

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2013

Thèse N° 168/13

PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE ET DE RESISTANCE DES BACTERIES MULTI RESISTANTES AU CHU HASSAN II DE FÈS

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 19/12/2013

PAR

M. EL BRAHMI REDOUANE

Né le 29 Janvier 1987 a Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Bactéries multi résistantes - Prévalence - Epidémiologie
Infections nosocomiales - Antibiorésistance

JURY

M. NEJARI CHAKIB.....	PRESIDENT
Professeur d'Epidémiologie clinique	
Mme. EL RHAZI KARIMA.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Médecine communautaire	
M. BENJELLOUN MOHAMED CHAKIB.....	JUGES
Professeur de Pneumo-ptisiologie	
M. MUSTAPHA MAHMOUD.....	
Professeur agrégé de Microbiologie-Virologie	
Mme. BENNANI BAHIA.....	
Professeur habilités de Microbiologie	

Sommaire

I. Introduction.....	4
II. Antibiorésistance	6
1- Définition.....	6
2- Supports génétiques et mécanismes biochimiques des résistances....	7
2-1 Inactivation enzymatique.....	8
2-2 Mécanisme d'efflux actif.....	11
2-3 Modification de la cible.....	12
2-4 Diminution de la perméabilité de la membrane	15
III. Bactéries multi résistantes.....	17
1- Définition.....	17
2- Principales bactéries multi résistantes	18
2-1 Staphylocoque aureus résistant à la méticilline.....	18
2-2 Entérobactéries à bêta-lactamases à spectre élargi	21
2-3 Entérobactéries productrices de carbapénèmases.....	24
2-4 Pseudomonas aeruginosa résistant à la Céftazidime.....	30
2-5 Acinetobacter baumannii résistant à l'Imipénème.....	32
IV. Epidémiologie des bactéries multi résistantes.....	35
1- Facteurs de risque classiques de la multi résistance	35
2- Impact de la multi résistance	36
3- Evolution en Europe.....	37

3-1	E. Coli	38
3-2	Klebsiella pneumonia.....	39
3-3	Pseudomonas aeruginosa	40
3-4	Staphylocoque aureus	41
3-5	Acinetobacter baumannii	42
4-	Contexte épidémiologique de la multi résistance au Maroc	42
V.	Objectifs	46
1-	Principal.....	46
2-	Secondaires.....	46
VI.	Matériel et méthode :	46
1-	Type de l'étude	46
2-	Population de l'étude	47
3-	Recueil des données.....	47
4-	Analyse statistique	47
5-	Aspects éthiques	47
VII.	Résultats.....	48
1-	Profil épidémiologique des BMR.....	48
1-1	Prévalence des BMR et leurs répartitions selon les produits pathologiques.....	48
1-2	Composition des BMR isolées.....	49
1-3	Taux de multi résistance au sein des espèces.....	50
1-4	Répartition selon les espèces des entérobactéries BLSE	51

1-5	Répartition des BMR selon les services d'hospitalisation	52
1-6	Evolution des BMR au cours de l'année.....	53
1-7	Répartition des BMR selon le Sexe.....	54
2-	Profil de résistance aux antibiotiques	56
2-1	Entérobactéries BLSE.....	56
2-2	Acinetobacter baumannii résistant à l'Imipénème.....	62
2-3	Pseudomonas aeruginosa résistant à la Céftazidime.....	63
2-4	Staphylocoque aureus résistant à la Méricilline	64
2-5	Autres BMR.....	64
VIII.	Discussion	65
IX.	Recommandations	71
1-	Recommandations spécifiques.....	71
2-	Recommandations générales	74
2-1	Contrôle de la diffusion des BMR	74
2-2	Règles de bon usage des antibiotiques.....	79
X.	Conclusion.....	83
XII.	Bibliographie.....	84

REVUE DE LA LITTERATURE

I. Introduction

Les bactéries sont dites multi-résistantes aux antibiotiques (BMR) lorsque, du fait de l'accumulation de résistances acquises à plusieurs familles d'antibiotiques, elles ne sont plus sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques utilisables en thérapeutiques (résistance à au moins 3 familles d'antibiotiques) [1].

En effet, 50 ans après le début d'utilisation des agents antimicrobiens, l'émergence à travers le monde des bactéries multi résistantes a fait que le corps médical doit faire face à la possibilité d'entrer dans l'ère post antibiotique [2]. Dans certains cas, les médecins se retrouvent devant une «impasse thérapeutique», c'est à dire, l'incapacité de trouver un traitement face à une infection donnée [3].

Dans les structures de soins, particulièrement en réanimation, ce phénomène prend une ampleur gravissime en raison de la précarité des patients pris en charge et surtout de la morbidité et de la mortalité attribuée à ces infections.

L'émergence des BMR est favorisée par la pression de sélection antibiotique et par la transmission croisée [4]. Cela constitue pour nous un réel problème de santé publique.

L'épidémiologie des infections à BMR varie considérablement d'un service à l'autre, d'un hôpital à un autre et d'une région à l'autre. Actuellement, les BMR qui font l'objet d'une surveillance très particulière sont: le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), le *Pseudomonas aeruginosa* multi résistant, les entérobactéries sécrétrices de Béta-lactamase à spectre étendu (EBLSE), les entérobactéries productrices de carbapénèmases et l'*Acinetobacter baumannii*.

L'organisation mondiale de la santé (OMS) [5] définit comme maladie émergente ou ré-émergente, une maladie qui apparaît pour la première fois au sein d'une population donnée, ou qui y était déjà présente mais qui augmente rapidement et significativement en incidence ou dans sa diffusion géographique. Ainsi, à la lumière de cette définition, la notion de BMR émergentes correspond à l'apparition d'une bactérie présentant un mécanisme de résistance nouveau au sein d'une population donnée, ou si elle était déjà présente son augmentation significative dans le temps et/ou dans l'espace. Aujourd'hui, les BMR émergentes les plus importantes sont les entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC), le staphylococcus aureus de résistance diminuée aux glycopeptides (GISA) et l'entérocoque résistant aux glycopeptides (ERG).

Face à la gravité du problème de la multi résistance, plusieurs études à travers le monde ont été réalisées. Des réseaux de surveillance ont été créés (EARS-Net en Europe, CDC aux USA...), afin de mesurer l'ampleur du phénomène et évaluer les actions de lutte. Au Maroc, plusieurs études sur le sujet ont été faites à Fès, Marrakech, Rabat et Meknès. L'étude que l'on propose consiste à recueillir les informations concernant les BMR identifiées au niveau du laboratoire de bactériologie du CHU Hassan II de Fès, du 1^{er} janvier 2012 au 31 décembre 2012, l'objectif étant de décrire leur profil épidémiologique et de résistance.

II. Antibiorésistance

1- Définition

La résistance bactérienne est la capacité des bactéries à résister aux effets des antibiotiques ou des biocides qui sont censés les tuer ou les contrôler. L'évolution vers la résistance des bactéries aux antibiotiques caractérise la fin du XXème siècle.

Le terme résistance multiple (RM) ou multi-résistance est utilisé lorsqu'une souche bactérienne est résistante à plusieurs antimicrobiens ou classes d'antimicrobiens différents [6].

Les bactéries « à résistance croisée » sont celles qui ont développé des méthodes de survie qui sont efficaces contre différents types de molécules antimicrobiennes présentant des mécanismes d'action similaires.

On distingue deux types de résistance bactérienne aux ATB :

La résistance naturelle : toutes les souches appartenant à la même espèce sont résistantes à un même antibiotique. Cette résistance définit le spectre naturel d'activité d'un antibiotique. D'un point de vue génétique la résistance naturelle est d'origine chromosomique.

La résistance acquise : consécutive à des modifications de l'équipement génétique chromosomique ou plasmidique. Elle ne concerne que quelques souches d'une même espèce mais peut s'étendre : leur fréquence varie dans le temps mais aussi dans l'espace: région, ville, hôpital ou même service. Elles constituent un marqueur épidémiologique.

2- Supports génétiques et mécanismes biochimiques des résistances

Le potentiel génétique d'une bactérie est constitué du chromosome et d'un ou de plusieurs génophores facultatifs et extra-chromosomiques, les plasmides. Des gènes sont également portés par des éléments génétiques transposables et par des intégrons. Une bactérie peut ainsi acquérir une résistance aux antibiotiques par deux grands mécanismes génétiques. L'un a pour support le chromosome et définit une résistance chromosomique, l'autre a pour support les plasmides ou les éléments transposables ou les intégrons et ils définissent une résistance extra-chromosomique [7].

Les modes de résistance connus actuellement qui résultent de la pression de sélection exercée par les ATB sont au nombre de quatre, une même bactérie peut présenter plusieurs de ces mécanismes de résistance (figure1):

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

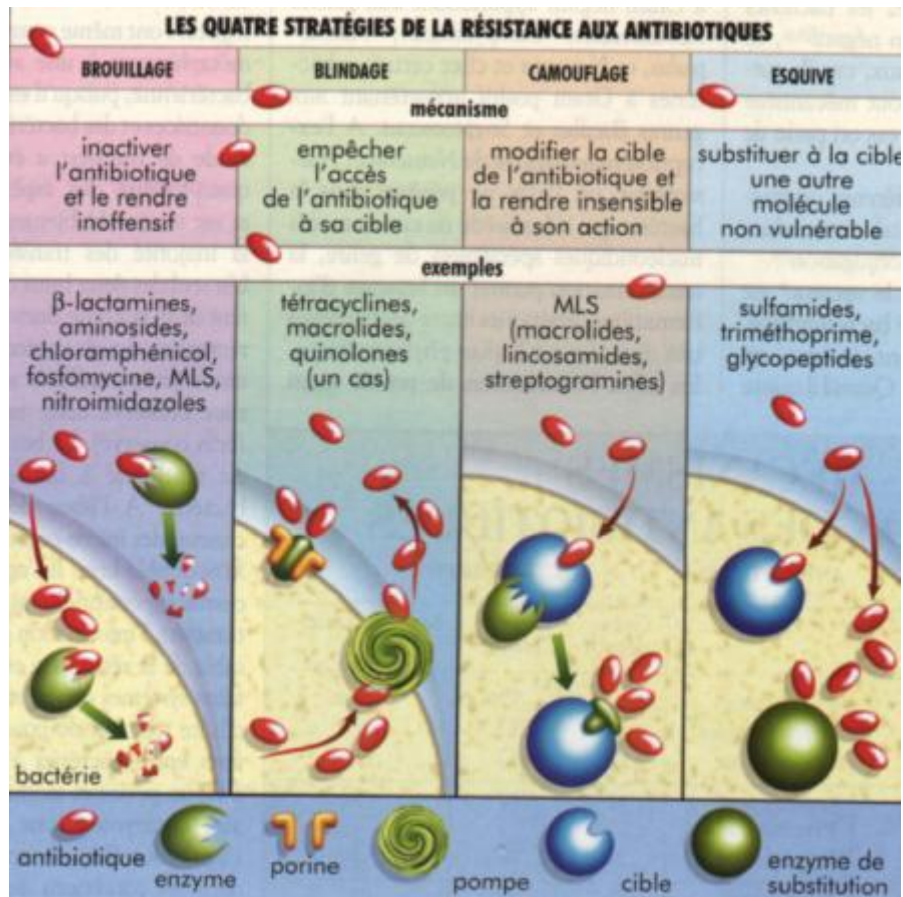


Figure 1: Différents mécanismes de résistance des bactéries

2-1 Inactivation enzymatique

Par ce mécanisme, la bactérie acquiert la capacité d'inactiver l'action des antibiotiques par la sécrétion d'enzymes avant même qu'ils n'aient pénétrés au sein du microorganisme [8]. Les classes d'antibiotiques visées par ces enzymes sont les bêta-lactamines, les macrolides-lincosamimides-streptogramines (MLS), les aminosides et les phénicolés.

▼ β-lactamases

La production de bêta-lactamase est un mécanisme que l'on retrouve aussi bien chez les bactéries Gram positives que Gram négatives, il s'agit du mode de résistance le plus courant. Le support génétique qui code pour ces enzymes est soit d'origine plasmidique soit chromosomique. Les bêta-lactamases sont des enzymes

d'inactivation de type sérine (classes A, C et D) ou métalloenzymes (classe B) dont les substrats sont des bêta-lactamines et qui peuvent être classées en sous-groupes selon la structure du noyau de base (pénème, oxapénème, pénème, céphème, oxacéphème, azétididone). Compte tenu de l'extrême diversité de ce groupe enzymatique, les besoins d'une classification sont anciens. La première classification basée sur des critères scientifiques a été proposée dans les années 75 par Ambler, elle prend en compte les analogies de séquence peptidique, en particulier celles du site enzymatique. Ainsi, quatre classes (A, B, C et D) ont été identifiées.

La classification fonctionnelle de Bush, Jacoby, Medeiros reflète mieux le spectre exact des enzymes, prenant en compte le profil du substrat (pénicilline, oxacilline, carbénicilline, céphaloridine, C3G, imipénème), ainsi que le profil d'inhibition. Ainsi apparaît la notion de groupe fonctionnel tel le groupe 2b qui se subdivise en sous groupes 2ba, 2bc... Mais ce type d'enzyme a un potentiel évolutif et une seule mutation (ponctuelle) peut changer le profil d'inactivation et celui d'inhibition : groupe 2b se subdivise alors en 2be. Néanmoins, elle est peu utilisée en pratique médicale [9, 10, 11].

▼ Inactivation enzymatique des aminosides

L'inactivation enzymatique des aminosides est le mécanisme de résistance le plus souvent observé. Il permet d'expliquer la résistance de plus de 95% des souches d'entérobactéries résistantes aux aminosides, de 95% des souches d'*Acinetobacter* spp, de 50% des souches de *Pseudomonas aeruginosa* et de 95% des souches de bactéries à Gram positif [12,13].

Tous les aminosides possèdent des groupements aminés et des groupements hydroxyles nécessaires à leur activité et ces groupements peuvent être la cible de trois classes d'enzymes [12 ,14 ,15 ,16].

Les phosphotransférases ou APH transfèrent, un groupement phosphate sur les groupements hydroxyles, les nucléotidyltransférases ou O-adénylyl (ANT ou AAD) agissent par adénylations des groupements hydroxyles, les acétyltransférases ou AAC catalysent l'acétylation des groupements aminés. Il convient de noter les points suivants :

- ∅ Un seul aminoside peut être inactivé par plusieurs enzymes ;
- ∅ Une seule enzyme peut inactiver plusieurs antibiotiques ;
- ∅ Une seule souche peut produire plusieurs enzymes.

Toutes ces enzymes ont une localisation intracellulaire et elles peuvent être codées par des gènes chromosomiques ou par des plasmides ou par des éléments génétiques transposables ou par des intégrons.

La résistance d'origine chromosomique est peu importante, car les gènes sont soit peu exprimés et les souches qui les portent sont faiblement résistantes, soit ils sont non exprimés et les souches sont parfaitement sensibles. Un codage par des plasmides ou des éléments génétiques transposables ou des intégrons est plus fréquent. Il explique la diffusion importante des gènes de résistance aux aminosides parmi les souches bactériennes.

Le gène majeur de résistance aux aminosides, rencontré chez les bactéries à Gram positif, code pour une enzyme qui inactive la kanamycine, la gentamicine, la sisomycine, la tobramycine et la dibékacine. Ce gène est porté par des transposons composites ce qui aurait permis sa dissémination chez de nombreuses espèces de bactéries à Gram positif. Le gène codant pour l'APH (3')-III présent, notamment, chez *Staphylococcus aureus*, a été également retrouvé chez *Campylobacter jejuni*.

✓ Inactivation enzymatique des phénicolés

Pour le chloramphénicol et le thiamphénicol, l'inactivation enzymatique est le mécanisme de résistance le plus fréquent. Elle agit par acétylation par une

chloramphénicol acétyltransférase du groupement hydroxyle de la molécule. On a identifié 3 enzymes chez les bactéries à Gram négatif et cinq chez les bactéries à Gram positif [8, 17]. À l'exception de *Streptococcus pneumoniae*, ces enzymes sont codées par des plasmides. Les chloramphénicols acétyltransférases sont cependant inactifs sur le florfénicol.

2-2 Mécanisme d'efflux actif

Ce sont des mécanismes de transport membranaire universellement répandus chez des organismes vivants. Ils ont un rôle clé dans la physiologie bactérienne : Préserver l'équilibre physico-chimique du milieu intracellulaire en s'opposant à l'accumulation de substances naturelles ou synthétiques toxiques, transport de substances nutritives et export de substances toxiques. Le mécanisme de résistance par le système des Efflux réside dans l'excrétion active de l'antibiotique par les pompes à protons, il s'agit là d'un mode de résistance intrinsèque des bactéries, toutefois l'exposition aux antibiotiques entraîne la surexpression par mutation de transporteurs, ce qui entraîne une hausse des résistances bactériennes qui peut être simultanée à des antibiotiques non reliés structuralement [18,19].

On différencie les pompes à efflux par :

- ∅ spécificité ou non des molécules exportées ;
- ∅ structure : une à trois protéines ;
- ∅ type d'énergie nécessaire : ATP ou force proton-motrice ;
- ∅ mode expression : inductible ou constitutif.

Il existe cinq grandes familles des systèmes d'efflux actif

✓ ABC : ATP binding cassette transporter:

§ 12 domaines transmembranaires et un domaine de fixation d'ATP

- ✓ RND : resistance nodulation cell division avec trois composants :
 - § protéine de transport dans la membrane cytoplasmique ;
 - § Protéine dans le périplasme formant un canal reliant les deux membranes ;
 - § protéine dans la membrane externe type porine expulsant le substrat.
- ✓ MFS ou MF: major facilitator superfamily
 - § avec 12 ou 14 domaines transmembranaires
- ✓ SMR : small multidrugresistance
 - § avec 4 domaines transmembranaires
- ✓ MATE : multidrug and toxic exclusion

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

2-3 Modification de la cible

- ✓ Modification d'affinité de la cible

Ce mécanisme est en relation avec une modification d'affinité d'une ou plusieurs cibles de type PLP ou PBP (Penicillin Binding Protein) comme chez *Streptococcus pneumoniae* définissant une résistance de niveau variable : BNR (bas niveau de résistance) et HNR (haut niveau de résistance).

La résistance des entérocoques aux pénicillines telle l'ampicilline peut être en relation avec une hyperproduction de PLP d'affinité médiocre telle PLP5. Il est principalement présent chez les bactéries Gram négatif [20,21].

- ✓ Substitution de cible

Ce mécanisme est de moindre importance dans le monde bactérien. Cependant, l'exemple majeur est la résistance intrinsèque ou méticillino-résistance

de *Staphylococcus aureus* qui est liée d'une part, à la présence d'une nouvelle PLP de faible affinité, dénommée PLP2a et d'autre part à son hyperproduction. La conséquence clinique est importante, car il y aura une résistance croisée entre bêta-lactamines.

▼ Altération des précurseurs de la paroi bactérienne

Les glycopeptides (vancomycine, et teicoplanine) ont une affinité pour les précurseurs du peptidoglycane comportant le dipeptide D-alanyl-D-alanine. Les cibles potentielles sont donc soit intra cytoplasmiques soit situées au niveau de la paroi en formation. Ces cibles ne sont pas toutes atteintes, car elles ne sont pas toutes accessibles aux glycopeptides.

Aucune cible n'est atteinte chez les bactéries à Gram négatif, car ces antibiotiques ne peuvent pas traverser la membrane externe. Ceci explique que les glycopeptides ont un spectre étroit limité aux bactéries à Gram positif (principalement streptocoques, entérocoques et staphylocoques). Chez les bactéries à Gram positif, ces antibiotiques diffusent librement à travers les mailles du peptidoglycane. En revanche, ils ne peuvent traverser la membrane cytoplasmique et leur action s'exerce sur la paroi en formation. Grâce à des liaisons hydrogènes, les glycopeptides forment un complexe avec les dipeptides D-alanyl-D-alanine présents dans la paroi en formation. Du fait de l'encombrement stérique induit par la présence de ces grosses molécules, il y a inhibition des transglycosylases et des transpeptidases.

L'élongation de la paroi et la croissance bactérienne sont inhibées (effet bactériostatique), puis d'autres mécanismes doivent intervenir, car les glycopeptides ont un effet bactéricide lent. Ce mode de résistance est codé par des gènes qui sont présents sur des transposons localisés sur le chromosome ou sur un plasmide autotransférable [17,22].

▼ Altération de la synthèse des acides nucléiques

Des mutations dans le gène *gyrA* peuvent modifier la sous unité A de l'ADN gyrase (une des cibles des quinolones) et diminuer l'affinité des quinolones pour leur cible ce qui provoque une résistance croisée, à des degrés divers, pour l'ensemble des quinolones. Ces modifications sont situées dans la sous-unité A au niveau d'un domaine d'environ 40 acides aminés et nommé « région déterminant la résistance aux quinolones » (ou QRDR : Quinolone Resistance-Determining Region). Ces modifications, étudiées notamment chez *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Campylobacter jejuni* et des mycobactéries, confèrent une résistance qui atteint de 10 à 100 fois la CMI.

L'association de deux mutations aboutit à de hauts niveaux de résistance (plus de 100 fois la CMI) et incluant les fluoroquinolones.

Des mutations dans le gène *gyrB* (codant pour la sous-unité B de l'ADN gyrase) peuvent modifier les acides aminés 426 ou 447 chez *Escherichia coli* ou les acides aminés 437 ou 458 chez *Staphylococcus aureus* (ces acides aminés déterminent le QRDR de la sous-unité B). Une substitution de l'acide aminé 426 d'*Escherichia coli* ou 437 de *Staphylococcus aureus* augmente de 8 fois les CMI de toutes les quinolones. Une substitution de l'acide aminé 447 d'*Escherichia coli* ou 458 de *Staphylococcus aureus* est observée chez des souches résistantes à l'acide nalidixique, à l'acide oxolinique et à la fluméquine mais sensibles à l'acide pipémidique et aux fluoroquinolones. L'association d'une mutation dans le gène *gyrA* et dans le gène *gyrB* a été observée chez une souche de *Staphylococcus aureus*. *In vivo*, les mutations du gène *gyrA* sont beaucoup plus fréquentes que celles du gène *gyrB*.

Des mutations du gène *parC*, codant pour les sous-unités ParC de la topoisomérase IV (deuxième cible des quinolones), provoquent également un phénotype

de résistance aux quinolones. De telles souches résistantes ont été isolées au sein des espèces *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria gonorrhoeae*. La localisation et la nature des modifications de la sous-unité ParC, observées chez les souches résistantes, sont homologues de celles de la sous-unité A de la gyrase et on définit un domaine QRDR de la sous-unité ParC [23,24].

