

Apport de l'algorithme d'EUCAST dans le criblage des carbapénèmase: Expérience du laboratoire de microbiologie au CHU Ibn Rochd Casablanca

[Contribution of the EUCAST algorithm in the carbapenemase testing: Experience of the microbiology Laboratory of the UHC Ibn Rochd Casablanca]

H. El Bayed Sakalli¹, K. Ouazzani Touhami¹, K. Katfy¹, K. Zerouali¹⁻², and H. Belabbes¹⁻²

¹Laboratoire de bactériologie-virologie et hygiène, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc

²Laboratoire de Microbiologie, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Casablanca, Maroc

Copyright © 2019 ISSR Journals. This is an open access article distributed under the **Creative Commons Attribution License**, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ABSTRACT: *Introduction:* Carbapenemase is a bactericidal antibiotic. They are first line treatments for severe infections, especially those caused by Gram negative Multidrug Resistant Bacteria (BMRs), such as spectrum extended spectrum beta lactamase Enterbacteriaceae, several phenotypic techniques have been proposed for the rapid detection of OPCs. In this work we will establish a comparison of the performances of the two phenotypic methods of detection of carbapenemases: the Modified Hodge test and EUCAST algorithm.

Results: A total of 18 enterobacterial strains were identified. The identification by the Api 10S gallery showed: a predominance of *Klebsiella pneumoniae* with a rate of 48%, followed by *Enterobacter cloacae* with a rate of 30%. The detection of carbapenemase production in the 18 enterobacterial strains was first performed by the Modified Hodge test, It revealed 83% positivity and 17% negativity, the screening algorithm applied to 18 isolates of the collected EPCs, showed a percentage of positivity of 78% which is more significant than the percentage of negativity 22%. The PCR reaction in final time allowed us to detect 15/18 strains of enterobacteriaceae producing genes encoding carbapenemases and therefore a percentage of positivity of 83,34%. This percentage of positivity with the use of real-time PCR 88,89%, detecting an increased strain of EPC more.

Conclusion: At the end of our work, the screening algorithm proposed by EUCAST is the detection of EPCs dating from a good sensitivity and specificity according to the recommendations of learned societies.

KEYWORDS: Screening algorithm, EUCAST, Modified Hodge test, Enterobacterial strains, Carbapenemase.

RÉSUMÉ: *Introduction:* Les carbapénèmase sont des antibiotiques bactéricides appartenant aux β -lactamines. Ils sont des traitements de premier choix des infections sévères, surtout celles provoquées par les Bactéries Multi-Résistantes (BMR) à Gram négatif telles que les Entérobactéries Productrices de β -lactamases à Spectre Étendu (BLSE), plusieurs techniques phénotypiques ont été proposées pour la détection rapide des EPC. Une comparaison des performances des deux méthodes phénotypiques de détection des carbapénèmases : le Test d'Hodge Modifié et l'algorithme de l'EUCAST fera l'objectif de notre travail

Résultats: Un total de 18 souches d'entérobactéries a été identifié. L'identification par la galerie Api 10S a montré : une prédominance de *Klebsiella pneumoniae* avec un taux de 48%, suivie d'*Enterobacter cloacae* avec un taux de 30 %. La détection de la production des carbapénèmases chez les 18 souches d'entérobactéries a été réalisée tout d'abord par le test d'Hodge modifié, qui a révélé 83% de positivité et 17% de négativité, l'algorithme de criblage appliqué aux 18 isolats des EPC collectées, a mis en évidence un pourcentage de positivité de (78%) qui est plus considérable que le pourcentage de négativité (22%). La réaction de la PCR en temps final a permis de détecter 15/18 souches des entérobactéries productrices des gènes codant pour les carbapénèmases. Ce pourcentage s'est élevé avec l'utilisation de la PCR en temps réel en détectant une souche d'EPC davantage.

Conclusion: L'algorithme de criblage proposé par EUCAST est la meilleure méthode pour la détection des EPC datant d'une bonne sensibilité et d'une spécificité conforme aux recommandations des sociétés savantes.

