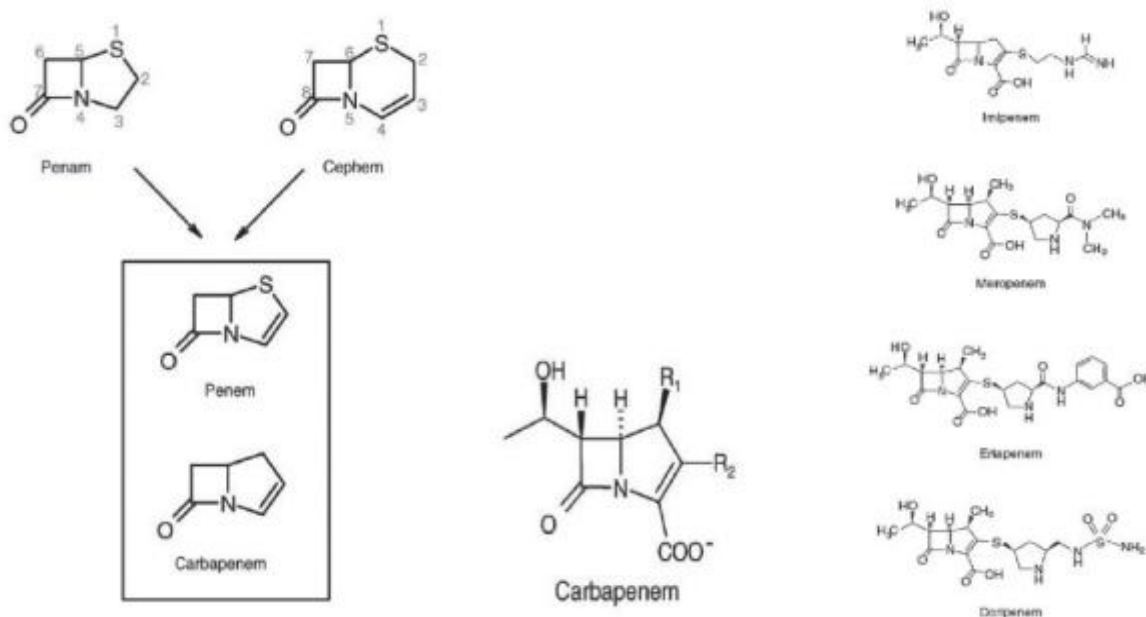


Figure 7: structure des carbapénèmes. A : structure générale. B : structure chimique [20]

3. Classification.

Certains auteurs ont proposé une classification des différentes carbapénèmes : le Groupe 1 comprend des molécules à large spectre avec une efficacité limitée sur les bacilles à Gram négatif non fermentant (ETP essentiellement). Le Groupe 2 comprend les molécules ayant une bonne efficacité sur les bacilles à Gram négatif non fermentant (IPM, méropénème, doripénème). Un troisième groupe comprend notamment le composé PZ-601, une carbapénème en cours de développement avec une activité anti Gram positif, notamment le staphylocoque résistant à la méthicilline [19].

4. Propriétés pharmacocinétiques

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques des carbapénèmes sont indiquées sur le tableau II. L'IPM, 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%. L'ETP se comporte différemment avec une T_{1/2} quatre fois plus longue

permettant une administration en une dose quotidienne, un volume de distribution très élevé, une forte liaison aux protéines et une élimination rénale pour 44% seulement sous forme inchangée.

Tableau II : Caractéristiques pharmacocinétiques des carbapénèmes [20]

Paramètres	Imipénème	Méropénème	Doripénème	Ertapénème
Dose IV (g)	0,5	0,5	0,5	1
C _{max} (mg/l)	30-35	26	20	155
ASC (mg.h)	42	27-32	44	572
T _{1/2} (h)	1	1	1	3,8
V _d (l/kg)	0,23-0,31	0,23-0,35	0,24	8,2
En réanimation	0,25-0,57	0,3-0,38	ND	
% liaison protéique	20	2	9	92-05
% excrétion inchangée	60-70	70	75	44
Posologie habituelle/24h	2 ou 3 g	3 g	1,5	1
Insuffisance rénale				
Cl de la créatinine (ml/min)	30-11 : 0,5 g × 2 ou 3 < 10 : 0,25 g à 0,5 g × 2	50-26 : 1 g × 2 25-10 : 0,5 g × 2 < 10 : 0,5 g/j	50-31 : 0,25 g × 3 ≤ 30 : 0,25 g × 2	< 30 : 0,5-1 g × 1
Epuration : hémodialyse conventionnaire (%)	40-70	50-70	50	30
Posologies	0,5g × 2 g/24 h (dont 0,5 g après la séance)	0,5 g × 2/24 h (dont 0,5 g après la séance)	0,5 g × 2/24 h (dont 0,5 g après la séance)	0,5 g × 2/24 h (dont 0,5 g après la séance)
Epuration : hémo filtration continue (%)	30-50	50-70	ND	ND
Posologies	1-2 g/24 h	1 g/12 h	ND	ND

C_{max} : concentration au pic ; ASC : aire sous courbe ; T_{1/2} : demi vie d'élimination ; V_d : volume de distribution ; Cl : clairance

5. Mécanisme d'action et spectre d'activité

Les carbapénèmes sont actifs sur les bactéries à Gram négatif et les bactéries à Gram positif incluant les bactéries aérobies et anaérobies comme toutes les bêta-lactamines, elles exercent un effet bactéricide temps dépendant.

Chez les bactéries à Gram négatif, elles agissent sur les protéines de liaisons aux pénicillines (PLP) de haut poids moléculaire, inhibant ainsi l'étape de la transpeptidation nécessaire à la synthèse du peptidoglycane constituant principal de la paroi bactérienne expliquant leur effet bactéricide. Contrairement aux céphalosporines et aux aminopénicillines qui se lient principalement à la PLP3, les carbapénèmes ont pour cibles privilégiés les PLP1a, 1b et 2, avec pour conséquence une lyse sans filamentation préalable et une moindre libération d'endotoxine par les bacilles à Gram négatif.

Chez les bactéries à Gram positif, ils ont peu ou pas d'activité sur les PLP de faible affinité ce qui explique leur absence d'activité sur les staphylocoques résistants à la méthicilline et leur faible activité sur l'*Enterococcus faecium* résistant à l'ampicilline.

6. Mécanisme de résistance

Les mécanismes de résistance aux carbapénèmes diffèrent selon les bactéries. La faible affinité pour la PLP5 d'*Enterococcus faecium* et pour la PLP2a des staphylocoques résistants à la méticilline (comme toutes les bêta-lactamines sauf certaines céphalosporines récentes) rend compte de la résistance naturelle de ces bactéries.

Chez *P. aeruginosa*, plusieurs mécanismes contribuent à la résistance. La perte de la porine OprD est responsable d'une augmentation de la CMI mais doit s'accompagner d'une production de céphalosporinase pour produire une véritable résistance. La résistance est habituellement croisée entre les carbapénèmes mais il convient de le vérifier au cas par cas, car des souches résistantes à l'une des molécules peuvent s'avérer sensibles à l'autre. L'IPM, le doripénème et le méropénème ont une activité comparable sur *P. aeruginosa* et *A. baumannii* [19].

Les entérobactéries sont très sensibles aux carbapénèmes, y compris les souches productrices de BLSE et les souches productrices de céphalosporinases à haut niveau. *Stenotrophomonas maltophilia* et certains isolats de *Clostridium difficile* sont résistants aux carbapénèmes. Initialement, seuls les bacilles à Gram négatif producteurs de MBL, de carbapénèmases de la classe A d'Ambler ou présentant une imperméabilité à l'IPM pouvaient être résistants aux carbapénèmes. Actuellement, l'émergence de bêta-lactamases de classe D possédant un spectre étendu aux carbapénèmes remet en question l'efficacité de ces molécules en clinique. Les carbapénèmases de classe D ont surtout été décrites chez *A.baumannii* [23].

Chez les entérobactéries, cette résistance résulte essentiellement de deux mécanismes impliquant tous les deux des bêta-lactamases : [2, 4-6, 8]

- 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 que sont les porines

- le second mécanisme de résistance aux carbapénèmes et qui est le plus puissant est lié à l'expression de bêta-lactamases à forte activité hydrolytique vis-à-vis des carbapénèmes, les carbapénèmases.

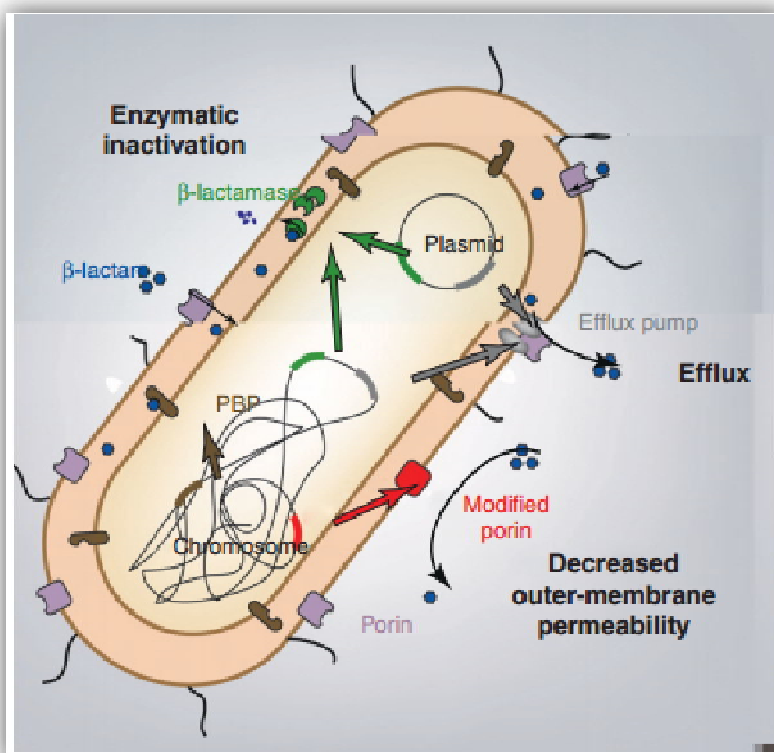


Figure 8 : principaux mécanismes de résistance acquise des entérobactéries aux bêta-lactamines [5]

B. Les carbapénèmes des entérobactéries

1. Emergence des carbapénèmes

L'émergence des EPC est un problème de santé publique à travers le monde [3-5, 9,24-29]. Les entérobactéries résistants aux carbapénèmes sont maintenant présentés non seulement en milieu hospitalier mais aussi dans le communautaire [2, 5,7]. Les infections dues à ces EPC sont une source d'impasse thérapeutique avec une mortalité et une morbidité qui sont à la hausse partout dans le monde [7,30-32].

