



**La PREVALENCE DES ENTEROBACTERIES PRODUCTRICES DES
CARBAPENEMASES ET DE BLSE EN MILIEU DE REANIMATIONS
ADULTES DE L'HOPITALES HASSAN II DE FES**

Mémoire présenté par

Docteur BRANYA JIHAD

Née le 23/02/1993 à Fès

Pour l'obtention du Diplôme Médical de Spécialité

Option : Biologie médicale

Sous la direction des Professeurs :

Pr. Kouara Sara, Pr. Yahyaoui Ghita et Pr. Mahmoud Mostapha

Session Septembre 2024

Dr. Mustapha MAHMOUD
Professeur de Microbiologie
Laboratoire de Microbiologie
CHU Hassan II - FES

DR. SARA KOUARA
Médecin Biologiste
Professeur Assistant en
Microbiologie-Virologie
CHU HASSAN II - FES

REMERCIEMENTS ET DEDICACES

Après quatre ans de résidanat passés auprès de nos maîtres qui nous ont transmis la passion de cette belle discipline qu'est la Biologie Médicale, voici venu le moment de couronner mon cursus de formation en présentant l'ensemble des travaux scientifiques auxquels j'ai eu l'honneur de participer.

Je me dois d'abord de rendre hommage à tous mes maîtres et confrères qui m'ont assisté dans ces travaux, qui m'ont accompagné durant ma formation et m'ont prodigué leurs connaissances et leur savoir-faire de cette discipline passionnante et en perpétuelle évolution.

*A mon maître Monsieur le Professeur Mustapha Mahmoud
à qui je réserve tout mon respect et ma sincère gratitude. J'ai eu la chance de travailler sous votre direction et de côtoyer vos compétences. Merci d'avoir toujours été juste, d'avoir toujours été à l'écoute et de nous avoir toujours permis d'aller de l'avant.*

A mon maître Monsieur le Professeur Moncef Amrani Hassani

Je vous remercie pour votre gentillesse, votre sympathie et pour tous les conseils que vous nous avez prodigué tout au long de notre parcours. Veuillez, cher Maître, retrouver l'expression de ma haute considération, de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A mon maître le Professeur Madame Yahyaoui Ghita

Je tiens à vous remercier vivement pour votre bienveillance, votre disponibilité et votre écoute permanente dont vous nous avez entourés tout au long de ces quatre années. Recevez, chère Professeur, mes sincères remerciements et le témoignage de ma profonde considération

Mes remerciements vont également à Madame le

Professeur Tlamçani Zineb

Pour son encadrement et ses conseils. Grâce à vous, nous avons pu bénéficier d'une formation pratique et théorique complète ; et ce, malgré les circonstances particulières de la pandémie COVID. Veuillez trouver ici, chère professeur, l'expression de ma plus profonde gratitude.

A Madame le Professeur Madame Tlamçani Imane

J'ai été particulièrement touchée par votre douceur et votre générosité. Veuillez trouver ici, l'expression de ma grande estime et mon admiration pour vos qualités humaines et professionnelles.

A Madame le Professeur Benbella Imane

Je vous remercie profondément pour votre sympathie, votre disponibilité et votre enthousiasme. Merci de s'être impliquée dans notre formation au sein du service de biochimie.

Et enfin, je tiens à remercier Madame le Professeur Kouara Sara qui nous était particulièrement proche durant les années de formation, qui nous a enseignés avec générosité et patience. Merci de nous avoir soutenus et encouragés, je vous en suis très reconnaissante.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	10
MATERIELS ET METHODES	13
I-Type et cadre d'étude	14
II –Méthodologie	14
1. Modalités de recueil des données	14
2. Prélèvements bactériologiques.....	14
3. Analyse microbiologique.....	15
4. Analyse statistique	23
RESULTATS	24
I. Données épidémiologiques.....	25
II. Données microbiologiques	25
1. Prévalence globale des BMR	25
2. Répartition des BMR isolée selon le sexe	26
3. Répartition selon la nature des BMR isolées.....	26
4. La répartition de BMR selon la nature de prélèvements	27
5. La prévalence globale des entérobactéries productrices des BLSE et CARBAPENEMASE.....	28
6. Répartition selon les espèces des entérobactéries BLSE	29
7. Répartition des entérobactéries productrices de carbapénémases selon les espèces.....	30
8. Caractérisation moléculaire des carbapénémases	31

9. la répartition de phénotype des EPC selon l'espèce	32
III –Profil de résistance aux antibiotiques	33
1. Profil de résistances globales des EBLSE aux antibiotiques.....	33
2. Profil de résistance des EBLSE aux ATB selon l'espèce bactérienne.....	33
3. Entérobactéries productrices de carbapénémases.....	34
DISCUSSION	37
I–Antibiorésistance.....	38
II. Les bactéries multirésistantes	44
III. Discussion des résultats	47
1–Profil épidémiologique des entérobactéries productrices de bêta–lactamases à spectre élargi.	47
2. Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques des EBLSE.....	51
3–Epidémiologie des entérobactéries productrices de carbapénémase	52
4–Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques des EPC.....	55
CONCLUSION	57
RESUME.....	59
BIBLIOGRAPHIE	62

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Phoenix100 de Becton Dickinson

Figure 2: galerie d'identification (Galerie Api 20)

Figure 3 : teste de synergie positif aspect en bouchon de champagne

Figure 4 : Diminution du diamètre de l'Ertapénème sur l'antibiogramme standard

Figure 5 : Test de Hodge modifié

Figure 6 : Prévalence globale des BMR

Figure 7 : Répartition des BMR isolée selon le sexe

Figure 8 : Nature des BMR isolées

Figure 9 : Répartition des BMR selon le site infectieux

Figure 10 : la prévalence globale des entérobactéries productrices des BLSE et CARBAPENEMASE

Figure 11 : Répartition selon les espèces des entérobactéries BLSE

Figure 12 : Répartition des entérobactéries productrices de carbapénémases selon les espèces

Figure 13 : Caractérisation moléculaire des carbapénémases

Figure 14 : Profil de résistances globales des EBLSE aux antibiotiques

Figure 15 : Profil de résistance des EBLSE aux ATB selon l'espèce bactérienne

Figure 16 : profil de résistance de *Klebsiella pneumoniae* productrices de carbapénémases

Figure 17: profil de résistance d' *Escherichia coli* productrices de carbapénémases

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Comparaison des taux de fréquence des Entérobactéries

Tableau 2 : comparaison de fréquence d'isolement des EBLSE

Tableau 3 : comparaison de la répartition des EBLSE selon la nature du prélèvement

Tableau 4 : comparaison de la répartition des EBLSE selon le germe isolé

Tableau 5 : comparaison de la répartition des EPC selon la nature du prélèvement

Tableau 6 : comparaison de la répartition des EPC selon le germe isolé

LISTE DES ABRÉVIATIONS

BLSE : Bêtalactamase à spectre étendu

BMR : Bactérie multirésistance

EBLSE : Entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre étendu

ECBU : Examen cyto bactériologique des urines

E coli : Escherichia coli

ERT : Ertapénème

EUCAST : Comité Européen des Antibiogrammes

OXA : L'oxacilline

PCR : Réaction de polymérisation en chaîne

PDP : Prélèvements distaux protégés

BGN. : Bacille Gram négatif

KP. : Klebsiella pneumoniae

INTRODUCTION

Les bactéries multirésistantes (BMR) sont des micro-organismes qui présentent une résistance à plusieurs classes antibiotiques, ce qui rend leur traitement plus difficile et peut limiter les options thérapeutiques disponibles. Cette résistance accrue est souvent due à exposition répétée des bactéries à des antibiotiques, favorisant la sélection des mutants résistants [1].

Dans le contexte actuel de la santé publique, la résistance croissante des bactéries aux antibiotiques est devenue une préoccupation majeure. Les infections causées par des bactéries multirésistantes (BMR) représentent un défi clinique important, limitant l'efficacité des traitements disponibles et augmentant la morbidité et la mortalité des patients. Afin de mieux comprendre et de lutter contre ce phénomène, il est essentiel d'analyser le profil épidémiologique des BMR dans différentes régions.

Les BMR qui font l'objet d'une surveillance particulière sont: les entérobactéries sécrétrices de Bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE), les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC).

. Dans les structures de soins, particulièrement en réanimation, le phénomène de multirésistance bactérienne aux antibiotiques prend une ampleur gravissime en raison de la prise en charge lourde des patients admis, et surtout de la morbidité et de la mortalité attribuée à ces infections.

L'émergence des entérobactéries productrices de carbapénémases et de bêta-lactamase représente un véritable risque de santé publique notamment dans les situations cliniques graves. Outre l'inactivité de l'ensemble des molécules thérapeutiques de la classe des bêta-lactames, ces bactéries présentent fréquemment de multiples mécanismes de résistances qui peuvent conduire à une impasse thérapeutique

Ce mémoire se focalise sur l'analyse du profil épidémiologique des bactéries multirésistantes, en s'appuyant sur les données recueillies par le Service de Microbiologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Hassan II de Fès.

Le but de ce travail est de préciser le profil épidémiologique des (E-BLSE et EPC), de déterminer leur prévalence chez les patients hospitalisés dans le service de réanimation du centre hospitalier Universitaire Hassan II de Fès et décrire leur profil actuel de

résistance aux antibiotiques pour une meilleure prise en charge des patients selon les données locales.

MATERIELS ET METHODES

I-Type et cadre d'étude

Notre travail est une étude rétrospective descriptive menée au laboratoire de microbiologie du CHU Hassan II de Fès, sur une durée de 1 an allant de janvier 2022 à décembre 2022, ayant inclus toutes les souches d'E-BLSE et d'EPC isolées de tous les urines, pus, hémoculture et prélèvements respiratoires.

II -Méthodologie

1. Modalités de recueil des données

Nous avons effectué notre travail grâce à des fiches d'exploitation préalablement établies, comportant pour chaque malade les données nécessaires à notre étude. Elles comprenaient :

- L'identité du patient
- L'âge et le sexe
- Le type de prélèvement effectué
- Les résultats de l'examen direct, la culture et l'antibiogramme

2. Prélèvements bactériologiques

Les prélèvements bactériologiques ont été réalisés en cas d'infection établie cliniquement.. Différentes méthodes de prélèvement ont été utilisées :

- ✓ Des hémocultures périphérique et centrale
- ✓ Prélèvement respiratoire profonde pour les malades de réanimation intubée
- ✓ Prélèvement respiratoire haute
- ✓ Examen cytobactériologiques des urines
- ✓ L'écouvillonnage du pus lorsqu'il s'agissait d'une lésion superficielle
- ✓ L'aspiration à la seringue fine pour les infections profondes avec une collection

Les prélèvements bactériologiques étaient ensuite immédiatement acheminés au laboratoire de microbiologie afin d'êtreensemencés sur un milieu spécial.

3. Analyse microbiologique

3.1. Isolement et identification des bactéries

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

L'examen direct après coloration de Gram a renseigné sur la morphologie des bactéries, leur regroupement et sur leur affinité tinctoriale. En cas d'infection anaérobie, il a montré une flore bactérienne abondante et polymorphe

Dans le cas des prélèvements de crachats, un examen microscopique après coloration de May-Grünwald-Giemsa est également réalisé pour évaluer le nombre de cellules épithéliales et de leucocytes par champ microscopique avec un grossissement de x40. Selon les critères de Bartlett, Murray et Washington, un prélèvement optimal doit contenir moins de 10 cellules épithéliales et plus de 25 cellules polynucléaires par champ. Si un prélèvement contient plus de 25 cellules épithéliales par champ, cela indique une contamination par la salive et il n'est donc pas ensemencé pour la culture bactérienne.

L'ensemencement des échantillons est réalisé en utilisant une anse calibrée de 10 µL. Les échantillons urinaires sont ensemencés en dénombrement, tandis que les échantillons respiratoires sont ensemencés en étoile après fluidification et dilutions successives. Les autres types de prélèvements sont ensemencés en utilisant la technique des cadrans.

La mise en culture a été faite sur une gélose au mannitol (Chapman), une gélose Columbia à 5 % de sang de mouton et sur une gélose au sang de cheval cuit additionné d'un mélange vitaminique (Polyvitex). Chacun de ces milieux a été ensemencé et puis incubé à 37°C en atmosphère aérobie à 5% pendant 24h à 48h à l'étuve.

Pour les prélèvements de pus Une culture sur un bouillon cœur- cervelle (Brain Heart Infusion/BHI) a également été réalisée. Le bouillon de culture a été repiqué et mis en culture au niveau des mêmes milieux précédemment mentionnés après 24 heures de culture.

L'identification des souches bactériennes a été basée sur leurs caractères culturels et biochimiques telles que la fermentation des sucres, la réduction des nitrates, et la recherche d'enzymes comme l'oxydase, l'ADNase et la catalase. Pour obtenir une identification précise des bactéries au niveau du genre et de l'espèce nous avons utilisé la méthode manuelle Galeries API ou l'identification automatisée sur Phoenix 100 de Becton Dickinson, 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) (Figure1 ,2).



