كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH
MARRAKECH
جامعة القاضي عياض
UNIVERSITÉ CADI AYYAD

Année 2022 Thèse N° 267

Etat actuel de résistance des bacilles à gram négatif aux carbapénèmes et conséquences thérapeutiques

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 28/09/2022

PAR

Mr. Yassine AHTAR

Né le 01 Juillet 1993 à Inezgane

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES

Épidémiologie – Bacilles à gram négatif
Prévalence – Résistance aux Carbapénèmes

JURY

Mr .	A. BOUKHIRA Professeur de Biochimie–Toxicologie	PRESIDENT
Mme.	L. ARSALANE Professeur de Microbiologie–virologie	RAPPORTEUR
Mme.	K. ZAHLANE Professeur de Microbiologie–virologie	JUGES
Mr	Y. QAMOUSS Professeur d'Anesthésie et Réanimation	JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَٰنِ الرَّحِيمِ

رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ
عَلَيَّ وَعَلَىٰ وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ
وَأَصْلِحْ لِي فِي ذُرِّيَّتِي ۖ إِنِّي تُبْتُ إِلَيْكَ وَإِنِّي
مِنَ الْمُسْلِمِينَ

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 dés sa conception.

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948

LISTE DES PROFESSEURS

UNIVERSITE CADI AYYAD

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

MARRAKECH

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

ADMINISTRATION

Doyen	:	Pr Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyen à la Recherche et la coopération	:	Pr. Mohamed AMINE
Vice doyen aux affaires pédagogiques	:	Pr. Redouane EL FEZZAZI
Vice doyen chargé de la Pharmacie	:	Pr. Said ZOUHAIR
Secrétaire Général	:	Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie	ELOMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anésthésie-réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique
ADALI Imane	Psychiatrie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie

AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	GHOUNDALE Omar	Urologie
AISSAOUI Younes	Anésthésie-réanimation	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	HAROU Karam	Gynécologie-obstétrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT SAB Imane	Pédiatrie	JALAL Hicham	Radiologie
ALJ Soumaya	Radiologie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AMAL Said	Dermatologie	KHALLOUKI Mohammed	Anésthésie-réanimation
AMINE Mohamed	Epidemiologie clinique	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	KISSANI Najib	Neurologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRATI Khadija	Gastro-entérologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie-virologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique	LOUHAB Nissrine	Neurologie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie générale

BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie générale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENHIMA Mohamed Amine	Traumato-orthopédie	MOUAFFAK Youssef	Anésthésie-réanimation
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique	MSOUGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie-chimie	NAJEB Youssef	Traumato-orthopédie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-vasculaire	NARJIS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUAT Aicha	Pédiatrie	NEJMI Hicham	Anésthésie-réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSI Mariem	Radiologie
BSISS Mohammed Aziz	Biophysique	OUBAHA Sofia	Physiologie
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAKOUR Mohammed	Hématologie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Laila	Biochimie-chimie	QAMOUSS Youssef	Anésthésie-réanimation

CHERIF IDRISSI EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAROUASSI Youssef	Oto-rhino-laryngologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino-laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anésthésie-réanimation	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anésthésie-réanimation
ELAMRANI Moulay Driss	Anatomie	SAMLANI Zouhour	Gastro-entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SARF Ismail	Urologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie générale	SORAA Nabila	Microbiologie-virologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	TAZI Mohamed Illias	Hématologie clinique
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anésthésie-réanimation
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie-virologie
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL IDRISSI SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anésthésie-réanimation

EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZOUHAIR Said	Microbiologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZYANI Mohammad	Médecine interne
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDOU Abdessamad	Chirurgie Cardio-vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie-embryologie-cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JANAH Hicham	Pneumo-phtisiologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo-phtisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anésthésie-réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJALIL Abdelfattah	Oto-rhino-laryngologie	MARGAD Omar	Traumato-orthopédie
ARABI Hafid	Médecine physiqueet réadaptation fonctionnelle	MESSAOUDI Redouane	Ophtalmologie
ARSALANE Adil	Chirurgie thoracique	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELBACHIR Anass	Anatomie patologique	NADER Youssef	Traumato-orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie-réanimation	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie réparatrice et plastique

BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	RHARRASSI Issam	Anatomie pathologique
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	SEDDIKI Rachid	Anésthésie-réanimation
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie-virologie	SERGHINI Issam	Anésthésie-réanimation
EL MEZOUARI El Mostafa	Parasitologie-mycologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
ESSADI Ismail	Oncologie médicale	ZARROUKI Youssef	Anésthésie-réanimation
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie thoracique
HAMMOUNE Nabil	Radiologie		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	Psychiatrie	EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	EL-QADIRY Rabiy	Pédiatrie
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle	FASSI FIHRI Mohamed jawad	Chirurgie générale
ABOUDOURIB Maryem	Dermatologie	FDIL Naima	Chimie de coordination bio-organique
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	FENANE Hicham	Chirurgie thoracique
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	GEBRATI Lhoucine	Chimie physique
AHBALA Tariq	Chirurgie générale	HAJHOUJI Farouk	Neurochirurgie
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	HAJJI Fouad	Urologie
AKKA Rachid	Gastro-entérologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAZIME Raja	Immunologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	IDALENE Malika	Maladies infectieuses

AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	KHALLIKANE Said	Anesthésie-réanimation
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	LACHHAB Zineb	Pharmacognosie
AZIZI Mounia	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	LAHMINI Widad	Pédiatrie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAMRANI HANCHI Asmae	Microbiologie- virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicolgie environnementale
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	JALLAL Hamid	Cardiologie
BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	MAOUJOUD Omar	Néphrologie
BELLASRI Salah	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BENAMEUR Yassir	Médecine nucléaire	MILOUDI Mouhcine	Microbiologie-virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MOUGUI Ahmed	Rhumatologie
BENCHAFAI Ilias	Oto- rhino- laryngologie	MOULINE Souhail	Microbiologie-virologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BENYASS Youssef	Traumatologie-orthopédie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
BENZALIM Meriam	Radiologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
BOUHAMIDI Ahmed	Dermatologie	RAGGABI Amine	Neurologie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	REBAHI Houssam	Anesthésie-réanimation
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	RHEZALI Manal	Anesthésie-réanimation
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	ROUKHSI Redouane	Radiologie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie-réanimation

DAMI Abdallah	Médecine légale	SALLAHI Hicham	Traumatologie-orthopédie
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	SAYAGH Sanae	Hématologie
DOUIREK Fouzia	Anesthésie réanimation	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
DOULHOUSNE Hassan	Radiologie	SBAI Asma	Informatique
EL-AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL AMIRI Moulay Ahmed	Chimie de coordination bio-organique	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
ELATIQI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	SLIOUI Badr	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	WARDA Karima	Microbiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	YAHYAOUI Hicham	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	YANISSE Siham	Pharmacie galénique
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie-mycologie	ZIRAOUI Oualid	Chimie thérapeutique
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie	ZOUITA Btissam	Radiologie
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-vasculaire
ELOUARDI Youssef	Anésthésie-réanimation		

LISTE ARRETEE LE 03/03/2022

DEDICACES

« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »

Marcel Proust.

Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que

Je dédie cette thèse …

Louange à Dieu tout puissant,

qui m'a permis de voir ce jour tant attendu.

A la mémoire de mon très cher père

Monsieur AHTAR AHMED

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je te porte, ni la profonde gratitude que je te témoigne pour tous les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Par ta rigueur, ta droiture et ton dévouement, tu as fais de moi ce que je suis. Tu as toujours été exemplaire à mes yeux ; tu étais et tu resteras à jamais mon idole. Que ton âme repose en paix.

A ma douce mère,

Madame KNOUKI FATIMA

A celle qui m'a tout donné sans compter, à celle qui m'a soutenue toute ma vie, à celle à qui je dois ce que je suis aujourd'hui ; Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai pour toi.

Ce modeste travail qui est avant tout le tien, n'est que la concrétisation de tes grands efforts et tes immenses sacrifices.

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

A mes très chères sœurs

SANA , SOUMIA , KAWTAR , YASMINE

Merci pour la joie que vous me procurez mes chères sœurs, merci infiniment pour votre soutien, votre aide et votre générosité qui ont été pour moi une source de courage et de confiance.

Vous m'avez toujours soutenue tout au long de mon parcours. Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et des liens de sang qui nous unissent.

Puissions-nous rester unies et fidèles à l'éducation que nous avons reçue. Puisse DIEU, le tout puissant, vous préserver du mal, vous combler de santé et de bonheur.

A mes belles nièces SIRINE JANA

A mes neveux YASSER , ALI YAACOUB

Je vous aime tous

Vous etes et vous resterez toujours zin del alam

Je vous montrerai cette dédicace un jour Inshaalah

A mes Beau-frère

KHALID et SIMOHAMMED

Je profite de la présente occasion pour vous remercier pour tout le soutien, la sympathie que vous m'accordez.

Que Dieu le tout puissant vous comble de santé, de bonheur et vous prouve une longue vie pleine de joie.

A mes très chères amis

ADNANE, ILYASS, OUSSAMA, BRAHIM, AMINE, DRBOB, AIMAD, SOUFIANE, AHMED, ANASS, OUADII, HICHAM, MOHAMMED, KHALID, SIMOZA, MIZOX, nada, sara, meryem, soukaina², kenza…

Vous êtes pour moi plus que des amis ! Je ne saurais trouver une expression témoignant de ma reconnaissance et des sentiments de fraternité que je vous porte.

Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements, votre aide.

Je vous dédie ce travail en témoignage de ma grande affection et ensouvenir des agréables moments passés ensemble.

A ma famille

Je dédie ce travail spécialement à la famille AHTAR et la famille KNOUKI

Votre amour et votre soutient me sont très précieux.

Je vous remercie de tout mon cœur

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer

REMERCIEMENTS

A Notre Maître et Président de thèse :
Mr le Professeur Abderrahman BOUKHIRA

Je suis très sensible au grand honneur que vous nous faites en acceptant avec bienveillance de présider notre jury de thèse.
Je suis très reconnaissant de la spontanéité et de l'amabilité avec lesquelles vous m'avez accueilli.
Veuillez trouver dans ce travail, les marques de ma profonde gratitude et l'expression d'une reconnaissance infinie.

A Mon Maitre et Rapporteur de thèse :
Mme le Professeure Lamiae ARSALANE

Je suis très touchés par l'honneur que vous m'avez fait en me confiant ce travail et j'espère être à la hauteur.
J'ai toujours trouvé auprès de vous un accueil très chaleureux. Vous avez sacrifié beaucoup de votre temps pour mener à bout ce travail, je suis très reconnaissant des grands efforts que vous avez fournis en dirigeant ce travail. J'ai eu l'occasion d'apprécier vos qualités humaines, professionnelles et vos qualités d'enseignantes qui ont toujours suscité mon admiration.
Votre gentillesse, votre bienveillance, votre patience, votre quiétude ont été une source d'inspiration pour moi.
Je vous remercie pour vos conseils et vos encouragements.
J'espère que ce travail sera à la hauteur de la confiance que vous m'avez accordée.
Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de mon fidèle attachement, de ma profonde gratitude et ma haute estime.

A mon maître et juge,
le professeur Kawtar ZAHLANE

Je suis très honoré que vous ayez accepté de siéger dans cet honorable jury.
Je vous exprime mes sincères remerciements, admiration et profond respect.

A mon maître et juge,
le professeur Youssef QAMOUSS

Je suis très honoré que vous ayez accepté de siéger dans cet honorable jury.
C'est pour moi l'occasion de vous témoigner respect et grande considération.

LISTE DES FIGURES

Liste des figures

Figure 1	:	Schéma général de de traitement d'un prélèvement bactériologique
Figure 2	:	Etapes à suivre pour réaliser un ECBU
Figure 3	:	Procédures de prélèvement direct des flacons d'hémoculture
Figure 4	:	Boîtes de Pétri sur milieu gélosé Mueller Hinton après incubation et mesure de diamètre de la zone d'inhibition.
Figure 5	:	Automate Phoenix® M50 (HMA)
Figure 6	:	Détermination du seuil de sensibilité des souches bactériennes en fonction de leur CMI
Figure 7	:	profile de résistance des isolats.
Figure 8	:	Répartition en pourcentage des bactéries isolées.
Figure 9	:	profil de résistance selon la famille
Figure 10	:	répartition des bactéries selon le sexe
Figure 11	:	Répartition des patients porteurs d'isolats de BGN selon le sexe.
Figure 12	:	résistance selon le sexe.
Figure 13	:	Origine des patients.
Figure 14	:	Répartition des patients porteurs d'isolats de BGN selon l'origine.
Figure 15	:	Résistance des isolats selon l'origine.
Figure 16	:	Répartition des résistances selon la nature de prélèvement.
Figure 17	:	Structure chimique du noyau péname et carbapénème.
Figure 18	:	Test de Hodge modifié

Figure 19 : Détection de l'activité carbapénèmase par spectrométrie de masse MALDI-TOF

Figure 20 : Principe du Carba NP test à gauche et RAPIDEC® CARBA NP à droite, tests colorimétriques de diagnostic rapide de l'activité carbapénèmase

Figure 21 : Résultats du test Blue-Carba pour les souches productrices de carbapénèmases (A, B, C) et non productrices de carbapénèmases (D)

Figure 22 : Potentiostat « fait-maison » et électrode avec 8 sondes

Figure 23 : Principe d'un test immunochromatographique

Figure 24 : Algorithme phénotypique de criblage des souches d'entérobactéries productrices de carbapénèmases au sein des souches non-sensibles aux carbapénèmes (2015) : recommandations (2018) du CASFM/EUCAST

Figure 25 : Distribution mondiale des EPC KPC

Figure 26 : Distribution mondiale des EPC NDM

Figure 27 : Distribution mondiale des EPC OXA-48-like

Figure 28 : Distribution geographique d'Acinetobacter baumannii résistant aux carbapénèmes dans les pays de la Ligue arabe entre 2008 et 2016(Les chiffres dans chaque pays représentent les organismes testés dans le pays correspondant)

LISTE DES TABLEAUX

Liste des tableaux

Tableau I : Répartition des bactéries isolées.

Tableau II : Répartition des bactéries selon les services :

Tableau III : Répartition des résistances selon les services d'isolements :

Tableau IV : Répartition des isolats selon le type de prélèvement.

Tableau V : Classification des espèces d'Entérobactéries les plus fréquentes en clinique humaine.

Tableau VI : Activité in vitro des carbapénèmes sur les bactéries à Gram négatif

Tableau VII : Caractéristiques des principales carbapénèmases acquises chez les BGN

Tableau VIII : Critères de sensibilité/résistance selon les recommandations américaines (CLSI) et européennes (EUCAST)

Tableau IX : Comparaison de 4 tests phénotypiques de détection des EPC

Tableau X : Comparaison des différents tests disponibles pour la détection des EPC

Tableau XI : Comparaison des taux de fréquence des Entérobactéries

Tableau XII : Comparaison de frequence d'isolement des EPC

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

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

Tableau XV : Comparaison de la répartition des EPC selon la nature du prélèvement

Tableau XVI : Comparaison de la repartition des EPC selon le germe isolé

Tableau XVII : Comparaison de la répartition de l'A.baumannii au sein des espèces bactériennes isolées

Tableau XVIII : résistance d' A.baumannii à l'Imipénème

Tableau XIX : Comparaison du sexe ratio

Tableau XX : Comparaison de répartition de l'A.baumannii selon les services hospitaliers

Tableau XXI : Comparaison de répartition des isolats d'A.baumannii selon la nature des prélèvements

Tableau XXII : taux de résistances à l'A.Baumannii en réanimation à la colistine

Tableau XXIII : Comparaison de la répartition du P.aeruginosa au sein des espèces bactériennes isolées

Tableau XXIV : Taux de résistance de P.aeruginosa à l'imipénème

Tableau XXV : Comparaison de répartition de P.Aeruginosa selon les services hospitaliers

Tableau XXVI : Comparaison de répartition des résistances de P.Aeruginosa selon la nature des prélèvements

ABREVIATIONS

Liste des abreviations

AB	:	Acinetobacter baumannii
ABRI	:	Acinetobacter baumannii résistants à l'imipénème
BMR	:	Bactérie multi résistante
BHI	:	Brain Heart Infusion
Bx	:	Biopsie
CASFM	:	Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie
CLSI	:	Clinical and Laboratory Standards Institue
CMI	:	Concentration minimale inhibitrice
CL	:	Colistine
CVC	:	Cathéter veineux central
CVP	:	Cathéter veineux périphérique
CR	:	Crachat
EARS	:	European Antimicrobial Resistance Surveillance
EB RC	:	Entérobactéries Résistantes aux carbapénemes
EB RI	:	Entérobactéries Résistantes à l'Imipénème
ECBU	:	Examen cytobactériologique des urines
EDTA	:	Ethylène-diamine- tétra-acétique
ETP	:	Ertapénème
EUCAST	:	European commitee on antimicrobial susceptibility testing
EMB	:	Eosin Methylene Blue
HNR	:	Haut Niveau de Résistance
HC	:	Hémoculture
IMP	:	Imipénème
KT	:	Cathéter

LA	:	Liquide d'ascite
LCR	:	Liquide céphalorachidien
LBA	:	Lavage bronchoalvéolaire
LP	:	Liquide pleurale
MDR	:	Multi-drug-resistant
OMS	:	Organisa vtion Mondiale de la Santé
ONERBA	:	Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne auxantibiotiques
PA	:	Pseudomonas aeruginosa
PARI	:	Pseudomonas aeruginosa résistant à l'imipénème
PA	:	Ponction d'ascite
PDP	:	Prélèvement distal protégé
PLP	:	Protéines liant les pénicillines
PL	:	Ponction lombaire
PDR	:	Pan-drug-resistant
PCR	:	Polymerase chain reaction
PP	:	Ponction pleurale
RI	:	Résistant à l'Imipénème
SU	:	Sonde urinaire
USI	:	Unités de soins intensifs

PLAN

INTRODUCTION 01

MATÉRIELS & MÉTHODES 03

I. Type et cadre d'étude 04

II. Souches étudiées 04

III. Aperçu sur le traitement des différents types de prélèvements 04

1. Etude cytobactériologique des urines : 05
2. L'hémoculture 07
3. Prélèvement distal protégé 08
4. Analyse cytobactériologique des pus et de liquides drainés 09
5. Isolement et identification des bactéries 10

RÉSULTATS 14

I. Epidémiologie bactérienne 15

1. Répartition des isolats selon la résistance aux carbapénèmes 15
2. Profil épidémiologique et résistance des bactéries isolées selon les familles 15
3. Profil épidémiologique et résistance des bactéries selon le sexe 18
4. Profil épidémiologique et résistance des bactéries selon l'Origine des patients 19
5. Profil épidémiologique et résistance des bactéries selon le service du prélèvement 21
6. Profil épidémiologique et résistance des bactéries selon la nature des prélèvements 21

DISCUSSION 23

I. Rappel 24

1. Les bacilles gram négatif 24
2. Les carbapénèmes 35
3. Mécanismes de résistance des BGN aux antibiotiques 38
4. Les carbapénèmases 39
5. Détection des carbapénèmases au laboratoire de microbiologie médicale 43

II. Discussion des résultats 56

III. Recommandations 73

IV. Moyens de prévention de la résistance 75

V. Nouvelle option thérapeutique 76

CONCLUSION 78

RÉSUMÉS 80

ANNEXES 84

BIBLIOGRAPHIE 86

INTRODUCTION

L'usage des antibiotiques a augmenté l'espérance de vie moyenne d'une quinzaine d'années[1]. La découverte des antibiotiques constitue donc l'histoire médicale.

Aussi, la résistance des bactéries aux antibiotiques a toujours poussé les chercheurs à innover en matière de molécules anti-infectieuses ; malheureusement, l'introduction de nouveaux antibiotiques se heurte rapidement à la capacité d'évolution insidieuse des bactéries[2].

C'est le cas des carbapénèmes vis-à-vis des bacilles à Gram négatif, introduites dans les années 80 et qui avaient suscité beaucoup d'espoir dans le traitement des infections nosocomiales sévères[2] .Cependant leur spectre d'action s'est vu rétrécir de jour en jour avec l'émergence de plusieurs mécanismes de résistance :

- Modification de protéines de liaison des pénicillines (PLP) ;
- L'imperméabilité, par la perte ou mutation de porines incluses dans la membrane de la bactérie ;
- L'hyperproduction de système d'efflux ;
- La résistance enzymatique par la production de métallo-enzymes ou autres carbapénèmases [3] .

Cette accumulation de mécanismes de résistance est devenue problématique car elle conduit, à l'extrême, à une impasse thérapeutique en raison de l'émergence de souches dites toto-résistantes vis-à-vis du panel d'antibiotiques actuellement disponibles sur le marché[4] **.**

Les objectifs de ce travail est :

- De faire le point sur les mécanismes et l'épidémiologie actuelle de la résistance aux carbapénèmes chez les bacilles à Gram négatif.
- D'établir des mesures de contrôle et des moyens de prévention pour lutter contre cette résistance.

MATERIELS ET METHODES

I. Type et cadre d'étude :

Il s'agit d'une étude prospective qui s'étale sur une durée de 2 ans, de janvier 2020 à juin 2021 et qui a permis l'examen de 894 prélèvements bactériologiques variés émanant des différents services de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech ainsi ceux recueillis lors des consultations externe.

II. Souches étudiées :

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

1. Critères d'inclusions :

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

2. Critères d'exclusions :

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

III. Aperçu sur le traitement des différents types de prélèvements :

Les prélèvements biologiques permettent d'identifier l'espèce ou les espèces de bactéries responsables d'une infection donnée[5] . On présentera dans ce qui va suivre, un aperçu sur les différentes méthodes de traitement en fonction de leur site anatomiques de prélèvements. [6] [7] [8]

1. Etude cytobactériologique des urines :

L'examen cytobactériologique des urines compte parmi les examens les plus prescrits. C'est un examen microbiologique qui permet de diagnostiquer une infection urinaire en identifiant le(s) germe(s) responsable(s), et de fournir un antibiogramme permettant d'optimiser le traitement du patient. Il est réalisé de préférence le matin et avant toute antibiothérapie. La collecte des urines s'effectue dans des flacons stériles, de préférence le matin et avant toute prise d'antibiotique.

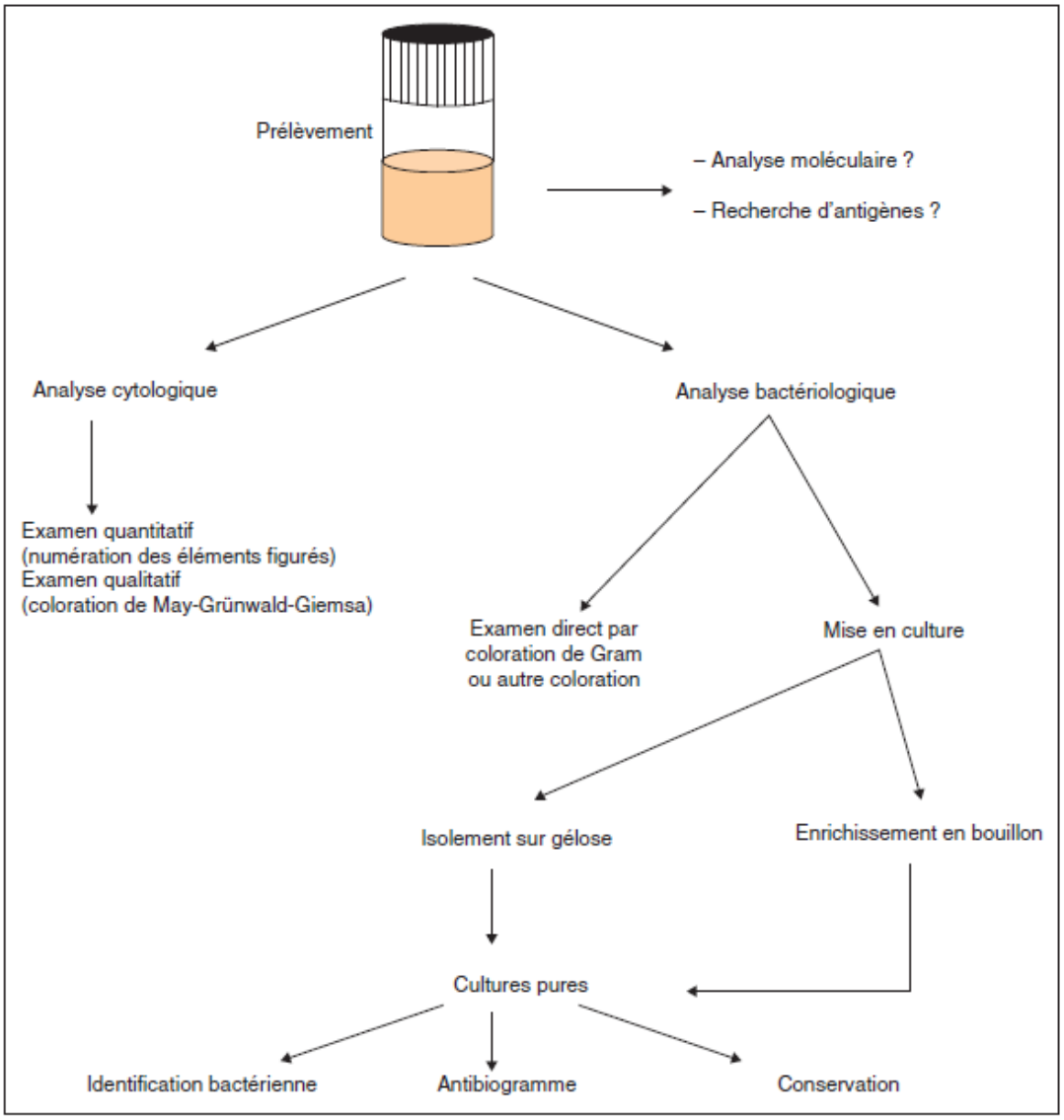

Figure n°1: Schéma général de de traitement d'un prélèvement bactériologique[5]

La figure n°2 donne les grandes étapes à suivre pour réaliser un examen cytobactériologique des urines. [9]

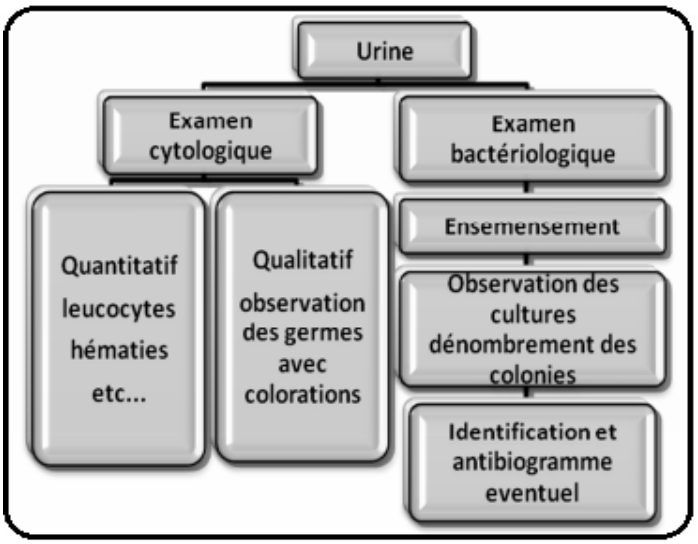

Figure n° 2: Etapes à suivre pour réaliser un ECBU[9]

A l'arrivée au laboratoire, les urines sont analysées sans retard :

- L'aspect macroscopique des urines est apprécié, il peut être limpide, trouble, clair, jaune, acajou, sanglant. L'urine peut contenir des filaments, ou des dépôts….
- On procède ensuite à une homogénéisation des urines par un agitateur de type Vortex. La numération des éléments figurés se fait, soit manuellement, dans une cellule Malassez, soit via un automate (UF1000). Le résultat est exprimé en hématies et leucocytes par mm3 ou par ml. Cet examen met aussi en évidence les levures, les Trichomonas et les bactéries.
- Un examen direct du culot de centrifugation coloré au Gram est réalisé, il permet de différencier les bactéries selon leurs formes et leur affinité tinctoriale. On apprécie leur abondance, leur groupement, leur homogénéité morphologique ou leur hétérogénéité.