▼ Altération des sites de liaison ribosomale.

Des substitutions d'acides aminés dans la protéine S12 de la sous-unité 30 S du ribosome provoquent une résistance à la streptomycine. Ces mutations ont été caractérisées chez *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Mycobacterium tuberculosis*.

Chez *Mycobacterium tuberculosis*, un autre type de mutation est impliqué dans la résistance à la streptomycine. Il s'agit d'une mutation dans le gène *rrs*, codant pour l'ARNr 16S, et qui a pour conséquence d'altérer la fixation de la streptomycine sur les ribosomes.

L'acquisition d'un plasmide portant les gènes *erm* (erythromycin ribosome methylation) conduit à la synthèse d'une méthylase qui méthyle l'ARNr 23S et empêche la fixation des macrolides, des lincosamides et des streptogramines de type B (résistance MLSB). La synthèse de cette méthylase peut être constitutive ou inductible. Lorsqu'elle est constitutive, on note d'emblée une résistance à l'ensemble des MLS. Lorsqu'elle est inductible, sa synthèse est déclenchée par l'érythromycine et l'oléandomycine.

La résistance à la clarithromycine de *Mycobacterium avium* et de *Helicobacter pylori* est provoquée par la mutation du gène codant pour l'ARNr 23S.

2-4 Diminution de la perméabilité de la membrane

Pour agir, les antibiotiques doivent pénétrer dans la cellule bactérienne. Beaucoup d'antibiotiques utilisent les systèmes de transport propres à la bactérie

pour ses échanges avec l'extérieur pour entrer [25]. Pour résister, la bactérie contrecarre cette entrée de toxiques en diminuant la perméabilité de sa membrane par :

- ✓ Une altération des porines : ce mode de résistance n'affecte que les bactéries Gram négatif. Chez ces bactéries, la membrane externe constitue une barrière de diffusion très efficace. L'antibiotique ne peut traverser cette barrière qu'en empruntant des structures particulières : les porines (protéines formant les pores de la membrane). Le passage des antibiotiques à travers les porines est d'autant plus facile que les molécules sont de petite taille, neutres et très hydrophiles. Toute modification des porines rend le passage des molécules hydrophobes (comme la famille des bêta-lactamines) encore plus difficile.

- ✓ L'absence de passage ou l'augmentation du temps de passage protège les bactéries et les rend résistantes.

- ✓ Une inhibition du transport actif

- ✓ Une inhibition de la pénétration à travers les peptidoglycanes recouvrant la membrane plasmique chez les bactéries Gram positives.

- ✓ La modification de la composition du lipopolysaccharide (LPS), soit dans le polysaccharide, soit dans le core, peut aussi être à l'origine d'une diminution de la perméabilité.

Ce mécanisme n'est, cependant, pas très performant, car il suffit d'augmenter les doses d'antibiotiques pour faire face à cette baisse de la perméabilité membranaire. Néanmoins, ce système, lorsqu'il est associé à d'autres systèmes de résistance, peut protéger de façon efficace la bactérie même à des doses importantes d'antibiotiques [26].

III. Bactéries multi résistantes

1- Définition

"Les bactéries sont dites multi-résistantes aux antibiotiques (BMR) lorsque, du fait de l'accumulation de résistances acquises à plusieurs familles d'antibiotiques, elles ne sont plus sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques utilisables en thérapeutiques [1].

Un simple parcours des données de la littérature médicale et scientifique nous conduit à une évidence, l'absence de définition universelle ou consensuelle de la notion de multi résistance aux antibiotiques. En effet, à l'exception de *Mycobacterium tuberculosis*, pour lequel une définition admise au niveau international existe (résistance à l'isoniazide et à la rifampicine) [27], celles relatives aux autres bactéries varient largement dans l'espace et dans le temps. À cela, s'ajoute l'introduction de nouveaux termes pour décrire la magnitude de la multi-résistance : "Multidrug resistant" [MDR], "Extensively drug-resistant" [XDR] et "pandrug resistant" [PDR]. En effet, ces termes présentent différentes nuances du spectre de la multi-résistance aux antibiotiques qui va d'une définition minimale (c.-à-d., résistance à au moins trois classes majeures d'antibiotiques) en passant par un niveau intermédiaire (notion d'ultra-résistance, résistance à tous les antibiotiques à l'exception d'une ou deux classes) jusqu'à un niveau maximal (c.-à-d., résistance à toutes les classes d'antibiotiques). Cette question de la disparité des définitions des BMR se pose particulièrement pour *A. baumannii* et *P. aeruginosa* comme l'ont rapporté Falagas *et al.* [28, 29]. En effet, cela complique considérablement la comparaison de l'épidémiologie de ces BMR dans les différentes régions du globe. Les auteurs plaident pour une harmonisation de la définition de ces termes, notamment du terme "pan-résistant" ou "toto-résistant" (résistance à tous les

antibiotiques ± la colistine selon les auteurs). Actuellement pour ces deux bactéries la définition du terme multi résistant la plus souvent usitée correspond à la résistance à au moins trois des cinq classes d'antibiotiques suivantes : (i) céphalosporines anti-pyocyaniques (ceftazidime ou céfépime), (ii) carbapénèmes antipyocyaniques (imipénème ou méropénème), (iii) (pipéracilline-tazobactam ou ticarcilline-acide clavulanique ou [pour *A. baumannii*] ampicilline-sulbactam), (iv) fluoroquinolones (ciprofloxacine ou lévofloxacine), et (v) aminoglycosides (gentamicine ou tobramycine ou amikacine). Toutefois, avec l'augmentation de l'utilisation des polymyxines (colistine) et peut-être de la tigécycline, cette définition devra intégrer ces autres molécules. Pour d'autres bactéries qui ont le "label" de BMR (SARM, EBLSE et ERG), ayant acquis des résistances à des molécules considérées comme référentes, la question de la définition ne se pose pas.

2- Principales bactéries multi résistantes

2-1 Staphylocoque aureus résistant à la méticilline

S. aureus a développé des résistances quasiment à tous les antibiotiques mis sur le marché dont les classes d'anti staphylococciques majeurs (Figure 2). Les mécanismes impliqués comprennent la synthèse d'enzymes inactivatrices, la modification de la cible des antibiotiques, des systèmes d'efflux qui diminuent la concentration de l'antibiotique dans la bactérie.

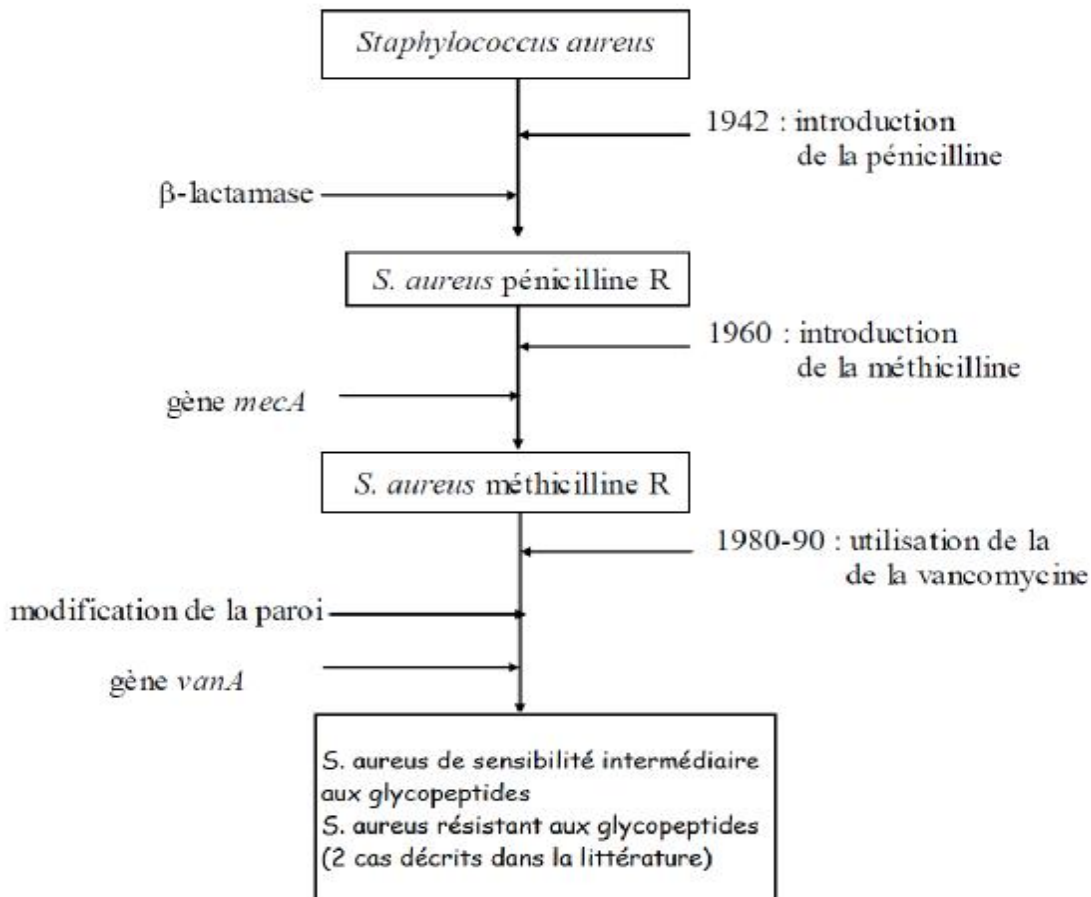


Figure 2: acquisition des résistances par *S. aureus* [30]

La résistance à l'oxacilline (ou résistance à la méthicilline) traduit la présence d'une cible des bêta-lactamines nouvelle et insensible à ces antibiotiques, la protéine de liaison aux pénicillines PLP2a, codée par le gène *mecA* [31]. Ce mécanisme de résistance non enzymatique aux bêta-lactamines a été observé dès 1960, époque de l'introduction de la méthicilline en thérapeutique. Les souches qui le possèdent sont qualifiées de résistance hétérogène à la méthicilline ou méti R ou encore *S. aureus* résistant à la méthicilline (SARM).

La notion de résistance d'expression homogène ou hétérogène est une constatation faite *in vitro*, selon que toutes les colonies de la population du

staphylocoque ou une partie seulement d'entre elle expriment le phénomène de résistance, dans les conditions de la culture. Elle n'a pas de conséquences cliniques majeures. *In vivo*, l'expression des deux types de résistance est patente. La résistance à la méticilline est croisée vis-à-vis des autres bêta-lactamines, ce qui implique que les souches méti R doivent toujours être considérées comme résistantes à toutes les bêta-lactamines y compris aux céphalosporines de 3ème génération et à l'imipènème. Elles sont également productrices de pénicillinases, elles sont habituellement résistantes à d'autres antibiotiques: aminosides, tétracyclines et macrolides [31, 32].

Les bêta-lactamines ont pour cible des enzymes appelées aussi protéines liant la pénicilline (PLP). Les PLP interviennent dans la synthèse de la paroi bactérienne en catalysant la formation des ponts peptidiques entre les chaînes glycaniques [33]. Les bêta-lactamines vont bloquer la polymérisation de la paroi bactérienne la rendant instable et fragile et provoquant secondairement la lyse de la bactérie. *S.aureus* produit naturellement 4 PLP [34]. Le principal mécanisme de résistance à la méthicilline est lié à la modification de la cible des bêta-lactamines.

Les SARM synthétisent une 5ème PLP, la PLP2a (ou 2'), qui a une faible affinité pour les bêta-lactamines [35, 36]. Contrairement aux autres PLP, la PLP2a est capable de réaliser à elle seule la polymérisation de la paroi bactérienne. Cependant, la paroi bactérienne synthétisée par la PLP2a comporte des altérations morphologiques (diminution du degré de réticulation, prédominance de monomères ou dimères) qui ne sont pas favorables à la bonne croissance de la bactérie [34]. La résistance peut être homogène (exprimée par toutes les souches) ou hétérogènes (exprimée par une proportion de colonies filles issues d'une colonie mère exprimant la résistance) [37].

2-2 Entérobactéries à bêta-lactamases à spectre élargi

2-2-1 Définition

Les BLSE ont été décrites pour la première fois en 1983 en Allemagne, puis ont été reportées en France, en Angleterre, dans d'autres pays d'Europe et aux USA. Groupe de bêta-lactamases [38,39] véhiculées habituellement par des plasmides [40], ils inactivent les bêta-lactamines, dont font partie les céphalosporines de 3^{ème} et de 4^{ème} génération. En fait, les BLSE sont responsables d'une résistance aux pénicillines, aux oxyimino-céphalosporines (ceftriaxone, cefotaxime, ceftazidime) et aux monobactames (aztreonam). En revanche, elles n'inactivent pas les céphamycines (cefoxitine, céfotetan,...), ni les carbapénèmes (imipénème).

Il existe actuellement plusieurs types différents de BLSE codées par des plasmides [41], dont font partie les groupes TEM, SHV, OXA, PSE.

La distinction entre ces enzymes est due à des mutations génétiques. En effet, de petits changements peuvent avoir lieu au niveau de certains nucléotides et entraîner la modification d'acides aminés situés au niveau de la partie active de l'enzyme, aboutissant à l'hydrolyse de certains antibiotiques et par conséquent à la résistance des bactéries porteuses de BLSE. En Europe occidentale, les BLSE véhiculées par des plasmides sont principalement des TEM et des SHV.

Les premières BLSE rapportées dans la littérature concernaient des *Klebsiella pneumoniae*, mais progressivement d'autres sortes d'entérobactéries ont été à l'origine d'épidémies décrites en milieu hospitalier [42, 43, 44, 45].

2-2-2 TEST DE SYNERGIE BLSE

Le test de synergie est un test permettant de confirmer la présence de BLSE [46].

A l'aide d'une colonie prélevée sur un milieu gélose au sang préalablement ensemencé, un milieu Mac Farland 0,5 est préparé et sert à ensemencer un milieu Muller-Hinton. C'est sur ce milieu que sont déposés, à 30 mm de distance, 2 disques d'antibiotiques : l'un est composé de Ceftriaxone (30 µg) et l'autre d'Amoxicilline et acide clavulanique (respectivement 20 et 10 µg). La distance entre la bordure des disques est préalablement déterminée pour optimiser la sensibilité du test (Figure 3).

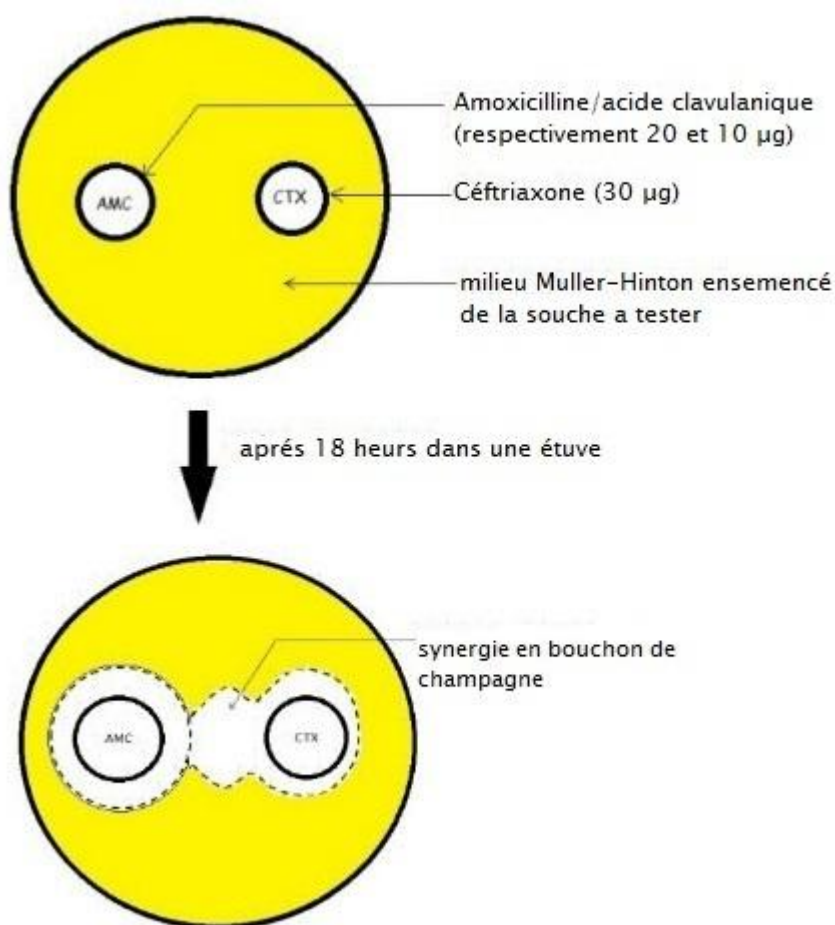


Figure 3: Réalisation d'un test de synergie

Après une nuit dans une étuve, le résultat est décrété positif si on assiste à une augmentation de la zone d'inhibition autour du disque contenant la ceftriaxone, en direction du disque porteur d'acide clavulanique. En d'autres termes, c'est l'augmentation de la zone d'inhibition obtenue pour une céphalosporine en

présence d'acide clavulanique, par rapport à la zone d'inhibition d'une céphalosporine seule, qui indique la présence d'une BLSE.

Un test de synergie positif donne donc une image caractéristique, en « bouchon de Champagne » selon les auteurs français (Figure 4).



Figure 4: 3 tests de synergie positifs chez 3 souches bactériennes

Augmentation de la zone d'inhibition entourant le disque de ceftriaxone (CRO) en présence du disque contenant de l'acide clavulanique (AMC). En haut à gauche : *Escherichia coli*. En haut à droite : *Klebsiella pneumoniae*. En bas : *Klebsiella pneumoniae*.

Un résultat positif est basé sur l'inhibition des BLSE par l'acide clavulanique, et par conséquent l'augmentation de l'activité des céphalosporines de troisième et quatrième génération en présence d'acide clavulanique. Un test de synergie est décrété négatif s'il n'y a pas d'augmentation du diamètre d'inhibition.

Toutefois, en présence d'un résultat douteux, on peut placer un disque de cefepime (30 µg) en plus des disques de ceftriaxone et d'amoxicilline-acide clavulanique (28), à une distance de 20 mm.

On assiste alors à une extension de la zone d'inhibition entourant le disque de cefepime en direction du disque comprenant l'acide clavulanique, ce qui permet d'affirmer que le test de synergie est positif. L'image suivante apparaît alors (Figure 5):



Figure 5: Exemple de test de synergie positif chez un Escherichia coli

[Augmentation de la zone d'inhibition autour du disque de cefepime (FEP) en direction du disque d'acide clavulanique (AMC)]

2-3 Entérobactéries productrices de carbapénèmases

Les carbapénèmes sont une classe d'antibiotiques appartenant à la famille des β -lactamines et ayant le spectre d'activité antimicrobienne le plus large. Ils sont actifs sur la plupart des bacilles à Gram négatif notamment les entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*. La résistance aux

carbapénèmes chez les entérobactéries s'explique essentiellement par deux mécanismes :

- le premier résulte d'un défaut de perméabilité membranaire par altération qualitative ou quantitative des porines membranaires, voie de pénétration des carbapénèmes dans la bactérie,

- le second correspond à l'inactivation de l'antibiotique par la production de carbapénémases qui ont une activité hydrolytique vis à vis des carbapénèmes. Ces enzymes appartiennent à trois classes selon la classification d'Ambler [47] :

- la classe A correspond principalement aux enzymes de type KPC. Elles ont la particularité de voir leur activité *in vitro* totalement ou partiellement inhibée par l'acide boronique et l'acide clavulanique. Elles hydrolysent toutes les β -lactamines.

- la classe B correspond aux métallo- β -lactamases de type VIM, IMP et NDM. Ces enzymes hydrolysent très fortement toutes les β -lactamines à l'exception de l'aztréonam. Leur activité *in vitro* n'est pas affectée par les inhibiteurs suicides de β -lactamases (acide clavulanique et tazobactam). Ce sont des métallo-enzymes qui contiennent un ion zinc dans leur site actif expliquant l'inhibition de leur activité par l'EDTA (chélateur des cations divalents) ou l'acide dipicolinique.

- la classe D correspond essentiellement aux enzymes de type oxacillinases (OXA-48, OXA-163, OXA-181). Ces enzymes hydrolysent fortement les carbapénèmes mais pas ou peu les céphalosporines de 3ème génération. Elles sont résistantes aux inhibiteurs suicides de β -lactamases (acide clavulanique et tazobactam). Toutefois, leur présence est souvent couplée à la présence d'une β -lactamase à spectre étendu (BLSE), ce qui conduit à une multirésistance des souches sécrétrices.

2-3-1 Méthodes de détection des entérobactéries productrices de carbapénémases

En pratique courante au sein des laboratoires de microbiologie, la détection des bactéries productrices de carbapénémases s'appuie tout d'abord sur la détermination de la sensibilité des souches aux carbapénèmes quelle que soit la méthode utilisée, toute diminution de sensibilité aux carbapénèmes et tout particulièrement à l'ertapénème qui est souvent la molécule la plus touchée par les carbapénémases [48], doit ouvrir la voie à des investigations supplémentaires. Les souches n'ont pas besoin d'être résistantes à tous les carbapénèmes, cela est d'autant plus vrai pour les souches productrices d'OXA-48/OXA-181 [49,50,51].

▼ Tests phénotypiques :

Test de Hodge modifié : La version modifiée du test de Hodge, test phénotypique initialement mis au point pour permettre la détection de pénicillinases, est largement utilisée pour la détection des carbapénémases. Ce test consiste à ensemencer en culture confluyente (à l'aide d'un écouvillon) une dilution au 1/10^{ème} d'une suspension de Densité Optique (DO) = 0.5 Mc Farland de la souche *E. coli* ATCC 25922 sur une gélose Muller Hinton. Ensuite, un disque d'imipénème chargé à 10 µg est déposé au centre de la boîte et chaque souche testée est ensemencée de manière radiale à partir du disque jusqu'à l' bord de la boîte de Pétri (figure 6).

