

Année : 2016

THESE N° 61

EPIDEMIOLOGIE DE LA RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES AU CHU DE MARRAKECH

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : 04/05/2016

PAR

Mlle. AZMOUN Safaâ

Née le 07/05/1989 à Rabat

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Epidémiologie – Bactéries multi résistantes – Prévalence –

Résistance aux antibiotiques – Corésistance – Enfant

JURY

Mr. S. YOUNOUS

Professeur d'anesthésie réanimation

PRESIDENT

Mme. N. SORAA

professeur agrégée de Microbiologie

RAPPORTEUR

Mme. N. TASSI

Professeur agrégée de Maladies infectieuses

Mr. F.M.R MAOULAININE

Professeur agrégé de Pédiatrie

Mr. E.E KAMILI

Professeur agrégé de chirurgie pédiatrique

Mr. N. RADA

Professeur agrégé de Pédiatrie

Juges

رَبِّ أَوْزَعِنِي أِنْ أَشْكُرَ
نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ
عَلَيَّ وَعَلَىٰ وَالِدَيَّ
وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا
تَرْضَاهُ وَأَصْلِحْ
لِي فِي دِينِي
إِنِّي تَوَكَّلْتُ عَلَىٰ
وَالِدِي مِنَ
الْمُسْلِمِينَ

سورة النمل





Serment d'Hypocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur

Déclaration Genève, 1948





*LISTE DES
PROFESSEURS*

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr Badie Azzaman MEHADJI
: Pr Abdalheq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr.Ag. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogique : Pr. EL FEZZAZI Redouane

Secrétaire Générale : Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique

BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophthalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
FIKRY Tarik	Traumato- orthopédie A		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie

ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
AIT ESSI Fouad	Traumato- orthopédie B	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHOUCANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAKMICH I Mohamed Amine	Urologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENJILALI Laila	Médecine interne	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MOUFID Kamal	Urologie

BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie B	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAFIK Aziz	Chirurgie thoracique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RADA Noureddine	Pédiatrie A
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	TAZI Mohamed Ilias	Hématologie- clinique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale		

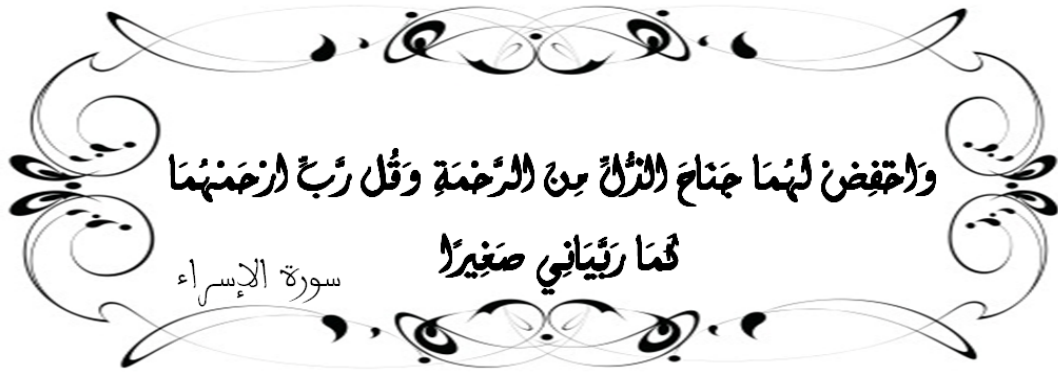
Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique

ADALI Nawal	Neurologie	FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ATMANE EI Mehdi	Radiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie –Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI EI Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique



Dedicates



*A mes très chers parents Mme. Khadíja ERRACHIDI et M.
Aboubaker AZMOUN*

Votre sacrifice pour moi restera graver dans mon cœur et ma mémoire pour l'éternité. Vous étiez un exemple noble de sacrifice et d'amour continu et inconditionnel. Vous avez pris une décision très difficile et très exceptionnelle: vivre séparés pendant ces gans, et sacrifier une vie familiale stable. Merci chère mère de choisir de m'accompagner en laissant derrière votre grand amour, votre grande famille, vos amies ainsi que votre vie sociale, et tenir seule la responsabilité de mes frères et sœurs ici à Marrakech. Merci cher père d'accepter de rester seul à Taroudant, loin de votre femme et vos enfants et de venir à Marrakech chaque fin de semaine et faire ce long trajet chaque Vendredi pour nous offrir ta tendresse et ton amour paternel. Merci d'avoir supporté cette souffrance pour que je puisse continuer mes études dans un climat chaleureux, sans jamais sentir que j'ai à combattre toute seule. Merci pour votre soutien durant les moments difficiles. Merci car sans vous, j'aurai jamais pu accomplir ce que j'ai accompli aujourd'hui. Vous êtes qui me rend la plus fière dans ce monde; qu'Allah vous accorde le bonheur pour l'éternité.

A mes très chers frères et sœurs

Diyaâ, Abdessamad, Abdelaziz, Insaf et Wafaâ, je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous. Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais. Je vous souhaite la réussite dans votre vie, et d'être comblé de bonheur. Merci d'être toujours présents à mes côtés et de m'avoir continuellement encouragé.

A mon très cher petit frère

Amir, l'âme de la famille. Ta naissance était une nouvelle vie pour nous tous. Je te souhaite plein de succès et de bonheur dans la vie.

A ma chère tante

Ouafae AZMOUN, ma deuxième mère, merci pour votre soutien. Merci d'avoir accepté de m'avoir comme deuxième fille. Merci pour vos mots et vos encouragements qui m'ont toujours poussée à avancer.

A ma très chère tante

Hanane AZMOUN, merci pour vos encouragements et votre soutien.

A mon très cher oncle Yaaqoub

Merci d'avoir toujours été à mes côtés. Merci pour votre confiance et votre encouragement depuis ma vie lycéenne.

A toute la famille AZMOUN et à toute la famille ERRACHIDI

Merci pour votre amour et vos encouragements.

A tous mes amies et collègues

Sara ANIBAR, Hafida SGHIR, Fatima Zahra LAIRANI; Fatima Zahra CHARJI, Malika IDALEN, Meryem ABID, Meryem CHIGER et Khaoula HAMMA merci pour votre soutien et votre amour sincère. Vous serez toujours dans mon cœur.

A l'association des Médecins internes de Marrakech, AMIMA

Je suis fière de faire partie de cette grande famille qui m'a offert une expérience exceptionnelle, et m'a permis une intégration facile dans le monde des médecins.

A tous ceux que j'ai omis involontairement de citer, merci pour votre soutien et encouragement.

***Aux techniciens du service de Microbiologie et Biochimie, Au
médecins du laboratoire A Dr. Ahlam, Dr. TAOUFIK, , Dr.
Leïla Dr. Alaarbi, Dr. Tarik et A tout le personnel du
Laboratoire***

En témoignage de ma gratitude et de mes remerciements.



*A notre maître et président de thèse
Professeur YOUNOUS Saïd
Professeur en réanimation anesthésie au CHU Mohammed VI
de Marrakech*

Nous avons eu le grand privilège de compter parmi vos élèves et de pouvoir apprécier la richesse de votre enseignement. Vous nous avez honoré et comblé en acceptant la présidence de notre jury de thèse. Votre souci continu pour les malades, ainsi que votre prise en charge idéale et le haut niveau de vos soins vis-à-vis vos patients, et vos grands efforts dans la formation continue des résidents et internes au sein de votre service représentent pour nous tant de qualités à admirer; Veuillez croire à l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre grand respect.

*A notre maître et rapporteur de thèse
Professeur SORAA Nabila
Professeur Agrégée en Microbiologie Au CHU Mohammed VI de
Marrakech*

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de nous confier ce travail. Merci chère professeur pour votre disponibilité et tolérance, votre orientation et vos conseils précieux. Votre sourire et votre tendresse resteront gravés dans ma mémoire pour toujours. Mon passage dans votre service m'a permis d'apprendre beaucoup des choses sur le plan professionnel et personnel. J'ai appris à travailler dans un climat d'amitié et de respect mutuel, à travailler en équipe, à travailler dans la multidisciplinarité, et surtout à travailler sans pression en éprouvant de l'amour pour notre métier, vous étiez toujours un modèle pour moi en raison de votre modestie et votre grand talent dans l'enseignement qui m'a permis d'acquérir beaucoup de reflexes et de connaissances. Nous vous présentons nos respectueux hommages pour les nobles qualités humaines qui vous caractérisent. Veuillez croire à l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre grand respect.

*A notre maître et juge de thèse
Professeur TASSI Noura
Professeur Agrégée en maladie infectieuse Au CHU
Mohammed VI de Marrakech*

Vous nous avez honoré par votre présence au sein de ce noble jury. Votre compétence, votre savoir-faire et votre générosité représentent pour nous tant de qualités à admirer, et qui reviennent chaque jour à ma mémoire.

Mon premier passage d'internat et première expérience en tant que médecin était un agréable séjour que je n'oublierai jamais. Vous étiez toujours là pour nous orienter, nous guider et avant tout, nous apprendre les bonnes habitudes dans la pratique médicale. Vous étiez toujours à l'écoute de tout le personnel de votre service. A vos côtés j'ai réalisé que le serment d'Hippocrate est un comportement quotidien possible. Vous resterez, chère professeur, un modèle pour moi.

Veillez, cher Professeur, accepter dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.

*A notre maître et juge de thèse
Professeur RADA Nouredine
Professeur Agrégé en Pédiatrie Au CHU Mohammed VI de
Marrakech*

Nous tenions à vous exprimer nos plus sincères remerciements pour avoir accepté de siéger auprès de ce noble jury. Nous vous sommes très reconnaissants de la spontanéité et de l'amabilité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail. Votre compétence ainsi que vos qualités humaines et votre savoir-faire représentent pour nous tant de qualités à admirer. Votre présence nous honore.

Veillez agréer, Professeur, l'expression de notre profond respect.

*A notre maître et juge de thèse
Professeur MAOULLAÏNINE Fadl mrabih rabou
Professeur Agrégé de Pédiatrie Au CHU Mohammed VI de
Marrakech*

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de siéger auprès de ce noble jury. Votre présence nous honore. Votre compétence, votre savoir-faire et vos qualités représentent pour nous tant de qualités à admirer. Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre profond et notre pleine reconnaissance.

*A notre maître et juge de thèse
Professeur KAMILI El Ouafi El Aouni
Professeur Agrégé en Chirurgie pédiatrique Au CHU
Mohammed VI de Marrakech*

C'est avec un immense plaisir que nous vous accueillons parmi notre jury de thèse. Votre culture scientifique et votre simplicité exemplaire sont pour nous un objet de considération. Nous avons eu l'occasion d'apprécier vos qualités professionnelles et humaines qui ont toujours suscitées notre admiration.

Veillez accepter, cher Maître, nos sincères remerciements et toute la reconnaissance que nous vous témoignons.



*LISTE DES
ABBREVIATIONS*

ABMR	:Acinetobacter baumannii multi résistant
AK	: Amikacine
AMC	: Amoxicilline – Acide clavulanique
AZT/ ATM	: Aztréonam
BLSE	: Bêtalactamase à spectre étendu
BMR	: Bactérie multirésistante
BNR	: Bas niveau de résistance
C3G	: Céphalosporine de troisième génération
C4G	: Céphalosporine de quatrième génération
CASFM	: Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie
CAZ	: Céftazidime
CIP	: Ciprofloxacine
CLSI	: Clinical and Laboratory Standards Institute
CMI	: Concentration minimale inhibitrice
CRO	: Cetriaxone
CTX	: Céfotaxime
EARS	: European Antimicrobial Resistance Surveillance
EBRC3G	: Entérobactéries Résistante aux Céphalosporines de troisième génération
ECBU	: Examen cytobactériologique des urines
EDTA	:Ethylène–diamine–tétra–acétique
ETP	: Ertapénème
EUCAST	: European committee on antimicrobial susceptibility testing

FOX	: Céfoxitine
GN	: Gentamicine
HNR	: Haut Niveau de Résistance
IMP	: Imipénème
KT	: Cathéter
MBLs	: Métallo-bêtalactamases
MLSB	: Macrolides – Lincosamides –StreptograminesB
MOX	: Moxalactam
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
ONERBA	: Observatoire National de l’Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques
PAMR	:Pseudomonas aeruginosa multi résistant
PAVM	: Pneumopathies acquises sous ventilation mécanique
PDP	: Prélèvement distal protégé
PLP	:Protéines liant les pénicillines
PTZ/TZP	: Pipéracilline – Tazobactam
RAISIN	: Réseau d'Alerte d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales
REUSSIR	: Réseau épidémiologique des utilisateurs du système SIR
SARM	: <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la Méricilline
SXT	: Sulfamethoxazole – trimethoprime

TIC : Ticarcilline

TOB : Tobramycine

USI : Unité de soins intensifs



INTRODUCTION	1
MATERIEL ET METHODE	4
I. Objectif de l'étude :	5
II. Type de l'étude :	5
III. Critères d'inclusion :	5
IV. Recueil des données :	6
V. Diagnostic des BMR au laboratoire de Microbiologie :	7
1. Détection de la résistance aux C3G chez les entérobactéries par production de BLSE :	8
2. Détection de la résistance aux Carbapénèmes chez les entérobactéries:	9
3. Détection de la résistance à la Céftazidime ou à l'Imipénème chez le <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et l' <i>Acinetobacter baumannii</i> :	12
4. Détection de la résistance à la Méricilline chez le <i>S.aureus</i> :	13
VI. Considérations éthiques	14
RESULTATS	15
I. Epidémiologie des BMR isolées chez l'enfant au CHU de Marrakech entre 2010 et 2014	16
1. Prévalence générale des BMR isolées	16
2. Evolution des BMR isolées entre 2010 et 2014 :	16
3. Répartition des BMR isolées selon la nature des espèces bactériennes	17
4. Evolution des BMR isolées selon la nature des espèces bactériennes entre 2010 et 2014 :	18
5. Répartition des BMR isolées selon le site infectieux :	21
6. Répartition des BMR selon les espèces et le site infectieux :	22
7. Répartition des BMR isolées selon les services d'hospitalisation :	23
8. Répartition des BMR isolées selon les services d'hospitalisation et le site infectieux :	24
II. Epidémiologie des entérobactéries résistantes aux C3G chez l'enfant au CHU de Marrakech entre 2010 et 2014	25
1. Répartition des EB RC3G isolées selon la nature des espèces bactériennes	25
2. Répartition des EB RC3G isolées selon la nature des espèces bactériennes et le site infectieux :	26
III. Profil de résistance aux antibiotiques des BMR isolées chez l'enfant au CHU de Marrakech entre 2010 et 2014 :	27

1. Pourcentage de la multi résistance au sein des espèces :	27
2. Les co résistances aux antibiotiques des BMR isolées	28
DISCUSSION	33
I. L'antibiorésistance	34
1. Définition :	34
2. Mécanismes génétiques de l'antibiorésistance :	34
3. Mécanismes biochimiques de l'antibiorésistance :	37
4. Facteurs de risque de l'antibiorésistance :	40
II. Les Bactéries Multi Résistantes :	43
1. Définition :	43
2. Principales bactéries multi résistantes :	45
3. Diagnostic des BMR au niveau du laboratoire :	50
III. Discussion des Résultats :	52
1. Epidémiologie des BMR isolées chez l'enfant au CHU de Marrakech entre 2010 et 2014 :	52
2. Epidémiologie des entérobactéries résistantes aux C3G chez l'enfant au CHU de Marrakech entre 2010 et 2014 :	58
3. Profil de résistance aux antibiotiques des BMR isolées chez l'enfant au CHU de Marrakech entre 2010 et 2014 :	60
CONCLUSION	66
RESUMES	69
ANNEXE	76
BIBLIOGRAPHIE	80



INTRODUCTION

La résistance aux antibiotiques constitue aujourd'hui l'une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale. Elle atteint désormais des proportions dangereuses dans toutes les régions du monde. Chaque jour, de nouveaux mécanismes de résistance voient le jour et se propagent à l'échelle mondiale, compromettant notre capacité de traiter les maladies infectieuses les plus courantes [1,2].

Lorsqu'une infection ne peut plus être traitée par un antibiotique de première intention, on doit recourir à des médicaments plus coûteux. De plus, la prolongation de la maladie et du traitement, souvent dans le cadre d'une hospitalisation, accroît les dépenses de santé, ainsi que la charge financière pesant sur les familles et la société.

La résistance aux antibiotiques compromet également les acquis de la médecine moderne. En l'absence des antibiotiques efficaces pour prévenir et traiter les infections, les greffes d'organes, la chimiothérapie et certaines interventions chirurgicales deviendront beaucoup plus dangereuses [3].

Un premier rapport de l'OMS sur la résistance aux antibiotiques a dressé un tableau très complet de la résistance actuelle aux antibiotiques à travers les données provenant de 114 pays. Ce rapport a fait état de la présence d'une résistance aux antibiotiques dans toutes les régions du monde et a accordé une grande priorité à la lutte contre l'antibiorésistance. Un plan d'action pour combattre la résistance aux antibiotiques a été mis en place et a été approuvé par l'Assemblée mondiale de la Santé en mai 2015[1].

La résistance bactérienne en milieu pédiatrique est beaucoup plus importante que chez l'adulte et se rencontre pour de nombreux agents infectieux très divers. En effet, la fréquence des infections virales chez l'enfant conduit souvent à une surprescription des antibiotiques le plus souvent à large spectre. Cette utilisation abusive est susceptible de favoriser l'émergence des résistances bactériennes qui se recrutent surtout dans la classe des Entérobactéries, ceux-là même qui sont les premiers à coloniser l'intestin du nouveau-né à sa naissance. Les enfants et les nouveaux nés restent les populations à très haut risque car elles présentent les prévalences les plus élevées des infections à bactérie multirésistantes (BMR) vu leur fragilité et leur immunodépression [4].

De ce fait, cette étude propose de faire un premier état des lieux concernant les BMR identifiées chez les enfants au CHU Mohammed VI de Marrakech, durant une période de 5 ans de janvier 2010 à décembre 2014.

L'objectif étant de décrire le profil épidémiologique des germes multi résistants isolés en milieu pédiatrique et de surveiller leur évolution entre 2010 et 2014.

Les données recueillies peuvent éventuellement permettre aux cliniciens de revoir les protocoles et les conduites de la prescription des antibiotiques dans les infections communautaires et nosocomiales et de mener des enquêtes sur les facteurs de risque pour améliorer la prévention et la lutte contre ces infections.



*MATÉRIEL ET
MÉTIIODE*

I. Objectif de l'étude :

L'objectif général de cette étude est d'identifier le profil épidémiologique des germes multi résistants isolés en milieu pédiatrique au CHU de Marrakech et de suivre leur évolution entre 2010 et 2014.

Les objectifs spécifiques suivants concernent la période entre 2010 et 2014 :

Identifier le pourcentage de résistance aux antibiotiques des principales espèces bactériennes d'intérêt médical et l'évolution de leur résistance aux antibiotiques.

Décrire la prévalence générale des BMR au CHU de Marrakech.

Suivre l'évolution des BMR identifiées entre 2010 et 2014.

Déterminer la répartition de ces BMR selon les différents sites de prélèvements.

Déterminer la répartition de ces BMR selon les services hospitaliers.

Etudier les co-résistances aux antibiotiques des BMR isolées .

II. Type de l'étude :

Cette étude a été réalisée au Laboratoire de Microbiologie du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech. Il s'agit d'une étude rétrospective à visée descriptive réalisée au laboratoire de Microbiologie sur une durée de 5 ans : de Janvier 2010 à Décembre 2014.

III. Critères d'inclusion :

Dans cette étude, ont été incluses uniquement les souches considérées comme étant des BMR et qui ont été isolées des prélèvements à visée diagnostique réalisés chez l'enfant, que l'infection soit documentée cliniquement ou non (colonisation).

Les BMR retenues dans notre contexte hospitalier en collaboration avec le comité de lutte contre les infections nosocomiales sont :

- ❖ Le *Staphylococcus aureus* résistant à la Méricilline (SARM)
- ❖ Les Entérobactéries résistantes aux C3G par production de BLSE (EB RC3G)
- ❖ Les Entérobactéries productrices de carbapénèmes : de sensibilité diminuée aux Carbapénèmes (EB SDC)
- ❖ Le *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant (résistant à la Ceftazidime et/ ou à l'Imipénème avec une résistance aux autres familles d'antibiotiques) (PAMR)
- ❖ L'*Acinetobacter baumannii* multirésistant (résistant à la Ceftazidime et/ ou à l'Imipénème avec une résistance aux autres familles d'antibiotiques) (ABMR)

Le tableau suivant regroupe l'ensemble des critères d'inclusion retenus pour ce travail.

Tableau I : les critères d'inclusion dans l'étude

Les paramètres	Critère d'inclusion
Age du patient	Inférieur à 15 ans
Services d'hospitalisation	Pédiatrie A, Pédiatrie B ; Réanimation pédiatrique, Néonatalogie; services de Chirurgie infantile (A et B); Hémato-oncologie pédiatrique
Type de prélèvement	Prélèvement à visé diagnostique : Hémoculture, ECBU, prélèvements respiratoires : PDP, Cathéter, Pus.
Germes isolés	Les bactéries multi résistantes (BMR) : ABMR , EB R C3G ,EB SDC , PAMR , SARM.
Date de prélèvement	Du 01/01/2010 jusqu'à 31/12/2014

IV. Recueil des données :

Les données globales de la résistance des principales espèces bactériennes ont été établies à partir des registres du laboratoire de Microbiologie du CHU Mohammed VI de Marrakech.

Une fiche d'exploitation a été élaborée contenant les informations suivantes : La nature de la BMR isolée, la date d'isolement, le site de prélèvement, le service concerné, le profil de sensibilité aux antibiotiques testés pour chaque BMR.

Les données statistiques sur l'antibiogramme ont été exprimées en pourcentage de résistance dans l'espèce qui correspond à des probabilités d'échec thérapeutique.

V. Diagnostic des BMR au laboratoire de Microbiologie :

Différentes techniques ont été développées à fin de répondre au besoin d'identification de ces BMR. Une fois que la culture est positive, plusieurs stratégies peuvent être envisagées.

L'identification bactérienne des BMR au niveau du laboratoire s'est basée sur les caractères morphologiques, culturels, biochimiques et antigéniques conventionnelles. Les techniques phénotypiques habituellement utilisées en pratique basées sur l'antibiogramme standard et les automates permettent de noter toute diminution de la sensibilité aux antibiotiques.

L'identification de la résistance aux antibiotiques en matière de méthodologie et d'interprétation s'est basée sur des référentiels élaborés par des comités experts. L'interprétation des concentrations critiques s'est basée sur les concentrations critiques de référence des différents antibiotiques élaborées et actualisées chaque année par le comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie, harmonisée depuis 2014 avec le comité européen EUCAST [5].

Pour assurer un résultat fiable, les différentes recommandations au niveau de toutes les étapes de l'antibiogramme allant de la préparation de l'inoculum à la bonne lecture des zones d'inhibition pour la catégorisation clinique ont été respectées (CASFM).

Les noms des antibiotiques ont été écrits en dénomination commune internationale (DCI). Certains noms des antibiotiques ont été abrégés et la liste des abréviations est donnée en annexes.

