

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
People's Democratic Republic of Algeria
The Minister of Higher Education and Scientific Research
ⵜⴰⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵏⵓⵔⵉⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵏⵓⵔⵉⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ

ABOU BEKR BELKAID UNIVERSITY TLEMCEM
FACULTY OF MEDICINE- Dr. B. BENZERDJEB
PHARMACY DEPARTMENT



جامعة أبو بكر بلقايد – تلمسان
كلية الطب - د. ب. بن زرجب
قسم الصيدلة

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**THEME :
Les infections à BHRé à Tlemcen entre 2020 et 2024**

Présenté par :

**MEBARKI Yousra
RIAH Sohaib Houssam Eddine**

Soutenu le
23/06/2024

Jury

Présidente :

Pr A SELKA

Professeur en Pharmacognosie

Membres :

Pr N CHABNI

Professeur en Épidémiologie

Pr A. BOUSSELHAM

Maitre de conférences A en Microbiologie

Dr S. BENAMARA

Maitre-assistant en Hydro-Bromatologie

Dr D BENREBRIT

Assistante en Microbiologie

Encadrante :

Dr.S.S. SELADJI

Maitre-assistante en Microbiologie

Année universitaire : 2023-2024

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Remerciements

"الحمد لله الذي هدانا لهذا وما كنا لنهتدي لولا أن هدانا الله"

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de ce mémoire.

Tout d'abord, nous remercions notre encadrante, **Docteur SELADJI Safia Sara**. Merci pour vos conseils avisés, votre soutien indéfectible ainsi que votre accompagnement tout au long de ce travail. Votre disponibilité et votre expertise ont été inestimables pour la bonne conduite de cette recherche.

Nous souhaitons également adresser nos sincères remerciements à notre présidente du jury, **Professeur CHAABNI**, nous sommes extrêmement reconnaissants pour le temps que vous avez consacré à évaluer ce travail,

A Professeur SELKA Mohammed Adil, nous avons eu la chance de vous avoir comme enseignant durant notre cursus. Merci de partager votre savoir et de nous guider faisant de nous des pharmaciens compétents. Nous sommes fiers de vous compter parmi les honorables membres de notre jury.

A Docteur BENAMARA Salim, merci pour vos efforts afin de rendre ce département un meilleur lieu d'apprentissage. Votre dévouement et votre engagement sont une source d'inspiration pour nous tous.

A Docteur Bouselham, votre collaboration et votre accueil chaleureux, ont été essentiels à la réussite de ce projet. Merci infiniment.

Nos remerciements vont aussi au personnel du service de microbiologie, ainsi qu'aux différents services hospitaliers collaborateurs, pour leur assistance technique et leur accueil chaleureux. Leur collaboration a été cruciale pour le bon déroulement de ce travail.

Nous tenons à exprimer notre reconnaissance à **Docteur Dib**, médecin réanimateur, pour ses précieux conseils et son soutien durant cette étude.

Nous remercions également l'ensemble de l'équipe pédagogique du département de pharmacie pour la qualité de l'enseignement dispensé et pour leur accompagnement tout au long de mon cursus.

Un grand merci à l'équipe de la **librairie Tabet**, spécialement à **Ami Mohamed** et **Adil**, pour leur soutien moral et leurs encouragements tout au long de cette aventure académique.

Dédicaces

Ce travail est dédié à **Gaza**. Avant d'entamer ce travail, le peuple Palestinien subissait des violences de toutes sortes. À l'heure où j'écris cette dédicace, 250 jours plus tard, ces violences persistent toujours, et près de 38 000 personnes à Gaza ont perdu la vie depuis le 7 octobre. Impossible de ressentir de la joie tant que vous, enfants, femmes et hommes palestiniens, continuez de souffrir et de mourir. Vous êtes les véritables héros de cette tragédie, que Dieu soit avec vous dans ces moments difficiles.



Que ce mémoire soit non seulement un témoignage de ma solidarité, mais également un soutien à votre lutte incessante pour la justice et la paix.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers ma famille. À commencer par mes parents, dont l'amour et le soutien inconditionnels ont été une source constante de force pour moi.

Maman, ton dévouement et tes sacrifices quotidiens ont toujours veillé à mon bien-être, tu es une source inépuisable de réconfort et d'inspiration.

Papa, véritable lumière guidante, tes conseils avisés ont façonné mon parcours, tu es un pilier de sagesse et de soutien.

Je tiens aussi à remercier profondément mon petit frère **Hamza**, et mes deux sœurs **Chaimaa** et **Batoul** pour leur présence, leur joie de vivre, et leur soutien quotidien.

Je souhaite également exprimer ma reconnaissance envers mon binôme, qui depuis le premier jour a été présente pour moi. **Yousra**, par ton engagement constant, tu es une source d'inspiration pour moi, tu m'encourage toujours à dépasser mes limites. Je suis heureux de t'avoir comme binôme et comme amie, et d'avoir vécu ces moments avec toi.

Au groupe **Chompiganoune**, aux moments inoubliables passés en votre compagnie.

A mes binômes d'internat **Hadjar** et **Aymen**, aux souvenirs inoubliables créés lors de notre passage en médecine nucléaire.

A tous mes amis, et Dieu sait que j'en ai beaucoup : merci d'être là pour moi, dans les bons et les mauvais moments, et de faire partie intégrante de mon parcours.

Que Dieu préserve toute personne que je porte dans mon cœur.

Et pour finir :



RIAH Sohaib Houssam Eddine

Dédicaces

On m'a demandé de dédier ce travail aux personnes chères à mon cœur, à celles qui ont contribué à cette réalisation, qui m'ont soutenue, et donc de nombreux noms me sont venus à l'esprit.

Cependant, tu es toujours la première à qui je pense, car sans toi, **Mama**, je n'aurais pu réaliser un tel travail, ni même vivre...merci à toi **Mama**, ton soutien indéfectible et ton amour inconditionnel ont été mes phares dans les moments sombres et mes ailes dans les moments de doute

Papa, loin de mes yeux mais toujours présent pour moi, présent dans mes pensées, dans mon cœur, ce mémoire est le fruit de ton soutien indéfectible et de ta foi inébranlable en mes capacités. Merci pour tout ce que tu as fait, merci pour tout ce que tu es.

Ma très chère **Hbiba**, , source inépuisable d'inspiration et de soutien, ce mémoire témoigne de ma gratitude infinie pour ton amour inconditionnel et ta guidance précieuse .

À mon cher **Hbibi**, j'aurais tant souhaité t'avoir à mes côtés en ce moment crucial de mon parcours, te voir empli de fierté à mon égard, tout comme j'ai toujours été fière de toi. Que ton âme repose en paix, car ton enseignement précieux a porté ses fruits."

Amou tayeb, ou encore **Papout** tu m'as souvent répété que tu veilleras à ce que personne ne me fasse du mal. Pourtant, il n'est pas évident de faire du mal à une personne entourée d'amour et de bienveillance comme celle que tu m'offres.

Abdou, mon très cher oncle et mon grand frère, te voir progresser dans la vie me donne le courage d'en faire autant. Merci pour ton soutien inestimable et ta présence.

À tata **Rafia**, à tata **Souad**, à **Sihem** , à **Kouka** et à toute ma famille, on me dit souvent que je suis une fille gâtée, mais ma vraie richesse est de vous avoir à mes côtés.

À ma deuxième famille, mes chers amis **Farah**, **Nassima**, **Nour**, **Hadjer**, **Tadjou**, **Sanaa**, **Melissa**, **Lamia**, **Selsabil**, **Rabie**, **Issam**, **Aymen**, **Nazim**, merci de rendre cette aventure aussi captivante et chaleureuse, merci de rendre ces années mémorables.

À **Nardjess et Sarra**, vous serez toujours mon refuge. Je ne saurais exprimer tout mon amour pour vous. *İyiki varsiniz...*

À mon binôme *Sohaib*, avec qui j'ai appris le sens du travail sain et collectif, puisse Dieu guider tes pas vers les portes de la réussite, *Number One*.

A *Youthink Club*, cette année n'aurait pas été aussi enrichissante et édifiante sans l'expérience que nous avons partagée ensemble."

MEBARKI Yousra

Liste des Abréviations

AARN : Réseau Algérien de Surveillance de la Résistance aux Antibiotiques

ABRI : Acinetobacter Baumannii Résistant à l'Imipénème.

API : Appareils et Procédés d'Identification.

ATCC: American Type Culture Collection.

BGN : Bactérie(s) à Gram Négatif.

BHRe : Bactérie(s) Hautement Résistante(s) émergente(s).

BMR : Bactérie(s) Multi Résistante(s).

C3G : Céphalosporines troisième Génération.

CDC : Centers for Disease Control and Prevention.

CLIN : Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales.

CLSI : Clinical & Laboratory Standards Institute

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire.

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice.

DASRI : Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux.

EBLSE : Entérobactérie productrice de Bêta Lactamases à Spectre Étendu.

ECDC : European Center for Disease Prevention and Control.

eCIM : EDTA Modified Inactivation Method.

EDTA : éthylènediaminetétraacétique.

EPC : Entérobactérie Productrice de Carbapénémases.

ERV : Enterococcus Résistant à la Vancomycine.

ERG : Entérocooccus Résistant aux Glycopeptides.

EUCAST : The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

Gram - /+ : Coloration à Gram négatif / positif.

HCSP : Haut Conseil de Santé Publique.

HLG : High Level Gentamicine.

HLS : High Level Steptomycine.

KPC : Klebsiella Pneumoniae Carbapénèmase.

LAB : Liquide d'Aspiration Bronchique.

LCS : Liquide Cérébro-Spinal.

LEP : Liquide d'Épanchement Pleural.

mCIM : Modified Carbapenem Inactivation Method.

MF : McFarland.

MH : Mueller-Hinton.

NDM : New Delhi Metallo beta-lactamase.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

OXA : Oxacillinase.

PLP : Protéines Liant la Pénicilline.

SARM : Staphylococcus Aureus Résistant à la Méricilline.

SASM : Staphylococcus Aureus Sensible à la Méricilline.

THM : Test de Hodge Modifié

Liste des Figures

Figure 1 : La répartition des antibiotiques selon leur cible (15)	5
Figure 2 : Mécanismes de la transmission horizontale de la résistance (13).....	11
Figure 3 : Dessin récapitulant l'ensemble des mécanismes de la résistance bactérienne aux antibiotiques (27).....	13
Figure 4 : Le principe de la pression de sélection (35).	13
Figure 5 : Mortalité globale attribuable à la résistance bactérienne aux antibactériens par combinaison pathogène-médicament (60).....	18
Figure 6 : Test de Hodge modifié (63)	20
Figure 7 : Test m-CIM positif.....	21
Figure 8 : principe du test de Carba NP (61,66).....	23
Figure 9 : Test immuno- chromatographique pour la détection des carbapénèmases de type OXA-48 (63).	24
Figure 10 : Culture positive à EPC – CHU Tlemcen	39
Figure 11 : Antibiogramme d'une EPC – CHU Tlemcen.....	40
Figure 12 : Antibiogramme d'un ERV – CHU Tlemcen.....	40
Figure 13 : Résultat positif du Test m-CIM d'une EPC – CHU Tlemcen.....	42
Figure 14 : Résultat positif du E-test pour un ERV – CHU Tlemcen.	43
Figure 15 : Répartition des BHRe selon le sexe.....	45
Figure 16 : Répartition des BHRe selon l'âge.....	45
Figure 17 : Répartition des BHRe selon année.	46
Figure 18 : Evolution des EPC et des ERV à travers les années.	46
Figure 19 : Répartition des BHRe totales selon leur type.	47
Figure 20 : Répartition des cas à BHRe totaux selon les services.	48
Figure 21 : Répartition des cas a BHRe totaux selon les espèces.	48
Figure 22 : Répartition des cas a BHRe selon le type de prélèvement.	49
Figure 23 : L'antibiothérapie envisagée avant et après le dépistage des BHRe.....	53
Figure 24 : Répartition des cas a BHRe selon les mois pour l'année 2020.	54
Figure 25 : Répartition des BHRe selon leur type pour l'année 2020.	54
Figure 26 : Répartition des BHRe selon les services en 2020.	55
Figure 27 : Répartition des BHRe selon les espèces en 2020.	55
Figure 28 : Répartition des BHRe selon le type de prélèvement en 2020.	56
Figure 29 : Répartition des BHRe selon les mois en 2021.....	56

Figure 30 : Répartition des BHRe selon leur type en 2021.....	57
Figure 31 : Répartition des BHRe selon les services en 2021.	57
Figure 32 : Répartition des BHRe selon les espèces en 2021.	58
Figure 33 : Répartition des BHRe selon le type de prélèvement en 2021.	58
Figure 34 : Répartition des BHRe selon les mois en 2022.....	59
Figure 35 : Répartition des BHRe selon leur type en 2022.....	59
Figure 36 : Répartition des BHRe selon les services en 2022.	60
Figure 37 : Répartition des BHRe selon les espèces en 2022	61
Figure 38 : Répartition des BHRe selon le type de prélèvement en 2022.	61
Figure 39 : Répartition des BHRe selon les mois en 2023.....	62
Figure 40 : Répartition des BHRe selon leur type en 2023.....	62
Figure 41 : Répartition des BHRe selon les services en 2023.	63
Figure 42 : Répartition des BHRe selon les espèces en 2023.	64
Figure 43 : Répartition des BHRe selon le type de prélèvement en 2023.	64
Figure 44 : Répartition des BHRe selon les mois en 2024.....	65
Figure 45 : Répartition des BHRe selon leur type en 2024.....	65
Figure 46 : Répartition des BHRe selon les services en 2024	66
Figure 47 : Répartition des BHRe selon les espèces en 2024	66
Figure 48 : Répartition des BHRe selon le type de prélèvement en 2024	67

Listes des Tableaux

Tableau I : Classification des principales carbapénémases et leurs propriétés (54–56).	16
Tableau II : les tests phénotypiques EDTA, à l'acide boronique et à la témocilline (63).	21
Tableau III : Le panel d'antibiotiques testés dans un antibiogramme pour EPC et ERV.	41
Tableau IV : Résultats des antibiogrammes des EPC entre l'année 2020 et 2024.	49
Tableau V : Résultats des antibiogrammes des ERV entre l'année 2020 2024.....	51
Tableau VI : L'antibiothérapie envisagée avant et après le dépistage des BHRe.	52
Tableau VII : Tests complémentaires pour la confirmation des EPC.	53
Tableau VIII : tableau récapitulatif des résultats	68
Tableau IX : Comparaison des pourcentages d'EPC dépistées avec les données de la littérature	71
Tableau X : Comparaison de l'espèce la plus récurrente trouvée avec ce type de résistance avec les données de la littérature	73
Tableau XI : Comparaison des types de prélèvements les retrouvés avec les données de la littérature	74

Liste des Annexes

Annexe I : Le Manuel de bons gestes proposé	94
Annexe II : Interprétation m-CIM-CLSI (63).....	95
Annexe III : Protocole CMI – CLSI (63).....	96
Annexe IV : Surveillance Atlas of Infectious Diseases (87)	97
Annexe V : La stratégie thérapeutique proposée face a une infection a EPC (104).....	98
Annexe VI : Fiche de renseignements.....	103

Table des Matières

Remerciements	I
Dédicaces	III
Liste des Abréviations	VII
Liste des Figures	IX
Listes des Tableaux	XI
Liste des Annexes	XII
Table des Matières	XIII
Introduction Générale	1
Problématique et Objectifs	3
Revue de la littérature	4
I. Généralités sur les antibiotiques :	5
I.1. Définition :	5
I.2. Classes et mécanismes d'action :	5
I.2.1. Les antibiotiques ciblant la membrane cytoplasmique :	5
I.2.1.1. Les polymyxines :	5
I.2.1.2. Les antibiotiques ciblant la paroi bactérienne :	6
I.2.1.3. Les antibiotiques ciblant la synthèse protéique :	8
I.2.1.4. Les antibiotiques ciblant la synthèse de l'ADN (chromosome) (16,19,23,24)	9
II. Résistance bactérienne :	9
II.1. Définition :	9
II.2. Types de résistance :	10
II.2.1. Naturelle (intrinsèque) :	10
II.2.2. Acquise :	10
II.3. Mécanismes de résistance :	11
II.3.1. Inactivation enzymatique de l'antibiotique	11
II.3.2. Modification de la cible :	11
II.3.3. Diminution de la perméabilité :	12
II.3.4. Pompes à efflux :	12
II.4. Causes et étiologies :	13

III. Les BHRe :	14
III.1. Définition :	14
III.2. Différence entre BHRe, BMR, E-BLSE et ABRI :	14
III.3. Classification des BHRe :	15
III.4. Epidémiologie des BHRe :	16
III.4.1. En Algérie :	16
III.4.2. En Europe :	17
III.4.3. Dans le monde :	18
III.5. Méthodes de détection :	19
III.5.1. Pour les EPC :	19
III.5.1.1. Méthodes phénotypiques :	19
III.5.1.2. Tests rapides :	22
III.5.1.3. Méthodes génotypiques (moléculaires) :	24
III.5.2. Les ERV :	24
III.5.2.1. Méthodes traditionnelles :	24
III.5.2.2. Méthodes moléculaires :	26
III.6. Dépistage :	26
III.7. Infections associées aux BHRe :	27
III.7.1. Types d'infections associées aux BHRe :	27
III.7.2. Les patients à risque :	27
III.8. Surveillance et éducation :	28
III.8.1. Lutter contre la résistance bactérienne :	28
III.8.1.1. Programmes et campagnes :	28
III.8.1.2. Réseaux de surveillance :	28
III.8.1.3. Education du grand public :	30
III.8.2. Conduite à tenir face à un cas à BHRe :	30
III.8.2.1. Vis à vis le patient : (11,41,75,97–100).....	31
III.8.2.2. Vis à vis le personnel de santé : (11,41,98,100–103).....	31
III.8.2.3. Stratégie thérapeutique suivie :	32
III.8.3. Le rôle du CLIN :	33
III.9. Nouvelles thérapies :	34
Partie pratique	36
I. Matériel et méthodes :	37

I.1.	Type et durée de l'étude :	37
I.2.	Population étudiée :	37
I.2.1.	Critères d'inclusion :	37
I.2.2.	Critères de non-inclusion :	37
I.3.	Déroulement de l'étude :	37
I.3.1.	Recueil des données :	37
I.3.2.	Méthode de détection et de confirmation des souches BHRe :	38
I.3.3.	Analyse des données :	43
II.	Résultats :	44
II.1.	Vue globale sur les infections à BHRe :	44
II.1.1.	La prévalence des BHRe, des EPC et des ERV :	44
II.1.2.	Sexe :	44
II.1.3.	Age :	45
II.1.4.	Répartition des cas à BHRe par année :	46
II.1.5.	Type de BHRe :	46
II.1.6.	Répartition des cas à BHRe selon les services hospitaliers :	47
II.1.7.	Les espèces de BHRe isolées :	48
II.1.8.	Répartition des cas BHRe selon le type de prélèvement :	49
II.1.9.	Le profil de résistance :	49
II.1.10.	L'antibiothérapie envisagée avant et après le dépistage des BHRe :	51
II.1.11.	Tests complémentaires :	53
II.2.	BHRe en 2020 :	53
II.2.1.	L'évolution des BHRe durant l'année 2020 :	53
II.2.2.	Types de BHRe en 2020 :	54
II.2.3.	Répartition des BHRe isolées par services durant l'année 2020 :	54
II.2.4.	Espèces retrouvées dans l'année 2020 :	55
II.2.5.	Prélèvements en 2020 :	55
II.3.	BHRe en 2021 :	56
II.3.1.	L'évolution des BHRe durant l'année 2021 :	56
II.3.2.	Types des BHRe en 2021 :	57
II.3.3.	Services en 2021 :	57
II.3.4.	Espèces en 2021 :	58
II.3.5.	Prélèvement en 2021 :	58

II.4.	BHRe en 2022 :	59
II.4.1.	L'évolution des BHRe durant l'année 2022 :	59
II.4.2.	Types des BHRe en 2022 :	59
II.4.3.	Services en 2022 :	60
II.4.4.	Espèces en 2022 :	60
II.4.5.	Prélèvement en 2022 :	61
II.5.	BHRe en 2023 :	61
II.5.1.	L'évolution des BHRe durant l'année 2023 :	62
II.5.2.	Type des BHRe en 2023 :	62
II.5.3.	Services en 2023 :	62
II.5.4.	Espèces en 2023 :	63
II.5.5.	Prélèvement en 2023 :	64
II.6.	BHRe en 2024 :	64
II.6.1.	L'évolution des BHRe durant l'année 2024 :	64
II.6.2.	Types des BHRe en 2024 :	65
II.6.3.	Services en 2024 :	65
II.6.4.	Les espèces bactériennes en 2024 :	66
II.6.5.	Prélèvement en 2024 :	66
II.7.	Récapitulatif des résultats :	68
III.	Discussion :	69
	Conclusion et Perspectives	77
	Références	80
	Annexes.....	93
	Résumé.....	105

Introduction Générale

Après la découverte de la pénicilline : première molécule antibiotique, par Alexander Fleming en 1928, la médecine moderne a connu une nouvelle ère révolutionnaire où les antibiotiques sont désormais l'arsenal thérapeutique pour lutter contre les pandémies infectieuses causées par des bactéries jadis mortelles. Cette découverte a contribué d'une part à augmenter l'espérance de vie de plus de dix ans en un demi-siècle, une avancée sans précédent dans l'histoire de la médecine, et a ouvert d'une autre part la voie à des avancées majeures en chirurgie et en transplantation d'organes en prévenant les infections postopératoires. (1–3)

La résistance bactérienne aux antibiotiques est un phénomène qui existait depuis toujours, il a été observé dès la découverte de cette classe thérapeutique, avant même que la pénicilline ne soit commercialisée, comme Alexandre Fleming l'avait déclaré dans New York times en 1945 : “ *... les microbes sont éduqués à résister à la pénicilline et une foule d'organismes résistants à la pénicilline est élevée qui peut être transmise à d'autres individus et d'eux à d'autres jusqu'à ce qu'ils atteignent quelqu'un qui a une septicémie ou une pneumonie que la pénicilline ne peut pas sauver* ”. (3,4)

La résistance peut être naturelle, mais aussi acquise, cette dernière est principalement responsable de la transmission croisée des gènes de résistance entre les bactéries, entraînant ainsi l'émergence de souches bactériennes dites "multi-résistantes" et vers les années 2000, certaines bactéries ont été qualifiées de "hautement résistantes". (5)

La résistance aux antibiotiques représente actuellement l'une des plus graves menaces pour la santé mondiale, elle atteint désormais des proportions préoccupantes dans toutes les régions du globe.

A l'échelle sanitaire, un nombre croissant d'infections telles que des pneumonies et des septicémies deviennent de plus en plus difficiles à traiter en raison de la perte d'efficacité des antibiotiques utilisés pour les combattre, conduisant à des impasses thérapeutiques et un pronostic plus compliqué. On estime que la résistance bactérienne a été directement responsable de 1,27 million de décès dans le monde en 2019 et qu'elle a contribué à 4,95 millions de décès. En Europe, 35 000 décès sont enregistrés chaque année suite à des infections résistantes aux antibiotiques (6–8).

À l'échelle économique, la résistance aux antibiotiques conduit à des séjours hospitaliers plus longs et à une augmentation des coûts médicaux, la banque mondiale estime que la résistance aux antimicrobiens pourrait entraîner des coûts de santé supplémentaires de 1 000 milliards de dollars américains d'ici 2050 (6,7).

Les bactéries hautement résistantes émergentes “BHRe”, qui sont des bactéries commensales du tube digestif et résistantes à de nombreux antibiotiques et dont les mécanismes de résistance sont plasmidiques et transférables constituent un enjeu mondial de santé publique du fait que :

- Les entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC) résistent aux carbapénèmes, une classe qui auparavant était considérée la classe à large spectre la plus efficace utilisée contre des bactéries à Gram négatif multi résistantes. (9,10)
- L'*Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine, constitue un risque redoutable par le transfert du gène de résistance à la vancomycine vers le SARM. (11,12)

Ces germes étant classés parmi les menaces urgentes (EPC : Entérobactéries Productrices de Carbapénèmases) et graves (ERV : *Enterococcus faecium* Résistant à la Vancomycine) selon le rapport du CDC (US centres for disease control and prevention) publié en 2019 affirme le risque posé par ces germes, et incite à lutter activement contre leur diffusion en respectant les recommandations émises à cet effet.(13)

Étant donné l'importance de cette question, nous avons jugé impératif de mener une étude approfondie visant à éclaircir les questions qui planent autour de la situation épidémiologique des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques (BHRe) à Tlemcen.

Problématique et Objectifs

Les bactéries hautement résistantes ont connu naissance au début du vingtième siècle, avec une prévalence autrefois négligeable mais qui ne cesse de remonter aujourd'hui.

Malgré la mobilisation mondiale récente face à ce sujet, l'Algérie connaît un manque réel de données épidémiologiques selon la limite de notre recherche bibliographique, ce qui rend ce long combat avec la résistance bactérienne plus complexe.

De plus, en l'absence de recommandations et de manuel de bons gestes à suivre à notre échelle pour limiter la diffusion des BHRe et minimiser les impasses thérapeutiques que provoquent ces bactéries, l'antibiothérapie probabiliste devient l'unique solution pour y faire face avec un taux de morbi-mortalité plus important.

Compte tenu de l'importance cruciale de cette problématique, il nous a semblé nécessaire d'entreprendre cette étude afin de dissiper l'incertitude entourant la situation épidémiologique des BHRe à Tlemcen.

Notre objectif principal est d'établir la prévalence des BHRe à Tlemcen et suivre leur évolution entre l'année 2020 et l'année 2024.

Comme objectifs secondaires :

- Identifier les services hospitaliers à haut risque.
- Etablir la fréquence des BHRe au niveau communautaire
- Identifier l'espèce la plus récurrente avec ce type de résistance
- Proposer un manuel de bons gestes destiné aux professionnels de santé pour maîtriser la diffusion des BHRe au niveau des services hospitaliers (voir Annexe I).

Revue de la littérature

I. Généralités sur les antibiotiques :

I.1. Définition :

Un antibiotique est toute substance chimique d'origine naturelle, semi-synthétique ou synthétique, ayant la propriété de tuer un microorganisme : bactérie ou protozoaire (on parle de bactéricide), ou d'inhiber sa croissance (on parle dans ce cas de bactériostatique). (2,14)

Luttant contre les infections bactériennes, les antibiotiques ciblent les différentes parties du microorganisme.

On les classe selon : leur nature chimique, mode d'action, origine ou encore selon leur spectre d'activité.

I.2. Classes et mécanismes d'action :

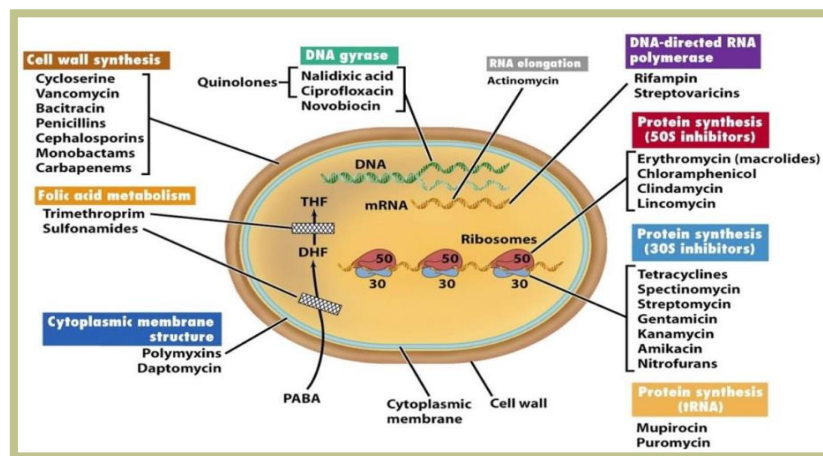


Figure 1 : La répartition des antibiotiques selon leur cible (15)

I.2.1. Les antibiotiques ciblant la membrane cytoplasmique :

I.2.1.1. Les polymixines :

Grace à leur caractère amphiphile, ils se lient aux parties lipidiques de la membrane cytoplasmique induisant la déformation de la structure membranaire, perturbant sa perméabilité et la mort bactérienne par la suite. (2,15,16)

I.2.1.2. Les antibiotiques ciblant la paroi bactérienne :

(2,16–21)

<i>Famille</i>		<i>Principales molécules</i>	<i>Mode d'action</i>	<i>Spectre d'action</i>	
Les bêtalactamines	Pénames	Pénicilline G et ses dérivés	Péni.G, Péni.V	<p>-Inhibition de la synthèse du peptidoglycane par analogie de structure avec le substrat des protéines liant la pénicilline PLP et action par inhibition compétitive, ce qui conduit à la dégradation du peptidoglycane par une autolysine suivie d'une lyse bactérienne.</p> <p>- Elles possèdent une activité bactéricide temps dépendante.</p>	Cocci Gram+ Cocci Gram – Bacilles Gram+
		Pénicilline M	Méthicilline, Oxacilline		Staphylocoques producteurs de pénicillinase
		Aminopénicillines	Ampicilline, Amoxicilline		Plusieurs entérobactéries. Neisseria meningitidis Haemophilus influenzae
		Carboxy-pénicillines	Ticarcilline, Carbénicilline		Pseudomonas aeruginosa). Bacilles à Gram-résistants à l'ampicilline.
		Uréido-pénicillines	Pipéracilline, Mézlocilline		Entérobactéries productrices de céphalosporinases Acinetobacter
		Amidino-pénicilline	Mécillinam, - Pivmécillinam		Bacilles à Gram -
	Céphalosporines	De 1 ^{ère} génération	Céfalexine, Céfazoline, Céfaclor		Staphylocoque SARM Streptocoques (sauf entérocoques). H. Influenzae Certains bacilles à Gram -
		De 2 ^{ème} génération	Céfuroxime, Céfoxitine		
		De 3 ^{ème} génération	Céfotaxime, Ceftriaxone, Céftazidime		Bacilles à Gram - Cocci à Gram + et - Streptocoque (sauf Entérocoque) Céftazidime actif sur Pseudomonas
		De 4 ^{ème} génération	Céfépime		Pseudomonas aeruginosa
		De 5 ^{ème} génération	Céftaroline Céftobiprole		Cocci à Gram- et + Entérobactéries.
	Carbapénèmes		Imipénème, Ertapénème		Bactéries à Gram- et + (Spectre large)

	Monobactames	Aztréonam	Actif uniquement sur les bacilles à Gram-
Inhibiteurs des Bêtalactamases		Acide clavulanique, Sulbactam, Tazobactam, Avibactam	- A cause de l'adaptation des bactéries aux antibiotiques en sécrétant des bêta-lactamases, on associe donc à quelques antibiotiques des inhibiteurs de bêta-lactamases afin de restaurer leur activité.
Fosfomycine			- Un antibiotique bactéricide à effet intracytoplasmique. - inhibition de la synthèse du <i>N-acétylmuramique</i> : un des deux constituants principaux du peptidoglycane (phase précoce de sa synthèse) .
Glycopeptides		Vancomycine, Teicoplanine	- À action bactéricide lente (24-48h) - Principalement au niveau de la paroi, ils suspendent l'allongement et la réticulation du peptidoglycane . Germes à Gram positif Se caractérisent par des molécules volumineuses (Inactivité sur les Gram -)

I.2.1.3. Les antibiotiques ciblant la synthèse protéique :

(2,16,18,22)

<i>Cible</i>	<i>Famille</i>	<i>Principales Molécules</i>	<i>Mode d'action</i>	<i>Spectre d'action</i>
Visant l'unité 30s du ribosome	Aminosides	Streptomycine, Gentamicine, Amikacine, Tobramycine	<ul style="list-style-type: none"> - Antibiotiques bactéricides dose-dépendants avec un effet synergique en association avec les bêtalactamines. - À effet rapide et avec une action post-antibiotique* marquée. Administré en IV lente. 	À large spectre, réservés aux infections sévères. Seuls, ils sont inactifs sur les streptocoques
	Tétracycline	Doxycycline, Tigécycline, Minocycline	<p>Une famille bactériostatique (Bactéricide pour la minocycline). Inhibition de la phase d'élongation de la synthèse protéique en inhibant la fixation de l'ARN transfert. Elle a la propriété de se concentrer en intracellulaire, et peut être administré par voie orale.</p>	Quelques germes à Gram + et -, aérobies et anaérobies
Visant l'unité 50s du ribosome	Macrolides vrais	Erythromycine, Clarithromycine, Azithromycine, Spiramycine	<ul style="list-style-type: none"> -Bloquent la phase de l'élongation. -Les macrolides et les lincosamides possèdent une activité bactériostatique, Les synergistines sont bactéricides. 	Quelques bactéries à Gram + et certains germes à multiplication intracellulaire.
	Macrolides apparentés	Les lincosamides, Les synergistines		
	Phénicolés	Chloramphénicol, Thiamphénicole.	Inhibition de la phase d'élongation de la synthèse protéique par fixation sur la sous-unité 50S du ribosome.	Spectre très large
	Oxazolidinones	Linézolide	Inhibition de la phase d'initiation de la synthèse protéique.	Actifs sur les bactéries à Gram+

I.2.1.4. Les antibiotiques ciblant la synthèse de l'ADN (chromosome) (16,19,23,24)

<i>Famille</i>	<i>Principales molécules</i>	<i>Mode d'action</i>	<i>Spectre d'action</i>
Les sulfamides	Sulfadiazine, Bactrim (en association avec triméthoprimine)	- Inhibent la synthèse des acides nucléiques essentiels pour la croissance bactérienne car contrairement à l'organisme humain, les bactéries n'ont quasiment pas de sources exogènes pour apporter l'acide folique : l'élément essentiel pour cette synthèse.	Cocci à Gram +, Cocci à Gram -, entérobactérie, chlamydia...
Les quinolones	Acide nalidixique, Ciprofloxacine, Lévofloxacine	- Des antibiotiques qui se présentent avec deux cibles moléculaires dont l'ADN et les topoisomérases : des enzymes qui permettent le déroulement de l'ADN pour sa transcription ou l'enroulement de l'ADN après sa transcription	A spectre large
Les rifamycines	Rifampicine	- Visant sélectivement l'ARN polymérase ADN dépendante, elle inhibe l'initiation de la transcription de l'ADN	-Mycobactéries -Bactéries à Gram+ à développement cellulaire. -Divers bacilles à Gram dont Brucella.
Les imidazolés	Métronidazole	- Activé au sein de la bactérie, la production de dérivés réduits à partir de cet antibiotique provoque des coupures au niveau des brins d'ADN.	Un spectre d'action limité aux anaérobies et aux protozoaires.

