



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

Année 2022

Thèse N° 112

La résistance aux carbapénèmes en néonatalogie.

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 10/05/2022

PAR

Mlle. **Yasmina HADOU**

Née Le 04/08/1995 à Marrakech.

Médecin interne au CHU de Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Entérobactéries – Carbapénèmes – Résistance bactérienne –
Carbapénémase – Néonatalogie.

JURY

Mme. **N. EL IDRISSE SLITINE**
Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mme. **N. SORAA**
Professeur de Microbiologie

RAPPORTEUR

M. **N. RADA**
Professeur de Pédiatrie

Mme. **F. BENNAOUI**
Professeur de Pédiatrie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ ﴿٣٢﴾

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ

(سورة البقرة)



Serment d'hippocrate

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

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

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

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

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

Les médecins seront mes frères.

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

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

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





LISTE DES PROFESSEURS



The image features a central title 'LISTE DES PROFESSEURS' in a black, italicized serif font. The text is framed by two symmetrical, ornate decorative flourishes. Each flourish consists of a horizontal line with arrowheads at both ends, from which scrollwork and leaf-like patterns emerge. The top flourish is positioned above the text, and the bottom flourish is positioned below it, creating a balanced, decorative border around the title.

UNIVERSITE CADI AYYAD

**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH**

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Vice doyen chargé de la Pharmacie

: Pr. Said ZOUHAIR

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

LISTE NOMINATIVE DU PERSONNEL ENSEIGNANTS CHERCHEURS PERMANANT

| N° | Nom et Prénom | Cadre | Spécialité |
|-----------|-----------------------------|--------------|-------------------------|
| 01 | BOUSKRAOUI Mohammed (Doyen) | P.E.S | Pédiatrie |
| 02 | CHOULLI Mohamed Khaled | P.E.S | Neuro pharmacologie |
| 03 | KHATOURI Ali | P.E.S | Cardiologie |
| 04 | NIAMANE Radouane | P.E.S | Rhumatologie |
| 05 | AIT BENALI Said | P.E.S | Neurochirurgie |
| 06 | KRATI Khadija | P.E.S | Gastro-entérologie |
| 07 | SOUMMANI Abderraouf | P.E.S | Gynécologie-obstétrique |
| 08 | RAJI Abdelaziz | P.E.S | Oto-rhino-laryngologie |
| 09 | KISSANI Najib | P.E.S | Neurologie |
| 10 | SARF Ismail | P.E.S | Urologie |
| 11 | MOUTAOUAKIL Abdeljalil | P.E.S | Ophtalmologie |
| 12 | AMAL Said | P.E.S | Dermatologie |

| | | | |
|----|-------------------------------|-------|---|
| 13 | ESSAADOUNI Lamiaa | P.E.S | Médecine interne |
| 14 | MANSOURI Nadia | P.E.S | Stomatologie et chirurgie maxillo faciale |
| 15 | MOUTAJ Redouane | P.E.S | Parasitologie |
| 16 | AMMAR Haddou | P.E.S | Oto-rhino-laryngologie |
| 17 | ZOUHAIR Said | P.E.S | Microbiologie |
| 18 | CHAKOUR Mohammed | P.E.S | Hématologie biologique |
| 19 | EL FEZZAZI Redouane | P.E.S | Chirurgie pédiatrique |
| 20 | YOUNOUS Said | P.E.S | Anesthésie-réanimation |
| 21 | BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan | P.E.S | Chirurgie générale |
| 22 | ASMOUKI Hamid | P.E.S | Gynécologie-obstétrique |
| 23 | BOUMZEBRA Drissi | P.E.S | Chirurgie Cardio-vasculaire |
| 24 | CHELLAK Saliha | P.E.S | Biochimie-chimie |
| 25 | LOUZI Abdelouahed | P.E.S | Chirurgie-générale |
| 26 | AIT-SAB Imane | P.E.S | Pédiatrie |
| 27 | GHANNANE Houssine | P.E.S | Neurochirurgie |
| 28 | ABOULFALAH Abderrahim | P.E.S | Gynécologie-obstétrique |
| 29 | OULAD SAIAD Mohamed | P.E.S | Chirurgie pédiatrique |
| 30 | DAHAMI Zakaria | P.E.S | Urologie |
| 31 | EL HATTAOUI Mustapha | P.E.S | Cardiologie |
| 32 | ELFIKRI Abdelghani | P.E.S | Radiologie |
| 33 | KAMILI El Ouafi El Aouni | P.E.S | Chirurgie pédiatrique |
| 34 | MAOULAININE Fadl mrabih rabou | P.E.S | Pédiatrie (Néonatalogie) |
| 35 | MATRANE Aboubakr | P.E.S | Médecine nucléaire |
| 36 | AIT AMEUR Mustapha | P.E.S | Hématologie biologique |
| 37 | AMINE Mohamed | P.E.S | Epidémiologie clinique |
| 38 | EL ADIB Ahmed Rhassane | P.E.S | Anesthésie-réanimation |

| | | | |
|----|---------------------------------|-------|--|
| 39 | MANOUDI Fatiha | P.E.S | Psychiatrie |
| 40 | CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat | P.E.S | Radiologie |
| 41 | BOURROUS Monir | P.E.S | Pédiatrie |
| 42 | ADMOU Brahim | P.E.S | Immunologie |
| 43 | TASSI Noura | P.E.S | Maladies infectieuses |
| 44 | NEJMI Hicham | P.E.S | Anesthésie-réanimation |
| 45 | LAOUAD Inass | P.E.S | Néphrologie |
| 46 | EL HOUDZI Jamila | P.E.S | Pédiatrie |
| 47 | FOURAJI Karima | P.E.S | Chirurgie pédiatrique |
| 48 | ARSALANE Lamiae | P.E.S | Microbiologie-virologie |
| 49 | BOUKHIRA Abderrahman | P.E.S | Biochimie-chimie |
| 50 | KHALLOUKI Mohammed | P.E.S | Anesthésie-réanimation |
| 51 | BSISS Mohammed Aziz | P.E.S | Biophysique |
| 52 | EL OMRANI Abdelhamid | P.E.S | Radiothérapie |
| 53 | SORAA Nabila | P.E.S | Microbiologie-virologie |
| 54 | KHOUCANI Mouna | P.E.S | Radiothérapie |
| 55 | JALAL Hicham | P.E.S | Radiologie |
| 56 | OUALI IDRISSE Mariem | P.E.S | Radiologie |
| 57 | ZAHLANE Mouna | P.E.S | Médecine interne |
| 58 | BENJILALI Laila | P.E.S | Médecine interne |
| 59 | NARJIS Youssef | P.E.S | Chirurgie générale |
| 60 | RABBANI Khalid | P.E.S | Chirurgie générale |
| 61 | HAJJI Ibtissam | P.E.S | Ophtalmologie |
| 62 | EL ANSARI Nawal | P.E.S | Endocrinologie et maladies métabolique |
| 63 | ABOU EL HASSAN Taoufik | P.E.S | Anesthésie-réanimation |
| 64 | SAMLANI Zouhour | P.E.S | Gastro-entérologie |

| | | | |
|----|------------------------|-------|---|
| 65 | LAGHMARI Mehdi | P.E.S | Neurochirurgie |
| 66 | ABOUSSAIR Nisrine | P.E.S | Génétique |
| 67 | BENCHAMKHA Yassine | P.E.S | Chirurgie réparatrice et plastique |
| 68 | CHAFIK Rachid | P.E.S | Traumato-orthopédie |
| 69 | MADHAR Si Mohamed | P.E.S | Traumato-orthopédie |
| 70 | EL HAOURY Hanane | P.E.S | Traumato-orthopédie |
| 71 | ABKARI Imad | P.E.S | Traumato-orthopédie |
| 72 | EL BOUIHI Mohamed | P.E.S | Stomatologie et chirurgie maxillo faciale |
| 73 | LAKMICHI Mohamed Amine | P.E.S | Urologie |
| 74 | AGHOUTANE El Mouhtadi | P.E.S | Chirurgie pédiatrique |
| 75 | HOCAR Ouafa | P.E.S | Dermatologie |
| 76 | EL KARIMI Saloua | P.E.S | Cardiologie |
| 77 | EL BOUCHTI Imane | P.E.S | Rhumatologie |
| 78 | AMRO Lamyae | P.E.S | Pneumo-phtisiologie |
| 79 | ZYANI Mohammad | P.E.S | Médecine interne |
| 80 | GHOUNDALE Omar | P.E.S | Urologie |
| 81 | QACIF Hassan | P.E.S | Médecine interne |
| 82 | BEN DRISS Laila | P.E.S | Cardiologie |
| 83 | MOUFID Kamal | P.E.S | Urologie |
| 84 | QAMOUSS Youssef | P.E.S | Anesthésie réanimation |
| 85 | EL BARNI Rachid | P.E.S | Chirurgie générale |
| 86 | KRIET Mohamed | P.E.S | Ophtalmologie |
| 87 | BOUCHENTOUF Rachid | P.E.S | Pneumo-phtisiologie |
| 88 | ABOUCHADI Abdeljalil | P.E.S | Stomatologie et chirurgie maxillo faciale |
| 89 | BASRAOUI Dounia | P.E.S | Radiologie |
| 90 | RAIS Hanane | P.E.S | Anatomie Pathologique |

| | | | |
|-----|--------------------------|-------|---|
| 91 | BELKHOU Ahlam | P.E.S | Rhumatologie |
| 92 | ZAOUI Sanaa | P.E.S | Pharmacologie |
| 93 | MSOUGAR Yassine | P.E.S | Chirurgie thoracique |
| 94 | EL MGHARI TABIB Ghizlane | P.E.S | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| 95 | DRAISS Ghizlane | P.E.S | Pédiatrie |
| 96 | EL IDRISSI SLITINE Nadia | P.E.S | Pédiatrie |
| 97 | RADA Nouredine | P.E.S | Pédiatrie |
| 98 | BOURRAHOUE Aicha | P.E.S | Pédiatrie |
| 99 | MOUAFFAK Youssef | P.E.S | Anesthésie-réanimation |
| 100 | ZIADI Amra | P.E.S | Anesthésie-réanimation |
| 101 | ANIBA Khalid | P.E.S | Neurochirurgie |
| 102 | TAZI Mohamed Ilias | P.E.S | Hématologie clinique |
| 103 | ROCHDI Youssef | P.E.S | Oto-rhino-laryngologie |
| 104 | FADILI Wafaa | P.E.S | Néphrologie |
| 105 | ADALI Imane | P.E.S | Psychiatrie |
| 106 | ZAHLANE Kawtar | P.E.S | Microbiologie- virologie |
| 107 | LOUHAB Nisrine | P.E.S | Neurologie |
| 108 | HAROU Karam | P.E.S | Gynécologie-obstétrique |
| 109 | BASSIR Ahlam | P.E.S | Gynécologie obstétrique |
| 110 | BOUKHANNI Lahcen | P.E.S | Gynécologie obstétrique |
| 111 | FAKHIR Bouchra | P.E.S | Gynécologie-obstétrique |
| 112 | BENHIMA Mohamed Amine | P.E.S | Traumatologie-orthopédie |
| 113 | HACHIMI Abdelhamid | P.E.S | Réanimation médicale |
| 114 | EL KHAYARI Mina | P.E.S | Réanimation médicale |
| 115 | AISSAOUI Younes | P.E.S | Anesthésie-réanimation |
| 116 | BAIZRI Hicham | P.E.S | Endocrinologie et maladies métaboliques |

| | | | |
|-----|--------------------------|-------|---|
| 117 | ATMANE El Mehdi | P.E.S | Radiologie |
| 118 | EL AMRANI Moulay Driss | P.E.S | Anatomie |
| 119 | BELBARAKA Rhizlane | P.E.S | Oncologie médicale |
| 120 | ALJ Soumaya | P.E.S | Radiologie |
| 121 | OUBAHA Sofia | P.E.S | Physiologie |
| 122 | EL HAOUATI Rachid | P.E.S | Chirurgie Cardio-vasculaire |
| 123 | BENALI Abdeslam | P.E.S | Psychiatrie |
| 124 | MLIHA TOUATI Mohammed | P.E.S | Oto-rhino-laryngologie |
| 125 | MARGAD Omar | P.E.S | Traumatologie-orthopédie |
| 126 | KADDOURI Said | P.E.S | Médecine interne |
| 127 | ZEMRAOUI Nadir | P.E.S | Néphrologie |
| 128 | EL KHADER Ahmed | P.E.S | Chirurgie générale |
| 129 | LAKOUICHMI Mohammed | P.E.S | Stomatologie et chirurgie maxillo faciale |
| 130 | DAROUASSI Youssef | P.E.S | Oto-rhino-laryngologie |
| 131 | BENJELLOUN HARZIMI Amine | P.E.S | Pneumo-phtisiologie |
| 132 | FAKHRI Anass | P.E.S | Histologie-embryologie cytogénétique |
| 133 | SALAMA Tarik | P.E.S | Chirurgie pédiatrique |
| 134 | CHRAA Mohamed | P.E.S | Physiologie |
| 135 | ZARROUKI Youssef | P.E.S | Anesthésie-réanimation |
| 136 | AIT BATAHAR Salma | P.E.S | Pneumo-phtisiologie |
| 137 | ADARMOUCH Latifa | P.E.S | Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène) |
| 138 | BELBACHIR Anass | P.E.S | Anatomie pathologique |
| 139 | HAZMIRI Fatima Ezzahra | P.E.S | Histologie-embryologie cytogénétique |
| 140 | EL KAMOUNI Youssef | P.E.S | Microbiologie-virologie |
| 141 | SERGHINI Issam | P.E.S | Anesthésie-réanimation |
| 142 | EL MEZOUARI El Mostafa | P.E.S | Parasitologie mycologie |

| | | | |
|-----|---------------------------|-------|---|
| 143 | ABIR Badreddine | P.E.S | Stomatologie et chirurgie maxillo faciale |
| 144 | GHAZI Mirieme | P.E.S | Rhumatologie |
| 145 | ZIDANE Moulay Abdelfettah | P.E.S | Chirurgie thoracique |
| 146 | LAHKIM Mohammed | P.E.S | Chirurgie générale |
| 147 | MOUHSINE Abdelilah | P.E.S | Radiologie |
| 148 | TOURABI Khalid | P.E.S | Chirurgie réparatrice et plastique |
| 149 | NADER Youssef | Pr Ag | Traumatologie-orthopédie |
| 150 | SEDDIKI Rachid | Pr Ag | Anesthésie-réanimation |
| 151 | ARABI Hafid | Pr Ag | Médecine physique et réadaptation fonctionnelle |
| 152 | BELHADJ Ayoub | Pr Ag | Anesthésie-réanimation |
| 153 | BOUZERDA Abdelmajid | Pr Ag | Cardiologie |
| 154 | ARSALANE Adil | Pr Ag | Chirurgie thoracique |
| 155 | ABDELFETTAH Youness | Pr Ag | Rééducation et réhabilitation fonctionnelle |
| 156 | REBAHI Houssam | Pr Ag | Anesthésie-réanimation |
| 157 | BENNAOUI Fatiha | Pr Ag | Pédiatrie |
| 158 | ZOUIZRA Zahira | Pr Ag | Chirurgie Cardio-vasculaire |
| 159 | SEBBANI Majda | Pr Ag | Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène) |
| 160 | ABDOU Abdessamad | Pr Ag | Chirurgie Cardio-vasculaire |
| 161 | HAMMOUNE Nabil | Pr Ag | Radiologie |
| 162 | ESSADI Ismail | Pr Ag | Oncologie médicale |
| 163 | MESSAOUDI Redouane | Pr Ag | Ophtalmologie |
| 164 | ALJALIL Abdelfattah | Pr Ag | Oto-rhino-laryngologie |
| 165 | LAFFINTI Mahmoud Amine | Pr Ag | Psychiatrie |
| 166 | RHARRASSI Issam | Pr Ag | Anatomie-pathologique |
| 167 | ASSERRAJI Mohammed | Pr Ag | Néphrologie |

| | | | |
|-----|----------------------|--------|--|
| 168 | JANAH Hicham | Pr Ag | Pneumo-phtisiologie |
| 169 | NASSIM SABAH Taoufik | Pr Ag | Chirurgie réparatrice et plastique |
| 170 | ELBAZ Meriem | Pr Ag | Pédiatrie |
| 171 | BELGHMAIDI Sarah | Pr Ag | Ophtalmologie |
| 172 | FENANE Hicham | Pr Ag | Chirurgie thoracique |
| 173 | GEBRATI Lhoucine | Pr Hab | Chimie |
| 174 | FDIL Naima | Pr Hab | Chimie de coordination bio-organique |
| 175 | LOQMAN Souad | Pr Ass | Microbiologie et toxicologie environnementale |
| 176 | BAALLAL Hassan | Pr Ag | Neurochirurgie |
| 177 | BELFQUIH Hatim | Pr Ag | Neurochirurgie |
| 178 | MILOUDI Mouhcine | Pr Ag | Microbiologie-virologie |
| 179 | AKKA Rachid | Pr Ag | Gastro-entérologie |
| 180 | BABA Hicham | Pr Ag | Chirurgie générale |
| 181 | MAOUJOURD Omar | Pr Ag | Néphrologie |
| 182 | SIRBOU Rachid | Pr Ag | Médecine d'urgence et de catastrophe |
| 183 | EL FILALI Oualid | Pr Ag | Chirurgie Vasculaire périphérique |
| 184 | EL- AKHIRI Mohammed | Pr Ag | Oto-rhino-laryngologie |
| 185 | HAJJI Fouad | Pr Ag | Urologie |
| 186 | OUMERZOUK Jawad | Pr Ag | Neurologie |
| 187 | JALLAL Hamid | Pr Ag | Cardiologie |
| 188 | ZBITOU Mohamed Anas | Pr Ag | Cardiologie |
| 189 | RAISSI Abderrahim | Pr Ag | Hématologie clinique |
| 190 | BELLASRI Salah | Pr Ag | Radiologie |
| 191 | DAMI Abdallah | Pr Ass | Médecine Légale |
| 192 | AZIZ Zakaria | Pr Ass | Stomatologie et chirurgie maxillo faciale |
| 193 | ELOUARDI Youssef | Pr Ag | Anesthésie-réanimation |

| | | | |
|-----|------------------------|--------|---|
| 194 | LAHLIMI Fatima Ezzahra | Pr Ag | Hématologie clinique |
| 195 | EL FAKIRI Karima | Pr Ass | Pédiatrie |
| 196 | NASSIH Houda | Pr Ag | Pédiatrie |
| 197 | LAHMINI Widad | Pr Ag | Pédiatrie |
| 198 | BENANTAR Lamia | Pr Ag | Neurochirurgie |
| 199 | EL FADLI Mohammed | Pr Ag | Oncologie médicale |
| 200 | AIT ERRAMI Adil | Pr Ag | Gastro-entérologie |
| 201 | CHETTATI Mariam | Pr Ag | Néphrologie |
| 202 | SAYAGH Sanae | Pr Ass | Hématologie |
| 203 | BOUTAKIOUTE Badr | Pr Ag | Radiologie |
| 204 | DOUIREK Fouzia | Pr Ass | Anesthésie-réanimation |
| 205 | EL HAKKOUNI Awatif | Pr Ass | Parasitologie mycologie |
| 206 | BELARBI Marouane | Pr Ass | Néphrologie |
| 207 | AMINE Abdellah | Pr Ass | Cardiologie |
| 208 | CHETOUI Abdelkhalek | Pr Ass | Cardiologie |
| 209 | WARDA Karima | Pr Ass | Microbiologie |
| 210 | EL AMIRI My Ahmed | Pr Ass | Chimie de Coordination bio-organique |
| 211 | CHAHBI Zakaria | Pr Ass | Maladies infectieuses |
| 212 | MEFTAH Azzelarab | Pr Ass | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| 213 | ROUKHSI Redouane | Pr Ass | Radiologie |
| 214 | EL GAMRANI Younes | Pr Ass | Gastro-entérologie |
| 215 | ARROB Adil | Pr Ass | Chirurgie réparatrice et plastique |
| 216 | SALLAHI Hicham | Pr Ass | Traumatologie-orthopédie |
| 217 | ACHKOUN Abdessalam | Pr Ass | Anatomie |
| 218 | DARFAOUI Mouna | Pr Ass | Radiothérapie |
| 219 | EL-QADIRY Raby | Pr Ass | Pédiatrie |

| | | | |
|-----|---------------------------|--------|---|
| 220 | ELJAMILI Mohammed | Pr Ass | Cardiologie |
| 221 | HAMRI Asma | Pr Ass | Chirurgie Générale |
| 222 | ELATIQUI Oumkeltoum | Pr Ass | Chirurgie réparatrice et plastique |
| 223 | BENZALIM Meriam | Pr Ass | Radiologie |
| 224 | ABOULMAKARIM Siham | Pr Ass | Biochimie |
| 225 | LAMRANI HANCHI Asmae | Pr Ass | Microbiologie–virologie |
| 226 | HAJHOUI Farouk | Pr Ass | Neurochirurgie |
| 227 | EL KHASSOUI Amine | Pr Ass | Chirurgie pédiatrique |
| 228 | SBAAI Mohammed | Pr Ass | Parasitologie–mycologie |
| 229 | FASSI Fihri Mohamed jawad | Pr Ass | Chirurgie générale |
| 230 | BENCHAFAI Ilias | Pr Ass | Oto–rhino–laryngologie |
| 231 | SLIOUI Badr | Pr Ass | Radiologie |
| 232 | EL JADI Hamza | Pr Ass | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| 233 | AZAMI Mohamed Amine | Pr Ass | Anatomie pathologique |
| 234 | YAHYAOUI Hicham | Pr Ass | Hématologie |
| 235 | ABALLA Najoua | Pr Ass | Chirurgie pédiatrique |
| 236 | MOUGUI Ahmed | Pr Ass | Rhumatologie |
| 237 | SAHRAOUI Houssam Eddine | Pr Ass | Anesthésie–réanimation |
| 238 | AABBASSI Bouchra | Pr Ass | Pédopsychiatrie |
| 239 | SBAI Asma | Pr Ass | Informatique |
| 240 | HAZIME Raja | Pr Ass | Immunologie |
| 241 | CHEGGOUR Mouna | Pr Ass | Biochimie |
| 242 | RHEZALI Manal | Pr Ass | Anesthésie–réanimation |
| 243 | ZOUITA Btissam | Pr Ass | Radiologie |
| 244 | MOULINE Souhail | Pr Ass | Microbiologie–virologie |
| 245 | AZIZI Mounia | Pr Ass | Néphrologie |

| | | | |
|-----|---------------------------|--------|---|
| 246 | BENYASS Youssef | Pr Ass | Traumato-orthopédie |
| 247 | BOUHAMIDI Ahmed | Pr Ass | Dermatologie |
| 248 | YANISSE Siham | Pr Ass | Pharmacie galénique |
| 249 | DOULHOUSNE Hassan | Pr Ass | Radiologie |
| 250 | KHALLIKANE Said | Pr Ass | Anesthésie-réanimation |
| 251 | BENAMEUR Yassir | Pr Ass | Médecine nucléaire |
| 252 | ZIRAOUI Oualid | Pr Ass | Chimie thérapeutique |
| 253 | IDALENE Malika | Pr Ass | Maladies infectieuses |
| 254 | LACHHAB Zineb | Pr Ass | Pharmacognosie |
| 255 | ABOUDOURIB Maryem | Pr Ass | Dermatologie |
| 256 | AHBALA Tariq | Pr Ass | Chirurgie générale |
| 257 | LALAOUI Abdessamad | Pr Ass | Pédiatrie |
| 258 | ESSAFTI Meryem | Pr Ass | Anesthésie-réanimation |
| 259 | RACHIDI Hind | Pr Ass | Anatomie pathologique |
| 260 | FIKRI Oussama | Pr Ass | Pneumo-phtisiologie |
| 261 | EL HAMDAR OUI Omar | Pr Ass | Toxicologie |
| 262 | EL HAJJAMI Ayoub | Pr Ass | Radiologie |
| 263 | BOUMEDIANE El Mehdi | Pr Ass | Traumato-orthopédie |
| 264 | RAFI Sana | Pr Ass | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| 265 | JEBRANE Ilham | Pr Ass | Pharmacologie |
| 266 | LAKHDAR Youssef | Pr Ass | Oto-rhino-laryngologie |
| 267 | LGHABI Majida | Pr Ass | Médecine du Travail |
| 268 | AIT LHAJ El Houssaine | Pr Ass | Ophtalmologie |
| 269 | RAMRAOUI Mohammed-Es-said | Pr Ass | Chirurgie générale |
| 270 | EL MOUHAFID Faisal | Pr Ass | Chirurgie générale |

LISTE ARRETEE LE 06/09/2023



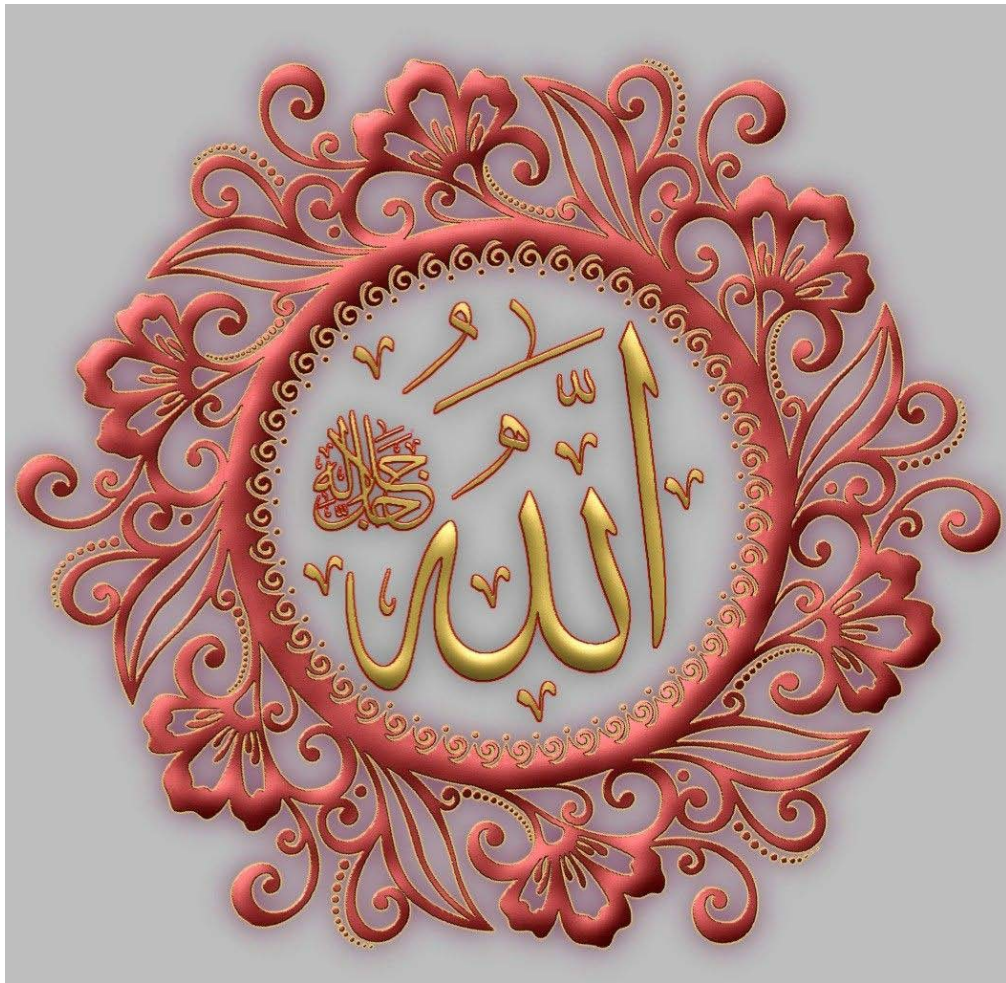
DÉDICACES





Je dédie cette thèse ...





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

A ma très chère maman Latífa BENNOUNA :

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que sa fille suive le bon chemin dans sa vie et ses études.

Tu étais toujours là à mes côtés pour me reconforter, essuyer mes larmes, soulager mes peines et partager mes joies.

Si j'en suis là aujourd'hui, c'est surtout grâce à toi. J'espère avoir répondu aux espoirs que tu as fondé en moi.

Tu es et resteras à jamais, le soleil qui illumine ma vie. Sans toi, je ne suis qu'un corps sans âme.

Je te dédie à mon tour cette thèse qui concrétise ton rêve le plus cher et qui n'est que le fruit de tes conseils, tes sacrifices et de tes encouragements.

Je te souhaite une longue vie plus paisible, plus gratifiante que tu mérites pleinement.

J'espère ne plus jamais te voir triste, fatiguée, éteinte. Cela me fait de la peine, énormément.

J'espère que j'ai été la fille que tu as toujours souhaité .

A mon très cher Papa Abdelaziz HADOU :

Mon chère père , tu as tout fait pour ma réussite, de part ton amour inconditionnel, ton soutien permanent, ton dévouement et tous les sacrifices consentis.

Tu es La droiture, tu es La générosité, tu es l'Homme à qui je dois absolument tout. J'espère être à la hauteur de l'éducation que tu m'as inculquée et ne jamais te décevoir. Les valeurs d'honnêteté, d'intégrité et de dépassement de soi que tu n'as eu de cesse à défendre trouveront toujours écho dans mon âme et esprit.

Je ne pourrais jamais te remercier assez pour ton assistance et ta présence dans ma vie et surtout pour m'avoir donnée la force de préserver et de continuer à aller vers l'avant dans les moments difficiles.

Que tu puisses recevoir à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.

A mon adorable sœur Lamya HADOU , et très chers frères Nassim et Karim HADOU :

Pour l'affection qui nous lie, pour l'intérêt que vous portez à ma vie ,votre compréhension et vos encouragements.

