



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

Année 2023

Thèse N° 303

# Antibiorésistance actuelle des entérobactéries isolées à l'Hopital Militaire Avicenne

## THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 05/07/2023

PAR

**Mr. Badr BEN MOULOU**

Né Le 12 JUIN 1995 à NICE-FRANCE

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

## MOTS-CLÉS

Entérobactéries – Antibiorésistance – Entérobactéries BLSE – Entérobactéries  
productrices de Carbapénèmases

## JURY

**Mr. S.ZOUHAIR**

Professeur de Bactériologie-Virologie

PRESIDENT

**Mme. L.ARSALANE**

Professeur de Bactériologie-Virologie

RAPPORTEUR

**Mr. Y.QAMOISS**

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

**Mr. M.MILOUDI**

Professeur agrégé de Bactériologie-Virologie

JUGE



# بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ 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 }

سورة الأحقاف



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ ٣٢

صَدِّقَ وَاللَّهُ الْعَظِيمُ



## *Serment d'hippocrate*

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

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

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

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

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

*Les médecins seront mes frères.*

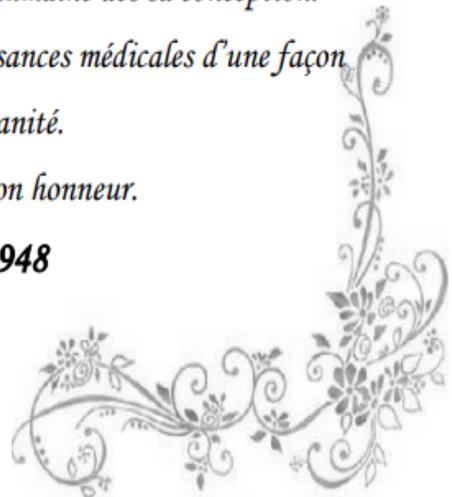
*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

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

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

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

**Déclaration Genève, 1948**





# LISTE DES PROFESSEURS



**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires

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

**ADMINISTRATION**

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Vice doyen chargé de la Pharmacie

: Pr. Said ZOUHAIR

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Professeurs de l'Enseignement Supérieur**

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	ATMANE El Mehdi	Radiologie
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie	BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	BASRAOUI Dounia	Radiologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	BASSIR Ahlam	Gynécologie obstétrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	BELBACHIR Anass	Anatomie pathologique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale
ADALI Imane	Psychiatrie	BELKHOUS Ahlam	Rhumatologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	BEN DRISS Laila	Cardiologie
ADMOU Brahim	Immunologie	BENALI Abdeslam	Psychiatrie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique
AISSAOUI Younes	Anesthésie-réanimation	BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie générale
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie biologique	BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie-orthopédie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo-phtisiologie	BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	BENJILALI Laila	Médecine interne
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie

ALJ Soumaya	Radiologie	BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie obstétrique
AMAL Said	Dermatologie	BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie–chimie
AMINE Mohamed	Epidémiologie clinique	BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio–vasculaire
AMMAR Haddou	Oto–rhino–laryngologie	BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie
AMRO Lamyae	Pneumo–phtisiologie	BOURROUS Monir	Pédiatrie

ANIBA Khalid	Neurochirurgie	BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie–virologie	BSISS Mohammed Aziz	Biophysique
ASMOUKI Hamid	Gynécologie–obstétrique	CHAFIK Rachid	Traumato–orthopédie
CHAKOUR Mohammed	Hématologie biologique	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie–embryologie cytogénétique
CHELLAK Saliha	Biochimie–chimie	HOCAR Ouafa	Dermatologie
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	JALAL Hicham	Radiologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	KADDOURI Said	Médecine interne
CHRAA Mohamed	Physiologie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
DAHAMI Zakaria	Urologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie–réanimation
DAROUASSI Youssef	Oto–rhino–laryngologie	KHATOURI Ali	Cardiologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	KHOUCHEANI Mouna	Radiothérapie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie–réanimation	KISSANI Najib	Neurologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	KRATI Khadija	Gastro–entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métabolique	KRIET Mohamed	Ophthalmologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie générale	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo Faciale	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio–vasculaire	LAOUAD Inass	Néphrologie
EL HAOURY Hanane	Traumato–orthopédie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie–générale
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	MADHAR Si Mohamed	Traumato–orthopédie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie

EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie-virologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Néonatalogie)
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	MARGAD Omar	Traumatologie-orthopédie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
EL MEZOUARI El Mostafa	Parasitologie mycologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie-réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	MOUFID Kamal	Urologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
FADILI Wafaa	Néphrologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophthalmologie
FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique	MSOUGAR Yassine	Chirurgie thoracique
FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique	NARJIS Youssef	Chirurgie générale
FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique	NEJMI Hicham	Anesthésie-réanimation
GHANNANE Houssine	Neurochirurgie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
GHOUNDALE Omar	Urologie	OUBAHA Sofia	Physiologie

HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
HAJJI Ibtissam	Ophthalmologie	QACIF Hassan	Médecine interne
HAROU Karam	Gynécologie-obstétrique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie réanimation
RABBANI Khalid	Chirurgie générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie clinique
RADA Nouredine	Pédiatrie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
RAIS Hanane	Anatomie Pathologique	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation
RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie- virologie
ROCHDI Youssef	Oto-rhino-laryngologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation	ZARROUKI Youssef	Anesthésie-réanimation
SAMLANI Zouhour	Gastro-entérologie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
SARF Ismail	Urologie	ZIADI Amra	Anesthésie-réanimation
SERGHINI Issam	Anesthésie-réanimation	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie thoracique

SORAA Nabila	Microbiologie–virologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie–obstétrique	ZYANI Mohammad	Médecine interne
TASSI Noura	Maladies infectieuses		

### Professeurs Habilités (PH)

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
FDIL Naima	Chimie de coordination bio-organique		
GEBRATI Lhoucine	Chimie		
LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale		

### Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle	HAJJI Fouad	Urologie
ABDOU Abdessamad	Chirurgie Cardio-vasculaire	HAMMOUNE Nabil	Radiologie
AKKA Rachid	Gastro-entérologie	JALLAL Hamid	Cardiologie
ALJALIL Abdelfattah	Oto-rhino-laryngologie	JANAH Hicham	Pneumo-phtisiologie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ARSALANE Adil	Chirurgie thoracique	MAOUJOUR Omar	Néphrologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MESSAOUDI Redouane	Ophthalmologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	MILOUDI Mouhcine	Microbiologie–virologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	NADER Youssef	Traumatologie–orthopédie
BAKZAZA Oualid	Chirurgie Vasculaire périphérique	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie réparatrice et plastique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
BELGHMAIDI Sarah	Ophthalmologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
BELHADJ Ayoub	Anesthésie–réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie–réanimation
BELLASRI Salah	Radiologie	RHARRASSI Issam	Anatomie–pathologique
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie–réanimation
EL- AKHIRI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe

ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ESSADI Ismail	Oncologie médicale	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-vasculaire
FENANE Hicham	Chirurgie thoracique		

### Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	Pédopsychiatrie	DAMI Abdallah	Médecine Légale
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	DARFAOUI Mouna	Radiothérapie
ABOUDOURIB Maryem	Dermatologie	DOUIREK Fouzia	Anesthésie-réanimation
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	DOULHOUSNE Hassan	Radiologie
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organnique
AHBALA Tariq	Chirurgie générale	EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	EL FAKIRI Karima	Pédiatrie
AIT LHAJ El Houssaine	Ophtalmologie	EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie
AMINE Abdellah	Cardiologie	EL HAJJAMI Ayoub	Radiologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie
AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	EL HAMDAOUI Omar	Toxicologie
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillofaciale	EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques
AZIZI Mounia	Néphrologie	EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique
BELARBI Marouane	Néphrologie	EL MOUHAFID Faisal	Chirurgie générale
BENAMEUR Yassir	Médecine nucléaire	ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	ELJAMILI Mohammed	Cardiologie
BENCHAFAI Ilias	Oto-rhino-laryngologie	ELOUARDI Youssef	Anesthésie-réanimation
BENYASS Youssef	Traumato-orthopédie	EL-QADIRY Rabiy	Pédiatrie
BENZALIM Meriam	Radiologie	ESSAFTI Meryem	Anesthésie-réanimation
BOUHAMIDI Ahmed	Dermatologie	FASSI FIHRI Mohamed jawad	Chirurgie générale
BOUMEDIANE El Mehdi	Traumato-orthopédie	FIKRI Oussama	Pneumo-phtisiologie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	HAZIME Raja	Immunologie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	IDALENE Malika	Maladies infectieuses

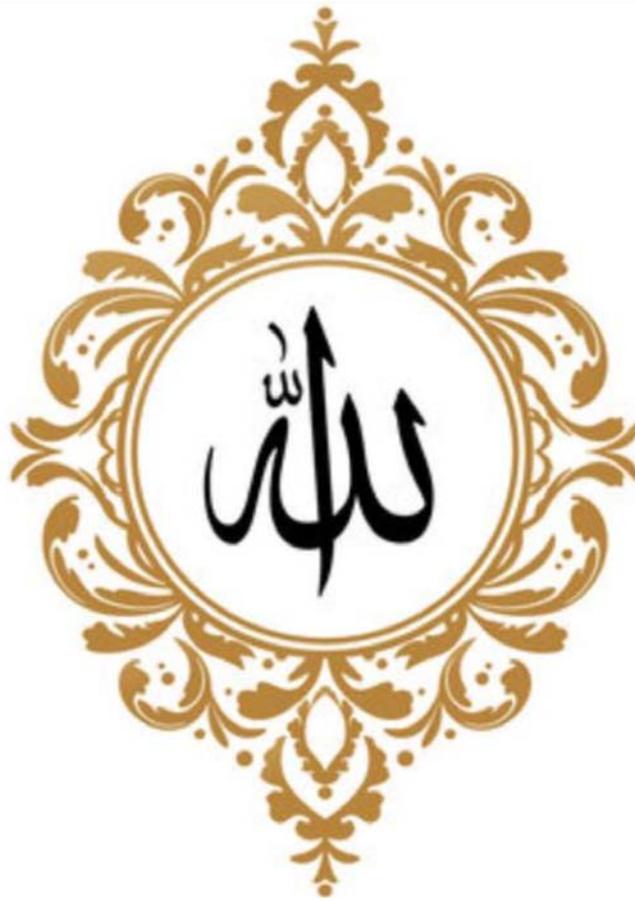
JEBRANE Ilham	Pharmacologie	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	Chirurgie générale
KHALLIKANE Said	Anesthésie-réanimation	RHEZALI Manal	Anesthésie-réanimation
LACHHAB Zineb	Pharmacognosie	ROUKHSI Redouane	Radiologie
LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie-réanimation
LAHMINI Widad	Pédiatrie	SALLAHI Hicham	Traumatologie-orthopédie
LAKHDAR Youssef	Oto-rhino-laryngologie	SAYAGH Sanae	Hématologie
LALAOUI Abdessamad	Pédiatrie	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
LAMRANI HANCHI Asmae	Microbiologie-virologie	SBAI Asma	Informatique
LGHABI Majida	Médecine du Travail	SLIOUI Badr	Radiologie
MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques	WARDA Karima	Microbiologie
MOUGUI Ahmed	Rhumatologie	YAHYAOUI Hicham	Hématologie
MOULINE Souhail	Microbiologie-virologie	YANISSE Siham	Pharmacie galénique
NASSIH Houda	Pédiatrie	ZIRAOUI Oualid	Chimie thérapeutique
RACHIDI Hind	Anatomie pathologique	ZOUITA Btissam	Radiologie
RAFI Sana	Endocrinologie et maladies métaboliques		

**LISTE ARRETEE LE 03/04/2023**



# DEDICACES





*À Allah, Le Tout Puissant, Le Clément, Le Très Miséricordieux  
Pour m'avoir donné la santé et le courage nécessaire pour la réalisation  
de ce travail.*

*Je vous dois ce que je suis devenu.  
Qu'il accepte encore de m'assister et de guider mes pas.*

À mes très chers parents,

Mostafa Ben Mouloud & Zoubida Oudghiri Mesbahi

*Aucune parole ne peut être dite à sa juste valeur pour exprimer mon éternelle reconnaissance et ma gratitude pour toutes ces années de sacrifices et de patience.*

*En ce jour, j'espère réaliser un de vos rêves, car vous avez tant sacrifié pour l'éducation de vos enfants. Je n'oublierai jamais que c'est grâce à vous que j'en suis ici.*

*Vos prières m'ont accompagné et soutenu tout au long de ma vie.*

*Votre bienveillance, vos conseils, vos encouragements et votre présence ont été inestimables pour moi.*

*À mes yeux, vous êtes les meilleurs parents qui puissent exister sur terre, je remercie ALLAH de vous avoir auprès de moi.*

*Je vous dédie donc ce travail qui est le fruit de votre éducation, comme témoignage de mon respect et de mon amour éternel.*

*Qu'ALLAH tout puissant vous préserve et vous procure santé, longue vie, bonheur et prospérité.*

### *A mon frère jumeau Nouni*

*Aucun mot ne pourrait résumer proprement notre relation. Mais comme on dit, il n'y a jamais de paix sans guerre.*

*Je ne cesserai néanmoins d'admirer ton sens de la responsabilité et de la justice, qui ne va pas sans me rappeler quelqu'un. Il en va de même pour tes airs grincheux qui cachent en réalité une compassion et une générosité sans fins.*

*C'est ensemble qu'on a commencé notre parcours depuis toujours, et je peux certifier en connaissance de cause que le reste du tiens sera couronné de succès. C'est ce que je te souhaite.*

### *A mon grand frère Ziko*

*Les quatorze mois qui nous séparent ne nous ont pas empêchés Younes, toi et moi d'être amis autant que frères, et comme la vie fait bien les choses, tu me rappelles et me rappelleras toujours maman, de par son grand cœur et sa compassion.*

*Tu as toujours assumé ton rôle de grand frère et porté le chapeau même quand tu n'y étais pour rien. Tu nous as toujours défendus, même quand on était fautifs et rien que pour ça je te dois mon éternelle reconnaissance.*

*Je te souhaite la réussite dans ta vie personnelle et professionnelle, avec tout le bonheur qu'il faut pour te combler.*

À toute ma famille

*J'ai la chance d'avoir une famille présente, soudée et aimante.*

*Je vous remercie pour votre générosité, votre appui et pour  
tous les*

*Moments passés en votre compagnie. Les expressions me trahis-  
sent,*

*et je ne peux exprimer ma gratitude pour vous. Puisse ce tra-  
vail*

*être le témoignage de tout mon amour et ma considération.*

*Avec*

*toute mon affection et estime, je vous souhaite longue vie,*

*beaucoup*

*de réussite et de bonheur.*

À la mémoire de mes oncles maternels décédés : Chakib  
Oudghiri Mesbahi & Driss Oudghiri Mesbahi

*Même si vous nous avez quittés, vous êtes et serez toujours  
présents dans nos esprits.*

*Les moments passés en famille resteront gravés dans ma  
mémoire.*

*Votre amour pour vos épouses, vos sœurs, vos enfants, vos  
nièces et vos neveux nous a tous imprégnés de valeurs fortes et  
nous laissera soudés en vos noms.*

*Puisse dieu vous accorder sa miséricorde et vous guider  
vers son Paradis.*

À la mémoire de ma tante paternelle décédée : Amina Ben Mouloud

*Ton absence remonte à mon enfance, mais sache que je ne t'ai jamais effacé de ma mémoire.*

*Le peu de souvenirs que je garde de toi me font esquisser un sourire triste quand je me remémore l'amour et la sagesse que m'évoque ton visage.*

*Que ton âme repose en paix, toi qui nous a quitté tel un ange venu du ciel.*

À la mémoire de mes grands parents paternels décédés : Ahmed Ben Mouloud et Yettou Ouardi

*Vous avez bercé mon enfance de souvenirs inoubliables. Grâce à vous, j'ai pu connaître l'amour et l'affection des grands parents,*

*Tous ces étés passés à Fès avec vous m'ont énormément enrichis.*

*Je ne vous remercierai jamais assez d'avoir fait de mon père l'homme qu'il est.*

*Que votre âme repose en paix, et que dieu vous accorde miséricorde et salut éternel.*

À la mémoire de mes grands parents maternels décédés :  
Mohamed Oudghiri Mesbahi et Lalla Khadija Benmansour

*Il est vrai que je ne vous ai jamais rencontré de votre vivant, mais ca ne me semble être qu'une impression,*

*L'amour et l'abnégation que vous avez transmis à votre fille a su m'atteindre et m'accompagner durant toute ma vie,*

*Je ne vous serai jamais assez reconnaissant d'avoir mis au monde une femme aussi exceptionnelle.*

*Que dieu vous accorde sa miséricorde et vous guide vers son Paradis.*

À l'hbab en général

*Lil Im skrr, Wldi Hakim louz, Babinski, Abdo capitano, Sepia, Messi, Hddou, Lbrhouch&lbrhoucha, Mara7, K7ayla, Lhbouz, Lzlama, Le bif, Sdi Nabil Imadani, Chaad, Binila, Taw-taw, Matmata, Mohnd Smazin, Charchour, Bighbigh, RH, Bas-sam le grand, Slimna, Mar1, Metrophane, Dbl, Hamza Iblis, Lmousta lboss, Kissou, lblayli, Lbob, Zikas, baztout le cardiologue, Kamizou, Komar, Khmida*

ON VA, ON VA



**REMERCIEMENTS**



*A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE MONSIEUR  
LE PROFESSEUR ZOUHAIR Saïd, Professeur de bactériologie  
et de virologie.*

*Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous faites en acceptant d'assurer la présidence de cette thèse. Votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous. Nous avons bénéficié, au cours de nos études, de votre enseignement clair et précis. Votre modestie, bonté et compétence me seront à jamais mémorables. Veuillez, chère Maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération, de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.*

*A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE :  
PROFESSEUR ARSALANE Lamiae, Professeur de bactériolo-  
gie et de virologie.*

*Vous m'avez confié ce travail sans aucune réserve, je souhaite être digne de cet honneur. Je suis fier d'avoir mené ma toute première recherche médicale à vos côtés. C'est grâce à votre ambition, à votre énergie positive et à votre motivation contagieuse que l'on a pu achever ce travail. Je vous remercie de votre patience mais surtout de votre soutien tout au long de cette recherche. Vos capacités à toujours être à jour m'ont toujours surprises. Veuillez accepter l'expression de ma respectueuse considération et ma profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.*

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

PROFESSEUR MILOUDI Mouhcine,

Professeur agrégé de bactériologie et de virologie.

*Vous nous avez fait l'honneur de faire partie de notre jury.  
Nous avons pu apprécier l'étendue de vos connaissances et vos  
grandes  
qualités humaines.*

*Veillez accepter, Professeur, nos sincères remerciements et  
notre profond respect.*

A MON MAITRE ET JUGE DE THESE :

PROFESSEUR QAMOUSS Youssef,

Professeur d'anesthésie-réanimation

*Merci infiniment d'avoir accepté de siéger parmi les membres  
du jury. En acceptant d'évaluer ce travail, vous m'accordez un très  
grand honneur. Veillez accepter l'expression de mes considérations  
les plus distinguées.*



# ABREVIATIONS



## Liste des abréviations

<b>AMPC</b>	: Adénosine mono-phosphate cyclique
<b>AMC</b>	: Amoxicilline-Acide clavulanique
<b>ATB</b>	: Antibiotique
<b>BGN</b>	: Bacille à gram négatif
<b>BLSE</b>	: Beta-lactamases à spectre élargi
<b>C1G</b>	: Céphalosporine de 1ère generation
<b>C2G</b>	: Céphalosporine de 2ème generation
<b>C3G</b>	: Céphalosporine de 3ème generation
<b>C4G</b>	: Céphalosporine de 4ème generation
<b>CAZ</b>	: Céftazidime
<b>CMI</b>	: Concentration minimale inhibitrice
<b>CTX</b>	: Céfotaxime
<b>EBLSE</b>	: Entérobactéries productrices de beta-lactamases à spectre élargi
<b>ECBU</b>	: Examen cyto bactériologique des urines
<b>EPC</b>	: Entérobactéries productrices de carbapénèmases
<b>KTC</b>	: Cathéter veineux central
<b>KTP</b>	: Cathéter veineux peripherique
<b>LBA</b>	: Lavage broncho-alveolaire
<b>MH</b>	: Mueller-Hiton
<b>OMS</b>	: Organisation mondiale de la santé
<b>PCR</b>	: Polymerase-Chain reaction
<b>PLP</b>	: Protéines de liaison à la pénicilline



# Plan



## **INTRODUCTION**

### **MATERIELS ET METHODES**

- I. Matériel
  1. Type d'étude
  2. Lieu d'étude
  3. Période d'étude
  4. Services originaires des souches
  5. Nature des prélèvements étudiés
- II. Méthode
  1. Critères d'inclusion
  2. Critères d'exclusion
  3. Isolement et identification des bactéries
  4. Etude de la sensibilité aux antibiotiques
  5. Analyse statistique des données

### **RESULTATS**

- I. Epidémiologie des entérobactéries à l'HMA
  1. Répartition des entérobactéries isolées parmi tous les prélèvements
  2. Répartition des entérobactéries isolées selon le sexe des patients
  3. Répartition des entérobactéries isolées selon les espèces bactériennes
  4. Répartition des entérobactéries isolées selon les services d'isolement
  5. Répartition des entérobactéries isolées selon la nature des prélèvements
  6. Répartition des entérobactéries isolées selon les services d'isolement et la nature du prélèvement
  7. Répartition globale des EBLSE isolées selon les espèces bactériennes
  8. Répartition globale des EPC isolées selon les espèces bactériennes
  9. Répartition des EBLSE isolées selon les services d'isolement et la nature du prélèvement
  10. Répartition des EPC isolées selon les services d'isolement et la nature du prélèvement
- II. Profil d'antibiorésistance actuelle des entérobactéries à l'HMA
  1. Profil d'antibiorésistance actuelle globale des entérobactéries à l'HMA
  2. Profil d'antibiorésistance actuelle globale des EBLSE isolées à l'HMA
  3. Profil d'antibiorésistance actuelle des souches d'*Escherichia coli* BLSE isolées à l'HMA
  4. Profil d'antibiorésistance actuelle des souches de *Klebsiella pneumoniae* BLSE isolées à l'HMA
  5. Profil d'antibiorésistance actuelle des souches d'*Enterobacter cloacae* BLSE isolées à l'HMA
  6. Profil d'antibiorésistance actuelle des EPC isolées à l'HMA

### **DISCUSSION**

- I. Rappel
  1. Les entérobactéries

2. Définition de l'antibiorésistance
  3. Mécanisme d'antibiorésistance des entérobactéries
  4. Détection des résistances au laboratoire de microbiologie
- II. Discussion des résultats
    1. Epidémiologie des entérobactéries
    2. Profil d'antibiorésistance actuelle des entérobactéries
- III. Recommandations

**CONCLUSION**

**RESUMES**

**BIBLIOGRAPHIE**



# INTRODUCTION



Les bactéries appartenant à la famille des Entérobactéries sont des germes Gram-négatifs qui peuvent causer des maladies de gravité variable en raison de leurs mécanismes pathogènes différents. Cette famille est diversifiée, regroupant environ 30 genres et plus de 100 espèces. Toutefois, elles ont toutes en commun leur présence dans le système digestif, certains d'entre eux étant même considérés comme faisant partie de la flore normale. On peut également les retrouver dans l'environnement. Les Entérobactéries sont responsables de plus de 80% des germes isolés en laboratoire [1].

La résistance aux antibiotiques est un enjeu majeur de santé publique. L'utilisation excessive et répétée d'antibiotiques, tant chez l'homme que chez les animaux, a augmenté la pression de sélection et conduit à l'apparition de bactéries résistantes aux médicaments, rendant les traitements inefficaces. Les entérobactéries, qui sont fréquemment impliquées dans les maladies humaines, sont particulièrement concernées par ce phénomène. Les mécanismes génétiques de la résistance acquise peuvent être dus à des mutations ou à l'acquisition de gènes de résistance par des mécanismes de transfert horizontal entre bactéries [2].

En février 2017, l'OMS a publié sa première liste d'agents pathogènes prioritaires résistants aux antibiotiques, comportant les Entérobactéries résistantes aux Céphalosporines de 3e génération (C3G) et aux Carbapénèmes incluant les souches d'Escherichia coli et de Klebsiella pneumoniae. Toutefois, si l'on ne modifie pas maintenant la façon dont sont utilisés les antibiotiques, ces nouveaux médicaments subiront le même sort que les antibiotiques actuels et deviendront à leur tour, inefficaces [3].

L'identification des mécanismes de résistance naturelle et acquise est cruciale pour comprendre les résultats de l'analyse des antibiogrammes des souches d'entérobactéries. Cette analyse est devenue plus complexe avec l'apparition de nouveaux mécanismes de résistance tels que la production de carbapénémase ou la détection d'espèces environnementales rarement rencontrées en bactériologie clinique [4].

