



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE
RABAT



Année : 2023

Thèse N° : 255

PROFIL BACTÉRIOLOGIQUE DES BACTÉRIÉMIES ET L'ÉTAT DE RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

Thèse

Présentée et soutenue publiquement le: / / 2023

PAR

Monsieur Omar MEGANE

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Bactériémie – Résistance – Antibiotiques – Stratégies de prévention

Membres du Jury :

Madame TELLAL Saida

Professeur de Microbiologie

Président du jury

Monsieur ZOUHDI Mimoune

Professeur de Microbiologie

Directeur de thèse

Madame CHADLI Mariama

Professeur de Microbiologie

Juge

Monsieur GAOUZI Ahmed

Professeur de Pédiatrie

Juge

Monsieur EL ANNAZ Hicham

Professeur de virologie

Juge



وَقُلْ أَعْمَلُوا فَسِيرَى اللَّهِ عَمَلَكُمْ وَرَسُولُهُ
وَالْمُؤْمِنُونَ وَسَتُرَدُّونَ إِلَىٰ عِلْمِ الْغَيْبِ
وَالشَّهَادَةِ فَيُنَبِّئُكُمْ بِمَا كُنْتُمْ تَعْمَلُونَ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ

DOYENS HONORAIRES :

1962 _ 1969:	Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 _ 1974:	Professeur Abdellatif BERBICH
1974 _ 1981:	Professeur Bachir LAZRAK
1981 _ 1989:	Professeur Taieb CHKILI
1989 _ 1997:	Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 _ 2003:	Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 _ 2013:	Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI
2013 _ 2022:	Professeur Mohamed ADNAOUI

ORGANISATION DECANALE :

- **Doyen**
Professeur Brahim LEKEHAL
- **Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines**
Professeur Amal THIMOU
- **Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**
Professeur Taoufiq DAKKA
- **Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**
Professeur Younes RAHALI
- **Secrétaire Général**
Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

- **Chef du Service des Affaires Administratives**
Mr. Abdellah KHALED
- **Chef du Service des Affaires Etudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats**
Mr. Azzeddine BOULAAJOUL
- **Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages**
Mr. Najib MOUNIR
- **Chef du service des Finances**
Mr. Rachid BENNIS
- **Chef du Service Informatique**
Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
[Orangers Rabat](#)
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. SOULAYMANI Rachida
[Pharmacovigilance](#)

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des](#)

Pharmacologie [Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat](#)
Pharmacologie- [Dir. Centre Anti Poison et de](#)

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUADA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
[la FMPA](#)
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. SENOUCI Karima

Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de](#)

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – [Directeur du CHIS Rabat](#)
Immunologie
Chirurgie pédiatrique
Chirurgie Générale
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER-RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd

Urologie [*Inspecteur du SSM*](#)
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [*Directeur HMI Mohammed V Rabat*](#)

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [*Directeur Hôp. Ar-razi Salé*](#)
Gynécologie Obstétrique

Neurologie [*Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat*](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
 Pr. AJANA Fatima Zohra
 Pr. BENAMR Said
 Pr. CHERTI Mohammed
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 Pr. EL HASSANI Amine
 Pr. EL KHADER Khalid
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BENABDELJIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Pneumo-phtisiologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Neurologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Urologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation
 Neurologie
 Néphrologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique [Directeur Hôp. d'Enfants Rabat](#)
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie -
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat](#)
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique – [Doyen de la FMPR](#)
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURLARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Directeur HMI Moulay Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale [Directeur de l' ERPLM](#)

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie orthopédie [Directeur HM Avicenne-Marrakech](#)
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie

Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtiassam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saïda*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid

Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation Médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation

Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGADR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MSSROURI Rahal

Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation Médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-Chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie Directeur Hôp. des Spécialités Rabat
 Anesthésie Réanimation Directeur de la Clinique Royale
 Anatomie Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid
 Biochimie-Chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-Entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Mars 2010

Pr. FILALI Karim*
Pr. CHEMSI Mohamed*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir

l'UM6SS

Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSGHIR Mustapha*

Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie-Réanimation [Directeur ERSSM](#)
Médecine Aéronautique

Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Physiologie
Microbiologie
Biochimie- Chimie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie pédiatrique
Anatomie Pathologique

Pharmacologie [Doyen de la Faculté de Pharmacie de](#)

Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation

Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI NIZARE
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JAOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryem
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham

Néphrologie
 Chimie Analytique et Bromatologie
 Traumatologie orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie *Président de la Lique N. de L. contre les M. CV*
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie pédiatrique

Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

JUIN 2013

Pr. BENALI Bennaceur

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Pr. BENCHAKROUN Mohammed*

Pr. BOUCHIKH

Pr. EL KABBAJ Driss*

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*

Pr. HARDIZI Houyam

Pr. HASSANI Amale*

Pr. HERRAK Laila

Pr. JEAIDI Anass*

Pr. KOUACH Jaouad*

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

Pr. SEKKACH Youssef*

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Pr. BEKKALI Hicham*

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Pr. FEJJAL Nawfal

Pr. JAHIDI Mohamed*

Pr. LAKHAL Zouhair*

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Pr. RAMI Mohamed

Pr. SABIR Maria

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Pr. TAHIRI Latifa

Traumatologie orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Médecine du Travail

Chirurgie Thoracique

Traumatologie- Orthopédie

Mohammed Chirurgie Thoracique

Néphrologie

Biochimie-Chimie

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pédiatrie

Pneumologie

Hématologie Biologique

Génécologie-Obstétrique

CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE

Médecine Interne

Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie

Médecine Légale

Anesthésie-Réanimation

Biochimie-Chimie

Pharmacie Clinique

Anatomie

Anesthésie-Réanimation

Radiothérapie

Chirurgie Réparatrice et Plastique

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

Cardiologie

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie pédiatrique

Psychiatrie

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

Dermatologie

Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Oto-Rhino-Laryngologie

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik
Pr. BOUFETTAL Monsef
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal*
Pr. CHAFRY Bouchaib*
Pr. CHAHDI Hafsa*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI Amal*
Pr. DOGHMI Nawfal*
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham*
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*
Pr. EL KAOUI Hakim*
Pr. EL WALI Abderrahman*
Pr. EN-NAFAA Issam*
Pr. HAMAMA Jalal*
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
Pr. HJIRA Naouafal*
Pr. JIRA Mohamed*
Pr. JNIE NE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham*
Pr. MAHFOUD Tarik*
Pr. MEZIANE Mohammed*
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
Pr. MOUZARI Yassine*
Pr. NAOUI Hafida*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

NOVEMBRE 2020

Pr. LALYA ISSAM*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie Pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Oto-Rhino-Laryngologie
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

Radiothérapie

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFI	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE
Pr. BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Naoual*	Médecine Interne
Pr. EL QATNI Mohamed*	Médecine Interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem*	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. Khibri Hajar	Médecine Interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique (<i>mis en disponibilité</i>)
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 20/02/2023

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

Le Doyen

DEDICACES

A Allah le plus grand et le tout puissant :

Qui m'a guidé pendant tout mon parcours, qui m'a fait part de sa grâce et qui m'a béni dans la vie avec la santé, la prospérité et la famille. Louanges pour votre miséricorde et clémence, et paix et salut sur son prophète Mohamed (SAW).