Veillez trouver dans ce travail, le témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux.

*Que Dieu puissant, vous accorde longue vie, prospérité et bonheur
Cette humble dédicace ne saurait exprimer mon grand respect et ma
profonde estime.*

Avec tout mon respect et mon amour.

A mes petits neveux Ryan , Miral et Ghali :

Vous êtes plus que des neveux, mais mes petits enfants.

Vous êtes ce que la vie offre de meilleur.

Merci pour la joie que vous me procurez.

Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et des liens de sang qui nous unissent.

Je vous souhaite un avenir florissant et une vie pleine de bonheur et de prospérité.

A mes meilleures amies Samia KABBAL et Nouha HOUARI :

Ou plutôt à mes sœurs, En témoignage de nos moments de liesse, de fraternité et d'amour et des épreuves difficiles qu'on a pu surmonter et de tout ce qu'on a partagé ensemble.

Votre soutien moral et votre compréhension ont toujours été présents aux moments les plus difficiles.

J'ai trouvé en vous le refuge de mes chagrins et mes secrets. Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de réussite et de bonheur, autant dans votre vie professionnelle que privée.

Je vous aime

Aux cadeaux que mon parcours en médecine m'a offert Siham SBIHI ,Oumaïma BOURHIT, Nouhaïla BOURHIT, Safaa CHAABANE, Aya AJJEDIG, Româissa KADRAOUI , Soukaina EL HAROUNI :

En souvenir des moments merveilleux que nous avons passé et aux liens solides qui nous unissent. Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements, votre aide.

Nos fous-rires et notre bonne humeur ont su faire face à toutes les épreuves imposées par notre chemin et pour cela, merci.

Avec vous, j'ai eu mes plus longues discussions, vous avez su partager mes intérêts, mes soucis et toutes mes réflexions.

Je vous souhaite le meilleur dans la vie.

Que Dieu vous procure bonheur, santé et réussite et que cette amitié dure le temps d'une vie, pour le meilleur et pour le pire.

Je prie Dieu pour que notre amitié et fraternité soient éternelles .

A Intissar KIAL ,

A Une amitié récente mais forte ,

Notre amitié était comme une évidence, c'est à se demander pourquoi on a mis si longtemps à se rencontrer.

Avec ta douceur, ta sincérité et ton honnêteté, tu as pu entrer dans mon petit monde et y occuper une place particulière, une place que personne d'autre ne pourra atteindre facilement.

Merci pour ton temps, pour tes conseils, pour tes encouragements et ton soutien .

je te souhaite beaucoup de réussite et de bonheur, autant dans ta vie professionnelle que privée. Je prie Dieu pour que notre amitié dure .

*A mes très chères Imane KATIF, Jihane HAMDANE, Asmaa AMARAI,
A peine 2 ans depuis notre première rencontre, pourtant j'ai l'impression
de vous avoir toujours connu ,*

*A la mémoire de tous les moments de bonheur et de fou rires qu'on a partagé.
A la mémoire de toutes les folies qu'on a faites. En souvenir des moments
difficiles qu'on a pu surmonter . Merci de m'avoir aider à avancer .
Que Dieu vous protège et vous procure bonheur et bonne santé et que
notre amitié reste à jamais.*

*Aux combattants de la 19ème promotion des internes : Saloua HAZMIRI
,Salma NAFIDI, Rim almaggoussi , Nidae MIMOUNI, Yasmîna
YASSINE, Hajar BOUMEHDI, Latifa OUMAIOUF, Noussaïba
MALHABI, Zineb MERNISSI, Selma OUAZZANI, Sahar ROCHD, Najat
BOUHDOUD, Nouhaïla MOUSTAHFID, Soumaya JAMIL , Assala
CHERKI, Mariam OUAZIZ, Asmae FATHI, Ilafe ELMACHI, Ichtyak
AMOU, Mohamed HASSANI , Ayoub EL ATTAR ...*

*A tous les moments qu'on a passé ensemble, à tous nos souvenirs ! Je vous
souhaite à tous longue vie pleine de bonheur et de prospérité. Je vous
dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.
Merci pour tous les moments formidables qu'on a partagés*

*A toute l'équipe d'ORL militaire : Merci d'avoir rendu mes 6 mois avec
vous fructueux et instructifs. Vous êtes un exemple de générosité, de
persévérance, et d'excellence .*

*A tous mes enseignants, amis et collègues de l'équipe de biologie médicale
,et toute l'équipe du service de microbiologie :
En témoignage de mes profonds respects*



REMERCIEMENTS



*A notre Maître et Président de thèse :
Madame le professeur IDRISSE SLITINE Nadia
Professeur de néonatalogie au CHU Mohammed VI de Marrakech
Nous sommes très honorés de vous avoir comme président du jury de
notre thèse.*

*Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles
vous avez bien voulu diriger ce travail.*

*Nous vous remercions pour le temps que vous passez au service des
étudiants, pour leur apporter une formation de qualité et leur
transmettre comment la médecine est une discipline noble et
passionnante.*

*Veillez, cher Maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de
notre haute considération, de notre sincère reconnaissance et de notre
profond respect.*

*A notre maître et Rapporteur de thèse
Madame le professeur SORAA Nabila ,
Professeur et chef de service de microbiologie au CHU Mohammed VI de
Marrakech*

*Il m'est impossible de dire en quelques mots ce que je vous dois.
Par votre rigueur, votre dynamisme et votre passion dans l'exercice de
votre métier, vous avez su me communiquer le désir d'offrir le meilleur
de moi-même. Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de me
confier la responsabilité de ce travail. Je vous en remercie profondément.*

*Je vous suis très reconnaissante pour tous vos efforts , pour toutes ces
informations si précieuses, gratuitement livrées, ainsi que pour vos
encouragements inlassables, vos conseils judicieux, et vos remarques hors-
païres.*

*Vos qualités humaines exemplaires, votre compétence et votre
dévouement sont pour moi un exemple à suivre dans l'exercice de la
profession médicale. Le passage dans votre service est une source
d'apprentissage inépuisable.*

*J'espère avoir été à la hauteur de votre confiance et de vos attentes.
Veillez trouver ici, cher maître, le témoignage de ma vive gratitude, de
mes sentiments les plus distingués et de
ma plus haute considération.*

Mille MERCI pour ce que vous êtes Professeur !

A Notre Maître et juge de thèse :

Monsieur le professeur RADA Noureddine

Professeur de Pédiatrie au CHU Mohammed VI de Marrakech

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de faire partie de notre jury. Nous vous remercions de votre enseignement et nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail.

Nous avons bénéficié, au cours de nos études, de votre enseignement clair et précis. Votre gentillesse, vos qualités humaines, votre modestie et votre compétence.

Veillez trouver ici, Professeur, l'expression de nos sincères remerciements

A Notre Maître et juge de thèse :

Madame le professeur BENNAOUI Fatíha

Professeur de néonatalogie au CHU Mohammed VI de Marrakech

C'est un réel honneur que vous avez accepté très spontanément de juger notre travail de thèse, qui fut réalisé en collaboration avec votre service .

Votre compétence professionnelle incontestable ainsi que votre sens du devoir et vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous.

Nous vous remercions de votre enseignement et de l'intérêt que vous avez porté à ce travail. Veillez trouver ici, Professeur, l'expression de notre profond respect .



FIGURES & TABLEAUX

The image features a central title 'FIGURES & TABLEAUX' in a black, italicized serif font. The title is framed by two symmetrical, ornate decorative flourishes. Each flourish consists of a horizontal line with arrowheads at both ends, topped and bottomed by intricate scrollwork, acanthus leaves, and floral motifs. The entire composition is centered on a plain white background.

Liste des figures

- Figure 1** : Bactec®chez Becton–Dickinson utilisé
- Figure 2** : MALDI–TOF automate d’identification utilisé au laboratoire de microbiologie du CHU de Marrakech
- Figure 3** : Phoenix M50 utilisé au laboratoire de microbiologie du CHU de Marrakech
- Figure 5** : Matériel utilisé pour la réalisation d’un test CARBA
- Figure 6** : Résultat positif du test CARBA à OXA–48 3min après la réalisation du test
- Figure 7** : Appareil FilmArray utilisé au laboratoire de microbiologie du CHU de Marrakech
- Figure 8** : Principe de la technique de séquençage MLST.
- Figure 9** : Prévalence générale des BMR dans les bactériémies néonatales.
- Figure 10** : Place des EB R C3G au sein des BMR.
- Figure 11** : Place des EB SDC au sein des EB R C3G.
- Figure 12** : Fréquence des EB SDC au sein des Entérobactéries isolées.
- Figure 13** : Répartition globale des EB SDC isolées selon les espèces bactériennes .
- Figure 14** : Répartition des bactériémies néonatales à EB SDC selon le sexe
- Figure 15** : Répartition des bactériémies néonatales à EB SDC selon l’âge.
- Figure 16** : Répartition des souches EB SDC selon le diagnostic d’hospitalisation
- Figure 17** : Différentes molécules administrées en antibiothérapie probabiliste.
- Figure 18** : Molécules utilisées pour ajustement thérapeutique
- Figure 19** : Durée de l’antibiothérapie
- Figure 20** : Evolution clinique des bactériémies néonatales à EB SDC
- Figure 21** : Profil de résistance des Entérobactéries aux carbapénèmes
- Figure 22** : Profil de la résistance des EB SDC aux antibiotiques
- Figure 23** : Profil de résistance des EB SDC aux ATB selon l’espèce bactérienne .
- Figure 24** : Répartition des carbapénèmases produites par les souches de K.P analysées en 2019 (n=36)
- Figure 25** : Clones bactériens associés aux souches de K. pneumoniae analysées

- Figure 26** : Répartition des carbapénèmases produites par les souches d'E. cloacae analysées en 2019 (n=19)
- Figure 27** : Clones bactériens associés aux souches d'E. cloacae analysées 41
- Figure 28** : Répartition des carbapénèmases produites par les souches de K.P analysées en 2020 (n=21)
- Figure 29** : Répartition des carbapénèmases produites par les souches d'E.C analysées en 2020 (n=5)
- Figure 30** : Répartition des carbapénèmases produites par les souches de K.P et K.O analysées en 2021 (KP n=15 ; K.O n=4)
- Figure 31** : Evolution des EB SDC au sein des bactériémies néonatales selon les années d'étude
- Figure 32** : Bacilles à Gram négatif observés au microscope optique (Gx100)
- Figure 33** : Structure et aspect microscopique des Enterobacteriaceae
- Figure 35** : Coloration de gram Escherichia coli
- Figure 34** : Aspect microscopique d'Escherichia coli sous microscope électronique
- Figure 36** : Aspect des cultures de différentes espèces d'Entérobactéries identifiées au laboratoire de microbiologie du CHU de Marrakech: A : E .coli sur gélose chromogène / B : K.P sur gélose MH / C : KES sur gélose BLSE / D : KES sur gélose chromogène / E : KP sur gélose MH / F : Enterobacter cloacae sur GS / G : 2 types d'E.coli sur gélose MAC / H :E .coli sur gélose MAC / I : KES sur gélose MAC.
- Figure 37** : Localisation des antigènes O, H et K sur la paroi des entérobactéries
- Figure 38** : Recommandations Eucast 2021
- Figure 39** : Structure chimique pénicilline-carbapénème
- Figure 40** : Structure chimique des 4 molécules carbapénèmes
- Figure 41** : Evolution de la résistance aux carbapénèmes des souches d'E.coli et K.P entre 2008 et 2018 selon l'ECDC
- Figure 42** :Technique de lavage des mains
- Figure 43** : Evolution de la consommation des ATB entre 2015 et 2020 au CHUGA

Liste des tableaux

- Tableau I** : Critères d'inclusion
- Tableau II** : Différents antibiotiques testés pour l'antibiogramme d'une Entérobactérie
- Tableau III** : Répartition des hémocultures positives.
- Tableau IV** : Fréquence des EB SDC au sein des Entérobactéries isolées.
- Tableau V** : Répartition des EB SDC selon l'espèce bactérienne.
- Tableau VI** : Répartition des bactériémies néonatales à EB SDC selon l'âge
- Tableau VII** : Caractères d'identification des genres
- Tableau VIII** : Différents groupes des Entérobactéries selon leur résistance naturelle 51
- Tableau IX** : Activité des carbapénèmes sur les bactéries à gram négatif
- Tableau X** : Activité des carbapénèmes sur les bactéries à gram positif
- Tableau XI** : Propriétés pharmacocinétiques des carbapénèmes chez le volontaire sain [34]
- Tableau XII** : Comparaison de la prévalence des bactériémies néonatales confirmées par hémoculture positive
- Tableau XIII** : Comparaison de du pourcentage des EB SDC au sein des BMR impliquées dans les bactériémies néonatales
- Tableau XIV** : Comparaison de la répartition des EB SDC selon le germe isolé
- Tableau XV** : Comparaison de la répartition des EB SDC selon le sexe
- Tableau XVI** : Comparaison de la répartition des EB SDC selon l'âge
- Tableau XVII** : Comparaison de l'évolution clinique chez les nouveaux nés atteints de bactériémies a EBSDC
- Tableau XVIII** : Comparaison des taux de résistance aux EB SDC



ABBREVIATIONS



Liste des abréviations

| | |
|-----------------|---|
| BMR | : Bactéries multi-résistantes. |
| EPC | : Entérobactéries productrices de carbapénèmases. |
| EB SDC | : Entérobactéries de sensibilité diminuée aux carbapénèmes. |
| EB R C3G | : Entérobactéries résistantes aux céphalosporines de 3 ^{ème} génération. |
| BLSE | : Bactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi. |
| CHN | : Céphalosporinases de haut niveau. |
| SARM | : Staphylocoque aureus résistant à la méticilline. |
| CBP | : Carbapénèmes. |
| BGN | : Bacille gram négatif . |
| E.COLI | : Esherichia coli. |
| K.P | : Klebseilla pneumoniae. |
| K.O | : Klebsiella oxytoca. |
| E.K | : Enterobacter cloacae. |
| PAMR | : Pseumononas aeruginosa multi-résistant. |
| ABMR | : Acinetobacter baumannii multi-résistant. |
| CHU | : Centre hospitalier universitaire. |
| PCH | : Précautions complémentaires d'hygiène. |
| ATB | : Antibiotique. |
| CMI | : Concentration minimale inhibitrice. |
| PCR | : Polymerase chain reaction. |
| KPC | : Klebsiella pneumoniae productrice de carbapénémase. |
| OXA | : Oxacillinases. |
| VIM | : Veronaintegron métallo-lactamase . |
| NDM | : New Delhi métallo-lactamase. |
| IMP | : Imipenèmase. |
| ETP | : Ertapenème. |
| MRP | : Meropenème. |
| C3G | : Céphalosporines de 3 ^{eme} génération. |
| C2G | : Céphalosporines de 2 ^{eme} génération |
| AMX | : Amoxicilline. |
| AMC | : Amoxicilline acide clavulanique . |
| TIG | : Tigécycline. |
| PTZ | : Pipéracillin-Tazobactam. |
| TIC | : Ticarcilline. |
| AK | : Amikacine. |

| | |
|--------------|---|
| GN | : Gentamicine. |
| CT | : Colistine. |
| SXT | : Triméthoprime–sulfaméthoxazole. |
| CAZ | : Céfotazidime. |
| FEP | : Céfépime. |
| FOX | : Cefoxitine. |
| KES | : klebsiella–enterobacter–serratia. |
| MAC | : Macconkey. |
| GS | : Gélose au sang. |
| MH | : Muller–hinton . |
| DRNN | : Détresse respiratoire néonatale . |
| APN | : Asphyxie périnatale. |
| IMF | : Infection materno–fœtale. |
| AMM | : Autorisation de mise sur marché. |
| PLP | : Protéines de liaison aux pénicillines. |
| MLST | : Multilocus sequencing typing. |
| ECDC | : Centre européen de prévention et de contrôle des maladies |
| SPILF | : Société de pathologie infectieuse de langue française. |
| HAS | : Haute autorité de santé. |
| EOS | : Early–onset sepsis. |
| LOS | : Late–onset sepsis. |
| USIN | : Unité de soins intensifs néonatale . |



PLAN



| | |
|---|-----------|
| INTRODUCTION | 1 |
| MATERIELS ET METHODES | 4 |
| I. Matériel | 5 |
| 1. Lieu d'étude | 5 |
| 2. Période d'étude | 5 |
| 3. Type d'étude | 5 |
| 4. Nature des prélèvements étudiés | 5 |
| 5. Service originaire des souches | 5 |
| 6. Critères d'inclusion..... | 6 |
| 7. Critères d'exclusion | 6 |
| II. Méthodes | 6 |
| 1. Modalités de recueil des données | 6 |
| 2. Démarche diagnostique | 7 |
| 3. Méthode de détection des Entérobactéries productrices de carbapénèmases | 10 |
| III. Saisie et analyse des données | 14 |
| RESULTATS | 15 |
| I. Epidémiologie des bactériémies néonatales à Entérobactéries de sensibilité diminuée aux carbapénèmes | 16 |
| 1. Prévalence des bactériémies néonatales confirmées par une hémoculture positive..... | 16 |
| 2. Prévalence générale des bactéries multi-résistantes (BMR) isolées dans les bactériémies néonatales | 16 |
| 3. Place des EB SDC au sein des BMR impliquées dans les bactériémies néonatales..... | 17 |
| 4. Fréquence d'isolement des EB SDC au sein des Entérobactéries isolées | 18 |
| 5. Répartition globale des EB SDC isolées selon les espèces bactériennes | 19 |
| 6. Répartition des bactériémies néonatales à EB SDC selon le sexe..... | 21 |
| 7. Répartition des bactériémies néonatales à EB SDC selon l'âge | 21 |
| 8. Répartition des bactériémies néonatales à EB SDC selon le diagnostique d'hospitalisation | 22 |
| 9. Antibiothérapie probabiliste | 23 |
| 10. Prise en charge thérapeutique après documentation de l'infection..... | 23 |
| 11. Durée d'antibiothérapie | 24 |
| 12. Evolution clinique des nouveaux nés présentant une bactériémie à EB SDC | 25 |
| II. Profil de la résistance des EB SDC aux antibiotiques | 25 |
| 1. Profil de la résistance des Entérobactéries aux carbapénèmes | 25 |
| 2. Profil de la résistance des EB SDC aux antibiotiques | 26 |
| 3. Profil de la résistance des EB SDC aux ATB selon l'espèce bactérienne | 27 |
| III. Caractérisation moléculaire des souches productrices de carbapénèmases impliquées dans des bactériémies néonatales | 28 |
| 1. Répartition des gènes de résistance aux carbapénèmes selon les souches isolées de l'année 2019 | 28 |
| 2. Répartition des gènes de résistance aux carbapénèmes selon les souches isolées de l'année 2020 | 31 |

| | |
|---|-----------|
| 3. Répartition des gènes de résistance aux carbapénèmes selon les souches isolées de l'année 2021 | 33 |
| IV. Evolution de la répartition des souches des EB SDC selon les années d'études | 33 |
| DISCUSSION | 35 |
| I. Rappel | 36 |
| 1. Les bactériémies néonatales | 36 |
| 2. Les Entérobactéries | 38 |
| 3. les carbapénèmes | 48 |
| II. Discussion des résultats | 53 |
| 1. Epidémiologie des bactériémies néonatales à Entérobactéries de sensibilité diminuée aux carbapénèmes..... | 53 |
| 2. Place des EB SDC au sein des BMR impliquées dans les bactériémies néonatales..... | 55 |
| 3. Profil de résistances des EB SDC aux antibiotiques | 59 |
| 4. Caractérisation moléculaire des souches productrices de carbapénémases impliquées dans des bactériémies néonatales | 61 |
| 5. Evolution de la répartition des souches des EB SDC selon les années d'études | 63 |
| III. Prévention et contrôle de la transmission des Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes | 65 |
| 1. Règles générales..... | 65 |
| 2. Règles de prévention en milieu de réanimation néonatale | 66 |
| IV. Recommandations de bon usage des carbapénèmes | 67 |
| V. Rôle du laboratoire de microbiologie | 73 |
| CONCLUSION | 74 |
| RESUMES | 76 |
| BIBLIOGRAPHIE | 81 |



INTRODUCTION



Les infections à bactéries multi-résistantes (BMR) constituent un problème majeur de santé publique partout dans le monde . Ces infections sont particulièrement graves en unité de néonatalogie vue la fragilité du terrain (prématurité, faible poids de naissance) et la multiplicité des actes invasifs [1].

Une étude internationale récente de BARNARDS a signalé que le taux de mortalité néonatal annuel associé à la bactériémie est potentiellement attribuable à la résistance aux antimicrobiens [2]. La guerre contre les bactéries multi résistantes en milieu néonatal demeure alors un défi et une préoccupation mondiale.

Bien que l'attention sur la résistance aux antibiotiques et le développement de médicaments se sont concentrés ces dernières années sur les cocci à Gram positif, tels que *Staphylococcus aureus* et *Enterococcus* ; les bacilles gram-négatifs, en particulier les *Enterobacteriaceae*, ont commencé à occuper le devant de la scène clinique, car la résistance à large spectre au sein de cette famille d'organismes a atteint des niveaux critiques[3]. Notamment pour les bêtalactamines, pilier de l'antibiothérapie des infections à Entérobactéries .

Certaines Entérobactéries potentiellement très pathogènes, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* ou *aerogenes*, sont devenues résistantes à l'ensemble des molécules de cette classe, y compris les carbapénèmes.[4], [5].

Les carbapénèmes constituent souvent le traitement de dernier recours des infections associées à des germes multi-résistants producteurs de B-lactamases à spectre étendu en milieu de réanimation néonatale[6]. Cependant, les Entérobactéries ont développé des mécanismes de résistances à l'encontre de cette classe puissante d'antibiotiques, notamment par la production de carbapénèmases. L'acquisition de ces gènes de résistances s'effectue par l'intermédiaire de véhicules génétiques, tels que les intégrons, les transposons et les séquences d'insertions. Ces structures sont mobilisables et diffusent entre espèces par l'intermédiaire de plasmides .[7]

En effet, les Entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC) sont souvent résistantes à d'autres familles d'antibiotiques, engendrant une multi-résistance des souches et des options thérapeutiques limitées, voire des impasses thérapeutiques [8]. Ainsi, une infection

à EPC est un facteur de risque d'échec thérapeutique car les bêta-lactamines sont les antibiotiques les plus prescrits et la mise en place retardée d'un traitement efficace impacte l'amélioration clinique [4]. Du fait de l'important pouvoir de dissémination des souches productrices de carbapénèmases et des options thérapeutiques restreintes pour le traitement des infections à EPC, la détection rapide et efficace des EPC est devenue un point majeur [9].

Dans ce contexte, nous avons souhaité évaluer la proportion de la résistance aux carbapénèmes et celle des carbapénèmases parmi les Entérobactéries isolées au sein du service de réanimation néonatale du CHU Mohammed VI de Marrakech pendant une période de 3 ans allant de Janvier 2019 à Décembre 2021.

Au sein de cette population, nous avons réalisé un état des lieux de la résistance aux carbapénèmes des Entérobactéries impliquées dans les bactériémies néonatales , ainsi nous avons soulevé l'intérêt de l'identification rapide des souches productrices de carbapénèmases.

L'objectif général de cette étude est d'identifier le profil épidémiologique des Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes isolés en milieu de réanimation néonatale au CHU Mohammed VI de Marrakech et de suivre leur évolution entre 2019 et 2021.

Les objectifs spécifiques durant cette période sont comme suit :

- ✓ Evaluer le niveau de résistance aux différents antibiotiques chez les différentes souches d'Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes isolées .
- ✓ Identifier les carbapénèmases isolées chez les Entérobactéries .
- ✓ Surveiller l'évolution des Entérobactéries de sensibilité diminuée aux carbapénèmes (EB SDC) isolées durant cette période .
- ✓ Proposer les précautions standards et les précautions complémentaires d'hygiène (PCH) requises afin de limiter la transmission croisée des EPC aux autres patients et le risque de diffusion épidémique .



*MATÉRIELS
ET
MÉTODES*



I. Matériel :

1. Lieu d'étude:

Notre étude a été menée au sein du laboratoire de microbiologie du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech.

2. Période d'étude :

L'étude a été conduite sur une période de 3 ans du 1er Janvier 2019 au 31 Décembre 2021.

3. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective. Les données ont été recueillies à partir de la base de données du service de microbiologie et des dossiers d'hospitalisation des nouveaux nés du CHU Mohammed VI de Marrakech.

4. Nature des prélèvements étudiés :

Les souches ont été isolées exclusivement à partir des hémocultures des nouveau-nés hospitalisés en milieu de réanimation .

5. Service originaire des souches :

Les prélèvements ont été adressés par le service de réanimation néonatale du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech.

6. Critères d'inclusion:

- Patient : tout nouveau-né hospitalisé en réanimation néonatale
- Prélèvement : hémoculture
- Souche : toute souche d'Entérobactérie présentant une résistance aux carbapénèmes

L'étude a porté sur toutes les bactériémies néonatales confirmées par une hémoculture positive traitées au niveau du laboratoire de microbiologie .

Le tableau suivant regroupe l'ensemble des critères d'inclusion retenus pour ce travail :

Tableau I : Critères d'inclusion

| Les paramètres | Critères d'inclusion |
|----------------------------|--|
| Age du patient | Nouveaux-nés |
| Services d'hospitalisation | Reanimation néonatale |
| Type de prélèvement | Hémocultures |
| Germes isolés | Entérobactéries de sensibilité diminuée aux carbapénèmes |
| Date du prélèvement | Du 01/01/2019 jusqu'au 31/12/2021 |

7. Critères d'exclusion :

- ✓ Autres prélèvements bactériologiques.
- ✓ Souches redondantes.

II. Méthodes :

1. Modalités de recueil des données :

Le recueil des données a été fait à partir de la base de données du service de microbiologie et des données cliniques , informatisées sur le système HOSIX , des nouveaux nés hospitalisés au service de réanimation néonatale du CHU Mohammed VI de Marrakech.

Les données ont été recueillies sur une fiche d'exploitation comportant les données suivantes:

- ✓ Identité du patient
- ✓ Sexe
- ✓ Age
- ✓ Date de prélèvement
- ✓ Nature du prélèvement
- ✓ Diagnostique d'hospitalisation
- ✓ Espèces d'Entérobactéries isolées
- ✓ ATB probabiliste
- ✓ Ajustement thérapeutique
- ✓ Durée du traitement
- ✓ Evolution
- ✓ Profil de résistance aux antibiotiques

2. Démarche diagnostique :

- Au service de Microbiologie du CHU de Marrakech, nous disposons d'un automate d'incubation des hémocultures automatisé « Bactec®chez Becton–Dickinson ».

Le principe général de détection de la croissance microbienne repose sur une mesure indirecte du dioxyde de carbone (CO₂) dégagé par les bactéries par fluorimétrie .

Une alarme visuelle et/ou sonore avertit de tout résultat positif :

Si des microorganismes sont présents dans l'échantillon testé, ils se multiplient en métabolisant les substrats du



Figure 1 : Bactec®chez Becton–Dickinson utilisé au laboratoire de microbiologie du CHU de Marrakech

bouillon de culture et produisent du CO₂. Le système Bactec utilise aussi un sensor couplé à une membrane semi-perméable. Le CO₂ généré par la croissance microbienne entraîne la réduction d'un sel de ruthénium inclus dans le sensor qui émet alors une fluorescence mesurée par une photodiode toutes les 10 min.

L'incubation des flacons d'hémoculture a été faite sur ce système automatisé pendant 5 jours, si aucune croissance bactérienne n'est détectée au delà de 5 jours l'hémoculture est rendue négative.

- Devant une hémoculture positive sur le Bactec on a réalisé :

2.1. Un examen direct :

- Etat frais : voir la morphologie et la mobilité des bactéries.
- Coloration au Gram : morphologie, Gram et disposition des bactéries.
- Autres colorations : Bleu de méthylène, Acridine orange... selon les germes.

2.2. Un ensemencement des flacons :

- Gélose au sang Colombia : pendant 48h, en aérobie.
- Gélose Chocolat Polyvitex : pendant 48h en anaérobie.

Milieux spécifiques : En fonction de l'examen direct initial :

- Cocci à gram positif (C+) en amas → ensemencer sur un milieu pour l'isolement des staphylocoques (Chapman)
- C+ en chaînette → milieu favorisant la croissance des streptocoques (CNA)
- Bacille à gram négatif → milieu sélectif chromogène pour détecter les isolats résistants aux C3G (BLSE)

2.3. Une identification et antibiogramme :

- L'identification a été basée sur les caractères morphologiques, culturels et biochimiques par méthode manuelle ou automatisée ou par Spectrométrie de

masse . La technique matrix assisted laser desorption ionisation–time of flight (MALDI–TOF), qui utilise l'analyse des protéines bactériennes par spectrométrie de masse pour l'identification rapide d'espèce à partir de colonies, de culture en bouillon ou même de prélèvement,

- Un antibiogramme manuel ou par méthode automatisée de type PHOENIX a été réalisé après identification . Le Phoenix® est l'automate d'analyse utilisé en routine au laboratoire de microbiologie du CHU de Marrakech , il permet l'identification du germe et l'établissement de l'antibiogramme par la détermination des CMI sur milieu liquide pour une large gamme d'antibiotiques.
- Le choix des antibiotiques et les critères de lecture et d'interprétation sont ceux du comité de l'antibiogramme de l'association française et européenne de microbiologie (CASFM /EUCAST 2021).



