

*République Algérienne Démocratique et Populaire*

*Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique*

**Université A. MIRA – Bejaia**

**Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie**

**Département de Microbiologie**

**Filière : Sciences biologiques**

**Option : Microbiologie fondamentale**



**Réf:.....**

Mémoire de Fin de Cycle

En vue de l'obtention du diplôme

**MASTER**

*Thème*

**Résistance des bactéries du groupe  
ESKAPEE en Algérie**

Présenté par

***Dali Selma & Kessai Lilia***

Soutenu le : **20 septembre 2020**

Devant le jury composé de :

M. BENSALD K.

M.A.A

Président

Mme. ZENATI K.

M.C.B

Encadreur

M.TOUATI A.

Professeur

Examineur

**Année universitaire : 2019/2020**

## ***REMERCIEMENTS***

En tout premier lieu nous remercions le bon Dieu, tout puissant, de nous avoir donné la santé, la force, la volonté ainsi l'endurance pour dépasser toutes les difficultés

Notre plus grande gratitude va à notre encadreur, le *Pr. A. TOUATI* pour ses précieux conseils, sa disponibilité, et surtout la confiance qu'il nous a accordé, et nos vifs remerciements pour son sérieux et la gentillesse dont il a fait preuve à notre égard.

Nos remerciements vont aussi aux membres du jury *M.BENSAID* et *Mme ZENATI* pour avoir accepté d'examiner et d'évaluer ce mémoire.

## **DEDICACES**

*Je dédie ce travail d'abord à mon cher père le héros de ma vie pour son soutien son encouragement et ses sacrifices*

*A ma mère celle qui m'a donné la vie*

*A mon exemple ma grande sœur Kenza et son mari Bilel*

*A mon grand frère Mahrez et sa femme Nihal et au petit Kenane*

*A mon petit frère adoré Walid à qui je souhaite la réussite dans sa vie*

*A mes meilleurs copines Nesrine et Hanna*

*A ma cousine et ma copine d'enfance Nissete*

*A ma collègue et amie Lilia et sa famille*

*Selma*

## ***DEDICACES***

*Avant tous je remercie le bon Dieu tout puissant qui m'a muni de santé, de volonté et surtout de patience afin de réaliser ce modeste travail.*

*Je dédie ce travail à mes très chers parents :*

*A mon très cher papa pour son amour et ses encouragements tout au long de mon parcours de vie.*

*A ma douce et tendre mère, qui m'a donné la vie et a tant sacrifié pour notre réussite.*

*A mes deux sœurs d'amour Yasmine & Katia pour leur présence à mes côtés*

*A ma collègue et amie Selma.*

*A mes très chers amies Sara et Djaouida, pour leurs soutient que dieu vous protège.*

*A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

*Lilia*

## *Sommaire*

### Liste des tableaux et figures

### Liste des abréviations

<b>Introduction</b> .....	1
<b>Méthodologie</b> .....	6
<b>Résultats</b> .....	7
1.1. Résultats de la recherche.....	7
1.2. Répartition des souches ESKAPEE par wilayas.....	8
1.3. Répartition des souches ESKAPEE par espèces.....	8
1.4. Répartition des souches ESKAPEE par type de prélèvements.....	9
1.5. Répartition des souches par phénotype MDR.....	10
1.5.1. <i>Enterococcus faecium</i> .....	10
1.5.2. <i>Staphylococcus aureus</i> .....	10
1.5.3. <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	11
1.5.4. <i>Acinetobacter baumannii</i> .....	12
1.5.5. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	13
1.5.6. <i>Enterobacter cloacae</i> .....	14
1.5.7. <i>Escherichia coli</i> .....	15
<b>Discussion</b> .....	16
<b>Conclusion</b> .....	20
<b>Références bibliographiques</b> .....	21
<b>Annexes</b>	

## **Liste des tableaux**

**Tableau I** : Répartition des ESKAPEE selon les wilayas

**Tableau II** : Typage MLST des espèces MDR

\* : Tableaux figurant en annexes

## **Liste des figures**

**Figure 1**: Démarche pour la sélection des articles.....7

**Figure 2**: Répartitions des souches ESKAPEE par wilayas.....8

**Figure 3** : Répartition des souches ESKAPEE par espèces.....9

**Figure 4** : Répartition des souches ESKAPEE par type de prélèvements..... 9

**Figure 5** : Taux de résistance des souches de *Staphylococcus aureus* aux antibiotiques.....11

**Figure 6** : Taux de résistance des souches d'*Acinetobacter baumannii* aux antibiotiques..13

**Figure 7** : Taux de résistance des souches de *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques.14

## Liste des abréviations

**AARN** : Réseau Algérien de Surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques

**AK** : Amikacine

**AMC**: Amoxicilline-acide clavulanique

**AMX**: Amoxicilline

**ATM** : Aztréonam

**Bla**:  $\beta$  -lactamases

**BLSE**:  $\beta$ -lactamases à spectre étendu

**BMR**: Bactérie multi-résistante

**CAZ** : Ceftazidime

**CDC**: Centers for disease control and prevention

**CHL** : Chloramphénicol

**CIP** : Ciprofloxacine

**CL** : Colistine

**CM**: Clindamycine

**CRO**: Ceftriaxone

**ABRC** : *A.baumannii* résistant aux carbapénèmes

**PARC** : *P.aeruginosa* résistant aux carbapénèmes

**CTX-M** : Cefotaximase-Munich

**EARSNET**: European Antimicrobial Resistance Surveillance Network

**EBLSE** : Entérobactéries productrices de  $\beta$  -lactamases à spectre étendu

**EfmRV** : *Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine

**EPC**: Entérobactéries productrices de carbapénémases

**ERY** : Erythromycine

**FA** : Acide fusidique

**FEP** : Céfépime

**FOS** : Fosfomycine

**FOX** : Céfoxitine

**GN** : Gentamicine

**IMP** : Imipénem

**InVS**: Institut De veille Sanitaire

**KAN** : Kanamycine  
**KPC** : *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase  
**LEV** : Levofloxacin  
**LIN**: Lincomycine  
**MDR**: Multidrug resistance  
**MLST**: Multilocus sequence typing  
**NDM**: New Delhi le  $\beta$ -lactamase  
**NET**: Nétilmicine  
**NIAID**: National institute of allergy and infectious diseases  
**NIT** : Nitrofurantoin  
**OFX** : Ofloxacin  
**OMS**: Organisation mondiale de la santé  
**OXA** : Oxacilline  
**PEF** : Péfloxacin  
**PEN** : Pénicilline  
**PIP** : Pipéracilline  
**PRIST** : Pristinamycine  
**PVL** : Leucocidine de Pantone Valentine  
**RIF** : Rifampicine  
**SARM** : *Staphylococcus aureus* résistant à la métilcilline  
**SCCmec**: Staphylococcal cassette chromosome *mec*  
**ST** : Séquence type  
**SXT** : Triméthoprime-sulfaméthoxazole  
**TCC** : Ticarcilline-acide clavulanique  
**TEI** : Teicoplanine  
**TET**: Tétracycline  
**TGC**: Tigécycline  
**TIC**: Ticarcilline  
**TOB**: Tobramycine  
**TSST-1**: Toxic shock syndrome toxin  
**TZP**: Tazobactam-pipéracilline  
**VAN** : Vancomycine



La résistance aux antibiotiques atteint désormais des niveaux dangereusement élevés dans toutes les régions du monde, c'est l'une des principales menaces à la santé publique mondiale, elle est généralement causée par une utilisation ou une prescription excessive ou inappropriée des antimicrobiens (Organisation mondiale de la santé, 2020). De nouveaux mécanismes de résistance apparaissent et se propagent dans le monde entier, compromettant la capacité à traiter les infections courantes. De ce fait la mortalité et la morbidité consécutives à ces infections par des germes multirésistants sont en augmentation. Pour un nombre croissant d'infections, comme la pneumonie, la tuberculose, la septicémie et la gonorrhée, le traitement devient plus difficile, voire impossible parfois, du fait de la perte d'efficacité des antibiotiques ce qui cause une augmentation des coûts de traitement accrus, des incertitudes diagnostiques et un manque de confiance dans la médecine (Santajit and Indrawattana, 2016).

Des estimations récentes basées sur les données du réseau de la surveillance européenne de la résistance aux antibiotiques (EARS-Net) montrent que chaque année, plus de 670000 infections dans l'Union européenne sont dues à des bactéries résistantes aux antibiotiques, et qu'environ 33 000 personnes meurent directement à cause de ces types d'infections. Le coût pour les systèmes de santé des pays de l'union européenne est environ de 1,1 milliard d'euros (Surveillance report, 2018). Un rapport de 2019 aux Etats Unies a conclu que d'ici 2050, les infections résistantes aux antibiotiques pourraient provoquer 10 millions de décès par an (Marturano and Lowery, 2019). Le Centre de contrôle et de préventions des maladies (CDC) estime qu'à l'échelle mondiale le nombre de résistance aux antimicrobiens par an devrait augmenter de dix fois (Ma et al., 2019). Le financement de la recherche sur les antibiotiques par l'Institut national des allergies et des maladies infectieuses a connu une croissance constante au cours des dernières années et dépasse actuellement 700 millions de dollars par an (Peters et al., 2008).

Des rapports récents utilisant des données d'études de surveillance en milieu hospitalier ainsi que la société américaine des maladies infectieuses ont désigné un groupe d'agents nosocomiaux comme «agents pathogènes ESKAPE» qui sont responsables d'un pourcentage important d'infections nosocomiales dans l'hôpital et représentent la grande majorité des isolats dont la résistance aux antibiotiques présente de sérieux dilemmes thérapeutiques pour les médecins (Santajit and Indrawattana, 2016). Les agents pathogènes ESKAPE ont été définis pour la première fois en 2008 et comportent les espèces d'*Enterococcus faecium*,

*Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp* (Rice, 2008) .

Ils sont parmi les bactéries opportunistes les plus impliquées dans les maladies infectieuses. Ces espèces ESKAPE se distinguent des agents pathogènes classiques en développant un niveau élevé de résistance aux antibiotiques qui implique de multiples mécanismes (Ma et al., 2019). L'espèce *Escherichia coli* a été ajoutée en dernier à ce groupe qui est ensuite dénommé ESKAPEE (De Angelis et al., 2018). Ces espèces sont la principale cause d'infections associées aux soins de santé partout dans le monde en particulier chez les personnes gravement malades et immunodéprimées. Il est important de se concentrer sur ces bactéries, car certaines études ont montré que les patients atteints d'agents pathogènes ESKAPEE sont plus susceptibles de recevoir une antibiothérapie inappropriée, ce qui entraîne des taux de mortalité plus élevés et des possibilités de propagation à d'autres patients (Zhen et al., 2019). La compréhension des mécanismes de résistance de ces bactéries est cruciale pour le développement de nouveaux agents antimicrobiens ou d'autres outils alternatifs pour lutter contre ces défis de santé publique (Santajit and Indrawattana, 2016).