MOTS-CLEFS: Algorithme criblage, entérobactéries, EUCAST, carbapénèmases, Hodge test modifié.

1 INTRODUCTION

Les carbapénèmes sont des antibiotiques bactéricides appartenant aux β -lactamines. Ils sont des traitements de premier choix des infections sévères, surtout celles provoquées par les Bactéries Multi-Résistantes (BMR) à Gram négatif telles que les Entérobactéries Productrices de β -lactamases à Spectre Étendu (BLSE), le *Pseudomonas aeruginosa* et l'*Acinetobacter baumannii*. Trois principales carbapénèmases conférant la résistance aux carbapénèmes sont les plus fréquentes et elles appartiennent à trois classes de β -lactamases selon la classification d'Ambler [1], [2]. Il s'agit de *Klebsiella pneumoniae* carbapénémase (KPC), New Delhi métallo-bêta-lactamase (NDM) et l'oxacillinase 48 (OXA-48). L'identification précoce des porteurs asymptomatiques et de la mise en œuvre de stratégies préventives est le seul moyen pour prévenir les épidémies nosocomiales causées par les EPC.

La propagation des EPC est de plus en plus rapportée dans le monde entier. Les infections provoquées par ces bactéries sont reliées à une mortalité significative. Selon de nombreuses études cliniques, les taux de mortalité se sont étendus de 22% à 72%. En plus, les EPC sont caractérisés par leur résistance à pratiquement tous les β -lactamines. Cette résistance est fréquemment co-existante aux Fluor quinolones, aux Aminoglycosides et la Cotrimoxazole.

De nos jours, plusieurs techniques phénotypiques ont été proposées pour la détection rapide des EPC. Le test Hodge modifié a été suggéré par le CLSI (2009), comme un test de dépistage pour les carbapénèmases. [3], [4] C'est un test effectué devant toute suspicion de présence de carbapénémase. Ainsi, le nouvel algorithme de criblage des entérobactéries productrices de carbapénèmases a été recommandé par le Comité Européen des Test Antimicrobien de Sensibilité (EUCAST) pour la détection phénotypique rapide des EPC.

La problématique posée par ce test concerne son interprétation difficile et les résultats faussement positifs obtenus en présence des autres B-lactamases.

Ainsi, un des objectifs de ce travail, est de s'assurer que les méthodes phénotypiques de détection des carbapénèmases utilisées dans le laboratoire de bactériologie, virologie et hygiène hospitalière du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Ibn Rochd mènent vers des résultats fiables, sans avoir recours à la confirmation génomique. Pour ce faire, nous avons établi une comparaison des performances des deux méthodes phénotypiques de détection des carbapénèmases : le Test d'Hodge Modifié et l'algorithme de l'EUCAST. Par ailleurs, nous nous sommes intéressés dans un deuxième objectif à réaliser une étude moléculaire en vue de confirmer les résultats obtenus par les méthodes phénotypiques précédemment cités et établir une concordance avec les deux méthodes. Pour cette partie, nous avons opté pour la réaction de la PCR classique et celle en temps réel.

2 MATÉRIELS ET MÉTHODES

C'est une étude allant du 1 avril au 30 mai 2018 effectuée au laboratoire de bactériologie, virologie et hygiène hospitalière, nous nous sommes intéressées aux souches d'entérobactéries productrice de carbapénémase isolées à partir des prélèvements d'écouvillonnage rectaux chez des patients hospitalisés au service d'Hémo-Oncologie au CHU Ibn Rochd, de Casablanca. Les Souches isolées d'un portage rectal, les entérobactéries étaient résistantes au Céfotaxime et avaient une sensibilité diminuée ou résistante à l'Ertapénème, doublons exclus. Sur 77 prélèvements rectaux, 21 souches d'entérobactéries ont été isolées dont 18 souches répondant à nos critères d'inclusions. L'identification était faite par les critères biochimiques et la galerie API 10S Biomérieux. La résistance des entérobactéries aux carbapénèmes détectée par le test de Hodge modifié (MHT), et par l'algorithme de criblage.