Figure 2 : MALDI–TOF automate d'identification utilisé au laboratoire de microbiologie du CHU de Marrakech

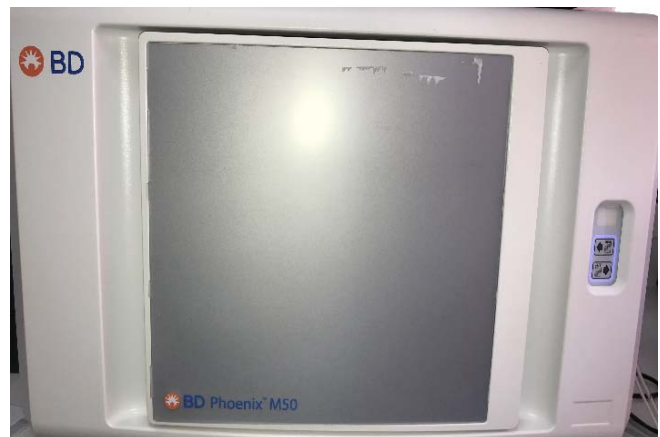
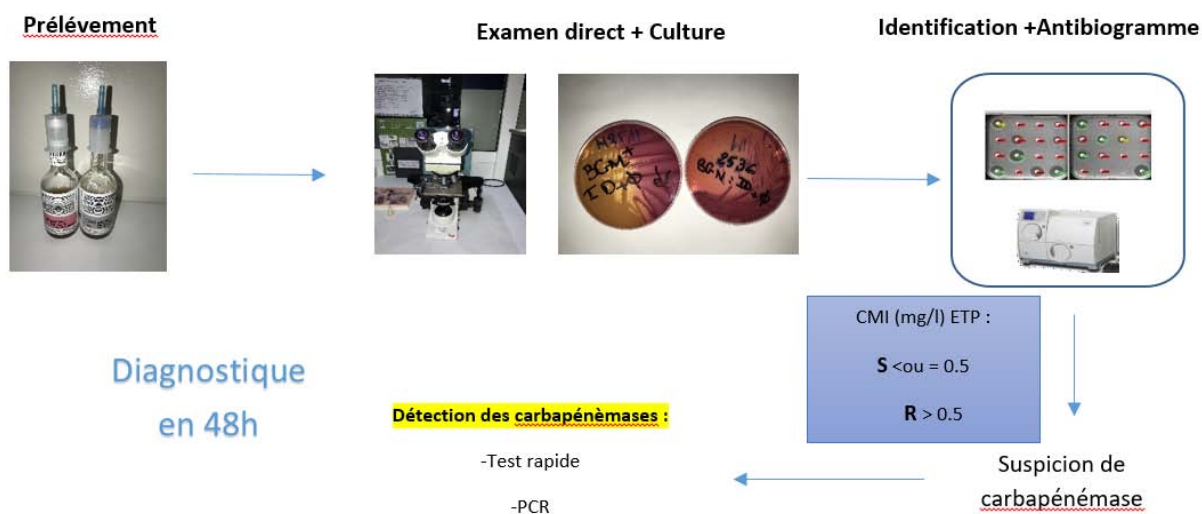


Figure 3 : Phoenix M50 utilisé au laboratoire de microbiologie du CHU de Marrakech

Tableau II : Différents antibiotiques testés pour l'antibiogramme d'une Entérobactérie

| | | |
|----------------|------------------------------|--|
| Bêtalactamines | Pénicillines | Amoxicilline (AMX) Amoxicilline acide clavulanique (AMC) Ticarilline (TIC) Pipéracilline (PIP) |
| | Carbapénèmes | Imipénème (IMP) /Meropénème Ertapénème (ERT) |
| | Inhibiteurs de bêtalactamase | Amoxicilline-Acide clavulanique(AMC) Pipéracilline-Tazobactam (TZP) |
| | Céphalosporines | Céfoxitine(C2G) FOX Ceftriaxone (C3G) CRO Céfotaxime(C3G) CTX Céftazidine(CAZ) Cefipime (FEP) |
| Aminosides | | Gentamicine (GN) Amikacine (AK) |
| Quinolones | | Ciprofloxacine (Cip) Acide nalidixique (AN) |
| AUTRES | | Triméthoprime-Sulfaméthoxazole(Sxt) Tigecycline (TIG) Colistine (CT) |

3. Méthode de détection des Entérobactéries productrices de carbapénémases :



La caractérisation moléculaire des Entérobactéries productrices de carbapénémase au niveau du laboratoire de bactériologie du CHU Mohamed VI de Marrakech s'est basée sur les

caractères morphologiques, culturels, biochimiques et antigéniques conventionnels utilisant différentes techniques de dépistage des carbapénèmases :

- ✓ Séquençage pour certaines souches de l'année 2019 au sein du laboratoire de microbiologie de l'hôpital de Kremlin-Bicêtre à Paris.
- ✓ PCR pour certaines souches de l'année 2020 au sein du laboratoire de microbiologie du CHU Mohamed VI de Marrakech.
- ✓ Test rapide pour les souches de l'année 2021 au sein du laboratoire de microbiologie du CHU Mohamed VI de Marrakech.

3.1. Détection immunochromatographique (NG -test CARBA) :

NG-Test CARBA 5 est un test immunochromatographique multiplex rapide et visuel in vitro pour la détection qualitative et la différenciation de cinq carbapénèmases courantes (KPC, OXA-48-like, VIM, IMP et NDM) à partir de colonies bactériennes pures résistantes aux carbapénèmes .



Figure 4 : Matériel utilisé pour la réalisation d'un test CARBA

- Le tampon d'extraction liquide est utilisé comme solution de lyse cellulaire lorsqu'il est mélangé avec des colonies. Les anticorps monoclonaux qui reconnaissent individuellement chacune des cinq carbapénèmases sont immobilisés sur une membrane de nitrocellulose. Des anticorps monoclonaux libres sont présents dans le tampon d'échantillon et marqués avec de l'or colloïdal.
- Lors de l'ajout de colonies mélangées à un tampon d'extraction au tampon d'échantillonnage, l'action capillaire de la nitrocellulose aspire l'échantillon à travers les anticorps mobiles et les anticorps immobiles sur la bandelette réactive. Les anticorps de contrôle immobilisés capturent tous les anticorps mobiles qui traversent le tampon d'échantillon et la nitrocellulose sans se lier à d'autres lignes de test. Un résultat positif se produit lorsqu'une ligne rouge apparaît sur la région témoin (C) et qu'une ou

plusieurs lignes apparaissent dans les régions d'essai (K, O, V, I ou N) et indique que l'échantillon contient une ou plusieurs carbapénèmases. Un résultat négatif se produit lorsque seule la ligne de contrôle est observée et indique que l'échantillon ne contient aucune des 5 carbapénèmases. Si la ligne de contrôle n'apparaît pas, le résultat du test n'est pas valide.



Figure 5 : Résultat positif du test CARBA à OXA-48 3min après la réalisation du test

3.2. Méthodes moléculaires :

a. Amplification en chaîne par polymérase (PCR) :

FilmArray effectue l'extraction, l'amplification et la détection des différents agents pathogènes dans un système fermé avec identification des gènes de résistances spécifiques aux carbapénèmes type KPC/OXA-48/NDM-1/VIM.



Figure 6 : Appareil FilmArray utilisé au laboratoire de microbiologie du CHU de Marrakech

b. Séquençage :

Les méthodes de séquençage haut-débit de l'ADN permettent la détermination de la séquence d'acides nucléiques de millions de gènes. Actuellement ces méthodes permettent la détermination du génome entier en quelques heures à quelques jours, au lieu de plusieurs mois auparavant . Cette technologie, dont le principe et la méthode ne seront pas détaillés ici, peut identifier des gènes de résistance, pouvant aider au développement d'outils diagnostiques mais pouvant également aider au diagnostic clinique. Des mutations à l'origine de résistance pourraient être identifiées grâce à cette technologie. Cependant, les techniques de séquençage sont actuellement limitées par le coût, le délai de rendu des résultats et sont réservées aux laboratoires spécialisés ou de recherche.

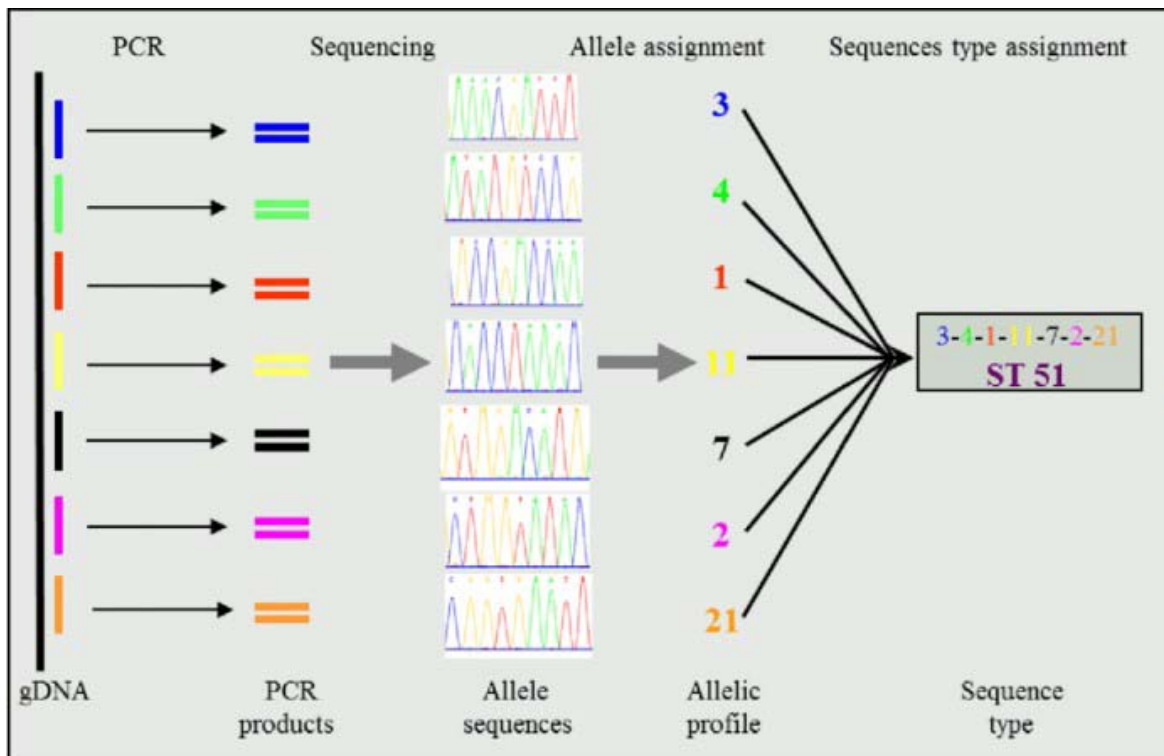


Figure 7 : Principe de la technique de séquençage MLST.

III. Saisie et analyse des données :

L'exploitation informatique des données a été faite à l'aide logiciel Word et Excel (Office 2013 de Microsoft) et SPSS (IBM company).



RESULTATS



I. Epidémiologie des bactériémies néonatales à Entérobactéries de sensibilité diminuée aux carbapénèmes :

1. Prévalence des bactériémies néonatales confirmées par une hémoculture positive :

Au total 3885 hémocultures ont été réalisées au cours de la période d'étude entre Janvier 2019 et Décembre 2021 , dont 1634 ont été positives, soit 42% , et 58% des cultures ont demeuré stériles (n=2251).

La prévalence de la bactériémie néonatale documentée était de 42% .

Tableau III : Répartition des hémocultures positives.

| | |
|-------------------------------|----------------------|
| Hémocultures stériles | 58% (n=2251) |
| Hémocultures positives | 42% (n=1634) |
| Total | 100% (n=3885) |

2. Prévalence générale des bactéries multi-résistantes (BMR) isolées dans les bactériémies néonatales :

Les hémocultures représentaient le site principal d'isolement des BMR toutes espèces confondues .

Sur l'ensemble des germes isolés durant la période de 2019 à 2021, le nombre des BMR retrouvé était de 595 soit 36% de l'ensemble des isolats , et 75.2% au sein des bacilles à gram négatif .

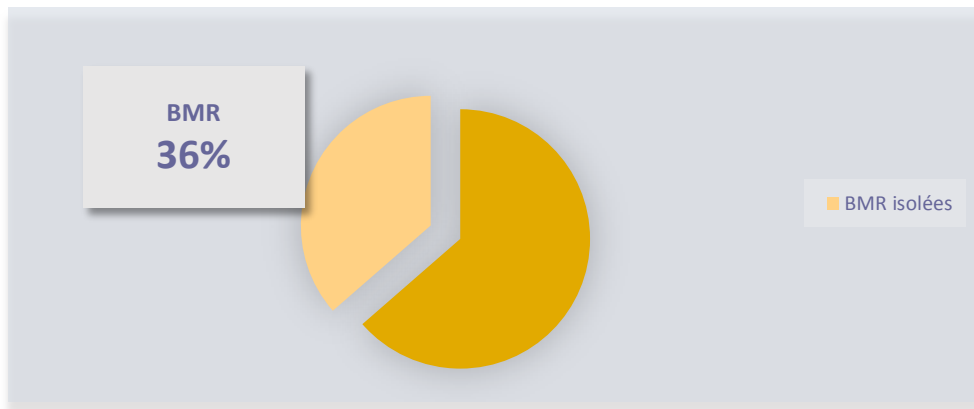


Figure 8 : Prévalence générale des BMR dans les bactériémies néonatales.

3. Place des EB SDC au sein des BMR impliquées dans les bactériémies néonatales :

Au sein des BMR isolées, les EB RC3G ont occupé la première place avec un pourcentage de 96%.

Les EB SDC ont représenté 41.2% au sein des EB RC3G et 28% au sein des BMR.

On a retrouvé également 13 souches d'ABMR , 14 souches de SARM et 2 isolats de PAMR .

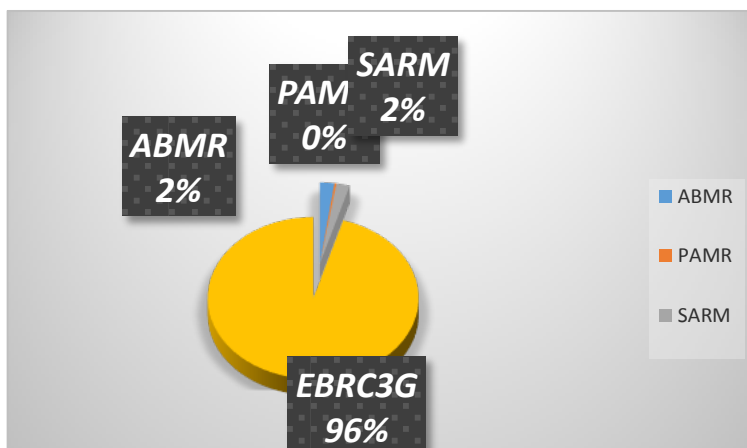


Figure 9 : Place des EB R C3G au sein des BMR.

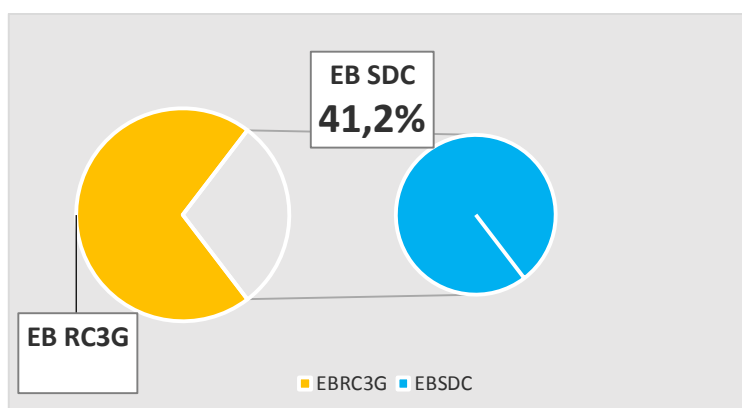


Figure 10 : Place des EB SDC au sein des EB R C3G.

4. Fréquence d'isolement des EB SDC au sein des Entérobactéries isolées :

Au sein des Entérobactéries isolées n=715, les Entérobactéries de sensibilité diminuée aux carbapénèmes (EB SDC) ont représenté 35% (n=249) de l'ensemble des Entérobactéries.

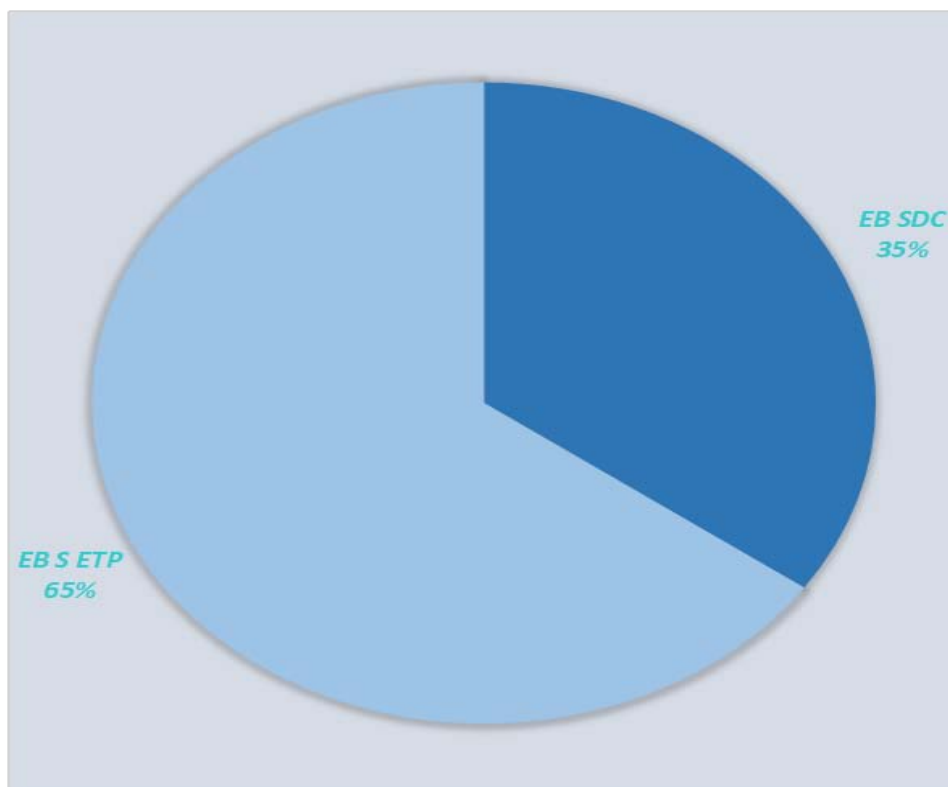


Figure 11 Fréquence des EB SDC au sein des Entérobactéries isolées.

Tableau IV : Fréquence des EB SDC au sein des Entérobactéries isolées.

| Phénotype | Nombre | Pourcentage |
|-----------------------|--------|-------------|
| Entérobactéries S ETP | 467 | 65% |
| EB SDC (R et/ou I) | 249 | 35% |
| Total | 716 | 100% |

S :sensible R : résistant I :intermédiaire .

5. Répartition globale des EB SDC isolées selon les espèces bactériennes :

La répartition des EB SDC selon les espèces bactériennes a révélé une nette prédominance de *Klebsiella pneumoniae* qui a représenté 70% , suivie d'*Enterobacter cloacae* représentant 17% .

Les autres espèces étaient représentées par : 4% de *K. oxytoca* et *Enterobacter hormaechei* , 2% D' *E. coli* et de *Raoutella terrigena* et 1% de *Serratia marcescens* et d'*Enterobacter SPP* .

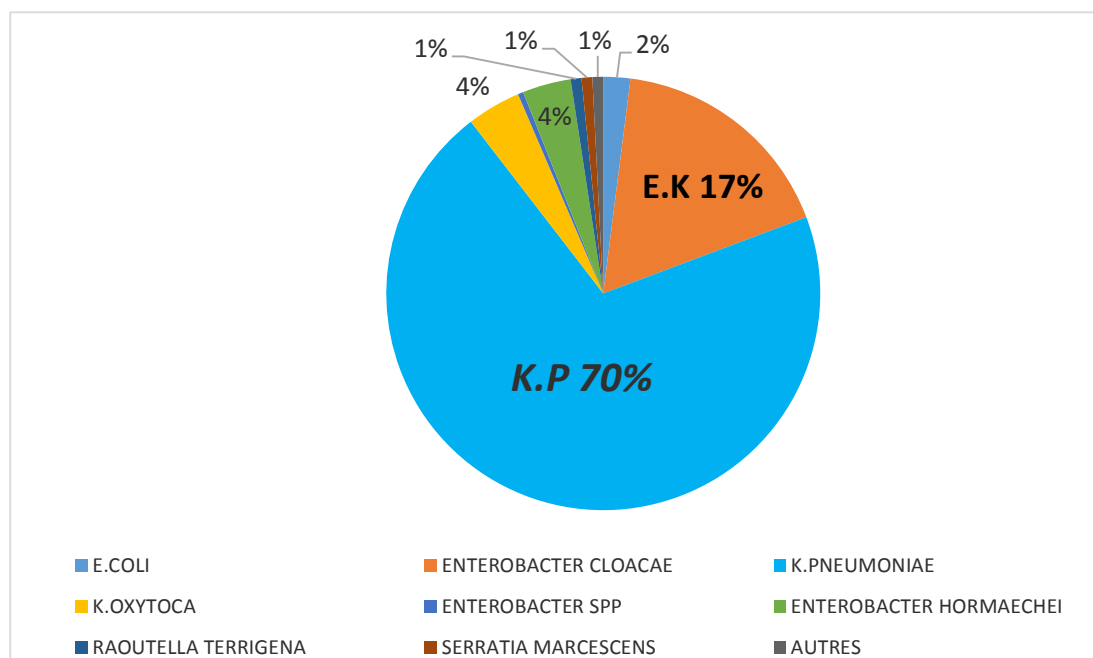


Figure 12 : Répartition globale des EB SDC isolées selon les espèces bactériennes .

Tableau V : Répartition des EB SDC selon l'espèce bactérienne.

| Bactéries | Nombre | Pourcentage |
|--------------------------------|--------|-------------|
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 175 | 70% |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 43 | 17% |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> | 10 | 4% |
| <i>Enterobacter hormaechei</i> | 9 | 4% |
| <i>E. coli</i> | 5 | 2% |
| <i>Enterobacter SPP</i> | 1 | 1% |
| <i>Raoutella terrigena</i> | 2 | 1% |
| <i>Serratia marcescens</i> | 2 | 1% |
| Autres | 2 | 1% |
| Total | 249 | 100% |

6. Répartition des bactériémies néonatales à EB SDC selon le sexe:

Dans notre étude, la population était majoritairement masculine avec un sexe ratio H/F : 1.3 .

Sur les 249 patients :

- 141 étaient de sexe masculin (57%).
- 108 étaient de sexe féminin (43%).
- Le sexe ratio H/F était de 1.3 .

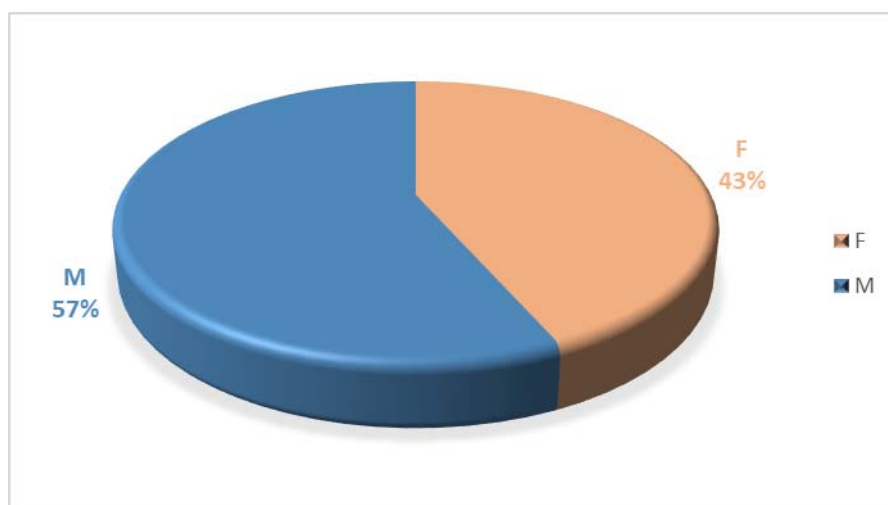


Figure 13 : Répartition des bactériémies néonatales à EB SDC selon le sexe

7. Répartition des bactériémies néonatales à EB SDC selon l'âge :

La répartition des Entérobactéries SDC selon l'âge , a montré une prédominance des nouveaux nés prématurés représentant 56% (n=140) , avec un pourcentage de nouveaux nés à terme représentant 44% (n=109).

Tableau VI : Répartition des bactériémies néonatales à EB SDC selon l'âge

| Age | Nombre | fréquence |
|---------------|--------|-----------|
| NN à terme | 109 | 44% |
| NN prématurés | 140 | 56 % |
| Total | 249 | 100% |

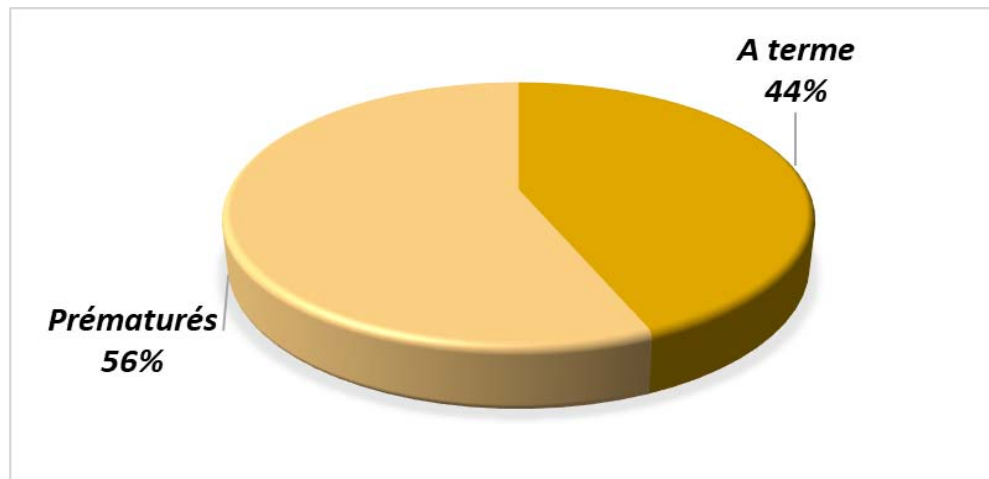


Figure 14 : Répartition des bactériémies néonatales à EB SDC selon l'âge.

8. Répartition des bactériémies néonatales à EB SDC selon le diagnostique d'hospitalisation :

Les diagnostiques d'hospitalisation des nouveaux nés atteints des bactériémies à EB SDC étaient variables avec en tête de file le syndrome de détresse respiratoire néonatale qui représentait 52%, suivie par la prématurité représentant 20%, l'asphyxie périnatale à 9%, l'ictère à 7%, l'infection materno-fœtale et convulsions néonatales à 2% et en dernier lieu la cyanose et le syndrome hémorragique du nouveau né représentant chacun 1% .

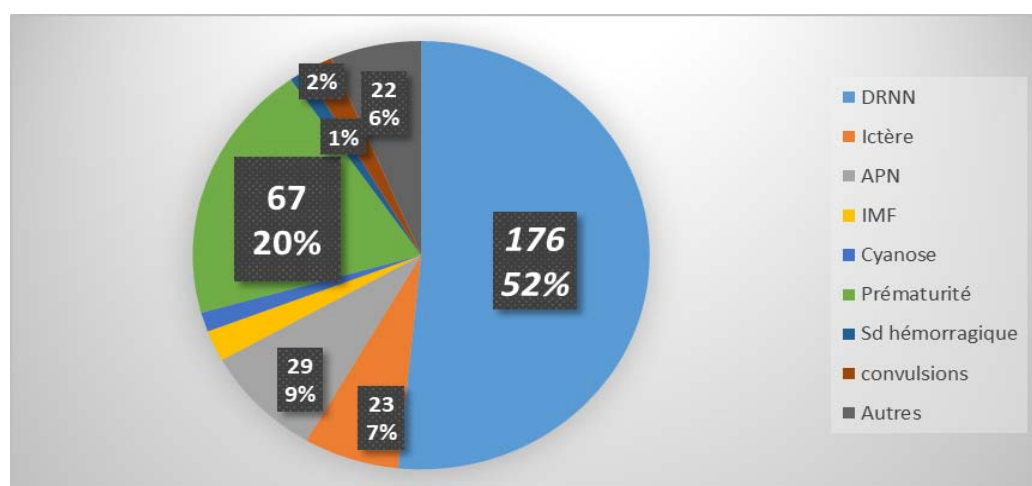


Figure 15 : Répartition des souches EB SDC selon le diagnostique d'hospitalisation

9. Antibiothérapie probabiliste :

Dans cette étude, un traitement probabiliste été administré chez 200 nouveaux nés présentant une bactériémie à EB SDC soit 80% avant confirmation bactériologique ; plusieurs molécules ont été administrées :

La gentamycine a été administrée chez 41% des nouveau-nés, l'Amoxicilline chez 13 % des cas , les C3G chez 33 % des cas, l'Amikacine chez 7% et l'Imipenème chez 6% des nouveaux-nés .