A mes très chers Parents

Megane Abderrahim et El Bakkali Hanane :

Les mots ne suffisent pas pour vous remercier pour votre amour inconditionnel, votre dévouement et vos sacrifices.

Béni de vous avoir comme parents, vous avez transmis en moi des valeurs inestimables qui ont sculpté mon caractère et ma vision des choses : l'amour pour l'apprentissage, la persévérance et une soif insatiable pour l'excellence. Vous étiez pour moi comme un phare guidant un chalutier au bord de la vaste mer toute obscure.

Je vous dédie ce travail en espérant être à la hauteur de vos attentes. Que dieu vous préserve et vous procure longue vie, bonne santé et bonheur.

A mon frère aîné et sa petite famille : Megane Med Abdelali, Ben Bouazza Fatima Ezzahra et la petite princesse Megane Amber :

Je vous remercie infiniment pour votre soutien indéfectible et votre bienveillance tout au long de mon parcours. J'ai en vous le sang et mes meilleurs amis.

Je vous suis reconnaissant pour chaque sourire partagé, chaque moment précieux et chaque instant de bonheur que nous avons vécu ensemble. Que dieu vous bénisse et protège notre petit ange Amber.

A mes deux petits frères Megane Yasser

et Megane Anass (رحمه الله):

L'un est un rayon de soleil qui illumine nos vies, l'autre un ange veillant sur nous du ciel. Vous êtes tous les deux gravés dans mon cœur, pour toujours.

Avec tout mon amour et ma gratitude éternels je vous dédie ce travail.

A la mémoire de ma grand-mère Rguig Fatma et mon grand-père El Bakkali Abdellah :

Qui ont été toujours dans mon esprit et dans mon cœur, je vous dédie aujourd'hui ma réussite. Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis.

رحمكم الله

A ma fierté, tous les membres de la famille Megane et El Bakkali :

Je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde reconnaissance pour votre soutien et votre amour. Votre présence bienveillante a été ma source d'inspiration tout au long de ce parcours. Je suis infiniment reconnaissant d'avoir une famille aussi formidable. Merci du fond du cœur.

A ma deuxième famille : Dr.Ammari Moataz, Dr.Anouk Naoufal, Dr.El Hadri Mohamed Yassin,

Dr.Handaoui Farouk, Dr.Hajji Yassir et Dr.Kanboui Marouane :

"Il ne vaut pas la peine de vivre, si l'on n'a pas un bon ami"

et dieu m'a béni d'en avoir six. Huit longues années pleines de hauts et de bas et votre présence était la seule constante rassurante.

Alors que nos chemins s'apprêtent à se séparer, je suis rempli d'une gratitude immense pour notre amitié. Que ce soit à travers les années ou les continents, notre lien continuera de s'épanouir et de nous unir. Je suis profondément reconnaissant d'avoir partagé ces moments inoubliables avec vous.

A mes amis d'enfance : El Ouahabi Taha et Cheikh Ali Moncef :

Je suis reconnaissant d'avoir grandi avec vous et d'avoir partagé des souvenirs si précieux. Malgré la distance qui nous sépare, vous êtes toujours présents dans mon cœur peu importe où nous sommes. Je vous porte dans mes pensées avec une affection inébranlable.

A mes chers amis El Mhamdi Bakr, Mezzat Yassine et Reffas Abderrahmane :

C'était un honneur et un plaisir de partager ces longues années avec vous. Je vous remercie pour tous les bons moments et je vous souhaite tous une excellente carrière professionnelle.

A Zouali Habiba, Meggaro Khaoula et Kallouch Soukaina :

Votre impact dans ma vie est une bénédiction précieuse, et il est difficile de trouver les mots justes pour exprimer ma profonde reconnaissance envers vous. C'est avec une gratitude infinie que je dédie ce travail à vous tous, en témoignage de l'influence positive que vous avez eue sur mon parcours.

A Elfaker Afaf :

Par un caprice du destin, nos chemins se sont croisés, et un lien si profond s'est formé. Pendant les moments les plus sombres, tu m'as guidé avec une présence réconfortante. Tu as su voir en moi du potentiel et m'encourager à devenir la meilleure version de moi-même. Tel un chef d'orchestre talentueux, tu as orchestré les notes de bonheur, de joie et d'épanouissement .

Je te suis infiniment reconnaissant d'avoir croisé mon chemin ; et avec une gratitude mélodieuse je te dédie ce travail.

A Tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

A tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du coeur.

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer...

REMERCIEMENTS

À notre Maître et présidente du jury,

Pr. Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Je suis profondément honoré et privilégié que vous ayez accepté de présider ce jury de thèse. Je tiendrais également à exprimer gratitude pour votre bienveillance et votre spontanéité dans la direction de ce travail.

Cher professeur, veuillez accepter ce travail comme un témoignage de ma plus haute considération, de ma profonde reconnaissance et de mon sincère respect.

À notre maître et Rapporteur de thèse

Pr. Mimoun ZOUMDI

Professeur de Microbiologie

J'ai l'insigne honneur de vous remercier pour votre bienveillance et votre modestie qui ont guidé votre direction experte de cette thèse. Vos qualités, votre compétence et votre savoir-faire sont autant de traits admirables. Je suis profondément reconnaissant du temps que vous m'avez consacré tout au long de la réalisation de ce travail, ainsi que de vos précieux conseils. J'aspire à être à la hauteur de la confiance que vous avez placé en moi. Que ces mots attestent de mon plus profond respect, de ma plus haute considération et de ma reconnaissance sans borne.

A notre Maître et Membre de Jury,

Pr Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

C'est un grand honneur pour moi que vous ayez accepté de siéger parmi le jury de cette thèse. Je vous exprime ma profonde admiration pour la sympathie par laquelle vous m'avez accueilli et la modestie qui émane de votre personne. Veuillez considérer ce modeste travail comme expression de ma vive reconnaissance.

A notre maitre et Membre du Jury,

Pr. Mariama CHADLI

Professeur de Microbiologie

Je tiens à vous exprimer mes sincères remerciements pour avoir accepté de faire partie de ce prestigieux jury. Je vous suis extrêmement reconnaissant pour votre spontanéité et votre amabilité en acceptant de juger notre travail. Votre présence parmi nous est un honneur. Veuillez accepter, Professeur, l'expression de mon profond respect.

A notre maitre et Membre du Jury,

Pr. El Annaz Hicham

Professeur de Virologie

Je suis extrêmement honoré que vous ayez accepté de faire partie du jury de cette thèse. Je tiens à exprimer ma profonde admiration pour la chaleur avec laquelle vous m'avez toujours accueilli et pour la modestie qui transparaît à travers votre personnalité. Je vous prie de considérer ce modeste travail comme une expression sincère de ma gratitude.