Le test de Hodge modifié (MHT), met en évidence une carbapénémase par détection d'une synergie entre une souche productrice de carbapénémase (souche à tester) et une souche sauvage sensible ATCC (de référence) dite indicatrice [5]. L'algorithme de criblage recommandé par le CAFSM/EUCAST 2018 repose sur l'ajout de certains antibiotiques à l'antibiogramme standard sur gélose Mueller Hinton, afin de déterminer rapidement la présence des carbapénèmases chez les entérobactéries isolés.

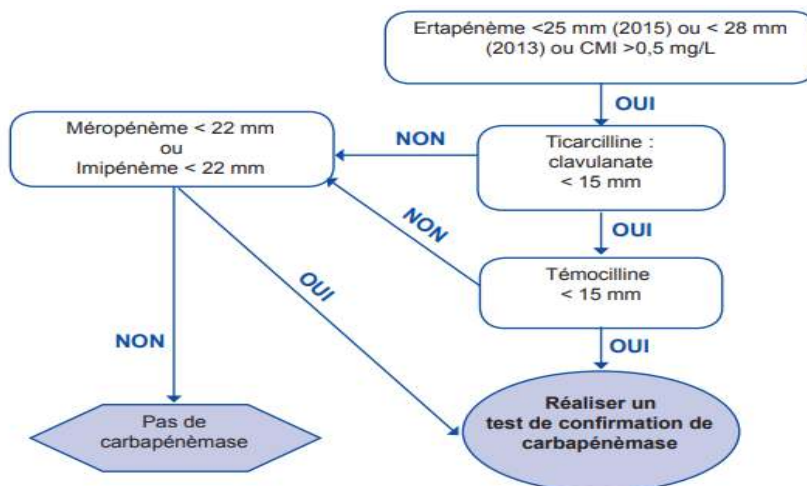


Fig. 1. L'algorithme de criblage proposé par l'EUCAST 2018

L'identification moléculaire était faite par amplification de gènes de résistance par PCR en temps réel, c'est un outil puissant pour la détection des agents pathogènes en raison de sa sensibilité élevée et sa spécificité. L'utilisation de cette technologie peut s'avérer utile lors de la recherche de traces d'ADN, ou de gènes avec nombre de copies limités. Pour notre contexte, les souches ne présentant aucun gène de résistance aux carbapénèmes ont été testées par PCR SybrGreen pour les gènes Oxa-48, Vim et NDM sur le CFX96 Real Time System (BioRadC1000TM ThermoCycler)

3 RÉSULTATS

Un total de 18 souches d'entérobactéries a été identifié. L'identification par la galerie Api 10S a montré les résultats suivants : une prédominance de Klebsiella pneumoniae avec 8 souches soit un taux de 48%, suivie d'Enterobacter cloacae avec 5 souches soit un taux de 30 % (Figure3)