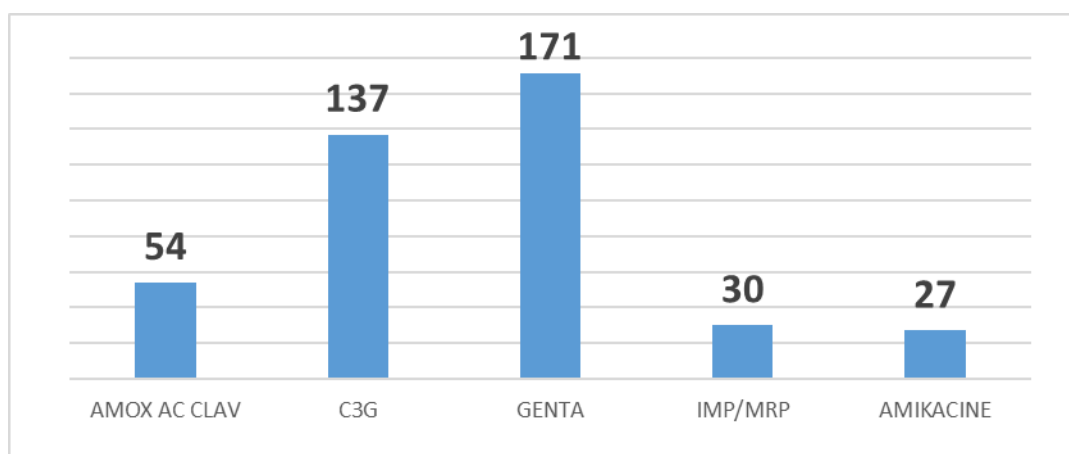


Figure 16 : Différentes molécules administrées en antibiothérapie probabiliste.

- L'association C3G+gentamicine était la bi-antibiothérapie la plus utilisée comme traitement empirique représentant 58% (n=116).
- La Céftriaxone représentait la molécule la plus fréquemment administrée parmi les céphalosporines de 3^{ème} génération .

10. Prise en charge thérapeutique après documentation de l'infection

- Dans cette étude, un traitement probabiliste a été administré chez 80% des bactériémies néonatales .
- Le traitement a été maintenu chez 29% des nouveaux nés (n=58) et adapté chez 71% (n=142).

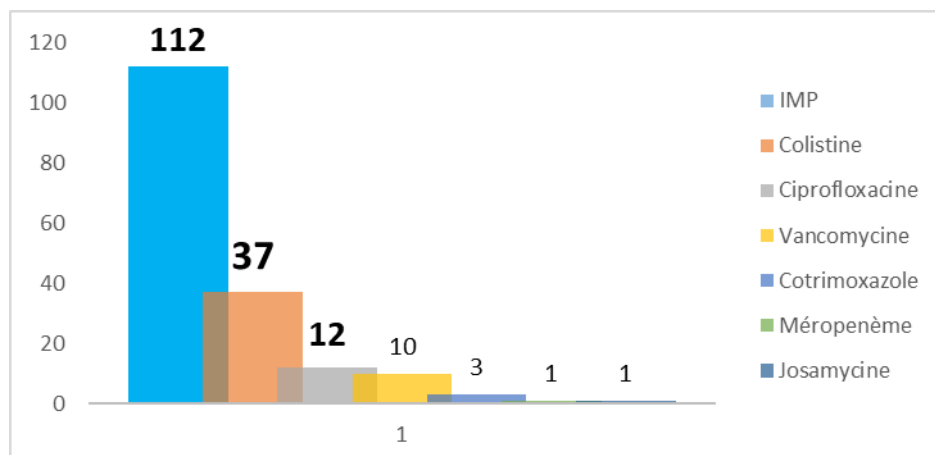


Figure 17 : Molécules utilisées pour ajustement thérapeutique

- L'antibiothérapie de 2ème intention, qu'avaient reçu ces patients , était constituée de l'Impipénème (63.6%), Colistine (21%) , Vancomycine (5.6%), Ciprofloxacine (6.8%) , Cotrimoxazole (1.7%) ,Méropénème (0.5%) et Josamycine (0.5%) .

11. Durée d'antibiothérapie :

Un pourcentage de 40% des nouveau-nés de notre série ont reçu une antibiothérapie d'une durée supérieure à 15j .

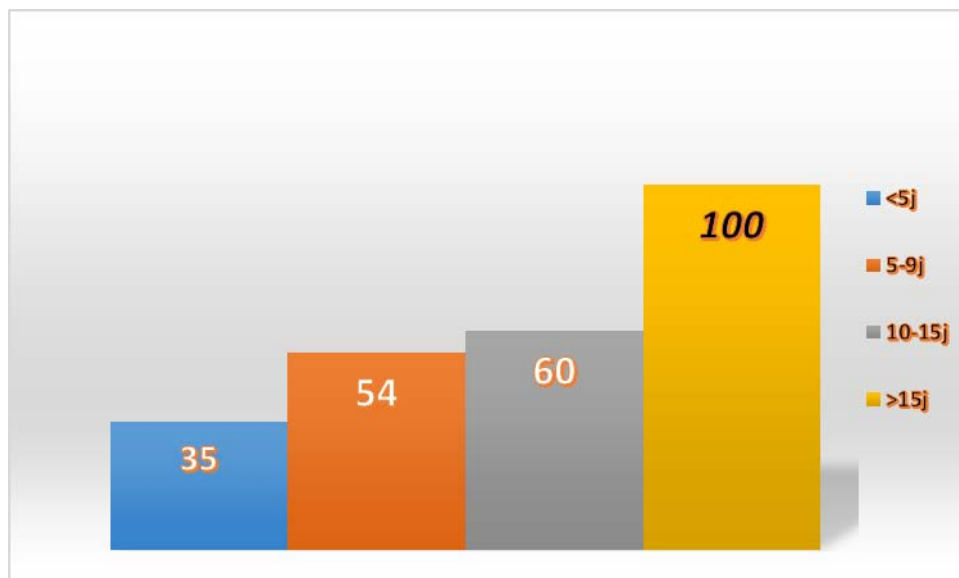


Figure 18 : Durée de l'antibiothérapie

12. Evolution clinique des nouveaux nés présentant une bactériémie à EB SDC :

- L'évolution a été favorable chez 64 % des patients avec une amélioration clinique à la sortie.
- 36% de décès ont été notifiés durant cette période .

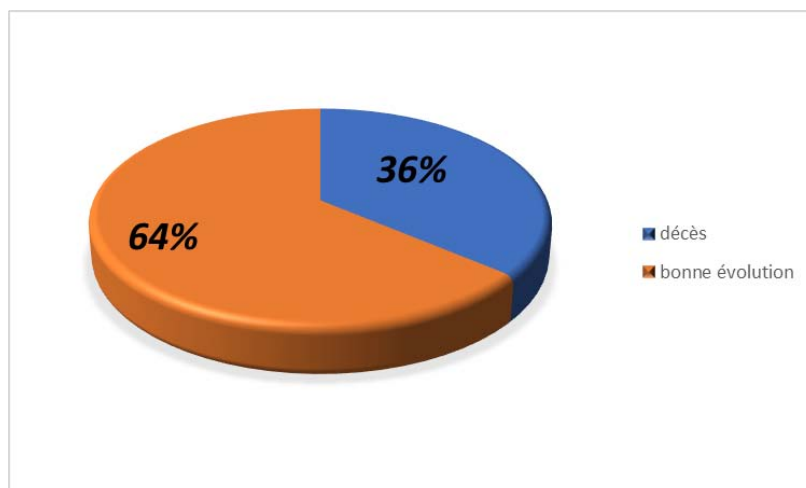


Figure 19 : Evolution clinique des bactériémies néonatales à EB SDC

II. Profil de la résistance des EB SDC aux antibiotiques :

1. Profil de la résistance des Entérobactéries aux carbapénèmes :

Sur 715 souches d'Entérobactéries isolées des bactériémies néonatales sur la période allant de 2019 à 2021, 246 étaient résistantes à l'értapénème soit 34,4% et 41 étaient résistantes à l'imipénème soit 5,7% .

Une sensibilité de 62,3% à l'ETP et de 81,3% à l'IMP a été retrouvée.

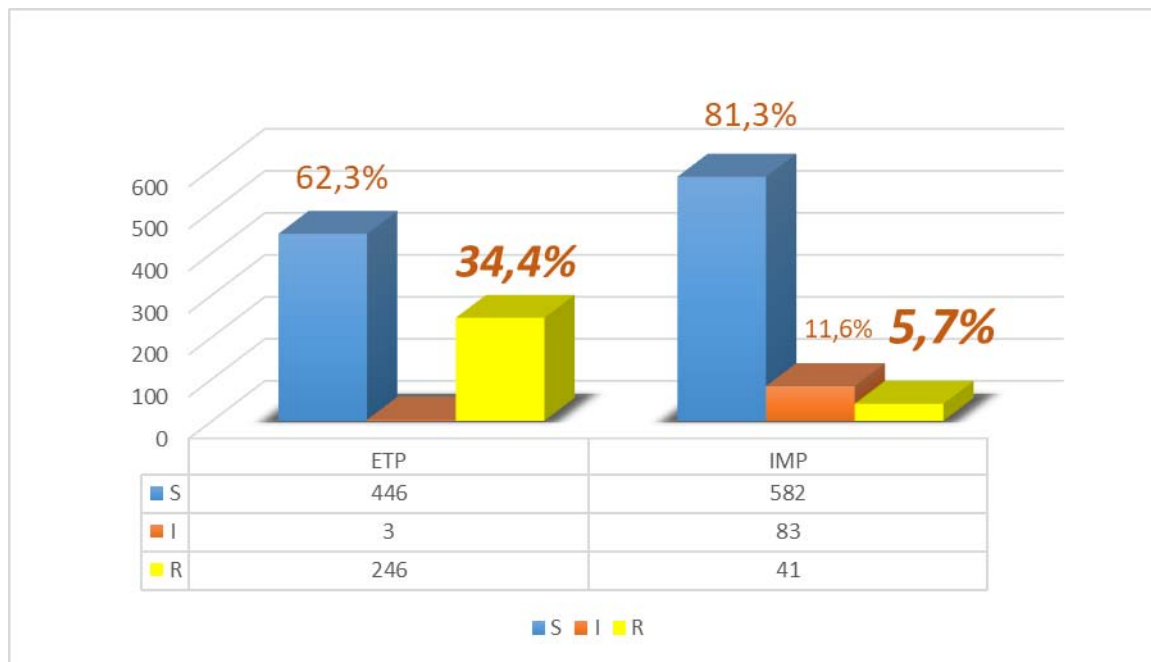


Figure 20 : Profil de résistance des Entérobactéries aux carbapénèmes

2. Profil de la résistance des EB SDC aux antibiotiques :

Sur 249 souches d'EB SDC isolées au service de réanimation néonatale , toutes les souches étaient résistantes aux pénicillines , C3G et C4G , 99% des souches étaient résistantes au Piperacillin–Tazobactam , 96.6% à la Gentamicine , 95.4% des souches étaient résistantes à la Triméthoprime–Sulfaméthoxazole , 85.9% à la ciprofloxacine , 42.1% à la Tigécycline , 16% à l'Imipénème et on a noté une résistance de 4.8% à l'Amikacine .

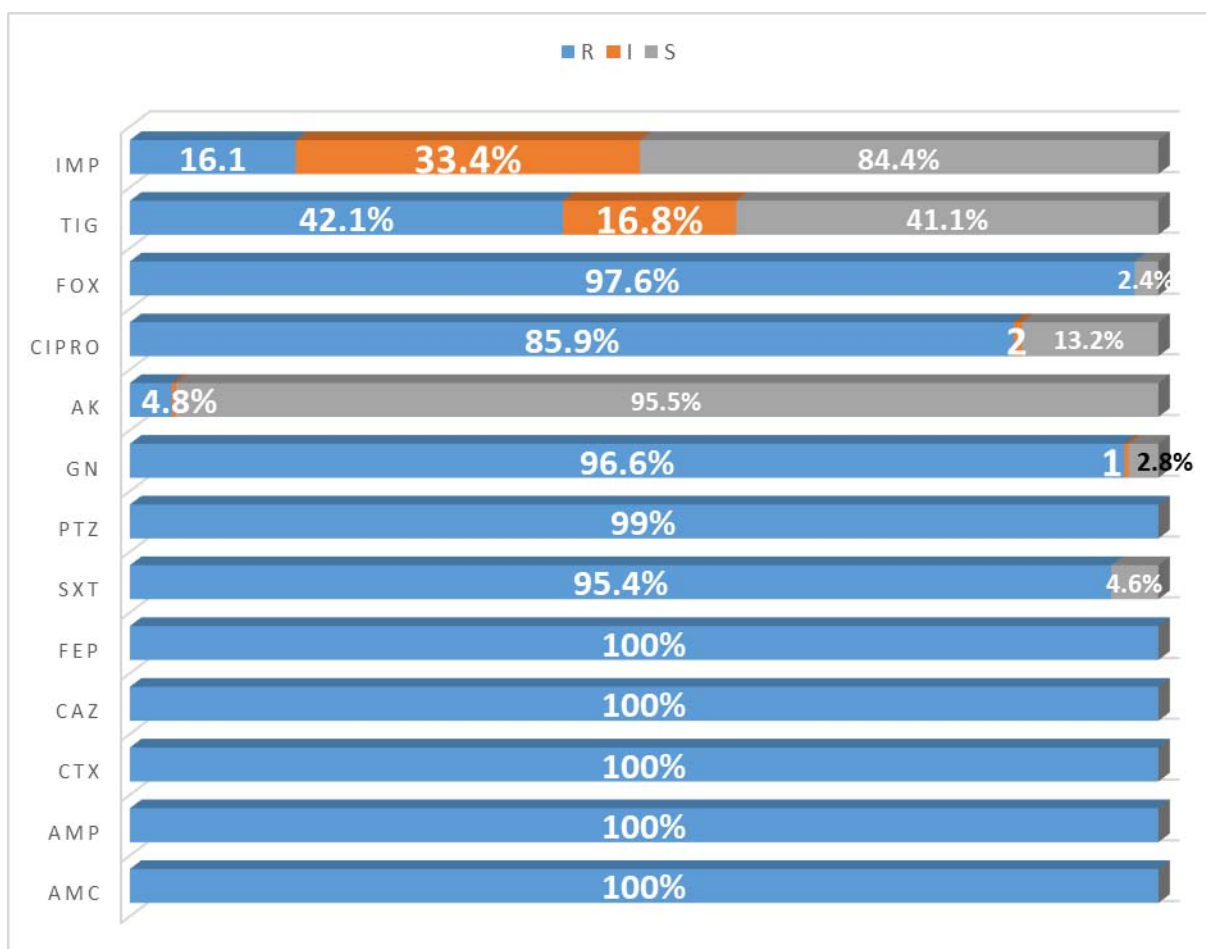


Figure 21 : Profil de la résistance des EB SDC aux antibiotiques

3. Profil de la résistance des EB SDC aux ATB selon l'espèce bactérienne :

L'étude du pourcentage de résistance des principales Entérobactéries de sensibilité diminuée aux carbapénèmes de notre série a montré une nette prédominance de *Klebsiella pneumoniae* qui a présenté un taux de résistance élevé à tous les antibiotiques avec un taux moins important à l'Amikacine.

E.coli et *Enterobacter cloacae* avaient un taux de résistance élevé à tous les antibiotiques avec également un taux de résistance moins important à l'Amikacine.

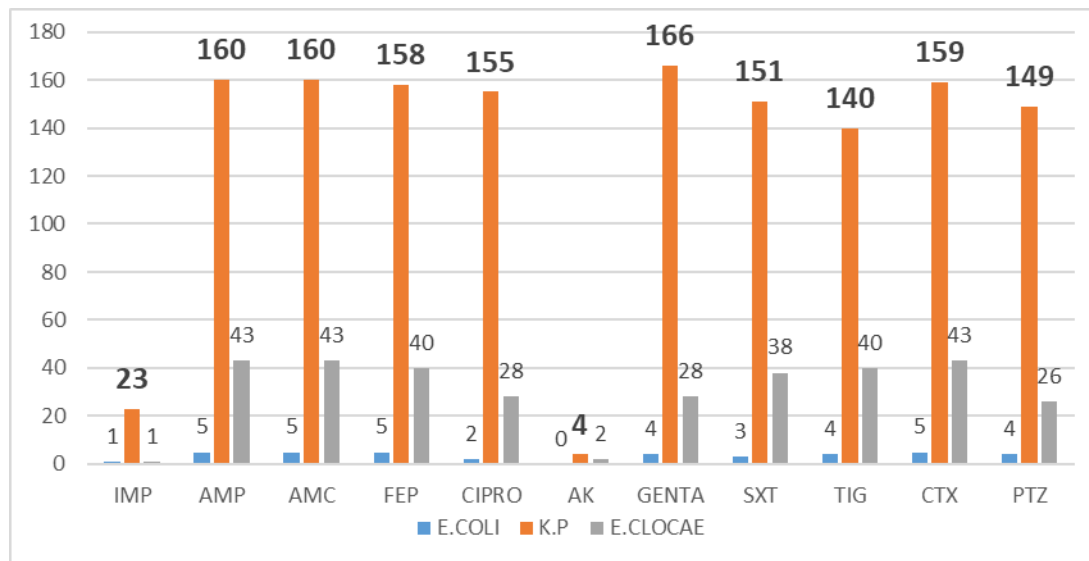


Figure 22 : Profil de résistance des EB SDC aux ATB selon l'espèce bactérienne .

III. Caractérisation moléculaire des souches productrices de carbapénèmases impliquées dans des bactériémies néonatales :

1. Répartition des gènes de résistance aux carbapénèmes selon les souches isolées de l'année 2019 :

- Durant l'année 2019 ,153 souches d'Entérobactéries ont été isolés dont 46 étaient résistantes aux carbapénèmes .
- Dans notre étude, 66 % des souches analysées de *K. pneumoniae* (n=36) étaient productrices d'au moins une carbapénèmase. Parmi celles-ci 38 % étaient productrices d'une carbapénèmase de type NDM (36 % pour NDM-1 et 2 % pour NDM-7), 25 % produisaient une carbapénèmase de type OXA-48 et 3 % co-produisaient 2 types de carbapénèmases : NDM-7 et OXA-48.

Le taux de production de BLSE était à 34 % des cas. Le séquençage du génome de ces souches par technique MLST, a permis d'identifier 10 clones bactériens différents, avec prédominance du clone ST 1805 (32 %), suivi par ST 307 (20 %) et puis ST 25 (11 %). Les

clones ST 1805 et ST 478 étaient associés à la production de NDM, le ST 327 était associé à la production d'OXA-48, et les ST 25 et ST 307 étaient associés à la production de BLSE.

- Concernant les souches d'E. cloacae analysées dans notre étude (n=19), 60 % étaient productrices d'au moins une carbapénémase. La distribution des carbapénémases retrouvées était la suivante : très majoritairement OXA-48 (25 %), puis NDM-1 (20 %), suivie de NDM7+OXA-48 (15 %). Le taux de production de BLSE type CTX-M15 était à 35 %. Quant aux souches analysées d'E. cloacae ; le séquençage de leurs génomes a permis d'identifier également 10 clones bactériens différents, avec prédominance du clone ST 344 (21 %), suivi par ST 1158, ST 110 et ST 66 (11 %). Le ST 344 était associé à la production d'OXA-48, le ST 1158 était associé à la production à la fois d'OXA-48 et NDM, le ST 110 était associé à la production d'une BLSE et d'une NDM, et le ST 66 était associé à la production d'une NDM-1.

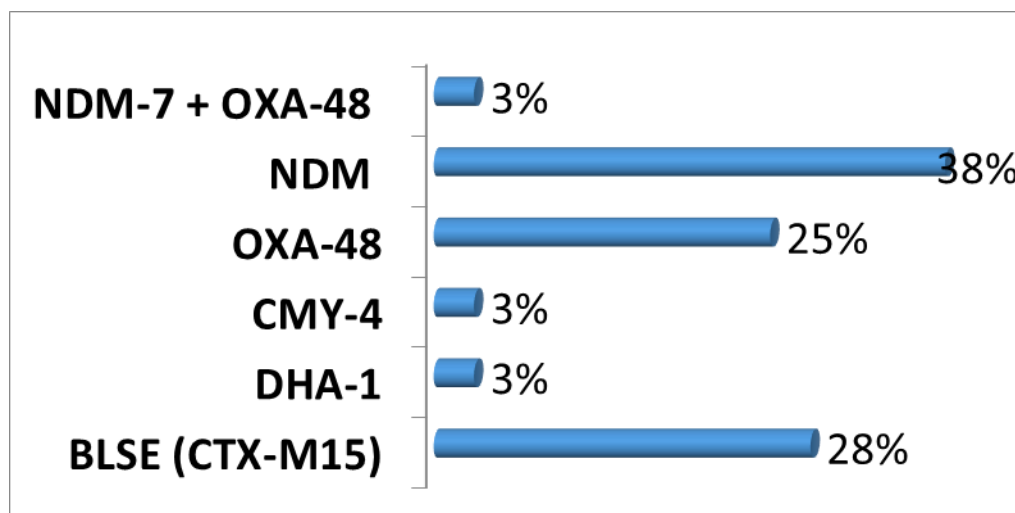


Figure 23 : Répartition des carbapénémases produites par les souches de K.P analysées en 2019 (n=36)

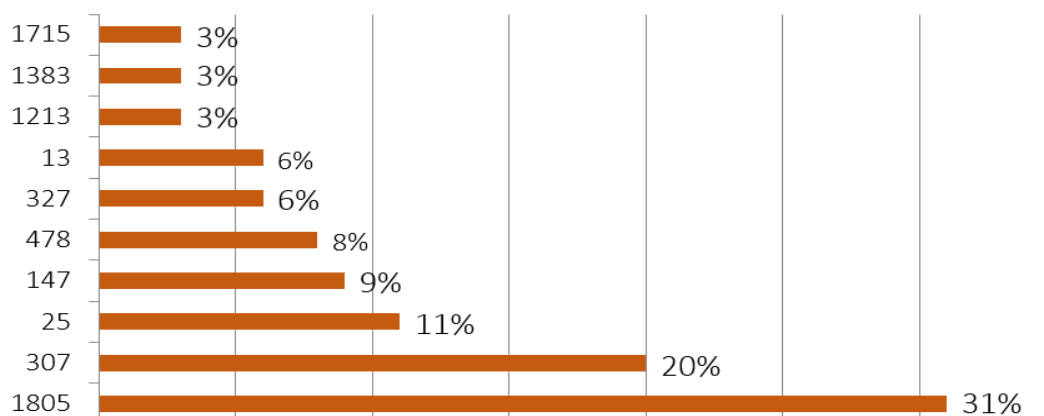
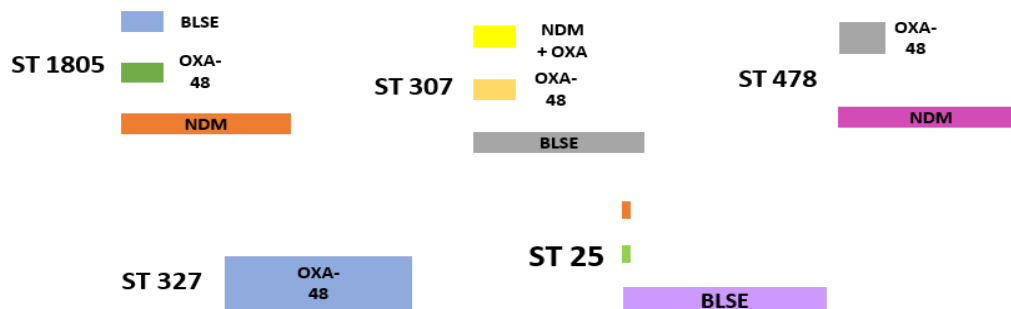


Figure 24 : Clones bactériens associés aux souches de *K. pneumoniae* analysées

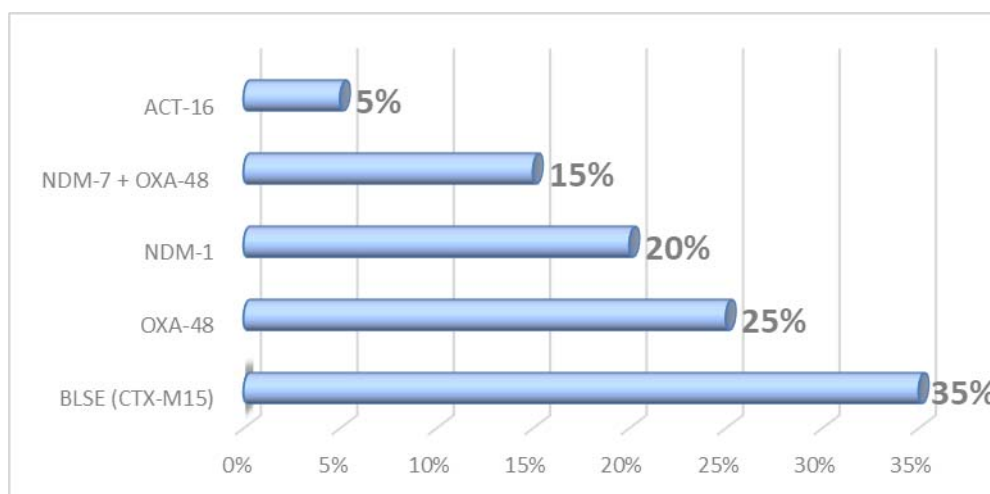


Figure 25 : Répartition des carbapénémases produites par les souches d'*E. cloacae* analysées en 2019 (n=19)

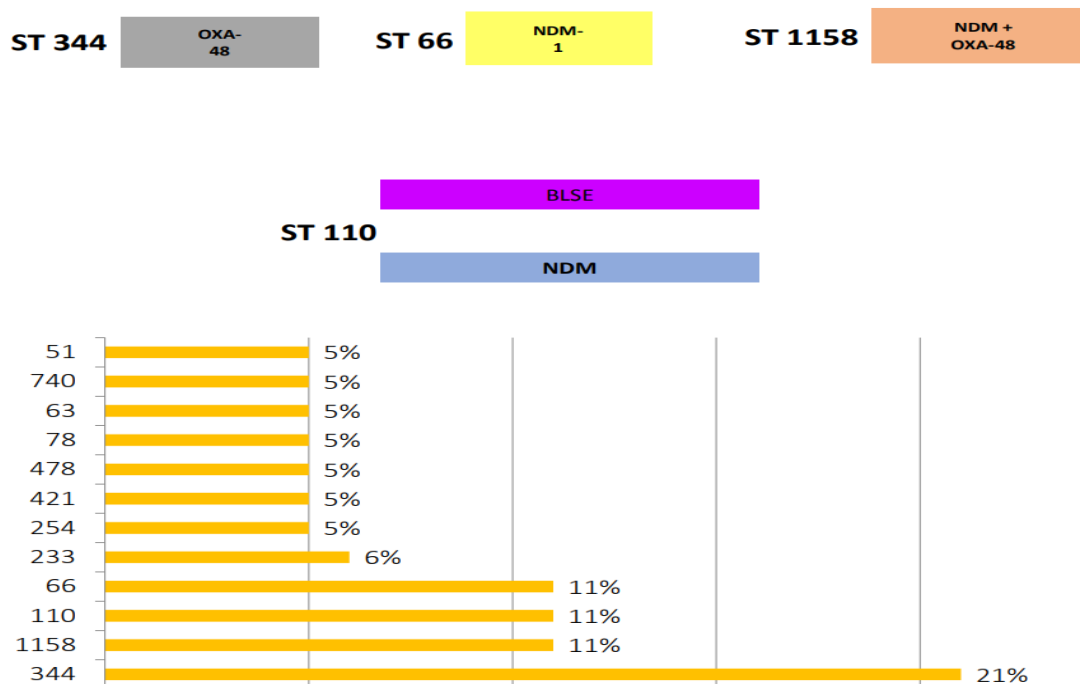


Figure 26 : Clones bactériens associés aux souches d'E. cloacae analysées

2. Répartition des gènes de résistance aux carbapénèmes selon les souches isolées de l'année 2020 :

- Durant l'année 2020 , 283 souches d'Entérobactéries ont été isolés dont 87 étaient résistantes aux carbapénèmes ;
- 21 souches de K .P et 5 souches de E.K ont été analysées .
- 24% des souches analysées de K. pneumoniae (n=19) étaient productrices d'au moins une carbapénémase. Parmi celles-ci 58 % étaient productrices d'une carbapénémase de type NDM , 21 % produisaient une carbapénémase de type OXA-48 et 21% co-produisaient 2 types de carbapénèmases : NDM et OXA-48.

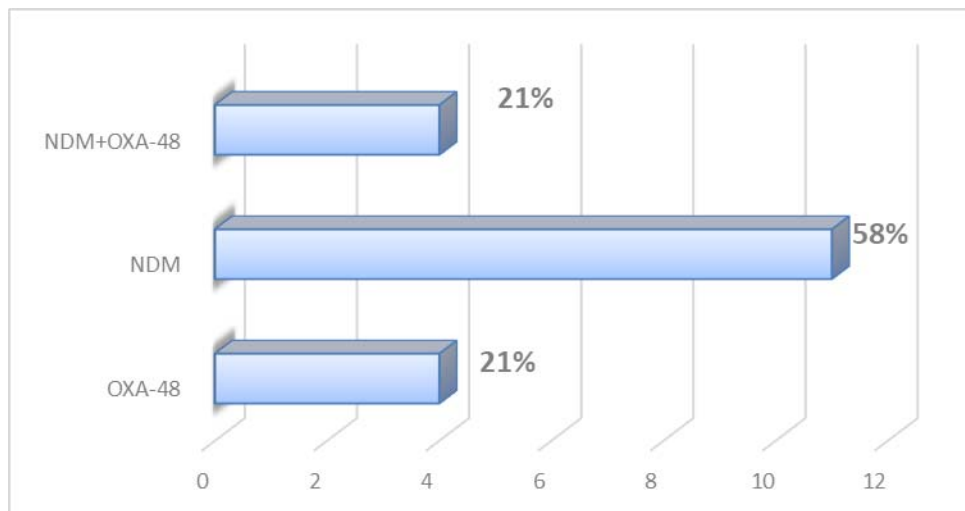


Figure 27 : Répartition des carbapénémases produites par les souches de K.P analysées en 2020 (n=21)

- 2 souches d'E.K étaient productrices d'une carbapénémase de type OXA-48 et 2 souches co-produisaient 2 types de carbapénémases NDM+OXA-48 .