L'augmentation de l'incidence des infections liées à des bactéries BLSE a conduit à l'utilisation massive parfois non justifiée des carbapénèmes qui sont des antibiotiques beaucoup utilisées en cas de multi-résistance pour les infections nosocomiales. [1, 3, 19, 20]

Plusieurs cas d'EPC ont été rapportés dans le monde entier, le premier a été décrit dans les années 1993 chez *Enterobacter cloacae* [3] et depuis, une grande variété de carbapénèmases a été identifiée chez les entérobactéries.

2. Classification

Selon la classification d'Ambler [2, 4,9-12,25] les carbapénèmases sont classés dans 3 classes des bêta- lactamases classe A, B et D. les classes A et D contiennent des bêta-lactamases avec la serine dans leur site actif et la classe B contient des enzymes comportant l'ion zinc dans leur site actif.

Tableau III : les classes des carbapenemases selon la classification d'Ambler [25]

classe d'Ambler	Exemple d'enzymes	inhibition	propriété hydrolytique antimicrobiens		exemple de bactéries
			oui	non	
A	KPC, IMI, SM GES NMC-A	acide clavulanique tazobactam	tout b-lactames Carbapénèmes Monobactam	ceftazidime cephamycine	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratiaspp.</i> <i>Salmonella enterica</i> <i>Citrobacter freundii</i>
B métallob-lactamases	IMP, VIM, GIM SPM NDM-1, SIM	EDTA	tout b-lactames Carbapénèmes	azetreonam	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Acinetobacter spp.</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia spp.</i>
D oxacillinase	OXA-48	Na Cl in vitro	Penicillines Carbapénèmes cephalosporines à spectre élargi Cephalosporines	azetreonam	<i>Acinetobacter spp.</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i>
C	AmpC CMY + sa mutation en OMP	acide clavulanique sulbactam tazobactam	Penicilline Cephamycine Oxyiminocephalosporine Azteonam Carbapénème	cefipime	Enterobacteriaceae

Serines bêta-lactamases

➤ Carbapénèmases de classe A

Les carbapénèmases de classe A ont été tout d'abord rapportées dans plusieurs souches d'entérobactéries isolées de l'environnement (*Serratia*, *Enterobacter*). Les grandes familles de la classe A des carbapénèmases sont : Nmc, IMI, SME, KPC et le GES. Leur capacité hydrolytique est basée sur la présence de la serine dans leur système avec la capacité d'hydrolyser les carbapénèmes, les céphalosporines, les pénicillines ainsi que l'aztreonam et leur activité est inhibée par l'acide clavulanique et le tazobactam in vitro [3, 4, 7, 11, 13,33].

Les gènes codants pour les enzymes de cette famille sont chromosomiques ou plasmidiques [11,33]. Les carbapénèmases de classe A, les plus fréquentes et les plus menaçantes, sont les carbapénèmases de type KPC (KPC-2 à KPC-8) [7].

La première souche exprimant KPC (KPC-1 = KPC-2 ; *Klebsiella Pneumoniae* Carbapenemase) fut identifiée dans une souche de *K. pneumoniae* en 1996, en Caroline du Nord aux États-Unis [34]. KPC-2 hydrolyse toutes les bêta-lactamines bien que les céfamycines et la ceftazidime soient de mauvais substrats [7]. Son activité est partiellement inhibée par l'acide clavulanique ou le tazobactam. En l'absence de mécanismes de résistances aux carbapénèmes associés, elle confère des degrés variables de résistance aux carbapénèmes. Le plus souvent les souches qui produisent KPC expriment également d'autres bêta-lactamases dont de nombreux types de BLSE (TEM, SHV, CTX-M) et possèdent un certain degré de résistance par imperméabilité [7].

Les souches KPC apparaissent donc le plus souvent multi-résistantes aux bêta-lactamines, l'ETP étant la carbapénème dont le niveau de résistance est le plus élevé [7]. 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 de type Tn3 [7,35]. La mobilité de ces plasmides et transposons contribuerait fortement à la diffusion inter-espèces de ces gènes KPC [7,35]. 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.

➤ Carbapénèmases de classe C(AmpC)

Ce sont des dérivés des céphalosporinases naturelles et ils ont été identifiés chez *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Serratia marcescens*. Les bactéries possédant des bêta – lactamases de type AmpC sont résistants aux pénicillines, inhibiteurs de bêta- lactamases ,céfoxitine ,céfotétan, ceftazidime, ceftriaxone et céfotaxime mais restent sensibles à aztreonam et céfépime [11,35]

➤ Carbapénèmases de classe D

Les carbapénèmases de classe D Oxacillinases (OXA bêta- lactamases) possèdent plus de 232 enzymes [5], elles sont connues pour avoir une grande variabilité dans leur séquence d'acides aminés. Ce sont des carbapénèmases de faible activité, elles ne sont inhibées ni par l'acide clavulanique ni par l'EDTA. La plupart de ces enzymes ont été identifiées chez *Acinetobacter spp* mais l'OXA-48 qui est le plus récemment décrit a été isolé chez *K. pneumoniae* , il hydrolyse par contre beaucoup plus fortement les carbapénèmes et n'hydrolyse pas les céphalosporines de 3^{ème} génération , il est souvent associée à d'autres bêta- lactamases en particulier des BLSE ,ce qui contribue à la multi-résistance des souches, 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 [36] et son activité est inhibée in vitro par le Na Cl[15].

Métallo bêta -lactamases

➤ carbapénèmases de classe B

Les premières MBL avaient été identifiées dans des espèces d'entérobactéries typiquement hospitalières comme *Serratia*, *Citrobacter* et *Enterobacter* au Japon [3, 11, 14,37]. Puis d'autres MBL ont été isolées chez les entérobactéries dans le monde entier ; il s'agit des nombreuses variétés de bêta-lactamases de type : IMP et VIM, SPM, NDM qui est le plus récemment décrit [31, 37,38]. Ces métallo-enzymes contiennent des ions zinc dans leur site actif et ils hydrolysent fortement toutes les bêta-lactamines à l'exception de l'aztreonam.

Leur activité est inhibée par les composés tels que les chélateurs de zinc comme l'EDTA ou l'acide dipicolinique. Les niveaux de résistance aux carbapénèmes sont assez variables [11,37]. Dans de nombreux cas, les souches productrices de MBL produisent aussi des BLSE [37]. Les gènes de ces MBL 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 [11,37].

3. Epidémiologie mondiale des carbapénèmases

➤ Bêta-lactamases de classe A

Parmi les bêta-lactamases de classe A, seules les carbapénèmases de type KPC ont été très largement rapportées dans le monde [7]. Les autres carbapénèmases de classe A ont été identifiées ponctuellement bien que *E. asburiae* exprimant la bêta-lactamase IMI-1 ait été identifiée dans de nombreuses rivières américaines [39]. Les carbapénèmases KPC (essentiellement KPC-2) ont été identifiées essentiellement chez *K.pneumoniae* et plus rarement chez *E. coli*, *P. mirabilis*, *Enterobacter spp*, *Serratia spp*. [7].

L'explication de la diffusion préférentielle de ces gènes de carbapénèmases chez *K. pneumoniae* en milieu hospitalier n'est pas connue. Après leur identification sur la côte-est des États-Unis, d'autres souches d'entérobactéries KPC ont été très rapportées dans la plupart des états des États-Unis, avec une forte prévalence dans l'état de New York. Dans certains cas, 30 % des souches de *K. pneumoniae*, productrices de KPC, exprimaient une BLSE [7, 40,41]. Puis, ces souches ont été très décrites en Grèce et en Israël où elles semblent être, maintenant, endémiques [7,42-44]. Elles ont été rapportées également dans la plupart des pays européens de façon sporadique, au Canada, en Amérique du Sud, dans les Caraïbes et en Chine [7,45-47]. En France, une dizaine de souches d'entérobactéries KPC ont été identifiées [7, 48,49].

Dans tous les cas, il s'agit de souches de *K. pneumoniae* exprimant KPC-2 provenant de patients hospitalisés auparavant en Grèce et aux États-Unis. Deux épidémies de souches de *K. pneumoniae*, ont été identifiées récemment dans plusieurs hôpitaux parisiens [48,49]. L'origine de l'épidémie était liée, dans l'un des cas, à une contamination par un endoscope

gastrique [49]. Les souches de *K. pneumoniae* productrices de KPC sont souvent clonalement reliées (ST-258) [7, 41,50]. Cependant, une étude récente comparant des souches de *K. pneumoniae* d'origine internationale exprimant une même enzyme KPC-2 montrait une variabilité de ce fond génétique et une variabilité des plasmides possédant ce même gène de résistance (Cuzon, Nordmann, données non publiées). Ceci suggère l'émergence dans le monde de plusieurs clones à l'origine de cette épidémie internationale de carbapénèmases de type KPC.

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 [7,51]. Cependant, la mortalité liée à ces infections à *K. pneumoniae* productrice de KPC est élevée (38-57 % en Israël et aux USA), du fait de la multi-résistance des souches, rendant l'antibiothérapie probabiliste incertaine et l'antibiothérapie guidée difficile [7,51]. En Grèce, cette mortalité est plus faible (22-28 %) [51]. Elle serait plus importante chez les patients infectés par des souches d'*Enterobacter spp* productrices de KPC et résistantes à l'IPM que par des souches sensibles à l'IPM [51,52]. Les études les plus récentes montrent la diffusion de ce déterminant de résistance dans les infections chez les patients de soins de suite et de réadaptation [50].