LISTE DES ABREVIATIONS

AC = Bactériémie acquise communautaire

ACh = Acétylcholine

ACTH = Hormone adrénocorticotrophique

ADN = Acide désoxyribonucléique

AMPK = Protéine Kinase AMP-dépendante

Ang = Angiopoïétine

APC = Protéine C activée

APHP = Assistance Publique des Hôpitaux de Paris

ARN = Acide ribonucléique

ART = Thérapie antirétrovirale

ASM = American Society for Microbiology

ASP = Les pénicillines anti-staphylococciques

ATP = Adénosine Triphosphate

AVP = Arginine- Vasopressine

BGN = Bacille Gram négatif

BLSE = Bactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi

BSA = Bactériémie à *Staphylococcus aureus*

BSI = Bloodstream infection

CAP = la voie cholinergique anti-inflammatoire

CARD = Comprehensive AMR database

CARB = The National Action Plan for Combating Antibiotic-Resistant Bacteria

CD = Cellules dendritiques

CDC = Centers for Diseases Control and Prevention

CGP = Cocci Gram positif

CIVD = Coagulation intravasculaire disséminée

CLABSI = Central line associated bloodstream infection

CLP = Ponction ligature cœcale

CLR = Récepteurs de la lectine de type C

CLSI = Clinical and Laboratory Standards Institute

CMI = Concentrations minimales inhibitrices

CNS = Coagulas-negative *Streptococci*

CR-BSI = Catheter related bloodstream infection

CRE = Carbapenem resistant Enterobacterales

CRP = Protéine C-Réactive

DALYs= disability-adjusted life-years

DAMP = Damage associated molecular pattern

ERO = Espèce réactive de l'azote

EPC = entérobactéries productrices d'enzymes

EPI = Equipements de protection individuelle

ERV = Entérocoques résistants à la vancomycine

**ESKAPE : *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*,
Acinetobacter baumannii, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp***

EUCAST = European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

FDA = Food and Drug Administration

GLASS = Le système mondial de surveillance de la résistance aux antimicrobiens

GNB = Bactéries Gram négatif

HA = Bactériémie acquise à l'hôpital

HACEK = *Haemophilus aphrophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*

HAI = Healthcare associated infection

HC = Hémoculture

HHS = Axe Hypothalamo – hypophyso- surrénalien

HMIMV = Hôpital Militaire d'Instructions Mohammed V

IAB = Infection intra-abdominale

IE = Endocardite infectieuse

IFN = Interféron

IL = Interleukine

IRA = Insuffisance rénale aigue

ISARIC = International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium

ISO = Infection du site opératoire

IST = Infection de la peau/tissus mous

IVI = Infection des voies respiratoires

IVU = Infection des voies urinaires

LCBI = Laboratory confirmed bloodstream infection

LPS = Liposaccharides

MALDI-TOF = Matrix-assisted-laser desorption ionisation time-of-flight

MBL = Metallo- β -lactamases

MCP-1 = Monocyte Chemoattractant Protein-1

MDR = Multidrug resistant

miARN = MicroARN

MMP = Métalloprotéinases matricielles

NA = Noradrénaline

NF = Non fermentant

NHSN = National Healthcare Safety Network

NLR = Récepteurs de type NOD

OMS = Organisation Mondiale de la Santé

PAI-1 = Inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1

PAM = Pression artérielle moyenne

PAMP = Pathogene associated molecular pattern

PBP = Protéines de liaison à la pénicilline

PCR = Réaction en chaîne de la polymérase

PCT = Procalcitonine

PD-1 = Récepteur de mort programmée 1

PDR= résistant aux médicaments à base de pénicilline

PRR = Récepteurs de reconnaissance des motifs

qSOFA = quickSOFA

RAM = Résistance aux antimicrobiens

RDT = Technologie de diagnostic rapide

RE = Réticulum endoplasmique

RND = Resistance-nodulation-division

SARM = *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline

SBI = Bactériémie secondaire

sCD14-ST = Présepsine

SCN = Staphylocoque à coagulase négatif

SDRA = Syndrome de détresse respiratoire aiguë

SIRS = Syndrome de réponse inflammatoire systémique

SOFA = Sequential Organ Failure Assessment

sTREM-1 = Récepteur soluble déclencheur exprimé sur les cellules myéloïdes-1

TCA = Temps de céphaline activée

TIMP = Inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases

TLR = Récepteurs de type Toll

TM = Thrombomoduline

TNF = Facteur de nécrose tumoral

TP = Temps de prothrombine

USI = Unité de soins intensifs

VA = Ventilation Assistée

VAN = Valeur actuelle nette

VIH : Virus d'immunodéficience humaine

WGS = Séquençage du génome entier

XDR = Extrêmement résistant aux médicaments

YLD = Years of life disabled

YLL = years of life lost

LISTE DES ILLUSTRATIONS

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Classification commune des bactériémies	6
Figure 2 : La fréquence des bactéries isolées.	21
Figure 3 : La distribution des bactéries isolées selon le sexe du patient.....	22
Figure 4 : La répartition des bactéries isolées selon les services d'hospitalisation	22
Figure 5 : Principaux microorganismes isolés répartis selon le sexe	25
Figure 6 : Organismes responsables d'infections sanguines confirmées en laboratoire au cours de la pandémie COVID-19, Miami, Floride, États-Unis, du 25 mars au 27 octobre 2020. 25 mars-27 octobre 2020.....	33
Figure 7 : Évolution du nombre de patients atteints de COVID-19 se présentant quotidiennement en mars et avril 2020 à l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (APHP). 35	35
Figure 8 : Physiopathologie d'une bactériémie.....	39
Figure 9 : Mécanisme simplifié des bactériémies d'origine thrombo-embolique.....	40
Figure 10 : Schéma d'un ganglion lymphatique	41
Figure 11 : Physiopathologie de l'endocardite infectieuse	44
Figure 12 : La Pathogenèse complexe de la septicémie.....	46
Figure 13 : Les mécanismes de régulation des dégâts mitochondriaux au cours de la septicémie.	51
Figure 14 : La fonction de la voie cholinergique anti-inflammatoire (CAP) dans la septicémie	55
Figure 15 : Quick SOFA (q SOFA) et critères de choc septique	64
Figure 16 : Manifestations cliniques du sepsis par système.....	66
Figure 17 : Flacons d'hémocultures aérobie à gauche et anaérobie à droite.....	72
Figure 18 : Méthodologie d'hémoculture.....	73
Figure 19 : BD (Becton Dickinson) BACTEC FX	74
Figure 20 : Méthodes d'identification des micro-organismes à partir d'hémocultures positives.	84
Figure 21 : Schéma de la prise en charge d'un patient suspecté de septicémie.....	108
Figure 22 : Mécanisme de transfert de gènes de résistance aux antimicrobiens.....	118