Figure1:Phoenix100de Becton Dickinson

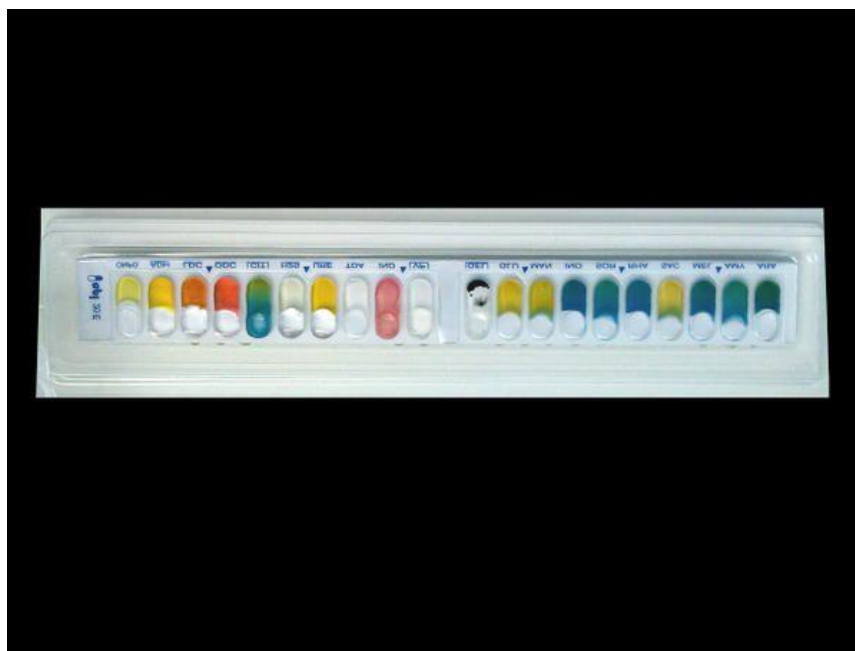


Figure2:galerie d'identification (Galerie Api 20)

3.2. Étude de la sensibilité aux antibiotiques

L'antibiogramme a pour but de déterminer la sensibilité d'une souche bactérienne vis-à-vis divers types d'antibiotique. Il peut se faire soit d'une façon automatisée ou réalisé par l'antibiogramme standard selon la méthode de diffusion en milieu gélosé Mueller Hinton(MH)

*Antibiogramme standard .

Pour chaque souche, la sensibilité a été déterminée par un antibiogramme standard réalisé par écouvillonnage selon la méthode de diffusion en milieu gélosé Mueller-Hinton.

Une ou plusieurs boîte(s) selon les cas, contenant le milieu Mueller-Hinton spécifiquement destiné à cette méthode, sont inoculées par écouvillonnage à l'aide de la suspension bactérienne préalablement calibrée. Les disques imprégnés d'antibiotiques sont alors disposés à la surface de la gélose et les milieux sont ensuite incubés pendant 24h à 37°.L'antibiotique diffuse très rapidement de manière concentrique autour de chaque disque avec l'apparition de zones circulaires d'inhibition correspondant à l'absence de culture.La lecture et l'interprétation des résultats ont été réalisées en comparant les diamètres des zones d'inhibition obtenus à ceux du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie / European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing (CA-SFM/EUCAST).Les antibiotiques testés dans cette étude ont été choisis en fonction de chaque espèce bactérienne. [4,5].

*** L'antibiogramme automatisé en milieu liquide :**

Le système Phoenix de Becton Dickinson est un exemple de méthode automatisée largement utilisée pour réaliser des tests d'antibiogramme.

Le système Phoenix utilise des panneaux de sensibilité aux antibiotiques contenant une série de puits contenant des concentrations croissantes d'antibiotiques. Les souches bactériennes sont inoculées dans ces puits, puis

incubées dans le système Phoenix. Le système mesure la croissance bactérienne et détermine la concentration minimale inhibitrice (CMI) pour chaque antibiotique testé.

Cela permet d'obtenir rapidement des profils de sensibilité aux antibiotiques pour différentes souches bactériennes, ce qui facilite la sélection appropriée des traitements antibiotiques [6-7].

3-3détectons de la résistance des entérobactéries aux bêtalactamines par production de BLSE

La mise en évidence de la production de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) dans notre laboratoire a été réalisée au moyen du test de synergie. Le test de synergie également connu sous le nom de méthode de disque combiné, 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 Figure3).

Des méthodes de biologie moléculaire, telles que la PCR (réaction en chaîne par polymérase), sont également utilisées pour détecter spécifiquement les gènes codant les BLSE. Ces tests permettent d'identifier les gènes responsables de la résistance aux BLSE, tels que les gènes blaCTX-M, blaTEM et blaSHV [5].

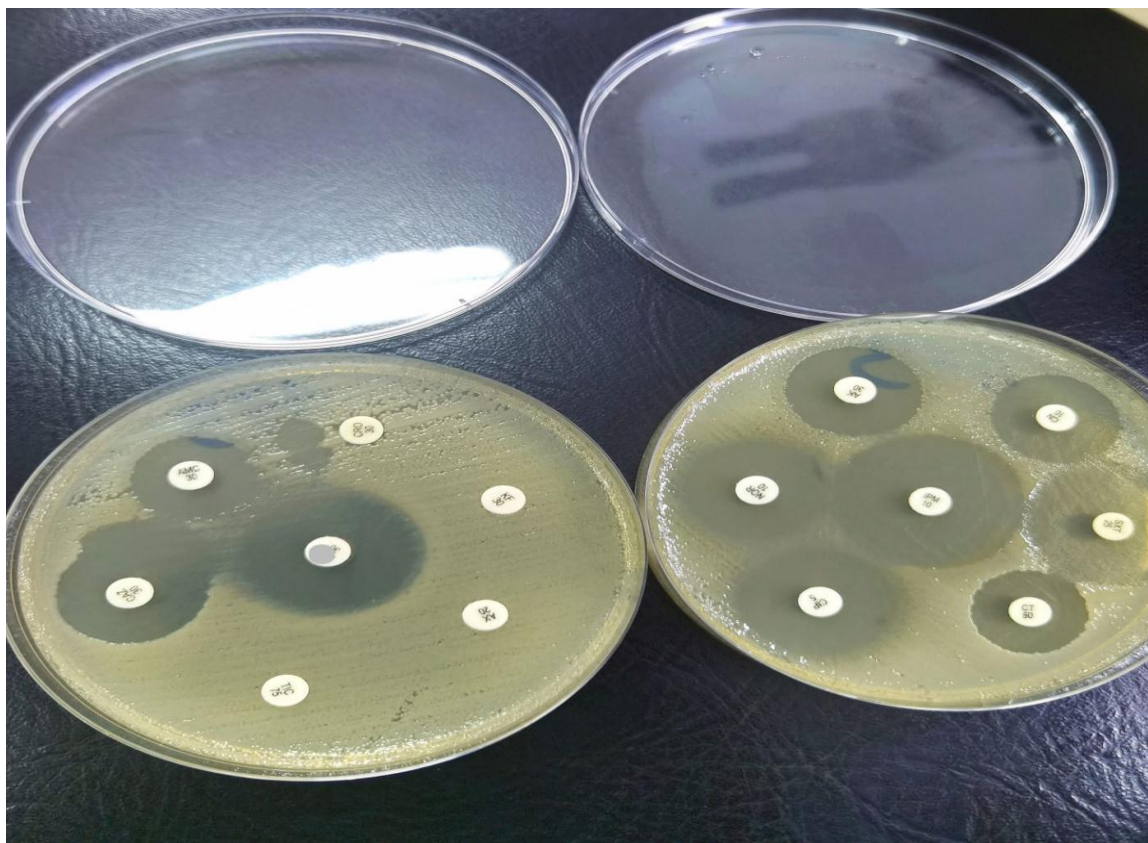


Figure 3 : teste de synergie positif aspect en bouchon de champagne

3-4 Détection de la résistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries

3-4-1 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 (diamètre d'inhibition < 25 mm par test de diffusion sur milieu gélosé). 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 c'est le carbapénème qui possède la meilleure sensibilité pour la détection des EPC (Figure 4).



Figure 4 : Diminution du diamètre de l'Ertapénème sur l'antibiogramme standard

3 4-2 méthodes phénotypiques de détection des EPC : 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 5).

Cependant, ce test n'est plus recommandé car il est difficile à standardiser vu la présence de faux -positifs et de faux –négatifs



Figure 5 : Test de Hodge modifié

4. Analyse statistique

Les données recueillies ont été saisies et traitées à l'aide du logiciel Microsoft Excel.

Les variables qualitatives ont été exprimées en effectifs et pourcentages, et les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne.

RESULTATS

I. Données épidémiologiques

1. Age

En ce qui concerne l'âge de nos patients, nous avons constaté que la moyenne était de 38 ans, avec une variation allant de 0 à 82 ans.

2. Sexe

La population était majoritairement masculine avec 61,8 % d'hommes.

Le sex-ratio hommes-femmes était de 1,61.

II. Données microbiologiques

1. Prévalence globale des BMR

Au cours de la période d'étude, 1792 échantillons ont été reçus au laboratoire de microbiologie de l'hôpital universitaire Hassan II de Fès, provenant des réanimations adultes, Parmi ces échantillons, 352 étaient positifs pour les bacilles à Gram négatif, dont 71 BMR soit 22,04%.

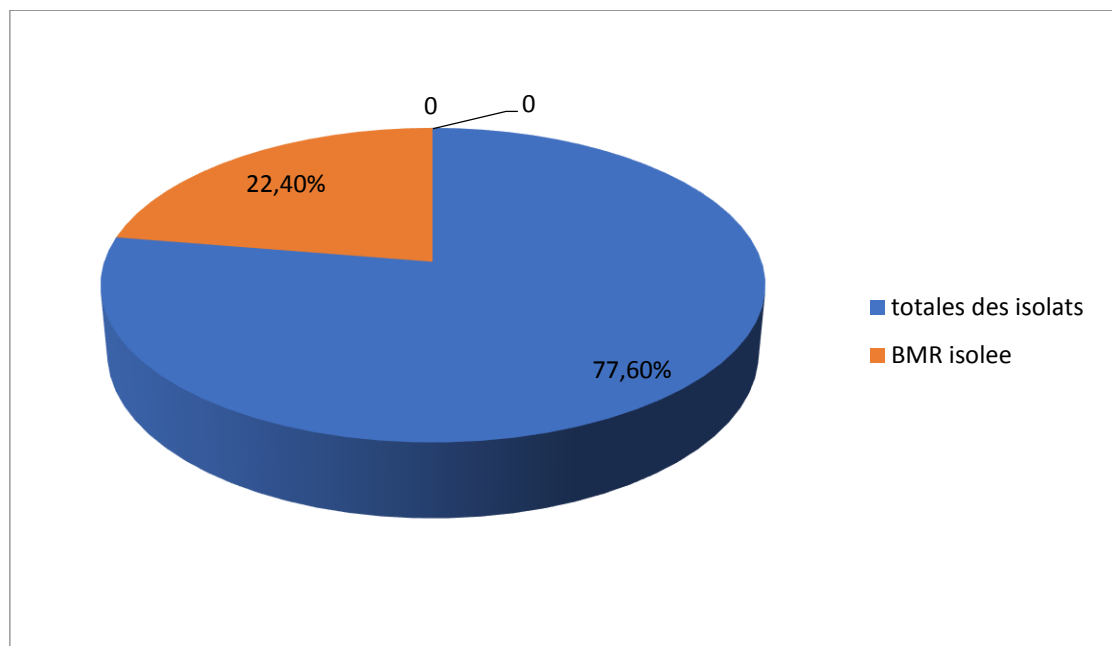


Figure 6 : Prévalence globale des BMR

2. Répartition des BMR isolée selon le sexe

Le nombre BMR ayant été isolés chez les hommes (n=44) était supérieur à celui concernant les femmes (n=27). La répartition des BMR en fonction du sexe est représentée dans la Figure 7.