L'uroculture est à la fois quantitative et qualitative. On utilise des milieux gélosés, le plus souvent un milieu lactosé non sélectif contenant un indicateur de l'attaque de lactose. Les milieux les plus usuels sont : gélose CLED, gélose lactosée au bromocrésol pourpre. L'ensemencement doit répondre au double but de dénombrer les bactéries et d'isoler la ou les bactéries en cause en

obtenant des colonies bien distinctes les unes des autres. On réalise un ensemencement par épuisement à l'aide d'un ose calibré. L'incubation dure 18 à 24h. L'identification et l'antibiogramme sont réalisés en fonction du dénombrement et selon le ou les germes isolés.

2. L'hémoculture

Une hémoculture correspond à un prélèvement sanguin réalisé de manière aseptique et dont la culture, dans un milieu approprié permet l'identification des germes pathogènes et la réalisation d'un antibiogramme nécessaire à l'instauration d'un traitement efficace pour le patient.

La figure n°3 résume les étapes à suivre pour effectuer un prélèvement direct des flacons d'hémocultures.[10]

Pour chaque prélèvement, on ensemence deux flacons, un flacon anaérobie et un flacon aérobie. Les flacons utilisés pour les hémocultures sont fabriqués sous pression réduite (sous vide) permettant un ensemencement direct du flacon au travers d'un opercule Les hémocultures sont surveillées de manière automatisée, et doivent être acheminées le plus rapidement possible au laboratoire afin d'être introduites dans l'automate le plutôt possible.

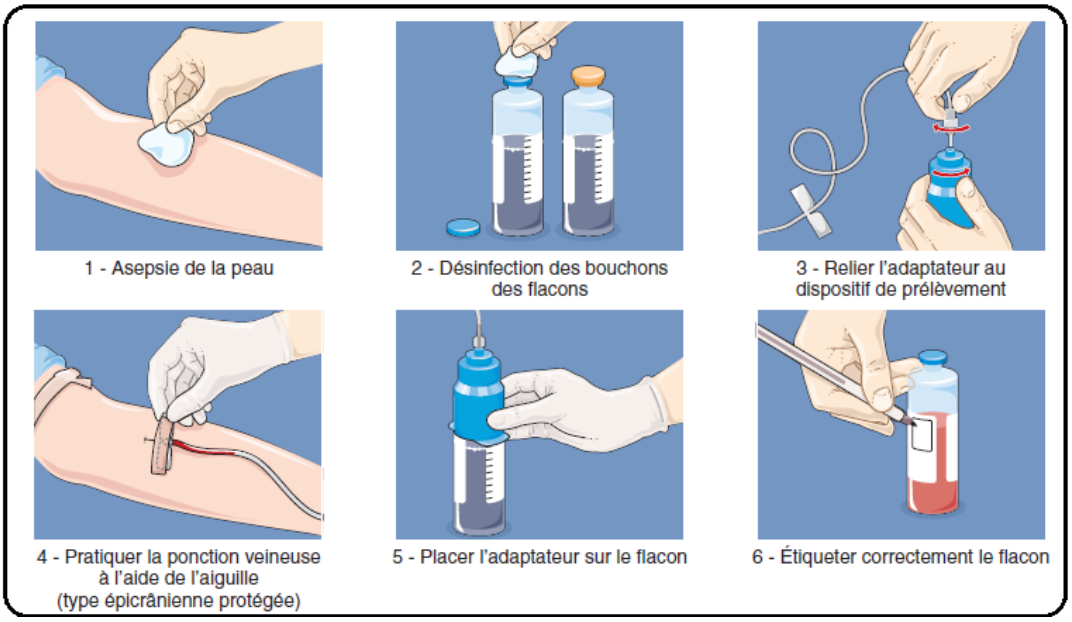

Figure n° 3: Procédures de prélèvement direct des flacons d'hémoculture[10]

Le Bactec® (Becton-Dickinson) est un système automatisé qui assure en continu et simultanément la surveillance, l'agitation et l'incubation de tous les flacons d'hémocultures introduits. Il permet de détecter plus facilement la croissance bactérienne tout en diminuant le temps d'incubation. Lors de sa croissance, la bactérie produit du CO2 induisant une baisse du pH, qui sera détectée par l'automate à l'aide d'un sensor par fluorescence.

Les lectures s'effectuent toutes les 10 minutes ce qui permet une détection précoce de la positivité d'un flacon. L'appareil avertit de tout résultat positif grâce à une alarme sonore et/ ou visuelle. Ainsi une incubation de 5 jours est suffisante pour des flacons incubés à 35°C sous agitation douce, au-delà de ce délai, les bactéries détectées sont généralement des contaminants qui étaient en très faible quantité. Devant toute suspicion de positivité, un examen direct et une mise en culture sont réalisés sur les flacons. On utilise des milieux gélosés non sélectifs : Gélose au sang Columbia, gélose au sang cuit enrichies (polyvitex) placés sous CO2 pendant 24 à 48h. Les flacons sont conservés à température ambiante pour un éventuel nouveau repiquage ultérieur si les cultures sont restées négatives. En cas de positivité des cultures, une identification et un antibiogramme seront réalisés en fonction des germes retrouvés.

3. Prélèvement distal protégé :

Il correspond au prélèvement des sécrétions pulmonaires à l'aveugle ou guidé par fibroscopie ; il est un outil permettant le diagnostic des pneumopathies chez le patient ventilé. La méthode utilisée est la technique quantitative de Brun-Buisson qui est la méthode de référence retenue par le réseau REA-Raisin:

- Le tube contenant le produit d'aspiration ou l'extrémité du cathéter immergé dans 1 ml de solution saline, est agité pendant 1mn sur vortex pour homogénéiser le prélèvement et détacher du cathéter le produit pathogène.
- Après fluidification du prélèvement par le digest, on ensemence les milieux suivants: une gélose au sang Columbia, un milieu EMB pour les bacilles Gram négatif, une gélose Chapman. Ensuite on ensemence en râteau des dilutions 102 et 104, permettant de

dénombrer les bactéries au-delà de 107 UFC/ml, sur gélose chocolat. Après ensemencement, la majeure partie du liquide contenant les sécrétions est transférée dans un tube conique et centrifugée (2000tours/mn pendant 5 mn). Le culot est repris à la pipette pasteur et un frottis en touche est pratiqué et coloré au Gram, éventuellement si le matériel est suffisant un deuxième frottis est réalisé et coloré au May-Grünwald-Giemsa. Après incubation 24 à 48h, les colonies sont énumérées.

Une colonie correspond à 102 bactéries/ml de produits pathologiques (avec l'anse de 10µl). Chaque type bactérien dont la numération dépasse le seuil des 103 bactéries/ml de produit pathologique sera identifié et soumis à un antibiogramme.

4. Analyse cytobactériologique des pus et de liquides drainés :

L'analyse des pus constituent une grande part de l'activité d'un laboratoire de bactériologie. Ils englobent toutes les suppurations, qu'elles soient superficielles (escarre, ulcère, furoncle, etc.) ou profondes (ostéomyélite, spondylodiscite, d'origine digestive, etc.). À côté de ces suppurations primitives, on distingue aussi les suppurations secondaires post-chirurgicales ou post-traumatiques.[11]

Les prélèvements recueillis sont traités de la manière suivante :

4.1. Plaies et autres prélèvement superficiels prélevés à l'écouvillon :

On dissocie l'écouvillon dans environ 0,5ml d'eau distillée stérile. La culture est réalisée sur trois milieux : gélose au sang, gélose Chapman, et milieu EMB. Les milieux sont placés à l'étuve, en atmosphère enrichie de 10% de CO2 pour la gélose au sang, et en aérobiose pour les autres milieux. Un BHI est ensemencé. La durée d'incubation est de 48h avec une observation journalière.

Un examen direct par coloration Gram est également réalisé, avec lecture à l'objectif à immersion ×100. On note la présence de leucocytes, hématies et d'autres cellules ainsi que la quantité de germes et leur morphologie afin d'orienter le diagnostic. Lors de l'examen journalier des milieux de cultures, on observe la présence de colonies sur les géloses. L'identification et l'antibiogramme seront effectués selon le ou les germes isolés si nécessaire.

4.2. Pus sur pipette ou seringue : collection ouverte ou fermée :

On note la quantité de pus (volume à préciser si faible quantité), l'aspect si spécifique (caséum, grain, chocolat). La culture est réalisée sur gélose au sang, milieu Chapman, et milieu EMB, avec ensemencement d'un BHI. L'incubation se fait pendent 48h, à 37°C, à l'étuve en aérobiose, sauf pour la gélose au sang qui nécessite une atmosphère enrichie en CO2. Pour les prélèvements d'origine osseuse, pulmonaire, articulaire, génitale et ORL, on ajoute une gélose au chocolat. Un examen direct par coloration Gram est également réalisé, avec lecture à l'objectif à immersion ×100. On note la présence de leucocytes, hématies et d'autres cellules ainsi que la quantité de germes et leur morphologie afin d'orienter le diagnostic. Lors de l'examen journalier des milieux de cultures, on observe la présence de colonies sur les géloses. L'identification et l'antibiogramme seront effectués selon le ou les germes isolés si nécessaire.

5. Isolement et identification des bactéries

La mise en culture des prélèvements reçus a été réalisée sur des milieux gélosés enrichis et sélectifs. L'incubation a été effectuée à 37°C pendant 24 à 48 heures. L'identification bactérienne a été faite selon les caractères morphologiques, à l'aide d'un examen direct par coloration de Gram, avec lecture au microscope à l'objectif à immersion ×100. On note la présence de leucocytes, des hématies et d'autres cellules ainsi que la quantité de germes et leur morphologie afin d'orienter le diagnostic.

En outre des caractères morphologiques, l'identification bactérienne se base aussi sur les caractères culturaux et biochimiques conventionnels standards.

Une fois la bactérie est isolée et identifiée, on réalise l'antibiogramme qui a pour but de conforter l'identification de bactérie, de donner une idée sur la propagation épidémiologique de la bactérie, et de déterminer les antibiotiques auxquels la bactérie est sensible afin de les transmettre au clinicien, les techniques phénotypiques habituellement utilisées en pratique sont basées sur :

- L'antibiogramme automatisé en milieu liquide : grâce à un automate d'analyse (Phoenix® M50) utilisé en routine au laboratoire de l'HMA (Figure n°5) ; c'est un système

d'identification qui permet en plus de l'identification précise des souches bactériennes (genre et espèce), la détermination de leur sensibilité à une large gamme d'antibiotiques par la méthode des CMI (concentrations minimales inhibitrices).

- L'antibiogramme standard selon la méthode de diffusion en milieu gélosé Mueller Hinton (MH) [13] ; une ou plusieurs boite(s) selon les cas, contenant le milieu gélosé (Figure n°4).

Les disques imprégnés d'antibiotiques sont alors disposés à la surface de la gélose inoculée et séchée ; et l'antibiotique diffuse très rapidement de manière concentrique autour de chaque disque.

Les boites peuvent alors être mises en incubation à 37°C dans les conditions requises (atmosphère ambiante, sous tension réduite en O2...). La lecture consiste à mesurer les diamètres d'inhibition de la culture autour de chaque disque manuellement.

La liste des ATB à tester sur l'antibiogramme, avec leurs concentrations et diamètres critiques, selon les recommandations du CASFM 2021.[12]

Figure n°4 : Boîtes de Pétri sur milieu gélosé Mueller Hinton après incubation et mesure de diamètre de la zone d'inhibition

Figure n°5: Automate Phoenix® M50 (HMA)

L'interprétation des concentrations critiques s'est basée sur les concentrations critiques de référence des différents antibiotiques élaborées et actualisées chaque année par le comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie, harmonisée depuis 2014 avec le comité européen EUCAST. [12]

Pour assurer un résultat fiable, les différentes recommandations au niveau de toutes les étapes de l'antibiogramme allant de la préparation de l'inoculum à la bonne lecture des zones d'inhibition pour la catégorisation clinique ont été respectées (CASFM).

Les noms des antibiotiques ont été écrits en dénomination commune internationale (DCI). Certains noms des antibiotiques ont été abrégés sur la liste des abréviations.

La CMI pour chaque couple antibiotique / bactérie est alors comparée aux concentrations critiques des référentiels de microbiologie (CA-SFM, EUCAST, CLSI …) : la concentration critique haute définit la résistance et la concentration critique basse définit la sensibilité de la bactérie. [13]

Selon leur CMI, on distingue 3 types de souches de bactéries (figure n°6):

- Les souches sensibles (S) pour lesquelles la CMI de l'antibiotique testé est inférieure ou égale à la concentration critique basse. Elles correspondent donc à des souches pour lesquelles la probabilité de succès thérapeutique est acceptable.
- Les souches résistantes (R) vis-à-vis desquelles la CMI de l'antibiotique testé est supérieure à la concentration critique haute, correspondant à un diamètre inférieur au diamètre critique. Elles correspondent donc aux souches pour lesquelles il existe une forte probabilité d'échec thérapeutique.

Les souches (I) dite intermédiaires pour lesquelles la CMI est intermédiaire entre les 2 cas précédents. Elles correspondent donc à des souches pour lesquelles le succès thérapeutique est imprévisible.

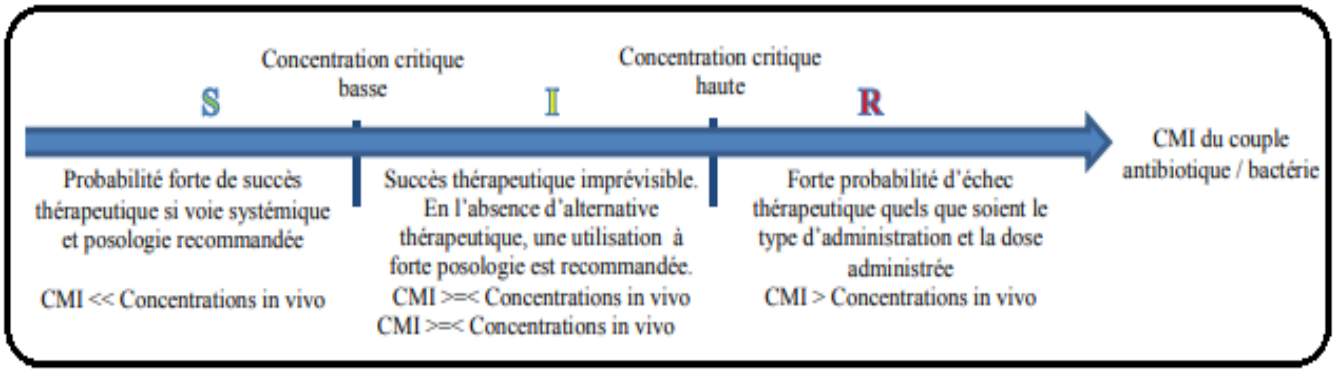

Figure n°6: Détermination du seuil de sensibilité des souches bactériennes en fonction de leur CMI[13]

RESULTATS

I. Epidémiologie bactérienne :

1. Répartition des isolats selon la résistance aux carbapénème :

Cette étude se base sur l'analyse de 894 prélèvements réalisés entre 2020 et 2021, provenant des différents services de l'hôpital militaire Avicenne.

Dans notre étude 130 des isolats sont résistants aux carbapénèmes soit une prévalence de 14.56%. (Figure n°7)

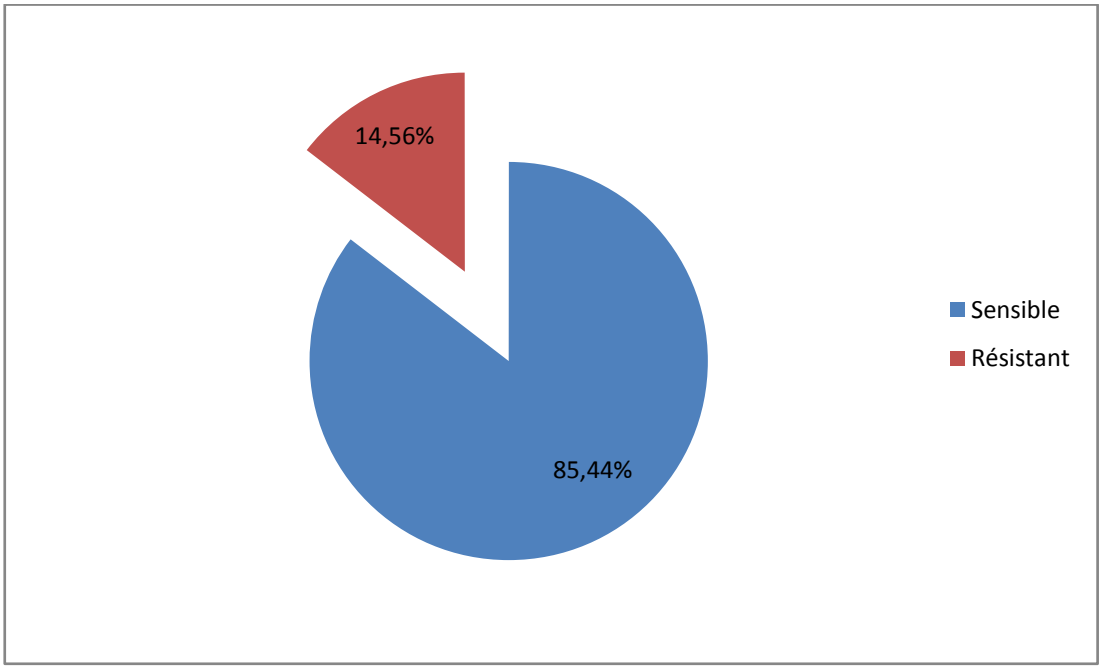

Figure n°7: profile de résistance des isolats.

2. Profil épidémiologique et résistance des bactéries isolées selon les familles :

Les espèces bactériennes identifiées appartiennent à deux groupes dont la majorité était des entérobactéries de l'ordre de 88,9% (tableau I et figure n°8)

Tableau I : Répartition des bactéries isolées.

Groupes	Pourcentage	Espèces	Effectif	Pourcentage
Entérobactéries	88,9%	Escherichia coli	488	61.4%
		Klebsiella pneumoniae	176	22.1%
		Enterobacter cloacae	46	5.8%
		Proteus mirabilis	18	2.3%
		Klebsiella oxytoca	18	2.3%
		Morganella morganii	16	2%
		Proteus vulgaris	8	1%
		Citrobacter koseri	6	0.8%
		Citrobacter freundii	3	0.4%
		Klebsiella ozaenae	2	0.25%
		Autres	14	1.65%
Bactéries non fermentantes	11,1%	Acinetobacter baumannii	56	56,6%
		Pseudomonas aeruginosa	43	43,4%

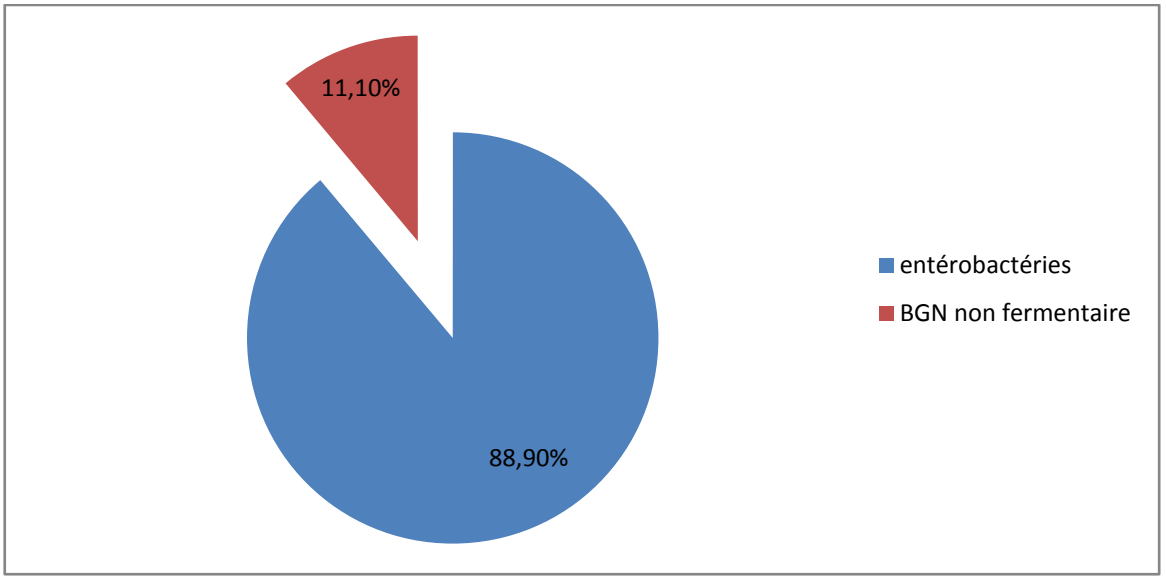

Figure n°8: Répartition en pourcentage des bactéries isolées.

Les Entérobactéries forment 88,9% de l'ensemble des bactéries isolées. Elles sont représentées essentiellement par *Escherichia coli* (61,4%), *Klebsiella pneumoniae* (22,1%), *Enterobacter cloacae* (5,8%) alors que le pourcentage n'excède pas 3% pour chacune des espèces restantes (voir tableau I).

Les BGN non fermentaires constituent 11,1% des bactéries isolées. Elles sont représentées par l'*Acinetobacter baumannii* (56.6%) et par le *Pseudomonas aeruginosa* (43.4%).