Figure 23 : Aperçu des mécanismes moléculaires de la résistance aux antibiotiques	121
Figure 24 : Structure et canaux d'entrée des systèmes d'efflux RND	125
Figure 25 : Résistance aux antibiotiques via la protection de la cible, l'inactivation du médicament et le contournement de la cible.	129
Figure 26 : Principaux facteurs socio-économiques et politiques contribuant à la résistance aux antibiotiques dans les pays en voie développement, les pays développés et les pays en voie de développement et les pays développés.....	136
Figure 27 : Taux de décès attribuables et associés à la résistance bactérienne aux antimicrobiens par région du GBD, 2019.	150
Figure 28 : Nombre de décès dans le monde attribuables et associés à la résistance bactérienne aux antimicrobiens par syndrome infectieux, 2019.	151
Figure 29 : Relation entre la résistance aux antibiotiques et la pauvreté.	156
Figure 30 : Chronologie des antibiotiques et des souches résistantes.....	159
Figure 31 : Les taux de résistance des isolats de Staphylocoque aureus et non-aureus.	162
Figure 32 : Les taux de résistance des isolats d'entérocoques.....	162
Figure 33 : Les taux de résistance des isolats de streptocoque	163
Figure 34 : Le taux de résistance des entérobactéries aux antibiotiques testés.....	163
Figure 35 : Les taux de résistance des isolats d'Escherichia coli.	164
Figure 36 : Les taux de résistance des isolats d'Enterobacter	164
Figure 37 : Les taux de résistance des isolats de Klebsiella.....	165
Figure 38 : Les taux de résistance des souches d'Acinetobacter baumannii	166
Figure 39 : Estimation du nombre de décès causés par la résistance aux antibiotiques d'ici 2050 dans différentes régions du monde. Adapté avec l'autorisation de	167
Figure 40 : Données brutes et estimations modélisées du pourcentage d'isolats de SARM par pays et territoire en 2019.....	171
Figure 41 : Données brutes et estimations modélisées du pourcentage d'isolats d'E.coli résistants aux C3G par pays et territoire en 2019.....	172
Figure 42 : Données brutes et estimations modélisées du pourcentage d'isolats d'Acinetobacter baumannii résistants aux carbapénèmes par pays et territoire en 2019.....	173
Figure 43 : L'impact du COVID-19 sur la résistance aux antimicrobiens	182

Figure 44 : Les systèmes CRISPR-Cas comme antimicrobiens	188
Figure 45 : Rôle des différentes approches bioinformatiques dans la lutte contre les microbes résistants aux antimicrobiens	189
Figure 46 : Schéma d'action des bactériophages	192
Figure 47 : Stratégies alternatives non antibiotiques pour prévenir les infections résistantes aux antimicrobiens	196
Figure 48 : One Health” / “Une seule santé”	203
Figure 49 : Chronologies des CARB.....	206
Figure 50 : Chronologie d'avancement du PPR Antibiorésistance.....	210
Figure 51 : Les 4 axes du PPR antibiorésistance	211
Figure 52 : L'interaction des rôles des pharmaciens dans la mise en œuvre des stratégies de bonne gestion des antimicrobiens (AMS).	215

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Comparaison des infections sanguines liées aux cathéters et des infections sanguines associées aux cathéters centraux	8
Tableau 2 : SIRS	10
Tableau 3 : SOFA SCORE.....	11
Tableau 4 : Définitions du Sepsis selon the international consensus definitions for sepsis and septic shock	12
Tableau 5 : Portes d'entrée et localisations secondaires selon les germes.....	14
Tableau 6 : Estimation de l'incidence des bactériémies et du site d'acquisition selon les études basées sur la population publiées depuis 2010.....	19
Tableau 7 : Répartition des patients selon le service d'hospitalisation	20
Tableau 8 : Les bactéries responsables de bactériémie en nombre et fréquence (%)	21
Tableau 9 : Répartition des patients selon le service d'hospitalisation.....	23
Tableau 10 : Tableau récapitulatif des fréquences d'isolements des différents groupes bactériens et des espèces prédominantes.	24
Tableau 11 : Bactéries responsables des bactériémies	26
Tableau 12 : Ordre de classement (%) des pathogènes à l'origine de bactériémies dans l'ensemble du monde, par période de 4 ans dans le programme SENTRY	27
Tableau 13 : Ordre de classement et fréquence (%) des organismes les plus fréquemment responsables de bactériémies au cours des périodes 1997-2000 et 2013-2016, stratifiés par région.....	28
Tableau 14 : Classement des agents pathogènes à l'origine d'infections sanguines dans le monde, par groupe d'âge, soumis au programme SENTRY, 1997-2016.....	29
Tableau 15 : Ordre de classement (%) des agents pathogènes à l'origine des bactériémies dans le monde, en fonction du lieu d'acquisition (communautaires ou liées aux soins), soumis au programme SENTRY, 1997-2016.....	29
Tableau 16 : Micro-organismes les plus importants dans les bactériémies selon les études de population publiées depuis 2010.....	30
Tableau 17 : Caractéristiques des patients en fonction des infections sanguines, de l'incidence et	

des décès pour les patients hospitalisés pendant la pandémie de coronavirus (Miami, Floride; États-Unis du 25 mars au 27 octobre 2020*) [43]	32
Tableau 18 : Hémocultures et infections sanguines pendant la période de 4 mois (janvier-avril) en 2019 et 2020 dans les 25 hôpitaux de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (APHP). 36	
Tableau 19 : Facteurs favorisant l'immunosuppression.....	58
Tableau 20 : Etudes analysant l'apport de MALDI	78
Tableau 21 : Systèmes disponibles au marché pour la détection des bactériémies et des fongémies	80
Tableau 22 : Comparaison clinique des technologies de diagnostic rapide d'infection sanguine à Gram négatif.....	83
Tableau 23 : Valeurs de référence de la procalcitonine.	85
Tableau 24 : Recommandations pour l'arrêt de l'antibiothérapie en fonction de la PCT.....	86
Tableau 25 : Études comparatives de la polythérapie par rapport à la monothérapie pour <i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méthicilline, <i>S. aureus</i> résistant à la méthicilline et les entérocoques résistants à la vancomycine	100
Tableau 26 : Résumé des études observationnelles portant sur l'utilisation de la ceftazidime/avibactam dans les infections à <i>Enterobacteriaceae</i> productrices de carbapénémases.....	104
Tableau 27 : Schéma posologique proposé pour les nouveaux agents utilisés dans la prise en charge des infections sanguines à Gram positif et à Gram négatif dans différentes situations difficiles, selon des études cliniques	107
Tableau 28 : Prise en charge générale des patients atteints d'une septicémie ou d'un choc septique	115
Tableau 29 : Principales classes d'antibiotiques, cibles principales et mécanismes de résistance	120
Tableau 30 : Décès, YLLs, YLDs et DALYs (en nombre et taux tous âges) associés et attribuables à la résistance bactérienne aux antimicrobiens, au niveau mondial et par super-région GBD, 2019	149
Tableau 31 : Études décrivant le taux de mortalité associé aux bactéries ESKAPE résistantes et MDR.....	153

Tableau 32 : Extrait du GLASS report 2021	169
---	-----

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
I. Définitions	4
1. Bactériémies.....	4
1.1. Selon la nature de décharge :.....	5
1.2. Selon le lieu d'acquisition :.....	6
1.3. Selon son origine :.....	7
2. Distinction entre bactériémie et septicémie :	9
2.1. Sepsis :.....	9
2.2. Le choc septique :.....	11
II. Epidémiologie :	13
1. Epidémiologie causale :	13
1.1. Agents pathogènes :	13
1.2. Réservoirs :.....	14
2. Epidémiologie descriptive :	18
2.1. Incidence des bactériémies :.....	18
2.2. Données nationales :.....	20
2.3. Données internationales :	26
2.4. Impact de la pandémie COVID-19 :	31
III. Physiopathologie :.....	38
1. Mécanismes physiopathologiques des bactériémies :.....	38
1.1. Schéma physiopathologique général des bactériémies:	38
1.2. Bactériémie d'origine thromboembolique :	39
1.3. Bactériémie d'origine lymphatique :.....	40
1.4. Bactériémies par effraction :	41
1.5. Bactériémies néonatales :.....	41
1.6. Cas particulier de l'endocardite :	42
2. Sepsis :	45
2.1. Déséquilibre de l'inflammation :	47