Ces pathogènes ESKAPEE ont été associées à plusieurs phénotypes de multirésistance (MDR), incluant *K. pneumoniae*, *E.coli* et *E.cloacae* produisant des  $\beta$ -lactamases à spectre étendu (BLSE) ou des carbapénémases, *A.baumannii* résistant aux carbapénèmes (ABRC) et *P. aeruginosa* résistant aux carbapénèmes (PARC), *E.faecium* résistant à la vancomycine (EfmRV) et *S.aureus* résistant à la méticilline (SARM) (Nakonieczna et al., 2019). L'organisation mondiale de la santé (OMS) a récemment répertorié ces agents pathogènes ESKAPEE dans la liste des 12 bactéries contre lesquelles de nouveaux antibiotiques sont nécessaires en toute urgence (Mulani et al., 2019).

Les souches d'*E.faecium* peuvent provoquer toute une série d'infections nosocomiales, notamment des infections des voies urinaires, des endocardites, des infections intra-abdominales, des infections liées aux cathéters, bactériémies et des infections de plaies chirurgicales. Par conséquent, les *E. faecium* résistants à la vancomycine représentent une menace croissante dans les infections nosocomiales à cause de l'utilisation accrue de la vancomycine et des antibiotiques à large spectre dans les hôpitaux (Bocanegra-Ibarias et al., 2016). D'après les données du système Américain de surveillance des infections nosocomiales, ces bactéries sont classées au quatrième rang des agents infectieux nosocomiaux, au troisième rang des infections bactériennes et au deuxième rang des agents pathogènes responsables des

infections des voies urinaires (Masoumi Zavaryani et al., 2020). L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a classé l'EfmRV parmi les agents prioritaires pour lesquels la recherche de nouvelles stratégies thérapeutiques efficaces est impérative (Surveillance report, 2018). L'un des traits de résistance les plus pertinents acquis par *E.faecium* est la résistance à la vancomycine par l'acquisition de gène *van* (Ahmed and Baptiste, 2017). De plus l'EfmRV présente fréquemment une résistance élevée aux aminoglycosides (Rios et al., 2020). Le Réseau algérien de surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques (AARN) a rapporté des taux de 21,42 % et 31,2 % d'EfmRV respectivement en 2016 et 2018 (AARN, 2018).

Les *Staphylocoques* dorés, ou *S.aureus*, sont des pathogènes opportunistes majeurs de l'homme et des mammifères, à l'origine d'une grande variété d'infections suppuratives et toxiques. La prévalence de ces infections, communautaires ou nosocomiales, constitue un problème majeur de santé publique en raison de la virulence de ces bactéries, de leur résistance aux antibiotiques et de leur pouvoir épidémique (Marisa, 2012). Les sites les plus fréquemment touchés sont la peau et les tissus mous, les infections dans ces sites comprennent les infections purulentes et toxinogènes, peut aussi être responsable d'infections respiratoires et de septicémies (Mairi et al., 2020). Parmi les facteurs de virulence responsables de la pathogénicité de *S.aureus* on retrouve la production de toxines TSST-1, la PVL, la coagulase, les protéines de liaison au fibrinogène, la DNase, les protéines d'adhésion et la capacité de former des biofilms sur les surfaces (Acheh et al., 2020). Cette bactérie est devenue de plus en plus résistante aux antibiotiques. En effet, la résistance à la pénicilline a rapidement atteint les 90% des souches. C'est au début des années 1960 que les premières souches de SARM sont apparues. Cette résistance à la méticilline est conférée par l'acquisition d'une cassette chromosomique *SCCmec* portant le gène *mecA* (Marisa, 2012). L'étude de l'évolution de ces bactéries multirésistantes en Algérie, surveillées depuis l'année 2000, montre par ailleurs, pour le SARM, une ascension du taux de 35 % à 47 % entre 2000 et 2005, puis une diminution progressive de ce taux à 36 % en 2016, suivie d'une légère augmentation à 39,68% en 2018 (AARN, 2018; wahiba amhis, 2016).

*K. pneumoniae* est l'un des agents pathogènes ESKAPEE les plus dangereux, il fait partie de la famille des *Enterobacteriaceae*. Ce germe est impliqué dans les infections extra-intestinales, y compris les infections des voies urinaires, les pneumonies, les infections des plaies chirurgicales et les infections potentiellement mortelles, telles que l'endocardite et la septicémie (Navon-Venezia et al., 2017). En Algérie, pour l'année 2018, *K.pneumoniae* a été

isolée dans 16,49% des prélèvements urinaires, 17,72% des prélèvements bronchiques et dans 14,85% des hémocultures (AARN, 2018). Depuis l'émergence des BLSE chez *K. pneumoniae*, ce germe est devenu le principal pathogène porteur de BLSE associé aux flambées nosocomiales. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la présence de *K. pneumoniae* produisant des BLSE a atteint des taux d'endémie de 50% dans de nombreuses régions du monde (Navon-Venezia et al., 2017). Les *Entérobactéries* productrices de BLSE surveillées en Algérie à partir de 2004 ont connu des fluctuations, 29 % en 2005, puis diminution jusqu'à 17 % en 2007 et une augmentation de taux à 30,39 % en 2016 (wahiba amhis, 2016). En 2018 l'AARN, a enregistré un taux de 55,31% de souches de *K.pneumoniae* productrices de BLSE dans différents secteurs de soins (AARN, 2018). La prévalence de *K.pneumoniae* résistantes aux carbapénèmes a augmenté rapidement au cours des 10 dernières années (Tekintaş et al., 2017). Cette résistance est due à la production de carbapénémases telles que KPC, OXA-48 et NDM. En ce qui concerne la résistance aux carbapénèmes en Algérie, un taux de 2,98% de *K.pneumoniae* productrices de carbapénémases a été enregistré (AARN, 2018).

Il existe un autre agent pathogène ESKAPEE dont la résistance est très préoccupante, c'est *A. baumannii* qui est responsable de divers infections nosocomiales, notamment la pneumonie, infections des voies urinaires, infections de plaies, la bactériémie, l'endocardite, les infections de la peau/des tissus mous et la méningite (Reza et al., 2019). De nombreux rapports ont montré que *A. baumannii* développe rapidement une résistance aux antimicrobiens, et des souches multi-résistantes ont été isolées. Le programme de surveillance d'antibiotiques SENTRY en 2017 avait fait l'état des fréquences les plus élevées de multirésistance aux antibiotiques (MDR) d' *A.baumannii* en Europe (66,4 %), suivie par l'Amérique latine (61,5 %) et l'Asie-Pacifique (60,8 %), et en Amérique du Nord (38,8 %), sur la base d'un total de 15 491 souches d' *A. baumannii* prélevées sur plus de 200 établissements de soins entre 1997 et 2016 (Avila-Nova et al., 2019). En Algérie les taux d' *A.baumannii* résistant à l'imipénem ont augmenté de façon exponentielle et dramatique de 2004 (3%) à 2016 (55,24 %) avec un pic en 2015 à 65 % (wahiba amhis, 2016). Le dernier rapport du réseau algérien a rapporté pour l'année 2018 un taux de 80,96% des isolats d' *A.baumannii* résistants à l'imipénem. La majorité de ces souches ont été isolées dans les services de réanimation avec un taux de 88,83% (AARN, 2018).

*P.aeruginosa* est incriminée dans de nombreuses infections aiguës et chroniques en milieu communautaire, mais surtout en milieu hospitalier causant ainsi 10 à 20% des infections nosocomiales (Frikh and A. Maleb, 2017), en particulier chez les patients atteints de maladies chroniques, personnes âgées ou immunodéprimées (brûlures, méningite, abcès, infections urinaires, infections associées aux cathéters et infections oculaires) (Merradi et al., 2019). Les bactériémies causées par le PARC sont moins fréquentes, mais beaucoup plus graves, dont la mortalité atteint 18,4 % (Nakonieczna et al. 2019). L'infection des poumons par *P.aeruginosa* est la cause majeure de morbidité et de mortalité chez les patients atteints de mucoviscidose (Hafiane and Ravaoarino, 2008). Les carbapénèmes sont des médicaments sélectifs utilisés pour le traitement des souches multirésistantes. Cependant, la fréquence de PARC est en augmentation et sont récemment devenues une préoccupation majeure dans le monde entier. Parmi les mécanismes de résistance acquis à l'imipénem, les métallo- $\beta$ -lactamases (MBL). Parmi ces MBL cliniquement importantes, les VIM sont les plus fréquentes. Ces dernières ont été signalées dans le monde entier, dans différentes zones géographiques incluant la région méditerranéenne, les pays européens et pays africains (Meradji et al., 2016). En Algérie la résistance du *P.aeruginosa* à l'imipénem est passée de 4 % en 2001 à 16,64 % en 2016 et 17,46% en 2018 (AARN, 2018; wahiba amhis, 2016).

Le complexe *E. cloacae* est un pathogène nosocomial courant capable de produire une grande variété d'infections, telles que la pneumonie, les infections des voies urinaires, la septicémie, les infections de la peau et des tissus mous, l'endocardite, l'ostéomyélite et les infections ophtalmiques (Amin et al., 2013; Annavajhala et al., 2019). En 2018 *E.cloacae* a été isolé dans 3,85% de prélèvements urinaires et dans 5,43% des hémocultures (AARN, 2018). De nombreuses souches d'*E.cloacae* produisent des BLSE et des carbapénémases, dont VIM, l'OXA-48, NDM-1 et KPC peuvent être exprimées à des niveaux élevés. Ces souches MDR sont résistantes à presque tous les antibiotiques disponibles, à l'exception de la tigécycline et la colistine (Santajit and Indrawattana, 2016). En Algérie un taux de 41,80% d'*E.cloacae* producteurs de BLSE a été enregistré en 2018 (AARN, 2018).

*E.coli* représente l'une des causes les plus fréquentes des bactériémies et elle est le principal agent pathogène impliqué dans les infections urinaires (Trecarichi et al., 2019; TÜZÜN et al., 2019). En Algérie un taux de 50,2% de souches d'*E.coli* ont été isolées des prélèvements urinaires, et un taux de 7,9% isolées des hémocultures (AARN, 2018). La dissémination de souches d'*E.coli* multirésistantes est considérée comme un problème de santé. Parmi les mécanismes de résistance, les enzymes CTX-M sont désormais largement répandues chez

*E.coli*. En plus des BLSE des souches productrices de carbapénémases sont de plus en plus isolées. La métallo- $\beta$ -lactamase (NDM) et l'OXA-48 sont les carbapénémases les plus courantes chez *E. coli* dans le monde (Agabou et al., 2014; Peirano et al., 2014). En Algérie un taux de 20,70% de souches d'*E. coli* productrices de BLSE a été enregistré en 2018 (AARN, 2018).