L'objectif de notre étude est d'établir le profil épidémiologique et le profil d'antibiorésistance des entérobactéries isolées au laboratoire de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech durant une période de 2 ans, du 01 Mai 2020 au 30 Avril 2022, afin d'évaluer la cinétique d'évolution de ces derniers, de les comparer aux résultats des autres études portant sur le sujet et d'actualiser l'état de l'art en matière de recommandations par rapport à l'usage des antibiotiques.



**MATERIELS ET METHODES**



## **I. Matériel**

### **1. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective. Les données ont été recueillies à partir des registres du service.

### **2. Lieu d'étude**

Notre étude a été menée au sein du laboratoire de microbiologie de l'Hôpital militaire Avicenne de Marrakech.

### **3. Période d'étude**

Notre étude s'est étalée sur une période de 2 ans et a été conduite du 1<sup>er</sup> mai 2020 au 30 avril 2022.

### **4. Services originaires des souches**

Les prélèvements ont été adressés par les différents services de l'hôpital à savoir :

- Services chirurgicaux : Chirurgie générale, Chirurgie vasculaire, ORL, Urologie, Traumatologie, CCV, Chirurgie thoracique, Neurochirurgie, Chirurgie Maxillo-faciale et Stomatologique.
- Services médicaux : Médecine Interne, Neurologie, Pneumologie, Cardiologie, Dermatologie, Rhumatologie, Endocrinologie, Oncologie, Gastrologie, Néphrologie.
- Service des urgences
- Service de réanimation
- Prélèvements à titre externe (dont 5 prélèvements libellés VIP II)

### **5. Nature des prélèvements étudiés**

Les souches ont été isolées de différents prélèvements :

Cathéters veineux centraux, Examens Cytobactériologiques des Urines, Prélèvements vaginaux, Pus divers, Hémocultures, Liquides de Lavage broncho-alvéolaire, Crachats/Expectorations, Cathéters veineux périphériques, Liquides d'ascite, Biopsies, Ponctions pleurales/Liquides pleuraux, Spermocultures, Matériels d'ostéosynthèse.

## II. Méthode

### 1. Critères d'inclusion

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'exclusion

- Les souches isolées d'un même malade et dont le profil de sensibilité est identique ont été considérées comme doublons.
- Les prélèvements effectués dans le cadre d'une enquête épidémiologique.

### 3. Isolement et identification des bactéries

Différentes techniques ont été développées afin de répondre au besoin d'identification de ces BMR.

L'identification bactérienne des BMR au niveau du laboratoire s'est basée sur les caractères morphologiques, culturels, biochimiques et antigéniques conventionnels.

Les techniques phénotypiques habituellement utilisées en pratique sont basées sur :

- l'antibiogramme automatisé en milieu liquide : grâce à un automate d'analyse (BD Phoenix®), utilisé en routine au laboratoire de l'HMA (Figure 1) ; 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) ; une ou plusieurs boîtes selon les cas, contenant le milieu gélosé, spécifiquement destiné à cette méthode, sont inoculées par inondation à l'aide de la suspension bactérienne préalablement calibrée. 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 boîtes peuvent alors être mises en incubation à 37°C dans les conditions requises (atmosphère ambiante, sous

tension réduite en O<sub>2</sub>, en anaérobiose...). La lecture consiste à mesurer les diamètres d'inhibition de la culture autour de chaque disque manuellement (double décimètre ou pied à coulisse).

La liste des ATB à tester sur l'antibiogramme, avec leurs concentrations et diamètres critiques, des différentes BMR étudiées, selon les recommandations du CASFM 2022, figurent sur (Annexe II) [5].



**Figure 1 : Le Phoenix® 100 de Becton Dickinson.**

L'identification de la résistance aux antibiotiques en matière de méthodologie et d'interprétation s'est basée sur des référentiels élaborés par des comités d'experts. 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 [6]. 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.

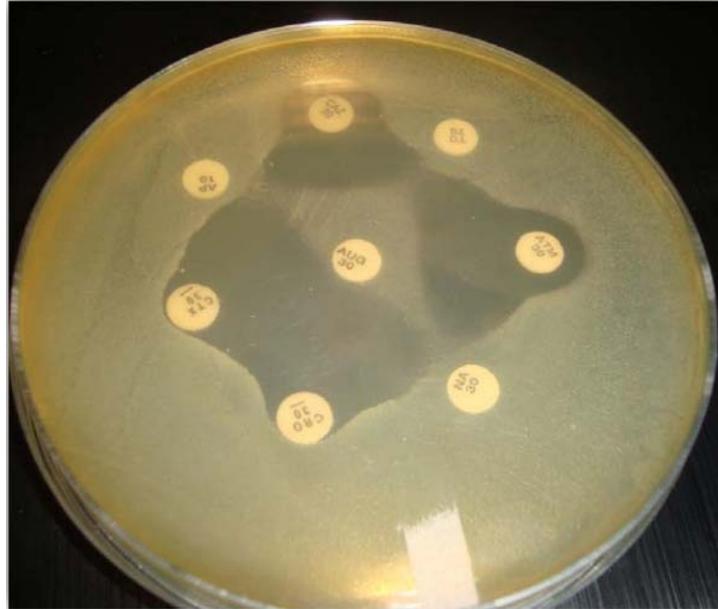
#### **4. Etude de la sensibilité aux antibiotiques**

##### **4.1 Détection de la résistance des entérobactéries aux bêtalactamines par production de BLSE**

Pour chaque éventuelle EB BLSE détectée par l'automate, une détection de la production des BLSE a été réalisée par la recherche d'une synergie sur milieu gélosé Mueller–Hinton.

##### **4.1-1 Test de synergie**

Le test de synergie repose sur l'inhibition partielle de la BLSE par les inhibiteurs des pénicillinases comme l'Acide clavulanique. La recherche du phénotype BLSE est réalisée sur l'antibiogramme en plaçant les disques de CTX (30µg) et de CAZ (30 µg) à une distance de 20–30 mm (de centre à centre) d'un disque d'Amoxicilline / Acide clavulanique (20/10 µg). Ceci permet de mettre en évidence (après incubation de 24 h à 37°C) une augmentation très nette du diamètre d'inhibition des disques contenant les C3G en regard du disque contenant l'Acide clavulanique / Amoxicilline, prenant ainsi la forme d'un « bouchon de champagne » pour les souches productrices de BLSE (Test de synergie Figure 2).



**Figure 2 : Test de synergie positif aspect en « bouchon de champagne » (Laboratoire de bactériologie de l'HMA).**

#### **4.1-2 Méthode des disques combinés**

Cette méthode consiste à placer sur une gélose Mueller–Hinton préalablement inoculée avec une suspension bactérienne ajustée à 0,5 Mac Farland, 2 couples d'antibiotiques ; un disque de CTX en regard d'un disque de CTX / Acide clavulanique à une distance de 25 mm (de centre à centre), et un disque de CAZ en regard d'un disque de CAZ / Acide clavulanique (même distance). Une augmentation  $\geq$  à 5 mm du diamètre d'inhibition des disques contenant l'Acide clavulanique par rapport à ceux qui n'en contiennent pas, est en faveur de la présence d'une BLSE.

#### **4.1-3 Test à la Cloxacilline**

##### **a. Principe**

Sur un milieu Mueller–Hinton pour antibiogramme, l'ajout de la cloxacilline inhibe très fortement les céphalosporines de la classe A d'Ambler. Ce test permet alors d'identifier une BLSE associée à une céphalosporinase dérégulée. La comparaison des boîtes de Pétri contenant la Cloxacilline sur le milieu Mueller–Hinton note la restauration de l'activité des bêtalactamases et l'apparition de l'image de synergie en bouchon de champagne, confirmant la présence d'un tel mécanisme de résistance [7,8].

**b. Technique**

La Cloxacilline, inhibiteur de céphalosporinases, est incorporée dans la gélose Mueller Hinton. Un disque contenant la Ticarcilline / Acide clavulanique est placé au centre et à 20 mm de celui-ci sont placés les disques de CAZ et de CTX.

Les souches productrices de BLSE présentent une synergie entre les disques de CTX et /ou CAZ et le disque Ticarcilline / Acide clavulanique.

**4.2 Détection de la résistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries**

**4.2-1 Diminution de la sensibilité aux carbapénèmes sur l'antibiogramme**

Il faut considérer comme suspecte d'EPC toute souche de sensibilité diminuée (I/R) à au moins l'une des carbapénèmes. La détection des EPC par de simples tests phénotypiques n'est pas aisée car le niveau de résistance aux carbapénèmes est variable et peut parfois être à la limite du seuil de sensibilité ; l'Ertapénème est le carbapénème qui possède la meilleure sensibilité pour la détection des EPC (Figure 3).

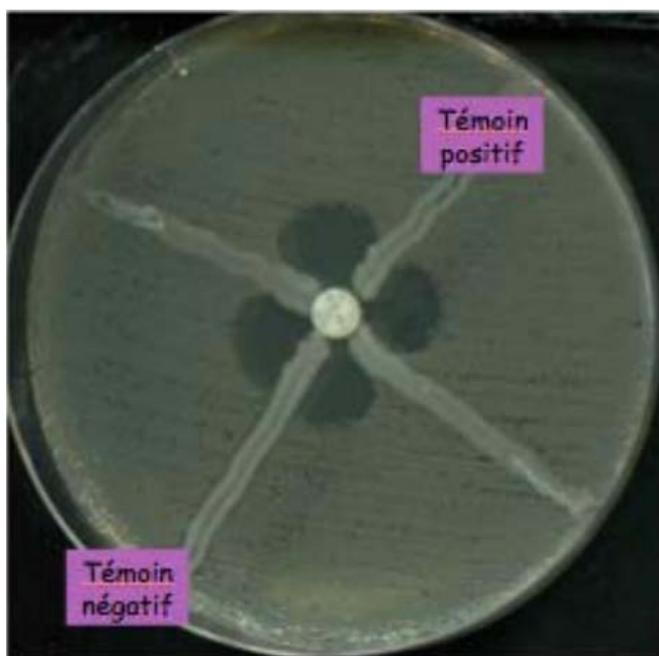


**Figure 3 : Diminution du diamètre de l'Ertapénème sur l'antibiogramme standard**

4.2-2 **Méthodes phénotypiques de détection des EPC :**

a. **Hodge test modifié**

Parmi les tests de confirmation de production de carbapénémases ; la version modifiée du test de Hodge (CASFM-2013), initialement mis au point pour permettre la détection de pénicillinases, ce test est utilisé pour la détection des carbapénémases ; il permet la mise en évidence d'une synergie d'activité enzymatique entre une souche productrice de carbapénémase (souche à tester) et une souche sauvage de référence sensible. La déformation du diamètre à l'intersection entre une strie et la culture de la souche sauvage signe la présence d'une hydrolyse des carbapénèmes par la souche testée (Figure 4). Cependant, ce test n'est plus recommandé car il est difficile à standardiser vu la présence de faux -positifs et de faux -négatifs.



**Figure 4: Test de Hodge modifié.**

b. **Tests phénotypiques d'inhibition:**

Ces tests phénotypiques sont basés sur les propriétés inhibitrices de l'acide boronique vis-à-vis des carbapénémases de type KPC, de l'acide dipicolinique ou de l'EDTA vis-à-vis des métallo- $\beta$ -lactamases, et de la Cloxacilline vis-à-vis des céphalosporinases (AmpC) [9]. Afin de pouvoir détecter également les carbapénémases de type OXA-48, un disque contenant de la Témocilline est présent dans certains kits commerciaux. La résistance à la Témocilline possède

une bonne valeur prédictive positive pour les EPC de type OXA-48 [10]. Cependant, pour certaines souches d'EPC, l'interprétation de ce test est difficile.

**4.2-3 Méthodes moléculaires de confirmation de la production de carbapénémases chez les EPC :**

Parmi les méthodes de confirmations, les techniques moléculaires qui reposent sur l'utilisation de la PCR (Polymerase chain reaction) (ex : GenXpert Cepheid utilisé au laboratoire de microbiologie de l'HMA (Figure 5)), complétée ou non par une technique de séquençage de l'ADN amplifié. Les données épidémiologiques actuelles sur les EPC impliquent la nécessité d'utiliser des techniques moléculaires capables de détecter les gènes codant pour les carbapénémases de type OXA-48, NDM, VIM et KPC couvrant ainsi la plupart des EPC [11,12]. Ces méthodes offrent un diagnostic rapide, sensible et spécifique ; mais restent très coûteuses avec une possibilité de mauvaise détection de certains variants due à des mutations ponctuelles au niveau du site d'hybridation des amorces [13].



**Figure 5 : GeneXpert Cepheid utilisé au laboratoire de microbiologie de l'HMA**

**5. Analyse statistique des données**

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



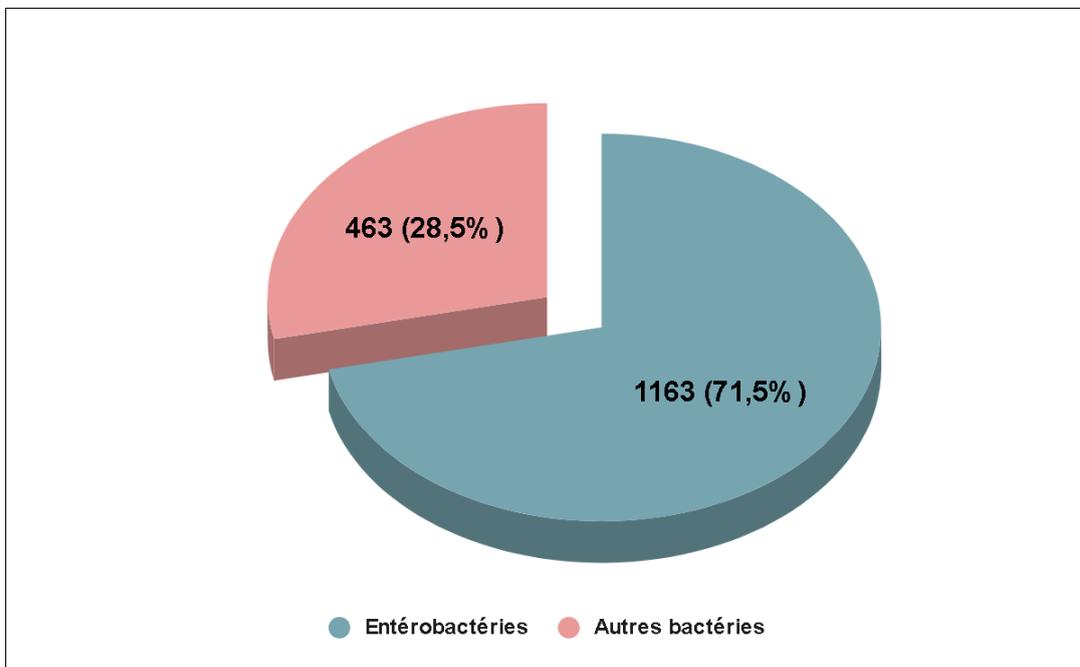
## Résultats



## I. Epidémiologie des entérobactéries à l'HMA

### 1. Répartition des entérobactéries isolées parmi tous les prélèvements

Un total de 1626 isolats positifs a été retenu parmi tous les prélèvements acheminés au laboratoire de biologie de l'Hôpital militaire Avicenne de Marrakech durant une période de 2 ans allant du 01 Mai 2020 au 30 Avril 2022. Parmi les isolats positifs, 1163 ont mis en évidence la présence d'entérobactéries soit un taux de 71,5%. La répartition des entérobactéries isolées parmi tous les prélèvements a été représentée sur la figure 6.



**Figure 6 : Répartition globale des entérobactéries isolées parmi tous les prélèvements**

## 1. Répartition des entérobactéries isolées selon le sexe des patients

Le nombre d'entérobactéries isolées chez les hommes (n=617 ; 53,1%) était supérieur à celui chez les femmes (n=546 ; 46,9%), avec un sex-ratio de 1,13:1.

La répartition des entérobactéries isolées en fonction du sexe a été représentée sur la Figure 7.

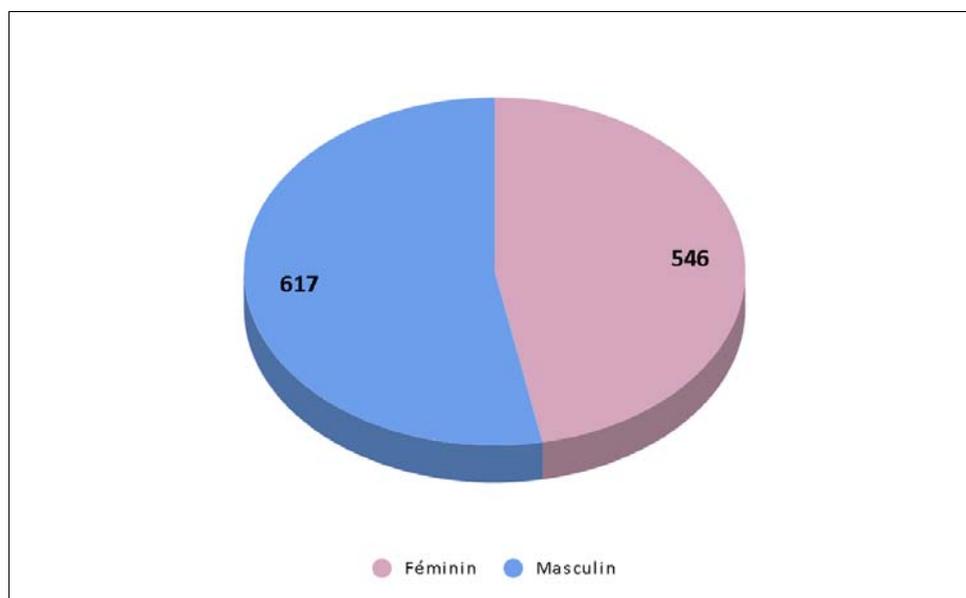
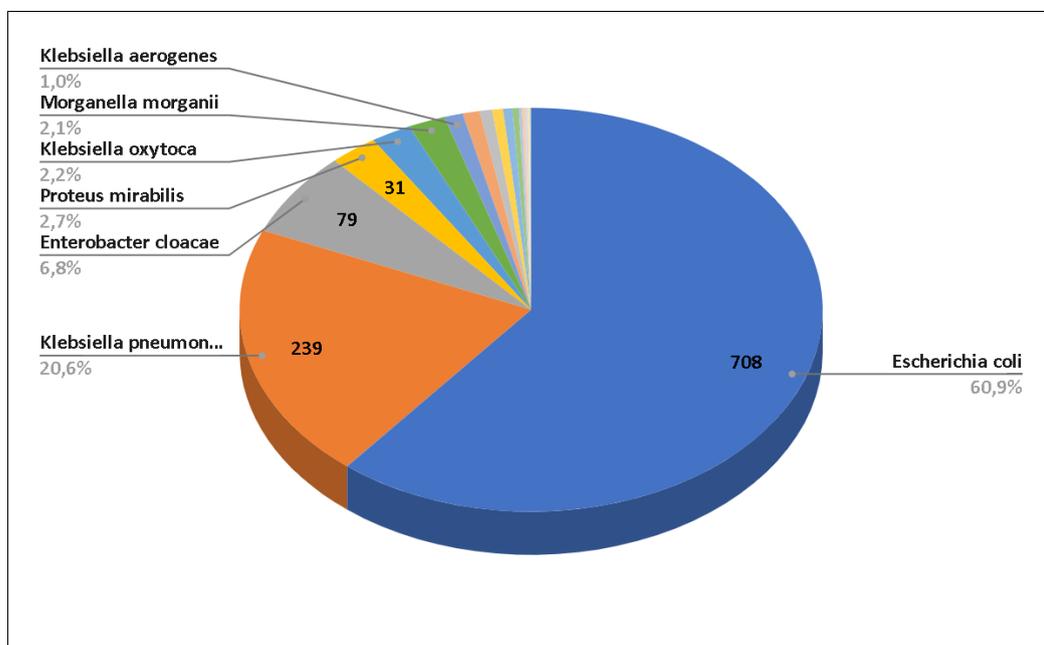


Figure 7 : Répartition des entérobactéries isolées selon le sexe

## 2. Répartition des entérobactéries isolées selon les espèces bactériennes

Escherichia coli était l'espèce la plus fréquemment isolée (n=708), suivie de Klebsiella pneumoniae (n=239) puis Enterobacter cloacae (n=79); les autres espèces isolées étaient Proteus mirabilis (n=31), Klebsiella oxytoca (n=26), Morganella morganii (n=24), Klebsiella aerogenes (n=12), et à des proportions plus faibles Citrobacter koseri, Proteus vulgaris, Citrobacter freundii, Serratia marcescens, Klebsiella ozaenae, Citrobacter braakii, Providencia rettgerii, Serratia liquefaciens, Salmonella enterica et Serratia plymuthica.

La répartition des entérobactéries isolées selon les espèces bactériennes a été représentée sur la figure 8, et listée dans le tableau I.



**Figure 8 : Répartition des entérobactéries isolées selon les espèces bactériennes**

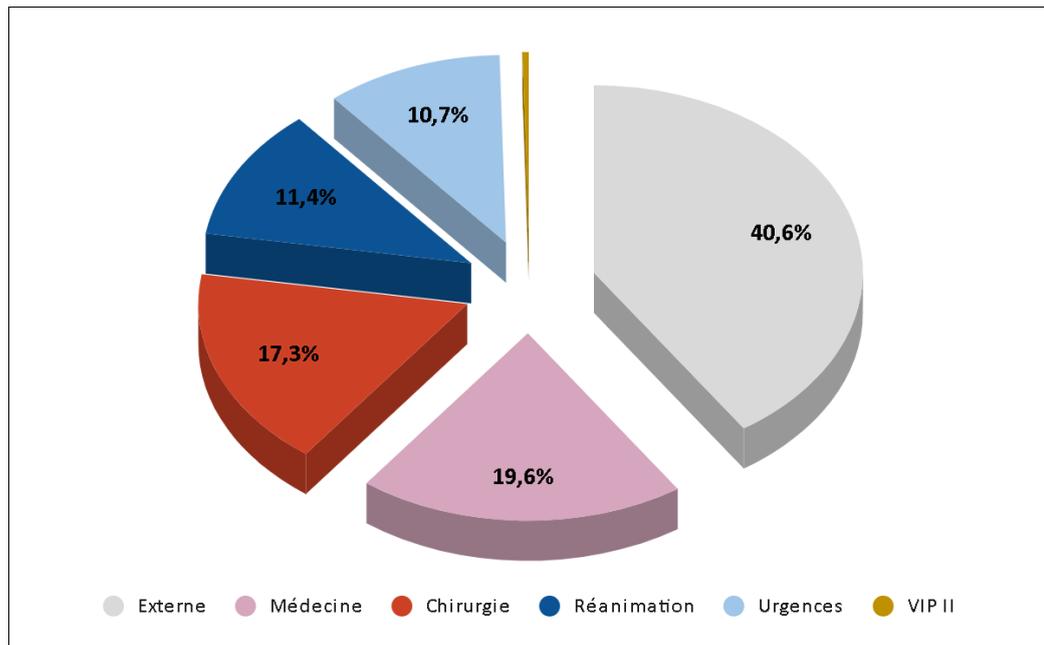
**Tableau I : Répartition en nombre et en pourcentage des entérobactéries isolées selon les espèces bactériennes**

Bactérie	Nombre	Pourcentage
Escherichia coli	708	60,88%
Klebsiella pneumoniae	239	20,55%
Enterobacter cloacae	79	6,79%
Proteus mirabilis	31	2,67%
Klebsiella oxytoca	26	2,24%
Morganella morganii	24	2,06%
Klebsiella aerogenes	12	1,03%
Citrobacter koseri	11	0,95%
Proteus vulgaris	8	0,69%
Citrobacter freundii	7	0,60%
Serratia marcescens	6	0,52%
Klebsiella ozaenae	4	0,34%
Citrobacter braakii	2	0,17%
Providencia rettgerii	2	0,17%
Serratia liquefaciens	2	0,17%
Salmonella enterica	1	0,09%
Serratia plymuthica	1	0,09%
<b>Total général</b>	<b>1163</b>	<b>100,00%</b>

### 3. Répartition des entérobactéries isolées selon les services d'isolement

Les prélèvements réalisés à titre externe ont été à l'origine de la majorité des entérobactéries isolées (40,6%), suivis par les prélèvements provenant des services de médecine (19,6%), des services de chirurgie (17,3%), du service de réanimation (11,4%) et du service des urgences (10,7%). Une proportion minime de prélèvements (n=5) a été réalisée sous le titre « VIP II », qui a représenté 0.4% du total des services d'isolement.

La répartition des entérobactéries isolées selon les services a été représentée sur la Figure 9.



**Figure 9 : Répartition des entérobactéries isolées selon les services d'isolement**

#### 4. Répartition des entérobactéries isolées selon la nature des prélèvements

La majorité des entérobactéries isolées dans notre étude provenait d'ECBU (71,1%), suivie par les prélèvements de pus (17,3%), les hémocultures (3,7%) puis les liquides de LBA, les crachats/expectorations, les biopsies et KTC et enfin les KTP, les liquides d'ascite, les prélèvements vaginaux, les spermocultures, les matériels d'ostéosynthèse et les liquides pleuraux.