1. Détection de la résistance aux C3G chez les entérobactéries par production de BLSE :

Les concentrations critiques des céphalosporines de 3ème génération ont été définies en sorte que la très grande majorité des isolats cliniques producteurs de mécanismes de résistance importants sur le plan clinique tels que les BLSE seront catégorisées : «intermédiaires» ou «résistantes» à ces molécules, ce qui dispense de tout recours à l'interprétation des résultats pour des raisons thérapeutiques.

Devant toute diminution de la sensibilité aux C3G et aux C4G sur l'antibiogramme standard des disques sur milieu gélosé ou avec des CMI supérieure à 1 mg/l, la recherche de la production de BLSE a été faite systématiquement. Cette détection de BLSE a reposé sur le principe de l'inactivation de la BLSE par l'acide clavulanique ou le tazobactam.

Les méthodes qualitatives les plus souvent utilisées en pratique au niveau du laboratoire de Microbiologie du CHU de Marrakech ont reposé sur la méthode de synergie entre un disque contenant l'acide clavulanique (inhibiteur de bêtalactamase) distant de 30 mm des disques de C3G. La présence de BLSE s'exprime par l'apparition des images de synergie dites en bouchon de champagne très caractéristique. (Figure1)

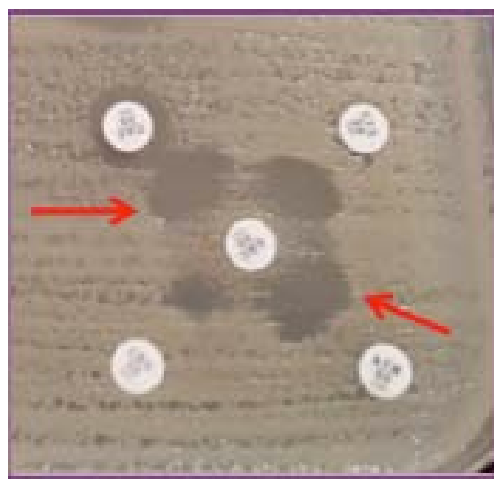


Figure1: Test de synergie positif

La présence d'une BLSE n'a pas interféré sur la catégorisation de l'isolat clinique, certains isolats bactériens qui produisent des BLSE ont été catégorisés «sensibles» aux céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} génération et ont été rapportés comme tels. Cependant, la détection des BLSE reste indispensable pour des objectifs autres que thérapeutiques (épidémiologie, mesure d'hygiène et d'isolement, par exemple).

Pour une identification rapide et directe des patients infectés par des entérobactéries résistantes aux C3G les plus fréquemment isolées, des milieux chromogènes sélectifs additionnés de C3G ont été également utilisés, principalement pour les malades de réanimation avec des examens directs positifs à Bacille à Gram négatif. Ces milieux chromogènes permettent un diagnostic rapide à 24 heures des souches résistantes aux C3G avant le résultat de l'antibiogramme. (Figure2)



Figure2: Milieux chromogènes pour l'identification des souches résistantes aux C3G

* Coloration spontanée rose à bordeaux pour les souches *d'E.coli* ;Coloration spontanée verte/bleu à brun-verte pour *Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Citrobacter (KESC)* ; Coloration spontanée brune à marron pour *Proteus, Providencia, Morganella*.

2. Détection de la résistance aux Carbapénèmes chez les entérobactéries:

a. Diminution de la sensibilité aux Carbapénèmes sur l'antibiogramme :

Devant toute diminution de la sensibilité aux Carbapénèmes et notamment à l'Ertapénème qui est utilisé comme marqueur de détection des souches de sensibilité diminuée aux carbapénèmes, la CMI à l'Ertapénème et ou à l'Imipénème a été déterminée. (Figure 3 et 4)



Figure 3 : Diminution du diamètre de l'ertapénème sur l'antibiogramme standard



Figure 4: CMI de l'imipénème par bandelettes E-test

b. Hodge test :

Pour les souches de sensibilité diminuée ou résistantes aux carbapénèmes, un Hodge test modifié est alors réalisé pour une orientation phénotypique vers le type de l'enzyme présente chez la souche testée. La plupart de ces carbapénémases hydrolysent les céphalosporines et les carbapénèmes et on les retrouve souvent chez les souches résistantes aux C3G par production d'une BLSE.

Principe: c'est un test qui permet d'identifier la production de carbapénémase, il permet la mise en évidence d'une synergie d'activité enzymatique entre une souche productrice de carbapénémase (souche à tester) et une souche sauvage de référence sensible. La déformation du diamètre à l'intersection entre une strie et la culture d'*E.coli* sauvage signe la présence d'une hydrolyse des carbapénèmes par la souche testée. (Figure 5)

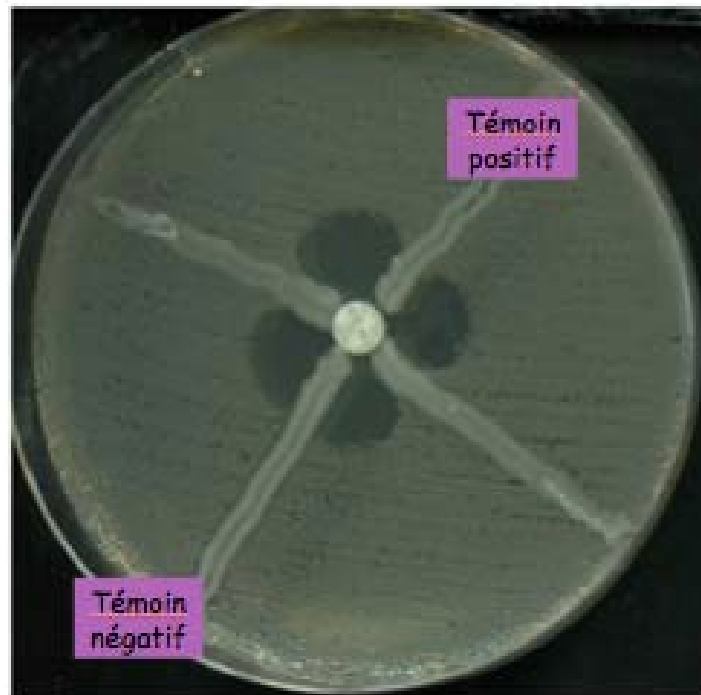


Figure 5 : Test de Hodge modifié

Cependant ce test manque de sensibilité avec de nombreux faux positifs mais également de spécificité, les faux négatifs sont fréquents avec certains types d'enzymes en particulier les carbapénèmases de type NDM ou des céphalosporinases. Pour cela, un test utilisant des disques combinant l'Imipénème et l'EDTA (inhibiteur des metallo-bêta-lactamases) est réalisé pour la détection des metallo-bêta-lactamases. La Synergie est dite positive lorsqu'il y a une différence de diamètre supérieure ou égale à 5mm entre l'Imipénème seule et l'Imipénème associée à l'EDTA. La recherche de la présence d'une céphalosporinase de haut niveau est également recherchée systématiquement sur un milieu à la Cloxacilline (Inhibiteur de céphalosporinase).

La présence d'une carbapénémase n'a pas interféré sur la catégorisation de l'isolat clinique, les souches qui produisent une carbapénémase et qui sont sensibles à l'Imipénème ont été rendues sensibles. En effet, de nombreuses souches productrices de carbapénèmases conservent une sensibilité significative aux Carbapénèmes avec des CMI faiblement touchées.

3. Détection de la résistance à la Céfotazidime ou à l'Imipénème chez le

Pseudomonas aeruginosa et l'*Acinetobacter baumannii* :

Cette résistance est constatée devant toute diminution des diamètres critiques ou des CMI à la Céfotazidime et ou à l'Imipénème selon les recommandations établies par le CASFM. Il s'agit souvent de souches multirésistantes aux antibiotiques notamment aux Aminosides et aux Fluoroquinolones. (Figure 6 et 7)

Chez *P. aeruginosa*, Une synergie entre un disque contenant de l'acide clavulanique et un disque de Céfotazidime, d'Aztréonam ou de Céfépime permet la détection de certaines bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE).

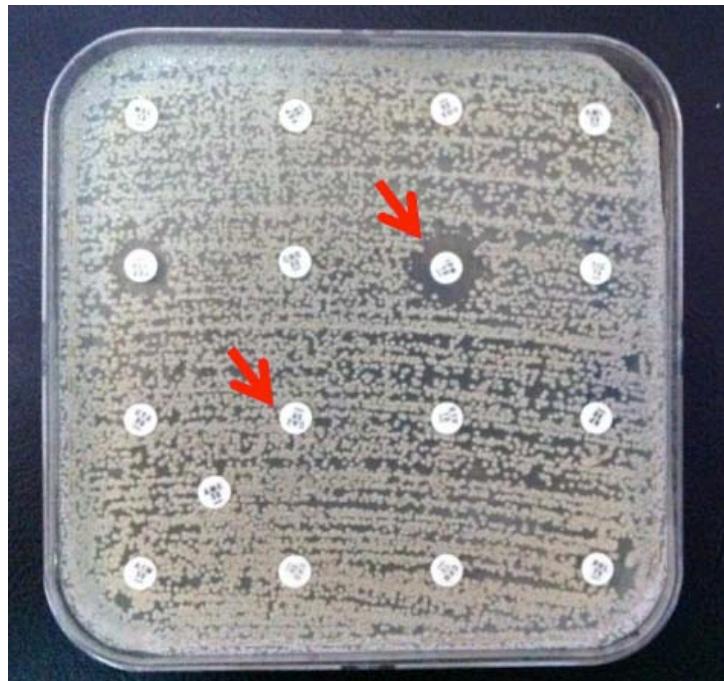


Figure 6 : Antibiogramme d'une souche d'ABMR

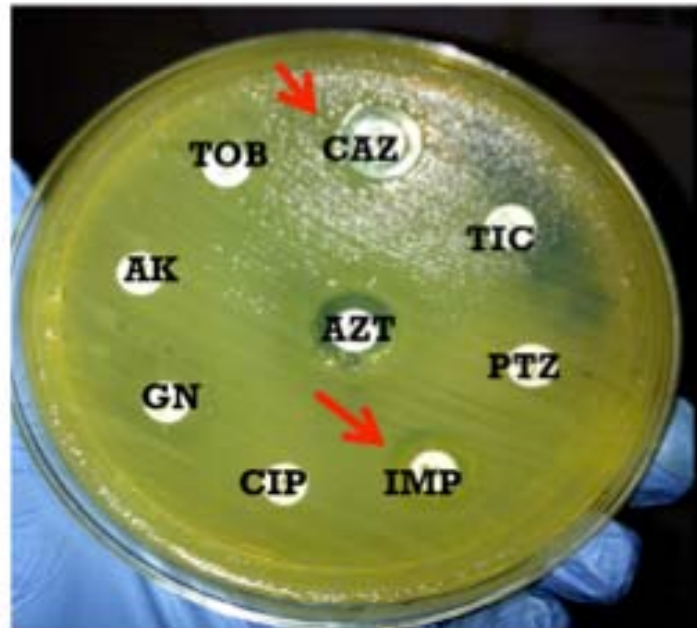


Figure 7 : Antibiogramme d'une souche de PAMR

4. Détection de la résistance à la Mécilline chez le *S.aureus* :

Chez le *S.aureus*, l'acquisition d'une PLP exogène (PLP 2a) codée par le gène *mec A* est responsable de la résistance à la Mécilline, et d'une résistance croisée entre les différentes Bêtalactamines. Cette résistance à la Mécilline a été recherchée par un disque de Céfoxitine et de Moxalactam dans les conditions standards de l'antibiogramme. Les souches présentant un diamètre critique supérieur ou égal à 27 mm ou à 24 pour le Moxalactam ont été considérées sensibles à la Mécilline. Les souches présentant des diamètres inférieurs à 25 mm ou à 23 mm pour le Moxalactam ont été considérées résistantes à la Mécilline et donc résistantes à l'ensemble des Bêtalactamines. Ces souches sont souvent résistantes à plusieurs familles d'antibiotiques. (Figure8)



Figure 8 : souche de *S.aureus* résistante à la Méricilline

En cas de sensibilité intermédiaire, ou de discordance entre Céfoxitine et le Moxalactam, la présence de la PLP2a a été confirmée par une technique immunologique utilisant un anticorps anti PLP2a fixé sur des particules de latex. (Figure9)



Figure 9 : Test d'agglutination pour la recherche de la PLP 2a chez le *S.aureus*

La recherche d'une sensibilité diminuée aux Glycopeptides (GISA) a été réalisée pour toute souche de *S. aureus* résistante à la Méricilline. Cette détection a été réalisée par la détermination de la CMI à la Vancomycine par méthode de diffusion en gélose utilisant les bandelettes E-test avec une concentration critique fixée à 2 mg/l selon le CASFM.

VI. Considérations éthiques

L'anonymat et la confidentialité des informations des patients ont été respectés lors du recueil des données.



RESULTATS

I. Epidémiologie des BMR isolées chez l'enfant au CHU de Marrakech entre 2010 et 2014

1. Prévalence générale des BMR isolées

Sur l'ensemble des germes isolés durant la période de 2010 à 2014, le nombre des BMR retrouvé était de 1271 soit 25,5% de l'ensemble des germes isolés durant cette période. (Figure 10)

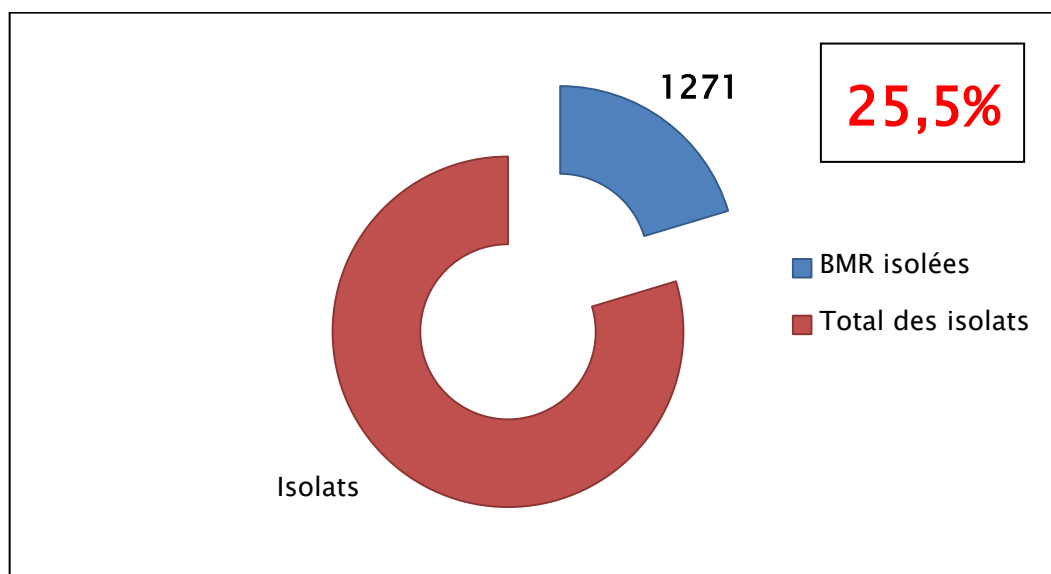


Figure 10 : Prévalence générale des BMR

2. Evolution des BMR isolées entre 2010 et 2014 :

L'évolution du pourcentage des BMR isolées a été marquée par une diminution de ce pourcentage entre 2010 et 2012 passant de 30,4 % à 22,2 %. La fréquence d'isolement de ces BMR a augmenté par la suite pour atteindre 24,5 % en 2014. (Figure 11)

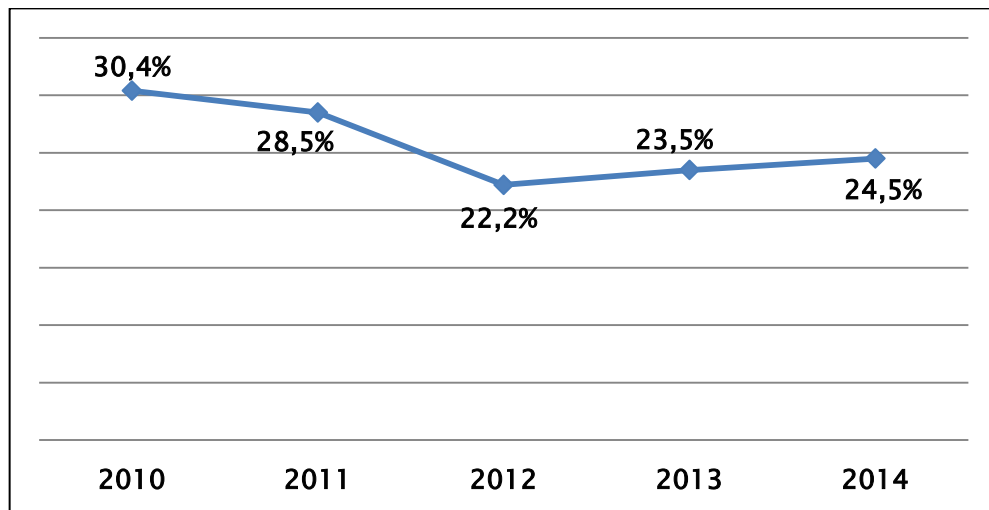


Figure 11 : Evolution des BMR entre 2010 et 2014

3. Répartition des BMR isolées selon la nature des espèces bactériennes

Au sein des BMR isolées, ce sont les entérobactéries qui ont occupé la première place avec 821 souches, suivies par le *S. aureus* avec 223 souches, l'*A. baumannii* avec 148 souches et le *P. aeruginosa* avec 79 isolats. (Figure 12)

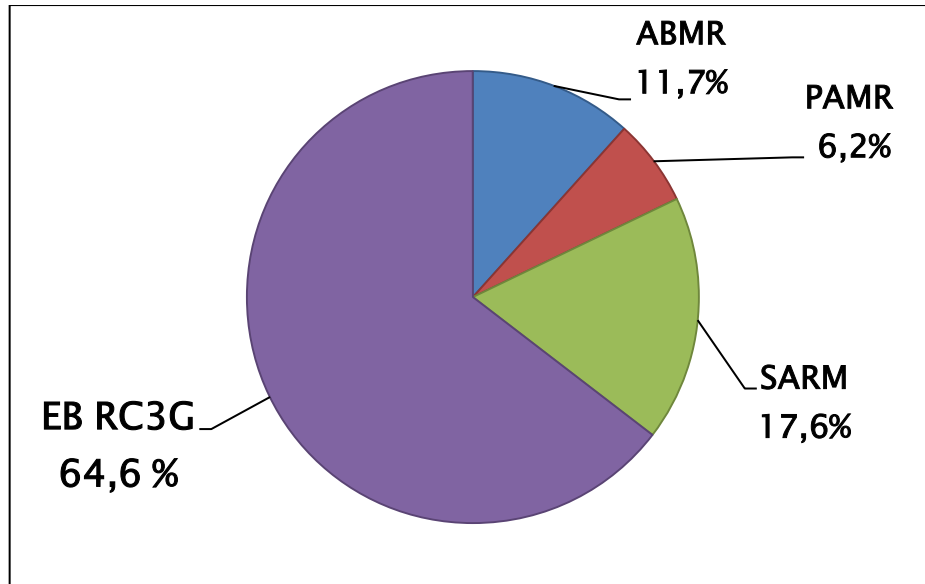


Figure 12 : Répartition des BMR selon la nature des espèces bactériennes

4. Evolution des BMR isolées selon la nature des espèces bactériennes entre 2010 et 2014 :

a. Evolution des Entérobactéries RC3G :

Parmi les 821 souches d'EB RC3G isolées, 147 ont été isolées en 2010, 133 en 2011, 168 en 2012, 176 en 2013 et 197 en 2014. Le pourcentage d'isolement selon les années est illustré dans la figure 13.

Une augmentation continue des EB RC3G a été observée depuis 2010 avec une légère diminution entre 2013 et 2014.

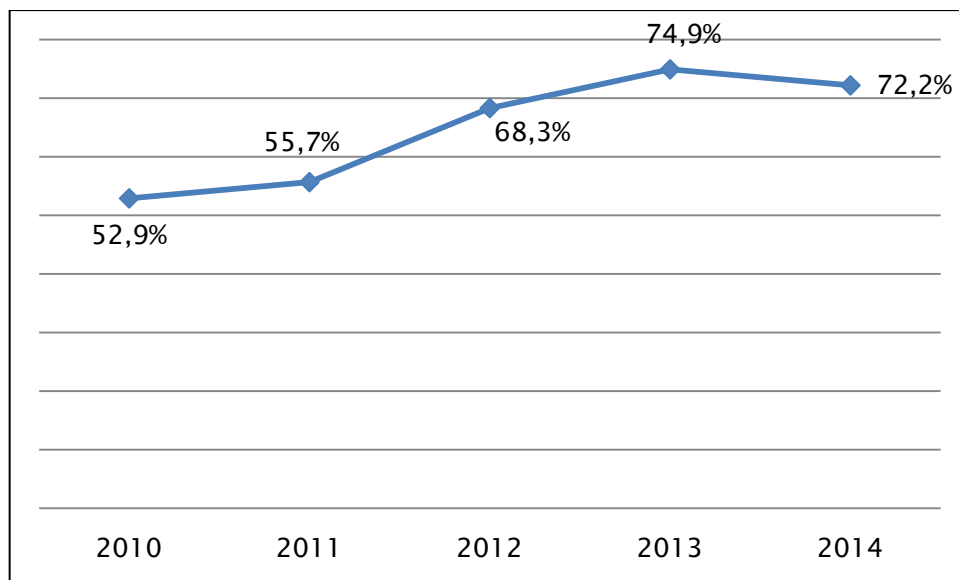


Figure 13 : Evolution en pourcentage de la fréquence des EB RC3G isolées

b. Evolution du *S.aureus* Résistant à la Méricilline:

Parmi les 223 SARM isolés : 90 ont été isolés en 2010, 69 en 2011, 45 en 2012, 13 en 2013 et 6 SARM en 2014. Le pourcentage d'isolement selon les années est illustré dans la figure 14. Une diminution importante et continue des SARM isolés a été observée depuis 2010.

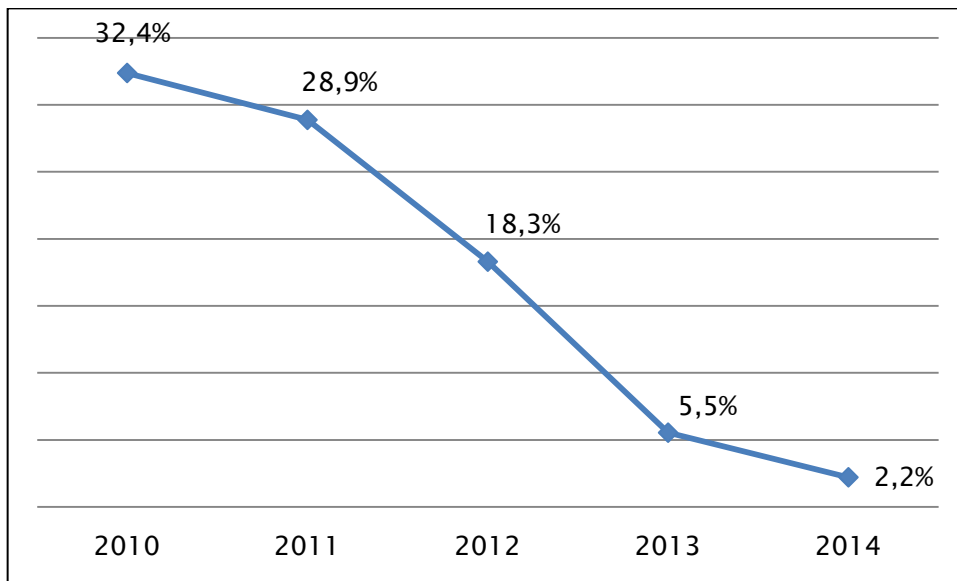


Figure 14 : Evolution en pourcentage de la fréquence des SARM isolés

c. Evolution de l'*A. baumannii* multi résistant :

Le nombre des ABMR isolés sur ces 5 dernières années était de 148 : 16 ont été isolés en 2010, 16 en 2011, 15 en 2012, 42 en 2013 et 59 ABMR en 2014. Le pourcentage d'isolement selon les années est illustré dans la figure 15. Une recrudescence des ABMR a été notée depuis 2012.