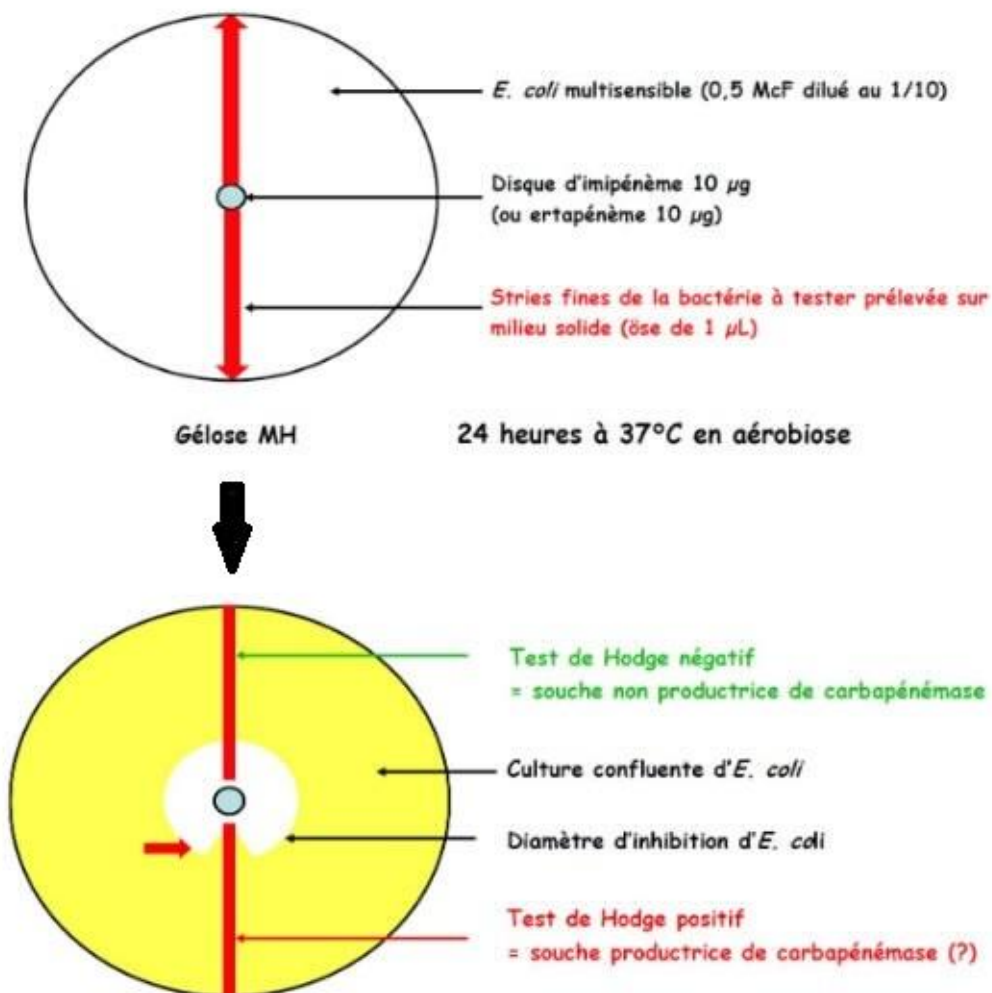
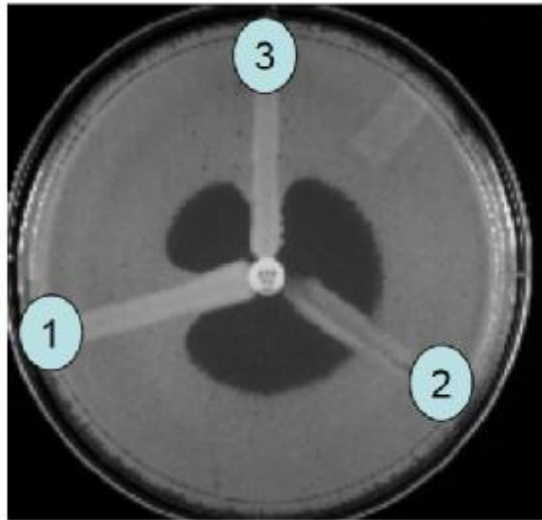


Figure 6: Réalisation d'un test de Hodge modifié

La présence d'une distorsion de la zone d'inhibition autour du disque d'imipénème au contact de la souche testée est interprétée comme un résultat positif après incubation pendant 18 h à 37°C (Figure 7) [52,53].



Souche révélatrice: *Escherichia coli* ATCC 25922

- 1: *Klebsiella pneumoniae* ATCC BAA-1705 (témoin positif)
- 2: *Klebsiella pneumoniae* ATCC BAA-1706 (témoin négatif)
- 3: Souche testée

Figure 7: test de Hodge modifié positif

Méthodes des E-tests ou disques combinés : Ces tests sont basés sur l'inhibition de l'activité des différentes carbapénémases par des molécules. Les bandelettes E-test permettent la détection des métallo- β -lactamases en combinant l'imipénème et l'EDTA [49,54]. D'autres bandelettes existent combinant le méropénème et l'EDTA ou l'acide boronique.

Récemment, des disques utilisant le méropénème combiné à différents inhibiteurs de β -lactamases ont été commercialisés afin de permettre la détection et l'identification du mécanisme à l'origine de la résistance aux carbapénèmes. En particulier, ces disques permettent de distinguer la production de carbapénémases de la présence d'une céphalosporinase de haut niveau ou de BLSE couplée à une modification des porines. Dans ce but, les disques KPC/MBL® (Rosco Diagnostica) sont déposés sur une gélose Muller Hinton sur laquelle a préalablement été ensemencée en culture confluyente une suspension de densité optique = 0.5 Mc

Farland de la souche testée. Ces disques contiennent respectivement du méropénème, du méropénème couplé à de l'acide dipicolinique (DPA, inhibiteur des enzymes de classe B), du méropénème couplé à de l'acide aminophénylboronique (ABPA, inhibiteur des enzymes de classe A) et du méropénème couplé à de la cloxacilline (inhibiteur des céphalosporinases hyperproduites). D'après les recommandations du fabricant, une différence ≥ 5 mm entre le disque combiné et le disque chargé avec uniquement le méropénème est considérée comme positive [53].

▼ Méthodes moléculaires : Les carbapénémases de classe D n'étant pas détectées par les méthodes phénotypiques, tout résultat ne confirmant pas la présence d'une enzyme de classe A ou B doit être explorée par biologie moléculaire [53].

Biopuces à ADN : Les méthodes précédentes, quelles qu'elles soient, ont comme inconvénient majeur de ne fournir un résultat au mieux en 24 h. Or, si l'on veut limiter la diffusion des entérobactéries productrices de carbapénémases, notamment en milieu hospitalier, des mesures de contrôle doivent être rapidement mises en oeuvre. C'est pourquoi les méthodes moléculaires parmi lesquelles les biopuces à ADN ont été mises au point ces dernières années. Parmi celles-ci, la puce Check MDR CT102 permet la détection simultanée des BLSE de type TEM, SHV et CTX-M et des carbapénémases de type KPC, OXA-48, VIM, IMP et NDM-1. Cette biopuce à ADN a démontré une sensibilité et une spécificité de 100% pour la détection des gènes *blaVIM*, *blaIMP*, *blaNDM* et *blaOXA-48*, alors qu'elles sont de 100% et 85% respectivement pour le gène *blaKPC* [55].

Techniques de PCR simplex : ils demeurent le gold standard pour ces détections de carbapénémases. Elles sont généralement suivies par un séquençage de l'amplicon pour déterminer exactement l'enzyme. Certaines techniques de PCR en temps réel multiplex permettant de détecter simultanément, en 3 h, les

principaux gènes codant pour les carbapénémases des entérobactéries (*blaKPC*, *blaGES*, *blaVIM*, *blaIMP*, *blaNDM* et *blaOXA-48*) [56]. Les inconvénients de ces techniques moléculaires sont évidemment le prix élevé et l'incapacité à détecter de nouvelles carbapénémases.

2-4 Pseudomonas aeruginosa résistant à la Céfotazidime

P. aeruginosa dispose d'un potentiel endémique élevé dans les unités de soins intensifs, il est à l'origine de 18 % des infections nosocomiales contre seulement 6 % dans les services de médecine et de chirurgie [57]. Il joue ainsi un rôle majeur dans les infections broncho-pulmonaires et a un degré moindre dans les infections urinaires, les infections du site opératoire et les bactériémies. La gravité et la surmortalité observées au cours des infections liées au bacille pyocyanique sont dues à sa résistance naturelle et acquise aux antibiotiques, à ses propriétés intrinsèques et à sa capacité d'adaptation vis-à-vis de son environnement. Sa résistance aux bêta-lactamines peut impliquer la surexpression constitutive du gène *ampC* codant la bêta-lactamase, l'acquisition d'une bêta-lactamase extrinsèque, la surproduction d'un système d'efflux actif ou un déficit en porine OprD [58].

▼ Résistance par hyperproduction de la céphalosporinase AmpC :

L'hyperproduction de céphalosporinase de type AmpC permet à *P. aeruginosa* de résister à toutes les bêta-lactamines à l'exception des carbapénèmes. Son action échappe à l'action des inhibiteurs de bêta-lactamases comme l'acide clavulanique ou le tazobactam. Le niveau de résistance est en relation avec la quantité d'enzyme AmpC produite [59].

✓ Résistance par production de bêta-lactamases de classe A :

Pénicillinases : elles hydrolysent les carboxypénicillines, les uréidopénicillines et la cefsulodine, et sont inactives sur la ceftazidime et les carbapénèmes.

Bêta-lactamases à spectre étendu : hydrolysent non seulement les carboxypénicillines et les uréidopénicillines, mais aussi les céphalosporines (ceftazidime, céfépime, céfpirome, cefpirome et l'aztréonam) [60].

✓ Résistance par production de bêta-lactamases de classe D :

Les oxacillinases de la classe D sont séparés en 5 groupes. Les oxacillinases classiques, OXA-1, OXA-2, OXA-10, hydrolysent les carboxypénicillines et les uréidopénicillines mais sont inactives sur la ceftazidime. Par contre les oxacillinases à spectre étendu sont actives sur l'ensemble des bêta-lactamines à l'exception des carbapénèmes [61]. L'activité de ces enzymes n'est pas inhibée par l'acide clavulanique et le tazobactam, sauf OXA-18 [61]. La plupart des oxacillinases à spectre étendu sont codées par gènes présents sur des plasmides ou des intégrons, ce qui facilite leur diffusion.

✓ Résistance par production de bêta-lactamases de classe B :

Les enzymes de ce groupe sont également connues sous le nom de carbapénémases ou métallo- β -lactamases (MBL) en raison de la présence d'un ou de deux atomes de Zn^{2+} dans leur centre actif pour hydrolyser les bêta-lactamines [62]. Seul le monobactam est épargné par les caractéristiques hydrolytiques des MBL. L'activité enzymatique des carbapénémases n'est pas inhibée par l'acide clavulanique et le tazobactam, mais est supprimée par des chélateurs ioniques, par exemple, l'EDTA [63].

✓ Résistance aux bêta-lactamines par efflux actif :

Le système MexAB-OprM participe à la résistance intrinsèque de *P. aeruginosa* aux bêta-lactamines et sa surexpression entraîne une faible augmentation de la résistance à cette famille d'antibiotiques, à l'exception de l'imipénème [64].

✓ Résistance par altération de la perméabilité membranaire :

Le déficit en porine OprD, protéine de la membrane externe empruntée spécifiquement par l'imipénème pour franchir la membrane externe de *P. aeruginosa*, se traduit par une imperméabilité membranaire. La réduction de l'expression de cette porine conduit à une baisse modérée de l'activité de tous les carbapénèmes. Ainsi, seule la résistance à l'imipénème est exclusivement dépendante du niveau de production d'OprD [65]. Sur le plan clinique, on observe une sélection plus fréquente de souches de *P. aeruginosa* résistantes à l'imipénème que pour le ceftazidime et la pipéracilline [64].

2-5 Acinetobacter baumannii résistant à l'Imipénème

Acinetobacter baumannii, microorganisme responsable d'infections nosocomiales survenant le plus souvent par épidémies, pose un problème émergent de multi-résistance aux antibiotiques, notamment aux carbapénèmes considérées comme le traitement de choix des infections impliquant ce germe, les possibilités thérapeutiques deviennent ainsi très limitées. Plusieurs mécanismes peuvent être à l'origine de cette résistance aux carbapénèmes.

✓ Mécanismes enzymatiques

Ce sont les mécanismes les plus fréquents de résistance aux carbapénèmes chez *A. baumannii* [66]. Ils sont liés le plus souvent à l'acquisition d'enzymes à propriétés de carbapénémases.

∅ oxacillinases à propriétés de carbapénèmase (CHDLs) telles qu' OXA-23, OXA- 24/40, OXA-58 ou OXA-143.

∅ métallo-β-lactamases (MBLs) de type IMP, VIM, SIM ou NDM.

∅ carbapénèmases appartenant au groupe A d'Ambler comme KPC ou certains variants de GES comme GES-14.

Certains auteurs ont évoqué la possibilité d'une surexpression de l'oxacillinase naturelle de *A. baumannii* (OXA-51 et ses variants) par insertion de *ISAb1* en amont du gène codant pour cette bêta-lactamase [67]. Cependant, la réelle contribution de la structure *ISAb1*-gène de type *blaOXA-51* à la résistance aux carbapénèmes chez *A. baumannii* fait débat puisque cette structure a été identifiée dans des souches de *A. baumannii* résistantes et sensibles aux carbapénèmes.

✓ Mécanismes non-enzymatiques

∅ Diminution de la perméabilité membranaire

Des modifications de la perméabilité membranaire d'*A. baumannii* peuvent entraîner une résistance aux carbapénèmes. Ainsi, la perte de la protéine de membrane externe CarO, secondaire à l'interruption du gène *carO* par différentes séquences d'insertion (notamment *ISAb825*) peut être à l'origine d'une résistance aux carbapénèmes [68].

∅ Systemes d'efflux

L'implication de systèmes d'efflux naturels ou acquis dans la multirésistance aux antibiotiques chez *A. baumannii* est de plus en plus étudiée [69]. Parmi les superfamilles de pompes d'efflux, les systèmes RND (Resistance-nodulation-Division) sont les plus prévalents chez *A. baumannii* [70].

Ø Modification des PLPs

Une modification des PLPs à l'origine de la résistance aux carbapénèmes chez *A. baumannii* n'a été que très rarement investiguée mais il semble que la régulation de l'expression des PLPs puisse être associée à une diminution de sensibilité aux carbapénèmes [71].

IV. Epidémiologie des bactéries multi résistantes

1- Facteurs de risque classiques de la multi résistance

Il n'existe pas d'énumération exhaustive des facteurs de risque de la multi résistance, mais l'âge du patient [72] et la prise préalable d'un antibiotique [73] sont considérés comme facteurs de risque de résistance bactérienne quel que soit le site infecté, et la flore bactérienne en cause.

La relation entre consommation d'antibiotiques et résistance bactérienne est bien prouvée [74]. Mais peu d'études ont montré la nature de ce lien. On dispose en fait essentiellement d'évidences indirectes suggérant un tel lien. Il a été ainsi montré, en milieu hospitalier :

- un parallélisme entre consommation d'antibiotiques et incidence des infections à Bactéries résistantes [75] ;

- une multi résistance plus fréquente chez les souches bactériennes isolées d'infections nosocomiales que chez les souches isolées d'infections communautaires [76] ;

- lors d'épidémies d'infections causées par des bactéries résistantes, les patients Infectés ont reçu significativement plus souvent des antibiotiques que les témoins non infectés [77] ;

- en général les services ou les hôpitaux qui consomment le plus d'antibiotiques ont la plus forte prévalence de bactéries résistantes [78].

- L'hospitalisation récente et l'institutionnalisation médicalisée sont responsables d'infections à bactéries résistantes car il s'agit, dans ces cas particuliers d'infections nosocomiales [79] ;

- L'immunodépression, ainsi que le sondage urinaire et la chambre implantable sous-cutanée sont incriminés dans les infections nosocomiales, et donc

source d'antibiorésistance puisque le risque de développer une infection nosocomiale quelle qu'elle soit est 2 fois plus élevé chez les patients immunodéprimés (séropositifs pour le VIH, affections malignes, traitements Immunosuppresseurs), et 4 à 6 fois plus élevé en cas d'escarres ouvertes ou de Port d'un dispositif invasif (cathéter intra-vasculaire, sonde urinaire ou endotrachéale) [80].

Le facteur diabète apparaît fortement corrélé au risque de faire des infections urinaires à germes résistants [81, 82]. Les infections urinaires sont fréquentes chez les patients diabétiques [81], surtout chez les femmes, avec un risque relatif par rapport aux non diabétiques compris entre 2 et 4,3 [83, 84].

Les pyélonéphrites aiguës sont 5 fois plus fréquentes chez le diabétique que chez le non diabétique [85]. Et, les diabétiques ont plus de risque de faire des infections urinaires à Bactéries résistantes [81, 82].

2- Impact de la multi résistance

Jusqu'à présent, il n'a pas été démontré que les BMR étaient plus ou moins virulentes que les bactéries sensibles de même espèce. Cependant, il a été récemment montré [86] que, selon l'espèce, 2/3 à 3/4 des patients pour lesquels une BMR est isolée de prélèvements à visée diagnostique sont effectivement infectés par cette bactérie. Le risque d'infection par BMR augmente avec le nombre et la durée des procédures invasives, entraînent des durées de séjour supérieures à celles constatées pour les infections nosocomiales à bactéries sensibles de la même espèce [87, 88].

Le retard à l'instauration d'un traitement efficace, lié à la multi résistance, constitue un facteur de risque de surmortalité en cas d'infection grave [87,89]. La multi résistance peut rendre difficile le traitement de certaines infections qui

nécessitent le recours à une antibiothérapie très prolongée, généralement par voie orale, ou à des antibiotiques de bonne diffusion tissulaire. Enfin, l'adaptation progressive des bactéries aux antibiotiques, et l'augmentation de la pression de sélection par les derniers antibiotiques actifs qui en découle, rendent probable, à court terme, la survenue d'impasses thérapeutiques. La description récente de souches de SARM de sensibilité diminuée aux glycopeptides (Glycopeptide [teicoplanine et vancomycine] - intermediate *S. aureus* ou GISA) [90,91], de *Enterobacter* sp. Et d'*Acinetobacter* sp. Résistants à l'imipénème est venue confirmer ces craintes.

Les infections à BMR entraînent un surcoût par rapport aux infections à bactéries sensibles de la même espèce (durée de séjour plus longue, coût des antibiotiques ...) [87]. Le surcoût associé aux infections à SARM par rapport aux infections à *S. aureus* sensibles à la méticilline a été évalué à 74%, essentiellement dû à la durée d'hospitalisation (77% du surcoût), à l'antibiothérapie (21%) et aux examens de laboratoire (2%) [88].

3- Evolution en Europe

En septembre 1998 sous l'impulsion de la Commission européenne, un réseau de surveillance des résistances bactériennes a été mis en place en Europe, sous le nom d'European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). Ce réseau est coordonné par l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) et l'institut néerlandais de santé publique et de l'environnement (RIVM : Rijksinstituut voor Volksgezondheid Milieu). Les objectifs sont de rassembler et de communiquer des données valides et comparables entre pays sur la résistance bactérienne, grâce au travail commun des systèmes de surveillance nationaux disponible dans 32 pays européens. Sept pathogènes sont ainsi suivis par ce réseau : *S. pneumoniae*, *S.*

aureus, *E. coli*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *K. pneumoniae* et *P. aeruginosa*. Seules les données concernant les isolats invasifs de sang et liquide céphalo-rachidien sont inclus [92].

Les données ont été complétées avec une publication pour *A. baumannii* [93].

3-1 E. Coli

La résistance d'E. Coli aux antimicrobiens nécessite une attention particulière du fait que les pourcentages d'isolats résistants aux antimicrobiens couramment utilisés continuent d'augmenter dans toute l'Europe. L'augmentation de la résistance aux C3G et la résistance combinée à au moins trois classes d'antimicrobiens s'avère particulièrement inquiétante pour de nombreux pays ayant signalé une augmentation significative des tendances au cours de la période 2008-2011[92].

Bien que les données EARS-net sur la production de BLSE restent incomplets, un pourcentage élevé d'E. Coli résistant aux C3G a été signalé comme BLSE positifs. La présence d'une production de BLSE associée à une résistance combinée est un problème grave de santé publique car il limite considérablement le nombre d'options thérapeutique pour les patients atteints d'infections potentiellement mortelles. En outre, l'augmentation de la résistance combinée et la propagation de BLSE peut entraîner une utilisation accrue des carbapénèmes, favorisant la diffusion ultérieure d'Entérobactéries productrices de carbapénèmase (CPE) [92].

L'utilisation prudente des antimicrobiens et l'instauration complète des mesures de contrôle des infections devraient être les pierres angulaires de l'intervention visant à empêcher la sélection et la transmission de bactéries résistantes, y compris E. coli. Une évaluation récente du risque la propagation d'entérobactéries productrices de carbapénèmases publié par l'ECDC en 2011 souligne que l'utilisation des précautions standard, en particulier le respect des

politiques d'hygiène des mains, est fondamentale pour prévenir la transmission de tout organisme multi résistant [92].

3-2 Klebsiella pneumonia

La résistance de *K. pneumoniae* aux antimicrobiens est un problème de santé publique de plus en plus important en Europe.

La résistance aux C3G a augmenté de manière significative dans plusieurs pays au cours de la période 2008-2011. La résistance combinée est commune, elle a augmenté dans plusieurs pays européens, avec 22,3% des isolats résistants à au moins trois classes d'antimicrobien en 2011[92].

De même que les rapports concernant *E. coli*, la production de BLSE chez *K. pneumoniae* résistant aux C3G était très commune. Outre les bêta-lactamines, les bactéries Productrices de BLSE sont aussi communément résistantes à d'autres classes d'antimicrobiens, ce qui complique le traitement des infections graves causées par ces bactéries [92].

Dans certains pays européens, une diminution des options thérapeutiques en terme d'antimicrobiens signifierait une augmentation du pourcentage de *K. pneumoniae* résistants aux carbapénèmes. Cette situation est particulièrement préoccupante car les carbapénèmes sont parmi les rares antimicrobiens efficaces et disponibles pour le traitement d'infections causés par *K. pneumoniae* multi résistant [92].

Bien que les informations sur la production de carbapénémase est très limité dans EARS-net, les données tirées de publications scientifiques et de la surveillance renforcée instaurée par certains États membres de l'UE indiquent une augmentation de la propagation des entérobactéries productrices de carbapénémase (CPE) en

Europe au cours des dernières années, en rapports avec les cas d'infections liés aux voyages, des cas d'autochtones ou des cas de flambée [92].

En 2011 l'ECDC a publié deux évaluations des risques visant les entérobactéries productrices de carbapénèmases, soulignant la nécessité de la mise en œuvre de mesures de contrôle de l'infection telles que le dépistage actif des patients et des précautions d'hygiène supplémentaires pour les soins des patients porteurs d'entérobactérie productrice de carbapénèmases. En outre, les pays sont encouragés d'élaborer des directives nationales sur la façon d'arrêter la propagation des entérobactéries productrices de carbapénèmases dans leur pays, et de rapporter activement les cas confirmés aux autorités nationales de santé publique. Ces interventions ne cibleraient pas seulement les entérobactéries productrices de carbapénèmases mais affecteront aussi la diffusion de l'antibiorésistance en général [92].