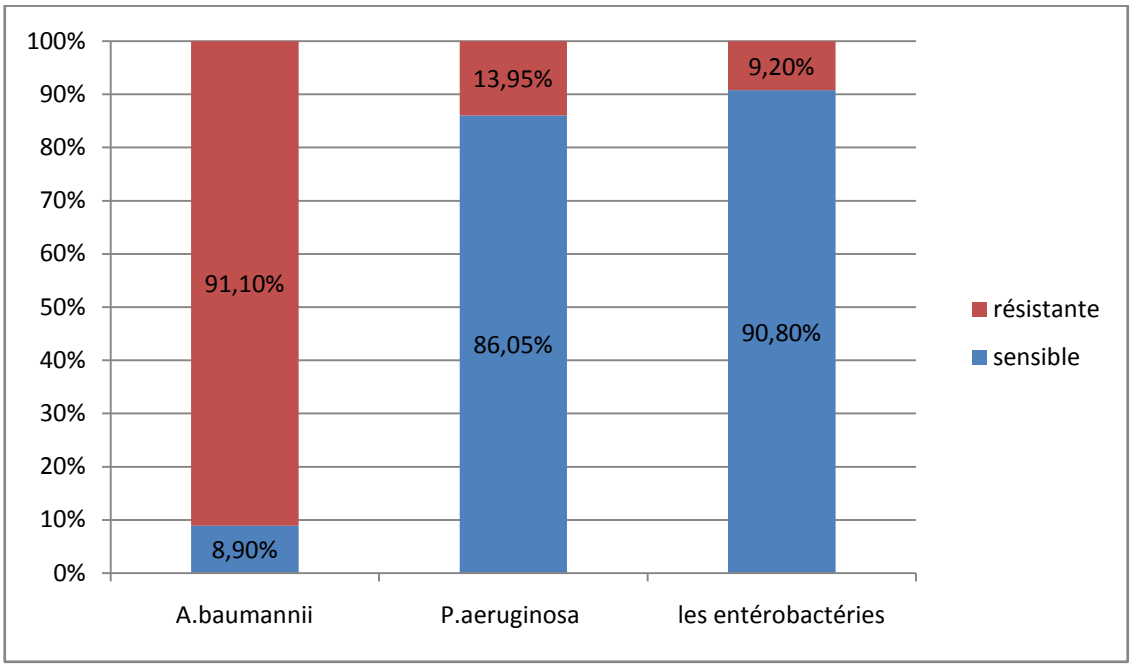

Figure n°9: Profil de résistance selon la famille

Sur l'ensemble des souches isolées dans le laboratoire de microbiologie del'HMA durant la période de notre étude, le nombre d'*A.Baumannii* résistant à l'Imipénème étaient de 51 souches sur un nombre total de 56 souches isolées, soit une prévalencede 91.10%. (Figure n°9)

Alors que le nombre des Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes étaient de 73 souches sur un nombre total de 795 souches isolées, soit une prévalence de 9.20%.

Le *Pseudomonas aeruginosa* isolés dans le laboratoire, le nombre de Pseudomonas aeruginosa résistant à l'Imipénème étaient de 6 souches sur unnombre total de 43 souches isolées, avec une prévalence de 13.95%.

3. Profil épidémiologique et résistance des bactéries selon le sexe :

Dans notre étude, on note une prédominance masculine de 58% des isolats (figure n°10)

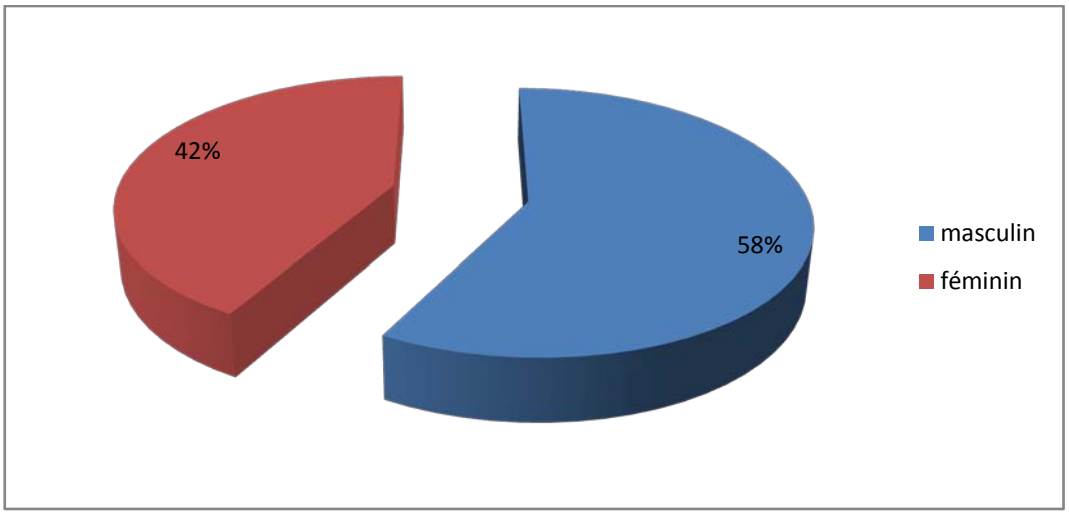

Figure n°10: Répartition des bactéries selon le sexe

La majorité des isolats d'*A.baumannii,* le *P.aeruginosa et les entérobactéries* sensibles et résistants à l'imipenème ont été isolé chez des patients de sexe masculin. (Figure n°11)

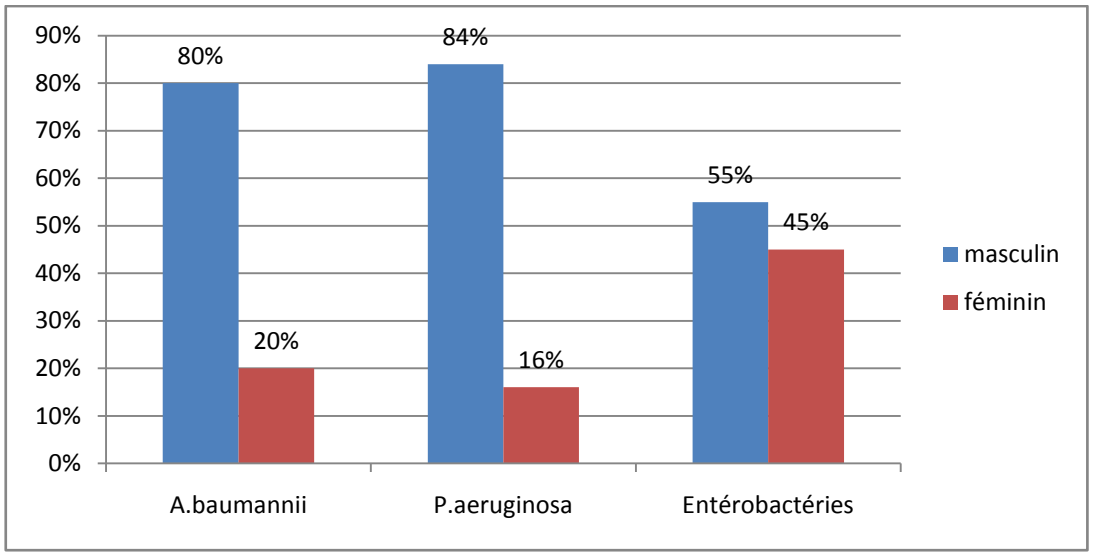

Figure n°11:Répartition des patients porteurs d'isolats de BGN selon le sexe.

On note une majoration masculine des résistances de 74% (figure n°12) avec un sexe ratio de 2,88.

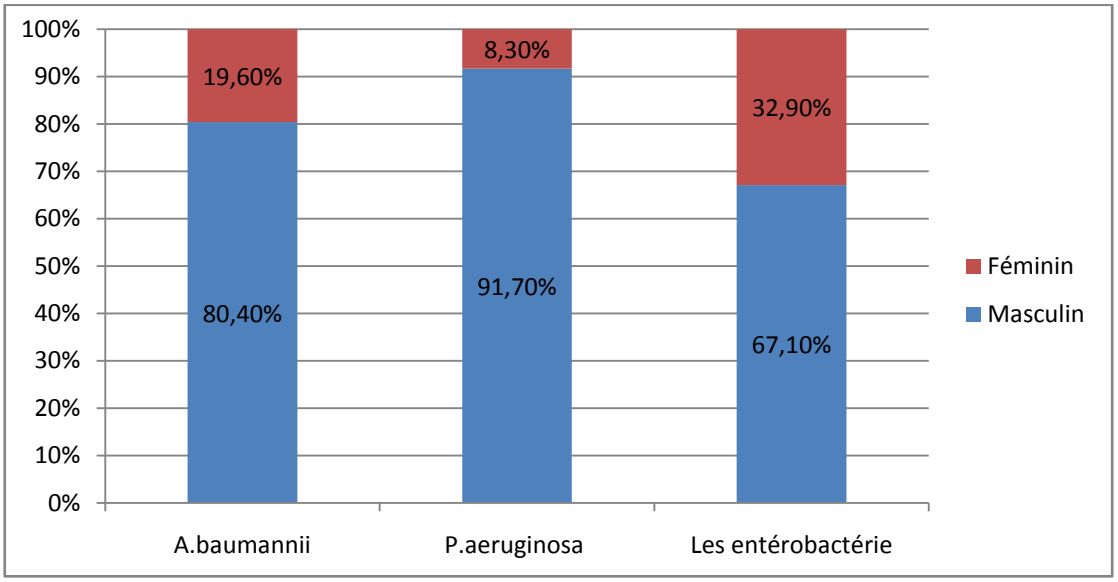

Figure n°12: Résistance selon le sexe.

4. Profil épidémiologique et résistance des bactéries selon l'Origine des patients :

Parmi nos isolats, 54,7% provenait du milieu hospitalier et 45,3% était d'origine communautaire (Figure n°13), avec une résistance de 87,5% des bactéries isolées des prélèvements hospitaliers.

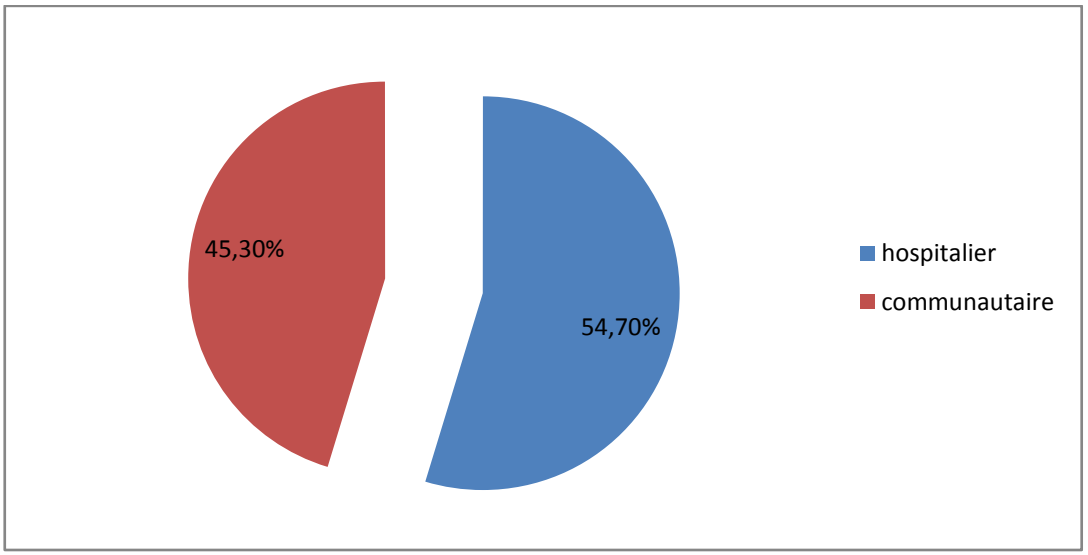

Figure n°13: Origine des patients.

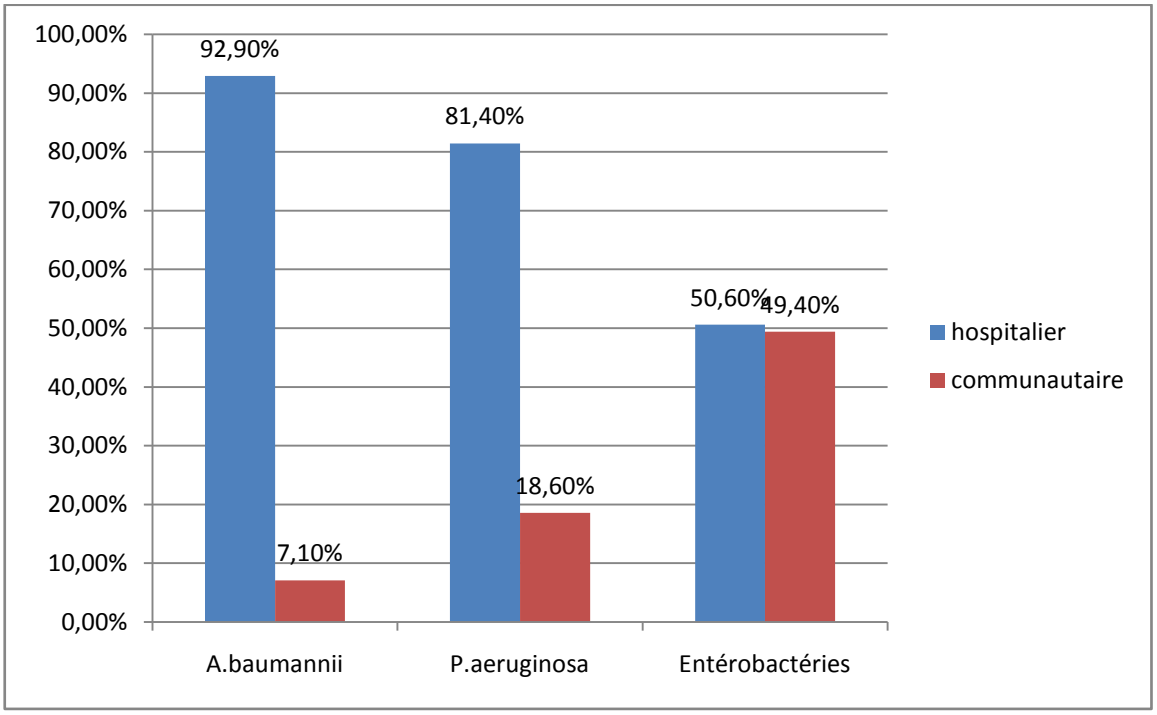

Figure n°14: Répartition des patients porteurs d'isolats de BGN selon l'origine.

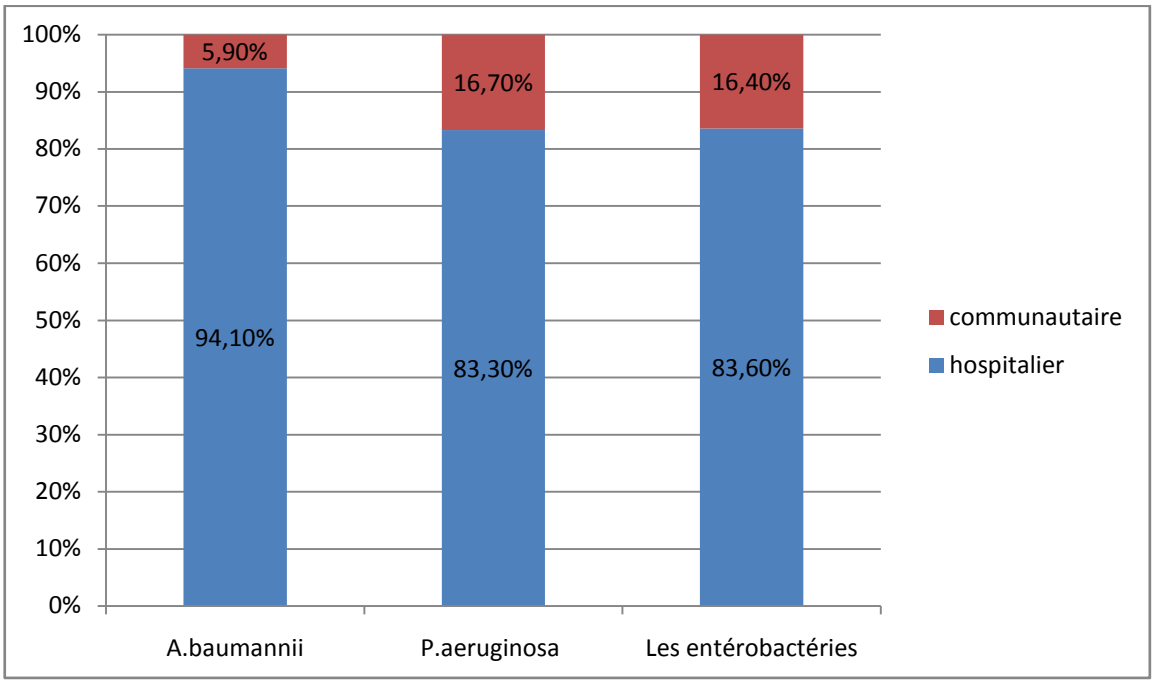

Figure n°15: Résistance des isolats selon l'origine.

5. Profil épidémiologique et résistance des bactéries selon le service du prélèvement :

La répartition des isolats d'*A.baumannii*, *P.aeruginosa* et des entérobactéries par service est représentée par le tableau II

Tableau II : Répartition des bactéries selon les services

services	A.Baumannii	P.Aeruginosa	Entérobactérie
Médicaux	3.6%	11.6%	6.2%
Chirurgicaux	0	23.3%	19.1%
Réanimations	89.3%	37.2%	13%
Urgences	0	9.3%	12.3%
Externe	7.1%	18.6%	49.3%

Tableau III: Répartition des résistances selon les services d'isolements

Service	Nombre	Pourcentage
Réanimation	83	61%
Chirurgie	30	22%
Médecine	5	3,7%
Les urgences	1	0,8%
Externe	17	12,5%

6. Profil épidémiologique et résistance des bactéries selon la nature des prélèvements :

Les isolats étudiés ont été recueillis à partir de différents types de prélèvements, les résultats ont été présentés sous forme de tableau. (Tableau IV)

Tableau IV: Répartition des isolats selon le type de prélèvement.

Prélèvements	A.Baumannii	P.Aeruginosa	Les entérobactéries
Broncho-pulmonaire	34	15	41
ECBU	7	12	575
Hémoculture	11	3	26
Pus	1	13	131
Biopsie	1	0	9
Matériel	2	0	6
Liquide de ponction	0	0	4
P. vaginal	0	0	2
spermoculture	0	0	1

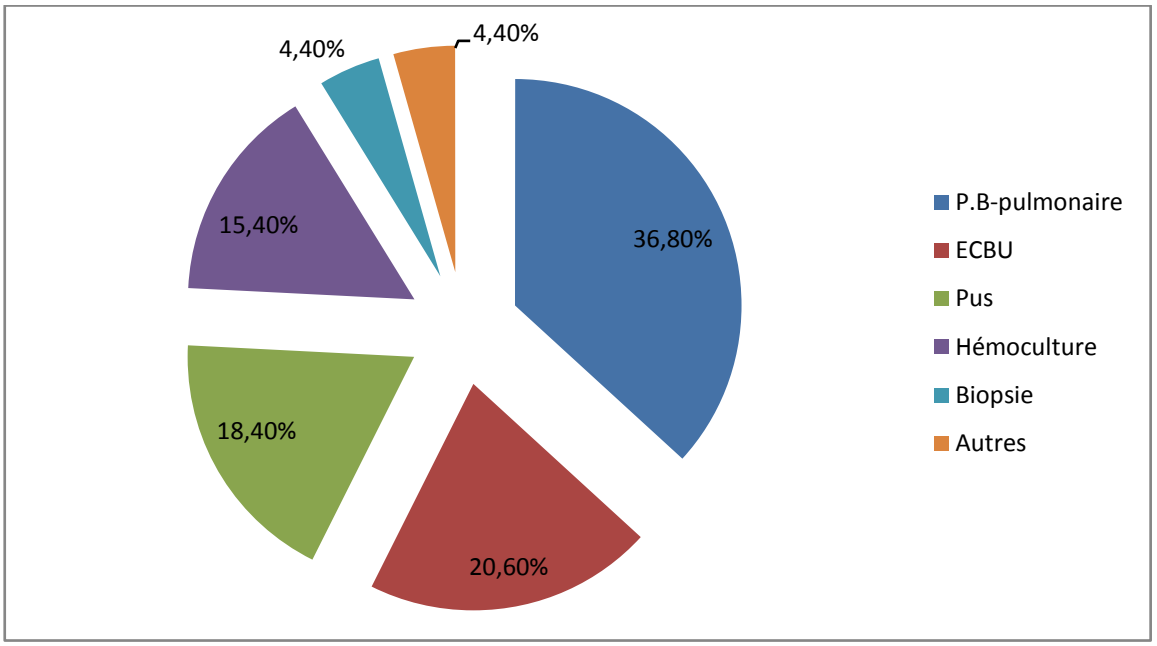

Figure n°16: Répartition des résistances selon la nature de prélèvement.

On note une prédominance des résistances au niveau des prélèvements broncho-pulmonaire de 36.8%, suivi par ECBU 20.60% et l'hémoculture 15.40% (figure n°16).

DISCUSSION

I. Rappel :

1. Bacilles à Gram négatif :

Les entérobactéries et les bacilles à Gram négatif non fermentaires occupent une place très importante en pathologie humaine infectieuse.

Cette importance s'explique aussi bien par la variété des espèces bactériennes qui les composent qu'à leur incidence au niveau de la santé des populations.

Les familles des entérobactéries et des bacilles à Gram négatif non fermentaires comptent actuellement plus de 100 espèces bactériennes. Mais dans les laboratoires ne sont isolées, avec une certaine fréquence, qu'une vingtaine d'espèces bactériennes qui peuvent présenter un intérêt médical, voir même être potentiellement pathogènes.

1.1. Les entérobactéries :

a. *Définition [14]*

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

- Bacille à Gram négatif ;
- Immobiles ou mobiles grâce à une ciliature péritriche ;
- Aérobies anaérobies facultatifs ;
- Se développant aisément sur milieu ordinaire ;
- Fermentant le glucose
- Ne possédant pas d'oxydase ;
- Possédant une catalase à l'exception de *Shigella dysenteriae* ;
- Réduisant les nitrates en nitrites.

b. Habitat :

Le nom d'entérobactéries a été donné parce que ces bactéries sont en général des hôtes normaux ou pathologiques, suivant les espèces microbiennes, du tube digestif de l'homme et des animaux [14].

Mais ce caractère écologique n'est pas exclusif des entérobactéries pouvant proliférer en abondance dans l'environnement (sols et eaux) et participer aux grands cycles de dégradation des matières organiques [14] [15].

c. Classification :

La famille des *Enterobacteriaceae* comprend actuellement 100 espèces répertoriées. Les espèces les plus communément isolées en bactériologie clinique appartiennent à 12 genres dont les principaux sont : *Escherichia*,

- Klebsiella-Enterobacter-Serratia (KES), Proteus, Providencia, Salmonella-
- Shigella(SS), Yersinia [14].
- On peut les classer dans le tableau suivant :

Tableau V: Classification des espèces d'Entérobactéries les plus fréquentes en clinique humaine [9].

	Famille	Genre	Espèces
Groupe I	EDWARDSIELLEAE	Edwardsiella	-
	SALMONNELLEAE	Salmonella	Salmonella typhi Salmonella paratyphi Salmonella enteritidis
Groupe II	ESCHERICHIEAE	Escherichia	Escherichia coli
		Shigella	Shigella dysenteriae Shigella flexneri Shigella boydii Shigella sonnei
	LEVINEAE	Levinea	-
Groupe III	KLEBSIELLEAE	Klebsiella	Klebsiella pneumoniae Klebsiella oxytoca
		Enterobacter	Enterobacter aerogenes Enterobacter cloaceae
		Serratia	Serratia marcescens
		Erwinia	-
Groupe IV	PROTEAE	Proteus	Proteus mirabilis Proteus vulgaris Proteus rettgerii
		Providencia	-
Groupe V	YERSINIEAE	Yersinia	Yersinia enterolitica Yersinia pseudotuberculosis

d. Caractères bactériologiques [14] [15] :

d.1. Caractères morphologiques :

Toutes les entérobactéries ont une morphologie habituellement typique de type bacilles à Gram négatif de 2-3 m de long sur 0,6 m de large, généralement polymorphes.

Les espèces mobiles les plus nombreuses le sont grâce à une ciliature péritriche. Certaines sont immobiles (*Klebsiella, Shigella, Yersinia pestis*).

La présence d'une capsule visible au microscope est habituelle chez les *Klebsiella.*

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

d.2. Caractères culturaux :

Les entérobactéries poussent facilement sur les milieux ordinaires en 24 heures à 37°C en aérobiose et en anaérobiose.

Leurs exigences nutritionnelles sont, en général, réduites et la plupart se multiplient en milieu synthétique avec une source de carbone simple comme le glucose.

Sur milieux gélosés, les colonies d'entérobactéries sont habituellement lisses, brillantes, de structure homogène (type « smooth » ou S). Cet aspect peut évoluer après cultures successives pour donner des colonies à surface sèche rugueuse (type « rough » ou R).

Les *Klebsiella* forment des colonies souvent très muqueuses, larges et luisantes.

Les *Proteus* ont tendance à envahir la gélose et à y former un tapis uniforme.

En milieu liquide, les entérobactéries occasionnent un trouble uniforme du bouillon.

e. Etude des principaux genres :

e.1. Escherichia coli :

Hôte normal de l'intestin et des animaux, c'est l'espèce aérobie la plus représentée dans le tube digestif. La présence de colibacilles ou espèces voisines

dans l'eau est un témoin de contamination fécale[14] [15] [16].