2.2. Dysfonctionnement immunitaire :.....	48
2.3. Dégâts mitochondriaux :	50
2.4. Troubles de la coagulation :	52
2.5. Anomalies du réseau neuroendocrinien et immunitaire.....	53
2.6. Stress du réticulum endoplasmique :.....	55
2.7. Autophagie :	56
IV. Aspects cliniques :.....	57
1. Les facteurs prédisposants aux bactériémies et au sepsis :.....	57
1.1. Soins intensifs et chirurgie :	58
1.2. Cancer :	59
1.3. Age :	59
1.4. Hospitalisation :.....	60
1.5. HIV :.....	60
1.6. Transplantation :	61
1.7. Usage des stéroïdes :	61
1.8. Etat nutritionnel (malnutrition, diabète) :.....	62
1.9. Déplétion des lymphocytes B :.....	62
1.10. Neutropénie :	63
1.11. Unité de soins intensifs :	63
1.12. Autres :	64
2. Bactériémie :	65
3. Septicémie :.....	65
3.1. Manifestations cardiovasculaires :	67
3.2. Manifestations pulmonaires :	67
3.3. Manifestations rénales :.....	67
3.4. Manifestations hématologiques :.....	68
3.5. Manifestations gastro intestinales :	68
3.6. Manifestations endocriniennes :.....	69
3.7. Manifestations neurologiques :	69
V. Diagnostic biologique :	70

1. Hémoculture :.....	70
1.1. Indications :.....	70
1.2. Techniques, prélèvements, résultats :.....	71
2. Diagnostic étiologique par des procédures non basées sur la culture :.....	77
3. Méthodes d'étude de la sensibilité des micro-organismes aux antimicrobiens.....	79
4. Méthodes de diagnostic rapide (RDTs) :	82
5. Biomarqueurs :.....	84
5.1. Biomarqueurs liés aux infections :	85
5.1.1. Procalcitonine (PCT) :	85
5.1.2. Protéine C-Réactive (CRP) :	86
5.1.3. Les cytokines (TNF- α /IL-6) :	87
5.2. Biomarqueurs liés à l'activation de l'inflammation et au déséquilibre immunitaire :	88
5.2.1. Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1)	88
5.2.2. Récepteur de mort programmée 1 et ligand de mort programmée 1 (PD-1/PD-L1) :	89
5.2.3. Récepteur soluble déclencheur exprimé sur les cellules myéloïdes-1 (sTREM-1) :	90
5.2.4. Voie du complément :	90
5.2.5. Récepteur de surface des neutrophiles (CD64) :	91
5.2.6. MicroARN (miARN) :	92
5.2.7. ADN libre de cellules plasmatiques :	92
5.2.8. Présepsine (sCD14-ST) :	93
5.3. Biomarqueurs liés au dysfonctionnement des organes :	94
5.3.1. Angiopoïétine (Ang) :	94
5.3.2. Métalloprotéinases matricielles (MMP) :	94
5.4. Défi :	95
VI. Avancées dans le traitement des bactériémies :	96
1. Durée de traitement :	96
2. Bactériémies à Gram positif :	96

2.1. Les médicaments :	97
2.2. Schémas d'association :	98
3. Bactériémies à Gram négatif :	102
3.1. Nouveaux médicaments :	102
3.1.1. Cefotolozane/tazobactam :	102
3.1.2. Ceftazidime/avibactam :	103
3.1.3. Meropenem/vaborbactam :	104
3.1.4. Thérapie combinée :	105
3.2. Schémas posologiques optimaux pour les bactériémies à Gram négatif :	106
VII. Prise en charge du sepsis et du choc septique :	108
4. Prise en charge hémodynamique :	109
5. La place controversée de la corticothérapie :	111
6. Les thérapies adjuvantes :	113
6.1. Stratégies anti-inflammatoires et de stimulation immunitaire :	113
6.2. Thérapie de remplacement rénal (dialyse) et suppression des cytokines :	114
6.3. Prise en charge générale en soins intensifs :	114
VIII. Résistance aux antibiotiques :	116
1. Rappels :	116
1.1. Définition :	116
1.2. Acquisition de l'antibiorésistance :	117
1.3. Mécanismes de l'antibiorésistance :	119
1.3.1. Diminution de la perméabilité :	121
1.3.2. Transport actif d'antibiotiques :	124
1.3.3. Altération, modification et protection de la cible :	126
1.3.4. Inactivation et modification du médicament :	130
1.3.4.1 Inactivation des antibiotiques :	130
1.3.4.2 Modification des antibiotiques par transfert d'un groupe chimique.....	132
1.3.5. Contournement de la cible :	134
1.4. Causes d'antibiorésistance :	136
1.4.1. Pays en voie de développement :	137

1.4.1.1 Absence de surveillance du développement de la résistance :.....	137
1.4.1.2 Mauvaise qualité des antibiotiques disponibles :.....	137
1.4.1.3 Mauvais usage clinique des antibiotiques :.....	138
1.4.1.4 Facilité d'accès aux antibiotiques :.....	140
1.4.2. Pays développés :.....	141
1.4.2.1 Mauvaise réglementation de l'utilisation des antibiotiques dans les hôpitaux :	142
1.4.2.2 Utilisation excessive d'antibiotiques chez les animaux dans l'industrie alimentaire :	143
1.4.3. Pays en voie de développement et pays développés :	144
1.4.3.1 Manque de recherche sur les nouveaux antibiotiques :	144
1.5. Conséquences d'antibiorésistance :.....	146
1.5.1. Dans divers écosystèmes :.....	146
1.5.2. L'augmentation de la multirésistance :	147
1.5.3. L'impact clinique :	148
1.5.4. Augmentation de la colonisation :	155
1.5.5. Impact économique :	155
2. Etat de résistance.....	158
2.1. Historique de l'antibiorésistance	158
2.2. Etat de l'antibiorésistance au Maroc	160
2.3. Etat de l'antibiorésistance dans le monde :	166
2.4. Impact de la pandémie COVID-19 :	174
2.4.1. Infections nosocomiales, prophylaxie et automédication :.....	174
2.4.2. La prescription à distance :.....	176
2.4.3. Compromission des mesures de gestion des antimicrobiens, de prévention et contrôle des infections :	177
2.4.4. L'utilisation plus étendue d'agents biocides :.....	178
2.4.5. Interruption de la recherche, de l'innovation et des programmes de santé dans le domaine de la résistance aux antimicrobiens :	179
2.4.6. Déchets médicaux et ménagers :	181