La répartition des entérobactéries isolées selon la nature des prélèvements a été représentée sur la figure 10, et listée dans le tableau II.

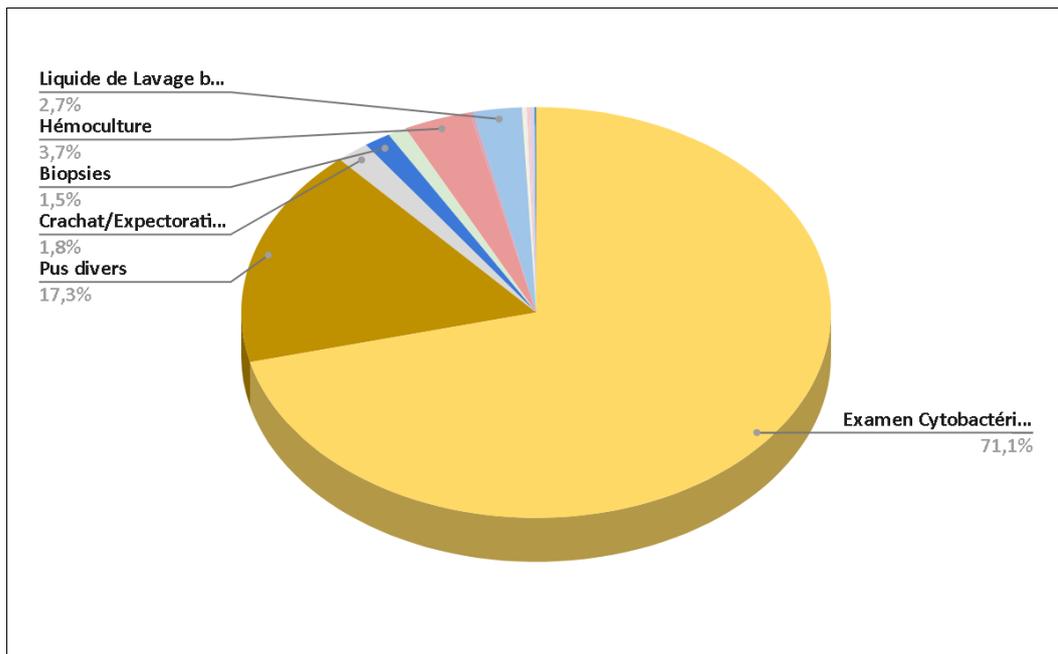


Figure 10 : Répartition des entérobactéries isolées selon la nature des prélèvements

**Tableau II : Répartition en nombre et en pourcentage des entérobactéries isolées  
selon la nature des prélèvements**

Analyse	Nombre	Pourcentage
Examen Cytobactériologique des Urines	827	71,11%
Pus divers	201	17,28%
Hémoculture	43	3,70%
Liquide de Lavage broncho-alvéolaire	31	2,67%
Crachat/Expectoration	21	1,81%
Biopsies	17	1,46%
Cathéter veineux central	12	1,03%
Cathéter veineux périphérique	3	0,26%
Prélèvement vaginal	2	0,17%
Spermoculture	2	0,17%
Prélèvement vaginal	2	0,17%
Liquide d'ascite	2	0,17%
Matériel d'ostéo-synthèse	1	0,09%
Ponction pleurale/Liquide pleural	1	0,09%
<b>Total général</b>	<b>1163</b>	<b>100,00%</b>

## 5. Répartition des entérobactéries isolées selon les services d'isolement et la nature des prélèvements

Les prélèvements réalisés à titre **externe (n=533)** qui ont mis en évidence la présence d'entérobactéries ont été largement dominés par les ECBU (96,62%).

Dans le même contexte, les prélèvements provenant du service des **urgences (n=140)** concernaient surtout les ECBU (92,14%), ainsi qu'une faible portion d'examen de pus (5,00%).

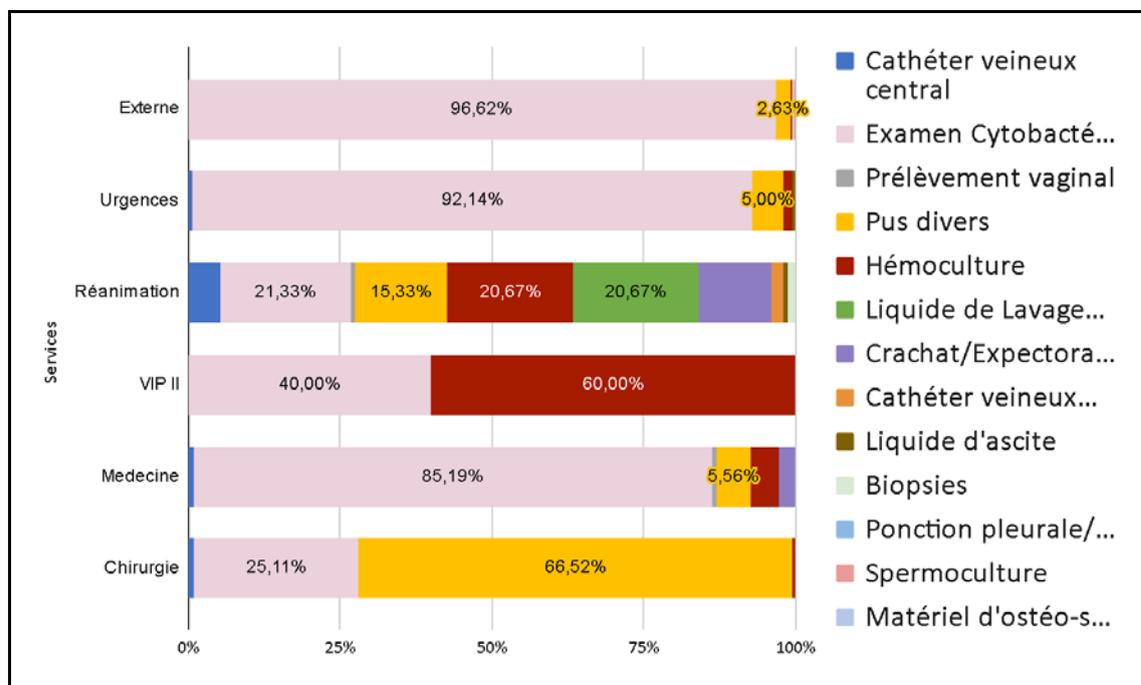
Le service de **réanimation (n=150)** avait la composition en nature de prélèvements positifs à entérobactéries la plus hétérogène, avec en tête les ECBU (21,33%), suivis par les hémocultures et les liquides de lavage broncho-alvéolaire ex-aequo (20,67% chacun), les suppurations diverses (15,33%), les crachats et expectorations (12,00%) et les prélèvements sur cathéters veineux centraux (5,33%) et périphériques (2,00%).

Les prélèvements positifs en provenance des services de **médecine (n=108)** étaient pour la majorité des cas des ECBU (85,19%) accompagnés d'une faible proportion de prélèvements de pus divers (5,56%).

Les services de **chirurgie (n=227)** quant à eux ont surtout adressé des prélèvements positifs à entérobactéries à partir de suppurations diverses (66,52%), et à peu près un quart provenaient d'ECBU (25,11%).

Parmi les 5 prélèvements positifs libellés « **VIP II** », 3 provenaient d'hémocultures et 2 d'ECBU.

La répartition des entérobactéries isolées selon les services d'isolement et la nature des prélèvements a été représentée sur la figure 11.



**Figure 11 : Répartition des entérobactéries isolées selon les services d'isolement et la nature des prélèvements**

## 6. Répartition globale des EBLSE isolées selon les espèces bactériennes

Parmi les 614 EBLSE isolées, *Escherichia coli* était l'espèce prédominante avec un taux de 55,37% (n=340), suivie par *Klebsiella pneumoniae* à 28,34% (n=174) puis *Enterobacter cloacae* dont le taux était de 6,84% (n=42).

Les autres espèces d'EBLSE isolées étaient par ordre décroissant de fréquence : *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter koseri*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella aerogenes* et *Citrobacter freundii*, *Klebsiella ozaenae* et *Morganella morganii*, *Citrobacter braakii* et *Proteus vulgaris* et enfin, *Providencia rettgerii* et *Serratia liquefaciens*.

La répartition globale des EBLSE isolées selon les espèces bactériennes a été listée dans le tableau III.

**Tableau III : Répartition en nombre et en pourcentage EBLSE isolées selon les espèces bactériennes**

Bactérie	Nombre	Pourcentage
Escherichia coli	340	55,37%
Klebsiella pneumoniae	174	28,34%
Enterobacter cloacae	42	6,84%
Klebsiella oxytoca	17	2,77%
Citrobacter koseri	10	1,63%
Proteus mirabilis	7	1,14%
Klebsiella aerogenes	6	0,98%
Citrobacter freundii	6	0,98%
Klebsiella ozaenae	3	0,49%
Morganella morganii	3	0,49%
Citrobacter braakii	2	0,33%
Proteus vulgaris	2	0,33%
Providencia rettgerii	1	0,16%
Serratia liquefaciens	1	0,16%
<b>Total général</b>	<b>614</b>	<b>100,00%</b>

## **7. Répartition globale des EPC isolées selon les espèces bactériennes**

Klebsiella pneumoniae était l'espèce la plus représentée parmi les EPC avec un taux de 40,87% (n=47), suivie par Escherichia coli et Enterobacter cloacae dont les taux se sont élevés à 17,39% (n=20) et 15,65% (n=18) respectivement, puis Morganella morganii avec un taux de 12,17% (n=14).

## **Antibiorésistance actuelle des entérobactéries isolées à l'Hopital Militaire Avicenne**

---

Les autres espèces d'EPC isolées par ordre décroissant de fréquence étaient : *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, et finalement *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella oxytoca*, *Providencia rettgerii* et *Serratia marcescens* représentées par 1 spécimen chacune.

La répartition globale des EPC isolées selon les espèces bactériennes a été listée dans le tableau IV.

**Tableau IV : Répartition en nombre et en pourcentage des EPC isolées selon les espèces bactériennes**

Bactérie	Nombre	Pourcentage
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	47	40,87%
<i>Escherichia coli</i>	20	17,39%
<i>Enterobacter cloacae</i>	18	15,65%
<i>Morganella morganii</i>	14	12,17%
<i>Proteus mirabilis</i>	6	5,22%
<i>Proteus vulgaris</i>	5	4,35%
<i>Klebsiella aerogenes</i>	1	0,87%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	0,87%
<i>Providencia rettgerii</i>	1	0,87%
<i>Serratia marcescens</i>	1	0,87%
<i>Serratia plymuthica</i>	1	0,87%
<b>Total général</b>	<b>115</b>	<b>100,00%</b>

## 8. Répartition des EBLSE isolées selon les services d'isolement et la nature des prélèvements

Les prélèvements réalisés à titre **externe (n=305)** qui ont mis en évidence la présence d'EBLSE ont été largement dominés par les ECBU (96,72%).

Dans le même contexte, les prélèvements provenant du service des **urgences (n=71)** concernaient surtout les ECBU (90,14%), ainsi que de faibles portions d'examen de pus (4,23%) et d'hémocultures (2,82%).

Le service de **réanimation (n=68)** avait la composition en nature de prélèvements positifs à EBLSE la plus hétérogène, avec en tête les ECBU (22,06%), suivis par les hémocultures (20,59%), les liquides de lavage broncho-alvéolaire et les crachats et expectorations ex-aequo (16,18% chacun), les suppurations diverses (13,24%), et les prélèvements sur cathéters veineux centraux (5,88%) et périphériques (2,94%).

Les prélèvements positifs en provenance des services de **médecine (n=54)** étaient pour la majorité des cas des ECBU (83,64%) accompagnés de faibles proportions d'hémocultures (5,45%), de prélèvements de pus divers et de crachats et expectorations ex-aequo (3,64% chacun).

Les services de **chirurgie (n=114)** quant à eux ont surtout adressé des prélèvements positifs à EBLSE à partir de suppurations diverses (59,65%), ainsi que près d'un tiers provenant d'ECBU (32,46%).

Les 2 prélèvements positifs libellés « **VIP II** » provenaient d'ECBU.

La répartition des EBLSE isolées selon les services d'isolement et la nature des prélèvements a été représentée sur la figure 12.

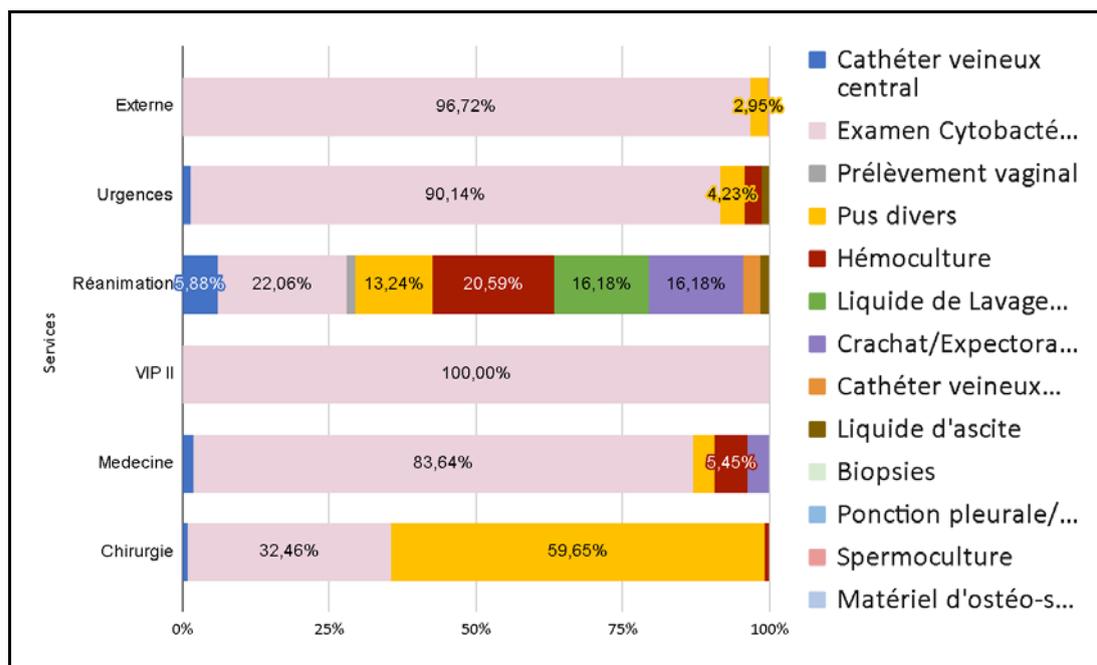


Figure 12 : Répartition des EBLSE isolées selon les services d'isolement et la nature des prélèvements

### 9. Répartition des EPC isolées selon les services d'isolement et la nature des prélèvements

Les prélèvements réalisés à titre **externe** (n=14) qui ont mis en évidence la présence d'EPC étaient tous des ECBU (100,00%).

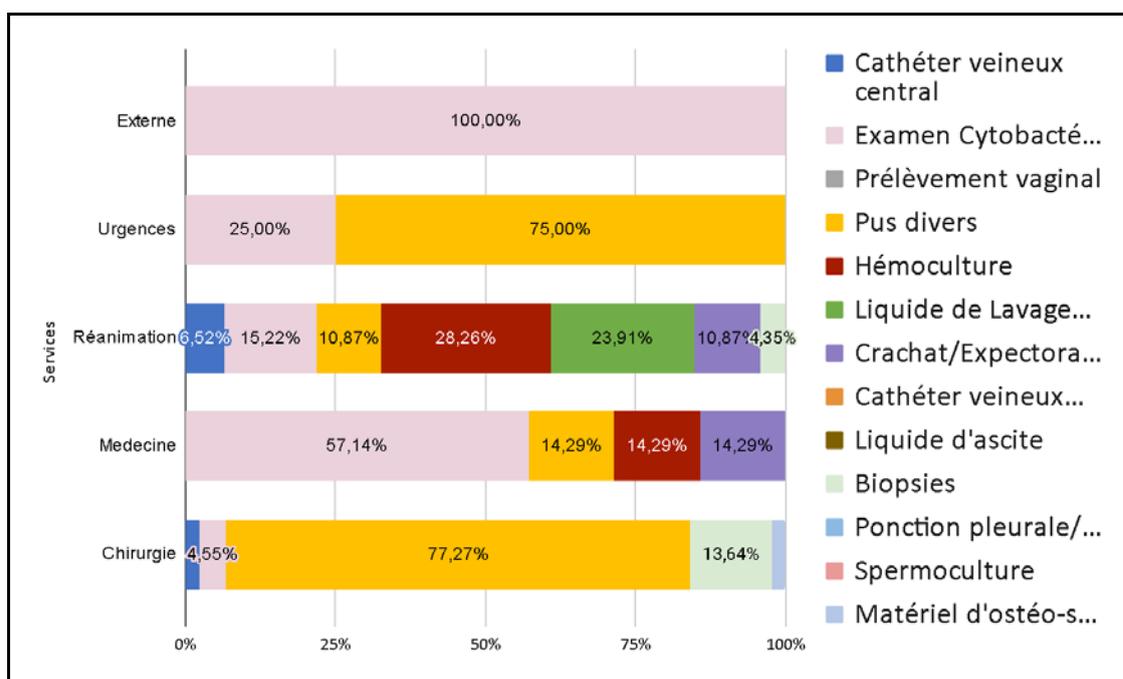
Dans le même contexte, les prélèvements provenant du service des **urgences** (n=4) concernaient surtout les examens de pus (75,00%), ainsi qu'un quart d'ECBU (25,00%).

Le service de **réanimation** (n=46) avait la composition en nature de prélèvements positifs à EPC la plus hétérogène, avec en tête les hémocultures (28,26%), suivis par les liquides de lavage broncho-alvéolaire (23,91%), les ECBU (15,22%), les suppurations diverses et les crachats et expectorations ex-aequo (10,87% chacun), les prélèvements sur cathéters veineux centraux (6,52%) et les biopsies (4,35%).

Les prélèvements positifs en provenance des services de **médecine (n=7)** étaient pour la majorité des cas des ECBU (57,14%) accompagnés de proportions égales de prélèvements de pus divers, d'hémocultures et de crachats et expectorations (14,29% chacun).

Les services de **chirurgie (n=44)** quant à eux ont surtout adressé des prélèvements positifs à EPC à partir de suppurations diverses (77,27%), suivies par les biopsies (13,64%) et les ECBU (4,55%).

La répartition des EPC isolées selon les services d'isolement et la nature des prélèvements a été représentée sur la figure 13.

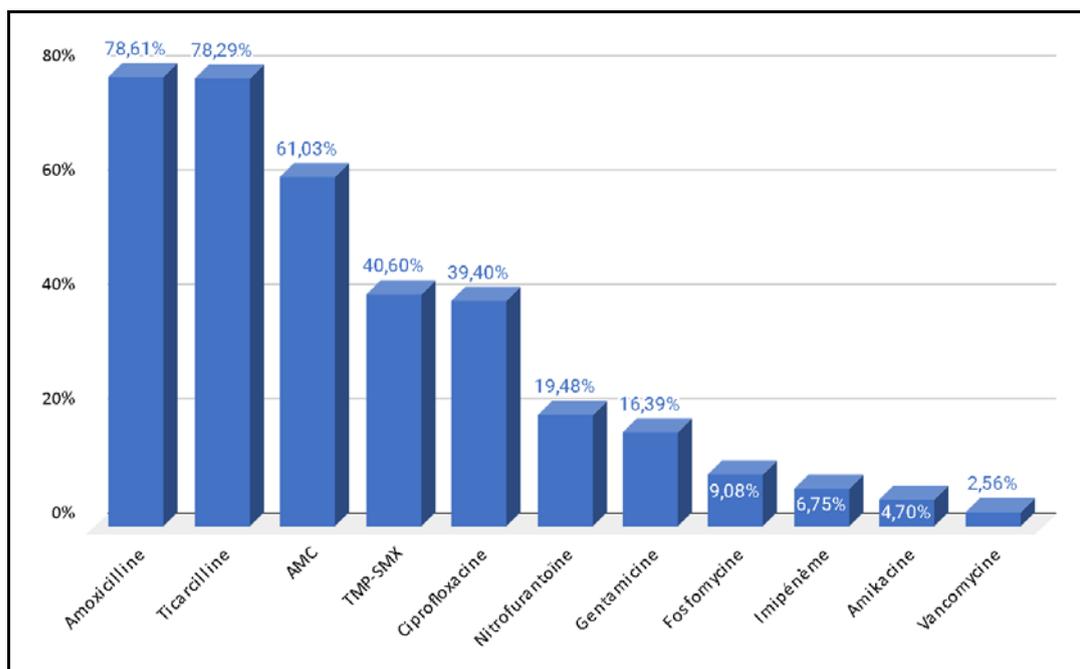


**Figure 13 : Répartition des EPC isolées selon les services d'isolement et la nature des prélèvements**

## II. Profil d'antibiorésistance actuelle des entérobactéries à l'HMA

### 1. Profil d'antibiorésistance actuelle globale des entérobactéries à l'HMA

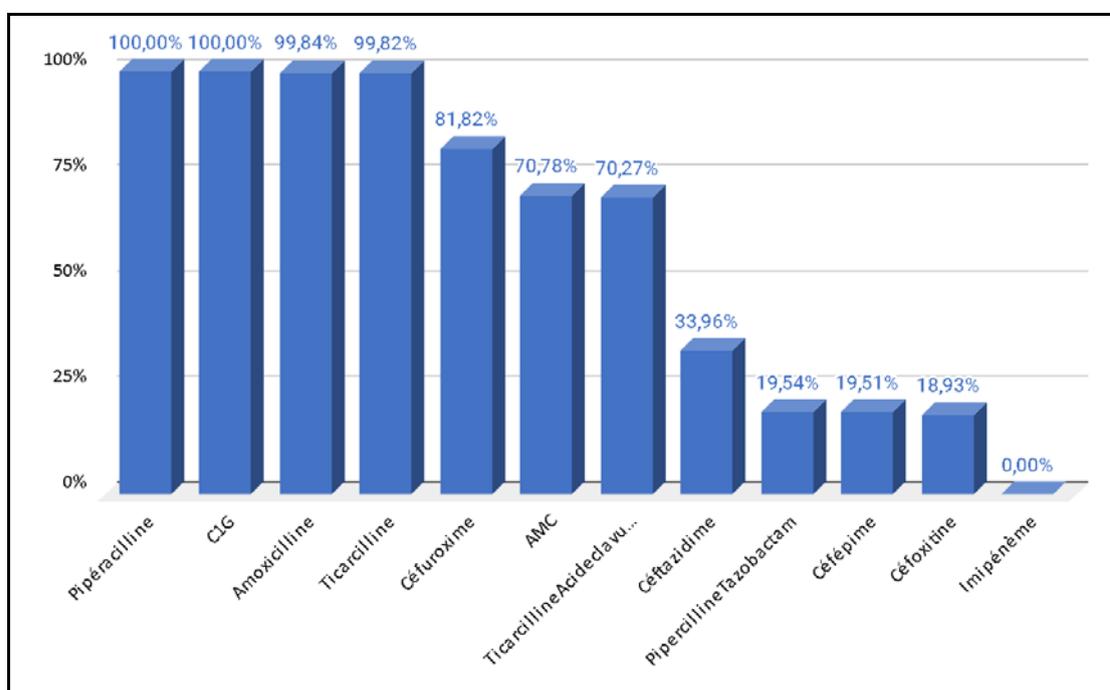
La résistance globale à l'Amoxicilline des entérobactéries isolées dans le cadre de notre étude s'est élevée à 78,61%, avec une résistance de 78,29% à la Ticarcilline ; 61,03% à l'association Amoxicilline–Acide clavulanique ; 40,60% à l'association Triméthoprimé–Sulfaméthoxazole ; 39,40% à la Ciprofloxacine ; 19,48% à la Nitrofurantoïne ; 16,39% à la Gentamicine ; 9,08% à la Fosfomycine ; 6,75% à l'Imipénème ; 4,70% à l'Amikacine et 2,56% à la Vancomycine.