Escherichia coli exprime les caractères généraux des entérobactéries :

- Fermente le lactose,
- production d'indole (milieu kligler),
- gazogène,
- souvent pas de production de H2S,
- uréase négative,
- pas d'utilisation de citrate et pas de formation d'acétoïne

Il existe différents pathotypes *d'Escherichia coli* responsables d'infections intestinales :

- Enterotoxinogen *Escherichia coli* (ETEC) : responsable de la « diarrhée des voyageurs » ou « turista » et des syndromes épidémiques dans les pays du Tiers monde;
- Enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC) : encore appelé *Escherichia coli Shigella-like*, responsable de syndromes dysentériques avec invasion de la muqueuse intestinale ;
- Enterohaemorragic *Escherichia coli* (EHEC) : responsable de diarrhées sanglantes liées à la production de toxines ;
- Enteropathogen *Escherichia coli* (EPEC) : responsable de gastro-entérites infantiles.

e.2. Shigella[14] [15] :

Les shigelles sont des bactéries strictement humaines. Elles ne font pas partie de la flore intestinale normale. On ne les retrouve que chez les malades, les convalescents et les rares porteurs sains. Elles sont responsables de l'historique «Dysenterie bacillaire» qui décimait les armées en campagne.

Actuellement, elles sont la cause chez l'adulte de colites infectieuses et chez l'enfant de gastro-entérites sévères avec diarrhée mucopurulente et sanglante, fièvre et déshydratation.

La morphologie des shigelles est celle des entérobactéries. Elles sont toujours immobiles mais animées de mouvements pendulaires sur place. Cependant, la plupart des caractères biochimiques sont négatifs.

e.3. Klebsiella[14] [17] :

Au sein des entérobactéries, les bactéries du genre *Klebsiella* se distinguent par leur immobilité constante, leur groupement en diplobacilles généralement encapsulés.

On distingue cependant plusieurs espèces mais *Klebsiella pneumoniae* est la plus fréquemment retrouvée en clinique humaine.

- **Klebsiella pneumoniae**

Connue autrefois sous le nom de pneumobacille de Friedlander, *Klebsiella pneumoniae* est une bactérie commensale de l'intestin, des voies respiratoires et des animaux.

Chez l'homme, elle est l'agent des pneumopathies aiguës, d'angines, d'otites, de cystites et d'affections rénales.

Ce sont des bactéries à Gram négatif immobiles capsulés, surtout au sortir de l'organisme, très polymorphes.

Sur gélose : les colonies de type mucoïde ont un aspect caractéristique ; elles sont volumineuses (4 mm de diamètre), bombées, brillantes, opaques et souvent confluentes.

En bouillon, on note la formation d'un trouble dense avec colorette visqueuse.

K. pneumoniae est en général :

- Gazogène,
- fermente le lactose,
- possédant une catalase,
- urée positive,
- indole négative,

- VP positive (Réaction Voges-Proskauer) ou production d'acétoïne.

e.4. Proteus-Providencia[14] [15] :

Au sein de la famille des *Enterobacteriaceae*, le groupe *Proteus-Providencia* se distingue essentiellement par les deux caractères suivants :

- Présence d'un tryptophane désaminase ;
- envahissement constant de la gélose nutritive.
- Le groupe Proteus-Providencia est divisé en deux genres :
- le genre Proteus avec : Proteus vulgaris, Proteus mirabilis ;
- le genre Providencia : Providencia stuartii, Providencia alcalifaciens, Providencia rettgeri.

Hôtes normaux du tube digestif de l'homme et des animaux, elles peuvent dans certains cas se montrer pathogènes et provoquer des infections très diverses: Entérites, cystites, otites, méningites.

Ces infections sont de plus en plus fréquentes, *Proteus* étant résistant à la plupart des antibiotiques en particulier la colistine.

La morphologie est celle des entérobactéries mais le polymorphisme est très accentué (d'où le nom *Proteus*).

Il faut rappeler un phénomène caractéristique du groupe *Proteus-Providencia* : l'envahissement des milieux solides. Il consiste en un envahissement progressif de toute la surface du milieu par vagues concentriques partant du point d'inoculation.

e.5. Enterobacter[15]

Ce sont des entérobactéries VP positive (production d'acétoïne) comprenant plusieurs espèces :

- ❖ *Enterobacter cloaceae* est l'espèce type
- ❖ *Enterobacter aerogenes*

- *Enterobacter gergoviae*
- *Enterobacter agglomerans*
- *Enterobacter sakazakii*

Présents dans l'environnement, les *Enterobacters* sont également des commensaux du tube digestif de l'homme et des animaux. Ce sont des pathogènes opportunistes responsables, en milieu hospitalier surtout, d'infections urinaires, de bactériémies, de méningites ou de suppurations diverses.

Ce sont des entérobactéries mobiles, capsulées ou non. Sur gélose, les colonies sont brillantes, opaques, souvent d'aspect assez gras.

Les principaux caractères biochimiques sont :

- Gaz en glucose,
- urée négative,
- indole négative,

e.6. Salmonella[14] [15] :

Présents dans l'eau et dans diverses denrées alimentaires, les Salmonelles sont pathogènes, soit exclusivement pour l'homme (*Salmonella typhi*), soit exclusivement pour l'animal (*Salmonella abortus ovis*).

Chez l'homme, elles sont responsables de la fièvre typhoïde et de gastroentérites.

La morphologie est celle des entérobactéries. Certaines souches habituellement mobiles peuvent à l'isolement se présenter sous forme immobile.

Les colonies mesurent en général 1,5 à 3 mm après 24 heures à 37°C et apparaissent lors de l'isolement sous forme S.

La plupart des salmonelles sont :

- H2S positive (sauf paratyphi A),

- indole négative,
- Citrate négative (sauf paratyphi B),
- Uréase négative ,

1.2. Les bacilles à Gram négatif non fermentaires :

a. *Définition :*

Les bacilles à Gram négatif non fermentaires sont des bactéries aérobies strictes qui se développent habituellement sur milieu ordinaire et qui sont caractérisées par un mode de production énergétique ne faisant pas intervenir la fermentation[18] [19].

b. *Habitat :*

Environ 15 % de tous les bacilles Gram négatif se développant en aérobiose, isolés dans les laboratoires de bactériologie médicale, sont des non fermentaires.

Deux espèces : *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter* représentent jusqu'à 75% de ces isolements.

Ces germes sont pour la plupart des pathogènes opportunistes dont l'habitat naturel est le milieu extérieur[18] [19].

c. *Classification :*

Les bacilles à Gram négatif non fermentaires sont à l'heure actuelle mieux classées grâce à de nombreuses études génétiques ADN-ADN ou ARN-ADN[18].

Nous pouvons distinguer un certain nombre de genres [20] :

- Pseudomonas- Burkholderia- Ralstonia- Comamonas- Brevundimonas
- Sphingomonas- Stenotrophomonas- Chryseomonas- Flavimonas- Shewanella -
- Acinetobacter- Chryseobacterium- Flavobacterium- Weeksella- Alcaligenes-
- Sphingobacterium- Agrobacterium.

d. Caractères bactériologiques :

d.1. Caractères morphologiques[18] [21] :

Les bacilles à Gram négatif se présentent sous forme de bacilles longs et fins à extrémité effilée (*Pseudomonas*) mais également sous forme de diplobacilles à extrémité arrondie avec des formes coccoïdes et longues (*Acinetobacter*).

Ils sont immobiles (*Acinetobacter*) ou mobiles.

d.2. Caractères culturaux :

En général, les bacilles à Gram négatif non fermentaires croissent sur milieux simples comme la gélose Trypto-Caséine Soja (TSA) et la gélose lactosée de Drigalski à 30°C et souvent à 37°C, avec un temps d'incubation de 48 à 72 heures pour que les colonies soient repiquables.

Certaines de ces bactéries élaborent des pigments :

- La pyocyanine, pigment bleu-vert, est pathognomonique de *Pseudomonas aeruginosa.*
- Des pigments allant du jaune pâle au jaune orangé peuvent être produits par diverses espèces au sein des genres *Pseudomonas*, *Flavobacterium* et *Xanthomonas*.

e. Etude des principaux genres :

e.1. Pseudomonas[15] [19] [20] :

Ce sont des bacilles à Gram négatif, aérobies stricts, possèdent une oxydase, non fermentaires, mobiles par une ciliature polaire (quelques exceptions), respirant ou non les nitrates, oxydant ou non le glucose, accumulant ou non du polybétahydroxybutyrate (PHB).

Les espèces les plus fréquemment isolées en milieu médical sont :

Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas stutzeri, Pseudomonas fluorescens,

Pseudomonas putida.

- ***Pseudomonas aeruginosa :***

Communément appelé bacille pyocyanique (mot grec : bacille agent du pus bleu), c'est la principale espèce du genre *Pseudomonas* de par sa fréquence et sa présence dans de nombreuses niches écologiques (eaux, végétaux, sols).

C'est un petit bacille fin, à Gram négatif, mobile grâce à une ciliature de type polaire monotriche en « vol de moucheron », oxydase positive.

La culture de *P aeruginosa* sur gélose au sang TSA, est caractérisée par une odeur aromatique et la production de pigments (pyocyanine, pyoverdine). Sur le milieu Kligler-Hajna, on observe le brunissement de la pente et l'aspect métallisé de la culture[21].

P. aeruginosa est le type même des bactéries opportunistes pathogènes chez l'immunodéprimé ou après un traumatisme grave ou chez les brûlés.

Les souches plus particulièrement pathogènes sont productrices de :

- Cytotoxine nécrosante ;
- Exotoxines protéiques (a, s, tetu)[22] .

e.2. Acinetobacter[20] [23] [24]:

Les bactéries du genre *Acinetobacter* qui appartiennent à la famille des *Moraxellaceae* et *Acinetobacter baumannii* est l'espèce la plus fréquemment identifiée dans les infections humaines. Ce bacille à Gram négatif ubiquiste par excellence, dont l'Homme constitue un réservoir avec la peau comme support majoritaire est principalement identifié dans le sol et l'eau.

La morphologie particulière d'*Acinetobacter* permet, presque à coup sûr, d'orienter correctement leur identification.

L'examen au microscope optique de culture en milieux liquides peptonés simples, montre des diplobacilles à extrémités arrondies, toujours immobiles, isolés en courtes chaînettes, accompagnés de formes de cocci plus ou moins nombreux, plus rarement de formes allongées et massues dites « formes souffrantes » dont la formation serait favorisée par l'agitation des cultures.

Acinetobacter croissent bien sur les milieux de culture de routine avec une température optimale de 33 à 35°C, seule *Acinetobacter baumannii* à croitre à 44°C.

Sur gélose de Drigalski, les colonies d'*Acinetobacter* ne fermentent pas le lactose, elles sont lisses, à bordure nette.

Sur TSA, les colonies présentent le même aspect, avec une réaction d'oxydase négative et une réaction de catalase positive.

A. baumannii est un pathogène opportuniste qui peut être responsable d'infections sévères malgré sa faible virulence, en particulier chez les patients immunodéprimés.

e.3. Stenotrophomonas [15] [20] :

Stenotrophomonas maltophilia : c'est une bactérie ubiquiste et est responsable d'infections nosocomiales, principalement chez les immunodéprimés.

Par sa fréquence, *S. maltophilia* est la seconde espèce de *Pseudomonas* isolée en milieu hospitalier après *Pseudomonas aeruginosa*.

C'est un bacille aérobie strict, assez fin, de longueur moyenne, polymorphe avec une ciliature polaire multitriche.

2. Carbapénèmes :

2.1. Définition :

Les carbapénèmes, derniers antibiotiques de la classe des bêtalactamines, ont un très large spectre antibactérien et possèdent une grande stabilité vis-à-vis de la quasi-totalité des bêtalactamases. Pour cette raison, ils font partie des antibiotiques utilisés en première ligne au cours du traitement probabiliste des infections nosocomiales sévères[25] . Comme toutes les autres bêtalactamines, les carbapénèmes sont des antibiotiques «temps-dépendant»[26].

2.2. Structure chimique :

Les carbapénèmes utilisés aujourd'hui dérivent de la thiénamycine, molécule isolée en 1976 à partir de *Streptomyces cattleya*. Leur cycle de base diffère de celui des pénicillines par la présence d'une double liaison et l'absence d'atome de soufre dans le cycle[25].

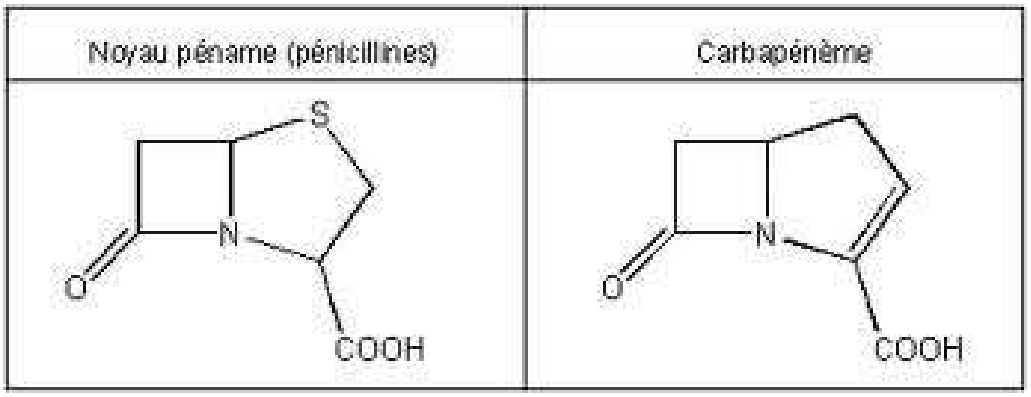

Figure n°17 : Structure chimique du noyau péname et carbapénème.

Les Carbapénèmes possèdent en plus sur le carbone 6 un groupement trans hydroxyéthyle à la place du groupement cis amino-acyl portés par les autres bêtalactamines. Ce groupement assure une stabilité importante vis-à-vis de l'action d'une grande variété de bêtalactamases[27].

2.3. Mécanisme d'action

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

Leurs cibles privilégiées sont les PLP1a, 1b et 2, de haut poids moléculaire[28] Les aminopénicillines et céphalosporines se lient à la PLP3, ce qui a pour conséquence une lyse bactérienne sans filamentation préalable en présence de carbapénèmes, ainsi qu'une libération moindre d'endotoxines[29].

2.4. Spectre d'action

Les carbapénèmes sont actifs sur les bactéries à gram négatif ainsi que les bactéries à gram positif, incluant les bactéries anaérobies. Cependant, ils ne peuvent pas être utilisés pour le

traitement des infections à staphylocoques résistants à l'oxacilline ou à entérocoques du fait de leur absence d'activité sur les PLP2a des staphylocoques ou sur les PLP5 des entérocoques (seul l'imipénème possède une activité sur Enterococcus faecalis). Les profils de sensibilité des différentes molécules vis-à-vis des BGN sont sensiblement différents.

L'ertapénème a un spectre restreint aux entérobactéries : il est inactif sur P.aeruginosa et A.baumanii, et ne peut donc pas être utilisé pour le traitement probabiliste des infections nosocomiales sévères[28]. Les genres Proteus et Morganella sont moins sensibles aux pénèmes,et en particulier à l'imipénème, que les autres entérobactéries du fait d'une moindre affinité de la PLP2 et d'une diminution de quantité de la PLP1a, Le Tableau VI indique les concentrations minimales inhibitrices des différents carbapénèmes, en fonction du germe.

Tableau VI : Activité in vitro des carbapénèmes sur les bactéries à Gram négatif[29]

Tableau 1 Activité in vitro des carbapénèmes sur les bactéries à Gram négatif.

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

Les données sont les CMI_{50} et CMI_{90} exprimées en mg/l. D'après [1-3].

2.5. Données pharmacologiques :

- **Pharmacocinétique :**

L'imipénème et le méropénème ont des propriétés semblables avec une demi-vie de l'ordre d'une heure, un volume de distribution « moyen », une faible liaison aux protéines plasmatiques et une élimination rénale sous formes inchangée de 70%. Les propriétés pharmacocinétiques de l'ertapénème diffèrent sensiblement, avec une demi-vie quatre fois supérieure, permettant l'administration en dose unique quotidienne, un volume de distribution élevé, une forte liaison aux protéines plasmatiques et une élimination rénale sous forme inchangée de 40%[29].

- **Pharmacodynamique :**

Les carbapénèmes ont une activité bactéricide plus rapide que pour les autres β-lactamines[30]. De même que les autres antibiotiques de la famille, leur activité est temps-dépendante : afin d'obtenir une efficacité bactériologique, il faut que la concentration plasmatique soit supérieure à la CMI pendant au moins 40% du temps entre 2 injections[29]. Idéalement, une administration par perfusion continue est à préférer à une administration intermittente.

3. Les mécanismes de résistance :

De même que pour les autres β-lactamines, des résistances aux carbapénèmes sont apparues[31]. La résistance aux carbapénèmes peut-être liée à deux types de mécanismes :

- soit à l'association de la production de BLSE ou l'hyperproduction de céphalosporinase chromosomique ou acquise (phénotype hyperAmpC) associé à une imperméabilité. Ce phénomène est peu inquiétant en cas de céphalosporinase chromosomique, car non transmissible[31] ;
- soit à l'acquisition de carbapénèmase : ce phénomène est alarmant car la résistance est portée par des éléments génétiques mobiles donc transmissibles entre souches.

4. Les carbapénèmases :

Les carbapénèmases décrites chez les entérobactéries appartiennent aux quatre classes connues de bêtalactamases (classe A, B, C, D de la classification d'Ambler)[32].

Ces carbapénèmases sont de différents types : des métallo-bêtalactamases (IMP, VIMP), des carbapénèmases de classe A (KPC, GES, etc.) et des oxacillinases[33].

4.1. Classification :

Les carbapénèmases sont des β-lactamases de classes A, B ou D. Les β-lactamases de classe C sont exclusivement des céphalosporinases AmpC chromosomiques ou plasmidiques (Tableau VII)

Tableau VII :Caractéristiques des principales carbapénèmases acquises chez les BGN

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

Ac. : acide ; C4G : céphalosporines de 4ème génération

a. Enzymes de classe A :

Les carbapénèmases de classe A hydrolysent toutes les β-lactamines. Les céphamycines et la ceftazidime sont faiblement hydrolysés. Le degré de résistance aux carbapénèmes est variable, ils sont hydrolysés de façon moins efficace que les pénicillines et céphalosporines de 1ère et 2ème génération. L'ertapénème présente la sensibilité la plus élevée à l'activité hydrolytique de ces carbapénèmases. Cette classe comprend les carbapénèmases de type KPC (KPC-1, KPC-2, les plus fréquentes) ou GES ayant un support plasmidique[31].

La première KPC a été découverte en 1996 aux États-Unis chez une souche de K.pneumoniae[34] .Les KPC sont les carbapénèmases de classe A les plus fréquentes et les plus menaçantes, du fait d'un important pouvoir de dissémination[31]. Les souches productrices d'enzymes KPC expriment souvent différents types de BLSE en association (TEM, SHV, CTX-M) et ont également un certain degré d'imperméabilité associé, majorant la résistance aux carbapénèmes[35].

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

Les carbapénèmases de classe B hydrolysent toutes les β-lactamines et très fortement les carbapénèmases. Les MBL plus fréquentes initialement étaient les VIM (Verona integron-encoded metallo-β-lactamase) et IMP (Imipénèmase). Depuis 2008, les MBL de la famille des NDM ont largement diffusé à travers le monde[36]. Chez les entérobactéries, VIM-2 est la MBL la plus fréquente à travers le monde[28].

IMP-1 a été isolée pour la première fois chez une souche de P.aeruginosa au Japon en 1990 et a rapidement diffusé chez les entérobactéries et A.baumanii à travers le monde[28]. NDM-1 a été découverte plus récemment chez les entérobactéries, en Inde et au Pakistan, puis a rapidement été retrouvée à travers le monde. L'isolement de souches productrices de MBL transférables est de plus en plus fréquent[28].

c. *Enzymes de classe D : oxacillinases*

Les oxacillinases sont des pénicillinases dont le spectre peut être élargi aux céphalosporines ou aux carbapénèmes. La première carbapénèmase de type OXA a été décrite en 1993 chez une souche d'Acinetobacter baumanii, isolée en 1985 en Ecosse, alors que le groupe OXA-48 a été identifié en Turquie pour la première fois[28].

Les carbapénèmases de classe D sont classées en 9 sous-groupes : OXA-23, OXA- 51, OXA-24, OXA-58, OXA-48, OXA-55, OXA-50, OXA-62 et OXA-60. Le groupe OXA-48 n'a été décrit que chez les entérobactéries, à l'inverse des autres OXA, retrouvées essentiellement chez Acinetobacter spp[28]. Les carbapénèmases de type OXA-48 présentent de nombreux variants, ils diffèrent de quelques acides-aminés (substitution ou délétion). Ces variants ont été identifiés à travers le monde (OXA-162, OXA-181, OXA-163, OXA-204 et OXA-232) -[37], certains possèdent une faible activité hydrolytique vis-à-vis des carbapénèmes.

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

4.2. Supports moléculaires de gènes de carbapénèmases et transmission :

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

Les gènes blaKPC sont systématiquement localisés au sein de l'intégron Tn4401, qui a été identifié chez des entérobactéries et P.aeruginosa d'origines géographiques différentes[38] De plus, ce transposon est généralement retrouvé sur des grands plasmides de tailles et structures différentes, associant des gènes codant d'autres résistances[39].

Les gènes codant pour les MBL sont souvent décrits sous forme de cassettes au sein d'intégrons. Ces intégrons sont capables d'intégrer plusieurs gènes cassettes (codant pour la résistance), ce qui entraîne une accumulation de gènes de résistance à de nombreuses familles, au sein d'une même souche. Ces intégrons, non mobiles, sont généralement localisés sur des plasmides[36]. Ces gènes codant les MBL sont retrouvés chez des entérobactéries mais également chez P.aeruginosa ou A.baumanii[40].

Les plasmides porteurs de ces intégrons sont souvent porteurs d'autres gènes de résistance à d'autres familles d'antibiotiques, tels que les β-lactamines (blaTEM, blaSHV, blaCTX-M, blaCMY, blaOXA-48 ou blaKPC), les quinolones (qnrA, qnrB), les aminosides (gènes armA, rmtA, rmtC, codant les méthylases), la rifampicine (arr-2), les sulfamides (sul-2), le chloramphénicol (cmlA) et les macrolides (ereC). Ces souches peuvent donc devenir pan- résistantes[36]

Le gène blaOXA-48, codant la carbapénèmase OXA-48, est porté par un unique plasmide chez les entérobactéries, ce gène ne porte pas d'autres résistances. Les résistances associées, liées à la production de BLSE ou céphalosporinases, sont généralement portées par des plasmides additionnels[36].

Parmi les carbapénèmases de type OXA, seuls les gènes blaOXA-23, blaOXA-40 etblaOXA-58 chez A.baumanii et blaOXA-48 sont de support plasmidique et ont un important pouvoir de dissémination. Elles sont très fréquemment associées à d'autres β-lactamases, notamment des BLSE, expliquant la multi-résistance de ces souches, et notamment la résistance aux C3G [31].

5. Détection des carbapénèmases au laboratoire de microbiologie médicale :

La détection des bactéries productrices de carbapénèmases au laboratoire est un problème d'importance majeure pour le choix d'un schéma thérapeutique approprié et la mise en place des mesures de contrôle de la dissémination. Cependant, cette détection reste difficile, car devant la multitude de phénotypes, elle ne peut pas être uniquement basée sur le profil de résistance. En effet, les CMI vis-à-vis des carbapénèmes des souches productrices de carbapénèmases sont très variables et peuvent rester dans la zone de sensibilité selon les bornes actuelles du CA-SFM, de l'EUCAST ou du CLSI (tableau VIII) . De plus, aucun test spécifique n'a encore été bien standardisé. De nombreux algorithmes ont été proposés pour rechercher la production de carbapénèmases sans qu'aucun ne soit satisfaisant [31].

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

Tableau VIII : Critères de sensibilité/résistance selon les recommandations américaines (CLSI)et européennes (EUCAST) -[32]

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

- **Méthodes phénotypiques :**

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

- **Tests d'hydrolyse de l'activité carbapénèmase :**

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

- **Test de Hodge modifié :**

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

Le test est positif lorsqu'on observe une image en forme de trèfle correspondant à une distorsion de la zone d'inhibition autour du disque d'ertapénème, après une incubation de 18h à 37°C, comme on peut le voir sur la Figure n°18. Le test de Hodge modifié mettant en évidence l'hydrolyse des carbapénèmes est aujourd'hui à abandonner car il est sensible pour la détection des producteurs de KPC et OXA-48 mais de nombreux faux-positifs sont observés, en particulier pour les souches d'Enterobacter spp. surexprimant leur céphalosporinases naturelle[36].