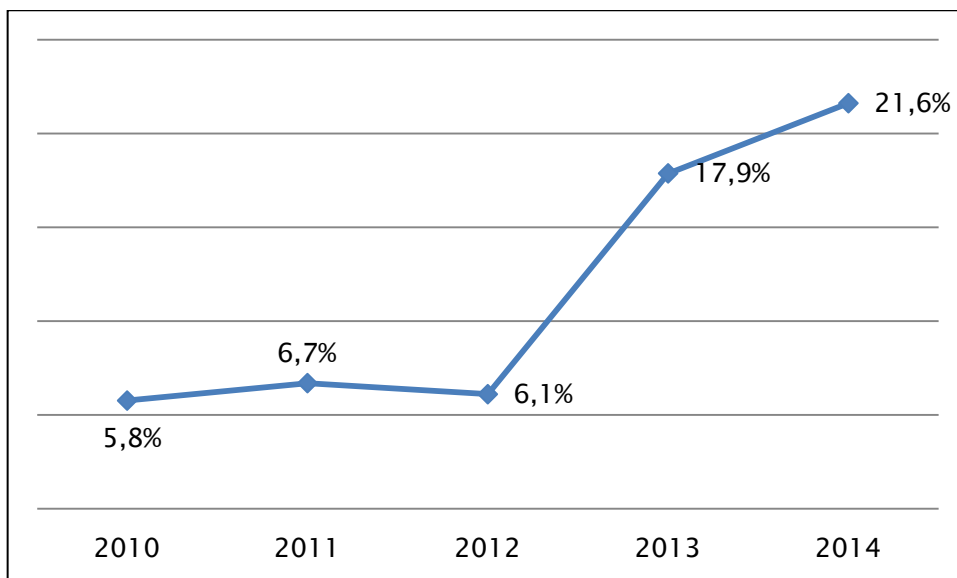


Figure 15 : Evolution en pourcentage de la fréquence des isolats d'ABMR

d. Evolution du *P.aeruginosa* multi résistant :

Le nombre des PAMR isolés était de 79 : 25 en 2010, 21 en 2011, 18 en 2012, 4 en 2013 et 11 en 2014. Le pourcentage d'isolement selon les années est illustré dans la figure 16. Une diminution continue des isolats a été observée entre 2010 et 2013 suivis d'une augmentation en 2014.

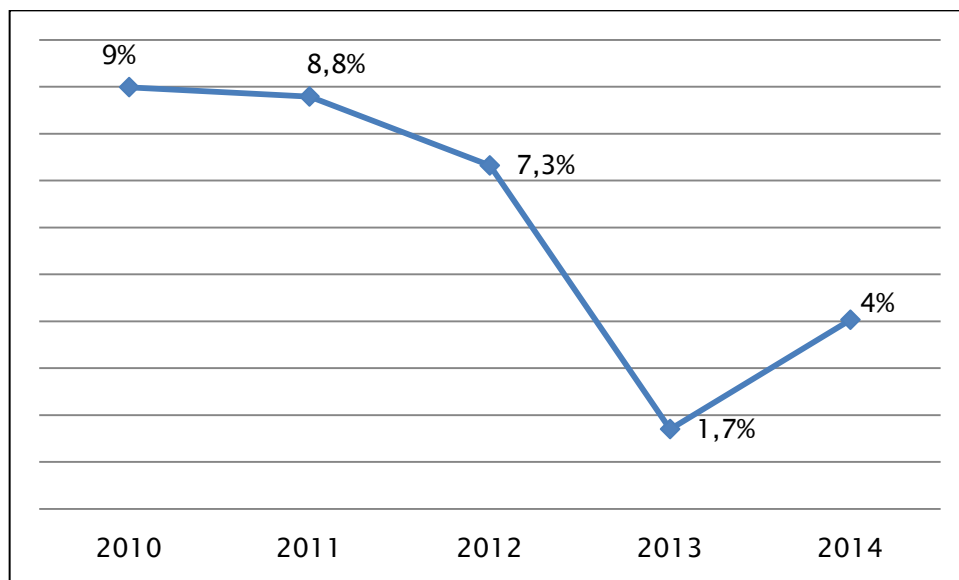


Figure 16 : Evolution en pourcentage de la fréquence des PAMR

La figure 17 représente l'évolution de l'ensemble des BMR isolées, entre 2010 et 2014 illustrant l'augmentation continue des EB RC3G et des ABMR depuis 2010, la diminution importante et continue des SARM entre 2010 et 2014 et la légère augmentation des PAMR entre 2013 et 2014.

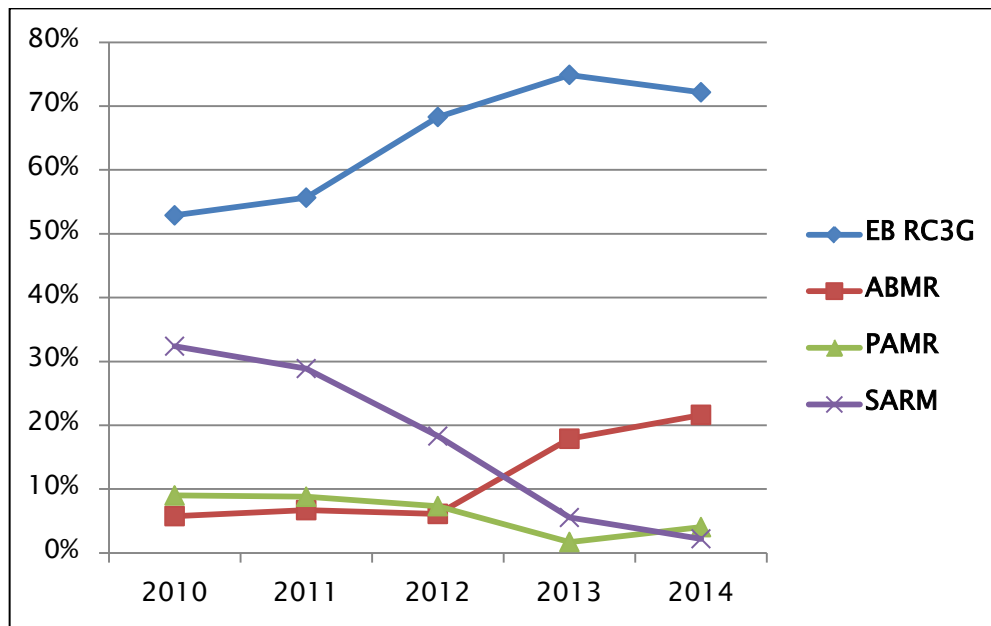


Figure 17 : Evolution en pourcentage de l'ensemble des BMR isolées

5. Répartition des BMR isolées selon le site infectieux :

Sur les 1271 BMR isolées, le tableau III illustre la répartition de ces BMR selon les différents sites infectieux d'isolement.

Ces BMR ont été isolées principalement des bactériémies suivies par les infections urinaires, les infections suppurées, les infections sur cathéter et enfin les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique.

Tableau III : Répartition des BMR isolées selon le site infectieux

Prélèvements	Nombre des BMR	Pourcentage
Hémoculture	615	48,4
ECBU	320	25,2
Pus	120	9,4
KT	118	9,3
PDP	98	7,7
Total	1271	100

6. Répartition des BMR selon les espèces et le site infectieux :

La distribution des différentes BMR isolées selon le site infectieux est illustrée dans la figure 18 et le Tableau IV.

Tableau IV :Distribution des BMR selon les espèces et le site infectieux

Prélèvement	EBRC3G	ABMR	PAMR	SARM
Hémoculture	353	71	26	165
ECBU	305	12	3	0
Pus	61	13	17	29
KT	58	17	24	19
PDP	44	35	9	10
Total	821	148	79	223

Les EB RC3G ont été retrouvées au niveau de tous les sites infectieux mais principalement dans les urines et les hémocultures. L'ABMR a été isolé principalement dans les hémocultures et les PDP.

Le SARM a été retrouvé principalement dans les hémocultures mais également dans les Pus.

Le PAMR a été isolé en grande partie dans les hémocultures et les infections sur cathéters.

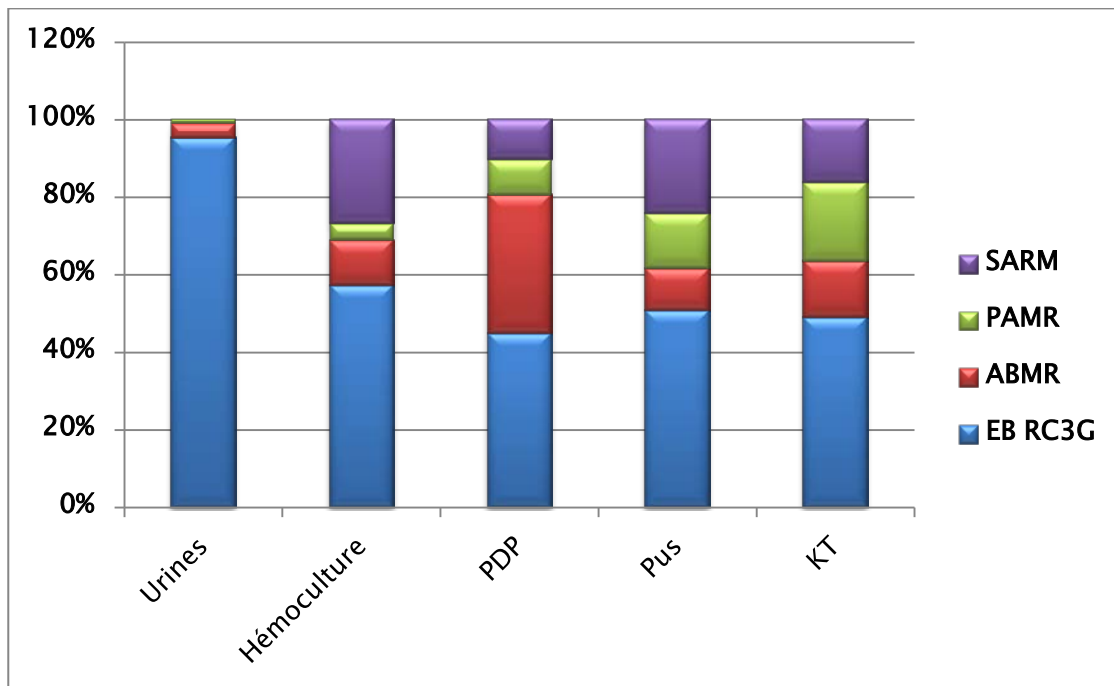


Figure 18 :Distribution des BMR selon les espèces et le site infectieux

Les hémocultures représentaient le site principal d'isolement des BMR toutes espèces confondues mais dominées par les EB RC3G.

Les infections urinaires étaient dominées par les EB RC3G.

Les infections suppurées étaient dominées par les EB RC3G mais également le SARM.

Les infections liées au cathéter étaient dominées par les EB RC3G suivie par le PAMR.

Les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique étaient dominées à la fois par les EB RC3G et l'ABMR.

7. Répartition des BMR isolées selon les services d'hospitalisation :

Parmi les 1271 BMR isolées : 444 BMR ont été isolées en Néonatalogie , 305 en Réanimation pédiatrique, 280 au niveau des services de Pédiatrie (Pédiatrie A et B), 165 en Hématologie pédiatrique et 77 BMR au niveau des services de Chirurgie infantile (CCI A et B).

La répartition des BMR selon les secteurs d'activité est illustrée dans la figure 19. Ces BMR ont été retrouvées au niveau de tous les secteurs d'activité. Mais, elles ont été isolées principalement en Néonatalogie suivie par la Réanimation pédiatrique et les services de Pédiatrie.

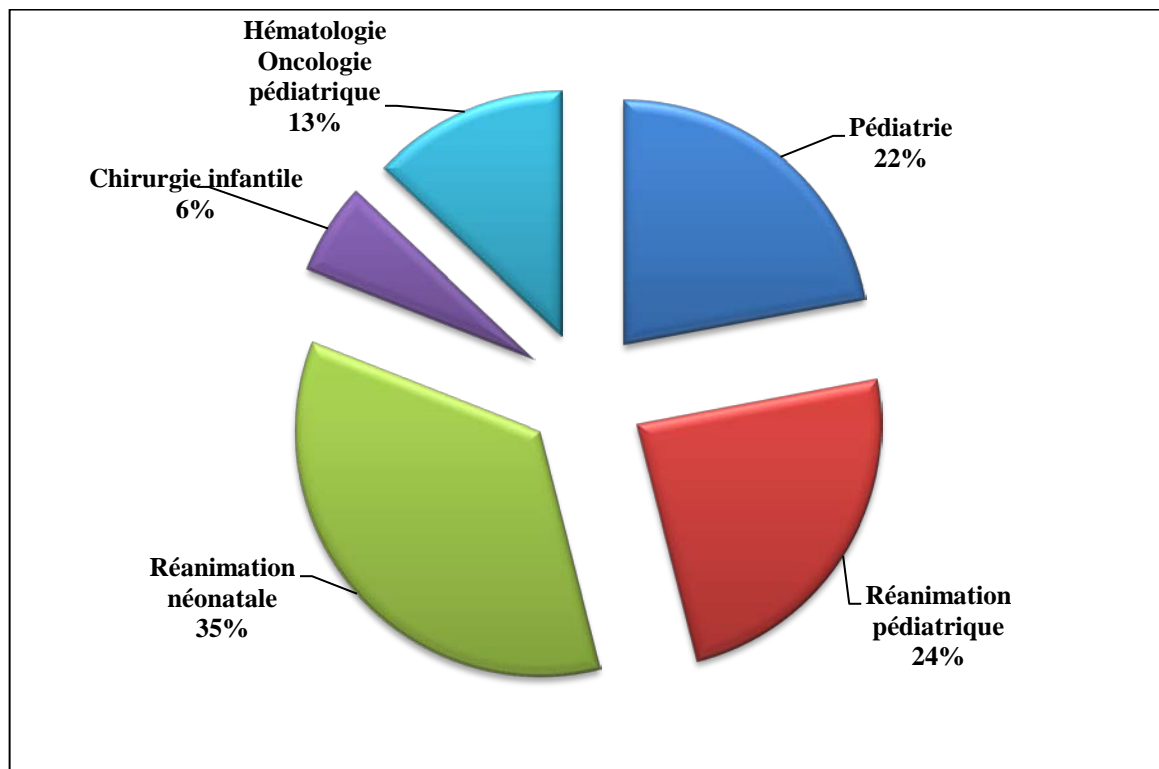


Figure 19: Répartition des BMR isolées selon les services d'hospitalisation

8. Répartition des BMR isolées selon les services d'hospitalisation et le site infectieux :

Le Tableau V représente la distribution des BMR selon le site infectieux et les secteurs d'activité.

Tableau V : Répartition en pourcentage des BMR selon le service d'hospitalisation et les site infectieux

Prélèvement	Néonatalogie	Réanimation pédiatrique	Pédiatrie	Hématologie Oncologie pédiatrique	Chirurgie infantile
Hémoculture	62,8	30,8	29,3	50,9	9,1
ECBU	22,1	21,3	67,1	39,4	10,4
Pus	1,1	3	2,1	6,7	80,5
KT	14	18	1,4	3	0
PDP	0	26,9	0	0	0

En Néonatalogie, les BMR ont été isolées principalement des hémocultures mais également au niveau des urines et des infections sur cathéters par voie ombilicale.

En Réanimation pédiatrique, ces BMR ont touché les différents sites infectieux notamment les hémocultures, les PDP, les urines et enfin les infections sur cathéters.

Au niveau des services de Pédiatrie, ces BMR ont été retrouvées principalement dans les urines et par la suite les hémocultures.

En Hématologie oncologie pédiatrique, ces BMR ont été retrouvées principalement dans les hémocultures suivi par les urines.

Et en Chirurgie infantile, les infections suppurées ont représenté le principal site d'isolement de ces BMR suivi par les urines.

II. Epidémiologie des entérobactéries résistantes aux C3G chez l'enfant au CHU de Marrakech entre 2010 et 2014

1. Répartition des EB RC3G isolées selon la nature des espèces bactériennes

Parmi les 821 Entérobactéries RC3G isolées : *K. pneumoniae* a occupé la première place avec 476 souches isolées, suivi par *E. coli* avec 147 isolats, et *E. cloacae* avec 139 souches. (Figure 20)

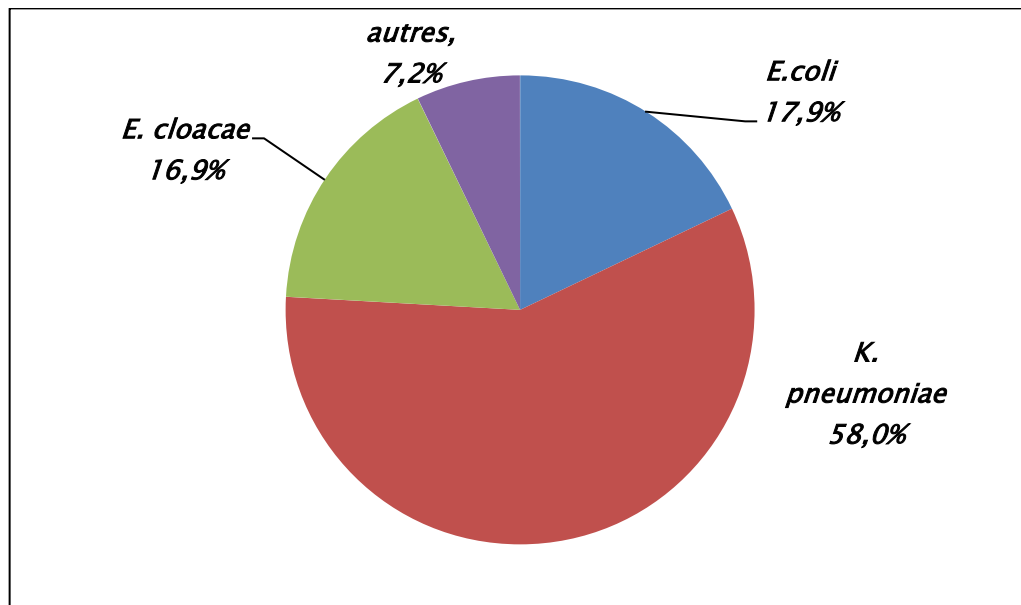


Figure 20 : Répartition des EB R3G isolées selon les espèces bactériennes

2. Répartition des EB RC3G isolées selon la nature des espèces bactériennes et le site infectieux :

Au sein de ces EB RC3G, *K.pneumoniae* a été la principale espèce isolée dans les hémocultures mais également au niveau de tous les autres sites infectieux.

E.coli a été retrouvée principalement dans les urines, mais également dans les pus et les hémocultures.

L'Enterobacter cloacae a été isolé principalement dans les hémocultures mais également dans les urines. (Tableau VI - Figure 21)

Tableau VI : Répartition des EBRC3G isolées selon les espèces et le site infectieux

Prélèvements	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E.coli</i>	<i>E. cloacae</i>	Autres
hémoculture	240	30	62	21
ECBU	138	94	44	29
Pus	28	17	12	4
KT	37	6	13	2
PDP	33	0	8	3
Total	476	147	139	59

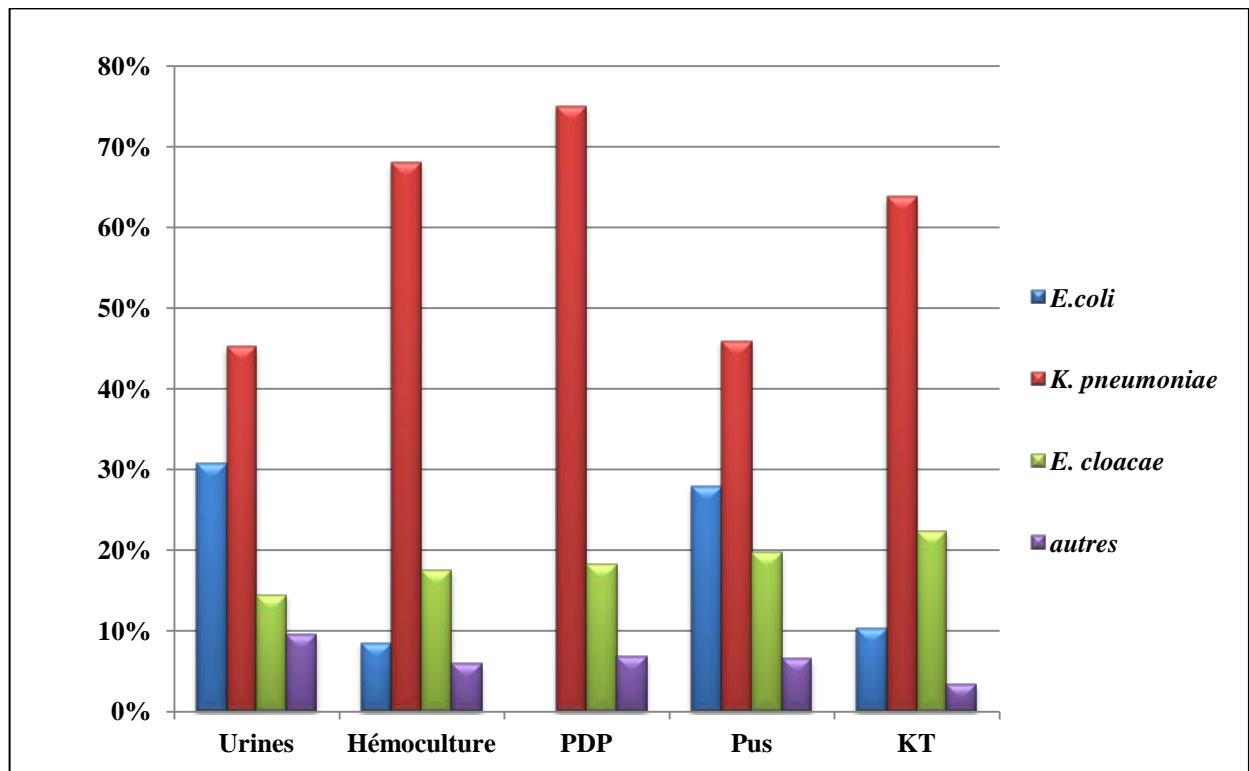


Figure 21: Répartition en pourcentage des EB RC3G selon les espèces et le site infectieux

III. Profil de résistance aux antibiotiques des BMR isolées chez l'enfant au CHU de Marrakech entre 2010 et 2014 :

1. Pourcentage de la multi résistance au sein des espèces :

Les taux de résistance les plus élevés au sein des espèces étaient observés avec *A.baumannii*. En effet, 70,1% des isolats d'*A.baumannii* étaient multi résistants aux antibiotiques, 38,5% des Entérobactéries isolées étaient résistantes aux C3G par production de BLSE, 35,4% des isolats de *S. aureus* étaient résistants à la Méricilline et 23,3 % des souches de *P.aeruginosa* isolées étaient multi résistantes aux antibiotiques. (Figure 22)

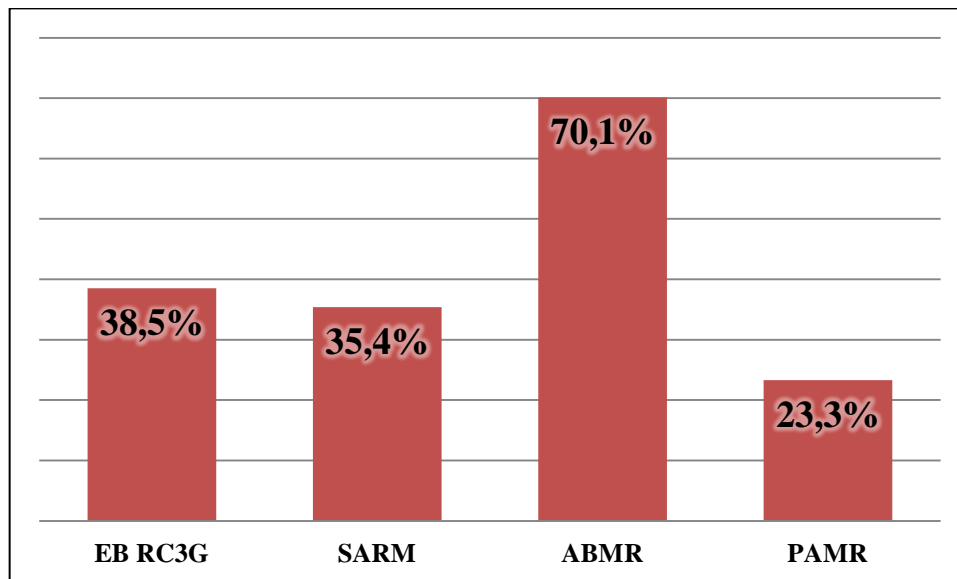


Figure 22 : Pourcentage de la multi-résistance au sein des espèces

2. Les co-résistances aux antibiotiques des BMR isolées

a. Corésistance aux antibiotiques des EB RC3G :

Chez les EB RC3G, des taux de résistances élevées ont été observés pour les autres antibiotiques pouvant être donnés en alternative notamment la Ciprofloxacine, le Cotrimoxazole, et la Gentamicine .

