

**UNIVERSITE SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DES SCIENCES DHAR EL MAHRAZ  
FES**



**AVIS DE SOUTENANCE DE THESE**

Le Doyen de la Faculté des Sciences Dhar El Mahraz –Fès – annonce que

Mme(elle) : **ARHOUNE Btissam**

**Lieu : : Centre Polyvalent des Etudes doctorales  
(Nouveau bâtiment)**

Soutiendra : **le 07/12/2019 à 10 h**

**Une thèse intitulée :**

***Etude de l'acquisition nosocomiale de bactéries multi-résistantes aux antibiotiques chez des nouveau-nés en cours d'hospitalisation***

**En vue d'obtenir le Doctorat**

**FD :** Molécules Bioactives, Santé et Biotechnologie (MBSB)

**Spécialité:** Microbiologie et Biologie Moléculaire

**Devant le jury composé comme suit :**

	<b>NOM ET PRENOM</b>	<b>GRADE</b>	<b>ETABLISSEMENT</b>
<b>Président</b>	Pr. REMMAL Adnane	PES	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz - Fès
<b>Directeur de thèse</b>	Pr. CHAMI Fouzia	PES	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz - Fès
<b>Co- directrice de thèse</b>	Pr. OUMOKHTAR Bouchra	PH	Faculté de Médecine et de Pharmacie - Fès
<b>Rapporteurs</b>	Pr. LOUZI Lhoussain	PES	Faculté de Médecine et de Pharmacie - Rabat
	Pr. ATMANI Samir	PES	Faculté de Médecine et de Pharmacie - Fès
	Pr. GHAZI FILALI Fouzia	PES	Faculté des Sciences - Meknès
<b>Membres</b>	Pr. HMAMI Fouzia	PES	Faculté de Médecine et de Pharmacie - Fès
	Pr. EL FAKIR Samira	PES	Faculté de Médecine et de Pharmacie - Fès

## Résumé :

En réanimation néonatale, les nouveau-nés sont exposés à de nombreux réservoirs potentiels à l'origine de leur colonisation par des bactéries multi-résistantes (BMR). La colonisation par ces BMR d'origine exogène ou endogène constitue une étape préalable à la survenue d'infections chez ces NN souvent immunodéprimés bénéficiant le plus souvent de procédures invasives. L'objectif principal de ce travail est l'étude de la colonisation nosocomiale par des BMR chez des nouveau-nés (NN) en cours de leur hospitalisation dans le service de néonatalogie et de réanimation néonatale (SNRN).

Il s'agit d'une étude prospective réalisée dans le SNRN du CHU Hassan II de Fès étalée sur 5 années (de 2013 à 2018). Tous les NN hospitalisés ont fait l'objet d'un écouvillonnage rectal et nasal à l'admission et un deuxième en cours d'hospitalisation. Des prélèvements de surfaces hospitalières et de dispositifs médicaux ont été réalisés en parallèle. L'identification bactérienne et les antibiogrammes ont été réalisés selon les recommandations internationales. Les gènes de résistances codant pour des  $\beta$ -lactamases (*bla*<sub>TEM</sub>, *bla*<sub>SHV</sub>, *bla*<sub>CTX-M-1</sub>, *bla*<sub>CTX-M-2</sub>, *bla*<sub>CTX-M-9</sub>, *bla*<sub>MOX</sub>, *bla*<sub>ACC</sub>, *bla*<sub>DHA</sub>, *bla*<sub>FOX</sub>, *bla*<sub>EBC</sub>, *bla*<sub>CIT</sub>, *bla*<sub>OXA-48</sub>, *bla*<sub>KPC</sub>, *bla*<sub>NDM</sub>, *bla*<sub>IMP</sub>, *bla*<sub>VIM</sub>, *bla*<sub>OXA-51</sub>, *bla*<sub>OXA-58</sub>, *bla*<sub>OXA-23</sub>, *bla*<sub>OXA-24</sub>) ont été recherchés par PCR et confirmés par séquençage. Les transferts génétiques des plasmides ont été réalisés par la conjugaison bactérienne. La clonalité des isolats a été étudiée par électrophorèse en champs pulsé et l'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel SPSS V20.

**À l'admission**, 455 NN ont été dépistés. La médiane d'âge de ces NN a été de 1 jour avec un étendu de 147 jours à et leur poids moyen a été de 2612±1023 grammes. 22% NN se sont avérés colonisés par une *Entérobactérie* sécrétrice de BLSE (E-BLSE), 8,7% par une *Entérobactérie* sécrétrice de carbapénèmase (EPC), 10,1% par une *Entérobactérie* sécrétrice de céphalosporinases (E-CASE) et 9,9% par un *A. baumannii* multi-résistant (AMR). **En cours d'hospitalisation**, 301 NN ont été inclus dans l'étude d'acquisition. 59,4% des NN ont acquis une E-BLSE durant leur séjour, 12,5 ; 33,3 et 13,7% ont acquis respectivement une EPC, une E-CASE et un AMR. Le gène *bla*<sub>CTXM-15</sub> a été le plus fréquemment détecté (81,2%) chez les E-BLSE. Tandis que tous EPC ont exprimé exclusivement le gène *bla*<sub>OXA-48</sub>. En outre, les isolats d'*A. baumannii* productrices de carbapénèmases hébergeaient les gènes *bla*<sub>OXA-51</sub> et *bla*<sub>OXA-23</sub>. Les expériences de conjugaison ont montré que certains gènes *codant* des  $\beta$ -lactamases sont transférables entre bactéries et sont portés par un plasmide conjugatif de haut poids moléculaire (~ 125 kb). L'étude de la relation épidémiologique entre les *K. pneumoniae* testés a montré une forte diffusion clonale dans le service étudié.