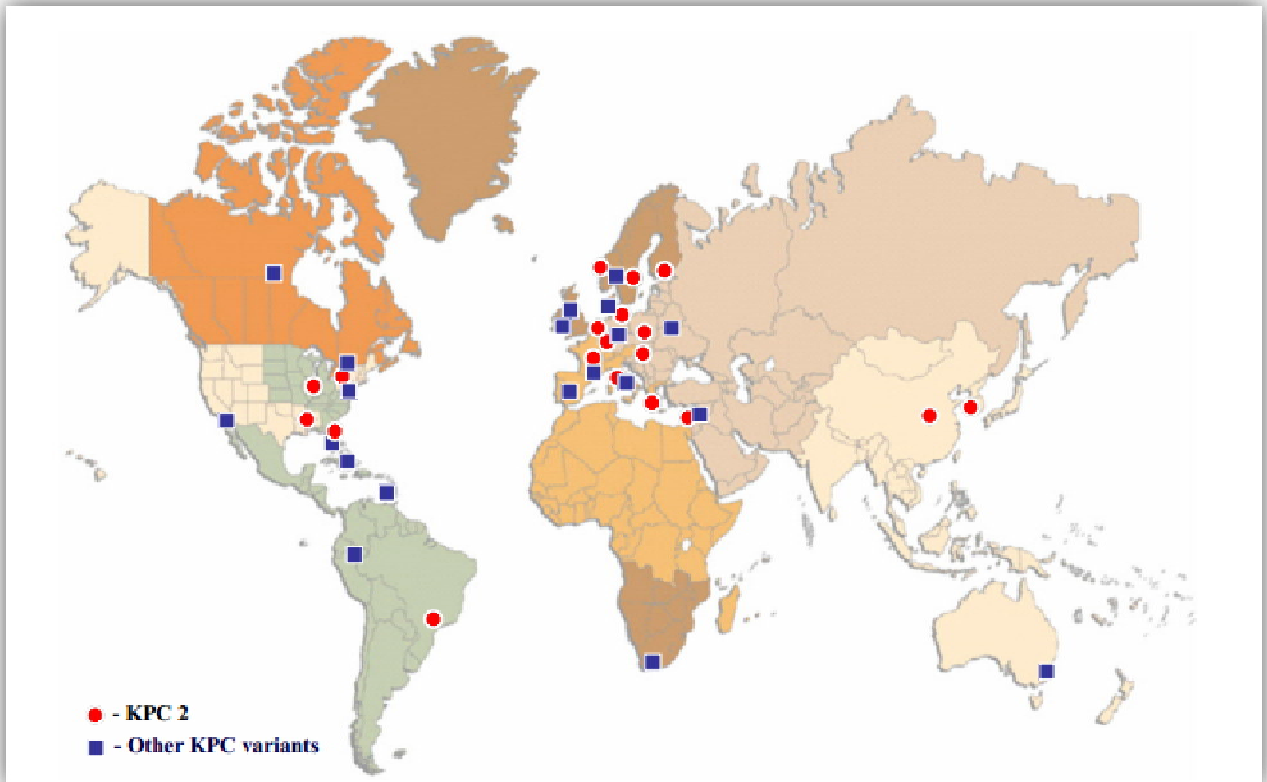


Figure 9 : Répartition mondiale de carbapénémases de type KPC. [9]

➤ **Bêta-lactamases de classe B**

Les enzymes de type VIM et IMP sont également très répandues [11, 33,37]. Leur hôte le plus habituel est *K. pneumoniae* avec des niveaux d'expression de la résistance aux carbapénèmes variables en Grèce, la proportion de souches de *K. pneumoniae* résistantes aux carbapénèmes a augmenté considérablement passant de moins de 1 % en 2001 à 20 % dans les unités classiques d'hospitalisation, à 50 % dans les unités de soins intensifs en 2006 [53]. Des souches VIM ont été trouvées dans 3 hôpitaux en 2002 puis dans 40 hôpitaux en 2006 en Grèce [53]. L'identification de VIM-1 chez *P. mirabilis*, en Grèce indique une transmission communautaire de ce déterminant de résistance [53]. NDM-1 est l'une des MBL les plus récemment décrites [79]. Elle aurait déjà une diffusion internationale importante, identifiée au moins en Inde, au Pakistan et en Grande-Bretagne chez *K. pneumoniae* et *E. coli* en milieu

hospitalier et également en milieu communautaire (D. Livermore, T. Walsh, données personnelles). La prescription de bêta-lactamines ou de quinolones est un facteur de risque d'acquisition de ces souches MBL [51]. Le taux de mortalité associé aux infections dues à ces entérobactéries produisant des métallo-bêta-lactamases varie de 18,8 % à 66,7 %. Il a été suggéré que le taux de mortalité des infections systémiques à *K. pneumoniae* VIM-1 dépend du niveau de la CMI de l'IPM [51]. Si ces CMI sont inférieures à 4 mg/l, la mortalité de ces infections ne diffère pas de celle d'infections systémiques à *K. pneumoniae* non productrices de carbapénèmases [51].

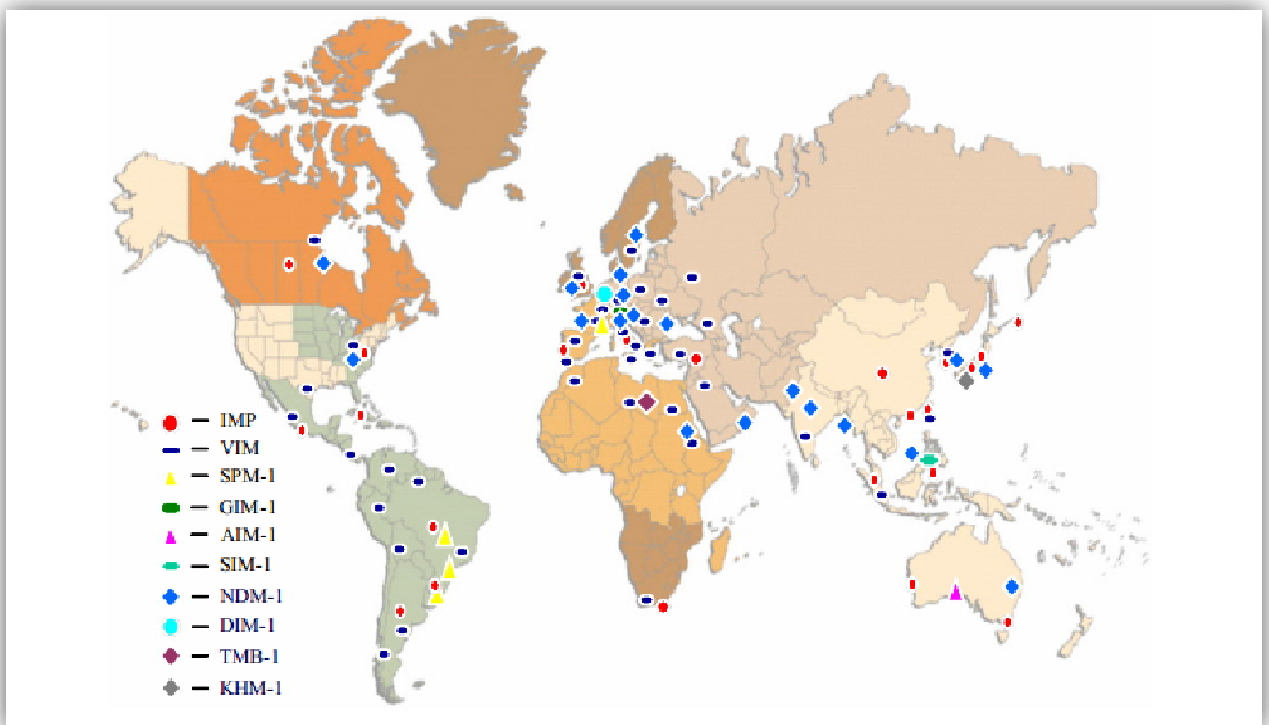


Figure 10 : Répartition mondiale des MBL [9]

➤ Bêta-lactamases de classe C et D

Aucune donnée n'est disponible concernant l'impact clinique des céphalosporinases dont le spectre est très partiellement élargi aux carbapénèmes. Les conséquences cliniques d'OXA-48 sont par contre maintenant bien établies avec sa diffusion chez *K. pneumoniae* dans de nombreux hôpitaux en Turquie et dans de nombreux pays du pourtour méditerranéen (Liban, Tunisie, Israël, Égypte, France) en Grande-Bretagne, en Inde et en Argentine [32, 54-57]. En Turquie, plusieurs épidémies d'infections nosocomiales sont associées à ce type de souches. L'analyse des patients infectés ne fait pas apparaître de caractéristiques cliniques particulières.

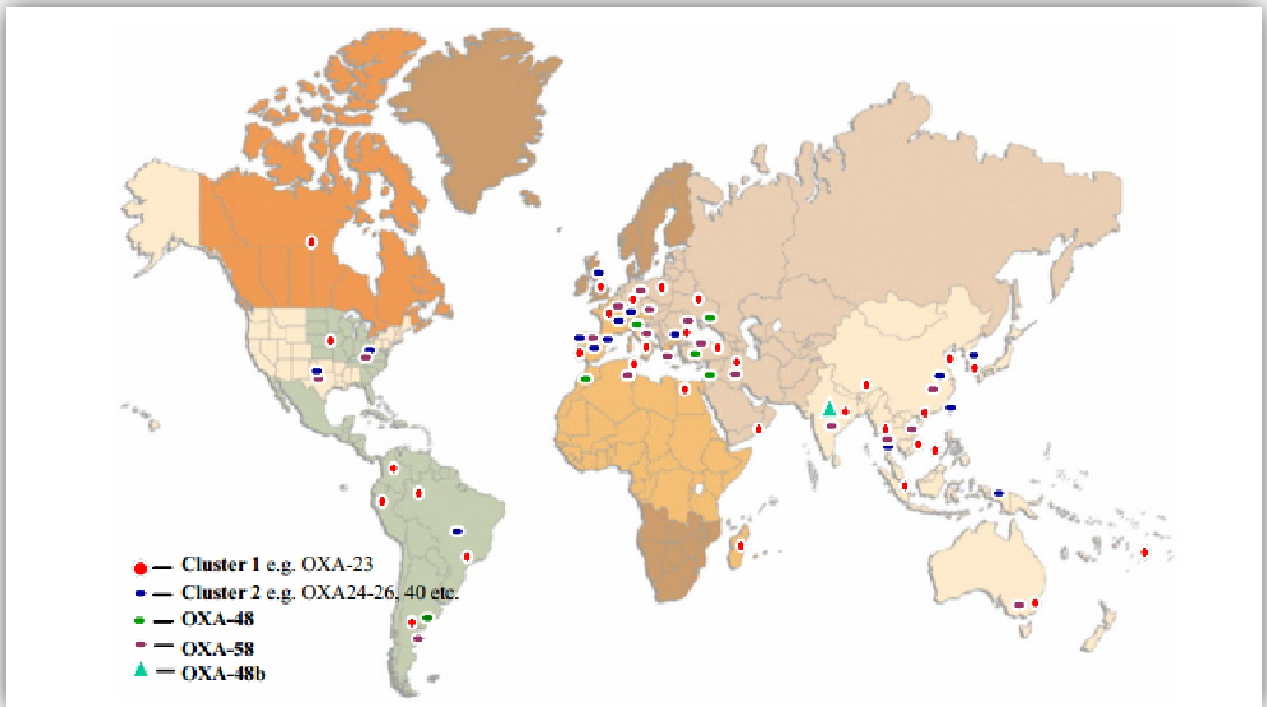


Figure11 : Répartition mondiale des principaux groupes de carbapénèmases OXA. Les carbapénèmases mineurs tels qu'OXA-72 et OXA-143 ne sont pas affichées. [9]

4. Répartition régionale et locale des carbapénèmases

A l'échelle régionale, Plusieurs études ont signalé l'émergence des EPC surtout au niveau du pourtour méditerranéen (Liban, Tunisie, Israël, Égypte, France) [32,54-57]. En Turquie, plusieurs épidémies d'infections nosocomiales sont associées à ce type de souches [54,56]

Au Maroc, Bien que la diffusion des EPC soit encore limitée, leur émergence et leur rapidité de diffusion est alarmante. A l'heure actuelle, une seule étude a été conduite à l'Hôpital Universitaire Cheikh Zaid en 2011 [58].