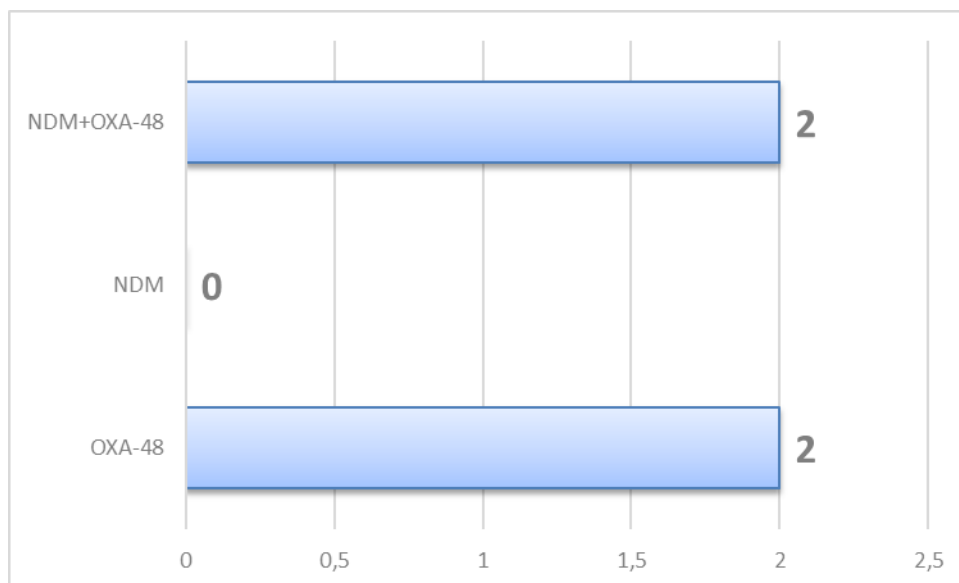


Figure 28 : Répartition des carbapénémases produites par les souches d'E.C analysées en 2020 (n=5)

3. Répartition des gènes de résistance aux carbapénèmes selon les souches isolées de l'année 2021 :

- Durant l'année 2021, 279 souches d'Entérobactéries ont été isolés dont 116 étaient résistantes aux carbapénèmes.
- 4 souches de Klebsiella oxytoca et 15 souches de Klebsiella pneumoniae ont été analysées .

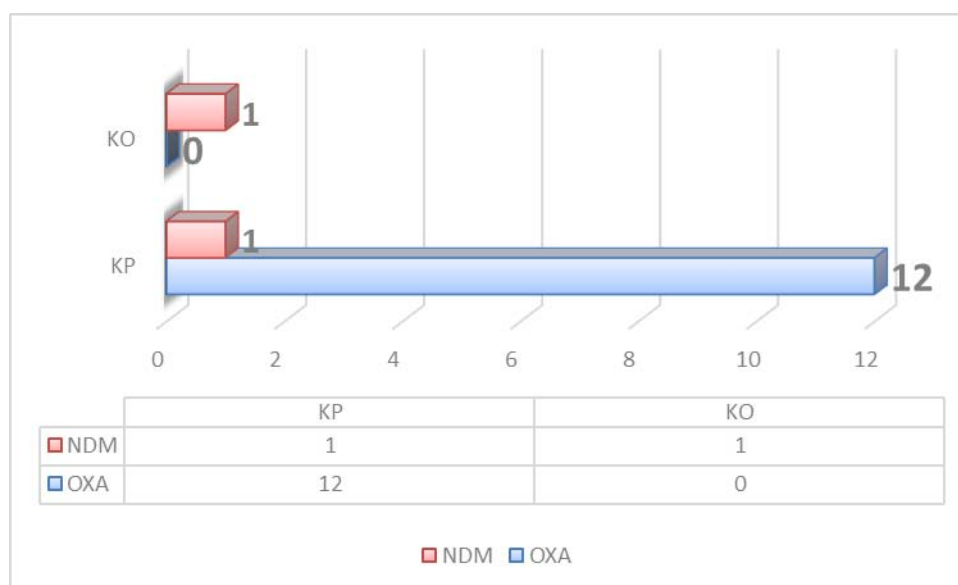


Figure 29 : Répartition des carbapénèmases produites par les souches de K.P et K.O analysées en 2021(KP n=15 ; K.O n=4)

IV. Evolution de la répartition des souches des EB SDC selon les années d'études :

En 2019 , 46 souches d EB SDC ont été isolés soit 30% .

En 2020 , 87 souches d'EB SDC on été isolés soit 30.7% .

En 2021 , 116 souches d' EB SDC on été isolés soit 41.5% .

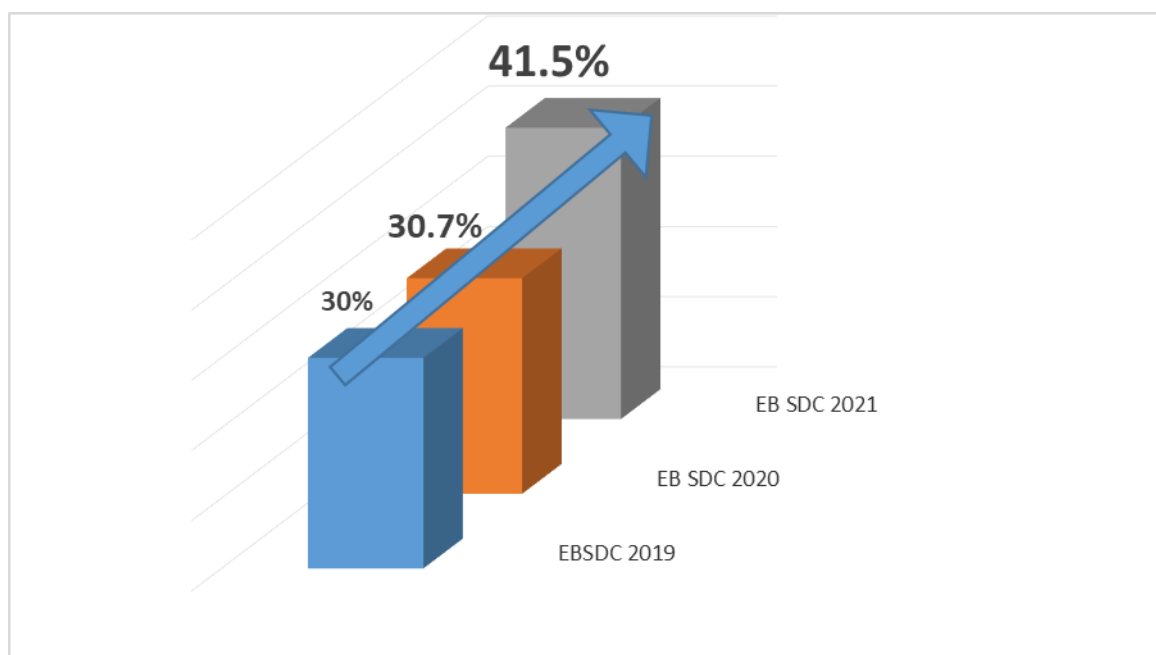


Figure 30: Evolution des EB SDC au sein des bactériémies néonatales selon les années d'étude



DISCUSSION



I. Rappel

1. Les bactériémies néonatales :

1.1. Définitions et généralités :

Le terme bactériémie néonatale fait référence à une infection systémique d'origine bactérienne, virale ou fongique associée le plus souvent à une instabilité hémodynamique ou d'autres manifestations cliniques en rapport avec un empoisonnement systémique causé par des toxines produites par les bactéries lors de leur inoculation sanguine, qui se développent et se reproduisent entraînant ainsi une morbi-mortalité considérable. Un système immunitaire cellulaire et humoral relativement immature, une mauvaise fonction de la barrière cutanée et muqueuse, des organes immatures et des procédures médicales invasives augmentent tout risque d'infection chez le nouveau-né . La bactériémie néonatale est un grave problème de santé responsable de millions de décès chaque année dans les unités de soins intensifs néonataux (USIN) dans le monde entier . La bactériémie néonatale n'a pas de manifestations cliniques spécifiques et donc la réalisation d'hémoculture est primordial devant toute suspicion de bactériémie [6], [10].

La bactériémie néonatale est divisée en deux groupes en fonction de l'heure d'apparition de la symptomatologie après la naissance : La bactériémie à début précoce (EOS) est définie comme une bactériémie survenant dans les 72 premières heures de vie et celle au-delà de 72 heures est définie comme une septicémie tardive (LOS) [6], [10] .

En raison de leur fréquence et leur gravité, elles constituent un réel problème dans l'unité de soins intensif de néonatalogie, ces infections ont vu leur incidence croître, en raison de la multiplication des procédures invasives diagnostiques et thérapeutiques[11], [12]. La mortalité élevée et la multi-résistance des germes, imposent des stratégies de prévention adaptées.

1.2. Physiopathologie :

Le nouveau-né, stérile à la naissance, est rapidement colonisé par des germes provenant de sa mère et de l'environnement. Tout apport de germes à risque pathogène déséquilibre cette colonisation. La prescription d'antibiotiques favorise ce déséquilibre ainsi que le développement de bactéries résistantes dans le tube digestif. Le risque de translocation est maximum en cas de pullulation digestive, de trouble du transit et de retard à l'alimentation. Les nouveau-nés, très dépendants du personnel, sont soumis à des thérapeutiques « agressives » avec effraction des barrières cutané-muqueuses et autant de portes d'entrée.

1.3. Facteurs de risque :

Les facteurs de risque de septicémie à début précoce (EOS) et tardif (LOS) varient selon la nature de l'acquisition de l'agent pathogène. , bien que la principale caractéristique qui place les nouveau-nés au plus haut risque d'infection est le bas âge gestationnel, quel que soit le mécanisme de transmission . Les nouveau-nés prématurés et de très faible poids à la naissance (défini comme étant inférieur à 1500 g), sont plus susceptibles que les nouveaux nés à terme de développer une septicémie néonatale. [13]

En plus de l'âge gestationnel, le risque de bactériémie néonatal est associé à des facteurs maternels. Historiquement, le diagnostic de chorioamnionite maternelle a été utilisé pour identifier les nourrissons à risque . La relation entre la chorioamnionite et l'EOS est régulièrement observée dans la population des prématurés ; cependant, elle est beaucoup moins fréquente chez les nouveau-nés à terme. [6]

Plus récemment, les caractéristiques maternelles individuelles dont la fièvre péri-partum et le temps écoulé entre la rupture des membranes et l'accouchement ont été utilisées pour mieux évaluer le risque d'EOS.

Des disparités raciales et ethniques existent aussi , bien qu'elles ne soient pas des prédicteurs indépendants de la maladie. La relation entre la race et la bactériémie néonatale est influencée par le manque de soins prénataux, l'abus de substances. Une augmentation de 50 % des naissances prématurées chez les femmes noires par rapport à à toute autre race a été constatée.[6]

Alors que les facteurs maternels influencent principalement le risque de EOS, les caractéristiques néonatales influencent principalement le risque de LOS . Les facteurs néonataux comprennent la prématurité, le bas poids de naissance et la présence d'anomalies congénitales.

Les nourrissons présentant ces facteurs nécessitent souvent des dispositifs invasifs, une alimentation entérale retardée, des médicaments, et une prise en charge complexe dans une unité de soins intensifs néonatale .Les cathéters veineux centraux et les tubes endotrachéaux, couramment utilisés chez ces groupes de nouveau-nés, permettent l'inoculation directe des agents pathogènes. L'alimentation entérale retardée et l'administration de certains médicaments affecte le microbiome du nouveau-né et contribuent à sa vulnérabilité pathogène.[14]

En plus des caractéristiques néonatales et maternelles, des facteurs externes ont contribué à l'apparition de bactériémie néonatale : Une unité à haute acuité avec une charge de charge de travail peut entraîner une diminution de la conformité aux mesures de prévention des infections et une augmentation significative du risque de bactériémie. Une étude de cohorte rétrospective a révélé que pour chaque 1% de nourrissons de moins de 32 semaines présents dans le recensement d'une unité, il y a une augmentation de 2 % du risque de bactériémie. [13]

2. Les Entérobactéries :

2.1. Définition :

Les Entérobactéries sont des bacilles à Gram négatif présents au sein de la flore intestinale normale des hommes et des animaux. Parmi les espèces bactériennes appartenant à cette famille des Enterobacteriaceae, on identifie des pathogènes humains responsables d'infections variées : infections urinaires (cystites, pyélonéphrites), bactériémies, pneumonies, infections hépato-digestives (péritonites, cholangites), méningites... [15]

On distingue les Entérobactéries pathogènes stricte (Salmonella, Shigella, Yersinia pestis), commensales (Escherichia coli, Proteus mirabilis, Klebsiella sp.), et encore saprophytes (Serratia sp, Enterobacter sp.).

Les Entérobactéries sont capables de disséminer facilement via une transmission manuportée ou via une contamination de l'eau et des aliments. De plus, elles peuvent acquérir aisément du matériel génétique par transfert inter-espèces de gènes. Ce processus de transfert implique le plus souvent des plasmides et/ou des transposons, et concerne en particulier des gènes de résistances aux antibiotiques .

- ❖ La famille des Entérobactéries se définit par les caractères suivants :
 - ✓ Bacilles à Gram négatif (2 à 4 microns de long sur 0,4 à 0,6 microns de large),
 - ✓ Mobiles avec ciliature péritriche ou immobiles,
 - ✓ Poussant sur milieux de culture ordinaires,
 - ✓ Aérobies - anaérobies facultatifs,
 - ✓ Fermentant le glucose avec ou sans production de gaz,
 - ✓ Réduisant les nitrates en nitrites,
 - ✓ Catalase positif ,
 - ✓ Oxydase négatif. [9]

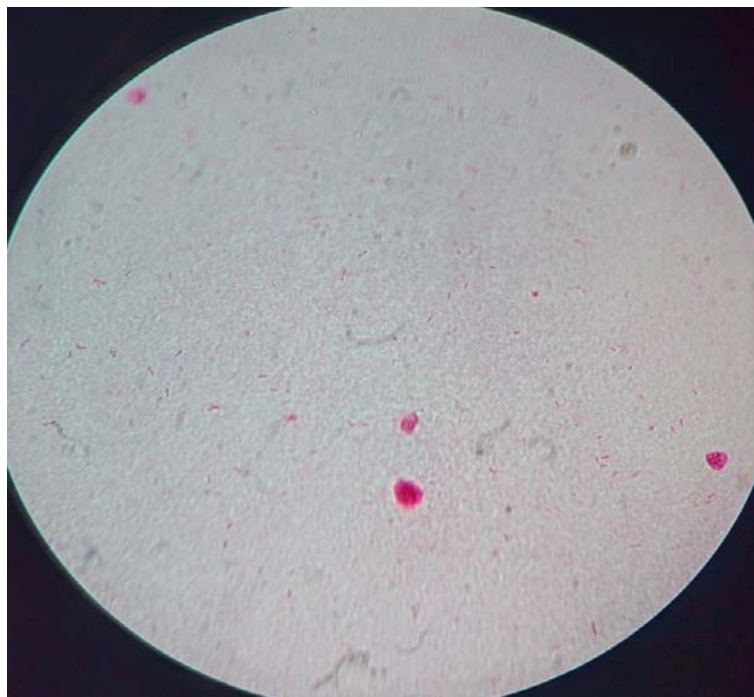


Figure 31 : Bacilles à Gram négatif observés au microscope optique (Gx100)

La taxonomie des Entérobactéries est la suivante :

1. Règne: Bacteria
2. Embranchement : Proteobacteria
3. Classe : Gammaproteobacteria
4. Ordre : Enterobacteriales
5. Famille : Enterobacteriaceae[16]

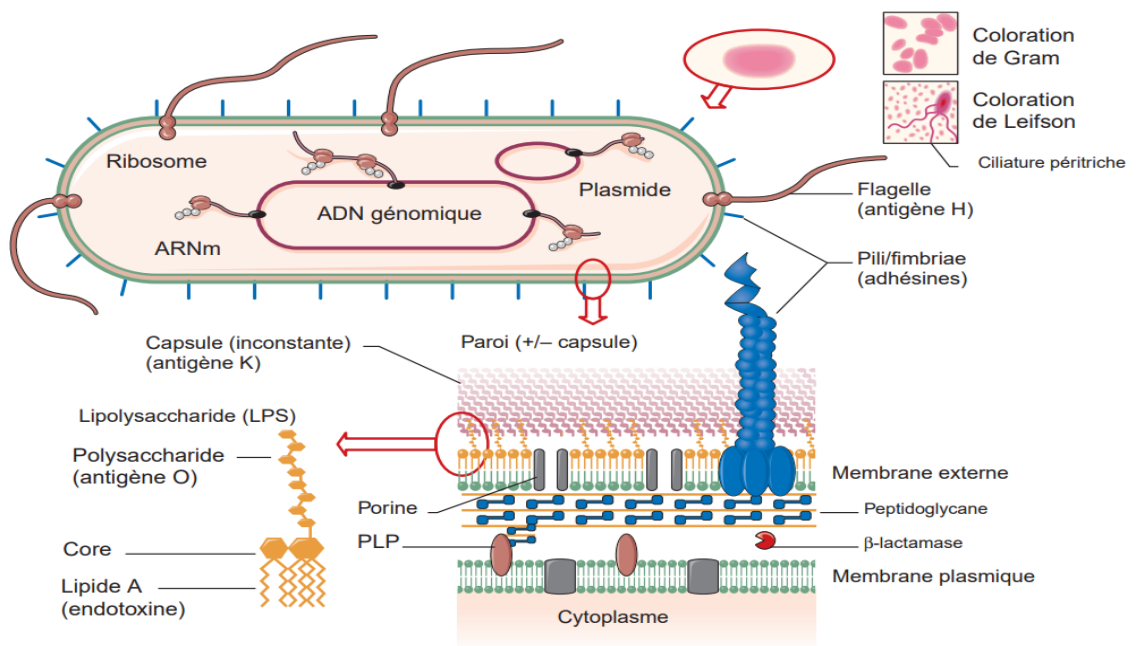


Figure 32 : Structure et aspect microscopique des Enterobacteriaceae

2.2. Caractères bactériologiques :

a. Caractères morphologiques :

- ✓ Ce sont des bacilles à Gram négatif.
- ✓ De 2 à 3 microns de long et de 0,6 microns de large.
- ✓ Généralement polymorphes.
- ✓ La plupart des Entérobactéries sont mobiles, grâce à leur ciliature péritriche.
- ✓ D'autres sont immobiles, telles que Klebsiella et Shigella.

- ✓ Les espèces pathogènes pour l'homme possèdent des facteurs d'adhésion : fimbriae ou pili .[16]

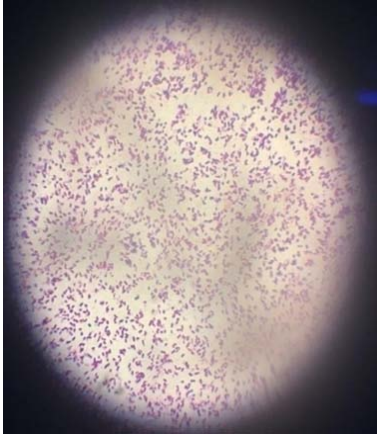


Figure 33 : Coloration de gram Escherichia coli
*vue par microscope optique, G*100*

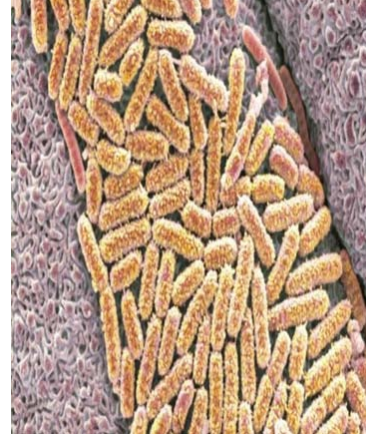


Figure 34 : Aspect microscopique d'Escherichia coli sous microscope électronique

b. Caractères cultureux :

Les Entérobactéries se développent rapidement in vitro sur des milieux ordinaires, en particulier le milieu de Mac Conkey ou le BCP (pourpre de bromocrésol).

La température optimale de croissance est 37 °C mais la culture est possible entre 20 et 40 °C ° en aérobiose ou en anaérobiose[4], [17].

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

Ainsi on distingue trois types de colonies :

- ✓ Colonies S (smooth) : arrondies, lisses, humides, blanches ou translucides.
- ✓ Colonies R (rugueuses) : sèches à contours irréguliers et mates (bactéries vieilles ou anormales).
- ✓ Colonies M (muqueuses) : grosses colonies ± confluentes (klebsiella spp).[18]
 - En milieu liquide (BHI), les Entérobactéries occasionnent un trouble uniforme du bouillon.

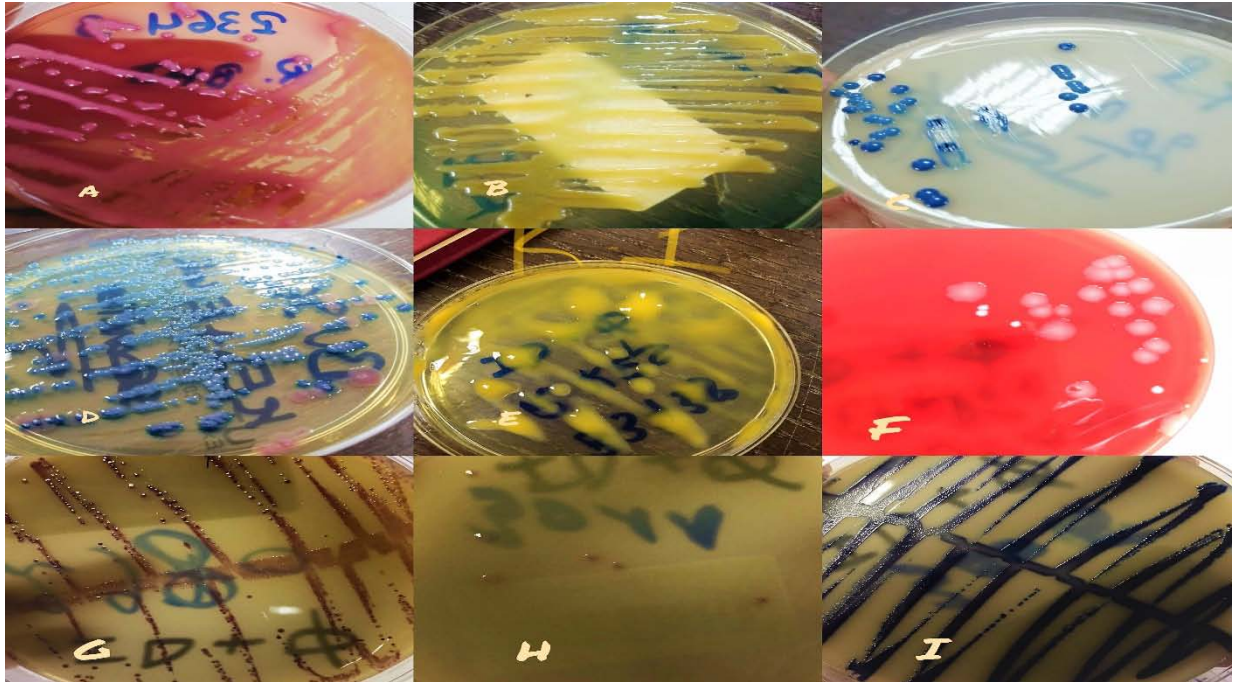


Figure 35 : Aspect des cultures de différentes espèces d'Entérobactéries identifiées au laboratoire de microbiologie du CHU de Marrakech: A : E .coli sur gélose chromogène / B : K.P sur gélose MH / C : KES sur gélose BLSE / D : KES sur gélose chromogène / E : KP sur gélose MH / F : Enterobacter cloacae sur GS / G : 2 types d'E.coli sur gélose MAC /H :E .coli sur gélose MAC / I : KES sur gélose MAC.

c. Caractères biochimiques :

Les caractères d'identification sont essentiellement "biochimiques" :

c.1. Caractères en communs :

- ✓ Aérobic anaérobic facultatif
- ✓ Fermentent le glucose
- ✓ Pousent sur des milieux usuels.
- ✓ Oxydase -
- ✓ Nitrate réductase + (réduction de nitrate en nitrite)
- ✓ Catalase + (Sauf Shigella)

c.2. Caractères de différenciation :

- ✓ Le matériel enzymatique (TDA, UREASE, TRYPTOPHANASE, ADH, LDC, ODC).
- ✓ La fermentation des sucres (lactose, saccharose, autres).

Le tableau ci-dessous résume les caractères d'identification des genres le plus fréquemment rencontrés [19]

Tableau VII : Caractères d'identification des genres

| | Escherichia | Citobacter | Enterobacter | Klebsiella | Serratia | Salmonella | Shigella | Proteus | Providencia | Yersinia |
|--------------|-------------|------------|--------------|------------|----------|------------|----------|---------|-------------|----------|
| Glucose | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Lactose | + | + | + | + | - | - | - | - | - | - |
| Testa l'ONPG | + | + | + | + | + | - | +/- | - | - | + |
| Indole | + | - | - | +/- | - | - | +/ | +/ | + | +/- |
| VP(Acétoine) | - | - | + | + | + | - | - | - | - | + |
| Citrate | - | + | + | + | + | +/- | - | +/- | + | - |
| Mobilité | + | + | + | - | + | + | - | + | + | + |
| Uréase | - | - | - | + | - | - | - | + | - | + |
| PDA | - | - | - | - | - | - | - | + | + | - |
| H2S | - | +/- | - | - | - | + | - | +/- | - | - |

(PDA: Phenylalanine deaminase, ONPG: Ortho-Nitro-Phényl-Galactopyranoside, H2S:Thiosulfate)

d. Caractères antigéniques :

Les Entérobactéries possèdent plusieurs types d'antigènes différents :

- ✓ Antigènes O : antigène de paroi constitué de lipopolysaccharides (LPS) thermostables , perdu chez les souches R (colonies rugueuses) qui deviennent autoagglutinables en eau distillée ;
- ✓ Antigène H : antigène flagellaire (bactéries mobiles) constitué de flagelline thermolabile ;
- ✓ Antigène K : antigène capsulaire (Klebsiella et certaines souches d' E. coli , Shigella, Citrobacter et Salmonella « antigène Vi ») constitué de couches externes de polysaccharides qui peuvent masquer l'antigène O (une ébullition de 2 heures permet de démasquer l'antigène O chez ces souches) ;

- ✓ Antigène de Kunitz ou Enterobacteriaceae common antigen (ECA) constitué d'un glycophospholipide spécifique des Entérobactéries ;
- ✓ Antigènes d'adhésines (pili , fimbriae). [20]

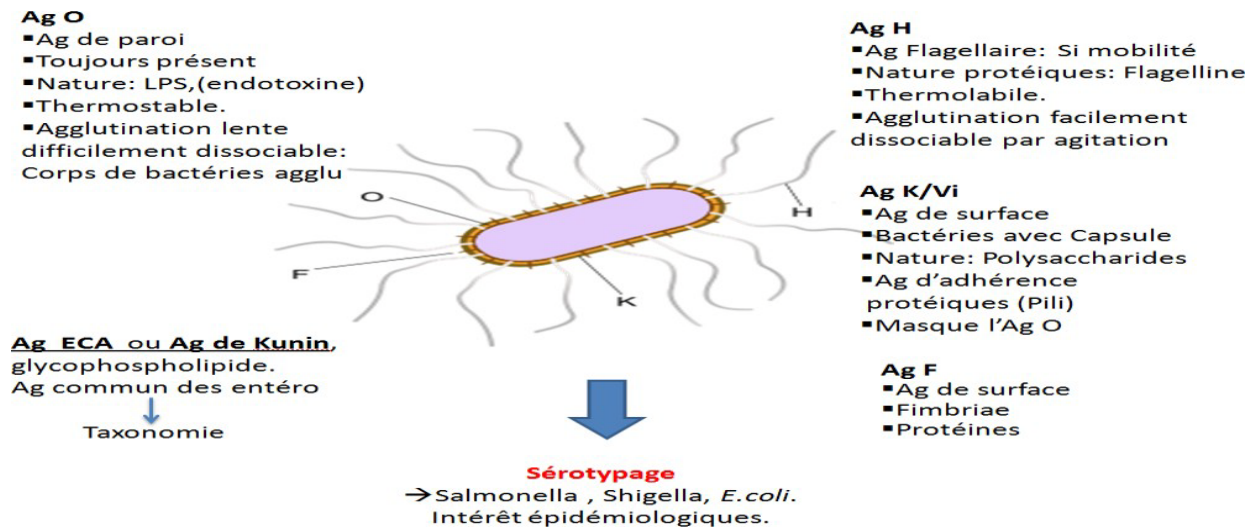


Figure 36 : Localisation des antigènes O, H et K sur la paroi des Entérobactéries

e. Facteurs de virulence :

- ✓ Reconnaissance de l'hôte – fixation aux tissus ou aux cellules: Facteurs d'adhésion bactériens aux épithéliums (facteurs K des E. Coli sur les pili et les fimbriaes).
- ✓ Invasion et destruction tissulaire : Par des enzymes détruisant les cellules et les tissus.
- ✓ Exotoxines : Toxines ayant un mode d'action spécifique (enterotoxines, cytotoxique, neurotoxique).
- ✓ Destruction et désorganisation du système immunitaire: Endotoxines => choc endotoxinique.
- ✓ Présence de capsule: Qui protège contre la phagocytose par les macrophages, EX: Klebsielle.