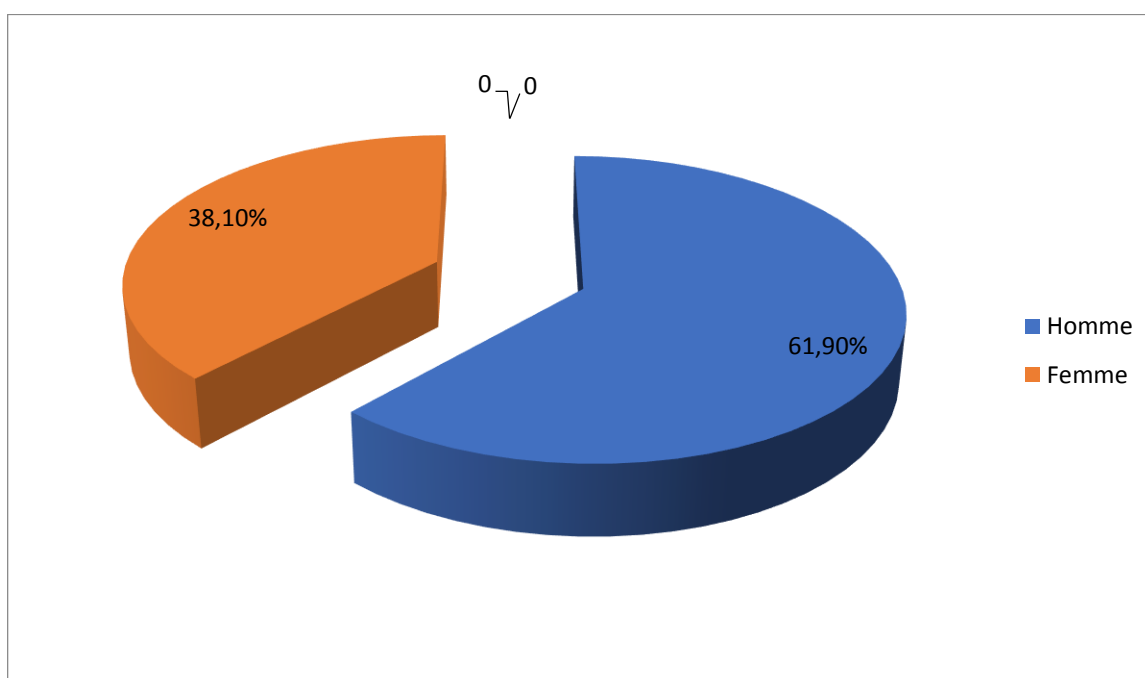


Figure 7 : Répartition des BMR isolée selon le sexe

3. Répartition selon la nature des BMR isolées

Parmi les 71 BMR identifiés, les espèces les plus fréquentes étaient : *Escherichia coli*, qui représentait 35 (49,29%), suivie de près par *Klebsiella pneumoniae* avec 30 isolats (42,25%). Viennent ensuite *Enterobacter cloacae* avec 5 isolats (7,04 %), et *Proteus mirabilis* était le moins fréquent avec seulement 1 isolat (1,40) figure 8

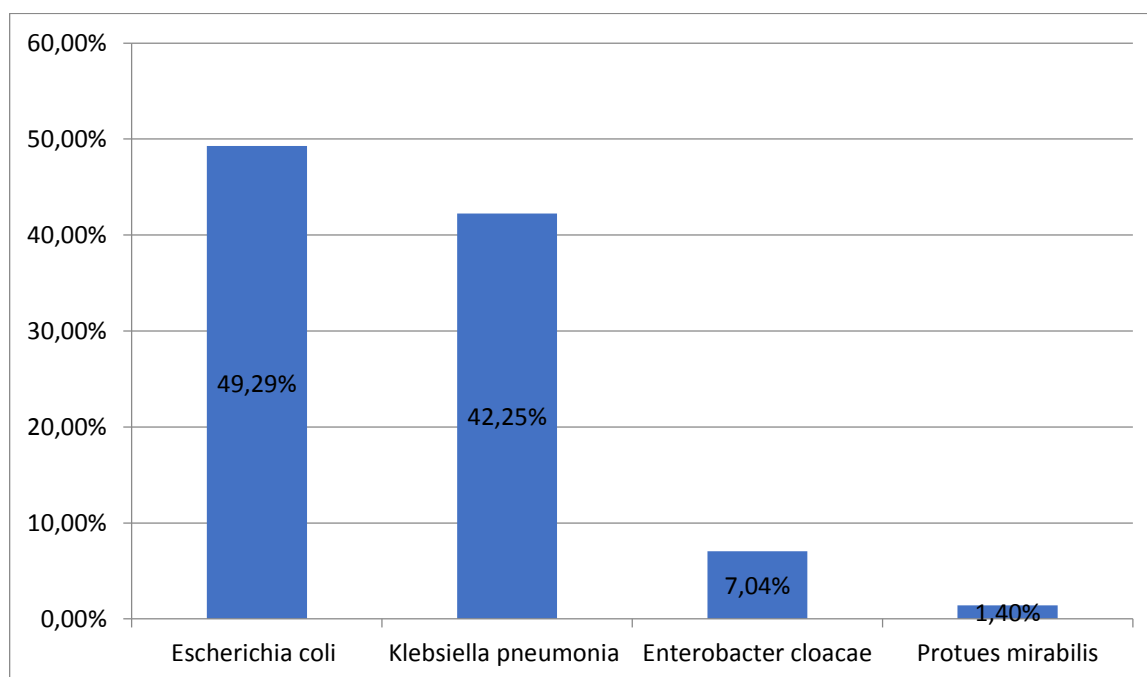


Figure 8 : Nature des BMR isolées

4. La répartition de BMR selon la nature de prélèvements

Les résultats des échantillons d'urine ont montré une forte prévalence de BMR, avec 34 cas positifs ce qui correspond à un taux de prévalence élevé de 47,88 %. Pour les échantillons respiratoires, y compris les PDP, les expectorations et le LBA, nous avons identifié 17 cas positifs ce qui équivaut à un taux de BMR de 27,41%. Pour les hémocultures, nous avons identifié 9 cas positifs ce qui représente un taux de BMR de 20,45%. Pour le pus, nous avons identifié aussi 8 cas, ce qui présente un taux de BMR de 11,26 %. En revanche, les autres types d'échantillons, tels que les liquides de ponction, présentaient des taux de BMR relativement faibles.

Au total Ces BMR ont été isolées principalement dans les infections urinaires, les pneumopathies, suivies par les infections suppurées figure 9

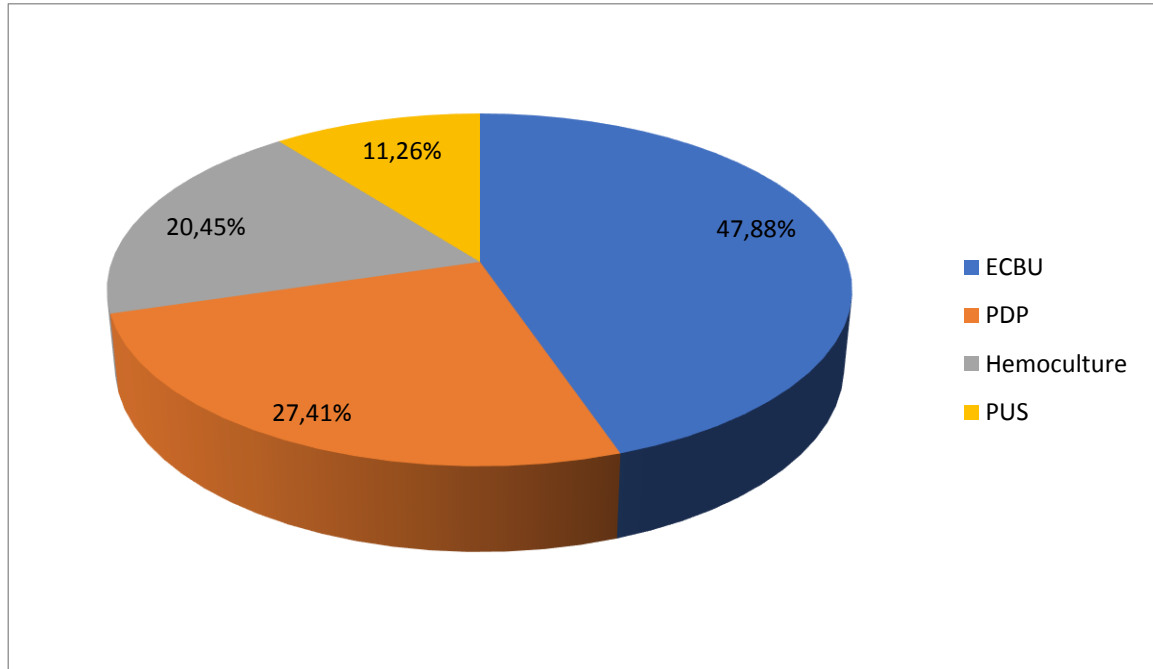


Figure 9: Répartition des BMR selon le site infectieux

5. La prévalence globale des entérobactéries productrices des BLSE et CARBAPENEMASE

Dans notre étude, nous avons identifié un total de 71 souches de bactéries multirésistantes (BMR), ce qui correspond à une prévalence globale de 20,17%. Parmi celles-ci, les EPC représentaient 30,98% (22 souches), tandis que les bactéries à spectre étendu (BLSE) étaient présentes dans 64,01 % des cas (49 souches). (Figure 10).

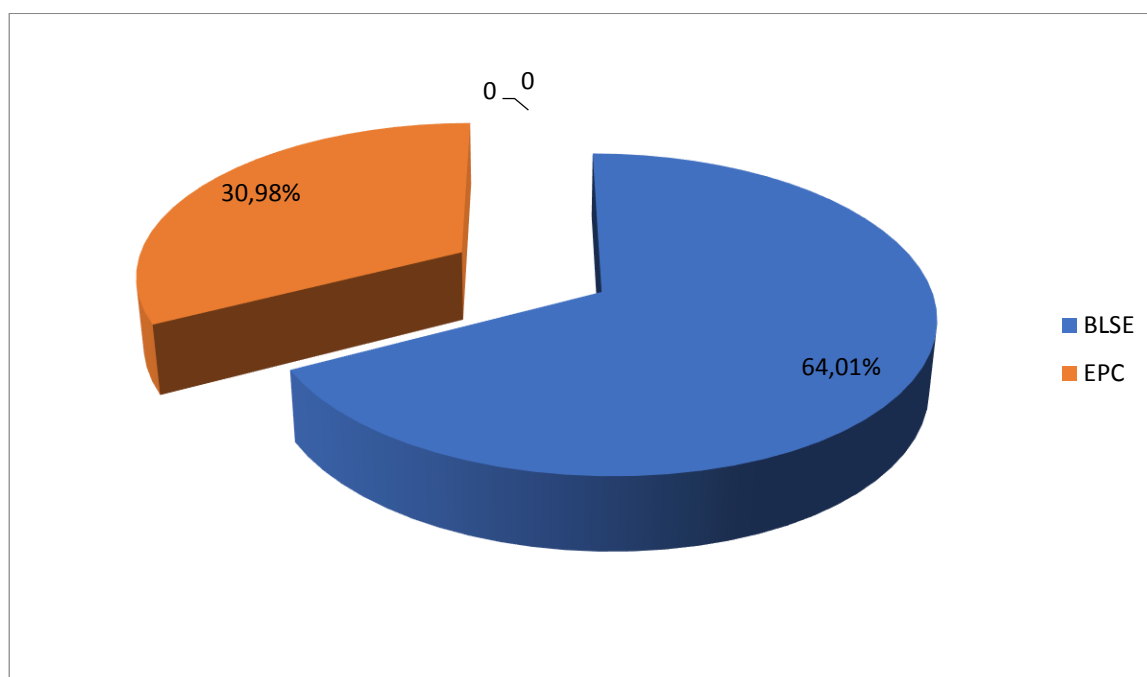


Figure 10 : la prévalence globale des entérobactéries productrices des BLSE et CARBAPENEMASE

6. Répartition selon les espèces des entérobactéries BLSE

Le test de synergie à double disque a révélé que 49 des 71 BMR, soit 64,01 %, étaient des BLSE. Parmi ces souches, *Escherichia coli* était la plus fréquemment isolée, représentant 29 cas soit 59,18%. Ensuite *Klebsiella pneumoniae* était présente dans 16 cas, soit 32,65%, suivie par *Enterobacter cloacae* avec 4 cas, soit 8,16%.

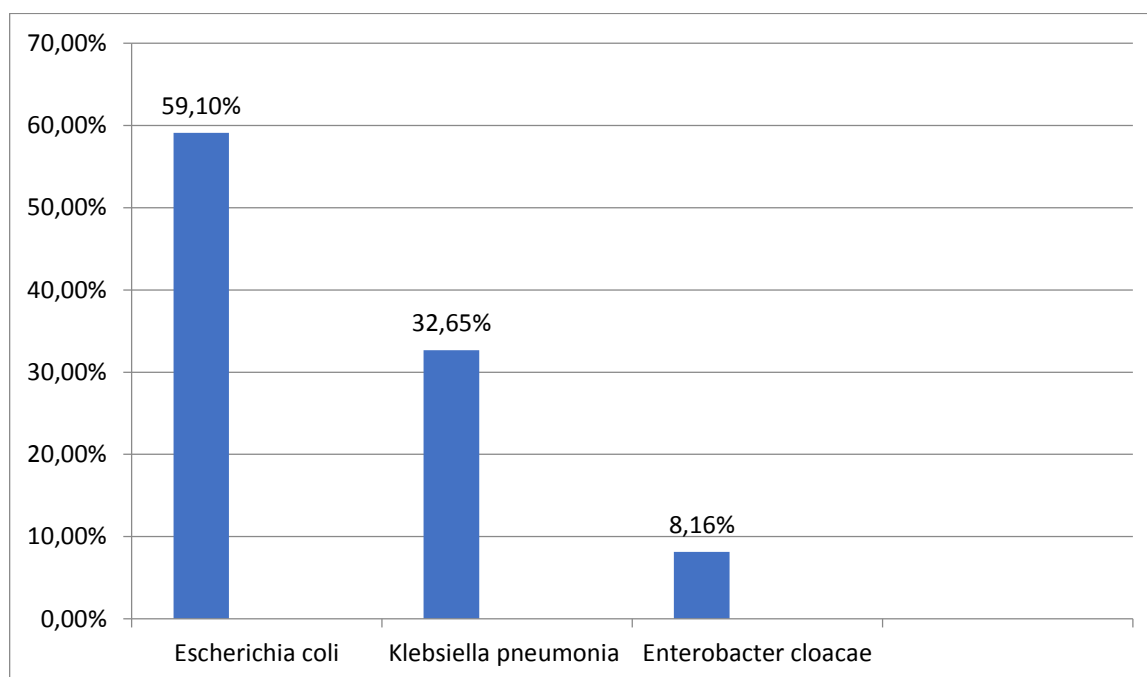


Figure 11 : Répartition selon les espèces des entérobactéries BLSE

7. Répartition des entérobactéries productrices de carbapénémases selon les espèces

Lorsqu'une souche bactérienne présentait une diminution de sensibilité à l'Ertapénème (diamètre d'inhibition inférieur à 25 mm lors du test de diffusion sur milieu gélosé), nous soupçonnions la production de carbapénémase

Parmi les 71 BMR identifiées, nous avons noté la présence de 22 souches productrices de carbapénémases. *Klebsiella pneumoniae* est l'espèce la plus fréquente avec 14 cas, soit 63,63% du total. Ensuite, *Escherichia coli* était présente dans 6 cas, soit 27,27%, suivie de *Proteus mirabilis* avec 1 cas, soit 4,54%, et enfin d'*Enterobacter cloacae* avec également 1 cas, soit 4,54%.