Durant notre période d'étude, 1274 prélèvements ont été colligés, ce qui a permis l'isolement de 217 souches d'entérobactéries. La prédominance d'*Escherichia coli* (37%) suivi de *Klebsiella pneumoniae* (29%) rejoint parfaitement les données de la littérature [59,60].

Le taux des EPC dans notre étude est de 10,5%. Ce taux est très élevé par rapport au peu d'études qui ont été menées dans plusieurs pays du monde [3, 20, 28, 60,61]. En Inde le taux de la résistance des entérobactéries aux carbapénèmes est de 4%, il est de 20% pour les isolats de *K. pneumoniae* en Grèce en 2006 et au Maroc, une étude similaire qui a été conduite par Benouda et al, a révélé un taux de 2.8% [58].

Le taux élevé dans notre étude est lié à plusieurs facteurs, d'une part à la pression de sélection exercée par des antibiotiques à large spectre essentiellement l'IPM. En effet l'utilisation des antibiotiques est le facteur de risque le plus important dans le développement des résistances bactériennes [30,62], soit en transformant la flore habituelle des patients, soit en favorisant la colonisation. Et d'autre part à la rapidité de diffusion des EPC (manuportage) et l'absence de maîtrise de l'environnement hospitalier.

5. Répartition par espèce des isolats producteurs de carbapénèmases.

Concernant notre étude la répartition par espèces des EPC est dominée par *Klebsiella pneumoniae*, suivit d'*Enterobacter cloacae*, ce qui concorde parfaitement avec les données de la littérature [3, 4, 26, 27, 29, 63,64]. En fait *Klebsiella pneumoniae* est une entérobactérie

saprophyte et commensale du tube digestif de l'homme responsable d'infections principalement respiratoires et urinaires. Leur résistance aux carbapénèmes est souvent associée à une co-résistance, voir une production d'une BLSE. Cela est dû au fait que des gènes de résistances à différentes familles d'antibiotiques sont présents sur un même plasmide, représentant ainsi un mode de diffusion efficace de plusieurs mécanismes simultanément.

6. Répartition des isolats producteurs des carbapénèmases par prélèvement et par service

Dans notre étude 43.5% des EPC prévenaient de prélèvements d'hémocultures. Ce taux doit être relativisé étant donné l'absence d'inclusion des prélèvements urinaires et pulmonaires reconnus pour être source d'isolement de souches multi résistantes [65]. Les services de réanimation médicale et chirurgicale drainaient à elles seules 52% des EPC ceci est due au fait que dans ces services on y rencontre des patients à haut risque d'acquisition des EPC [7, 30,62].

7. Détection

La détection des EPC 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 [64,66-68] et dans notre étude seule la détection de carbapénèmases dans des souches responsables d'infections a été effectuée.

7.1. La détection des carbapénèmases dans les souches infectantes

➤ Test de sensibilité

La détection des carbapénèmases dans les souches infectantes est basée en premier lieu sur les tests de sensibilité aux antibiotiques pour l'analyse des phénotypes de résistance. Selon les recommandations américaines (CLSI) mis à jours en 2012, l'IPM et le meropénème sont dites sensible (S) pour des CMI \leq à 1 et résistante (R) pour ceux \geq à 4 mg/l, pour l'ETP il est sensible pour les CMI \leq à 0,5 et résistant pour ceux \geq à 2 mg/l [66].

Dans notre étude la sensibilité aux antibiotiques concernant l'analyse des phénotypes de résistance s'est basée sur l'analyse des diamètres d'inhibition et parmi les souches productrices de carbapénémases ; 56% sont résistantes et ou intermédiaires à l'IPM et 87 % le sont pour l'ETP. Ce qui concorde avec différentes études qui font de l'ETP un indicateur fiable pour la détection de ce type de résistance [4, 8, 27, 61, 64, 66,68].

Les entérobactéries porteuses de gènes codants pour les carbapénémases ne confèrent pas toujours de résistance in vitro à toutes les carbapénèmes ; beaucoup de souches sont résistantes à l'ETP mais sensibles à l'IPM et ou à la méropénème. L'efficacité thérapeutique, en cas d'infection à bactéries productrices de carbapénémases, avec des CMI considérées comme sensibles est sujette de controverse [62].

Tableau IV : Seuils préconisés par les standards français, européens et américains pour l'interprétation de la sensibilité des souches d'entérobactéries aux carbapénèmes (valeur des CMI en mg/l) [64]

	CLSI		EUCAST	
	S (\leq)	R (\geq)	S (\leq)	R (\geq)
Imipénème	1	4	2	8
Meropénème	1	4	2	8
Ertapénème	0,5	2	0,5	1
Doripénème	1	4	2	8

➤ Test de Hodge modifié

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 carbapénémases. Ce test consiste à ensemencer en culture confluite (à l'aide d'un écouvillon) une dilution au 1/10^{ème} d'une suspension de Densité Optique (DO) de 0.5 McFarland de la souche d'*E. coli* ATCC 25922 sur une gélose MH. Ensuite, un disque d'IPM chargé à 10 μ 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. La présence d'une

distorsion de la zone d'inhibition autour du disque d'IPM au contact de la souche testée est interprétée comme un résultat positif après incubation pendant 18 h à 37°C [17, 18, 69,70].

Dans notre étude le test de Hodge modifié a été réalisé sur les isolats à sensibilité diminuée aux carbapénèmes.

Le test de Hodge modifié a une sensibilité élevée (95-100%) [68,71]. Les inconvénients de cette méthode sont sa durée qui est longue (24 à 48h), les difficultés d'interprétation. Elle nécessite donc une certaine expérience et il ne permet pas de distinguer différentes classes de carbapénèmases. La spécificité peut être faible parce que les isolats producteurs des BLSE, CTX-M ou AmpC et ceux ayant une expression réduite ou absente des porines peuvent donner des résultats faussement positifs [71,72].

Toutefois, pour la détection des carbapénèmases de classe A la spécificité du test Hodge modifié peut être augmentée en modifiant le test tel que l'a décrit Pasteran et al. [72]. Cette méthode peut être intéressante pour cibler les souches lors de suspicion ou d'épidémie avérée.

➤ **Identification phénotypique**

Phénotypiquement, on peut également utiliser les propriétés des enzymes pour tenter de les identifier [100], ainsi la propriété d'inhibition des enzymes de type KPC par l'acide borinique ou par l'acide clavulanique peut être mise à profit [7, 13, 14, 71, 73,74] comme celle de l'inhibition des MBL par l'EDTA [14, 18,75]. Les bandelettes E-test contenant une carbapénème avec ou sans EDTA peuvent se révéler particulièrement utiles dans le cadre de la détection des MBL, si les niveaux de résistance aux carbapénèmes sont suffisamment bas [7, 11,37]

Dans notre étude la propriété d'inhibition par l'acide clavulanique a été utilisé pour l'identification phénotypique des KPC comme celle de l'inhibition par l'EDTA pour l'identification des MBL mais il n'y a aucun test d'inhibition adapté pour la détection de l'OXA-48. Par contre des hauts niveaux de résistance à la timocilline, piperacilline et tazobactam peuvent être utilisés comme première étape vers l'identification éventuelle de

l'OXA-48 [15,76]. Dans notre étude le phénotype OXA-48 a été retenu devant tout isolat avec un test de Hodge modifiée positif et un test de synergie négatif aussi bien à l'acide clavulanique qu'à l'EDTA.

L'étude phénotypique de nos isolats a révélé une souche productrice de MBL, aucune souche de type KPC, et 22 potentiellement productrices de carbapénèmases type OXA-48.

La prédominance potentielle de ce type d'enzyme est en accord avec les données de la littérature au niveau méditerranéen [2-4,9, 15, 26, 29, 64, 77, 78]. En fait, l'émergence d'OXA-48 est désormais établie dans plusieurs pays du monde (Liban, Tunisie, Egypte, France), mais aussi en grande Bretagne, en Inde, et en Argentine. En Turquie, plusieurs épidémies d'infections nosocomiales sont associées à ce type de souches. L'étude réalisée par Benouda et al a retrouvé le phénotype OXA-48 pour toutes les souches, avec une concordance avec les données de la biologie moléculaire à 100%, ce qui consolide nos résultats.

Le constat fait suspecter le caractère endémique de ce phénotype de résistance dans notre pays et confirme cette particularité dans tout le pourtour méditerranéen. Il est expliqué par le déplacement transfrontalier et la mondialisation qui facilitent ainsi la diffusion.

Le réservoir naturel du gène OXA-48 a été identifié, il s'agit de *shewanella spp*, ce qui suggère le transfert de ce gène de résistance en milieu aqueux [15,79] et une récente identification d'un gène plasmidique blaOXA-48 dans une souche de *Serratia mercerscens* récupérée dans l'environnement aquatique au Maroc [80] suggère que *Serratia mercerscens* qui est une entérobactérie présente dans l'environnement et pathogène opportuniste chez l'homme a joué un rôle de réservoir intermédiaire. Le gène d'OXA-48 est localisé au sein d'un transposon comportant deux séquences d'insertion identiques assurant la mobilité et l'expression [81].

Ces tests phénotypiques prennent beaucoup de temps et ils ont une sensibilité et une spécificité variable. En outre, ils nécessitent des microbiologistes qualifiés. D'autres tests ont vu le jour

➤ Spectrophotométrie UV

La détection de l'activité des carbapénèmases peut être faite en utilisant un spectrophotomètre UV disponible dans de nombreux laboratoires de microbiologie il est basé sur plusieurs étapes y compris :

- La culture bactérienne d'une durée de 18h mais qui peut être raccourcie dans certains cas à 8h
- Une étape d'extraction des protéines
- Et la mesure d'hydrolyse de l'imipénème par un spectrophotomètre UV

Cette technique basée sur la spectrophotométrie UV a une sensibilité de 100% et une spécificité de 98,5% pour la détection de l'activité de tout type de carbapénèmases. Cette technique est moins chère et peut différencier des souches productrices de carbapénèmases des souches non productrices de carbapénèmases, parmi les souches résistantes aux carbapénèmes. Elle devrait être utilisée dans les laboratoires de référence et aussi dans les laboratoires d'analyse mais elle nécessite beaucoup de temps [66,82].

➤ Spectrophotométrie de masse

La spectrométrie de masse a été aussi proposée pour la détection des carbapénèmases, elle est basée sur l'analyse d'un spectre de dégradation d'une molécule de carbapénème mais elle reste à évaluer [66].

➤ Test rapide d'identification

Plus récemment un test rapide d'identification a été mis au point il s'agit du Carba NP test. C'est un test biochimique basé sur l'hydrolyse in vitro des carbapénèmes et l'hydrolyse du carbapénème est détectée par un changement de la valeur du pH grâce à l'indicateur coloré qui passe du rouge ou jaune/orange.

Cette technique a une sensibilité et une spécificité de 100% comme pour les méthodes moléculaires, ce test détecte non seulement des carbapénèmases connues chez les entérobactéries (appartenant aux classes A, B et D de la classification d'Ambler) mais aussi des carbapénèmases nouvellement émergents contrairement aux techniques moléculaires.