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

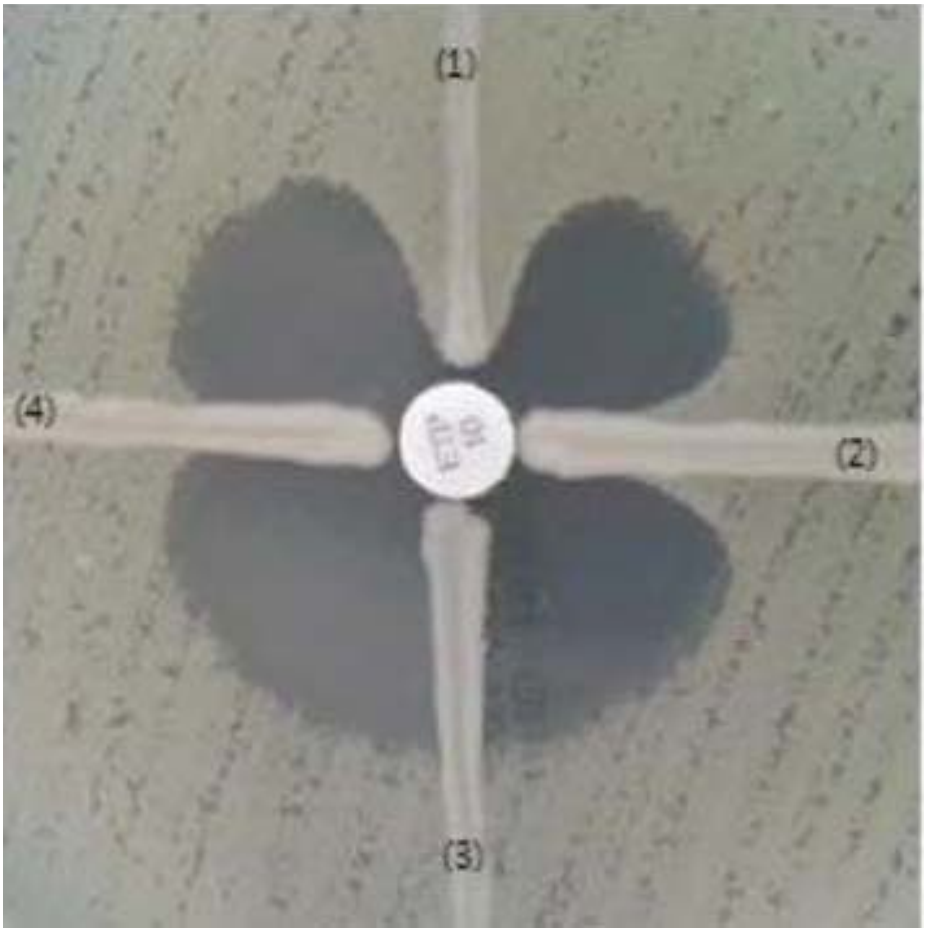

Figure n°18 : Test de Hodge modifié[36]

- Spectrométrie de masse MALDI-TOF

Les produits d'hydrolyse des carbapénèmes par des enzymes peuvent être identifiés par spectrométrie de masse à temps de vol (MALDI TOF). La technique consiste à incuber de 20 minutes à 2 heures une solution de carbapénème avec la souche à tester. Après centrifugation,le surnageant est analysé en spectrométrie de masse pour mettre en évidence la disparition du pic correspondant à l'antibiotique utilisé et à l'apparition du ou des produits de son hydrolyse.[41]

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

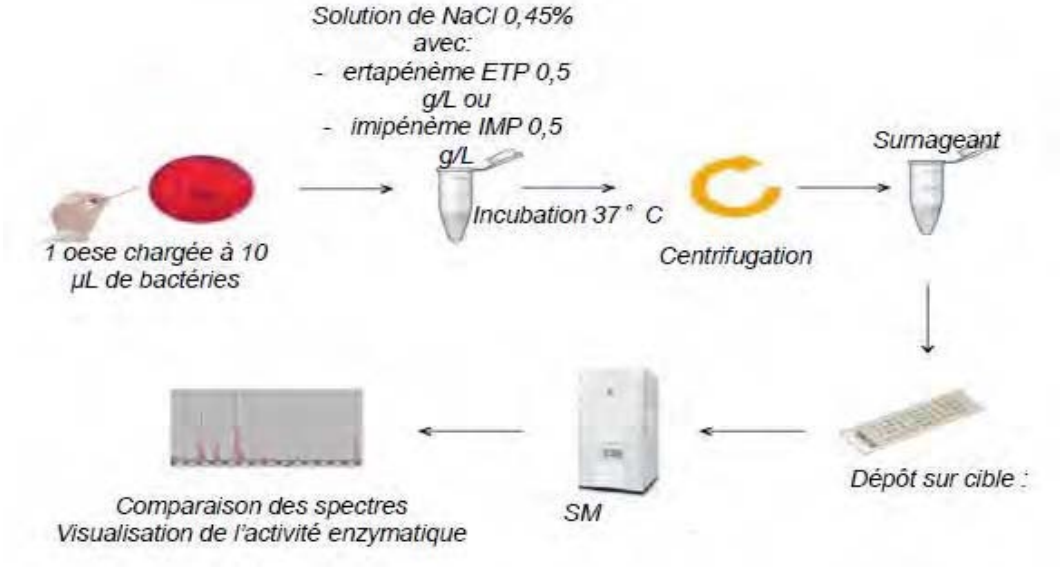

Figure n°19 : Détection de l'activité carbapénèmase par spectrométrie de masse MALDI-TOF[42]

- Méthodes colorimétriques :

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

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

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

L'indicateur coloré, le rouge de phénol, vire au jaune lors de l'hydrolyse de l'imipénème par production d'acide et donc diminution du pH (Figure n°20). Ce test a été évalué au CNR, à partir de plus de 4000 souches de sensibilité diminuée aux carbapénèmes. Le Carba NP est un test rapide et peu onéreux dont la mise en place peut se faire dans tout laboratoire de microbiologie[36], il est actuellement recommandé en première ligne pour le dépistage de l'activité carbapénèmase par le CLSI aux États-Unis[43]. Deux tests, utilisant le principe du Carba NP ont été commercialisés. Il s'agit du RAPIDEC® CARBA NP (bioMérieux) et du Neo-Rapid Carb Screen® (anciennement Rapid Carb Screen®) - (Rosco diagnostics) - (Figure n°20).

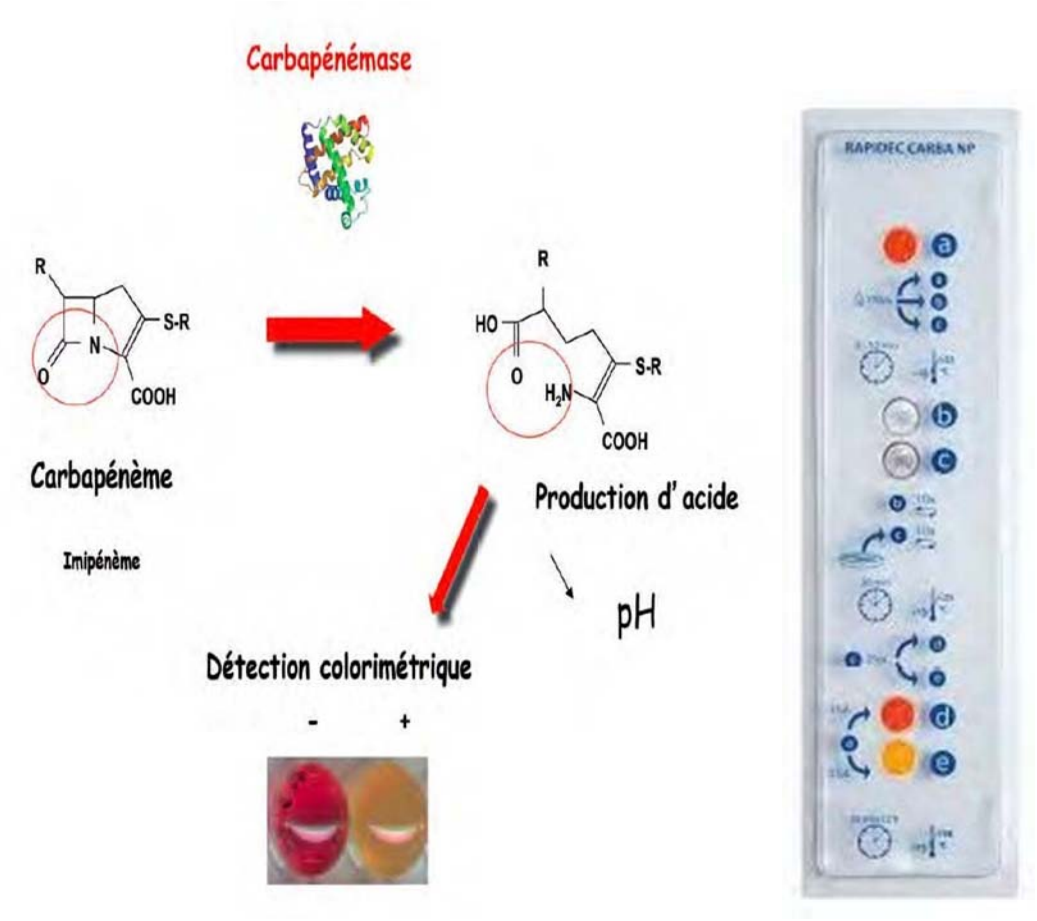

Figure n°20 : Principe du Carba NP test à gauche et RAPIDEC® CARBA NP à droite, tests colorimétriques de diagnostic rapide de l'activité carbapénèmase [44]

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

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

- **Blue-Carba :**

Le Blue-Carba est un test biochimique de détection des carbapénèmases dérivé du Carba NP test, réalisable directement à partir de souches en culture. Le principe de ce test est le même que le Carba NP : une hydrolyse du cycle β-lactame des carbapénèmes en présence d'une carbapénèmase est mise en évidence par acidification du milieu. Dans le test Blue-Carba, le bleu de bromothymol est utilisé comme indicateur coloré, étant donné que sa gamme de pH (6.0 à 7.6)

comprend le pH optimal pour la plupart des β-lactamases (pH=6.8)[45]. L'activité carbapénèmase est révélée lorsque les couleurs des puits sont, respectivement pour la souche testée et le contrôle interne négatif : jaune/bleu, jaune/vert ou vert/bleu. Pour les souches non- productrices de carbapénèmases, les 2 puits restent bleus ou verts (Figure n°21). Les premiers résultats sont obtenus en 30 min, et jusqu'à 2h pour les souches productrices d'oxacillinases.

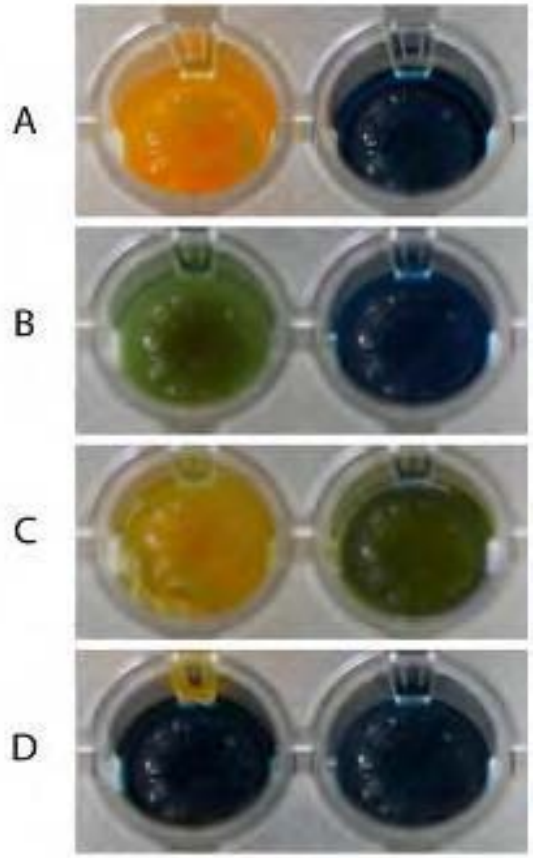

Figure n°21 Résultats du test Blue-Carba pour les souches productrices de carbapénèmases (A, B, C) et non productrices de carbapénèmases (D) [45]

- β-Carba test [46] :

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

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

- Jaune : négatif °EPC
- Orange – rouge – violet : positif °non EPC

➢ **BYG Carba test[46] :**

Le BYG Carba test est une nouvelle méthode électrochimique de détection de l'activité carbapénèmase. Ce test détecte la variation de conductivité d'une électrode recouverte de polyaniline (polymère conducteur), très sensible aux variations de pH et du potentiel d'oxydoréduction de la réaction enzymatique d'hydrolyse de l'imipénème. Les modifications de conductivité sont analysées et enregistrées en temps réel par le logiciel. Une valeur seuil de 3,5 (unité arbitraire) permet d'indiquer la présence ou non d'EPC. Le potentiostat utilisé est un dispositif « fait-maison » par les personnes l'ayant développé (le fonctionnement exact ne sera pas développé ici) – (Figure n°22).

Afin de réaliser le test, les colonies de bactéries récupérées avec une öese de 10µL à partir d'une culture sont suspendues dans une solution de 400µL de $ZnSO_4$, avec ou sans une solution d'imipénème à 3mg/mL. Les aliquots de 50µL de ces solutions (avec et sans imipénème) sont déposés sur les sondes. Le résultat, sous forme de signal, est obtenu en 30min environ .

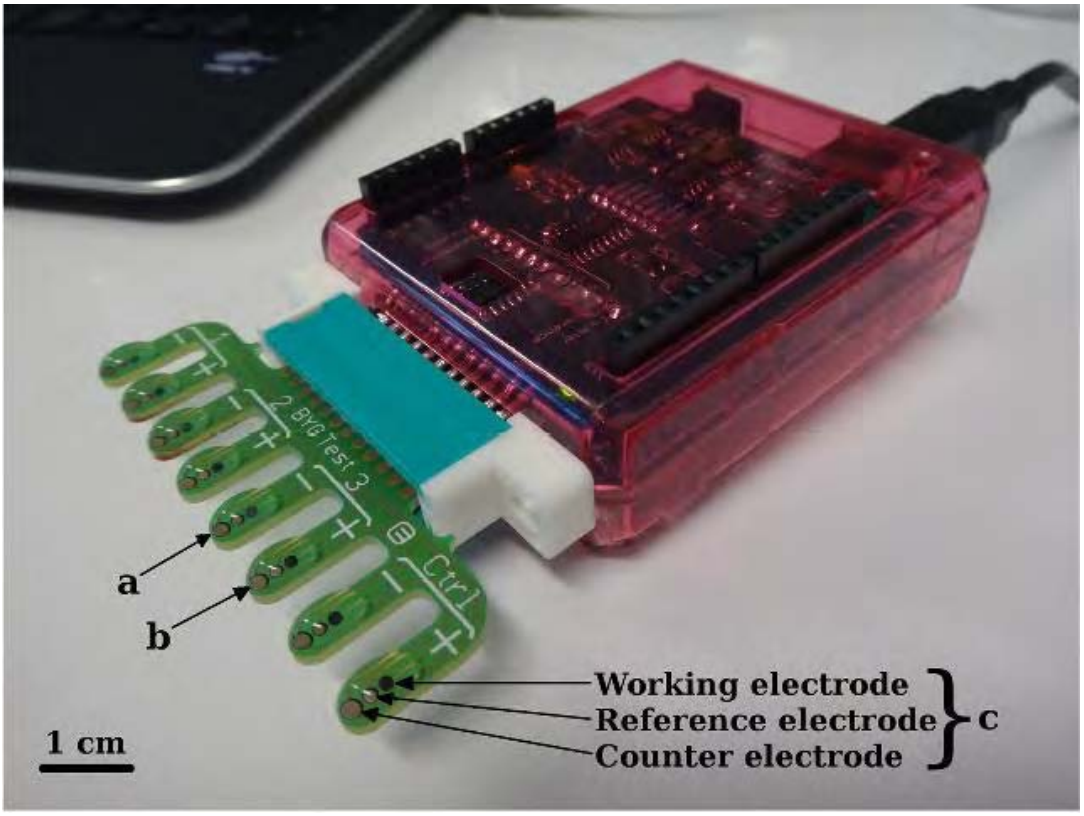

Figure n°22 : Potentiostat « fait-maison » et électrode avec 8 sondes

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

Tableau IX : Comparaison de 4 tests phénotypiques de détection des EPC[47]

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

- **Test CIM (Carbapenem Inactivation Method)[48]**

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

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

- **Méthode immunochromatographique :[41]**

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

Ce test est présenté sous forme de cassettes qui intègrent une bandelette qui permet la détection de l'enzyme recherchée (Figure n°23). Pour réaliser ce test les bactéries sont mises en contact avec un tampon d'extraction puis l'extrait est déposé sur la cassette. Les résultats sont généralement obtenus dans un délai de 15 minutes.

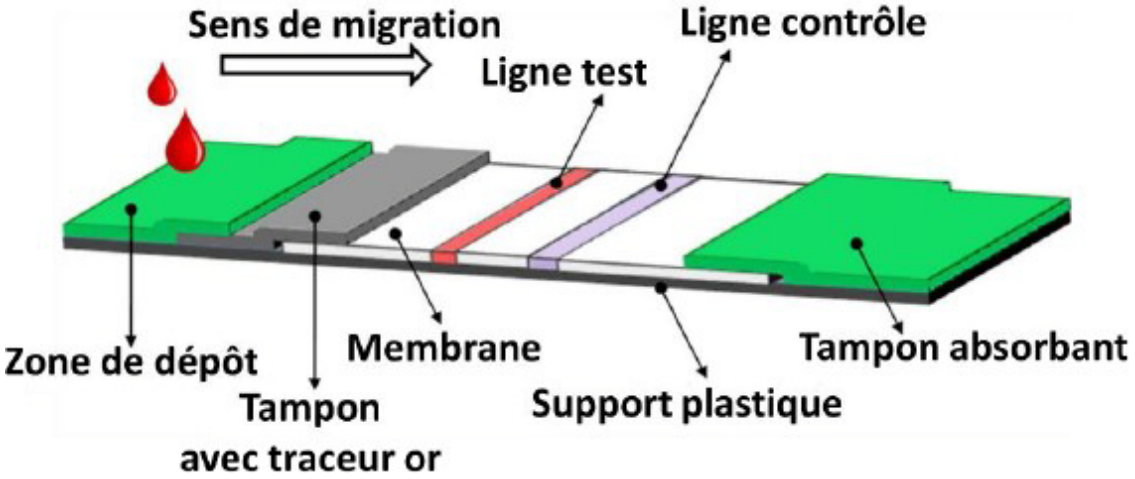

Figure n°23: Principe d'un test immunochromatographique[41]

- Tests d'inhibition : [46]

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

- Méthodes moléculaires :

Seules les méthodes moléculaires (PCR _ séquençage ou hybridation sur puces à ADN) permettent, à l'heure actuelle, de caractériser de façon précise les enzymes produites. Ces méthodes sont réalisées en routine dans certains laboratoires cliniques spécialisés ou non, pour pallier aux problèmes de la détection phénotypique des micro-organismes producteurs de carbapénèmase. Des kits commerciaux existent et permettent la détection des gènes codant les carbapénèmases, y compris directement à partir des échantillons cliniques [31]

- **Amplification génique :**

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

- Xpert® Carba-R (Cepheid) : détectant KPC, NDM, VIM, IMP-1, OXA-48, OXA-181 et OXA-232
- Check direct CPE (Check-points) : détectant KPC, NDM, VIM et OXA-48 [49].

- **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 [43].

Tableau X : Comparaison des différents tests disponibles pour la détection des EPC[46]

	Tests phénotypiques									Tests moléculaires
	Tests d'inhibition	Test antigénique	Tests d'hydrolyse							
	ROSCO/ MAST	KPC/OXA-48 K-set	MHT	Carba NP [a]	Blue Carba [b]	β-Carba test	BYG	CIM	MALDI-TOF	Xpert Carba-R / Check-point
Coût	++	+++	+	+ à ++	+ à ++	++	++ ?[c]	+	+ [d]	+++
délai (à partir de la colonie)	J+1	J0 (< 1h)	J+1	J0 (30' à 2h)	J0 (30' à 2h)	J0 (30' à 1h)	J0 (30')	J+1	J0 (2-3h)	< 1h (Xpert) à 7h (Check-point)
Information fournie	Détection KPC, MBL ou OXA-48	Détection des enzymes du kit	Détection de l'activité carbapénèmase							Détection gènes spécifiques de carbapénèmase
Performances*	Hautes	Hautes	Moyennes à hautes	Moyennes à hautes	Hautes	Hautes	Hautes	Moyennes [e]	Hautes	Hautes
mise en œuvre facile	+	++	+	+ à ++	++	++	+	+	- (expertise ++)	+ [f]
Interprétation du résultat	lecture du diamètre d'inhibition	lecture visuelle	image de synergie	changement de couleur			courbe interprétée par logiciel	lecture du diamètre d'inhibition	interprétation des spectres	logiciel
Limites	Témocilline requise pour OXA-48	détection KPC - OXA-48 uniquement	nombreux FP et FN (pb Se NDM)	FN avec OXA-48 + avec souches mucoïdes pour Carba NP	FN avec OXA-48	FN avec OXA-48 après incubation de 30'	équipement spécifique non commercialisé	nombreux FN +++	expertise, mise en place délicate	coût +++/ pb détection nouvelles enzymes

Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; FP : faux-positifs ; FN : faux-négatifs, CARBA : carbapénèmase ; pb : problème
*performances (en raison d'une diversité de valeurs selon les études): haute : > 90% Se et Sp ; moyenne : 70-90% Se et Sp; basse : < 70% Se et Sp
a : Carba NP et kits commerciaux (RAPIDEC CARBA NP et Neo-Carb Screen) ; b : Blue Carba et kit commercial (Rapid Blue Carb Screen) ; c : cout BYG inconnu
d : MALDI-TOF : coût (du test uniquement) et mise en œuvre sans logiciel MALDI Biotyper STAR BL® ; e : performances CIM moyennes mais hautes pour CIM modifié (TSB, incubation prolongée) ; f : réalisation longue pour Check-point

- **Milieux de dépistage des EPC :**

Les entérobactéries étant normalement présentes dans la flore intestinale, le dépistage des patients porteurs est réalisé à partir d'un prélèvement de selles ou par écouvillonnage rectal, ensemencés sur milieux sélectifs.[50]

Plusieurs milieux sont potentiellement utilisables :

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

- **Algorithme de détection du CASFM-EUCAST 2018 :**

Un algorithme de détection phénotypique a été proposé par le CASFM depuis 2015(Figure n°24) afin de permettre :

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

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

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

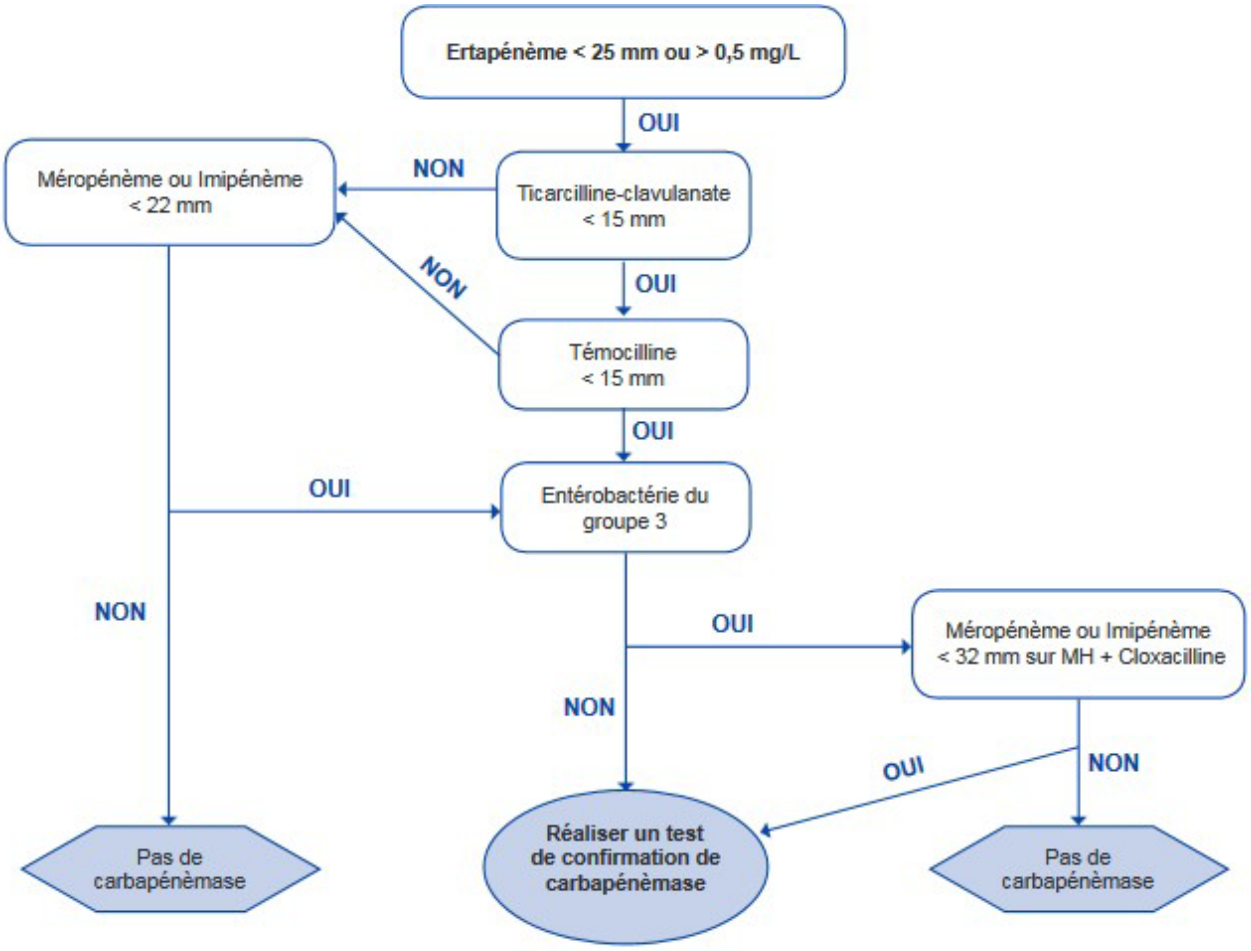

Figure n°24 : Algorithme phénotypique de criblage des souches d'entérobactéries productrices de carbapénèmases au sein des souches non-sensibles aux carbapénèmes (2015) : recommandations (2018) du CASFM/EUCAST.[51]

II. Discussion des resultats :

1. Epidémiologie des entérobactéries :

1.1. Répartition globale des entérobactéries selon l'espèce:

Sur un total de 795 souches d'entérobactéries isolées entre Janvier 2020 et juin 2021, Escherichia coli reste l'espèce bactérienne la plus fréquente au sein des entérobactéries avec un taux d'isolement de 61,4%, suivie de Klebsiella pneumoniae 22,1%... Cette prédominance est rapportée dans plusieurs études, mais avec des fréquences variant entre 42% et 60% pour Escherichia coli, et entre12% et 31% pour Klebsiella pneumoniae (tableau XI)[52] [53] [54] [55] [56]

Tableau XI: Comparaison des taux de fréquence des Entérobactéries

Bactéries	Notre étude %	Marrakech 2019[52] %	Rabat 2013[53] %	Rabat 2014[54] %	Algérie)[56] 2015 %	Suisse 2014[55] %
E. coli	61.4	42	44.72	48.6	46,19	60.5
Klebsiella pneumoniae	22.1	30	31.90	31.32	27,67	12.8
Enterobacter cloacae	5.8	9	7.92	6.86	14,32	6
Proteus Mirabilis	2.3	6	3.86	3.39	2,22	9
Enterobacter spp	0.12	4	1.70	1.51	ND	ND
Proteus Vulgaris	1	1	0.38	0.5	ND	1

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

A l'échelle régionale, Plusieurs études ont signalé l'émergence des EPC surtout au niveau du pourtour méditerranéen (Liban, Tunisie, Israël, Égypte, France)[57] [58] [59]. En Turquie, plusieurs épidémies d'infections nosocomiales sont associées à ce type de souches[58] [60].