3-3 Pseudomonas aeruginosa

En 2011, des pourcentages élevés de résistance dans les isolats de *P. aeruginosa* ont été signalés, notamment par les pays de l'Europe du Sud et de l'Est. La résistance combinée a été commune; 15,3% des isolats étaient résistants à au moins trois classes d'antimicrobiens et 4,6% des isolats étaient résistants aux cinq classes d'antimicrobiens sous surveillance [92].

Pseudomonas aeruginosa présente une résistance intrinsèque à un certain nombre de classes d'antimicrobiens et toute résistance acquise supplémentaire limite sévèrement les options thérapeutiques pour le traitement d'infections graves. Il est reconnu comme une cause majeure d'infection nosocomiale, et selon le rapport de surveillance publié par HAI-Net intensive care unit, ce pathogène était l'un des

plus fréquemment isolés dans les pneumonies et bactériémies au niveau des unités de soins intensifs européens en 2009 [92].

Bien que l'EARS-net rapporte des pourcentages élevés de résistance du *P. aeruginosa* en 2011, la situation apparaît globalement stable en Europe avec quelques pays signalant des hausses ou des baisses significatives des tendances en ce qui concerne la résistance aux agents antimicrobiens sous surveillance. Toutefois, en raison de sa nature omniprésente et virulence potentielle, *P. aeruginosa* est un agent pathogène à contrôler dans les établissements de santé. L'usage prudent des antimicrobiens et des standards élevés de contrôle des infections sont indispensables pour éviter que la situation ne se détériore [92].

3-4 Staphylocoque aureus

Les données de l'année 2011 rapportés à l'EARS-Net montrent que les pourcentages de SARM ont continué à diminuer ou à se stabiliser dans la plupart des pays européens. Ceci est en cohérence avec ce qui a été signalé dans un certain nombre de programmes nationaux européens de surveillance et dans d'autres études scientifiques au cours des dernières années. Dans plusieurs études, la baisse a été attribuée à un meilleur contrôle routinier de l'infection. En outre, la dégradation de certains clones dominants de SARM pourrait également avoir influencé l'épidémiologie du SARM en Europe [92].

Bien que ces observations permettent d'être optimiste, le SARM reste une priorité de santé publique, tant que le pourcentage de SARM reste supérieur à 25% dans huit des 28 pays, principalement en Europe du Sud et de l'Est [92].

Pour continuer à réduire la propagation du SARM en Europe, des stratégies globales visant le SARM dans tous les secteurs de soins de santé (les établissements de soins de longue durée et soins ambulatoires) restent essentiels [92].

3-5 Acinetobacter baumannii

La résistance d'*Acinetobacter baumannii* aux carbapénèmes constitue maintenant un problème dans de nombreux pays européens. Les informations sur la prévalence de la résistance aux carbapénèmes dans ces pays est difficile à obtenir, mais il ressort de la littérature épidémiologique que les taux de résistance aux carbapénèmes sont plus élevés en Turquie, en Grèce, en Italie, en Espagne et en Angleterre mais sont encore assez faibles en Allemagne et aux Pays-Bas. En Europe de l'Est la tendance semble être à la hausse, mais les taux semblent être plus bas en Scandinavie. Environ 27% des souches sont résistantes aux carbapénèmes, les résistances à la ceftazidime (C3G) et à la ciprofloxacine (fluoroquinolones) sont retrouvées chacune chez environ 66% des souches, et plus de 50% des isolats sont résistants à la gentamicine (aminoside) [93].

4- Contexte épidémiologique de la multi résistance au Maroc

Malgré l'absence d'un réseau national de surveillance des BMR, plusieurs études sur le sujet ont été réalisées dans les différentes structures universitaires marocaines afin de suivre l'évolution de la résistance bactérienne dans nos hôpitaux.

Une étude réalisée par le laboratoire de microbiologie de l'hôpital Cheick Zayd à Rabat en partenariat avec l'hôpital militaire Mohammed V, sur l'épidémiologie et la prévalence des souches résistantes à la méthicilline (SARM) au Maroc, entre avril 2006 et mars 2008. Au cours de cette étude, les deux établissements, HCZ et HMMV, avaient permis d'isoler 185 souches de *S. aureus*. Vingt cinq souches se sont révélées résistantes à la méthicilline (SARM) soit 13,5%. Ces souches provenaient essentiellement des services de réanimation (15/25). Les SARM donnaient des taux élevés de résistances à d'autres antibiotiques : entre 64 et 76% pour

l'érythromycine, la gentamicine, l'acide fusidique, les fluoroquinolones et le cotrimoxazole [94].

Une étude réalisée par le laboratoire de bactériologie à l'hôpital militaire Avicenne à Marrakech, sur l'épidémiologie des bactéries multi résistantes dans un service de Réanimation polyvalente, entre octobre 2006 et septembre 2009. 84 isolats cliniques de bactéries multi résistantes ont été isolés à partir de 414 produits pathologiques émanant du service de réanimation de l'hôpital. Les souches bactériennes multi résistantes (BMR) (n=84) étaient largement prédominées par l'*Acinetobacter sp* (n=40) Suivi des entérobactéries productrices de Béta-lactamases à spectre élargi (n=26), des entérobactéries sécrétrices de céphalosporinases hyperproduites (n= 8), de *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la ceftazidime (n=6), et enfin des *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline SARM (n=4). Aucun entérocoque résistant aux glycopeptides n'a été isolé [95].

Une autre étude réalisée par le laboratoire de microbiologie de l'hôpital Cheick Zayd portant sur la prévalence des entérobactéries productrices de carbapénémases entre mai 2009 et décembre 2010. Au total 463 souches ont été étudiées, Treize isolats (2,8%) ont été producteurs de carbapénémases. Dix souches ont été productrices de carbapénémases de classe D (OXA- 48), Trois *K. pneumoniae* ont été productrices de métallo enzyme type New Delhi Metallo β - lactamases-1[96].

Une étude réalisée par le laboratoire de microbiologie du CHU Hassan II de Fès, portant sur l'épidémiologie des entérobactéries BLSE au service d'urologie entre janvier 2012 et aout 2013. Durant cette période 51 souches d'entérobactéries BLSE ont été isolés, dominés par E.coli (60%) suivi de K.p (35%), les autres entérobactéries sécrétrices de BLSE ne représentaient que 5% des cas. La résistance aux fluoroquinolones était de 89%, elle était de 94% pour le sulfaméthoxazole+triméthoprimine et de 47% pour la gentamicine. Aucune des

souches isolées n'était résistante à l'amikacine, aux carbapénèmes ou à la colistine [97].

Une autre étude réalisée par le laboratoire de microbiologie du CHU Hassan II de Fès, portant sur la prévalence des pneumopathies à germes multi résistants isolés en réanimation entre septembre 2012 et septembre 2013. L'*Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème (IMP) prédominait l'ensemble des BMR réalisant 89% suivi des entérobactéries sécrétrices des bêtalactamases à spectre étendu BLSE à 9% et le *Pseudomonas* résistant à la céftazidime à 2%. Aucune résistance des entérobactéries BLSE n'a été mentionnée envers l'IMP [98].

Une autre étude réalisée par le laboratoire de microbiologie du CHU Hassan II de Fès, portant sur l'épidémiologie des infections à *Acinetobacter baumannii*, entre janvier 2012 et août 2013. Ce germe a été retrouvé sur 278 prélèvements. La majorité des patients étaient hospitalisés dans un service de réanimation (91%). Les principaux sites d'infection étaient respiratoires (49,6%) suivis par les bactériémies dans 26% des cas. 94% des souches isolées étaient résistantes à la ceftazidime, 86% étaient résistantes à l'imipénème et 22% étaient résistantes à l'amikacine. En revanche aucune résistance à la colistine n'a été notée [99].

Une autre étude réalisée par le laboratoire de microbiologie du CHU Hassan II de Fès, concernant l'épidémiologie du SARM, entre janvier 2011 et septembre 2013. Durant cette période 739 souches de *S. aureus* ont été isolés dont 47 (6,2%) étaient des SARM. L'étude de résistance a montré que 70% des SARM étaient résistants à la Ciprofloxacine, 62% à la Gentamicine, mais toutes les souches étaient sensibles à la Vancomycine et à la Teicoplanine. 50% des SARM ont été retrouvés au niveau des pus suivi des hémocultures (40%). Le service le plus touché était le service de dermatologie [100].

Une étude réalisée par le service de bactériologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V à Rabat, portant sur l'épidémiologie des isolats de *Klebsiella Spp* uropathogènes productrices de Bêta-lactamases à spectre élargi, entre avril 2012 et juillet 2013. Sur les 303 souches de *Klebsiella pneumoniae* retrouvés, 61 souches (20,1%) étaient productrices de bêta-lactamases à spectre élargi. Ces dernières étaient résistantes aux fluoroquinolones dans 35,6% des cas [101].

Une autre étude réalisée par le service de bactériologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V à Rabat, portant sur le profil épidémiologique des bactériémies à bactéries multi résistantes, entre janvier et Aout 2013. Cette étude a montré que les BMR représentaient 20,6 % de l'ensemble des germes isolés. Les principales BMR identifiées étaient : KP avec 50% [dont 60% est phénotype E-BLSE], *E. Coli* 32% [dont 55% est phénotype E-BLSE] et AB avec 21%. Les BMR étudiées présentaient des résistances élevées aux aminosides (> 70 %) et aux autres familles d'antibiotiques [102].

Partie étude

V. Objectifs

1- Principal

Décrire l'épidémiologie et le profil de résistance des BMR au CHU Hassan II de Fès.

2- Secondaires

- Décrire la prévalence des BMR et leur répartition selon la nature des produits pathologiques ;
- Décrire le taux de résistance au sein des espèces ;
- Décrire la répartition des BMR selon les services ;
- Décrire l'évolution des BMR dans le temps ;
- Décrire la répartition des BMR selon le sexe ;
- Décrire le profil de résistance aux antibiotiques.

VI. Matériel et méthode :

1- Type de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective de toutes les bactéries multi résistantes identifiées à partir des registres de bactériologie du service de microbiologie au niveau Laboratoire central d'analyses du CHU Hassan II de Fès durant la période allant du 1^{er} janvier au 31 décembre 2012.

2- Population de l'étude

Tous les types de BMR identifiés dans le service de bactériologie quelque soit la nature des produits pathologiques et quel que soit leurs services de provenance ont été inclus dans notre étude.

3- Recueil des données

Les données ont été recueillies à partir des registres du laboratoire de bactériologie de l'hôpital Hassan II de Fès.

Les prélèvements concernés par l'étude étaient : les examens cytbactériologiques des urines (ECBU), les hémocultures (HC), les examens de pus, les prélèvements distaux protégés (PDP), les prélèvements sur cathéter (KT), les examens de crachats (CR), les lavages broncho alvéolaire (LBA), les études de bout de drain, les ponctions lombaires (PL), les ponctions d'ascite (PA), les ponctions pleurales (PP) et les ponctions articulaires.

Toutes les informations à propos des BMR figurant sur les registres ont été exploitées. Il s'agit du type de prélèvement, date du prélèvement, service de provenance, sexe, type de BMR isolée, résultats de l'antibiogramme.

4- Analyse statistique

Toutes les données ont été analysées à l'aide du logiciel SPSS. Les résultats ont été présentés sous forme de pourcentages.

5- Aspects éthiques

Nous avons veillé tout au long de notre étude au respect de la confidentialité des données, et l'anonymat des patients.

VII. Résultats

1- Profil épidémiologique des BMR

1-1 Prévalence des BMR et leurs répartitions selon les produits pathologiques.

Sur les 19286 prélèvements bactériologiques traités pendant l'année 2012, 3559 étaient positifs dont 420 (11,8%) concernaient des BMR qui étaient repartis selon les différents produits pathologiques comme suit: Examen cyto bactériologique des urines : 23,3%, Prélèvement distal protégé : 22,1%, Hémoculture: 21,4%, Examen de pus : 19,5%, Prélèvement sur cathéter : 6,1%, Ponction d'ascite : 2,1%, Ponction lombaire : 1,6%, Examen cyto bactériologique de Crachat : 1,1%, Ponction pleurale : 1,1%, Ponction articulaire : 0,4%, Lavage broncho-alvéolaire : 0,4%, étude de Bout de drain : 0,2%. La prévalence des BMR par rapport aux souches sensibles selon le type de prélèvement est résumée dans le tableau 1.

Tableau 1: prévalence des BMR selon la nature des prélèvements durant l'année 2012

Nature du prélèvement	Prélèvements positifs	Prélèvements positifs à BMR	Taux de BMR
Prélèvement distal protégé	233	93	39,9%
Prélèvement sur cathéter	107	26	24,2%
Hémoculture	489	90	18,4%
Ponction lombaire	49	7	14,2%
P. ascite, P, Pleurale, P. articulaire	118	16	13,5%
Pus	739	82	11%
Crachats	53	5	9,4%
Bout de drain	12	1	8,3%
Lavage bronchoalveolaire	25	2	8%
Examen cyto bactériologique des urines	1734	98	5,6%
Total	3559	420	

1-2 Composition des BMR isolées

Les entérobactéries BLSE étaient les BMR les plus fréquemment isolées (n=199), suivi de l'acinetobacter baumannii résistant à l'Imipénème (n=163), du pseudomonas aeruginosa résistant à la Céftazidime (n=38), et enfin du Staphylocoques aureus résistants à la méticilline (n=18), Stenotrophomonas maltophilia (n=1), Acinetobacter Iwoffii (n=1). Aucun entérocoque résistant aux glycopeptides n'a été retrouvé. La composition des BMR est représentée dans la figure 8.

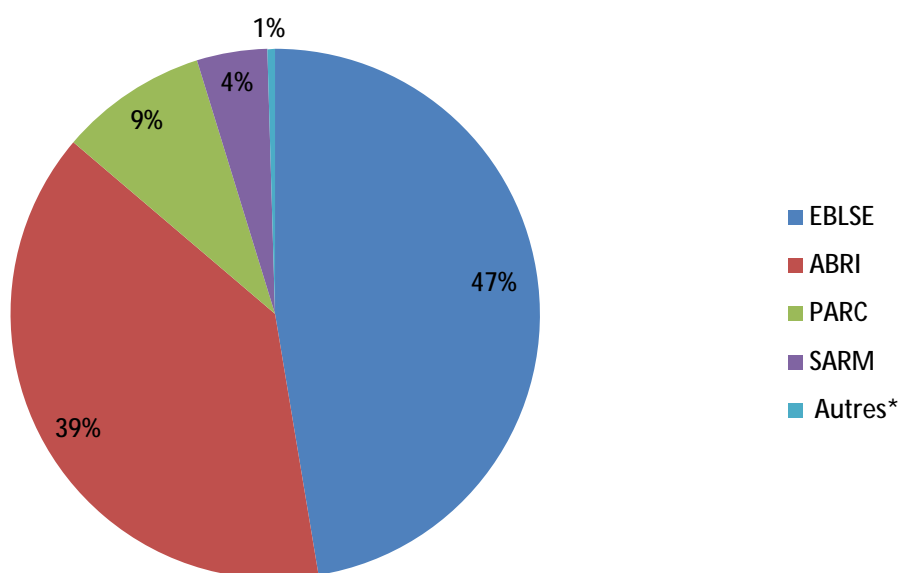


Figure 8: composition des BMR isolées

Autres* : Stenotrophomonas maltophilia, Acinetobacter Iwoffii

1-3 Taux de multi résistance au sein des espèces

L'*Acinetobacter baumannii* résistant à l'Imipénème a présenté le taux de résistance le plus élevé (92,6%) suivi du *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la Céfotazidime (12,2%), les Entérobactéries BLSE (9,3%) et enfin le *Staphylocoque aureus* résistant à la méticilline (3,9%). Ces résultats sont représentés dans la figure 9.

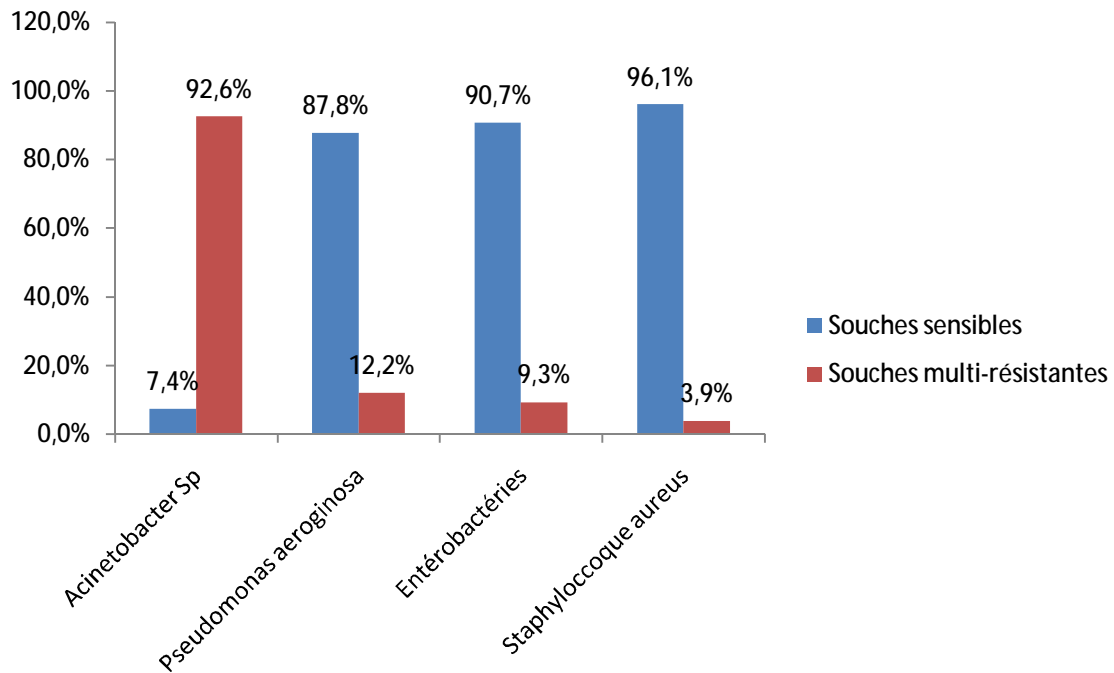


Figure 9: Taux de multi Résistance au sein des espèces tout prélèvement confondu

1-4 Répartition selon les espèces des entérobactéries BLSE

Les entérobactéries BLSE, étaient essentiellement représentées par *Escherichia coli* (n=98) et *Klebsiella pneumoniae* (n=77), suivi par *Enterobacter cloacae* (n=16), *Klebsiella oxytoca* (n=4), *Enterobacter aerogenes* (n=1), *Citrobacter Koseri* (n=1), *Citrobacter braackii* (n=1), *Serratia marcescens* (n=1). La composition des entérobactéries BLSE est représentée dans la figure 10.

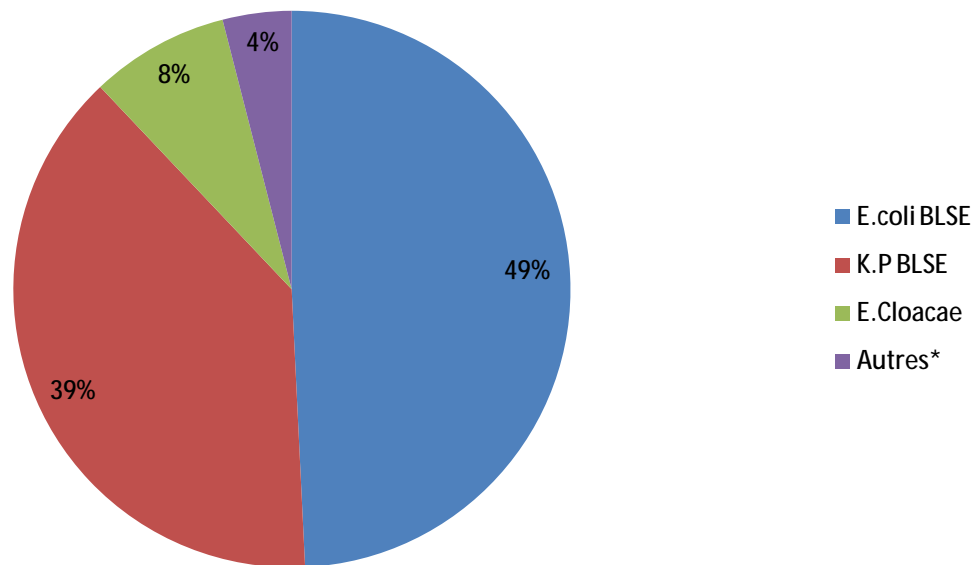


Figure 10: Répartition selon les espèces des Entérobactéries BLSE

Autres* : *Klebsiella Oxytoca* BLSE, *Enterbacter aerogenes* BLSE, *Citrobacter Koseri* BLSE, *Citrobacter Braackii* BLSE, *Serratia marcescens* BLSE.

1-5 Répartition des BMR selon les services d'hospitalisation

Les services de réanimation ont été à l'origine de la majorité des BMR identifiés (45%), suivi par les services de chirurgie (19%), les services de médecine (14%) et le service de néonatalogie (13%). La provenance des BMR selon les services est représentée dans la figure 11.

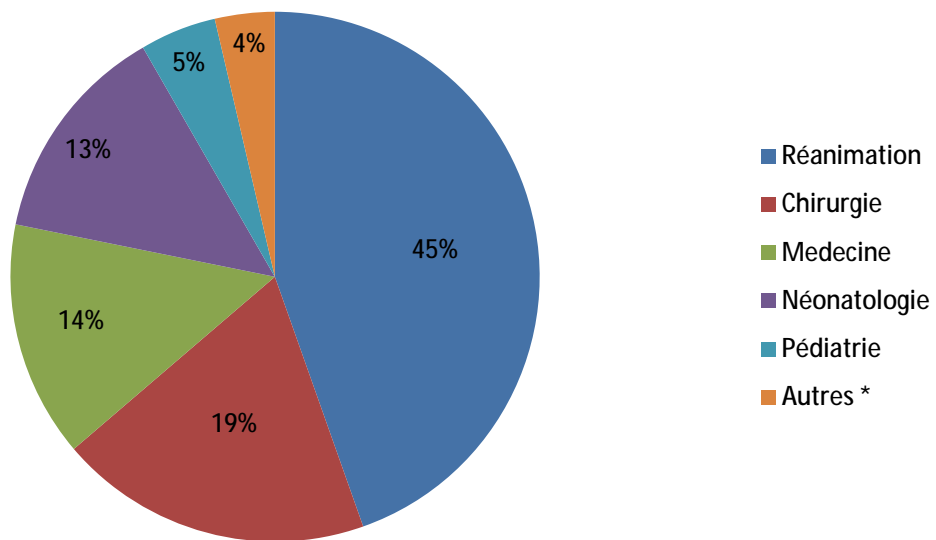


Figure 11: Répartition des BMR selon les services d'hospitalisation

Autres* : ORL, Gyneco-obstétrique, Urgences.