C'est un test rapide d'identification (2h), peu coûteux et peut être mis en œuvre dans n'importe quel laboratoire dans le monde entier. En outre il ne nécessite aucun équipement spécifique [66,83].

➤ **Identification moléculaire**

Les techniques moléculaires restent les techniques de référence pour l'identification et la différenciation des carbapénèmases, beaucoup sont basées sur la PCR et peuvent être suivies d'un séquençage si nécessaire pour l'identification précise d'une carbapénémase qui est intéressante pour les études épidémiologiques. Les techniques de PCR effectuées directement sur les colonies peuvent donner des résultats dans les 4 à 6 h (ou moins en utilisant PCR en temps réel) avec une excellente sensibilité et spécificité.

Les principaux inconvénients de ces techniques restent leur coût élevé, l'exigence de techniciens bien formés et bien expérimentés et l'incapacité à détecter les nouveaux gènes de carbapénèmases [15 ,84].

Dans notre étude, Les techniques de biologie moléculaire ont été utilisées pour seulement deux souches à phénotype OXA-48, la concordance était à 100%.

7.2. La détection des porteurs

La détection des porteurs se fait par analyse d'écouvillonnage rectal ou de selles chez les patients à risque. On peut définir ces patients comme ayant été au contact d'un patient infecté/colonisé ou comme étant directement transféré d'une autre institution. L'identification de portage dans la flore intestinale revêt un intérêt particulier pour prévenir ou circonscrire très vite une épidémie naissante.

Deux milieux de screening ont été évalués, le milieu Chromagar KPC[®] (Chromagar, France) et le milieu ChromIDESBLs[®] (bioMérieux, France) [86-88]. Le milieu Chromagar KPC[®] (Chromagar, France) permet une bonne détection des souches exprimant KPC car ce milieu est puissant dans la détection des isolats avec un niveau de résistance élevé vis-à-vis des carbapénèmes ce qui est le cas pour les isolats producteurs des KPC [86].

Le milieu ChromIDESBLs[®] contient une céphalosporine sélective. Il permet la détection de toute souche ayant un certain degré de résistance aux céphalosporines. Dans la mesure où la plupart des souches ayant une carbapénèmase sont également résistantes aux céphalosporines (spectre propre d'activité de la carbapénèmase ou association de BLSE). Ce milieu est actuellement le milieu le plus adapté pour détecter les porteurs de souches produisant une carbapénèmase, car seules les souches de *K. pneumoniae* n'exprimant qu'OXA-48 sans BLSE associée ne seraient pas isolées sur ce milieu sélectif [86].

Récemment un autre milieu contenant le cloxacilline, le zinc et les carbapénèmes a été développé il s'agit du SUPERCARBA[®] avec une meilleure sensibilité et spécificité pour la détection de tous les types de carbapénèmases y compris l'OXA-48[88].

Le délai d'obtention des résultats en utilisant ces techniques de screening reste 48 heures et aucune de ces techniques basées sur la culture ne permettra l'identification des carbapénèmases. C'est pourquoi l'utilisation de ces milieux doit être couplée à d'autres méthodes de détection de carbapénèmases avant de pouvoir conclure. Certaines études indiquent l'intérêt des techniques de PCR pour screener directement dans les selles, des porteurs de souches KPC [89].

8. Prise en charge thérapeutique

La plupart des souches d'entérobactéries produisant une carbapénèmase a un phénotype de multi-résistance aux antibiotiques qui limite très fortement les possibilités thérapeutiques [7, 51, 53,90]. Cette multi-résistance est en partie, due à l'association fréquente de carbapénèmases et de BLSE surtout dans notre contexte.

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 [51]. 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 [51]. 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. 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 [7, 51, 53,90].

La mortalité semble être d'autant plus faible que les thérapeutiques associent deux antibiotiques auxquels la souche reste sensible [51]. 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 [51]. Une autre étude indique une mortalité attribuable de 25 % avec des souches MBL et résistantes à la colistine [62]. La fosfomycine IV a été également utilisée avec succès pour traiter des infections à *K. pneumoniae* multi-résistantes [51].

Les CMI des carbapénèmes pour les souches productrices de carbapénémases sont assez variables d'une molécule de carbapénème à l'autre. Cette variabilité des niveaux de résistance a suggéré l'utilisation possible de certains carbapénèmes dans le traitement de ces infections. Une étude indique que l'imipénème ou le méropénème serait efficace si les niveaux de résistance des souches à ces antibiotiques sont très bas. Cependant, une résistance aux carbapénèmes de plus haut niveau, acquise sous traitement, a été rapportée [51]. Une monothérapie par un carbapénème n'est pas supérieure à une antibiothérapie inadaptée en terme de mortalité calculée à 14 jours dans des souches résistantes aux carbapénèmes. Il paraît possible que l'utilisation de carbapénèmes associées à une autre molécule puisse avoir une efficacité thérapeutique dans le traitement d'infections à entérobactéries VIM qui demeurent sensibles aux carbapénèmes.

Pour les souches KPC, un échec thérapeutique était rapporté dans 56 % des cas avec l'imipénème ou le méropénème lorsque les souches étaient sensibles à l'imipénème [62]. Le recul thérapeutique du traitement des infections à *K. pneumoniae* OXA-48 est plus limité. Cependant, l'échec thérapeutique de l'utilisation des carbapénèmes est notable au moins dans un certain nombre de cas. Cependant, dans les cas où les souches exprimant OXA-48 ne possèdent pas également de BLSE [32], les niveaux de résistance aux carbapénèmes sont bas

ce qui peut faire envisager l'utilisation de carbapénèmes (voire de céphalosporines de spectre large). Les perspectives de nouvelles molécules thérapeutiques dans le traitement des infections à entérobactéries productrices de carbapénémases 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 [92-94].

9. Prévention

La prévention de la diffusion et de l'émergence des EPC passe par plusieurs mesures ; d'une part le dépistage des patients porteurs de ce type de bactérie et leur isolement, d'autre part une maîtrise de la prescription des antibiotiques.

➤ Dépistage

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.

Il est recommandé de dépister tous les patients admis directement en provenance d'une autre unité de l'hôpital et tous les patients transférés d'une autre institution [95,96]. De plus, il est recommandé d'envisager de dépister les patients à risque, comme ceux de soins intensifs, et de la transplantation, les sujets immunodéprimés et tous les patients séjournant sur la même unité qu'un patient colonisé ou infecté par une EPC. Des nouveaux cas identifiés doivent faire l'objet d'un dépistage, même s'ils sont sur une autre unité, tous les contacts étroits doivent être dépistés. Les contacts étroits étant les patients qui ont séjourné pendant plus de 24 heures dans la même chambre qu'un porteur d'EPC, alors que des précautions contre la transmission par contact n'étaient pas mises en application.

Lorsqu'une transmission est documentée, il faudra poursuivre le dépistage de l'unité toutes les semaines, jusqu'aux deux semaines suivant l'identification du dernier cas.

Le contrôle du personnel n'est actuellement pas recommandé à moins qu'il existe une preuve circonstancielle qu'un membre du personnel est une source ou contribue à répandre ces EPC, et même alors, cela ne devrait être mis en œuvre qu'avec prudence et seulement après la participation d'une équipe multidisciplinaire, y compris des représentants des professionnels de santé.

Le dépistage se fait par écouvillonnage rectal ou culture de selles; car le réservoir d'entérobactérie est principalement la flore intestinale mais les données actuellement disponibles dans la littérature justifient que des prélèvements d'autres sites soient réalisés [94].

Pendant le processus de dépistage les patients doivent être maintenus en isolement strict avant les résultats (au moins 48 h).

Le dépistage ne peut se concevoir que dans le cadre d'une politique globale de maîtrise de l'émergence et de la diffusion des BMR. Cette politique doit mobiliser l'ensemble des intervenants de l'institution hospitalier qu'ils soient médicaux, paramédicaux,.....

➤ **Isolement des patients à haut risque de contamination**

L'équipe de contrôle et de prévention des infections doit identifier les patients à risque de colonisation ou d'infection par les EPC, en particulier dans les domaines cliniques de soins intensifs ou chez les patients vulnérables, et envisager à titre préventif d'isoler ces patients jusqu'à ce que les résultats du dépistage soient disponibles.

Toutefois, cela n'est pas possible pour de nombreux hôpitaux, étant donné les limites des moyens d'isollements et lorsqu'elles sont disponibles, les patients colonisés ou infectés par les EPC devraient être logés dans des chambres individuelles et si non un cohortage peut être mis en place. En outre, il faudrait envisager de regrouper des patients atteints des EPC dans des unités ou des quartiers, même si ils sont dans une seule chambre, et avoir un personnel

spécialisé pour s'occuper de leurs soins. Des chambres individuelles devraient être accordées pour les patients à haut risque pour la transmission [95].

A l'heure actuelle, il n'existe pas de données fondées sur des lignes directrices ou des études sur la priorité à laquelle les patients doivent être isolés. Nous suggérons que trois facteurs peuvent être pris en compte lors de l'évaluation du risque de transmission à d'autres patients [94].

Tout d'abord, le site de colonisation de l'infection: un risque plus élevé de transmission semble plausible chez les patients souffrant de plaies purulentes, ceux qui ont des drains, les patients ayant une toux productive, les patients souffrant de maladies de peau exfoliatives, les patients cathétérisés, et incontinents ou ceux qui ont la diarrhée.

Deuxièmement, les patients atteints d'infections confirmées (par exemple infection du site opératoire avec inflammation, douleur et fièvre), peuvent avoir une plus grande charge bactérienne et être plus susceptibles de diffuser les EPC que celles simplement colonisés.

En troisième lieu, le contexte clinique dans lequel le patient est pris en charge doit être considéré comme, par exemple l'environnement aux soins intensifs où les patients peuvent acquérir, en raison de nombreuses procédures invasives, les entérobactéries multi-résistantes. Les conséquences cliniques de l'infection dans ce cadre peuvent être graves, par exemple une défaillance multi-viscérale.

➤ **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 de contact**

Pour mieux contrôler la propagation des EPC, il est nécessaire de bien respecter les normes en matière de précaution de contact et d'élaborer les procédures à suivre en cas de contact direct avec un patient colonisé ou infecté par ces derniers.

Les équipements de protection usuels du personnel sont recommandés et conseillés, avec mise en place des blouses jetables à manches longues pour protéger les vêtements, les gants et le masque ou équivalent si les projections sont probables. Il faut en plus du respect de l'hygiène des mains enfiler la blouse et des gants avant d'entrer dans les chambres des patients infectés ou colonisés. Respecter la continuité des précautions de contact lors des soins au patient en isolement (par exemple éviter de devoir sortir pendant les soins pour répondre au téléphone, aller chercher du matériel, etc...). Favoriser le nursing intégré.

➤ **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.