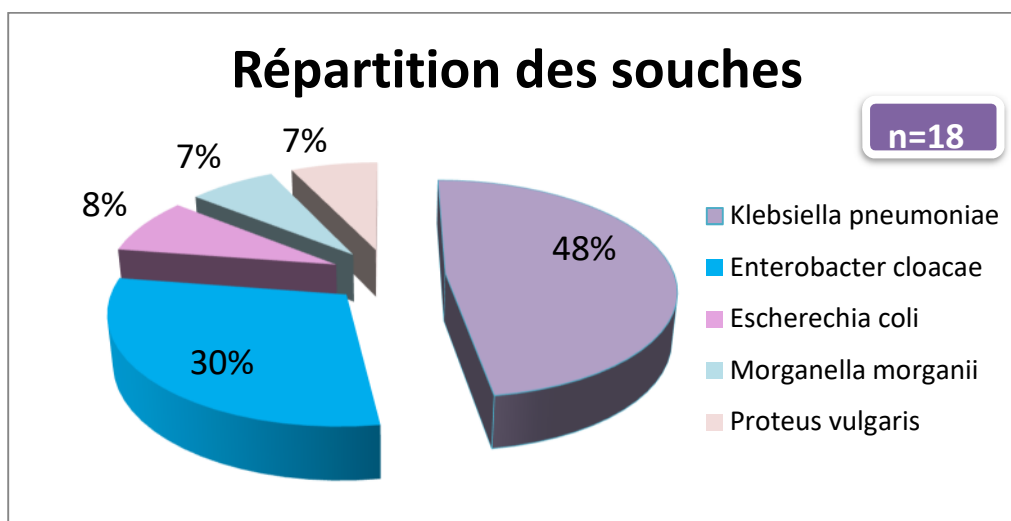


Fig. 2. Répartition des espèces à partir des souches collectées

La détection de la production des carbapénèmases chez les 18 souches d'entérobactéries a été réalisée tout d'abord par le test d'Hodge modifié (MHT) (Figure3).

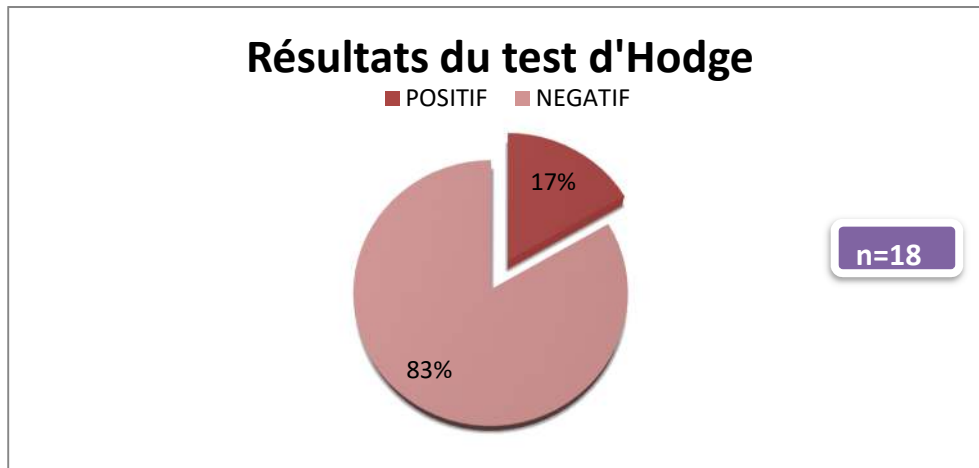


Fig. 3. Les résultats du test d'Hodge

L'algorithme de criblage appliqué aux 18 isolats des EPC collectées, a mis en évidence un pourcentage de positivité de (78%) qui est beaucoup plus considérable que le pourcentage de négativité (22%) (Figure 4).

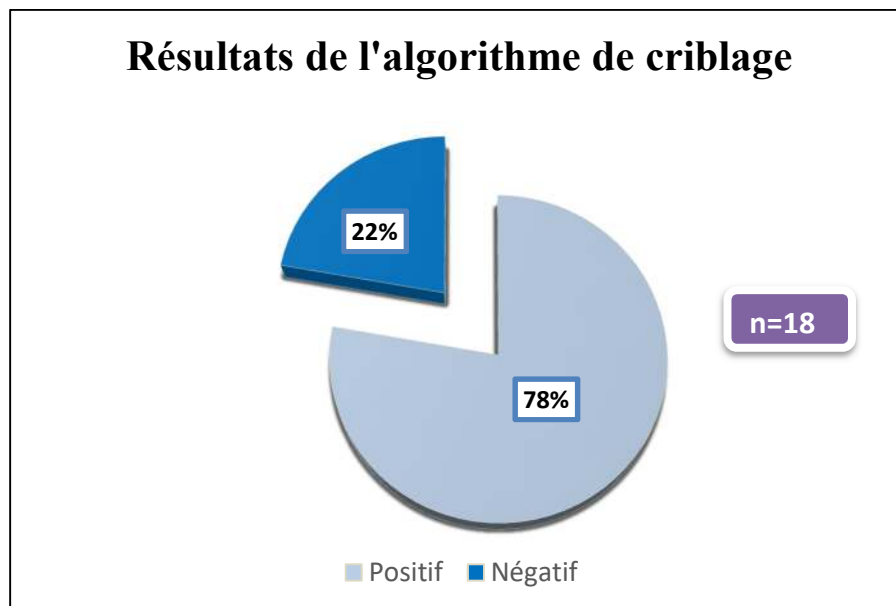


Fig. 4. Les résultats de l'algorithme de criblage des EPC

Pour la détection moléculaire des EPC, nous avons utilisés la réaction PCR en temps finale et en temps réel. La PCR, comme étant une méthode sensible et spécifique pour la détection des acides nucléiques, c'est une technique qui permet l'obtention d'un nombre important de copies d'une séquence spécifique d'ADN.