Au cours de la période d'étude, les entérobactéries productrices de carbapénèmase ont représenté 9.2 % de l'ensemble des entérobactéries isolées au sein du laboratoire de l'hôpital militaire Avicenne. Ce taux reste proche de celui rapporté par une étude menée à Marrakech réalisée en 2019 qui est de 5% [52] et moins important à celui rapporté par des études réalisées en Algérie en 2017 [61], au chine en 2016 [62] et au USA en 2014 [63] ou le taux était respectivement 69.56%, 74.50% et 64%. (Tableau XII)

Tableau XII : Comparaison de frequence d'isolement des EPC

	Notre etude	Marrakech [52] 2019	Algérie 2017 [61]	Chine 2016 [62]	USA 2014 [63]
Prevalence des EPC	9.2%	6.05%	69.56%	74.5%	64%

La diffusion des enzymes de type KPC est actuellement préoccupante. Leur dissémination n'a cessé d'augmenter depuis leur découverte en 1996 aux États-Unis, notamment dans l'État de New-York, à Porto Ricco, en Colombie, en Israël, en Italie et en Grèce [39]. Les enzymes de type KPC, endémiques actuellement en Israël, sont de plus en plus fréquentes en Chine ou encore en Amérique du Sud [64].

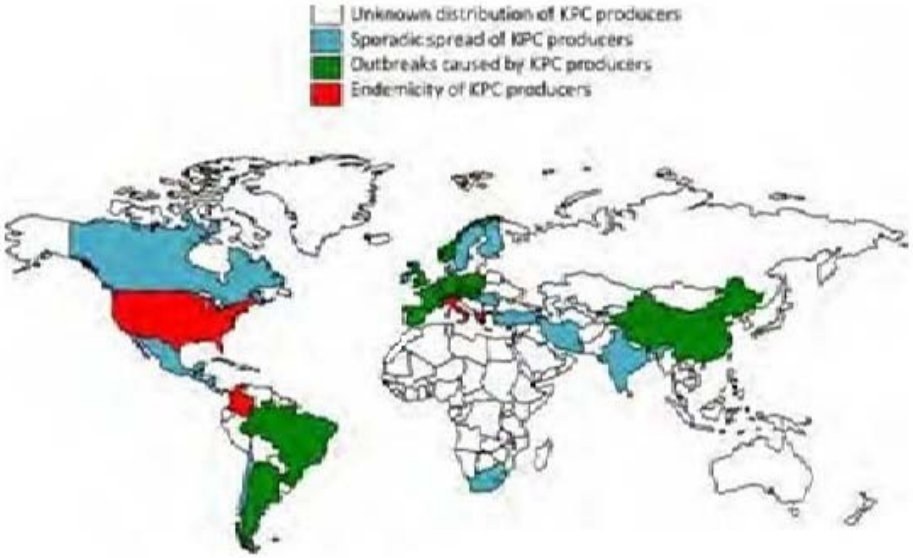

Figure n°25 : Distribution mondiale des EPC KPC[65]

Une diffusion endémique des plasmides et des souches productrices de NDM au niveau mondial, notamment en Inde et au Pakistan est observée pour les souches de K.pneumoniae et E.coli productrices de NDM-1 (Figure n°26). Certaines souches productrices de NDM ont également été isolées en Europe (France, Royaume-Uni, Hollande, Belgique, Suède, Autriche, Italie), en Asie et en Australie[28].

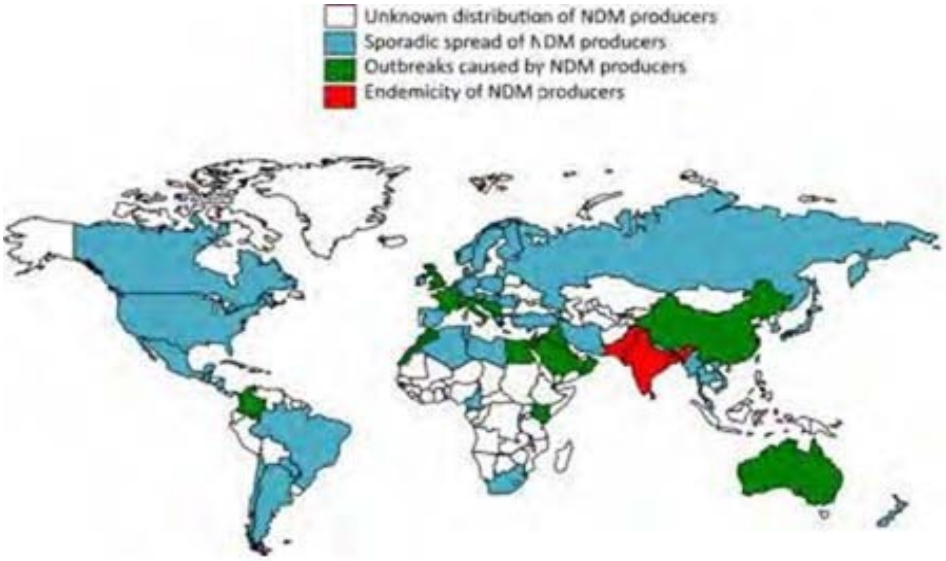

Figure n°26 : Distribution mondiale des EPC NDM[65]

Les carbapénèmases de classe D sont les plus fréquentes actuellement chez les entérobactéries [28]. Les souches de types OXA-48 sont endémiques en Turquie, où elles ont diffusé dans de nombreux hôpitaux. La prévalence est également élevée dans les pays du pourtour Méditerranéen (Maroc, Tunisie, Liban, Egypte, Israël, France) mais des cas ont également été rapportés dans d'autres pays d'Europe tels que l'Allemagne, le Royaume-Uni ou laBelgique. L'Inde est, par ailleurs, également concernée par une diffusion endémique des souches productrices d'OXA-48 [36] - (Figure n°27).

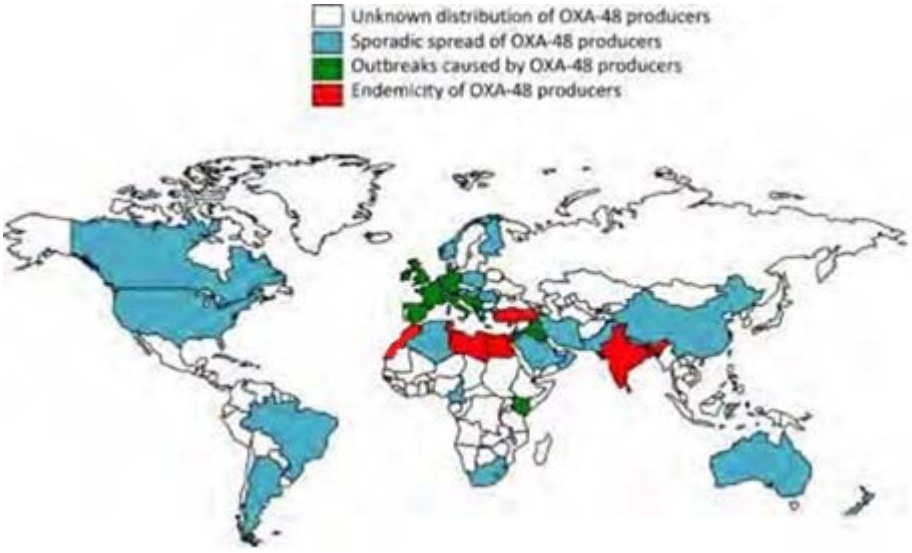

Figure n°27 : Distribution mondiale des EPC OXA-48-like[65]

1.3. Répartition des souches des EPC selon le sexe :

Pour le sexe, il existe une variabilité notable dans le sexe ratio selon les études. Notre travail a montré une population majoritairement masculine avec un sexe ratio de 2.13. Cette prédominance masculine est rapportée par plusieurs études nationales et internationales[52] [54] [66] [67], alors que d'autres ont rapporté une prédominance féminine[61] [68].(tableau XIII)

Tableau XIII : Comparaison du sexe ratio (H/F)

Auteur de l'étude (année)	Notre étude	Marrakech 2019[52]	Rabat 2014 [54]	France 2016 [66]	Algérie 2017 [61]	France 2018 [67]	Fès 2013 [68].
Sexe ratio (H/F)	2.13	1.7	1.27	2.87	0.56	3	0.58

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

1.4. .Répartition des souches des EPC selon les services hospitaliers

Les souches d'entérobactéries productrices de carbapénèmase isolées au cours de notre étude, sont issues majoritairement des services de réanimation avec un pourcentage de 42.4%. Ce taux reste proche de celui rapporté en France(2015) et à Marrakech(2019) ou le taux était respectivement de55.5% et 41% [66] [52]. Mais plus important de celui au rapportés au CHU Rabat en 2014 avec des taux de 12.5% [54]. (Tableau XIV)

Selon une étude menée en Arabie Saoudite en 2013 sur un total de 60 isolats de K.pneumoniae qui ont été identifiés et étudiés. La plupart d'entre eux provenaient des patients hospitalisés dans les unités de soins intensifs (n=45), tandis que d'autres étaient issus des patients hospitalisés dans les services de la chirurgie et d'autres services médicaux [69].

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

	Notre étude %	Marrakech 2019 [52] %	Rabat 2014 [54] %	France 2016 [66] %	Belgique 2015 [69] %
Réanimation	42.4	41	12.5	55.5	31
Services chirurgicaux	34.2	26	10.9	13.8	11
Services médicaux	5.4	22	14.7	ND	25
Externe	13.7	11	2.3	ND	ND

Ce taux élevé est la conséquence de multiples facteurs ; tels que la fragilité de cette population, la longue durée d'hospitalisation, le nombre élevé d'hospitalisation, la sévérité de la maladie et la présence de comorbidité, l'usage d'un certain nombre de dispositifs invasifs (sondes urinaires, cathéters, intubation…), ainsi que la durée de leur utilisation, les traitements antibiotiques multiples ou à large spectre, la pression de sélection antimicrobienne élevée, la densité de soins conduit à de multiples opportunités de transmission de bactéries résistantes entre les patients, soit par les mains du personnel soit par le matériel partagé. On est confronté donc à un risque d'infections plus graves par les bactéries multirésistantes (BMR) que dans les autres services.[70] [71]

Cependant il ne faut pas négliger l'augmentation des EPC dans le services chirurgicaux avec un pourcentage de 34.2%, taux plus important de celui rapporté en France, Belgique et Rabat avec des taux respectifs de 13.8% ,11% et 10.9% (tableau XIV).[66] [72] [54]

Par ailleurs, 12.5% des EPC ont été isolées chez des patients consultant à titre externe.

De ce fait, dans certains pays en développement, on a constaté une dissémination de ces bactéries dans les milieux de soins et dans la communauté en raison des conditions d'assainissement des eaux[73].

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

L'étude de la répartition des EPC selon la nature de prélèvement a montré une dominance des prélèvements ECBU représentent 20.6% dans notre étude, taux moins important de ceux rapporté en Algérie 2017 (68.75%) [61], et à Rabat (36.07%)[54].

Les EPC provenant des prélèvements broncho-pulmonaires avec un taux de 20.5%, Ce taux est augmenté par rapport à celui rapporté par aux autres études; 4% à Marrakech en 2019[52], 17% en France en 2017[67] , et similaire à celle faite en Belgique en 2014[72] de 21%.(tableau XV)

Une autre étude réalisé en France par Centre National de référence (CNR) des EPC du 2004 jusqu'à 2015 montre que sur un nombre de 453 la majeure partie était constitué des infections urinaires (46%), des bactériémies (24%) ou des pneumopathies (14%). Ces sites infectieux sont les

sites préférentiels des infections causées par des entérobactéries quel que soit leur profil de résistance aux antibiotiques. [74]

Tableau XV: Comparaison de la répartition des EPC selon la nature du prélèvement

Nature de prélèvement	Notre étude %	Marrakech 2019 [52] %	Rabat 2014 [54] %	Algérie 2017 [61] %	France 2017 [67] %	Tunisie 2016 [75]. %	Belgique 2014 [72] %
ECBU	27.4	36	36.07	68.75	17	12.7	56
PUS	27.4	23	ND	ND	ND	11.7	12
PBP	20.5	4	ND	ND	17	9.8	21
Hémocultures	12.3	14	12.7	ND	38	32.3	6
Cathéter	2.7	12	13.02	ND	ND	10.7	6

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

Notre étude montre bien que K. pneumoniae est le germe le plus isolé à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech avec un taux de 60.27% dans l'ensemble des EPC, suivi d'Enterobacter cloacae (17.8%) et E. coli (15.06%) puis les autres entérobactéries avec 7%.

La plupart des études de la littérature rapporte que klebsiella pneumoniae est le 1er germe le plus isolé dans l'ensemble des EPC avec un taux plus important que le nôtre.(tableau XVI)

L'Enterobacter cloacae occupe dans la majorité des études le 2ème rang.

L'E. Coli partagent la 3eme position selon plusieurs études (tableau XVI). Cependant, une étude faite en Algérie en 2017 a montré que E. coli occupe la 1ere position de l'ensemble des EPC avec un taux de 56.25% [61]. (Tableau XVI)

Tableau XVI: Comparaison de la repartition des EPC selon le germe isolé

	Klebsiella pneumonia %	Enterobactercloacae %	E. Coli %	CitobacterFreundii %
Notre étude	60.27	17.8	15.06	1.36
Marrakech 2019 [52] %	37	29	13	6
France 2018[76] %	33.2	10	30.7	15.1
Rabat 2014[54] %	84.8	7.2	5.5	0.8
Tunisie 2017[75]. %	85.2	9.8	2.9	_
Algérie 2017[61] %	17.19	_	56.25	_
Belgique 2015[72] %	65.7	8.8	8.8	7.4
Paraguay 2013[77] %	87	11	_	_
Espagne 2012[78] %	85.6	6.8	1.7	0.4
Suisse 2014 [79] %	65	_	15	1

Les carbapénèmases les plus fréquemment retrouvées chez les entérobactéries sont de type KPC, NDM et OXA-48 et l'espèce la plus souvent en cause est K.pneumoniae, qui constitue le réservoir majeur de ces enzymes[80]. Mais la fréquence de carbapénèmases est également élevée chez Escherichia coli, Citrobacter freundii (C.freundii) et Serratia marcescens (S.marcescens). Certaines souches ont diffusé à une vitesse alarmante à travers le monde et ont atteint de hauts niveaux d'endémicité[31]. Les principaux réservoirs de KPC sontK.pneumoniae aux États-Unis, en Israël et en Grèce, ceux de NDM sont K.pneumoniae et E.coli en Inde et ceux d'OXA-48 sont K.pneumoniae et E.coli en Afrique du Nord et en Turquie [65].

2. Les bacilles à Gram négatif non fermentaires :

2.1. Acinetobacter baumannii :

Au cours de la période d'étude, les souches d'A.baumannii ont représenté 6.68% de l'ensemble des isolats au sein du laboratoire de l'HMA. Nos résultats étaient relativement les mêmes que d'autres études menée ; au CHU de Marrakech réalisée en 2015 qui est de 7% , au CHU de Rabat en 2017 avec un taux de 6.94% et au CHU de Fès avec un taux de 5.8% en 2015 (Tableau XVII)[81] [82] [83].

Cependant, ce pourcentage reste élevé par rapport à celui rapporté par une étude faite à l'HMMI de Meknès en 2017 qui est de 1.71% et en Algérie en 2016 avec un taux de 1.67% (Tableau XVII)[84] [85].

Les taux les plus élevés sont rapportés au Pakistan en 2016 avec un taux de 15.3%, et en Iran avec un taux de 24.2% par une étude réalisée en 2016(Tableau XVII)[86] [87].

Tableau XVII: : Comparaison de la répartition de l'A.baumannii au sein des espèces bactériennes isolées

	Notre étude	HMM Meknès 2017 [84]	CHU Marrakech 2015 [81]	IRAN 2016 [86]	Pakistan 2016 [87]	Rabat 2017 [82]	Algérie 2016 [85]	CHU FES 2015 [83]
Taux de l'A.baumannii	6.68%	1.71%	7%	24.2%	15.3%	6.94%	1.67%	5.8%

Cette variabilité géographique dans la répartition de l'A.baumannii au sein des espèces bactériennes isolées entre les villes et les pays est liée aux différences de l'usage des antibiotiques, aux politiques de contrôle des infections mais surtout aux pratiques d'hygiène et de désinfection.

a. *Profil de résistance des isolats d'A.baumannii à l'hôpital :*

En effet, l'*A.baumannii* possède naturellement des mécanismes de résistance aux bêtalactamines notamment l'hyperproduction de céphalosporinase chromosomique auxquels va se

rajouter sa capacité à acquérir facilement de la résistance en impliquant plusieurs mécanismes de résistance enzymatique, par efflux et par imperméabilité[96].

Les carbapénèmes anti-pseudomonas (imipénème) restent l'une des options thérapeutiques les plus importantes pour ces infections mais les souches résistantes aux carbapénèmes sont en augmentation [97]. Dans notre étude, la résistance à l'imipénème était de 91.10% % dans tout l'hôpital. Des études nationales et internationales récentes ont soulevé des résultats similaires avec des taux de résistance élevés (Figure n°28) (Tableau XVIII) [84] [81] [86] [82] [92] [91] [98].

Tableau XVIII: résistance d' A.baumannii à l'Imipénème

	Notre étude	CHU Marrakech 2016 [81]	HMM Meknès 2017 [84]	Rabat 2017 [82]	Grèce 2016 [92]	Egypte 2018 [98]	Inde 2016 [91]	Iran 2016 [86]
AB RI	91.10%	78%	72.5%	76.19%	88,95%	100%	100%	100%

La résistance aux carbapénèmes chez A.baumannii est plus souvent due à l'expression de carbapénèmase de type OXA, les carbapénèmases de type Metallo-bêtalactamases(MBL) et l'imperméabilité liées à des mutations altérant les porines et l'expression des pompes à efflux [94].

Ces données témoignent l'augmentation inquiétante de résistance à l'imipénème et de l'expression de carbapénèmase souvent liés à l'usage exagéré et abusif de cette molécule dans les services cliniques de l'hôpital.

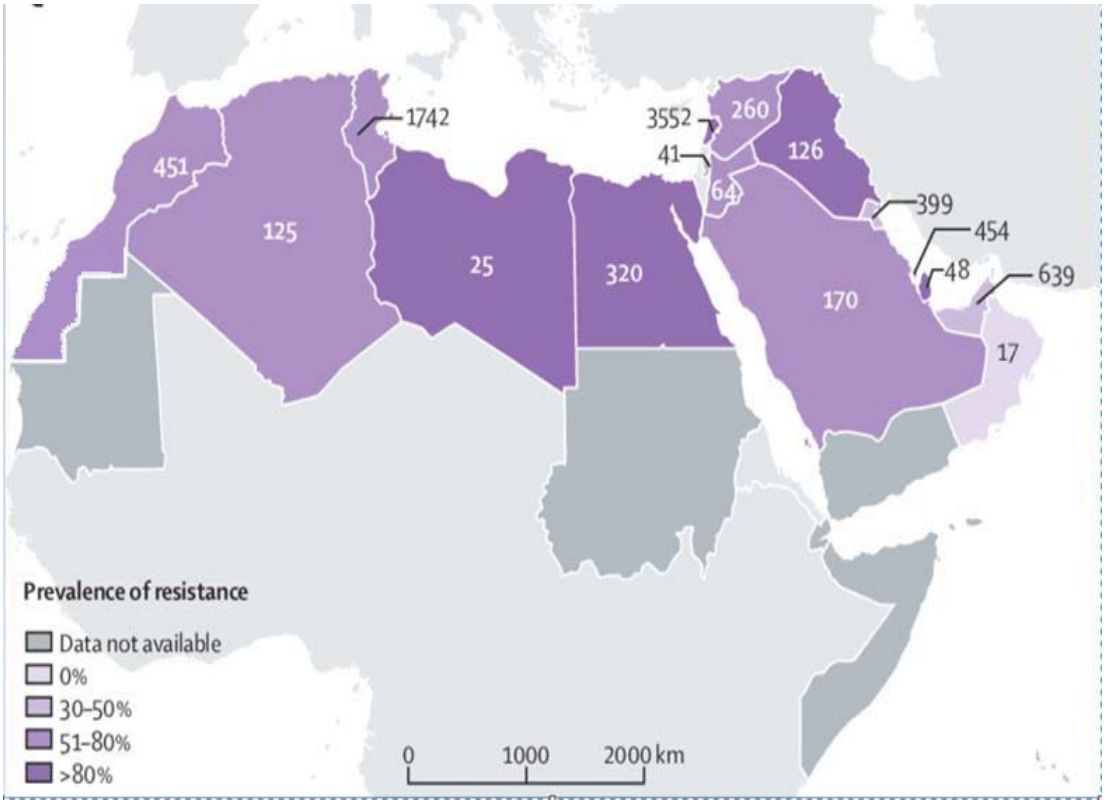

Figure n°28: Distribution geographique d'Acinetobacter baumannii résistant aux carbapénèmes dans les pays de la Ligue arabe entre 2008 et 2016(Les chiffres dans chaque pays représentent les organismes testés dans le pays correspondant) [99]

Il existe effectivement une grande variabilité dans les taux de résistance aux antibiotiques entre les pays voire même entre les régions. Ce constat peut être expliqué partiellement par les différences entre la taille des populations ainsi que les différences de prévalence de l'infection à A.baumannii et l'existence, ou pas, de données nationales de surveillance de l'Acinetobacter. Cette diversité reste surtout liée aux politiques d'utilisation des antibiotiques et aux pratiques d'hygiène au niveau de chaque structure hospitalière [88].

b. *Répartition des isolats d'ABRI selon le sexe :*

Les infections à *A.baumannii* résistante ont été plus fréquentes chez la population masculine que féminine avec un sexe ratio de 4. Cette prédominance masculine est rapportée par plusieurs études nationales, maghrébines et internationales (Tableau XIX) [84] [81] [87] [82] [88]

[89].

La prédominance masculine peut être expliquée par le constat que l'A.baumannii est souvent associé à des conditions sous-jacentes comme le tabagisme, l'alcoolisme, le diabète ainsi que d'autres pneumopathies chroniques [90].

Tableau XIX: Comparaison du sexe ratio

	Notre étude	HMM Meknès 2017 [84]	CHU Marrakech 2016 [81]	Rabat 2017 [82]	Tunisie 2017 [88]	Polande 2016 [89]	Pakistan 2016 [87]
Sexe Ratio	4	2.07	1.70	1.87	1.77	1.90	1.30

c. Répartition des isolats d'ABRI selon les services hospitaliers :

Les souches d'A.baumannii résistantes à l'imipénème isolées provenaient en grande proportion (89.3%) chez des patients hospitalisés dans le service de réanimation. Ces résultats rejoignent les données de la littérature étant donné que la réanimation est toujours le service le plus pourvoyeur d'infection à A.baumannii mais avec des taux variables.

Le taux retrouvé dans cette étude est proche de celui rapporté au CHU de Marrakech en 2016 (62%) et de celui de l'Inde en 2016 (68.1%) [81] [91], mais reste supérieur de celui rapporté au CHU de Rabat (2017) ,en Grèce (2016) et à l'Espagne(2014) où le taux était respectivement de (54.9%),(54%),(43.9%) (TableauXX)[82] [92] [93].