Les souches de sensibilité diminuée aux Carbapénèmes ont représenté 10% de l'ensemble des EB RC3G isolées. 19% des isolats ont présenté une résistance à l'association Pipéracilline Tazobactam (Figure 23) .

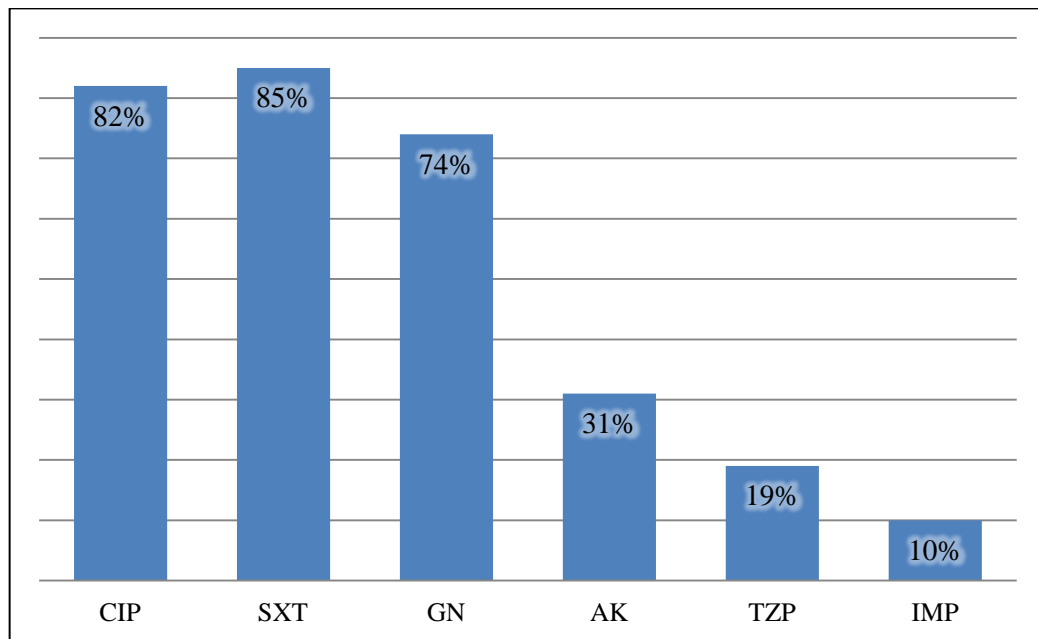


Figure 23: Corésistance aux antibiotiques des EB RC3G isolées

b. Co résistance aux antibiotiques des EB RC3G selon le site infectieux :

Les taux de résistances les plus élevées touchant la Ciprofloxacine, le Cotrimoxazole et la Gentamicine ont été observées dans les infections respiratoires et les bactériémies suivi par les infections urinaires. La sensibilité diminuée aux Carbapénèmes a été observée principalement chez les souches isolées des hémocultures. La résistance à l'Amikacine a été la plus élevée chez les souches isolées des pneumopathies. (Figure 24)

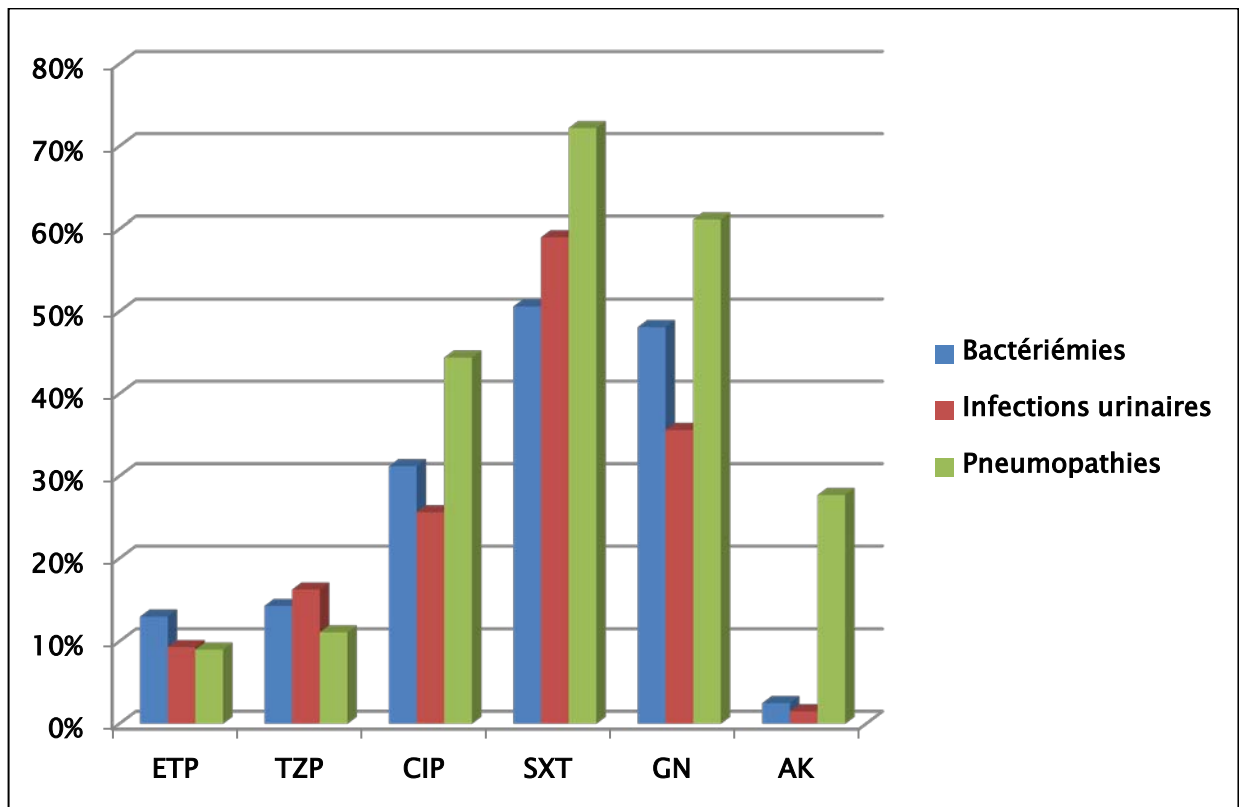


Figure 24 : Co résistance des EB RC3G aux antibiotiques selon le site infectieux

c. Co résistance aux antibiotiques des souches de SARM isolés

Chez les isolats de SARM, des taux de résistances associées ont été observés également pour les Aminosides, les Fluroquinolones et le Cotrimoxazole. (Figure 25)

Une seule souche a présenté une sensibilité diminuée à la Vancomycine avec une CMI à la Vancomycine à 2mg/l.

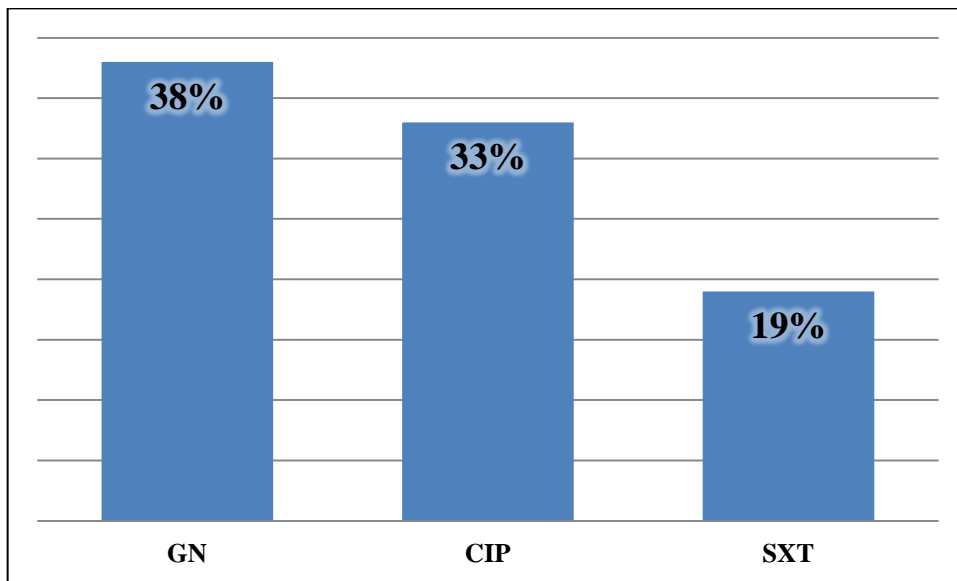


Figure 25: Corésistance aux antibiotiques des isolats de SARM

d. Co résistance aux antibiotiques des ABMR isolés

Chez les isolats d'ABMR, des taux de résistances très élevés ont été observés touchant de plus de 86 % la Ciprofloxacine, la Gentamicine et l'Impipénème. (Figure 26)

Toutes les souches isolées ont gardé une sensibilité conservée à la Colistine sur l'antibiogramme standard mais la CMI de la Colistine n'a pas été déterminée pour ces souches.

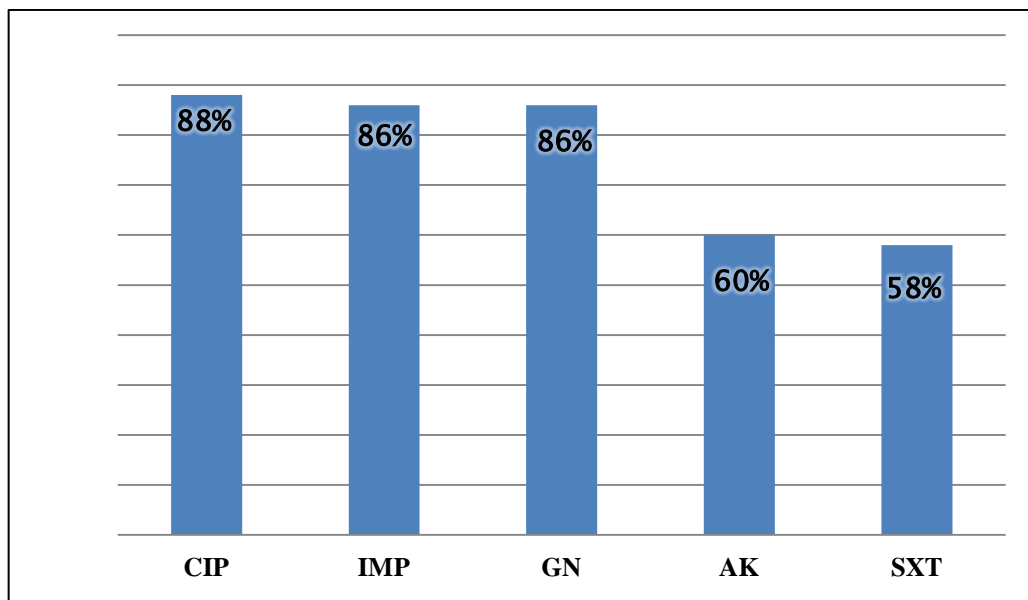


Figure 26 : Corésistance aux antibiotiques des isolats d'ABMR

e. Co résistance aux antibiotiques des souches de PAMR isolées

La figure 27 représente le pourcentage de résistance aux antibiotiques autres que la Céftazidime, avec 15 % de résistance à l'Imipenème et plus de 25 % de résistance aux Fluoroquinolones et à la Gentamicine.

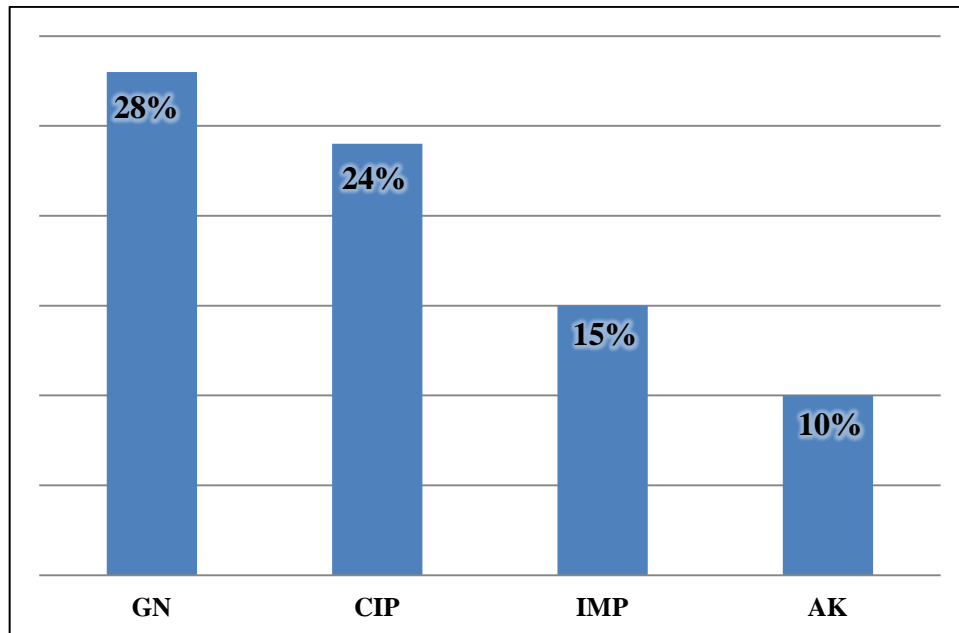


Figure 27: Corésistance aux antibiotiques des isolats de PAMR



DISCUSSION

I. L'antibiorésistance

1. Définition :

L'antibiorésistance est un phénomène naturel, mais qui est accéléré par le mauvais usage des antibiotiques chez l'homme et l'animal. Cette utilisation souvent abusive des antibiotiques favorise l'évolution des bactéries vers la résistance entraînant fréquemment des échecs thérapeutiques [6].

a. Résistance génétique :

La résistance génétique peut être définie comme un changement dans le code génétique du micro-organisme, codant ainsi un gène altéré.

b. Résistance microbiologique :

La résistance microbiologique se traduit par l'absence de croissance d'une souche bactérienne en présence d'un antibiotique. Cette résistance microbienne est en fonction de la concentration sérique que peut atteindre un antibiotique.

c. Résistance clinique :

La résistance clinique est la plus pertinente dans le cadre de la pratique médicale courante, puisqu'elle se traduit par l'échec clinique d'une antibiothérapie. Dans la majorité des infections, un échec clinique se traduit par l'absence d'amélioration (fièvre, état général, etc...) après environ 72 heures de traitement et la prescription d'un deuxième antibiotique [7].

2. Mécanismes génétiques de l'antibiorésistance :

Le support génétique de la résistance est porté sur le chromosome bactérien, ou sur le plasmide. Les gènes de résistance sont utiles aux bactéries et sont facilement transférables et fréquemment portés par des éléments génétiques mobiles.

Il existe deux grands types de la résistance aux antibiotiques, la résistance intrinsèque et la résistance acquise [8] (Figure 28). On parle également de résistance croisée et de co-résistance.

a. La résistance naturelle :

La résistance intrinsèque ou naturelle est présente chez toutes les bactéries de la même espèce ou du même genre bactérien, cette résistance délimite le spectre d'action des antibiotiques.

Exemple : la présence d'une membrane externe chez les bacilles à Gram négatif entraîne la résistance à diverses classes de molécules par imperméabilité (glycopeptides, macrolides, lincosamides, streptogramines, etc...) [8,9]

b. La résistance acquise

N'est présente que chez certaines souches de la même espèce ou du même genre. Dans certains cas, elle peut concerner la grande majorité de ces souches comme la production de pénicillinase chez le *staphylococcus aureus* qui intéresse plus de 90 % des souches.

Sur le plan génétique, la résistance peut être acquise par deux voies totalement distinctes : soit des mutations dans le génome on parlera alors de transmission verticale à la descendance, c'est un phénomène rare, spécifique qui affecte un antibiotique ou une famille des antibiotiques qui ont le même mécanisme d'action.

Soit, la résistance peut survenir également suite à l'acquisition d'une information génétique étrangère, en provenance d'autres bactéries. Il s'agit d'une acquisition d'ADN extra-chromosomique le plus souvent un plasmide, et qui peut porter un ou plusieurs gènes de résistance. Ce transfert horizontal de la résistance peut se faire entre les bactéries de la même espèce ou des espèces différentes selon trois mécanismes différents : dont la transduction (avec un bactériophage comme vecteur), la transformation (capture d'ADN nu par la bactérie) et la conjugaison (transfert de plasmide d'une bactérie à une autre de la même espèce ou d'espèce différente).

Les résistances plasmidiques peuvent concerner plusieurs antibiotiques, voire plusieurs familles d'antibiotiques. Elles représentent le mécanisme de résistance le plus répandu, soit 80 % des résistances acquises.

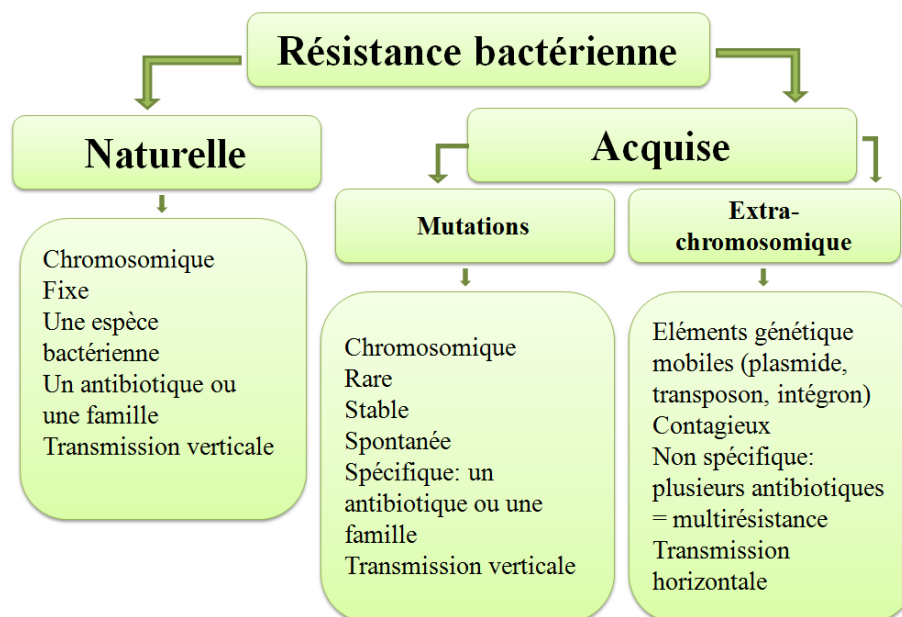


Figure 28: Les deux types de la résistance bactérienne aux antibiotiques

c. La Résistance croisée :

La résistance croisée correspond à la résistance à tous les membres d'une classe d'antibiotique, due à un seul mécanisme de résistance, elle est de niveau variable selon les antibiotiques. Parmi les nombreux cas de résistance croisée, on peut citer les mutations dans les topoisomérases de type II, gyrase et topoisomérases IV, conférant la résistance aux Fluoroquinolones. La conséquence majeure de la résistance croisée est la sélection croisée: n'importe quel antibiotique de la classe peut sélectionner des bactéries résistantes à tous les autres membres.

d. La Co-résistance :

Dans la co-résistance, plusieurs mécanismes de résistance sont associés chez la même bactérie. Chacun confère (par résistance croisée) la résistance à une classe d'antibiotiques, ce qui entraîne un large phénotype résistant de la bactérie hôte.

Là encore, la conséquence de cette organisation génétique est la co-sélection : dans ce cas, une classe d'antibiotiques à laquelle la bactérie est résistante pourra sélectionner la résistance à des classes d'antibiotiques non reliées. Ceci est observé fréquemment chez le pneumocoque, les souches résistantes à la Pénicilline G sont beaucoup plus fréquemment résistantes aux autres classes des antibiotiques [8].

3. Mécanismes biochimiques de l'antibiorésistance :

Les antibiotiques agissent sur les bactéries en inhibant des fonctions physiologiques précises, telles que : la synthèse de la paroi, la réplication et la transcription de l'ADN, la synthèse protéique ou encore la respiration cellulaire. Pour exercer leur action, ils doivent se lier à des cibles spécifiques le plus souvent intra cellulaires.

En réponse à la pression de sélection des antibiotiques, les bactéries ont développé, tant sur le plan biochimique que génétique, de nombreux mécanismes conférant la résistance à la bactérie hôte, ainsi que sa capacité de transmission à d'autres bactéries.

Ces micro-organismes combinent notamment des mécanismes qui leur permettent de résister simultanément à diverses classes d'antibiotiques et de devenir ainsi multi résistantes et qui sont le reflet de l'évolution et de l'adaptation du monde microbien envers les agresseurs que sont les antibiotiques.