II. Résistance bactérienne :

II.1. Définition :

La résistance bactérienne se définit par la capacité des germes à survivre et continuer à croître, face à un antibiotique destiné à les tuer ou à inhiber leur croissance. (6,25)

Cela s'effectue sur plusieurs échelles :

- Au niveau génétique, il y a présence de gènes de résistance qui lui confèrent ce pouvoir. Cela se traduit cliniquement par un échec thérapeutique suite à un échappement au traitement antibiotique. (3,26)
- Biologiquement, un germe ou une souche résistante se différencie des autres souches de la même espèce par le pouvoir de supporter une concentration d'antibiotique plus élevée. Par conséquent, la résistance est une propriété qui ne peut être étudiée qu'en présence de deux souches, dont une de référence. (3,26)

Elle dépend ainsi de plusieurs facteurs, on cite parmi eux : le mode d'administration et le dosage de l'antibiotique administré, la localisation de la bactérie ainsi que le système immunitaire de l'individu traité.(26)

Donc : « Une bactérie est dite résistante à un antibiotique lorsque celle-ci ne fait pas ou plus partie du spectre d'action de cet antibiotique ».

II.2. Types de résistance :

II.2.1. Naturelle (intrinsèque) :

Détermine le phénotype sauvage. Cette résistance est portée par le chromosome bactérien et transmise à la descendance (transmission verticale), elle caractérise toutes les bactéries de la même espèce ou du même genre bactérien. Elle est stable dans le temps.

Exemple : *Klebsiella spp* est naturellement résistante à la « pénicilline A » suite à la production de bêtalactamases . (27,28)

II.2.2. Acquise :

Constitue un important caractère épidémiologique. Elle détermine le phénotype résistant, et peut être portée par le chromosome, les plasmides ou des éléments génétiques mobiles, permettant ainsi la transmission au sein d'une même espèce ou d'une espèce bactérienne à une autre, on parle dans ce cas d'une transmission horizontale pouvant s'acquérir selon trois mécanismes différents (13,28,29):

- La conjugaison : mécanisme le plus probable et le plus fréquent qui nécessite le contact entre deux bactéries pour pouvoir transmettre le brin d'ADN, l'information génétique est transférée par des plasmides ou des transposons.
- La transformation : captage des gènes de résistance initialement libérés à proximité par des germes vivants ou morts.
- La transduction : transfert des gènes de résistance entre deux bactéries avec comme transporteurs des phages.(30,31)

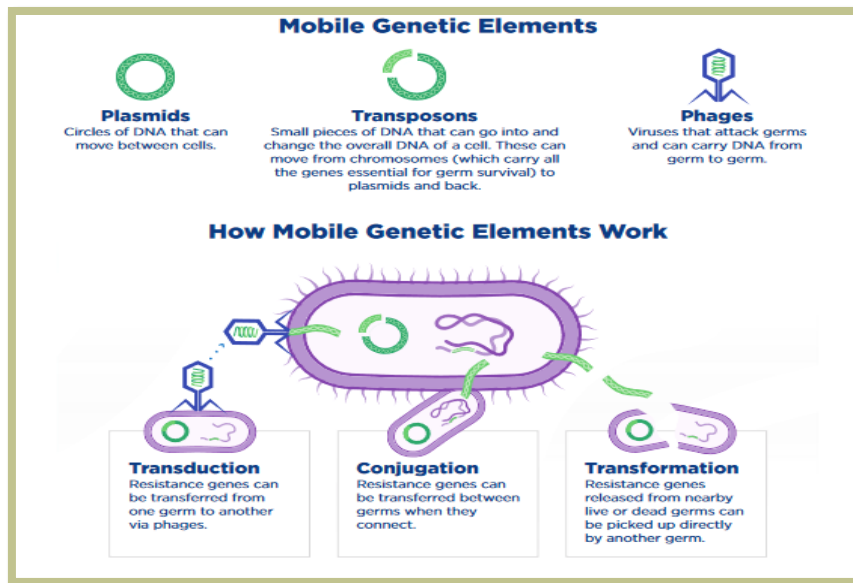


Figure 2 : Mécanismes de la transmission horizontale de la résistance (13).

II.3. Mécanismes de résistance :

Il existe différents mécanismes de résistance aux antibiotiques, qu'ils soient simples ou de processus complexe, récemment découverts ou classiques, ces mécanismes sont à l'origine d'infections difficilement traitables, compliquant ainsi la prise en charge thérapeutique. (2,31)

II.3.1. Inactivation enzymatique de l'antibiotique

Représente le mécanisme de résistance le plus répandu, mais aussi le plus efficace. La bactérie sécrète des enzymes (intrinsèques ou extrinsèques) et modifie la structure de l'agent antimicrobien (Par clivage ou addition d'un groupement chimique). Ces enzymes empêchent donc la fixation de l'antibiotique sur sa cible cellulaire. Il en résulte une perte d'activité.

Les principales classes chez qui on peut observer ce mécanisme sont : les bêtalactamines, les aminoglycosides ainsi que les Phénicolés. (2,27,31,32)

II.3.2. Modification de la cible :

Nombreux sont les antibiotiques conçus pour détruire des parties (ou cibles) spécifiques d'une bactérie. En modifiant cette cible, le médicament n'est même plus capable de l'identifier. (2,27,31,32)

Ce mécanisme peut être enzymatique ou mutationnel et se traduit de trois façons :

- Une modification structurelle de la cible qui a comme conséquence la perte d'affinité de l'antibiotique pour sa cible (cas de *Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline G)
- La synthèse d'une cible modifiée suite à l'apport d'un plasmide par exemple (cas des SARM qui peuvent exprimer une PLP supplémentaire)
- Une hyperproduction de la cible rendant l'antibiotique dilué dans ses concentrations normales d'utilisation. (27,32)

II.3.3. Diminution de la perméabilité :

Les antibiotiques franchissent l'enveloppe externe imperméable des bactéries à Gram négatif par un mécanisme passif à travers des protéines membranaires sous forme de canaux appelés porines, par conséquent, toute modification de ces porines (réduction de leur taille, diminution de leur expression ou bien la mutation des gènes codants) entraîne une résistance vis-à-vis de nombreux antibiotiques. (26,27,32)

Ce mécanisme de résistance peut être spécifique à un antibiotique quand le canal est propre à une famille, ou peut cibler plusieurs familles lorsqu'elles empruntent la même porine comme c'est le cas chez *Pseudomonas aeruginosa*. Ce mécanisme est dans la plupart des cas, associé à d'autres mécanismes de résistance car, seul, une simple augmentation de concentration en antibiotique suffit pour y faire face. (26,27,32)

II.3.4. Pompes à efflux :

Processus actif nécessitant de l'énergie. Les pompes à efflux sont des protéines transmembranaires utilisées par les bactéries pour expulser toute molécule toxique et réduire la concentration en agents antimicrobiens dans le cytoplasme, d'où la résistance aux antibiotiques. (26,27,32)

Il existe cinq grandes familles de pompes à efflux classés soit par la source d'énergie nécessaire à leur fonctionnement (hydrolyse de l'ATP ou gradient électrochimique de la membrane cytoplasmique), ou bien par leur spécificité de substrats.

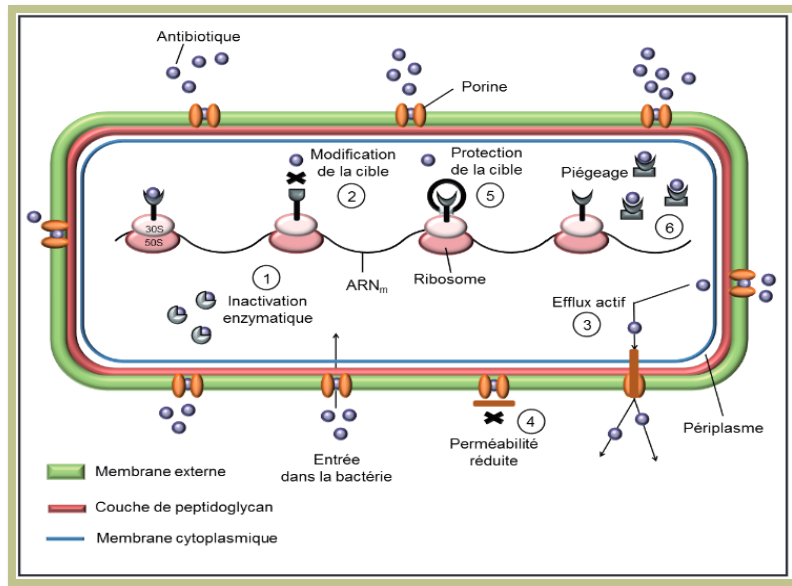


Figure 3 : Dessin récapitulatif de l'ensemble des mécanismes de la résistance bactérienne aux antibiotiques (27).

II.4. Causes et étiologies :

La résistance aux antibiotiques fût, depuis longtemps, un problème de santé majeur.

La cause principale demeure « la pression de sélection » suite à la prescription et à la consommation excessive des antibiotiques, que ce soit dans le cas d'une infection bactérienne confirmée, ou dans le cas d'un usage empirique. (26,33,34)

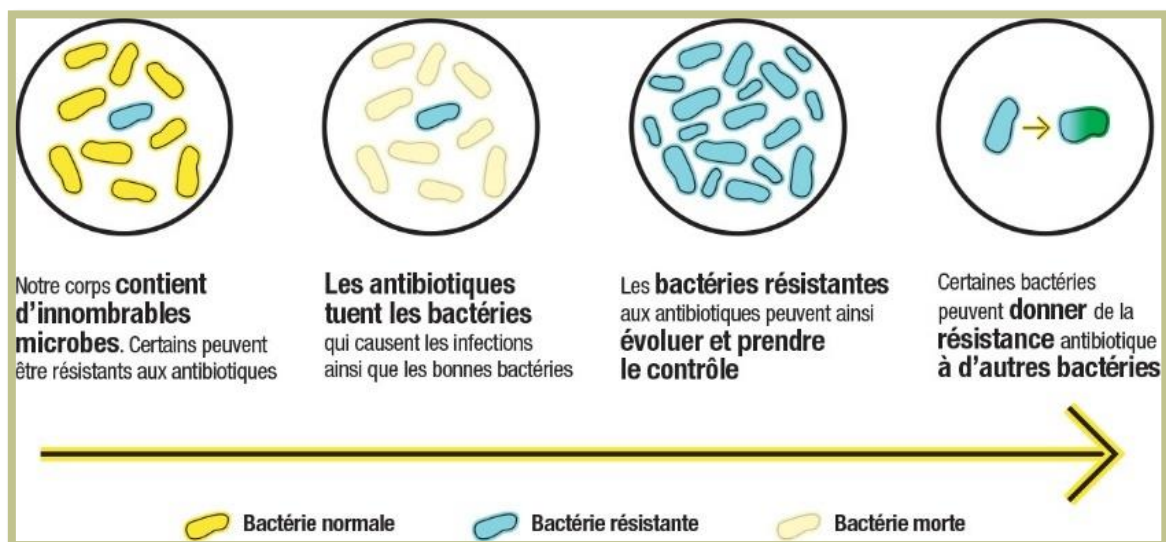


Figure 4 : Le principe de la pression de sélection (35).

L'utilisation abusive des antibiotiques dans le monde animal dans le but d'augmenter la productivité contribue ainsi à ce phénomène. Selon l'OMS, Dans certains pays,

approximativement 80% des antibiotiques importants pour la médecine humaine sont consommés dans le secteur animal, et, en grande partie, pour favoriser la croissance chez des animaux sains. (35)

D'autres causes tels que le sous-dosage par interruption précoce de traitement ou par prise de médicaments frauduleux, ou encore par automédication favorisent la dissémination interhumaine de la résistance. Cette dissémination se fait par contact direct, mais aussi par l'eau ou les aliments. (36,37)

III. Les BHRe :

III.1. Définition :

La définition des bactéries hautement résistantes émergentes est tirée de leur nom : c'est un groupe de bactéries commensales du tube digestif possédant une grande résistance à de nombreux antibiotiques conduisant à des impasses thérapeutiques, et pouvant transférer leur mécanisme de résistance à d'autres bactéries avec un mode de diffusion sporadique ou épidémique. (12,38–40)

On distingue deux types de BHRe : (12,40,41)

- *Enterococcus faecium* Résistant à la Vancomycine (ERV).
- Les Entérobactéries Productrices de Carbapénémases (EPC).

III.2. Différence entre BHRe, BMR, E-BLSE et ABRI :

Une bactérie multi résistante « BMR » est caractérisée par son pouvoir à conjuguer plusieurs mécanismes de résistance à plusieurs familles d'antibiotiques, limitant les possibilités thérapeutiques. (42,43)

Les Bêta-lactamases à Spectre Elargi « BLSE » est une grande famille d'enzymes qui touche majoritairement les entérobactéries naturellement ou par des plasmides, et leur confèrent ainsi une forme de résistance contre une grande variété de pénicillines et de céphalosporines. (44)

Acinetobacter baumannii est une bactérie opportuniste bacille à Gram négatif, environnementale, à transmission manuportée. Il existe des souches de cette bactérie résistantes à l'imipénème, un antibiotique de la classe des carbapénèmes souvent utilisé en dernier recours pour traiter des infections bactériennes graves. Ces souches sont appelées : *Acinetobacter baumannii* Résistant à l'Imipénème (ABRI). (45,46)

Les BMR sont donc un vaste groupe englobant des bactéries résistantes à plusieurs antibiotiques, on retrouve : les E-BLSE (Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à Spectre Élargi), ABRI (*Acinetobacter baumannii* Résistant à l'Imipénème), ou encore les BHRe, ces derniers constituent le stade ultime de résistance qu'une bactérie peut acquérir).

Ne sont pas des BHRe : (12)

- *Staphylococcus aureus* résistant à la Méricilline (SARM) ou les Entérobactéries produisant des bêta-lactamases à Spectre Étendu (EBLSE).
- Toute bactérie saprophyte, quelle que soit sa multirésistance aux antibiotiques, comme : *Acinetobacter baumannii* ou *Pseudomonas aeruginosa*.
- Les bactéries bacilles Gram négatif, sans sécrétion de carbapénémases, mais résistantes aux carbapénèmes par d'autres mécanismes. Ces souches tendent à être beaucoup moins résistantes aux autres types d'antibiotiques que les EPC. Leur résistance résulte de modifications génétiques localisées au niveau chromosomique, elle n'est donc pas transférable en mode horizontal. (9)
- Les *Enterococcus faecalis* résistants aux glycopeptides : les infections à *Enterococcus faecalis* doivent être gérées comme des BMR.

III.3. Classification des BHRe :

ERG ou ERV :

Enterococcus faecium résistant aux glycopeptides ERG, ou encore ERV (Résistant à la Vancomycine) : en acquérant des gènes de résistance (principalement les opérons Van A et Van B), *E. faecium* résiste à la vancomycine par modification enzymatique de sa cible : les précurseurs du peptidoglycane, diminuant ainsi son affinité.

Il existe plusieurs types de gènes de résistance aux glycopeptides, nommés de Van A à G, ces gènes sont portés par des supports génétiques mobiles. Le Van A est retrouvé le plus souvent chez *Enterococcus faecium* et lui confère une résistance de haut niveau contre tous les glycopeptides, en revanche le Van B agit sur la vancomycine seulement. (47–50)

EPC :

Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes par production d'une carbapénémase (bêta-lactamases hydrolysant les carbapénèmes). Les carbapénèmes étant considérés comme les antibiotiques les plus puissants et de dernier recours ; le développement donc d'une résistance

envers cette classe représente un réel enjeu sanitaire, d'autant plus que ces souches EPC sont généralement co-résistantes aux autres familles d'antibiotiques, conduisant le plus souvent à des impasses thérapeutiques. (51–53)

Selon la classification d'Ambler, les carbapénémases se retrouvent dans les classes A, B et D et sont présentes chez les entérobactéries mais aussi chez les bactéries dites non-fermentatives, ces dernières ne sont pas considérées comme des BHRé. Les enzymes de type KPC ont la plus grande prévalence épidémiologique actuellement. (9)

Le tableau ci-dessous résume la classification des principales carbapénémases :

Tableau I : Classification des principales carbapénémases et leurs propriétés (54–56).

CLASSES PROPRIÉTÉS	A (sérine-carbapénémase)	B (métallo-carbapénémase)	D (sérine-carbapénémase)
PRINCIPAUX ENZYMES CARBAPENEMASES	KPC+++, GES,IMI,NMC-A,SFC	VIM, IMP, NDM, GIM	OXA-48, OXA-23
ESPÈCES PRÉDOMINANTES	<i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Serratia marcescens</i> et <i>Klebsiella spp</i>	<i>Entérobactéries</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Entérobactéries</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i>
SPECTRE D'HYDROLYSE	KPC : toutes les bêtalactamines	Tous les bêtalactamines à l'exception de l'Aztréonam	le plus souvent combiné à d'autres bêtalactamases et donc spectre de résistance étendu
INHIBITION DES CARBAPÉNÈMASES	inhibées par le tazobactam et l'acide clavulanique	-Résistance aux betalactamases -Sensible à l'EDTA	variable

- Les carbapénémases de classe A et D nécessitent de la sérine sur leur site actif, tandis que ceux de la classe B exigent du zinc pour exercer leur activité.

III.4. Epidémiologie des BHRé :

III.4.1. En Algérie :

Les données les plus récentes reviennent à l'année 2021, d'après le rapport publié par le Réseau Algérien de Surveillance de la Résistance des Bactéries aux Antibiotiques (AARN)

- **EPC :**

564 cas d'entérobactéries résistantes à l'imipénème chez les patients hospitalisés ont été enregistrés sur un totale de 9486 entérobactéries isolées dans l'ensemble du territoire algérien, ce qui correspond à un pourcentage de 5.97%. (57)

Les espèces qui présentaient les plus hauts pourcentages de résistance étaient *Proteus mirabilis* (10.77% sur le total des bactéries isolées de cette espèce), et *Klebsiella pneumoniae* (10.64%).(57)

- **ERV :**

Le nombre des ERV isolé chez les patients hospitalisés était de 70 cas sur un total de 526 isolats d'*Enterococcus faecium*, ce qui correspond à un pourcentage de 13%.

18 prélèvements étaient de type urinaire, 42 étaient de type sanguin (hémoculture). (57)

III.4.2. En Europe :

La situation en Europe reste très particulière, grâce au rapport "Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe 2022" publié conjointement par le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) et le Bureau régional de l'OMS pour l'Europe, la documentation et l'épidémiologie en cette région demeure claire et détaillée : (58)

- **EPC :**

La résistance aux carbapénèmes chez *Escherichia coli* était estimée à des pourcentages supérieurs ou égaux à 1% chez 17% des pays communiquant les données (8 sur 46 pays), tandis que pour les EPC à *Klebsiella pneumoniae* : 27% des pays ont signalé des pourcentages inférieurs à 1%, 32% ont estimé cette résistance à des pourcentage supérieurs à 25%, et 18% des pays communiquant les données l'ont estimé à des pourcentages supérieurs à 50%. (58,59)

En comparant les données enregistrées des deux bactéries, on conclût que la prévalence de la résistance aux carbapénèmes chez *Klebsiella pneumoniae* est nettement plus importante avec un pourcentage enregistré en 2022 de 10.9%.

- **ERG :**

Un pourcentage de 17.6% a été estimé en 2022 (en union européenne à l'exclusion du Royaume-Uni) pour la résistance à la vancomycine chez *Enterococcus faecium*, soit une augmentation significative de 1.4% entre 2018 et 2022. (58,59)

III.4.3. Dans le monde :

- Une étude publiée sur le journal scientifique “THE LANCET” a estimé les décès associés à la résistance bactérienne aux antibiotiques pour 23 agents pathogènes et 88 combinaisons agent pathogène-médicament dans 204 pays et territoires en 2019. (60)

Le schéma suivant résume les résultats obtenus, ou on remarque environ 55 700 cas de décès à la suite d’une infection par *K. pneumoniae* résistante aux carbapénèmes, ainsi que 14 300 cas de décès suite à une infection a *Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine :

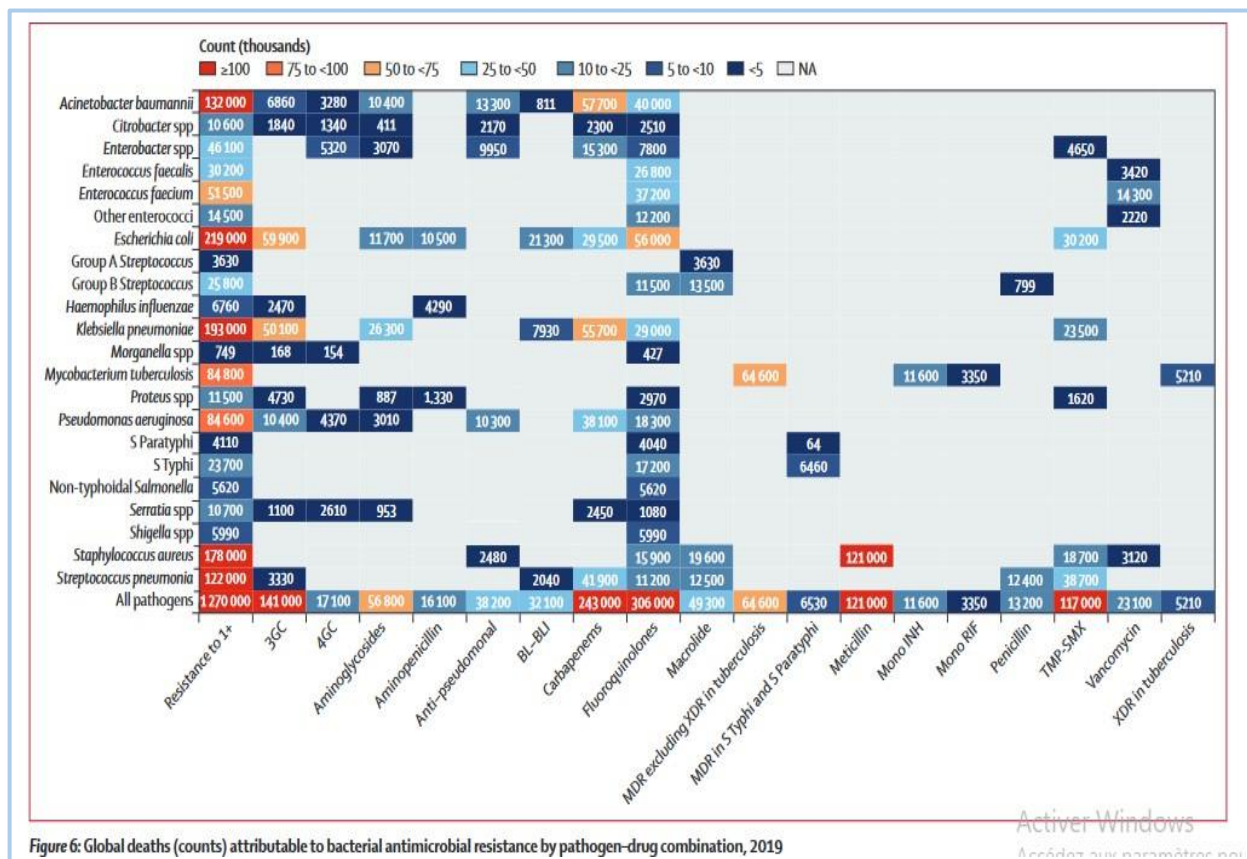


Figure 6: Global deaths (counts) attributable to bacterial antimicrobial resistance by pathogen-drug combination, 2019

Figure 5 : Mortalité globale attribuable à la résistance bactérienne aux antibactériens par combinaison pathogène-médicament (60).

- Le rapport sur les menaces de résistance aux antibiotiques aux États-Unis publié par CDC (Centers for Disease Control and prévention) en 2017 a révélé les informations suivantes:

- ERV USA :

54 500 cas estimés chez les patients hospitalisés en 2017 par rapport à 84 000 cas en 2012 et 5 400 de décès estimés en 2017. (13,25)

Germes classifiés comme menace grave : Ces germes constituent des menaces pour la santé publique qui nécessitent une action rapide et soutenue.

- **EPC USA :**

13 100 de cas estimés chez les patients hospitalisés en 2017 par rapport à 11.800 en 2012 et 1 100 de décès estimés en 2017. (13,25)

Germes classifiés comme menace urgente : Ces germes constituent des menaces pour la santé publique qui requièrent une action urgente et efficace.

III.5. Méthodes de détection :

III.5.1. Pour les EPC :

III.5.1.1. Méthodes phénotypiques :

Il existe plusieurs méthodes phénotypiques de détection des entérobactéries producteurs de carbapénémases, selon leur principe de fonctionnement, ils sont classés en trois groupes :

- Le premier est une série de tests qui mesure la résistance en fonction de la croissance bactérienne en présence d'un antibiotique carbapénème.
- Le deuxième groupe a pour principe l'hydrolyse, ces tests détectent les produits de dégradation des carbapénèmes.
- Le dernier groupe détecte les carbapénémases par des tests immunologiques nécessitant des anticorps spécifiques. (61,62)

- **Test de Hodge modifié :**

Ce test peut être utilisé avec tous les carbapénèmes, mais l'ertapénème est souvent préféré car il est plus sensible.

Technique peu coûteuse et simple à réaliser basée sur l'inhibition de l'activité des carbapénèmes vis-à-vis d'une souche indicatrice sensible lorsqu'elle est en contact d'une souche productrice de carbapénémases (la souche à tester).

Une suspension bactérienne de référence sensible aux carbapénèmes (*Escherichia coli*) est inoculée sur une plaque de gélose MH parfaitement sèche. Puis, un disque imprégné d'ertapénème est déposé au centre de la boîte. Ensuite, deux souches témoin : une positive

Klebsiella pneumoniae ATCC BAA-1705, et une négative *E coli* ATCC 25922 ; ainsi que la souche à tester sont ensemencées en stries radiales. La boîte est incubée à 35 ° pendant 16 à 20 heures. (63)

Le développement de la souche d'*E. coli* dans le diamètre d'inhibition est témoin de la diminution de la concentration d'antibiotique à la suite de l'hydrolyse par production de carbapénémases à partir de la souche testée, elle se traduit par un aspect de feuille de trèfle :

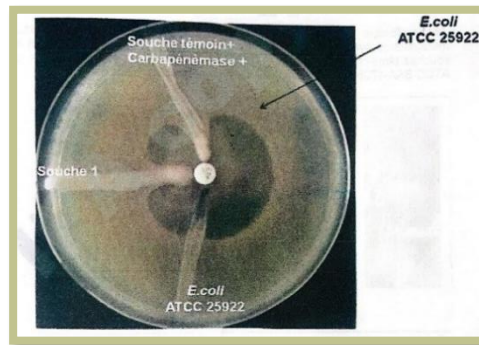


Figure 6 : Test de Hodge modifié (63)

- Ce test présente une spécificité de 91%, et fonctionne bien pour la détection de KPC et d'OXA48, avec une sensibilité comprise entre 93% et 98 % (61)
- L'observation d'une repousse de la souche indicatrice le long de la strie de la souche à tester indique un test positif. (63)

• **Méthode d'inactivation du carbapénème : CIM, m-CIM, e-CIM :**

Simple à exécuter et à interpréter, avec un coût similaire au THM*, ce test s'effectue en deux temps : d'abord, un disque de 10 microgrammes de Méropénème est placé pendant 2 heures dans une eau contenant 10 microgrammes de l'isolat, le Méropénème conserve son activité en l'absence de carbapénémase ; autrement, en présence de ce dernier, il est hydrolysé.

Ensuite, ce disque est placé sur une gélose MH (Mueller Hinton) ensemencée par une souche d'*E coli* ATCC 25922 sensible aux carbapénèmes pour une durée de 18 à 24 heures à 35°C. (61,63)

L'interprétation se fait après la mesure du diamètre de la zone d'inhibition obtenu autour du Méropénème : selon le CLSI (Clinical & Laboratory Standards Institute), une absence d'une zone d'inhibition ou la présence d'une zone de diamètre entre 6 et 15 mm indique un résultat positif (présence d'une carbapénémase). (61,63)

• ***m-CIM (modified carbapenem inactivation method) :***

La préparation de la suspension bactérienne dans un bouillon typique de soja TSB ainsi que la prolongation de la durée d'incubation de 2 à 4 heures pourrait encore améliorer la détection des carbapénémases. L'inconvénient reste toujours la nécessité d'une deuxième incubation toute la nuit, certains chercheurs ont donc mis en place des techniques d'incubation plus courtes (moins de 6h).