### *Problématique et méthodologie*

Les agents pathogènes ESKAPEE sont parmi les espèces les plus impliquées dans l'ère de la résistance aux antibiotiques qui engendrent des taux élevés de mortalité ainsi des coûts du traitement accrus. En Algérie la situation des ESKAPEE pathogènes en clinique n'a pas été encore abordée, d'où le travail actuel, dont l'objectif consiste à faire l'état de la résistance aux antibiotiques à partir d'articles publiés. Pour cela nous avons effectué une recherche biobibliographique exhaustive au niveau de la base de données PubMed utilisant les mots clés suivant ("*Enterococcus faecium*" ou "*Staphylococcus aureus*" ou "*Klebsiella pneumoniae*" ou "*Acinetobacter baumannii*" ou "*Pseudomonas aeruginosa*" ou "*Enterobacter cloacae*" ou "*Escherichia coli*" ou *Enterobacteriaceae*" ou "Enterobacterales") "ESKAPEE" et "Algérie".

Nous avons inclus tous les articles publiés entre 2010-2020 qui ont rapporté la résistance des souches ESKAPEE en Algérie. Nous avons exclus les revus, les notes, les courriels, les éditoriaux, les lettres, les articles présentés lors d'évènements scientifiques, les articles qui n'ont pas présenté de données originales, les articles qui ont utilisé des isolats provenant d'autre pays que l'Algérie ainsi les articles qui n'ont pas identifié l'espèce et ceux qui ont étudié des souches isolées à partir des échantillons non cliniques.

Les données extraites comprenaient la ville dans laquelle l'échantillon a été prélevé, la période de prélèvement, le type d'échantillons, les espèces bactériennes, le type de phénotype MDR, les gènes de résistance associés et le type de séquence identifiée par multilocus sequence typing (MLST).

### 1.1. Résultats de la recherche

La recherche préliminaire dans la base de données PubMed a donné 160 rapports. Après lecture, 126 documents ne répondaient pas aux critères d'inclusion et ont été exclus. Trente-quatre études ont finalement fait l'objet d'une extraction de données. La répartition de ces articles par espèces était la suivante : *S. aureus* (n=4 articles), *E. faecium* (n=1 article), *A.baumannii* (n=8 articles), *P. aeruginosa* (n=6 articles), et *Entérobactéries* (n=15 articles) (figure 1).

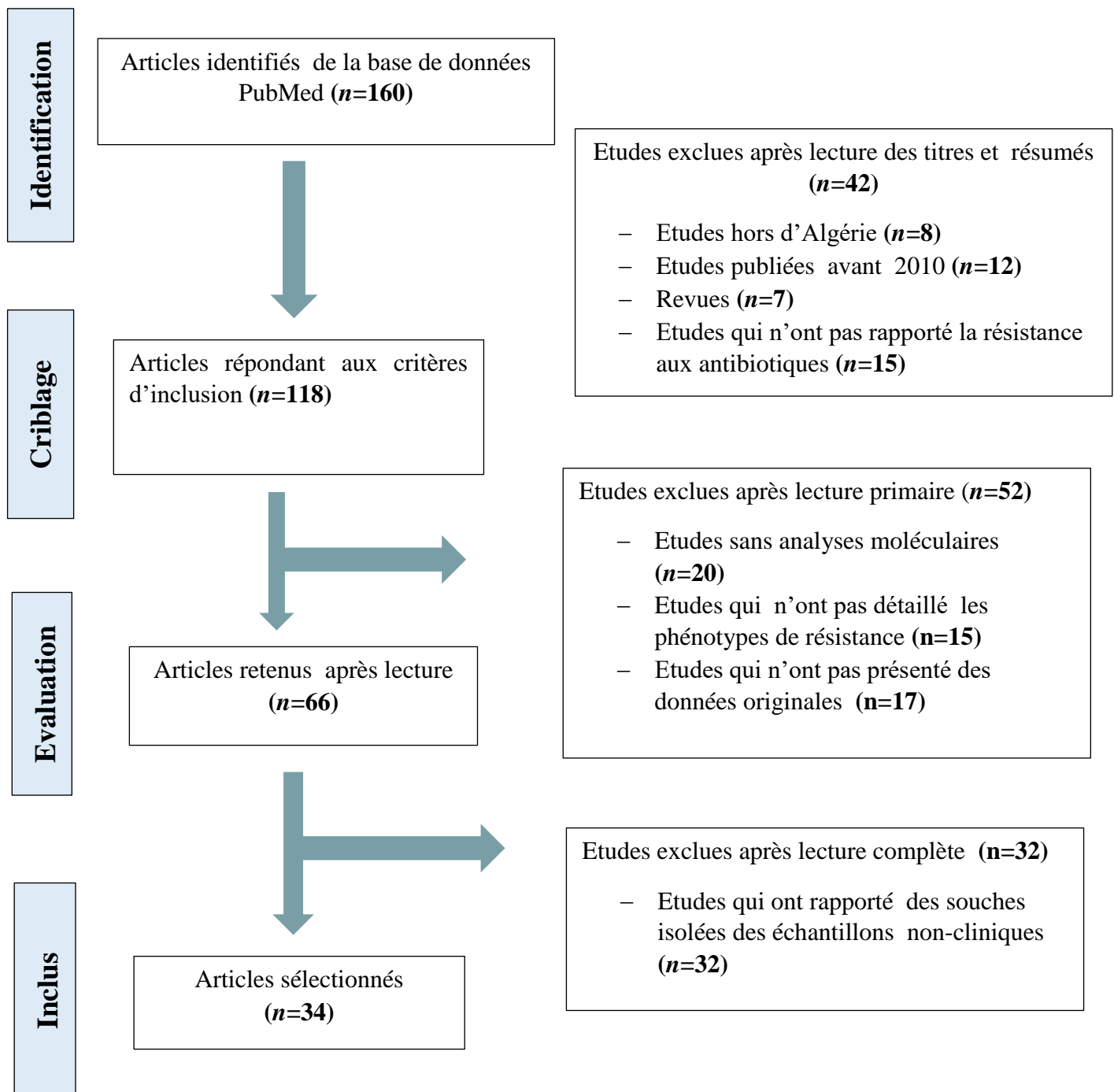
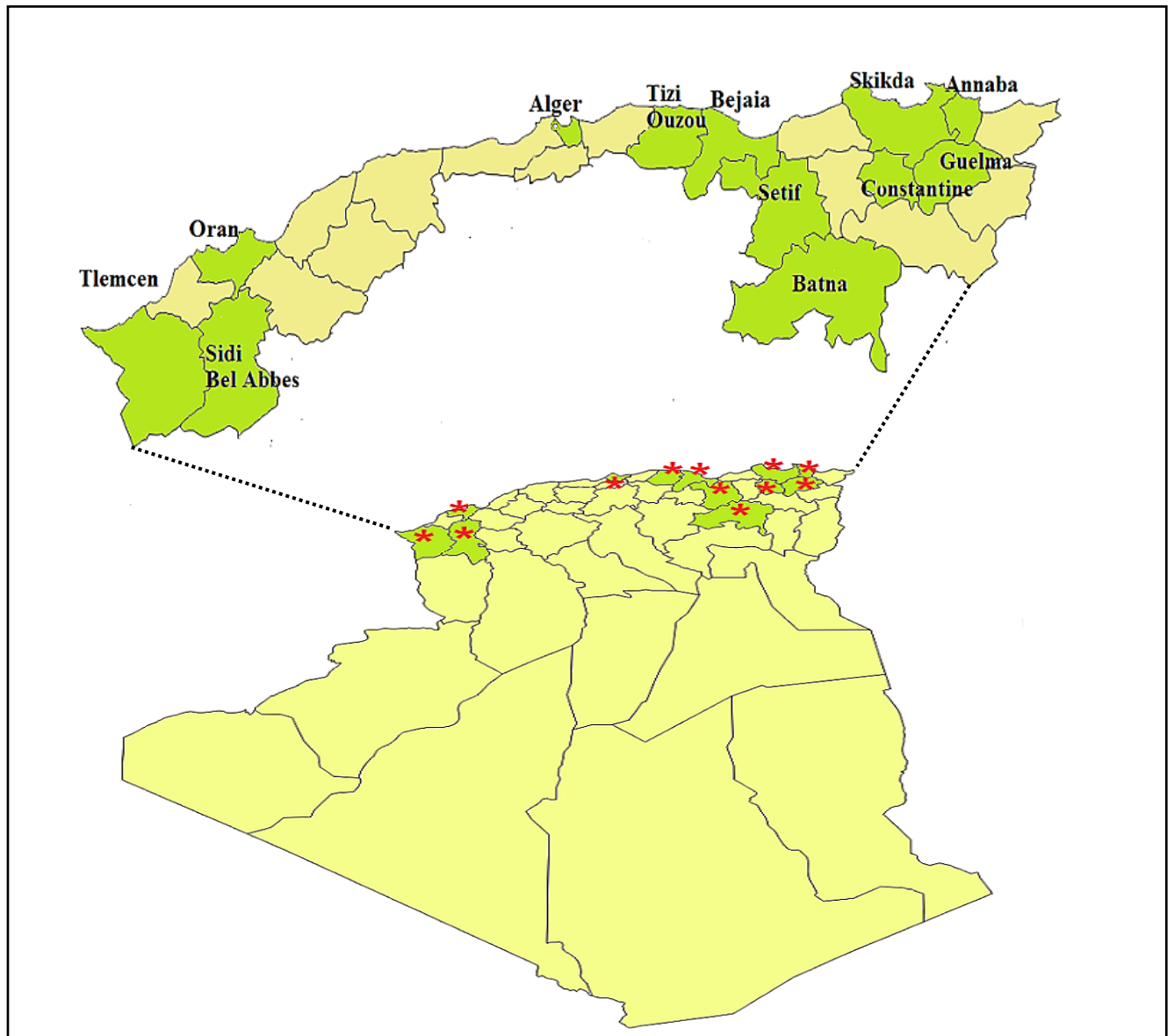


Figure 1: Démarche pour la sélection des articles.