Les mécanismes de résistance principalement invoqués sont : la modification de la cible de l'antibiotique, la production d'enzymes, et l'efflux. Il en existe d'autres, mais leur importance est toutefois moins cruciale pour les agents pathogènes que l'on rencontre dans la pratique courante [7,10]. (Figure 29)

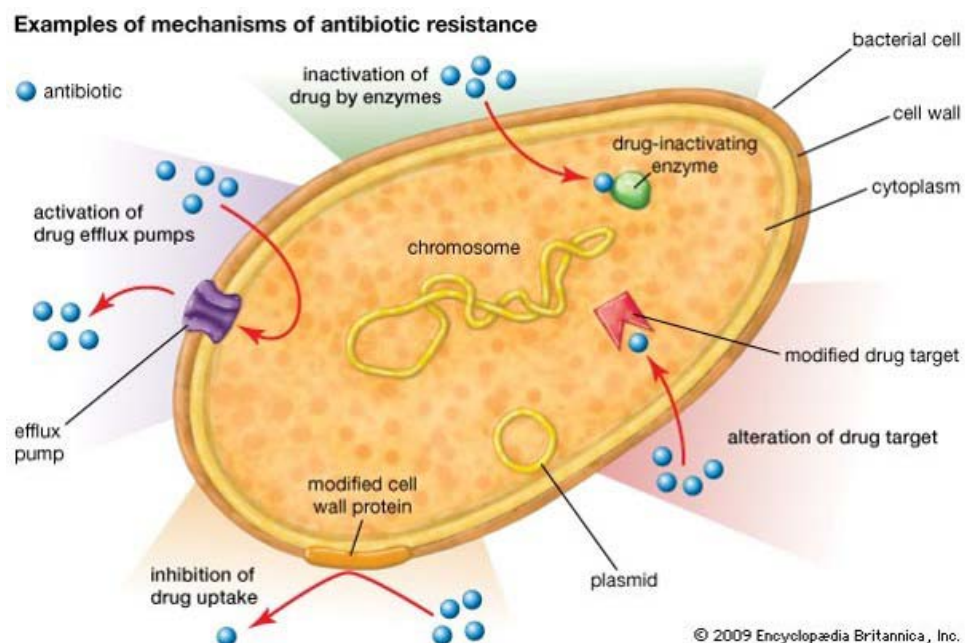


Figure 29 : Principaux mécanismes biochimiques de la résistance bactérienne aux antibiotiques

a. **Modification de la cible de l'antibiotique :**

Elle se produit lorsqu'un antibiotique donné ne peut plus se lier à la cible sur laquelle il agit habituellement.

i. **Enzymatique**

Un mécanisme fréquemment utilisé par les bactéries pour se soustraire à l'action des antibiotiques, revient à produire des enzymes qui, en modifiant les cibles cellulaires, leur font perdre leur affinité pour les agents anti infectieux.

Plus récemment, un processus de modification enzymatique du ribosome a été mis en évidence chez des bactéries résistantes aux Aminosides. La méthylation de l'ARN 16S par des enzymes codées par des gènes plasmidiques localisés dans des transposons s'est avéré la aussi , prévenir la fixation des antibiotiques sur leur cible, et abolir totalement leur action anti microbienne. La résistance de haut niveau résultant de cette modification constitue une menace potentielle pour l'avenir des Aminosides, car elle affecte la presque totalité des membres de cette importante famille thérapeutique, et tend à diffuser au sein des espèces à Gram négatif [11–15].

ii. **Mutationnelle :**

La résistance aux antibiotiques peut résulter de mutations spontanées qui en introduisant des substitutions d'acides aminés, ou de bases nucléiques dans les cibles moléculaires, leur font perdre leur affinité pour les agents anti microbiens. De nombreux exemples ont été rapportés dans la littérature pour différentes familles d'antibiotiques.

La sensibilité aux bêtalactamines peut être diminuée par des mutations ou des réarrangements génétiques touchant les PLP ou PBP (Penicillin Binding Protein). Cette résistance a été largement documentée chez le Pneumocoque , *Haemophilus influenzae* et *Neisseria meningitidis* [16,17].

La production d'une PLP supplémentaire, nommée PLP 2a , chez les staphylocoques résistants à la Mécicilline constitue le mécanisme majeur de résistance de ces bactéries aux bêtalactamines .

b. Inactivation enzymatique de l'antibiotique :

Un des mécanismes de résistance les plus répandus et des plus efficaces consiste, pour les bactéries à modifier la structure même de l'antibiotique de façon à lui faire perdre sa capacité à se lier à sa cible cellulaire, et par voie de conséquence à l'inhiber. Il repose sur la production d'enzymes dont l'origine peut être intrinsèque (gène chromosomique appartenant à l'espèce) ou extrinsèque (gène transmis par des plasmides ou des transposons).

Les classes d'antibiotiques visées par ces enzymes sont : les Bêtalactamines, les Macrolides–Lincosamides–Streptogramines (MLS), les Aminosides et les Phénicolés [7,18,19].

i. Les bêtalactamases :

Les bêtalactamases sont des enzymes d'inactivation de type sérine (classes A, C et D) ou métallo enzymes (classe B) dont les substrats sont des bêtalactamines.

La production de bêtalactamase est un mécanisme que l'on retrouve aussi bien chez les bactéries à Gram positif que Gram négatif, 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.

L'inactivation enzymatique (perte de l'activité antibiotique) survient lors de l'ouverture du cycle bêtalactame (structure de base des bêtalactamines). Ainsi l'hydrolyse du cycle bêtalactame empêche les bêtalactamines de se fixer de façon covalente sur le site actif des enzymes impliquées dans la synthèse de la paroi, les protéines liant les pénicillines (PLP).

Plusieurs centaines de bêtalactamases ont été identifiées chez diverses espèces bactériennes. Ces enzymes peuvent être classées en fonction de leur spectre d'activité (pénicilline, oxacilline, céphalosporines, carbapénèmes), ou leur séquence en acides aminés, c'est la classification d'Ambler, qui est la plus utilisée en pratique [20–24].

ii. 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'*Acinetobacterspp*, de 50% des souches de *Pseudomonas aeruginosa* et de 95% des souches de bactéries à Gram positif [24,25].

Les Aminosides peuvent ainsi perdre leur capacité à se fixer sur leur cible : le ribosome, lorsque certaines de leurs fonctions sont modifiées par des enzymes bactériennes spécifiques. Certaines de ces enzymes sont acquises par les bactéries pathogènes à l'occasion des échanges génétiques avec des espèces environnementales. D'autres, en revanche, ont une origine intrinsèque [18,19,28,29].

c. Efflux actif :

Il s'agit d'un processus de transport membranaire assez répandu dans le monde vivant pour maintenir l'homéostasie cellulaire, et qui consiste à refouler de façon active les agents nocifs dans le milieu extérieur.

Ces systèmes d'efflux encore appelés « pompes » ont été mis en évidence dans les années 80, chez des souches *d'E.coli* résistantes à la Tétracycline. Depuis, de très nombreux autres transporteurs ont été identifiés chez presque toutes les espèces bactériennes. Certains d'entre eux sont intrinsèques, d'autres apportés par des éléments génétiques mobiles [29,30].

d. Diminution de la perméabilité membranaire :

A l'exception des Polymixines et des Aminosides, les antibiotiques actifs sur les bactéries à Gram négatif traversent la membrane externe par diffusion passive à travers les porines. La diminution quantitative ou qualitative au niveau de ces porines peut freiner la pénétration intracellulaire des agents antimicrobiens, et conférer de ce fait, un bas niveau de résistance à plusieurs familles d'antibiotiques [31].

La résistance du *Pseudomonas aeruginosa* aux Carbapénèmes offre l'exemple le plus typique et le plus fréquent de la résistance dite par imperméabilité membranaire [32].

4. Facteurs de risque de l'antibiorésistance :

Les causes de la résistance bactérienne sont multiples, et l'équation la plus simple consiste à relier la résistance bactérienne à la consommation d'antibiotiques, mais la complexité du phénomène laisse encore de grands volets à découvrir [7], on peut dire qu'il y a des facteurs extrahospitaliers et des facteurs hospitaliers.

a. **Les facteurs extrahospitaliers :**

i. **L'usage excessif des antibiotiques :**

Les antibiotiques ont représenté la révolution médicale du 20^{ème} siècle et ont permis de faire considérablement reculer la mortalité associée aux maladies infectieuses. Cependant, leur utilisation massive et répétée en santé humaine et animale a généré une pression sur les bactéries, qui ont développé des systèmes de défense contre ces antibiotiques conduisant à l'apparition de résistances. Ponctuelles au départ, ces résistances sont devenues préoccupantes avec le risque d'impasses thérapeutiques [7,33].

Il y a aussi le problème posé à l'échelle mondiale par l'industrie agro-alimentaire et en médecine vétérinaire qui utilisent les mêmes molécules que le système de santé, ces médicaments sont utilisés de façon systématique comme facteurs de croissance. Cette surconsommation d'antibiotiques dans les élevages est responsable de l'apparition de résistances. Les bactéries multi-résistantes issues des élevages peuvent ainsi se transmettre à l'Homme directement ou via la chaîne alimentaire [34,35].

Les rejets d'eaux usées provenant des élevages également font en sorte qu'il y aura des résidus d'antibiotiques trouvés dans l'environnement. Il a été également démontré que de faibles concentrations d'antibiotiques dispersées dans la nature favorisent l'apparition de résistance chez plusieurs microbes pathogènes comme *Klebsiella pneumoniae* [7, 34, 35].

ii. **Les voyages :**

Les voyages favorisent la dissémination des souches résistantes sur le plan mondial [6].

iii. **La densité de la population :**

Elle semble également jouer un rôle, puisqu'elle permet une dissémination plus rapide d'un clone résistant. Il a été démontré que les enfants, surtout ceux qui fréquentent les garderies, constituent un groupe comprenant une forte proportion de porteurs de Pneumocoques résistants à la pénicilline ou de Streptocoques du groupe A résistants aux macrolides [36].

b. Les facteurs hospitaliers :

La majorité des cas de résistances aux antibiotiques est retrouvée à l'hôpital, il s'agit d'une véritable niche écologique de la résistance. Le milieu hospitalier constitue un environnement propice au développement et à la dissémination des résistances bactériennes, étant donné le nombre élevé de patients à risque infectieux, la multitude des procédures invasives, les traitements immunosuppresseurs, l'antibiothérapie à large spectre permettant la sélection des bactéries les plus résistantes et la transmission croisée par le personnel soignant [37].

i. La sélection des souches résistantes aux antibiotiques :

Il a été démontré dans la littérature que le stress provoqué par de faibles concentrations d'antibiotiques entraînait une augmentation du taux de mutation. Les antibiotiques se comportent alors comme des mutagènes aléatoires responsables de la résistance à diverses classes d'antibiotiques. La résistance, soit par mutation soit par acquisition de gène exogène, peut être dramatiquement augmentée par la présence de faibles concentrations d'antibiotiques dans l'environnement des bactéries [38,39]. L'exposition à une classe des antibiotiques peut favoriser l'acquisition d'une souche résistante à toutes les autres molécules (sélection de corésistances) [40-42].

La pression de sélection induite est un facteur de risque majeur mais son impact dépend de son type et de sa durée[43], en général les services ou les hôpitaux qui consomment le plus d'antibiotiques ont la plus forte prévalence de bactéries résistantes [44]. La multi-résistance est plus fréquente chez les souches bactériennes isolées des infections nosocomiales que chez les souches isolées des infections communautaires [45].

ii. Réservoirs

La dissémination des souches résistantes englobe d'une part le problème des «réservoirs» et d'autre part le problème de la transmission des germes. La persistance d'un réservoir environnemental peut être la cause dans la pérennisation d'une épidémie locale [23,43].

En matière des infections nosocomiales, il est primordial d'identifier les différents réservoirs potentiels des bactéries notamment : les patients, le personnel soignant et les dispositifs médicaux [47]. Une charge de soins élevée en réanimation et le non respect du ratio personnel infirmier – patient augmentent le risque de transmission des germes entre patients, par manuportage essentiellement [47].

iii. La colonisation

Pour plusieurs espèces bactériennes, la colonisation par ces espèces est un étape qui précède le développement de l'infection [41,48]. Les facteurs de risque de la colonisation sont [43]:

- ❖ L'hospitalisation en réanimation
- ❖ Le recours aux procédures invasives (intubation trachéale et sondage urinaire notamment) et leurs durées [49,50]
- ❖ Un séjour de longue durée : en impliquant une plus longue exposition au risque d'acquérir une bactérie multi résistante

Ainsi, le dépistage de portage digestif ou nasal des BMR chez les patients à risque, peut jouer un rôle dans la prévention de la dissémination de ces germes multirésistants, et la lutte contre les infections nosocomiales. Il permet d'identifier les patients particulièrement à risque d'acquérir une infection nosocomiale, et d'identifier les patients susceptibles d'héberger des bactéries multirésistantes pour assurer un isolement technique et géographique de ces patients notamment en milieux à risque [51,52].

II. Les Bactéries Multi Résistantes :

1. Définition :

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

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 .

De nouveaux termes ont été introduits pour décrire la magnitude de la multirésistance : "Multidrug resistant" [MDR], "Extensively drug-resistant" [XDR] et "pandrug resistant" [PDR] ; ces termes présentent différentes nuances du spectre de la multi-résistance aux antibiotiques qui va d'une définition minimale (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 (résistance à toutes les classes d'antibiotiques) [7].

Cette question de la disparité des définitions des BMR se pose particulièrement pour *A. baumannii* et *P. aeruginosa* [53,54] . 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 \pm la colistine selon les auteurs). Actuellement pour ces deux bactéries la définition du terme multi résistant la plus souvent utilisée correspond à la résistance à au moins trois des cinq classes d'antibiotiques suivantes :

- ❖ Céphalosporines anti-pyocyaniques (Ceftazidime ou Céfépime),
- ❖ Carbapénèmes antipyocyaniques (Imipénème ou Méropénème),
- ❖ Pipéracilline-Tazobactam ou Ticarcilline-Acide clavulanique ou pour *A. baumannii* Ampicilline-Sulbactam,
- ❖ Fluoroquinolones (Ciprofloxacine ou Lévofloxacine),
- ❖ 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.

2. Principales bactéries multi résistantes :

En raison de leur fréquence élevée, de la gravité des infections dont elles sont responsables et de leur capacité à diffuser, les bactéries multirésistantes suivantes doivent faire l'objet d'un programme de surveillance et de prévention pour limiter leur dissémination :

a. Entérobactéries résistantes aux C3G par production de bêtalactamase à spectre étendu :

Les Entérobactéries sont des bacilles à Gram négatif constituant l'une des plus importantes familles de bactéries. Elles regroupent de nombreux genres (*Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Shigella*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Proteus* etc). Cette famille réunit des bactéries commensales qui résident principalement au niveau du tube digestif. *Escherichia coli* représente à elle seule la plus grande partie de la flore bactérienne aérobie de l'intestin. Certaines Entérobactéries sont pathogènes strictes (ex : *Salmonella typhi* ou *Shigella dysenteria*). D'autres sont, à l'hôpital, responsables des infections opportunistes chez des patients souvent fragilisés.

Les Bêtalactamines demeurent à l'heure actuelle les molécules les plus utilisées dans le traitement des infections dues aux Entérobactéries. Cette large utilisation est principalement liée à leur faible toxicité, et à leur pouvoir bactéricide. Cependant, les Entérobactéries hébergent naturellement et ont acquis des résistances limitant leur activité. Ces résistances sont liées principalement à la production des enzymes inactivatrices appelées bêtalactamases mais peuvent être dues également à un défaut d'accumulation au contact de la cible suite à une imperméabilité ou à un efflux de l'antibiotique ou à des modifications des PLP.

Le principal mécanisme de résistance des Entérobactéries aux Bêtalactamines est la production de bêtalactamases. Elle est observée naturellement dans la plupart des espèces.

L'expansion de la résistance des Entérobactéries aux Céphalosporines de troisième et quatrième générations (C3G/C4G) constitue probablement l'un des faits les plus marquants des deux dernières décennies en matière d'antibiorésistance. Cette résistance est principalement assurée par la production des BLSE et dans une moindre mesure de céphalosporinases plasmidiques (AmpC). Ces enzymes confèrent une résistance élevée à la plupart des Bêtalactamines thérapeutiques, à l'exception notable des Carbapénèmes. Leurs gènes, principalement localisés sur des plasmides, diffusent très facilement entre les bactéries.

Les bêta-lactamases à spectre étendu :

Historique : Les premières bêta-lactamases (pénicillines à spectre étroit) plasmidiques ont été initialement décrites dans les années 60 chez *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* et ont très vite diffusées parmi d'autres espèces (Entérobactéries, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pseudomonas aeruginosa*). Devant l'émergence de ces enzymes, de nouvelles Bêta-lactamines stables (notamment Céphalosporines à spectre élargi) ont été développées dans les années 70–80 [55,56]. Cependant, leur utilisation intensive en clinique s'est suivie de l'apparition précoce de résistance. Ainsi, la première bêta-lactamase capable d'hydrolyser les Céphalosporines à spectre élargi a été décrite en 1985 dans une souche de *K. pneumoniae* en Allemagne. Du fait de leur élargissement de spectre d'activité, ces enzymes ont été appelées «bêta-lactamases à spectre étendu» (BLSE), et à ce jour de nombreuses BLSE (plus de 230) ont été décrites à travers le Monde représentant un problème majeur de santé publique [57–60].

Définition : Les BLSE sont des enzymes de classe A plasmidiques, qui présentent un potentiel de diffusion et une prévalence justifiant une surveillance épidémiologique. Elles confèrent une résistance à toutes les Pénicillines, aux Céphalosporines de 1ère et 2ème génération et aux Céphalosporines de 3ème et 4ème génération et à l'Aztréonam. Elles n'inactivent pas les Céphamycines (Céfoxitine, Céfotetan), ni les Carbapénèmes. La sensibilité aux associations Pénicillines–inhibiteurs de bêta-lactamases est souvent conservée. Cependant, le phénotype de résistance varie avec la nature de la BLSE produite et selon leur niveau de production.

Epidémiologie: Jusqu'à la fin des années 90, la majorité des BLSE détectées étaient des dérivés de TEM-1/2 (Temoneira – nom du patient) et de SHV-1 (Sulphydryl variable) après évolution de ces pénicillines «anciennes» par mutation ponctuelle. Les souches productrices de BLSE étaient souvent associées à des épidémies nosocomiales, notamment en unités de soins intensifs (USI). La prévalence des BLSE était plus forte chez *K. pneumoniae* que chez *E. coli*. Enfin, les facteurs de risque principaux étaient : admission en USI, hospitalisation prolongée, chirurgie abdominale, cathétérisme, sondage urinaire, ventilation assistée, hémodialyse, utilisation de céphalosporines et d'Aminosides [57–60].

A partir de 1995, de «nouvelles» BLSE, notamment CTX-M (Céfotaximase-Munich) ont émergé de façon explosive chez les Entérobactéries et la situation épidémiologique a complètement changé au niveau mondial. En effet, la plupart des souches productrices de BLSE sont maintenant des souches de *E. coli* exprimant des BLSE de type CTX-M responsables d'infections communautaires, notamment urinaires. De plus, le nombre de souches productrices de BLSE augmente aussi dans les services hospitaliers hors USI, notamment dans les services de long et moyen séjour. D'autres facteurs de risque ont été identifiés, comme l'utilisation des Fluoroquinolones.

Contrairement aux BLSE de type TEM/SHV, les mécanismes de diffusion de CTX-M semblent plus complexes, mettant en jeu plutôt la diffusion de plasmides (épidémies de plasmides) et/ou d'autres éléments génétiques mobiles que la diffusion unique d'un clone bactérien [61].

b. Entérobactéries productrices des carbapénèmases :

Les Carbapénèmes sont une classe d'antibiotiques appartenant à la famille des Bêtalactamines et ayant le spectre d'activité antimicrobienne le plus large, les molécules de cette famille actuellement commercialisées sont : l'Imipénème, l'Ertapénème, le Méropénème et le Doripénème ; Ils sont actifs sur la plupart des bacilles à Gram négatif notamment les Entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*.

Les Carbapénèmes ont un usage exclusivement hospitalier, et sont principalement utilisés dans le traitement des infections à bactéries multirésistantes associées aux soins.

Les carbapénèmases sont des bêtalactamases ayant une activité hydrolytique vis à vis des Carbapénèmes [62]. L'émergence de ces enzymes est décrite de façon croissante dans le monde entier et constitue un réel problème pour la santé publique, les Carbapénèmes représentant très souvent les dernières molécules actives de l'arsenal thérapeutique pour combattre les bactéries multirésistantes.

c. *S. aureus* résistant à la méticilline :

Le *Staphylococcus aureus* est une bactérie à Gram positif naturellement sensible aux Bêtalactamines. Il est responsable de nombreuses infections humaines d'origine communautaire ou nosocomiale. C'est une bactérie qui a la faculté de s'adapter rapidement à la pression antibiotique par acquisition de résistance.

En effet, dès l'utilisation de la Pénicilline G au début des années 40, les premières souches résistantes ont émergé par production d'une pénicillinase, conférant la résistance à l'Amoxicilline, la Ticarcilline et la Pipéracilline. Deux années seulement après l'introduction de la Pénicilline M en 1959, les premières souches résistantes à la Méticilline (SARM) ont été isolées.

La résistance à la Méticilline chez le *S. aureus* est en effet liée à une modification de la cible de l'antibiotique par acquisition d'une PLP 2a, de très faible affinité pour les pénicillines M et les autres Bêtalactamines. Cette PLP supplémentaire est codée par un gène très conservé « mec A » qui fait parti d'un élément génétique mobile appelé « staphylococcal cassette chromosome » (SCC mec) intégré dans le chromosome [63].

La Méticillino-résistance traduit une résistance à toutes les Bêtalactamines y compris aux Céphalosporines de 3ème génération et à l'Impénème. Cette méticillino-résistance est souvent associée à une résistance aux Aminosides, Macrolides et apparentés, Synergistines et aux Fluoroquinolones.

d. *Acinetobacter baumannii* résistant à l'Impénème :

L'*Acinetobacter baumannii*, est un coccobacille à Gram négatif non fermentaire, fréquemment résistant à de nombreux antibiotiques et qui est responsable des épidémies d'infections nosocomiales le plus souvent dans des services accueillant des patients fragilisés (réanimation). Il peut persister longtemps dans l'environnement hospitalier et sa transmission est manuportée. La multirésistance aux antibiotiques chez l'*A.baumannii* notamment aux Carbapénèmes (considérées comme le traitement de choix des infections impliquant ce germe) limite les possibilités thérapeutiques.

Plusieurs mécanismes peuvent être à l'origine de cette résistance aux Carbapénèmes ; l'inactivation enzymatique des Carbapénèmes est le mécanisme le plus fréquent de la résistance aux Carbapénèmes chez *A. baumannii* [64]. Elle est liée le plus souvent à l'acquisition des enzymes à propriétés de carbapénémases.

Les carbapénémases souvent impliquées sont essentiellement des enzymes particulières à cette espèce (oxacillinases de types OXA23, OXA40, OXA 58). Et la résistance aux Carbapénèmes associe souvent la production d'une carbapénémase à une imperméabilité membranaire [65,66].