2.4.7. Facteurs ayant diminué la RAM :	181
3. Approches thérapeutiques et alternatives non antibiotiques :	183
3.1. Approches thérapeutiques contre la RAM :	183
3.2. Approches ciblant plusieurs voies en combinaison :	183
3.2.1. Stratégies fonctionnant sur des voies similaires en combinaison :	184
3.2.2. Approches opérant sur une cible similaire en combinaison :	184
3.2.3. Formulations de médicaments à effets synergiques et résistance :	185
3.2.4. Les inconvénients de l'administration combinée de médicaments :	185
3.3. Alternatives non antibiotiques :	186
3.3.1. Application moléculaire et résistance aux antibiotiques	186
3.3.2. La bioinformatique dans la lutte contre la résistance aux antibiotiques :	188
3.3.3. Séquençage du génome entier (WGS) :	189
3.3.4. Comprehensive AMR database (CARD) :	190
3.3.5. Outils d'apprentissage automatique pour la prédiction de la résistance aux antibiotiques :	190
3.3.6. Bactériophages :	191
3.3.7. Le modèle de l'œuf aviaire comme stratégie thérapeutique contre l'AMR : .	193
3.3.8. Les cytokines dans la thérapie AMR :	193
3.3.9. La nanomédecine contre la résistance antibactérienne :	194
3.3.10. Les probiotiques comme moyen de traiter la RAM :	194
3.3.11. La phytothérapie contre la résistance aux antimicrobiens :	195
4. Stratégies et recommandations de prévention :	196
4.1. Stratégies de prévention :	196
4.1.1. Plan d'action mondial sur la résistance aux antimicrobiens OMS 2015.....	197
4.1.2. The National Action Plan for Combating Antibiotic-Resistant Bacteria (USA CARB) :	203
4.1.3. Programme Prioritaire de Recherche contre l'Antibiorésistance (PPR) (France 2020) :	209
4.2. Recommandations :	211
4.2.1. Recommandations aux médecins :	211

4.2.2. Recommandations aux pharmaciens :	212
4.2.3. Recommandations aux organisations et agences de santé :.....	215
4.2.4. Recommandations aux patients et à leurs familles :.....	216
CONCLUSION.....	217
RESUMES.....	219
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	223

INTRODUCTION

Les bactériémies sont des infections systémiques qui se caractérisent par la présence de bactéries dans le sang. Ayant un potentiel évolutif grave en cas d'échec ou d'exagération de la réponse immunitaire, ces infections s'associent à une morbidité et une mortalité élevées nécessitant une prise en charge médicale urgente et appropriée, notamment en cas de sepsis et de choc septique. Une compréhension approfondie du profil bactériologique des bactériémies est essentielle pour guider les décisions de traitement et pour lutter contre l'émergence de résistances aux antibiotiques.

Le profil bactériologique des bactériémies se réfère à l'identification des différentes espèces bactériennes qui sont responsables de ces infections. Les bactériémies peuvent être causées par une grande variété de bactéries, notamment des cocci à Gram positif tels que *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pneumoniae*, des bacilles à Gram négatif tels que *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*, ainsi que des bactéries anaérobies.

Cependant, l'un des défis majeurs associés aux bactériémies est l'évolution rapide de la résistance aux antibiotiques. Les bactéries pathogènes peuvent développer divers mécanismes de résistance, tels que la production d'enzymes capables de dégrader les antibiotiques, l'altération des cibles antibiotiques, la diminution de la perméabilité membranaire ou l'efflux actif des médicaments. Cette résistance aux antibiotiques peut être intrinsèque à certaines espèces bactériennes ou acquise par le biais de mutations génétiques ou de l'acquisition de gènes de résistance par transfert horizontal.

La résistance aux antibiotiques constitue un défi majeur pour la prise en charge des bactériémies, car elle limite les options thérapeutiques efficaces, menaçant ainsi le retour à ' l'ère pré-antibiotiques '. Les infections causées par des bactéries résistantes aux antibiotiques sont associées à des taux de mortalité plus élevés, à des séjours hospitaliers plus longs et à des coûts de traitement accrus. La propagation de ces bactéries résistantes peut également compromettre l'efficacité des traitements antibiotiques dans d'autres domaines de la médecine, tels que la chirurgie, les soins intensifs et les traitements du cancer.

Face à cette situation préoccupante, cette thèse a pour but de passer en revue et d'analyser les données épidémiologiques actuelles sur le profil bactériologique des bactériémies, à l'échelle nationale et internationale. Elle vise également à tirer la sonnette d'alarme sur l'état actuel de

l'antibiorésistance et les conséquences gravissimes engendrées par celle-ci. Une meilleure compréhension de ces aspects permettra de guider le développement de nouvelles thérapies, d'optimiser les protocoles de traitement et de mettre en place des stratégies de prévention appropriées pour réduire la propagation des infections résistantes aux antibiotiques. Cela souligne une collaboration étroite entre les cliniciens, les microbiologistes et les chercheurs afin de préserver l'efficacité des antibiotiques actuels et de développer de nouvelles approches pour lutter contre ces infections graves.

I. Définitions

1. Bactériémies

La bactériémie est définie comme la présence de bactéries viables dans la circulation sanguine, événement qui peut survenir lors des activités quotidiennes - comme le brossage des dents -, au cours de certains actes médicaux mineurs comme les soins dentaires, mais aussi lors d'une infection. Dans le premier cas, il s'agit d'un état transitoire et cliniquement bénin où les mécanismes immunitaires de l'hôte éliminent les bactéries du sang. Toutefois, lorsque ces mécanismes sont dépassés ou en présence de lésions anatomiques, d'un flux sanguin cardiaque turbulent ou de corps étrangers, la bactériémie peut conduire à une infection, voire une septicémie. [1]

Selon les recommandations du Comité Technique des Infections Nosocomiales du Conseil Supérieur d'Hygiène et de Santé Publique de France, une bactériémie est définie par la présence d'au moins une hémoculture positive, après avoir exclu toute contamination lors du prélèvement. Cependant, pour certaines bactéries, comme les staphylocoques à coagulase négative, *Bacillus* sp., *Corynebacterium* sp., *Propionibacterium* sp., *Micrococcus* sp. ou d'autres bactéries saprophytes ou commensales à potentiel pathogène comparable, au moins deux flacons d'hémoculture positifs provenant de prélèvements différents (c'est-à-dire au moins deux hémocultures positives) sont nécessaires pour confirmer la bactériémie. Pour un même malade, un épisode bactériémique est considéré comme nouveau lorsque l'organisme isolé diffère de celui précédemment pris en compte, et lorsqu'il s'est écoulé plus de trois jours sans hémoculture positive depuis l'épisode précédent. Cette distinction permet de différencier les épisodes distincts de bactériémie au sein d'un même patient. [2]

On distingue :

1.1. Selon la nature de décharge :

- **La bactériémie transitoire :**

Etant la plus fréquente et asymptomatique dans la plupart des cas chez un sujet immunocompétent, elle dure quelques minutes ou quelques heures et survient le plus souvent soit lors d'interventions impliquant des sites anatomiques colonisés par une flore microbienne (par exemple lors d'extractions dentaires, après une biopsie gastro-intestinale, après un cathétérisme percutané du système vasculaire, de la vessie ou voie biliaire principale) ou après une manipulation de sites infectés localisés lors d'un débridement ou un drainage chirurgical (ex : furoncles, abcès) [3]. Elle peut également survenir au début des infections bactériennes aiguës comme les pneumonies et les méningites.

- **La bactériémie intermittente :**

La bactériémie intermittente est définie comme une bactériémie due au même micro-organisme qui est détectée de manière intermittente chez le même patient en raison d'un cycle d'élimination et de récurrence. La bactériémie intermittente est souvent liée à des infections à espace clos non drainées, comme des abcès intra-abdominaux ou des tissus mous, et peut également survenir chez des patients souffrant d'abcès du foie, de cholangite et d'infections focales, y compris la pneumonie, l'ostéomyélite et la spondylodiscite.