La réaction de la PCR en temps final nous a permis de détecter 15/18 souches des entérobactéries productrices des gènes codant pour les carbapénèmes et donc un pourcentage de positivité de 83.34%. Ce pourcentage s'est élevé avec l'utilisation de la PCR en temps réel (88,89%), en détectant une souche d'EPC davantage

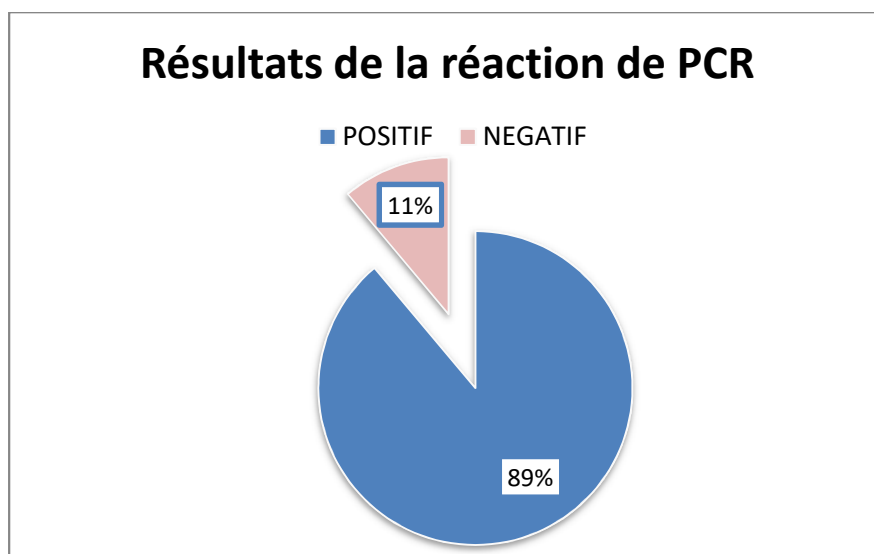


Fig. 5. Résultat de la réaction PCR à la recherche des gènes codant pour les carbapénèmases

La PCR en temps réel se base sur la possibilité du suivi au fur et à mesure avec le temps, le processus de PCR grâce à la fluorescence. La collection des données de fluorescence sont faites à chaque cycle de la PCR. Ces données représentent la quantité de produits amplifiés à cet instant. Les systèmes permettant la détection des molécules d'amplicons générés suite à chaque cycle d'amplification font appel à un agent intercalant (SYBR GREEN). Ce dernier s'intercale directement sur le nouveau brin d'ADN synthétisé. Le suivi en temps réel de la réaction de la PCR, met en jeu trois phases : une phase d'initiation, une phase exponentielle et une phase plateau. La ligne seuil correspond au seuil de détection optique au-delà duquel la variation en intensité de fluorescence suit une loi exponentielle. Le point d'intersection de la courbe cinétique PCR avec la ligne seuil est appelé le Cycle Seuil Ct qui est le point de départ de la phase exponentielle. Les résultats de la réaction PCR ont permis l'obtention d'un pourcentage de positivité de 83,33% par la suite un pourcentage de 77,78% est obtenu avec l'algorithme phénotypique de criblage des EPC, et enfin, le MHT avec un pourcentage de positivité de 16,67% (tableau1).