2.3. La résistance des Entérobactéries aux antibiotiques :

Les Entérobactéries présentent un grand nombre de résistances naturelles, elles acquièrent très aisément de nouveaux mécanismes d'antibio-résistance, le cumul de ces résistances naturelles et acquises mènera aux situations de multi-résistance des Entérobactéries, d'ultra-résistance voir même de toto résistance. [21]

a. Résistance naturelle :

Le comportement des Entérobactéries vis-à-vis des différents antibiotiques a permis de définir la résistance naturelle, caractérisée par la stabilité au sein du même genre et définissant ainsi le phénotype sauvage.

La résistance naturelle est aussi d'une grande aide à la démarche d'indentification des Enterobactériaceae. Toute divergence entre d'identification biochimique et le phénotype de résistance doit interpeller le biologiste et l'amener à vérifier l'identification du germe..

Actuellement, jusqu'à sept phénotypes de résistance naturelle aux les bétalactamines allant de G0 à G6 (groupe 0 au groupe 6) ont été identifiés chez certains espèces des Entérobactéries par production de B-lactamases , ces enzymes sont sensibles à l'activité des inhibiteurs de β -lactamases : le clavulanate, le tazobactam et le sulbactam .

Tableau VIII : Différents groupes des Entérobactéries selon leur résistance naturelle

| | Groupe 0 | Groupe 1 | Groupe 2 | Groupe 3 | Groupe 4 | Groupe 5 |
|------------------|---------------------------|----------------------|--|--|------------|--------------------------|
| AML | S | S | R | R | R | R |
| TIC | S | S | R | S | R | S |
| AMC | S | S | S | R | R | S |
| C1G | S | S | S | R | R | R |
| C3G | S | S | S | S | S | S |
| Phénotype | pas de bétalactamase | Case non exprimée | Penicilinase de bas niveau (PBN) | Cephalosporinase de bas niveau (CBN) | PBN et CBN | Céfuroximase |
| Bactéries | Salmonelle P.Mirabilis | E. Coli Shigella | Klebsiella C. koseri | EnterobacterSerratia C. freundii Morganella Providencia | Yersinia | P.Vulgaris P. Penneri |
| FOX etCT | | | | FOX= R | | CT= R |

S : sensible R : résistant

b. Résistances acquises:

Ce terme est utilisé pour désigner des processus permettant à des bactéries appartenant à une espèce originellement sensible de devenir résistante à un ou plusieurs antibiotiques. Cette résistance acquise peut provenir par une mutation chromosomique (plutôt rare) [22], ou par l'acquisition d'ADN étranger par le biais de plasmides (plutôt fréquent), d'intégrons ou de transposons [23]

On parle de transfert horizontal de gènes de résistance et les mécanismes utilisés sont la conjugaison, la transduction et la transformation.

Les Entérobactéries utilisent différents mécanismes d'antibio-résistance, il peut s'agir de:

- ✓ Troubles de perméabilité pour les antibiotiques, ce qui empêche la pénétration de L'antibiotique dans la bactérie,
- ✓ Systèmes d'efflux qui permettent d'évacuer les antibiotiques qui auraient pénétré dans la bactérie,
- ✓ Modification de la cible bactérienne de l'antibiotique,
- ✓ Mais le plus souvent, il s'agit d'enzymes détruisant l'antibiotique. Exemple :beta-lactamases . [24]

2.4. La résistance des Entérobactéries aux carbapénèmes :

Les Entérobactéries résistent aux carbapénèmes par deux mécanismes :

- Imperméabilité en association avec une BLSE et CHN ;
- Sécrétion enzymatique : production de carbapénèmases.

Les carbapénèmases produites par les Entérobactéries appartiennent aux trois classes connues de bêtalactamases (classe A, B et D de la classification de Ambler). Dont les différences ont non seulement un intérêt génétique et biochimique, mais aussi clinique, car le profil de résistance et l'épidémiologie de ces souches diffèrent.[4]

Actuellement, les carbapénèmases les plus importantes en microbiologie clinique sont :

- ✓ Les carbapénèmases de type KPC (Klebsiella pneumoniae productrice de carbapénèmases) (classe A) , (inhibé par l'acide clavulanique).
- ✓ Les métallo-bêtalactamases (classe B) de type : VIM (VeronaIntegron Métallo - lactamase) NDM (New Delhi métallo -lactamase) , IMP (imipénèmase) →Hydrolysent fortement toutes les B-lactamines sauf l'aztreonam (inhibé par EDTA).
- ✓ Et les oxacillinasés (classe D) de type OXA-48 → hydrolyse fortement les carbapénèmes, mais pas les C3G (inhibé par le chlorure). [25]

Des valeurs seuils de dépistage pour les Entérobactéries productrices de carbapénèmases sont préconisées par l'EUCAST :

| Carbapénèmes | Concentrations critiques (mg/L) | | | Charge du disque (µg) | Diamètres critiques (mm) | | | Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition |
|--|---------------------------------|----------------|-----|-----------------------|--------------------------|-----------------|-----|---|
| | S ≤ | R > | ZIT | | S ≥ | R < | ZIT | |
| <p>Les concentrations critiques des carbapénèmes ont été définies de sorte que les isolats cliniques producteurs de mécanismes de résistance importants sur le plan clinique incluant la majorité des carbapénèmases chez les <i>Enterobacterales</i> sont catégorisés « sensibles à forte posologie » ou « résistants » à ces molécules. Toutefois, certains isolats d'<i>Enterobacterales</i> producteurs de carbapénèmases (EPC) sont catégorisés « sensibles à dose standard » aux carbapénèmes et doivent être rapportés comme tels ; la présence d'une carbapénémase n'interfère pas sur la catégorisation de ces EPC. La détection des carbapénèmases est cependant recommandée sur le plan épidémiologique pour surveiller et contrôler leur diffusion.</p> <p>Il faut donc considérer comme SUSPECTE d'EPC toute souche de SENSIBILITE DIMINUEE (« I ») : sensible à forte posologie(R) à au moins l'une des carbapénèmes. La détection des EPC par de simples tests phénotypiques n'est pas aisée car le niveau de résistance aux carbapénèmes est variable et peut parfois être à la limite du seuil de sensibilité. L'ertapénème est le carbapénème qui possède la meilleure sensibilité pour la détection des EPC. Ainsi, toute souche possédant une diminution de sensibilité à l'ertapénème [un diamètre d'inhibition (disque 10 µg) < 25 mm par test de diffusion en gélose] peut être soumise à l'algorithme de screening des souches productrices de carbapénémase (annexe 9).</p> <p>Les souches suspectes d'EPC selon cet algorithme doivent être soumises à un test de confirmation de production de carbapénémase.</p> <p>Parmi les tests de confirmation, le Hodge test n'est plus recommandé car difficile à standardiser : présence de faux-positifs et de faux-négatifs. Parmi les autres tests de confirmation actuellement disponibles certains, parmi lesquels des tests enzymatiques, peuvent présenter des problèmes de sensibilité (non détection des OXA-48-like qui sont les carbapénèmases les plus fréquentes en France).</p> | | | | | | | | |
| Ertapénème | 0,5 | 0,5 | | 10 | 25 ^A | 25 ^A | | <p>A. Déterminer la CMI de l'ertapénème en cas de résistance à l'ertapénème selon la méthode de diffusion en gélose.</p> <p>1. Un bas niveau de résistance est commun aux <i>Morganellaceae</i> impose l'utilisation de fortes posologies.</p> <p>2. Pour évaluer la sensibilité, la concentration de relebactam est fixée à 4 mg/L.</p> <p>3. Pour évaluer la sensibilité, la concentration de vaborbactam est fixée à 8 mg/L.</p> |
| Imipénème | 2 | 4 | | 10 | 22 | 17-19 | | |
| Imipénème ¹ <i>Morganellaceae</i> | 0,001 | 4 | | 10 | 50 | 17-19 | | |
| Imipénème-relebactam, <i>Enterobacterales</i> sauf <i>Morganellaceae</i> | 2 ² | 2 ² | | 10-25 | 22 | 22 | | |
| Méropénème | 2 | 8 | | 10 | 22 | 16 | | |
| Méropénème (méningites) | 2 | 2 | | 10 | 22 | 22 | | |
| Méropénème-vaborbactam | 8 ³ | 8 ³ | | EP | EP | EP | | |

Figure 37 : Recommandations Eucast 2021

3. les carbapénèmes :

3.1. Caractéristiques générales de la famille des carbapénèmes :

a. Découverte :

Les Carbapénèmes sont des antibiotiques appartenant à la famille des β-lactamines possédant un très large spectre d'activité, leur permettant d'avoir une action sur les bactéries multi-résistantes telles que les EBLSE. Structuralement, ils se distinguent des pénicillines par la présence d'un atome de carbone en position 1 au lieu d'un atome de soufre [26].

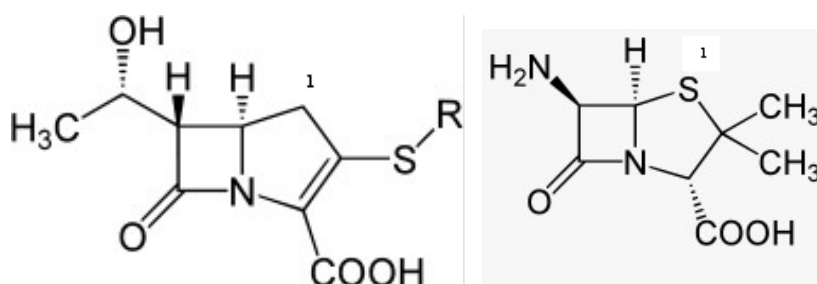


Figure 38 : Structure chimique pénicilline-carbapénème

Nous devons leur découverte à la recherche sur les inhibiteurs de β-lactamases. En effet, dans les années 1960, une forte augmentation du nombre de résistances aux β-lactamines a

poussé les laboratoires pharmaceutiques à se pencher sur cette question. La production de lactamases étant le mécanisme de résistance aux β -lactamines le plus fréquemment rencontré pour les bactéries à gram négatif (BGN). C'est ainsi qu'a été découverte en 1976 la thiénamycine, extraite de *Streptomyces cattleya*, dont dérivent les carbapénèmes[27].

La thiénamycine, molécule instable, a conduit au développement de dérivés de stabilité augmentée. L'imipénème fut le premier dérivé semi-synthétique de la thiénamycine à voir le jour en 1984. Puis vinrent le méropénème en 1989, l'ertapénème en 2001 et le doripénème en 2007 (retiré du marché Européen en août 2014, suite à son arrêt de commercialisation par le laboratoire titulaire de l'AMM dans un souci de rationalisation de son portefeuille de produits)[28], [29].

Les carbapénèmes présentent plusieurs avantages comme leur très bonne pénétration bactérienne, une grande stabilité vis-à-vis des β -lactamases et une forte affinité pour les protéines liant la pénicilline (PLP) des bactéries à gram négatif. Les PLP sont des enzymes impliquées dans la synthèse du peptidoglycane qui est un composant essentiel de la paroi bactérienne. Les carbapénèmes (et les β -lactamines de façon plus globale) se lient facilement aux PLP car ils possèdent une analogie structurale avec un constituant du peptidoglycane. Leur liaison inhibe alors la synthèse du peptidoglycane, entraînant la lyse bactérienne[30].

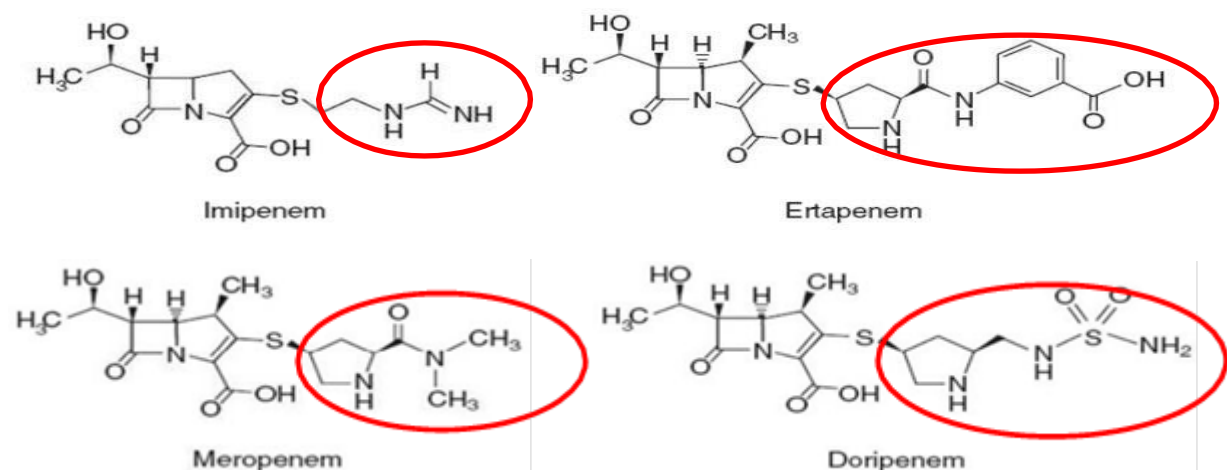


Figure 39 : Structure chimique des 4 molécules carbapénèmes

b. Mécanisme d'action et spectre d'activité

Les carbapénèmes agissent par inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire en se liant aux PLP de haut poids moléculaire, PLP1a/1b PLP2 majoritairement, ce qui leur confère leur activité bactéricide.

Leur spectre est très vaste. Les carbapénèmes sont actifs sur les bactéries gram négatifs (y compris les EBLSE), la plupart des espèces à gram positif (excepté *Staphylococcus* résistant à la méticilline et *Enterococcus faecium*). Ils sont également très actifs sur les anaérobies à l'exception de *Clostridium difficile*. Ils sont inactifs sur les bactéries intra-cellulaires[31].

b.1. Bactéries à Gram négatif

- Très actifs, y compris sur les EBLSE et les Entérobactéries productrices de céphalosporinases de haut niveau.
- sauf *Stenotrophomonas maltophilia* (metallo β -lactamase).
- L'ertapénème n'est pas actif sur *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*.

b.2. Bactéries à Gram positif

- Très actifs, avec un léger avantage pour l'imipénème.
- Aucune activité sur les SARM et sur l'*Enterococcus faecium*.
- L'ertapénème est inactif sur l'ensemble des Entérocoques.

b.3. Bactéries anaérobies

- Très actifs sur les anaérobies à Gram négatif ou à Gram positif.
- Peu ou pas actifs sur *Clostridium difficile*.

b.4. Bactéries intra-cellulaires

- Pas actifs sur *Chlamydia sp*, *Chlamydiophila sp*, *Mycoplasma sp*, *Ureaplasma urealyticum*, *Rickettsia*[32].

➡ Traitement probabiliste des infections nosocomiales sévères, et utilisation croissante dans les infections à EBLSE.

Tableau IX : Activité des carbapénèmes sur les bactéries à gram négatif

| Bactéries | Imipénème | Méropénème | Ertapénème |
|-------------------------------------|--------------|------------------|------------------|
| <i>E. coli</i> | 0,12/0,25 | 0,016/0,03 | ≤ 0,015/ ≤ 0,015 |
| <i>E. coli</i> BLSE | 0,25/0,5 | 0,03/0,06 | 0,03/0,25 |
| <i>K. pneumoniae</i> | ≤ 0,06/1 | 0,03/0,12 | ≤ 0,015/0,12 |
| <i>K. pneumoniae</i> BLSE | 0,25/1 | 0,03/0,12 | 0,06/0,25 |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 0,5/2 | 0,06/0,06 | ≤ 0,06/ ≤ 0,06 |
| <i>Morganella morganii</i> | 2/8 | 0,12/0,25 | ≤ 0,015/0,03 |
| <i>E. cloacae</i> | 0,5/2 | 0,03/0,06 | ≤ 0,015/0,06 |
| <i>Citrobacter freundii</i> | 1/1 | 0,03/0,06 | ≤ 0,015/0,06 |
| <i>Serratia marcescens</i> | 1/2 | 0,06/0,12 | 0,03/0,12 |
| <i>H. influenzae</i> | 0,5/1 | 0,12/1 | 0,06/0,25 |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | 0,06/0,12 | ≤ 0,015/ ≤ 0,015 | 0,06/0,25 |
| <i>Salmonella sp</i> | ≤ 0,5/ ≤ 0,5 | 0,03/0,03 | ≤ 0,06/ ≤ 0,06 |
| <i>P. aeruginosa</i> | 1/32 | 0,5/32 | >8/>8 |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | 0,25/0,25 | 0,25/1 | 4/>8 |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> | >8/>8 | >16/>16 | >8/>8 |
| <i>Bacteroides fragilis</i> | 0,25/1 | 0,12/1 | 0,25/1 |
| <i>Prevotella spp</i> | 0,03/0,5 | 0,12/0,25 | 0,25–1 |
| <i>Fusobacterium spp</i> | 0,12/1 | 0,12/0,25 | 0,25/4 |

*les données représentent la CMI50/CMI90 en mg/L

Tableau X : Activité des carbapénèmes sur les bactéries à gram positif

| Bactéries | Imipénème | Méropénème | Ertapénème |
|---|------------------|------------------|------------------|
| <i>Staphylococcus aureus (MS)^a</i> | 0,06/0,06 | 0,12/0,12 | 0,12/0,25 |
| <i>S. aureus (MR)^b</i> | R | R | R |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | ≤ 0,008/ ≤ 0,008 | ≤ 0,008/ ≤ 0,008 | ≤ 0,008/ ≤ 0,008 |
| <i>S. agalactiae</i> | 0,016/0,016 | 0,03/0,06 | 0,03/0,06 |
| <i>S. pneumoniae (PéniS)</i> | ≤ 0,06/ ≤ 0,06 | ≤ 0,015/ ≤ 0,015 | ≤ 0,015/ ≤ 0,015 |
| <i>S. pneumoniae (PéniR)</i> | 0,5/1 | 0,5/1 | 1/2 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 1/4 | 4/8 | 8/32 |
| <i>E. faecium</i> | >8/>8 | >16/>16 | >16/>16 |
| <i>Listeria monocytogenes</i> | 0,03/0,12 | 0,12/0,12 | 0,25/0,5 |
| <i>Peptostreptococcus spp</i> | 0,03/0,06 | 0,12/0,25 | 0,25/4 |

*les données représentent la CMI50/CMI90 en mg/L

MS = méticilline sensible

MR = méticilline résistant

c. Propriétés pharmacocinétiques :

Le méropénème et l'imipénème possèdent des caractéristiques pharmacocinétiques semblables : une demi-vie d'action courte (d'où la nécessité de multiplier les prises au cours d'une journée), un faible volume de distribution (cela signifie que la molécule est peu absorbée

par les tissus, elle reste dans le sang), une faible liaison aux protéines plasmatiques (seule la forme libre du médicament est active), ainsi qu'une importante élimination rénale sous forme inchangée.

A l'inverse, l'ertapénème possède une demi-vie plasmatique 4 fois plus importante (une seule administration par jour est donc suffisante), un volume de distribution important, une forte liaison aux protéines plasmatiques et une plus faible excrétion rénale.

Les principales propriétés pharmacocinétiques des carbapénèmes sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau XI : Propriétés pharmacocinétiques des carbapénèmes chez le volontaire sain [33]

| Propriétés | Imipénème | Méropénème | Ertapénème |
|---|-----------|------------|------------|
| Demi-vie plasmatique (t _{1/2} en h) | 1h | 1h | 4h |
| Volume de distribution (V _d en L/kg) | 0.23-0.31 | 0.23-0.35 | 8.2 |
| % d'excrétion rénale inchangée | 60-70% | 70% | 44% |
| % de liaison aux protéines plasmatiques | 20% | 2% | 92% |
| Posologie habituelle/24h | 2-3g | 3g | 1g |

- En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine CL < 30ml/min), ces paramètres sont susceptibles d'être modifiés. C'est le cas notamment de la demi-vie qui atteint alors 4h pour l'imipénème, 7h pour le méropénème et 14h pour l'ertapénème[26].

d. Propriétés pharmacodynamiques

- Activité bactéricide temps-dépendante. Le paramètre important à prendre en compte est le pourcentage de temps pendant lequel la concentration de la forme libre est au-dessus de la concentration minimale inhibitrice CMI ($T > CMI$). Pour les pénèmes l'objectif à atteindre est plus de 40% du temps supérieur à la CMI.
- La bactéricidie des carbapénèmes est plus rapide que celle des autres β -lactamines. Leur efficacité est majorée lorsqu'on augmente leur concentration (au-delà de dix fois la CMI) alors que pour les autres β -lactamines il existe un effet plafond pour des concentrations de quatre à cinq fois la CMI. De plus, leur coefficient de corrélation

efficacité/temps est de 65 à 70% (> 95% pour les autres β -lactamines). Ces propriétés sont caractéristiques des antibiotiques concentration-dépendants. On peut donc dire que les carbapénèmes se distinguent des β -lactamines par un effet mixte à la fois temps et concentration-dépendant.

- Les carbapénèmes ont également un effet post-antibiotique ; ce qui signifie l'absence de recroissance des bactéries malgré une concentration en antibiotique inférieure à la CMI. Cet effet s'exerce sur les bacilles gram négatifs et peut atteindre 2 à 3h pour *E.coli* et 4 à 6h pour *P.aeruginosa*. Ce qui autorise l'espacement des doses[26], [34].
- A la différence des autres β -lactamines, les pénèmes ne possèdent pas d'effet inoculum : pas de diminution de leur activité lorsque l'inoculum bactérien est important. Ils sont donc utilisables même en présence d'une forte concentration bactérienne ou même si les bactéries poussent peu.

II. Discussion des résultats :

1. Epidémiologie des bactériémies néonatales à Entérobactéries de sensibilité diminuée aux carbapénèmes:

1.1. Prévalence des bactériémies néonatales documentées et des BMR isolées :

Rappelons que notre travail a consisté en une étude rétrospective menée sur une période de 3 ans , portant sur 3885 hémocultures des patients hospitalisés au service de réanimation néonatale du CHU Mohamed VI de Marrakech dont la prévalence de la bactériémie néonatale était de 42% .

Notre travail a rapporté un taux de portage significatif de BMR touchant 36% des nouveau-nés présentant une bactériémie durant la période d'étude.

- ❖ Dans une étude de cohorte réalisée à Taiwan sur une période de 8 ans, 1 106 épisodes de bactériémies néonatales documentées ont été signalées. Parmi celles-ci, un tiers était causé par des bacilles Gram négatifs et 18,6 % étaient multi-résistants. [35]. En Vietnam, 46.9% de bactériémies confirmées par hémoculture a été rapporté [36] et un taux de 33% a été décrit en Égypte [37].
- ❖ Par ailleurs, une autre étude menée en Guinée a rapporté un pourcentage de 10% d'hémocultures positives avec une prévalence de BMR estimée à 16% [38], des pourcentages de 14,3% et 20% d'hémocultures positives ont été rapportés respectivement aux universités de Malaisie et de Népal [39], [40].
- ❖ La prévalence de bactériémies néonatales confirmées par hémocultures positives rapportée dans une étude réalisée en Afrique du sud était de 60% avec un taux de BMR à 68% [41]. Cette augmentation considérable de prévalences en rapport avec les études antérieures pourrait être expliquée par l'usage abusif et inadéquat des antibiotiques, principale source d'émergence de la résistance aux antibiotiques.

La différence des taux d'échantillons positifs peut s'expliquer par les différences entre les critères de détermination de la bactériémie néonatale, le système d'hémoculture, la situation géographique et sanitaire de la région, la capacité de l'hôpital et la variabilité des techniques microbiologiques.

Tableau XII : Comparaison de la prévalence des bactériémies néonatales confirmées par hémoculture positive

| Auteur de l'étude | Notre étude | K .Le et al (Vietnam) | Ghait et al (Égypte) | Shatalov et al (Guinea) | Datta et al (Malaisie) | Pokhrel et al (Nepal) | Ballot et al (Afrique du Sud) |
|---|-------------|-----------------------|----------------------|-------------------------|------------------------|-----------------------|-------------------------------|
| Prévalence des hémocultures positives (%) | 42 | 46.9 | 33 | 10 | 14.3 | 20 | 60 |

2. Place des EB SDC au sein des BMR impliquées dans les bactériémies néonatales

Au cours de la période d'étude, les Entérobactéries de sensibilité diminuée aux carbapénèmes ont représenté 28% de l'ensemble des bactéries multi-résistantes impliquées dans les bactériémies néonatales, isolées au sein du laboratoire de microbiologie du CHU Mohamed VI de Marrakech.

- ❖ Ce pourcentage se rapproche de ceux rapportés au niveau des unités de soins intensifs néonatales en Pakistan par Limbago et al (20%)[42] et en Egypte (36%) par Nour et al [43], plus important que celui rapporté par différentes études notamment à l'université de Chicago, en Malaisie, en Inde et en Algérie, avec des taux respectifs de 13.5%, 14%, 14% et 15% [39], [44]-[46], mais demeure moins important que celui rapporté par une étude réalisée en Chine, où le taux de bactériémies néonatales à Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes était de 53% [47].

Les différences géographiques témoignent des différences d'utilisation d'antibiotiques notamment ceux à large spectre et des moyens mis en œuvre pour lutter contre les infections, variables selon les pays et même les régions.

tableau XIII : Comparaison de du pourcentage des EB SDC au sein des BMR impliquées dans les bactériémies néonatales

| Auteur de l'étude | Notre étude | Limbago et al (Pakistan) | Nour et al (Egypte) | Colombo et al (Chicago) | Datta et al (Malaisie) | Ballot et al (Inde) | Mairi et al (Algérie) | Yin et al (Chine) |
|--------------------------|--------------------|---------------------------------|----------------------------|--------------------------------|-------------------------------|----------------------------|------------------------------|--------------------------|
| EB SDC au sein des BMR | 28% | 20% | 36% | 13.5% | 14% | 14% | 15% | 53% |

2.1. Répartition globale des EB SDC isolées selon les espèces bactériennes :

Concernant la répartition globale des Entérobactéries de sensibilité diminuée aux carbapénèmes responsables de bactériémies néonatales dans notre contexte , 249 souches non redondantes ont été isolées entre Janvier 2019 et décembre 2021 . Klebsiella pneumoniae restait l'espèce bactérienne la plus fréquemment identifiée avec un taux d'isolement de 70%, suivie de d'Enterobacter cloacae (17%) puis de K.oxytoca et d' Enterobacter hormaechei (4%).

- ❖ La plupart des études de la littérature ont également rapporté que klebsiella pneumoniae était le germe le plus isolé dans l'ensemble des EB SDC avec des pourcentages variant entre 54.5% et 100% .[38], [39], [46], [48], [49].
- ❖ Cependant, une étude allemande menée par Tessema et al a détrôné Klebsiella pneumoniae du 1^{er} rang qu'elle occupait en faveur d'Escherichia coli au sein des EB SDC [50].

Tableau XIV : Comparaison de la répartition des EB SDC selon le germe isolé

| L'auteur de l'étude | Notre étude | Shatalov et al | Mairi et al | Yin et al | Poirel et al | Tessema et al | Data et al |
|-----------------------|-------------|----------------|-------------|-----------|--------------|---------------|------------|
| Klebsiella pneumoniae | 70% | 69.9% | 100% | 85.2% | 54.4% | 1.5% | 65% |
| Enterobacter cloacae | 17% | - | - | 6.8% | 36.3% | 1.5% | 7.6% |
| Escherichia coli | 2% | 17.4% | - | 7.9% | 9% | 17% | 6% |

2.2. Répartition des bactériémies néonatales à EB SDC selon le sexe et l'âge :

Dans notre étude, la répartition des bactériémies néonatales à EB SDC dominait chez les nouveau-nés de sexe masculin (53%) avec un sexe ratio de 1,3 .

- ❖ Cette prédominance masculine est rapportée par plusieurs études internationales , en Allemagne , Vietnam, Chine ,Népal , et en Egypte [36], [37], [40], [49], [50], alors qu'une étude Algérienne a rapporté une prédominance féminine [46].

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

Dans notre série 56 % des nouveaux nés présentant une bactériémie à EB SDC étaient prématurés.

- ❖ Ce pourcentage reste proche de celui retrouvé dans d'autres études réalisées, variant entre 46.7% et 68% [40], [42], [43], [47], [51].

→ La prématurité reste le facteur de risque le plus identifié dans les bactériémies néonatales[50].

Tableau XV : Comparaison de la répartition des EB SDC selon le sexe

| L'auteur de l'étude | Notre étude | Tessema et al (Allemagne) | Le et al (Vietnam) | Pokhrel et al (Nepal) | Mairi et al (algérie) | Ghait et al (Egypte) |
|---------------------|-------------|---------------------------|--------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|
| Sexe ratio (H/F) | 1.3 | 1.2 | 1.4 | 1.1 | 1.3 | 1.1 |

Tableau XVI : Comparaison de la répartition des EB SDC selon l'âge

| L'auteur de l'étude | Notre étude | Pokhrel et al | Yousef et al | Nour et al | Limbago et al | Yin et al |
|---------------------|-------------|---------------|--------------|------------|---------------|-----------|
| NN prématurés | 56% | 68% | 46.7% | 60.3% | 66.6% | 62.9% |
| NN à terme | 44% | 32% | 53.3% | 39.7% | 33.4% | 37.1% |

2.3. Répartition des bactériémies néonatales à EB SDC selon le diagnostique d'hospitalisation :

Le syndrome de détresse respiratoire néonatal était le motif d'hospitalisation le plus fréquent chez les nouveau-nés présentant une bactériémie à EB SDC dans notre étude avec un pourcentage de 52% . Le même constat a été rapporté par différents auteurs mais avec des pourcentages variables :

- ❖ Dans une étude réalisé en chine par D.Yin et al , le pourcentage de DRNN était de 50%.
- ❖ Une autre étude menée aux états unis par Limbago et al , le pourcentage était de 66.6%.
- ❖ Pokhrel et al a constaté également une prédominance de DRNN à 79.7% suivi de cyanose à 59.4% .
- ❖ Cependant une étude réalisée par Yousef et al a retrouvé le diagnostique de DRNN en second lieu (54.6%) précédé par l'hypotonie qui était présente chez 80% de nouveau-nés [51].