1-6 Evolution des BMR au cours de l'année

L'évolution du nombre de BMR isolés au cours de l'année 2012 a été marquée par 2 pics qui sont survenus aux mois de Juin et de Septembre. Cette évolution est illustrée dans la figure 12.

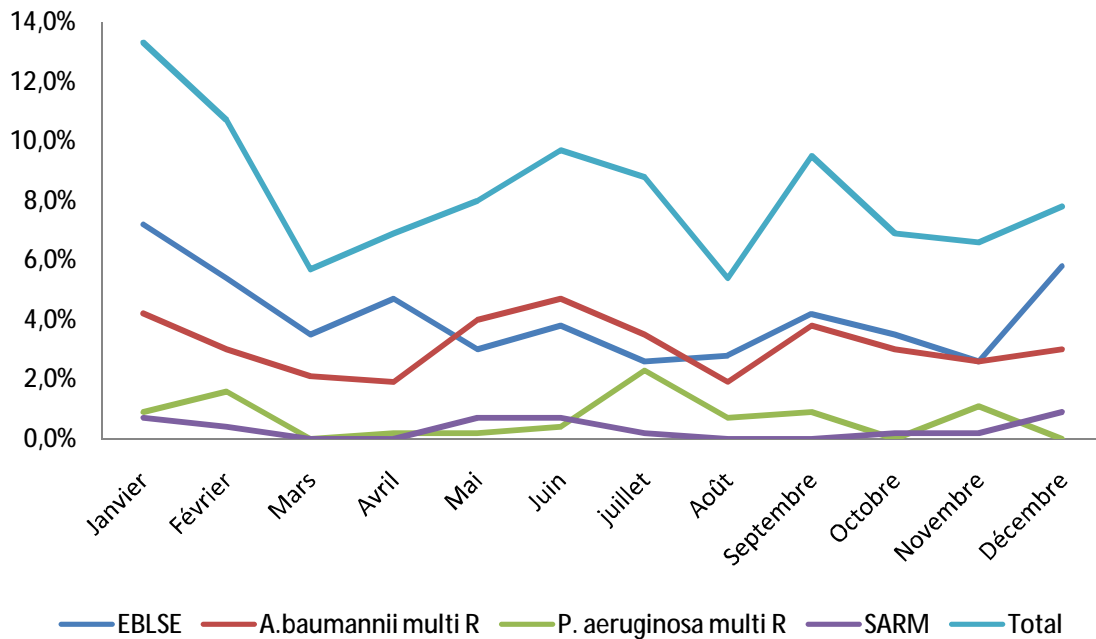


Figure 12: Evolution des BMR dans le temps

1-7 Répartition des BMR selon le Sexe

Le nombre BMR ayant été isolés chez les hommes (n=260) était supérieur à celui concernant les femmes (n=161). La répartition des BMR en fonction du sexe est représentée dans la figure 13.

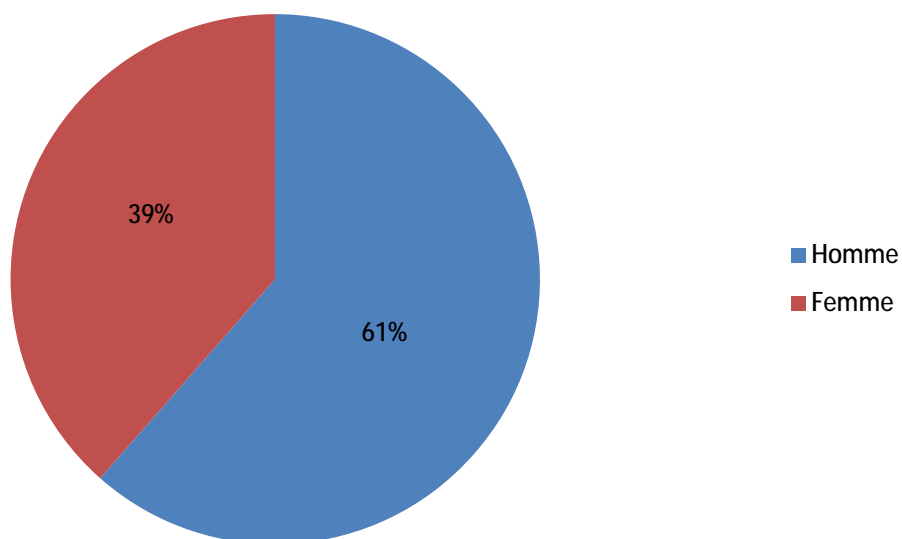


Figure 13: Répartition des BMR selon le sexe

1-7-1 Répartition des BMR selon le sexe et la nature des prélèvements

Pour tous les types de prélèvements (sauf ponction articulaire et ECBU), Le nombre de BMR isolés chez les hommes est resté supérieur à celui concernant les femmes. Comme illustré dans la figure 14.

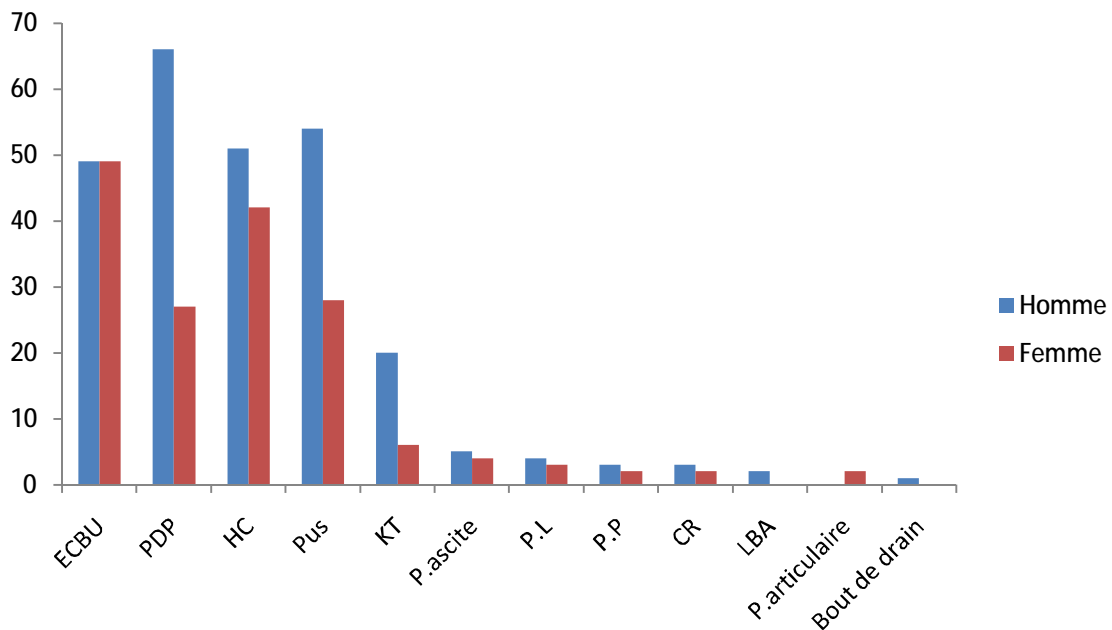


Figure 14: Répartition des BMR selon le sexe et la nature des prélèvements

2- Profil de résistance aux antibiotiques

2-1 Entérobactéries BLSE

L'étude de résistance des entérobactéries BLSE a révélé un taux de résistance de 1% à l'Imipénème, 7% à l'Amikacine, 71,8% à la Gentamicine, 74,8% à la Ciprofloxacine, 76,3% à la Norfloxacine et 78,3% à l'association Triméthoprim-Sulfaméthoxazol. Ces résultats sont représentés dans le tableau 2.

Tableau 2: Profil de résistance des Entérobactéries BLSE

Antibiotique	Résistance (%)
Gentamicine (Cn)	71,8%
Amikacine (Ak)	7%
Ciprofloxacine (Cip)	74,8%
Norfloxacine (Nor)	76,3%
Colistine (Ct)	0%
Triméthoprim + Sulfaméthoxazol (Sxt)	78,3%
Imipénème (Imp)	1%

2-1-1 Escherichia coli BLSE

Le taux de résistance d'Escherichia coli BLSE à l'Imipénème par la production de carbapénèmases a été de 2%, pour l'Amikacine de 12,2%, pour la Gentamicine de 60,2%, pour l'association Triméthoprimé-Sulfaméthoxazol de 67,3%, pour la Ciprofloxacine et la Norfloxacine de 75,5%. Ces données sont représentées dans le tableau 3.

Tableau 3: Profil de résistance d'Escherichia coli BLSE

Antibiotique	Résistance (%)
Gentamicine (Cn)	60,2%
Amikacine (Ak)	12,2%
Ciprofloxacine (Cip)	75,5%
Norfloxacine (Nor)	75,5%
Colistine (Ct)	0%
Triméthoprimé + Sulfaméthoxazol (Sxt)	67,3%
Imipénème (Imp)	2%

2-1-2 Klebsiella pneumoniae BLSE

Le taux de résistance de *Klebsiella pneumoniae* BLSE était de 0% pour l'Imipénème et l'Amikacine, de 72,7% pour la Ciprofloxacine, de 76,6% pour la Norfloxacine, de 80% pour la Gentamicine et de 89,6% pour l'association Triméthoprime-Sulfaméthoxazol. Ces données sont représentées dans le tableau 4.

Tableau 4: Profil de résistance de Klebsiella Pneumoniae BLSE

Antibiotique	Résistance (%)
Gentamicine (Cn)	80,5%
Amikacine (Ak)	0%
Ciprofloxacine (Cip)	72,7%
Norfloxacine (Nor)	76,6%
Colistine (Ct)	0%
Triméthoprime + Sulfaméthoxazol (Sxt)	89,6%
Imipénème (Imp)	0%

2-1-3 Enterobacter cloacae BLSE

Le Taux de résistance d'Enterobacter cloacae BLSE était de 0% pour l'Imipénème et l'Amikacine, de 87,5% pour la Ciprofloxacine et la Norfloxacine, de 93,7% pour l'association Triméthoprime-Sulfaméthoxazol et de 100% pour la Gentamicine. Ces données sont représentées dans le tableau 5.

Tableau 5: Profil de résistance d'Enterobacter cloacae BLSE

Antibiotique	Résistance (%)
Gentamicine (Cn)	100%
Amikacine (Ak)	0%
Ciprofloxacine (Cip)	87,5%
Norfloxacine (Nor)	87,5%
Colistine (Ct)	0%
Triméthoprime+sulfaméthoxazol (Sxt)	93,7%
Imipénème (Imp)	0%

2-1-4 Klebsiella oxytoca BLSE, Citrobacter koseri BLSE, Enterobacter aerogenes BLSE, Citrobacter brakii BLSE, Seratia marcescens BLSE

Les espèces *Klebsiella oxytoca* BLSE, *Citro koseri* BLSE, *Enterobacter aerogene* BLSE, *Citrobacter brakii* BLSE, *Seratia marcescens* BLSE avaient un taux de résistance de 75% pour la Gentamicine et l'association Triméthopriime + Sulfaméthoxazol, 62,5% pour la Ciprofloxacine et la Norfloxacine, 25% pour l'Amikacine.

Toutes les souches étaient sensibles l'imipénème. Ces données sont représentées dans le tableau 6.

Le profil de résistance des entérobactéries BLSE est récapitulé dans la figure 15.

Tableau 6: Profil de résistance de *Klebsiella oxytoca* BLSE, *Citrobacter koseri* BLSE, *Enterobacter aerogenes* BLSE, *Citrobacter brakii* BLSE, *Seratia marcescens* BLSE

Antibiotique	Résistance (%)
Gentamicine (Cn)	75%
Amikacine (Ak)	25%
Ciprofloxacine (Cip)	62,5%
Norfloxacine (Nor)	62,5%
Colistine (Ct)	0%
Triméthopriime + Sulfaméthoxazol (Sxt)	75%
Imipénème (Imp)	0%

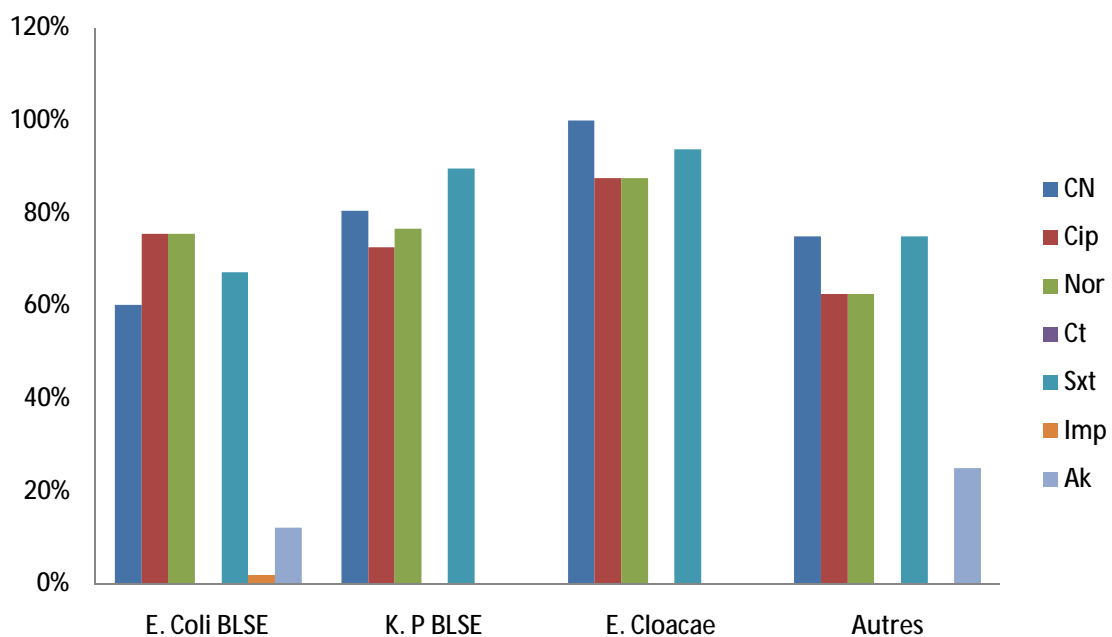


Figure 15: Profil de résistance des entérobactéries BLSE

Autres : *Klebsiella oxytoca* BLSE, *Citro koscri* BLSE, *Enterobacter aerogene* BLSE, *Citrobacter brakii* BLSE, *Serratia marcescens* BLSE.

2-2 Acinetobacter baumannii résistant à l'Imipénème

Le taux de résistance de l'*Acinetobacter baumannii* multi résistant a été de 41,7% pour l'Amikacine et de 93,2% pour la Gentamicine. Toutes les souches étaient sensibles à la Colistine. Ces données sont représentées dans le tableau 7.

Tableau 7: Profil de résistance de l'*Acinetobacter baumannii* multi résistant

Antibiotique	Résistance (%)
Céftazidime (Caz)	100%
Gentamicine (Cn)	93,2%
Amikacine (Ak)	41,7%
Ciprofloxacine (Cip)	100%
Colistine (Ct)	0%
Ticarcilline (Tic)	100%
Ticarcilline + Acide clavulanique (Tim)	100%
Pipéracilline (Prl)	100%
Pipéracilline + tazobactam (Tzp)	100%
Aztréonam (Atm)	100%

2-3 Pseudomonas aeruginosa résistant à la Céftazidime

Le taux de résistance de Pseudomonas Aeruginosa multi résistant était de 13,1% pour l'Amikacine, de 47,3% pour la Gentamicine, de 55,2% pour la Ciprofloxacine, de 52,6% pour l'Imipénème, de 71% pour l'association Pipéracilline-Tazobactam, de 73,6% pour la Pipéracilline, de 78,9% pour l'Aztréonam, 89,4% pour l'association Ticarcilline-Acide clavulanique, de 92,1% pour la Ticarcilline. Toutes les souches étaient sensibles a la Colistine. Ces données sont représentées dans le tableau 8.

Tableau 8: Profil de résistance du pseudomonas aeruginosa multi résistant

Antibiotique	Résistance (%)
Gentamicine (Cn)	47,3%
Amikacine (Ak)	13,1%
Ciprofloxacine (Cip)	55,2%
Colistine (Ct)	0%
Imipénème (Imp)	52,6%
Ticarcilline (Tic)	92,1%
Ticarcilline + Acide clavulanique (Tim)	89,4%
Pipéracilline (Pri)	73,6%
Pipéracilline + tazobactam (Tzp)	71%
Aztréonam (Atm)	78,9%

2-4 Staphylocoque aureus résistant à la Méricilline

Le Taux de résistance du Staphylocoque aureus Méricilino résistant de 16,6% pour la Pristinamycine, de 50% pour l'Erythromycine, de 61,1% pour l'Acide Fusidique, de 66,6% pour la Gentamicine, de 72,2% pour la Ciprofloxacine. Toutes les souches étaient sensibles à la Vancomycine et à la Teicoplanine. Ces données sont représentées dans le tableau 9.

Tableau 9: Profil de résistance du staphylocoque aureus résistant à la méricilline

Antibiotique	Résistance (%)
Céfotaxime (CTX)	100%
Céftriaxone (Cro)	100%
Gentamicine (Cn)	66,6%
Ciprofloxacine (Cip)	72,2%
Amikacine (Ak)	66,6%
Acide fusidique (Fd)	61,1%
Erythromycine (E)	50%
Pristinamycine (My)	16,6%
Vancomycine (Va)	0%
Teicoplanine (Teic)	0%

2-5 Autres BMR

une seule souche de *Stenotrophomonas maltophilia* et une autre d'*Acinetobacter lwoffii* exclusivement sensibles à la colistine ont également été retrouvés.

VIII. Discussion

L'objectif principal de cette étude était de décrire le profil épidémiologique et de résistance des BMR au niveau du CHU Hassan II de Fès, les principaux résultats obtenus étaient comme suit :

Les germes multi résistants ont constitué 11,8% des prélèvements bactériologiques positifs de l'année 2012. 45% des BMR identifiés provenaient des services de réanimation, 19% des services de chirurgie et 14% des services de médecine. La répartition en fonction du sexe a montré que 61% des sujets étaient de sexe masculin. Les principales BMR identifiées dans notre série étaient : les entérobactéries BLSE (47%), *Acinetobacter baumannii* multi résistant (39%), *Pseudomonas aeruginosa* multi résistant (9%), *Staphylococcus aureus* résistant à la Méricilline (4%). Concernant la sensibilité des BMR aux antibiotiques les Entérobactéries BLSE étaient résistant à l'Imipénème dans 1% des cas, Amikacine (7%), alors que toutes les souches étaient sensibles à la Colistine. Concernant *A. baumannii* et le *P. aeruginosa* multi résistant la résistance à l'Imipénème était respectivement 100 et 52,6%, pour l'Amikacine de 41,7 et 13,1%, alors que toutes les souches étaient sensibles à la Colistine. Aucun SARM n'était résistant à la Teicoplanine-Vancomycine.

Concernant la prévalence des BMR (11,8%), un résultat plus élevé a été retrouvé dans une étude tunisienne (15,3%), [103] sauf qu'il s'agit d'une étude incluant uniquement les hémocultures. Une autre étude sur les BMR au service de réanimation du CHU de Marrakech [95] a rapporté une prévalence de 20%. Cette proportion de BMR constitue un reflet de la qualité de soins dans une structure hospitalière donnée [104].

Concernant la composition des BMR, les entérobactéries BLSE (47%) étaient prédominantes dans notre étude, suivie de l'*A. baumannii* (39%), puis le *Pseudomonas aeruginosa* (9%) et enfin le staphylocoque aureus résistant à la Méricilline (4%). Ce qui est comparable avec l'étude tunisienne [103] marquée aussi par la prédominance des entérobactéries résistantes au C3G (29%), suivi du *Pseudomonas aeruginosa* et *A. baumannii* 24% chacun et enfin le Staphylocoque aureus résistant à la Méricilline (10%). Contrairement à l'étude de Marrakech [95] où l'*Acinetobacter* sp (47,6%) prédomine, suivi par les entérobactéries BLSE (30,9%), ensuite les entérobactéries sécrétrices de céphalosporinases hyperproduites (9,5%), puis le *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la Ceftazidime (7,1%) et enfin les *Staphylococcus aureus* résistants à la Méricilline (4,7%). La prédominance des entérobactéries BLSE dans notre étude et leur présence dans la majorité des services, témoignent d'une déficience des mesures d'hygiène hospitalière. L'*Acinetobacter baumannii* est essentiellement rencontré en réanimation, souvent responsable d'épidémies d'infections nosocomiales, essentiellement dues au matériel de ventilation contaminé et au manuportage par le personnel soignant, mais aussi favorisées par sa tolérance à la dessiccation et son antibiorésistance naturelle contribuant au maintien de cette bactérie dans l'environnement hospitalier [105,106]. Le *Pseudomonas aeruginosa* sévit à l'état endémique avec parfois des poussées épidémiques, d'après certains auteurs, l'isolement de ce pathogène constitue un facteur prédictif de mauvais pronostic. Pour le Staphylocoque aureus résistant à la Méricilline, le retard et la difficulté de l'instauration d'un traitement efficace en raison de la multi résistance de ce pathogène sont des facteurs aggravant la situation souvent précaire des patients hospitalisés dans ces unités [104].

Dans notre étude la répartition des BMR par service a montré leur prédominance dans les unités de réanimation (45%), suivi des services de chirurgie (19%), puis de médecine (14%). Dans l'étude tunisienne [103], la réanimation vient aussi en tête des service à l'origine des BMR avec 38,4%, suivi des services de chirurgie (22,5%) et de médecine (17,4%). Le risque élevé d'infections bactériémiques en réanimation semble être associé à des procédures invasives chez des sujets aux défenses immunitaires amoindries ainsi qu'à la pression de sélection exercée par une prescription fréquente d'antibiotiques à large spectre [107].