Malgré la récente découverte du CIM en 2015, le m-CIM a été ajouté au CLSI M100 en 2017 en tant que méthode fiable pour la détection des EPC. (61,63)

L'interprétation du m-CIM se fait comme suit : Tableau annexe I

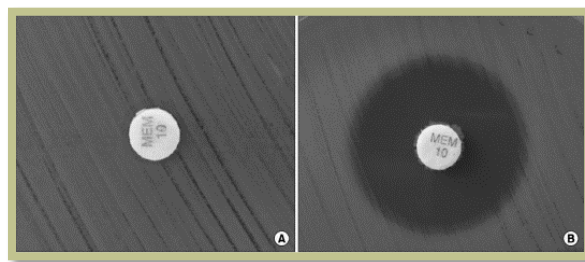


Figure 7 : Test m-CIM positif.

A : souche productrice de carbapénémase qui a inhibé l'activité du Méropénème ; B : souche d'*Escherichia coli* ATCC 25922) (63,64)

• ***e-CIM (EDTA-modified carbapenem inactivation method) :***

Cette modification apporte une précision du type de carbapénémase produit, elle permet l'identification des enzymes de type MBL. En effet, l'EDTA inhibe efficacement les métallo-bêtalactamases empêchant ainsi l'hydrolyse du disque imipénème. Ce test ne se pratique que si les résultats du test m-CIM sont positifs.

Une différence de diamètre entre l'e-CIM et le m-CIM supérieure ou égale à 5 mm suggère la probabilité d'une souche productrice de MBL (test positif). (63–65)

• **Les tests à l'EDTA, à l'acide boronique et à la témocilline :**

Voici un tableau qui résume le principe, le type de carbapénémase détecté ainsi que le mode opératoire de chaque test :

Tableau II : les tests phénotypiques EDTA, à l'acide boronique et à la témocilline (63).

	Test à	Test à	Test à
--	--------	--------	--------

	L'EDTA	l'acide boronique	la témocilline
Principe	Restauration de l'activité du carbapénème		Dégradation de la témocilline par les carbapénémases
Type de carbapénémase	Classe B	Classe A	OXA-48 de la classe D
Réactif utilisé	EDTA (chélateur du zinc)	Acide boronique ou PBA	Témocilline (Dégradée à haut niveau par OXA-48)
Gélose utilisée	Mueller Hinton	Mueller Hinton	Mueller Hinton
Temps d'incubation	18-24h h à 35°	18h-24h à 35°	18h-24h à 35°
Interprétation	Différence supérieure ou égale à 5 mm est observée entre les deux zones d'inhibition autour des disques imipenème+ réactif et imipenème seul		Diamètre de l'inhibition < 12mm

III.5.1.2. Tests rapides :

- **Test Carba NP et variantes : (61,63)**

- Aussi simple que ça paraisse, le test Carba NP repose sur l'hypothèse de changement de couleur du milieu suite à son acidification.
- En effet, la présence d'une carbapénémase hydrolyse l'imipenème, cela nous donne un dérivé carboxylique qui fait diminuer le PH du milieu faisant ainsi virer la couleur du rouge au jaune, et ce, en présence d'un indicateur coloré (rouge de phénol).
- Il n'est cependant pas utilisé pour détecter les carbapénémases de type OXA-48 en raison de sa faible sensibilité pour cette enzyme.
- Il est absolument nécessaire d'inclure des souches témoins productrices et non productrices de carbapénémases pour valider le test.
- L'interprétation se fait en fonction de la couleur observée selon le tableau suivant : Annexe tableau (2)

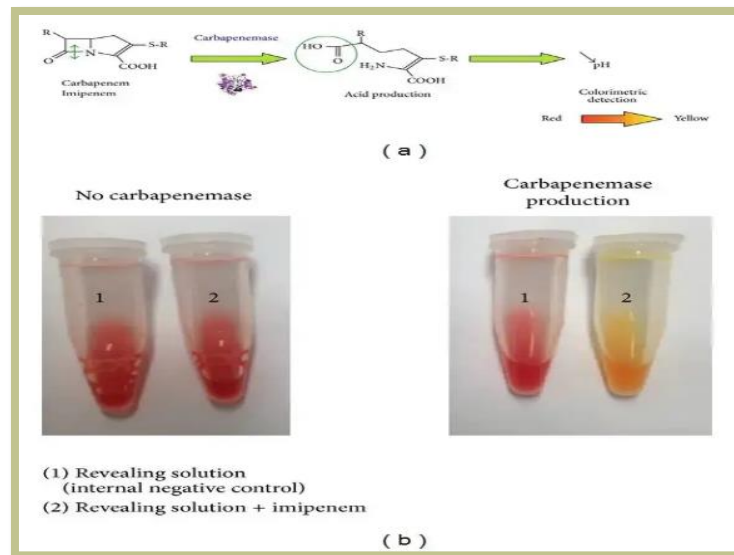


Figure 8 : principe du test de Carba NP (61,66).

Test immunologiques à flux latéral :

Détection rapide de la présence des carbapénémases de classe A,B et D en précisant leur type moléculaire KPC, NDM, OXA-48, IMP, VIM. (63)

Afin d'identifier la présence de carbapénémases, cette méthode utilise des anticorps monoclonaux dirigés contre ces enzymes. Des résultats précis peuvent être lus dans les 15 premières minutes. Certains tests détectent un seul type de carbapénémases (kits simplex), d'autres sont capables de dépister plusieurs enzymes à la fois (kits multiplex). (63)

Le plus développé d'entre eux, nommé « NG Test Carba 5 » cible les cinq principales familles de carbapénémases à savoir : KPC, NDM, VIM, IMP, et OXA-48.(63,67)

La formation du complexe OXA-48-conjugué sera visualisée par une bande de couleur rouge, le test est alors positif.

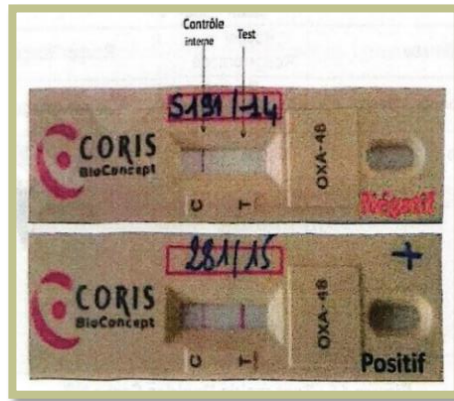


Figure 9 : Test immuno- chromatographique pour la détection des carbapénèmases de type OXA-48 (63).

- ✚ **Autres** : MALDI TOF MS : Utilisé comme méthode de confirmation dans le dépistage des EPC.

III.5.1.3. Méthodes génotypiques (moléculaires) :

Les techniques moléculaires restent le choix de référence dans l'identification et la différenciation des carbapénèmases. Ils permettent aussi d'établir le point sur les méthodes phénotypiques, vu la sensibilité et la spécificité élevée qu'elles présentent.

Ces techniques mettent en évidence la présence des gènes codant les carbapénèmases. La plupart d'entre eux sont basées sur la PCR, et peuvent être suivies par un séquençage pour l'identification précise du type de carbapénémase. Un multiplexage est possible (détection de plusieurs gènes à la fois).

Une étude menée par le "Diagnostic Microbiology and Infectious Disease" en 2011, vient compléter les études préalablement réalisées par addition de nouveaux gènes de carbapénèmases récemment découverts ainsi que les gènes émergents (KPC classe A, NDM-1 classe B, et OXA-48 classe D), tout en gardant le même sensibilité et spécificité que la PCR simplex. (65,68,69)

III.5.2. Les ERV :

De même que le dépistage des EPC, la détection des ERV peut être réalisée par des méthodes traditionnelles, immunologiques ou moléculaires.

III.5.2.1. Méthodes traditionnelles :

Basées sur la culture de micro-organismes, l'inconvénient pour toutes ces techniques reste toujours la longue durée d'incubation, ou la difficulté de culture de certaines bactéries. On cite parmi eux :

- **CMI en bouillon ou sur gélose :**

Une approche semi quantitative et la plus utilisée pour mesurer la sensibilité des ERV, elle détermine la plus petite quantité d'antibiotique nécessaire pour arrêter la croissance bactérienne.(63)

Protocole pour la réalisation de la CMI est comme suit : voire Annexe III .

La concentration thérapeutique de l'antibiotique est ajustée une fois la CMI est déterminée.(70)

- **Test de diffusion sur disque de gélose :**

C'est le test standard dans de nombreux laboratoires de microbiologie clinique. Les normes pour tester les bactéries sont fixées par des organisations et des comités scientifiques tel que le CLSI* ou l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing). C'est une technique simple, pratique, peu coûteuse et qualitative dont le résultat de la souche peut s'avérer sensible, intermédiaire ou résistant. Cependant, les ERV ne diffusent pas bien sur cette gélose, ce qui constitue une limitation importante pour cette méthode.(70)

- **E-test :**

Une combinaison des deux techniques précédentes, L'E-test suit une approche similaire à la diffusion sur disque, tout en déterminant la CMI. Une bandelette rectangulaire est imprégnée sur une plaque de gélose, elle dispose d'un gradient de concentration de l'antibiotique (Vancomycine) immobilisé sur la bandelette ce qui permet une méthode plus simple pour quantifier directement la sensibilité des micro-organismes. (70)

- **Dilution en bouillon :**

L'une des méthodes les plus élémentaires de détection des ERV. En utilisant une plaque de microtitration à 96 puits, cette méthode consiste à préparer dans un milieu de croissance liquide des dilutions doubles de l'agent antimicrobien.

Ensuite, une suspension microbienne standardisée est diluée puis inoculée dans ces 96 puits. Cette technique est très utilisée pour tester un seul agent antimicrobien sur une seule souche bactérienne. (70)

III.5.2.2. Méthodes moléculaires :

Parmi les méthodes alternatives de détection et d'identification des ERV figurent les méthodes moléculaires telles que les approches basées sur la PCR. Ces techniques sont plus sélectives et font gagner du temps, car il est essentiel d'identifier rapidement les patients colonisés par l'ERV afin que des mesures de contrôle adéquates puissent être mises en œuvre pour empêcher la propagation de cette résistance. (70)

Selon le CLSI, l'isolement d'une souche d'ERV est une alerte car il y a un risque d'épidémie qui nécessite une enquête de dépistage.

III.6. Dépistage :

Selon le protocole réalisé par le Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie (CA-SFM) et de l'EUCAST (The European committee on Antimicrobial susceptibility testing) :

Le réservoir écologique des EPC et des ERG est l'intestin, le portage digestif est donc mis en évidence par la recherche de ces germes à partir des prélèvements des selles ou à partir d'écouvillonnages rectaux. Il est important de vérifier visuellement la présence de matières fécales sur l'écouvillon. Les géloses ensemencées sont à la fois spécifiques et chromogènes. L'incubation est de 24 à 48 h en aérobie à 35-37 °C. Cette phase est suivie par une étape de confirmation avec l'utilisation, au minimum, d'un test phénotypique. Pour les entérocoques, le E-test peut servir de confirmation. (41,71,72)

• Patients cibles :

- Cas confirmé : patient porteur de BHRe.
- Cas contact : tout patient pris en charge par la même équipe soignante (médicale ou paramédicale) qu'un cas BHRe.
- Cas suspect : Tout patient rapatrié ou hospitalisé plus de 24h à l'étranger dans les 12 mois précédents et tout patient réhospitalisé ayant été antérieurement connu porteur de BHRe ou au contact d'un cas BHRe.

- **Le moment de dépistage :**

- Avant une hospitalisation programmée.
- En consultation.
- A l'admission

III.7. Infections associées aux BHRe :

III.7.1. Types d'infections associées aux BHRe :

Selon la littérature et selon plusieurs études menées dans plusieurs pays, les infections principalement retrouvées à cause d'une bactérie hautement résistante, étaient de type urinaire, pneumopathie ou encore des bactériémies.

La présence d'un cathéter, ou encore d'une plaie profonde, pourraient ainsi expliquer la prévalence élevée des infections à germes hautement résistants. (74–77)

III.7.2. Les patients à risque :

De nombreuses études épidémiologiques menées ont fourni la preuve que les services les plus exposés à ce type d'infections, étaient les services : de soins intensifs, de néphrologie (y compris les unités de dialyse et de transplantation), service de pédiatrie, service d'hématocancérologie et de chirurgie. (11,57,78–81)

D'autres rapports publiés par plusieurs gouvernements, ont dénombré des facteurs de risques d'une infection nosocomiale à BHRe : (79,80)

- Patients hospitalisés pour une longue durée
- Exposition récente ou répétée à différentes familles d'antibiotiques, notamment les céphalosporines, les fluoroquinolones et les carbapénèmes.
- Patients diabétiques
- Patients sous ventilation mécanique
- Patients hospitalisés en unité de soins intensifs / admis à ce service dans les trois derniers mois
- Les procédures invasives telles que la mise en place d'une sonde nasogastrique et la pose d'un cathéter (cathéter veineux central, un cathéter urinaire, une sonde urinaire ou biliaire)
- Patients présentant des plaies ouvertes.

III.8. Surveillance et éducation :

III.8.1. Lutter contre la résistance bactérienne :

Afin de maîtriser ce problème de résistance, des collaborations internationales ne cessent de se multiplier pour coordonner les efforts et partager les meilleures pratiques dans la lutte contre ce défi majeur pour la santé publique mondiale.

III.8.1.1. Programmes et campagnes :

Au niveau des politiques de santé publique, de nombreux pays ont mis en place des plans d'action ainsi que des campagnes de sensibilisation pour informer les professionnels de la santé sur les risques de la résistance bactérienne et les bonnes pratiques à adopter.

On cite parmi eux :

- Le plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens : l'OMS a publié en mai 2015 ce plan qui promeut une approche intégrée avec les secteurs de la santé animale et de l'environnement pour mieux comprendre et combattre l'antibiorésistance. (82)
- La semaine mondiale de bon usage des antibiotiques-2015 : initiative organisée par l'OMS en Novembre de chaque année avec comme thème « Antibiotiques : à manipuler avec précaution ». (6)
- EU-JAMRAI : une action commune de l'Union européenne qui rassemble 44 partenaires et 45 parties prenantes dont l'OMS, elle met en œuvre des politiques de santé efficaces pour lutter contre l'antibiorésistance et les infections nosocomiales. (83)
- Stratégie nationale 2022-2025 de prévention des infections et de l'antibiorésistance : plan présenté par le ministère chargé de la santé en France alliant les actions de prévention et contrôle des infections à celles promouvant le bon usage des antibiotiques.(84,85)

III.8.1.2. Réseaux de surveillance :

En plus de ces programmes, des réseaux de surveillance de la résistance bactérienne et des infections à germes multirésistants ont été développés, on cite :

- ESAC-NET : *European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network* : est un réseau européen de systèmes de surveillance nationaux, fournissant des données

de référence européennes sur la consommation d'antimicrobiens. Ce réseau collecte et analyse des données sur la consommation d'antimicrobiens dans les pays de l'union européenne et de l'espace économique européen, tant dans la communauté que dans le secteur hospitalier. (86)

- “L'Atlas de surveillance des maladies infectieuses” : un outil qui interagit avec les dernières données mise a disposition par l'ECDC (Centre européen de prévention et de contrôle des maladies) disponibles sur un certain nombre de maladies infectieuses. L'interface permet aux utilisateurs d'interagir et de manipuler les données pour produire une variété de tableaux, de graphes et de cartes. (voir Annexe IV)(87)
- GLASS : *Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System* portée par l'OMS : Système mondial de surveillance de la résistance aux antimicrobiens. (88)
- The AWaRe : classification développée par “WHO expert committee” : Les antibiotiques sont classés en trois groupes : accès, surveillance et réserve, pour souligner l'importance de leur utilisation appropriée. (89)
- RéPias : réseau piloté par Santé Publique France constitué de 5 missions nationale Chaque mission produit des données de surveillance des infections associées aux soins, des outils de prévention, des formations et de communications destinées aux professionnels de santé et des particuliers : *SPARES*, *PRIMO*, *SPICMI*, *SPIADI* et *MATIS* (90)
- GRADP : partenariat mondial pour la recherche et développement des antibiotiques, il vise à mettre au point et à proposer jusqu'à 4 nouveaux traitements grâce à l'amélioration des antibiotiques existants et à la mise plus rapide sur le marché d'antibiotiques nouveaux.(6)
- IACG : Groupe de coordination et inter-organisations sur la résistance aux antimicrobiens (91–93)
- ONERBA : le site de l'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques-France : publie des rapports annuels, organise des congrès et des séminaires, mène des enquêtes et propose des recommandations méthodologiques pour la surveillance de la résistance. (94)

✚ En Algérie :

- A.A.R.N : (réseau algérien de surveillance de la résistance aux antibiotiques) : Répertoire sur le site de l'OMS en janvier 2001 et inscrit au système **GLASS** en

2020, l'AARN organise des ateliers et des séminaires et publie des rapports annuels afin de contrôler l'antibiorésistance en Algérie. (57,63).

III.8.1.3. Education du grand public :

- Des recommandations destinées à la population générale ont été proposées en étant cette dernière la première consommatrice des antibiotiques : (6,95,96)
 - Le respect de la prescription : dose, durée, fréquence, et heures de prise du traitement.
 - Lire la notice pour vérifier les modalités d'utilisation et les précautions d'emploi. En cas de doute, interroger son professionnel de santé.
 - Signaler tout effet indésirable survenu pendant le traitement à son pharmacien, ou à son médecin
 - Une fois le traitement terminé, rapporter à son pharmacien toutes les boîtes entamées ou non utilisées pour que les antibiotiques soient détruits correctement et qu'ils ne polluent pas l'environnement
 - Ne pas prendre d'antibiotiques sans prescription d'un médecin ou d'un chirurgien-dentiste
 - Ne pas arrêter son traitement antibiotique prématurément, même si l'état du patient s'améliore : en effet, aller mieux ne signifie pas que toutes les bactéries responsables de l'infection ont été éliminées. Celles qui restent peuvent alors développer une résistance contre cet antibiotique et ne sera par conséquent plus efficace lors de la prochaine utilisation.
 - Ne jamais partager vos antibiotiques avec d'autres personnes ou prendre les médicaments utilisés lors d'un précédent traitement même si les symptômes semblent les mêmes.
 - Ne jamais exiger un traitement antibiotique si votre agent de santé juge que ce n'est pas nécessaire en votre cas.

III.8.2. Conduite à tenir face à un cas à BHRe :

Des textes et des recommandations pour la prise en charge des infections à germes multirésistants ne cessent d'évoluer, d'autres plus spécifiques aux BHRe sont mises en place.

Ces recommandations visent à guider les établissements de santé dans l'élaboration de stratégies visant à contrôler la propagation des BHRe, en proposant différents niveaux de

précautions pour les patients atteints de BHRe et les patients dits « exposés » mais aussi de traitement et de surveillance.

III.8.2.1. Vis à vis le patient : (11,41,75,97–100)

Selon les directives proposées par différentes organisations (CDC, HCSP, CPIAS...), établissements de santé privés et commissions de santé (Australien commission, guide du gouvernement de l'Australie méridionale, clinique des cèdres), un recueil d'instructions est proposé :

- Prendre en charge les patients à BHRe séparément / réserver une chambre individuelle, si possible des toilettes indépendantes : cela est fortement recommandé pour les patients présentant un risque élevé d'une infection secondaire.
- Changement de linge de lit chaque jour avec la procédure habituelle de nettoyage et d'entretien avec un détergent-désinfectant.
- Limiter le déplacement du patient vers d'autres salles de soins, et d'autres services (pour d'éventuels examens complémentaires)
- Le patient doit respecter les règles d'hygiène : lavage des mains correctement, signaler au personnel de santé si nouveau, de son atteinte d'une BHRe + Placer une signalétique devant la chambre si disponible.

III.8.2.2. Vis à vis le personnel de santé : (11,41,98,100–103)

Les professionnels de santé jouent un rôle primordial dans l'identification des patients colonisés ou infectés par les BHRe et dans la prévention de sa propagation, voici quelques bonnes pratiques à respecter pour atteindre cet objectif :

- **Gestion de l'environnement** : concerne spécifiquement l'entretien et la désinfection environnementale des équipements ou dispositifs médicaux et bio nettoyage, cela doit être accompagné avec une utilisation de matériel de soins individuel et propre au patient porteur de BHRe, si cela n'est pas possible ; le désinfecter après chaque utilisation.
- Le port d'une surblouse et des gants à usage unique quand on est en contact avec un patient porteur de BHRe, les changer immédiatement avant de se rendre aux autres pièces notamment celles des patients non porteurs.
- Respecter ainsi le principe de la marche en avant

- **Hygiène des mains** : Le manuportage est la voie de transmission la plus importante en ce qui concerne la diffusion des BMR et BHRe, ce qui nécessite le renforcement de l'hygiène des mains, les désinfecter avec des produits hydro alcooliques obligatoirement à l'entrée, à la sortie de la chambre et lors des soins.
- **Gestion des excréta** : La notion de « nouveau péril fécal » illustre l'importance de cette problématique en lien avec la dissémination des bactéries multi-résistantes (BMR et BHRe) et pour souligner le rôle crucial de la gestion des excréta : utiliser des sacs à éliminer, de type DASRI*, et essuyer le contenant avec une lavette imprégnée de détergent/désinfectant.

Si utilisation de bassin urinal, Ne jamais vider ce dernier dans les sanitaires du patient, le vider plutôt dans le vidoir et le nettoyer manuellement si absence d'un lave bassin

- **Information et documentation** : S'assurer du suivi de l'information écrite du statut porteur ou contact du patient et un enregistrement prospectif des données nécessaires. Informer ainsi le personnel traitant et structures en cas de transfert du patient ou en cas d'un déplacement pour d'éventuel examens complémentaires.
- Cesser l'utilisation de dispositifs tels que les sondes urinaires ou cathéters dès qu'ils ne sont plus nécessaires
- Surveillance microbiologique, dépistage (par prélèvement rectal) à l'entrée pour confirmer le portage, puis hebdomadaire.
- Prescription appropriée des antibiotiques
- Laboratoires de microbiologie : la mise en place de procédures permettant de dépister en temps utile les cas positifs de BHRe, pour limiter sa dissémination.

III.8.2.3. Stratégie thérapeutique suivie :

EPC :

“JAC-AMR”, l'un des journaux de BASC (british society for Antimicrobial chemotherapy), a publié dans l'une de ses revues en 2020, des recommandations et des schémas thérapeutiques proposés face à des cas EPC, cet ensemble de consignes a été préparé par un groupe de travail composé de pharmaciens spécialisés dans les maladies infectieuses et antimicrobiennes au sein du groupe de l'UK Clinical Pharmacy Association (UKCPA), le Pharmacy Infection Network (PIN).(104)

Voici un tableau qui résume les schémas thérapeutiques proposés pour différents cas : voir Annexe V .

ERG :

Pour comprendre quels antibiotiques sont souvent utilisés dans le cas des infections à ERG, on a comme définition d'un patient négativé, celle proposée par le CCLIN Est (Le Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales) en France :

“un patient connu porteur d'ERG peut être considéré comme définitivement négativé si, à l'occasion d'un traitement antibiotique d'une durée d'au moins 5 jours et faisant appel à des céphalosporines de troisième génération injectables, aux pénèmes, aux fluoroquinolones, aux nitro-imidazolés et/ou aux glycopeptides prescrit dans un contexte clinique infectieux établi et si un prélèvement de contrôle réalisé entre le 2ème et le 7ème jour suivant la fin de cette antibiothérapie s'avère négatif. Il est donc important de penser à prescrire un écouvillon rectal à la recherche d'ERG après un traitement antibiotique par l'une de ces classes.”(105)

Dans une étude dans le cadre d'une thèse de doctorat en 2019 en France, sur 304 patients, 51 ont été négativés, avec utilisation de C3G dans 45% des cas et fluoroquinolones dans 43%, même si que dans d'autres expérimentations, on a démontré que des taux plus élevés d'utilisation de vancomycine ou de céphalosporine de troisième génération ont été associés à une prévalence accrue d'ERV. (105)

La Commission Spécialisée des anti-infectieux recommande ainsi :

- De ne pas opter pour une antibiothérapie, dans le cas d'un patient porteur d'ERG sans infection détectée.
- Comme traitement de première intention d'une bactériémie rare ou d'une infection urinaire symptomatique à l'ERG : Le linézolide, qui est un antibiotique de la famille des oxazolidinones prescrit pendant 2 à 3 semaines maximum avec une surveillance hématologique toutes les 2 semaines. (105)

III.8.3. Le rôle du CLIN :

Le comité de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN) est un organe constitué par les différents acteurs du corps médical dans un établissement hospitalier, il a pour mission la lutte, la surveillance ainsi que la prévention des infections nosocomiales dans une démarche de veille épidémiologique (signalement, alerte) et de gestion du risque infectieux. (106–108)

Les infections à BHRe étant un problème majeur de santé publique, le rôle du CLIN dans la gestion de ces infections est plus que nécessaire ; ses objectifs sont cités ci-dessous :

- Instaurer une politique d'antibiothérapie correcte, en optimisant l'usage des antibiotiques, afin de prévenir l'émergence et la diffusion des bactéries résistantes.
- Diffuser les recommandations et les protocoles adaptés pour prévenir ces infections.
- Identifier ou isoler les patients porteurs ou à risque.
- Assurer le signalement et le dépistage des cas BHRe.
- Renforcer les précautions d'hygiène.
- Évaluer l'efficacité des mesures mises en place en réalisant des audits et des enquêtes.
- Gérer les épidémies des infections à BHRe.

III.9. Nouvelles thérapies :

✚ *Augmentation de la perméabilité membranaire :*

Dans une étude réalisée en 2018, Tran et al ont identifié par criblage un potentiel candidat synergique : le mitotane, (médicament non antibiotique antinéoplasique cytostatique et inhibiteur de la stéroïdogénèse). Ce dernier, en association avec un antibiotique bactéricide qui sont les polymyxines, agit efficacement contre les bactéries à Gram négatif telles que *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* et *Acinetobacter baumannii*.

Le SPR741, un dérivé de la polymyxines, qui n'a pas d'activité antibactérienne, mais élargit le spectre d'activité d'autres antibiotiques en association, comme la Rifampicine.(10)

• *Réduction de l'activité des pompes à efflux :*

Comme cité auparavant, cinq grandes familles de pompes à efflux sont identifiées chez les bactéries. Il existe alors des molécules qui agissent contre ces systèmes par inhibition compétitive. Ces molécules sont appelées : Inhibiteurs de la Pompe à Efflux (IPE), et sont des substrats pour les pompes, ils remplacent l'antibiotique cible au niveau de ces derniers faisant augmenter sa concentration au niveau intracellulaire et par conséquent son efficacité. (10)

• *Facteurs de virulence antibactériens (adhésion et motilité) :*

Une stratégie alternative pour le traitement d'infections bactériennes consiste à utiliser des molécules ayant comme cible les adhésines ou la motilité qui sont responsables d'une dense colonisation et des conséquences pathologiques graves chez les patients, sans pour autant

inhiber ou tuer la croissance de ces bactéries afin de limiter la pression de sélection, ce dernier, facteur principal de résistance.

La protéine sortase A (srt A) des bactéries à Gram positif, qui participe à la formation de biofilms, ainsi qu'à l'adhésion de plusieurs agents pathogènes, est facilement accessible du fait qu'elle est située sur la membrane cellulaire.

Un bio-flavonoïde naturel complète ce rôle : la quercitrine (QEN), il inhibe efficacement l'activité enzymatique de « srt A » chez *Staphylococcus aureus* ; il peut également inhiber la formation de biofilm chez *Streptococcus pneumoniae*.

- ***Bactériophage modifié :***

La thérapie par les phages a été utilisée depuis plus de 100 dans le traitement de dysenterie sévère chez les enfants et elle n'a pas eu d'impact détectable sur la composition normale du microbiote intestinal ainsi que sur le poids des souris.

Bien que la thérapie par les phages soit utilisée en Europe de l'est et en Russie, elle est actuellement en attente d'approbation dans de nombreux pays en raison de plusieurs limitations que cette thérapie endure, notamment la résistance rapide des pathogènes aux phages ; des espèces/souches bactériennes cibles limitées ; et des résultats inattendus suite à l'immunogénicité inconnue de cette thérapie. . (10)

- ***La place des probiotiques dans le traitement antibactérien :***

Le microbiote intestinal humain regroupe une population complexe de bactéries des différentes espèces, il est essentiel pour l'homéostasie du corps, et est influencé par plusieurs facteurs dont le système immunitaire de l'hôte, un traitement antibactérien ainsi que la présence ou absence de toxines bactériennes au niveau des voies digestives.

Une rupture de cette homéostasie en faveur de bactéries pathogènes peut avoir des répercussions négatives sur la santé humaine. Pour lutter contre ce problème, des thérapies alternatives sont alors mises à disposition. La plus réussie de ces thérapies est l'utilisation de probiotiques dont le principe est la modification du microbiome intestinal dans le but d'éradiquer, mais aussi de prévenir toute infection. (10)

Partie pratique

I. Matériel et méthodes :

I.1. Type et durée de l'étude :

Il s'agit d'une étude épidémiologique descriptive qui vise à étudier la prévalence des cas à BHRe à Tlemcen sur une période de 4 ans et 5 mois allant du 1er janvier 2020 jusqu'au 26 mai 2024.

I.2. Population étudiée :

L'étude a porté sur tout prélèvement positif à un germe ou plus hautement résistant et émergent pendant la période de l'étude, diagnostiqué par le service de microbiologie au niveau du CHU de Tlemcen, ou par un établissement /laboratoire privé.

I.2.1. Critères d'inclusion :

- Patients avec un prélèvement positif à une ou plusieurs BHRe pendant la période de l'étude :
 - ✓ Diagnostiqués au niveau du CHU de Tlemcen.
 - ✓ Diagnostiqués au niveau d'un établissement/laboratoire privé à Tlemcen.

I.2.2. Critères de non-inclusion :

- Souches résistantes aux carbapénèmes par mécanisme autre que la sécrétion de carbapénémases.
- Patients avec un prélèvement positif à une ou plusieurs bactéries multirésistantes.
- Patients portant une BHRe en dehors de la période de l'étude.

I.3. Déroulement de l'étude :

I.3.1. Recueil des données :

➤ Patients hospitalisés :

En premier lieu, les résultats des analyses microbiologiques effectuées au service de microbiologie du CHU de Tlemcen ont servi de base. Ces résultats ont été collectés à partir :

- Des antibiogrammes.

- Du registre des BMR où tous les cas portant une (ou plusieurs) bactérie(s) multirésistante(s) y compris une BHRe sont documentés.
- De la base de données WHONET (logiciel de gestion, de suivi et d'analyse des données de laboratoire en microbiologie).

En second lieu, les informations nécessaires ont été colligées à partir des dossiers de patients au niveau des services hospitaliers traitant ; pour se faire, une demande pour accès aux dossiers destinée aux services hospitaliers a été réalisée.

➤ **Patients externes :**

Pour les cas diagnostiqués au niveau des établissements/laboratoires privés de santé, une demande pour accès aux dossiers destinés à ces derniers a été présentée. Une collaboration a été ainsi proposée au personnel de santé dans ces établissements/laboratoires pour signaler tout cas de BHRe détecté à leurs niveaux.