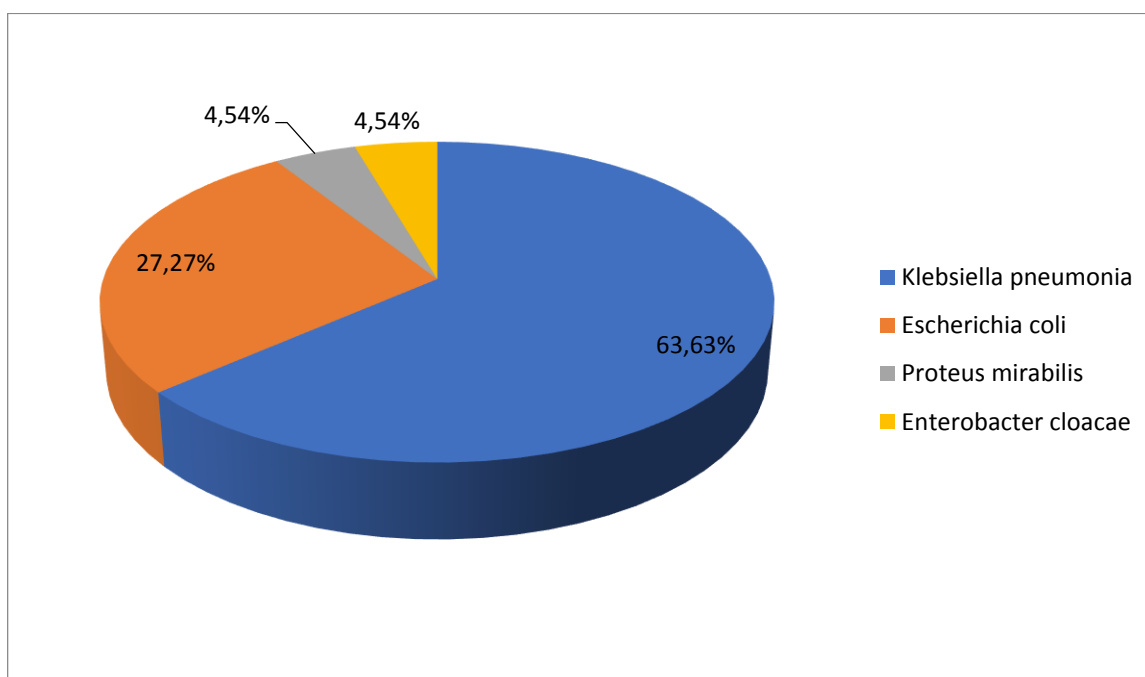


Figure 12 : Répartition des entérobactéries productrices de carbapénémases selon les espèces

8. Caractérisation moléculaire des carbapénémases

Pour les 22 souches d'Enterobacteriaceae productrices de carbapénémases, nous avons effectué des tests supplémentaires pour confirmer et caractériser le phénotype..

Le phénotype OX48 est le plus fréquemment observé avec 10 cas, représentant 45,45% du total. Ensuite, le phénotype NDM était présent dans 7 cas, soit 31,18%, tandis que les deux gènes ont été identifiés dans 5 cas, soit 22,72%.

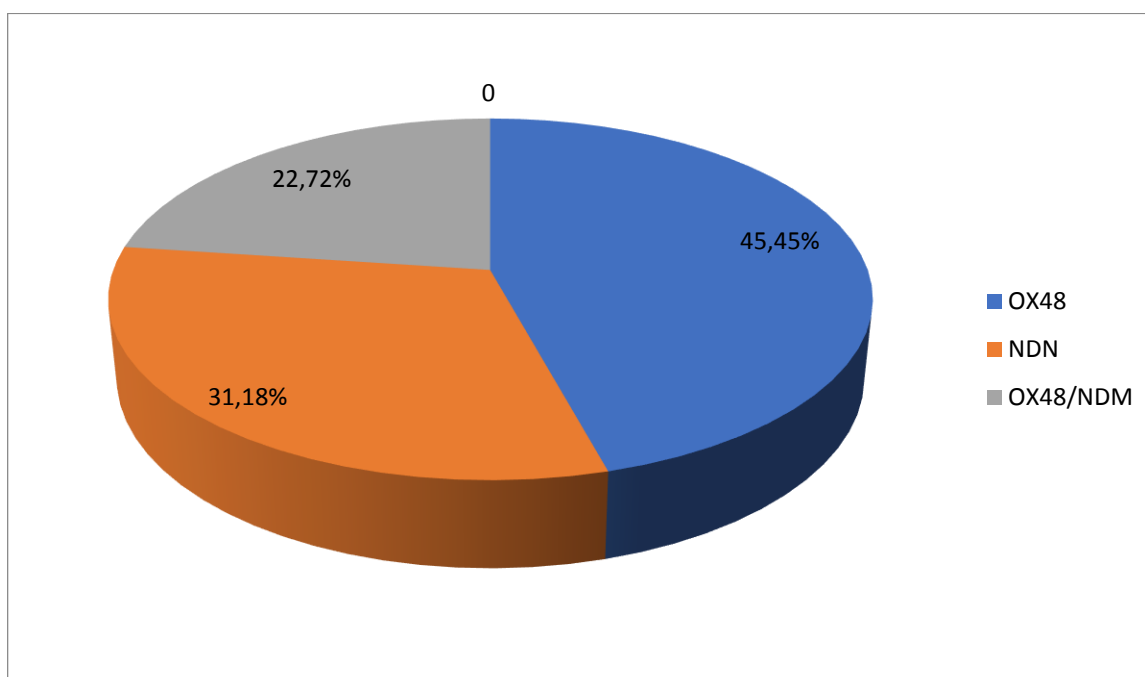


Figure 13 : Caractérisation moléculaire des carbapénémases

9. la répartition de phénotype des EPC selon l'espèce

Parmi les 14 cas de *Klebsiella pneumoniae*, nous avons constaté que 6 étaient porteurs du gène blaNDM, soit 42,85% de ces cas. En outre, 3 cas étaient porteurs du gène blaOXA48, soit 21,42 %, tandis que 5 cas étaient porteurs des deux gènes simultanément, soit 35,71 %.

Les 6 souches d'*Escherichia coli* étaient porteuses du gène blaOXA48. La souche *Proteus mirabilis* était porteuse du gène blaNDM, tandis que la souche *Enterobacter cloacae* était porteuse du gène blaOXA48.

III -Profil de résistance aux antibiotiques

1. Profil de résistances globales des EBLSE aux antibiotiques

89 % des EBLSE isolées étaient résistantes à la Norfloxacin, 79% à la Ciprofloxacine 49% à la Gentamicine, 75 % à la Sulfaméthoxazole triméthoprime, 91% des souches étaient sensibles à l'Amikacine et 100% des souches étaient sensibles à la Colistine, et à l'Imipénème (Figure 14).

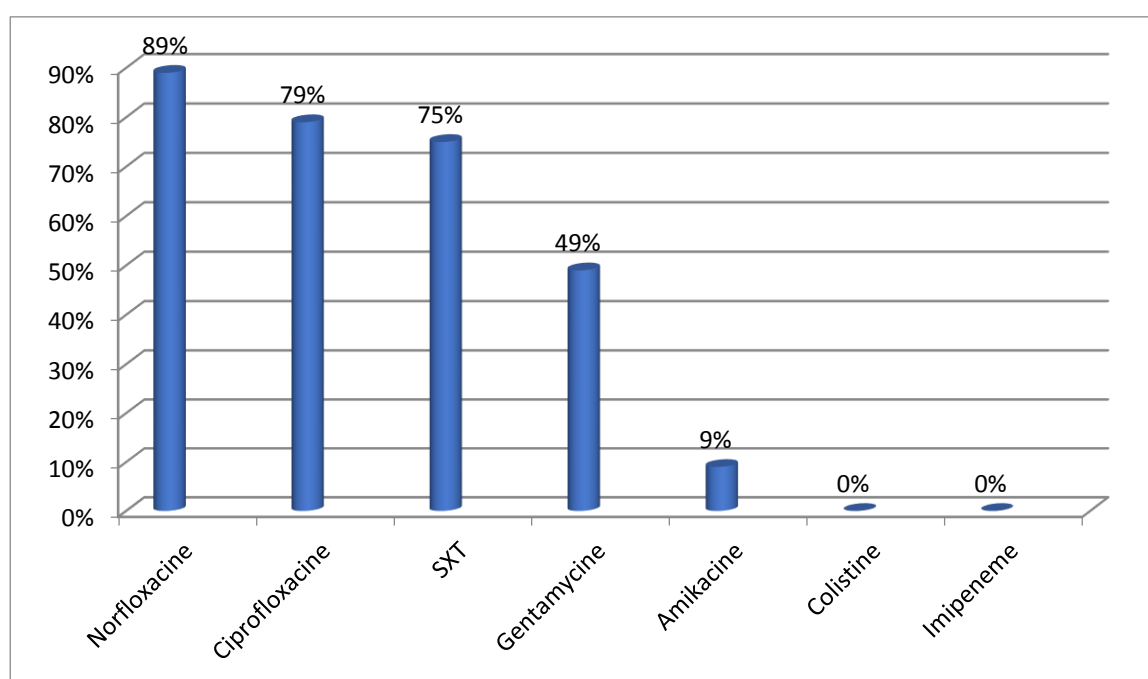


Figure 14 : Profil de résistances globales des EBLSE aux antibiotiques

2. Profil de résistance des EBLSE aux ATB selon l'espèce bactérienne

L'étude des résistances des principales entérobactéries sécrétrices de BLSE de notre série montre que *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp et *E. coli* ont un taux de résistance très proches à tous les antibiotiques. Avec un taux de sensibilité important à l'Imipénème, à l'Amikacine et à la Colistine (Figure 15)

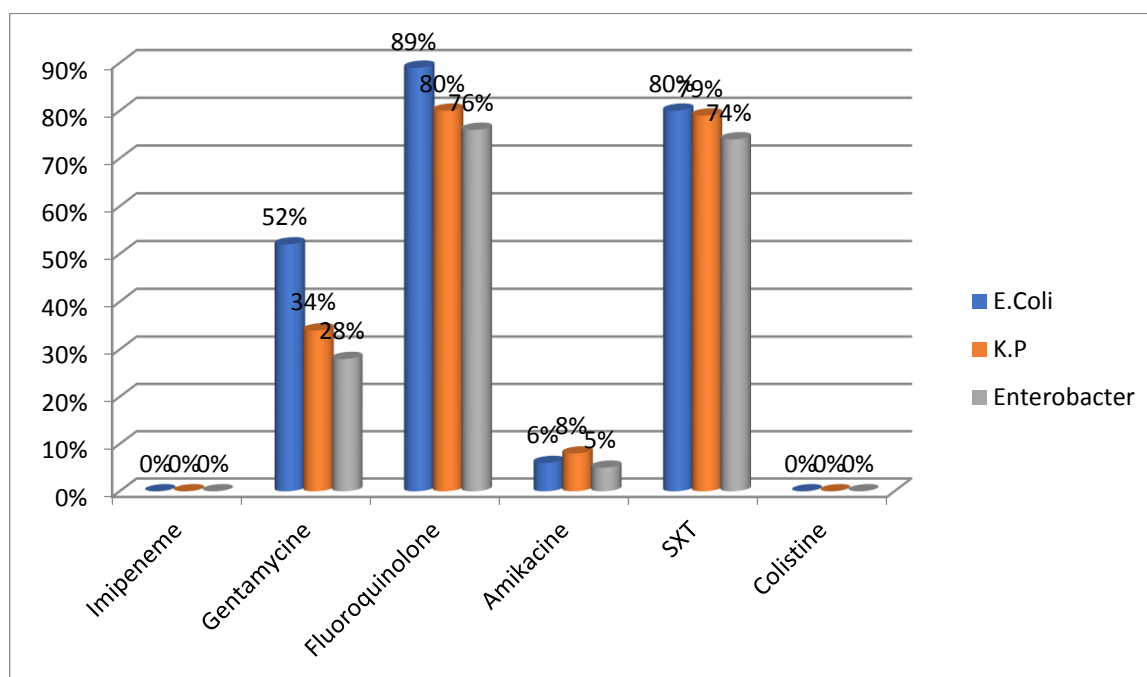


Figure 15 : Profil de résistance des EBLSE aux ATB selon l'espèce bactérienne

3. Entérobactéries productrices de carbapénémases

3-1 Klebsiella pneumoniae productrices de carbapénémases

Les isolats de *Klebsiella pneumoniae* ont exprimé un taux de résistance de 55 % à la gentamicine, 31 % à l'amikacine, 71% à la ciprofloxacine. Par ailleurs, toutes les souches isolées étaient sensibles à la colistine (Figure 16).