Tableau 1. Comparaison des résultats des 3 tests de détection

Résultats	MHT	Algorithme	Réaction PCR
Positif	3/18 (16,67%)	14/18 (77,78%)	15/18 (83,33%)
Négatif	15/18 (83,33%)	4/18 (22,22%)	3/18 (16,67%)

4 DISCUSSION

Le phénomène le plus préoccupant dans le domaine de l'antibiorésistance est l'actuelle émergence et dissémination des entérobactéries productrices de carbapénèmase (EPC)[6]

Les carbapénèmases, grâce à leur activité bactéricide, leur spectre d'action et leur stabilité vis-à-vis des β -lactamases, sont devenues le traitement de référence adressé aux infections nosocomiales sévères à bacilles Gram négatif. Une diffusion de la résistance en milieu communautaire, avec l'apparition d'entérobactéries sécrétrices de β -lactamases à spectre étendu (BLSE) et l'augmentation des infections liées aux soins sont marqués ces dix dernières années [7]. A cause de cette antibiorésistance, une détection précoce des EPC s'avère importante pour une identification permettant d'éviter les impasses thérapeutiques imposés par ces derniers[8]. Notre étude avait comme objectif de comparer les performances de deux méthodes phénotypiques de détection des carbapénèmases : le Test d'Hodge Modifié (MHT) recommandé par CLSI et le nouvel algorithme de criblage des EPC recommandé par l'EUCAST (2018) en se référant à la biologie moléculaire pour trancher entre ces deux techniques, et le criblage des gènes conférant la production des carbapénèmases aux souches isolées .

Dans une période d'un mois, 18 souches d'entérobactéries de sensibilité diminuée ou résistante à l'ertapénème, issus du portage rectal chez des patients hospitalisés au service d'Hémo-Oncologie à l'hôpital 20 Aout de Casablanca ont servi pour

notre étude. Le taux de positivité est élevée 18/77 (23.37%) par rapport à la littérature 5.97%[9], [10]. Ce résultat est due peut être au fait que nous nous sommes consacrés à un service haut risque alors que les autres études concernent toute une structure hospitalière.

Le test Hodge Modifié, ainsi que l'antibiogramme de criblage recommandé par le CASFM/EUCAST ont été réalisés sur les différentes souches conformes aux critères d'inclusion. Une détection génotypique par PCR en temps final et en temps réel a suivi les tests phénotypiques. La fréquence de positivité des résultats du MHT était 3/18 (16.66%), les résultats positifs obtenus par l'algorithme de criblage des EPC ont atteint 14/18 (77.77%) des cas, tandis que la PCR a révélé la présence de 15/18 cas (83.88%). En considérant la PCR comme méthode de référence, les résultats du MHT ont démontré de nombreux faux négatifs, soit un taux de 12/18 (66.66%). Par ailleurs l'algorithme de criblage des EPC a montré une bonne concordance avec les résultats de la PCR à l'exception de 3 cas. Ceci peut être expliqué par la précision et la fiabilité des tests moléculaires pour la détection des carbapénèmases [9].

Le test Hodge modifié était négatif pour 7 isolats producteurs de métallo β -lactamases de type NDM, ces résultats et les précédents se joignent à la décision du CASFM-EUCAST concernant l'abandon du test MHT, ce test présente des difficultés de lecture ainsi que des faux négatifs, essentiellement chez des souches produisant une carbapénèmase de type NDM, et de des nombreux faux positifs par surexpression de céphalosporinases[11].

Les deux types de PCR utilisés sont d'une grande efficacité de détection des EPC, bien que la RT-PCR présente beaucoup plus d'avantages en termes de spécificité, utilisation des agents non cancérigènes, gain de temps et fiabilité élevée que la PCR en temps final[12]. Grâce à l'utilisation de la RT-PCR avec technologie de SYBR Green, au cours de cette étude, nous avons pu récupérer un gène VIM non détecté par la PCR classique.