Plusieurs facteurs de risque ont été significativement associés à la colonisation par des BMR à l'admission notamment l'âge, la naissance ou non à la maternité du CHU ainsi que la provenance de la maternité ( $p < 0,001$ ). Durant l'hospitalisation, une durée du séjour supérieure à 3 jours ainsi que la détresse respiratoire ont été identifiées comme facteurs de risque d'acquisition de ces BMR (OR, 0,202 ; IC à 95%, 0,063 à 0,650 ;  $P = 0,007$  ; 95% IC, 1.055 à 4.881 ;  $P = 0,03$ ).

Le taux de colonisation et de BMR élevé est un bon indicateur de la transmission croisée dans le SNRN. Une stratégie active de contrôle de la dissémination des BMR devrait être appliquée.

## Mots clés :

Colonisation intestinale, acquisition, nouveau-né, infection nosocomiale, bactéries multi-résistantes, environnement hospitalier.

# STUDY OF MULTIDRUG-RESISTANT BACTERIA NOSOCOMIAL ACQUISITION AMONG NEWBORNS DURING HOSPITALIZATION

## Abstract:

In the neonatal intensive care unit (NICU), neonates are exposed to numerous potential reservoirs that cause colonization by multidrug-resistant bacteria (MDRB), which are responsible for healthcare-associated infections. This study was conducted in order to know the colonization rate of MDRB in neonates during their hospitalization in NICU.

This prospective study was conducted in the NICU (Hassan II university hospital of Fez) from 2013 to 2018. All consecutive admitted newborns were screened for MDRB intestinal and nasal carriage at admission of the babies and during the hospitalization. Samples of hospital surfaces and medical devices were also collected. Bacterial identification and antibiograms were performed according to the international standards. The resistance genes encoding  $\beta$ -lactamases (*bla*<sub>TEM</sub>, *bla*<sub>SHV</sub>, *bla*<sub>CTX-M-1</sub>, *bla*<sub>CTX-M-2</sub>, *bla*<sub>CTX-M-9</sub>, *bla*<sub>MOX</sub>, *bla*<sub>ACC</sub>, *bla*<sub>DHA</sub>, *bla*<sub>FOX</sub>, *bla*<sub>EBC</sub>, *bla*<sub>CIT</sub>, *bla*<sub>OXA-48</sub>, *bla*<sub>KPC</sub>, *bla*<sub>NDM</sub>, *bla*<sub>IMP</sub>, *bla*<sub>VIM</sub>, *bla*<sub>OXA-51</sub>, *bla*<sub>OXA-58</sub>, *bla*<sub>OXA-23</sub>, *bla*<sub>OXA-24</sub>) were detected by PCR and confirmed by sequencing. The genetic transfers of the plasmids were carried out by bacterial conjugation. Clonality of isolates was studied by pulsed field electrophoresis. Statistical analysis was performed using SPSS V20 software.

On admission, 455 newborns were screened. A median age of these newborns was 1 day with an extended 147 days and their average weight was 2612  $\pm$  1023 grams. 22% of neonates were found colonized by an ESBL producing *Enterobacteriaceae* (ESBL-E), 8.7% by a carbapenemases producing *Enterobacteriaceae* (CPE), 10.1% by a cephalosporinases producing *Enterobacteriaceae* (CASE-E) and 9.9% by a multidrug-resistant *A. baumannii* (MRA)

During hospitalization, 301 of newborns were included in the acquisition study. 59.4% of newborns acquired an ESBL-E during their stay, 12.5, 33.3 and 13.7% has acquired respectively CPE, CASE-E and MRA. The *bla*<sub>CTXM-15</sub> gene was the most frequently detected (81.2%) among ESBL-E. While, all CPE has expressed the *bla*<sub>OXA-48</sub> gene exclusively. Moreover, carbapenemases producing *A. baumannii* isolates harbored *bla*<sub>OXA-51</sub> and *bla*<sub>OXA-23</sub> genes. Conjugation experiments have shown that certain genes encoding  $\beta$ -lactamases are transferable between bacteria and were carried by a high molecular weight conjugative plasmid (~ 125 kb). The study of the epidemiological relationship of some *K. pneumoniae* isolates showed a high clonal diffusion in the studied service.

Several risk factors have been significantly associated with MDRB colonization at admission, including age, birth at maternity of the University Hospital, and direct importation from this maternity (p <0.001). While, during hospitalization, length of stay  $\geq$  3 days and respiratory distress as pathology were identified as risk factors of MDRB acquisition (OR, 2.270, 95% CI, 1.055 to 4.881, P = 0.03).

The high rate of colonization, the MDRB and the resistance genes found represent good indicator of cross-transmission in the NICU. An active strategy to control the spread of MDRB should be applied.

## Key Words:

Intestinal colonization, acquisition, newborn, nosocomial infection, multidrug-resistant bacteria, hospital environment.