L'implication de systèmes d'efflux naturels ou acquis dans la multirésistance aux antibiotiques chez *A. baumannii* est de plus en plus étudiée et rapportée [67,68].

e. *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant :

Pseudomonas aeruginosa est une bactérie à Gram négatif ubiquitaire environnementale présente dans les sols, les plantes, les habitats aqueux et les environnements humides. L'acquisition du pathogène, fréquente dans les structures de soins, est due à sa présence dans les sources d'eaux, mais aussi potentiellement dans les solutions aqueuses, les équipements de ventilation mécanique, les nébuliseurs réutilisables, etc... Par ailleurs, la transmission entre patients ou manuportée par le biais des soins qui leur sont prodigués est un facteur non négligeable [69,70] .

Si la sévérité des infections nosocomiales à *P. aeruginosa* est conditionnée par la virulence propre à l'espèce et par les comorbidités des patients concernés, elle dépend également de la capacité du pathogène à accumuler les mécanismes de résistance aux antibiotiques et des difficultés thérapeutiques qui en résultent. En plus de la résistance naturelle, *P. aeruginosa* se singularise par son aptitude à développer une résistance à pratiquement toutes les molécules antibiotiques disponibles en thérapeutique, et auxquelles il est exposé. La multirésistance est complexe et repose avant tout sur l'accumulation de plusieurs mécanismes [71,72].

Il résiste naturellement aux aminopénicillines, les Céphalosporines de 1ère, 2ème ou 3ème génération (Céfotaxime, Ceftriaxone), les anciennes Fluoroquinolones (Péfloxacine, Norfloxacin), mais aussi les Tétracyclines, le Cotrimoxazole, et les Phénicolés.

La résistance acquise fait appel à tous les processus de résistance connus, imperméabilité membranaire, inactivation enzymatique, mutation de cible et efflux actif [43,73–75].

3. Diagnostic des BMR au niveau du laboratoire :

Différentes techniques ont été développées afin de répondre au besoin d'identification de ces BMR. Plusieurs stratégies peuvent être envisagées, qui vont de l'analyse phénotypique à l'analyse biochimique, en passant par l'analyse moléculaire. Ces techniques présentent des niveaux de spécificité et de sensibilité de rapidité et de coût extrêmement variables.

a. Techniques phénotypiques :

Les techniques phénotypiques habituellement utilisées en pratique allant des techniques automatisées à l'antibiogramme standard par diffusion sur milieu gélosé, vont permettre de noter toute diminution de la sensibilité aux antibiotiques. Et par la suite selon les germes et les déterminants de la résistance qu'on veut mettre en évidence, la détermination des CMI par bandelettes E test sur milieu gélosé peut s'avérer indispensable.

Ainsi, devant toute diminution de la sensibilité aux Céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations, il est donc recommandé de rechercher la production de BLSE. De nombreuses techniques phénotypiques manuelles ou automatisées permettent la détection de ces BLSE. Elles sont basées sur l'inhibition de l'activité BLSE par l'Acide clavulanique ou le Tazobactam.

Toute diminution de sensibilité aux Carbapénèmes et particulièrement à l'ertapénème qui est souvent la molécule la plus touchée par les carbapénémases, doit amener à la détermination de la CMI de l'Ertapénème et de l'Imipénème. L'identification phénotypique des carbapénémases reste très difficile, il existe de nombreuses enzymes avec des propriétés biochimiques singulières. Plusieurs techniques phénotypiques reposant sur le Hodge test modifié et les tests de synergies avec et sans inhibiteurs permettent leur détection [76].

b. Techniques biochimiques :

Les techniques biochimiques basées sur les tests de diagnostic rapides permettent la détection rapide des enzymes de résistance notamment les BLSE et les carbapénémases, ce sont des tests rapides ayant une bonne sensibilité et spécificité, et reposent sur le principe de l'acidification du milieu après hydrolyse de la molécule antibiotique testée par l'enzyme. L'indicateur de pH change de couleur du rouge au jaune lorsque le milieu devient acide traduisant la présence d'une BLSE ou d'une carbapénémase. Ce sont des techniques rapides sensibles et spécifiques, peu coûteuses et ne nécessitent pas un personnel spécialisé. Elles peuvent être utilisées à partir de colonies ou directement à partir d'hémocultures ou des urines.

Les techniques biochimiques récentes sont recommandées, notamment une application de la technique de spectrométrie de masse, qui correspond à la recherche d'une modification de spectre d'une molécule sous l'effet de l'enzyme. C'est une technique qui nécessite une mise au point fine, du personnel particulièrement entraîné et un spectromètre de masse, appareil très onéreux dans le laboratoire.

c. Techniques moléculaires :

Les techniques moléculaires permettent le diagnostic de certitude. Elles reposent sur les techniques d'amplification génique par PCR (Polymerase chain reaction), complétées ou non par le séquençage de l'ADN amplifié, elles permettent de cibler des gènes codant pour les enzymes de résistance notamment : les BLSE ou les carbapénémases pour les bacilles à Gram négatifs ou le gène *mecA* pour le staphylocoque. Ces méthodes offrent un diagnostic rapide, sensible et spécifique mais ces techniques restent très coûteuses et ne permettent pas la mise en évidence d'un nouveau mécanisme inconnu et ne se sont pas de ce fait utilisées pour le diagnostic de routine des résistances bactériennes.

III. Discussion des Résultats :

La problématique de la résistance bactérienne est plus soulignée chez l'enfant pour plusieurs raisons : un terrain qui est fragile, une forte susceptibilité à la sélection de la résistance bactérienne due à l'usage excessif des antibiotiques devant la fréquence des infections virales chez l'enfant et la difficulté de confirmer l'origine bactérienne, ainsi que la pression imposée par les parents vis à vis des pédiatres. La moitié des antibiothérapies prescrites chez l'enfant sont inutiles ou inappropriées [77,79,80].

1. Epidémiologie des BMR isolées chez l'enfant au CHU de Marrakech entre 2010 et 2014 :

a. Prévalence générale des BMR isolées

Au Maroc, il n'existe pas encore de réseau national de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques, mais à travers certaines publications nationales, les différentes structures hospitalières rapportent la recrudescence des BMR en milieu hospitalier pour toutes les espèces bactériennes mais à des degrés variables selon les villes et les services [79, 81–88].

Cette étude rapporte une prévalence élevée des BMR chez l'enfant touchant 25,5 % des germes isolés durant cette période. En effet l'antibiothérapie chez l'enfant est souvent probabiliste et ne réponds pas souvent aux recommandations établies [80]. Des études algériennes rapportent également une prévalence élevée de 26% de BMR en milieu pédiatrique [89].

Des études réalisées chez l'adulte en Tunisie et au Maroc ont rapporté une prévalence moins importante chez l'adulte de 17 à 20 % en milieu de réanimation [81,82].

Cette multi résistance élevée chez l'enfant impose le recours à des antibiotiques de réserve à spectre plus large et onéreux, un retard à la mise en place d'une antibiothérapie adaptée qui risque d'aggraver le pronostic. La durée de séjour est augmentée avec une augmentation de la morbidité et de la mortalité chez l'enfant et un surcoût conséquent en terme de temps de travail et de dépenses [90].

b. Evolution des BMR isolées entre 2010 et 2014 :

L'évolution des BMR isolées a été marquée par une diminution entre 2010 et 2012 passant de 30,4 % à 22,2 %. Mais leur fréquence a augmenté par la suite pour atteindre 24,5 % en 2014.

L'épidémiologie de la résistance bactérienne est très variable d'une année à une autre au sein de la même structure hospitalière selon nos habitudes de prescription et nos pratiques d'hygiène. Ceci impose une surveillance continue et régulière de l'écologie bactérienne, pour suivre les tendances, détecter l'émergence de nouvelles résistances et évaluer l'efficacité de nos programmes de lutte contre les infections nosocomiales. Le milieu hospitalier représentant en effet, la niche écologique idéale pour l'émergence de la résistance et sa dissémination.

Les données de la littérature rapportent une tendance générale vers l'augmentation des résistances bactériennes sur les dernières années. En effet, les rapports publiés par l'OMS, dressent un tableau très complet de la résistance actuelle aux antibiotiques, à travers des données provenant de 114 pays. Il fait état de la présence de bactéries de plus en plus difficiles à traiter avec les antibiotiques qui atteignent désormais des proportions dangereuses dans toutes les régions du monde [1,3,89,91,92].

c. Répartition des BMR isolées selon la nature des espèces bactériennes :

D'une manière générale, au sein des BMR isolées durant la période entre 2010 et 2014 chez l'enfant, ce sont les Entérobactéries qui ont dominé le profil de ces BMR suivi par le SARM, l'ABMR et enfin le PAMR.

La problématique actuelle de la multi résistance est posée par la multi résistance observée chez les bacilles à Gram négatif notamment les Entérobactéries, l'*A. baumannii* et à moindre fréquence le *P. aeruginosa*. Les déterminants importants sont les bêtalactamases à spectre étendu (BLSE) et les carbapénèmases, qui peuvent s'associer au sein d'une même souche générant ainsi une pan résistance aux antibiotiques [52].

Ces tendances sont également rapportées par les réseaux de surveillance de la résistance bactérienne maghrébins et européens qui font état d'une augmentation de l'incidence des EB RC3G. En effet, Ces EB RC3G par production de BLSE constitue une vraie menace à l'échelle mondiale et sont endémiques un peu partout dans l'Afrique du nord notamment dans les pays du Maghreb et en Europe [89,91].

d. Evolution des BMR isolées selon la nature des espèces bactériennes entre 2010 et 2014 :

En comparant l'évolution de ces BMR sur les 5 années de l'étude, ce sont les Entérobactéries qui étaient majoritairement dominantes. Une augmentation continue de ces EB RC3G a été observée depuis 2010 avec une légère diminution entre 2013 et 2014.

Les données des réseaux de surveillance des BMR concernant les Entérobactéries productrices de BLSE rapportent que leur fréquence est en augmentation constante depuis dix ans dans certaines espèces comme *Escherichia coli* ou *Klebsiella pneumoniae* [3,91].

Selon les données du Réseau d'Alerte d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales (RAISIN), l'évolution de la prévalence et des densités d'incidence des SARM et des EB BLSE en France est marquée par la diminution continue du SARM au profit des EB RC3G qui sont en augmentation continue depuis 2006 [72,91].

Notre étude a montré que l'évolution du SARM a connu une diminution importante et continue depuis 2010 le plaçant au dernier rang des BMR en 2014. Sa fréquence d'isolement élevée en 2010 et 2011 était en rapport avec des épidémies de SARM en réanimation néonatale et pédiatrique.

Dans les réseaux European Antimicrobial Resistance Surveillance (EARS), la proportion des SARM isolées est passée de 32,9% en 2002 à 17,1 % en 2013. L'évolution dans les autres réseaux maghrébins et internationaux montre d'une façon constante une tendance à la baisse du taux des SARM [3,89,91,92,93].

Nous rapportons également une recrudescence des ABMR depuis 2012, et à partir de 2013, c'est l'ABMR qui a occupé la deuxième place après les EB RC3G au sein des BMR isolées chez l'enfant. La prévalence d'ABMR reste faible par rapport aux Entérobactéries mais sa fréquence d'isolement est en augmentation continue. Il reste cependant limité aux services à risque soumis à une pression de soins mais également à une pression de sélection des antibiotiques. La part de l'environnement est importante pour l'ABMR avec une contamination après les soins qui dépassent les 70 % [94], ce qui joue un rôle important dans la dissémination de ce germe et la difficulté de maîtriser les épidémies à ABMR.

Ce travail rapporte une prévalence du PAMR, qui est restée relativement faible par rapport aux autres BMR. Son évolution est restée stable entre 2010 et 2012 avec une légère augmentation entre 2013 et 2014. Le PAMR survit essentiellement dans les environnements hydriques et sa prévalence est restée relativement faible et stable par rapport aux autres BMR [41,91].

Au total, on peut dire que la prévalence des infections à ABMR et PAMR reste faible par rapport à celle des EB RC3G qui dominent le profil des BMR isolées chez l'enfant durant cette période, alors que le SARM est en régression très importante et continue.

Plusieurs hypothèses liées aux déterminants de l'émergence et de la dissémination de ces BMR en rapport avec la pression de sélection des antibiotiques et la transmission croisée, peuvent être évoquées pour expliquer ces évolutions contrastées.

En effet, cette évolution divergente de la prévalence entre les EB RC3G, l'ABMR et le SARM est en rapport très probablement avec le réservoir plus important chez les Entérobactéries par rapport au SARM. La diffusion des EB BLSE est, d'une part, plus facile que celle des SARM car elle s'effectue à partir d'un réservoir (le tube digestif) beaucoup plus important que celui des SARM (peau et muqueuses). D'autre part, leurs gènes de résistance, inclus dans des éléments génétiques mobiles (plasmides, transposons...) sont facilement transférables entre les bactéries.

Les Entérobactéries ne survivent pas beaucoup dans l'environnement mais l'importance du réservoir est en rapport avec la pression de colonisation qui dépend de leur niche écologique. La prévalence du portage chez les Entérobactéries est beaucoup plus importante que pour le SARM. Il y a également le mode de transmission qui est le même certes mais le risque lié au défaut d'hygiène semble plus important avec le SARM et d'ailleurs les solutions hydro alcooliques ont joué un rôle très important dans la prévention de la transmission manu portée des SARM qui représente la principale cause de dissémination des SARM, alors que pour les Entérobactéries, il y a en plus une part importante de l'antibiothérapie [23].

e. **Répartition des BMR isolées selon le site infectieux :**

Selon les données de cette étude, les bactériémies ont représenté le site principal d'isolement des BMR chez l'enfant durant cette période, suivies par les infections urinaires, les infections suppurées, les infections sur cathéter et enfin les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) qui restent limitées aux enfants intubés et sous ventilation mécanique en réanimation pédiatrique.

Les EB RC3G ont dominé le profil de ces infections chez l'enfant représentant ainsi les espèces majoritaires tout site infectieux confondu, ce qui concorde avec les études européennes. [3,91,93].

Le SARM a été essentiellement responsable des bactériémies, des infections suppurées et des infections sur cathéter laissant supposer une porte d'entrée cutanée et liée aux cathéters. Ce qui est aussi rapporté dans une étude tunisienne [95] où le SARM était isolé essentiellement au niveau des pus.

L'ABMR a été principalement retrouvé dans les bactériémies et les PDP laissant supposer une porte d'entrée respiratoire à ce germe. Cette prédominance des ABMR au cours des PAVM est aussi rapportée à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech où 42,5% des isolats de l'*A. baumannii* ont été retrouvés au cours des infections respiratoires [82].

Le PAMR a été retrouvé en grande partie dans les bactériémies et les infections sur cathéters. Plusieurs études ont rapporté les prélèvements respiratoires comme site principal d'isolement de ce germe [96].

f. Répartition des BMR isolées selon les services d'hospitalisation et le site infectieux

Durant la période de l'étude, ces BMR ont été retrouvées chez l'enfant au niveau de tous les secteurs d'activité. Mais, elles ont été isolées principalement en Néonatalogie suivie par la réanimation pédiatrique et les services de pédiatrie.

En effet, les services de réanimation néonatale et pédiatrique regroupent tous les facteurs de risque nécessaires à l'émergence de la résistance et à sa dissémination, notamment, le long séjour, l'utilisation des antibiotiques à large spectre, les procédures invasives, le terrain des enfants admis en terme d'immunodépression et des pathologies lourdes. Les données de cette étude rapportent également des variabilités selon les secteurs d'activités et les sites infectieux concernés.

En Néonatalogie, les BMR ont été retrouvées principalement dans les bactériémies mais également dans les infections urinaires et dans les infections sur cathéters par voie ombilicale. Les nouveaux nés représentent par leur fragilité et leur immaturité un terrain à risque de sélection et de dissémination des BMR. La porte d'entrée urinaire et cathéters a souvent été retrouvée à l'origine des bactériémies nosocomiales chez cette population.

En Réanimation pédiatrique, ces BMR ont été retrouvées d'une façon homogène au niveau des différents sites infectieux notamment les bactériémies, les PAVM, les infections urinaires et enfin les infections sur cathéters. En plus du terrain particulier des enfants hospitalisés en terme d'immunodépression et de pathologies lourdes, se rajoute les gestes invasifs en rapport avec l'intubation, la ventilation mécanique, les aspirations répétées, la pose des cathéters périphériques et centraux, de sondes et l'antibiothérapie à large spectre.

Au niveau des services de Pédiatrie, ces BMR ont été retrouvées principalement dans les infections urinaires et par la suite les bactériémies. Il s'agit souvent des infections nosocomiales ou des infections urinaires sur terrain d'uropathies malformatives chez des enfants qui font des infections à répétition et qui reçoivent plusieurs cures d'antibiotiques. L'isolement de ces malades est indispensable pour limiter la diffusion de ces germes dans ces services de pédiatrie.

En hématologie oncologie pédiatrique, ces BMR ont été retrouvés principalement dans les bactériémies et les infections urinaires. Il s'agit de malades fragilisés sous traitements immunosuppresseurs et qui sont soumis également à une pression de sélection par les antibiotiques, favorisant ainsi la sélection des germes résistants.

Et en chirurgie infantile, les infections suppurées ont représenté le principal site d'isolement de ces BMR suivi par les infections urinaires en rapport principalement avec des infections urinaires nosocomiales sur terrain particulier et des infections suppurées en post opératoire.

2. Epidémiologie des entérobactéries résistantes aux C3G chez l'enfant au CHU de Marrakech entre 2010 et 2014 :

a. Répartition des EB RC3G isolées selon la nature des espèces bactériennes et les sites infectieux :

Au sein de ces EB RC3G majoritairement isolées chez l'enfant durant cette période, c'est *K.pneumoniae* qui était l'espèce bactérienne dominante tout site infectieux confondu. La résistance aux C3G chez l'enfant était beaucoup plus importante chez *K.pneumoniae* qui jouait bien son rôle de vecteur de l'infection en milieu hospitalier. Elle a été retrouvée principalement dans les bactériémies, mais, elle était également l'espèce dominante dans les infections urinaires, suppurées, infections sur cathéters et les pneumopathies.

E. coli a occupé la deuxième place, retrouvée principalement dans les infections urinaires et les infections suppurées. La diffusion des souches d'*E.coli* BLSE dans la population générale représente aujourd'hui un vrai risque en raison du caractère commensal ubiquitaire de cette espèce [91].

D'après les données des réseaux européens de surveillance de la résistance bactérienne chez les Entérobactéries, au cours de ces dernières années, la distribution des espèces d'EB RC3G a été considérablement modifiée avec l'apparition et l'augmentation des souches d'*E.coli* et la réduction concomitante de l'*Enterobacter cloacae* et de *K.pneumoniae* qui, en fonction des réseaux, étaient les espèces les plus fréquemment isolées depuis les années 1990. En 2013, dans tous les réseaux, la moitié des EB BLSE étaient des *E.coli* contre moins de 10 % en 1995. Parallèlement, en 2013, la proportion de souches de *K.pneumoniae* est de nouveau en augmentation [3,91,93].

Les réseaux d'Observatoire National de l'Epidémiologie (ONERBA) et le réseau RAISIN rapportent des taux de résistance élevée chez *K.pneumoniae*, notamment la production de carbapénémase. Au sein des espèces touchées par cette résistance, *K.pneumoniae* a représenté 62 % et *E.coli* 32 %, et dans 77% des cas il s'agissait d'une carbapénémase de type OXA 48 [3,91].

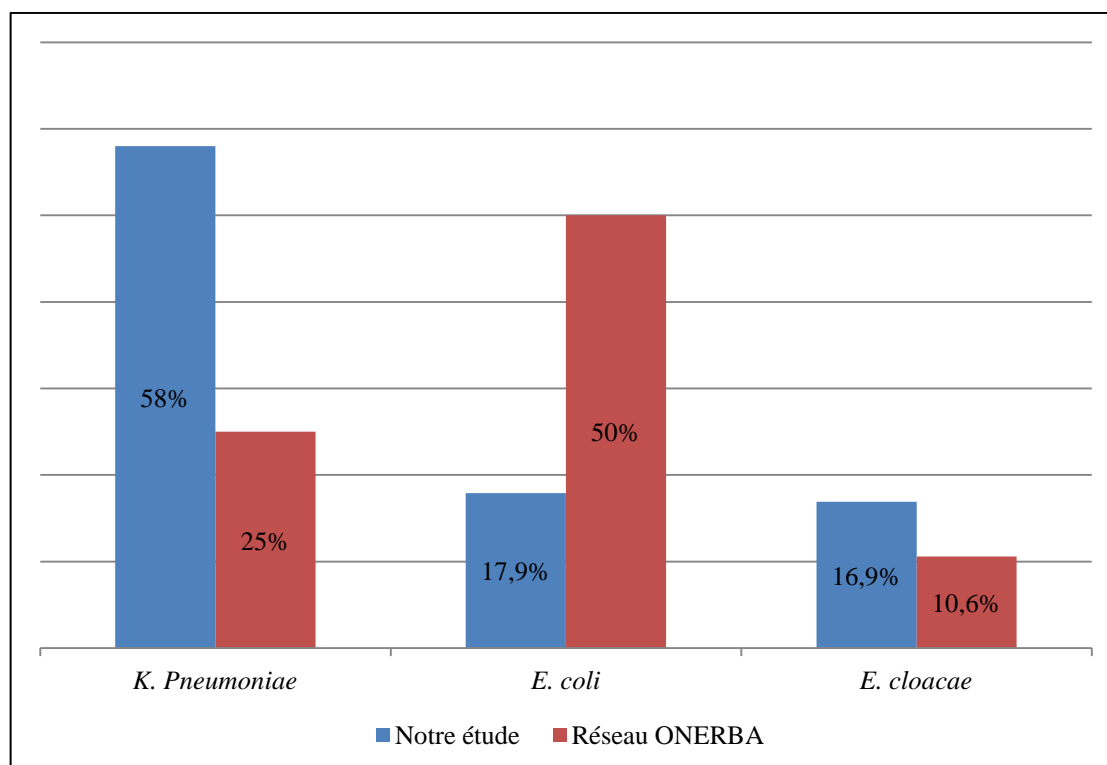


Figure 30: Répartition des EB RC3G selon les espèces

3. Profil de résistance aux antibiotiques des BMR isolées chez l'enfant au CHU de Marrakech entre 2010 et 2014 :

a. Pourcentage de la multi résistance au sein des espèces :

Les taux de résistance les plus élevés au sein des espèces étaient observés avec *A.baumannii*. En effet, 70 % des isolats d'*A.baumannii* étaient multi résistants aux antibiotiques. Les Entérobactéries ont occupé la deuxième place suivi par le SARM et le PAMR.

En effet, La problématique actuelle de la multi résistance se pose actuellement chez les bacilles à Gram négatif. Ces germes se singularisent par leur aptitude à développer une résistance à pratiquement à toutes les molécules antibiotiques disponibles en thérapeutique et auxquelles ils sont exposés. La multirésistance est complexe et repose avant tout sur l'accumulation de plusieurs mécanismes [22].

Dans le réseau Réseau épidémiologique des utilisateurs du système SIR(REUSSIR), la résistance de *A.baumannii* à l'imipénème a augmenté de plus de 20 % [97].

Toutes les données se rejoignent sur l'augmentation de l'incidence globale des EB RC3G secondaire à la diffusion de souches productrices de BLSE de type CTX-M . Cette situation a été rapportée par d'autres pays européens comme l'Espagne ou le Royaume Uni [98]. Le risque de dissémination communautaire doit inciter à une grande vigilance concernant ces BMR avec la mise en place de procédures de surveillances et de contrôles spécifiques.