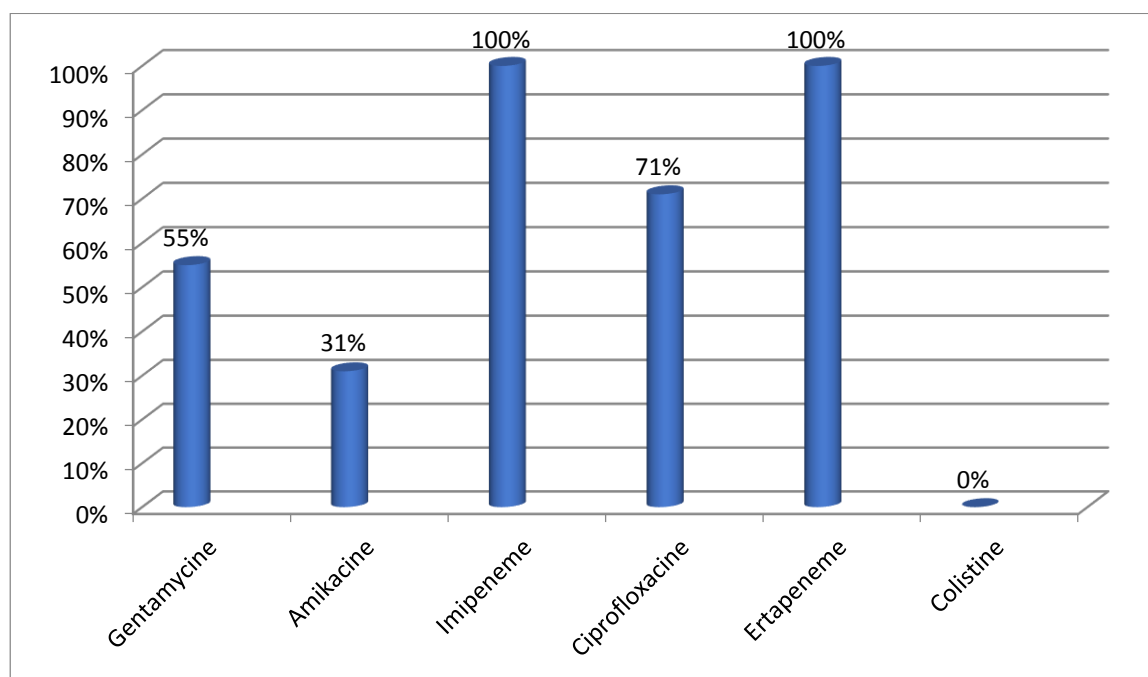


Figure16: profil de résistance de *Klebsiella pneumoniae* productrices de carbapénémases

3-2 *Escherichia coli* productrices de carbapénémases

Les six souches *Escherichia coli* productrice de Carbapénémase ont présenté un taux de résistance vis-à-vis d'imipenème, Ertapénème de 100 %, 69 % à la gentamycine, 60 % à la ciprofloxacine et 29 % à l'amikacine. Par ailleurs, toutes les souches isolées étaient sensibles à la colistine.

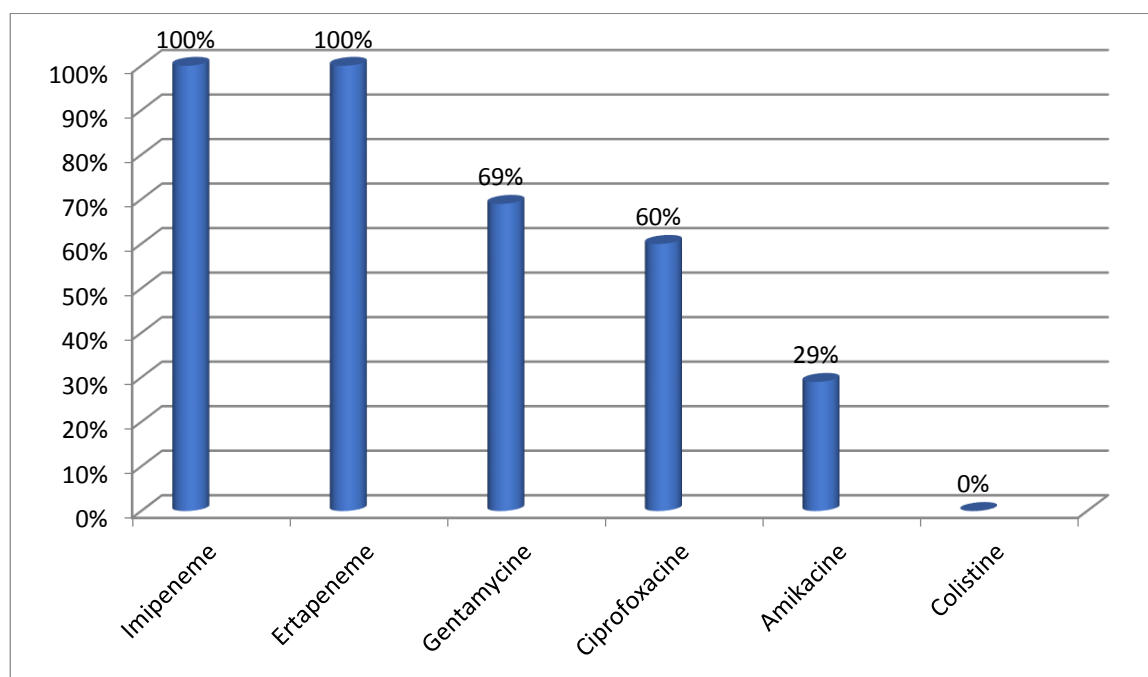


Figure 17: profil de résistance d'Escherichia coli productrices de carbapénémases

DISCUSSION

I-Antibiorésistance

1 – Définition

La résistance bactérienne est la capacité des bactéries à résister aux effets des antibiotiques ou des biocides qui sont censés les tuer ou les contrôler. L'évolution vers la résistance des bactéries aux antibiotiques caractérise la fin du XXème siècle. Le terme résistance multiple (RM) ou multirésistance est utilisé lorsqu'une souche bactérienne est résistante à plusieurs antimicrobiens ou classes d'antimicrobiens différents [9]. Les bactéries « à résistance croisée » sont celles qui ont développé des méthodes de survie qui sont efficaces contre différents types de molécules antimicrobiennes présentant des mécanismes d'action similaires

2-Mécanismes génétiques de l'antibiorésistance

Le support génétique de la résistance est porté sur le chromosome bactérien, ou sur le plasmide. Les gènes de résistance sont utiles aux bactéries et sont facilement transférables et fréquemment portés par des éléments génétiques mobiles. Il existe deux grands types de la résistance aux antibiotiques, la résistance intrinsèque et la résistance acquise [10]. On parle également de résistance croisée et de co résistance

2-1 La résistance naturelle

Toutes les souches appartenant à la même espèce sont résistantes à un même antibiotique. Cette résistance définit le spectre naturel d'activité d'un antibiotique. D'un point de vue génétique la résistance naturelle est d'origine chromosomique cette résistance définit le phénotype sauvage de l'espèce. Les mécanismes sont variés : absence de cible, production d'enzymes inactivatrices de l'antibiotique, absence d'accès à la cible [11]

2-2 La résistance acquise

Elle ne concerne que quelques souches d'une même espèce mais peut s'étendre : leur fréquence varie dans le temps mais aussi dans l'espace , Sur le plan génétique, la résistance peut être acquise par deux voies totalement distinctes : soit des mutations dans le génome on parlera alors de transmission verticale à la descendance, Soit, la résistance peut survenir également suite à l'acquisition d'une information génétique étrangère, en provenance d'autres bactéries. Il s'agit d'une acquisition d'ADN extrachromosomique le plus souvent un plasmide, et qui peut porter un ou plusieurs gènes de résistance , Ce transfert horizontal de la résistance peut se faire entre les bactéries de la même espèce ou des espèces différentes [11].

3-3 La résistance croisée

La résistance croisée correspond à la résistance à tous les membres d'une classe d'antibiotique, due à un seul mécanisme de résistance, elle est de niveau variable selon les antibiotiques. Parmi les nombreux cas de résistance croisée, on peut citer les mutations dans les topoisomérases de type II, gyrase et topoisomérases IV, conférant la résistance aux fluoroquinolones. La conséquence majeure de la résistance croisée est la sélection croisée: n'importe quel antibiotique de la classe peut sélectionner des bactéries résistantes à tous les autres membres

3-4 La Co-résistance

Dans la co-résistance, plusieurs mécanismes de résistance sont associés chez la même bactérie. Chacun confère (par résistance croisée) la résistance à une classe d'antibiotiques, ce qui entraîne un large phénotype résistant de la bactérie hôte. Là encore, la conséquence de cette organisation génétique est la co-sélection : dans ce cas, une classe d'antibiotiques à laquelle la bactérie est résistante pourra sélectionner la résistance à des classes d'antibiotiques non reliées. Ceci est observé fréquemment chez le pneumocoque, les souches résistantes à la Pénicilline G sont beaucoup plus fréquemment résistantes aux autres classes des antibiotiques [10].

3-mécanismes biochimiques des résistances aux ATB

Le potentiel génétique d'une bactérie est constitué du chromosome et d'un ou de plusieurs génophores facultatifs et extra-chromosomiques, les plasmides. Des gènes sont également portés par des éléments génétiques transposables et par des intégrons. Une bactérie peut ainsi acquérir une résistance aux antibiotiques par deux grands mécanismes génétiques. L'un a pour support le chromosome et définit une résistance chromosomique, l'autre a pour support les plasmides ou les éléments transposables ou les intégrons et ils définissent une résistance extra-chromosomique [12]. Les modes de résistance connus actuellement qui résultent de la pression de sélection exercée par les ATB sont au nombre de quatre, une même bactérie peut présenter plusieurs de ces mécanismes de résistance :

- L'inactivation enzymatique par la sécrétion d'une enzyme ;
- L'efflux actif ;
- La modification de la cible ;
- La diminution de la perméabilité (porines) à l'antibiotique.

3-1 Inactivation enzymatique de l'antibiotique

Par ce mécanisme, la bactérie acquiert la capacité d'inactiver l'action des antibiotiques par la production d'enzymes dont l'origine peut être intrinsèque

(gène chromosomique appartenant à l'espèce) ou extrinsèque (gène transmis par des plasmides ou des transposons). [13]. Les classes d'antibiotiques visées par ces enzymes sont les bêta-lactamines, les macrolides-lincos - Lincosamides – Streptogramines - les Aminosides et les Phénicolés .

*a- β -lactamases

Les bêtalactamases sont des enzymes qui inactivent les antibiotiques de type bêtalactamines en les dégradant. Il existe deux types principaux de bêtalactamases : celles à base de sérine (classes A, C et D) et celles à base de métal (classe B). Elles agissent sur une large gamme de bêtalactamines. La production de bêtalactamase est un mécanisme répandu de résistance aux antibiotiques, observé chez les bactéries à Gram positif et à Gram négatif. Ces enzymes sont codées soit par des éléments génétiques plasmidiques, soit chromosomiques. Leur activité enzymatique entraîne la perte de l'efficacité antibiotique en dégradant la structure de base des bêtalactamines. Ainsi L'hydrolyse du cycle bêta-lactame empêche les bêta-lactamines de former des liaisons covalentes avec le site actif des enzymes impliquées dans la synthèse de la paroi cellulaire, appelées protéines liant les pénicillines (PLP). On a identifié plusieurs centaines de bêta-lactamases chez différentes espèces bactériennes. Ces enzymes peuvent être classées selon leur spectre d'activité (pénicillines, oxacilline, céphalosporines, carbapénèmes) ou leur séquence en acides aminés. La classification d'Ambler est celle qui est la plus couramment utilisée en pratique. [14] [15]

*b. Inactivation enzymatique des aminosides

L'inactivation enzymatique des aminosides se produit lorsque des enzymes, appelées aminosidases, modifient la structure chimique des aminosides, les rendant ainsi inactifs. Ce processus peut se produire par divers mécanismes, notamment la modification chimique des groupes fonctionnels des aminosides, tels que l'acétylation, la phosphorylation ou l'adénylation. Ces modifications

empêchent les aminosides de se lier efficacement à leur cible, généralement la sous-unité ribosomale bactérienne, ce qui entraîne une diminution ou une perte complète de leur activité antimicrobienne. L'inactivation enzymatique des aminosides est l'un des mécanismes de résistance bactérienne les plus courants face à ces antibiotiques. Il permet d'expliquer la résistance de plus de 95% des souches d'Entérobactéries résistantes aux aminosides. (15 ?16)

3-2 Efflux actif

Il s'agit d'un processus de transport membranaire assez répandu dans le monde vivant pour maintenir l'homéostasie cellulaire, et qui consiste à refouler de façon active les agents nocifs dans le milieu extérieur. Ces systèmes d'efflux encore appelés « pompes » ont été mis en évidence dans les années 80, chez des souches d'E.coli résistantes à la Tétracycline. Depuis, de très nombreux autres transporteurs ont été identifiés chez presque toutes les espèces bactériennes. Certains d'entre eux sont intrinsèques, d'autres apportés par des éléments génétiques mobiles [25] [26].