### 1.2. Répartitions des souches ESKAPEE par wilayas

Sur les 1591 souches isolées des infections cliniques, le nombre le plus important a été isolé à Annaba, Alger, Batna, Oran et Tlemcen avec des taux de 26,78% ( $n=426$ ), 17,7% ( $n=282$ ), 14% ( $n=224$ ), 12,6% ( $n=200$ ) et 11% ( $n=177$ ) respectivement (**figure 2**) (**annexe I**).



**Figure 2:** Répartition des souches ESKAPEE par wilayas.

### 1.3. Répartition des souches ESKAPEE par espèces

Sur le total des souches ESKAPEE, nous avons noté que les espèces les plus abondantes sont *A.baumannii* et *K.pneumoniae* avec des taux de 24,6% ( $n=391/1591$ ) et 23,6% ( $n=376/1591$ ) respectivement (**figure 3**).



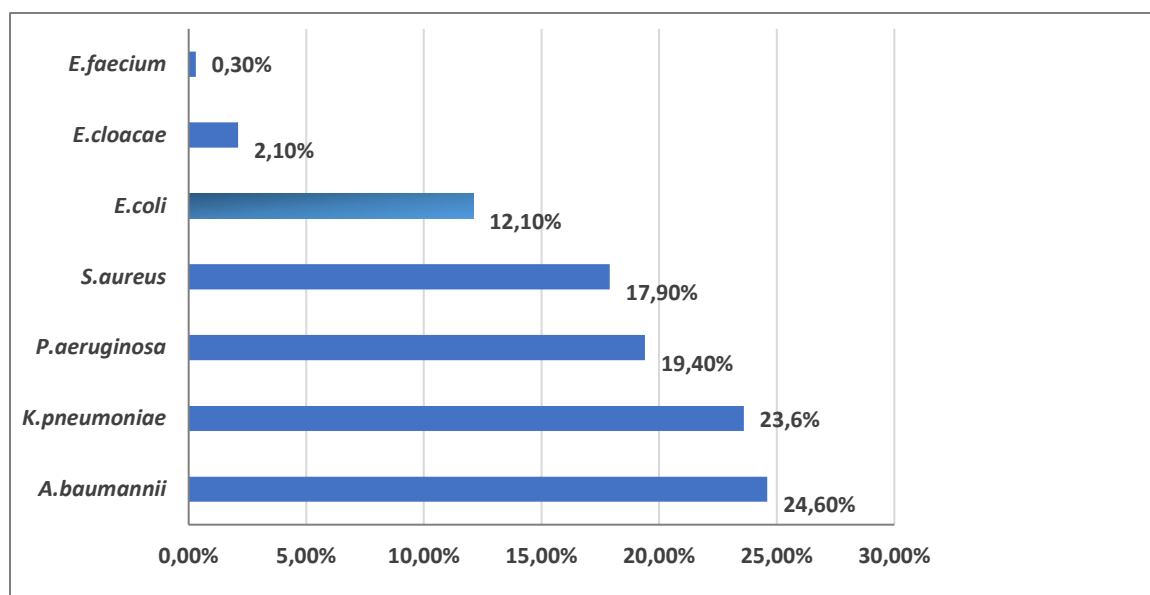


Figure 3 : Répartition des souches ESKAPEE par espèces

#### 1.4. Répartition des souches ESKAPEE par type de prélèvements

La nature de prélèvement a été notée pour 901 souches dont 51,2% ( $n=461$ ) des souches ont été isolées du pus, suivi par un taux de 29,2% ( $n=263$ ) des souches isolées à partir des urines et un taux de 13,5% ( $n=122$ ) des souches isolées des liquides d'aspirations bronchiques (figure 4).

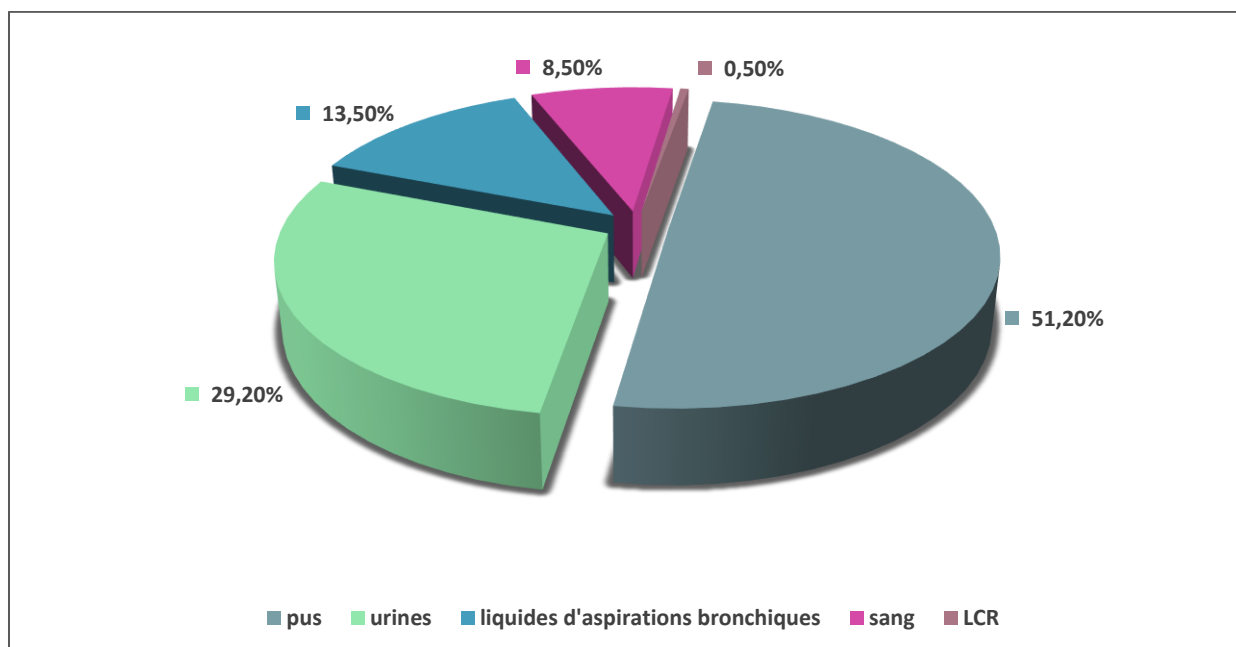


Figure 4 : Répartition des souches ESKAPEE par type de prélèvements

## **1.5. Répartition des souches par phénotype MDR**

Sur le total des souches d'ESKAPEE enregistrées nous avons 62,5% ( $n=995/1591$ ) des souches appartenant au phénotype MDR dont 317 *A.baumannii* résistants aux carbapénèmes, 274 *S.aureus* résistants à la méticilline, 215 *K.pneumoniae* productrices de BLSE, 106 *P.aeruginosa* résistants aux carbapénèmes, 33 *E.coli* productrices de BLSE, 24 *K.pneumoniae* productrices de carbapénémases, 21 *E.cloacae* producteurs de BLSE, 4 *E.faecium* résistants à la vancomycines et une souche d'*E.coli* résistante productrice de carbapénémases.

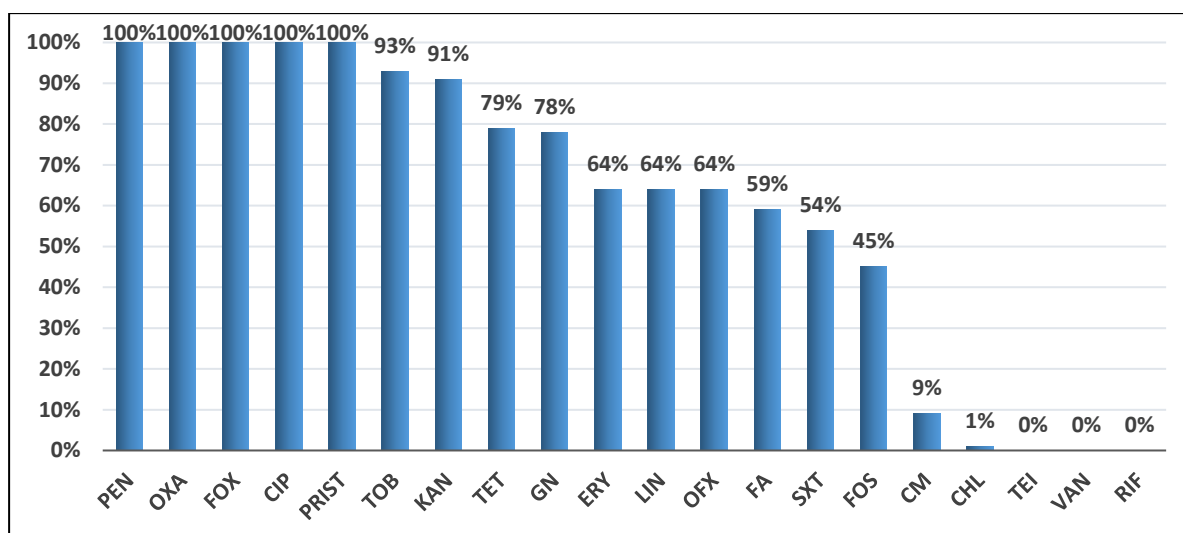
### **1.5.1 *Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine**

Les quatre isolats d'*E.faecium* enregistrés dans cette étude étaient résistants à la ciprofloxacine, levofloxacine, gentamicine, amikacine, teicoplanine, et rifampicine. Deux souches étaient résistantes à l'érythromycine et à la tétracycline. Ajoutant à cela les quatre souches étaient toutes résistantes à la vancomycine et portaient le gène *vanA*. Trois de ces EfmRV appartenaient au clone ST80 et la quatrième souche appartenait au clone ST789 (annexe II).

### **1.5.2. *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM)**

Sur les 286 souches de *S.aureus* recensées, 95,8% ( $n=274$ ) étaient résistantes à la méticilline car elles portaient le gène *mecA*. En ce qui concerne le type de cassette *SCCmec*, elles comprenaient *SCCmecIV* 43,1% ( $n=118$ ), *SCCmecIII* 28,8% ( $n=79$ ), *SCCmecII* 0,7% ( $n= 2$ ), et 27,4% ( $n=75$ ) ont été attribuées à des types de *SCCmec* indéterminés. La toxine Leucocidine de Ponton & Valentine (PVL) était positive dans 44,5% ( $n=122/274$ ) des isolats de SARM.

Les 274 souches de SARM étaient toutes résistantes à la pénicilline, l'oxacilline, la ciprofloxacine et la pristinaamycine. Différents taux de résistance ont été observés pour d'autres antibiotiques tels que la tobramycine, la kanamycine, la tétracycline et la gentamicine. Toutes les souches étaient sensibles aux glycopeptides (souches testées  $n=182$ ) et à la rifampicine (souches testées  $n=109$ ) (figure 5).