➤ **Fiche de renseignements :**

En s'appuyant sur les données de la littérature, une fiche de renseignements (annexe VI) a été réalisée afin de collecter le maximum d'informations nécessaires pour l'étude.

Cette fiche subdivisée en plusieurs parties, a permis de collecter les différentes données relatives au patient, au prélèvement mais aussi relatives au germe résistant.

I.3.2. Méthode de détection et de confirmation des souches BHRe :

Le protocole suivi au niveau du laboratoire de microbiologie du CHU de Tlemcen est tiré du fascicule : "Standardisation des tests de sensibilité aux antibiotiques à l'échelle nationale", qui suit les normes CLSI.(63)

Pour isoler une bactérie hautement résistante, le protocole est comme suit :

1. Mise en culture :

- Dépend du type de prélèvement :
- Pour un prélèvement de type urines, l'ensemencement s'est fait sur gélose nutritive.
- Dans le cas d'un prélèvement autre que urines (hémocultures, pus, matériel, LCS...), il était ensemencé sur :
 - Un milieu GSC (Gélose au sang Cuit).
 - Un milieu GSF (Gélose au Sang Frais).

- Un milieu sélectif pour les BGN (Mac Conkey ou Hektoen ou BCP).

Ces milieux sont accompagnés d'un enrichissement sur bouillon.

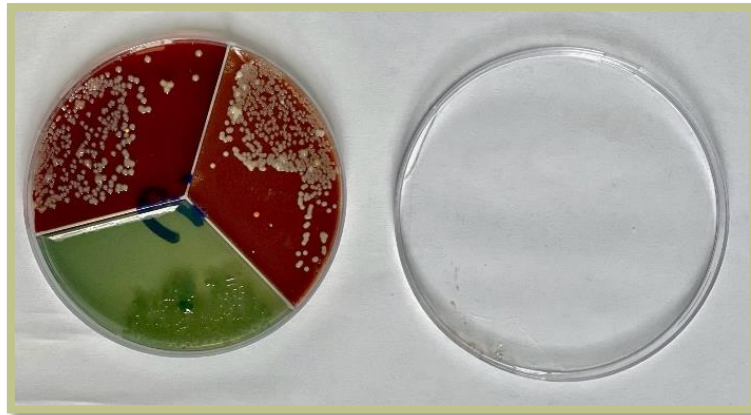


Figure 10 : Culture positive à EPC – CHU Tlemcen

2. Identification de l'espèce :

Des tests biochimiques par une galerie classique ou galerie API ont été réalisés, ils permettent de déterminer précisément l'espèce bactérienne présente.

3. Antibiogramme :

Les Entérobactéries et *Enterococcus faecium* sont des espèces peu exigeantes ; la méthode de diffusion sur disques était alors préconisée

Pour réaliser l'antibiogramme, la technique suivie au niveau du service de microbiologie suit les normes de CLSI :

- Milieu : Mueller Hinton coulé en boîtes de Pétri sur une épaisseur de 4mm, les géloses doivent être séchées avant l'emploi.
- Après 18 à 24 heures de culture, prélever les colonies bien isolées et parfaitement identiques à l'aide d'une anse de platine ou d'un écouvillon (cas d'*Enterococcus faecium*).
- Décharger l'anse ou l'écouvillon dans 5 à 10 ml d'eau physiologique stérile à 0,9%.
- Homogénéiser la suspension pour avoir une opacité équivalente à 0,5 MF.
- Tremper un écouvillon stérile dans l'inoculum. Afin de décharger au maximum, essorer cet écouvillon en le pressant fermement contre la paroi interne du tube.
- Frotter l'écouvillon sur la surface gélosée, de haut en bas, en stries serrées.
- Répéter l'opération 2 fois, en tournant la boîte de 60 degrés à chaque fois, sans oublier de faire pivoter l'écouvillon sur lui-même.

- Finir l'ensemencement en passant l'écouvillon sur la périphérie de la gélose.
- Recharger l'écouvillon à chaque fois dans le cas où l'on ensemence plusieurs boîtes de pétri.
- A l'aide de pinces bactériologiques stériles, presser chaque disque d'antibiotique et ne pas déplacer les disques après application.
- Il est préférable de ne pas mettre plus de 6 disques d'antibiotique dans une boîte de 90 mm
- Respecter les conditions d'incubation : 18-24 heures à 35 degrés dans une atmosphère ordinaire.

Lecture et interprétation :

- A l'aide d'un pied à coulisse, mesurer avec précision les diamètres des zones d'inhibition.



Figure 11 : Antibiotogramme d'une EPC – CHU Tlemcen.

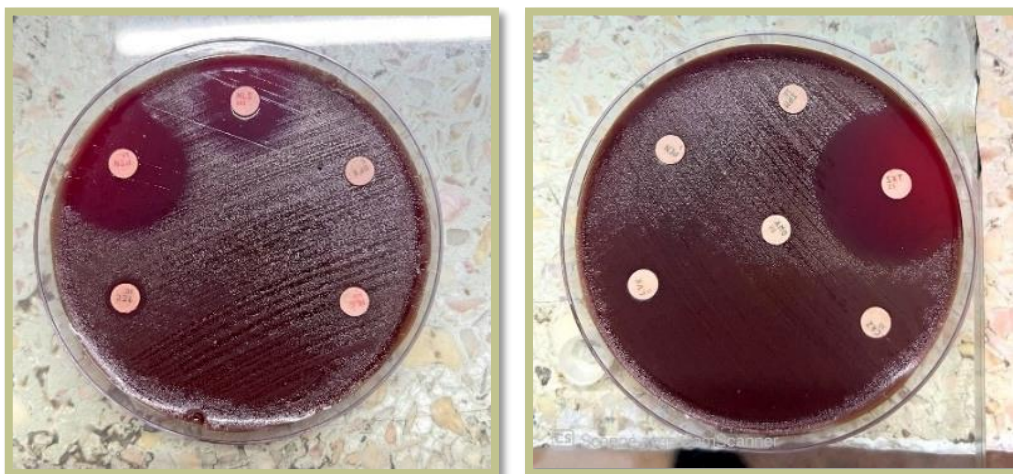


Figure 12 : Antibiotogramme d'un ERV – CHU Tlemcen.

- Comparer les résultats obtenus, aux valeurs critiques figurant dans les tables de lecture correspondantes.
- Classer la bactérie en : Résistant, Sensible, ou Intermédiaire pour chaque antibiotique testé
- La liste des antibiotiques à tester selon la bactérie isolée est comme suit :

Tableau III : Le panel d'antibiotiques testés dans un antibiogramme pour EPC et ERV.

Pour les entérobactéries	Pour <i>Enterococcus spp</i>
Ampicilline, Amoxicilline+acide clavulanique, Aztréonam, Céfazoline, Céfoxitine, Céfotaxime, Imipénème, Ertapénème, Méropénème, Amikacine, Gentamicine, Acide nalidixique, Ciprofloxacine, Colistine, Chloramphénicol, Furanes, Triméthoprim+ sulfaméthoxazole, Fosfomycine.	Ampicilline, Gentamicine haut niveau (HLG) , Streptomycine haut niveau (HLS), Érythromycine, Quinupristine/Dalfopristine (Pristinamycine), Furanes, Tétracycline, Vancomycine, Teicoplanine, Ciprofloxacine, Lévofloxacine, Rifampicine, Fosfomycine, Chloramphénicol, Tigécycline, Imipénème.

4. Signes d'alerte :

1- Pour les EPC :

La présence d'une EPC est suspectée devant les signes suivants :

- Diminution de la sensibilité aux carbapénèmes
- Présence de colonies (ou de doubles zones) à l'intérieur des diamètres d'inhibition conférés par les carbapénèmes

2- Pour les ERV :

En présence de l'un de ces critères cités ci-dessous, il est recommandé de rechercher la résistance aux glycopeptides :

- Diamètre < 17mm pour Vancomycine ou < 13mm pour Teicoplanine.
- Une différence d'au moins 3 mm entre les diamètres d'inhibition de la vancomycine et la Teicoplanine.
- Bord à contours flous de la zone d'inhibition autour du disque de vancomycine quel que soit le diamètre d'inhibition.
- Présence de colonies dans les zones d'inhibition de la vancomycine et/ou Teicoplanine.

5. Confirmation :

+ Confirmation d'une EPC :

- **Lancer un deuxième antibiogramme :** On reteste les disques de carbapénèmes. Cela permet d'éliminer le risque d'erreur relatif à l'ensemencement ou la manipulation.
- **Tests Phénotypiques :** Lancer en même temps que l'antibiogramme de confirmation pour identifier la classe de carbapénémase concernée :
 - **Test à l'EDTA :** Identification de la classe B d'Ambler.
 - **Méthode de l'inactivation des carbapénèmes modifiée (m-CIM) :** Identification des trois classes de carbapénémases (A, B et D).

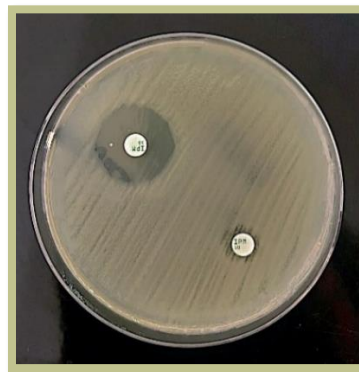


Figure 13 : Résultat positif du Test m-CIM d'une EPC – CHU Tlemcen.

À notre niveau, ces trois tests de confirmation sont lancés en même temps.

Test de Hodge Modifié (THM) : Identification des classes A et D, mais détection médiocre des MBL de type NDM.

+ Confirmation d'un ERV :

- Faire une CMI de la vancomycine par E-test :

Cette technique utilise une bandelette imprégnée de vancomycine graduée et placée sur une plaque de gélose MH au sang, et inoculée avec la souche d'*Enterococcus faecium* d'intérêt. Après incubation, il y a formation d'une ellipse autour de la bande, et la CMI est lue à partir de la bandelette graduée. L'ellipse peut ne pas se manifester dans le cas d'une résistance totale.

L'E-test est particulièrement utilisé pour la confirmation de la résistance à la vancomycine car il combine à la fois la simplicité des méthodes de diffusion et la précision des méthodes de dilution.

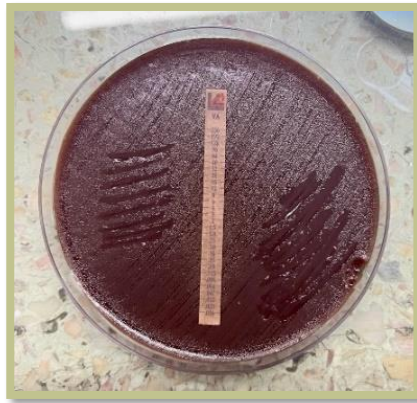


Figure 14 : Résultat positif du E-test pour un ERV – CHU Tlemcen.

I.3.3. Analyse des données :

En premier lieu, Google Sheets a été choisi pour la conception de la fiche de renseignements et pour remplir celle de chaque patient.

En second lieu, une classification des cas selon plusieurs paramètres était nécessaire, pour ce faire, nous nous sommes servis de Google Docs.

Finalement, Les données ont été saisies et analysées par le logiciel SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 17.

II. Résultats :

II.1. Vue globale sur les infections à BHRe :

Durant la période d'étude s'étalant de janvier 2020 à mai 2024, 87 cas ont pu être collectés.

Parmi ces 87 patients, 11 patients portaient plusieurs espèces hautement résistantes à la fois, ce qui a donné un total de 98 espèces avec :

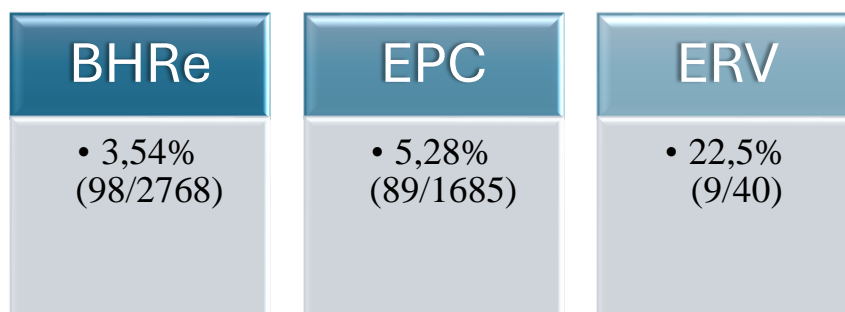
- 89 espèces d'EPC
- 09 espèces d'ERV

Au niveau des établissements privés, aucun cas n'a été signalé

II.1.1. La prévalence des BHRe, des EPC et des ERV :

Selon le service de microbiologie, de janvier 2020 à mai 2024 : 2768 prélèvements positifs ont été enregistrés, parmi lesquels 1685 prélèvements étaient positifs à des souches d'entérobactéries et 40 autres étaient positifs à *Enterococcus faecium*.

Ce qui nous donne les prévalences suivantes :



II.1.2. Sexe :

Durant cette étude, 55 hommes (63,2%) ont été enregistrés contre 32 femmes (36,8%), avec un ratio de 1,72 (5 hommes pour 3 femmes).

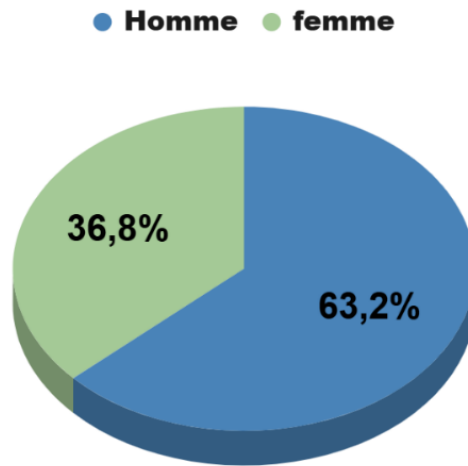


Figure 15 : Répartition des BHRé selon le sexe.

II.1.3. Age :

En se basant sur les 73 patients dont l'âge est connu, environ 20 patients avaient plus de 60 ans, soit 27,4%, et 28 autres avaient un âge compris entre 30 et 59 ans, soit 38,4% :

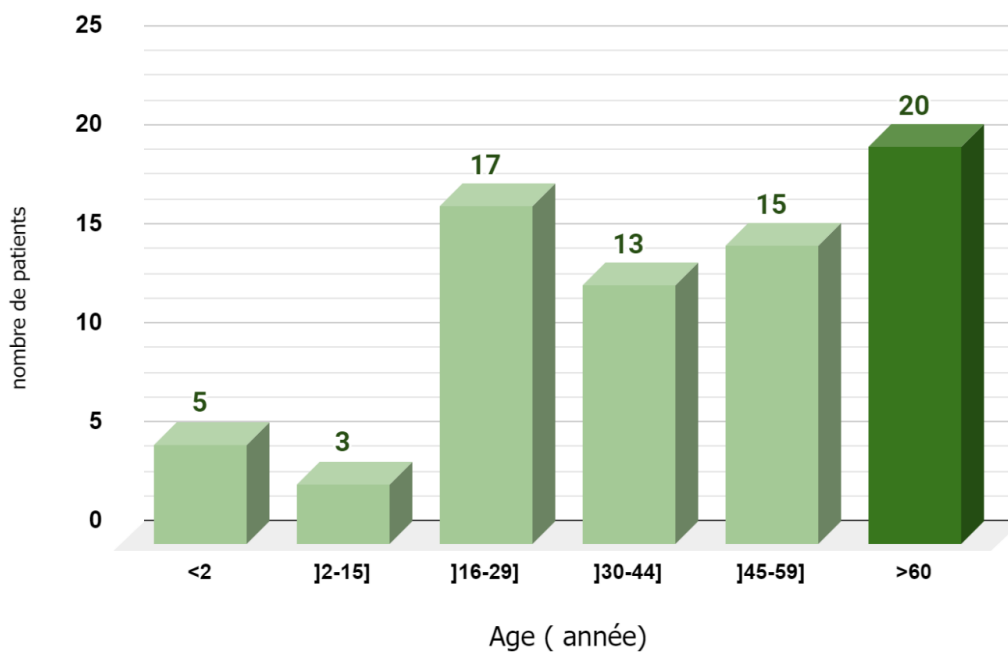


Figure 16 : Répartition des BHRé selon l'âge.

II.1.4. Répartition des cas à BHRe par année :

L'année qui a connu le plus haut nombre de cas parmi les cinq années, était l'année 2023 avec 33 cas soit 37,93 % de la population étudiée.

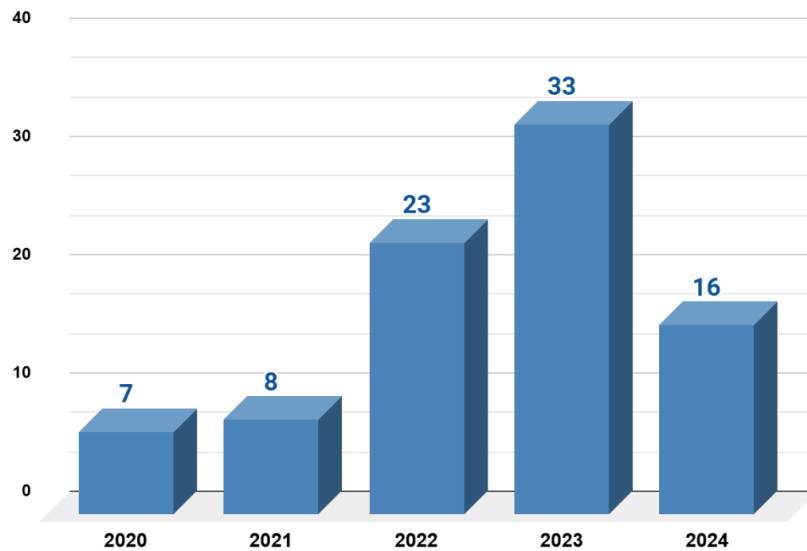


Figure 17 : Répartition des BHRe selon année.

II.1.5. Type de BHRe :

- Durant cette étude, le nombre de souches EPC était nettement supérieure à celui des ERV.
- Aucune souche ERV n'a été enregistrée en 2022, comme le démontre la figure suivante :

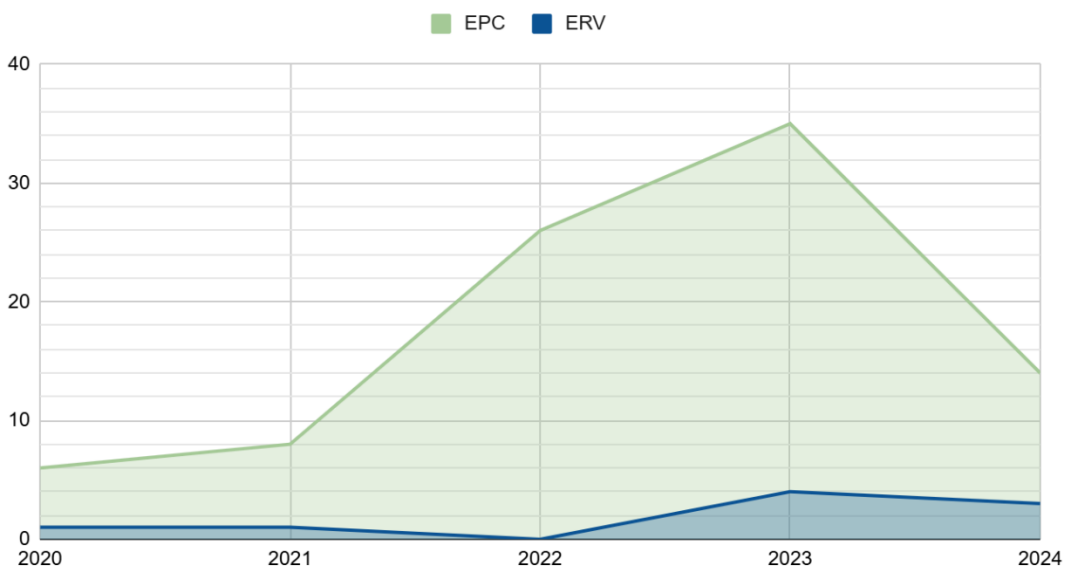


Figure 18 : Evolution des EPC et des ERV à travers les années.

La figure ci-dessous permet ainsi de déduire que :

- Les nombres de cas à EPC et ERV étaient respectivement : 78 (89,7%) et 5 (5,7%)
- De plus, 4 cas portaient une EPC et un ERV en même temps, soit 4,6%

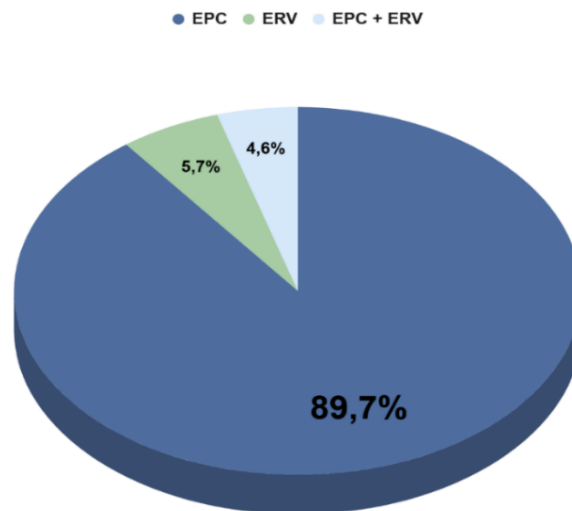


Figure 19 : Répartition des BHRé totales selon leur type.

II.1.6. Répartition des cas à BHRé selon les services hospitaliers :

Les patients étaient répartis de façon non homogène sur les différents services hospitaliers :

- Le service de réanimation est en tête de liste avec 30 cas (34,5%), suivi par le service d'hématologie avec 15 cas, viennent ensuite les services de néphrologie et neurochirurgie avec respectivement 7 et 6 cas.

La figure ci-dessous présente tous les services chez lesquels des cas à BHRé ont été retrouvés :

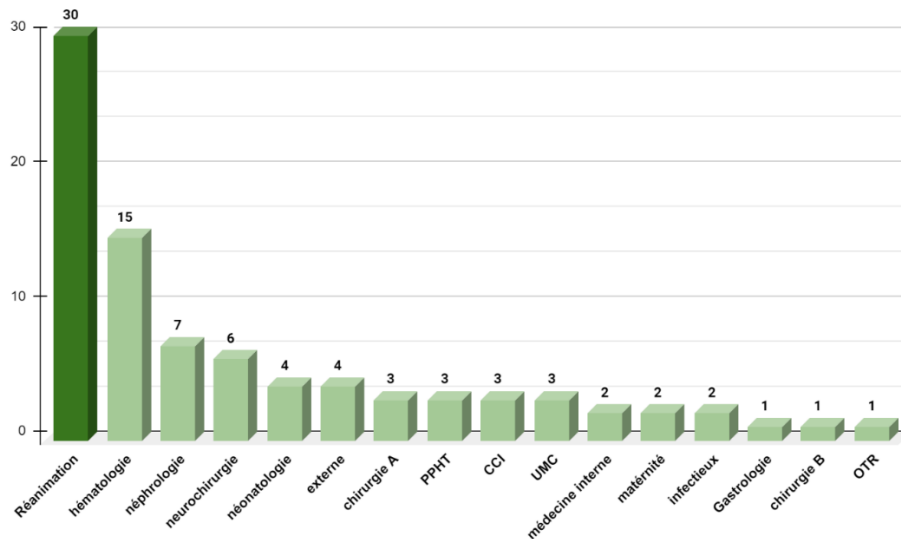


Figure 20 : Répartition des cas à BHR totaux selon les services.

II.1.7. Les espèces de BHR isolées :

Avec un total de 98 espèces hautement résistantes enregistrées :

- Le genre *Klebsiella* se classe en première position avec 38 cas, représentant 38,78% du total des espèces identifiées. Parmi celles-ci, l'espèce dominante est *Klebsiella pneumoniae*, avec 34 cas
- Arrive en deuxième position *E coli* avec 23 cas, soit 23,47% du total

La figure suivante présente la fréquence de chaque espèce enregistrée pendant notre période d'étude :

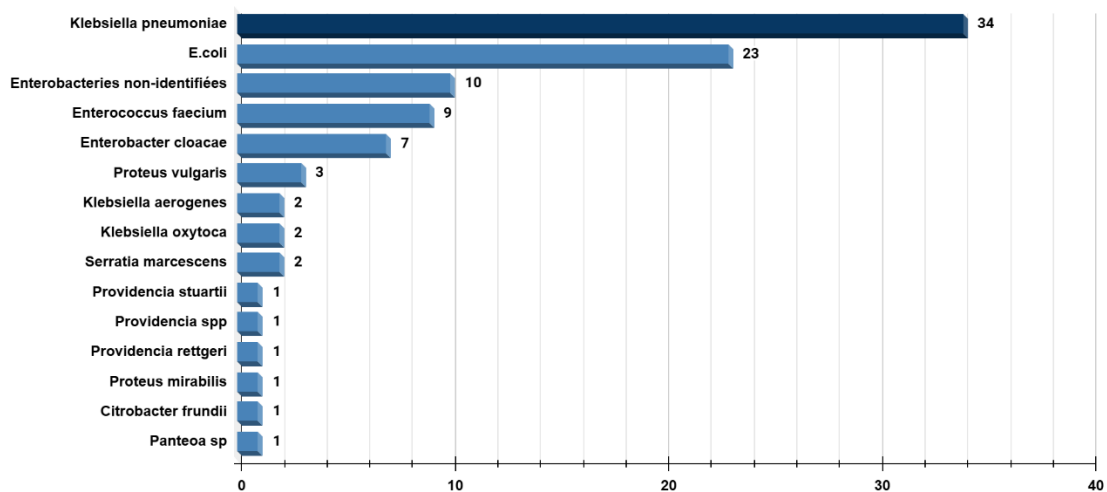


Figure 21 : Répartition des cas à BHR totaux selon les espèces.

II.1.8. Répartition des cas BHRé selon le type de prélèvement :

Cette figure montre que les BHRé étaient surtout isolées des hémocultures avec 20 prélèvements, suivis des pus et des urines avec respectivement 16 et 15 prélèvements, puis les sécrétions trachéales avec 12 prélèvements.

Ces quatre sites représentent à eux seuls 70% (N=63) du nombre total de prélèvements.

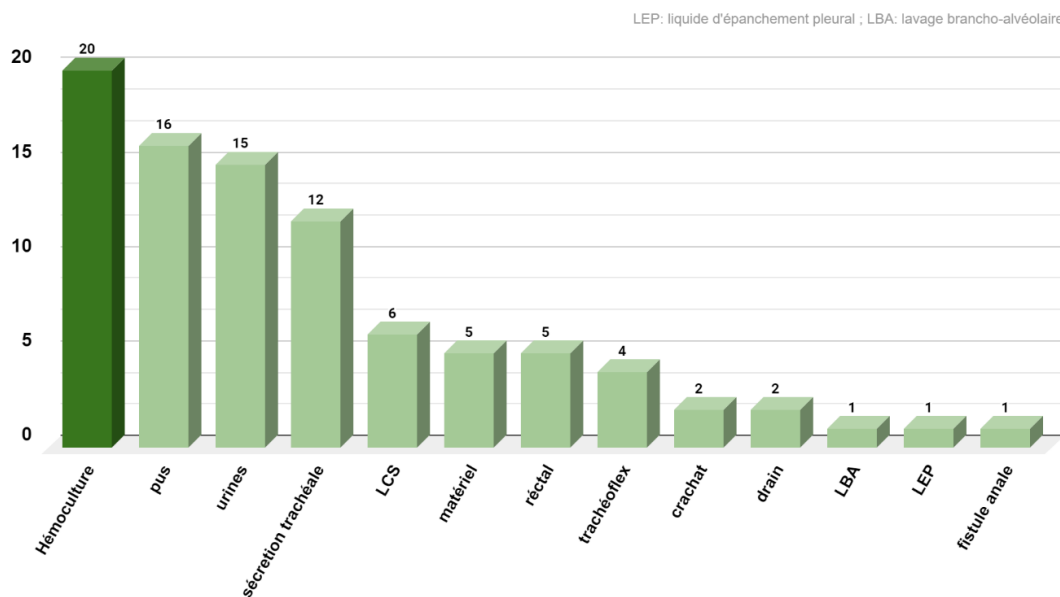


Figure 22 : Répartition des cas a BHRé selon le type de prélèvement.

II.1.9. Le profil de résistance :

Pour chaque patient, un panel d'antibiotiques a été testé sur antibiogramme, les tableaux ci-dessous représentent les résultats des antibiogrammes testés durant la période d'étude.

Le total pour chaque antibiotique représente le nombre d'antibiogramme ou cet antibiotique a été testé :

EPC :

Le tableau à EPC montre qu'à côté des carbapénèmes, les EPC résistaient également à plusieurs antibiotiques, principalement : les céphalosporines de première et deuxième génération et les quinolones.

En revanche, plus de 70% étaient toujours sensibles à la fosfomycine :

Tableau IV : Résultats des antibiogrammes des EPC entre l'année 2020 et 2024.

Antibiotique :	Nombre de résistant :	Pourcentage de résistance :
Amoxicilline + acide clavulanique	81/81	100%
Ampicilline	15/15	100%
Céfazoline(C1G)	38/38	100%
Céfoxitine (C2G)	73/75	97,33%
Céfotaxime(C3G)	54/55	98,18%
Céftazidime(C3G)	71/72	98,61%
Céfépime	32/32	100%
Imipénème	86/86	100%
Ertapénème	29/30	96,66%
Méropénème	2/2	100%
Aztréonam	14/19	73,68%
Gentamicine	66/85	77,6%
Amikacine	28/51	54,9%
Acide nalidixique	70/75	93,33%
Ciprofloxacine	64/71	90,14%
Fosfomycine	10/43	23,25%
Colistine	16/34	47%
Cotrimoxazole	64/78	82%
Chloramphénicol	2/3	67%

 ERV :

Malgré la résistance des ERV à plusieurs antibiotiques, ces germes étaient toujours sensibles à la fosfomycine et à la pristinamycine. Plus de la moitié d'entre eux sont restés sensibles à la streptomycine haut niveau (HLS) (High Levels of Streptomycine) et au cotrimoxazole.

Tableau V : Résultats des antibiogrammes des ERV entre l'année 2020 2024.

Antibiotique :	Nombre de résistant :	Pourcentage de résistance :
Amoxicilline	4/4	100 %
Ampicilline	1/1	100 %
Imipénème	9/9	100%
Gentamycine à haut niveau (HLG)	5/6	83%
Streptomycine à haut niveau (HLS)	1/5	20%
Ciprofloxacine	6/6	100%
Ofloxacine	8/8	100%
Lévofloxacine	4/4	100%
Vancomycine	9/9	100%
Teicoplanine	7/7	100%
Fosfomycine	0/3	0%
Erythromycine	4/4	100%
Pristinamycine	0/9	0%
Clindamycine	3/3	100%
Tétracycline	1/3	100%

II.1.10. L'antibiothérapie envisagée avant et après le dépistage des BHRé :

Parmi les 87 cas collectés, 31 dossiers médicaux contenaient à la fois l'antibiothérapie antérieure que le patient recevait avant l'infection à BHRé et l'antibiothérapie envisagée pour traiter cette infection :

- Malgré la résistance à l'imipenème, ce dernier a été utilisé chez 19 patients face à l'infection à BHRe, soit 61,3% de la totalité (31 patients)
- Les céphalosporines de troisième génération et la ciprofloxacine quant à elles, étaient prises avant et après l'exposition à ces germes
- La vancomycine et les aminosides étaient également les antibiotiques les plus utilisés pour faire face aux infections à BHRe.