**Figure 14 : Profil d'antibiorésistance actuelle globale des entérobactéries**

## 2. Profil d'antibiorésistance actuelle globale des EBLSE isolées à l'HMA

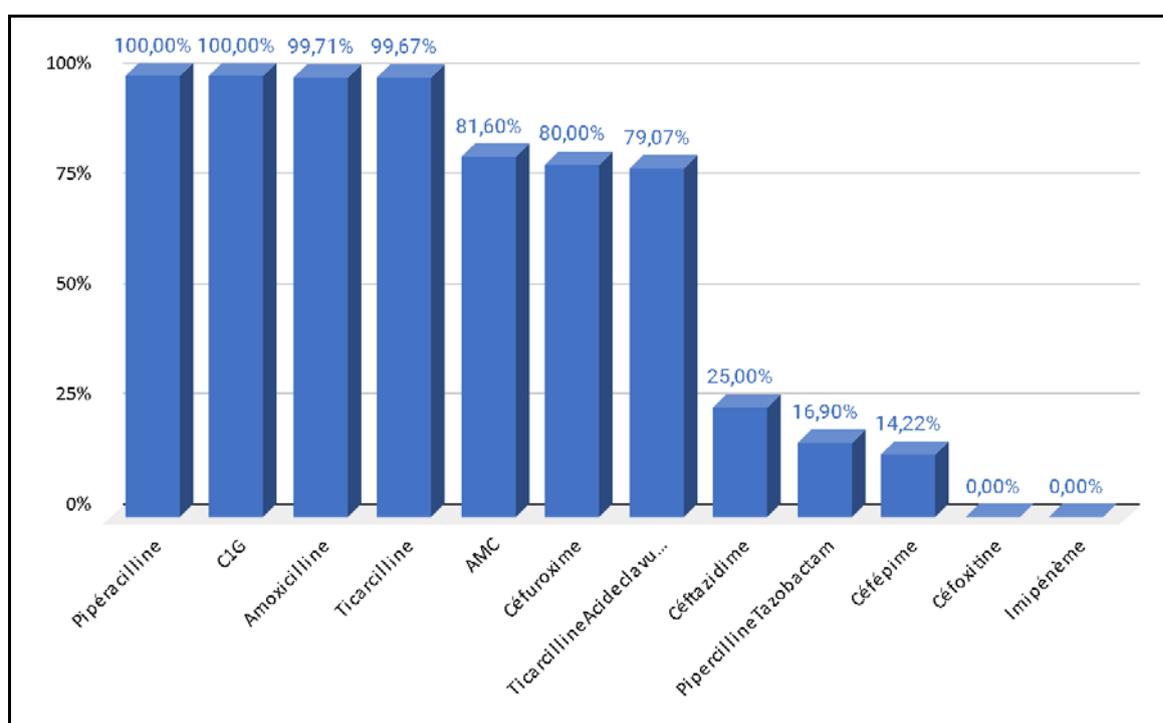
Les entérobactéries productrices de BLSE ont affiché une résistance de 100% à la Pipéracilline et à la Céfalotine (C1G) ; 99,84% à l'Amoxicilline ; 99,82% à la Ticarcilline ; 81,82% au Céfuroxime (C2G) ; 70,78% à l'association Amoxicilline-Acide Clavulanique ; 70,27% à l'association Ticarcilline-Acide Clavulanique ; 33,96% à la Céfotazidime (C3G) ; 19,54% à l'association Pipéracilline-Tazobactam ; 19,51% au Céfépime (C4G) et 18,93% à la Céfoxitine. Toutes les souches d'EBLSE étaient sensibles à l'Imipénem.



**Figure 15 : Profil d'antibiorésistance actuelle globale des EBLSE**

### 3. Profil d'antibiorésistance actuelle des souches d'Escherichia coli BLSE isolées à l'HMA

Les souches d'Escherichia coli productrices de BLSE ont affiché une résistance de 100% à la Pipéracilline et à la Céfalotine (C1G) ; 99,71% à l'Amoxicilline ; 99,67% à la Ticarcilline ; 81,60% à l'association Amoxicilline-Acide Clavulanique ; 80,00% au Céfuroxime (C2G) ; 79,07% à l'association Ticarcilline-Acide Clavulanique ; 25,00% à la Céfotaxime (C3G) ; 16,90% à l'association Pipéracilline-Tazobactam et 14,22% au Céfépime (C4G). Toutes les souches d'Escherichia coli BLSE étaient sensibles à la Céfoxitine et à l'Impénème.



**Figure 16 : Profil d'antibiorésistance actuelle des souches d'Escherichia coli BLSE**

#### 4. Profil d'antibiorésistance actuelle des souches de *Klebsiella pneumoniae* BLSE isolées à l'HMA

Les souches de *Klebsiella pneumoniae* productrices de BLSE ont affiché une résistance de 100% à la Pipéracilline, à la Céfaloine (C1G), à l'Amoxicilline et à la Ticarcilline ; 57,14% au Céfuroxime (C2G) ; 56,00% à l'association Ticarcilline-Acide Clavulanique ; 43,22% à l'association Amoxicilline-Acide Clavulanique ; 40,00% à la Céfotazidime (C3G) ; 24,29% au Céfépime (C4G) et 20,69% à l'association Pipéracilline-Tazobactam. Toutes les souches de *Klebsiella pneumoniae* BLSE étaient sensibles à la Céfoxitine et à l'Imipénem.

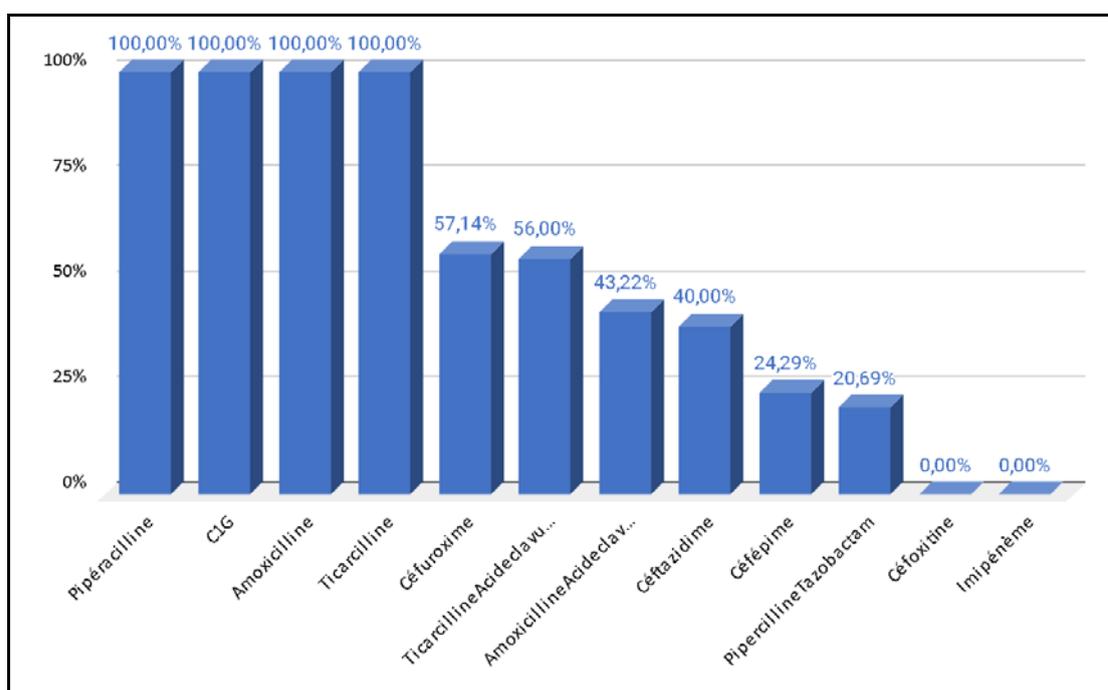


Figure 17 : Profil d'antibiorésistance actuelle des souches de *Klebsiella pneumoniae* BLSE

## 5. Profil d'antibiorésistance actuelle des souches d'Enterobacter cloacae BLSE isolées à l'HMA

Les souches d'Enterobacter cloacae productrices de BLSE ont affiché une résistance de 100% à la Pipéracilline, à la Céfalotine (C1G), à l'Amoxicilline, à la Ticarcilline, à la Céfoxitine, au Céfuroxime (C2G) et à l'association Amoxicilline-Acide Clavulanique ; 66,67% à l'association Ticarcilline-Acide Clavulanique ; 50,00% à la Céf tazidime (C3G) ; 36,11% au Céfépime (C4G) et 27,45% à l'association Pipéracilline-Tazobactam. Toutes les souches d'Enterobacter cloacae BLSE étaient sensibles à l'Imipénem.

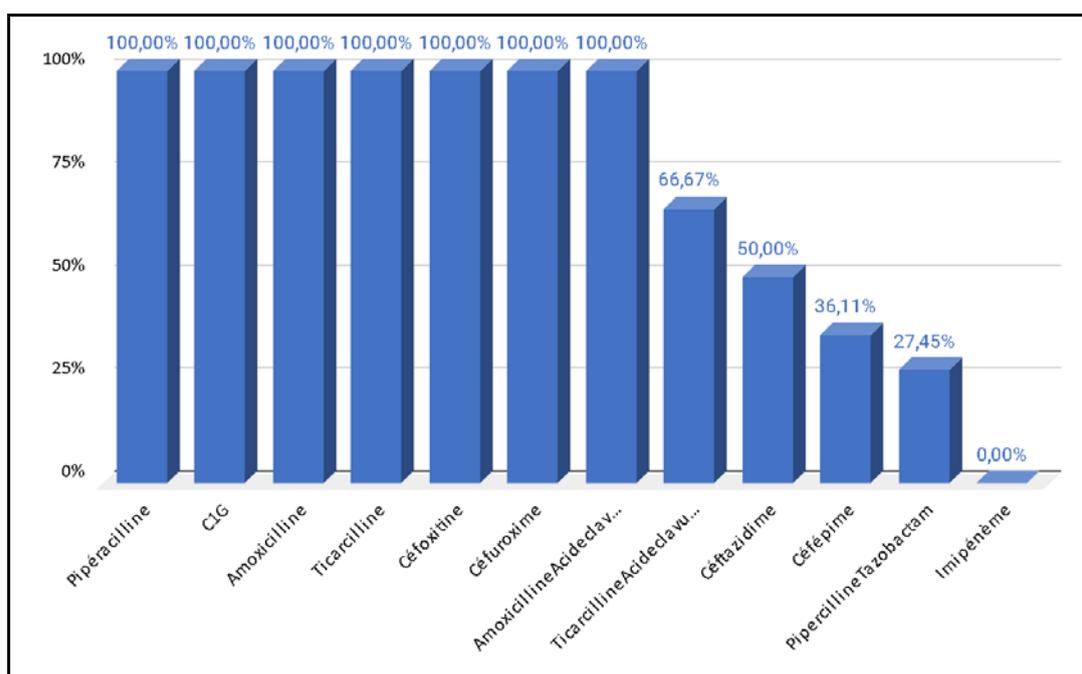
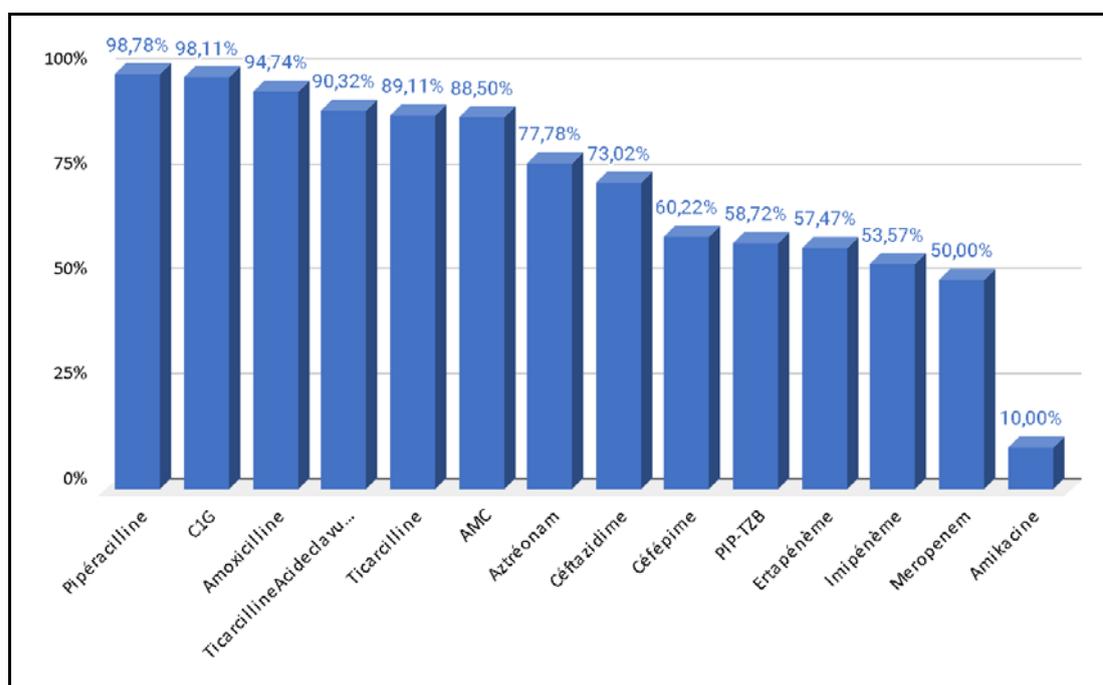


Figure 18 : Profil d'antibiorésistance actuelle des souches d'Enterobacter cloacae BLSE

## 6. Profil d'antibiorésistance actuelle des EPC isolées à l'HMA

Les EPC isolées durant notre étude ont affiché des taux de résistance globalement élevés, notamment 98,78% à la Pipéracilline ; 98,11% à la Céfaloine (C1G) ; 94,74% à l'Amoxicilline ; 90,32% à l'association Ticarcilline-Acide Clavulanique ; 89,11% à la Ticarcilline ; 88,50% à l'association Amoxicilline-Acide Clavulanique ; 77,78% à l'Aztréonam ; 73,02% à la Céfotazidime (C3G) ; 60,22% au Céfépime (C4G) ; 58,72% à l'association Pipéracilline-Tazobactam ; 57,47% à l'Ertapénem ; 53,57% à l'Imipénem et 50% au Meropénem. Le taux de résistance des EPC à l'Amikacine s'est élevé quant à lui à 10,00%.



**Figure 19 : Profil d'antibiorésistance actuelle des EPC**



## DISCUSSION



## I. Rappel

### 1. Les entérobactéries

#### 1.1. Généralités

Les entérobactéries sont un groupe de bactéries qui comprend plusieurs genres. Certaines d'entre elles sont les principaux habitants du tube digestif de l'homme et des animaux.

Elles peuvent être retrouvées soit en tant que pathogènes, soit en tant que flore commensale. Toutes les entérobactéries répondent à la définition générale suivante [1,2] :

- Bacilles à Gram négatif ;
- Pousent facilement sur des milieux de culture ordinaires à 37°C ;
- Aérobie-anaérobie facultatif ;
- Ne possèdent pas d'oxydase ;
- Fermentent le glucose avec ou sans production de gaz ;
- Mobiles avec ciliature péritriche ou immobiles (Exemple : les genres Shigella et Klebsiella) ;
- Possèdent une catalase (à l'exception de l'espèce Shigella dysenteriae) ;
- Réduisent les nitrates en nitrites ;
- Ne sont pas sporogènes.

Les différentes espèces bactériennes de la famille des entérobactéries sont caractérisées par des critères spécifiques tels que la fermentation des sucres, la production ou non de sulfure et la production d'enzymes liées au métabolisme (comme les désaminases et les décarboxylases). Ces caractéristiques permettent de les différencier les unes des autres [14].

#### 1.2. Caractères morphologiques :

Les dimensions des entérobactéries varient selon l'espèce bactérienne, la souche bactérienne et l'âge de la culture. Ce sont des bacilles à Gram négatif généralement de 2 à 4 microns de long sur 0,4 à 0,6 microns de large. Un grand polymorphisme est présent chez certains

genres bactériens comme le genre *Proteus* dont l'appellation provient de Protée qui est un dieu de la mythologie grecque qui changeait de forme à volonté [15].

La plupart des entérobactéries sont mobiles avec des flagelles pouvant atteindre 20 µm. Cette mobilité peut varier en fonction de la température d'incubation (Par exemple : *Yersinia pseudotuberculosis* et *Yersinia enterocolitica* sont habituellement mobiles à 28°C et immobiles à 37°C). D'autres espèces d'entérobactéries sont cependant immobiles (par exemple : les espèces bactériennes des genres *Klebsiella* et *Shigella*) [16].

Les entérobactéries peuvent posséder des pili communs qui leur confèrent des propriétés agglutinantes pour les hématies. Les bactéries hébergeant des plasmides possèdent généralement d'autres types de pili, nommés pili sexuels, qui interviennent dans le transfert du matériel génétique d'une bactérie à une autre par conjugaison. Certaines espèces d'entérobactéries, comme *Klebsiella pneumoniae*, peuvent être entourées par une capsule qui leur confère la virulence [16,17].

### **1.3. Caractères cultureux :**

A l'exception de certaines bactéries exigeantes qui nécessitent pour leur croissance un ou plusieurs facteurs de croissance, les entérobactéries sont des aérobies-anaérobies facultatives qui se développent facilement sur des milieux de cultures ordinaires [18].

La température optimale de croissance est habituellement entre 35° à 37°C et le temps de division moyen varie de 20 à 40 min avec donc un maximum de culture atteint habituellement en moins de 24h d'incubation.

Sur milieux gélosés, les colonies d'entérobactéries peuvent prendre différents aspects (Exemple : L'espèce *Klebsiella pneumoniae* forme, sur gélose, de grandes colonies muqueuses et luisantes avec une tendance à la confluence) [18,19].

#### **1.4. Caractères biochimiques**

Les entérobactéries possèdent de nombreux caractères biochimiques grâce à leur grande diversité enzymatique. Certains caractères biochimiques peuvent être communs à toutes les entérobactéries comme ils peuvent être présents uniquement chez certaines espèces d'entérobactéries. Ces derniers sont ainsi appelés des caractères de différenciation et jouent un rôle primordial dans l'identification bactérienne [19,20].

Les principaux caractères biochimiques communs sont :

- Aérobie-anaérobie facultatif.
- Fermentation du glucose avec ou sans production de gaz ;
- Réduction des nitrates en nitrites ;
- Oxydase négative ;
- Catalase positive (à l'exception de *Shigella dysenteriae* sérotype 1) ;

Les caractères de différenciation sont :

- Le métabolisme protéique (Par exemple : présence d'uréase, production d'indole, dégradation du tryptophane) ;
- La fermentation des sucres (Par exemple : glucose, lactose, saccharose) ;
- La capacité d'utiliser le citrate comme seule source de carbone ;
- La production d'enzymes (décarboxylases, désaminases) ;
- La production d'hydrogène sulfuré.

**Tableau V : Caractères biochimiques des entérobactéries les plus fréquemment rencontrées [21]**

Genre	Lactose	H <sub>2</sub> S (TSI)	Uréase	VP	Indole	Mobilité	Gaz sur glucose	B-galactosidase
<i>Escherichia</i>	+	-	-	-	+	+ou-	+	+
<i>Enterobacter</i>	+	-	-	+	-	+	+	+
<i>Shigella</i>	-	-	-	-	+ou-	-	-	+ou-
<i>Salmonella</i>	-	+	-	-	-	+	+	+ou-
<i>Klebsiella</i>	+	-	+	+ou-	-	-	+	+
<i>Citrobacter</i>	+	+ou-	-	-	-	+	+	+
<i>Proteus</i>	-	+ou-	+	-	+ou-	+	+ou-	-
<i>Providencia</i>	-	-	-	-	+	+	-	-
<i>Yersinia</i>	-	-	+	-	-	+	-	+
<i>Hafnia</i>	-	-	-	+	-	+	+	+ou-
<i>Serratia</i>	-	-	-	+	-	+	+	
<i>Morganella</i>	-	-	+	-		+	+	

### 1.5. Caractères antigéniques :

Les entérobactéries possèdent plusieurs types d'antigènes différents :

- **Les antigènes O ou somatiques :** très toxiques, ils correspondent aux polyosides fixés sur les lipopolysaccharides (LPS). Ils sont thermostables et résistent à l'alcool. Les bactéries portant des antigènes O sont agglutinées par les anticorps correspondants.
- **Les antigènes K :** antigènes capsulaires (Klebsiella et certaines souches d'E. coli, Shigella, Citrobacter et Salmonella « antigène Vi ») constituent des couches externes de polysaccharides qui peuvent masquer l'antigène O.
- **L'antigène de Kunin :** constitué d'un glycophospholipide spécifique des entérobactéries et, de ce fait, a un intérêt taxonomique.
- **Les antigènes H ou flagellaires :** Ils n'existent que chez les souches mobiles. Constitués de protéines spécifiques dénommées flagelline, ils sont thermolabiles et inactivés par l'al-

cool. On peut les mettre en évidence par agglutination sur lame avec des sérums spécifiques.

- Les antigènes d'adhésines (pili, fimbriae) [21,22].

#### 1.6. Classification :

La famille des entérobactéries comprend plus de 30 genres et 120 espèces bactériennes répertoriées. Le tableau VI résume les principales espèces à intérêt médical communément isolées aux laboratoires de bactériologie médicale [23].

**Tableau VI : Classification des entérobactéries les plus isolées au laboratoire de bactériologie médicale**

[23]

<b>Genre bactérien</b>	<b>Espèce Bactérienne</b>
<i>Escherichia</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i>	<i>K. pneumoniae, K. oxytoca, K. ozaenae, K. rhinoscleromatis</i>
<i>Enterobacter</i>	<i>E. cloacae, E. aérogènes...</i>
<i>Citrobacter</i>	<i>C. freundii, C. koseri...</i>
<i>Proteus</i>	<i>P. mirabilis, P. vulgaris, P. penneri...</i>
<i>Providencia</i>	<i>P.rettgerii, P. stuartii, P. alcalifaciens...</i>
<i>Morganella</i>	<i>M.morganii</i>
<i>Serratia</i>	<i>S. marcescens...</i>
<i>Salmonella</i>	<i>S. enterica (6 sous types)</i>
<i>Yersinia</i>	<i>Y. pestis, Y.enterolitica, Y. pseudotuberculosis...</i>

## 2. Définition de l'antibiorésistance

La résistance des bactéries aux antibiotiques ou aux biocides, appelée "résistance bactérienne", est devenue un phénomène courant à la fin du XXème siècle. Cette capacité des bactéries à échapper aux effets des médicaments qui devraient normalement les tuer ou les contrôler est devenue un problème croissant.

Une souche bactérienne est dite résistante à un antibiotique donné quand elle est capable de se développer en présence d'une concentration de cet antibiotique notamment plus élevée

que celle qui inhibe le développement de la plupart des souches appartenant à la même espèce bactérienne.

Le terme "résistance multiple" ou "multirésistance" décrit la situation où une souche bactérienne est résistante à plusieurs types d'antimicrobiens ou classes d'antimicrobiens différents [24]. Les bactéries qui ont développé des méthodes de survie efficaces contre différents types de molécules antimicrobiennes présentant des mécanismes d'action similaires sont appelées "bactéries à résistance croisée".

### **On distingue deux types de résistance bactérienne aux ATB :**

**La résistance naturelle :** La résistance d'une espèce bactérienne à un même antibiotique définit le spectre d'activité naturel de celui-ci. Elle est génétiquement liée au chromosome. Cela signifie que toutes les souches appartenant à cette espèce sont naturellement résistantes à cet antibiotique.

**La résistance acquise :** La résistance acquise est due à des modifications de l'équipement génétique chromosomique ou plasmidique. Elle ne concerne qu'une partie limitée des souches d'une même espèce, mais peut se propager. Leur fréquence peut varier selon le temps et l'espace (région, ville, hôpital ou même service). Ces souches constituent un marqueur épidémiologique.

**La résistance croisée :** La résistance croisée est la résistance à tous les membres d'une classe d'antibiotiques due à un seul mécanisme de résistance. Elle peut varier selon les antibiotiques. Les mutations dans les topoisomérases de type II, gyrase et topoisomérases IV, sont un exemple de résistance croisée conférant la résistance aux fluoroquinolones. La conséquence majeure de la résistance croisée est la sélection croisée : tout antibiotique de la classe peut sélectionner des bactéries résistantes à tous les autres membres de la classe.

**La Co-résistance :** La co-résistance décrit la situation où plusieurs mécanismes de résistance sont associés chez la même bactérie. Chacun de ces mécanismes confère (via la résistance croisée) la résistance à une classe d'antibiotiques, ce qui entraîne un large phénotype résistant chez la bactérie hôte. Encore une fois, cette organisation génétique a pour conséquence la co-

sélection : dans ce cas, une classe d'antibiotiques à laquelle la bactérie est résistante peut sélectionner la résistance à des classes d'antibiotiques non liées. Ce phénomène est fréquemment observé chez le pneumocoque, les souches résistantes à la Pénicilline G sont beaucoup plus fréquemment résistantes aux autres classes d'antibiotiques [25].

### **3. Mécanisme de la résistance bactérienne aux antibiotiques :**

#### **3.1. Mécanisme génétique :**

Le déterminisme génétique de la résistance bactérienne aux antibiotiques est lié à des informations génétiques contenues dans des éléments tels que les chromosomes bactériens, les plasmides ou les transposons. Ces dernières années, les avancées en biologie moléculaire, comme la PCR et le séquençage, ont permis de mieux comprendre ce phénomène.