Notre étude a montré la présence d'un seul gène chez 11/15 souches, deux gènes chez 3 souches et 3 gènes chez une souche, l'acquisition de plusieurs gènes peut procurer à la souche un haut niveau de résistance vis-à-vis d'un antibiotique donné, des cas semblables ont été rapporté par la littérature [13], [14].Vingt gènes ont été détecté dans notre étude, dont le NDM avec un taux de avec 7/20 (35%), le VIM 7/20(35%) suivi de l'OXA-48 avec un taux de 6/20(30%). Ce résultat ne concorde pas avec un travail réalisé à l'institut pasteur du Maroc (OXA-48 81,82% et NDM 18,18%)[15]. Ceci peut être expliqué par la nature différente des prélèvements et de l'écologie bactérienne du portage rectal, ou par la diffusion de clones épidémiques au niveau du service qui nécessiteront une investigation plus poussée par des techniques de biologies moléculaires telles que le champ pulsé ou le séquençage.

L'espèce *Klebsiella pneumoniae* est la plus fréquemment isolée parmi les EPC, son taux était de (44,45%), suivit d'*Enterobacter cloacae* (27,78%) et *E.coli* (16,67%). Cette répartition des espèces d'entérobactéries productrices de carbapénèmases est similaire à une étude réalisée au niveau du laboratoire de microbiologie du CHU Sfax en Tunisie où la *K.pneumoniae* était l'espèce prédominate (60,2%), suivie par *E.cloacae* (26,9%) et de 12,9% vient l'*E.coli* [16].

La recherche des souches de KPC était négative pour les isolats d'EPC, puisque la présence de ce gène est essentiellement décrite comme endémiques en Algérie et dans d'autres régions du monde [17], [18].

En ce qui concerne les 3 souches d'EPC qui étaient négatives lors de la recherche des gènes des carbapénèmases (*E.coli*, *K.pneumoniae*, *M.morganii*), d'autres mécanismes de résistance, autre que le mécanisme enzymatique, peuvent être induites. La résistance peut être due à la présence d'un autre gène de résistance dont sa recherche n'est pas incluse dans notre étude. Elle pourra avoir comme explication, soit des mécanismes non enzymatiques liés à une imperméabilité ou à l'efflux de l'antibiotique, soit à des modifications des protéines liant à la Pénicilline [19]. Les résultats de notre étude justifie l'abandon du MHT, et appuie, par conséquent, la nécessité d'installer l'algorithme de criblage d'EPC comme test phénotypique de détection d'EPC de routine. Une étude faite par J.Robert and coll, confirme nos résultats, il a montré une sensibilité de 100% et une spécificité de 68,1% de l'algorithme [20]

5 CONCLUSION

Les résultats de cette étude ont démontré une diversité dans la répartition des souches d'entérobactéries identifiées. Sur les 18 souches isolées à partir du service hématologie au CHU ibn Rochd, L'espèce *Klebsiella pneumoniae* est la plus fréquemment isolée parmi les EPC, suivit d'*Enterobacter cloacae*. Le niveau de résistances atteints vis-à-vis aux Carbapénèmes sont associés à de nombreux mécanismes de résistances, avec prédominance de NDM et VIM soit 35% chacun, suivis de la production de carbapénèmase de type OXA-48 avec un taux de (30%).

Par ailleurs, en considérant la PCR comme méthode de référence, l'algorithme de criblage des EPC, suggéré par L'EUCAST s'avère d'une grande fiabilité par rapport au MHT.

L'indispensabilité des tests moléculaires dans tous les laboratoires, malgré qu'ils sont fiables, précises et fournissent des résultats rapides, est due à leur coût élevé et la nécessité d'avoir un personnel qualifié. Tandis que les tests phénotypiques sont facilement réalisés et interprétés.

Au terme de notre travail, l'algorithme de criblage proposé par EUCAST est la meilleure méthode pour la détection des EPC datant d'une bonne sensibilité et d'une spécificité conforme aux recommandations des sociétés savantes.