Le pourcentage global du SARM parmi l'espèce *S.aureus* est homogène dans les hôpitaux français de 15 à 21% suivant les réseaux en 2013 quel que soit le type de prélèvements cliniques [91]. L'évolution dans les autres réseaux maghrébins et internationaux montre d'une façon constante une tendance à la baisse du taux des SARM qui passe à 17,1% en 2013 avec des disparités selon les réseaux [99]. Globalement, c'est une évolution encourageante rapportée avec une réduction du pourcentage de SARM au sein de l'espèce *S.aureus* [89,91,92,99].

La proportion des souches de PAMR définies comme le nombre de souches résistantes à la Ceftazidime et à l'Imipénème a diminué de 10 % à 8 % entre 2008 et 2013 pour les réseaux français [91] .

b. Les Co-résistances aux antibiotiques des BMR isolées:

Les données de cette étude rapportent des co-résistances élevées aux antibiotiques chez l'ensemble des BMR isolées chez l'enfant, touchant notamment les antibiotiques pouvant être donnés en alternative thérapeutique. Cette situation de multi résistance aux antibiotiques peut compliquer la prise en charge thérapeutique chez l'enfant aboutissant à de véritables situations d'impasses thérapeutiques.

i. Co-résistance aux antibiotiques des EB RC3G :

Cette étude rapporte des co résistances élevées chez les souches d'EB RC3G par production de BLSE par rapport aux souches sensibles aux C3G, touchant principalement les Fluoroquinolones, le Cotrimoxazole et la Gentamicine.

Selon les données des réseaux de surveillance des BMR maghrébins et européens, les souches d'EB RC3G par production de BLSE restent globalement très résistantes à tous les antibiotiques à l'exception des Carbapénèmes [3,89,91,92]. Cependant, le recours aux Carbapénèmes pour le traitement des infections dues à ces EB RC3G, a conduit à l'émergence des souches de sensibilité diminuée aux Carbapénèmes.

Dans cette étude, 10 % des souches d'EB RC3G ont présenté une sensibilité diminuée aux Carbapénèmes. Cette émergence de souches potentiellement productrices de carbapénémase a été observée depuis 2013 notamment chez les souches de *K.pneumoniae*. Ces souches de sensibilité diminuée aux Carbapénèmes étaient retrouvées principalement chez des souches productrices de BLSE. En effet, il y a une coproduction de BLSE et de carbapénémase qui est de plus en plus fréquente aujourd'hui et de plus en plus rapportées. Les structures génétiques qui codent pour les carbapénémases ont intégré le gène codant pour la BLSE ce qui aboutit à une résistance de haut niveau aux Bêtalactamines [100].

Plusieurs études ont rapporté l'émergence de la résistance aux Carbapénèmes chez les isolats de *K.pneumoniae* RC3G par production de BLSE [89,91].

Ce travail rapporte également l'émergence de la résistance à l'Amikacine chez 31 % des souches isolées, antibiotique souvent utilisé en association avec l'imipénème ou l'association pipéracilline tazobactam pour le traitement des infections à EB RC3G. Ainsi, dans notre contexte, l'association Pipéracilline tazobactam peut offrir une bonne alternative thérapeutique pour le traitement de ces infections à EB RC3G, notamment chez les enfants pris en charge aux services de réanimation.

Toutes les souches ont gardé une sensibilité conservée à la colistine sur l'antibiogramme standard. Ce pendant, plusieurs études ont rapporté l'émergence de souches résistantes à la colistine chez des souches de *K.pneumoniae* isolées principalement des bactériémies [101].

ii. Co-résistance aux antibiotiques des souches de SARM isolées :

Au cours des épidémies de SARM observées en 2011 et en 2012, des corésistance ont été observées aussi chez les isolats de SARM touchant les Fluoroquinolones , les Aminosides et le Cotrimoxazole. Ils s'agissait de souches nosocomiales qui ont cumulé la résistance à plusieurs familles d'antibiotiques.

Selon les données de l'ONERBA, environ 21 % des souches de *S.aureus* étaient résistantes à la méticilline et les souches de SARM étaient moins sensibles aux autres antibiotiques que les souches sensibles à la méticilline. La sensibilité des SARM à d'autres antibiotiques tels que l'Acide fucidique , la Rifampicine , la Pristinamycine ou le Cotrimoxazole était élevée , au delà de 80% , alors que leur résistance aux Fluoroquinolones demeurait importante [91].

Dans cette étude, Les souches isolées ont gardé une sensibilité conservée pour les glycopeptides. Une seule souche a présenté une sensibilité intermédiaire à la vancomycine.

iii. Co-résistance aux antibiotiques des ABMR isolés

L'A.baumannii reste une bactérie redoutable à l'hôpital chez l'enfant. Cette multirésistance aux antibiotiques retrouvée est d'autant plus préoccupante que la persistance de cette bactérie dans l'environnement est impressionnante et qu'elle se développe préférentiellement chez des enfants immunodéprimés et vulnérables.

Cette multirésistance est souvent liée à un seul plasmide qui héberge des gènes de résistance aux Aminosides et aux Fluoroquinolones. Sachant que la résistance à l'Imipénème chez *l'A.baumannii* se fait beaucoup plus par imperméabilité plutôt que par la production d'une carbapénémase. Cette multi résistance aux antibiotiques retrouvée dans cette étude, touchant de plus de 85 % les Fluoroquinolones , les Aminosides, le Cotrimoxazole et l'Imipénème, fait de l'infection à ABMR un véritable problème pour le choix d'une antibiothérapie probabiliste ou documentée , et qui impose le recours à la Colistine malgré ses effets indésirables.

Le réseau de surveillance de la résistance bactérienne tunisien souligne la fréquence de *l'A.baumannii* dans les hôpitaux tunisiens et la problématique posée par sa multi résistance aux antibiotiques dont le taux de résistance à l'Imipénème peut atteindre les 60 % [92].

Les données du réseau européen, qui permet de comparer les données françaises à celles des autres pays européens a permis de relever plusieurs émergences régionales ou nationales de souches multi-résistantes résistantes également à la colistine [102].

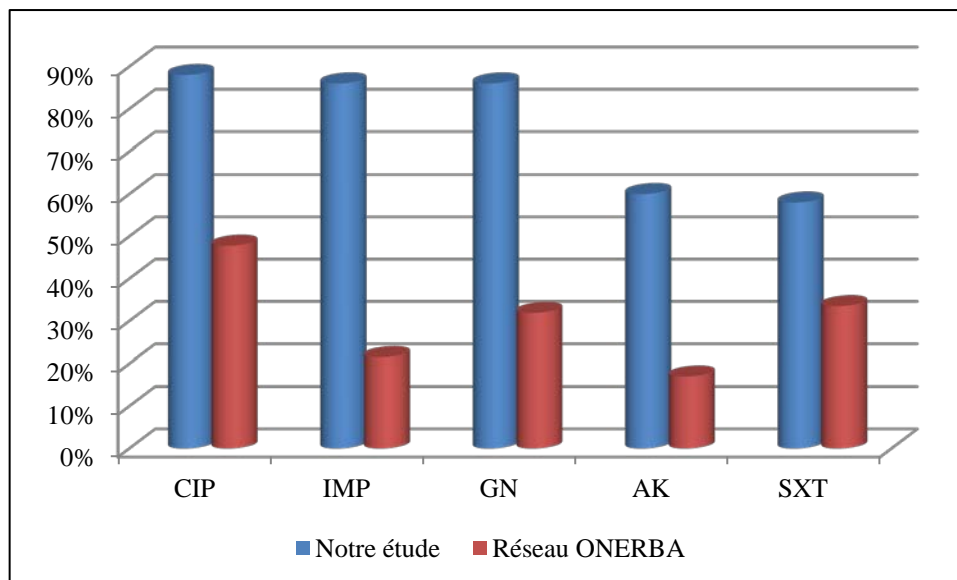


Figure 31: Co-résistance aux antibiotiques de l'ABMR

iv. Co-résistance aux antibiotiques des souches de PAMR isolées

La virulence de ces souches et leur multi résistance risque de compliquer la prise en charge de ces infections à PAMR. Le *P.aeruginosa* a la capacité de produire des biofilms autour des dispositifs biomédicaux, ce qui lui procure également une résistance aux antibiotiques administrés par voie parentérale [103,104].

Cette multi résistance aura un impact majeur sur la conduite thérapeutique qui adoptera l'association Imipénème-Amikacine comme association de référence, puisqu'elle reste l'association la plus synergique, et possédant le plus large spectre antibactérien [105].

En revanche, l'association Pipéracilline/Tazobactam-amikacine offre un excellent compromis entre spectre, maniabilité et résultats cliniques comme en témoignent plusieurs études [106] qui rapportent une bonne activité bactéricide. Cette association reste la plus appropriée pour un traitement probabiliste visant les infections à *P. aeruginosa* en milieu pédiatrique.

L'association Ciprofloxacine–Amikacine peut s'avérer utile pour cibler les souches résistantes à l'imipénème et à la Céfotaxime, et en cas de résistance à toutes les associations antibiotiques possibles, le recours à la Colistine pour le traitement de ces enfants se justifie malgré sa néphrotoxicité [103].



CONCLUSION

La résistance aux antibiotiques constitue aujourd'hui l'une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale. Elle est à l'origine des hospitalisations prolongées et entraîne une augmentation des dépenses médicales et de la mortalité. Une meilleure connaissance de l'écologie bactérienne locale permet d'instaurer des conduites basées sur des données objectives.

Cette étude avait pour objectif principal d'évaluer l'importance que représente le problème des BMR en milieu pédiatrique au niveau du CHU de Marrakech à travers une étude rétrospective étalée sur une période de 2010 à 2014. Elle a permis de souligner la problématique des BMR chez l'enfant touchant tous les secteurs d'activité mais principalement la néonatalogie et les services de réanimation.

La problématique actuelle de la multi résistance chez l'enfant est posée chez les bacilles à Gram négatif notamment : les entérobactéries, l'*A. baumannii* et à moindre fréquence le *P. aeruginosa*.

Cette étude a rapporté une fréquence élevée et en augmentation continue des EB RC3G, une recrudescence des ABMR et une diminution importante et continue des SARM.

Les bactériémies ont représenté le site principal d'isolement des BMR chez l'enfant durant cette période. Avec des disparités observées selon les BMR et selon le site infectieux.

Au sein des entérobactéries, c'est *K.pneumoniae* qui était la principale espèce touchée par la multi résistance avec l'émergence des souches de sensibilité diminuée aux carbapénèmes.

Une co-résistance élevée aux antibiotiques pouvant être données en alternative a été retrouvée chez l'ensemble des BMR isolées.

Ainsi, la propagation de ces bactéries multi résistantes et l'absence de nouveaux antibiotiques font courir un risque d'impasse thérapeutique de plus en plus fréquent. Pour faire face à cette situation, l'idée n'est pas de trouver une solution permettant d'éviter l'apparition des résistances, car les bactéries trouveront toujours un moyen de s'adapter, elle convient plutôt de préserver le plus longtemps possible l'efficacité des antibiotiques disponibles. Des mesures élémentaires comme le lavage systématique des mains restent fondamentales pour éviter la diffusion d'entérobactéries résistantes.

Dans la mesure où la dissémination de la résistance est étroitement corrélée à l'ampleur de la pression de sélection, le seul espoir est d'essayer de retarder cette dissémination par l'usage prudent, ciblé et raisonné des antibiotiques.

Il est indispensable également de mettre en place un programme de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques ciblant les pathogènes spécifiques qui permettent de surveiller les tendances à l'échelle nationale quant à l'emploi des antimicrobiens et à l'émergence de la résistance aux antimicrobiens chez certaines bactéries.



RESUMES

ملخص

إن صحو المقاومة البكتيرية للمضادات الحيوية يعتبر قضية الصحة العمومية في العالم كله، يمس الأطفال كما الراشدين، كما أن الوبائيات المختلفة لهذه المقاومة البكتيرية للمضادات الحيوية تفرض وضع مراقبة مستمرة ومنتظمة للايكولوجيا الميكروبية وللكتيريا متعددة المقاومة المعزولة في الوسط الاستشفائي، ومنه، فهذه الدراسة تقترح أول وصف للحالة المحلية فيما يخص البكتيريا متعددة المقاومة المحددة في المركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس في الفترة الممتدة من يناير 2010 إلى دجنبر 2014.

هذه دراسة وصفية تضم كل الذراري متعددة المقاومة المعزولة من عينات باكتريولوجية بغرض تشخيصي لدى أطفال المستشفى، في مختلف مصالح مستشفى الأم والطفل في المركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس.

مثلت البكتيريا متعددة المقاومة المعزولة خلال هذه الفترة 25,5% من مجموع البكتيريا، أما أكثر الجراثيم عزلا فكان الامعائيات المقاومة للجيل الثالث من السيفالوسبورين بمعدل 64,6%، ممثلة أساسا بالكلبسيلا الرئوية (58%)، تليها العنقودية الذهبية المقاومة للميتيسيلين (17,6%)، ثم الراكدة البومانية متعددة المقاومة (11,7%) و الزائفة الزنجارية متعددة المقاومة (6,2%)، وقد مثلت الامعائيات ذات الحساسية المنخفضة للكارباينيم 10% من مجموع الامعائيات المقاومة للجيل الثالث من السيفالوسبورين.

هذه البكتيريا متعددة المقاومة عزلت بالأساس في المستنبتات الدموية (48,4%)، يليها العدوى البولية (25,2%)، ثم العدوى القححية وعدوى الفطار و الاعتلال الرئوي المكتسب عبر التهوية الميكانيكية، المستنبتات الدموية تمثل الموقع التعفني الأساسي لعزل البكتيريا متعددة المقاومة، كيفما كان نوع الذراري، يسودها الامعائيات المقاومة للجيل الثالث من السيفالوسبورين، فيما يخص تطور عزل هذه البكتيريا، نلاحظ تصاعدا مستمرا لعدد الامعائيات المقاومة للجيل الثالث من السيفالوسبورين، و صحو الامعائيات ذات الحساسية المنخفضة للكارباينيم، إضافة للارتفاع المفاجئ للراكدة البومانية وتراجع كبير ومستمر للعنقودية الذهبية المقاومة للميتيسيلين.

وجدت هذه البكتيريا متعددة المقاومة في جميع المصالح، لكنها عزلت أساسا في مصلحة المواليد (35%) متبوعة بمصلحة انعاش الأطفال (24%) يليها مصالح طب الأطفال (22%). فيما يخص المقاومة المرافقة فقد كانت معدلاتها عالية ضد المضادات الحيوية التي يمكن أن تعطى كبديل.

هذه الدراسة بينت معدل شيعوع مرتفع للبكتيريا متعددة المقاومة والتي تمس بالأساس مصلحة انعاش المواليد والأطفال، مما يدفعنا إلى استعمال مضادات حيوية ذات طيف واسع، تستهدف الامعائيات المقاومة للجيل الثالث من السيفالوسبورين مما يزيد من صعوبة علاج المريض بسبب لما ينتج عنه من تعزيز لصحو مقاومة الكاربابينيم. إن عقلنة وصفات المضادات الحيوية وكذا وضع نظام مراقبة البكتيريا متعددة المقاومة أمران مستعجلان للحد من صحو هذه البكتيريا متعددة المقاومة في مصالحننا الاستشفائية.

RÉSUMÉ

L'émergence de la résistance bactérienne aux antibiotiques constitue un enjeu de santé publique partout dans le monde touchant aussi bien l'adulte que l'enfant. L'épidémiologie variable de cette résistance bactérienne aux antibiotiques impose la mise en place d'une surveillance continue et régulière de l'écologie microbienne et des BMR isolées en milieu hospitalier. De ce fait, cette étude propose de faire un premier état des lieux concernant les Bactéries multi résistantes identifiées en milieu pédiatrique au CHU Mohammed VI de Marrakech durant une période de 5 ans de janvier 2010 à décembre 2014.

Il s'agit d'une étude descriptive incluant toutes les souches multi résistantes isolées des prélèvements bactériologiques à visée diagnostique effectués chez les enfants hospitalisés au niveau des différents services de l'Hôpital Mère enfant du CHU Med VI de Marrakech.

Les Bactéries multi résistantes isolées durant cette période chez l'enfant ont représenté 25,5 % de l'ensemble des isolats. Les germes les plus fréquemment isolés étaient les entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération (64,6%) représentées principalement par *Klebsiella pneumoniae* (58 %), *Staphylococcus aureus* résistant à la Méricilline (17,6%), *Acinetobacterbaumannii* multi résistant (11,7%) et le *Pseudomonas aeruginosa* multi résistant (6,2%). Les entérobactéries de sensibilité diminuée aux carbapénèmes ont représenté 10% de l'ensemble des entérobactéries résistantes aux C3G isolées.

Ces BMR ont été isolées principalement des bactériémies (48,4%) suivies par les infections urinaires (25,2%), les infections suppurées, les infections sur cathéter et enfin les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique. Les hémocultures représentaient le site principal d'isolement des Bactéries multi résistantes toutes espèces confondues mais étaient dominées par les entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération. L'évolution a été marquée par l'augmentation continue du nombre des entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération avec l'émergence des entérobactéries productrices de carbapénémases, la recrudescence de l'*Acinetobacterbaumannii* multi résistant depuis 2012 et la régression importante et continue des isolats de *Staphylococcus aureus* résistant à la Méricilline.

Ces Bactéries multi résistantes ont été retrouvées au niveau de tous les secteurs d'activité. Mais, elles ont été isolées principalement en Néonatalogie (35%) suivie par la réanimation pédiatrique (24 %) et les services de pédiatrie (22 %). Des co - résistances élevées ont été retrouvées chez les antibiotiques pouvant être administrés en alternative.

Ce travail rapporte une fréquence élevée des souches multi résistantes touchant principalement la réanimation néonatale et pédiatrique imposant l'utilisation d'antibiothérapie à large spectre visant les entérobactéries résistantes aux C3G et compliquant encore plus la prise en charge en favorisant l'émergence de la résistance aux carbapénèmes. La rationalisation de la prescription de l'antibiothérapie et la mise en place d'un système de surveillance des Bactéries multi résistantes devront être mises en œuvre en urgence afin de limiter l'émergence de bactéries multi résistantes dans nos structures de soins.

SUMMARY

The emergence of Antibiotic resistant bacteria is a major global public health issue that affects both adults and children. The variable epidemiology of bacterial antibiotic resistance requires the establishment of a continuous and regular monitoring of microbial ecology and hospital isolated MDR bacteria . By these facts, we conducted this study that proposes an initial assessment of multi-drug resistant bacteria identified at the pediatric department of Mohamed VI's university hospital of Marrakech for a period of 5 years from January 2010 to December 2014

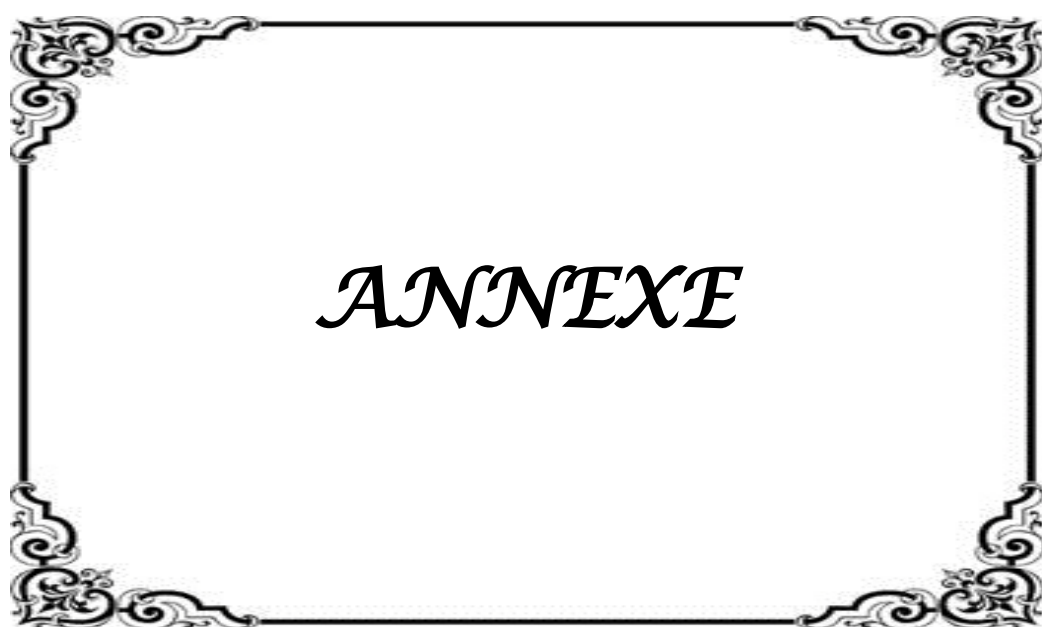
This is a descriptive study that includes all multi-resistant bacterial strains isolated from bacteriological samples collected for diagnostic purposes from children hospitalized at the different departments of the Child-Mother Mohamed VI university hospital of Marrakech.

The multidrug-resistant bacteria (MRB) discovered during the study period represented 25.5% of all isolates. The most frequently isolated MRB were third generation Cephalosporins resistant Enterobacteriaceae (64.6%). They were mainly represented by *Klebsiella pneumoniae* (58%), Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (17.6%), multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* (11, 7%) and multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* (6.2%). Enterobacteriaceae with decreased susceptibility to carbapenems accounted for 10% of the isolated third generation Cephalosporins resistant Enterobacteriaceae.

These MRB were isolated mainly from bacteremia (48.4%), followed by urinary tract infections (25.2%), suppurative infections, catheter infections, and finally ventilator associated pneumonia. Blood cultures were the main site of isolation of multi resistant bacteria all species combined, but it was dominated by third generation cephalosporins resistant Enterobacteriaceae. The evolution was marked by a steady increase in the number of third generation cephalosporins resistant Enterobacteriaceae with the emergence of Carbapenemase-producing enterobacteriaceae., the upsurge of multi-resistant *Acinetobacter baumannii* since 2012, and the significant continued regression of the number of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates.

These multidrug resistant bacteria were found in all pediatric departments. But they were mainly isolated in Neonatology (35%), followed by the pediatric intensive care unit (24%) and pediatric services (22%). High number of co-resistances were found among antibiotics that may be administered in alternative.

This study reports a high prevalence of multidrug-resistant bacterial strains mainly affecting neonatology and pediatric intensive care unit requiring the use of broad-spectrum antibiotics aiming third generation cephalosporins resistant Enterobacteriaceae, but this may further complicates the patients management by fostering, the emergence of carbapenems resistance. The rationalization of the antibiotics prescription and the development of a multi-resistant bacteria monitoring system should be implemented urgently in order to limit the emergence of multi-resistant bacteria in our health care facilities.