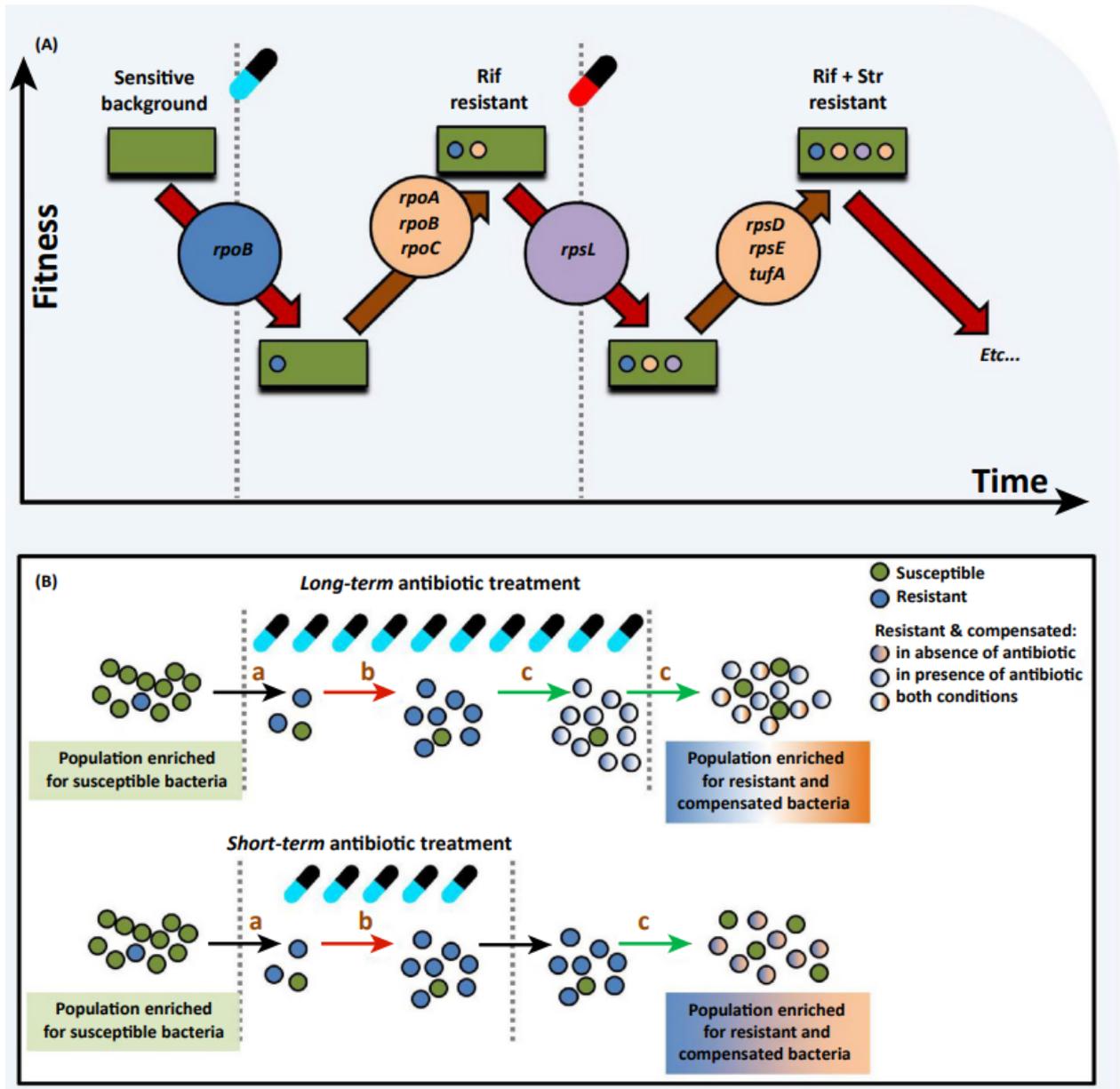


Figure 20 : Mécanismes de sélection de résistants mutants des bactéries [26]

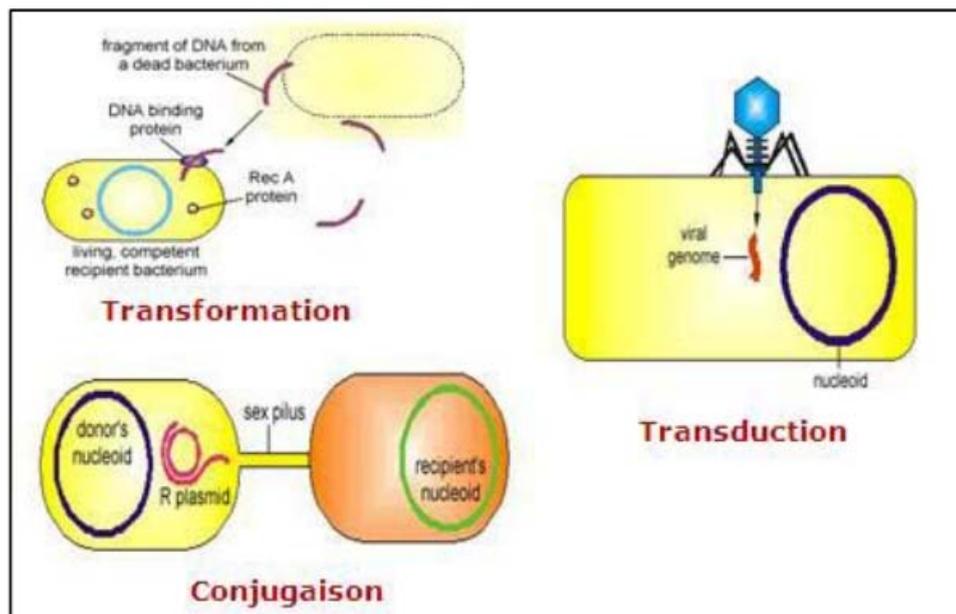
Les mécanismes génétiques de la résistance bactérienne acquise sont principalement de deux types :

**a. Modification d'ADN chromosomique par mutation :**

Il est question d'un changement dans la séquence de l'ADN d'une bactérie qui entraîne son évolution et qui est transmis de manière verticale à sa descendance. Ce changement, peu fréquent et non létal, a un impact sur une famille spécifique d'antibiotiques. Des observations montrent le potentiel évolutif d'un gène de résistance bactérienne, comme le groupe d'enzymes appelé CTX-M (pour Céfotaximase) qui confère, à l'origine, un niveau plus élevé de résistance au Céfotaxime, à la ceftriaxone, au Céfépime et à l'Aztréonam qu'à la Céftazidime. Certaines d'entre elles ont évolué par mutation en générant un niveau de résistance plus élevé à la Céftazidime, comme les enzymes CTX-M-15, CTX-M-16, CTX-M-19 et CTX-M-23 [27,28]. L'évolution d'un gène de résistance n'est pas uniquement liée au gène de structure, mais peut être liée à une mutation dans le système de régulation (dérépression ou hyperproduction) qui peut influencer le niveau de résistance.

**b. Acquisition d'un ADN étranger par des transferts génétiques :**

Les bactéries ont la capacité d'acquérir des informations génétiques exogènes, transportées par des éléments mobiles tels que les plasmides, les transposons, les intégrons, etc. Cette résistance, très courante, peut concerner la plupart des antibiotiques et affecter un grand nombre d'espèces bactériennes par transmission verticale à la descendance ou par transmission horizontale à des espèces appartenant à la même espèce bactérienne ou à des espèces différentes. L'acquisition peut se faire selon trois mécanismes : la transduction, la transformation ou la conjugaison (figure 21).



**Figure 21 : Les mécanismes d'acquisition d'un ADN étranger par des transferts génétiques**

### 3.2. Mécanismes biochimiques :

La connaissance des mécanismes biochimiques de la résistance aux antibiotiques présente plusieurs avantages. Elle permet aux cliniciens de comprendre la résistance croisée entre les antibiotiques d'une même famille ou de familles voisines. Elle permet aussi aux scientifiques de synthétiser de nouvelles molécules capables d'agir efficacement sans être bloquées par les mécanismes de résistances développés par les bactéries. Par exemple, la compréhension des mécanismes de résistance bactérienne par imperméabilité a permis le développement de nouvelles  $\beta$ -lactamines plus hydrophiles capable de mieux traverser les membranes bactériennes qui est de nature hydrophobe [29]. La résistance bactérienne aux grandes familles d'antibiotiques peut être due à un ou plusieurs mécanismes de résistance dont les principaux sont :

#### a. Diminution de la quantité d'antibiotique atteignant la cible :

##### *a.1. Par baisse de la perméabilité membranaire :*

La baisse de la perméabilité de la membrane externe est due essentiellement à des modifications affectant le nombre ou la qualité des porines membranaires qui sont des protéines en-

châssées dans la membrane externe des bactéries à gram négatif formant des canaux transmembranaires. Ces modifications réduisent la concentration de l'antibiotique atteignant la cible de l'antibiotique et assurent ainsi la résistance bactérienne aux antibiotiques.

### *a.2. Par des systèmes d'efflux :*

Les systèmes d'efflux sont constitués de protéines jouant le rôle de pompes capables d'expulser l'antibiotique hors de la cellule. Ces systèmes d'efflux peuvent être spécifiques à un antibiotique donné ou se comporter comme des systèmes de résistance multiple conférant une résistance à plusieurs groupes d'antibiotiques.

## **b. Modification de la cible de l'antibiotique :**

### *b.1. Modifications quantitatives :*

La modification du nombre de la cible affecte négativement l'activité de l'antibiotique et contribue ainsi à l'augmentation de la résistance bactérienne aux antibiotiques.

### *b.2. Modifications qualitatives :*

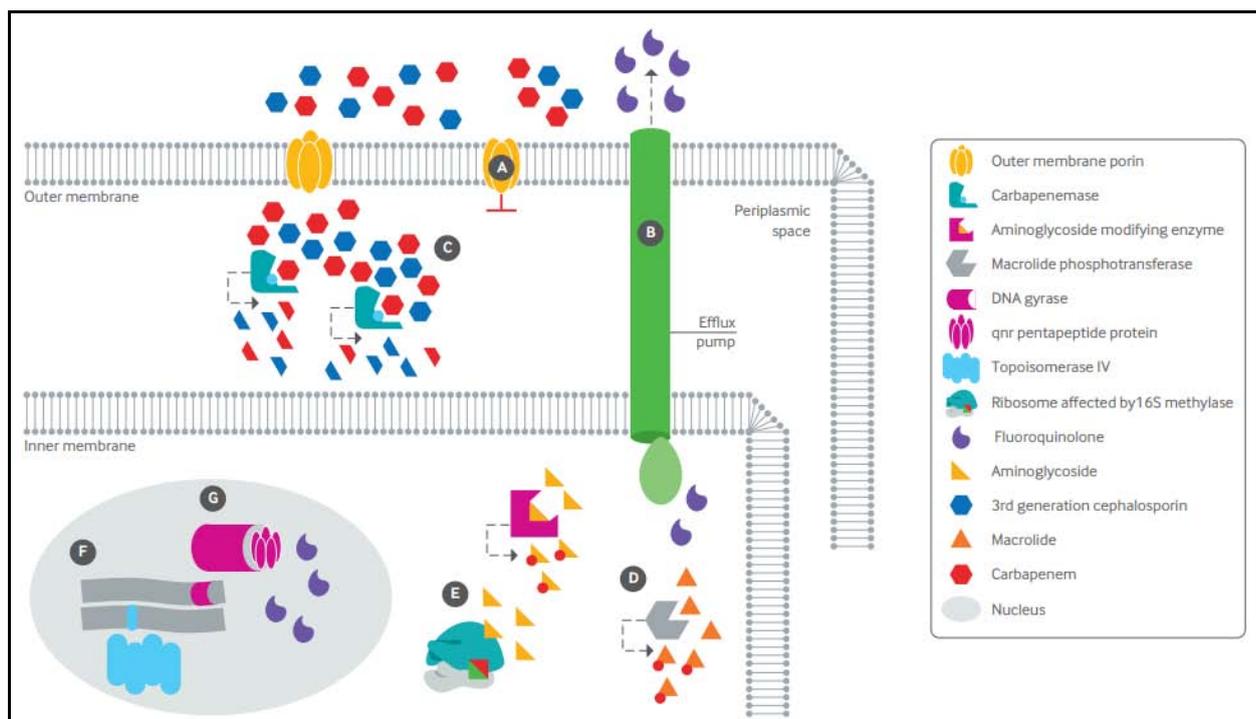
La modification de la structure de la cible contribue à la diminution de son affinité pour l'antibiotique. C'est un phénomène de résistance fréquent qui peut concerner entre autres la résistance aux  $\beta$ -lactamines (Par exemple : les PLP modifiées dans le cas du pneumocoque) et la résistance aux fluoroquinolones (Par exemple : les mutations des topoisomérases II et IV).

### *b.3. Modification par protection de la cible :*

Il s'agit d'une protection réversible de la cible. Ce type de mécanisme peut être illustré par la résistance de type Qnr aux quinolones. Ces protéines protègent les topoisomérases II et IV empêchent la fixation des quinolones.

## **c. Inactivation de l'antibiotique :**

C'est un mécanisme prépondérant dans la résistance bactérienne, notamment pour les souches bactériennes isolées en milieu hospitalier. L'inactivation de l'antibiotique est catalysée par des enzymes qui peuvent soit hydrolyser la molécule d'antibiotique (dans certains cas pour les  $\beta$ -lactamines) soit modifier sa structure en substituant de nouveaux groupements chimiques (dans certains cas pour les aminosides) [30]



**Figure 22 : Principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques chez les entérobactéries [26]**

### 3.3. La résistance des entérobactéries aux bêtalactamines

#### a. Définition des bêtalactamines

Les  $\beta$ -lactamines sont des antibiotiques très importants dans la pratique clinique courante [32], en raison du grand nombre et de la diversité des molécules disponibles, ainsi que de leurs indications thérapeutiques, en particulier dans le traitement des infections causées par des entérobactéries et dans la prophylaxie des infections bactériennes [33].

Cette classe d'antibiotiques porte le nom de " $\beta$ -lactamines" car tous les membres de cette classe possèdent une fonction lactame en position  $\beta$ , associée à des cycles et des chaînes latérales variables qui expliquent les propriétés pharmacocinétiques et le spectre d'activité des différents produits (figure 23) [32].

La famille des  $\beta$ -lactamines est composée d'un grand nombre de molécules, toutes caractérisées par la présence d'un cycle  $\beta$ -lactame essentiel à l'activité antibiotique, une faible toxicité,

associée à un mode d'action très complexe sur des protéines de la membrane cytoplasmique appelées protéines de liaison de la pénicilline (PLP) ou penicillin binding proteins [34].

Le noyau bêta-lactame est présent dans toutes les molécules de cette famille et est responsable de leur activité antibiotique. Les différences structurelles entre les différentes sous-classes de molécules sont à l'origine des différences de puissance et de spectre d'activité observées entre elles.

**b. Mode d'action des bêtalactamines :**

L'effet antibiotique des bêta-lactamines est dû à leur noyau bêta-lactame. Ce noyau a une forte attraction pour le site catalytique des protéines de liaison à la pénicilline (PLP), qui sont des enzymes cruciales pour la synthèse et la modification du peptidoglycane bactérien [35,36].

Les protéines de liaison à la pénicilline (PLP) sont des enzymes qui jouent un rôle dans la solidification du peptidoglycane en créant des liens entre les différentes molécules de peptidoglycane. Le peptidoglycane est l'élément principal de la paroi de toutes les bactéries, et une perturbation de sa synthèse entraîne la mort de la bactérie par choc osmotique. C'est pourquoi les bêta-lactamines ont une action bactéricide [36,37].

En raison de leur mécanisme d'action, les bêta-lactamines sont des antibiotiques dépendants du temps, et les protocoles de dosage utilisés lors de leur administration sont conçus pour maximiser la durée de l'exposition des bactéries pathogènes à l'antibiotique [38,39].

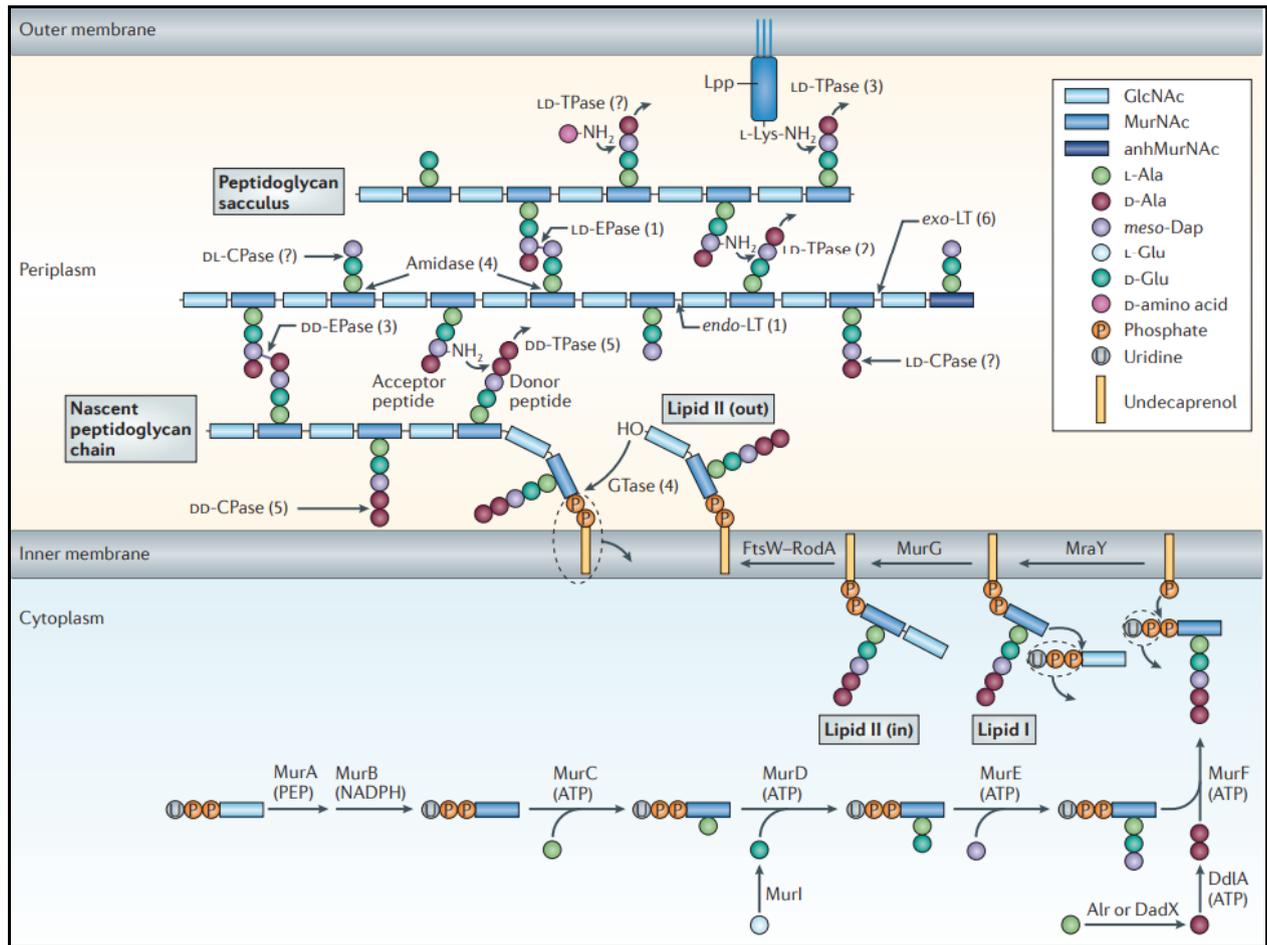
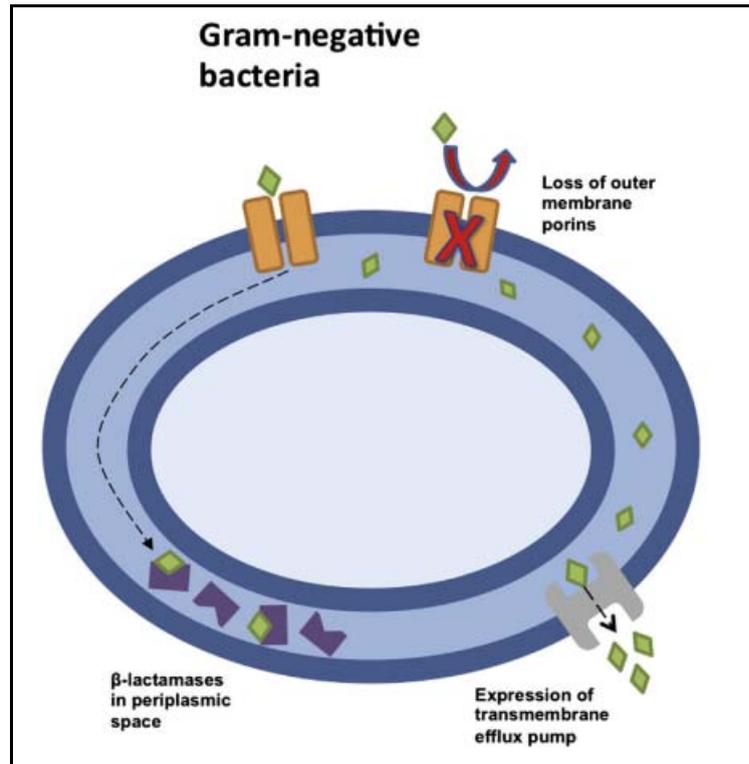


Figure 23 : Mode d'action des bêta-lactamines [37]

c. Mécanisme de résistance des entérobactéries aux bêta-lactamines

Il existe quatre principaux mécanismes de résistance aux  $\beta$ -Lactamines [40] :

- La diminution de la perméabilité membranaire [41]
- L'excrétion de l'antibiotique par des systèmes d'efflux [42]
- La modification des protéines de liaison à la pénicilline (PLP)
- L'inactivation de l'antibiotique par production de  $\beta$ -lactamases



**Figure 24 : Différents mécanismes de résistance des entérobactéries aux bêta-lactamines [42]**

La production de  $\beta$ -lactamases est le mécanisme majeur de résistance aux  $\beta$ -lactamines. Ces enzymes sont localisées au niveau de l'espace périplasmique chez les bactéries Gram négatif [43].

Elles catalysent de manière efficace et irréversible l'hydrolyse du pont amide de l'anneau  $\beta$ -lactame des pénicillines, des céphalosporines, des monobactames et des carbapénèmes pour donner un acylenzyme qui sera ensuite dégradé en acide inactif [44].

Depuis les années 1980, de nombreuses enzymes inactivant les  $\beta$ -lactamines, les  $\beta$ -lactamases, ont émergé [45]. Elles sont réparties en 4 classes selon la classification d'Ambler.

*c.1. La classification d'Ambller*

Elle repose sur la similarité des séquences entre les différents membres des  $\beta$ -lactamases. De plus, elle reflète les relations fondamentales de chaque  $\beta$ -lactamase et ne change pas à cause des mutations. Cette nomenclature se compose de quatre groupes qui sont les  $\beta$ -lactamases de classe A, B, C et D [45], une autre classification existe, la classification fonctionnelle de Bush, mais elle est peu utilisée dans le monde médical, en raison de sa complexité.

➤  **$\beta$ -lactamases de classe A**

D'origine chromosomique ou plasmidique, elles se caractérisent par leur capacité à hydrolyser l'amide cyclique lié à la molécule de  $\beta$ -lactame. Cette activité hydrolytique, assurée par une serine conservée (Ser-70) induit la formation d'acide pénicilloïque pour la pénicilline et d'acide céphalosporoïque pour les céphalosporines [46,47].

➤  **$\beta$ -lactamases de classe B**

Les  $\beta$ -lactamases de classe B sont des métallo- $\beta$ -lactamases qui utilisent les ions  $Zn^{2+}$  comme cofacteur permettant ainsi la décomposition de l'anneau  $\beta$ -lactame [49], ces enzymes ont émergé d'abord chez *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*, ensuite chez les entérobactéries. L'importance clinique des métallo- $\beta$ -lactamases est liée au fait qu'elles hydrolysent les carbapénèmes, composés qui échappent à l'activité des  $\beta$ -lactamases à serine active [50].

➤  **$\beta$ -lactamases de classe C**

Dans la classe C se trouvent les céphalosporinases AmpC qui sont codées par des gènes qui étaient primitivement situés sur le chromosome de nombreuses BGN telles que *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens* et *Enterobacter* spp. Chez ces bactéries, l'expression de l'AmpC est inductible. Les gènes codant pour ces enzymes sont aussi présents chez *E. coli*, ou ils ne sont pas inductibles. Ces enzymes sont résistantes à l'acide clavulanique [51].

➤ **β-lactamases de classe D**

Les β-lactamases de classe D se distinguent par leur capacité à hydrolyser l'oxacilline (OXA), la methicilline et sont faiblement inhibées par l'acide clavulanique. Elles sont retrouvées fréquemment chez *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter* spp et peu chez les entérobactéries [49]. De plus, certains membres de cette famille, dont OXA-10 et OXA-11 possèdent un large spectre d'activité assurant une forte résistance aux céphalosporines de troisième génération dont le cefotaxime, le cefoperazone et la ceftazidime [47,51].

*c.2. Phénotypes de résistance des entérobactéries aux bêtalactamines*

La résistance des entérobactéries aux bêtalactamines peut être naturelle ou acquise :

✓ **Phénotype sauvage ou résistance naturelle**

Les entérobactéries sont classées en 7 groupes en fonction de leur sensibilité naturelle aux β-lactamines [8,40]. La classification a évolué à partir de l'approche phénotypique de l'antibiogramme. Elle a permis de revoir les groupes pour inclure les nouvelles espèces et a été adaptée en fonction des caractéristiques génomiques des β-lactamases et des résistances identifiées [53].