Tableau XX: Comparaison de répartition de l'A.baumannii selon les services hospitaliers

	Notre étude	CHU Marrakech 2016 [81]	Rabat 2017 [82]	FES 2015 [83]	Grèce 2016 [92]	Inde 2016 [82]	Espagne 2014 [93]
Reanimation	89.3%	62%	54,90%	82%	54,00%	68,10%	43.9%
Services M	3,6%	20%	36,70%	12%	27,50%	8,50%	30.9%
Services Ch	0%	18%	8,40%	6%	18,50%	23,40%	21.1%

Les patients au niveau des services de réanimation présentent un risque de développer une infection à A.baumannii plus élevé, ce qui est expliqué par la sévérité des pathologies sous-jacentes, l'hospitalisation prolongée, le recours à une antibiothérapie à large spectre et l'utilisation de multiples procédures invasives notamment l'intubation, la sonde vésicale, les cathéters centraux [93]

. Les services médicaux ont représenté dans cette étude 3.6% de provenance des isolats d'A.baumannii. Des études nationales menées à Marrakech et à Fès classent aussi les services de médecine en 2ème position[81] [83].

d. Répartition des isolats d'ABRI selon la nature des prélèvements :

Les prélèvements broncho-pulmonaires ont représenté le principal site d'isolement de l'A.baumannii résistants à l'imipénème (60.7%). Ce résultat rejoint plusieurs études qui rapportent une prédominance des A.baumannii au niveau des PBP, avec des taux inférieur au notre, 33% au CHU de Marrakech en 2016, 44% à Rabat en 2017, 28% en Inde en 2015 [81] [82] [91]. A l'inverse d'une étude qui a été faite à l'HMMI de Meknès où elle rapporte que le principal site d'isolement de l'A.baumannii est au niveau des ECBU avec un taux de 42.5% (Tableau XXI) [84]

Tableau XXI: : Comparaison de répartition des isolats d'A.baumannii selon la nature des prélèvements

	Notre étude	CHU Marrakech 2016 [81]	HMM Meknès 2017 [84]	Rabat 2017 [82]	Pakistan 2016 [87]	Inde 2016 [91]
PBP	60.71%	33%	7,50%	44,67%	28%	_
ECBU	10%	15%	42,50%	12%	0,60%	12,70%
Pus	1.78%	14%	20%	21,47%	4,20%	27,60%
Hemocultures	21.56%	14%	2,50%	14,15%	11,60%	2,10%

les hémocultures comme site d'isolement de l'A.baumannii venaient en deuxième position (21.56%)suivis par les prélèvements des urines puis du pus.

Les infections à Acinetobacter sont généralement impliquées dans les sites anatomiques ayant une forte teneur en fluides se manifestant par une pneumonie, bactériémie, infection des voies urinaires, méningite et l'infection des plaies [94].

Plusieurs études ont montré que la fréquence élevée des pneumopathies à A.baumannii est associées à la ventilation mécanique, ce qui entraine les séjours prolongés dans les services de réanimation, l'acquisition rapide de résistance aux antibiotiques couramment utilisés et une mortalité élevé qui varie de 45,6 à 84,3 % selon les auteurs [94] [95].

2.2. Pseudomonas aeruginosa:

Le taux d'isolement de *P.aeruginosa* était de 4.8% dans les différents prélèvements. Ce chiffre est un peu en dessous des données de Septembre 2013 du CDC (The US Centers for Disease Control and Prevention) selon lesquelles 51000 infections à P.aeruginosa ont été enregistrées aux Etats unis, représentant 8% de la totalité des infections reportées[100]. Pareil pour une étude réalisée à Rabat en 2016 où le P.aeruginosa représentait 7.40% et 7.39% en 2021 des bactéries totales isolées durant la période d'étude [101] [102].

Tableau XXII Comparaison de la répartition du P.Aeruginosa au sein des espèces bactériennes isolées

	Notre etudes	USA 2013 [100]	Rabat 2016 [101]	Rabat 2021 [102]
Taux de P.Aeruginosa	4.8%	8%	7.40%	7.39%

a. *Profil de résistance des isolats de P.aeruginosa à l'hôpital :*

La sévérité des infections à *P.aeruginosa* est conditionnée par la virulence propre à l'espèce et par les comorbidités des patients, elle dépend également de la capacité du pathogène à accumuler les mécanismes de résistance aux antibiotiques et des difficultés thérapeutiques qui en résultent. Ces résistances acquises s'ajoutent aux nombreuses résistances naturelles de l'espèce et peuvent concerner l'ensemble des classes actives sur les souches sauvages[108] Cette espèce

bactérienne se caractérise par sa rapidité d'acquisition de résistance aux antibiotiques, et par un niveau élevé de résistance naturelle aux antibiotiques. En effet, cette bactérie possède une membrane externe faiblement perméable, ce qui lui confère une résistance naturelle à de nombreux antibiotiques dont la plupart des β-lactamines hydrophiles. Mais cette résistance naturelle résulte le plus souvent de l'intervention d'autres mécanismes, comme la production d'une céphalosporinase chromosomique et l'existence d'un système d'efflux.[109]

Dans notre étude 43 isolats (4,8%) des prélèvements bactériologiques positifs correspondent à des *Pseudomonas aeruginosa*. La lecture et l'interprétation des antibiogrammes ont été réalisées conformément aux normes du comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie (EUCAST 2019)[110]

Chez nos isolats de Pseudomonas 13.95% sont résistants à l'imipénème qui reste proche aux études faite à Rabat (2021) et en France (2002).

Tableau XXIII : Taux de résistance de P.aeruginosa à l'imipénème

	Notre étude	Rabat 2021[102]	Algerie 2008. [111]	Rabat 2008. [112]	France 2002. [113]	Tunisie 2008. [114]	Marrakech 2009. [115]
PA RI	13.95%	12.8%	37%	10,5%	13%	51,10%	9,50%

b. Répartition des PARI selon le sexe :

La répartition des résistances de Pseudomonas aeruginosa selon le sexe, montre une dominance nette masculine. Ce qui fut le cas dans plusieurs études antérieures menées sur le Pseudomonas aeruginosa où l'on note une prédominance du sexe masculin dans les infections dues à ce dernier à Rabat en 2016 et 2021 et aussi en France 2003[101] [102] [103]. En plus et le fait que notre établissement soit une structure des forces armées et donc comptant plus d'hommes, pourrait très bien expliquer cette prédominance masculine. Mais on ne peut pas conclure sur l'existence d'un lien étroit entre les infections à Pseudomonas aeruginosa et le sexe

puis que contrairement à ces résultats, dans autres études on trouve que les deux sexes s'équivalent ou même qu'il y a prédominance du sexe féminin sur le masculin [104].

c. *Répartition des isolats de PARI selon les services hospitaliers :*

Le *P. aeruginosa* est une bactérie très retrouvée dans les structures de soins, elle est très présente dans les sources d'eau et constitue un contaminant potentiel des solutions aqueuses ainsi que des équipements de ventilation mécanique souvent trouvés dans les unités de réanimation.[105]

Notre étude a montré que les services de réanimation présentent 83% de PARI, les services de chirurgie constituent un taux de 16%.

Deux études menée à Rabat en 2016 et 2021 ont montré a montré que les services de réanimation ainsi que les services de chirurgie constituaient à eux seuls plus de la moitié des lieux de provenance des ces bactéries résistantes avec un taux de 62.3% et 56.1%.[101] [102]

Tableau XXIV : Comparaison de répartition de P.Aeruginosa selon les services hospitaliers

	Notre étude	Rabat 2021 [102]	Rabat 2016 [101]
Reanimation	83%	24.73%	35.1%
Chirurgical	16%	24.38%	27.2%
Medical	0	23.53%	19%

d. *Répartition des isolats de PARI selon la nature des prélèvements :*

Tableau XXV : Comparaison de répartition des résistances de P.Aeruginosa selon la nature des prélèvements

	Notre étude	Rabat 2021 [102]	Algérie 2020 [106]	Rabat 2016 [101]
PBP	66.66%	35.71%	30.06%	24.5%
Pus	16.66%	24.20%	36.28%	27.1%
Hemocultures	16.66%	5.16%	0.88%	5%

Comme le montre le tableau, les souches de *Pseudomonas aeruginosa* résistantes à l'imipénème ont été essentiellement isolées des prélèvements broncho-pulmonaires (66.66%) suivi de pus (16.66%) et des hémocultures (16.66%). Ces trois sites ont fourni l'ensemble de *Pseudomonas aeruginosa* résistants isolés dans notre étude. Les PBP et le pus sont couramment retrouvés en tête dans les études, par contre les PARI isolés des hémocultures dans notre étude restent augmentés par rapport aux autres.

De ce fait, on peut remarquer que dans certaines études c'est dans les pus que l'on a isolé plus de PARI (Algerie 2020 et Rabat 2016), alors que dans d'autres c'est plutôt dans les prélèvements broncho-pulmonaires (Rabat 2021).

Cela peut être expliqué par la forte teneur en liquide de ces sites anatomiques, lieu de provenance de ces prélèvements, constituant un milieu de survie favorable pour ces bactéries, ou aussi par la présence de dispositifs invasifs tel que les sondes urinaires et endotrachéales qui sont incontournables surtout en réanimation au moins à titre provisoire et qui peuvent être facilement colonisées.[107]

2.3. Résistance à la colistine:

La resistance du P.aeruginosa et A.baumannii à la colistine était de 0% . Nos résultats concordent avec les données de la littérature. Plusieurs études ont rapporté que la majorité des souches gardent une sensibilité pour la colistine. La fréquence rapportée par une étude menée au chu de Marrakech et à Meknès étaient similaires (0%) [84] [81]. D'autres études notent des pourcentages de résistance à la colistine plus élevés en milieu de réanimation 3.4% en Grèce et 16% en Iran (Tableau XXII)[92] [86].

Tableau XXVI : Taux de résistances à l'A.Baumannii en réanimation à la colistine

	Notre étude	CHU Marrakech 2015 [84]	Meknès 2017 [81]	Iran 2016 [86]	Grèce 2016 [92]
CS	0%	0%	0%	16%	3.4%

III. Recommandations :

La lutte contre les infections causées par les différents agents pathogènes en milieu hospitalier et en réanimation en particulier est basée sur une politique de prévention axée sur 2 pôles.

La surveillance épidémiologique : Elle consiste à déterminer les différents indicateurs des infections à savoir l'incidence, la densité d'incidence, la typologie des germes et le profil de résistance aux antibiotiques et ce en se basant sur des enquêtes prospectives réalisées régulièrement dans le service, faire le dépistage précoce des épidémies au sein du service afin de prendre les mesures d'isolement nécessaires et/ou déclencher une enquête épidémiologique.

L'Application des mesures préventives : La maîtrise des infections et des épidémies ne passe pas de façon systématique par une fermeture de service de soin. Ainsi, d'autres mesures préventives doivent être prises à savoir :

- **Un dépistage de bactéries multirésistantes** : Un dépistage systématique du portage asymptomatique de bactéries multirésistantes est effectué pour les patients dès l'admission ainsi que le personnel soignant.
- **L'hygiène des mains et le traitement des dispositifs médicaux (stérilisation ou désinfection).**

La fragilité des patients de réanimation les expose tout particulièrement aux infections nosocomiales, pour réduire ce risque, Il est recommandé de :

- Se désinfecter les mains avec une solution hydro-alcoolique avant et après tout contact avec la peau saine d'un patient et cela pendant minimum 30 secondes.
- Ne pas porter lors des soins, des bijoux, des faux ongles ou des ongles longs.
- Se laver les mains avec de l'eau et du savon quand celles-ci sont visiblement souillées.

Se prémunir davantage en utilisant des gants jetables, d'une sur-blouse, d'un masque ou des lunettes si lors des soins un contact avec du sang ou des liquides corporels est prévisible. Une solution hydro-alcoolique sera appliquée sur les mains après les soins. Les gants jetables ne seront utilisés que pour un seul patient.

- Entretenir les chambres et notamment les surfaces fréquemment touchées par le patient.
- Emballer le linge, toujours considéré comme étant contaminé, dans la chambre du patient avant de l'évacuer.
- Désinfecter les tensiomètres, les stéthoscopes par une solution alcoolique entre deux patients.
- N'utiliser pas le même thermomètre pour plusieurs patients afin d'éviter la transmission de germes
- Etre attentif à l'hygiène du patient lui-même et particulièrement à celle de ses mains et veiller à ce que les patients atteints d'une infection pulmonaire portent un masque lorsqu'ils sortent de leur chambre.
- Ne pas autoriser de visite aux proches susceptibles d'avoir une maladie contagieuse et également leur interdire d'apporter de fleurs dans les chambres ni de s'asseoir ni s'allonger sur le lit.

- L'isolement du patient : Afin d'éviter la transmission des microorganismes entre les patients et le personnel du service concerné, des précautions supplémentaires doivent être prises quand un patient est porteur ou infecté par des bactéries multirésistantes:
  - Les patients atteints devront être facilement identifiables par exemple en mettant un signe distinctif discret sur la porte de leur chambre ou dans le cas idéal par isolement en particulier si le patient présente une toux productive ou une plaie importante non recouvrable, s'il est incontinent ou qu'il a une hygiène douteuse. Cette décision d'isolement devra donc être prise avec beaucoup de discernement.

- Il faut éviter de rassembler dans une même chambre un patient porteur ou infecté et un patient vulnérable.
- Il est conseillé d'informer les visiteurs et de leur demander d'utiliser la solution hydro-alcoolique pour désinfecter leurs mains en quittant la chambre du malade.
- Le nettoyage de la chambre se fera en dernier lieu. Le traitement du linge, du matériel de soins et des déchets se fait selon les règles d'hygiène susmentionnées
- Si le patient doit être transporté en ambulance, il faut avertir les ambulanciers pour qu'ils prennent les mesures adéquates de protection.

D'autres précautions doivent être prises en considération dans la lutte contre ces infections à savoir l'architecture et la structure des services de soin, l'hygiène de l'environnement hospitalier, le ratio infirmiers/patients, la vaccination du personnel soignant.

IV. Moyens de prévention de la résistance[116] [117] :

L'émergence de résistance, bien qu'étant un phénomène naturel d'adaptation des micro-organismes à leur environnement, peut être accélérée par divers facteurs.

Toute mauvaise utilisation des antimicrobiens, tout usage abusif et traitement trop court, toute posologie insuffisante, activité trop faible et maladie ne relevant pas du médicament en question renforcent considérablement la probabilité que la bactérie ou d'autre micro-organismes s'adaptent et se multiplient au lieu de disparaitre.

Nous devons nous assurer que les antibiotiques soient utilisés de façon appropriée. L'usage clair d'antibiotiques se définit comme étant la sélection optimale de l'agent, de la dose et de la durée du traitement antibactérien résultant en la meilleure évolution clinique en termes de thérapie ou de prévention, avec le moins de toxicité et d'impact sur la résistance. Pour toutes ces raisons, l'amélioration de l'emploi de ces médicaments est une priorité si on veut lutter contre l'émergence et la propagation des résistances.

En établissement de santé, il faut s'assurer que nos systèmes de distribution des antibiotiques soient bien adaptés.

- **Stratégies de prévention :**

La prévention de la résistance doit s'effectuer selon une approche multidisciplinaire.

Quatre stratégies pour prévenir ou retarder l'émergence de résistance ont été établies :

- Lutte contre les infections
- Diagnostic adéquat et, traitement efficace des infections
- Utilisation judicieuse des antibiotiques à large spectre.
- Prévention de la transmission.

V. Nouvelle option thérapeutique :

La recherche de nouvelles stratégies antibactériennes est aujourd'hui une nécessité face à l'émergence de souches de plus en plus résistantes à l'arsenal thérapeutique actuel. Dans ce contexte tout un ensemble de nouvelles techniques se développent comme la photothérapie, la phagothérapie et la recherche de nouveaux antibiotiques. [118]

Le Céfidérocol est une céphalosporine sidérophore avec un nouveau mécanisme pour pénétrer efficacement la membrane cellulaire extérieure des pathogènes à Gram négatif, y compris les souches multi résistantes. Il se lie au fer ferrique et est activement transporté dans les cellules bactériennes à travers la membrane extérieure, via les transporteurs ferriques bactériens, dont la fonction est d'incorporer ce nutriment essentiel à la bactérie. En outre, le Céfidérocol peut également pénétrer les cellules par diffusion passive via les canaux de porines, étant stable contre toutes les catégories connues de bêta-lactamases, y compris les métallos et sérine-β-lactamases. Ce mécanisme permet au Céfidérocol d'atteindre des concentrations plus élevées dans l'espace péri-plasmique, où il peut ensuite se lier aux récepteurs et inhiber la synthèse de la paroi cellulaire dans les cellules bactériennes. Les données d'études de surveillance mondiale pour le Céfidérocol ont fait état d'une puissante activité in vitro contre un large éventail de pathogènes à Gram négatif,

dont Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacteriaceae, et Stenotrophomonas maltophilia. Céfidérocol possède une faible activité in vitro contre les bactéries anaérobies à Gram positif. [118]

CONCLUSION

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

Notre étude a permis de réaliser une description du profil épidémiologique et de résistance des bacilles à Gram négatif isolées au niveau des différents services de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech, réalisé sur 894 prélèvements, sur une période de 2 ans; de Janvier 2020 à juin 2021, sur la base des données disponibles au niveau du laboratoire de microbiologie.

La problématique actuelle de la résistance est posée principalement chez les bacilles à Gram négatif notamment : les entérobactéries, l'*A.Baumannii* et le *P.aeruginosa*.

La propagation de ces bactéries résistantes et l'absence de nouveaux antibiotiques font courir un risque d'impasse thérapeutique de plus en plus fréquent.

Les carbapénèmes sont des molécules indispensables pour le traitement des infections causées par ces bactéries, surtout dans le contexte actuel de diffusion massive des résistances, mais sont des antibiotiques qu'il est nécessaire de préserver.

Devant cette situation alarmante et vu le risque accru d'impasse thérapeutique engendré par ces souches multirésistantes, et afin de limiter l'émergence de ces bactéries, elle nous impose de réduire de façon massive nos prescriptions d'antibiotiques, de mettre en place les outils de surveillance permettant de suivre les évolutions de ces résistances afin d'adapter au plus vite nos stratégies diagnostiques et thérapeutiques.

RÉSUMÉS

Résumé

La multi résistance bactérienne est actuellement un problème majeur au sein de nos hôpitaux, à cause de la morbidité et la mortalité qu'elle engendre essentiellement dans les milieux de réanimation et de soins intensifs, et aussi un problème d'actualité médicale. L'objectif de cette étude était de décrire le profil épidémiologique, et l'état de résistance des bactéries résistantes à Bacilles gram négatif aux Carbapénèmes à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech, sur une durée de 2ans de Janvier 2020 à Juin 2021.

Il s'agit d'une étude descriptive et prospective des bactéries à bacille gram négatif résistantes identifiées à partir de la base de données du service de microbiologie, à l'HMA de Marrakech. Les résultats montrent que la prévalence générale de ces bactéries résistantes était de 15.2%, avec une nette prédominance de l'Acinetobacter baumannii résistant aux Carbapénèmes (91.10%), suivi par le Pseudomonas aeruginosa résistant aux Carbapénèmes (27.90%) puis les entérobactéries résistantes aux Carbapénèmes (34,35%). Il est à signaler que les entérobactéries ont été essentiellement représentées par l'Escherichia coli (61.4%), le Klebsiella pneumoniae (22.1%) et l'Enterobacter cloacae (5.8%).

Ces bactéries ont été isolées principalement des pneumopathies (36.8%), suivi des infections urinaires (20.6%), puis des infections suppurées (18.4%) et des bactériémies (15.4%).

Ces BHR ont été retrouvées presque au niveau de tous les secteurs d'activité. Mais, elles ont été isolées principalement en réanimation (61%), suivi par les services de chirurgie avec (22%), puis les services de médecine avec (3.7%) des isolats.

Ces BHR constituent un problème préoccupant la santé public d'où la nécessité de l'application rigoureuse des règles d'hygiène et la prescription rationnelle des antibiotiques. La connaissance des profils bactériologiques et des taux de résistance aux antibiotiques permettront une prise en charge mieux adaptée à chaque contexte hospitalier.

Abstact

Bacterial multi-resistance is currently a major problem in our hospitals, because of the morbidity and mortality it causes mainly in resuscitation and intensive care settings, and also a current medical problem. The objective of this study was to describe the epidemiological profile, and the state of resistance of bacteria resistant to gram-negative Bacilli to Carbapenems at the Avicenne military hospital in Marrakech, over a period of 2 years from January 2020 to June 2021.

This is a descriptive and prospective study of resistant gram-negative bacillus bacteria identified from the database of the microbiology department, at the HMA of Marrakech. The results show that the general prevalence of these resistant bacteria was 15.2%, with a clear predominance of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii (91.10%), followed by carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa (27.90%) and then carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. Carbapenems (34.35%). It should be noted that Enterobacteriaceae were mainly represented by Escherichia coli (61.4%), Klebsiella pneumoniae (22.1%) and Enterobacter cloacae (5.8%).

These bacteria were isolated mainly from pneumopathies (36.8%), followed by urinary tract infections (20.6%), then suppurative infections (18.4%) and bacteraemia (15.4%).

These BHRs were found almost at the level of all sectors of activity. However, they were isolated mainly in intensive care (61%), followed by surgery services with (22%), then medicine services with (3.7%) isolates.

These BHR constitute a problem of public health concern, hence the need for the rigorous application of hygiene rules and the rational prescription of antibiotics. Knowledge of bacteriological profiles and antibiotic resistance rates will allow care that is better adapted to each hospital context.

ملخص

تعد المقاومة المتعددة للبكتيريا حاليا مشكلة رئيسية في مستشفياتنا، بسبب المراضة والوفيات التي تولدها بشكل رئيسي في إعدادات العناية المركزة والعناية المركزة، وكذلك مشكلة طبية حالية. وكان الهدف من هذه الدراسة هو وصف الملف الوبائي، وحالة مقاومة البكتيريا المقاومة لعصيات الجرام السلبية للكاربابينيمات في مشفى ابن سينا العسكري بمراكش، على مدى سنتين من يناير 2020 إلى يونيو 2021.

هذه دراسة وصفية واستشرافية لبكتيريا العصيات المقاومة سالبة الجرام التي تم تحديدها من قاعدة بيانات قسم الأحياء الدقيقة، في م.ع.إ.س بمراكش. أظهرت النتائج أن الانتشار الكلي لهذه البكتيريا المقاومة كان 15.2٪، مع غلبة واضحة للراكدة بومانية المقاومة للكاربابينيم ب (91.10٪)، تليها الزائفة الزنجارية المقاومة للكاربابينيم (27.90٪) ثم الأمعائية المقاومة للكاربابينيم (34,35%). وتجدر الإشارة إلى أن بكتيريا المعويات كانت ممثلة بشكل رئيسي الإشريكية القولونية (61.4٪)، الكلبسيلة الرئوية (22.1٪) و الأمعائية المذرقية (5.8٪).

تم عزل هذه البكتيريا بشكل رئيسي من أمراض الرئة (36.8٪)، تليها عدوى المسالك البولية (20.6٪)، ثم التهابات القيحية (18.4٪) ثم تجرثم الدم (15.4٪).

تم العثور على البكتيريا شديدة المقاومة في جميع قطاعات النشاط تقريباً. لكن تم عزلهم بشكل رئيسي في العناية المركزة (61٪)، تليها خدمات الجراحة بنسبة (22٪)، ثم الخدمات الطبية بـ (3.7٪).

تمثل هذه البكتيريا شديدة المقاومة مشكلة تتعلق بالصحة العامة، ومن هنا تأتي الحاجة إلى التطبيق الصارم لقواعد النظافة والوصف العقلاني للمضادات الحيوية. ستسمح معرفة الملامح البكتريولوجية ومعدلات مقاومة المضادات الحيوية بالرعاية التي تتكيف بشكل أفضل مع كل مستشفى.

ANNEXES

Fiche d'exploitation

- ✓ Identification du patient :
- ✓ Date du prélèvement : …/…/201…
- ✓ Sexe du patient :

  O Féminin O Masculin
- ✓ Service d'origine :

  O Médecine O Chirurgie O Réanimation O Externe O Urgence Préciser : …….
- ✓ Nature du prélèvement :

  O Pus O ECBU O Cathéters O Hémocultures
  O Prélèvements respiratoires O Liquide céphalo-rachidien O BiopsieO liquide d'ascite O Autres : ……
  - ✓ Site infectieux :

    O pneumopathies O bactériémies O infections suppurées O infections urinaires O Autres : …….
  - ✓ Espèce bactérienne isolée : ……
- ✓ Antibiogramme :

	Sensible	Résistant
Imipénème (IMP)		
Ertapénème (ERP)		
Méropénème (MRP)		
Colistine (CL)		

BIBLIGRAPHIE

1. **Fauchère Jl, Avril Jl.**
Bactériologie générale et médicale. France : Ed Ellipses ;
2002.

2. **Médecine Et Maladies Infectieuses**
Pseudomonas aeruginosa producteurs de métallo-B-lactamases en Algérie.
2009 ; 39 : 413-14 ».

3. **Rodriguez-Villalobos H, Struelens Mj.**
Résistance bactérienne par bétalactamases à spectre étendu : implications pour le réanimateur.
Réanimation 2006 ; 15 : 205-13.