Tableau VI : L'antibiothérapie envisagée avant et après le dépistage des BHRe.

Antibiotique :	Antibiothérapie antérieure :	Antibiothérapie après dépistage :	Prise avant et après le dépistage :
Augmentin	1	/	/
Céftazidime	9	9	7
Céfotaxime	7	3	/
Imipenème	3	13	6
Ertapénème	2	1	/
Cotrimoxazole	/	1	/
Gentamicine	10	11	/
Amikacine	2	9	1
Vancomycine	5	13	2
Ciprofloxacine	6	7	9
Colistine	/	2	/
Tazocilline	/	/	1

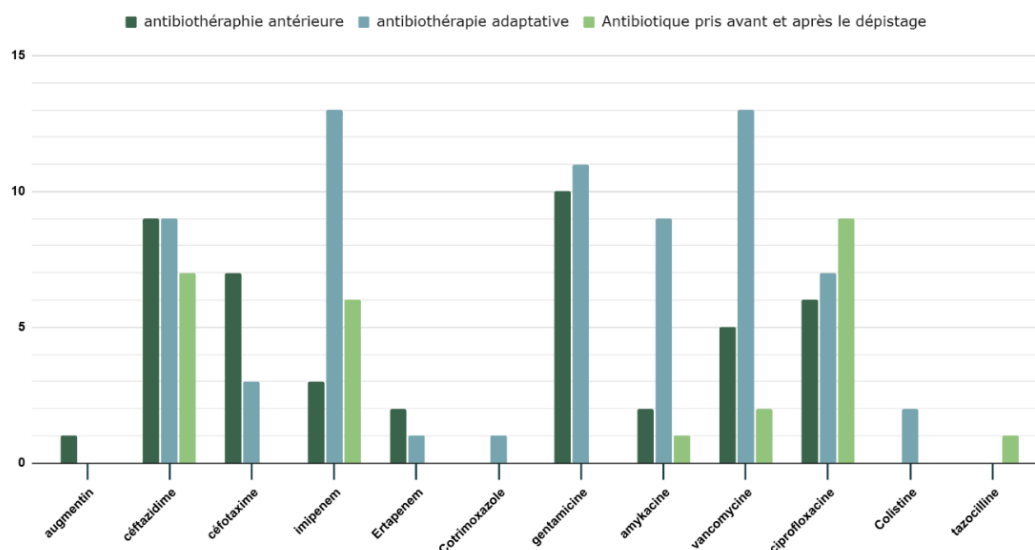


Figure 23 : L'antibiothérapie envisagée avant et après le dépistage des BHRs

II.1.11. Tests complémentaires :

Le tableau suivant présente les différents tests complémentaires effectués durant notre période d'étude afin de confirmer le caractère hautement résistant des germes dépistés :

Tableau VII : Tests complémentaires pour la confirmation des EPC.

Test :	Total	Positif :	Négatif :	Pourcentage des Positifs :	Pourcentage des Négatifs :
Test de Hodge Modifié (THM)	18	17	1	94,44%	5,56%
EDTA	65	64	1	98,46%	1,54%
M-CIM	32	32	0	100%	0%

II.2. BHRs en 2020 :

- La prévalence des cas à BHRs en 2020 était de 1,59%.

II.2.1. L'évolution des BHRs durant l'année 2020 :

- En l'an 2020, les cas à BHRs ont été enregistrés dans 3 mois de l'année seulement.

- Le nombre de cas a atteint son pic en février avec 5 cas.

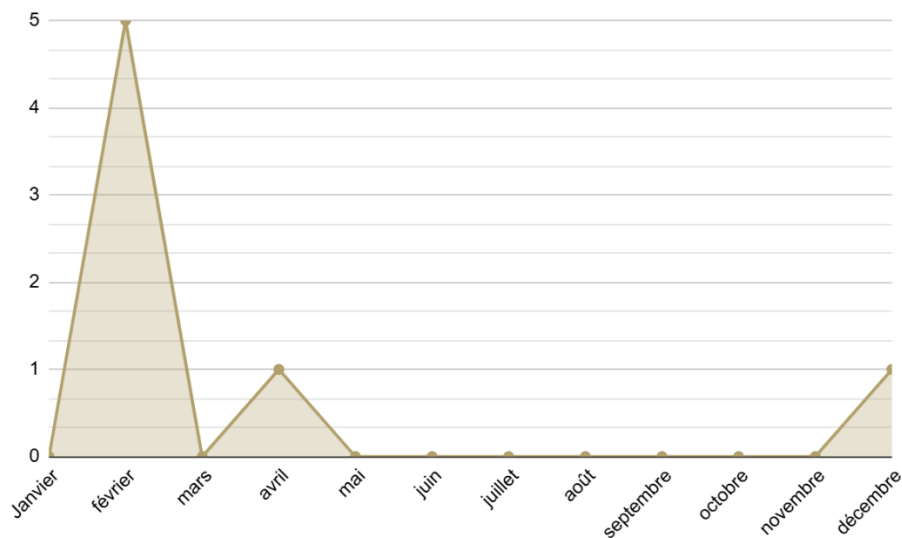


Figure 24 : Répartition des cas à BHRé selon les mois pour l'année 2020.

II.2.2. Types de BHRé en 2020 :

- Durant cette année, 6 cas d'EPC ont été isolés, et un seul cas d'ERV.

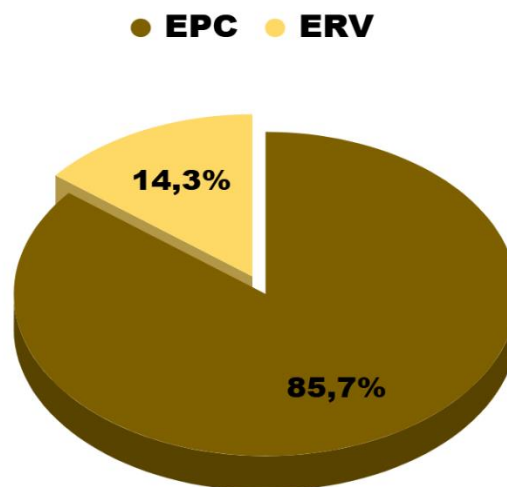


Figure 25 : Répartition des BHRé selon leur type pour l'année 2020.

II.2.3. Répartition des BHRé isolées par services durant l'année 2020 :

La figure ci-dessous montre que les services ayant connu des cas positifs à BHRé cette année étaient : réanimation, hématologie, néphrologie, neurochirurgie, néonatalogie et chirurgie infantile, chacun de ces services présente un seul cas à BHRé. En plus de ces services, un seul cas externe a également été enregistré.

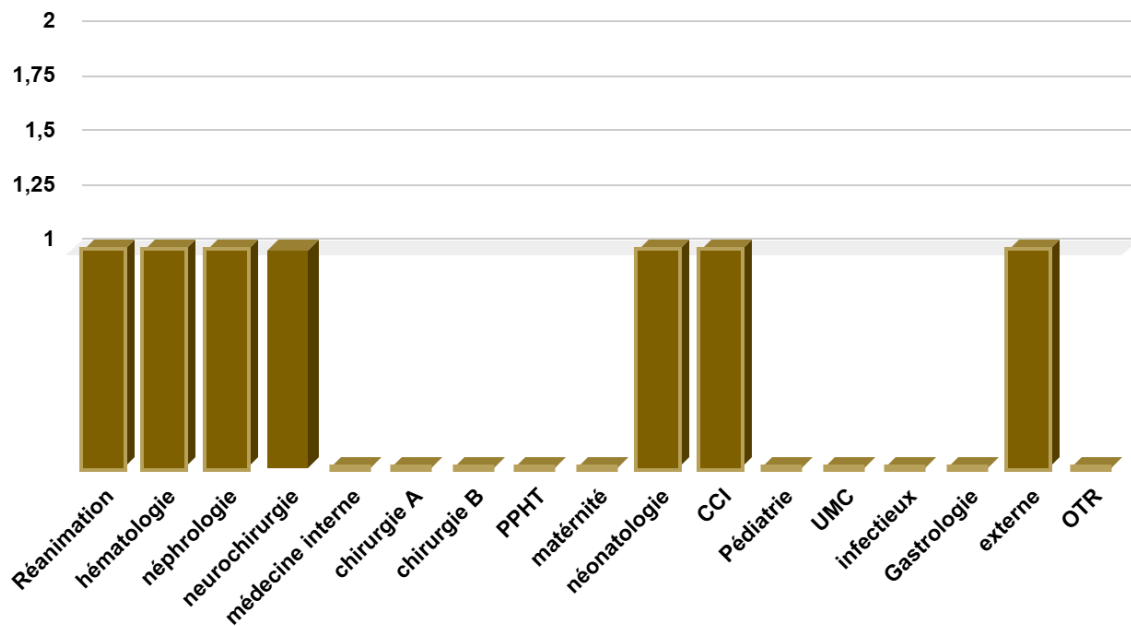


Figure 26 : Répartition des BHRs selon les services en 2020.

II.2.4. Espèces retrouvées dans l'année 2020 :

En plus du cas à *Enterococcus faecium*, deux espèces ont été identifiées en l'an 2020 :

- *Escherichia coli* avec 2 cas
- *Klebsiella pneumoniae* avec un seul cas

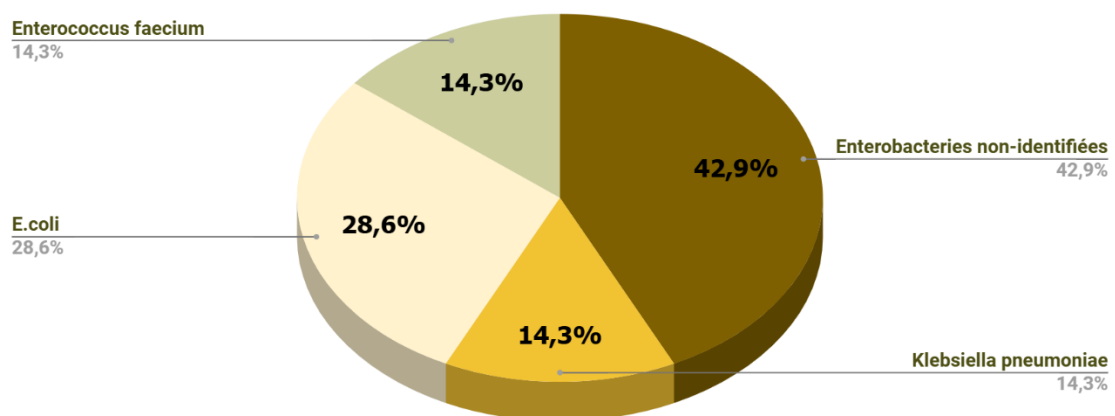


Figure 27 : Répartition des BHRs selon les espèces en 2020.

II.2.5. Prélèvements en 2020 :

- 6 types de prélèvements ont été réalisés cette année pour dépister 7 germes hautement résistants émergents, le prélèvement des urines a permis de détecter 2 cas à BHRs.

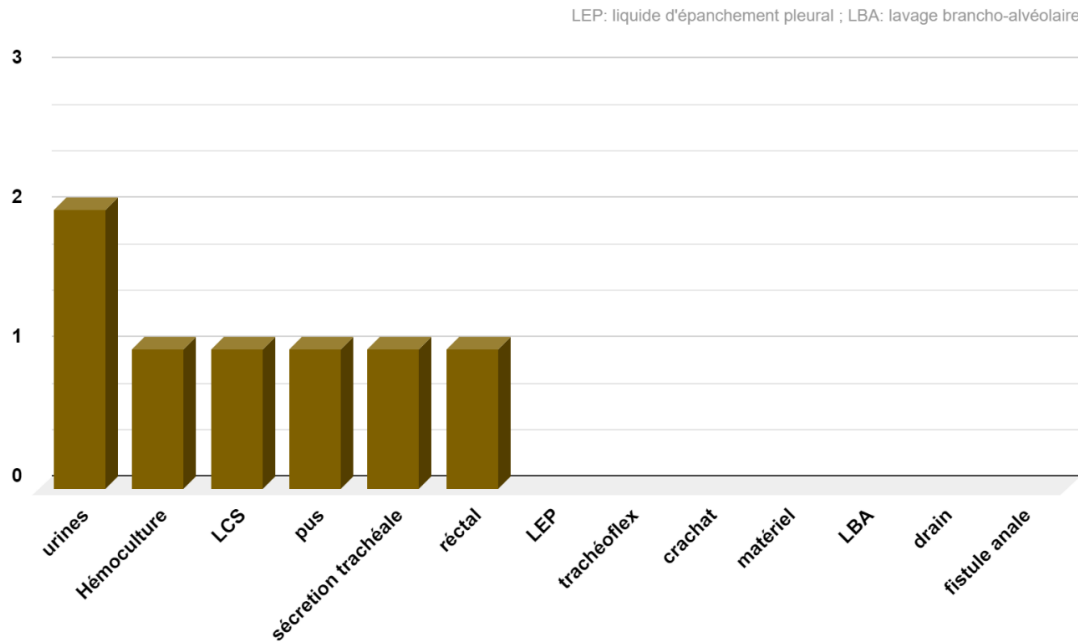


Figure 28 : Répartition des BHRs selon le type de prélèvement en 2020.

II.3. BHRs en 2021 :

- La prévalence des cas à BHRs en 2021 était de 2,66%.

II.3.1. L'évolution des BHRs durant l'année 2021 :

- La figure suivante montre que les mois de juin et octobre ont connu le plus haut nombre de cas qui est de 3.

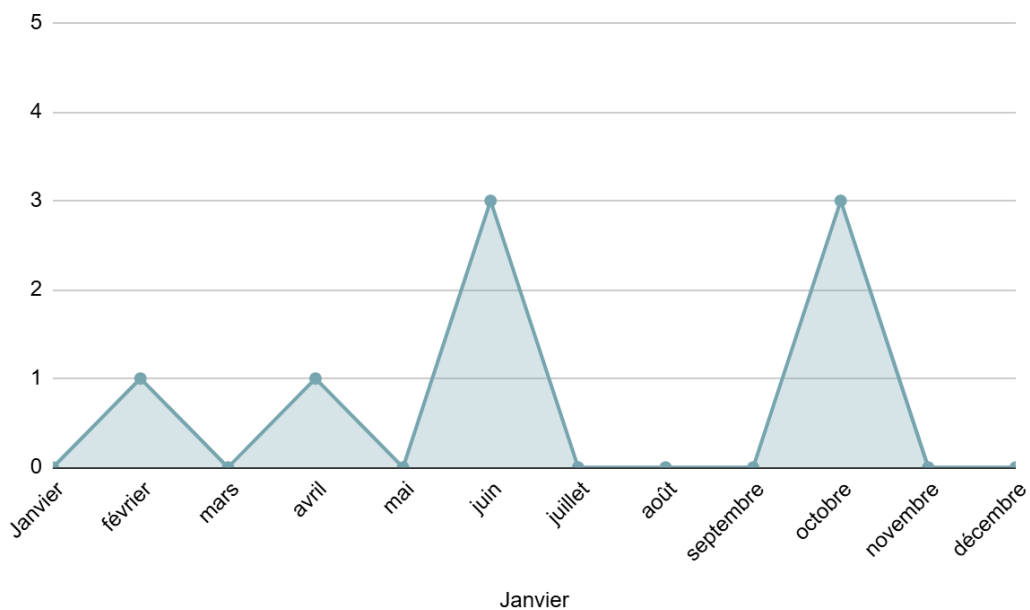


Figure 29 : Répartition des BHRs selon les mois en 2021.

II.3.2. Types des BHRe en 2021 :

- Parmi les 8 cas enregistrés durant cette année, un patient portait les deux types de BHRe.

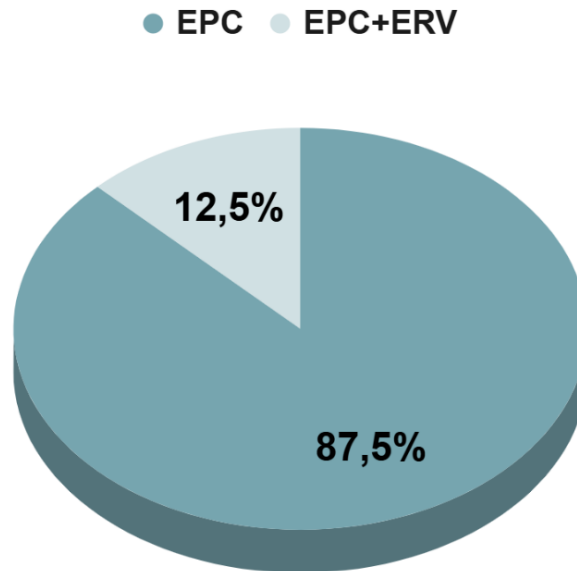


Figure 30 : Répartition des BHRe selon leur type en 2021.

II.3.3. Services en 2021 :

- Durant l'année 2021 c'est le service hématologie qui a connu le plus haut nombre de cas (N=3), soit 37,5% du total de cette année :

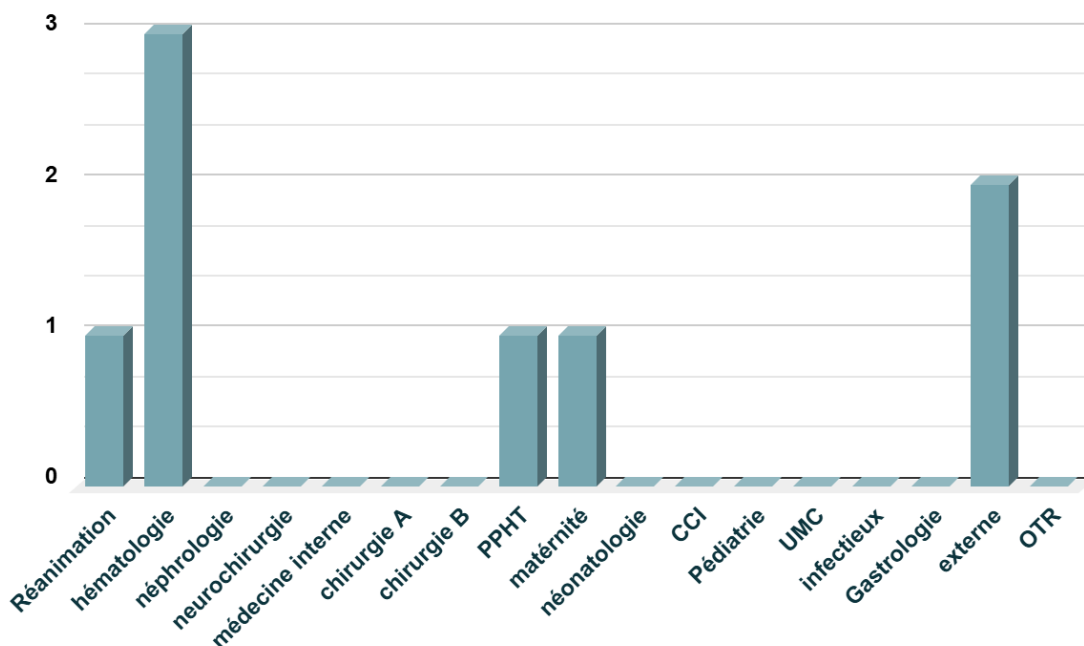


Figure 31 : Répartition des BHRe selon les services en 2021.

II.3.4. Espèces en 2021 :

- En l'an 2021, et avec un total de 9 espèces enregistrées, *Klebsiella pneumoniae* était présente dans plus de la moitié de la population étudiée (5 cas).

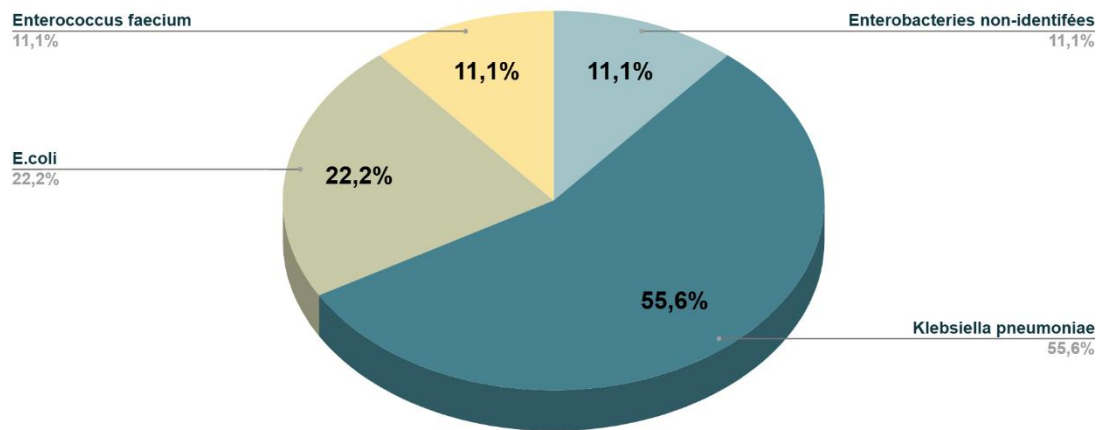


Figure 32 : Répartition des BHRé selon les espèces en 2021.

II.3.5. Prélèvement en 2021 :

- Sur les huit cas enregistrés en cette année, 3 étaient isolés à partir d'hémocultures.

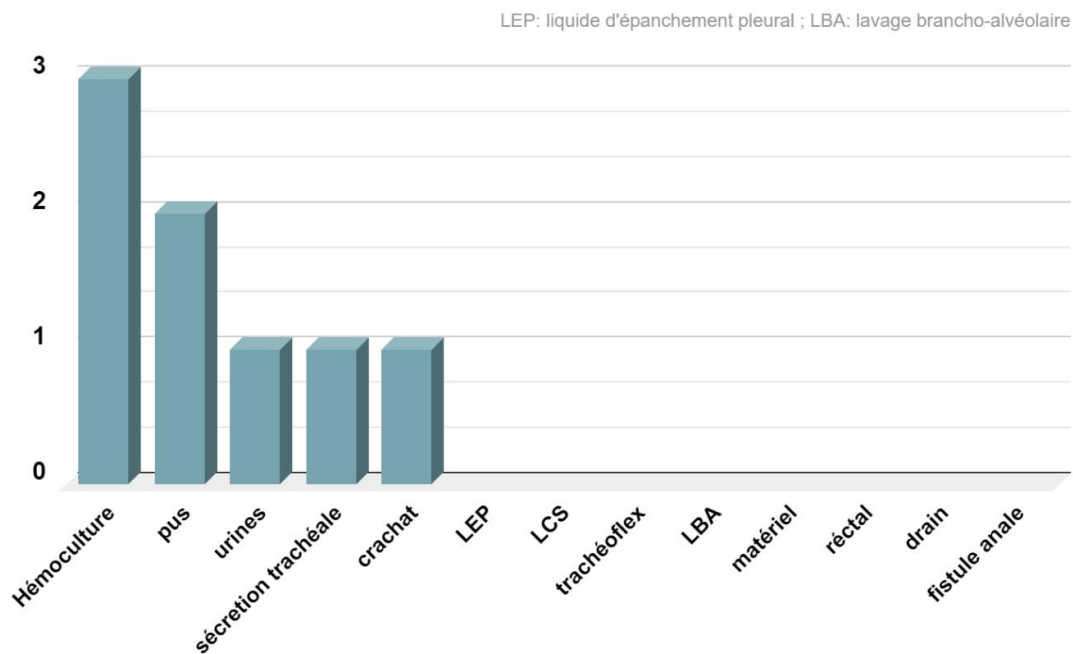


Figure 33 : Répartition des BHRé selon le type de prélèvement en 2021.

II.4. BHRe en 2022 :

- La prévalence des cas à BHRe en 2022 était de 5,49%.

II.4.1. L'évolution des BHRe durant l'année 2022 :

- La figure ci-dessous montre qu'à la fin de l'année 2022, une hausse des cas de BHRe a été observée : 9 cas en novembre, suivis de 5 cas en décembre.

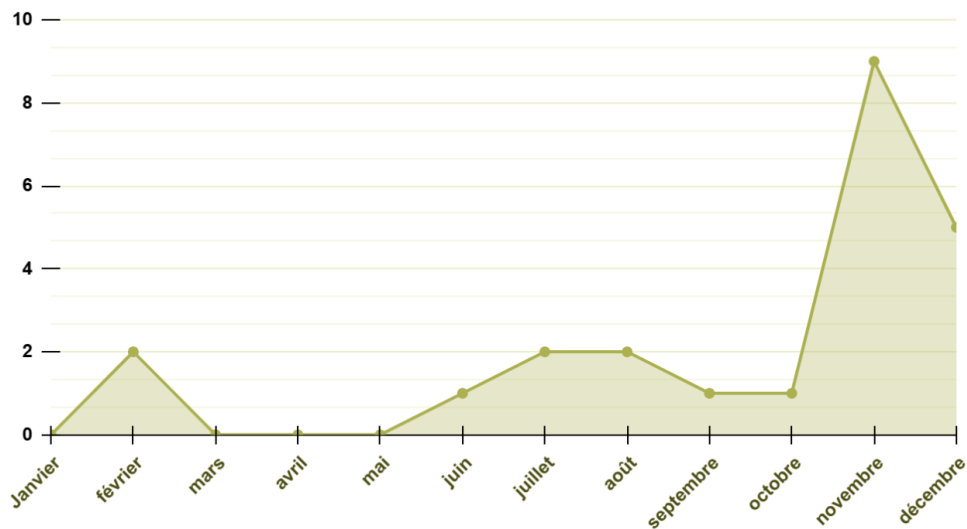


Figure 34 : Répartition des BHRe selon les mois en 2022.

II.4.2. Types des BHRe en 2022 :

- Sur un total de 23 cas, en 2022, 3 étaient une association d'EPC différentes. Aucun cas d'ERV n'a été relevé.

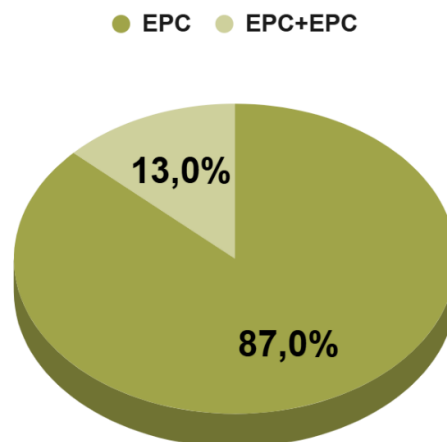


Figure 35 : Répartition des BHRe selon leur type en 2022.

II.4.3. Services en 2022 :

Un maximum de 10 cas a été enregistré dans le service de réanimation, soit 43,5 % du total des cas cette année. Le service d'hématologie arrive en deuxième position avec 4 cas, suivi par le service de néphrologie avec 3 cas.

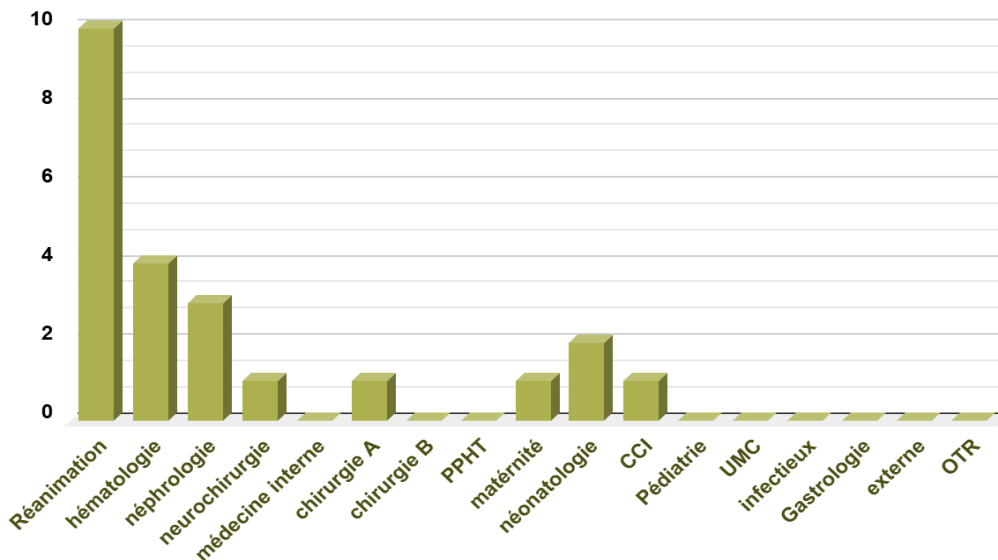


Figure 36 : Répartition des BHR selon les services en 2022.

II.4.4. Espèces en 2022 :

L'année 2022 a vu une diversité d'espèces hautement résistantes, avec un total de 26 bactéries identifiées. Les plus fréquentes étaient :

- *Klebsiella pneumoniae* avec 10 cas, soit 38,5% du total.
- *Escherichia coli* avec 7 cas, soit 26,9%.
- *Enterobacter cloacae* et *Serratia marcescens* avec 2 cas chacune, soit 7,7%.

Trois bactéries n'ont pas été identifiées.

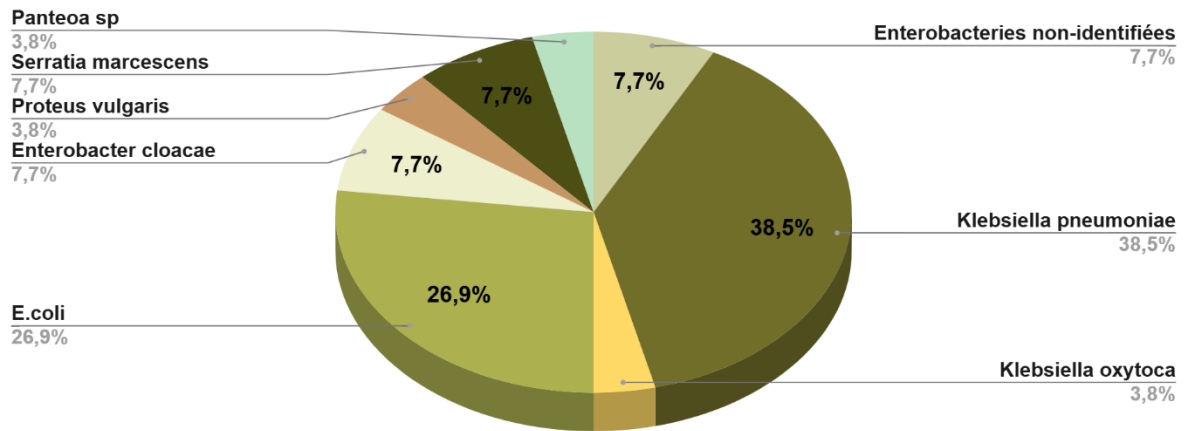


Figure 37 : Répartition des BHRé selon les espèces en 2022

II.4.5. Prélèvement en 2022 :

Parmi les huit types de prélèvements enregistrés durant l'année 2022, la majorité des BHRé étaient isolés à partir d'hémocultures avec 37,5% (N=9).