**Tableau VI : Classification des entérobactéries et profil de résistance naturelle aux  $\beta$ -lactamines [52,53,54]**

Groupe	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4
<b>Principaux germes</b>	<i>E.coli</i> Proteus mirabilis Salmonella Shigella	Klebsiella Citrobacter koseri	Enterobacter Serratia Morganella Providencia Citrobacter freundii	Yersinia
<b>Mécanisme de résistance naturelle</b>	Absence de $\beta$ -lactamase	Pénicillinase de bas niveau	Céphalosporinase de bas niveau	Pénicillinase + céphalosporinase
<b>Phénotypes de résistance aux différentes classes de B-lactamines</b>				
<b>Aminopénicillines (amoxicilline)</b>	S	R	R	R
<b>Aminopénicillines + inhibiteur de <math>\beta</math>-lactamase (AMC)</b>	S	S	R	R
<b>Carboxypénicillines (ticarcilline)</b>	S	R	S	R
<b>Urédopénicillines (pipéracilline)</b>	S	I/R	S	I/R
<b>C1G (céfalotine)</b>	S/I	S	R	R
<b>C3G (céfotaxime)</b>	S	S	S	S
<b>Carbapénèmes (imipénème)</b>	S	S	S	S

✓ Résistance acquise ou phénotypes « résistants »

Les phénotypes de résistance acquise des entérobactéries pour les  $\beta$ -lactamines sont décrits dans le Tableau.

**Tableau VII : Phénotypes de résistance acquise des entérobactéries [52,53,54]**

	Pénicillinase de bas niveau	Pénicillinase de haut niveau	Pénicillinase résistante aux inhibiteurs	Céphalosporinase de bas niveau	Céphalosporinase de haut niveau	BLSE	Carbapénèmes
<b>Aminopénicillines (amoxicilline)</b>	R	R	R	R	R	R	R
<b>Aminopénicillines + inhibiteur de <math>\beta</math>-lactamase (AMC)</b>	S	I/R	R	R	R	I/R	R
<b>Carboxypénicillines (ticarcilline)</b>	R	R	R	S	R	R	R
<b>C1G (céfalotine)</b>	S	R	S	R	R	R	R
<b>C3G (céfotaxime)</b>	S	S	S	S	R	R	R
<b>Carbapénèmes (imipénème)</b>	S	S	S	S	S	S	R

#### **4. Place du laboratoire dans le dépistage des résistances bactériennes aux antibiotiques :**

Dans les infections bactériennes rencontrées en milieu communautaire, le biologiste sera sollicité par le praticien essentiellement pour assurer l'identification des bactéries en cause et déterminer si ces agents possèdent des résistances acquises aux antibiotiques habituellement utilisés en thérapeutique.

Un traitement présomptif mal adapté pourra ainsi être rapidement modifié au vu de l'antibiogramme. Une bonne connaissance des bactéries impliquées en pathologie, des antibiogrammes et des indications des antibiotiques est nécessaire pour permettre au biologiste d'exercer un dialogue constructif avec le médecin traitant et une activité de conseil favorisant le bon usage des antibiotiques.

Le choix de pratiquer un antibiogramme sur une bactérie isolée d'un prélèvement à visée microbiologique est essentiel, car il suppose que cette bactérie est jugée comme responsable de l'infection et ne résulte pas d'une simple contamination.

Le choix des antibiotiques rendus est également capital car il doit permettre d'orienter utilement le praticien. Une formation continue régulière, éventuellement pratiquée au sein de réseaux participant à la surveillance des résistances bactériennes aux antibiotiques, représente donc un atout majeur dans ce domaine [56].

## II. Discussion des résultats

### 1. Epidémiologie des entérobactéries

#### 1.1. Répartition des entérobactéries isolées selon le sexe des patients

Dans notre étude, le nombre d'entérobactéries isolées chez les hommes était légèrement supérieur à celui chez les femmes avec un sex-ratio de 1,13, ce qui rejoint les données de certaines études, notamment les études de SY et de SARR menées au Sénégal avec des ratio de 1,19 et 1,13 respectivement [57,59]. La série de GUPTA en Inde quant à elle a montré une nette prédominance masculine avec un sex-ratio H/F de 2,84 [58], tandis que d'autres études au niveau national et international ont objectivé une prédominance féminine avec des sex-ratio H/F variant de 0,51 à 0,8 [60-62], reflétant ainsi la disparité géographique de prescription d'antibiotiques selon le sexe.

Ceci-dit, aucune corrélation entre le sexe et l'isolement d'entérobactéries n'a pu être retenue. La légère tendance de prédominance des hommes de notre étude peut être expliquée par la patientèle principalement masculine de l'hôpital militaire.

**Tableau VIII : Comparaison du sex-ratio (H/F)**

Auteur de l'étude (année)	Notre Etude %	SY Sénégal 2021 [57]	Gupta Inde 2007 [58]	SARR Sénégal 2019 [59]	LAGHA Algérie 2015 [60]	BA UX-POMARES France 2015 [61]	AMEZIANE HMA Meknès 2016 [62]
Sex-ratio (H/F)	1,13	1,19	2,84	1,13	0,66	0,8	0,51

### 1.2. Répartition des entérobactéries isolées selon les espèces bactériennes

Dans notre étude, *Escherichia coli* était l'espèce la plus fréquemment isolée (60,9%), suivie de *Klebsiella pneumoniae* (20,6%), *Enterobacter cloacae* (6,8%) et *Proteus mirabilis* (2,7%), ce qui rejoint les données de la littérature partout dans le monde [23], notamment les séries de SY [57], d'EDDAIR [63], de AKEL [64] et de JANS [65] qui ont objectivé des taux d'*Escherichia coli* de 63,3% ; 59,1% ; 48,6% et 60,5% respectivement, constituant l'espèce bactérienne la plus fréquente.

S'en est suivi par ordre de fréquence *Klebsiella pneumoniae* pour toutes les séries, avec des taux de 23,1% ; 23,1% ; 31,3% et 12,8% dans le même ordre sus cité.

Concernant *Enterobacter cloacae*, les résultats de notre étude étaient similaires aux données des séries nationales et internationales, avec des taux de 7,4% au Sénégal en 2021, 7,8% à Rabat en 2021, 6,9% à Rabat en 2014 et 6% en Belgique en 2014, suivi par *Proteus Mirabilis* à des taux variant de 3,1% au Sénégal à 9% en Belgique.

**Tableau IX : Comparaison des taux de fréquence d'isolement des entérobactéries**

Auteur de l'étude (année)	Notre Etude %	SY Sénégal 2021 [57] %	EDDAIR CHU Rabat 2021 [63] %	AKEL CHU Rabat 2014 [64] %	Jans Belgique 2014 [65] %
<i>Escherichia coli</i>	60,9	63,3	59,1	48,6	60,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	20,6	23,1	23,1	31,3	12,8
<i>Enterobacter cloacae</i>	6,8	7,4	7,8	6,9	6,0
<i>Proteus mirabilis</i>	2,7	3,1	5,6	3,4	9,0

**1.3. Répartition des entérobactéries isolées selon les services d'isolement**

Dans notre série, les prélèvements réalisés à titre externe ont été à l'origine de la majorité des entérobactéries isolées (40,6%), suivis par les prélèvements provenant des services de médecine et des urgences (30,3%), des services de chirurgie (17,3%) et du service de réanimation (11,4%).

Nos résultats rejoignent partiellement ceux de l'étude de SARR menée au Sénégal, qui a objectivé un taux d'isolement d'entérobactéries principalement dans les prélèvements à titre externe s'élevant à 53%, suivis par les prélèvements provenant des services de médecine à 34,3% puis ceux provenant des services de chirurgie à 12,7% [59], ainsi que ceux de l'étude d'EDDAIR à Rabat avec des taux de 33,8% ; 45,9% ; 10,8% et 5,6% respectivement pour les prélèvements réalisés à titre externe, ceux issus de services médicaux, de services chirurgicaux et du service de réanimation [63].

Les données issues des autres études, notamment celles de LAGHA, de BENTABET et de FOULAL étaient différentes de celle de notre série, avec des taux d'isolement à partir des prélèvements réalisés à titre externes variant entre 0 et 8%, ceux provenant des services médicaux de 19 à 34,3%, ceux provenant des services chirurgicaux de 23 à 44% et finalement ceux issus des services de réanimation de 27 à 47,3% [60,66,67].

La disparité entre les résultats des différentes études peut s'expliquer par la composition hétérogène des hôpitaux concernés en termes de services et de protocoles de prise en charge préhospitalière et hospitalière.

**Tableau X : Comparaison de la répartition des entérobactéries selon les services hospitaliers**

Auteur de l'étude (année)	Notre Etude %	SARR Sénégal 2019 [59] %	LAGHA Algérie 2015 [60] %	BENTABET HIT Mar-rakech 2021 [66] %	Foulal CHU Ra-bat 2013 [67] %	EDDAIR CHU Ra-bat 2021 [63] %
Externes	40,6	53,0	0,0	8,0	6,0	33,8
Services médicaux	30,3	34,3	33,0	19,0	19,5	45,9
Services chirurgicaux	17,3	12,7	40,0	44,0	23,0	10,8
Réanimation	11,4	0,0	27,0	29,0	47,3	5,6

**1.4. Répartition des entérobactéries isolées selon la nature des prélèvements**

Dans notre étude, la majorité des entérobactéries isolées provenait d'ECBU (71,1%), suivie par les prélèvements de pus (17,3%) et les hémocultures (3,7%).

Nos résultats concordent avec la plupart des données de la littérature mais ont objectivé un taux supérieur d'ECBU, et moindre d'hémocultures. Les séries de GUPTA en Inde [58], SARR au Sénégal [59], LAGHA en Algérie [60], FOULAL à Rabat [67], EDDAIR à Rabat [63], JARLIER en France [68] et MAZEN au Qatar [69] ont toutes objectivé une nette dominance des ECBU à des taux de 50% ; 56,2% ; 40% ; 48% ; 61% ; 40% et 51% respectivement.

Les taux d'isolement d'entérobactéries à partir de prélèvements de pus sont venus en deuxième position dans les séries de GUPTA, SARR, LAGHA, EDDAIR et JARLIER avec des taux de 14% ; 22% ; 13% ; 15% et 13% respectivement, suivis par les hémocultures à des taux de 4,5% ; 7% ; 7% et 7% respectivement pour les mêmes études, hormis celle de GUPTA où il n'a pas été spécifié.

Les séries de FOULAL et de MAZEN ont quant à elles comptabilisé plus d'hémocultures que de prélèvements de pus, avec des taux d'hémocultures de 11% et 15,3% respectivement. Le

taux d'isolement d'entérobactéries à partir de prélèvements de pus s'est élevé à 9,0% seulement dans la série de FOULAL, tandis qu'il n'a pas été précisé dans la série de MAZEN.

Les entérobactéries, quel que soit leur profil de résistance, sont le plus fréquemment retrouvées dans les urines, ce qui explique les données de notre série et des différentes études.

**Tableau XI : comparaison de la répartition des entérobactéries selon la nature du prélèvement**

<b>Auteur de l'étude (année)</b>	<b>Notre Etude %</b>	<b>Gupta Inde 2007 [58] %</b>	<b>SARR Sénégal 2019 [59] %</b>	<b>LAGHA Algérie 2015 [60] %</b>	<b>EDDAIR CHU Rabat 2021 [63] %</b>	<b>Foulal CHU Rabat 2013 [67] %</b>	<b>Jarlier France 2012 [68] %</b>	<b>Mazen Qatar 2016 [69] %</b>
ECBU	71,1	50,0	56,2	40,0	61,0	48,0	40,0	51,0
Pus	17,3	14,0	22,0	13,0	15,0	9,0	13,0	-
Hémocultures	3,7	-	4,5	7,0	7,0	11,0	7,0	15,3

### **1.5. Répartition des EBLSE isolées selon les espèces bactériennes**

Dans notre étude, parmi les 614 EBLSE isolées, *Escherichia coli* était l'espèce prédominante avec un taux de 55,37%, suivie par *Klebsiella pneumoniae* à 28,34% puis *Enterobacter cloacae* dont le taux était de 6,84%.

Nos résultats rejoignent la plupart des données d'autres études nationales et internationales qui ont toutes objectivé une nette prédominance d'isolement d'*Escherichia coli* avec des pourcentages de 47% ; 66,2% ; 60,5% et 65% respectivement pour les séries de SARR, BAUX-POMARES, GUILLET et AJDAKAR, suivie par *Klebsiella pneumoniae* à des taux de 20,7% ; 19,1% ; 21,9% et 18% respectivement puis *Enterobacter cloacae* à 18,9% ; 12,5% ; 10,5% et 5% respectivement pour les mêmes séries [59,61,70,71].

**Tableau XII : Comparaison des taux de fréquence d'isolement des EBLSE**

Bactéries	Notre étude %	SARR Sénégal 2019 [59] %	BAUX-POMARES France 2015 [61] %	GUILLET France 2010 [70] %	AJDAKAR HMA Marra-kech 2015 [71] %
Escherichia coli	55,4	47,0	66,2	60,5	65,0
Klebsiella pneumoniae	28,3	20,7	19,1	21,9	18,0
Enterobacter cloacae	6,8	18,9	12,5	10,5	5,0

**1.6. Répartition globale des EPC isolées selon les espèces bactériennes**

Dans notre étude, Klebsiella pneumoniae était l'espèce la plus représentée parmi les EPC avec un taux de 40,87%, suivie par Escherichia coli et Enterobacter cloacae dont les taux se sont élevés à 17,39% et 15,65% respectivement.

Nos résultats s'accordent avec ceux des séries de TIDRARINE [72], de JANS [65], de LAURENT [73], de NANCY [74] et de DORTET [75] quant à la prédominance de Klebsiella pneumoniae concernant les EPC, avec néanmoins des disparités de pourcentage, qui étaient de 37% ; 65,7% ; 33,2% ; 87% et 65% respectivement pour les études sus citées.

Le pourcentage d'Escherichia coli parmi les EPC était similaire à celui objectivé dans notre étude dans les séries de SARR [59], TIDRARINE et DORTET, avec des taux de 16,7% ; 13% et 15% respectivement, tandis qu'il était de 8,8% et 30,7% dans les séries de JANS et de LAURENT.

Le taux d'isolement d'Enterobacter Cloacae parmi les EPC a oscillé quant à lui entre des taux allant de 8,8% à 50% selon les études, différant ainsi des résultats de notre série.

**Tableau XIII : comparaison de la répartition des EPC selon la nature du prélèvement**

Auteur de l'étude (année)	Notre Etude %	SARR Sénégal 2019 [59] %	Tidrarine HIT Mar-rakech 2019 [72] %	Jans Belgique 2014 [65] %	Laurent France 2018 [73] %	Nancy Paraguay 2013 [74] %	Dortet Suisse 2014 [75] %
Klebsiella pneumoniae	40,87	16,7	37,0	65,7	33,2	87,0	65,0
Escherichia coli	17,39	16,7	13,0	8,8	30,7	-	15,0
Enterobacter cloacae	15,65	50,0	29,0	8,8	10,0	11,0	-

## **2. Profil d'antibiorésistance actuelle des entérobactéries**

### **2.1. Profil d'antibiorésistance actuelle globale des entérobactéries à l'HMA**

Dans le cadre de notre étude, la résistance des entérobactéries isolées aux beta-lactamines était globalement élevée, avec des résistances à l'Amoxicilline, à la Ticarcilline et à l'association Amoxicilline-Acide clavulanique (AMC) de 78,61% ; 78,29% et 61,03% respectivement, ce qui rejoint les données de la littérature, notamment des séries réalisées à Rabat en 2021 [63], au Togo en 2020 [76], au Cameroun en 2015 [77] et en Iran en 2013 [78] qui ont objectivé des taux de résistance à l'Amoxicilline de 76%, 93,2%, 93,1% et 99,8% respectivement, ainsi qu'un taux de résistance à la Ticarcilline de 88,3% pour la série d'EBONGUE [77] , et des résistances a l'Amoxicilline-Acide clavulanique variant de 45% à 75,2%.

Concernant la résistance aux sulfamides, celle à l'association Triméthoprime-Sulfaméthoxazole dans notre étude était de 40,6%, rejoignant celle objectivée dans l'étude d'EDDAIR à Rabat en 2021 [63] qui était de 38%. Les données des études réalisées au Cameroun en 2015 et en Iran en 2013 ont montré toutefois des taux plus élevés de 80,7% et 78,3% respectivement.

## Antibiorésistance actuelle des entérobactéries isolées à l'Hopital Militaire Avicenne

La résistance à la Ciprofloxacine était de 39,4% dans notre étude, rejoignant les séries d'EDDAIR, d'EBONGUE et de HASHEMI avec des taux de 36%, 40,9% et 30,1% respectivement. Celle objectivée dans la série de SALAH était plus élevée et a atteint les 59,9%.

Le taux de résistance aux aminosides dans notre étude a rejoint celui de la série d'EDDAIR, avec un taux de 16,4% pour notre série contre 16% à Rabat, tandis que les séries togolaises, camerounaises et iraniennes ont fait part de taux doublement plus élevés de 33,4%, 45% et 33,4% respectivement.

Notre étude a noté un taux de résistance de 9,08% à la Fosfomycine, ne différant pas énormément de celui des études sus-citées qui a varié entre 4,8 et 13,4%.

Un taux de résistance de 6,75% à l'Imipénem est ressorti de notre étude, contre 12% à Rabat, 1,5% et 1,3% au Togo et au Cameroun respectivement, et un taux alarmant de 29,6% en Iran en 2013.

La résistance à l'Amikacine dans notre étude a atteint les 4,7%, dépassant les 3% de la série nationale de Rabat, et les 1,3% de celle du Togo, mais elle était négligeable comparée aux taux enregistrés au Cameroun (12,9%) et en Iran (35,3%).

**Tableau XIV : comparaison des taux de résistance des entérobactéries**

Auteur de l'étude (année)	Notre Etude %	EDDAIR CHU Rabat 2021 [63] %	SALAH Togo 2020 [76] %	EBONGUE Cameroun 2015 [77] %	HASHEMI Iran 2013 [78] %
Amoxicilline	78,6	76,0	93,2	93,1	99,8
Ticarcilline	78,3	-	-	88,3	-
AMC	61,0	45,0	65,0	75,2	-
Triméthoprim-Sulfaméthoxazole	40,6	38,0	-	80,7	78,3
Ciprofloxacine	39,4	36,0	59,9	40,9	30,1
Gentamicine	16,4	16,0	33,4	45,0	33,4
Fosfomycine	9,1	5,0	4,8	13,4	-
Imipénem	6,8	12,0	1,5	1,3	29,6
Amikacine	4,7	3,0	1,3	12,9	35,3

### 2.2. Profil d'antibiorésistance actuelle globale des EBLSE isolées à l'HMA

Les entérobactéries productrices de BLSE isolées dans notre étude ont affiché des taux de résistance élevés aux beta-lactamines, qui étaient de 100% à la Pipéracilline et à la Céfalotine (C1G) ; 99,84% à l'Amoxicilline ; 99,82% à la Ticarcilline ; 70,78% à l'association Amoxicilline-Acide Clavulanique (AMC) ; 33,96% à la Céftazidime (C3G) ; 19,51% au Céfépime (C4G) et 18,93% à la Céfoxitine. Nos résultats ont rejoint par endroit ceux de la littérature, notamment la série d'EDDAIR [63] qui a objectivé des taux de résistance à la Céfalotine, à l'Amoxicilline, à l'Amoxicilline-acide clavulanique, à la Céftazidime, au Céfépime et à la Céfoxitine de 100%, 100%, 88%, 100%, 92% et 27% respectivement, la série indienne de Gupta [58] et la série Qatari de Mazen [69] avec des résistances à l'Amoxicilline-acide clavulanique, à la Céftazidime et au Céfépime de 69%, 88% et 62% respectivement pour la première, et de 99,1%, 99,1% et 93,6% pour la deuxième.

La résistance aux carboxypénicillines associées à un inhibiteur de bêta-lactamase, notamment l'association Pipéracilline-Tazobactam était de 19,54% dans notre étude, rejoignant les données de la série de MAZEN (22%), tandis que celle d'EDDAIR a affiché un taux plus élevé de 55%. Dans la série de GUPTA toutes les souches isolées y étaient sensibles.

Toutes les souches d'EBLSE isolées dans notre étude étaient sensibles à l'Imipénem, ce qui rejoint les résultats de la série de Gupta. Celle d'EDDAIR a toutefois relevé un taux de résistance élevé de 16%.

**Tableau XV : comparaison des taux de résistance des EBLSE**

Auteur de l'étude (année)	Notre Etude %	EDDAIR CHU Rabat 2021 [63] %	Gupta Inde 2007 [58] %	Mazen Qatar 2016 [69] %
C1G	100,0	100,0	-	-
Amoxicilline	99,8	100,0	-	-
AMC	70,8	88,0	69,0	99,1
C3G	34,0	100,0	88,0	99,1
Pipéracilline-Tazobactam	19,5	55,0	0,0	22,0
C4G	19,5	92,0	62,0	93,6
Céfoxitine	19,0	27,0	-	-
Imipénem	0,0	16,0	0,0	-

**2.3. Profil d'antibiorésistance actuelle des souches d'Escherichia coli BLSE isolées à l'HMA**

Les souches d'Escherichia coli productrices de BLSE ont affiché une résistance de 100% à la Pipéracilline et à la Céfaloxyline (C1G) ; 99,71% à l'Amoxicilline ; 99,67% à la Ticarcilline ; 81,6% à l'association Amoxicilline-Acide Clavulanique (AMC) ; 80% au Céfuroxime (C2G) ; 79,07% à l'association Ticarcilline-Acide Clavulanique ; 25% à la Céfotaxime (C3G) ; 16,9% à l'association Pipéracilline-Tazobactam et 14,22% au Céfépime (C4G). Toutes les souches étaient sensibles à la Céfoxitine et à l'Imipénem.

Nos données rejoignent dans la plupart des cas celles de la littérature, notamment les études de SY [57], de BAUX-POMARES [61], de BENAÏSSA [79] et de KAMGA [80], qui ont toutes affiché des taux de résistance élevés aux beta-lactamines, variant de 82,7 à 100% pour les Aminopénicillines, 76% à 90,3% pour les Carboxypénicillines, 56 à 98% pour les C1G, 69,9 à 99% pour les C2G, 79 à 84,5% pour l'Amoxicilline-acide clavulanique (sauf pour l'étude de SY qui a affiché un taux plus bas de 35,3%) , 76% pour la Ticarcilline-acide clavulanique dans la série de KAMGA, et un taux plus élevé de résistance aux C4G dans la série de SY (26,8%).

La résistance à la Céfoxitine était nulle dans notre étude, contre dans des taux assez bas allant de 7,6 à 12% dans les autres séries.

## Antibiorésistance actuelle des entérobactéries isolées à l'Hopital Militaire Avicenne

Le taux de résistance aux C3G dans notre série a rejoint celui de SY (27,3%), tandis que celle de BAUX-POMARES était plus élevé (78%).

Pour la Pipéracilline-Tazobactam, notre taux de résistance était proche de celui de BAUX-POMARES (11%), et moins élevé que celui de BENAÏSSA 47%.

La résistance à l'Impipénem a quant à elle varié de 0 à 2% dans les autres études, ce qui concorde avec les données de notre étude.

**Tableau XVI : comparaison des taux de résistance d'Escherichia coli BLSE**

Auteur de l'étude (année)	Notre Etude %	SY Sénégal 2021 [57] %	BAUX-POMARES France 2015 [61] %	BENAÏSSA CHU Rabat 2021 [79] %	KAMGA Cameroun 2014 [80] %
Pipéracilline	100,0	77,6	-	-	76,0
C1G	100,0	56,0	-	98,0	60,0
Amoxicilline	99,7	82,7	-	100,0	93,2
Ticarcilline	99,7	82,3	-	-	90,3
AMC	81,6	35,3	79,0	82,0	84,5
C2G	80,0	-	98,0	99,0	69,9
Ticarcilline-Acide Clavulanique	79,1	-	-	-	76,0
C3G	25,0	27,3	78,0	-	-
Pipéracilline-Tazobactam	16,9	-	11,0	47,0	-
C4G	14,2	26,8	-	-	-
Céfoxitine	0,0	7,6	12,0	11,0	-
Impipénem	0,0	0,2	0,0	2,0	-

### **2.4. Profil d'antibiorésistance actuelle des souches de Klebsiella pneumoniae BLSE isolées à l'HMA**

Les souches de Klebsiella Pneumoniae productrices de BLSE isolées dans notre série ont affiché une résistance de 100% à la Pipéracilline, à la Céfalotine (C1G), à l'Amoxicilline et à la Ticarcilline, ce qui rejoint les données des séries de HASHEMI [78], avec des taux de résistances à la Céfalotine et à l'Amoxicilline de 92,6% et 100% respectivement, et de TOUDJI [81] avec des

taux de résistance à la Pipéracilline, à la Céfalotine, à l'Amoxicilline et à la Ticarcilline de 100%, 98,77% , 100% et 100% respectivement. La série de SY [57] a objectivé des taux moindres de résistance à la Pipéracilline et à la Céfalotine, qui étaient de 81% et 53,9% respectivement.