**Figure 5:** Taux de résistance des souches SARM aux antibiotiques.

**CHL:** chloramphénicol, **CIP:** ciprofloxacine, **CM:** clindamycine, **ERY:** érythromycine, **FA:** acide fusidique, **FOS:** fosfomycine, **FOX :** céfoxitine, **GN:** gentamicine, **KAN:** kanamycine, **LEV:** levofloxacine, **LIN:** lincomycine, **RIF:** rifampicine, **SXT:** triméthoprime-sulfaméthoxazole, **TET:** tétracycline, **TOB :** tobramycine, **OFX :** ofloxacine, **OXA:** oxacilline, **PEN:** pénicilline, **RIST:** pristinamycine, **VAN:** vancomycine.

La présence d'autres gènes de résistance a été signalée pour 71 souches de SARM et comprenait *tetM* ( $n=71$ ), *aphA* ( $n=68$ ) et *emA* ( $n=29$ ) codant pour la résistance à la tétracycline, aux aminosides et à l'érythromycine respectivement.

Les résultats de la MLST ont montré que la plupart des souches de SARM appartenaient au clone brésilien ST239 avec un taux de 50,7% ( $n=139/274$ ) et au clone européen ST80 avec un taux de 45,6% ( $n=125/274$ ). Deux isolats appartenaient aux ST22 (0,4%) et ST39 (0,4%). Les huit dernières souches appartenaient à des clones inconnus (**annexe II**).

### 1.5.3. *Klebsiella pneumoniae* productrice de BLSE et de carbapénémases

Sur les 376 souches de *K.pneumoniae* enregistrées, 57,2% ( $n=215/376$ ) étaient productrices de BLSE et abritaient toutes le gène *bla*<sub>CTX-M</sub>. En outre 6,4% ( $n=24/376$ ) étaient identifiées comme productrices de carbapénémases dont 87,5% ( $n=24/24$ ) de ces souches portaient le gène *bla*<sub>OXA-48</sub>, 8,3% ( $n=2/24$ ) portaient le gène *bla*<sub>NDM</sub> et 4,2% ( $n=1/24$ ) portaient le gène *bla*<sub>KPC</sub>.

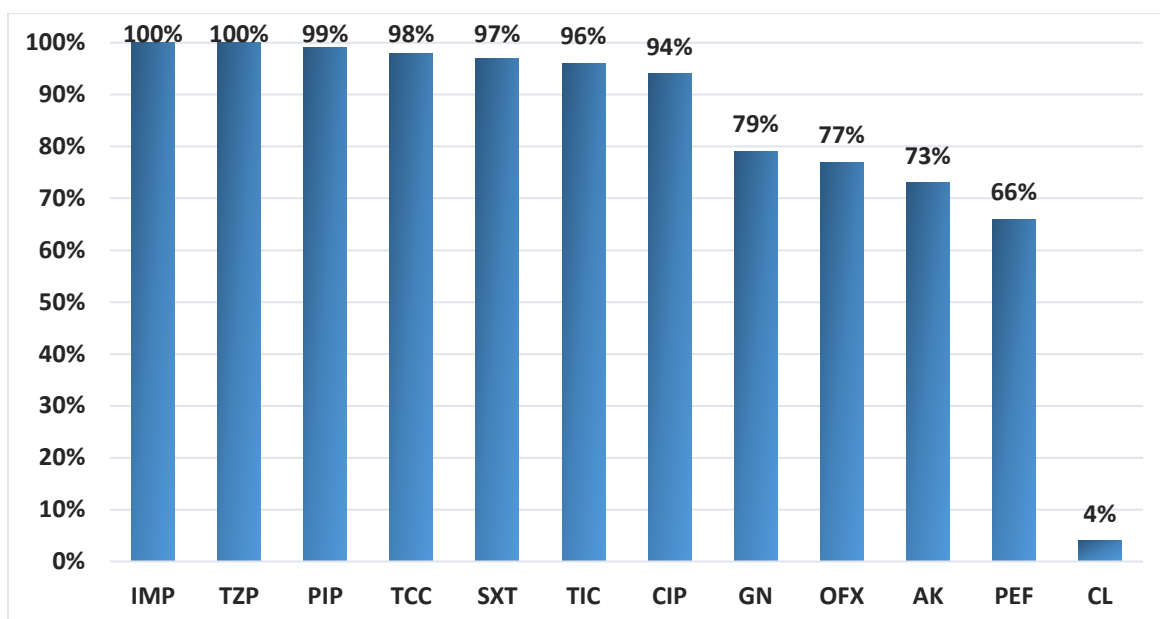
Les gènes associés codant pour la résistance à différentes familles d'antibiotiques ont été identifiés dans 20% des souches ( $n=75/376$ ). Un pourcentage de 72% ( $n=54/75$ ) des souches présentaient une résistance aux quinolones dont 88,9% ( $n=48/54$ ) exprimaient le gène *aac(6)'Ib-cr* et 11.1% ( $n=6/54$ ) des souches exprimaient à la fois les gènes *qnr* et *aac(6)'Ibcr*. En ce qui concerne la résistance aux aminoglycosides 25,3% ( $n=19/75$ ) des souches renfermaient le gène *armA*.

L'analyse MLST a été déterminée pour 85 souches de *K.pneumoniae*. Différents types des ST ont été enregistrés dont les plus dominants sont ST 15 ( $n=25/85$ ), ST 931 ( $n=11/85$ ) et ST 39 ( $n=8/85$ ) avec des taux de 29,4% ; 12,9% et 9,4% respectivement, enregistrés chez les souches productrices de BLSE. Par contre ST101 (12,9% ;  $n=11/85$ ) a été enregistré chez les souches productrices de carbapénémases (**annexe II**).

### 1.5.4. *Acinetobacter baumannii* résistant aux carbapénèmes

Sur les 391 *A. baumannii*, 317 souches (81,1%) ont été identifiées comme résistantes aux carbapénèmes. Concernant le type de carbapénémases identifiées, le gène *bla<sub>OXA-23</sub>* était le plus retrouvé avec un taux de 58,1% ( $n=184$ ). Les autres gènes de carbapénémases étaient le *bla<sub>OXA-24</sub>* ( $n=44$ ), *bla<sub>NDM-1</sub>* ( $n=26$ ) et *bla<sub>OXA-72</sub>* ( $n=3$ ) avec des taux de 13,8%, 8,2% et 0,9% respectivement. Il convient de noter que certaines souches, abritaient plus d'un gène de carbapénémases : [*bla<sub>OXA-23</sub>*+*bla<sub>NDM-1</sub>* (2,8% ;  $n=9$ ), *bla<sub>OXA-23</sub>*+*bla<sub>OXA-58</sub>* (1,8% ;  $n=6$ ), *bla<sub>OXA-23</sub>*+*bla<sub>OXA-24</sub>* (1,5% ;  $n=5$ ), *bla<sub>OXA-23</sub>*+*bla<sub>OXA-72</sub>* (0,6% ;  $n=2$ ), *bla<sub>OXA-58</sub>*+*bla<sub>NDM-1</sub>* (0,3% ;  $n=1$ )]. On note également que 37 souches cliniques imipénem résistantes n'hébergeaient aucun gène de carbapénémases.

Les souches d'ABRC étaient toutes résistantes à l'imipénem (317/317) et au pipéracilline-tazobactam (149/149). Elles présentaient de haut niveau de résistance à d'autres antibiotiques tels que la pipéracilline et la ticarcilline-acide clavulanique. Un faible taux de résistance a été observé pour la colistine avec un taux de 4,1% ( $n=13/317$ ) (**figure 6**).



**Figure 6 :** Taux de résistance des souches d'*A.baumannii* aux antibiotiques

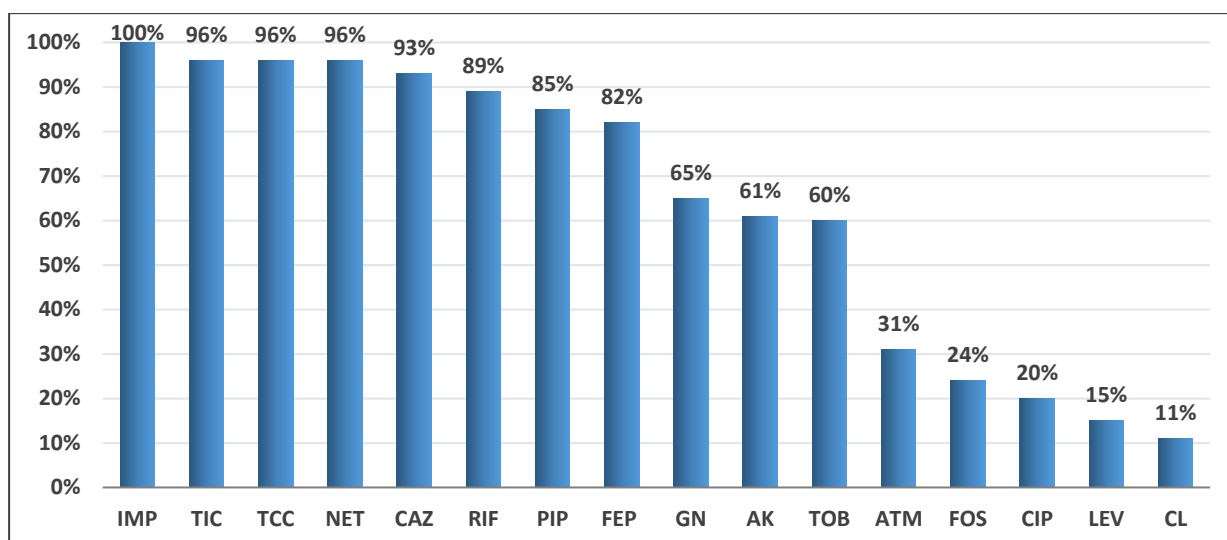
**AK:** amikacine, **AMC:** amoxicilline-acide clavulanique, **ATM :** aztréonam, **CAZ:** ceftazidime, **CIP:** ciprofloxacine, **CL:** colistine, **CRO:** ceftriaxone, **FEP:** céfépime, **GN:** gentamicine, **IMP:** imipénème, **OFX:** ofloxacine, **PEF:** péfloxacine, **PIP:** pipéracilline, **SXT:** triméthoprime-sulfaméthoxazole, **TCC:** ticarcilline-acide clavulanique, **TIC:** ticarcilline, **TZP:** pipéracilline- tazobactam.

Le résultat de la MLST disponible pour 68 isolats d'ABRC a montré qu'ils appartenait à des clones différents: 75% ST2 ( $n=51$ ), 11,8% ST ST85 ( $n=8$ ), 8,8% ST25 ( $n=6$ ) 2,9% ST1 ( $n=2$ ) et une souche appartenait à ST19 (1,5%) (**annexe II**).