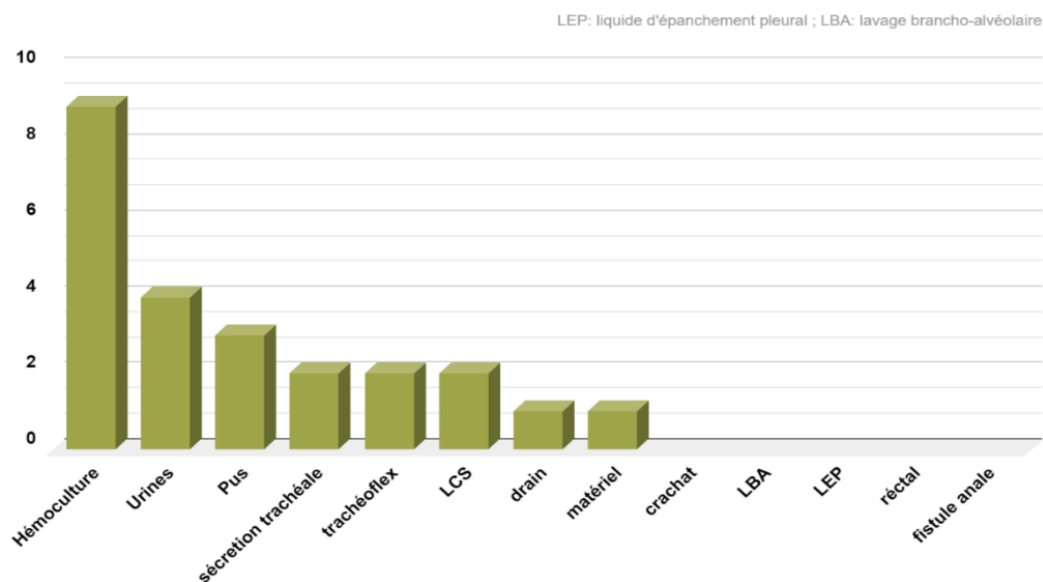


Figure 38 : Répartition des BHRé selon le type de prélèvement en 2022.

II.5. BHRé en 2023 :

- La prévalence des cas à BHRé en 2023 était de 8,48%.

II.5.1. L'évolution des BHRe durant l'année 2023 :

- En 2023, 33 cas ont été enregistrés, dont 5 cas en janvier, en avril et en mai. Ces trois mois représentent à eux seuls près de la moitié des cas de BHRe de l'année (45,45%).

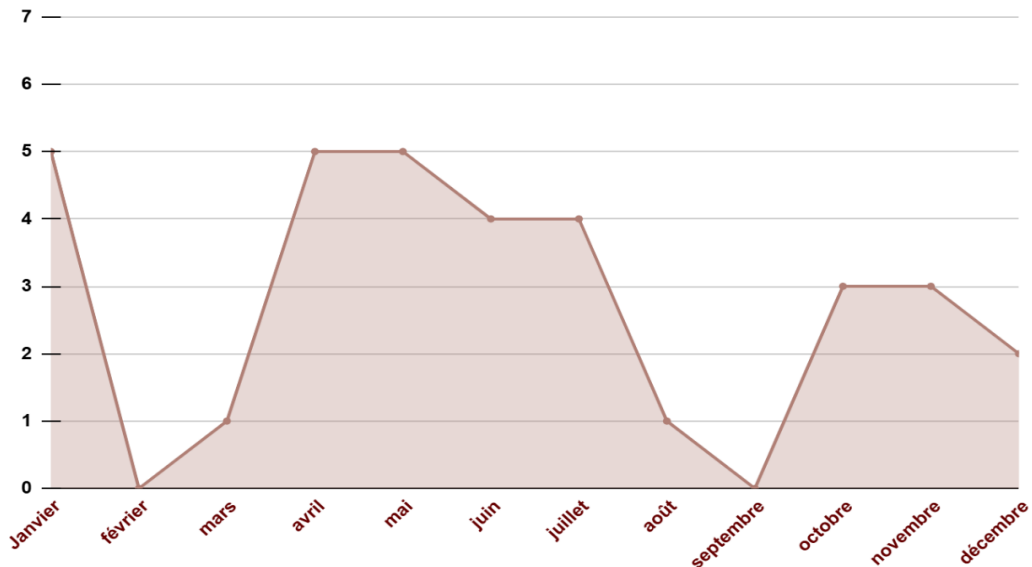


Figure 39 : Répartition des BHRe selon les mois en 2023.

II.5.2. Type des BHRe en 2023 :

- Sur un total de 33 cas, 72,7% étaient des EPC, contre 6,1% d'ERV.
- On constate également cinq associations EPC+EPC et deux EPC+ERV.

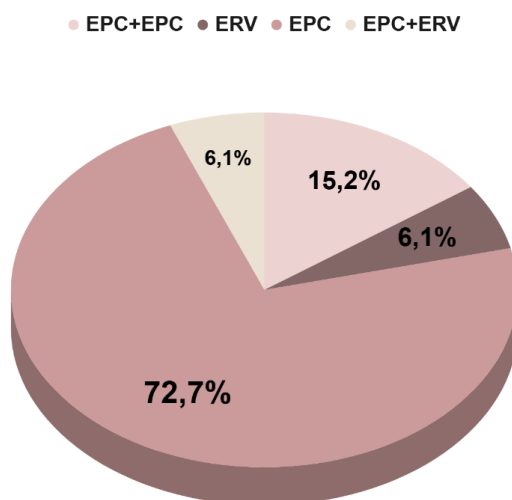


Figure 40 : Répartition des BHRe selon leur type en 2023

II.5.3. Services en 2023 :

- Le service avec le nombre de cas le plus important en 2023, était le service de réanimation avec 14 cas, soit 42,4% de la totalité des cas de cette année, suivi du service hémato avec 3 cas.

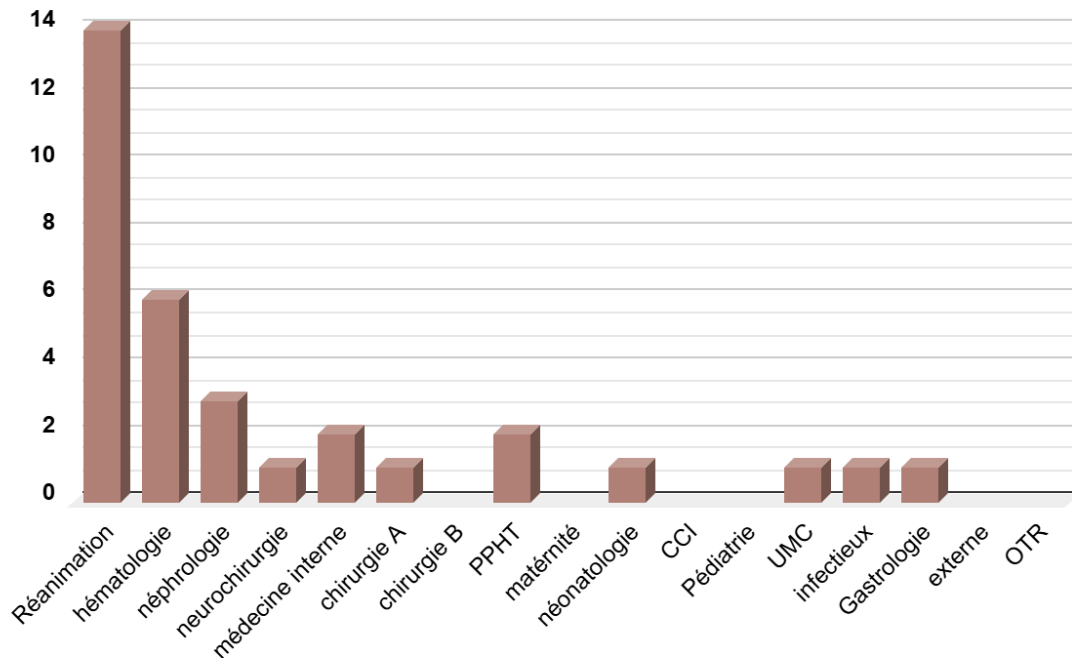


Figure 41 : Répartition des BHR selon les services en 2023.

II.5.4. Espèces en 2023 :

L'année 2023 a enregistré 39 germes de différentes espèces. *Klebsiella pneumoniae* et *Escherichia coli* sont ex aequo avec 10 cas chacun, représentant environ 51 % des germes hautement résistants enregistrés cette année.

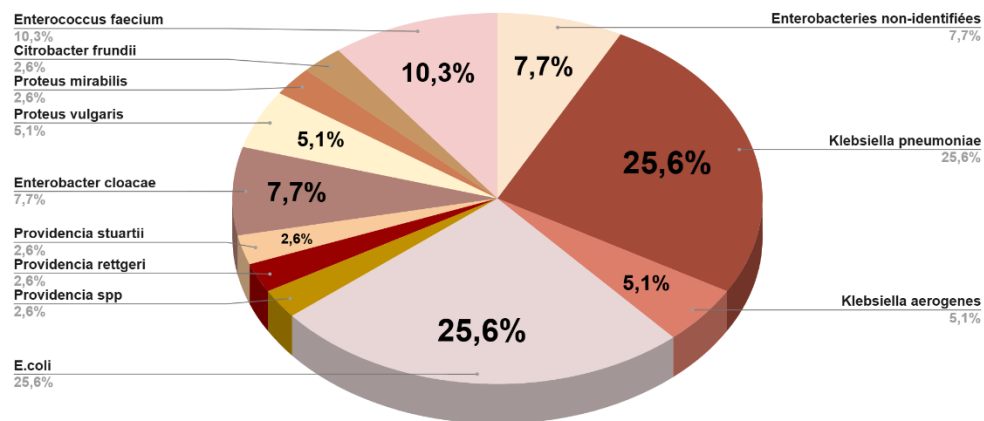


Figure 42 : Répartition des BHRé selon les espèces en 2023.

II.5.5. Prélèvement en 2023 :

- Environ 50% des cas ont été isolés à partir d'hémocultures, de sécrétions trachéales, et d'urines.

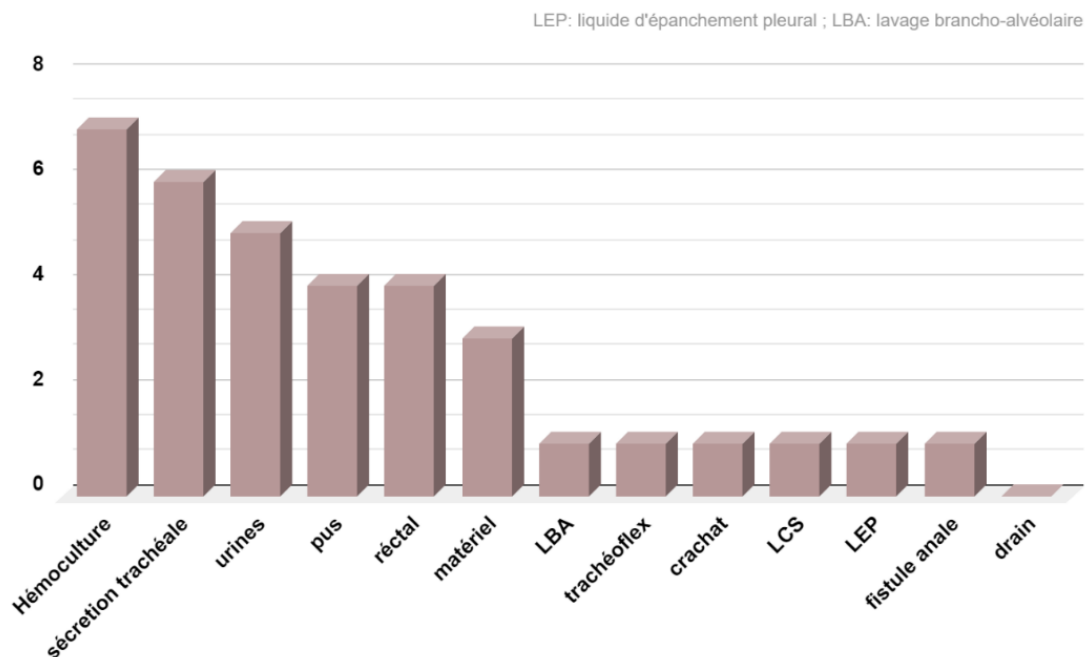


Figure 43 : Répartition des BHRé selon le type de prélèvement en 2023.

II.6. BHRé en 2024 :

- La prévalence des cas à BHRé en 2024 était de 9,1%.

II.6.1. L'évolution des BHRé durant l'année 2024 :

- Pendant les cinq mois étudiés cette année, le nombre de cas a atteint son maximum en avril avec 6 cas.

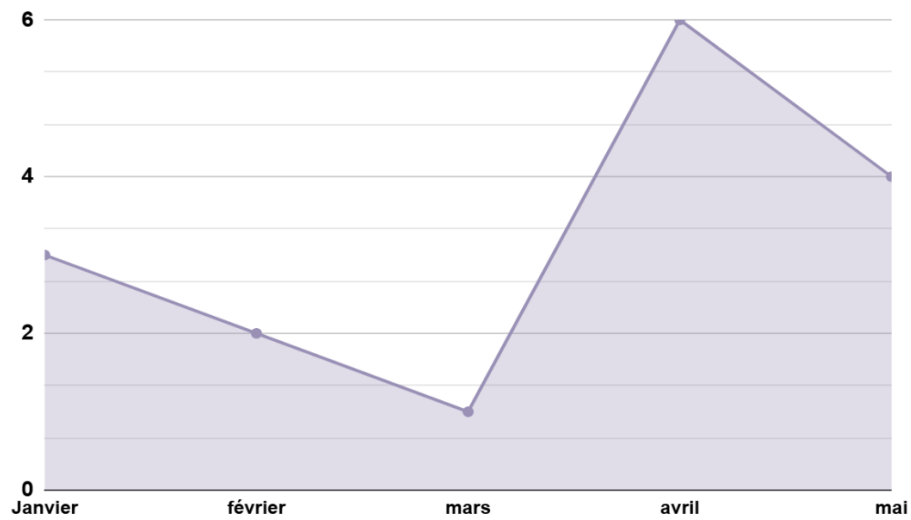


Figure 44 : Répartition des BHRé selon les mois en 2024.

II.6.2. Types des BHRé en 2024 :

- Parmi les seize cas enregistrés cette année, 13 étaient des EPC, deux cas d'ERV, et une association EPC+ERV.

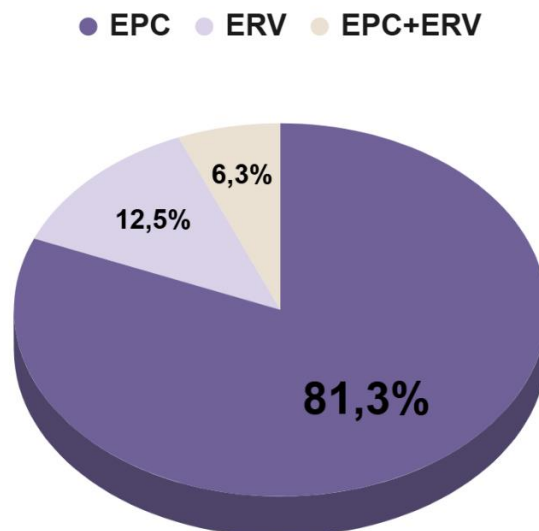


Figure 45 : Répartition des BHRé selon leur type en 2024

II.6.3. Services en 2024 :

- Les services de réanimation et de neurochirurgie ont enregistré le plus haut nombre de cas (4 et 3 respectivement), soit 43,8% de la totalité de cette année.

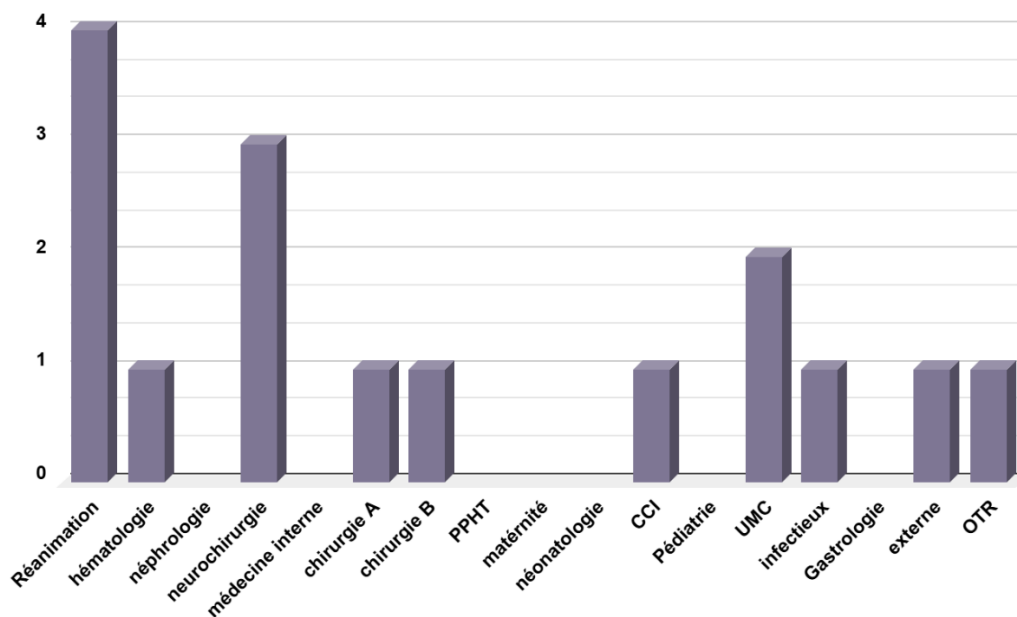


Figure 46 : Répartition des BHRs selon les services en 2024

II.6.4. Les espèces bactériennes en 2024 :

- Parmi les 17 germes détectés, *Klebsiella pneumoniae* est l'espèce la plus fréquemment rencontrée, représentant 47,1 % du total, suivie par *Enterococcus faecium* avec un pourcentage de 17,6%.

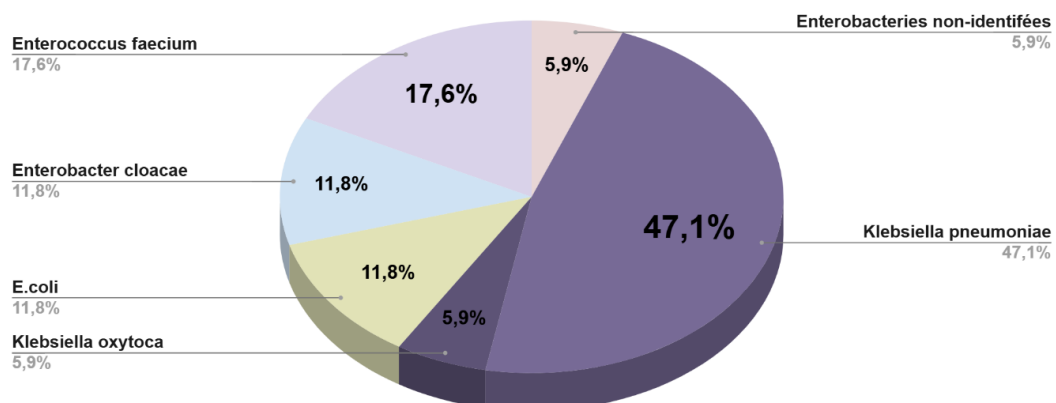


Figure 47 : Répartition des BHRs selon les espèces en 2024

II.6.5. Prélèvement en 2024 :

- On constate durant cette année que la majorité des BHRe (N=6) étaient isolées à partir des pus soit 37,5%.

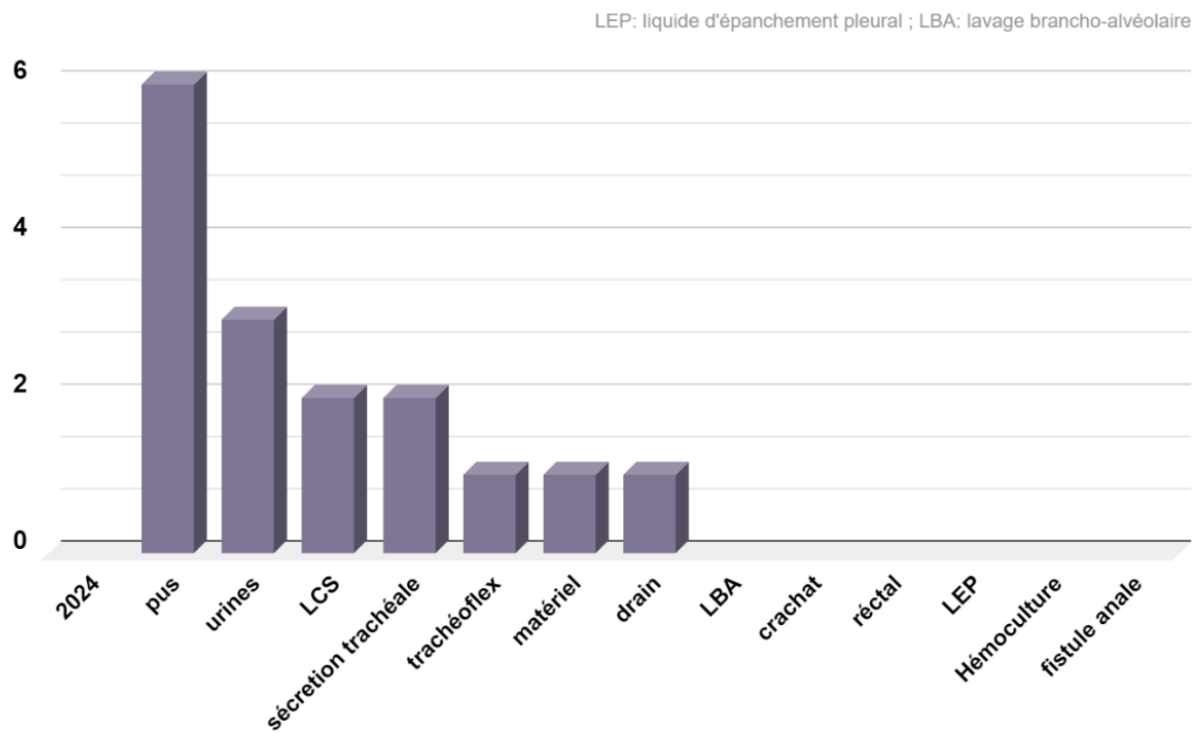


Figure 48 : Répartition des BHRe selon le type de prélèvement en 2024

II.7. Récapitulatif des résultats :

Tableau VIII : tableau récapitulatif des résultats

L'année avec le plus haut nombre de cas	2023				
La tranche d'âge avec le plus haut nombre cas	>60 ans				
L'antibiotique le plus utilisé après le dépistage d'une BHRé	Imipenème				
	2020	2021	2022	2023	2024
L'espèce la plus récurrente	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> et <i>E. coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
Le service à haut risque	/	Hématologie	Réanimation	Réanimation	Réanimation
Le prélèvement avec le plus haut nombre de cas	Urines	Hémoculture	Hémoculture	Hémoculture	Pus

III. Discussion :

III.1. Rappel des objectifs

Face à l'augmentation de la résistance bactérienne et à l'apparition de nouveaux mécanismes de résistance, conduisant à des impasses thérapeutiques, les bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe) représentent de plus en plus un réel problème de santé publique. La situation épidémiologique des infections à BHRe demeure inconnue au sein du CHU de Tlemcen. Notre travail est une étude descriptive visant à définir la prévalence des BHRe à Tlemcen et à suivre leur évolution entre l'année 2020 et 2024.

III.2. Points forts et points faibles de l'étude :

Notre thématique est la première du genre à Tlemcen. Cette étude inédite pourrait grandement faciliter le travail au personnel de santé et ouvrir des perspectives pour mieux gérer ces infections, nous avons pu collecter une variété d'informations qui nous ont permis d'exprimer divers résultats et traiter cette étude sous différentes perspectives enrichissant ainsi notre analyse.

Cependant, il reste nécessaire de noter que l'étude n'était pas exhaustive en raison du manque de déclaration des cas par les laboratoires et établissements privés. De plus, le service de microbiologie du CHU de Tlemcen a subi de multiples périodes d'arrêt d'activité par manque de matériel nécessaire et pendant la pandémie de COVID-19, pour lesquelles il n'existe pas de documentation précise. Le manque de réactifs a compromis la qualité de notre étude, car nous n'avons pas pu classer les carbapénèmases faute de tests complémentaires disponibles, à l'exception du test m-CIM et le test à l'EDTA, ce n'était également pas possible de trancher entre une infection et une colonisation. De plus, la collecte d'informations a également été entravée par les dossiers incomplets ou parfois introuvables au sein des services hospitaliers.

III.3. Données démographiques :

Sur une période de quatre ans et demi, notre étude a permis de récolter 87 cas. Une taille nettement inférieure à celle de l'étude à l'EHU d'Oran en 2023 qui, en quatre ans, a enregistré 136 cas d'EPC(109), et celle de l'étude réalisée dans la ville de Constantine-2018 avec 138 cas à BHRe récoltés en 16 mois(75).

Deux hypothèses pourraient expliquer cette différence : la présence de l'épidémie de BHRe a *Salmonella heidelberg* durant la période d'étude pourrait être suspectée. L'efflux

important de patients que connaît les établissements de santé des grandes villes (comme c'est le cas pour Oran) pourrait ainsi être la cause.

De plus, le Centre d'Appui pour la Prévention des Infections Associées aux Soins (CPIas) d'Ile-de-France qui regroupe 95 établissements de santé a reçu 888 signalements au cours de l'année 2023(12), ce qui donne une moyenne d'environ 9 cas par établissement. Cette moyenne est largement moindre comparée aux 33 cas collectés en 2023 dans notre étude. Cela pourrait s'expliquer par la différence des systèmes de santé, et par l'application des mesures de précautions ainsi que le respect des procédures d'hygiène recommandées au niveau des hôpitaux français.

Selon l'étude menée en Chine par Zhang et al, 45,8% des patients porteurs d'EPC avaient plus de 65 ans (76). Cela concorde avec notre étude où l'âge prédominant était de 60 ans et plus.

L'hypothèse ici est que les personnes âgées, sont soumises à plus de facteurs de risques et confrontées à des taux plus élevés de comorbidités ; ces raisons mènent à des séjours hospitaliers plus longs, d'où le risque d'infections nosocomiales.

Vu le manque d'études sur les BHRe, et étant donné la prédominance des EPC sur le type de BHRe en général, on peut comparer notre sexe ratio qui est de 1,72, avec d'autres études réalisées seulement sur des EPC, comme c'est le cas pour la méta analyse de Zhang et al réalisée sur 25 hôpitaux en Chine et dont le ratio hommes/femmes était de 2,1(76).

En revanche, le sexe ratio de l'étude menée à Constantine sur les EPC et les ERV qui est de 1,19 (75) avait une prédominance masculine moins marquée que celle de notre étude.

Cette prédominance masculine pourrait s'expliquer par des différences biologiques entre les sexes.

III.4. Prévalence des BHRe :

Parmi tous les prélèvements positifs allant de janvier 2020 jusqu'au mois de mai 2024, 3,54% des souches testées étaient des BHRe (N=89/2768). Un pourcentage similaire a été rapporté dans l'étude de Constantine-2018 (N=138/4599) (75).

Un résultat supérieur à ces deux études a été enregistré au CHU de Batna entre l'année 2018 et 2021 qui est de 4,5% (N=119/2652) selon une étude présentée dans le 3ème Congrès International et sa 13ème journée de la Société Algérienne de la Microbiologie Clinique (SAMiC) en mai 2024. (110)

Si nous portons notre attention sur les prévalences des BHRe pour chaque année dans notre étude, nous observons une évolution préoccupante caractérisée par une élévation continue de ces souches ou la prévalence était de 1,59% en 2020 et a atteint un pourcentage de 9,1% en 2024.

La quasi-totalité des cas à BHRe étaient de type EPC, ce qui est cohérent avec les résultats trouvés dans l'étude réalisée au CHU de Batna de 2018 à 2021 (111)

Des résultats légèrement supérieurs ont été présentés par le centre d'appui pour la prévention des infections nosocomiales "Cpias" d'Ile-de-France en 2023 (12), ainsi que dans l'étude de Batna en 2017(78)

L'étude réalisée au CHU Benbadis à Constantine quant à elle a trouvé des résultats similaires avec un pourcentage d'EPC moindre :

Tableau IX : Comparaison des pourcentages d'EPC dépistées avec les données de la littérature

Étude	Pourcentage d'EPC trouvé
Notre étude 2023-2024	89,7 % (Sans compter les cas portant les deux types)
Etude de Batna 2017	92%
Etude de Batna 2018_2021	88%
Cpias France 2023	90,43%
Etude de Constantine 2018-2019	60,87%

La prédominance des souches à EPC pourrait être expliquée par le nombre de souches d'entérobactéries dépistées en routine qui est nettement supérieur à celui des souches d'*Enterococcus faecium*.

Dans notre étude, le pourcentage des EPC par rapport aux entérobactéries totales dépistées au niveau du CHU de Tlemcen durant notre période d'étude, était de 5,28%, un résultat relativement élevé par rapport à ceux trouvés dans l'étude de Batna-2017 (78), de Constantine-2018(75), d'Oran (109) et d'Alger(112) avec des pourcentages respectivement de 2,2%, 1,96%, 3,35% et 4,28% mais qui se rapproche du résultat présenté par le Réseau Algérien de surveillance de la Résistance Bactérienne "AARN" en 2021, ce dernier était de 5,97% (57), ainsi que celui trouvé dans une étude au Maroc en 2013 qui était de 6,49% (113).

Un pourcentage de 22,5% de souches ERV a été enregistré dans notre étude, un résultat légèrement inférieur à celui de l'étude de Batna 2018-2021 (33,3%), mais qui est relativement élevé par rapport au pourcentage publié par l'AARN pour l'année 2021 (8,27%) (57), et celui de l'étude Constantine-2018 (17,14%) (75).

A partir de 2020, les EPC ont connu une augmentation continue jusqu'à l'année 2023, la même évolution a été observée entre 2020 et 2022 dans l'étude menée à Oran(109).

Concernant l'année 2024, la baisse du taux des EPC ne peut être jugée réelle, car 16 cas ont été enregistrés en seulement 5 mois de l'année.

Cette élévation continue de la prévalence des BHRe, notamment celle des EPC met en avant la diffusion constante des gènes de résistance notamment ceux des BHRe en milieu hospitalier, elle confirme également le danger que présente ces germes et souligne l'importance de la mobilisation immédiate du cadre de santé pour y faire face.

L'espèce la plus récurrente retrouvée dans notre étude était *Klebsiella pneumoniae* avec un pourcentage de 34,7%. Arrive en deuxième position *Escherichia coli* avec 23,47%, ce classement est conservé dans plusieurs études avec une variabilité de pourcentage : celle de Batna 2017 (78), de l'EHU Oran (109), et celle réalisée en Chine (76). En revanche, il est inversé dans l'étude d'Ile-de-France (12).

L'étude menée à Rabat au Maroc en 2013 a toujours démontré la prédominance de *Klebsiella pneumoniae* mais a accordé la deuxième place à *Enterobacter cloacae* (113), le même classement a été retrouvé dans l'étude d'Alger 2023-2024 présentée dans le 3ème Congrès International et sa 13ème journée de la Société Algérienne de la Microbiologie Clinique (SAMiC) en mai 2024 (112).