➤ **Limitation de l'utilisation des dispositifs invasifs**

L'utilisation de dispositifs (par exemple, cathéters veineux central, des tubes endotrachéaux, cathéters urinaires) met les patients à risque pour les infections associées aux dispositifs. La minimisation de leur utilisation est une partie importante de l'effort dans la diminution de l'incidence de ces infections.

En outre, l'utilisation des dispositifs invasifs a été associée à la résistance entre les carbapénèmases et les entérobactéries. Par conséquent, la réduction de leur utilisation dans tous les milieux de soins de santé aura une grande influence sur la prévalence de toutes les BMR y compris les EPC.

Les efforts de prévention comprennent l'insertion des cathéters seulement chez les patients avec des indications appropriées, en utilisant une technique aseptique, matériel stérile pour l'insertion et le maintien d'un système de drainage fermé et stérile. Ces dispositifs doivent être enlevés dès que possible [96].

➤ **La bonne gérance des antibiotiques et leur bon usage**

La bonne gérance des antibiotiques et leur bon usage est une autre partie primaire dans le contrôle des BMR. Plusieurs antibiotiques notamment les carbapénèmes sont identifiés comme facteur de risque d'acquisition et de colonisation par EPC [30,94] d'où l'intérêt d'une utilisation règlementée. Cela implique que leur emploi doit obéir à quatre règles surtout en réanimation qui s'inscrivent d'ailleurs dans le cadre général du bon usage des antibiotiques [20]:

- Les carbapénèmes ne devraient être prescrits qu'en situation de risque d'infection à bacilles à Gram négatif multi-résistant tels que les entérobactéries BLSE ou du groupe 3;
- Lors de la nécessaire réévaluation du 2^e-3^e jour, une désescalade pour une molécule de spectre plus étroit doit être réalisée ou du moins discutée ;
- Plusieurs études ayant montré une relation entre la durée de traitement et le risque d'émergence de souches résistantes, notamment pour les carbapénèmes, une durée de traitement la plus courte possible est souhaitable ;
- Des posologies suffisantes, en particulier à la phase initiale de l'infection au cours de laquelle l'inoculum est le plus élevé, doivent être utilisées. A cet égard, des études permettant de mieux préciser la relation entre la pharmacodynamie des carbapénèmes et l'évolution clinique et microbiologique sont souhaitables.

➤ **Standardisation des méthodes de détection**

Un accord doit être réalisé sur un minimum de tests exigés pour la détection des carbapénèmases. Le test de Hodge modifié reste quand même valable sur le plan spécificité/sensibilité et co-financier.

La détection moléculaire est nécessaire pour une identification précise mais ne peut être utilisé en routine dans notre contexte.

➤ **Education du personnel de santé**

La formation continue du personnel qui s'occupe des patients infectés ou colonisés par les EPC, sur la transmission et la prévention de ces micro-organismes est nécessaire. Au minimum cela devrait inclure des informations en matière d'hygiène des mains et des précautions de contact

➤ **Notification des cas**

Les laboratoires devraient avoir des protocoles en place afin de faciliter la notification rapide d'infection clinique due aux EPC et le personnel spécialisé pour la prévention devrait assurer la mise en œuvre des mesures de contrôle dès que les EPC sont identifiées.

C. Limites de l'étude

- La durée courte de notre étude, et donc le nombre relativement faible des prélèvements colligés.
- La limitation de notre étude à une catégorie de prélèvements (hémocultures, cathéters, pus superficiels et profonds).
- La « non confirmation » génotypique des phénotypes retrouvés pour la majorité des souches.



Conclusion

Au terme de notre étude nous avons trouvé un taux de prévalence des EPC de 10,5%. Ce taux est appelé à augmenter dans notre formation comme ailleurs en absence d'une vraie politique de maîtrise de l'émergence et de la diffusion des BMR.

Le phénotype OXA-48 est apparemment le plus prédominant dans notre contexte, il est partiellement expliqué par l'échange génétique qui pourrait y' avoir entre les souches *d'A. baumannii* épidémique et les entérobactéries.

La détection des isolats producteurs de carbapénèmases 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 bactériologie.

Les nouvelles techniques de biologie moléculaire sont des outils puissants et robustes permettant leur détection et leur identification. A cet effet il est important que le laboratoire de bactériologie de l'HMIMV de Rabat soit doté d'une unité de biologie moléculaire fonctionnelle, destiné au séquençage génomique des entérobactéries. 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.

La prise en charge des infections à EPC est complexe, couteux sur le plan humain et financier. Il est donc urgent de mettre en place dans notre structure des mesures de prévention et de contrôle de ces infections et élaborer des recommandations à suivre pour prévenir la propagation de ces EPC.



Résumés

Résumé

Titre : Prévalence et phénotypage des Entérobactéries sécrétrices de carbapénèmases : Etude rétrospective.

Auteur : Marie Alphonsine UMUHIRE

Mots –clés : Entérobactéries – Carbapénèmases- Résistance- Test de Hodge modifié

Introduction : L'émergence des entérobactéries productrices de carbapénèmases est un problème de santé publique, leur détection est désormais croissante dans de nombreux pays. L'objectif de notre étude était la détermination de la prévalence des entérobactéries productrices de carbapénèmases et la détermination phénotypique de ces enzymes à l'HMIMV de Rabat.

Matériel et méthode : il s'agit d'une étude rétrospective s'étalant sur une période de 6 mois. Ont été incluses dans l'étude, tous les isolats d'entérobactéries issus des différents prélèvements de pus, cathéters et hémocultures. La sensibilité aux carbapénèmes a été réalisée par la technique de diffusion en milieu gélosé selon les recommandations du CA-SFM. Un test de Hodge a été réalisé pour les isolats à sensibilité diminuée aux carbapénèmes. Les isolats ayant un test de Hodge positif ont bénéficié d'un phénotypage pour l'identification de type de la carbapénèmases.

Résultats : Durant la période de l'étude 1274 prélèvements ont été colligés. Ce qui a permis l'isolement de 217 souches. 37% d'*E. coli*, 29% *Klebseilla pneumoniae* et 09% *Enterobacter cloacae*. Les isolats cliniques producteurs de carbapénèmases représentaient 10,5% avec 17 isolats de *Klebseilla pneumoniae*, 5 d'*Enterobacter cloacae* et un isolat d'*Escherichia coli*. L'étude phénotypique a révélé une souche productrice de MBL, aucune souche de type KPC, et 22 présumées productrices d'OXA-48.

Conclusion : Le taux des entérobactéries productrices de carbapénèmases dans notre structure est inquiétant. Il est lié particulièrement à l'émergence des souches présumées productrices d'OXA-48, ce qui explique un éventuel caractère endémique au Maroc. La rationalisation de l'utilisation des carbapénèmes à côté d'une politique de détection et de prévention sont des mesures urgentes à mettre en œuvre pour limiter la diffusion de ces souches.

Abstract

Title: Prevalence and phenotypic detection of carbapenemases producing Enterobacteriaceae: A retrospective study.

Author: Marie Alphonsine Umuhire

Keywords: Enterobacteriaceae- Carbapenemase- Resistance - Modified Hodge test

Introduction: The emergence of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae has become a major public health problem; their detection is now growing in many countries around the world. The aim of our study was to determine the prevalence of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and the phenotypic detection of these enzymes in the HMIMV/ Rabat.

Materials and Methods: This is a retrospective study extending over a period of 6 months in which all strains of Enterobacteriaceae from different samples of pus, catheters and blood cultures were included. Susceptibility to carbapenems, as well as recommended for Enterobacteriaceae was performed by the technique of agar diffusion according to CA-SFM. Modified Hodge test was performed for isolates with decreased susceptibility to carbapenems. Isolates with a modified Hodge test positive, phenotypic detection was conducted for the identification of the carbapenemases type.

Results: During the study period, 1274 samples were collected and 217 strains were isolated, *E. coli* represents 37%, *Klebseilla pneumoniae* 29% and *Enterobacter cloacae* 09%. Clinical isolates of carbapenemase producers represent 10.5% with 17 isolates of *Klebseilla pneumoniae*, 5 *Enterobacter cloacae* and one isolate of *E. coli*. The phenotypic study of our isolates showed MBL-producing strain, no strain type KPC and 22 suspected producing OXA- 48.

Conclusion: The rate of Enterobacteriaceae producing carbapenemases in our structure is worrying. It is particularly related to the emergence of strains suspected producing OXA-48, which explains a possible endemic character to Morocco. Rationalizing the use of carbapenems behind a policy of detection and prevention are urgent measures to be implemented to limit the spread of these strains.

ملخص

العنوان رقم 10: مدى انتشار الأمعائيات المنتجة للاكربينماز، دراسة لأثر رجعي

من طرف: ماري الفونسين امهير

الكلمات الأساسية: الأمعائيات - اختبار هودج - مقاومة - الاكربينماز.

مقدمة: أصبح إنتشار الأمعائيات المنتجة لأكربينماز مشكل من مشاكل الصحة العامة، كما أن الكشف عنها ارتفع بشكل تصاعدي في أنحاء العالم. كان الهدف من دراستنا تحديد مدى انتشار هذه البكتريات والكشف المظهري عن أنزيماتها.

المواد والأساليب: هذه دراسة لأثر رجعي تمت في المستشفى العسكري الدراسي محمد الخامس على مستوى مصلحة علم البكتيرية خلال 6 أشهر (1 يناير 2011 إلى 30 يونيو 2011) قمنا خلالها بدراسة الأمعائيات المعزولة من عينات القيح والدم والقسطرات.

النتائج: خلال دراستنا جمعنا 1274 عينة تمكنا خلالها من عزل 217 أمعائية، كان توزيعها كالتالي إشيريشيا كولي 37%، كليبيسيلا 29%، أنتروبكتر 9%، الأمعائيات المنتجة ل شكلت 10,5% وكان توزيعه كالتالي: 7 كليبيسيلا، 5 أنتروبكتر، إشيريشياكولي، الدراسة المظهرية للأنزيمات كشفت عن 22 سلالة من نوع أوكزا، وسلالة واحدة من نوع مطالو

الخلاصة: معدل الأمعائيات المنتجة لأكربينماز مقلق، ويتعلق بانتشار الأمعائيات من نوع أوكزا على الخصوص، مما يحتم علينا عقلنة إستعمال المضادات الحيوية إلى جانب سياسة للكشف عنها والحماية من انتشارها.