On différencie les pompes à efflux par : o spécificités ou non des molécules exportées ; o structure : une à trois protéines ; o type d'énergie nécessaire : ATP ou force proton-motrice ; o mode expression : inductible ou constitutif. (17,18)

Il existe cinq grandes familles des systèmes d'efflux actif :

- ABC : ATP binding cassette transporter
- RND: resistance nodulation cell division
- MFS ou MF: major facilitator superfamily
- SMR: small multidrug resistance
- MATE: multidrug and toxic exclusion

Chez les bactéries, il existe des pompes présentes uniquement chez les Gram négatif c'est le cas de la Pompe RND, alors que chez les Gram positifs ce sont les pompes MFS et ABC qui sont les plus répandus

3-3 Modification de la cible de l'antibiotique

Elle se produit lorsqu'un antibiotique donné ne peut plus se lier à la cible sur laquelle il agit habituellement.

La modification de la cible de l'antibiotique est un mécanisme de résistance bactérienne où les bactéries modifient la structure de la cible moléculaire de l'antibiotique, généralement une protéine, pour empêcher ou réduire l'efficacité de l'antibiotique. Cela se produit souvent chez les bactéries exposées à des antibiotiques à action ciblée, tels que les inhibiteurs de la synthèse protéique ou de la synthèse de la paroi cellulaire.

Pour les antibiotiques agissant sur la synthèse protéique, comme les aminosides et les tétracyclines, les bactéries peuvent muter les sous-unités ribosomales, qui sont la cible de ces antibiotiques, pour réduire ou bloquer l'affinité de liaison de l'antibiotique. Cela diminue l'efficacité de l'antibiotique pour inhiber la synthèse protéique bactérienne.

Pour les antibiotiques agissant sur la synthèse de la paroi cellulaire, tels que les bêta-lactamines (pénicillines, céphalosporines), les bactéries peuvent modifier les protéines de liaison aux pénicillines (PLP) ou d'autres cibles impliquées dans la synthèse de la paroi cellulaire pour réduire l'affinité de liaison de l'antibiotique, contrecarrant ainsi son effet.

3-4 Diminution de la perméabilité de la membrane

Pour agir, les antibiotiques doivent pénétrer dans la cellule bactérienne. Beaucoup d'antibiotiques utilisent les systèmes de transport propres à la bactérie pour ses échanges avec l'extérieur pour entrer [19].

Pour résister, la bactérie contrecarre cette entrée de toxiques en diminuant la perméabilité de sa membrane par :

- Une altération des porines
- L'absence de passage ou l'augmentation du temps de passage protège les bactéries et les rend résistantes.

- Une inhibition du transport actif
- Une inhibition de la pénétration à travers les peptidoglycanes recouvrant la membrane plasmique chez les bactéries Gram positives.
- La modification de la composition du lipopolysaccharide (LPS), soit dans le polysaccharide, soit dans le core, peut aussi être à l'origine d'une diminution de la perméabilité.

II. Les bactéries multirésistantes

1. Définition

Au début des années 2000, la définition d'une bactérie multirésistante (BMR) était peu consensuelle et non harmonisée entre les études. Une définition courante était l'accumulation de plusieurs mécanismes de résistance acquis à plusieurs classes d'antibiotiques, en général au moins trois classes ou plus. Un consensus d'experts réunis par le Center for Disease Control (CDC) aux États-Unis et l'European Centre for Disease Control (ECDC) a édicté en 2011 des définitions précises des bactéries à considérer comme « BMR », ainsi que « XDR » (« extensively drug-resistant bacteria » ou « bactérie hautement résistante – BHR ») et « PDR » (« pandrug-resistant bacteria » ou « bactérie pan-résistante ») [27]. Sont ainsi à considérer comme « BMR » des bactéries résistantes à au moins une molécule antibiotique appartenant à plus de trois classes différentes parmi les classes habituellement actives sur cette bactérie. La publication de Magiorakos et al. propose des tableaux rassemblant les molécules et classes habituellement actives par grandes familles de bactéries [1]. Sont ainsi notamment considérées comme « BMR », les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM), les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (E-BLSE), et les bacilles à Gram négatif non fermentants (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) multirésistants aux antibiotiques. Les bactéries « BHR » sont des bactéries résistantes à au moins une molécule antibiotique dans toutes les classes sauf deux ou moins, tandis que les bactéries « PDR » sont des bactéries

résistantes à toutes les molécules de toutes les classes habituellement actives sur l'espèce considérée. Le haut conseil de santé publique, dans un rapport de 2013 [28], a ajouté une sous-catégorie aux bactéries BHR, le « BHRe » pour « BHR émergentes ». Cette distinction est basée sur le fait que ces espèces de bactéries commensales du tube digestif (donc susceptibles d'être portées longtemps et de se diffuser largement tant à l'hôpital qu'en ville). Selon ce même rapport, sont pour le moment définies comme BHRe les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) et les entérocoques (principalement *E. faecium*) résistants aux glycopeptides (ERG). D'autres pathogènes opportunistes BHR, notamment des *P. aeruginosa* ou *A. baumannii*, bien que pouvant également être importés au cours de séjours hospitaliers, ne sont pas à considérer comme des BHRe, du fait de leur situation de saprophytes et d'un risque de diffusion limité aux établissements de santé [28]. On constate donc que cette définition de « BHRe » prend en compte les caractéristiques écologiques des espèces, leur caractère émergent et les mesures de gestion requises pour maîtriser leur diffusion.

2. Entérobactéries résistantes aux C3G par production de bêtalactamase à spectre étendu

2-1 Définition

Les entérobactéries forment une vaste famille de bacilles à Gram négatif regroupés en plusieurs genres et espèces. Tous ces bactéries ont en commun leur localisation préférentielle au niveau du système digestif, d'où leur appellation « entérobactéries » [20]. Ces bactéries occupent une place importante en pathologie humaine et constituent plus de 80% des germes isolés au laboratoire de Biologie médicale. La fréquence, la gravité des infections communautaires ou nosocomiales dont ces bactéries peuvent être responsables (septicémies, infections nosocomiales, méningites...), traduisent des difficultés de prise en charge liées principalement à leur résistance aux antibiotiques.[21] Les entérobactéries sont en effet, capables de produire des enzymes inactivant les

bêtalactamines, y compris celles de large spectre comme les céphalosporines de 3ème génération.[22] Du fait de l'élargissement de leur spectre d'activité, ces enzymes ont été appelées « Bêtalactamases à spectre élargi » (BLSE). Classiquement, les BLSE sont définies comme des enzymes appartenant à la classe A ou D de la classification d'Ambler, capables d'hydrolyser les pénicillines, céphalosporines de première, deuxième, troisième et quatrième génération et l'Aztréonam. Elles hydrolysent la Ceftazidime, le Céfotaxime ou l'Aztréonam au moins 10 % plus activement que la pénicilline. Elles n'hydrolysent pas les Carbapénèmes et sont inhibées in vitro par les inhibiteurs des β -lactamases (Acide clavulanique, Tazobactam et Sulbactam). À la différence des Céphalosporinases de type AmpC (non inhibées par les inhibiteurs), les BLSE n'hydrolysent pas les Céphamycines telles que la Céfoxitine mais peuvent inactiver les C4G (Céfépime ou Cefpirome). À ce jour de nombreuses BLSE (> 230) ont été décrites à travers le monde représentant un problème majeur de santé publique. Les souches productrices de BLSE sont en effet, souvent associées à des épidémies nosocomiales, notamment en unités de soins intensifs et s'accompagnent fréquemment d'une multi résistance aux différentes classes thérapeutiques.[23] Les infections causées par ces bactéries sont généralement associées à une morbidité et une mortalité élevée, à une prolongation de la durée de l'hospitalisation et à une augmentation des coûts de traitement.[24] Par ailleurs, jusqu'aux années 2000, la diffusion des entérobactéries productrices de BLSE concernait essentiellement le milieu hospitalier. Mais aujourd'hui, ces bactéries sont de plus en plus isolées même en milieu communautaire.[25]

3. Les entérobactéries productrices des carbapénèmases

Les carbapénèmes sont une classe d'antibiotiques appartenant à la famille des bêtalactamines et ayant le spectre d'activité antimicrobienne le plus large, les molécules de cette famille actuellement commercialisées sont : l'Imipénème,

l'Ertapénème, le Méropénème et le Doripénème ; Ils sont actifs sur la plupart des bacilles à Gram négatif notamment les entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*. Entérobactéries productrices des carbapénémases Les carbapénèmes ont un usage exclusivement hospitalier, et sont principalement utilisés dans le traitement des infections à bactéries multirésistantes associées aux soins. Les carbapénémases sont des bêtalactamases ayant une activité hydrolytique vis à vis des carbapénèmes [26]. L'émergence de ces enzymes est décrite de façon croissante dans le monde entier et constitue un réel problème pour la santé publique, les carbapénèmes représentant très souvent les dernières molécules actives de l'arsenal thérapeutique pour combattre les bactéries multirésistantes.

III. Discussion des résultats

1-Profil épidémiologique des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi.

1.1. Répartition globale des entérobactéries selon l'espèce

Escherichia coli reste le genre bactérienne la plus fréquente au sein des entérobactéries avec un taux d'isolement de 50,56 %, suivie d'*Klebsiella pneumoniae* 38,63 %, suivie d'*Enterobacter cloacae* qui a représenté 4,8%

. Cette prédominance est rapportée dans plusieurs études, mais avec des fréquences variant entre 42% et 80% pour *Escherichia coli*, entre 14% et 31% pour *Klebsiella pneumoniae* et entre 4% et 14% pour l'*Enterobacter* spp. [29-30-31-32]

Bactéries	Notre étude %	Tidrarine HIT Marrakech 2019 [29] %	Ajdakar HMA Marrakech 2015 [30] %	Akel CHU Ibn Sina Rabat 2014 [31] %	Lagha Algérie 2015 [32] %
Escherichia coli	50,56	42	65	48	46
Klebsiella pneumoniae	38,63	30	18	31	27
Enterobacter cloacae	4,8	13	5	7	14

Tableau 1 : Comparaison des taux de fréquence des Entérobactéries

1-2 Fréquence d'isolement des EBLSE au sein des entérobactéries isolées

Les bactéries productrices de BLSE constituent une préoccupation majeure en milieu hospitalier en raison de leur diffusion épidémique et de leur multirésistance aux antibiotiques. En effet, les BLSE sont retrouvées chez une vaste proportion de bacilles à gram négatif, mais les entérobactéries représentent les germes les plus incriminés [34]. Dans cette étude, L'incidence de souches d'entérobactéries productrices de BLSE était 14 %, Cette prévalence correspond à peu près à celle retrouvée dans certaines études, en particulier celle faite à Rabat en 2013 (18%) [35], et plus importante de celles retrouvées dans d'autres études nationaux ou internationaux publiés jusqu'alors, en particulier celle faite à CHU de Marrakech en 2017 (10,86%), a la France en 2012 (13,6%)[36,42], au Belgique (6,6%), et celle faite au japon (6,4%)[50,51], mais demeure moins

important que celui rapporté au Cote d'Ivoire (58,8%) et à l'Algérie (37,1%) [37,32]. En effet, Les différences géographiques témoignent des différences d'utilisation d'antibiotiques notamment ceux à large spectre pour lutter contre les infections, variables selon les pays et même les régions [38]

Auteur de l'étude (année)	Notre étude %	El Bouamri CHU Marrakech 2017 [42]%	Foulal Rabat 2013 [35] %	Lagha Algérie 2015 [32] %	Jarlier France 2012 [36] %
Prévalence des EBLSE	14	10,86	18	37,1	13,6

Tableau 2 : comparaison de fréquence d'isolement des EBLSE

1-3 Répartition des souches des EBLSE selon La nature du prélèvement

Dans la présente étude, la majorité des EBLSE recensés des prélèvements urinaires (47,88%), des entérobactéries productrices de BLSE isolées sont issues d'infections urinaires, ce taux reste trop faible par rapport d'autres études qui ont rapporté des taux plus élevés du nôtre, 80% à l'HMA de Marrakech en 2015 [30], 48% à Rabat en 2013 [35], 40% en Algérie en 2015 [32], 78,6%, 70% en France en 2012 [36], 63,2% en Arabie Saoudite en 2014 [40]

Les EBLSE provenant des hémocultures représentent 20,45% dans notre étude, taux plus important de ceux rapporté à Rabat en 2013, en Algérie en 2015 ou en France en 2012, avec des taux respectifs de 11%, 7%,et 11% [32, 35,36].