- **La bactériémie persistante :**

La bactériémie persistante est une caractéristique de l'endocardite infectieuse (IE) et d'autres infections intravasculaires, telles que l'infection d'un greffon vasculaire, un anévrisme mycotique ou un thrombus infecté. Secondaire à une décharge permanente d'un germe dans la circulation sanguine, elle est rencontrée également lors des premiers stades de certaines infections bactériennes systémiques, telles que la brucellose et la fièvre typhoïde [3,4].

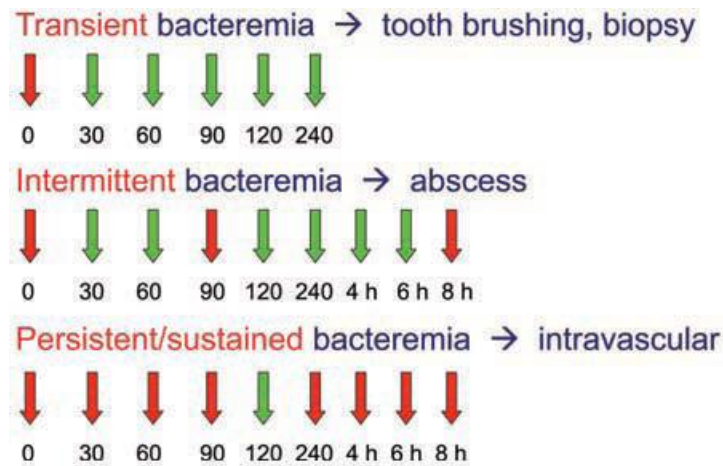


Figure 1 : Classification commune des bactériémies [3].

1.2. Selon le lieu d'acquisition :

Traditionnellement, les bactériémies sont classées en bactériémies acquises dans la communauté (AC) ou en bactériémies acquises à l'hôpital (HA) pour des fins épidémiologiques et en guise de prévention et de contrôle des infections. Toutefois, ces dernières années, la prestation des services de santé a évolué de sorte que des soins médicaux de plus en plus spécialisés sont fournis dans l'environnement communautaire. Par conséquent, les patients de la communauté peuvent désormais se présenter à l'hôpital avec des infections qui partagent de nombreuses caractéristiques avec les infections à HA. Ainsi, pour éviter toute sorte de confusion entre les deux, une nouvelle sous classe a été retenue : les bactériémies associées aux soins [5].

- **La bactériémie nosocomiale :**

La bactériémie nosocomiale ou acquise à l'hôpital se définit par une hémoculture positive obtenue chez des patients ayant été hospitalisés pendant 48 heures ou plus. En cas de transfert d'un autre hôpital, la durée du séjour a été calculée à partir de la date de la première admission en milieu hospitalier.

- **La bactériémie associée aux soins :**

La bactériémie associée aux soins de santé est définie par une hémoculture positive au moment de l'admission à l'hôpital ou dans les 48 heures suivant son admission chez :

- Un patient ayant déjà été hémodialysé ou ayant reçu une chimiothérapie intraveineuse en milieu hospitalier dans les 30 jours précédant l'infection sanguine
- Un patient ayant déjà reçu une thérapie intraveineuse ou des soins infirmiers par l'intermédiaire d'un travailleur de santé à domicile dans les 30 jours précédant la bactériémie,
- Un patient ayant déjà reçu des soins aigus en intra-hospitalier pendant 2 jours ou plus dans les 90 jours précédant l'infection sanguine,
- Un patient résidant dans une maison de retraite ou dans un établissement de soins de longue durée.
- La bactériémie communautaire :

La bactériémie d'origine communautaire est définie par une hémoculture positive obtenue au moment de l'admission à l'hôpital ou dans les 48 heures suivant l'admission, en excluant les patients répondant aux critères d'une infection associée aux soins [6].

1.3. Selon son origine :

Les CDC (Centers for Disease Control and prevention) divisent les bactériémies primaires en bactériémies confirmées en laboratoire et en septicémies cliniques [20]. Un diagnostic de bactériémie confirmée en laboratoire est posé si au moins l'un des deux critères suivants est rempli :

- **Premièrement**, le patient doit avoir un agent pathogène reconnu cultivé à partir d'un prélèvement sanguin et l'organisme cultivé ne doit pas être lié à une infection d'un autre site.
- **Deuxièmement**, le patient doit présenter de la fièvre, des frissons ou une hypotension et au moins un des éléments suivants : **1-** Un contaminant cutané commun (par exemple, diphtéroïdes, espèces de Bacillus, espèces de Propionibacterium, staphylocoques à coagulase négatifs ou microcoques) isolé à partir de deux hémocultures prélevées à des occasions distinctes ; **2-** Un contaminant cutané commun, tel que défini précédemment, isolé à partir d'au moins une hémoculture provenant d'un patient ayant une voie vasculaire et pour lequel le médecin instaure une thérapie antimicrobienne appropriée ; **3-** Un résultat positif d'un test antigénique sanguin (par exemple, positif pour Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis ou le streptocoque du groupe B) en plus d'une

symptomatologie clinique avec des résultats de laboratoire positifs qui ne sont pas liés à une infection sur un autre site [7].

Une bactériémie secondaire (SBI) est une bactériémie qui coïncide avec une infection dans une autre localisation primaire. Les infections bactériennes secondaires ont également été classées en fonction de la localisation du processus infectieux associé : Infection du site opératoire (ISO), Infection des voies urinaires (IVU), Infection des voies respiratoires inférieures (IVI), Infection intra-abdominale (IAB), Infection de la peau/des tissus mous (IST) et "Autres" [8]. La période pendant laquelle un prélèvement sanguin doit être collecté pour qu'une bactériémie secondaire soit attribuée à un site d'infection primaire est de 14 à 17 jours en fonction de la date de l'événement [9].

Etant responsables d'une lourde morbidité et mortalité dans les services de réanimation, les bactériémies liées aux cathéters sont importantes à mentionner. Elle se définissent par la survenue d'une bactériémie primaire chez un patient ayant une voie veineuse dans les 48 heures précédant l'apparition de l'infection [10].

Tableau 1 : Comparaison des infections sanguines liées aux cathéters et des infections sanguines associées aux cathéters centraux [10].

Comparaison des infections sanguines liées aux cathéters et des infections sanguines associées aux cathéters centraux	
CRBSI	Signes cliniques de septicémie et hémoculture périphérique positive en l'absence d'une source évidente autre que les cathéters veineux centraux (CVC) avec 1 des éléments suivants : • Culture positive semi-quantitative (>15 UFC) ou quantitative ($>10^3$ UFC) d'un segment de cathéter avec les mêmes organismes isolés en périphérie. • Hémocultures quantitatives simultanées avec un rapport $\geq 3:1$ (CVC vs périphérique) • Différence de temps de positivité des cultures ne dépassant pas 2 heures entre les cultures des CVC et les cultures périphériques
CLABSI	Infection sanguine primaire chez un patient ayant eu un cathéter central dans les 48 heures précédant l'apparition de l'infection. ✓ L'infection ne doit pas être liée à une autre cause.

2. Distinction entre bactériémie et septicémie :

Bien que le sepsis et la bactériémie soient souvent utilisés de manière interchangeable dans la littérature non médicale, ces deux termes renvoient à des concepts différents. De même, Pour les Anglo-Saxons, il n'y a pas de différence entre bactériémie et septicémie et, le plus souvent, seul le terme de bactériémie est utilisé. En France, on considère qu'une bactériémie est la « présence d'un germe pathogène dans le sang authentifiée par des hémocultures positives » et que la septicémie est définie comme « un état infectieux grave avec bactériémie » [11].