Tableau X : Comparaison de l'espèce la plus récurrente trouvée avec ce type de résistance avec les données de la littérature

	Résultat			
	1ère		2ème	
	Espèce	Pourcentage	Espèce	Pourcentage
Notre étude	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	34,7%	<i>E. coli</i>	23,47%
EHU Oran 2019-2022	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	94,12%	<i>E. coli</i>	5,15%
CHU Batna 2017	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	56%	<i>E. coli</i>	22%
Centre Pierre et Marie Curie - Alger	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	52,78%	<i>Enterobacter cloacae</i>	13,39%
Chine	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	73,9%	<i>E. coli</i>	16,6%
Ile-de-France 2023	<i>E. coli</i>	44,25%	<i>Klebsiella</i>	22,38%
Rabat Maroc 2013	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	85,32%	<i>Enterococcus cloacae</i>	8,73%

Cette prédominance de l'espèce *Klebsiella pneumoniae* peut être attribuée aux différences dans les taux de dépistage de cette espèce au niveau des divers établissements de santé, en raison des particularités épidémiologiques propres à chaque région.

Le choix du site de prélèvement dépend de la nature de l'infection et des symptômes observés chez le patient, il est donc crucial de présenter des données sur ce paramètre pour compléter cette investigation :

Notre étude, celle du CHU Constantine 2018-2019 ainsi que celle de l'EHU d'Oran avaient un podium de prélèvements composé de pus, d'urines et d'hémocultures avec une variation du classement (109) .

Tableau XI : Comparaison des types de prélèvements les retrouvés avec les données de la littérature

	Prélèvement		
	1er	2ème	3ème
Notre étude	Hémoculture 22,22%	Pus 17,78%	Urines 16,68%
EHU d'Oran	Pus 30,41%	Hémoculture 22,06%	Urines 13,97%
CHU de Constantine	Urines 42,37%	Hémoculture 35,59%	Pus 10,17%

Quant à l'étude d'Alger 2023-2024, l'hémoculture dominait toujours le classement mais la deuxième place était réservée au prélèvement de matériel (112), ce dernier était le plus récurrent dans l'étude de Rabat-Maroc (113).

Ces résultats peuvent nous informer sur la nature des infections rencontrées, ainsi que la porte d'entrée du germe. Dans ce cas, on peut conclure que c'était principalement des infections urinaires, des bactériémies ou encore des infections de la plaie ou d'abcès préexistants.

Notre étude a révélé que le service de réanimation présentait le plus haut risque d'infections à BHRe, avec un pourcentage de 34,5% de cas. Ces résultats sont concordants avec les études menées à Oran (109) et à Rabat (113), où la réanimation est également identifiée comme le service le plus touché, bien que les pourcentages observés soient encore plus élevés dans ces études. Ce constat souligne la gravité de la situation en réanimation, un service où les patients sont souvent gravement malades, soumis à des interventions invasives, et où l'environnement hospitalier est propice à la transmission de pathogènes résistants.

Dans les études de Batna-2017 (78) et de Constantine 2018(75), à l'exclusion du service de nurserie de Constantine qui a été affecté par une épidémie de *Salmonella* hautement résistante et émergente, le service des brûlés était identifié comme le plus à risque. Les patients de ce service, en raison de leurs blessures graves et de leur état immunodéprimé, sont particulièrement vulnérables aux infections nosocomiales. Cette vulnérabilité accrue est également observée en réanimation, expliquant la prévalence élevée des infections à BHRe dans ces services.

Le service d'hématologie clinique est également mentionné dans plusieurs études, bien que les taux observés soient inférieurs à ceux de notre étude (17%) ou le service occupait la deuxième place, et de l'étude de Batna 2017 (13%) (78). La présence élevée d'infections à BHRe dans ces services peut être attribuée à l'immunodépression des patients, conséquence des traitements de chimiothérapie et de l'utilisation de médicaments immunosuppresseurs, augmentant leur susceptibilité aux infections.

Notre étude rejoint celles de Rabat (113) et de Batna (78) en plaçant le service de néphrologie en troisième position en termes de risque d'infections à BHRe. L'immunodépression des patients, souvent due à des procédures invasives telles que l'hémodialyse ou les greffes, les rend particulièrement vulnérables à ces infections. Ces interventions créent des portes d'entrée pour les bactéries, augmentant ainsi le risque d'infection.

D'autres services identifiés dans notre étude comprenant la neurochirurgie, la chirurgie, les UMC. Les infections à BHRe dans ces services sont fortement associées à plusieurs facteurs de risque, notamment le transfert de patients entre services, un séjour prolongé à l'hôpital, l'administration d'antibiotiques à large spectre ou multiples, des interventions chirurgicales, et l'utilisation de dispositifs médicaux invasifs.

On constate également la présence du service de néonatalogie dans notre étude avec quatre cas. Une attention particulière doit être accordée à ce service étant donné le système immunitaire immature des patients afin de minimiser au maximum les sources potentielles de contamination.

En résumé, les services de réanimation, des brûlés, d'hématologie et de néphrologie représentent un foyer critique d'infections à BHRe. Il est donc impératif de renforcer les mesures de prévention et de contrôle des infections au niveau de ces services pour réduire la prévalence des BHRe.

Les souches d'EPC isolées à notre service présentaient une très haute résistance de l'ordre de 90% et plus contre toutes les bêtalactamines testées sauf pour l'Aztréonam dont le pourcentage de résistance était de 73%, des résultats similaires ont été rapportés dans l'étude d'Oran avec un panel d'antibiotiques testés moins nombreux (109).

Une particularité est observée dans les études de Batna 2017 (78), Constantine 2018(75) et de Rabat-Maroc (113) où la résistance à l'imipénème était beaucoup moins importante par rapport à celle de notre étude, avec un pourcentage oscillant entre 42% et 70%.

Les EPC présentait également des résistances relativement élevées pour les différentes classes d'antibiotiques, on cite : les quinolones avec la ciprofloxacine et l'acide nalidixique, le cotrimoxazole, et les aminoglycosides avec la gentamicine et l'amikacine mais avec des pourcentages moins importants. Ces résultats ont été rapportés dans notre étude, celle de l'EHU d'Oran (109) et celle de Rabat-Maroc (113), tandis que les souches d'EPC enregistrées dans les études de Batna 2017 (78) et de Constantine 2018_2019 (75), présentait une sensibilité plus importante pour la ciprofloxacine et le cotrimoxazole

Concernant l'antibiogramme des souches d'ERV, seules notre étude, celle de Constantine 2018-2019 (75) et celle de Batna 2017(78) l'ont rapporté. Ces souches ont toutes présenté une résistance contre les bêta-lactamines, cela s'explique par la résistance naturelle que présente l'*Enterococcus faecium* à cette famille.

Ces souches présentait également des taux élevés de résistance pour les quinolones, tétracycline et les aminoglycosides. A noter que seule notre étude a évoqué les résultats concernant la gentamicine à haut niveau et la streptomycine à haut niveau, cette dernière s'est révélée toujours efficace contre les souches d'ERV avec une sensibilité de l'ordre de 80%.

La fosfomycine, pour sa part, démontrait systématiquement des niveaux élevés de sensibilité dans toutes les études mentionnées, et cela pour les deux types de BHR.

Conclusion et Perspectives

Les bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe) représentent le stade ultime de résistance aux antibiotiques, posant un grave problème de santé publique avec des infections de plus en plus fréquentes et des conséquences socio-économiques importantes. Il est crucial de comprendre leurs mécanismes de résistance et de propagation, ainsi que leur situation épidémiologique, ce qui nous a poussé à mener cette étude afin de déterminer la prévalence des BHRe à Tlemcen.

Cette enquête descriptive menée au sein du service de microbiologie du CHU de Tlemcen en collaboration avec divers services hospitaliers, nous a permis de récolter une population de 87 patients atteints d'infection à BHRe entre l'année 2020 et 2024.

Au cours de ces cinq dernières années, nous avons constaté une évolution progressive des BHRe au sein du CHU de Tlemcen, avec une prédominance des EPC sur les ERV (92,5%). Cette évolution, à vue d'œil, n'en est qu'à ses débuts étant donné la différence de prévalence des BHRe qui est passée de 1,59% en 2020 à 9,1% en 2024.

Différents germes s'y sont installés avec une prédominance de *Klebsiella pneumoniae* avec un pourcentage de 38,8% suivie d'*Escherichia coli* avec 23,5%. La majorité des services étaient concernés par ces infections, mais les plus touchés étaient les services de réanimation et d'hématologie où les pourcentages des BHRe étaient respectivement 34,5% et 17,25%.

Concernant la nature des infections rencontrées, nous avons conclu que dans 70% des cas, ces infections étaient des bactériémies, des pneumonies, des infections urinaires ou des infections de plaies ; car les prélèvements dans ces cas étaient de type : hémoculture, aspiration trachéale, urines, ou pus.

De plus, nous nous sommes intéressés au profil de résistance de ces bactéries, nous avons constaté que ces dernières possédaient un large spectre de résistance couvrant la majorité des classes d'antibiotiques.

Étant donné la gravité de la situation, ce sujet doit faire l'objet d'une réflexion plus approfondie. Une collaboration entre les professionnels de santé est, de ce fait, une nécessité, l'objectif principal ici, est de limiter la diffusion de ces germes. Dans cette perspective, des formations continues doivent être mises en place à propos de l'hygiène sanitaire, et d'application des précautions standards et complémentaires. La déclaration des cas positifs auprès des autorités est de ce fait nécessaire, des campagnes d'informations peuvent être

organisées à cet effet. Il serait également pertinent, lors des prochains travaux, de s'intéresser au traitement des infections dues à ces germes.

Enfin, l'éducation thérapeutique à propos de la limitation de la consommation d'antibiotiques et ses répercussions doit être mise en avant.

Références

1. McDermott W, Rogers DE. Social ramifications of control of microbial disease. *Johns Hopkins Med J.* déc 1982;151(6):302-12.
2. Moroh JLA. Résistance bactérienne et phytomolécules antimicrobiennes issues de *Morinda morindoides* [Internet] [phdthesis]. Université de Bretagne occidentale - Brest; 2013 [cité 13 avr 2024]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-00935393>
3. Guillot JF. Apparition et évolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques. *Ann Rech Vét.* 1989;20(1):3-16.
4. Wright G. Bacterial resistance to antibiotics: Enzymatic degradation and modification. *Adv Drug Deliv Rev.* 29 juill 2005;57(10):1451-70.
5. Centre Régional en Antibiothérapie (CRATB) des Hauts de France. Centre Régional en Antibiothérapie (CRATB) des Hauts de France. [cité 19 avr 2024]. Comprendre les enjeux - Pour les usagers - GILAR. Disponible sur: <https://www.gilar.org/fr/comprendre-les-enjeux.html>
6. Organisation mondiale de la santé. OMS -organisation mondiale de la santé. [cité 1 déc 2023]. Résistance aux antibiotiques. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
7. World Health Organization. Antimicrobial resistance [Internet]. [cité 19 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
8. Cinq raisons de s'inquiéter de la résistance aux antimicrobiens (RAM) [Internet]. [cité 19 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.consilium.europa.eu/fr/infographics/antimicrobial-resistance/>
9. Dortet L, Poirel L, Nordmann P. Épidémiologie, détection et identification des entérobactéries productrices de carbapénèmases. *Feuillet Biol.* 1 mai 2013;312.
10. Wang CH, Hsieh YH, Powers ZM, Kao CY. Defeating Antibiotic-Resistant Bacteria: Exploring Alternative Therapies for a Post-Antibiotic Era. *Int J Mol Sci.* janv 2020;21(3):1061.
11. Baillie C. Suivi d'une cohorte de patients colonisés à *Enterococcus faecium* résistant aux glycopeptides entre 2008 et 2017. 2018. book.

12. Cpias-ile de France : centre d'appui pour la prévention des infections associées aux soins [Internet]. [cité 6 déc 2023]. BHRe Bactéries hautement résistantes émergentes. Disponible sur: <https://www.cpias-ile-de-france.fr/appui/bhre.php>
13. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.). Antibiotic resistance threats in the United States, 2019 [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.); 2019 nov [cité 1 juin 2024]. Disponible sur: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/82532>
14. Bentley R, Bennett JW. What Is an Antibiotic? Revisited. In: *Advances in Applied Microbiology* [Internet]. Academic Press; 2003 [cité 8 nov 2023]. p. 303-31. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065216403010128>
15. Grare M. De la genèse d'une nouvelle classe d'antibactériens à base de polyphénols cycliques de type calixarène : études moléculaire(s), cellulaires(s) et structurale(s) en vue de l'identification des cibles d'action : le cas du para-guanidinoéthylcalix[4]arène [Internet] [phdthesis]. Université Henri Poincaré - Nancy 1; 2009 [cité 11 nov 2023]. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01746315>
16. Gaudy C, Buxeraud J. Antibiotiques: pharmacologie et thérapeutique [Internet]. Elsevier; 2005. Disponible sur: <https://books.google.dz/books?id=esjwwAEACAAJ>
17. microbiologie clinique [Internet]. [cité 8 juin 2024]. Beta-lactamines | Structure | Mécanisme d'action | Spectre d'activité. Disponible sur: <https://microbiologie-clinique.com/beta-lactamine.html>
18. Etebu E, Arikekpar I. Antibiotics: Classification and mechanisms of action with emphasis on molecular perspectives. *Int J Appl Microbiol Biotechnol Res*. 1 janv 2016;4:90-101.
19. MemoBio. MemoBio. [cité 21 avr 2024]. Antibiotiques : mécanismes d'action et de résistance (Plus d'info). Disponible sur: https://www.memobio.fr/html/bact/ba_an_atbp.html
20. pharmacologie medicale [Internet]. [cité 12 mai 2024]. Bêta-lactamines (pénicillines - céphalosporines). Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/beta-lactamines-penicillines-cephalosporines>

21. SOARES GMS, FIGUEIREDO LC, FAVERI M, CORTELLI SC, DUARTE PM, FERES M. Mechanisms of action of systemic antibiotics used in periodontal treatment and mechanisms of bacterial resistance to these drugs. *J Appl Oral Sci.* 2012;20(3):295-304.
22. microbiologie clinique [Internet]. [cité 21 avr 2024]. Aminosite : Structure, Mécanisme d'action et Spectre d'activité. Disponible sur: <https://microbiologie-clinique.com/aminosite.html>
23. Sulfamides [Internet]. [cité 8 juin 2024]. Disponible sur: <https://microbiologie-clinique.com/Sulfamides.html>
24. Quinolones et Fluoroquinolones [Internet]. [cité 21 avr 2024]. Disponible sur: <https://microbiologie-clinique.com/Quinolones-Fluoroquinolones.html>
25. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [cité 8 janv 2024]. The biggest antibiotic-resistant threats in the U.S. Disponible sur: [threat](https://www.cdc.gov/antibiotic-resistance/threat-report-2022/)
26. Muylaert A, Mainil J. Résistance bactériennes aux antibiotiques, les mécanismes et leur "contagiosité". In: *Annales de Médecine vétérinaire* [Internet]. ULg-Université de Liège, Liège, Belgium; 2013 [cité 5 nov 2023]. Disponible sur: <https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/168957/1/R%C3%A9sistances%20bact%C3%A9riennes%20antiobio.pdf>
27. Assel B, Dhib S, Zouaoui B. La résistance bactérienne aux antibiotiques: État et causes possibles de la contamination. 2021;
28. Courvalin P. La résistance des bactéries aux antibiotiques : combinaisons de mécanismes biochimiques et génétiques. *Bull Académie Vét Fr.* 2008;161(1):7-12.
29. Azmoun S. Epidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques au chu de Marrakech [En ligne]. Thèse de doctorat: Médecine et pharmacie. Marrakech: université de Cadi ...; 2016.
30. Dauvergne E. Détection de gènes de résistance aux antibiotiques dans les bactéries isolées des produits de la mer.
31. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [cité 23 nov 2023]. How do germs become resistant? Disponible sur: <https://www.cdc.gov/drugresistance/about/how-resistance-happens.html>

32. Courvalin P, Leclercq R. Antibiogramme (3eme edition) - Courvalin, Patrice; Leclercq, Roland [Internet]. 2010 [cité 20 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.chapitre.com/BOOK/courvalin-patrice-leclercq-roland/antibiogramme-3eme-edition,27246493.aspx#product-details-and-summary>
33. Sekhsokh Y, Sa E, Hamzaoui, Ouenass E, Bajjou T, Chadli M, et al. [Pression de sélection et résistance bactérienne aux antibiotiques] Pressure of selection and bacterial resistance to antibiotics. Al-Maghrib Al-Ṭibbī Maroc Méd. 1 juin 2006;28.
34. Inserm [Internet]. [cité 8 juin 2024]. Résistance aux antibiotiques · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/resistance-antibiotiques/>
35. Stop using antibiotics in healthy animals to preserve their effectiveness [Internet]. [cité 8 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/news/item/07-11-2017-stop-using-antibiotics-in-healthy-animals-to-prevent-the-spread-of-antibiotic-resistance>
36. Canada A de la santé publique du. À propos de la résistance aux antibiotiques : Préserver les antibiotiques aujourd’hui et demain : Pleins feux de l’administratrice 2019 [Internet]. 2019 [cité 18 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/organisation/publications/rapports-etat-sante-publique-canada-administrateur-chef-sante-publique/preserver-antibiotiques/a-propos-resistance-antibiotiques.html>
37. Institut Pasteur [Internet]. 2017 [cité 27 nov 2023]. Résistance aux antibiotiques. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/resistance-aux-antibiotiques>
38. Prévention de la transmission croisée des « Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes » (BHRe) [Internet]. [cité 8 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=372>
39. Meunier O, Exinger J, Kara F. des BMR à l’émergence des BHRe.
40. Dr Agathe M. Définition des BHRe - Chu saint etienne [Internet]. Journée de formation du printemps de perfectionnement des Correspondants en Hygiène Hospitalière 13 avril 2017; Disponible sur: <https://www.chu-st-etienne.fr/Professionnels/Hygiene/Formation/2017/DefinitionBHRe.pdf>

41. HCSP. Actualisation des recommandations relatives aux BHRe [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2019 déc [cité 6 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=758>
42. Bharadwaj A, Rastogi A, Pandey S, Gupta S, Sohal JS. Multidrug-Resistant Bacteria: Their Mechanism of Action and Prophylaxis. *BioMed Res Int*. 5 sept 2022;2022:5419874.
43. Baquer F, Giraudon E, Jehl F. Bactéries multirésistantes et hautement résistantes émergentes : définition et mécanismes de résistance d'intérêt épidémiologique. *Rev Francoph Lab*. 1 déc 2021;2021(537):28-36.
44. Vora S, Auckenthaler R. Que signifie « bêtalactamases à spectre élargi » en pratique ? *Rev Med Suisse*. 7 oct 2009;220(36):1991-4.
45. Philibert F, Arnault JP, Adjide C, Baltazard T, Dadban A, Chaby G, et al. Gestion d'une épidémie d'*Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénem (ABRI) dans un service de dermatologie. *Ann Dermatol Vénérologie*. 1 déc 2018;145(12, Supplement):S246-7.
46. Vázquez-López R, Solano-Gálvez SG, Juárez Vignon-Whaley JJ, Abello Vaamonde JA, Padró Alonzo LA, Rivera Reséndiz A, et al. *Acinetobacter baumannii* Resistance: A Real Challenge for Clinicians. *Antibiotics*. avr 2020;9(4):205.
47. CDC. Vancomycin-resistant Enterococci (VRE). 2024 [cité 8 juin 2024]. Vancomycin-resistant Enterococci (VRE) Basics. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vre/about/index.html>
48. Entérocoque vancomycine résistant (VRE ou ERG) | HPCi [Internet]. [cité 8 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.hpci.ch/prevention/bases-theoriques/microorganismes-et-pathologies/ent%C3%A9rocoque-vancomycine-r%C3%A9sistant-vre-ou>
49. Courvalin P. Vancomycin Resistance in Gram-Positive Cocci. *Clin Infect Dis*. 1 janv 2006;42(Supplement_1):S25-34.
50. Ouedraogo WP. Détection de la résistance à la vancomycine par mise en évidence d'une activité D-Ala-D-Ala dipeptidase.
51. Moraud PA. Epidémie à Entérobactéries Productrices de Carbapénémases (EPC) dans un service de médecine gériatrique : description et évaluation médico- économique.

52. CDC. Enterobacterales (carbapenem-resistance). 2024 [cité 8 juin 2024]. About Carbapenem-resistant Enterobacterales. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/cre/about/index.html>
53. Cattoir V. Traitement des infections dues à entérobactéries productrices de carbapénèmases. *J Anti-Infect.* 1 sept 2014;16(3):99-105.
54. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the Versatile β -Lactamases. *Clin Microbiol Rev.* juill 2007;20(3):440-58.
55. Abbas M, Cherkaoui A, Fankhauser C, Harbarth S, Schrenzel J. Carbapénémases : implications cliniques et épidémiologiques pour la Suisse. *Rev Med Suisse.* 25 avr 2012;338(16):882-9.
56. Logan LK, Weinstein RA. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace. *J Infect Dis.* 15 févr 2017;215(suppl_1):S28-36.
57. Réseau Algérien de Surveillance de la Résistance aux Antibiotiques. AARN - Réseau Algérien de Surveillance de la Résistance aux Antibiotiques. [cité 1 déc 2023]. AARN - Réseau Algérien de Surveillance de la Résistance aux Antibiotiques -Accueil. Disponible sur: <https://pasteur.dz/aarn/images/pdf/rapport/rapport2021.pdf>
58. Control EC for DP and, Europe WHORO for. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 – 2020 data [Internet]. World Health Organization. Regional Office for Europe; 2022 [cité 19 déc 2023]. Disponible sur: <https://iris.who.int/handle/10665/351141>
59. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual epidemiological report for 2022. 2022;
60. Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Aguilar GR, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet.* 12 févr 2022;399(10325):629-55.
61. Tamma PD, Simner PJ. Phenotypic Detection of Carbapenemase-Producing Organisms from Clinical Isolates. *J Clin Microbiol.* 25 oct 2018;56(11):10.1128/jcm.01140-18.
62. Caillon J, Nantes C, Donnio PY, Rennes C. BHRE (BACTÉRIES HAUTEMENT RÉSISTANTES ÉMERGENTES): DE LA PAILLASSE DE MICROBIOLOGIE AUX ENJEUX DE SANTÉ PUBLIQUE. 2015;

63. AARN - Réseau Algérien de Surveillance de la Résistance aux Antibiotiques. standardisation des tests de sensibilité aux antibiotiques à l'échelle nationale [Internet]. 8^{ème} édition-2020. Algérie; 159 p. Disponible sur: <file:///C:/Users/LENOVO/OneDrive/Documents/Standardisation-2020-IPA-.8ED-2.pdf>
64. ResearchGate [Internet]. [cité 7 juin 2024]. Fig. 1. Interpretation of carbapenem inactivation method (CIM). The... Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Interpretation-of-carbapenem-inactivation-method-CIM-The-positive-results-showed-the_fig1_311974737
65. Nordmann P, Gniadkowski M, Giske CG, Poirel L, Woodford N, Miriagou V. Identification and screening of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Infect.* 1 mai 2012;18(5):432-8.
66. Rijal N. Microbe Online. 2021 [cité 1 juin 2024]. Carba NP Test (CNPt): Principle, Procedure, Results • Microbe Online. Disponible sur: <https://microbeonline.com/carba-np-test-principle-procedure-results/>
67. Jenkins S, Ledebor NA, Westblade LF, Burnham CAD, Faron ML, Bergman Y, et al. Evaluation of NG-Test Carba 5 for Rapid Phenotypic Detection and Differentiation of Five Common Carbapenemase Families: Results of a Multicenter Clinical Evaluation. *J Clin Microbiol.* 24 juin 2020;58(7):10.1128/jcm.00344-20.
68. Poirel L, Walsh TR, Cuvillier V, Nordmann P. Multiplex PCR for detection of acquired carbapenemase genes. *Diagn Microbiol Infect Dis.* mai 2011;70(1):119-23.
69. Boutal H. Développement et validation de tests de détection rapide de la résistance aux antibiotiques.
70. Zakaria ND, Hamzah HH, Salih IL, Balakrishnan V, Abdul Razak K. A Review of Detection Methods for Vancomycin-Resistant Enterococci (VRE) Genes: From Conventional Approaches to Potentially Electrochemical DNA Biosensors. *Biosensors.* 18 févr 2023;13(2):294.
71. Carod JF. Guide pratique pour le dépistage des bactéries hautement résistantes ou multirésistantes dans les selles pour les laboratoires polyvalents. *Rev Francoph Lab.* déc 2014;2014(467):25-8.

72. Etienne F. Détection des Entérobactéries productrices de carbapénèmases par dépistage rectal : comparaison d'une méthode de biologie moléculaire avec la culture.
73. State-CRE-CRPA-Isolate-Testing-Guidance_Jan2020.pdf [Internet]. [cité 7 janv 2024]. Disponible sur: https://uphl.utah.gov/wp-content/uploads/State-CRE-CRPA-Isolate-Testing-Guidance_Jan2020.pdf
74. Dortet DL. Epidémiologie et détection des entérobactéries productrices de carbapénèmases.
75. Khawla B. Les Bacteries Hautement Resistantes Emergentes. Maitrise et Rationalisation de l'Emploi des Antibiotiques [Internet]. GRIN Verlag; 2020. Disponible sur: https://books.google.dz/books?id=c_PRDwAAQBAJ
76. Zhang Y, Wang Q, Yin Y, Chen H, Jin L, Gu B, et al. Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: Report from the China CRE Network. *Antimicrob Agents Chemother*. 25 janv 2018;62(2):10.1128/aac.01882-17.
77. Figueiredo S, Leblanc PE. BACTÉRIES HAUTEMENT RÉSISTANTES (BHR) : QUELLES CONSÉQUENCES POUR L'ANESTHÉSISTE-RÉANIMATEUR ?
78. Benmhidi M, Boukhalfa S, Benammar S, Makhloufi M, Lounis A, Khernane C. Les données de la bactériologie en matière des BHR au CHU de Batna. *Med Sci*. 2020;7(2):134-6.
79. Kim HJ, Hyun J, Jeong HS, Lee YK. Epidemiology and Risk Factors of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae Acquisition and Colonization at a Korean Hospital over 1 Year. *Antibiotics*. 14 avr 2023;12(4):759.
80. CPE-Guide-Information-for-clinicians.pdf [Internet]. [cité 31 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.safetyandquality.gov.au/sites/default/files/migrated/CPE-Guide-Information-for-clinicians.pdf>
81. Fournel Etienne. Détection des Entérobactéries productrices de carbapénèmases par dépistage rectal : comparaison d'une méthode de biologie moléculaire avec la culture [Internet]. université Angers; 2020. Disponible sur: <https://dune.univ-angers.fr/fichiers/16010656/2020MDEBI12595/fichier/12595F.pdf>

82. Organisation mondiale de la Santé. Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens [Internet]. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2016 [cité 22 avr 2024]. 21 p. Disponible sur: <https://iris.who.int/handle/10665/249548>
83. EU-JAMRAI [Internet]. [cité 1 déc 2023]. Joint Action antimicrobial resistance and healthcare-associated infections. Disponible sur: <https://eu-jamrai.eu/>
84. strategie_nationale_2022-2025_prevention_des_infections_et_de_l_antibioresistance.pdf [Internet]. [cité 1 déc 2023]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/strategie_nationale_2022-2025_prevention_des_infections_et_de_l_antibioresistance.pdf
85. DGS_Céline.M, DGS_Céline.M. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 1 déc 2023]. Lutte et prévention en France. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-politiques-publiques-pour-preserver-l-efficacite-des-antibiotiques/article/lutte-et-prevention-en-france>
86. European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net) [Internet]. 2015 [cité 1 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/esac-net>
87. ECDC. Surveillance Atlas of Infectious Diseases [Internet]. [cité 18 mai 2024]. Disponible sur: <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>
88. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) [Internet]. [cité 2 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/initiatives/glass>
89. 2021 AWaRe classification [Internet]. [cité 1 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/2021-aware-classification>
90. Repias : Réseau de Prévention des Infections Associées aux Soins [Internet]. Repias : Réseau de Prévention des Infections Associées aux Soins. [cité 2 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.preventioninfection.fr/qui-sommes-nous/>
91. Interagency Coordination Group on Antimicrobial Resistance | United Nations Secretary-General [Internet]. [cité 2 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.un.org/sg/en/content/sg/personnel-appointments/2017-03-17/interagency-coordination-group-antimicrobial-resistance>

92. UN Interagency Coordination Group on Antimicrobial Resistance presents its report to the UN SG [Internet]. [cité 2 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/news/item/28-04-2019-un-interagency-coordination-group-on-antimicrobial-resistance-presents-its-report-to-the-un-sg>
93. no-time-to-wait-securing-the-future-from-drug-resistant-infections-en.pdf [Internet]. [cité 1 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/docs/default-source/documents/no-time-to-wait-securing-the-future-from-drug-resistant-infections-en.pdf>
94. Onerba [Internet]. 2021 [cité 2 déc 2023]. Disponible sur: <https://onerba.org/>
95. DGS_Céline.M, DGS_Céline.M. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 30 nov 2023]. Antibiotiques - Les bons gestes. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/actions-du-grand-public/article/antibiotiques-les-bons-gestes>
96. Maugat S, Berger-Carbonne A, Colomb-Cotinat M, Cavalié P, Coignard B, Dumartin C, et al. Antibiotiques et résistance bactérienne: une menace mondiale, des conséquences individuelles.
97. BHRe (Bactéries Hautement Résistantes émergentes) - Patient porteur | Clinique des Cèdres [Internet]. [cité 5 janv 2024]. Disponible sur: <https://clinique-cedres-toulouse.ramsaysante.fr/presentation-etablissement-qualite-et-gestion-des-risques-hygiene/bhre-bacteries-hautement-resistantes-emergentes-patient-porteur>
98. Kit BHRe 2021 [Internet]. 2021 [cité 6 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.occitanie.ars.sante.fr/kit-bhre-2021>
99. PlaquetteBHRe_2014.pdf [Internet]. [cité 6 janv 2024]. Disponible sur: https://www.cpias-ile-de-france.fr/docprocom/doc/PlaquetteBHRe_2014.pdf
100. CRE | HAI | CDC [Internet]. 2021 [cité 7 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/index.html>
101. Gagnaire J, Verhoeven P, Denis C, Grattard F, Carricajo A, Pozzetto B, et al. Prise en charge des bactéries multirésistantes aux antibiotiques dans les établissements de santé. *Feuill Biol.* 2015;
102. the Australian Commission on Safety and Quality in Health Care. Recommendations for the control of carbapenemase-producing Enterobacterales (CPE). nov 2021;

103. Government of South Australia. Carbapenemase-producing Enterobacterales (CPE) infection control [Internet]. scheme=AGLSTERMS.AglsAgent; corporateName=Department for Health and Wellbeing; address=11 Hindmarsh Square, Adelaide, SA, 5000; contact=+61 8 8226 6000; [cité 7 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/Public+Content/SA+Health+Internet/Clinical+Resources/Clinical+Programs+and+Practice+Guidelines/Infection+and+injury+management/Healthcare+associated+infections/Multidrug-resistant+organisms+MRO/carbapenemase-producing+enterobacterales+%28CPE%29+infection+control>
104. Hughes S, Gilchrist M, Heard K, Hamilton R, Sneddon J. Treating infections caused by carbapenemase-producing Enterobacterales (CPE): a pragmatic approach to antimicrobial stewardship on behalf of the UKCPA Pharmacy Infection Network (PIN). *JAC-Antimicrob Resist.* 1 sept 2020;2(3):dlaa075.
105. Deboscker S. Les entérocoques résistants aux glycopeptides: épidémiologie et modélisation de leur transmission hospitalière.
106. World Health Organization. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017 [cité 17 janv 2024]. 74 p. Disponible sur: <https://iris.who.int/handle/10665/259462>
107. Lepelletier D, Batard E, Berthelot P, Zahar JR, Lucet JC, Fournier S, et al. Maîtrise de la diffusion des entérobactéries productrices de carbapénémases : épidémiologie, stratégies de prévention et enjeux. *Rev Médecine Interne.* juill 2015;36(7):474-9.
108. Chabaud A, Jouzeau A, Dugravot L, Péfau M, Dumartin C, Simon L. Mission nationale de surveillance et de prévention de l'antibiorésistance en établissement de santé : données de la résistance aux antibiotiques. *Rev Francoph Lab.* 1 déc 2021;2021(537):62-9.
109. Dr Azzouz A, Dr Bouakel L. Les entérobactéries productrices de carbapénémases : étude rétrospective à l'EHU d'Oran. Université Oran 1-Ahmed Benbella; 2022.
110. P170 - Profil épidémiologique des entérobactéries résistantes au carbapénème CHUC.pdf [Internet]. [cité 5 juin 2024]. Disponible sur: <https://samic.congres-dz.com/storage/epooster/P170%20->

- %20Profil%20%C3%A9pid%C3%A9miologique%20des%20ent%C3%A9robact%C3%A9ries%20r%C3%A9sistantes%20au%20carbap%C3%A9n%C3%A8mes%20CHUC.pdf
111. P149 - Prévalence des bactéries multi et hautement résistantes (BMR ET BHRE) au CHU Batna (2018-2021).pdf [Internet]. [cité 5 juin 2024]. Disponible sur: <https://samic.congres-dz.com/storage/epooster/P149%20-%20Pr%C3%A9valence%20des%20bact%C3%A9ries%20multi%20et%20hautement%20r%C3%A9sistantes%20%28BMR%20ET%20BHRE%29%20au%20CHU%20Batna%20%282018-2021%29.pdf>
112. Benarfa M, Benfodil A, Chanane H, Chefai A, Ouzini I, Haddar HO, et al. P20 - BGN PRODUCTEURS DE CARBAPÉNÈMASES (BGNPC) : PROFIL ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET CARACTÉRISATION PHÉNOTYPIQUE.
113. EL MAHI F. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE DES ENTEROBACTERIES PRODUCTRICES DE CARBAPENÈMASES DIAONOSTIQUEES AU LABORATOIRE DE MICROBIOLOGIE DU CHU DE RABAT. 2013; Disponible sur: <https://toubkal.imist.ma/handle/123456789/18872>

Annexes

Annexe I : Le Manuel de bons gestes proposé



Manuel de bons gestes

pour maîtriser les



BHRe

Proposé par les internes en pharmacie :

- MEBARKI Yousra
- RIAH Sohaib

Encadré par :

- Dr S.Seladji

2023-2024



Références

- Actualisation des recommandations relatives aux BHRe - HCSP 2019 : <https://www.hcsp.fr/explorer.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=758>
- PRISE EN CHARGE D'UN PATIENT PORTEUR DE BHRe - CPIas Occitanie 2021 https://www.occitanie.ars.sante.fr/system/files/2021-11/CAT%20BHRe%20Icas_0.pdf
- Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa in health care facilities - WHO 2017 : <https://iris.who.int/handle/10665/259462>

sofiaseladji@gmail.com ;
sohaib.riah77@gmail.com ; yousrameb493@gmail.com

Définition

des notions fondamentales



Des bactéries commensales du tube digestif possédant une grande résistance à de nombreux antibiotiques et pouvant transférer leur mécanisme de résistance à d'autres bactéries on distingue :

- > EPC : Entérobactéries Productrices de Carbapénémases
- > ERG : Enterococcus faecium Résistant aux Glycopeptides

Types des patients

Porteur excréteur : patient connu comme porteur (avec un prélèvement positif suite à une infection ou dépistage rectal) et avec un dernier dépistage positif

Porteur non excréteur : patient connu comme porteur mais avec un dernier dépistage négatif

Patient contact : tout patient pris en charge par la même équipe paramédicale qu'un patient porteur

Epidémie à BHRe

Quand on a au moins un cas secondaire positif parmi les cas contacts

Dépistage

Un test simple et peu coûteux pratiqué avant le diagnostic, réalisé chez un patient cliniquement symptomatique ou non, sur un individu ou une collectivité

Dépistage

Quidépister ?