Pour le pus , nous avons identifié aussi 8 cas , ce qui présente un taux de BMR de 11, 26 % taux proche a ceux rapporté à l'hôpital Avicenne de Marrakech en 2015, en Algérie en 2015, en France en 2012, à Rabat en 2013 ou en Inde en 2007 , avec des taux respectifs de 11%, 13%, 10%, 9% et 14% [30,32,35,36,39].

Auteur de l'étude (année)	Notre Etude %	Mazen Qatar 2016 [41] %	Ajdakar HMA Marrakech 2015[30] %	Lagha Algérie 2015 [32] %	Somily Arabie Saoudite 2014 [40] %
ECBU	47,88	24,8	80	40	63,2
Hémocultures	20,45	27,5	3	7	3,4
Pus	11, 26	ND	1,1	13	ND

Tableau 3 : comparaison de la répartition des EBLSE selon la nature du prélèvement

1-4 Prévalence d'isolement des souches des EBLSE selon les germes isolés

Dans notre étude, *Escherichia coli* est l'entérobactérie sécrétrice de BLSE la plus fréquente, représentant 59,18%. suivie de *Klebsiella pneumoniae* avec 32,65%, puis *Enterobacter cloaca* qui représente 8,16%. La plupart des études de la littérature rapporte que *klebsiella pneumoniae* est le 1er germe le plus isolé dans l'ensemble des EBLSE avec un taux plus important que le nôtre, 57% à CHU de Marrakech en 2017 [42], 45% à Rabat en 2013 [35], 59,2% en France en 2012 [36] et 51,4% à Qatar en 2016 [41], suivie d'*E coli* puis d'*Enterobacter cloaca*, avec 45% et 5% respectivement à Marrakech en 2017 [42], 26 et 15% successivement à Rabat en 2013 [35], et en France en 2012, avec 20,2% et 11,8% respectivement [36]. Cependant, certaines études détrônent *Klebsiella pneumoniae* du 1er Rang qu'elle occupait en faveur d'*Enterobacter spp* au sein des entérobactéries productrices de BLSE. Ce phénomène a été observé en France en 2004 et en 2010 (36,3% et 66% respectivement) [43,44]. Une thèse de doctorat, menée en Algérie en 2015, a objectivé une prédominance d'*Escherichia coli* avec 43% des EBLSE, suivie de *Klebsiella pneumoniae* (30%) puis *Enterobacter cloaca* (20%) [32].

Bactéries	Notre étude %	El Bouamri CHU Marrakech 2017 [42]%	Mazen Qatar 2016 [41] %	] Lagha Algérie 2015 [32] %	Foulal CHU Rabat 2013 [35]%
Escherichia coli	59,18	45	34,7	43	26
Klebsiella pneumoniae	32,65	57	51,4	30	45
Enterobacter cloacae	8,16	5	ND	20	15

Tableau 4 : comparaison de la répartition des EBLSE selon le germe isolé

2. Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques des EBLSE

2-1 Le profil de résistance des entérobactéries productrices de BLSE

L'étude de l'antibiorésistance des souches d'entérobactéries isolées au niveau de notre hôpital a mis en évidence un taux de résistance aux aminosides (Gentamicine, et Amikacine) de 49% et 9 % respectivement. A l'échelle nationale, des taux proches de celles notés dans notre travail de résistance à la Gentamicine de 75%, ont été rapportés à Marrakech en 2015 [30], 75% et 12% successivement à Rabat en 2013 [35]. Par contre, ces prévalences sont paraît être inférieures à celles rapportées à l'Algérie en 2015 (90% et 15% respectivement) [32]. Des taux de résistance à l'Amikacine encore plus élevés, allant jusqu'à 54% ont été rapportés par plusieurs études faites au Maroc, a l'Algérie, en Tunisie et a la France [30, 32, 35, 42, 45, 46]. Ces taux élevés de résistance des souches d'entérobactéries justifient actuellement que l'Amikacine est le plus efficace des aminosides en traitement des infections sévères aux bactéries multirésistantes

En ce qui concerne l'étude de l'antibiorésistance des EBLSE aux Sulfamethoxazole trimethoprim et la Fluoroquinolone nous avons objectivé des taux de corésistance élevés 75% et 89% et successivement, ces niveaux de résistance obtenus sont inquiétants et alarmants. Ces résultats sont relativement élevés en comparaison à des fréquences de 71% et 70% respectivement trouvées a une étude faite a HMA a Marrakech [30], de 70% et 75% à Rabat[66] et en Tunisie 72% et 67% respectivement [46]. Cette situation est la conséquence de la pression de sélection due à la prescription démesurée et l'usage abusif des antibiotiques à large spectre aussi bien en milieu hospitalier qu'en milieu communautaire (délivrance officinale sans ordonnance, automédication, échantillon gratuit, ...)]. Cette importante Co-résistance des E-BLSE limite fortement l'arsenal thérapeutique et accroît le risque d'impasse en matière de traitement [47,48].

Le profil de sensibilité aux antibiotiques des centaines souches étudiées montre la résistance à la plupart des antibiotiques sauf la Colistine qui reste actif à 100% sur toutes les souches étudiées. Des taux de sensibilité à la Colistine à 100%, ont été rapportés par plusieurs études [32,41]. Cela indiquant sa place en premier choix dans le traitement des infections sévères à bactéries multirésistantes. Il est actuellement prouvé que l'utilisation des antibiotiques, notamment les céphalosporines de 3ème génération dans un but thérapeutique est le facteur de risque le plus important dans le développement de résistances bactériennes [49], est devenue un problème majeur de santé public.

3-Epidémiologie des entérobactéries productrices de carbapénémase

3-1. Fréquence d'isolement des EPC au sein des entérobactéries isolées

A l'échelle régionale, Plusieurs études ont signalé l'émergence des EPC surtout au niveau du pourtour méditerranéen (Liban, Tunisie, Israël, Égypte,

France) [50-51-52]. En Turquie, plusieurs épidémies d'infections nosocomiales sont associées à ce type de souches [51-53].

Au cours de la période d'étude, les entérobactéries productrices de carbapénémase ont représenté 30,98% de l'ensemble des entérobactéries isolées au sein du laboratoire de microbiologie de CHU Hassan II de Fès . Ce taux reste proche de celui rapporté par des études en Algérie en 2017[54] ,au chine en 2016 [55]et au USA en 2014 [56] ou le taux était respectivement 69.56% ,74.50% et 64%. (Tableau XXI)

	Notre étude	Larouci Algerie 2017[54]	Rui et al Chine 2016[55]	Thaden et al USA 2014[56]
Prévalence des EPC	30,98%	69.56%	74.50%	64%

Tableau 5 : comparaison de la répartition des EPC selon la nature du prélèvement

3-2 Prévalence d'isolement des souches des EPC selon les germes isolés

Notre étude montre bien que *K. pneumoniae* est le germe le plus isolé au CHU Hassan II de Fès avec un taux de 63 % dans l'ensemble des EPC, suivi d'*Escherichia coli* 27% puis d'*Enterobacter cloacae* 4,54 % et en dernier lieu on trouve *Proteus mirabilis* avec 4 %.

La plupart des études de la littérature rapporte que *klebsiella pneumoniae* est le 1er germe le plus isolé dans l'ensemble des EPC avec un taux plus important que le notre. (tableau 6) L'*Enterobacter cloacae* occupe dans la majorité des études le 2 ème rang. L'*E. Coli* partagent la 3eme position selon plusieurs études . Cependant, une étude faite en Algérie en 2017 a montré que *E. coli* occupe la 1ere position de l'ensemble des EPC avec un taux de 56.25% [54]. (Tableau 6)

	Klebsiella pneumoniae %	E. coli %	Enterobacter cloacae %
Notre étude	63	27	4,54
Laurent D, France 2018[59] %	33.2	30.7	10
Larouci (Algérie) 2017 [54]. %	17.19	56.25	–
BEN HELAL ET AL Tunisie 2016[58]. %	85.2	2.9	9.8
Dortet L, Suisse 2014 [60] %	65	15	–
Akel.z 2014[53] %	84.8	5.5	7.2

Tableau 6: comparaison de la répartition des EPC selon le germe isolé

3.3 Caractérisation moléculaire des carbapénémases

Les carbapénémases les plus fréquemment retrouvées chez les entérobactéries sont de type NDM et OXA-48 et l'espèce la plus souvent en cause est *K.pneumoniae*, qui constitue le réservoir majeur de ces enzymes [50] . Mais la fréquence de carbapénémases est également élevée chez *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*. *Citrobacter freundii* (*C.freundii*) et *Serratia marcescens* (*S.marcescens*). Certaines souches ont diffusé à une vitesse alarmante à travers le monde et ont atteint de hauts niveaux d'endémicité. Les principaux réservoirs de KPC sont *K.pneumoniae* aux États-Unis, en Israël et en Grèce, ceux de NDM sont *K.pneumoniae* et *E.coli* en Inde et ceux d'OXA-48 sont *K.pneumoniae* et *E.coli* en Afrique du Nord et en Turquie [57] .

4-Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques des EPC

Face à l'apparition de nouvelles résistances aux antibiotiques chez les entérobactéries, l'évaluation de la sensibilité vis à vis de ces antibiotiques est devenue indispensable. Les souches carbapénèmases positives isolées dans notre étude sont résistantes à toutes les bêta-lactamines utilisées (Amox ac clav, ticarcilline, céphalosporines) avec un pourcentage de résistance de 100 %. Notre étude a confirmé une résistance de 100% à l'ertapénème, quant à l'imipénème, Nos données sont proches à ceux obtenues au CHU de Marrakech en 2019 [63] et à une étude faite en Tunisie en 2016 [58]. (tableau XXVI) L'ertapénème, qui est l'indicateur le plus fiable pour la détection de cette résistance. En effet, il est possible qu'une souche produisant la carbapénémase est résistante à l'ertapénème et sensible à autres carbapénèmes. Le carbapénème le plus sensible de la La détection des carbapénèmases varie d'un pays à l'autre. un autre. Pour notre étude, nous avons adopté les recommandations européennes (EUCAST), à savoir le choix de l'ertapénème comme antibiotique de référence dans la détection de la résistance aux carbapénèmes. Par conséquent, toute réduction en sensibilité aux carbapénèmes et en particulier à l'ertapénème, qui est souvent la molécule la plus touchée par les carbapénèmases, doit ouvrir la voie à de nouvelles enquêtes. Dans notre étude, la résistance des souches des EPC à la Gentamicine est de 62%, tandis que la résistance est moindre à l'Amikacine (30%). Notre taux de résistance reste inférieur de ceux rapportés à marakech en 2019 pour la Gentamicine (77%), tandis que la résistance à l'Amikacine est moindre (28,5%) [63]. Le même constat a été rapporté en Algérie en 2014, avec 18.75% à l'Amikacine [68]. Tandis qu'une étude menée à Tunisie (2014 -2016), a rapporté des taux de résistances plus importants à la Gentamicine (99%) et à l'Amikacine (51%) [81] (tableau XXVI)

Le taux de résistance de Ciprofloxacine observé dans notre étude (65,5%) reste proche de celui rapporté au CHU de Rabat et en Tunisie. [65-58] Cette

multirésistance pourrait résulter soit de la surconsommation d'antibiotiques, soit du fait que les gènes codant pour les carbapénémases sont souvent associés avec des gènes de résistance à d'autres antibiotiques.[62]

CONCLUSION

Notre étude a permis de réaliser une description du profil épidémiologique et de la résistance des entérobactéries productrices de carbapénémase et des entérobactéries productrices de BLSE au laboratoire de microbiologie de l'Hôpital Hassan II de FES entre Janvier de janvier et décembre 2022. D'après les résultats de notre étude et les données de la littérature, il apparaît clairement que les EPC et E-BLSE prennent une place de plus en plus importante parmi les bactéries multirésistantes. Cette étude a permis de noter les niveaux de co-résistances aux antibiotiques sont élevés. Devant cette situation alarmante et vu le risque accru d'impasse thérapeutique engendré par ces souches multirésistantes, et afin de limiter l'émergence de ces BMR, elle nous impose de réduire de façon massive nos prescriptions d'antibiotiques, de mettre en place les outils de surveillance permettant de suivre les évolutions de ces résistances afin d'adapter au plus vite nos stratégies diagnostiques et thérapeutiques.

RESUMES

Les infections provoqués par les entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre élargi (E-BLSE) et les entérobactéries productrices de carbapénemase (EPC) constituent un risque infectieux, un enjeu thérapeutique et peuvent même conduire dans certains cas à des impasses du fait de leur multirésistance aux antibiotiques. L'ampleur de ce problème mérite d'être rapportée pour une meilleure prise en charge des patients. Ce travail, réalisé de façon rétrospective sur une période de 1 ans , avait pour objectif de définir le profil épidémiologique et le niveau de résistance des EBLSE et EPC isolées des patients hospitalisés au service de réanimation adulte de CHU Hassan II de Fès , et de décrire leur niveau actuel de résistance aux antibiotiques.