2.4. Prise en charge thérapeutique :

Dans notre série, étant donné que l'écologie bactérienne du service est plutôt dominée par les BGN , l'antibiothérapie empirique initiale a été démarrée chez 80% des cas et basée sur l'association «céphalosporines de 3ème génération + gentamicine » dans 58% des cas .

L'ajustement thérapeutique est de règle, dès qu'une documentation bactériologique est obtenue ou non amélioration clinique. Dans notre contexte l'antibiothérapie probabiliste a été adaptée chez 71% des patients , principalement par l'Impipénème avec un pourcentage de 63.6% suivi de Colistine dans 21% des cas . Les deux molécules sont prescrites en association avec l'Amikacine .

- ❖ Le traitement empirique a été démarré chez 70% des cas dans l'étude menée par Limbago et al , dans 100% des cas dans l'étude de Colombo et al, et chez 87% des nouveau-nés dans l'étude de N.K.Le et al .[36], [42], [44].
- ❖ Notre étude concorde avec l'étude menée par Datta el al qui rapporte également que l'association C3G+ gentamicine était en premier lieu dans le traitement empirique des bactériémies néonatales à Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes [39].
- ❖ L'antibiothérapie initiale prescrite en première intention à l'unité néonatale de soins intensifs en Caire était l'association ampicilline sulbactam+gentamicine[37].
- ❖ D'après Chaurasia et al , une tri-antibiothérapie à base de C3G + ampicilline+gentamicine constituait le traitement probabiliste dans les pays d'Asie du sud[52].
- ❖ L'association ampicilline + gentamicine constituait l'antibiothérapie empirique la plus administrée à l'unité néonatale des hôpitaux universitaires de Whenzou en chine et de Mansoura en Egypte qui ont été adaptés ensuite par une bi-antibiothérapie à base de C3G+vancomycine [53] , [43].

2.5. L'évolution clinique chez les nouveaux nés atteints de bactériémies à EB SDC :

Sur les 249 nouveau-nés ayant présenté une bactériémie à EB SDC , 64% ont évolué favorablement et 36% sont décédés. Nos résultats concordent avec les données de la littérature [13], [37], [40], [41], [43], [52], [54].

Mais avec des pourcentages variables de décès néonataux comme mentionné sur le tableau ci-dessous .

Tableau XVII : Comparaison de l'évolution clinique chez les nouveaux nés atteints de bactériémies à EBSDC

| L'auteur de l'étude | Notre étude | Nour et al | Ghait et al | Saleem et al | Ballot et al | Agnche et al | Pokhrel et al | Chaurasia et al |
|---------------------|-------------|------------|-------------|--------------|--------------|--------------|---------------|-----------------|
| Décès néonatal | 36% | 40% | 13.6% | 16% | 33.3% | 35% | 15.9% | 38.9% |

3. Profil de résistances des EB SDC aux antibiotiques :

Les Entérobactéries SDC sont par ailleurs connues pour leurs co-résistances aux autres classes d'antibiotiques, ce qui limite fortement l'arsenal thérapeutique et accroît le risque d'impasse en matière de traitement , l'évaluation de la sensibilité vis à vis d'autres antibiotiques est alors devenue indispensable[55].

Notre étude a confirmé une résistance de 100% à l'ertapénème, quant à l'imipénème, il a représenté une résistance de 16% , ce pourcentage reste proche de celui rapporté par l'étude menée par Fang et al (14.3%) mais inférieur à celui rapporté par Colombo et al (99%). [44], [56] .

L'ertapénème, reste l'indicateur le plus fiable pour la détection de cette résistance dans notre contexte. En effet, il est possible qu'une souche produisant la carbapénèmase est résistante à l'ertapénème et sensible à autres carbapénèmes. Le carbapénème le plus sensible de la détection des carbapénèmases varie d'un pays à l'autre.

Pour notre étude, nous avons adopté les recommandations européennes (EUCAST), à savoir le choix de l'ertapénème comme antibiotique de référence dans la détection de la résistance aux carbapénèmes.

Par conséquent, toute réduction en sensibilité aux carbapénèmes et en particulier à l'ertapénème, qui est souvent la molécule la plus touchée par les carbapénèmases, doit ouvrir la voie à de nouvelles enquêtes.

Les Entérobactéries de sensibilité diminuée aux carbapénèmes isolées dans cette étude étaient résistantes à toutes les pénicillines et céphalosporines utilisées (AMX ,AMC, C3G , C4G,TIC ..). La résistance était de 85,9% à la ciprofloxacine et de 42.1% à la tigecycline , mais reste variable pour les aminosides avec un pourcentage de 96.6% pour la Gentamicine , tandis que la résistance est beaucoup moindre à l'Amikacine (4,8%). L'association Triméthoprime-Sulfaméthoxazole présente une activité faible sur les Entérobactéries de sensibilité diminuée aux carbapénèmes , avec 4.6% de sensibilité, ce taux reste proche des données de la littérature.

- ❖ La Co -résistance aux B-lactamines dans notre étude concorde avec les données de littérature [45], [47], [49], [56].
- ❖ La sensibilité à la Ciprofloxacine était de 10% , 14,9% , 20%, 34.7% , et 92% dans des études rapportées respectivement par L.Yin et al , Fang et al , Colombo et al , Ghait et al et Ballot et al [37], [41], [44], [47], [49], [56].
- ❖ Une étude cas-témoins réalisée dans un centre médical universitaire en chine a montré une sensibilité de 95.7% à la tigécycline , un taux moindre de 20% a été constaté par Colombo et al en Italie[44], [56].
- ❖ Le taux de résistance au cotrimoxazole rapporté dans certaines études s'approche de notre constat , notamment pour Colombo et al , Roy et al et Ghait el al avec des pourcentages de résistance respectives qui étaient à 100% ,100% et 91.4% . Un taux moins élevé a été constaté par Fang et al (51.1%) [37], [44], [45].
- ❖ Concernant les aminosides ; Il apparait dans nos résultats comme dans d'autres études, que l'Amikacine est moins touchée que la gentamicine , mais le taux de résistance à cette molécule ne cesse d'augmenter en raison de sa large prescription [37], [44], [49], [56].
- ❖ Toutes les souches d'EB SDC ont gardé une sensibilité à la colistine dans les différentes revues de littérature [37], [44], [45], [56].

Cette multi-résistance pourrait résulter soit de la surconsommation d'antibiotiques, soit du fait que les gènes codant pour les carbapénèmases sont souvent associés avec des gènes de résistance à d'autres antibiotiques[3].

Tableau XVIII : Comparaison des taux de résistance aux EB SDC

| Auteur de l'étude | Notre étude | Ballot et al | Ghait et al | Colombo et al | Yin et al | Fang et al |
|-------------------|-------------|--------------|-------------|---------------|-----------|------------|
| Antibiotiques | | | | | | |
| Pénicillines | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |
| Céphalosporines | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |
| IMP | 16% | - | 100% | 99% | 92.3% | 85.7% |
| CIP | 85.9% | 8% | 65.3% | 80% | 28.2% | 85.1% |
| TIG | 42.1% | - | - | 80% | - | 4.3% |
| SXT | 95.4% | - | 91.4% | 100 | 19.7% | 51.1% |
| GN | 96.6% | - | 95.7% | 73% | 29.1 | 80.9% |
| AK | 4.8% | 38% | 65.3% | 33% | 28.2 | 57.4% |
| CS | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |

4. Caractérisation moléculaire des souches productrices de carbapénèmases impliquées dans des bactériémies néonatales :

Le principal mécanisme de résistance des Entérobactéries aux bêta-lactamines consiste en la production d'enzymes les hydrolysant : les bêta-lactamases. Celles-ci se distinguent par leur très grande diversité notamment en term de spectre.

Schématiquement, chez les Entérobactéries, deux voies permettent de conférer la résistance aux carbapénèmes. La première concerne l'association d'une BLSE ou d'une céphalosporinase à une baisse de perméabilité. Ce type de profil est fréquemment observé chez les Entérobactéries naturellement productrices de céphalosporinases mais également chez *K. pneumoniae* ou même *E. coli*. La seconde, plus inquiétante en raison de ses capacités de diffusion, consiste en l'acquisition d'une carbapénèmase, soit une enzyme hydrolysant efficacement les carbapénèmes [3].

De nombreuses enzymes de ce type ont été décrites. Les plus fréquentes chez les Entérobactéries étant OXA-48, et NDM-1 dont l'espèce la plus souvent incriminée est la K.P .

Ceci était le cas de notre série.

Durant l'année 2019, les clones bactériens identifiés, chez les souches d'Entérobactéries analysées par technique MLST, étaient prédominés par le clone ST 1805(28,7 %), suivi par les clones : ST 478 et ST 344(11,6 %).

- ❖ En Turquie, une étude rétrospective a été menée au sein d'un hôpital universitaire à Istanbul, chez les nouveau-nés hospitalisés dans le service de réanimation néonatale, pendant une durée de 4 mois, Les souches d'Entérobactéries isolées chez ces patients, avaient présenté une sensibilité diminuée aux carbapénèmes notamment à l'Imipénème, et étaient au nombre de 22, dont 12 isolats de *K. pneumoniae*, 8 isolats de *d'E. cloacae* et 2 isolats d'*E. Coli*. Toutes les souches analysées étaient productrices de carbapénémases. Parmi celles-ci, 2 souches produisaient une carbapénémase type KPC-2, 12 produisaient une carbapénémase type NDM-1 et 8 souches produisaient une carbapénémase de type OXA-48. Le séquençage du génome de ces bactéries a été effectué par technique MLST. Les deux souches de *K. pneumoniae* productrices de KPC-2 étaient associées au clone ST 307. Les quatre souches de *K. pneumoniae* productrices de NDM-1 appartenaient aux clones ST 15, ST 45, ST 278 et ST 1059, et les six souches de *K. pneumoniae* OXA-48 positives étaient associées au clone ST 101. Les huit souches d'*E. cloacae* productrices de NDM-1 n'étaient pas distinguables du point de vue clonal[48].
- ❖ Une étude italienne menée par Gona et al, entre Octobre 2016 et Janvier 2018, avait concerné 13 souches isolées de *K. pneumoniae* productrices de carbapénémases, chez les patients hospitalisés dans une unité de réanimation néonatale de l'hôpital universitaire de Catane . Tous les isolats analysés co-produisaient deux carbapénémases type NDM-1 et OXA-48. L'analyse moléculaire par MLST de ces

souches a permis d'identifier principalement le clone ST 101 et deux nouveaux clones à savoir le ST 3666 et le ST 336[57].

- ❖ Les résultats de la PCR multiplex ont montré que les gènes de résistance aux carbapénèmes suivants ont été détectés : OXA-48 dans (60,8%) , NDM dans 52,2% de cas, et une association d'OXA-48 et de NDM-1 dans 52,2% des isolats. Les gènes KPC, VIM et IMP n'ont pas été détectés dans les isolats étudiés ; a rapporté Ghait et al [37].
- ❖ Datta et al a constaté que La NDM-1 était présente dans 14% (n = 15) des isolats et était le seul type de carbapénémase identifié. Aucune autre carbapénémase n'a été détectée dans cette étude[39].
- ❖ Une autre étude réalisée à l'hôpital pédiatrique de Turin par Colombo et al a démontré que les Entérobactéries identifiées comprenaient *Klebsiella pneumoniae* (n= 11 ; 73 %) et *Escherichia coli* (n =4 ;27 %). Douze isolats (80 %) ont produit des carbapénémases de *K. pneumoniae*(KPC), 2 (13 %) des carbapénémases de type oxacillinase (OXA)-48 et 1 (7 %) une métallo-b-lactamase[44].
- ❖ Pannaraj et al a rapporté dans une étude faite au département pédiatrique de Los Angeles que des déterminants de la carbapénémase ont été détectés dans 5 cas/10, notamment la KPC-3 dans 2 *Klebsiella pneumoniae* (ST258 et ST18) et 1 *Escherichia coli* (ST131), et la NDM-1 dans 1 isolat de *K. pneumoniae* (ST37) et 1 *E. coli* (ST101). D'autres déterminants de résistance ont été détectés, notamment CTX-M-15, SHV11, TEM-1, CMY-2, CMY-4 et CMY-42 [58].

5. Evolution de la répartition des souches des EB SDC selon les années d'études :

Sur une période de 3 ans du janvier 2019 jusqu'à décembre 2021, on a remarqué une augmentation inquiétante de la prévalence des souches des EPSDC allant de 30% à 41.5% .

- ❖ Une étude menée à l'université de Nanjing en Chine par J.Wang et al a rapporté que le taux de résistance d'*E. coli* aux carbapénèmes est passé de 0,2 % en 2008 à 1,4 % en 2015 et à 1,5 % en 2017 [59].
- ❖ Une autre étude réalisée en unité de soins intensifs néonatale à l'hôpital de Philadelphia par Chiotos et al a également montré une augmentation du taux de résistance des Entérobactéries aux carbapénèmes de 0% à 0.47% sur une période d'une année [60].
- ❖ Sur une période de 3 ans, une augmentation a été constatée allant de 2.6% à 8.9% lors d'une étude réalisée à l'hôpital universitaire de Johannesburg en Afrique du Sud menée par Ballot et al [41].
- ❖ Cependant une étude menée au département néonatal de Kolkata en Inde sur une période de 5 ans a montré une diminution de la résistance aux carbapénèmes qui était plus élevée en 2010 (33 % pour le méropénème et l'ertapénème à la fois). En revanche, en 2011, il n'y avait que 9 % de souches résistantes aux carbapénèmes [39].

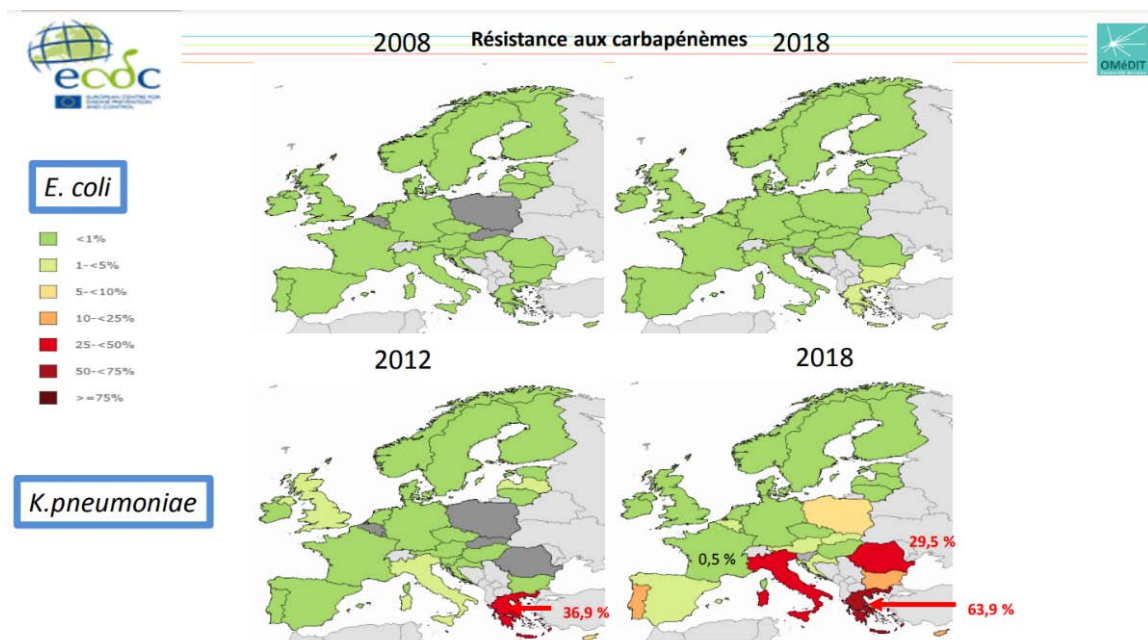


Figure 40 : Evolution de la résistance aux carbapénèmes des souches d'*E.coli* et *K.P* entre 2008 et 2018 selon l'ECDC [61]

III. Prévention et contrôle de la transmission des Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes :

1. Règles générales[62] :

Limiter la transmission d'agents microbiens de patient à patient pendant les activités de soins directs se fait par :

- Désinfection et lavage adéquats des mains : la pratique optimale de l'hygiène des mains, que ce soit par le lavage conventionnel à l'eau et au savon, médicalisé ou non, ou par friction hydro-alcoolique, demeure la première mesure de prévention. Malheureusement, l'observance de ce geste pluriquotidien pour les soignants est très faible, ne dépassant que rarement 50 % .

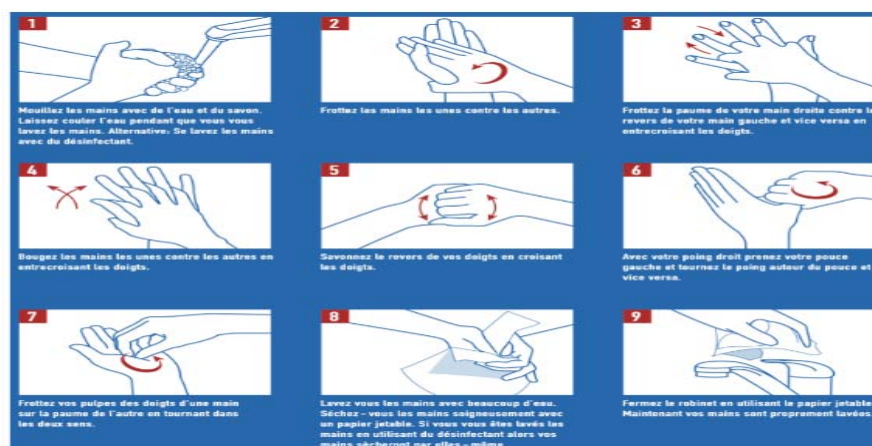


Figure 41 :Technique de lavage des mains

- Port de gants, asepsie, désinfection, isolement et stérilisation.
- Stockage et conditionnement sans recontamination du matériel Le lieu de stockage doit être régulièrement décontaminé. Une bonne présentation du matériel lors de son utilisation permet d'éviter sa contamination.
- Prévention des infections chez les membres du personnel.
- Renforcement des pratiques de soins et formation continue du personnel.

- Respect d'une bonne hygiène personnelle (les ongles doivent être propres et coupés court, les cheveux doivent être attachés, les bijoux doivent être enlevés avant le lavage).
- Changement de la tenue de travail après chaque exposition au sang ou à des liquides.
- Gestion de l'environnement des salles d'accouchement.
- Dépistage systématique des malformations congénitales.

2. Règles de prévention en milieu de réanimation néonatale [63] :

- La prévention vise à éviter les contaminations par le matériel utilisé. Il faut faire une désinfection soignée des couveuses, nébuliseurs, appareils de ventilation, aspirateurs, etc.
- Alimentation entérale dès que possible (amélioration des défenses de l'organisme).
- Suivi régulier de la grossesse et diagnostic anténatal.
- Usage raisonné des antibiotiques .
- Isolement du malade présentant une pneumopathie nosocomiale afin d'éviter la dissémination de l'infection.
- Asepsie rigoureuse lors de la manipulation des drains et lors de la réalisation des pansements.
- Privilégier les systèmes d'aspirations clos.
- Limiter les indications de pose des cathéters. Leur mise en place doit être programmée et effectuée par des opérateurs expérimentés. Il faut une asepsie rigoureuse de type chirurgical lors de la pose, l'entretien et la manipulation des cathéters veineux centraux.
- Eviter dans la mesure du possible, le recours à la voie ombilicale, fortement pourvoyeuse d'une infection, à fortiori lorsque la durée du cathétérisme dépasse 5 jours.

- Retrait rapide des drains, sondes vésicales, cathéters veineux centraux et périphériques.
- Eviter les transfusions inutiles.
- Isolement technique et géographique après confirmation de la bactériémie à EB SDC.

IV. Recommandations de bon usage des carbapénèmes :

- A réserver aux situations cliniques ou microbiologiques où aucune alternative n'est possible.
- Il est recommandé de ne pas utiliser la ceftazidime-avibactam ou le ceftolozane- tazobactam afin de préserver leur activité sur les bactéries résistantes aux carbapénèmes.
(SPIIF 2019)

Bien tolérées et encore actives sur la plupart des bactéries, les carbapénèmes sont des molécules précieuses dont il convient absolument de préserver l'efficacité.

Les deux références suivantes ont été votées pour être en accord avec les recommandations de la Société Française de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPIIF). L'essentiel de l'argumentaire est exposé par Gauzit et al. dans un article de synthèse[64][65] :

En traitement probabiliste, en cas d'infection bactérienne communautaire suspectée, il ne faut pas prescrire de carbapénème (Accord fort).

Toutefois, un carbapénème peut être considéré chez les patients qui auraient l'association :

- D'un antécédent connu de colonisation/infection à Entérobactérie productrice de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE), ou à *P. aeruginosa* résistant à la céftazidime (caz-R), sur un prélèvement de moins de 3 mois, quel que soit le site,
- Et d'un sepsis sévère ou choc septique (Accord faible).

En traitement probabiliste, en cas d'infection bactérienne sévère associée aux soins/nosocomiale suspectée, il ne faut pas prescrire de carbapénème uniquement sur le caractère nosocomial de l'infection mais plutôt considérer la présence d'au moins 2 des différents facteurs comme :

- Le traitement antérieur par céphalosporine de troisième génération (C3G), fluoroquinolones (FQ) (dont monodose) ou association pipéracilline-tazobactam (TZP) dans les 3 mois,
- Le portage d'une Entérobactérie productrice de BLSE, ou d'un *P. aeruginosa* caz-R, sur un prélèvement de moins de 3 mois, quel que soit le site,
- Une hospitalisation à l'étranger dans les 12 mois,
- Le fait pour un patient de vivre en établissement d'hébergement pour adultes âgés dépendants (EHPAD) ou dans un service de soins de longue durée (SLD) et d'être porteur d'une sonde à demeure et/ou d'une gastrostomie,
- Une épidémie en cours dans le secteur de soins à bactérie multi-résistante pour laquelle l'unique option thérapeutique est un carbapénème (Accord fort).

Après documentation bactériologique, il faut rechercher une alternative aux carbapénèmes en fonction du site infecté et après discussion entre microbiologistes et cliniciens (Accord fort).

Compte-tenu des nouvelles recommandations du CA-SFM sur les concentrations critiques (céphalosporine de troisième génération et aztréonam), basées sur les données PK/PD (pharmacocinétique-pharmacodynamie), il existe des alternatives possibles à l'usage des carbapénèmes .

Les associations bêta-lactamines-inhibiteurs de bêta-lactamase sont aussi des alternatives possibles . Dans tous les cas, ces nécessaires adaptations se font en tenant compte du site et des données microbiologiques (CMI) .

Les moyens possibles pour optimiser la prescription des carbapénèmes au CHU de Grenoble Alpes département pédiatrique :[66]

a. Les staffs infectieux :

A Grenoble, les services de réanimation pédiatrique, d'oncologie pédiatrique et depuis peu, de néonatalogie bénéficient d'une réunion hebdomadaire où chaque antibiothérapie est réévaluée par un, deux ou trois pédiatres infectiologues.. En comparant les antibiothérapies reçues par chaque patient avant et après l'avis d'un infectiologue , une diminution de l'utilisation de nombreux antibiotiques à large spectre a été constatée :

- diminution de l'utilisation des céphalosporines de troisième génération de 18%
- diminution de l'utilisation de l'association pipéracilline/tazobactam de 24% -
- diminution de l'utilisation des carbapénèmes de 17%.

b. Validation systématique par un infectiologue :

La durée maximale de prescription recommandée pour les carbapénèmes est de 7 jours. Dans certains CHU, la dispensation des carbapénèmes est verrouillée par la pharmacie dans certains services. La prescription doit être validée par un avis infectieux ou par une réunion de concertation pluridisciplinaire en présence d'infectiologue et de microbiologiste. Dans le cas de prescriptions la nuit ou les week-ends, l'interne de garde de pharmacie peut dispenser les carbapénèmes si la prescription lui semble justifiée, jusqu'au prochain jour ouvrable en précisant au prescription qu'une validation par un infectiologue est impérative pour poursuivre le traitement.

c. Logiciel de surveillance de consommation des CBP :

« ConsoRes » est un outil permettant le suivi des données de consommations d'antibiotiques et des résistances bactériennes. Il est gratuit pour les établissements de santé et est disponible sur Internet depuis 2013. Une enquête nationale, réalisée en 2015 dans 22 CHU, a montré que les services d'infectiologie avaient des écarts dans leur consommations d'antibiotiques qui pouvaient aller jusqu'à un facteur 10. Cet outil a permis de relever le problème de l'harmonisation des pratiques dans la prescription des antibiotiques au sein même des services d'infectiologie [67]. Cet outil de pilotage est une véritable aide pour la commission médicale d'infectiologie, lui permettant de définir les services les plus gros consommateurs de CBP, et ainsi mener des campagnes de sensibilisation ciblées dans ces services.

d. Les campagnes de sensibilisation :

Sensibiliser les prescripteurs vise à réduire la pression sélective des classes d'antibiotiques qui peuvent produire le plus de résistances. La diffusion d'informations sur les consommations et les résistances est essentielle. La sensibilisation des équipes médicales a déjà démontré son efficacité dans plusieurs établissements. A Nancy, après une première évaluation retrouvant un taux de non-conformité de 16% , l'ensemble des prescripteurs des établissements audités a été sensibilisés sur les pratiques de prescriptions des CBP. Des éléments d'amélioration de leurs pratiques ont également été proposés. Bien que le délai entre la diffusion des recommandations et la mise en place du deuxième tour d'évaluation ait été court, il a été constaté une diminution de moitié du taux de prescriptions non conformes (de 13,9 à 7,4%) [68]).

e. Faire la promotion des alternatives :

Le rôle des nouvelles associations ceftolozane-tazobactam et ceftazidime-avibactam peut être discuté. Ces associations ont une efficacité dans les infections urinaires et intraabdominales compliquées à EBLSE. Leur valeur ajoutée réside cependant, dans l'activités sur *P.aeruginosa* pour ceftolozane-tazobactam et sur les Entérobactéries productrices de carbapénémases KPC et OXA-48 pour ceftazidime-avibactam. Mais ces antibiotiques sont à

réserver à ces situations particulières et il est difficile de le proposer dans une population pédiatrique tant qu'ils ne sont pas démocratisés chez les adultes.

La témocilline quant à elle, est active contre les Entérobactéries et est stable contre l'hydrolyse des BLSE. L'HAS reconnaît l'indication pédiatrique depuis 2015 pour le traitement des voies urinaires compliquées . Cependant, à ce jour, aucune étude clinique n'a comparé la témocilline aux carbapénèmes dans le traitement des EBLSE.

D'autres antibiotiques peuvent être utilisés dans les infections urinaires à BLSE : le bactrim, la ciprofloxacine et l'association cefixime-acide clavulanique. Ceux-ci peuvent être envisagés comme relais per os si le traitement initial était efficace. Si celui-ci n'était pas efficace, un traitement oral de première intention par bactrim ou ciprofloxacine peut tout de même suffire si la souche est sensible . Ces propositions thérapeutiques ne font pas partie des recommandations nationales pour le moment.

Concernant les infections à *Pseudomonas aeruginosa*, des alternatives peuvent être considérées. Elles ont été précisées chez les adultes . La pipéracilline-tazobactam peut être utilisée dans les infections à EBLSE sans signes de gravité. Les aminosides sont également efficaces. Mais ils présentent une toxicité rénale et auditive, et leur diffusion est limitée au niveau des poumons et du système nerveux central.

Enfin, les fluoroquinolones doivent être réservées à des cas particuliers compte tenu de l'absence d'AMM avant 15 ans.

Les carbapénèmes ne sont pas les meilleurs anti-pyocyaniques. Le cefépime, la ceftazidime et la piperacilline-tazobactam doivent être envisagés avant les carbapénèmes.

f. Optimisation des analyses bactériologiques :

Des techniques d'analyse se sont développées pour permettre de déterminer rapidement les profils de résistance des bactéries. Voici les 5 exemples suivants :


1. **PCR** détectant des gènes de résistance notamment les BLSE : panels pour hémocultures et prélèvements respiratoires Filmarray (Biomérieux), Eplex (Genmark), Verigene par exemple.
2. **Tests colorimétriques** : (beta-lacta test, beta-carba test de Biorad ; Mast Carba PACe de MAST Diagnostics...) Ces tests détectent rapidement une résistance aux C3G ou aux carbapénèmes (30). Ils peuvent être réalisés soit directement à partir des colonies isolées d'Entérobactéries, soit à partir de culots bactériens provenant de flacons d'hémoculture positive ou d'urines. Ils ne remplacent pas un antibiogramme.
3. **Antibiogrammes rapides** : antibiogrammes à partir de microcolonies après subcultures courtes (de 4 heures à 8 heures) avec la technique RAST (rapid antibiotic susceptibility testing).
4. **Identification bactérienne par spectrométrie de masse** sur flacon d'hémocultures et antibiogramme rapide en MALDI-TOF (test STAR-Cepha et STAR-Carba de Bruker Daltonics) Le test MBT STAR®-Cepha IVD et le kit MBT STAR®-Carba IVD détectent les résistances aux céphalosporines de 3ème génération et aux carbapénèmes respectivement. Dans l'heure qui suit une alerte d'hémoculture positive, les résultats sont donnés en analysant avec la spectrométrie de masse l'activité des enzymes produites par les bactéries.
5. **Séquençage** des génomes complets et analyse bio-informatique des gènes de résistance.
→ Chez les patients nosocomiaux à risque de BLSE, l'initiation de CBP est légitime mais la désescalade pourrait être plus rapide si aucun gène de résistance n'est détecté.