Notre étude a relevé des taux de résistance de 57,14% au Céfuroxime (C2G) ; 43,22% à l'association Amoxicilline–Acide Clavulanique (AMC) ; 40,00% à la Céftazidime (C3G) ; 24,29% au Céfépime (C4G), ce qui rejoint les données de la série sénégalaise de 2021 [57], avec des taux de résistance s'élevant à 45,1% aux C2G, 40% à l'AMC, 45,4% aux C3G et 44,7% aux C4G.

Les données des autres séries montrent des taux de résistances plus élevés. Celle de BAUX–POMARES [61] a objectivé des taux de résistance de 96%, 93% et 91% respectivement aux C2G, à l'AMC et aux C3G, la série de HASHEMI des taux de 74,1% et 44,4% respectivement aux C2G et aux C3G, celle de TOUDJI des taux de 100% à l'AMC et aux C3G.

Les taux de résistance à l'association Pipéracilline–Tazobactam (20,69%) relevés dans notre étude étaient plus faibles que ceux de la série de BAUX–POMARES (50%).

Toutes les souches de *Klebsiella pneumoniae* BLSE étaient sensibles à la Céfoxitine et à l'Imipénem dans notre étude, tandis que les taux de résistance dans la littérature ont varié de 9,2% à 27% pour la Céfoxitine et de 0% à 35,2% pour l'Imipénem.

**Tableau XVII : comparaison des taux de résistance de Klebsiella pneumoniae BLSE**

Auteur de l'étude (année)	Notre Etude %	SY Sénégal 2021 [57] %	BAUX-POMARES France 2015 [61] %	HASHEMI Iran 2013 [78] %	TOUDJI To-go 2017 [81]
Pipéracilline	100,0	81,0	-	-	100,0
C1G	100,0	53,9	-	92,6	98,77
Amoxicilline	100,0	-	-	100,0	100,0
Ticarcilline	100,0	-	-	-	100,0
C2G	57,1	45,1	96,0	74,1	-
AMC	43,2	40,0	93,0	-	100,0
C3G	40,0	45,4	91,0	44,4	100,0
C4G	24,3	44,7	-	-	-
Pipéracilline-Tazobactam	20,7	-	50,0	-	-
Céfoxitine	0,0	9,2	27,0	-	-
Imipénem	0,0	1,4	0,0	35,2	3,7

**2.5. Profil d'antibiorésistance actuelle des souches d'Enterobacter cloacae BLSE isolées l'HMA**

Les souches d'Enterobacter cloacae productrices de BLSE isolées dans notre étude ont affiché une résistance de 100% à la Pipéracilline, à la Céfalotine (C1G), à l'Amoxicilline, à la Ticarcilline, à la Céfoxitine, au Céfuroxime (C2G) et à l'association Amoxicilline-Acide Clavulanique (AMC), ce qui rejoint les données des séries de BAUX-POMARES [61], de HASHEMI [78] et de TOUDJI [81] qui ont toutes objectivé les mêmes niveaux de résistance totale pour ces molécules. La série de SY a quant à elle relevé des niveaux plus faibles de résistance (58,5% à la Pipéracilline, 61,7% à la Ticarcilline et 44,7% aux C2G).

Notre étude a fait état de taux de résistance s'élevant à 50,00% à la Céfotaxime (C3G) ; 36,11% au Céfépime (C4G) et 27,45% à l'association Pipéracilline-Tazobactam, ce qui rejoint les données de SY (45,7% aux C3G et 41,5% aux C4G), et de HASHEMI (31,2% aux C3G). La résistance à la Pipéracilline-Tazobactam était cependant plus élevée dans la série de BAUX-POMARES (67%), celle aux C3G était totale dans la série de TOUDJI (100%).

Toutes les souches d'Enterobacter cloacae BLSE isolées dans le cadre de notre étude étaient sensibles à l'Impipénem, ce qui rejoint les résultats de TOUDJI. La série de SY a objectivé un faible taux de résistance (3,4%), celui de l'étude de BAUX-POMARES était encore plus élevé (11%) tandis que HASHEMI a décrit un taux de résistance alarmant (56,2%).

**Tableau XVIII : comparaison des taux de résistance d'Enterobacter cloacae BLSE**

Auteur de l'étude (année)	Notre Etude %	SY Sénégal 2021 [57] %	BAUX-POMARES France 2015 [61] %	HASHEMI Iran 2013 [78] %	TOUDJI To-go 2017 [81]
Pipéracilline	100,0	58,5	-	-	100,0
C1G	100,0	-	-	100,0	100,0
Amoxicilline	100,0	-	-	100,0	100,0
Ticarcilline	100,0	61,7	-	-	100,0
Céfoxitine	100,0	-	100,0	-	-
C2G	100,0	44,7	100,0	100,0	-
AMC	100,0	-	100,0	-	100,0
C3G	50,0	45,7	-	31,2	100,0
C4G	36,1	41,5	-	-	-
Pipéracilline-Tazobactam	27,5	-	67,0	-	-
Impipénem	0,0	3,4	11,0	56,2	0,0

**2.6. Profil d'antibiorésistance actuelle des EPC isolées à l'HMA**

Les EPC isolées durant notre étude ont affiché des taux de résistance globalement élevés, notamment 98,78% à la Pipéracilline ; 94,74% à l'Amoxicilline ; 89,11% à la Ticarcilline ; 88,5% à l'association Amoxicilline-Acide Clavulanique (AMC) ; 73,02% à la Céftazidime (C3G), ce qui rejoint les données de la littérature, notamment les séries de AKEL [64], de TIDRARINE [72], de BEN HELAL [82] et de BENZAARATE [83], qui ont relevé des taux de résistance aux bêta-lactamines allant de 79% à 100%.

Notre série a objectivé 57,47% de résistance à l'Ertapénem, contrairement aux autres séries dont les taux de résistance se sont tous élevés à 100% pour la même molécule. Les 53,6% de

résistance à l'Imipénem décrits dans notre étude étaient en phase avec les données des études réalisées au niveau national et régional dont les taux se sont élevés à 76,4%, 54%, 52% et 41% respectivement pour les séries de AKEL, de TIDRARINE, de BEN HELAL et de BENZAARATE. La résistance au Metropénem a concerné la moitié des souches d'EPC isolées dans notre étude (50%), contre seulement le tier dans la série de BENZAARATE (33%).

Le taux de résistance des EPC à l'Amikacine s'est élevé à 10%, ce qui rejoint les données de AKEL (10,9%). Il était 3 fois plus élevé dans la série de TIDRARINE (32%) et 5 fois plus important dans celle de BEN HELAL (51%).

**Tableau XIX : comparaison des taux de résistance des EPC**

Auteur de l'étude (année)	Notre Etude %	AKEL CHU Rabat 2014 [64] %	Tidrarine HIT Marra-kech 2019 [72] %	BEN HELAL Tunisie 2016 [82] %	BENZAARATE El Jadida 2021 [83] %
Pipéracilline	98,8	100,0	100,0	-	-
Amoxicilline	94,8	-	-	-	91,0
Ticarcilline	89,1	100,0	100,0	-	79,0
AMC	88,5	100,0	100,0	-	89,0
C3G	73,0	95,85	98,0	100,0	100,0
Ertapénem	57,5	100,0	100,0	100,0	100,0
Imipénem	53,6	76,4	54,0	52,0	41,0
Metropénem	50,0	-	-	-	33,0
Amikacine	10,0	10,9	32,0	51,0	-

### III. RECOMMANDATIONS[56,66] :

Il est essentiel de lutter contre la propagation des entérobactéries multirésistantes. L'émergence de mécanismes de résistance aux antibiotiques dans ces bactéries expose les patients à un risque d'impasse thérapeutique. Trois principaux facteurs peuvent être pris en compte[72] :

- Contrôler la transmission des entérobactéries multirésistantes en améliorant le respect des précautions standard et leur observation.
- Mettre en œuvre des mesures spécifiques telles que le dépistage et l'isolement, nécessaires pour prévenir la propagation des entérobactéries multirésistantes.
- Une gestion appropriée des antibiotiques afin de réduire leur utilisation inappropriée, telle que la prescription probabiliste.

#### 1. Prévention de la transmission croisée

- l'hygiène des mains : Le lavage des mains avec des produits hydroalcooliques (PHA) est essentiel et doit être pratiqué systématiquement par toutes les catégories professionnelles, ainsi que par les patients et les visiteurs, lors des entrées et sorties des chambres des patients et des actes simples de la vie quotidienne tels que manger et aller aux toilettes.
- Le port des gants : Les gants sont utilisés par les professionnels de santé pour limiter l'exposition aux liquides biologiques et aux muqueuses, améliorant ainsi l'efficacité des mesures d'hygiène, et ils doivent être retirés immédiatement après le soin en accompagnant chaque retrait d'un geste de nettoyage des mains.
- Le port de tenues protectrices : La protection de la tenue professionnelle, comprenant le port d'une blouse, de sur-chaussures et de masques lors des interventions auprès des patients infectés, est obligatoire, et ces équipements ne doivent pas être retirés de la zone isolée et doivent être correctement éliminés dans des containers après utilisation.

- L'hygiène des surfaces : Une stratégie de gestion des excréta doit être mise en place pour contrôler le réservoir potentiel de bactéries commensales résistantes aux antibiotiques présentes dans le tube digestif, et cela implique des mesures telles qu'un bio-nettoyage efficace, une désinfection et une stérilisation du matériel autour des patients afin de limiter les risques de contamination des mains des soignants lors des contacts avec l'environnement et la transmission croisée des BMR.
- La hiérarchisation des soins : La séquence de soins médicaux et paramédicaux doit suivre une progression allant des patients non porteurs de BMR aux patients porteurs, en commençant par les soins non contaminants avant les soins contaminants, nécessitant l'utilisation de gants, et en se terminant par un lavage antiseptique des mains immédiatement après le retrait des gants.
- Isolement géographique : Le plan de gestion des BMR implique l'hospitalisation en chambre individuelle des patients fortement disséminateurs, avec la présence exclusive du matériel nécessaire aux soins du patient dans cette chambre et une réduction maximale des entrées et des sorties.
- signalisation pour tous les intervenants au sein du service : La signalisation de la présence de BMR doit être facilement identifiable par tout le personnel du service, utilisant un logo connu en interne mais non explicite pour le patient ou sa famille, recommandé sur la porte de la chambre et le dossier médical, avec une mention claire du portage de BMR dans les comptes rendus d'hospitalisation et lors des transferts vers d'autres services. Un contact téléphonique préalable au transfert permet de prévenir le service d'accueil pour mieux organiser les mesures d'isolement avant l'arrivée du patient.
- Soins personnalisés et regroupés par opposition aux soins en série.
- Petit matériel dédié dans la chambre : Il est vivement conseillé de favoriser l'utilisation de matériel réutilisable individuel dans la chambre d'un patient qui nécessite des précautions complémentaires de type contact.

- Gestion des visites et des circulations : Il est fortement recommandé que les visiteurs d'un patient sous précautions complémentaires de type contact effectuent un geste d'hygiène des mains (friction hydro-alcoolique) comme pour tous les patients.

### **2. Les règles de bon usage des antibiotiques**

Selon les recommandations de 2014 émises par un groupe de travail comprenant la SPILF (Société de pathologie infectieuse de langue française), le CCLIN (Centre de coordination de lutte contre les infections nosocomiales) et l'ONERBA (Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques), les facteurs de risque d'infection à BMR sont les suivants[66] :

- un traitement par C3G ou fluoroquinolones de moins de 3 mois,
- le portage d'une EBLSE ou d'une souche de *Pseudomonas aeruginosa* résistante à la ceftazidime dans un prélèvement de moins de 3 mois,
- une hospitalisation à l'étranger de moins de 12 mois,
- la résidence dans un établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) médicalisé ou de soins longue durée avec une sonde à demeure et/ou une gastrostomie,
- l'échec d'une antibiothérapie à large spectre par C3G ou fluoroquinolones,
- et la récurrence précoce (moins de 15 jours) d'une infection traitée avec la pipéracilline-tazobactam pendant au moins 3 jours.

### **3. Rôle du laboratoire de microbiologie**

Le laboratoire de bactériologie joue un rôle essentiel dans le contrôle de la transmission des BMR en détectant rapidement ces bactéries. Tout laboratoire de bactériologie médicale dans un établissement hospitalier doit avoir en permanence un milieu sélectif pour détecter les entérobactéries résistantes aux céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération (C3G). En cas de diminution de la sensibilité aux carbapénèmes, une recherche génétique (PCR) doit être effectuée, soit par le laboratoire

lui-même s'il dispose d'un plateau technique approprié pour la biologie moléculaire, soit en envoyant l'échantillon à un laboratoire compétent dans ce domaine. La suspicion ou la confirmation d'une BMR chez un patient hospitalisé doit être immédiatement signalée au service hébergeant le patient afin de mettre en place les mesures de contrôle et de dépistage nécessaires. Les principaux objectifs de la surveillance depuis le laboratoire sont la surveillance des bactéries endémiques multirésistantes aux antibiotiques et le suivi de l'écologie bactérienne et de l'évolution de la résistance aux antibiotiques.



# CONCLUSION



La présente étude, menée au laboratoire de microbiologie de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech sur une période de 2 ans entre le 1er mai 2020 et le 30 avril 2022, a permis d'établir le profil épidémiologique et le profil d'antibiorésistance des entérobactéries isolées à partir de l'ensemble des prélèvements.

Nos résultats, conformément aux données de la littérature, ont prouvé que les entérobactéries prennent une place de plus en plus importante parmi les bactéries multi-résistantes du fait de leur co-résistance en constante élévation aux bêta-lactamines, aux carbapénèmes et aux autres classes d'antibiotiques.

Cette situation alarmante inquiète les spécialistes au vu des risques qu'elle peut engendrer, notamment l'impasse thérapeutique, l'augmentation de la morbi-mortalité et de l'impact économique ainsi que la dissémination des résistances entre les différents services hospitaliers.

Devant ces paramètres, il devient impératif d'instaurer des mesures drastiques afin de limiter la propagation de souches multi-résistantes et de réduire leur impact, en procédant à :

- ✓ Un dépistage systématique et précoce des infections à entérobactéries et à l'établissement de leur profil de résistance,
- ✓ Un contrôle des réservoirs et des voies de transmission par isolement géographique et technique des patients concernés par les infections à entérobactéries multirésistantes,
- ✓ Une prescription rationnelle des antibiotiques afin de réduire la pression de sélection engendrée par l'instauration d'antibiothérapies à large spectre,
- ✓ Une sensibilisation des équipes médicales et paramédicales aux règles et mesures d'hygiène (lavage des mains, stérilisation et désinfection du matériel réutilisable, recours au matériel à usage unique...),
- ✓ Une approche multidisciplinaire et une collaboration des différents services et acteurs du secteur afin de réduire au maximum le risque de transmission croisée des résistances.



## RESUMES



## **Résumé :**

Les Entérobactéries sont des bactéries présentes dans le système digestif et responsables de maladies. Elles peuvent être résistantes aux antibiotiques. L'OMS a identifié les Entérobactéries résistantes aux Céphalosporines de 3e génération et aux Carbapénèmes comme des pathogènes prioritaires résistants aux antibiotiques. Cette étude vise à évaluer le profil épidémiologique et de résistance des Entérobactéries isolées au laboratoire de l'hôpital Avicenne de Marrakech sur une période de 2 ans. L'objectif est de mettre à jour les recommandations sur l'utilisation des antibiotiques. La résistance aux antibiotiques est un problème majeur de santé publique.

Cette étude rétrospective descriptive a été menée au laboratoire de microbiologie de l'Hôpital militaire Avicenne de Marrakech sur une période de 2 ans, du 1er mai 2020 au 30 avril 2022. Les prélèvements proviennent de différents services de l'hôpital, tels que les services chirurgicaux, médicaux, d'urgence et de réanimation, ainsi que des prélèvements externes. Les souches bactériennes ont été isolées à partir de divers types de prélèvements, tels que des cathéters, des urines, des échantillons vaginaux, des pus, des hémocultures, etc. Différentes techniques d'identification bactérienne ont été utilisées, notamment l'antibiogramme automatisé en milieu liquide et l'antibiogramme standard selon la méthode de diffusion en milieu gélosé Mueller Hinton. La résistance aux antibiotiques a été étudiée, notamment la production de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) et la résistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries. Les données ont été analysées à l'aide des logiciels SPSS et Excel.

Cet article présente une étude épidémiologique sur les entérobactéries à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech sur une période de deux ans, du 1er mai 2020 au 30 avril 2022. Un total de 1 626 isolats positifs a été identifié parmi tous les prélèvements effectués. Parmi ces isolats, 1 163 (71,5%) étaient des entérobactéries. Les entérobactéries étaient plus fréquentes chez les hommes que chez les femmes, avec un ratio de 1,13:1. L'espèce la plus courante était *Escherichia coli*, suivie de *Klebsiella pneumoniae* et *Enterobacter cloacae*. Les entérobactéries étaient principalement isolées à partir d'examen cyto-bactériologiques des urines (ECBU), de pus et d'hémocultures. Les services d'isolement les plus fréquents étaient les prélèvements externes, les

services de médecine, de chirurgie, de réanimation et les urgences. Parmi les entérobactéries isolées, 614 (52,8%) étaient des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE), principalement *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*. De plus, 115 (9,9%) étaient des entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC), principalement *Klebsiella pneumoniae*. Cette étude fournit des informations sur la répartition des entérobactéries dans cet hôpital militaire, y compris les espèces les plus courantes et leur association avec les différents services et types de prélèvements.

Cette étude examine la répartition des entérobactéries dans différents contextes et compare les résultats aux données de la littérature. Les résultats montrent que le nombre d'entérobactéries isolées chez les hommes est légèrement supérieur à celui chez les femmes, ce qui est cohérent avec les études précédentes. *Escherichia coli* est l'espèce la plus fréquemment isolée, ce qui est conforme aux données de la littérature. On observe également une prévalence élevée de *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* et *Proteus mirabilis*, qui sont également en accord avec les études antérieures. Les prélèvements externes représentent la majorité des entérobactéries isolées, tandis que les services de médecine et les urgences, les services de chirurgie et le service de réanimation fournissent également un nombre important d'échantillons positifs, confirmant les tendances observées dans la littérature. Les ECBU sont les prélèvements les plus fréquents, suivis des prélèvements de pus et des hémocultures, ce qui est cohérent avec les pratiques courantes. En ce qui concerne les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE), *Escherichia coli* est l'espèce prédominante, suivi de près par *Klebsiella pneumoniae* et *Enterobacter cloacae*, ce qui est en accord avec les données rapportées dans la littérature. Parmi les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC), *Klebsiella pneumoniae* est l'espèce la plus représentée, suivie d'*Escherichia coli* et *Enterobacter cloacae*, ce qui est également cohérent avec les études précédentes.

Cette étude menée sur une période de deux ans a établi le profil épidémiologique et de résistance aux antibiotiques des entérobactéries isolées dans divers prélèvements à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech. Les résultats obtenus confirment les données de la littérature, montrant que les entérobactéries sont de plus en plus présentes parmi les bactéries

multirésistantes, en raison de leur co-résistance croissante aux bêta-lactamines, aux carbapénèmes et à d'autres classes d'antibiotiques. Cette situation préoccupante soulève des inquiétudes quant aux risques potentiels, tels que l'échec thérapeutique, l'augmentation de la morbidité et de la mortalité, l'impact économique et la dissémination des résistances entre les différents services hospitaliers. Face à ces paramètres, il est impératif de mettre en place des mesures drastiques pour limiter la propagation des souches multirésistantes et réduire leur impact, notamment par le dépistage précoce des infections à entérobactéries, le contrôle des réservoirs et des voies de transmission, la prescription rationnelle d'antibiotiques, la sensibilisation aux mesures d'hygiène et la collaboration multidisciplinaire entre les services et acteurs du secteur.

## **Abstract:**

Enterobacteriaceae are bacteria found in the digestive system and responsible for diseases. They can be resistant to antibiotics. The WHO has identified Enterobacteriaceae resistant to third-generation cephalosporins and carbapenems as priority antibiotic-resistant pathogens. The study aims to assess the epidemiological and resistance profile of Enterobacteriaceae isolated at Avicenne Military Hospital laboratory in Marrakech over a 2-year period. The objective is to update recommendations on antibiotic use. Antibiotic resistance is a major public health problem.

This descriptive retrospective study was conducted at the microbiology laboratory of Avicenne Military Hospital in Marrakech over a 2-year period, from May 1, 2020, to April 30, 2022. The samples were obtained from various hospital departments, including surgical, medical, emergency, and intensive care units, as well as external samples. Bacterial strains were isolated from various types of samples such as catheters, urine, vaginal samples, pus, blood cultures, etc. Different bacterial identification techniques were used, including automated liquid-based antibiogram and standard antibiogram using the Mueller-Hinton agar diffusion method. Antibiotic resistance was studied, including extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) production and carbapenem resistance in Enterobacteriaceae. The data were analyzed using SPSS and Excel software.

This article presents an epidemiological study on Enterobacteriaceae at Avicenne Military Hospital in Marrakech over a 2-year period, from May 1, 2020, to April 30, 2022. A total of 1,626 positive isolates were identified among all the samples collected. Among these isolates, 1,163 (71.5%) were Enterobacteriaceae. Enterobacteriaceae were more common in males than females, with a ratio of 1.13:1. The most common species were *Escherichia coli*, followed by *Klebsiella pneumoniae* and *Enterobacter cloacae*. Enterobacteriaceae were primarily isolated from urine cytobacteriological examinations (UCBE), pus, and blood cultures. The most frequent isolation services were external samples, medical services, surgical services, intensive care units, and

emergency departments. Among the isolated Enterobacteriaceae, 614 (52,8%) were extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBL-E), mainly *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. Additionally, 115 (9,9%) were carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE), mainly *Klebsiella pneumoniae*. This study provides information on the distribution of Enterobacteriaceae in this military hospital, including the most common species and their association with different departments and types of samples.

This study examines the distribution of Enterobacteriaceae in different contexts and compares the results with the literature. The results show that the number of Enterobacteriaceae isolated in males is slightly higher than in females, which is consistent with previous studies. *Escherichia coli* is the most frequently isolated species, which is in line with the literature. There is also a high prevalence of *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, and *Proteus mirabilis*, which is also consistent with previous studies. External samples account for the majority of Enterobacteriaceae isolated, while medical services and emergency departments, surgical services, and the intensive care unit also provide a significant number of positive samples, confirming the trends observed in the literature. UCBE is the most frequent sample type, followed by pus samples and blood cultures, which is consistent with common practices. Regarding extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBL-E), *Escherichia coli* is the predominant species, followed closely by *Klebsiella pneumoniae* and *Enterobacter cloacae*, which is consistent with the reported data in the literature. Among carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE), *Klebsiella pneumoniae* is the most represented species, followed by *Escherichia coli* and *Enterobacter cloacae*, which is also consistent with previous studies.

This 2-year study established the epidemiological and antibiotic resistance profile of Enterobacteriaceae isolated from various samples at Avicenne Military Hospital in Marrakech. The obtained results confirm the data in the literature, showing that Enterobacteriaceae are increasingly present among multidrug-resistant bacteria due to their growing co-resistance to beta-lactams, carbapenems, and other classes of antibiotics. This concerning situation raises concerns about potential risks, such as therapeutic failure, increased morbidity and mortality, economic impact, and the spread of resistance among different hospital departments. Faced with

these parameters, it is imperative to implement drastic measures to limit the spread of multidrug-resistant strains and reduce their impact, including early screening of Enterobacteriaceae infections, control of reservoirs and transmission routes, rational antibiotic prescription, awareness of hygiene measures, and multidisciplinary collaboration among departments and stakeholders in the sector.

## ملخص

المعوية هي بكتيريا موجودة في الجهاز الهضمي ومسؤولة عن الأمراض. يمكن أن تكون مقاومة للمضادات الحيوية. حددت منظمة الصحة العالمية الـهكتيريا المعوية المقاومة للجبل الثالث من السيفالوسبورين والكاربابينيم كمسببات أمراض مقاومة للمضادات الحيوية. تهدف الدراسة إلى تقييم الصورة الوبائية والمقاومة لـ الـهكتيريا المعوية المعزولة في مختبر مستشفى ابن سينا العسكري في مراكش على مدى عامين. الهدف هو تحديث التوصيات بشأن استخدام المضادات الحيوية. تعد مقاومة المضادات الحيوية مشكلة صحية عامة رئيسية.

أجريت هذه الدراسة الوصفية بأثر رجعي في مختبر الأحياء الدقيقة بمستشفى أفيسين العسكري في مراكش على مدى عامين، من 1 مايو 2020 إلى 30 أبريل 2022. تم الحصول على العينات من أقسام المستشفى المختلفة، بما في ذلك وحدات الجراحة والطب والطوارئ والعناية المركزة، بالإضافة إلى عينات خارجية. تم عزل السلالات البكتيرية من أنواع مختلفة من العينات مثل القسطرة والبول وعينات المهبل والصدید وزراعة الدم وما إلى ذلك. تم استخدام تقنيات تحديد البكتيريا المختلفة، بما في ذلك المضادات الحيوية الآلية القائمة على السائل والمضادات الحيوية القياسية باستخدام طريقة انتشار *Mueller-Hinton agar*. تمت دراسة مقاومة المضادات الحيوية، بما في ذلك إنتاج الطيف الممتد بيتا لاكتاماز (*ESBL*) ومقاومة الكاربابينيم في الـهكتيريا المعوية. تم تحليل البيانات باستخدام برنامج *SPSS* و *Excel*.