Bibliographie

-
- [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] **Nordmann P, Carrer A.** Les carbapénémases des entérobactéries. *Arch Pediatr.* 2010 Sep; 17 Suppl 4:S154-62.
 - [5] **Nordmann P, Dortet L, Poirel L.** Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! *Trends Mol Med.* 2012 May; 18(5):263-72.
 - [6] **Patel JB, Rasheed JK, Kitchel B.** Carbapenemases in Enterobacteriaceae: Activity, Epidemiology, and Laboratory Detection. *Clin Microbiol Newsletter.* 2009 April; 31(8):55-62.
 - [7] **Nordmann P, Cuzon G, Naas T.** The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis.* 2009 Apr; 9(4):228-36.
 - [8] **Xia Y, Liang Z, Su X, Xiong Y.** Characterization of carbapenemase genes in Enterobacteriaceae species exhibiting decreased susceptibility to carbapenems in a university hospital in Chongqing, China. *Ann Lab Med.* 2012 Jul; 32(4):270-5.
 - [9] **Walsh TR.** Emerging carbapenemases: a global perspective. *Int J Antimicrob Agents.* 2010 Nov; 36 Suppl 3:S8-14.
 - [10] **Bush K.** Alarming β -lactamase-mediated resistance in multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Curr Opin Microbiol.* 2010 Oct; 13(5):558-64.
 - [11] **Queenan AM, Bush K.** Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev.* 2007 Jul; 20(3):440-58.
 - [12] **Babic M, Hujer AM, Bonomo RA.** What's new in antibiotic resistance? Focus on beta-lactamases. *Drug Resist Updat.* 2006 Jun; 9(3):142-56.
 - [13] **Cuzon G, Naas T, Nordmann P.** Carbapénémases de type KPC : quel enjeu en microbiologie clinique ? *Pathol Biol.* 2010 Feb; 58(1):39-45.

-
- [14] **Cornaglia G, Giamarellou H, Rossolini GM.** Metallo- β -lactamases: a last frontier for β -lactams? *Lancet Infect Dis.* 2011 May; 11(5):381-93.
- [15] **Poirel L, Potron A, Nordmann P.** OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Jul; 67(7):1597-606.
- [16] www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/file/CASFM/caf_m_2010.pdf; société française de microbiologie
- [17] **Amjad A, Mirza IA, Abbasi S, Farwa U, Malik N, Zia F.** Modified Hodge test: A simple and effective test for detection of carbapenemase production. *Iran J Microbiol.* 2011 Dec; 3(4):189-93.
- [18] **Rai S, Manchanda V, Singh NP, Kaur IR.** Zinc-dependent carbapenemases in clinical isolates of family Enterobacteriaceae. *Indian J Med Microbiol* 2011;29:275-9
- [19] **Kattan JN, Villegas MV, Quinn JP.** New developments in carbapenems. *Clin Microbiol Infect.* 2008 Dec;14(12):1102-11.
- [20] **Wolff M, Joly-Guillou M.-L, Pajot O.** Les carbapénèmes. *Réanimation* 2009; 18: S199-S208
- [21] **Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, Thomson K, Rubinstein E, Hoban DJ, et al.** Comparative review of the carbapenems. *Drugs* 2007; 67:1027–52.
- [22] **Dalhoff A, Janjic N, Echols R.** Redefining penems. *Bioch Pharmacol* 2006; 71(7):1085–95.
- [23] **Poirel L, Nordmann P.** Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect.* 2006 Sep; 12(9):826-36.
- [24] **Radice M, Power P, Gutkind G, Fernández K, Vay C, Famiglietti A, et al.** First class A carbapenemase isolated from enterobacteriaceae in Argentina. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004 Mar; 48(3):1068-9.
- [25] **El-Herte RI, Kanj SS, Matar GM, Araj GF.** The threat of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in Lebanon: an update on the regional and local epidemiology. *J Infect Public Health.* 2012 Jun; 5(3):233-43.

-
- [26] **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 Jun 2; 16(22).
- [27] **Barguigua A, El Otmani F, Talmi M, Zerouali K, Timinouni M.** Emergence of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolates in the Moroccan community. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012 Jul;73(3):290-1.
- [28] **Miró E, Agüero J, Larrosa MN, Fernández A, Conejo MC, Bou G, et al.** Prevalence and molecular epidemiology of acquired AmpC β -lactamases and carbapenemases in Enterobacteriaceae isolates from 35 hospitals in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012 Sep 7.
- [29] **Grundmann H, Livermore DM, Giske CG, Canton R, Rossolini GM, Campos J, et al.** Carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae in Europe: conclusions from a meeting of national experts. *Euro Surveill.* 2010 Nov 18; 15(46).
- [30] **Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ.** Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis.* 2011 Jul 1; 53(1):60-7.
- [31] **Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, Walsh TR.** Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Dec; 53(12):5046-54.
- [32] **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.
- [33] **Poirel L, Pitout JD, Nordmann P.** Carbapenemases: molecular diversity and clinical consequences. *Future Microbiol* 2007; 2:501-12

- [34] **Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al.** Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001 Apr; 45(4):1151-61.
- [35] **Naas T, Cuzon G, Villegas MV, Lartigue MF, Quinn JP, Nordmann P.** Genetic structures at the origin of acquisition of the beta-lactamase bla KPC gene. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008 Apr; 52(4):1257-63.
- [36] **Aktas Z, Kayacan CB, Schneider I, et al.** Carbapenem- hydrolyzing oxacillinase OXA-48, persists in Istanbul, Turkey. *Chemother* 2008; 54:101-6.
- [37] **Walsh TR.** Clinically significant carbapenemases: an update. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:367-71
- [38] **Nordmann P, Poirel L, Walsh TR, Livermore DM.**The emerging NDM carbapenemases. *Trends Microbiol.* 2011 Dec; 19(12):588-95.
- [39] **Aubron C, Poirel L, Ash RJ, Nordmann P.**Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, U.S. Rivers. *Emerg Infect Dis.* 2005 Feb; 11(2):260-4.
- [40] **Gootz TD, Lescoe MK, Dib-Hajj F, Dougherty BA, He W, Della-Latta P, Huard RC.** Genetic organization of transposase regions surrounding blaKPC carbapenemase genes on plasmids from *Klebsiella* strains isolated in a New York City hospital. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 May;53(5):1998-2004
- [41] **Kitchel B, Rasheed JK, Patel JB, Srinivasan A, Navon-Venezia S, Carmeli Y,et al.** Molecular epidemiology of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in the United States: clonal expansion of multilocus sequence type 258. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Aug; 53(8):3365-70.
- [42] **Leavitt A, Chmelnitsky I, Ofek I, Carmeli Y, Navon-Venezia S.**Plasmid pKpQIL encoding KPC-3 and TEM-1 confers carbapenem resistance in an extremely drug-resistant epidemic *Klebsiella pneumoniae* strain. *J Antimicrob Chemother.* 2010 Feb; 65(2):243-8.

-
- [43] **Navon-Venezia S, Leavitt A, Schwaber MJ, Rasheed JK, Srinivasan A, Patel JB, et al.** First report on a hyperepidemic clone of KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* in Israel genetically related to a strain causing outbreaks in the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Feb; 53(2):818-20.
- [44] **Pournaras S, Protonotariou E, Voulgari E, Kristo I, Dimitroulia E, Vitti D, et al.** Clonal spread of KPC-2 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Greece. *J Antimicrob Chemother.* 2009 Aug; 64(2):348-52.
- [45] **Baraniak A, Izdebski R, Herda M, Fiett J, Hryniewicz W, Gniadkowski M, et al.** Emergence of *Klebsiella pneumoniae* ST258 with KPC-2 in Poland. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Oct; 53(10):4565-7.
- [46] **Peirano G, Seki LM, Val Passos VL, Pinto MC, Guerra LR, Asensi MD.** Carbapenem-hydrolysing beta-lactamase KPC-2 in *Klebsiella pneumoniae* isolated in Rio de Janeiro, Brazil. *J Antimicrob Chemother.* 2009 Feb; 63(2):265-8.
- [47] **Samuelsen Ø, Naseer U, Tofteland S, Skutlaberg DH, Onken A, Hjetland R et al.** Emergence of clonally related *Klebsiella pneumoniae* isolates of sequence type 258 producing plasmid-mediated KPC carbapenemase in Norway and Sweden. *J Antimicrob Chemother.* 2009 Apr; 63(4):654-8.
- [48] **Barbier F, Ruppé E, Giakkoupi P, Wildenberg L, Lucet J, Vatopoulos A, et al.** Genesis of a KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* after in vivo transfer from an imported Greek strain. *Euro Surveill.* 2010 Jan 7; 15(1).
- [49] **Naas T, Cuzon G, Babics A, Fortineau N, Boytchev I, Gayral F, Nordmann P.** Endoscopy-associated transmission of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* producing KPC-2 beta-lactamase. *J Antimicrob Chemother.* 2010 Jun; 65(6):1305-6.
- [50] **Endimiani A, HujerMA, Perez F, Bethel RC, Hujer MK, Kroeger J et al.** Characterization of blaKPC-containing *Klebsiella pneumoniae* isolates detected in different institutions in the Eastern USA. *J Antimicrob Chemother.* 2009 Mar ;63 (3):427-37

-
- [51] **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.
- [52] **Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, Schwartz D, Leavitt A, Carmeli Y.** Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008 Mar; 52(3):1028-33.
- [53] **Giamarellou H, Poulakou G.** Multidrug-resistant Gram-negative infections: what are the treatment options? *Drugs* 2009; 69:1879-901.
- [54] **Cuzon G, Naas T, Lesenne A, et al.** Plasmid-mediated carbapenem-hydrolysing OXA-48 beta-lactamase in *Klebsiella pneumoniae* from Tunisia. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36:91-3
- [55] **Gülmez D, Woodford N, Palepou MF, et al.** Carbapenem-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from Turkey with OXA-48-like carbapenemases and outer membrane protein loss. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31:523-6
- [56] **Aktas Z, Kayacan CB, Schneider I, et al.** Carbapenem- hydrolyzing oxacillinase OXA-48, persists in Istanbul, Turkey. *Chemother* 2008; 54:101-6.
- [57] **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.
- [58] **Benouda A, Touzani O, Khairallah MT, Araj GF, Matar GM.** First detection of oxacillinase-mediated resistance to carbapenems in *Klebsiella pneumoniae* from Morocco. *Ann Trop Med Parasitol.* 2010 Jun; 104(4):327-30.
- [59] **Balan K, Sireesha P, Setty CR.** Study to detect incidence of carbapenemase among Gramnegative clinical isolates from tertiary care hospital. *Journal of Dental and Medical Sciences.* 2012 sept- oct; 1(6): 8-12.
- [60] **Datta P, Gupta V, Garg S, Chander J.** Phenotypic method for differentiation of carbapenemases in Enterobacteriaceae: Study from north India. *Indian J Pathol Microbiol Indian J Pathol Microbiol.* 2012 Jul-Sep; 55(3):357-60.