Figure 42 : Evolution de la consommation des ATB entre 2015 et 2020 au CHUGA

V. Rôle du laboratoire de microbiologie :

Le laboratoire a pour rôle de détecter toute nouvelle souche suspecte d'EPC. Les recommandations préconisent actuellement l'ensemencement d'un milieu adapté à la recherche d'une BLSE, suivi par l'identification de la bactérie et la réalisation d'un antibiogramme comportant notamment des disques d'ertapénème (indicateur le plus fiable). Toute diminution de sensibilité aux carbapénèmes doit faire l'objet d'un test CARBA rapide ou d'une investigation moléculaire (PCR). L'identification confirmée d'une EPC doit être signalée sans délai. Le prescripteur devra également être informé de la présence d'une bactérie multi-résistante chez son patient .



CONCLUSION



Notre étude a permis de réaliser une description du profil épidémiologique et de la résistance des Entérobactéries aux carbapénèmes au sein des bactériémies néonatales au laboratoire de microbiologie de l'Hôpital ARRAZI de Marrakech entre Janvier 2019 et Décembre 2021. D'après les résultats de cette étude et les données de la littérature, il apparaît clairement que les EB SDC prennent une place de plus en plus importante parmi les bactéries multi-résistantes au sein des bactériémies néonatales dans notre contexte .

Cette étude a permis de constater l'émergence de la résistance aux carbapénèmes chez les Entérobactéries par la production de carbapénémase , et leur évolution croissante entre 2019 et 2021.

La caractérisation moléculaire des carbapénémases identifiées a permis de mettre en évidence plusieurs clones circulants expliquant l'endémicité de ces souches et leur haut potentiel de diffusion .

Devant cette situation alarmante et vu le risque accru d'impasse thérapeutique engendré par ces souches multi-résistantes, et afin de limiter l'apparition d'épidémies intra-hospitalières il nous paraît indispensable de mettre en place une stratégie de lutte contre les infections nosocomiales et la multi-résistance bactérienne aux antibiotiques en milieu néonatal.

Les carbapénèmes sont des molécules indispensables pour le traitement des infections à germes producteurs de BLSE, surtout dans le contexte actuel de diffusion massive des BLSE de type CTX-M, mais sont des antibiotiques qu'il est nécessaire de préserver. Ce d'autant qu'il n'existe actuellement pas de perspective proche de mise sur le marché de nouveaux antibiotiques.

La résistance aux carbapénèmes des BGN, en particulier par production de carbapénémases transmissibles, est un problème majeur de santé publique. En effet, les infections à bactéries productrices de carbapénémases entraînent de véritables situations d'impasse thérapeutique et sont directement responsables d'une surmortalité .

La rationalisation de l'usage des antibiotiques, la mise en place d'un système de surveillance des BMR et d'une politique de prévention bien ciblée, sont des mesures dont la mise en œuvre urgente est fortement recommandée, afin de limiter l'émergence de nouvelles souches résistantes aux carbapénèmes dans notre établissement.



RESUMES



Résumé

But : Etude de l'épidémiologie et du profil de résistance aux antibiotiques des Entérobactéries de sensibilité diminuée aux carbapénèmes ainsi que leur évolution durant la période d'étude .

Matériels et méthodes : il s'agit d'une étude rétrospective s'étalant sur une période de 3 ans depuis le 1^{er} Janvier 2019 jusqu'au 31 décembre 2021. Ont été incluses dans l'étude, toutes les bactériémies néonatales à hémocultures positives traitées au niveau du laboratoire de microbiologie du CHU Mohamed VI de Marrakech .

L'identification a été réalisée par la spectrométrie de masse (MALDI-TOF) .

La sensibilité aux antibiotiques a été réalisée par antibiogramme automatisé « Phoenix M50 » sur milieu liquide.

La détection des carbapénèmases a été faite par plusieurs techniques selon les années d'étude : (test rapide , PCR , séquençage) .

Résultats : Sur un total de 1634 bactériémies néonatales documentées, 28%

souches d'Entérobactéries ont présenté une sensibilité diminuée aux carbapénèmes. La *Klebsiella pneumoniae* a dominé le profil avec une prévalence de 70%, suivi d'*Enterobacter cloacae*(17%).

Les carbapénèmases les plus fréquemment identifiés étaient NDM-1 et OXA-48.

La caractérisation moléculaire a permis d'identifier plusieurs clones circulants chez *Klebsiella pneumoniae* et *Enterobacter cloacae*.

Une co-résistance aux différentes familles d'antibiotiques demeure significative , cependant l'amikacine garde encore une meilleure activité avec une sensibilité de 95.5% .

L'évolution clinique a été marquée par un taux de décès estimé à 36% .

Conclusion : Le pourcentage des Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes dans les bactériémies néonatales est en nette progression, ce qui explique un éventuel caractère

endémique au Maroc. Ces résultats justifient la nécessité de poursuivre et de renforcer les efforts de la mise en place de mesures nécessaires pour la prévention de la diffusion des bactéries multi résistantes dans les différentes unités de soin en milieux hospitalier qu'extrahospitalier.

Abstract

Purpose: Study of the epidemiology and antibiotic resistance profile of enterobacteria of decreased sensitivity to carbapenems as well as their evolution during the study period.

Materials and methods: this is a retrospective study spread over a period of 3 years from 1 January 2019 to 31 December 2021. Included in the study were all neonatal bacteremias with positive blood cultures treated at the microbiology laboratory of the Mohamed VI University Hospital in Marrakech. The identification was carried out by mass spectrometry (MALDI-TOF). Sensitivity to antibiotics was achieved by automated antibiogram "Phoenix M50" on liquid medium. The detection of carbapenemases was done by several techniques: rapid test, PCR, sequencing).

Results: Out of a total of 1634 documented neonatal bacteremias, 28% of enterobacteriaceae strains showed decreased susceptibility to carbapenems. *Klebsiella pneumoniae* gave the profile with a prevalence of 70%, followed by *Enterobacter cloacae* (17%). The most frequently identified carbapenemases were NDM and OXA-48. Molecular characterization has identified several circulating clones of *Klebsiella pneumoniae* and *enterobacter cloacae*. A co-resistance to the different families of antibiotics remains significant, however amikacin still retains a better activity with a sensitivity of 95.5%. The clinical course was marked by an estimated death rate of 36%.

Conclusion: The percentage of enterobacteria resistant to carbapenems in neonatal bacteremia is clearly increasing, which explains a possible endemic nature in Morocco. These results justify the need to continue and strengthen efforts to put in place the necessary measures to prevent the spread of multi-resistant bacteria in the various hospital and out-of-hospital care units.

ملخص

الموضوع: دراسة علم الأوبئة وملف تعريف مقاومة المضادات الحيوية لسلاسل البكتيريا المعوية المقاومة للكاربابينيمات وكذلك تطورها خلال فترة الدراسة.

المعدات والأساليب: هذه دراسة استطلاعية امتدت لفترة ٣ سنوات من ١ يناير ٢٠١٩ إلى ٣١ ديسمبر

٢٠٢٠. وشملت دراسة جميع

مزارع الدم الإيجابية لحديثي الولادة التي عولجت في مختبر علم الأحياء الدقيقة في مستشفى محمد السادس الجامعي في مراكش و (MALDITOF) تم تحديد هوية البكتيريا بالطريقة الآلية الروتينية: قياس الطيف الكتلي (الكتل)

تم تحديد الحساسية للمضادات الحيوية من خلال تقنيات وفقا لتوصيات " كاس فم": الطريقة الكلاسيكية في وسط آجار و الآلية على الوسط السائل. تم إجراء اختبار سريع و تفاعل البوليمراز المتسلسل لبعض العينات المقاومة للكربينيمات.

النتائج: من بين مجموع ١٦٣٤ مزارع الدم الإيجابية، تم تأكيد ٢٨٪ سلاسل البكتيريا المعوية

المقاومة للكاربابينيمات. يأتي أولا كلبسيلا رئوية بمعدل ٧٠٪ يليها انتروبكتير كلواكي بمعدل ١٧٪.

مع انتشار المتابعة كانت بعض السلالات التي تم تحليلها تنتج كاربابينيماسات نموذجية ندم و اوكسا. لا تزال المقاومة المشتركة لمختلف المضادات الحيوية كبيرة ومع ذلك لا يزال الأميكاسين يحتفظ بنشاط أفضل بحساسية تبلغ ٩٥,٥٪ تميزت الدورة السريرية بمعدل وفيات يقدر ب ٣٦٪.

الاستنتاج: من الواضح أن معدل البكتيريا المعوية المقاومة للكاربابينيم في بيئة إنعاش حديثي الولادة أخذ

في الازدياد، وهو ما يفسر الطبيعة المتوطنة المحتملة في المغرب. وتبرر هذه النتائج الحاجة إلى مواصلة وتعزيز الجهود الرامية إلى وضع التدابير اللازمة لمنع انتشار البكتيريا المتعددة المقاومة في مختلف المستشفيات.



BIBLIOGRAPHIE



1. **I. Kooli *et al.*,**
« Épidémiologie des bactéries multi-résistantes dans une unité néonatale tunisienne », *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, vol. 27, n° 5, p. 236-242, oct. 2014, doi: 10.1016/j.jpp.2014.06.001.
2. **« La résistance aux antimicrobiens, une cause majeure de décès néonataux ».**
<https://www.nature.com/articles/d44148-021-00024-1> (consulté le 20 janvier 2022).
3. **E. Durante-Mangoni, R. Andini, et R. Zampino,**
« Management of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections », *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 25, n° 8, p. 943-950, août 2019, doi: 10.1016/j.cmi.2019.04.013.
4. **P. Nordmann,**
« Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Overview of a major public health challenge », *Médecine et Maladies Infectieuses*, vol. 44, n° 2, p. 51-56, févr. 2014, doi: 10.1016/j.medmal.2013.11.007.
5. **L. S. Munoz-Price *et al.*,**
« Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases », *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 13, n° 9, p. 785-796, sept. 2013, doi: 10.1016/S1473-3099(13)70190-7.
6. **C. Wattal, N. Kler, J. K. Oberoi, A. Fursule, A. Kumar, et A. Thakur,**
« Neonatal Sepsis: Mortality and Morbidity in Neonatal Sepsis due to Multidrug-Resistant (MDR) Organisms: Part 1 », *Indian J Pediatr*, vol. 87, n° 2, p. 117-121, févr. 2020, doi: 10.1007/s12098-019-03106-z.
7. **A. Carrër,**
« Résistances émergentes aux carbapénèmes chez les entérobactéries », Thèse de doctorat, Paris 11, 2010. Consulté le: 20 janvier 2022. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2010PA114833>
8. **N. Grall, A. Andremont, et L. Armand-Lefèvre,** « Résistance aux carbapénèmes : vers une nouvelle impasse ? », *Journal des Anti-infectieux*, vol. 13, n° 2, p. 87-102, juin 2011, doi: 10.1016/j.antinf.2011.03.005.
9. **L. Dortet, A. Agathine, T. Naas, G. Cuzon, L. Poirel, et P. Nordmann,** « Evaluation of the RAPIDEC® CARBA NP, the Rapid CARB Screen® and the Carba NP test for biochemical detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. », *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 2015, doi: 10.1093/jac/dkv213.

10. **M. A. Glaser, L. M. Hughes, A. Jnah, et D. Newberry,** « Neonatal Sepsis: A Review of Pathophysiology and Current Management Strategies », *Advances in Neonatal Care*, vol. 21, n° 1, p. 49-60, févr. 2021, doi: 10.1097/ANC.0000000000000769.
11. **E. Lachassinne, E. Letamendia-Richard, et J. Gaudelus,** « Épidémiologie des infections nosocomiales en néonatalogie », *Archives de Pédiatrie*, 2004, doi: 10.1016/j.arcped.2003.10.016.
12. **S. Benomar, A. Habzi, A. Tahri, et M. S. Lahbabi,** « [Knowledge and traditional practice of mothers about neonatal care] », *Arch Pediatr*, vol. 7, n° 7, p. 789, juill. 2000, doi: 10.1016/s0929-693x(00)80163-3.
13. **Z. Agnche, H. Yenus Yeshita, et K. Abdela Gonete,** « Neonatal Sepsis and Its Associated Factors Among Neonates Admitted to Neonatal Intensive Care Units in Primary Hospitals in Central Gondar Zone, Northwest Ethiopia, 2019 », *Infect Drug Resist*, vol. 13, p. 3957-3967, 2020, doi: 10.2147/IDR.S276678.
14. « **Épidémiologie des infections nosocomiales en néonatalogie | Semantic Scholar** ». <https://www.semanticscholar.org/paper/%C3%89pid%C3%A9miologie-des-infections-nosocomiales-en-Lachassinne-Letamendia-Richard/31a5321447167bd28364f8cfd09cbd4b305eb0d6> (consulté le 6 janvier 2022).
15. **E. Masson,** « Entérobactéries », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/60989/enterobacteries> (consulté le 23 janvier 2022).
16. **Abhijit Chaudhury,** « Classification of Enterobacteriaceae family », 04:10:05 UTC. Consulté le: 29 janvier 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.slideshare.net/abhijitch/classification-of-enterobacteriaceae-family>
17. **M. Meriem,** « Contribution du diagnostic biochimique bactérien dans l'établissement des parentés phylogénétiques : Cas des Entérobactéries et Pseudomonas », p. 96.
18. **(Bernard) JOLY, JOLY (Bernard), et REYNAUD (Alain),** *Entérobactéries : systématique et méthodes de diagnostic*. Paris: Tec et Doc lavoisier, 2003.

19. « **Bactériologie Médicale. Techniques Usuelles.** Ed. B. Carbonnelle, F. Denis, A. Marmonier, G. Pinon and R. Vargues. 330 pages. ISBN 2 85334 276 X. SIMEP, Paris, 1987, FF 480. », *Parasitology*, vol. 96, n° 3, p. 643-643, juin 1988, doi: 10.1017/S003118200008032X.
20. **F. Denis,**
Bactériologie médicale: techniques usuelles. Elsevier Masson, 2007.
21. **D. C. Bellini,**
« Résistance aux antibiotiques: état des lieux en Europe et en Suisse et impact pour le praticien », *REVUE MÉDICALE SUISSE*, p. 4, 2016.
22. **I. Chopra, A. J. O'Neill, et K. Miller,**
« The role of mutators in the emergence of antibiotic-resistant bacteria », *Drug Resist Updat*, vol. 6, n° 3, p. 137-145, juin 2003, doi: 10.1016/s1368-7646(03)00041-4.
23. **J. E. Davies,**
« Origins, acquisition and dissemination of antibiotic resistance determinants », *Ciba Found Symp*, vol. 207, p. 15-27; discussion 27-35, 1997.
24. **V. Husičková, M. Htoutou-Sedláková, I. Matoušková, M. Chromá, et M. Kolář,**
« Analysis of <i>Enterobacteriaceae&/i> Producing Broad-Spectrum Beta-Lactamases in the Intensive Care Unit Setting », *OJMM*, vol. 03, n° 01, p. 56-61, 2013, doi: 10.4236/ojmm.2013.31009.
25. **L. Dortet, L. Poirel, et P. Nordmann,**
« Épidémiologie, détection et identification des entérobactéries productrices de carbapénémases », *Feuillet de Biologie*, vol. 312, mai 2013.
26. **M. Wolff, M. Jolyguillou, et O. Pajot,**
« Le point sur les carbapénèmes », *Réanimation*, vol. 17, n° 3, p. 242-250, mai 2008, doi: 10.1016/j.reaurg.2008.03.001.
27. **A. Dalhoff, N. Janjic, et R. Echols,**
« Redefining penems », *Biochemical Pharmacology*, vol. 71, n° 7, p. 1085-1095, mars 2006, doi: 10.1016/j.bcp.2005.12.003.
28. « **Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé – ANSM** ». <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Retraits-de-lots-et-de-produits/Doribax-R-doripeneme-250-mg-et-500-mg-poudre-pour-solution-pour-perfusion-Laboratoire-Janssen-Cilag-Rappel-de-lots> (consulté le 29 janvier 2022).

29. « **History of Antibiotics: From Fluoroquinolones to Daptomycin (Part 2): Journal of Investigative Surgery: Vol 26, No 4** ». <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/08941939.2013.808461> (consulté le 29 janvier 2022).
30. « **Bêta-lactamines (pénicillines – céphalosporines)** ». <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/beta-lactamines-penicillines-cephalosporines> (consulté le 29 janvier 2022).
31. « **SPILF – Info-antibio : nouvelles définitions du sepsis** ». <https://123dok.net/article/spilf-info-antibio-nouvelles-d%C3%A9finitions-sepsis.zgw9396n> (consulté le 29 janvier 2022).
32. « **2002_soins_ambulatoires_CCLIN.pdf** ». Consulté le: 27 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur: http://www.cpias.fr/nosobase/recommandations/cclin_arlin/cclinOuest/2002_soins_ambulatoires_CCLIN.pdf
33. « **Wolff et al. – 2009 – Les carbapénèmes.pdf** ». Consulté le: 21 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2015/11/0909-Reanimation-Vol18-N6S2-pS199_S208.pdf
34. « **Recommandations de bon usage des carbapénèmes – EM consulte** ». <https://www.em-consulte.com/article/277393> (consulté le 29 janvier 2022).
35. **H.-M. Wei et al.**, « Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection among neonates in a neonatal intensive care unit at a medical center in central Taiwan », *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, vol. 48, n° 5, p. 531-539, oct. 2015, doi: 10.1016/j.jmii.2014.08.025.
36. **N. K. Le et al.**, « High prevalence of hospital-acquired infections caused by gram-negative carbapenem resistant strains in Vietnamese pediatric ICUs: A multi-centre point prevalence survey », *Medicine*, vol. 95, n° 27, p. e4099, juill. 2016, doi: 10.1097/MD.0000000000004099.
37. **D. M. Ghaith et al.**, « Genetic diversity of carbapenem-resistant *Klebsiella Pneumoniae* causing neonatal sepsis in intensive care unit, Cairo, Egypt », *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, vol. 39, n° 3, p. 583-591, mars 2020, doi: 10.1007/s10096-019-03761-2.

38. **A. Shatalov, F. Awwad, P. Mangué, et R. J. Foqahaa,**
« Predominance of Multi-Drug Resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> and Other Gram Negative Bacteria in Neonatal Sepsis in Equatorial Guinea », *OJMM*, vol. 05, n° 04, p. 254-258, 2015, doi: 10.4236/ojmm.2015.54031.
39. **S. Datta et al.,**
« A Five-Year Experience of Carbapenem Resistance in Enterobacteriaceae Causing Neonatal Septicaemia: Predominance of NDM-1 », *PLoS ONE*, vol. 9, n° 11, p. e112101, nov. 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0112101.
40. **B. Pokhrel, T. Koirala, G. Shah, S. Joshi, et P. Baral,**
« Bacteriological profile and antibiotic susceptibility of neonatal sepsis in neonatal intensive care unit of a tertiary hospital in Nepal », *BMC Pediatr*, vol. 18, n° 1, p. 208, déc. 2018, doi: 10.1186/s12887-018-1176-x.
41. **D. E. Ballot et al.,**
« A review of -multidrug-resistant Enterobacteriaceae in a neonatal unit in Johannesburg, South Africa », *BMC Pediatr*, vol. 19, n° 1, p. 320, déc. 2019, doi: 10.1186/s12887-019-1709-y.
42. **B. M. Limbago et al.,**
« IMP-Producing Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in the United States », *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 49, n° 12, p. 4239-4245, déc. 2011, doi: 10.1128/JCM.05297-11.
43. **I. Nour, H. E. Eldeгла, N. Nasef, B. Shouman, H. Abdel-Hady, et A. E. Shabaan,**
« Risk factors and clinical outcomes for carbapenem-resistant Gram-negative late-onset sepsis in a neonatal intensive care unit », *Journal of Hospital Infection*, vol. 97, n° 1, p. 52-58, sept. 2017, doi: 10.1016/j.jhin.2017.05.025.
44. **S. Colombo et al.,**
« Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (CPE) in the Pediatric Setting: Results from an 18-Month Survey », *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, vol. 35, n° 5, p. 599-601, mai 2014, doi: 10.1086/675843.
45. **S. Roy et al.,**
« Insight into neonatal septicaemic *Escherichia coli* from India with respect to phylogroups, serotypes, virulence, extended-spectrum- β -lactamases and association of ST131 clonal group », *Epidemiol. Infect.*, vol. 143, n° 15, p. 3266-3276, nov. 2015, doi: 10.1017/S0950268815000539.

46. **A. Mairi et al.,**
« Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae among pregnant women and newborns in Algeria: Prevalence, molecular characterization, maternal–neonatal transmission, and risk factors for carriage », *American Journal of Infection Control*, vol. 47, n° 1, p. 105-108, janv. 2019, doi: 10.1016/j.ajic.2018.07.009.
47. **D. Yin et al.,**
« Clinical and molecular epidemiologic characteristics of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection/colonization among neonates in China », *Journal of Hospital Infection*, vol. 100, n° 1, p. 21-28, sept. 2018, doi: 10.1016/j.jhin.2018.05.005.
48. **L. Poirel et al.,**
« Spread of NDM-1-Producing Enterobacteriaceae in a Neonatal Intensive Care Unit in Istanbul, Turkey », *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 58, n° 5, p. 2929-2933, mai 2014, doi: 10.1128/AAC.02047-13.
49. **L. Yin et al.,**
« Active surveillance and appropriate patient placement in contact isolation dramatically decreased carbapenem-resistant Enterobacterales infection and colonization in paediatric patients in China », *Journal of Hospital Infection*, vol. 105, n° 3, p. 486-494, juill. 2020, doi: 10.1016/j.jhin.2020.03.031.
50. **B. Tessema, N. Lippmann, M. Knüpfer, U. Sack, et B. König,**
« Antibiotic Resistance Patterns of Bacterial Isolates from Neonatal Sepsis Patients at University Hospital of Leipzig, Germany », *Antibiotics*, vol. 10, n° 3, p. 323, mars 2021, doi: 10.3390/antibiotics10030323.
51. **L. Yousef, A. Mohammed, S. Sayed, et M. Mohammad,**
« Common Pathogens Associated with Neonatal Sepsis and Their Antibiotic Resistance Pattern in Sohag University Hospital », *Sohag Medical Journal*, vol. 22, n° 3, p. 333-340, oct. 2018, doi: 10.21608/smj.2018.36160.
52. **S. Chaurasia, S. Sivanandan, R. Agarwal, S. Ellis, M. Sharland, et M. J. Sankar,**
« Neonatal sepsis in South Asia: huge burden and spiralling antimicrobial resistance », *BMJ*, p. k5314, janv. 2019, doi: 10.1136/bmj.k5314.
53. **J. Li et al.,**
« Identification and antimicrobial resistance of pathogens in neonatal septicemia in China—A meta-analysis », *International Journal of Infectious Diseases*, vol. 71, p. 89-93, juin 2018, doi: 10.1016/j.ijid.2018.04.794.

54. **A. F. Saleem, F. N. Qamar, H. Shahzad, M. Qadir, et A. K. M. Zaidi,**
« Trends in antibiotic susceptibility and incidence of late-onset *Klebsiella pneumoniae* neonatal sepsis over a six-year period in a neonatal intensive care unit in Karachi, Pakistan », *International Journal of Infectious Diseases*, vol. 17, n° 11, p. e961-e965, nov. 2013, doi: 10.1016/j.ijid.2013.04.007.
55. **M. Wolff, M.-L. Joly-Guillou, et O. Pajot,**
« Les carbapénèmes », *Réanimation*, vol. 18, p. S199-S208, sept. 2009, doi: 10.1016/S1624-0693(09)75318-6.
56. **L. Fang et al.,**
« Epidemiology and risk factors for carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* colonisation and infections: case-controlled study from an academic medical center in a southern area of China », *Pathogens and Disease*, vol. 77, n° 4, p. ftz034, juin 2019, doi: 10.1093/femspd/ftz034.
57. **F. Gona et al.,**
« Emergence of two novel sequence types (3366 and 3367) NDM-1- and OXA-48-co-producing *K. pneumoniae* in Italy », *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, vol. 38, n° 9, p. 1687-1691, sept. 2019, doi: 10.1007/s10096-019-03597-w.
58. **P. S. Pannaraj, J. D. Bard, C. Cerini, et S. J. Weissman,**
« Pediatric Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in Los Angeles, California, a High-prevalence Region in the United States », *Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 34, n° 1, p. 11-16, janv. 2015, doi: 10.1097/INF.0000000000000471.
59. **J. Wang, H. Zhang, J. Yan, et T. Zhang,**
« Literature review on the distribution characteristics and antimicrobial resistance of bacterial pathogens in neonatal sepsis », *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, vol. 35, n° 5, p. 861-870, mars 2022, doi: 10.1080/14767058.2020.1732342.
60. **K. Chiotos, J. H. Han, et P. D. Tamma,**
« Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Infections in Children », *Curr Infect Dis Rep*, vol. 18, n° 1, p. 2, janv. 2016, doi: 10.1007/s11908-015-0510-9.
61. « 9903.pdf ».
Consulté le: 21 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/4197/4829/9770/9903.pdf

62. « 2003_personnel_CCLIN.pdf ». Consulté le: 21 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur: http://www.cpias.fr/nosobase/recommandations/cclin_arlin/cclinSudOuest/2003_personnel_CCLIN.pdf
63. « SF2H_surveiller-et-prevenir-les-IAS-2010.pdf ». Consulté le: 21 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://sf2h.net/wp-content/uploads/2010/09/SF2H_surveiller-et-prevenir-les-IAS-2010.pdf
64. **R. Gauzit, L. Gutmann, C. Brun-Buisson, V. Jarlier, et B. Fantin,** « Recommandations de bon usage des carbapénèmes », *Antibiotiques*, vol. 12, n° 4, p. 183-189, déc. 2010, doi: 10.1016/j.antib.2010.09.002.
65. « 2014-RFE-ATB-Rea.pdf ». Consulté le: 21 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2014-RFE-ATB-Rea.pdf>
66. **C. Cebron,** « Bon usage des carbapénèmes en pédiatrie: évaluation des pratiques professionnelles », p. 72.
67. □ □ □ □ , « Consommations antibiotiques en maladies infectieuses (MI) une étude comparative française via l’outil national ConsoRes ». <https://www.doc88.com/p-91699876345373.html> (consulté le 21 avril 2022).
68. **A. Gandolière,** « Évaluation de la politique de bon usage des antibiotiques du CHR Metz-Thionville de 2007 à 2014: confrontation au suivi des consommations d’antibiotiques et des résistances bactériennes », p. 171, 2015.
69. **V. Gadou,** « EPIDEMIOLOGIE MOLECULAIRE DES ENTEROBACTERIES PRODUCTRICES DE β -LACTAMASES A SPECTRE ELARGI RESISTANTES AUX AMINOSIDES ET AUX FLUOROQUINOLONES DANS LE DISTRICT D’ABIDJAN, CÔTE D’IVOIRE », phdthesis, Université Félix Houphouët-Boigny (Abidjan, Côte d’Ivoire) ; N° ORDRE 2186/2019, 2019. Consulté le: 27 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02417084>
-



قسم الطبيب

أقسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَن أَرَأِبَ اللَّهُ فِي مِهْنَتِي.

وَأَن أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَافَّةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ

وَالْأَحْوَالِ بَاذِلَةً وَسَعِي فِي انْقَاذِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ

وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَن أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتَمَ سِرَّهُمْ.

وَأَن أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بَاذِلَةً رِعَايَتِي الطَّبِيبَةَ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ،

لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَن أَثَابِرَ عَلَى طَلْبِ الْعِلْمِ، وَأَسَخَّرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ لَا لِأَذَاهِ.

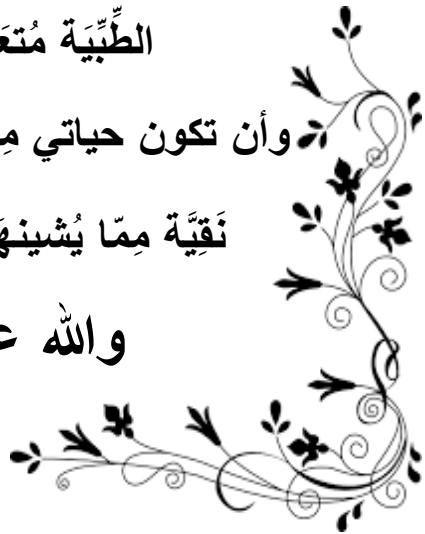
وَأَن أُوقِرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرَنِي، وَأَكُونَ أَخْتًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ

الطَّبِّيبَةِ مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَن تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي،

نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا تَجَاهَ اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ



مقاومة الكاربابينيمات في وحدة العناية المركزة لحديثي الولادة

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2022/05/10

من طرف

السيدة ياسمينه هدوي

المزودة في 1995/08/04 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

البكتيريا المعوية – الكاربابينيمات – المقاومة البكتيرية – الكاربابينيماز –
وحدة العناية المركزة لحديثي الولادة.

اللجنة

الرئيس

السيدة ن. ادريسي سليطين

أستاذة في طب الأطفال

المشرف

السيدة ن. صوراغ

أستاذة في طب الأحياء الدقيقة

السيد ن. راضي

أستاذ في طب الأطفال

الحكام

السيدة ف. بناوي

أستاذة في طب الأطفال