RÉFÉRENCES

- [1] L. Poirel, J. D. Pitout, et P. Nordmann, « Carbapenemases: molecular diversity and clinical consequences », *Future Microbiology*, vol. 2, n° 5, p. 501-512, oct. 2007.
- [2] R. P. Ambler, « The structure of beta-lactamases », *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.*, vol. 289, n° 1036, p. 321-331, mai 1980.
- [3] A. J. Mathers, J. Carroll, C. D. Sifri, et K. C. Hazen, « Modified Hodge Test versus Indirect Carbapenemase Test: Prospective Evaluation of a Phenotypic Assay for Detection of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC) in Enterobacteriaceae », *J Clin Microbiol*, vol. 51, n° 4, p. 1291-1293, avr. 2013.
- [4] Centers for Disease Control and Prevention (CDC), « Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in acute care facilities », *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, vol. 58, n° 10, p. 256-260, mars 2009.
- [5] H. Boutal, « Développement et validation de tests de détection rapide de la résistance aux antibiotiques », phdthesis, Université Paris-Saclay, 2017.
- [6] L. Poirel, L. Dortet, et P. Nordmann, « Épidémiologie des carbapénémases », p. 4.
- [7] J. R. Zahar, I. Grall, et A. T. Kouatchet, « Carbapénèmes : nouvelles molécules, différentes indications ? », p. 5.
- [8] L. N. Arend, M. Pilonetto, C. de A. Siebra, et F. F. Tuon, « Phenotypic and molecular characterization of 942 carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) in southern Brazil », *J. Infect. Chemother.*, vol. 21, n° 4, p. 316-318, avr. 2015.
- [9] W. Lowman, M. Marais, K. Ahmed, et L. Marcus, « Routine active surveillance for carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from rectal swabs: diagnostic implications of multiplex polymerase chain reaction », *Journal of Hospital Infection*, vol. 88, n° 2, p. 66-71, oct. 2014.
- [10] T.-D. Huang *et al.*, « Multicentre evaluation of the Check-Direct CPE® assay for direct screening of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from rectal swabs », *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 70, n° 6, p. 1669-1673, 2015.
- [11] O. Genc, E. Aksu, et A. Gulcan, « The identification of carbapenemase types in Enterobacteriaceae by using molecular assay and phenotyping confirmation tests », *J. Microbiol. Methods*, vol. 125, p. 8-11, 2016.
- [12] M. Hofko, A. Mischnik, M. Kaase, S. Zimmermann, et A. H. Dalpke, « Detection of Carbapenemases by Real-Time PCR and Melt Curve Analysis on the BD Max System », *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 52, n° 5, p. 1701, mai 2014.
- [13] L. Xie *et al.*, « Coexistence of blaOXA-48 and Truncated blaNDM-1 on Different Plasmids in a *Klebsiella pneumoniae* Isolate in China », *Front Microbiol*, vol. 8, févr. 2017.
- [14] Y. Liu, L.-G. Wan, Q. Deng, X.-W. Cao, Y. Yu, et Q.-F. Xu, « First description of NDM-1-, KPC-2-, VIM-2- and IMP-4-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in a single Chinese teaching hospital », *Epidemiology & Infection*, vol. 143, n° 2, p. 376-384, janv. 2015.
- [15] A. Barguigua, K. Zerouali, K. Katfy, F. El Otmani, M. Timinouni, et N. Elmdaghri, « Occurrence of OXA-48 and NDM-1 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Moroccan university hospital in Casablanca, Morocco », *Infect. Genet. Evol.*, vol. 31, p. 142-148, avr. 2015.
- [16] S. Mezghani Maalej, M. Rekik Meziou, F. Mahjoubi, et A. Hammami, « Epidemiological study of Enterobacteriaceae resistance to colistin in Sfax (Tunisia) », *Med Mal Infect*, vol. 42, n° 6, p. 256-263, juin 2012.
- [17] P. Nordmann, « Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Overview of a major public health challenge », févr. 2014.
- [18] Z. B. A.-K. Tani et G. Arlet, « Actualité de la résistance aux antibiotiques chez les bacilles à Gram négatif en Algérie », juin 2014.
- [19] Z. Baba Ahmed-Kazi Tani et G. Arlet, « [News of antibiotic resistance among Gram-negative bacilli in Algeria] », *Pathol. Biol.*, vol. 62, n° 3, p. 169-178, juin 2014.
- [20] J. Robert, A. Pantel, A. Merens, E. Mueller, J.-P. Lavigne, et M.-H. Nicolas-Chanoine, « Development of an algorithm for phenotypic screening of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in the routine laboratory »ol. 17, p. 78, janv. 2017.