-
- [61] **Mohanty S, Gaind R, Ranjan R, Deb M.** Prevalence and phenotypic characterisation of carbapenem resistance in Enterobacteriaceae bloodstream isolates in a tertiary care hospital in India. *Int J Antimicrob Agents*. 2011 Mar; 37(3):273-5.
- [62] **Falagas FE, Rafailidis PI, Kofteridis D, et al.** Risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections. A matched case control study. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:1124-30
- [63] **Tsakris A, Poulou A, Pournaras S, Voulgari E, Vrioni G, Themeli-Digalaki K, et al.** A simple phenotypic method for the differentiation of metallo-beta-lactamases and class A KPC carbapenemases in Enterobacteriaceae clinical isolates. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Aug; 65(8):1664-71.
- [64] **Nordmann P, Gniadkowski M, Giske CG, Poirel L, Woodford N, Miriagou V; European Network on Carbapenemases.** Identification and screening of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Infect*. 2012 May; 18(5):432-8.
- [65] Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaire bactériennes communautaires chez l'adulte, recommandation, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, Juin 2008.
- [66] **Nordmann P, Poirel L.** Strategies for identification of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Nov 24.
- [67] **Cohen Stuart J, Leverstein-Van Hall MA; Dutch Working Party on the Detection of Highly Resistant Microorganisms.** Guideline for phenotypic screening and confirmation of carbapenemases in Enterobacteriaceae. *Int J Antimicrob Agents*. 2010 Sep;36 (3):205-10.
- [68] **Miriagou V, Cornaglia G, Edelstein M, Galani I, Giske CG, Gniadkowski M, et al.** Acquired carbapenemases in Gram-negative bacterial pathogens: detection and surveillance issues. *Clin Microbiol Infect*. 2010 Feb; 16(2):112-22.

- [69] **Lee K, Kim CK, Yong D, Jeong SH, Yum JH, Seo YH, Docquier JD, Chong Y.** Improved performance of the modified Hodge test with MacConkey agar for screening carbapenemase-producing Gram-negative bacilli. *J Microbiol Methods*. 2010 Nov; 83(2):149-52.
- [70] **Girlich D, Poirel L, Nordmann P.** Value of the modified Hodge test for detection of emerging carbapenemases in Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol*. 2012 Feb; 50(2):477-9.
- [71] **Pasteran F, Mendez T, Guerriero L, Rapoport M, Corso A.** Sensitive screening tests for suspected class A carbapenemase production in species of Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol*. 2009 Jun; 47(6):1631-9.
- [72] **Pasteran F, Mendez T, Rapoport M, Guerriero L, Corso A.** Controlling false-positive results obtained with the Hodge and Masuda assays for detection of class A carbapenemase in species of enterobacteriaceae by incorporating boronic acid. *J Clin Microbiol*. 2010 Apr; 48(4):1323-32.
- [73] **Pournaras S, Poulou A, Tsakris A.** Inhibitor-based methods for the detection of KPC carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in clinical practice by using boronic acid compounds. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Jul; 65(7):1319-21.
- [74] **Tsakris A, Poulou A, Themeli-Digalaki K, Voulgari E, Pittaras T, Sofianou D, et al.** Use of boronic acid disk tests to detect extended-spectrum beta-lactamases in clinical isolates of KPC carbapenemase-producing enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol*. 2009 Nov; 47(11):3420-6.
- [75] **Franklin C, Liolios L, Peleg AY.** Phenotypic detection of carbapenem-susceptible metallo-beta-lactamase-producing gram-negative bacilli in the clinical laboratory. *J Clin Microbiol*. 2006 Sep; 44(9):3139-44.
- [76] **Ruppé E, Armand-Lefèvre L, Lolom I, El Mniai A, Muller-Serieys C, Ruimy R, et al.** Development of a phenotypic method for detection of fecal carriage of OXA-48-producing enterobacteriaceae after incidental detection from clinical specimen. *J Clin Microbiol*. 2011 Jul; 49(7):2761-2.

-
- [77] **Glupczynski Y, Huang TD, Bouchahrouf W, Rezende de Castro R, Bauraing C, Gérard M, et al.** Rapid emergence and spread of OXA-48-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolates in Belgian hospitals. *Int J Antimicrob Agents*. 2012 Feb; 39(2):168-72.
- [78] **Hays C, Benouda A, Poirel L, Elouennass M, Nordmann P.** Nosocomial occurrence of OXA-48-producing enterobacterial isolates in a Moroccan hospital. *Int J Antimicrob Agents*. 2012 Jun; 39(6):545-7.
- [79] **Poirel L, Héritier C, Nordmann P.** Chromosome-encoded ambler class D beta-lactamase of *Shewanella oneidensis* as a progenitor of carbapenem-hydrolyzing oxacillinase. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 Jan; 48(1):348-51.
- [80] **Potron A, Poirel L, Bussy F, Nordmann P.** Occurrence of the carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase gene blaOXA-48 in the environment in Morocco. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Nov; 55(11):5413-4.
- [81] **Poirel L, Héritier C, Tolün V, Nordmann P.** Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 Jan; 48(1):15-22.
- [82] **Bernabeu S, Poirel L, Nordmann P.** Spectrophotometry-based detection of carbapenemase producers among Enterobacteriaceae. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012 Sep;74(1):88-90.
- [83] **Nordmann P, Poirel L, Dortet L.** Rapid detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis*. 2012 Sep; 18(9):1503-7.
- [84] **Swayne RL, Ludlam HA, Shet VG, Woodford N, Curran MD.** Real-time TaqMan PCR for rapid detection of genes encoding five types of non-metallo- (class A and D) carbapenemases in Enterobacteriaceae. *Int J Antimicrob Agents*. 2011 Jul; 38(1):35-8.
- [85] **Panagea T, Galani I, Souli M, Adamou P, Antoniadou A, Giamarellou H.** Evaluation of CHROMagar™ KPC for the detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in rectal surveillance cultures. *Int J Antimicrob Agents*. 2011 Feb; 37(2):124-8.

-
- [86] **Carrër A, Fortineau N, Nordmann P.** Use of ChromID extended-spectrum beta-lactamase medium for detecting carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol.* 2010 May; 48(5):1913-4.
- [87] **Samra Z, Bahar J, Madar-Shapiro L, Aziz N, Israel S, Bishara J.** Evaluation of CHROMagar KPC for rapid detection of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol.* 2008 Sep; 46(9):3110-1.
- [88] **Nordmann P, Girlich D, Poirel L.** Detection of carbapenemase producers in Enterobacteriaceae by use of a novel screening medium. *J Clin Microbiol* 2012;50: 2761– 6
- [89] **Schechner V, Straus-Robinson K, Schwartz D, Pfeffer I, Tarabeia J, Moskovich R, et al.** Evaluation of PCR-based testing for surveillance of KPC-producing carbapenem-resistant members of the Enterobacteriaceae family. *J Clin Microbiol.* 2009 Oct; 47(10):3261-5.
- [90] **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.
- [91] **Livermore DM, Mushtaq S, Warner M, Miossec C, Woodford N.** NXL104 combinations versus Enterobacteriaceae with CTX-M extended-spectrum beta-lactamases and carbapenemases. *J Antimicrob Chemother.* 2008 Nov; 62(5):1053-6.
- [92] **Aktaş Z, Kayacan C, Oncul O.** In vitro activity of avibactam (NXL104) in combination with β -lactams against Gram-negative bacteria, including OXA-48 β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Antimicrob Agents.* 2012 Jan; 39(1):86-9.
- [93] **Dubreuil LJ, Mahieux S, Neut C, Miossec C, Pace J.** Anti-anaerobic activity of a new β -lactamase inhibitor NXL104 in combination with β -lactams and metronidazole. *Int J Antimicrob Agents.* 2012 Jun; 39(6):500-4.
- [94] **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.

- [95] **Centers for Disease Control and Prevention (CDC)**. Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in acute care facilities. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009 Mar 20; 58(10):256-60.
- [96] **Gould CV, Umscheid CA, Agarwal RK, Kuntz G, Pegues DA; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee**. Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010 Apr; 31(4):319-26.

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 humaine.*
- *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 -

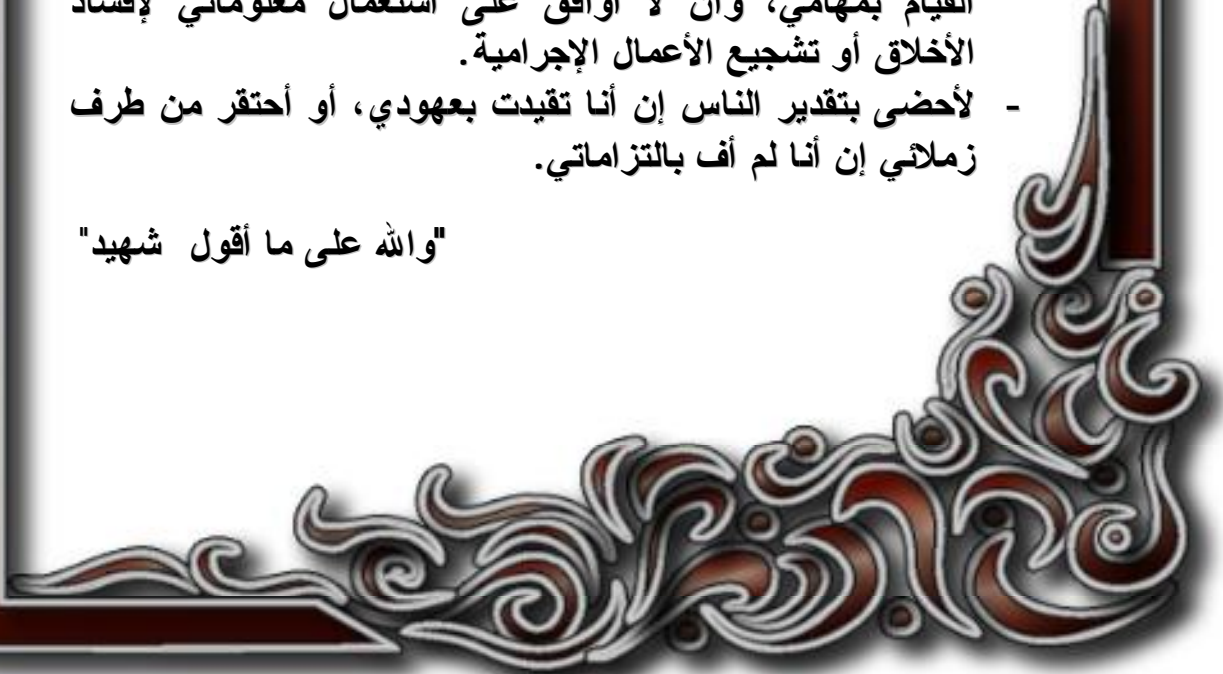
قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أحس بالله العظيم

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

"والله على ما أقول شهيد"



مدى انتشار الأمعائيات المنتجة للكريبنماز دراسة لأثر رجعي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

الآنسة: ماري الفونسين امهير

المزودة في: 15 دجنبر 1987 بكيكوكيرو (رواندا)

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الأمعائيات – اختبار هودج – مقاومة – الاكربينماز.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: ميمون زهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيد: مصطفى الوناس

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد: عبد الواحد بايت

أعضاء

أستاذ في التخدير والإنعاش

السيدة: نوال الشرقاوي

أستاذة مبرزة في الصيدلة الجالينوسية