4. **Evolution De La Résistance Aux Antibiotiques De Pseudomonas Aeruginosa Dans Un Centre Hospitalier Universitaire Entre 2002 Et 2006.**
Pathologie biologie
2010 ; 58 : 1-6 .

5. **Denis F., Ploy M-C, Martin C., Bingen E., Quentin R.**
Bactériologie médicale: Techniques usuelles Elsevier Masson,
2011.

6. **Carbonnelle B., Denis F., Marmonier A., Pinon G., Vargues R.**
Bactériologie médicale: Techniques usuelles, SIMEP Ed. Paris,
1987.

7. **Denis F., Ploy M-C, Martin C., Bingen E., Quentin R.**
Bactériologie médicale: Techniques usuelles,
2007.

8. **Benbella I.**
Etude de l'écologie bactérienne et infections nosocomiales en réanimation médicale. Thèse Doctart n°154, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, Faculté de médecine et de pharmacie de Fès,
2013.

9. **Le Rémic, Référentiel En Microbiologie Médicale (Bactériologie Et Mycologie)**
Société française de microbiologie. REMIC, 1ère édition 1998. Disponible sur: Le REMIC *bacterioweb.univ-fcomte.fr/bibliotheque/remic/02-ECBU.*
PDF 1998.

10. **Procédure De Prélèvement Direct Des Flacons D'hémoculture.**
Disponible sur: "Biomerieux.fr/sites/subsidiary_fr/files/brochure_prelevement_
hemoculture.pdf.

11. **Willery M.**
Escarres, plaies et cicatrisation: prise en charge. 4ème journée de formation et d'information: prévention du risque infectieux en ehpad institut gernez rieux - *chru lillele 24 mai 2012. Disponible sur! cpias-ile-de france.fr/REGION/NPC/EHPAD240512/10_ehpad240512.pdf.*

12. **Janvier V.Et Al.**
Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie Recommandations 2021,".
Disponible sur : https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2021/04/CASFM2021__V1.0.AVRIL_2021.pdf ».

13. **Bio 67.**
Face aux résistances bactériennes :La CMI, un véritable atout dans le choix de l'antibiothérapie. Lettre d'information n°33
Septembre 2013. Disponible sur: bio67.fr/sites/default/files/fiche_33-_cmi.pdf.

14. **Zouhdi M.**
Cours de bactériologie,
3ème année Pharmacie 2009.

15. **Biomerieux Sa.**
Api 20 NE Réf. 20 050. Système d'identification des bacilles à Gram négatif
2004 :1-4.

16. **Bakhoum I.**
Contrôle de qualité et validation de différentes microméthodes d'identification bactérienne. Thèse Pharmacie,
2004, N° 8.

17. **Janda Jm, Abbott Sl.**
Historical perspectives on the family Enterobacteriaceae. In the Enterobacteriaceae. Lippin cott raven publishers, Philadelphia.
1998: 1-7.

18. **Richard C, Keredjian M.**
Méthodes de laboratoire pour l'identification des bacilles à Gram négatif. Inst. Pasteur, 2ème éd.
1995 ; 2 : 22-6.

19. **Husson Mo, Hamze M, Verhille S, Izard D.**
Pseudomonas et Burkholderia. Précis de bactériologie clinique.
Paris: Freney J éd. ESKA; 2000 : 1259-83.

20. **Schuster C.**
Pseudomonas et apparentés.
Syst. Microbiol : 2001 : 1-6.

21. **Diop R.**
Standarisation et optimisation d'une microméthode d'identification des bacilles à Gram négatif non fermentaires.
Thèse Pharmacie, Dakar. 2001 ; N° 75.

22. **Carpentier Jp, Morillon M, Petrognani, Cavallo Jd.**
Infection à bacilles pyocianique.
EMC, Maladies infectieuses. 2003; 8-025-B50 : 1-23.

23. **Bergogne-Berezin E.**
The increasing role of Acinetobacter species as nosocomial pathogens.
Curr infect dis rep 2001; 3 : 440-4.

24. **Poirel L, Nordmann P.**
Résistance aux bétalactamines chez Acinetobacter baumannii : Evolution et émergence de nouveaux mécanismes.
Antibiotiques 2006 ; 8 : 100-7.

25. **Wolff M, Joly-Guillou Ml, Pajot O.**
Les carbapénèmes.
Réanimation 2009 ; 18 : 199-208 ».

26. **Durrmeyer X, Cohen R.**
Utilisation des carbapénèmes en pédiatrie.
Archives de pédiatrie 2010; 17 : 760-1.

27. **Cavallo Jd, Fabre R, Jehl F, Rapp C, Garrabé E.**
Bétalactamines.
EMC Maladies infectieuses 2004 ; 1 : 129-202.

28. **Grall N, Muller-Serieys C.**
Carbapénèmes.
EMC - Mal Infect. févr 2013 ; 10(1).

29. **Wolff M, Joly-Guillou M-L, Pajot O.**
Le point sur les carbapénèmes.
Avr 2008.

30. **Gauzit R, Gutmann L, Brun-Buisson C, Jarlier V, Fantin B.**
Recommandations de bon usage des carbapénèmes.
Antibiotiques. déc 2010;12(4):183- 9.

31. **N. Grall, A. Andremont, L. Armand-Lefèvre**
Résistance aux carbapénèmes : vers une nouvelle impasse ?
Journal des Anti-infectieux (2011) 13, 87—102.

32. **P. Nordmann, A. Carrer**
Les carbapénèmases des entérobactéries, Archives de Pédiatrie
2010;17:S154-S162.

33. **Lepelletier D, Et Al.**
Maîtrise de la diffusion des entérobactéries productrices de carbapénémases : épidémiologie, stratégies de prévention et enjeux.
Rev Med Interne (2015),
http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2014.12.006.

34. **Avril J-L, Dabernat H, Denis F, Monteil H.**
Bactériologie clinique.
2000. 602 p.

35. **Landman D, Bratu S, Quale J.**
Contribution of OmpK36 to carbapenem susceptibility in KPC-producing Klebsiella pneumoniae.
J Med Microbiol. oct 2009;58(Pt 10):1303- 8.

36. **Dortet L, Poirel L, Nordmann P.**
Epidémiologie, détection et identification des entérobacteries productrices de carbapénèmases.
Feuill Biol. 2013;312.

37. **Oueslati S, Nordmann P, Poirel L.**
Heterogeneous hydrolytic features for OXA-48-like β-lactamases.
J Antimicrob Chemother. avr 2015;70(4):1059- 63.

38. **François D**
Bactériologie médicale, techniques usuelles
Chapitre 34 pg 323.

39. **Nordmann P, Cuzon G, Naas T.**
The real threat of Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing bacteria.
Lancet Infect Dis. avr 2009;9(4):228- 36.

40. **Diene Sm, Rolain J-M.**
Carbapenemase genes and genetic platforms in Gram-negative bacilli: Enterobacteriaceae, Pseudomonas and Acinetobacter species.
Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. sept 2014;20(9):831- 8.

41. **Herve Boutal.**
Développement et validation de tests de détection rapide de la résistance aux antibiotiques. Immunologie.
Université Paris-Saclay, 2017. Français. <NNT : 2017SACLS499>. <tel-01715103> .

42. **Aissa N.**
Bactéries hautement résistantes émergentes « BHRe » - Comment les dépister ?
23èmes journées régionales d'hygiène et de lutte contre les infections nosocomiales ; 2015.

43. **Decousser J-W, Poirel L, Nordmann P.**
Recent advances in biochemical and molecular diagnostics for the rapid detection of antibiotic-resistant Enterobacteriaceae : a focus on ß-lactam resistance.
Expert Rev Mol Diagn..3 avr 2017;17(4):327- 50.

44. **Nordmann P, Poirel L.**
Résistances aux antibiotiques émergentes et importantes chez les bactéries Gram négatif: épidémiologie, aspects théoriques et détection.
Mal Infect.2014;427(16):902-907.

45. **Pires J, Novais Â, Peixe L.**
Blue-Carba, an Easy Biochemical Test for Detection of Diverse Carbapenemase Producers Directly from Bacterial Cultures.
J Clin Microbiol. déc 2013;51(12):4281- 3.

46. **Aurélie Lecour,**
Detection des carbapenemases chez les enterobacteries,
Toulouse 2017.

47. **Noël A, Huang T-D, Berhin C, Hoebeke M, Bouchahrouf W, Yunus S, Et Al.**
Comparative Evaluation of Four Phenotypic Tests for Detection of Carbapenemase-*Producing Gram-Negative Bacteria.*
J Clin Microbiol. 2 janv 2017;55(2):510- 8.

48. **Van Der Zwaluw K, De Haan A, Pluister GN, Bootsma HJ, De Neeling AJ, Schouls LM.**
The Carbapenem Inactivation Method (CIM), a Simple and Low-Cost Alternative for the Carba NP Test to Assess Phenotypic Carbapenemase Activity in Gram-Negative Rods. Rohde H, éditeur.
PLOS ONE. 23 mars 2015;10(3):e0123690.

49. **Eigner U. et al.**
Comparison of the Check-Direct CPE real-time PCR kit to selective agar media for the detection of Carbapenemases in Enterobacteriaceae.
ECCMID; 2015.

50. **Riethmuller J.**
La résistance des entérobactéries aux carbapénèmes. Etude prospective aux Hôpitaux Civils de Colmar du dépistage avec un milieu sélectif et intérêt de la spectrométrie de masse *MALDI-TOF pour le criblage [Mémoire du DES de biologie médicale]. Université de Strasbourg; 2013.*

51. **Société Française De Microbiologie**
(SFM. Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie - European Committee on antimicrobial susceptibility testing (CASFM/EUCAST) - Recommandations *2018 - V.2.0 Septembre ».*

52. **S.Tidrarine, K. Zahlane**
Epidémiologie des entérobactéries multirésistantes productrices de carbapénèmase à l'HIT.
FMPM-HIT 2019.

53. **El Mahi F, Zouhdi M.**
Profil épidémiologique des entérobactéries productrices de carbapénèmases *Diagnostiquées Au Laboratoire De Microbiologie Du Chu De Rabat. Universite Mohammed V- Souissi; 2013.*

54. **Akel Z, Zouhdi M.**
Profil épidémiologique des entérobactéries productrices de carbapénèmases au *laboratoire de microbiologie du Chu Ibn Sina Rabat.*
Universite Mohammed V2014.

55. **Jans B, Glupczynski Y, Denis O.**
Surveillance des bactéries résistantes aux antibiotiques dans les hôpitaux belges: Rapport annuel 2013.
Santé publique Surveill | Décembre 2014 | Bruxelles, Belgique. 2014;

56. **Lagha N, Abdelouahid Da, Hassaine H.**
Etude de la résistance aux antibiotiques des entérobactéries productrices de β lactamases à spectre étendu (BLSE) isolées de l'hôpital de Laghouat.
Université Abou Bekr Belkaïd Tlemcen; 2015.

57. **Carrër A, Poirel L, Yilmaz M, Akan OA, Feriha C, Cuzon G, et al.**
Spread of OXA-48-encoding plasmid in Turkey and beyond.
Antimicrob Agents Chemother. 2010 Mar;54(3):1369-73.

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

59. **Poirel L, Abdelaziz Mo, Bernabeu S, Nordmann P.**
Occurrence of OXA-48 and VIM-1 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Egypt.
Int J Antimicrob Agents. 2013 Jan; 41(1):90-1.

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

61. **Larouci M Et Benbounegab Z, Touati A,**
Prévalence des souches d'entérobactéries productrices de carbapénèmases isolées des infections communautaires et nosocomiales dans l'ouest algérien ,
Algerie 2017.

62. **Rui, Z., Dehua, L., Hua, N., Yue, F., Yunmin, X., Jianhua, L., & Xueshan, X.**
Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in Yunnan Province, China.
Japanese journal of infectious diseases (2016), 69, 528-530.

63. **Thaden, J. T., Lewis, S. S., Hazen, K. C., Huslage, K., Fowler, V. G., Moehring, R. W., ... & Anderson, D. J.**
Rising rates of carbapenemresistant enterobacteriaceae in community hospitals: a mixed-methods review of epidemiology and microbiology practices in a network of community *hospitals in the southeastern United States. Infection Control & Hospital Epidemiology(2014), 35 , 978-983.*

64. **Nordmann P, Naas T, Poirel L.**
Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae.
EmergInfect Dis. oct 2011;17(10):1791- 8.

65. **Nordmann P, Poirel L.**
The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among Enterobacteriaceae worldwide.
Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. Sept 2014;20(9):821- 30.

66. **Anne-Marie Holman.**
Étude épidémiologique des entérobactéries productrices de carbapénèmase à La Réunion *de 2010 à 2015.*
Médecine humaine et pathologie. 2016.

67. **Hélène C, Rachel C, Clément L ,**
L'infection à entérobactéries productrices de carbapénémase, CHU Angers.

68. **Yahyaoui G, Mahmoud M,**
Les enterobacteries productrices de carbapenemases :etude prospective ,
Fes 2013.

69. **Shibl A, Al-Agamy M , Memish Z, Senok A, Abdul Khader S, Assiri A ;**
The emergence of OXA-48- and NDM-1-positive Klebsiella pneumoniae in Riyadh, Saudi *Arabia, International Journal of Infectious Diseases 17 (2013) page :e1 130- e1 133.*

70. **Razazi K, Brun-Buisson C ;**
Désescalade de l'antibiothérapie en réanimation, Volume 23, Issue 3 May 2014 ; pages *278-283 http://link.springer.com/article/10.1007/s13546- 014-0865-1.*

71. **Lefort A, Nicolas-Chanoine M ;**
Les entérobactéries productrices de ß-lactamases à spectre étendu (BLSE) et les céphalosporines de troisième génération en 2012,
Journal des Anti-infectieux 14 (2012) ; pages 51-57.

72. **B. Jans, B. Catry, Y. Glupczynski**
Surveillance microbiologique et épidémiologique des Entérobactéries productrices de carbapénèmases en Belgique janvier 2012 -juin 2014.
https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2375_
prevention_controle_enterobacteries_carbapenemases.pdf ».

73. **Valérie Pontiès,**
Épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC) en France,
de 2004 à 2015.

74. **Ben Helal Et Al.**
Occurrence and Characterization of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in a Tunisian Hospital.
tunesie 2016.

75. **Laurent D,**
Entérobactéries productrices de carbapénèmases : Etat des lieux national et nouveautés épidémiologiques,
MCU-PH Hôpital de Bicêtre 2018.

76. **Nancy M, Mario M, Rossana F, Myrian F;**
Enterobacterias resistentes a Carbapenemes por producción de KPC, aisladas en hospitales de Asunción y Departamento Central Rev, Salud Pública Parag.
Vol. 3 Nº 1 (2013) ; pages 30-35.

77. **Jesús Oteo,**
Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in Spain in
2012.

78. **Dortet L, Bréchard L, Cuzon G, Poirel L, Nordmann P ;**
Strategy for Rapid detection of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae Antimicrobial Agents and Chemotherapy Volume 58 Number 4,
April 2014.

79. **Jans B, Huang T-D D, Bogaerts P, Catry B, Glupczynski Y ;**
Carbapenemaseproducing Enterobacteriaceae in Belgium, Surveillance data institut scientifique de santé publique January
2012-June 2013.

80. **H Khaldi**
Epidémiologie de l'infection à ACINETOBACTER baumannii au CHU de Marrakech
2016.

81. **J.Uwingabiye**
Acinetobacter baumannii : comparaison phénotypique et moléculaire des isolats colonisant et/ou infectant les patients et ceux contaminant l'environnement hospitalier.
2017.

82. **Yahyaoui G.**
Epidémiologie de le'Acinetobacter baumannii au CHU de Fès et de Rabat. In: ALMI (association de Lutte Contre les Maladies Infectieuses ALMI de Marrakech).
2016;

83. **S.Wafi,**
Epidémiologie et résistance aux antibiotiques des isolats cliniques d'Acinetobacter baumannii
2017.

84. **Deghrar Aicha, Ghalem Khadidja**
Etude de la résistance d'Acinetobacterbaumannii aux antibiotiques
2015-2016.

85. **Mohammad Darvishi.**
Virulence Factors Profile and Antimicrobial Resistance of Acinetobacter baumannii Strains Isolated from Various Infections Recovered from Immunosuppressive Patients 2016. . *PubMed | Google Scholar.*

86. **Qadeer et al,**
Antibiogram of Medical Intensive Care Unit at Tertiary Care Hospital Setting of Pakistan *.2016.*

87. **Mansour W, Bouallegue O, Jeday S, Naja W, Boujaafar N.**
Caractérisation clinico- épidémiologique des infections à Acinetobacter baumannii résistant à l'imipénème au CHU Sahloul, Tunisie. Ann Biol Clin (Paris).
2007;65[6]:593-9.

88. **Agnieszka Chmielarczyk er al .**
Molecular Epidemiology and Drug Resistance of Acinetobacter baumannii Isolated from Hospitals in Southern Poland: ICU as a Risk Factor for XDR Strains.
2016.

89. **Drault Jn, Herbland A, Kaidomar S, Mehdaoui H, Olive C, Jouanelle J.**
[Community-acquired Acinetobacter baumannii pneumonia]. Ann Fr d'anesthèsie rèanimation.
2001;20[9]:795-8.

90. **Amandeep Kaur, Amarjit Kaur Gill, Satnam Singh, Narinder Kaur, Anchal Mahajan, Vivek Mittal:**
Prevalence and Antibiogram of Acinetobacter spp. Isolated from Various Clinical Samples in a Tertiary Care Hospital,
Bathinda 2015. . PubMed | Google Scholar.

91. **Malaki et al.**
A 5-Year Surveillance Study on Antimicrobial Resistance of Acinetobacter baumannii Clinical Isolates from a Tertiary Greek Hospital .
2016.

92. **Villar M, Cano ME, Gato E, Garnacho-Montero J, Miguel Cisneros J, Ruíz De Alegría C, et al.**
Epidemiologic and clinical impact of Acinetobacter baumannii colonization and infection: a reappraisal. Medicine (Baltimore).
2014;93[5]:202-10.

93. **Özgür ES, Horasan ES, Karaca K, Erssz G, Naycı Atıs S, Kaya A.**
Ventilator-associated pneumonia due to extensive drug-resistant Acinetobacter baumannii : risk factors, clinical features, and outcomes. Am J Infect Control.
2014; 42(2):206-8.

94. **Ziglam H, Elahmer O, Amri S, Shareef F, Grera A, Labeeb M, Zorgani A.**
Antimicrobial resistance patterns among Acinetobacter baumannii isolated from burn intensive care unit in Tripoli, Libya. IAJAA.
2012; 2(3):1-8.

95. **Correa Ag.**
Acinetobacter. In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases.
2014; p. 1568-72.

96. **Fishbain J, Peleg Ay.**
Treatment of Acinetobacter Infections. Clin. Infect. Dis.
2010;51(1):79-84.

97. **Abdulzahra et al**
First report of colistin resistance among carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii *isolates recovered from hospitalized patients in Egypt.*
2018.

98. **Mojtaba Moosavian Al.**
Post Neurosurgical Meningitis due to Colistin Heteroresistant Acinetobacter baumannii.
2013.

99. **Cdc,**
Antibiotic resistance threats in the United States.
2013: p. 69.

100. **Nyaledome**
Pseudomonas aeruginosa : epidemiologie et etat actuel des resistances à l'hôpital militaire *d'instruction mohammed v.*

101. **Abassor T.**
Étude de la résistance aux carbapénèmes chez Acinetobacter baumannii et Pseudomonas *aeruginosa: Expérience du service de bactériologie de l'HMIMV.*

102. **Lazdunski A.**
Pseudomonas aeruginosa : modèle de choix pour l'étude d'une bactérie pathogène opportuniste. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation
(2003), 22(6), 523-526

103. **Ablavi I.**
Pseudomonas aeruginosa : épidémiologie et état actuel des résistances à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V(2016). thèse de doctorat :
Pharmacie. Rabat : université Mohammed V ,116p.

104. **Emerson J, Mcnamara S, Buccat AM, Worrell K, Burns JL.**
Changes in cystic fibrosis sputum microbiology in the United States between 1995 and 2008: Changes in CF Microbiology 1995-2008. Pediatr Pulmonol 2010;45:363-70. *https://doi.org/10.1002/ppul.21198.*

105. **Boussouf O, Yahia Cherif N.**
Epidémiologie et profils de résistance de Pseudomonas aeruginosa à l'Hôpital Militaire *Régional Universitaire de Constantine (HMRUC).*

106. **Uwingabiye Jean.**
Acinetobacter baumannii : comparaison phénotypique et moléculaire des isolats colonisant et/ou infectant les patients et ceux contaminant l'environnement hospitalier.
2018.

107. **Gniadkowski M.**
Evolution and epidemiology of extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) and ESBL-producing microorganisms. Clin Microbiol Infect.
2001;7(11):597-608.

108. **Carpentier JP, Morillon M., Petrognani R. Et Cavallo JD.**
Infections à bacille pyocyanique. Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris), Maladies infectieuses,8-025-B-50,
2003,23p.

109. **Janvier V.Et Al.**
Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie Recommandations 2019," 2019. Diponible sur: https://www.sfm-microbiologie.org/wp-*content/uploads/ 2019/02/CASFM2019_V1.0.pdf.*

110. **Drissi M., Baba Ahmed Z., Dehecq B. , Bakour R. , Plésiat P. And Hocquet D.**
Antibiotic susceptibility and mechanisms of _-lactam resistance among clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa: First report in Algeria. Med Mal Infect 2008;38:187-191.*

111. **Elouennass M. , Sahnoun I., Zrara A., Bajjou T. Et Elhamzaoui S.**
Epidémiologie et profil de sensibilité des isolats d'hémoculture dans un service de réanimation (2002-2005) .
Med Mal Infect 2008;38:18-24.

112. **Rio Y. , Pina P., Jurin F., Allouch P. , Didion J., Chardon H. Et Chiche D.**
Sensibilité de Pseudomonas aeruginosa aux antibiotiques, isolés chez des malades de soins intensifs français en 1998. Phénotypes de résistance aux β-lactamines. Étude ESCRIME Pathologie Biologie Volume 50, n° 1 pages 12-17 (janvier 2002). Disponible sur: *https://www.em-consulte.com/en/article/163776.*

113. **Ben Abdallah H. , Noomen S., Ben Elhadj Khélifa A., Sahnoun O., Elargoubi A. Et Mastouri M.**
Profil de sensibilité aux antibiotiques des souches de Pseudomonas aeruginosa isolées dans la région de Monastir.
Med Mal Infect 2008; 38:554-556.

114. **El Ouadnassi S.**
Infection à Pseudomonas en milieu de réanimation. Thèse Doctorat en Médecine n°100. Faculté de Médecine et de Pharmacie;
Marrakech - 2009.

115. **Sylvie Carle.**
La résistance aux antibiotiques: un enjeu de santé publique important! Pharmactuel
2009

116. **Cohen R, Bingen E, Grimprel, Raymond J, Gendrel D et al.**
Résistance aux antibiotiques: un nouveau tournant à ne pas manquer.
Archives de pédiatrie 2011.

117. **George G. Zhanel.**
Cefiderocol : A Siderophore Cephalosporin with Activity Against CarbapenemResistant and Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli.
2019.

قسم الطبيب

أقْسِم باللهِ العَظِيم

أن أراقبَ الله في مِهْنَتِي.

وأن أصُونَ حياة الإنسان في كآفّةِ أطوَارهَا في كل الظروف والأحَوال باذلا وسْعِي في إنقاذها مِن الهَلاكِ والمرَضِ والألَم والقَلَق.

وأن أحفَظَ لِلنَاسِ كرَامَتهُم، وأسْتر عَوْرَتهُم، وأكتمَ سِرَّهُمْ.

وأن أكونَ عَلى الدوَام من وسائِل رحمة الله، باذلا رِعَايَتي الطبية للقريب والبعيد،للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسَخِّرَه لِنَفْعِ الإنْسَان لا لأذَاه.

وأن أُوَقّرَ مَن عَلَّمَني، وأُعَلّمَ مَن يَصْغرَني، وأكون أخاً لِكُلّ زَميل في المِهنَةِ الطِّبِّيَة مُتعَاونِين عَلى البرِّ والتقوى.

وأن تكون حياتي مِصْدَاق إيمَاني في سِرّي وَعَلانيَتي،نَقِيَّة مِمّا يُشينهَا تجَاهَ الله وَرَسُولِهِ وَالمؤمِنين.

والله على ما أقول شهيد

كلية الطب والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - MARRAKECH
جامعة القاضي عياض
UNIVERSITÉ CADI AYYAD

سنة 2022 أطروحة رقم 267

الحالة الحالية لمقاومة العصيات سالبة الجرام للكاربابينيم والعواقب العلاجية

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2022/09/28

من طرف

السيد ياسين أهتار

المزداد في 01 يوليوز 1993 بلنزكان

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

علم الاوبئة - عصيات سالبة الجرام - انتشار - المقاومة للكاربابينيم

اللجنة

السيد	ع. بوخيرة أستاذ في الكيمياء الحيوية وعلم التسممات	الرئيس
السيدة	ل. أرسلان أستاذة في علم البكتيريا و الفيروسات	المشرفة
السيدة	ك. زحلان أستاذة في علم البكتيريا و الفيروسات	الحكام
السيد	ي. قاموس استاذ في طب التخدير والإنعاش	