Concernant les principaux sites infectieux à l'origine de BMR, les infections urinaires ont été prédominantes dans notre étude (23,3%), suivis de près par les pneumonies (22,1%) et les septicémies (21,4%), ensuite les suppurations (19,5%), les infections sur cathéter (6,1%) et les infections du liquide d'ascite (2,1%). Ce profil infectieux est différent de celui de l'étude de Marrakech [95] qui a été restreinte aux services de réanimation, dans la quelle les pneumonies ont représenté 30% des cas, les suppurations (21%), les infections urinaires (17%), les pleurésies (15%), les sepsis (12%) et les méningites nosocomiales (5%). La prédominance des infections urinaires à BMR dans notre étude peut être expliquée par la place qu'occupe les entérobactéries BLSE (47%), surtout E. Coli connu responsable d'infections urinaires. L'*Acinetobacter baumannii* représente 39% des BMR dans notre étude, il est donc attendu que ce dernier influence largement le profil des infections occasionnées. Selon CH. Marrakchi Les 2 types d'infections à *Acinetobacter* les plus fréquemment rencontrées en unités de soins intensifs sont les pneumonies sous ventilation mécanique et les bactériémies. Ces dernières ont souvent une porte d'entrée pulmonaire ou un cathéter vasculaire [108]. Cette épidémiologie est en accord avec notre étude où l'*Acinetobacter baumannii* a été en effet isolé au niveau de tous ces sites.

Concernant l'épidémiologie des entérobactéries BLSE, *Escherichia coli* a été prédominant dans notre étude (49%), suivi de *Klebsiella pneumoniae* (39%) et *Enterobacter cloacae* (8%) puis les autres espèces (4%), contrairement à l'étude de Marrakech [95] où *Klebsiella pneumoniae* a été prédominant (61%), suivi d'*Escherichia coli* (19%), puis *Proteus mirabilis* et *Enterobacter cloacae* (8% chacun) et enfin *Citrobacter freundii* (4%). Les souches productrices de BLSE sont souvent associées à des épidémies nosocomiales, notamment en unités de soins intensifs (USI). Selon Lahlou Amine I. et al, *Escherichia coli* tend actuellement à être la première entérobactérie excrétrice de BLSE [109], ce qui est le cas dans notre étude.

Dans notre étude, les entérobactéries BLSE ont été résistantes à l'Amikacine dans 7% des cas, à l'Imipénème dans 1% des cas, et toutes les souches étaient sensibles à la colistine, ce qui est comparable à l'étude de Marrakech [95], où toutes les souches étaient sensibles à la Colistine, 5% des souches étaient résistantes à l'Amikacine, sauf qu'aucune résistance n'a été rapportée pour l'Imipénème. Concernant l'*Acinetobacter baumannii*, aucune de nos souches n'était résistante à la Colistine, 41,7% étaient résistantes à l'Amikacine, 93,2% à la Gentamicine, 100% à la Ciprofloxacine contre respectivement 0%, 94%, 79% et 91% dans l'étude tunisienne [103]. Concernant le *Pseudomonas aeruginosa* aucune de nos souches n'était résistante à la Colistine, 47,3% étaient résistantes à la Gentamicine, 55,2% à la Ciprofloxacine et 13,1% à l'Amikacine, contre respectivement 0%, 100%, 93%, 93% dans l'étude tunisienne [103]. *Acinetobacter baumannii* et de *Pseudomonas aeruginosa* sont connus être naturellement résistants à plusieurs familles d'antibiotiques, mais également capables d'acquérir d'autres mécanismes de résistance. En conséquence, l'éventail des choix thérapeutiques se trouve réduit avec parfois même un retour à l'ère pré antibiotique. La grande sensibilité à la Colistine parmi nos souches en fait parfois la seule alternative thérapeutique

disponible. Malgré ses effets secondaires, notamment néphrotoxiques et neurotoxiques, cette molécule a été utilisée avec succès dans le traitement de bactériémies à *Acinetobacter baumannii* et à *Pseudomonas aeruginosa* multi résistants. Concernant le *Staphylocoque aureus* résistant à la Méricilline, 66,6% de nos souches étaient résistantes à l'Amikacine et à la Gentamicine, 72,2% à la Ciprofloxacine contre respectivement 100%, 19% et 12% dans l'étude tunisienne [103], aucune souche résistante à la Vancomycine-Teicoplanine n'a été retrouvée dans les 2 études.

Concernant l'épidémiologie des SARM dans notre étude, ces derniers ont constitués 3,9% des staphylocoques aureus identifiés pendant l'année 2012, ils provenaient essentiellement des services de médecine (50%), de chirurgie (25%) et de réanimation (18,7%). Un taux plus élevé a été retrouvé (13,5%) dans une étude sur l'épidémiologie et la prévalence des SARM au Maroc réalisée à Rabat [94]. Ils provenaient essentiellement des services de réanimation (60%), suivi par les services de médecine (20%) et de chirurgie (20%). Notre taux de SARM reste faible par rapport à ceux observés dans d'autres pays. En effet, la fréquence la plus élevée des SARM a été enregistrée en Asie (64% à Shanghai) [110]. Dans le continent Américain, on a rapporté des taux de SARM allant de 36 à 62,6% [110, 111, 112, 113]. Cette donnée est marquée, par ailleurs, par une croissance continue dans le temps [111]. Dans les pays d'Europe, des taux de SARM variant de 20 à 50% ont été rapportés dans les infections à *S. aureus* [110, 114, 115, 116, 117] (cas de la Grèce, de l'Italie, de l'Espagne, de l'Angleterre, de l'Irlande, de la Belgique et de la France). Dans le Nord de l'Europe, la fréquence des SARM est beaucoup plus réduite, estimée à moins de 1% en Islande, au Pays Bas et aux Pays Scandinaves [110]. En situation intermédiaire, on trouve des pays comme l'Allemagne [110].

Concernant résistance des SARM aux autres antibiotiques, les deux études ont été comparables avec 50% de résistance à l'Erythromycine et 66,6% à Gentamicine contre 64% pour les 2 molécules selon l'étude de Rabat [94], 72,2% contre 76% pour la Ciprofloxacine, 61,1% contre 68% pour l'acide fusidique. Dans aucune des deux études des souches résistantes à la vancomycine ou la teicoplanine n'ont été retrouvées. Nos souches sont caractérisées par une forte résistance à la majorité des antibiotiques. Seuls les glycopeptides restent constamment actifs. Ce profil de résistance serait lié à la non disponibilité, sur le marché marocain, de certaines molécules encore actives sur les SARM comme les streptogramines, les oxazolidinones ou encore les glycylicyclines (tigécycline), les lipopeptides (daptomycine). Manquant de produits actifs, les cliniciens finissent par choisir ce qui est disponible pour lutter contre les *S. aureus* : ciprofloxacine, gentamicine, erythromycine. Ceci conduirait à l'explosion de la résistance à ces antibiotiques.

Il est à noter que nos résultats ont été difficiles à comparer à d'autres études à cause, entre autres, du mode de recrutement des prélèvements analysés ainsi que la diversité des données disponibles, mais aussi parce que les différentes études d'antibiorésistance s'intéressent à une seule espèce bactérienne, à un seul type d'infection ou ont été restreintes à certains services.

IX. Recommandations

1- Recommandations spécifiques

Selon nos résultats, l'Acinetobacter baumannii et les entérobactéries BLSE ont constitué 88% des BMR isolés, il est donc important de mettre en œuvre des actions de lutte spécifiques et adaptés.

- La prévention des épidémies à Acinetobacter baumannii repose sur des mesures de précautions standards visant à prévenir la transmission de l'infection en milieu de soins. En voici quelques exemples [118] :

- Lavage des mains avant et après les tâches et les interventions auprès des patients.

- Port de gants lorsqu'on manipule du sang, des liquides organiques et des articles contaminés. Les mains doivent être lavées immédiatement après avoir enlevé les gants et entre les contacts avec différents patients.

- Port d'un masque, d'une blouse et de surchaussures lors des interventions au chevet des malades infectés. Ces matériels ne doivent pas quitter la zone isolée et doivent être correctement déposés dans des containers après usage.

- Maîtrise de l'environnement des patients par nettoyage, désinfection et stérilisation du matériel et des surfaces autour des patients, de manière à limiter la contamination.

- Manipulation, transport et lavage du linge sale de façon à éviter toute dissémination des germes qu'il contient. Un circuit approprié et des containers sont indispensables.

Pour les entérobactéries BLSE, leurs diffusion est le résultat de deux phénomènes : la transmission croisée (diffusion) et la pression de sélection des

antibiothérapies. Par conséquent des mesures complémentaires (cf. : contrôle de la diffusion des BMR) sont alors nécessaires, en plus du respect des règles de bon usage des antibiotiques [119].

Selon notre étude, 45% des BMR identifiés étaient issu des services de réanimation. Cela est étroitement lié à la pression de sélection exercée par l'antibiothérapie à large spectre, ainsi qu'aux procédures invasives chez des sujets aux défenses immunitaires amoindries.

La plupart des pays européens adoptent une stratégie verticale dans leur lutte contre la diffusion des BMR en réanimation, elle est adaptée à un germe particulier, en fonction de son mode de transmission et de ses réservoirs naturels. Aux Etats-Unis l'approche est plutôt horizontale, elle repose sur des mesures systématiques, applicables pour tout patient, et visant à protéger les mains du personnel contre la contamination. Quel que soit le choix effectué, la mise en place de mesures préventives dans une unité nécessite [120]:

- une information de l'ensemble du personnel qui doit prendre conscience du problème et comprendre les enjeux ;
- la rédaction de protocoles de soins écrits, spécifiques au service, rédigés et discutés en commun, où chaque catégorie professionnelle doit pouvoir intervenir ; ces protocoles sont ensuite testés dans l'unité et modifiés éventuellement, pour en améliorer l'observance ;
- une surveillance des résultats sur les taux d'infections à BMR, avec retour rapide des informations pour soutenir la motivation de chacun ;
- un soutien des autorités financières et administratives pour obtenir le matériel et les conditions de travail indispensables au respect du protocole.

Selon notre étude, la Colistine est resté active sur toutes les souches d'acinetobacter baumannii et 98% des entérobactéries BLSE étaient sensibles à l'Imipénème. L'abus des antibiotiques constitue un facteur déterminant dans la genèse de la multi résistance, l'application des règles de bon usage des antibiotiques [142], permet d'avoir le meilleur rapport bénéfice/risque individuel et collectif pour un antibiotique donné (effets indésirables les plus faibles à efficacité égale; impact écologique le plus faible).

Le traçage de l'épidémiologie des BMR constitue un outil indispensable pour l'évaluation des actions de prévention dans une structure hospitalière donnée. Pour cela nous recommandons :

- La création d'un réseau local de surveillance des BMR ;
- La mise en place d'indicateurs qui objectivent l'organisation, les moyens et les actions mise en œuvre par les établissements de santé concernant la lutte contre les BMR (ICA-BMR en France) ;
- Faire des BMR une partie intégrante dans la surveillance des infections nosocomiales et l'utilisation d'outils informatiques dans ce but.

2- Recommandations générales

2-1 Contrôle de la diffusion des BMR

Les réadmissions de patients porteurs de BMR, leurs transferts entre hôpitaux et leur circulation entre les services sont une cause importante de diffusion épidémique des BMR. Plusieurs enquêtes ont ainsi montré que 25 à 40% des patients porteurs de BMR l'étaient dès leur admission et avaient été, en fait, colonisés lors d'une hospitalisation antérieure [121, 86]. Il importe donc de proposer une démarche commune qui associe l'ensemble des hôpitaux d'une région liés par les transferts de patients.

La méconnaissance du portage de BMR augmente probablement le risque de leur diffusion. En situation épidémique, 50 à 75% des patients porteurs de BMR sont asymptomatiques, c'est à dire qu'ils ne peuvent être détectés que par dépistage [86].

La prévention de la diffusion par transmission croisée des BMR repose sur deux types de mesures [122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130] :

- l'identification précoce des patients porteurs ;
- l'isolement des patients porteurs.

Dans certains cas, ces mesures peuvent être complétées par le traitement de certains réservoirs de BMR.

L'identification des patients porteurs de BMR est primordiale, car c'est elle qui permet de mettre en œuvre les mesures d'isolement. Cette identification concerne :

✓ La détection de la multi résistance au laboratoire qui repose sur des techniques microbiologiques déjà largement diffusées [131,132].

✓ La notification rapide et claire par le laboratoire qui permet de faire connaître à l'équipe soignante les patients porteurs de BMR. La notification repose sur :

- Ø le contact personnalisé entre le biologiste et l'équipe soignante ;
- Ø la mention du caractère multi résistant de la bactérie sur la feuille de résultats (tampon ou étiquette).

✓ La signalisation des patients porteurs de BMR dans le service d'hospitalisation qui permet d'indiquer de façon explicite, à chacun des acteurs de soins, les précautions particulières pour la prise en charge de ces patients. Cette signalisation doit être commune à toutes les BMR pour être reconnue de tous (pictogramme commun). Elle figure à l'entrée de la chambre, dans les dossiers médicaux et de soins infirmiers. La signalisation figurant sur un support ad hoc permet, également, d'informer les équipes des services médicotechniques prenant en charge, de manière temporaire, les patients porteurs de BMR (ex : radiologie...).

✓ La mise en place d'un système d'information relative au portage de BMR, permettant d'identifier rapidement les patients porteurs de BMR lors d'une hospitalisation ultérieure ou d'un transfert dans un autre service ou un autre établissement de soins. Ce système, qui permet la mise en place rapide des mesures d'isolement appropriées, repose sur une mention explicite du portage de BMR dans le dossier du patient et dans le compte rendu d'hospitalisation, un contact personnalisé avec l'équipe soignante d'accueil avant le transfert et l'information du patient et de son entourage, afin de renforcer leur compréhension et leur adhésion aux mesures d'isolement préconisées. En outre, cette dernière mesure permettra aux patients de mentionner le portage lors d'hospitalisations ultérieures. En aucun cas, le portage de BMR ne peut être un motif de refus d'admission dans un autre service ou établissement de soins.

L'isolement technique est indispensable. Il vise à instituer une barrière physique autour d'un patient porteur pour éviter la dissémination des BMR. L'organisation du service doit être conçue pour faciliter l'application des mesures d'isolement technique : signalisation, équipement, organisation du travail notamment pour éviter l'interruption des soins. Pour être acceptées, les mesures d'isolement technique doivent être expliquées au patient et à son entourage. L'isolement technique repose sur :

✓ le lavage antiseptique (hygiénique) des mains après contact avec le patient porteur. Son observance rigoureuse après chaque contact est aussi importante que sa technique (choix du produit, durée, ...). La désinfection des mains, non souillées, avec une solution hydro-alcoolique pour friction, constitue une alternative au lavage de mains. Elle permet une désinfection rapide des mains et augmente considérablement la compliance du personnel à la désinfection/lavage des mains. Elle prend un intérêt particulier dans certaines circonstances (ex : urgence, ruptures de soins, équipement insuffisant pour le lavage des mains...). L'installation d'au moins un lavabo équipé (distributeurs de savon liquide et de papier essuie-mains, régulièrement approvisionnés) par chambre de patient, est un pré-requis indispensable au respect du lavage des mains.

✓ le port de gants à usage unique non stériles lors de tous les contacts particulièrement contaminants avec le patient porteur, et dans certains cas, avec son environnement immédiat. Ils doivent être ôtés dans la chambre. L'utilisation de gants ne dispense en aucun cas du lavage des mains après le contact.

✓ le port de tablier ou surblouse lors de soins particulièrement contaminants ou exposant à un contact large avec le patient (ex : certains examens médicaux, kinésithérapie, réfection du lit, toilette...).

✓ le port d'un masque est réservé aux soins à des patients fortement disséminateurs de SARM (plaies et brûlures étendues, infections respiratoires en réanimation) et en cas de risque de projection.

✓ l'utilisation de matériel de soins réservé à chaque patient porteur de BMR (matériel de toilette, tensiomètre, stéthoscope, petit matériel de soin...).

✓ la gestion rigoureuse des excréta et déchets qui doivent être gardés dans la chambre jusqu'à leur évacuation.

L'isolement technique est maintenu tant que le patient reste porteur de BMR (confirmé ou suspect), c'est à dire souvent, en pratique, jusqu'à sa sortie dans les services de court séjour.

Pour certaines BMR, l'environnement immédiat des patients porteurs peut être contaminé et nécessite un nettoyage et une désinfection adaptés : points d'eau pour *Pseudomonas aeruginosa* multi résistant, surfaces pour *Acinetobacter baumannii* multi résistant...

L'isolement géographique facilite considérablement l'application des mesures d'isolement technique. Il se fait en chambre individuelle ou à défaut en chambre à plusieurs lits regroupant des patients porteurs du même type de BMR. Lorsque plus de deux patients sont reconnus porteurs, ceux-ci sont regroupés, soit au sein de l'unité elle-même dans une ou plusieurs chambres formant un secteur, soit dans une unité spécifique. Le personnel médical et paramédical affecté aux patients ainsi regroupés doit si possible être distinct de celui affecté aux autres patients. Dans le cas contraire, les soins et les visites médicales sont assurées en allant du « secteur non BMR » au « secteur BMR ».

MESURES COMPLÉMENTAIRES : Elles visent à dépister, et si possible à éliminer, les réservoirs de BMR. Elles renforcent les mesures d'isolement.

Le dépistage des patients porteurs de BMR à l'admission est indiqué dans les services de court séjour à risque élevé de transmission croisée (réanimation-soins intensifs, secteurs septiques des services de chirurgie et de médecine spécialisée), c'est à dire ceux où les épidémies peuvent se développer rapidement. Le dépistage, à l'admission, est alors appliqué chez les patients à risque de portage de BMR, c'est à dire ceux qui sont transférés (ou qui ont été récemment hospitalisés dans des services à forte incidence de BMR : réanimation-soins intensifs, secteurs septiques des services de chirurgie et de médecine spécialisée, soins de suite, de réadaptation et de longue durée.

En cours d'hospitalisation : Le dépistage, en cours d'hospitalisation, des patients porteurs de BMR est indiqué dans les services à risque élevé de transmission croisée de BMR en situation épidémique et dans lesquels les précautions d'isolement sont déjà appliquées pour les patients porteurs de BMR identifiés (prélèvements à visée diagnostique positifs). Le rythme de dépistage est en général hebdomadaire.

Traitement des réservoirs humains : Les méthodes visant à éradiquer le portage de BMR s'adressent aux sites-réservoirs à risque de dissémination accessible à un tel traitement chez les malades porteurs asymptomatiques, notamment ceux identifiés par dépistage. L'efficacité de ces méthodes est discutée, leur utilisation doit être prudente et suivre une stratégie bien définie et contrôlée. En particulier, pour éviter le risque d'émergence de résistance aux antibiotiques topiques utilisés dans cette indication, le traitement du portage nasal de SARM ne doit être effectué que lorsqu'il est le seul site colonisé ou que les autres sites

colonisés sont aussi accessibles au traitement. Une toilette antiseptique associée est alors recommandée. Le traitement du portage digestif d'Entérobactéries BLSE par décontamination digestive utilisant des antibiotiques non absorbables est souvent un échec. Il peut être indiqué, cependant, pour une durée brève dans certaines situations épidémiques ou chez un petit nombre de porteurs asymptomatiques.

2-2 Règles de bon usage des antibiotiques

L'utilisation inadéquate des antibiotiques a été décrite dans le monde entier depuis environ 25 ans, tant en médecine de ville [133] qu'en milieux hospitaliers [134, 135].

Dans les hôpitaux, les antibiotiques sont prescrits chez 25-50% des patients hospitalisés [136] et peuvent représenter jusqu'à 30% du budget en médicaments d'un établissement [137]. Par ailleurs, des enquêtes ont montré que 22-65% des prescriptions d'antibiotiques sont inappropriées ou incorrectes [138, 139]. En plus de son effet délétère sur les patients (iatrogénie), l'utilisation abusive d'antibiotiques peut mener à l'émergence de résistances bactériennes et augmenter le coût d'hospitalisation [140,141].

Les règles d'utilisation des antibiothérapies doivent permettre de limiter l'émergence de Bactéries résistantes, non seulement dans le foyer initial mais aussi dans les flores commensales.

2-2-1 Recommandations concernant l'antibiothérapie curative

Limiter l'antibiothérapie aux infections, dont l'origine bactérienne est documentée ou probable, et pour lesquelles d'autres mesures ne suffisent pas.

Respecter des posologies et des modalités d'administration adaptées aux antibiotiques et à la pathologie du patient (voie d'administration, dose de charge,

rythme, monodose ou multidose journalière, perfusion continue, etc.) de façon à assurer des concentrations appropriées au site de l'infection. Être très attentif à éviter le sous-dosage qui est une des causes d'échec et le surdosage à l'origine de pathologies iatrogènes. Pour ces raisons, le recours au dosage sérique des antibiotiques est utile pour certaines molécules (glycopeptides, aminosides, voire d'autres antibiotiques) [142].

Préférer pour les antibiotiques à efficacité comparable ceux dont le spectre est le plus étroit (hors patients neutropéniques) [142].

Dans les infections sévères, débiter le traitement le plus rapidement possible après l'hypothèse diagnostique et les prélèvements microbiologiques (notamment antibiothérapie administrée dès la 1^{re} heure dans le choc septique) [142].

L'antibiothérapie curative ne dépasse généralement pas une semaine. En effet, beaucoup d'infections ne nécessitent pas une antibiothérapie d'une durée plus longue. Une antibiothérapie prolongée expose à un bénéfice/risque défavorable (résistances bactériennes augmentées, toxicité accrue). De plus, des traitements plus courts ont été validés dans des situations bien définies [142].

Envisager chaque fois que possible, en fonction des données cliniques, des données microbiologiques et de l'évaluation du malade, une désescalade thérapeutique voire un arrêt du traitement [142].

2-2-2 Recommandations relatives aux associations antibiotiques

Une monothérapie antibiotique est suffisante dans la plupart des infections. Le recours aux associations d'antibiotiques peut avoir pour but d'éviter l'émergence de bactéries résistantes dans le foyer infectieux en diminuant rapidement l'inoculum bactérien, mais il peut contribuer à augmenter la pression de sélection sur la flore

commensale. En conséquence, les prescriptions d'associations doivent être strictement limitées, outre les infections à mycobactéries, à des situations bien définies [142]:

- Nécessité d'élargissement du spectre antibactérien dans infections sévères et microbiologiquement non documentées ;
- infections à *Pseudomonas aeruginosa* ;
- couple bactéries-antibiotiques à risque d'émergence de résistances : Entérobactéries du groupe 3 (*Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter freundii*, *Providencia*, *Morganella* par exemple) et céphalosporines de 3^{eme} génération, *Staphylococcus aureus* et fluoroquinolones, Rifampicine, acide fusidique ou Fosfomycine, Entérobactéries résistantes à l'acide nalidixique et fluoroquinolones.

Lors de la réévaluation de l'antibiothérapie entre la 24^e heure et la 72^e heure, le maintien d'une éventuelle association doit être discuté. Habituellement, le maintien d'une association ne doit pas être poursuivi plus de 3 jours, sauf dans de rares situations.