يقدم هذا المقال دراسة وبائية عن الأمعاء المعوية في مستشفى أفيسين العسكري في مراكش على مدى عامين، من 1 مايو 2020 إلى 30 أبريل 2022. تم تحديد ما مجموعه 1626 عزلة إيجابية من بين جميع العينات التي تم جمعها. من بين هذه العزلات، كان 1163 (71.5%) من الأمعاء. كانت المعوية أكثر شيوعًا عند الذكور من الإناث، بنسبة 1.13:1. كانت الأنواع الأكثر شيوعًا هي الإشريكية القولونية، تليها الكليسيلا الرئوية و *Enterobacter cloacae*. تم عزل البكتيريا المعوية بشكل أساسي من فحوصات البول الخلوية (*UCBE*) والصدید وزراعة الدم. كانت خدمات العزل الأكثر شيوعًا هي العينات الخارجية والخدمات الطبية والخدمات الجراحية ووحدات العناية المركزة وأقسام الطوارئ. من بين الأمعائيات المعزولة، كان 614 (52.8%) من إنتاج بيتا لاكتاماز المعوية (*ESBL-E*)، وخاصة الإشريكية القولونية والكليسيلا الرئوية. بالإضافة إلى ذلك، كان 115 (9.9%) من المعوية المنتجة للكاربابينيماز (*CPE*)، وخاصة *Klebsiella pneumoniae*. تقدم هذه الدراسة معلومات عن توزيع الـهكتيريا المعوية في هذا المستشفى العسكري، بما في ذلك الأنواع الأكثر شيوعًا وارتباطها بأقسام وأنواع مختلفة من العينات.

تبحث هذه الدراسة في توزيع اليكتيريا المعوية في سياقات مختلفة وتقرن النتائج بالأدبيات. تظهر النتائج أن عدد الأمعاء المعزولة لدى الذكور أعلى قليلاً من عدد الإناث، وهو ما يتفق مع الدراسات السابقة. الإشريكية القولونية هي الأنواع الأكثر عزلة، والتي تتماشى مع الأدب. هناك أيضاً انتشار مرتفع لـ *Klebsiella pneumoniae* و *Enterobacter cloacae* و *Proteus mirabilis*، وهو ما يتوافق أيضاً مع الدراسات السابقة. تمثل العينات الخارجية غالبية المعوية المعزولة، بينما توفر الخدمات الطبية وأقسام الطوارئ والخدمات الجراحية ووحدة العناية المركزة أيضاً عدداً كبيراً من العينات الإيجابية، مما يؤكد الاتجاهات التي لوحظت في الأدبيات. *UCBE* هو نوع العينة الأكثر شيوعاً، تليه عينات الصديد وزراعة الدم، وهو ما يتوافق مع الممارسات الشائعة. فيما يتعلق بإنتاج بيتا لاكتاماز المعوي (*ESBL-E*)، فإن الإشريكية القولونية هي الأنواع السائدة، تليها عن كثب *Klebsiella pneumoniae* و *Enterobacter cloacae*، وهو ما يتوافق مع البيانات المبلغ عنها في الأدبيات. من بين الأنواع المعوية المنتجة للكاربابينيماز (*CPE*)، تعد *Klebsiella pneumoniae* هي الأنواع الأكثر تمثيلاً، تليها *Escherichia coli* و *Enterobacter cloacae*، والتي تتوافق أيضاً مع الدراسات السابقة. حددت هذه الدراسة التي استمرت عامين ملف مقاومة الأوبئة والمضادات الحيوية لـ اليكتيريا المعوية المعزول من عينات مختلفة في مستشفى ابن سينا العسكري في مراكش. تؤكد النتائج التي تم الحصول عليها البيانات الواردة في الأدبيات، والتي تظهر أن اليكتيريا المعوية موجودة بشكل متزايد بين اليكتيريا المقاومة للأدوية المتعددة بسبب مقاومتها المشتركة المتزايدة لبيتا لاكتام والكاربابينيم وفئات أخرى من المضادات الحيوية. يثير هذا الوضع المقلق مخاوف بشأن المخاطر المحتملة، مثل الفشل العلاجي، وزيادة الاعتلال والوفيات، والأثر الاقتصادي، وانتشار المقاومة بين أقسام المستشفيات المختلفة. في مواجهة هذه المعايير، من الضروري تنفيذ تدابير صارمة للحد من انتشار السلالات المقاومة للأدوية المتعددة وتقليل تأثيرها، بما في ذلك الفحص المبكر للعدوى المعوية، ومراقبة الخزانات وطرق الانتقال، والوصفات العقلانية للمضادات الحيوية، والتوعية بتدابير النظافة، والتعاون متعدد التخصصات بين الإدارات وأصحاب المصلحة في القطاع.



# BIBLIOGRAPHIE



1. **Mirabaud MI.**  
Entérobactéries à bêta-lactamases à spectre élargi en pédiatrie en 1996 [Internet]. University of Geneva; 2003 [cité 13 janv 2023].
2. **Mhaya A.**  
Analyse de la résistance aux antibiotiques chez les entérobactéries et étude d'une potentielle voie alternative aux traitements antibiotiques [PhD Thesis]. Bordeaux; 2019.
3. **Shrivastava.**  
World health organization releases global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics [Internet]. [cité 16 janv 2023].
4. **Robin F, Gibold L, Bonnet R.**  
Résistances naturelles et acquises aux  $\beta$ -lactamines chez les entérobactéries : comment les identifier en pratique quotidienne ? Rev Francoph Lab. sept 2012;2012(445):47-58.
5. **R. BONNET, J.P . BRU, F. CARON et al .**  
Comité de l'antibiogramme de la société française de Microbiologie , 2016,V 1.0 .
6. **R. BONNET, J.P . BRU, F. CARON et al.**  
European committee on antimicrobial susceptibility testing. Recommandations 2014,V .1.0.
7. **Stürenburg E, Lang M, Horstkotte MA, Laufs R, Mack D.**  
Evaluation of the MicroScan ESBL plus confirmation panel for detection of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in clinical isolates of oxyimino-cephalosporin-resistant Gram-negative bacteria. J Antimicrob Chemother. 1 nov 2004;54(5):870-5.
8. **Philippon A, Arlet G.**  
[Beta-lactamases of Gram negative bacteria: never-ending clockwork!]. Ann Biol Clin (Paris). 2006;64(1):37-51.
9. **Nordmann P, Gniadkowski M, Giske CG, Poirel L, Woodford N, Miriagou V.**  
Identification and screening of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Clin Microbiol Infect. mai 2012;18(5):432-8.
10. **Huang TD, Poirel L, Bogaerts P, Berhin C, Nordmann P, Glupczynski Y.**  
Temocillin and piperacillin/tazobactam resistance by disc diffusion as antimicrobial surrogate markers for the detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in geographical areas with a high prevalence of OXA-48 producers. J Antimicrob Chemother. 1 févr 2014;69(2):445-50.
11. **L. DORTET, G. CUZON, T. NAAS , CNR.**  
Note technique : Détection des souches d'Entérobactéries productrices de carbapénèmase. Version 5, Service de Bactériologie-Hygiène, Hôpital de Bicêtre, Mai 2016,pp.19.

**12. Choquet M.**

Mise en place d'un algorithme décisionnel pour la détection des entérobactéries productrices de carbapénémase (EPC) au laboratoire de bactériologie du CHU Amiens Picardie.

**13. Findlay J, Hopkins KL, Meunier D, Woodford N.**

Evaluation of three commercial assays for rapid detection of genes encoding clinically relevant carbapenemases in cultured bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 1 mai 2015;70(5):1338-42.

**14. Farmer JJ, Davis BR, Hickman-Brenner FW, McWhorter A, Huntley-Carter GP, Asbury MA, et al.**

Biochemical identification of new species and biogroups of Enterobacteriaceae isolated from clinical specimens. *J Clin Microbiol.* janv 1985;21(1):46-76.

**15. Bossert ID, Whited G, Gibson DT, Young LY.**

Anaerobic oxidation of p-cresol mediated by a partially purified methylhydroxylase from a denitrifying bacterium. *J Bacteriol.* juin 1989;171(6):2956-62.

**16. Le Minor Léon.**

Bactériologie médicale / [publié par] Léon Le Minor, Michel Véron. 2e édition. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 1989. xviii+1107.

**17. Ndoye R.**

Algorithme d'identification des Entérobactéries et des bacilles gram négatifs non fermentaires. Thèse Pharm., 2004 ; n° 83.

**18. Ferron A.**

Bactériologie médicale à l'usage des étudiants en médecine par Azèle Ferron: Used: Good | Book Hémisphères [Internet]. [cité 16 janv 2023].

**19. Pilet C.**

Bactériologie médicale et vétérinaire: systématique bactérienne. 2e éd. Paris: Doin; 1979. 437 p. (Biologie appliquée).

**20. Ed. B. Carbonnelle, F. Denis, A. Marmonier, G. Pinon and R. Vargues.**

Bactériologie Médicale. Techniques Usuelles. 330 pages. ISBN 2 85334 276 X. SIMEP, Paris, 1987, FF 480. *Parasitology.* juin 1988;96(3):643-643.

**21. Ababsa A, Belloula B, Khennouchi NCEH.**

Evaluation de l'antibiorésistance des entérobactéries en milieu hospitalier. 2020 [cité 16 janv 2023];

**22. Laafifi A, Bahi K, Adoui M.**

Enterobacteries B-lactamases a spectre étendu EBLSE. Mécanismes de résistance aux antibiotiques et méthodes de détection au laboratoire [Internet]. 2021 [cité 16 janv 2023];

23. **Janda JM.**  
Proposed nomenclature or classification changes for bacteria of medical importance: taxonomic update 5. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1 juill 2020;97(3):115047.
24. **Gaudillière JP.**  
Entre biologistes, militaires et industriels : l'introduction de la pénicilline en France à la Libération. *Rev Pour L'histoire CNRS [Internet].* 5 nov 2002 [cité 16 janv 2023];(7).
25. **Courvalin P.**  
La résistance des bactéries aux antibiotiques : combinaisons de mécanismes biochimiques et génétiques. *Bull Académie Vét Fr.* 2008;161(1):7-12.
26. **Durão P, Balbontín R, Gordo I.**  
Evolutionary Mechanisms Shaping the Maintenance of Antibiotic Resistance. *Trends Microbiol.* août 2018;26(8):677-91.
27. **Legakis NJ, Maniatis A, Tzouveleki LS.**  
Prevalent Mechanisms of Resistance among Common Enterobacterial Isolates in Greek Hospitals. *Microb Drug Resist.* janv 1995;1(4):331-3.
28. **Kohanski MA, Dwyer DJ, Hayete B, Lawrence CA, Collins JJ.**  
A Common Mechanism of Cellular Death Induced by Bactericidal Antibiotics. *Cell.* 7 sept 2007;130(5):797-810.
29. **Courvalin P., Leclercq R. & Bingen E., 2006.**  
Antibiogramme. Eska, 2ième édition, Paris, 500 p.
30. **McManus MC.**  
Mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. *Am J Health Syst Pharm.* 15 juin 1997;54(12):1420-33.
31. **Iredell J, Brown J, Tagg K.**  
Antibiotic resistance in Enterobacteriaceae: mechanisms and clinical implications. *BMJ.* 8 févr 2016;h6420.
32. **Bush K, Bradford PA.**  
 $\beta$ -Lactams and  $\beta$ -Lactamase Inhibitors: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 1 août 2016;6(8):a025247.
33. **Jarlier V, Nicolas MH, Fournier G, Philippon A.**  
Extended Broad-Spectrum  $\beta$ -Lactamases Conferring Transferable Resistance to Newer  $\beta$ -Lactam Agents in Enterobacteriaceae: Hospital Prevalence and Susceptibility Patterns. *Clin Infect Dis.* 1 juill 1988;10(4):867-78.
34. **Fratoni AJ, Nicolau DP, Kuti JL.**  
A guide to therapeutic drug monitoring of  $\beta$ -lactam antibiotics. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* févr 2021;41(2):220-33.

35. **Mainardi JL, Villet R, Bugg TD, Mayer C, Arthur M.**  
Evolution of peptidoglycan biosynthesis under the selective pressure of antibiotics in Gram-positive bacteria. *FEMS Microbiol Rev.* 2008;32(2):386-408.
36. **Heijenoort J v.**  
Formation of the glycan chains in the synthesis of bacterial peptidoglycan. *Glycobiology.* 1 mars 2001;11(3):25R-36R.
37. **Typas A, Banzhaf M, Gross CA, Vollmer W.**  
From the regulation of peptidoglycan synthesis to bacterial growth and morphology. *Nat Rev Microbiol.* févr 2012;10(2):123-36.
38. **Ghuysen JM.**  
SERINE  $\beta$ -LACTAMASES AND PENICILLIN-BINDING PROTEINS. *Annu Rev Microbiol.* 1991;45(1):37-67.
39. **E. Sauvage, M. Terrak,**  
Glycosyltransferases and Transpeptidases/Penicillin-Binding Proteins: Valuable Targets for New Antibacterials. *Antibiotics* 5 (2016) 12.
40. **Fisher JF, Meroueh SO, Mobashery S.**  
Bacterial Resistance to  $\beta$ -Lactam Antibiotics: Compelling Opportunism, Compelling Opportunity. *Chem Rev.* 1 févr 2005;105(2):395-424.
41. **Lakaye B, Dubus A, Joris B, Frère JM.**  
Method for Estimation of Low Outer Membrane Permeability to  $\beta$ -Lactam Antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother.* sept 2002;46(9):2901-7.
42. **Tang SS, Apisarnthanarak A, Hsu LY.**  
Mechanisms of  $\beta$ -lactam antimicrobial resistance and epidemiology of major community- and healthcare-associated multidrug-resistant bacteria. *Adv Drug Deliv Rev.* nov 2014;78:3-13.
43. **Shah AA, Hasan F, Ahmed S, Hameed A.** Characteristics, epidemiology and clinical importance of emerging strains of Gram-negative bacilli producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases. *Res Microbiol.* juill 2004;155(6):409-21.
44. **R.P. Ambler,**  
The structure of beta-lactamases *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 289 (1980) 321-331.
45. **Medeiros AA.**  
Evolution and Dissemination of  $\beta$ -Lactamases Accelerated by Generations of  $\beta$ -Lactam Antibiotics. *Clin Infect Dis.* 1 janv 1997;24(Supplement\_1):S19-45.
46. **Hall BG, Barlow M.**  
Revised Ambler classification of  $\beta$ -lactamases. *J Antimicrob Chemother.* 1 juin 2005;55(6):1050-1.

47. **Yang Y, Rasmussen BA, Shlaes DM.**  
Class A  $\beta$ -lactamases—enzyme–inhibitor interactions and resistance. *Pharmacol Ther.* août 1999;83(2):141-51.
48. **Jones ME, Bennett PM.**  
Inducible Expression of the Chromosomal *cdiA* from *Citrobacter diversus* NF85, Encoding an Ambler Class A  $\beta$ -Lactamase, Is under Similar Genetic Control to the Chromosomal *ampC*, Encoding an Ambler Class C Enzyme, from *Citrobacter freundii* OS60. *Microb Drug Resist.* janv 1995;1(4):285-91.
49. **Hakemi Vala M, Hallajzadeh M, Hashemi A, Goudarzi H, Tarhani M, Sattarzadeh Tabrizi M, et al.**  
Detection of Ambler class A, B and D  $\beta$ -lactamases among *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from burn patients. *Ann Burns Fire Disasters.* 31 mars 2014;27(1):8-13.
50. **Tawfik AF, Shibl AM, Aljohi MA, Altammami MA, Al-Agamy MH.**  
Distribution of Ambler class A, B and D  $\beta$ -lactamases among *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *Burns.* sept 2012;38(6):855-60.
51. **Trout RE, Zulli A, Mesaros E, Jackson RW, Boyd S, Liu B, et al.**  
Discovery of VNRX-7145 (VNRX-5236 Etzadroxil): An Orally Bioavailable  $\beta$ -Lactamase Inhibitor for Enterobacterales Expressing Ambler Class A, C, and D Enzymes. *J Med Chem.* 22 juill 2021;64(14):10155-66.
52. **Toth M, Antunes NT, Stewart NK, Frase H, Bhattacharya M, Smith CA, et al.**  
Class D  $\beta$ -lactamases do exist in Gram-positive bacteria. *Nat Chem Biol.* janv 2016;12(1):9-14.
53. **Philippon A, Arlet G.**  
Entérobactéries et bêta-lactamines : phénotypes de résistance naturelle. *Pathol Biol.* avr 2012;60(2):112-26.
54. **Zou LK, Li LW, Pan X, Tian GB, Luo Y, Wu Q, et al.**  
Molecular characterization of  $\beta$ -lactam-resistant *Escherichia coli* isolated from Fu River, China. *World J Microbiol Biotechnol.* mai 2012;28(5):1891-9.
55. **Denis François.**  
*Bactériologie médicale: techniques usuelles / par François Denis, Marie-Cécile Ploy, Christian Martin... [et al.]; avec la collaboration de Olivier Barraud, Bertille de Barbeyrac, Cécile Bébéar... [et al.] dessins de Carole Fumat. 2e édition largement revue et actualisée. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2011. xxii+631.*
56. **De Moüy D, Cavallo JD, Weber P, Fabre R.**  
Détection et surveillance épidémiologique des résistances bactériennes aux antibiotiques en milieu communautaire. *Rev Fr Lab.* sept 2001;2001(335):31-6.

**57. Sy A, Diop O, Mbodji M et al.**

Profil de résistance aux bêta-lactamines des entérobactéries uropathogènes isolées dans le laboratoire de biologie médicale du Centre Hospitalier Régional de Thiès; 2021

**58. Gupta V, Datta P.**

Extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) in community isolates from North India: frequency and predisposing factors. Int J Infect Dis. 1 janv 2007;11(1):88-9.

**59. SARR H, Iyane A.**

Prévalence des entérobactéries productrices de bêtalactamase à spectre élargi et/ou résistantes à l'imipenème au laboratoire de bactériologie-virologie du CHNU/FANN de 2015 à 2016; 2019.

**60. Lagha N, Abdelouahid DA, Hassaine H.**

Etude de la résistance aux antibiotiques des entérobactéries productrices de  $\beta$  lactamases à spectre étendu (BLSE) isolées de l'hôpital de Laghouat. Université Abou Bekr Belkaïd Tlemcen; 2015.

**61. BAUX-POMARES E, HENARD S, AISSA N.**

TRAITEMENT DES INFECTIONS À ENTÉROBACTÉRIES SÉCRÉTRICES DE BLSE : ALTERNATIVES AUX CARBAPÉNÈMES 2015

**62. Ameziane A, Louzi L.**

PROFIL ÉPIDÉMIOLOGIQUE DES ENTÉROBACTÉRIES PRODUCTRICES DE BLSE UROPATHOGÈNES au sein de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès durant l'année 2015.

**63. EDDAIR Y, ELOUENNASS M.**

La résistance aux bêta-lactamines par production de bêta-lactamase à spectre élargi chez les entérobactéries : caractérisation phénotypique et génotypique. 2021.

**64. Akel Z, Zouhdi M.**

Profil Épidémiologique Des Entérobactéries Productrices De Carbapénémases Au Laboratoire De Microbiologie Du Chu Ibn Sina Rabat. Université Mohammed V2014.

**65. B. Jans, B. Catry, Y. Glupczynski,**

Surveillance microbiologique et épidémiologique des Entérobactéries productrices de carbapénémases en Belgique janvier 2012 –juin 2014

**66. Bentabet J, Zahlane K.**

Profil épidémiologique des entérobactéries productrices de B-lactamases à spectre élargi à l'hôpital Ibn Tofail. Marrakech 2021.

**67. Foulal L, Zouhdi M.**

Profil épidémiologique des entérobactéries sécrétrices de BLSE diagnostiquées au sein du laboratoire de microbiologie du CHU de Rabat. 2013.

**68. Jarlier V, Arnaud I.**

BMR–Raisin groupe de travail. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé français–données 2012–. Saint–Maurice Inst Veill Sanit. 2014;

**69. Mazen A Sid Ahmed1, Devendra and al.**

Antimicrobial susceptibility and molecular epidemiology of extended–spectrum betalactamase–producing Enterobacteriaceae from intensive care units at Hamad Medical Corporation, Qatar 2016.

**70. M. Guillet et al.,**

« Épidémiologie des patients porteurs d'entérobactéries sécrétrices de bêtalactamase à spectre élargi (EBLSE), à l'admission », Médecine Mal. Infect., vol. 40, no 11, p. 632–636, nov. 2010, doi: 10.1016/j.medmal.2010.04.006.

**71. Ajdakar S, Arsalane L.**

Les entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre élargi (BLSE) : Profil épidémiologique actuel et conséquences. Marrakech 2015.

**72. Tidrarine S, Zahlane K.**

Epidémiologie des entérobactéries multirésistantes productrices de carbapénèmase à l'HIT. Marrakech 2019.

**73. Laurent D,**

Entérobactéries productrices de carbapénèmases : Etat des lieux national et nouveautés épidémiologiques, MCU–PH Hôpital de Bicêtre 2018

**74. Nancy M, Mario M, Rossana F, Myrian F ;**

Enterobacterias resistentes a Carbapenemes por producción de KPC, aisladas en hospitales de Asunción y Departamento Central Rev, Salud Pública Parag. Vol. 3 N° 1 (2013) ; pages 30–35.

**75. Dortet L, Brécharde 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.

**76. Salah FD, Sadjji AY et al.**

Augmentation de la résistance aux antibiotiques des Entérobactéries isolées à l'Institut National d'Hygiène de Lomé de 2010 à 2017. Togo 2020.

**77. Ebongue CO, Tsiatzok MD, Mefo'o JP, Ngaba GP, Beyiha G, Adiogo D.**

Evolution de la résistance aux antibiotiques des entérobactéries isolées à l'Hôpital Général de Douala de 2005 à 2012 [Evolution of antibiotic resistance of Enterobacteriaceae isolated at the Douala General Hospital from 2005 to 2012]. Pan Afr Med J. 2015 Mar 12;20:227. French. doi: 10.11604/pamj.2015.20.227.4770. PMID: 26140070; PMCID: PMC4482524.

**78. Hashemi SH, Esna–Ashari F, Tavakoli S, Mamani M.**

The prevalence of antibiotic resistance of Enterobacteriaceae strains isolated in community– and hospital–acquired infections in teaching hospitals of Hamadan, west of Iran. J Res Health Sci. 2013 May 29;13(1):75–80. PMID: 23772019.

- 79. Benaissa E, Elrimar N, Belouad E, Mechal Y, Ghazouani M, Bsaibiss F, Benlahlou Y, Chadli M, Touil N, Lemnaouer A, Maleb A, Elouennass M.**  
Update on the resistance of *Escherichia coli* isolated from urine specimens in a Moroccan hospital: a review of a 7-year period. *Germes*. 2021 Jun 2;11(2):189–198. doi: 10.18683/germs.2021.1256. PMID: 34422691; PMCID: PMC8373403.
- 80. Kanga HG, Nzengang R et al.**  
Phénotypes de résistance des souches d'*Escherichia coli* responsables des infections urinaires communautaires dans la ville de Yaoundé. Cameroun 2014.
- 81. TOUDJI AG, DJERI B et al.**  
Prévalence des souches d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi isolées au Togo et de leur sensibilité aux antibiotiques. 2017 Jun ;11 (3):1165–1177. doi: [10.4314/ijbcs.v11i3.19](https://doi.org/10.4314/ijbcs.v11i3.19).2017.
- 82. BEN HELAL ET AL.**  
Occurrence and Characterization of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in a Tunisian Hospital. Tunisia 2016.
- 83. BENZAARATE I, NAYME K, BOURJILAT F, Mohammed AZHARI M, TIMINOUNI M, ELOTMANI F.**  
Prevalence of Enterobacteriaceae producing carbapenemase (OXA-48) responsible for urinary tract infections in Casablanca. Casablanca 2021.

---

## قسم الطبيب

### أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلاً وسعي في انقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

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

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

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

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

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي،

نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

الأطروحة رقم 303

السنة 2023

# مقاومة اتاي ئ اعمأل الحالية للمضادات الحيوية ةلوز عمل بالمستشفى العسكري ابن سينا

## الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2023/07/05  
من طرف

## السيد بدر بن مولود

المزداد ب 1995/06/12 ب نيس-فرنسا

## لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

### الكلمات الأساسية

البكتيريا المعوية - مقاومة المضادات الحيوية - البكتيريا المعوية المنتجة للبيتا لاكتاماز دو الطيف  
الممتد - البكتيريا المعوية المنتجة للكاربابينيماز

## الجنة

الرئيس

س. زهير

السيد

أستاذ في علم البكتيريا و الفيروسات

المشرفا

ل. أرسلان

السيدة

أستاذة في علم البكتيريا و الفيروسات

ي. قاموس

السيد

أستاذ في طب التخدير و الإنعاش

الحكام

م. ميلودي

السيد

أستاذ زربم في علم البكتيريا و الفيروسات