Pendant la période d'étude, 352 souches d'entérobactéries ont été identifiées au laboratoire de bactériologie médicale à l'Hôpital Hassan II de FES. Par ailleurs la prévalence des entérobactéries productrices de BLSE et EPC est assez importante, soit 22,04 %, avec une prédominance *Escherichia coli* représentant 49,29% suivie de *Klebsiella pneumoniae* avec 42,25% et *Enterobacter cloacae* qui représente 7,04 %. Parmi les 352 BGN , nous avons identifié un total de 71 souches de bactéries multirésistantes (BMR), ce qui correspond à une prévalence globale de 20,17%. Parmi celles-ci, les EPC représentaient 30,98% (22 souches), tandis que les bactéries à spectre étendu (BLSE) étaient présentes. dans 64,01 % des cas (49 souches).

L'étude de l'antibiorésistance des E-BLSE et des EPC isolées au niveau de notre laboratoire a mis en évidence des taux de co-résistance élevés pour le sulfaméthoxazole-triméthoprimine), la gentamycine, et la fluoroquinolone (70%).. L'amikacine garde encore une meilleure activité . Cependant toutes les souches ont gardé une sensibilité à la colistine. L'émergence des EBLSE et des EPC dans notre structure hospitalière constitue un réel problème. Les mesures de prévention et de surveillance de la diffusion de ces bactéries multirésistantes doivent être prises au sérieux par les équipes soignantes en collaboration avec le laboratoire de bactériologie

Mot-clé : entérobactéries, carbapénémases, OXA-48, NDM, Antibiorésistance.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lamchahab FZ, El Kihal N, Khoudri I, Chraïbi A, Hassam B, Ait Ourhroui M. Factors influencing the awareness of diabetic foot risks. *Annals of physical and rehabilitation medicine*. Sep 2011;54(6):359-365.
2. International Working Group on the Diabetic Foot. Epidemiology of the diabetic foot.
3. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clinical infectious diseases*. 2012;54(12):e132-e173.
4. Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Mohler MJ, Wendel CS, Lipsky BA. Risk factors for foot infections in individuals with diabetes. *Diabetes care*. Jun 2006;29(6):1288-1293.
5. Chidiac C, Bru J-P, Choutet P, et al. Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge du pied diabétique infecté. *Médecine et maladies infectieuses*. 2007;37:1-13.
6. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;39(7):885-910.
7. Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *The Lancet*. 2005;366(9498):1736-1743.
8. Raymakers J, Houben A, Heyden Jv, Tordoir J, Kitslaar P, Schaper N. The effect of diabetes and severe ischaemia on the penetration of ceftazidime into tissues of the limb. *Diabetic medicine*. 2001;18(3):229-234.
9. Senior C. Assessment of infection in diabetic foot ulcers. *Journal of wound care*. 2000;9(7):313-317.
10. Veves A, Falanga V, Armstrong DG, Sabolinski ML. Graftskin, a human skin equivalent, is effective in the management of noninfected neuropathic diabetic foot ulcers a prospective randomized multicenter clinical trial. *Diabetes care*. 2001;24(2):290-295.
11. Malgrange D. Physiopathologie du pied diabétique. *La revue de médecine*

interne. 2008;29:S231-S237.

12. Cavanagh PR, Lipsky BA, Bradbury AW, Botek G. Treatment for diabetic foot ulcers. *Lancet*. Nov 12 2005;366(9498):1725-1735.

13. Edmonds M. Infection in the neuroischemic foot. *The international journal of lower extremity wounds*. 2005;4(3):145-153.

14. Eneroth M, Apelqvist J, Stenstrom A. Clinical characteristics and outcome in 223 diabetic patients with deep foot infections. *Foot & ankle international*. Nov 1997;18(11):716-722.

15. Eneroth M, Larsson J, Apelqvist J. Deep foot infections in patients with diabetes and foot ulcer: an entity with different characteristics, treatments, and prognosis. *Journal of diabetes and its complications*. Sep-Dec 1999;13(5-6):254-263.

16. Van GH. *Le pied diabétique*. Elsevier Masson; 2011.

17. Lipsky BA. Medical treatment of diabetic foot infections. *Clinical infectious diseases*. 2004;39(Supplement 2):S104-S114.

18. Senneville E. Infection et pied diabétique. *La Revue de médecine interne*. 2008;29:S243-S248.

19. Game F, Jeffcoate W. MRSA and osteomyelitis of the foot in diabetes. *Diabetic Medicine*. 2004;21(s4):16-19.

20. Gerding DN. Foot infections in diabetic patients: the role of anaerobes. *Clinical Infectious Diseases*. 1995;20(Supplement 2):S283-S288.

21. Hartemann-Heurtier A, Marty L, Van GH, Grimaldi A.

Place de l'antibiothérapie dans le traitement du pied diabétique. 2008.

22. Hartemann-Heurtier A, Robert J, Jacqueminet S, et al. Diabetic foot ulcer and multidrug-resistant organisms: risk factors and impact. *Diabetic Medicine*. 2004;21(7):710-715.

23. Dortet L, Cuzon G, Nordmann P. Note technique: Détection des souches d'entérobactéries productrices d'une carbapénémase. Janvier; 2014.

24. Loan CA, Legout L, Assal M, Rohner P, Hoffmeyer P, Bernard L. Infections sévères à *Streptococcus agalactiae* du pied diabétique: Rôle délétère du *Streptococcus agalactiae*? La Presse Médicale. 2005;34(7):491-494.
25. Nordmann P, Poirel L. Résistances aux antibiotiques émergentes et importantes chez les bactéries Gram négatif: épidémiologie, aspects théoriques et détection. Maladies infectieuses. 2014;427(16):902-907.
26. Cunha BA. Antibiotic selection for diabetic foot infections: a review. The Journal of foot and ankle surgery. 2000;39(4):253-257.
27. Edmonds M, Foster A. The use of antibiotics in the diabetic foot. The American journal of surgery. 2004;187(5):S25-S28.
28. Clay PG, Graham MR, Lindsey CC, Lamp KC, Freeman C, Glaros A. . The American journal of geriatric pharmacotherapy. 2004;2(3):181-189.
29. Tidrarine S, Zahlane K. Epidémiologie des entérobactéries multirésistantes productrices de carbapénémase à l'HIT. Marraech 2019.
30. Ajdakar S, Arsalane L. Les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE): Profil épidémiologique actuel et conséquences. Marrakech 2015. Profil épidémiologique des entérobactéries productrices de B-lactamases à spectre élargi à l'hôpital Ibn Tofail
31. Akel Z, Zouhdi M. Profil Épidémiologique Des Entérobactéries Productrices De Carbapénémases Au Laboratoire De Microbiologie Du Chu Ibn Sina Rabat. Université Mohammed V 2014
32. Lagha N, Abdelouahid DA, Hassaine H. Etude de la résistance aux antibiotiques des entérobactéries productrices de β lactamases à spectre étendu (BLSE) isolées de l'hôpital de Laghouat. Université Abou Bekr Belkaïd Tlemcen; 2015.
33. Vorobieva V, Naseer U, Bazhukova T, Semenova N, Haldorsen BC, Aasnaes B, et al. Urinary tract isolates of Enterobacteriaceae from hospitalized patients in the Arkhangelsk region, Russia : antimicrobial Susceptibility and

characterization of extended-spectrum beta-lactamases strains. Scand J Infect Dis 2010 ; 42 : 797-800.

34. Gniadkowski, M. 2001. Evolution and epidemiology of extended spectrum beta-lactamases and ESBL producing micro-organisms. Clin. microbial infect. 7: 557 -608.

35. Foulal L, Zouhdi M. Profil épidémiologique des entérobactéries sécrétrices de BLSE diagnostiquées au sein du laboratoire de microbiologie du CHU de Rabat. 2013.

36. Jarlier V, Arnaud I. BMR-Raisin groupe de travail. Surveillance des bactéries multiresistantes dans les établissements de santé français-données 2012-. Saint-Maurice Inst Veill Sanit. 2014;

37. Victoire G, Koussemon M. Epidémiologie moléculaire des entérobactéries productrices de BLSE résistantes aux aminosides et aux fluoroquinolones dans le district d'Abidjan Cote d'Ivoire, 2019.

38. ECDPC. Annual epidemiological report 2014: Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections. Eur Cent Dis Prev Control Stock. 2015;

39. Gupta V, Datta P. Extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) in community isolates from North India: frequency and predisposing factors. Int J Infect Dis. 2007;11(1):88–9.

40. Somily AM, Habib HA, Absar MM, Arshad MZ, Manneh K, Al Subaie SS, et al. ESBL-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae at a tertiary care hospital in Saudi Arabia. J Infect Dev Ctries. 2014;8(9):1129–36.

41. Mazen A Sid Ahmed^{1†}, Devendra Bansal^{2*†}, Anushree Acharya², Asha A. Elmi², Jemal M Hamid¹, Abuelhassan M Sid Ahmed¹, Prem Chandra¹, Emad Ibrahim¹, Ali A Sultan², Sanjay Doiphode¹, Naser Eldin Bilal³ and Anand Deshmukh¹ Antimicrobial susceptibility and molecular epidemiology of extended-spectrum betalactamase-producing Enterobacteriaceae from intensive care units at Hamad Medical Corporation, Qatar 2016.

42. El bouamri M, Belmekki A. étude epidemio-moléculaire des enterobacteries productrices de β lactamases a spectre elargi au chu de marrakech 2017.
43. Léotard S, Negrin N. [Epidemiology of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamase in Grasse Hospital (2005-2008)]. *Pathol Biol (Paris)*. 2010;58(1):35–8.
44. Lavigne J-P, Bouziges N, Chanal C, Mahamat A, Michaux-Charachon S, Sotto A. Molecular epidemiology of Enterobacteriaceae isolates producing extended-spectrum beta-lactamases in a French hospital. *J Clin Microbiol*. 2004;42(8):3805–8.
45. Martin Castelle. Entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre étendu et déficits immunitaires primitifs de l'enfant: impact pronostique et thérapeutique en greffe de moelle osseuse. *Médecine humaine et pathologie*. 2012. dumas-01470191
46. Ben Haj Khalifa, A., and Khedher, M. 2012. Epidémiologie des souches de *Klebsiella* spp. uropathogènes productrices de β lactamases à spectre élargi dans un hôpital universitaire Tunisien, 2009. *Pathol Biol (Paris)*. 60(2): e1–e5. Profil épidémiologique des entérobactéries productrices de B-lactamases à spectre élargi à l'hôpital Ibn Tofail
47. Chevet k, Guyot K, Mellon G, Vidal B, Gouzigou C, Misset B, et al. [Phenotypic detection of carbapenemase associated with extended-spectrum betalactamase in *Klebsiella pneumoniae*]. *Médecine Mal Infect*. 2012;42(1):33–5
48. Pasteran FG, Otaegui L, Guerriero L, Radice G, Maggiona R, Rapopot M, et al. *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-2, Buenos Aires, Argentina. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(7):1178–80.
92. Rubin, M.A., and Samore M.H. 2002. Antimicrobial Use and Resistance. *Curr Infect Dis Rep*. 4: 491-497.
49. Rubin, M.A., and Samore M.H. 2002. Antimicrobial Use and Resistance. *Curr Infect Dis Rep*. 4: 491-497.
50. Carrër A, Poirel L, Yilmaz M, Akan OA, Feriha C, Cuzon G, et al. Spread of

OXA-48-encoding plasmid in Turkey and beyond. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Mar;54(3):1369-73.

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

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

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

54. Larouci M et Benbounegab Z, TOUATI A, Prévalence des souches d'entérobactéries productrices de carbapénémases isolées des infections communautaires et nosocomiales dans l'ouest algérien ,Algerie 2017

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

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

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

58. BEN HELAL ET AL. Occurrence and Characterization of Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae* in a Tunisian Hospital. *tunesie* 2016

59. Laurent D , Entérobactéries productrices de carbapénémases : Etat des lieux

national et nouveautés épidémiologiques, MCU-PH Hôpital de Bicêtre 2018

60. Dortet L, Bréchart 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.

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

62. Schwaber, M.J., and Y. Carmeli. 2008. Carbapenemresistant Enterobacteriaceae: a potential threat. JAMA 300: 89. Zahara JR, Lesprit P ; Gestion de l'endémie des bactéries multirésistantes, médecine et maladies infectieuses 44 (2014) ; pages 405-411.

63-.S. ZOUHAIR , K. ZAHLANE Epidémiologie des entérobactéries multirésistantes productrices de carbapénémase à l'HIT Marrakech 2019

64. B. Jans, B. Catry, Y. Glupczynski Surveillance microbiologique et épidémiologique des Entérobactéries productrices de carbapénémases en Belgique janvier 2012 -juin 2014

65. Akel Z, Zouhdi M. Profil Épidémiologique Des Entérobactéries Productrices De Carbapénémases Au Laboratoire De Microbiologie Du Chu Ibn Sina Rabat. Université Mohammed V 2014