2-2-3 Recommandations de l'antibioprophylaxie chirurgicale

Disposer de protocoles écrits, facilement accessibles au bloc opératoire, rédigés en concertation avec anesthésistes, chirurgiens, microbiologistes et pharmaciens, validés par le CLIN. Les règles d'administration sont les suivantes [142]:

- Injection intraveineuse 1 heure au maximum avant l'incision cutanée, en pratique lors de la période de l'induction anesthésique ;
- Dose de charge double de la dose unitaire standard, réinjection d'une dose standard toutes les deux ½ vies ;

- Durée le plus souvent limitée à celle de l'acte opératoire et ne dépassant pas 24 heures.

La présence de drains ou de cathéters ne justifie pas de prolonger l'antibioprophylaxie. Il n'est pas nécessaire de réadministrer des antibiotiques à l'ablation des drains ou de cathéters.

CONCLUSION

La résistance bactérienne aux antibiotiques est une priorité de santé publique qui nécessite des actions concertées, tant en médecine de ville que dans les établissements de santé. Dans le cadre de la lutte contre les infections nosocomiales, tout établissement de santé doit mettre en œuvre une politique active de lutte contre les BMR. Celle-ci repose essentiellement sur l'application et le strict respect, pour tout patient, des précautions d'hygiène "standard" lors de soins potentiellement contaminants et un bon usage des médicaments antibiotiques.

Notre étude a permis de réaliser une description du profil épidémiologique et de résistance des BMR au CHU Hassan II des Fès durant l'année 2012, sur la base des données disponibles au niveau des registres du laboratoire de bactériologie du CHU Hassan II de Fès. Les principales BMR isolés étaient les entérobactéries BLSE, dont 2 souches d'*Escherichia coli* étaient productrices de carbapénèmases, suivi par l'*Acinetobacter baumannii* résistant à l'Imipénème, dont toutes les souches étaient sensibles à la Colistine.

Il est certain que l'application des mesures de prévention permettra de stabiliser ou de diminuer la diffusion des BMR, mais des outils de surveillance doivent aussi être instaurés. Au Maroc, il n'existe aucune structure chargée de recueillir d'exploiter et de diffuser les informations concernant les BMR, notre perspective d'avenir doit forcément inclure la création d'un réseau local de surveillance, l'objectif étant de disposer d'indicateurs minimum nationaux sur la fréquence des BMR, afin d'évaluer l'impact national des actions de prévention.

RESUME

La multi résistance bactérienne est actuellement au sein de l'actualité médicale, elle constitue un réel problème au sein de nos hôpitaux, à cause de la morbidité et de mortalité qu'elle engendre essentiellement dans les milieux de réanimation et de soins intensifs. L'objectif de cette étude était de décrire le profil épidémiologique et de résistance des bactéries multi résistantes au CHU Hassan II de Fès, durant l'année 2012.

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective de toutes les bactéries multi résistantes identifiées à partir des registres de bactériologie du service de microbiologie au niveau Laboratoire central d'analyses du CHU Hassan II de Fès. Les résultats montrent que sur les 19286 prélèvements bactériologiques traités pendant l'année 2012, 3559 étaient positifs dont 420 (11,8%) concernaient des BMR. Selon les types de prélèvements, 23,3% des BMR avaient été identifiés parmi les examens cyto-bactériologiques des urines, suivi des prélèvements distaux protégés (22,1%), les Hémocultures (21,4%), les examens de pus (19,5%), les prélèvements sur cathéter (6,1%), les ponctions d'ascite (2,1%). Concernant la composition des BMR isolés, les entérobactéries BLSE viennent en tête de liste (47%), suivi de l'*Acinetobacter baumannii* multi résistant (39%), *Pseudomonas aeruginosa* multi résistant (9%) et enfin le *Staphylococcus aureus* résistant à la Méricilline (4%). Il est à signaler que les entérobactéries BLSE ont été essentiellement représentées par l'*Escherichia coli* (49%), *Klebsiella pneumoniae* (39%) et *Enterobacter cloacae* (8%). L'étude de la provenance des BMR selon les services a montré que les unités de réanimation venaient en tête (45%), suivi par les services de chirurgie (19%) et de médecine (14%). Concernant la répartition selon le sexe, 61% des sujets chez qui une BMR a été isolée étaient de sexe masculin. L'analyse du profil de résistance des

entérobactéries BLSE montre que 1% des souches étaient résistantes à l'Imipénème, 7% à l'Amikacine, 71,8% à la Gentamicine, 74,8% à la Ciprofloxacine, 76,3% à la Nofloxacine, 78,3% à l'association Triméthoprim-Sulfaméthoxazol, alors que toutes les souches étaient sensibles à la Colistine.

A la lumière de ces résultats, des mesures spécifiques de lutte sont recommandées en particulier contre les principales BMR retrouvées, dans les services les plus touchés. La rationalisation de la prescription de l'antibiothérapie et la mise en place d'un système de surveillance des BMR sont des mesures dont la mise en œuvre urgente est fortement recommandée afin de limiter l'émergence de nouvelles souches de BMR dans notre établissement.

SUMMARY

Multi bacterial resistance is a real problem in our hospitals, because of the morbidity and mortality it causes mainly in the areas of resuscitation and intensive care. The objective of this study was to describe the epidemiological and resistance profile of MDRB in University Hospital Hassan II of Fez, in the year 2012.

This is a retrospective descriptive study of all MDRB identified basing on the records of bacteriology of Microbiology Central Laboratory level analysis in University Hospital Hassan II of Fez. The results show that among the 19286 bacteriological samples treated for 2012, 3559 were positive and 420 (11.8%) concerned MDRB. Depending on the type of sample, 23.3% of MDRB were identified among cyto-bacteriological examination of the urine, followed by protected distal samples (22.1%) and blood cultures (21.4%), examinations of pus (19, 5%), catheter samples (6.1%) and ascites puncture (2.1%). Concerning the composition of MDRB, isolated ESBL-producing Enterobacteriaceae topped the list (47%), followed by multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* (39%), multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* (9 %) and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (4 %). It should be noted that the ESBL-producing Enterobacteriaceae were mainly represented by *Escherichia coli* (49%), *Klebsiella pneumoniae* (39%) and *Enterobacter cloacae* (8%). The study of the origin of MDRB by services showed that intensive care units were at the top (45%), followed by surgical services (19%) and medical services (14 %). Concerning the distribution by sex, 61% of subjects with a MDRB were male. Analysis of the resistance profile of ESBL-producing Enterobacteriaceae shows that 1 % of the strains were resistant to Imipenem, 7% to amikacin, 71.8 % to gentamicin, 74.8% to Ciprofloxacin, 76.3 % to Nofloxacin , 78.3% to Trimethoprim - Sulfamethoxazole combination, while all strains were susceptible to colistin.

In the light of these results, specific control measures are recommended in particular against the main MDRB found in the most affected services. Streamlining the prescription of antibiotics and the development of a monitoring system for MDRB are measures whose urgent implementation is strongly recommended to limit the emergence of new strains of MDRB in our institution.

ملخص

تعتبر البكتيريا المتعددة المقاومة الآن في قلب الحدث الطبي، حيث تمثل مشكلة حقيقية في مستشفياتنا، بسبب الاعتلال و الوفيات التي تتسبب بها بشكل رئيسي في وحدات الإنعاش والعناية المركزة. كان الهدف من هذه الدراسة هو وصف الخصائص الوبائية وقوة مقاومة البكتيريا متعددة المقاومة. الدراسة كانت وصفية بأثر رجعي لجميع البكتيريا المتعددة المقاومة التي تم تحديدها من سجلات الجراثيم بالمختبر المركزي لتحليل الأحياء الدقيقة على مستوى المركز الإستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس.

بينت النتائج أن من بين 19286 من عينات المعالجة البكتريولوجية لعام 2012، 3559 كانت ايجابية و420 (11,8%) كانت تخص البكتيريا المتعددة المقاومة. اعتمادا على نوع العينة، جاء تحليل مزرعة البول في المقدمة حيث إحتوى على (23,3%) من البكتيريا المتعددة المقاومة، تليه العينات القصى المحمية (22,1%)، ثم عينات زراعة الدم (24,4%)، ثم عينات زراعة الصديد (19,5%)، ثم عينات القسطرة (6,1%)، ثم عينات ثقب الاستسقاء (2,1%). في ما يخص تشكيلة البكتيريا المتعددة المقاومة، تصدرت الأمعائيات المنتجة للبيتالاكتاماز ذو الطيف الممتد (47%)، تليها الجرثومة الراكدة (39%)، ثم الزائفة الزنجارية (9%)، وأخيرا المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين (4%). تجدر الإشارة إلى أن المعوية المنتجة للبيتالاكتاماز ذو الطيف الممتد مثلت أساسا بالإشريكية القولونية (49%)، الكلبسيلا الرئوية (39%)، والأمعائية المدرقية (8%). أظهرت دراسة توزيع البكتيريا المتعددة المقاومة حسب الأقسام الإستشفائية، أن وحدات العناية المركزة توجد في المقدمة (45%)، تليها وحدات الجراحة (19%)، ثم الوحدات الطبية (14%). بشأن التوزيع حسب الجنس، 61% من

حالات الإصابة كانت لذكور. في ما يخص مقاومة المعوية المنتجة للبيتالاكتاماز ذو الطيف الممتد للمضادات الحيوية، فإن 1% من السلالات كانت مقاومة للإمبيينيم، 7% للأميكاسين، 71,8% للجنتاميسين، 74,8% للسيبروفلوكساسين، 76,3% للنورفلوكساسين، 78,3% للميثوبريم سلفاميثوكسازول، في حين كانت جميع السلالات حساسة للكوليستين.

على ضوء هذه النتائج، ينصح باتخاذ تدابير للرقابة ولا سيما ضد البكتيريا المتعددة المقاومة الرئيسية الموجودة في الوحدات الأكثر تضررا، عقلنة استعمال المضادات الحيوية وتطوير نظام لرصد البكتيريا المتعددة المقاومة. هذه هي التدابير العاجلة التي ينصح بها بشدة للحد من ظهور سلالات جديدة في مؤسستنا الإستشفائية.

BIBLIOGRAPHIE

1. RÉSEAU D'ALERTE D'INVESTIGATION ET DE SURVEILLANCE DESINFECTIONS NOSOCOMIALES (RAISIN).

Surveillance des bactéries multi résistantes dans les établissements de santé en France - Réseau BMR-Raisin Résultats 2007.2009 Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/raisin/>

2. Ennigro S , Zouari B.

Les infections nosocomiale : un nouveau problème de santé publique en tunisie. Microbiologie Alimentaire 2002 ;14(41) : 41-6

3. association des professeurs de pathologies infectieuses et tropicales.

Les infections nosocomiales. In : APPIT Ed Le POPPY : Monmorency

4. ministère de la santé.

Enquête nationale de prévalence 1994 au Maroc (rapport interne). Rabat, 1994

5. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO).

Emerging diseases. 2009. Disponible sur:

http://www.who.int/topics/emerging_diseases/en/

6. Jean-paul gaudière.

entre biologistes, militaires et industriels : l'introduction de la pénicilline en France La revue pour l'histoire de CNRS, N7 - Novembre 2002

7. LOZNIEWSKI A, RABAUD C.

RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES. Disponible en ligne sur : http://cclin-sudest.chu-lyon.fr/Doc_Reco/guides/FCPRI/IAS/IAS_ResistanceAntibiotiques.pdf

8. Babic M, Hujer AM, Bonomo RA.

What's new in antibiotic resistance? Focus on beta-lactamases. Drug Resist Update. 2006 Jun; 9(3):142-56.

9. Jacoby GA, Munoz-Price LS.

The new beta-lactamases. N Engl J Med. 2005 Jan 27; 352(4):380-91.

10. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA.

A Functional classification scheme for Beta-lactamase and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 39:1211-1233, 1995.

11. Philippon A, Arlet G.

Beta-lactamases of Gram negative bacteria: never-ending clockwork! *Ann Biol Clin (Paris)*. 2006 Jan-Feb; 64(1):37-51.

12. Jana S, Deb JK.

Molecular understanding of aminoglycoside action and resistance. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2006 Mar; 70(2):140-50.

13. Wright G.

Mechanisms of resistance to antibiotics. *Curr Opin Chem Biol*. 2003 Oct; 7(5):563-9.

14. Azucena E, Mobashery S.

Aminoglycoside-modifying enzymes: mechanisms of catalytic processes and inhibition. *Drug Resist Updat*. 2001 Apr; 4(2):106-17.

15. Lambert T.

Etat actuel de la sensibilité des bactéries aux aminosides. *Réanimation Urgences*. 1997; 6(4, Part 3) :9 s.

16. Wright GD.

Aminoglycoside-modifying enzymes. *Curr Opin Microbiol*. 1999 Oct; 2(5): 499-503.

17. Wright GD.

Bacterial resistance to antibiotics: enzymatic degradation and modification. *Adv Drug Deliv Rev*. 2005 Jul 29; 57(10):1451-70.

18. Chevalier J, Mulfinger C, Garnotel E, Nicolas P, Davin-Régli A, Pagès JM.

Identification and evolution of drug efflux pump in clinical *Enterobacter aerogenes* strains isolated in 1995 and 2003. *PLoS One*. 2008 Sep 12;3(9):e3203.

19. Schumacher A, Steinke P, Bohnert JA, Akova M, Jonas D, Kern WV.

Effect of 1-(1-naphthylmethyl)-piperazine, a novel putative efflux pump inhibitor, on antimicrobial drug susceptibility in clinical isolates of *Enterobacteriaceae* other than *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother*. 2006 Feb; 57(2):344-8.

20. Guinote IB, Matos RG, Freire P, Arraiano CM.

BolA affects cell growth, and binds to the promoters of penicillin-binding proteins 5 and 6 and regulates their expression. *J Microbiol Biotechnol.* 2011 Mar; 21(3):243-51.

21. Bobba S, Ponnaluri VK, Mukherji M, Gutheil WG.

Microtiter Plate-Based Assay for Inhibitors of Penicillin-Binding Protein 2a from Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 Jun; 55(6):2783-7.

22. Lessard IA, Walsh CT. VanX.

A bacterial D-alanyl-D-alanine dipeptidase: resistance, immunity, or survival function? *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999 Sep 28; 96(20):11028-32.

23. Eaves DJ, Randall L, Gray DT, Buckley A, Woodward MJ, White AP, Piddock LJ.

Prevalence of mutations within the quinolone resistance-determining region of *gyrA*, *gyrB*, *parC*, and *parE* and association with antibiotic resistance in quinolone-resistant *Salmonella enteric*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004 Oct; 48.

24. Kim MS, Jun LJ, Shin SB, Park MA, Jung SH, Kim K, Moon KH, Jeong HD.

Mutations in the *gyrB*, *parC*, and *parE* genes of quinolone-resistant isolates and mutants of *Edwardsiella tarda*. *J Microbiol Biotechnol.* 2010 Dec; 20.

25. Marchou B, Bellido F, Charnas R, Lucain C, Pechère JC.

Contribution of beta-lactamase hydrolysis and outer membrane permeability to ceftriaxone resistance in *Enterobacter cloacae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1987 Oct; 31(10):1589-95.

26. Pagès JM.

Porines bactériennes et sensibilité aux antibiotiques. *Med Sci (Paris).* 2004 Mar; 20(3):346-51.

27. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO).

The WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti-Tuberculosis Drug Resistance in the World - Fourth Global Report. 2008 [Disponible sur: http://whgl.ibdoc.who.int/lhg/2008/WHO_HTM_TB_2008.394_enq.pdt

28. FALAGAS ME, KOLETZI PK, BLIZIOTIS IA.

The diversity of definitions of multidrug-resistant (MOR) and pandrug-resistant (PDR) *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Med Microbiol*, 2006, 55, p. 1619-1629.

29. FALAGAS ME, KARAGEORGOPOULOS DE.

Pandrug resistance (PDR), extensive drug resistance (XDR), and multidrug resistance (MOR) among Gram-negative bacilli: need for international harmonization in terminology. *Clin Infect Dis*, 2008, 46, p. 1121-1122; author reply 1122.

30. Hardy K.J., Hawkey P.M., Gao F. and Oppenheim B.A.

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the critically ill. *Br J Anesth*. 2004. 92: 121-130.

31. Leclercq R.

Résistance des Staphylocoques aux antibiotiques. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2002. 21: 375-383.

32. Avril J.L., Dabernat H., Denis F. and Monteil H.

Bactériologie clinique. 3ème édition. Ellipses, 2003, Paris. 8-28.

33. Ghuysen J.M.

Molecular structures of penicillin-binding proteins and beta-lactamases. *Trends Microbiol*. 1994, 2: 372-380.

34. Labischinski H.

Consequences of the interaction of beta-lactam antibiotics with penicillin binding proteins from sensitive and resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Med Microbiol Immunol (berl)*. 1992. 181: 241-265.

35. Hartman B.J and Tomasz A.

Low-affinity penicillin-binding protein associated with beta-lactam resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol*. 1984. 158: 513-516.

36. Utsui Y. and Yokota T.

Role of an altered penicillin-binding protein in methicillin- and cephem-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1985. 28: 397-403.

37. Tomasz A., Nachman S. and Leaf H.

Stable classes of phenotypic expression in methicillin-resistant clinical isolates of staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991. 35: 124-129.

38. Bush K.

Is it important to identify extended-spectrum beta-lactamase-producing isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1996 May;15(5):361-4.

39. Sanders CC.

New beta-lactams: new problems for the internist. *Ann Intern Med.* 1991 Oct 15; 115(8):650-1.

40. Gold HS, Moellering RC Jr.

Antimicrobial-drug resistance. *N Engl J Med.* 1996 Nov 7; 335(19):1445-53.

41. Goldstein FW, Pean Y, Rosato A, Gertner J, Gutmann L.

Characterization of ceftriaxone-resistant Enterobacteriaceae: a multicentre study in 26 French hospitals. Vigil'Roc Study Group. *J Antimicrob Chemother* 1993 Oct;32(4):595-603.

42. Sirot DL, Goldstein FW, Soussy CJ, Courtieu AL, Husson MO, Lemozy J, Meyran M, Morel C, Perez R, Quentin-Noury C, et al.

Resistance to cefotaxime and seven other beta-lactams in members of the family Enterobacteriaceae: a 3-year survey in France. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992 Aug;36(8):1677-81.

43. De Champs C, Sirot D, Chanal C, Poupart MC, Dumas MP, Sirot J.

Concomitant dissemination of three extended-spectrum beta-lactamases among different Enterobacteriaceae isolated in a French hospital. *J Antimicrob Chemother.* 1991 Apr;27(4):441-57.

44. Thabaut A, Acar J, Allouch P, Arlet G, Berardi-Grassias L, Bergogne-Berezin E, Brun Y, Buisson Y, Chabanon G, Cluzel R, et al.

Frequency and distribution of beta-lactamases in 1792 strains of *Klebsiella pneumoniae* in France between 1985 and 1988. *Pathol Biol (Paris).* 1990 May;38(5):459-63.

45. Livermore DM, Yuan M.

Antibiotic resistance and production of extended-spectrum beta-lactamases amongst *Klebsiella* spp. from intensive care units in Europe. *J Antimicrob Chemother.* 1996 Sep;38(3):409-24.

46. Sirot J.

Detection of extended-spectrum plasmid-mediated beta-lactamases by disk diffusion. *Clin Microbiol Infect.* 1996 Feb;2 Suppl 1:S35-S39.

47. Nordmann P, Carrer A.

Carbapenemases in Enterobacteriaceae. *Arch Pediatr* 2010; 17: S154-62.

48. Nordmann P, Poirel L, Walsh TR, Livermore DM.

The emerging NDM carbapenemases. *Trends Microbiol* 2011; 19: 588-95.

49. Nordmann P, Naas T, Poirel L.

Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis* 2011; 17: 1791-8.

50. Castanheira M, Deshpande LM, Mathai D et al.

Early dissemination of NDM-1- and OXA-181-producing Enterobacteriaceae in Indian hospitals: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2006-2007. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 1274-8.

51. Potron A, Nordmann P, Lafeuille E et al.

Characterization of OXA-181, a carbapenem-hydrolyzing class D beta-lactamase from *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 4896-9.

52. Anderson KF, Lonsway DR, Rasheed JK et al.

Evaluation of methods to identify the *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase in Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 2723-5.

53. Giske CG, Gezelius L, Samuelsen Ø, Warner M, Sundsfjord A, Woodford N.

A sensitive and specific phenotypic assay for detection of metallo- β -lactamases and KPC in *Klebsiella pneumoniae* with the use of meropenem disks supplemented with aminophenylboronic acid, dipicolinic acid and cloxacillin. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 552-6.

54. Miriagou V, Cornaglia G, Edelstein M et al.

Acquired carbapenemases in Gram-negative bacterial pathogens: detection and surveillance issues. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 112-22.

55. Naas T, Cuzon G, Bogaerts P, Glupczynski Y, Nordmann P.

Evaluation of a DNA microarray (Check-MDR CT102) for rapid detection of TEM, SHV, and CTX-M extended-spectrum β -lactamases and of KPC, OXA-48, VIM, IMP, and NDM-1 carbapenemases. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 1608-13.

56. Monteiro J, Widen RH, Pignatari AC, Kubasek C, Silbert S.

Rapid detection of carbapenemase genes by multiplex real-time PCR. *J Antimicrob Chemother* 2012 Jan 9; in press.

57. Bertrand X, Blasco G, Belle E, Boillot A, Capellier G, Talon D. *Pseudomonas aeruginosa* epidemiology in intensive care units: importance of cross-transmission]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003 Jun;22(6):505-9.

58. McGowan JE, Jr.

Resistance in nonfermenting gram-negative bacteria: multidrug resistance to the maximum. *Am J Infect Control* 2006 Jun;34(5 Suppl 1):S29-37; discussion S64-73.

59. Livermore DM.

beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995 Oct;8(4):557-84.

60. Weldhagen GF, Poirel L, Nordmann P.

Ambler class A extended-spectrum beta-lactamases in *Pseudomonas aeruginosa*: novel developments and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003 Aug;47(8):2385-92.

61. Bradford PA.

Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001 Oct; 14(4):933-51, table of contents.

62. Nordmann P, Guiben M.

Extended-spectrum beta-lactamases in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 1998 Aug;42(2):128-31.

63. Nordmann P, Poirel L.

Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. *Clin Microbiol Infect.* 2002 Jun;8(6):321-31.

64. Livenvore DM.

Of Pseudomonas, porins, pumps and carbapenems. *J Antimicrob Chemother.* 2001 Mar;47(3):247-50.

65. Nordmann P.

Mechanisms of resistance to betalactam antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa*. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2003 Jun;22(6):527-30.

66. Poirel, L, and P. Nordmann.

Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect.* 2006. 12:826-36.