### 1.5.5. *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes

Chez 308 souches de *P. aeruginosa*, 34,4% ( $n=106$ ) étaient résistantes aux carbapénèmes. Concernant le mécanisme de résistance aux carbapénèmes, 51,2% ( $n=55$ ) de ces isolats étaient porteurs soit de *bla*<sub>VIM-4</sub> ( $n=38$ ) ou de *bla*<sub>VIM-2</sub> ( $n=17$ ). En outre, 41,5% ( $n=43$ ) présentaient des mutations dans le gène *oprD*. On note également que le mécanisme de résistance était inconnu pour 7 % ( $n=8$ ) des souches.

Les 106 souches de PARC étaient résistantes à l'imipénem, 96,2% à la ticarcilline et ticarcilline-acide clavulanique ( $n=102/106$ ), 96,1% à la nétilmicine ( $n=25/26$ ) et 92,9% à la ceftazidime ( $n=66/71$ ). De faible taux de résistance ont été observés pour la fosfomycine 24,4% ( $n=11/45$ ), 19,7% à la ciprofloxacine ( $n=14/71$ ), 14,6% à levofloxacine ( $n=6/41$ ) et 11,5% à la colistine ( $n=8/69$ ) (**figure 7**).



**Figure 7:** Taux de résistance des souches de *P.aeruginosa* aux antibiotiques.

**AK:** amikacine, **ATM:** aztréonam, **CAZ:** ceftazidime, **CIP:** ciprofloxacine, **CL:** colistine, **FEP:** céfépime, **FOS:** fosfomycine, **GN:** gentamicine, **IMP:** imipenème, **LEV:** levofloxacine, **NET:** nétilmicine, **RIF:** rifampicine, **TCC:** ticarcilline-acide-clavulanique, **TIC:** ticarcilline, **TOB:** tobramycine, **PIP:** piperacilline.

Les résultats MLST étaient disponibles pour 91 souches de PARC et montraient une diversité de ST. Les ST les plus retrouvés sont ST244 avec un taux de 39,5% ( $n=36$ ) et ST1420 avec un taux de 15,3% ( $n=14$ ). (**annexe II**).

### 1.5.6. *Enterobacter cloacae* producteur de BLSE

33 souches d'*E.cloacae* ont été enregistrées dont 63,3% ( $n=21/33$ ) étaient des souches productrices de BLSE et hébergeaient le gène *bla*<sub>CTX-M</sub>.

Les gènes associés codant pour la résistance à différentes familles d'antibiotiques ont été identifiés dans 57,6% ( $n=19/33$ ) des souches. 57,8% ( $n=11/19$ ) présentaient une résistance aux quinolones, les 11 souches comportaient à la fois les gènes *aac(6)'Ibcr* et *qnrB*. La résistance aux aminoglycosides méthyltransferases était identifiée dans 15,8% ( $n=3/19$ ) des souches et exprimaient le gène *armA*.

### **1.5.7. *Escherichia coli* productrice de BLSE et carbapénémases**

Sur le total des souches d'*E.coli*, nous avons enregistré 17,1% ( $n=33/193$ ) souches productrices de BLSE et portaient toutes le gène *bla*<sub>CTX-M</sub>. Une seule souche productrice de carbapénémases comportant le gène *bla*<sub>OXA-48</sub> a été retrouvée.

En ce qui concerne les gènes associés, ils étaient identifiés dans 14,5% ( $n=28/193$ ) des souches. 78,5% ( $n=22/28$ ) des souches exprimaient une résistance aux quinolones dont 77,3% ( $n=17/22$ ) portaient le gène *aac(6)'Ib-cr* et 22,7% ( $n=5/22$ ) portaient le gène *qnr*. 7,1% ( $n=2/28$ ) des souches présentaient une résistance aux aminoglycosides et arboraient le gène *rmtB*. Il est à noter qu'une souche seulement exprimait à la fois les gènes *rmtB* et *qnr*.

Les bactéries multirésistantes qui posent problème aujourd'hui sont les SARM, E.BLSE, les EfmRV, les EPC, ABRC et PARC. Il faut signaler que ces trois dernières sont les plus inquiétantes, car elles peuvent être également résistantes à la colistine, molécule de dernier recours pour le traitement des infections associées aux soins engendrées par ces bactéries, d'autant plus qu'aujourd'hui très peu de nouvelles molécules se trouvent dans le pipeline des industries pharmaceutiques. L'AARN estime qu'une entérobactérie sur trois est productrice d'une BLSE, plus d'un *S.aureus* sur trois est résistant à la méticilline, plus d'un *A.baumannii* sur deux est résistant à l'imipénem. Ce qui est inquiétant c'est l'émergence d'entérobactéries productrices de carbapénémases. Devant cette situation alarmante, de taux élevés de BMR isolées dans nos hôpitaux ces dernières années, est rapportés régulièrement par le réseau national de la surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques, il était devenu urgent de mettre en place une stratégie de lutte contre la diffusion de ces BMR et par voie de conséquence, des infections associées aux soins à BMR (wahiba amhis, 2016).

La résistance à une grande variété d'antimicrobiens courants a fait de la prolifération des souches productrices de BLSE un grave problème de santé mondiale qui a compliqué les stratégies de traitement. La proportion élevée des souches productrices de BLSE parmi les entérobactéries telles que *K. pneumoniae* est alarmante (Shaikh et al., 2015). L'émergence d'*E.coli* productrice de BLSE, associée à la propagation de CTX-M, est l'un des changements épidémiologiques les plus significatifs des maladies infectieuses au cours de ces dernières années. Les infections causées par ces souches productrices de BLSE sont associées à une augmentation de la mortalité, de la durée de séjour et des coûts. Une thérapie empirique inadéquate pour les infections graves causées par ces organismes est indépendamment associée à une mortalité accrue (Rodríguez-Baño and Pascual, 2008).

Les antibiotiques de la classe des céphalosporines et des carbapénèmes ont été un pilier du traitement des infections graves causées par les Entérobactéries, telles que *K.pneumoniae*, *E. cloacae* et *E.coli*, mais leur efficacité a été compromise par l'acquisition généralisée de gènes codant pour des enzymes, tels que BLSE et les carbapénémases, qui servent de médiateurs à la résistance à ces antibiotiques essentiels et ont causé un taux de mortalité élevé (De Oliveira et al, 2020). Selon un rapport de l'OMS de 2014, les taux de résistance de *K. pneumoniae* aux céphalosporines de troisième génération variaient entre 8 % et 77 % en Afrique et supérieure à 30 % dans le monde entier et plus de 60 % dans certains pays (Ramsamy et al, 2018).



Dans une revue systématique visant 13 pays africains, les prévalences des E.BLSE enregistrées varient entre 1,5% et 22% pour les prélèvements urinaires, 0,7 et 75,8% pour les hémocultures, et entre 12,8% et 27,1% pour d'autres échantillons cliniques. La majorité des BLSE ont été identifiées chez *K.pneumoniae* et *E.coli*. L'étude n'a pas révélé une différence significative entre les taux des E.BLSE dans ces pays africains (Tansarli et al., 2014).

L'augmentation des bactéries résistantes aux carbapénèmes est considérée comme l'un des problèmes de santé publique les plus urgents et actuels, car les carbapénèmes sont souvent utilisés en dernier recours pour traiter les infections bactériennes à Gram négatif. En Algérie Touati et Mairi ont rapporté pour les souches de *K.pneumoniae*, *E.coli*, *E.cloacae* productrices de carbapénémases des taux de 78,5% , 17,7% et 13% respectivement (Touati and Mairi, 2020).

L'institut de veille sanitaire (InVS) a signalé que la diffusion des EPC en France est liée à un pays étranger, soit dans un contexte de transfert direct d'hôpital à hôpital suite à une hospitalisation à l'étranger ou voyage, ou bien résidence à l'étranger. Les pays les plus fréquemment rapportés sont le Maroc ( $n=185$ ), l'Algérie ( $n=105$ ) et la Tunisie ( $n=84$ ). Pour l'Algérie l'OXA-48 était la plus rapportée ( $n=98$ ) (Institut De Veille Sanitaire, 2015).

*P.aeruginosa* est un pathogène humain opportuniste à Gram négatif communément associé à des infections respiratoires graves chez les patients dont l'immunité est affaiblie. Alors que *P.aeruginosa* est responsable de 10 % de toutes les infections nosocomiales, il est également de plus en plus reconnu que *P. aeruginosa* est une cause d'infections communautaires (De Oliveira et al., 2020). Les données du système de surveillance EARS-NET ont indiqué qu'au moins 40 % des isolats européens de *P. aeruginosa* étaient résistants à une ou plusieurs classes d'antimicrobiens et 13 % d'entre eux étaient des isolats multirésistants (Surveillance report, 2018).

Les infections à *A.baumannii* surviennent généralement chez des patients hospitalisés ou ayant des contacts importants avec le système de soins de santé. Sans une action adéquate via une surveillance épidémiologique améliorée et un développement thérapeutique, *A.baumannii* a la capacité de potentialiser une épidémie mondiale (De Oliveira et al., 2020). Chez *A.baumannii*, un taux de résistance très élevé a été signalé pour de nombreux antibiotiques sauf la colistine.

Le SARM est une cause majeure d'infections hospitalières et communautaires dans le monde entier. Cependant, il existe une variation épidémiologique considérable du SARM tant au

niveau régional que mondial. Par exemple, En 2005, on estimait que 94 360 personnes aux États-Unis ont contracté une infection invasive par un SARM, et 18 650 des patients sont morts (Peters et al., 2008), les pays méditerranéens représentent probablement une région endémique pour le SARM alors que la proportion de SARM en Europe du Nord est beaucoup plus faible. En particulier, la proportion de SARM dans les pays du sud de la Méditerranée (par exemple, l'Égypte, la Tunisie et l'Algérie) a récemment connu une augmentation spectaculaire (Basset et al., 2015). La prévalence du SARM en Afrique varie de 12 % en Tunisie à 82 % en Égypte (Ramsamy et al., 2018). La proportion d'isolats cliniques de SARM est passée de 4,8% en 1997 à 52% en 2009, avec une légère réduction à 47% en 2016 (Benrabia et al., 2020), mais aujourd'hui la prévalence de SARM en Algérie dans cette étude est très supérieure avec un taux de 96%.