Il est recommandé de dépister :

- **Les patients réhospitalisés** : ayant des antécédents de portage de BHRe et cela dès leur admission
- **Patients contacts** : en cas d'épidémie, il est recommandé de dépister l'ensemble des patients contact (car considérés comme patients à risque élevé)
- **Patients susceptibles** de présenter un risque accru d'acquisition ou d'infection à EPC sur la base de l'épidémiologie de l'unité d'admission (par exemple, les patients immunodéprimés et ceux admis dans les unités de soins intensifs, les services de transplantation ou les unités d'hématologie ..etc)

Comment ?

Patient contact : Réaliser le dépistage par écouvillonnage rectal (teinté par des matières fécales) à la recherche de la BHRe

Fréquence : hebdomadaire jusqu'à la sortie du porteur.

Bons gestes

Vis-à-vis du patient

Il est recommandé :

- de regrouper **les patients porteurs** d'une BHRe dans un secteur avec un personnel limité mis à leur disposition
- que toute **antibiothérapie** envisagée face à une infection à BHRe, soit discutée
- **déplacements** : limiter les déplacements des patients porteurs de BHRe vers les autres services hospitaliers
- de **Désinfecter** les sanitaires après chaque utilisation par les patients porteurs de BHRe
- qu'un patient autonome porteur de BHRe effectue une **hygiène des mains** avec un produit désinfectant ou, à défaut, un lavage simple des mains avant son déplacement

Entretien de la pièce

- Nettoyer quotidiennement avec un détergent-désinfectant
- Insister sur les surfaces fréquemment touchées (poignées, interrupteurs, télécommandes...etc.)
- Effectuer un bionettoyage complet à la sortie du patient

Bons gestes

Vis-à-vis du personnel de santé

- Regrouper les soins pour le patient porteur
- Respecter la marche en avant si possible (prise en charge du patient porteur après les patients non porteurs)



- Se désinfecter les mains avec un PHA à l'entrée et à la sortie de la chambre, ainsi que lors des soins.
- Porter les EPI* appropriés en fonction du soin (**des gants ++**, bavette, surblouse)
- Individualiser le matériel de soin, sinon le désinfecter après chaque utilisation

Déclaration et notification

- Indiquer le statut de colonisation/infection d'un patient, dans le dossier médical et sur la base de données du service hospitalier traitant
- Information des services ou établissements des patients contacts déjà transférés pour précautions et dépistage
- Communication régulière d'informations à la direction de l'hôpital et aux autorités de la santé publique

* : Equipement de Protection Individuelle

Annexe II : Interprétation m-CIM-CLSI (63)

Standardisation des tests de sensibilité aux antibiotiques à l'échelle nationale

8^{ème} édition 2020**Tableau 18 : Interprétation du test mCIM**

Diamètre d'inhibition autour du disque de méropénème		Interprétation
≤ 15 mm		Test positif (présence de carbapénèmase)
[16-18] mm	Présence de colonies à l'intérieur du diamètre d'inhibition	Test positif (présence de carbapénèmase)
	Absence de colonies à l'intérieur du diamètre d'inhibition	Test indéterminé (la présence de la carbapénèmase ne peut pas être confirmée)
≥ 19 mm Présence ou absence de colonies à l'intérieur du diamètre d'inhibition		Test négatif (absence de carbapénèmase)

Remarques:

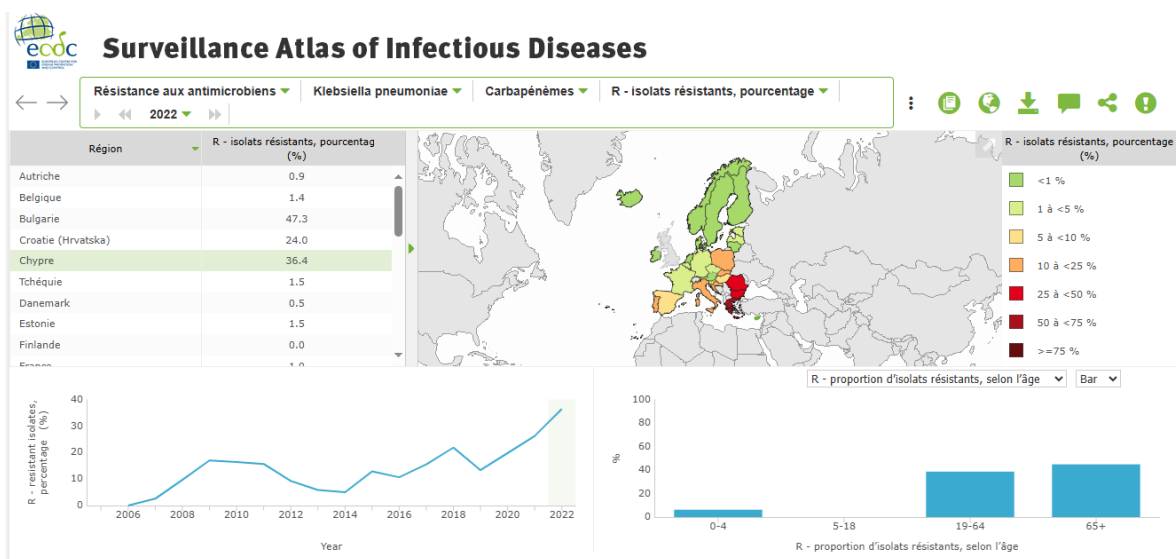
- Il faut toujours ignorer le halo de colonies formé autour du disque et qui correspond à la « contamination » de ce dernier par la souche à tester lors de sa préalable immersion.

Annexe III : Protocole CMI – CLSI (63)

Tableau 32 : Screening de la résistance à la vancomycine chez *S. aureus* et *Enterococcus* spp.

Test de screening		CMI Vancomycine $\geq 8 \mu\text{g/mL}$	
Méthode	Dilution en milieu gélosé	Dilution en milieu gélosé	
Microorganisme	<i>S. aureus</i>	Enterococcus spp.	
Milieu	BHI agar	BHI agar	
Concentration de l'antibiotique	6 $\mu\text{g/mL}$ 0,5 MF	6 $\mu\text{g/mL}$ 0,5 MF	
Inoculum	De préférence, utiliser une micropipette, déposer un spot de 10 μL sur la surface de la gélose. Alternativement, utiliser un écouvillon trempé dans la suspension et essoré de l'excès de liquide, ensemencer une surface de 10 à 15 mm de diamètre sous forme de spot ou ensemencer un quadrant entier.	De préférence, utiliser une micropipette, déposer un spot de 1-10 μL sur la surface de la gélose. Alternativement, utiliser un écouvillon trempé dans la suspension et essoré de l'excès de liquide, ensemencer une surface de 10 à 15 mm de diamètre sous forme de spot ou ensemencer un quadrant entier.	
Conditions d'incubation	35 °C \pm 2°C ; air ambiant	35 °C \pm 2°C ; air ambiant	
Durée de l'incubation	24 heures	24 heures	
Résultats	Examiner minutieusement sous lumière transmise à la recherche de > 1 colonie ou d'une culture sous forme d'un voile fin. > 1 colonie : présomption de sensibilité diminuée à la vancomycine. Faire CMI de la vancomycine, en utilisant une méthode de CMI validée, sur les colonies de <i>S. aureus</i> qui ont cultivé sur le milieu BHI agar additionné de 6 $\mu\text{g/mL}$ de vancomycine.	> 1 colonie : présomption de résistance à la vancomycine Faire CMI de la vancomycine sur les colonies d'Enterococcus spp. qui ont cultivé sur le milieu BHI agar additionné de 6 $\mu\text{g/mL}$ de vancomycine. Rechercher la mobilité et la production de pigment afin de distinguer les espèces qui ont acquis des résistances (ex : vanA et vanB) de celles qui ont un niveau de résistance intrinsèque intermédiaire à la vancomycine (ex : vanC) comme <i>E. gallinarum</i> et <i>E. casseliflavus</i> . A l'opposé des autres enterococques, <i>E. gallinarum</i> et <i>E. casseliflavus</i> (CMI entre 8-16 $\mu\text{g/mL}$) diffèrent des autres enterococques résistants à la vancomycine sur le plan contrôle de l'infection (pas de risque d'épidémie).	
Tests additionnels et rendu des résultats	Ce screening ne détecte pas toutes les souches de <i>S. aureus</i> de sensibilité intermédiaire à la vancomycine. Certaines souches pour lesquelles la CMI à la vancomycine est à 4 $\mu\text{g/mL}$ ne cultiveront pas sur ce milieu.		
Contrôle de qualité (en routine)	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212 (sensible)	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212 (sensible)	
Contrôle de qualité (nouveaux lots de milieux ou d'antibiotiques)	<i>E. faecalis</i> ATCC 51299 (résistant)	<i>E. faecalis</i> ATCC 51299 (résistant)	

Annexe IV : Surveillance Atlas of Infectious Diseases (87)



Annexe V : La stratégie thérapeutique proposée face à une infection à EPC (104)

Sujet	Recommandations	
<p>Traitement des infections invasives à EPC</p>	<p>En cas de présentation non grave d'une infection urinaire, y compris d'une bactériémie secondaire à une infection urinaire, envisager l'utilisation en monothérapie d'un traitement sensible dont l'efficacité a été démontrée pour les infections urinaires et les bactériémies.</p> <p>(Ex. inhibiteur de la b-lactamine/b-lactamase).</p> <p>En cas d'infection grave, y compris toutes les infections non urinaires, envisager l'utilisation d'au moins deux antibiotiques auxquels l'organisme est sensible.</p> <p>Pour les infections urinaires sans atteinte systémique, envisager un traitement avec un seul agent dont on sait qu'il se concentre dans l'urine et auquel l'isolat est sensible. se concentrer dans l'urine et auquel l'isolat est sensible.</p>	<p>Avis d'expert</p>
<p>Dosage des antimicrobiens</p>	<p>Pour les b-lactamines IV nécessitant plusieurs doses quotidiennes, envisager une perfusion prolongée ou continue afin d'optimiser le T.MIC si :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le patient a besoin d'une perfusion prolongée ou continue. Perfusion prolongée ou continue afin d'optimiser le T.MIC si : <p>(i) la CMI est élevée (résistance intermédiaire ou faible) ;</p> <p>(ii) pour les patients en soins intensifs dont la fonction rénale est augmentée</p> <p>(iii) infections des tissus profonds, par exemple infection des voies respiratoires.</p>	
<p>Conseils spécifiques aux antimicrobiens dans l'infection à</p>	<p>Lorsque les sensibilités phénotypiques sont disponibles, les aminoglycosides peuvent être</p>	

EPC aminoglycosides	<p>utilisés dans le cadre d'une thérapie combinée pour traiter les infections de l'EPC</p> <p>Les antibiotiques aminoglycosides doivent être envisagés pour le traitement des infections urinaires lorsque les susceptibilités le permettent.</p>	
Thérapie par b-lactame/inhibiteurs des b-lactamase	<p>Les nouvelles associations de b-lactamines et d'inhibiteurs de b-lactamase peuvent être envisagées en monothérapie ou en association pour le traitement des infections invasives à EPC lorsque les sensibilités sont connues.</p> <p>Le Méropénème/vaborbactam est recommandé pour le traitement des infections invasives causées par des entérobactéries résistantes de type (KPC) . La ceftazidime/avibactam est recommandée pour le traitement des infections invasives causées par des entérobactéries résistantes de type KPC et l'OXA-48.</p> <p>Doivent être traités avec prudence avec la ceftazidime/avibactam, comme l'a souligné le comité d'experts de la BSAC. BSAC.</p> <p>L'aztréonam en association avec l'avibactam (sous forme de ceftazidime/avibactam ou d'aztréonam/avibactam) peut être envisagé.</p> <p>peut être considéré comme une option de traitement de secours pour les entérobactéries productrices de MBL lorsque d'autres thérapies autorisées ont été utilisées</p>	
Carbapénèmes	<p>Les carbapénèmes peuvent être utilisés en association avec d'autres agents, y compris un deuxième carbapénème.</p> <p>Les résultats sont susceptibles d'être améliorés si l'organisme semble sensible lors des tests in vitro (CMI du méropénem 8 mg/L) ou s'il est proche du</p>	

	<p>point de rupture. Il convient d'envisager un traitement par méropénem à forte dose et/ou une thérapie à administration prolongée doit être envisagée pour les organismes ayant une CMI de 4 à 8 mg/l</p>	
cefiderocol	<p>Les données disponibles sont insuffisantes pour recommander l'utilisation systématique d'une double thérapie aux carbapénèmes afin de surmonter les mécanismes de résistance d'EPC.</p> <p>Une thérapie à base de céfidérocoque peut être envisagée dans le cadre d'une thérapie combinée pour les infections invasives à EPC, y compris les pathogènes exprimant la classe B d'Ambler (mécanismes de résistance NDM, IMP et VIM).</p> <p>VIM).</p>	
Céftazidime	<p>La Céftazidime et d'autres céphalosporines de troisième/quatrième génération peuvent être envisagées pour le traitement des organismes CPE producteurs d'OXA-48 en cas de co-production de BLSE ou d'enzymes AmpC.</p> <p>Traitement des organismes CPE producteurs d'OXA-48 en l'absence de BLSE coproduites ou d'enzymes AmpC sont absentes et que l'on dispose de sensibilités phénotypiques. La Céftazidime est la céphalosporine de troisième génération, car des valeurs de CMI plus faibles sont généralement observées pour les entérobactéries.</p>	
Ciprofloxacine	<p>La ciprofloxacine peut être envisagée dans le cadre d'une thérapie combinée lorsque les isolats ont démontré une sensibilité in vitro à la ciprofloxacine.</p>	
Colistine	<p>La colistine n'est pas recommandée en monothérapie pour les infections systémiques. La surveillance</p>	

	thérapeutique de la colistine est recommandée pour tous les patients traités par voie parentérale afin de minimiser le risque de toxicité.	
Cotrimoxazole	Lorsque les sensibilités sont connues, le cotrimoxazole peut avoir un rôle limité dans le traitement des infections moins sévères de l'EPC, en particulier les infections urinaires. des infections moins graves de l'EPC, en particulier des infections urinaires.	
Fosfomycine	Il est recommandé d'utiliser la Fosfomycine IV en association avec d'autres agents actifs lorsqu'elle est utilisée dans le cadre d'un traitement systémique, en raison de sa vulnérabilité à la résistance acquise.	
La Plazomicine	La Plazomicine IV peut être envisagée dans le cadre d'une thérapie combinée lorsque les isolats ont démontré une sensibilité in vitro. Un suivi thérapeutique des médicaments est conseillé chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal concomitant ou nécessitant un traitement prolongé (.72 h) afin d'exclure une accumulation et une toxicité.	
La rifampicine	L'utilisation de la rifampicine pour les spp. Non-Acinetobacter n'est pas recommandée en raison du manque de données d'études in vivo à l'appui de son utilisation.	
La tigécycline	- La tigécycline peut être envisagée dans le cadre d'une thérapie combinée lorsque les isolats ont démontré une sensibilité in vitro. - La tigécycline n'est pas recommandée pour les infections urinaires en raison concentrations urinaires insuffisantes de Tigécycline pour obtenir une activité thérapeutique.	

	<ul style="list-style-type: none"> - Un traitement à forte dose de tigécycline (100 mg IV toutes les 12 heures) doit être envisagé lors du traitement d'agents pathogènes ayant une CMI élevée (0,5-2 mg/L) et/ou lors du traitement d'infections respiratoires. 	
La témocilline	<ul style="list-style-type: none"> - La témocilline peut être envisagée en association avec d'autres agents actifs pour les organismes producteurs de KPC lorsque les sensibilités sont connues. - La témocilline à forte dose (6 g/jour) est recommandée pour le traitement des infections invasives à KPC d'origine non urinaire. - L'utilisation de la témocilline en monothérapie (4 g/jour) pour le traitement des infections urinaires non compliquées à KPC devrait être envisagée lorsque les sensibilités sont connues. 	-

Annexe VI : Fiche de renseignements

CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE -TLEMCCEN																																									
LABORATOIRE DE MICROBIOLOGIE																																									
Fiche de renseignement pour patients atteints d'une infection à BHRE																																									
<i>Service demandeur :</i>	<i>sélectionner</i>																																								
Renseignements généraux :																																									
<p>Nom :</p> <p>Prénom :</p> <p>Age :</p> <p>Sexe :</p> <p>Poids :</p> <p>Hospitalisation : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/></p> <p>Durée de l'hospitalisation :</p>																																									
Prélevement :																																									
<p>-Date de prélèvement :</p> <p>- Type de prélèvement :</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%;">hemoculture</td> <td style="width: 10%; text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="width: 20%;">Pus</td> <td style="width: 10%; text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="width: 5%;"></td> </tr> <tr> <td>urines</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td>Sécretion trachéale</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td></td> </tr> <tr> <td>LCS</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td>LBA</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td></td> </tr> <tr> <td>liquides d'épanchement</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td>Trachéoflex</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Coproculture</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td>Crachat</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>Materiel</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td></td> </tr> </table> <p>-Antibiogramme :</p> <p>resistant a :</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 20%;">ATB 1</td> <td style="width: 20%;">ATB 2</td> <td style="width: 20%;">ATB 3</td> <td style="width: 20%;">ATB 4</td> <td style="width: 20%;">ATB 5</td> </tr> </table> <p>sensibilité à :</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 20%;">ATB 1</td> <td style="width: 20%;">ATB 2</td> <td style="width: 20%;">ATB 3</td> <td style="width: 20%;">ATB 4</td> <td style="width: 20%;">ATB 5</td> </tr> </table> <p>- Particularité a mentionne</p>		hemoculture	<input type="checkbox"/>	Pus	<input type="checkbox"/>		urines	<input type="checkbox"/>	Sécretion trachéale	<input type="checkbox"/>		LCS	<input type="checkbox"/>	LBA	<input type="checkbox"/>		liquides d'épanchement	<input type="checkbox"/>	Trachéoflex	<input type="checkbox"/>		Coproculture	<input type="checkbox"/>	Crachat	<input type="checkbox"/>				Materiel	<input type="checkbox"/>		ATB 1	ATB 2	ATB 3	ATB 4	ATB 5	ATB 1	ATB 2	ATB 3	ATB 4	ATB 5
hemoculture	<input type="checkbox"/>	Pus	<input type="checkbox"/>																																						
urines	<input type="checkbox"/>	Sécretion trachéale	<input type="checkbox"/>																																						
LCS	<input type="checkbox"/>	LBA	<input type="checkbox"/>																																						
liquides d'épanchement	<input type="checkbox"/>	Trachéoflex	<input type="checkbox"/>																																						
Coproculture	<input type="checkbox"/>	Crachat	<input type="checkbox"/>																																						
		Materiel	<input type="checkbox"/>																																						
ATB 1	ATB 2	ATB 3	ATB 4	ATB 5																																					
ATB 1	ATB 2	ATB 3	ATB 4	ATB 5																																					
Antécédents :																																									
<p>ANTCD chirurgicaux : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/></p> <p>Nature de l'acte chirurgical</p> <p>Maladie(s) chronique(s) :</p> <p>Nature de la maladie : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/></p> <p>Maladie(s) infectieuse(s) :</p> <p>Nature de la maladie :</p> <p>Maladie(s) auto-immune(s) : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/></p> <p>Nature de la maladie :</p> <p>Autres maladies :</p>																																									

Renseignements sur l'infection :	Renseignements cliniques :
- type d'infection	Fievre <input type="checkbox"/>
- Porte d'entrée :	Sepsis <input type="checkbox"/>
- Type de germe :	Choc septique <input type="checkbox"/>
- Nature de la resistance :	Infection urinaire <input type="checkbox"/>
- Antibiotherapie anterieure : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	Pneumopathie <input type="checkbox"/>
si oui :	ISO <input type="checkbox"/>
- Autres traitements :	signes meningés <input type="checkbox"/>
	Autres :
Conduite a tenie par le service	Renseignements Biologiques :
- Antibiotherapie adaptati	CRP
- Date de debut :	GB
- Duree du traitement :	VS
- Recherche de portage :	Aspect du LCS
- Evolution :	Autres
Guérison <input type="checkbox"/> complication <input type="checkbox"/> Decès <input type="checkbox"/>	
- Particularité(s) de l'infection a mentionner :	

Résumé

Introduction :

Les bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe) représentent un défi majeur pour la santé publique mondiale en raison de leur capacité à résister à la plupart des antibiotiques disponibles. L'objectif de notre étude est de déterminer la prévalence des BHRe à Tlemcen et d'évaluer les facteurs épidémiologiques associés.

Matériel et Méthodes :

Nous avons mené une enquête épidémiologique descriptive au sein du service de microbiologie du CHU de Tlemcen, en collaboration avec divers services hospitaliers. L'étude a porté sur une population de 87 patients avec un prélèvement positif à BHRe entre 2020 et 2024. Les données ont été collectées à partir des dossiers médicaux, des antibiogrammes et du registre des bactéries multirésistantes (BMR). Une fiche de renseignements spécifique a été élaborée à cet effet.

Résultats :

Les résultats de l'étude montrent une augmentation significative de la prévalence des BHRe au CHU de Tlemcen, passant de 1,59% en 2020 à 9,1% en 2024. Une prédominance des entérobactéries productrices de carbapénémases est également constatée. Parmi les bactéries identifiées, *Klebsiella pneumoniae* était la plus fréquente (38,8%). Les services de réanimation et d'hématologie étaient les plus touchés, avec des taux respectifs de 34,5% et 17,25%. Plus de 70% des prélèvements étaient de type hémoculture, urines, pus ou sécrétions trachéales. Quant aux antibiogrammes, ils ont révélé un large spectre de résistance couvrant la majorité des antibiotiques testés.

Conclusion :

La prévalence des BHRe est en augmentation continue. Des mesures de lutte et de prévention doivent être prises.

Mots Clés :

Bactéries hautement résistantes émergentes, BHRe, résistance aux antibiotiques, épidémiologie, EPC, ERV surveillance épidémiologique, alternatives thérapeutiques.

Résumé :

Introduction : Les bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe) représentent un défi majeur pour la santé publique mondiale en raison de leur capacité à résister à la plupart des antibiotiques disponibles. L'objectif de notre étude est de déterminer la prévalence des BHRe à Tlemcen et d'évaluer les facteurs épidémiologiques associés.

Matériel et Méthodes : Nous avons mené une enquête épidémiologique descriptive au sein du service de microbiologie du CHU de Tlemcen, en collaboration avec divers services hospitaliers. L'étude a porté sur une population de 87 patients avec un prélèvement positif à BHRe entre 2020 et 2024. Les données ont été collectées à partir des dossiers médicaux, des antibiogrammes et du registre des bactéries multirésistantes (BMR). Une fiche de renseignements spécifique a été élaborée à cet effet.

Résultats : Les résultats de l'étude montrent une augmentation significative de la prévalence des BHRe au CHU de Tlemcen, passant de 1,59% en 2020 à 9,1% en 2024. Une prédominance des entérobactéries productrices de carbapénémase est également constatée. Parmi les bactéries identifiées, *Klebsiella pneumoniae* était la plus fréquente (38,8%). Les services de réanimation et d'hématologie étaient les plus touchés, avec des taux respectifs de 34,5% et 17,25%. Plus de 70% des prélèvements étaient de type hémoculture, urines, pus ou sécrétions trachéales. Quant aux antibiogrammes, ils ont révélé un large spectre de résistance couvrant la majorité des antibiotiques testés.

Conclusion : La prévalence des BHRe est en augmentation continue. Des mesures de lutte et de prévention doivent être prises.

Mots Clés : Bactéries hautement résistantes émergentes, BHRe, résistance aux antibiotiques, EPC, ERV, surveillance épidémiologique, alternatives thérapeutiques.

Abstract:

Introduction: Highly resistant emerging bacteria, or commonly known as Extensively Drug-Resistant Bacteria (XDR) represent a major challenge to global public health, due to their ability to resist most available antibiotics. The aim of our study is to determine the prevalence of XDR in Tlemcen and to evaluate associated epidemiological factors.

Material and Methods: We conducted a descriptive epidemiological survey in the microbiology department of Tlemcen University Hospital, in collaboration with various hospital units. The study covered a population of 87 patients with a positive XDR specimen between 2020 and 2024. Data were collected from medical records, antibiotic susceptibility tests and the multi-drug resistant bacteria (MDR) register. A specific information sheet was developed for this purpose.

Results: The results of the study show a significant increase in the prevalence of XDR at Tlemcen University Hospital, rising from 1.59% in 2020 to 9.1% in 2024. A predominance of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae was also observed. Among the bacteria identified, *Klebsiella pneumoniae* was the most frequent (38.8%). Intensive care and hematology units were the most affected, with rates of 34.5% and 17.25% respectively. Over 70% of samples were blood cultures, urine, pus or tracheal secretions. Antibiotic susceptibility tests revealed a broad spectrum of resistance, covering most of the antibiotics tested.

Conclusion: The prevalence of BHRe is continuing to rise. Control and prevention measures must be taken.

Keywords: Highly resistant emerging bacteria, BHRe, XDR, antibiotic resistance, CPE, VRE, epidemiological surveillance, therapeutic alternatives.

ملخص:

مقدمة : تمثل البكتيريا الناشئة شديدة المقاومة « BHRe » تحدياً كبيراً للصحة العامة العالمية بسبب قدرتها على مقاومة معظم المضادات الحيوية المتاحة. الهدف من دراستنا هو تحديد مدى انتشار بكتيريا « BHRe » في تلمسان وتقييم العوامل الوبائية المرتبطة بها.

المواد والطرق : أجرينا مسحاً وبائياً وصفيًا في قسم الأحياء المجهرية في المستشفى الجامعي بتلمسان، بالتعاون مع مختلف أقسام المستشفى. غطت الدراسة مجموعة من 87 مريضاً مصاباً بعدوى « BHRe » بين عامي 2020 و2024. تم جمع البيانات من السجلات الطبية واختبارات الحساسية للمضادات الحيوية وسجل البكتيريا المقاومة للأدوية المتعددة. تم إنشاء استمارة معلومات محددة لهذا الغرض.

النتائج : تُظهر نتائج الدراسة زيادة كبيرة في معدل انتشار « BHRe » في مستشفى تلمسان الجامعي، حيث ارتفع من 1.59% في عام 2020 إلى 9.1% في عام 2024. كما لوحظ أن الأغلبية كانت عبارة عن البكتيريا المعوية المنتجة للكاربابينيماز. من بين البكتيريا التي تم تحديدها، كانت بكتيريا الكلبسيلا الرئوية « *Klebsiella pneumoniae* » هي الأكثر شيوعاً (38.8%). كانت أقسام العناية المركزة وأمراض الدم هي الأكثر تضرراً، حيث بلغت المعدلات 34.5% و17.25% على التوالي. كان أكثر من 70% من العينات من نوع الدم أو البول أو الصديد أو إفرازات القصبة الهوائية. كشفت اختبارات الحساسية للمضادات الحيوية عن وجود طيف واسع من المقاومة التي تغطي معظم المضادات الحيوية التي تم اختبارها.

الخلاصة : يتزايد انتشار بكتيريا « BHRe » بشكل مطرد. لهذا، يجب اتخاذ تدابير المكافحة والوقاية.

الكلمات المفتاحية: البكتيريا الناشئة شديدة المقاومة، مقاومة المضادات الحيوية، سي.بي.اي، في.إر.اي، المراقبة الوبائية، البدائل العلاجية