67. Turton, J. F., M. E. Ward, N. Woodford, M. E. Kaufmann, R. Pike, D. M. Livermore, and T. L. Pitt.

The role of ISAbal in expression of OXA carbapenemase genes in *Acinetobacter baumannii*. *FEMS Microbiol Lett.* 2006. 258:72-7

68. Mussi, M. A., A. S. Limansky, and A. M. Viale.

Acquisition of resistance to carbapenems in multidrug-resistant clinical strains of *Acinetobacter baumannii*: natural insertional inactivation of a gene encoding a member of a novel family of beta-barrel outer membrane proteins. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005. 49:1432-40.

69. Coyne, S., P. Courvalin, and B. Perichon.

Efflux-mediated antibiotic resistance in *Acinetobacter* spp. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011. 55:947-53.

70. Coyne, S., N. Rosenfeld, T. Lambert, P. Courvalin, and B. Perichon.

Overexpression of resistance-nodulation-cell division pump AdeFGH confers multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010. 54:4389-93.

71. Fernandez-Cuenca, F., L. Martinez-Martinez, M. C. Conejo, J. A. Ayala, E. J. Perea, and A. Pascual.

Relationship between beta-lactamase production, outer membrane protein and penicillin-binding protein profiles on the activity of carbapenems against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother.* 2003. 51:565-74.

72. Yoshikawa TT.

Antimicrobial resistance and aging. Beginning of the end of the antibiotic era. *J Am Geriatr Soc* 2002 ; 50 :S226-S229.

73. Manuel Milieux de Culture et Compléments.

Biomérieux 2002 ; ref 43001/43009.11611A-FR-2002/05.

74. Guillemot D.

Les liens consommation des antibiotiques/ résistance bactérienne. Conséquences pratiques. *Med Hyg.* 2000 ; 58 :1970-4.

75. Weinstein RA, Kabins SA.

Strategies for prevention and control of multiple drug resistant nosocomial infection. *Am J Med* 1981 ;70 :449-54.

76. Mc Gowan JE, Hall EC, Parrott PL.

Antimicrobial susceptibility in gram negative bacteremia : are nosocomial isolates really more resistant? *Antimicrob Agents Chemother* 1989 ; 33 :1855-9.

77. Richard P, Le Floch R, Chamoux C, Pannier M, Espaze E, Richet H.

Pseudomonas aeruginosa outbreak in a burn unit : role of antimicrobials in the emergence of multiply resistant strains. *J Infect Dis* 1994 ;170 :377-83.

78. Ballou CH, Schentag JJ.

Trends in antibiotic utilization and bacterial resistance : report of the National Nosocomial Resistance Surveillance Group. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 1992 ;15 :37S-42S.

79. Lucet JC.

Lutte contre les bactéries multi résistantes. Infections nosocomiales. *Rev Prat* 15 septembre 1998 ; tome 48 n°=14 :1541-1546.

80. Astagneau P.

Epidemiologie des infections nosocomiales. Infections nosocomiales. Rev Prat 15 septembre 1998; tome 48 n°=14 : 1525-1529.

81. Stapleton A.

Urinary tract infections in patients with diabetes. Am J Med 2002 ;113 :(Suppl.1A) :80S-84S.

82. Ronald A, Ludwig E.

Urinary tract infections in adults with diabetes. Int J Antimicrob Agents 2001; 17 :287-92.

83. Boyko E, Fihn S, Scholes D, Chen C, Norman E, Yarbro P.

Diabetes mellitus and the risk of acute urinary tract infection among post menopausal women. Diabetes Care 2002 ; 25 :1778-83.

84. Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJ et al.

Asymptomatic bacteriuria may be considered a complication in women with diabetes. Diabetes Mellitus Women Asymptomatic Bacteriuria Utrecht Study Group. Diabetes Care 2000 ; 23 :744-9.

85. Patterson JE, Andriole V.

Bacterial urinary tract infections in diabetes. Infect Dis Clin 1997; 11: 735-50.

86. Hôpital propre II.

Rapport d'études : stratégies pour la prévention des infections à bactéries multirésistantes. Paris 1997.

87. Holmberg S.D., Solomon S.L., Blake P.A.

Health and economic impacts of antimicrobial resistance. Rev Infect Dis. 1987 ; 9 : 1065-78.

88. Wakefield D.S., Helms C.M., Massanari R.M., Mori M., Pfaller M.

Cost of nosocomial infection : relative contributions of laboratory, antibiotic and per diem costs in serious Staphylococcus aureus infections. Am J Infect Control 1988; 16: 185-92.

89. French G.L., Cheng A.F., Ling J.M., Mo P., Donnan S.

Hong kong strains of methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* have similar virulence. *J Hosp Infect.* 1990; 15 : 117-25.

90. Mainardi J.L., Shlaes D.M., Goering R.V., Shlaes J.H., Acar J.F., Goldstein F.W.

Decreased Teicoplanin Susceptibility of Methicillin-Resistant Strains of *Staphylococcus aureus*. *J. Infect Dis* 1995 ; 171 : 1646-50.

91. Ploy M.C, Grélaud C, Martin C, de Lumley L. and Denis F.

First clinical isolate of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a French hospital. *The Lancet* 1998; 351: 1212.

92. EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC, 2011. URL:

<http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2011.pdf>

93. PELEG AY, SEIFERT H, PATERSON DL.

Acinetobacter baumannii: emergence of a successful pathogen. *Clinical Clin. Microbiol Rev.* 2008, 21 : 538-582.

94. A. BENOUDA, S. ELHAMZAUI.

STAPHYLOCOCCUS AUREUS : EPIDEMIOLOGIE ET PREVALENCE DES SOUCHES RESISTANTES A LA METHICILLINE (SARM) AU MAROC. *Revue Tunisienne d'Infectiologie*, Janvier 09, Vol 3, N°1, 15 – 20

95. L. Arsalane, Y. Qamouss, A .Chafik, M. Boughalem, L.Louzi.

Epidémiologie des bactéries multi résistantes dans un service de réanimation polyvalente d'un hôpital universitaire de Marrakech entre octobre 2006 et septembre 2009. *LES TECHNOLOGIES DE LABORATOIRE - 2010, Volume 5, N°21*

96. Mohammed Adnane El Wartiti, Fatima Zohra Bahmani, Mustapha Elouennass,

Amina Benouda.

PREVALENCE DES ENTEROBACTERIES PRODUCTRICES DE CARBAPENEMASES DANS UN HOPITAL UNIVERSITAIRE DE RABAT : ETUDE PROSPECTIVE SUR 19 MOIS. 5èmes Journées Scientifiques de la Société Marocaine de Microbiologie Médicale. Disponible en ligne sur:

<https://sites.google.com/site/5jssmamm/communications-affichees---resumes>

97. Benjelloun S, Yahyaoui G, Tlemçani I, Mahmoud M.

EPIDEMIOLOGIE DES ENTEROBACTERIES BLSE AU SERVICE D'UROLOGIE DU CHU HASSAN II DE FÈS. 5èmes Journées Scientifiques de la Société Marocaine de Microbiologie Médicale. Disponible en ligne sur:

<https://sites.google.com/site/5jssmamm/communications-affichees---resumes>

98. Figuigui S, Taghouti A, Benjelloun S, Khalki H Mahmoud M.

PREVALENCE DES PNEUMOPATHIES A GERMES MULTIRESISTANTS ISOLES EN REANIMATION AU CHU HASSAN II DE FES. 5èmes Journées Scientifiques de la Société Marocaine de Microbiologie Médicale. Disponible en ligne sur:

<https://sites.google.com/site/5jssmamm/communications-affichees---resumes>

99. Benjelloun S, Yahyaoui G, Tlemçani I, Mahmoud M.

EPIDEMIOLOGIE DES INFECTIONS A ACINETOBACTER BAUMANNII AU CHU HASSAN II DES FES. 5èmes Journées Scientifiques de la Société Marocaine de Microbiologie Médicale. Disponible en ligne sur:

<https://sites.google.com/site/5jssmamm/communications-affichees---resumes>

100. Figuigui S, Benbella I, Amhaouch Z, Khalki H, Taghouti A, Mahmoud M.

EPIDEMIOLOGIE DU SARM AU CHU HASSAN II DE FES. 5èmes Journées Scientifiques de la Société Marocaine de Microbiologie Médicale. Disponible en ligne sur:

<https://sites.google.com/site/5jssmamm/communications-affichees---resumes>

101. N. Alem, A. Srifi, M. El Alaoui El Abdallaoui, S. Khattabi Filali, S. Chami, M. Frikh, Y. Sekhsoukh, M. Chadli, A. Lemnouer, M. Elouennass.

EPIDEMIOLOGIE DES ISOLATS DE KLEBSIELLA SPP UROPATHOGENES PRODUCTRICES DE BLACTAMASES A SPECTRE ELARGI A L'HOPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION MOHAMMED V (RABAT). 5èmes Journées Scientifiques de la Societé Marocaine de Microbiologie Médicale. Disponible en ligne sur:

<https://sites.google.com/site/5jssmamm/communications-affichees---resumes>

102. Ezzaki A, Alem N, Chami S, Acharki I, K. Filali S, Frikh M, Sekhsoukh Y, Chadli M, Lemnouer A, Elouennass M.

PROFIL BACTÉRIOLOGIQUE DES BACTÉRIÉMIES À BACTÉRIES MULTI RÉSISSANTES À L'HÔPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION MOHAMMED-V (HMIMV). 5èmes Journées Scientifiques de la Societé Marocaine de Microbiologie Médicale. Disponible en ligne sur:

<https://sites.google.com/site/5jssmamm/communications-affichees---resumes>

103. M. Saïdani , I. Boutiba, R. Ghazzi, A. Kammoun, S. Ben Redjeb.

Profil bactériologique des bactériémies à germes multirésistants à l'hôpital Charles-Nicolle de Tunis. Med Mal Infect. 36 (2006) 163-166

104. Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales de l'interrégion Paris-Nord, CLIN central et inter CLIN gériatrique de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris.

Maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques. Fiches de recommandations. Paris: C-CLIN Paris-Nord; 1998.

105. Lortholary O., Fagon JY., Hoi AB., Slama MA., Pierre J., Giral P., Rosenweig R., Gutmann L., Safar M., Acar J.

Nosocomial acquisition of multiresistant *Acinetobacter baumannii*: Risk factors and prognosis. Clin Infect Dis 1995;20:790-6.

106. Fournier PE., Richet H.

The Epidemiology and Control of *Acinetobacter baumannii* in Health Care Facilities. Clin. Infect. Dis 2006; 46(2):828-835.

107. Pittet D, Ruef C.

Bactériémies nosocomiales (Partie 1). Swiss-NOSO 1999;5(2):9-12.

108. CH. MARRAKCHI.

INFECTION A ACINETOBACTER. Revue Tunisienne d'Infectiologie, Avril 08, Vol 2, N°2, 28 - 30

109. Lahlou amine I., Sekhsokh Y., Lkassmi H.

Emergence d'isolats cliniques de *Pseudomonas aeruginosa* producteurs de bêtalactamases à spectre étendu en milieu hospitalier. Les technologies de laboratoire - N°7 Novembre- Décembre 2007, p 4-9

110. E. Forestier, V. Rémy, M. Mohseni-Zadeh, O. Lesens, B. Jauhlac, D.

Christmann, Y. Hansmann. Bactériémies à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline : aspects épidémiologiques et thérapeutiques récents. Rev Med Interne 2007 ; 28 : 746-55.

111. H. Wisplinghoft, T. Bischoft, S.M. Tallent, H.Seifert, R.P. Wenzel.

Nosocomial Bloodstream Infection in US Hospitals: Analysis of 24.179 Cases from a prospective Nationwide Surveillance Study. Clin Infect Dis 2004 ; 39 : 309-18.

112. J .D . Skiest, K. Brown, W.C. Travis, H-R Holly., R. M. Huda , A. C. Elliott . Prospective comparison of methicillin-susceptible and methicillin-resistant community-associated *Staphylococcus aureus* infections in hospitalized patients*. J Infect 2007 ; 54 : 427-34.

113. S. L. Davis, M. B. Perri, S. M. Donabedian, C. Manierski, A. Singh, D. Vager, N. Z. Haque, K. Speirs, R. R. Muder, B. Robinson-Dunn, M. K. Hayden, and M. J. Zervos.

Epidemiology and Outcomes of Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection. J Clin Microbiol 2007 ; 45 : 1705-11.

114. S.E. Cosgrove, Y. Qi, K.S. Kaye, S. Harbarth, A.W. Karchmer, Y. Carmeli.

The impact of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia on patient outcomes : mortality, length of stay, and hospital charges. Infect Control Hosp Epidemiol 2005 ; 26 :166-74.

115. J.W. Decousser, P. Pina, F. Picot, C. Delalande, B. Pangon, P. Courvalin, P. Allouch and the ColBVH Study Group.

Frequency of isolation and antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infection: a French prospective national survey. J antimicrob Chemoter 2003 ; 51 : 1213-22.

116. P. Del Giudice, V. Blanc, F. Durupt, M. Bes, J-P. Martinez, E. Counillon, G. Lina, F. Vandenesch and J. Etienne.

Emergence of two populations of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with distinct epidemiological, clinical and biological features, isolated from patients with community acquired skin infections. *Br J Dermatol* 2006 ; 154 : 118-24.

117. M. Libert, M. Elkholti, J. Massaut, R. Karmali, G. Mascart, S. Cherifi.

Risk factors for methicillin resistance and outcome of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection in a Belgian university hospital. *J Hosp Infect* 2008 ; 68 : 17-24.

118. Institut national de la veille sanitaire.

Infections ou colonisations à *Acinetobacter baumannii* multi-résistant aux antibiotiques, France. Point sur la situation au 29 décembre 2003. Disponible ligne sur : <http://www.invs.sante.fr>

119. Haut conseil de santé publique.

Recommandations relatives aux mesures à mettre en oeuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination. Disponible en ligne sur : http://www.cclin-sudouest.com/diaporamas/jr_ph_pc_280910/E-BLSE%20reco%202010.pdf

120. Département d'anesthésie-réanimation. hôpital Pitié-Salpêtrière. Conduite à tenir devant des bactéries multi résistantes en réanimation. Disponible en ligne sur : http://www.sfar.org/acta/dossier/archives/ca97/html/ca97_034/97_34.htm

121. Cattoen C., Martin E., Péan Y., Richard P., Nicolas M.H.

Le groupe "Observatoire des Klebsielles". "Observatoire des Klebsielles" : observation depuis 45 hôpitaux français de la circulation des malades porteurs de *Klebsiella pneumoniae* (KP) productrice de β -lactamase à spectre étendu (BLASE). 14ème Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Infectieuse. 1-2 décembre 1994. 15/C2.

122. Boyce J.M.

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitals and long-term care facilities : microbiology, epidemiology, and preventive measures. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13: 725-737.

123. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC).

Recommandations for preventing the spread of vancomycin resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995 ; 16 : 105-113.

124. Lemaitre N., Legrand P.

Dépistage des patients porteurs de klebsielles productrices de bêta-lactamases à spectre étendu à l'entrée dans les unités de réanimation : problèmes techniques et rendements. In : J. Grosset, M. Kitzis, N. Lambert, M. Sinègre. *Infections nosocomiales en chirurgie et prévention contre les germes multirésistants*. Paris. Arnette. 1995.

125. Régnier B.

Contrôle des épidémies de *S. aureus* résistant à la pénicilline : analyse critique des stratégies préconisées. *Med Mal Infect* 1997 ; 27, Spécial : 172-180.

126. Régnier B.

Les bactéries multirésistantes aux antibiotiques en réanimation : contexte épidémiologique et stratégies de maîtrise. *Pathologie Biologie* 1996 ; 44, Spécial : 113-123.

127. Société de Réanimation de Langue Française.

Prévention des infections à bactéries multirésistantes en Réanimation. XVI^e Conférence de Consensus en Réanimation et Médecine d'Urgence. *Réanimation Urgences* 1997, 6 (2 bis).

128. Donald A. Goldmann, MD; Robert A. Weinstein, MD; Richard P. Wenzel, MD; Ofelia C. Tablan, MD; Richard J.

Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant micro-organisms in hospitals - A challenge to hospital leadership. *JAMA* 1996; 275: 234-240.

129. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee, Centers for Disease Control and Prevention.

Guideline for isolation precautions in hospitals. *Am J Inf Control* 1996; 24: 32-52.

130. Working party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy, the Hospital Infection Society and the Infection Control Nurses Association.

Revised guidelines for the control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in hospitals. *J Hosp Inf* 1998 ; 39 : 253-290.

131. Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales de l'interrégion Paris Nord, CLIN Central et InterCLIN Gériatrique de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris.

Programme de maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes. Documentation C-CLIN Paris-Nord. Paris 1997. et Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales de l'interrégion Paris Nord, CLIN Central et InterCLIN Gériatrique de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques. Fiches de recommandations. C-CLIN Paris-Nord. Paris 1998.

132. Lemaitre N., Legrand P.

Dépistage des patients porteurs de klebsielles productrices de bêta-lactamases à spectre étendu à l'entrée dans les unités de réanimation : problèmes techniques et rendements. in : J. Grosset, M. Kitzis, N. Lambert, M. Sinègre. Infections nosocomiales en chirurgie et prévention contre les germes multirésistants. Paris. Arnette. 1995.

133. Speets AM, Wolleswinkel JH, Forsgren A, Sobocki PA.

Use of medical resources and indirect costs of otitis media in Sweden. *Scand J Public Health*. 2011 Mar; 39(2):137-46

134. Glass SK, Pearl DL, McEwen SA, Finley R.

A province-level risk factor analysis of fluoroquinolone consumption patterns in Canada (2000-06). *J Antimicrob Chemother*. 2010 Sep; 65(9):2019-27.

135. Rogues AM, Dumartin C, Lashéras A, Venier AG, Fourrier A, Parneix P, Gachie JP.

Determinants of glycopeptides consumption in hospitals. *Microb Drug Resist*. 2007 Fall;13(3):199-203

136. Glass SK, Pearl DL, McEwen SA, Finley R.

A province-level risk factor analysis of fluoroquinolone consumption patterns in Canada (2000-06). *J Antimicrob Chemother.* 2010 Sep; 65(9):2019-27.

137. Day D, Lubowski TJ, Yamaga CC, Main J, Van Vleet J, Ambegaonkar A.

Computer-assisted evaluation of antibiotic regimen coverage and cost. *Ther Clin.* 1999; 21(8):1417.

138. Avorn J, Soumerai SB, Taylor W, et al.

Reduction of incorrect antibiotic dosing through a structured educational order form. *Arch Intern Med* 1988; 148:1720-4.

139. Dunagan WC, Woodward RS, Medoff G, Gray JL III, Casabar E, Smith MD, et al.

Antimicrobial misuse in patients with positive blood cultures. *Am J Med.* 1989; 87(3):253-9.

140. Barenfanger J, Short MA, Groesh AA.

Improved antimicrobial interventions have benefits. *J Clin Microbiol.* 2001;39(8):2823-8.

141. Bantar C, Sartori B, Vesco E, Heft C, Sau` I M, Salamone F, et al.

A hospital wide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: impact on prescribing practice, antibiotic consumption, cost savings, and bacterial resistance. *Clin Infect Dis.* 2003;37(2):180-6.

142. Haute autorité de santé.

Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé. Disponible en ligne sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/bon_usage_des_antibiotiques_recommandations.pdf

Annexes

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Différents mécanismes de résistance des bactéries	8
Figure 2: acquisition des résistances par <i>S. aureus</i> [30]	19
Figure 3: Réalisation d'un test de synergie	22
Figure 4: 3 tests de synergie positifs chez 3 souches bactériennes	23
Figure 5: Exemple de test de synergie positif chez un <i>Escherichia coli</i>	24
Figure 6: Réalisation d'un test de Hodge modifié.....	27
Figure 7: test de Hodge modifié positif	28
Figure 8: composition des BMR isolées.....	49
Figure 9: Taux de multi Resistance au sein des espèces tout prélèvement confondu	50
Figure 10: Répartition selon les espèces des Entérobactéries BLSE	51
Figure 11: Répartition des BMR selon les services d'hospitalisation.....	52
Figure 12: Evolution des BMR dans le temps.....	53
Figure 13: Répartition des BMR selon le sexe.....	54
Figure 14: Répartition des BMR selon le sexe et la nature des prélèvements.....	55
Figure 15: Profil de résistance des entérobactéries BLSE	61

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: prévalence des BMR selon la nature des prélèvements durant l'année 2012	48
Tableau 2: Profil de résistance des Entérobactéries BLSE	56
Tableau 3: Profil de résistance d'Escherichia coli BLSE	57
Tableau 4: Profil de résistance de Klebsiella Pneumoniae BLSE	58
Tableau 5: Profil de résistance d'Enterobacter cloacae BLSE	59
Tableau 6: Profil de résistance de Klebsiella oxytoca BLSE, Citrobacter koseri BLSE, Enterobacter aerogenes BLSE, Citrobacter brakii BLSE, Seratia marcescens BLSE	60
Tableau 7: Profil de résistance de l'acinetobacter baumannii multi résistant	62
Tableau 8: Profil de résistance du pseudomonas aeruginosa multi résistant	63
Tableau 9: Profil de résistance du staphylocoque aureus résistant à la métiline ..	64

ABREVIATIONS

Ak : Amikacine

ABRI : Acinrobacter baumannii résistant a l'Imipénème

Atm : Aztréonam

BMR : Bactérie multi résistante

Caz : Céftazidime

Cip : Ciprofloxacine

Cn : Gentamicine

Cro : Céftriaxone

Ct : Colistine

Ctx : Céfotaxime

DO : Densité Optique

E : Erythromycine

EARS-NET : Réseau Européen de surveillance de la résistance aux antibiotiques

EBLSE : Entérobactérie productrice de bêta-lactamase a spectre élargi

ECDC : Centre européen de contrôle et de prévention des maladies

EPC : Enterobactérie productrice de Carbapénèmases

ERG : Entérocoque résistant aux glycopeptides

Fd : Acide fusidique

GISA : Staphylococcus aureus de sensibilité intermédiaire aux glycopeptides

HC : Hémoculture

Imp : Imipénème

LBA : Lavage broncho alvéolaire

My : Pristinamycine

Nor : Norfloxacin

PA : Ponctions d'ascite

Parc : Pseudomonas aeruginosa résistant à la Céfotazidime

PDP : Prélèvement distal protégés

PP : Ponctions articulaires

Prl : Pipéracilline

SARM : Staphylocoque aureus résistant à la Mécilline

Sxt : Triméthoprime-Sulfaméthoxazol

Teic : Teicoplanine

Tic : Ticarcilline

Tim : Ticarcilline-Acide clavulanique

Va : Vancomycine