AMC	Amoxicilline+Ac.clavulanique
AK	Amikacine
AMP	Ampicilline
AMX	Amoxicilline
ATM	Aztréonam
CAZ	Ceftazidime
CEF	Céfalotine
CIP	Ciprofloxacine
COL	Colistine
CRO	Céftriaxone
CTX	Céfotaxime
ERY	Erythromycine
FOS	Fosfomycine
FOX	Céfoxitine
FUS	Acide fusidique
GM/GN	Gentamicine
IPM	Imipénème
KAN	Kanamycine
MA	Céfamandole
NAL/ NA	Acide nalidixique
NIT	Furane
OXA	Oxacilline
PEN	Pénicilline
PIP	Pipéracilline
PRI	Pristinamycine
RIF	Rifampicine
SPI	Spiramycine
SXT	Triméthoprim+ sulfaméthoxazole
TCC	ticarcilline + ac. Clavulanique
TEC	Teicoplanine
TET	Tétracycline
TIC	Ticarcilline
TOB	Tobramycine
VAN	Vancomycine

Fiche d'exploitation

Identité du patient : NE=..... llab=

Age :

Service d'hospitalisation :

- Réanimation néonatale
- Réanimation pédiatrique
- Pédiatrie A
- Pédiatrie B
- Hémo-oncologie
- CCI A
- CCI B

Date de prélèvement :

Type de prélèvement :

◇ Hémoculture

◇ ECBU

◇ KT

◇ Prélèvement respiratoire :

Expectoration LBA Aspiration PDP

◇ Pus

Nature de pus :

Résultats :

Germe causal :

- Entérobactéries résistantes aux C3G (EBRC3G)
- Entérobactéries de sensibilité diminuée aux carbapénèmes(EBSDC)
- Acinetobacter baumannii multirésistant (ABMR)
- Pseudomonas aeruginosa multirésistant (PAMR)
- Staphylocoque aureus résistant à la méticilline (SARM)

Profil de sensibilité aux antibiotiques :

Entérobactéries	ABMR
CIP : R.... S	CIP: R.... S
SXT: R.... S	IMP: R.... S
GN : R.... S	GN : R.... S
AK : R.... S	AK : R.... S
TZP: R.... S	SXT: R.... S
IMP: R.... S	
ETP: R.... S	
PAMR	SARM
GN : R.... S	GN : R.... S
CIP : R.... S	CIP: R.... S
IMP: R.... S	SXT: R.... S
AK : R.... S	



BIBLIOGRAPHIE

- 1 Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Premier rapport de l'OMS sur la résistance aux antibiotiques: une menace grave d'ampleur mondiale 2014.
Disponible sur : (<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/fr/>).
- 2 Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Résistance aux antibiotiques. Novembre 2015.
Disponible sur : (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/antibiotic-resistance/fr/>).
- 3 Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin). Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France.
Disponible sur : (<http://www.invs.sante.fr/Dossierthematiques/Maladies-infectieuses/Resistance-aux-anti-infectieux/Publications-de-reference>).
- 4 Bouskraoui M, Bourrous M. Antibiothérapie communautaire probabiliste Pharmacologie, critères de prescription et prévention chez l'enfant.
Disponible sur : (<http://www.bouskraoui.22web.org/index.php/publications/1367-antibotherapie-probabiliste-bouskraoui/?ckattempt=1>).
- 5 European committee on antimicrobial susceptibility testing. Recomondations 2014
Disponible sur : (http://www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/files/casfm/CASFM_EUCAST_V1_0_2014.pdf).
- 6 Gaudière JP. Entre biologistes, militaires et industriels : l'introduction de la pénicilline en France.
La revue pour l'histoire de CNRS, N7- 2002
- 7 Weiss K. la résistance bactérienne la nouvelle guerre froide.
Le Médecin du Québec, volume 37, numéro 3, 2002
- 8 Courvalin P . La résistance des bactéries aux antibiotiques: Combinaisons de mécanismes bichimiques et génétiques.
Bull. Acad. Vét. France — 2008 – Tome 161 – N°1
- 9 Galimand M, Sabtcheva S, Courvalin, P. Lambert T. Worldwide disseminated armA aminoglycoside resistance methylase gene is orne by composite transposon Tn1548.
Antimicrob Agents Chemother 2005 ; 49: 2949 – 2953
- 10 Low DE, Scheld WM. Strategies for stemming the tide of antimicrobial resistance.

JAMA 1998 ; 279 : 394–5

- 11 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.
- 12 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.
- 13 Wright GD. Bacterial resistance to antibiotics: enzymatic degradation and modification. *Adv Drug Deliv Rev*. 2005 Jul 29; 57(10):1451–70.
- 14 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.
- 15 Louis B. Rice, MD. Mechanisms of Resistance and Clinical Relevance of Resistance to –Lactams, Glycopeptides, and Fluoroquinolones. *Mayo Clin Proc*. February 2012;87(2):198–208.
- 16 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.
- 17 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.
- 18 Guillard T, Cambau E. Une brève histoire des résistances plasmidiques aux quinolones. *Journal des Anti–infectieux* (2012) 15, 1–8.
- 19 Robicsek A, Strahilevitz J, Jacoby GA, Macielag M, Abbanat D, Park CH, et al. Fluoroquinolone–modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside acetyl transferase. *Nat Med* 2006;12(1):83–8.

- 20 Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new beta-lactamases. *N Engl J Med*. 2005 Jan 27; 352(4):380-91.
- 21 Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A Functional. Classification scheme for Beta-lactamase and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995, 39:1 211 -1 233,
- 22 Philippon A, Arlet G. Beta-lactamases of Gram negative bacteria: never-ending clockwork. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2006 Jan-Feb; 64(1):37-51.
- 23 Zogheib E, H. Dupont. Entérobactéries multirésistantes. *Conférences d'actualisation 2005*, p. 153-165. 2005 Elsevier SAS
- 24 Fleming PC, Goldner M, Glass DG. Observations on the nature, distribution, and significance of cephalosporinase. *Lancet* 1963 ; 1 : 1399-401.
- 25 Jana S, Deb JK. Molecular understanding of aminoglycoside action and resistance. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2006 Mar; 70(2):1 40-50.
- 26 Azucena E, Mobashery S. Aminoglycoside-modifying enzymes: mechanisms of catalytic processes and inhibition. *Drug Resist Updat*. 2001 Apr; 4(2):1 06-1 7.
- 27 Lambert T. Etat actuel de la sensibilité des bactéries aux aminosides. *Réanimation Urgences*.1997; 6(4, Part 3) :9.
- 28 Wright GD. Aminoglycoside-modifying enzymes. *Curr Opin Microbiol*. 1999 Oct; 2(5): 499-503.
- 29 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.
- 30 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.
- 31 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.
- 32 Pagès JM. Porines bactériennes et sensibilité aux antibiotiques. Med Sci (Paris). 2004 Mar; 20(3):346–51.
- 33 Rubin MA, Samore MH. Antimicrobial Use and Resistance. Curr Infect Dis Rep 2002 ; 4 : 491–7.
- 34 Sorensen TL, Blom M, Monnet D, Moller N, Poulsen RL, Espersen F. Transient intestinal carriage after ingestion of antibiotic resistant *Enterococcus faecium* from chicken and pork. N Eng J Med 2001 ; 345 : 1161–6.
- 35 White DG, Zhao S, Sudler MS, Ayers S, Friedman S, Chen S, McDermott PF, et al. The isolation of antibiotic-resistant salmonella from retail ground meats. N Eng J Med 2001 ; 345 : 1147–54.
- 36 Dagan R, Klugman KP, Craig WA, Baquero F. Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antimicrobial therapy. J Antimicrob Chemother 2001 ; 47 : 129–40.
- 37 Gutmann L. Résistance aux antibiotiques. Disponible sur: (<http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/resistance-aux-antibiotiques>).
- 38 Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, et al. Enterobacter bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. Ann Intern Med 1991 ; 115 : 585–90.
- 39 Meyer KS, Urban C, Eagan JA, et al. Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late-generation cephalosporins. Ann Intern Med 1993 ; 119 : 353–8
- 40 Juan C, Gutierrez O, Oliver A, et al. Contribution of clonal dissemination and selection of mutants during therapy to *Pseudomonas aeruginosa* antimicrobial resistance in an intensive care unit setting. Clin Microbiol Infect 2005 ; 11 : 887–92
- 41 Agodi A, Barchitta M, Cipresso R, et al. *Pseudomonas aeruginosa* carriage, colonization, and infection in ICU patients. Intensive Care Med 2007 ; 33 : 1155–61.

- 42 Ortega B, Groeneveld AB, Schultsz C. Endemic multidrug-resistant *Pseudomonasaeruginosa* in critically ill patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004 ; 25 : 825–31.
- 43 Barbier F, Wolff M . Multirésistance chez *Pseudomonas aeruginosa* Vers l'impasse thérapeutique ? *MEDECINE/SCIENCES* 2010 ; 26 : 960–8
- 44 Ballow CH, Schentag JJ. Trends in antibiotic utilization and bacterial resistance : report of the National Nosocomial Resistance Surveillance Group. *Diagn Microbiol . Infect Dis*, 1992 ;1 5 :375–425.
- 45 Mc Gowan JE, Hall EC, Parrott PL. Antimicrobial susceptibility in gram negative bacteremia : are nosocomial isolates really more resistant. *Antimicrob Agents Chemother* 1989 ; 33 :1 855–9.
- 46 Pena C, Pujol M, Ricart A, et al. Risk factors for faecal carriage of *Klebsiella pneumoniae* producing extended spectrum beta-lactamase (ESBL-KP) in the intensive care unit. *J Hosp Infect* 1997 ; 35 : 9–16.
- 47 Regnier B. Bacteria, multiresistant to antibiotics, in intensive care units: epidemiological context and strategies of control. *Pathol Biol (Paris)* 1996 ; 44 : 113–23
- 48 Johnson JK, Smith G, Lee MS, et al. The role of patient-to-patient transmission in the acquisition of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* colonization in the intensive care unit. *J Infect Dis* 2009 ; 200 : 900–5.
- 49 Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother* 2006 ; 50 : 43–8.
- 50 Furtado GH, Bergamasco MD, Menezes FG, et al. Imipenem-resistant *Pseudomonasaeruginosa* infection at a medical-surgical intensive care unit: risk factors and mortality. *J Crit Care* 2009 ; 24 : 625 e9–14.
- 51 Van Boeckel TP et al. Augmentation de la consommation des antibiotiques. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(8):742–50.
- 52 Bréchet C et al. What Happens in Hospitals Should Stay in Hospitals.

- Clin Infect Dis. 2014;58(12):1658–65.
- 53 Falagas ME, Koletsi PK, Bliziotis LA. The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pandrug-resistant (PDR) *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*.
J Med Microbiol, 2006, 55, p. 1619–1629.
- 54 Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Pandrug resistance (PDR), extensive drug resistance (XDR), and multidrug resistance (MDR) among Gram-negative bacilli: need for international harmonization in terminology.
Clin Infect Dis, 2008, 46, p. 1121–1122; author reply 1122.
- 55 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.
- 56 Sanders CC. New beta-lactams: new problems for the internist.
Ann Intern Med. 1991 Oct 15; 115(8):650–1.
- 57 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):1677–8.
- 58 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.
- 59 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. 1990 May;38(5):459–63.
- 60 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.
- 61 Gold HS, Moellering RC Jr. Antimicrobial-drug resistance.
N Engl J Med. 1996 Nov 7; 335(19):1445–53.

- 62 Nordmann P, Carrer A. Carbapenemases in Enterobacteriaceae.
Arch Pediatr 2010; 17: S154–62
- 63 Leclercq R. Résistance des Staphylocoques aux antibiotiques.
Ann Fr Anesth Reanim. 2002. 21 : 375–383.
- 64 Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*:
mechanisms and epidemiology.
Clin Microbiol Infect. 2006. 12:826–36.
- 65 Turton JF, Ward ME, Woodford N, Kaufmann ME, Pike R, Livermore DM, Pitt TL. The
role of ISAbal in expression of OXA carbapenemase genes in *Acinetobacter
baumannii*.
FEMS Microbiol Lett. 2006. 258:72–7
- 66 Mussi MAAS, 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.
- 67 Coyne S, Courvalin P, Perichon B. Efflux-mediated antibiotic resistance in
Acinetobacter spp. Antimicrob Agents Chemother. 2011. 55:947–53.
- 68 Coyne S, Rosenfeld N, Lambert T, Courvalin P, Perichon B. Overexpression of
resistance-nodulation-cell division pump AdeFGH confers multidrug resistance in
Acinetobacter baumannii.
Antimicrob Agents Chemother. 2010. 54:4389–93.
- 69 Emerson J, McNamara S, Buccat AM, et al. Changes in cystic fibrosis sputum
microbiology in the United States between 1995 and 2008.
Pediatr Pulmonol 2010; 45 : 363–70.
- 70 Obritsch MD, Fish DN, MacLaren R, Jung R. National surveillance of antimicrobial
resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates obtained from intensive care unit
patients from 1993 to 2002.
Antimicrob Agents Chemother 2004; 48 : 4606–10.
- 71 Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical
intensive care units in the United States. National nosocomial infections surveillance
system.
Crit Care Med 1999; 27 : 887–92.

- 72 Lister PD, Wolter DJ, Hanson ND. Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms.
Clin Microbiol Rev 2009 ; 22 : 582–610.
- 73 Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*.
Clin Infect Dis 2006 ; 43 (suppl 2) : S49–56.
- 74 Nordmann P. Résistance aux carbapénèmes chez les bacilles à Gram négatif.
MedSci (Paris) 2010 ; 26 : 950–9.
- 75 European committee on antimicrobial susceptibility testing.
Disponible sur : (http://www.eucast.org/mic_distributions/).
- 76 Nordmann P, Poirel L, Walsh TR, Livermore DM. The emerging NDM carbapenemases.
Trends Microbiol 2011 ; 19: 588–95.
- 77 Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Emergence des bactéries multi-résistantes Importance renforcée du bon usage des antibiotiques.
Disponible sur : (www.afssaps.fr).
- 79 Bell BG et al. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance.
BMC Infect Dis. 2014;14:13.
- 80 Cassira N, Di Marco JN, Poujol A, Lagier JC. Prescriptions inappropriées d'antibiotiques chez l'enfant en médecine de ville : raisons et conséquences.
Archives de Pédiatrie 2012, pp. 579–584.
- 81 Kallel M, Bahoul M, Ksibi H, Dammak H, Chelly H, Hamida CB, et al. Prevalence of hospital-acquired infection in a Tunisian hospital.
J Hosp Infect 2005;59:343–7.
- 82 Arsalane L, Qamouss Y, Chafik A, Boughalem M, Louzi L. 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
- 83 Zohoun A, Ngoh E, Bajjou T, Sekhsokh Y, Elhamzaoui S. Épidémiologie des bactéries multi-résistantes isolées des urines à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat (Maroc).

- MEDECINE TROPICALE. 2010.VOL.70, n°
- 84 Boufars A, Elkafssaoui S, Elkessouati J, Sbai Idrissi K, Bouaïti E, Razine R, Mrabet M .
Surveillance des bactéries multirésistantes à l'hôpital militaire d'instruction
Mohammed V de Rabat (Maroc), 2011–2012.
REVUE D ÉPIDÉMIOLOGIE ET DE SANTÉ PUBLIQUE 62:S160–S161
- 85 El Bouamri MC, Arsalane L, Kamouni Y, Yahyaoui H, Bennouar N, Berraha M, Zouhair
S.Current antibiotic resistance profile of uropathogenic Escherichia coli strains and
therapeutic consequences.
Prog Urol. 2014 Dec;24(16):1058–62.
- 86 El Bouamri MC, Arsalane L, Kamouni Y, Berraha M, Zouhair S. Recent evolution of the
epidemiological profile of extended–spectrum β –lactamase producing
uropathogenic enterobacteria in Marrakech, Morocco ;
Prog Urol. 2014 Jun;24(7):451–5.
- 87 Barguigua A, El Otmani F, Talmi M, Zerouali K, Timinouni M. Prevalence and types of
extended spectrum β –lactamases among urinary Escherichia coli isolates in
Moroccan community.
Microb Pathog. 2013 Aug–Sep;61–62:16–22.
- 88 Girlich D, Bouihat N, Poirel L, Benouda A, Nordmann P.High rate of faecal carriage of
extended–spectrum β –lactamase and OXA–48 carbapenemase–producing
Enterobacteriaceae at a university hospital in Morocco.
Clin Microbiol Infect. 2014 Apr;20(4):350–4.
- 89 Réseau algérien de la surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques
(AARN). 15ème Rapport d'évaluation Décembre 2014.
Disponible sur : (<http://www.sante.dz/aarn/documents/pdf/evaluation-2014.pdf>)
- 90 Laxminarayan R et al. Antibiotic resistance–the need for global solutions.
Lancet Infect Dis. 2013 ;13(12):1057–98
- 91 ONERBA : Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux
antibiotiques. Rapport d'activité annuel 2013 –2014
Edition 2015
- 92 L'Antibio–Résistance en Tunisie LART Données 2011.
Disponible sur :
(http://www.infectiologie.org.tn/pdf/lart2011/lart_2011_complet.pdf)
- 93 EARS–Net (ECDC)

Disponible sur :

(<http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARSNet/Pages/index.aspx>)

- 94 Seifert H, Dijkshoorn L, GernerSmidt P, Pelzer N, Tjernberg I, Vanechoutte M. Distribution of *Acinetobacter* species on human skin: comparison of phenotypic and genotypic identification methods. *J Clin Microbiol.* 1997;35:2819–25.
- 95 Mastouri M, Nour M, Ben Nejma M, Bouallegue O, Hammani M, Khedher. M. Résistance aux antibiotiques de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline : détection des premières souches de sensibilité diminuée aux glycopeptides en Tunisie. *Path Biol.* 2006;54:33–6.
- 96 GP, Nor AS, Ramelah M. Antimicrobial susceptibility of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from a Malaysian Hospital. *Malaysian Journal of Medical Sciences* 2009;16:27–32.
- 97 Réseau REUSSIR. *Acinetobacter baumannii*: evolution of the susceptibility to antibiotics (2000–2004, 2010–2012).
- 98 Valverde A, Coque TM, Sanchez–Moreno MP, Rollan A, Baquero F, Canton R. Dramatic increase in prevalence of fecal carriage of extended–spectrum beta–lactamase–producing enterobacteriaceae during nonoutbreak situations in Spain. *J Clin Microbiol* 2004;42:4769–4775.
- 99 BENCHABYLES B. Les BHR état de la menace en Méditerranée. XXIVe Congrès de la SF2H, Paris 2013.
- 100 Nordmann P, Carrer A. Carbapenemases in enterobacteriaceae. *Arch Pediatr* 2010;17:S154–62.
- 101 Suh JY, Son JS, Chung DR, Peck KR, Ko KS, Song JH. Nonclonal emergence of colistin–resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates from blood samples in South Korea. *Antimicrob. Agents Chemother* 2010. 54:560–562.
- 102 Données actualisées sur la résistance aux antibiotiques dans l'Union européenne 2014.
Disponible sur : (http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Resume_EARSNet_2014_31102014.pdf).
- 103 Chinbo M, Moutachakkir M, Addebbous A, El Khoudri N, Chabaa L, Soraa N.

Epidémiologie et résistance aux antibiotiques des isolats de *Pseudomonas aeruginosa* dans un hôpital pédiatrique marocain: implications thérapeutiques.
ISSN : 2351-8014 Vol. 11 No. 2, Nov. 2014.

- 104** Lebeaux D, Ghigo JM. Infections associées aux biofilms Quelles perspectives thérapeutiques issues de La recherche fondamentale?
m/s n° 8-9, vol. 28, août-septembre 2012.
- 105** Raja NS, Singh NN. Antimicrobial susceptibility pattern of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in a tertiary care hospital.
J Microbiol Immunol Infect 2007;40:45-49.
- 106** David S, Burgess B, Surakit N. Cefepime, piperacillin/tazobactam, gentamicin, ciprofloxacin, and levofloxacin alone and in combination against *Pseudomonas aeruginosa*.
Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 2002;44:35-41.

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ
قَسَمُ الطَّيِّبِ

أَقْسَمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ
أَنْ أَرَأَيْتَ اللَّهَ فِي مَهْنَتِي
وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَافَّةِ أَعْوَارِهَا؛ فِي
كُلِّ الضُّرُوفِ وَالْأَحْوَالِ، بِإِخْلَافٍ وَسُعْرِ فِي اسْتِنْقَافِهَا
مِنَ الْفَلَاكِ وَالْمَرَضِ وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ
وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ

سِرَّهُمْ،
وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بِإِخْلَافٍ
رِعَايَتِي الْكُفَيَّةَ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ، لِلصَّالِحِ وَالصَّالِحِ،
وَالصَّادِقِ وَالْعَدُوِّ
وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى كَلْبِ الْعِلْمِ أَسْحَرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ لَا
لِأَعْيَالِهِ

وَأَنْ أَوْقِرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأَعْلِمَ مَنْ يَصَغُرُنِي، وَأَكُونَ أَخًا
لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمُهَنَةِ الْكُفَيَّةِ، مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ
وَالتَّقْوَى

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مُصَدِّقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي،
ثَبِيَّةً مِمَّا يُشِينُنَا أَجْمَعًا اللَّهُ وَرَسُولُهُ وَالْمُؤْمِنِينَ
وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ

إِنَّ فِي خَلْقِ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ وَاخْتِلَافِ اللَّيْلِ وَالنَّهَارِ
لَآيَاتٍ لِّأُولِي الْأَلْبَابِ (190) الَّذِينَ يَذْكُرُونَ اللَّهَ فِيمَا مَا
وَفُعُودًا وَعَلَىٰ جُنُوبِهِمْ وَيَتَّبِعُونَ فِي خَلْقِ السَّمَوَاتِ
وَالْأَرْضِ رَبَّنَا مَا خَلَقْتَ هَذَا بَالِغًا سُبْحَانَكَ بَعِثْنَا
النَّارَ (191) رَبَّنَا إِنَّا مِن تَكَخِيلِ النَّارِ بَعْدَ أُخْرِيَّتِهِ وَمَا
لِلضَّالِّمِينَ مِن أَنْصَارٍ (192) رَبَّنَا إِنَّا سَمِعْنَا مُنَادِيًا
يُنَادِي لِلْإِيمَانِ أَنْ آمِنُوا بِرَبِّكُمْ فَآمَنَّا رَبَّنَا بَاغِعِبْ لَنَا
عُنُوبَنَا وَكَبِّرْ عَمَّا سَيِّئَاتِنَا وَتَوَقَّفْنَا مَعَ الْأَبْرَارِ (193) رَبَّنَا
وَأْتِنَا مَا وَعَدْتَنَا عَلَىٰ رُسُلِكَ وَلَا تُغْزِنَا يَوْمَ الْقِيَامَةِ إِنَّا لَا
نُحِبُّ الْمِيعَالَ (194)

سورة آل عمران

وبائيات المقاومة البكتيرية للمضادات الحيوية بالمركز الاستشفائي الجامعي بمراكش

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 04 /05 /2016
من طرف

الآنسة : عزمون صفاء

المزداة في 7 ماي 1989 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

معدل الانتشار – بكتيريا متعددة المقاومة- وبائيات – مقاومة المضادات الحيوية –
المقاومة المرافقة - الطفل

اللجنة

الرئيس

السيد:س. يونس

أستاذ في طب الإنعاش والتخدير

المشرف

السيدة: ن. صراع

أستاذة مبرزة في طب الأحياء الدقيقة

السيدة: ن. الطاسي

أستاذة مبرزة في طب الأمراض التعفنفة

السيد: ف.م.ر ماء العينين

أستاذ مبرز في طب الأطفال

السيد: ا.ا. كميلى

أستاذ مبرز في جراحة الأطفال

السيد: ن. راضى

أستاذ مبرز في طب الأطفال

القضاة