L'infection par le SARM-ST80 reste un problème majeur de santé publique dans de nombreux pays et dans différentes parties du monde. Certains signes indiquent que MRSA-ST80 pourrait avoir une prévalence en baisse dans plusieurs pays, en particulier en Europe et au Moyen-Orient. Le ST80 est le clone dominant dans le nord-africain. Dans deux études tunisiennes, le MRSA-ST80 était le seul clone identifié. Les prévalences des SARM-ST80 pour l'Algérie, Libye et Egypte sont 33,6% , 17,9% , 9,5% respectivement (Mairi et al., 2020).

L'analyse MLST des pathogènes ESKAPEE en Algérie a montré que 58 % ( $n=139$ ) des isolats de SARM appartenaient au SARM ST239, et 44 % ( $n=125$ ) au SARM ST80. Les quatre *EfmRV* isolés en Algérie appartenaient au clone ST-80. Concernant les *Entérobactéries*, *K.pneumoniae* appartenait au ST15 (29% ;  $n=25$ ), ST 101 (13% ;  $n=11$ ), ST931 (13% ;  $n=11$ ). En Espagne, une étude a détecté une dissémination rapide d'un clone ST307 de *K. pneumoniae* produisant du KPC-3. En un an, ils ont détecté 353 patients avec des isolats de *K. pneumoniae* producteurs de carbapénémases, dont 19,2 % étaient des producteurs de *K.pneumoniae* ST307-KPC-3 (Sánchez-López and Cantón, 2019).

Quand on parle des ESKAPEE pathogènes ou les espèces MDR on a tendance à s'intéresser uniquement à leur résistance et leur impact sur la santé humaine, mais sans pour autant s'intéresser aux coûts économiques et aux conséquences qui peuvent s'engendrer surtout dans les pays sous développées. La relation entre ces ESKAPEE et le coût est très importante car plus sont résistants plus ont besoin de soins intensifs et association de plusieurs antibiotiques.

Les études sur le coût économique se limitent principalement aux pays à revenu élevé, même si le statut actuel des MDR est plus grave dans les pays à faible revenu en raison de la rareté des nouveaux médicaments, des outils de diagnostic et d'interventions, la valeur économique de l'antibiorésistance est peut être sous estimées. Prenant exemple de Zhen et al où ils ont démontré que les infections des MRSA et MSSA sont traitées empiriquement par la vancomycine avant même que les cultures soient valables, ce qui engendre l'émergence de la résistance à la vancomycine et l'augmentation des coûts économiques de ces antibiotiques (Zhen et al., 2019).

Les agents pathogènes ESKAPEE sont associés aussi à un risque élevé de mortalité. Le centre américain de contrôle et de prévention des maladies a estimé que les micro-organismes résistants aux antibiotiques provoquent plus de deux millions d'infections aux États-Unis chaque année, entraînant au moins 23 000 décès. Une enquête sur les infections nosocomiales aux États-Unis en 2011 a fait état d'un total d'environ 722 000 cas déclarés, avec 75 000 décès associés aux infections nosocomiales. Une deuxième étude réalisée en 2002 a estimé que si l'on prend en compte tous les types d'infections bactériennes, environ 1,7 million de patients souffraient d'infections associés aux soins, ce qui a contribué au décès de 99 000 patients par an (Santajit et Indrawattana, 2016).

Les agents pathogènes ESKAPEE représentent les paradigmes de la résistance, de la pathogénie et de la transmission des maladies. Il existe toute une série de mécanismes de résistance aux antimicrobiens utilisés par les souches ESKAPEE. La résistance antimicrobienne dans ces agents pathogènes semble susceptible d'augmenter dans un proche avenir à mesure que les profils de résistance changent. Il en résulte une pénurie des agents thérapeutiques potentiels en cours de développement. Dans ce contexte, des efforts de recherche sont actuellement déployés qui sont axées sur l'introduction de nouveaux antibiotiques (Santajit and Indrawattana, 2016).

En conclusion, cette étude a permis de mettre en évidence la forte prévalence des bactéries ESKAPEE en Algérie. Il y a eu une augmentation importante de la résistance aux antibiotiques au cours de la dernière décennie, ainsi une émergence importante des mécanismes de résistances de ces souches ESKAPEE, notamment les souches productrices de carbapénémases, les SARM, et une première identification d'EfmRV. Ce qui représente une grande menace pour les hôpitaux algériens et un fardeau économique important.

Les résultats obtenus au cours de notre étude fournissent un point de départ pour étudier l'impact de la résistance aux antibiotiques des souches ESKAPEE en Algérie. En perspective, notre travail est préliminaire et un certain nombre de points doivent être pris en compte:

- D'autres études doivent englober les prévalences des agents ESKAPEE dans tous les hôpitaux algériens, et un effectif plus important de publications.
- Faire un état des lieux sur l'émergence des phénotypes de résistance aux antibiotiques de ces agents en clinique.
- L'importance de l'analyse moléculaire pour l'identification des souches ESKAPEE ainsi la détection de leurs mécanismes de résistance est indispensable.

1. AARN (2018). Surveillance de la Résistance des bactéries aux Antibiotiques. <http://www.sante.dz/aarn/>
2. Achek, R., Hotzel, H., Nabi, I., Kechida, S., Mami, D., Didouh, N., Tomaso, H., Neubauer, H., Ehricht, R., Monecke, S., et al. (2020). Phenotypic and Molecular Detection of Biofilm Formation in *Staphylococcus aureus* Isolated from Different Sources in Algeria. *Pathogens* 9, 153.
3. Agabou, A., Pantel, A., Ouchenane, Z., Lezzar, N., Khemissi, S., Satta, D., Sotto, A., and Lavigne, J.-P. (2014). First description of OXA-48-producing *Escherichia coli* and the pandemic clone ST131 from patients hospitalised at a military hospital in Algeria. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 33, 1641–1646.
4. Ahmed, M.O., and Baptiste, K.E. (2017). Vancomycin-Resistant *Enterococci*: A Review of Antimicrobial Resistance Mechanisms and Perspectives of Human and Animal Health. *Microbial Drug Resistance* 24, 590–606.
5. Amin, H., Zafar, A., Ejaz, H., and Jameel, N.-A. (2013). Phenotypic characterization of ESBL producing *Enterobacter cloacae* among children. *Pak J Med Sci* 29, 144–147.
6. Annavajhala, M.K., Gomez-Simmonds, A., and Uhlemann, A.-C. (2019). Multidrug-Resistant *Enterobacter cloacae* Complex Emerging as a Global, Diversifying Threat. *Front. Microbiol.* 10.
7. Avila-Novoa, M.-G., Solís-Velázquez, O.-A., Rangel-López, D.-E., González-Gómez, J.-P., Guerrero-Medina, P.-J., and Gutiérrez-Lomelí, M. (2019). Biofilm Formation and Detection of Fluoroquinolone- and Carbapenem-Resistant Genes in Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2019.
8. Basset, P., Amhis, W., and Blanc, D.S. (2015). Changing molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an Algerian hospital. *J Infect Dev Ctries* 9, 206–209.
9. Benrabia, I., Hamdi, T.M., Shehata, A.A., Neubauer, H., and Wareth, G. (2020). Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Poultry Species in Algeria: Long-Term Study on Prevalence and Antimicrobial Resistance. *Vet Sci* 7.
10. Bocanegra-Ibarias, P., Flores-Treviño, S., Camacho-Ortiz, A., Morfin-Otero, R., Villarreal-Treviño, L., Llaca-Díaz, J., Martínez-Landeros, E.A., Rodríguez-Noriega, E., Calzada-Güereca, A., Maldonado-Garza, H.J., et al. (2016). Phenotypic and genotypic characterization of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* clinical isolates from two hospitals in Mexico: First detection of *VanB* phenotype-*vanA* genotype. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 34, 415–421.
11. De Angelis, G., Fiori, B., Menchinelli, G., D’Inzeo, T., Liotti, F.M., Morandotti, G.A., Sanguinetti, M., Posteraro, B., and Spanu, T. (2018). Incidence and antimicrobial resistance trends in bloodstream infections caused by ESKAPE and *Escherichia coli* at a large teaching hospital in Rome, a 9-year analysis (2007–2015). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 37, 1627–1636.

12. De Oliveira, D.M.P., Forde, B.M., Kidd, T.J., Harris, P.N.A., Schembri, M.A., Beatson, S.A., Paterson, D.L., and Walker, M.J. (2020). Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Clin Microbiol Reviews* 33, e00181-19, /cmr/33/3/CMR.00181-19.atom.
13. Frikh, M., and A. Maleb, I.N.A. (2017). *Pseudomonas aeruginosa* : Epidémiologie et état actuel des résistances Etude rétrospective sur trois ans. *Journal Marocain des Sciences Médicales* 21, 34–40.
14. Hafiane, A., and Ravaoarinoro, M. (2008). Différentes méthodes de typage des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées des patients atteints de mucoviscidose. *Médecine et Maladies Infectieuses* 38, 238–247.
15. Institut De Veille Sanitaire (2015). *episodes-impliquant-des-enterobacteries-productrices-de-carbapenemases-en-france-situation-epidemiologique-du-4-mars-2015.pdf*.
16. Ma, Y., Wang, C., Li, Y., Li, J., Wan, Q., Chen, J., Tay, F.R., and Niu, L. (2019). Considerations and Caveats in Combating ESKAPE Pathogens against Nosocomial Infections. *Adv Sci (Weinh)* 7.
17. Mairi, A., Touati, A., and Lavigne, J.-P. (2020). Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* ST80 Clone: A Systematic Review. *Toxins* 12, 119.
18. Marisa, H. (2012). *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) : un partage entre l'Homme et l'animal ? 40 dans *Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation* no 53.
19. Marturano, J.E., and Lowery, T.J. (2019). ESKAPE Pathogens in Bloodstream Infections Are Associated With Higher Cost and Mortality but Can Be Predicted Using Diagnoses Upon Admission. *Open Forum Infect Dis* 6.
20. Masoumi Zavaryani, S., Mirnejad, R., Piranfar, V., Moosazadeh Moghaddam, M., Sajjadi, N., and Saeedi, S. (2020). Assessment of Susceptibility to Five Common Antibiotics and Their Resistance Pattern in Clinical *Enterococcus* Isolates. *Iran J Pathol* 15, 96–105.
21. Meradji, S., Barguigua, A., Bentakouk, M.C., Nayme, K., Zerouali, K., Mazouz, D., Chettibi, H., and Timinouni, M. (2016). Epidemiology and virulence of VIM-4 metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* isolated from burn patients in eastern Algeria. *Burns* 42, 906–918.
22. Merradi, M., Kassah-Laouar, A., Ayachi, A., Heleili, N., Menasria, T., Hocquet, D., Cholley, P., and Sauget, M. (2019). Occurrence of VIM-4 metallo- $\beta$ -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in an Algerian hospital. *J Infect Dev Ctries* 13, 284–290.
23. Mulani, M.S., Kamble, E.E., Kumkar, S.N., Tawre, M.S., and Pardesi, K.R. (2019). Emerging Strategies to Combat ESKAPE Pathogens in the Era of Antimicrobial Resistance: A Review. *Front Microbiol* 10.

24. Nakonieczna, J., Wozniak, A., Pieranski, M., Rapacka-Zdonczyk, A., Ogonowska, P., and Grinholc, M. (2019). Photoinactivation of ESKAPE pathogens: overview of novel therapeutic strategy. *Future Medicinal Chemistry* 11, 443–461.
25. Navon-Venezia, S., Kondratyeva, K., and Carattoli, A. (2017). *Klebsiella pneumoniae*: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev* 41, 252–275.
26. Organisation mondiale de la santé (2020). Résistance aux antibiotiques. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
27. Peirano, G., Bradford, P.A., Kazmierczak, K.M., Badal, R.E., Hackel, M., Hoban, D.J., and Pitout, J.D.D. (2014). Global Incidence of Carbapenemase-Producing *Escherichia coli* ST131. *Emerg Infect Dis* 20, 1928–1931.
28. Peters, N.K., Dixon, D.M., Holland, S.M., and Fauci, A.S. (2008). The Research Agenda of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases for Antimicrobial Resistance. *J INFECT DIS* 197, 1087–1093.
29. Ramsamy, Y., Essack, S.Y., Sartorius, B., Patel, M., and Mlisana, K.P. (2018). Antibiotic resistance trends of ESKAPE pathogens in Kwazulu-Natal, South Africa: A five-year retrospective analysis. *African Journal of Laboratory Medicine* 7.
30. Reza, A., Sutton, J.M., and Rahman, K.M. (2019). Effectiveness of Efflux Pump Inhibitors as Biofilm Disruptors and Resistance Breakers in Gram-Negative (ESKAP EE) Bacteria. *Antibiotics (Basel)* 8.
31. Rice, L.B. (2008). Federal Funding for the Study of Antimicrobial Resistance in Nosocomial Pathogens: No ESKAPE. *J Infect Dis* 197, 1079–1081.
32. Rios, R., Reyes, J., Carvajal, L.P., Rincon, S., Panesso, D., Echeverri, A.M., Dinh, A., Kolokotronis, S.-O., Narechania, A., Tran, T.T., et al. (2020). Genomic Epidemiology of Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* (VREfm) in Latin America: Revisiting The Global VRE Population Structure. *Sci Rep* 10.
33. Rodríguez-Baño, J., and Pascual, A. (2008). Clinical significance of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases. *Expert Review of Anti-Infective Therapy* 6, 671–683.
34. Sánchez-López, J., and Cantón, R. (2019). Current status of ESKAPE microorganisms in Spain: Epidemiology and resistance phenotypes. *Rev Esp Quimioter* 32, 27–31.
35. Santajit, S., and Indrawattana, N. (2016). Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *BioMed Research International* 2016, 1–8.
36. Shaikh, S., Fatima, J., Shakil, S., Rizvi, S.Mohd.D., and Kamal, M.A. (2015). Risk factors for acquisition of extended spectrum beta lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in North-Indian hospitals. *Saudi Journal of Biological Sciences* 22, 37–41.

37. Surveillance report (2018). Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2018>
38. Tansarli, G.S., Poulidakos, P., Kapaskelis, A., and Falagas, M.E. (2014). Proportion of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing isolates among *Enterobacteriaceae* in Africa: evaluation of the evidence--systematic review. *J. Antimicrob. Chemother.* *69*, 1177–1184.
39. Tekintaş, Y., Çilli, F., Eraç, B., Yaşar, M., Aydemir, S.Ş., and Hoşgör Limoncu, M. (2017). [Comparison of phenotypic methods and polymerase chain reaction for the detection of carbapenemase production in clinical *Klebsiella pneumoniae* isolates]. *Mikrobiyol Bul* *51*, 269–276.
40. Touati, A., and Mairi, A. (2020). Carbapenemase-Producing *Enterobacterales* in Algeria: A Systematic Review. *Microb. Drug Resist.* *26*, 475–482.
41. Treccarichi, E.M., Giuliano, G., Cattaneo, C., Ballanti, S., Criscuolo, M., Candoni, A., Marchesi, F., Laurino, M., Dargenio, M., Fanci, R., et al. (2019). Bloodstream infections caused by *Escherichia coli* in onco-haematological patients: Risk factors and mortality in an Italian prospective survey. *PLoS One* *14*.
42. TÜZÜN, T., SAYIN KUTLU, S., KUTLU, M., and KALELİ, I. (2019). Risk factors for community-onset urinary tract infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Turk J Med Sci* *49*, 1206–1211.
43. wahiba amhis (2016). ALGÉRIE : PROGRAMME DE PRÉVENTION ET DE CONTRÔLE DES INFECTIONS À BACTÉRIES MULTI- RÉSISTANTES EN MILIEU DE SOINS. 2.
44. Zhen, X., Lundborg, C.S., Sun, X., Hu, X., and Dong, H. (2019). Economic burden of antibiotic resistance in ESKAPE organisms: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control* *8*, 137.



**ANNEXE I**

**Tableau 1 : Répartition des souches ESKAPEE par wilayas**

<b>Wilayas</b>	<b>Nombres</b>	<b>Pourcentages</b>
Annaba	426	26,78%
Alger	282	17,7%
Oran	224	14%
Batna	200	12,6%
Tlemcen	177	11%
Bejaia	118	7,4%
Setif	51	3,2%
Sidi Bel Abbés	43	2,7%
Tizi-Ouzou	37	2,3%
Constantine+Annaba+Skikda	27	1,6%
Guelma	6	0,3%

## ANNEXE II

Tableau II : Multilocus Sequence Typing MLST

Espèces	ST	Nombres	Pourcentages
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=85)	ST15	25	29,4%
	ST101	11	12,9%
	ST931	11	12,9%
	ST39	8	9,4%
	ST45	3	3,52%
	ST2620	2	2,35%
	ST13	2	2,35%
	ST1386	2	2,35%
	ST1391	2	2,5%
	ST92	2	2,35%
	ST163	1	1,17%
	ST2017	1	1,17%
	ST307	1	1,17%
	ST3242	1	1,17%
	ST3243	1	1,17%
	ST37	1	1,17%
	ST1387	1	1,17%
	ST13901	1	1,17%
	ST93	1	1,17%
	ST95	1	1,17%
	ST98	1	1,17%
	ST512	1	1,17%
	ST542	1	1,17%
	ST557	1	1,17%
	ST753	1	1,17%
	ST759	1	1,17%
ST76	1	1,17%	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=91)	ST244	36	39,6%
	ST381	6	7,7%
	ST 622	6	7,7%
	ST343	1	1,1%
	ST654	2	2,2%
	ST776	1	1,1%
	ST1076	4	4,4%
	ST1175	1	1,1%
	ST1239	1	1,1%
	ST1295	2	2,2%
	ST1406	1	1,1%
	ST1420	14	15,3%
	ST162	1	1,1%
	ST313	4	4,4%
	ST3349	1	1,1%

	ST3350	1	1,1%
	ST499	3	3,3%
	ST564	1	1,1%
	ST654	1	1,1%
	ST709	1	1,1%
	ST809	3	3,3%
<i>Acinetobacter baumannii</i> (n=68)	ST1	2	3%
	ST19	1	1,5%
	ST2	51	75,0%
	ST25	6	8,8%
	ST85	8	11,8%
<i>Staphylococcus aureus</i> (n=274)	ST80	139	50,7%
	ST 239	125	45,6%
	ST22	1	0,4%
	ST39	1	0,4%
	Inconnu	8	2,9%
<i>Enterococcus faecium</i> (n=4)	ST80	3	75%
	ST789	1	25%

## Résumé

L'objectif de cette étude est de faire l'état des lieux de la de résistance aux antibiotiques des agents pathogènes ESKAPEE isolés en Algérie.

Une recherche bibliographique sur la base de données PubMed a donné un total de 160 articles incluant les souches ESKAPEE isolées en Algérie pendant la dernière décennie. Après lecture et analyse profonde, seulement 34 articles ont été choisis pour faire l'objet de cette étude.

Un total de 1591 souches d'ESKAPEE isolées d'infections cliniques a été enregistré : 391 souches d'*A.baumannii*, 376 *K.pneumoniae*, 308 *P.aeruginosa*, 286 *S.aureus*, 193 *E.coli*, 33 *E.cloacae* et 4 *E.faecium*. Le phénotype MDR était observé chez 62,5% (n=995) de ces souches. Le phénotype BLSE est observé chez 125 souches *K.pneumoniae*, 33 *E.coli* et 21 *E.cloacae*. La résistance aux carbapénèmes est rapportée chez 317 *A.baumannii* résistants aux carbapénèmes, 106 *P.aeruginosa* résistants aux carbapénèmes, 24 *K.pneumoniae*, et seulement chez une souche d'*E.coli*. Pour le reste des souches MDR, 274 étaient des *S.aureus* résistants à la méticilline et 4 *E.faecium* résistants à la vancomycine.

A notre connaissance c'est la première méta analyse complète portant sur la prévalence et la résistance des bactéries ESKAPEE en clinique en Algérie.

**Mots clés :** ESKAPEE, résistance aux antibiotiques, souches cliniques, Algérie, revus

### Abstract:

The aim of this study was to evaluate update data on resistance rates of ESKAPEE pathogens in Algeria.

A literature search on the PubMed and Scopus databases gave a total of 160 articles including the ESKAPEE group isolated in Algeria during the last decade. After reading and deep analysis of the articles, 34 were chosen to be the subject of this study.

A total of 1591 ESKAPEE strains isolated from clinical infections were recorded including 391 strains of *A.baumannii*, 376 *K.pneumoniae*, 308 *P.aeruginosa*, 286 *S.aureus*, 193 *E.coli*, 33 *E.cloacae* and 4 *E.faecium*. . The MDR phenotype was observed in 62.5% (n=995) of these strains. The ESBL phenotype was observed in 125 *K.pneumoniae* strains, 33 *E.coli*, 21 *E.cloacae*. Carbapenem resistance was reported in 317 CRAB, 106 CRPA, 24 *K.pneumoniae*, and only in one strain of *E.coli*. Of the remaining MDR strains, 274 were MRSA and 4 VRE*fm*.

To our knowledge this is the first comprehensive meta-analysis of the prevalence and resistance of ESKAPEE pathogens in Algeria.

**Key words:** ESKAPEE pathogens, antibiotic resistance, clinical strains, Algeria.