Malgré les progrès réalisés pour distinguer entre les deux entités à l'échelle paraclinique, il n'existe actuellement aucun test définitif permettant de distinguer le sepsis des infections sanguines en général et des bactériémies en particulier, de sorte que la différenciation entre les deux nécessite toujours une évaluation clinique approfondie. La bactériémie est définie par la croissance d'un organisme pathogène en culture ou par la croissance d'un organisme atypique en association avec des symptômes d'infection [12].

Si les bactériémies, comme toute autre infection, peuvent à terme entraîner un dérèglement de la réponse immunitaire, la septicémie n'est pas le résultat inévitable d'une infection sanguine. Dans de nombreux cas, l'agent pathogène est maîtrisé avant qu'une réponse dérégulée de l'hôte et un dysfonctionnement de l'organe ne se développent, et la septicémie ne se produit jamais. En outre, tous les cas de septicémie ne sont pas dus à des infections sanguines. A vrai dire, les infections sanguines ne sont à l'origine que de 25 à 30 % des cas de septicémie. Comprendre les différences entre les 2 revêt une importance cruciale et a des implications importantes aussi bien thérapeutiques que pronostiques [13].

2.1. Sepsis :

Le terme sepsis vient du grec 'σῆψις', qui signifie putréfaction ou putridité. La première utilisation du terme "septicémie" dans le contexte médical remonte à plus de 2700 ans, dans les poèmes d'Homère. Dans cet usage, le terme "septicémie" dérive directement du mot "sepo" , qui signifie "je pourris". Il a été caractérisé par Hippocrate comme une décomposition biologique dangereuse et odorante du corps [14 ;15]

Vu que toutes les infections ne se traduisent pas par une septicémie, une définition précise est donc nécessaire pour identifier les patients septiques, compte tenu notamment de la morbidité et de la mortalité élevées de cette atteinte. En raison d'une meilleure compréhension de sa pathogenèse, la définition du sepsis a considérablement évolué ces dernières années.

- **En 1991**, le sepsis a été formellement défini comme la présence d'une réponse inflammatoire à une infection, nécessitant la présence d'au moins 2 des 4 critères du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS)² dans le cadre d'une infection [16]. Cette définition a été élargie pour inclure des marqueurs de dysfonctionnement des organes au début des années 2000, mais les critères du SIRS ont continué à faire partie de la définition officielle du sepsis jusqu'à récemment [17].

Tableau 2 : SIRS

Paramètres	Critères
Fréquence cardiaque	> 90/min
Fréquence respiratoire	> 20/min ou PaCO ₂ < 32 mmHg ou nécessité d'une ventilation mécanique
Température	> 38°C ou < 36°C
Leucocytes	> 12 G/l ou < 4 G/l ou déviation gauche > 10%

- **En 2016**, la définition du sepsis a été modifiée de manière significative afin d'intégrer une compréhension plus moderne de la maladie. À cette époque, il était devenu évident qu'une réaction inflammatoire pouvait faire partie d'une réponse normale à une infection et qu'elle n'indiquait pas nécessairement un sepsis. En outre, les critères du SIRS se sont avérés être un mauvais marqueur du sepsis, manquant à la fois de sensibilité et de spécificité. En effet, près de la moitié des patients hospitalisés présentent ≥ 2 critères du SIRS au moins une fois au cours de leur hospitalisation pour différentes raisons, souvent sans rapport avec l'infection [18]. Malgré une telle prévalence du SIRS chez les patients hospitalisés, une autre étude portant sur plus de 100 unités de soins intensifs a révélé que 12 % des patients atteints de sepsis n'étaient pas détectés par les critères du SIRS [19]. Par conséquent, le sepsis a été redéfini en 2016 comme un "dysfonctionnement d'organe menaçant le pronostic vital causé par une réponse

dérégulée de l'hôte à l'infection" [20], le dysfonctionnement d'organe étant identifié par une augmentation d'au moins 2 points du score SOFA (sequential organ failure assessment), un marqueur de la gravité de la maladie incorporant diverses mesures cliniques et paraclinique, notamment la créatinine, la numération plaquettaire, la bilirubine totale et la pression partielle d'oxygène dans le sang artériel [21]. Cette définition du sepsis intégrant le dysfonctionnement des organes est très similaire au concept antérieur de sepsis sévère, qui désignait un sous-ensemble de patients septiques présentant des signes de dysfonctionnement des organes. Ainsi, la distinction entre le sepsis et le sepsis sévère a été supprimée dans les définitions du sepsis de 2016, les patients précédemment considérés comme ayant un sepsis sévère sont désormais catégorisés comme des patients atteints de sepsis.

Tableau 3 : SOFA SCORE

Calcul du score SOFA	0 point	1 point	2 points	3points	4points
PaO ₂ /FiO ₂	>400	301-400	201-300	101 et VA	≤100 et VA
Plaquettes x10 ³ /mm ³	>150	101-150	51-100	21-50	≤20
Bilirubine, mg/L (mmol/L)	<12 (<20)	12-19 (20-32)	20-59 (33-101)	60-119 (102-204)	>120 (>204)
Hypotension	PAM≥70mmHG	PAM<70mmHG	Dopamine≤ 5 ou dobutamine (toute dose)	Dopa > 5 ou adrénaline≤ 0,1 ou noradré ≤ 0,1	Dopamine > 15 ou adré > 0,1 ou noradré > 0,1
Score de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
Créatinine, mg/L (μmol/L) ou diurèse	<12 (<110)	12-19 (110-170)	20-34 (171-299)	35-49 (300-440) ou <500mL/j	>50 (>440) ou <200mL/j

2.2. Le choc septique :

Le choc septique, une manifestation plus grave de l'infection, est considéré comme "un sous-ensemble du sepsis dans lequel des anomalies circulatoires, cellulaires et métaboliques particulièrement profondes sont associées à un risque de mortalité plus élevé que dans le cas du sepsis seul" [22]. Sur le plan clinique, cette définition a été mise en œuvre pour les patients ayant besoin d'un vasopresseur pour maintenir une pression artérielle moyenne (PAM) de 65 mmHg ou plus et une concentration de lactate sérique <2 mmol/L (>18 mg/dL) en l'absence

d'hypovolémie , reflétant le concept plus récent selon lequel la lactatémie n'est pas simplement un marqueur d'une mauvaise perfusion, mais aussi une indication de la présence d'un dysfonctionnement mitochondrial [13].

Tableau 4 : Définitions du Sepsis selon the international consensus definitions for sepsis and septic shock [13].

	Description
Définition originale de la septicémie	Processus inflammatoire systémique survenant en réponse à une infection
Critères originaux de septicémie	Deux ou plusieurs des éléments suivants dans le cadre d'une infection : Température <36°C ou >38°C Fréquence cardiaque > 90 battements/minute Fréquence respiratoire >20 respirations/minute ou PACO ₂ <32mmHg (<4,3 kPa) Numération leucocytaire <4000 cellules/mm ³ ou >12000 cellules/mm ³ ou >10% de neutrophiles immatures (bandes)
Définition de la septicémie-3	Dysfonctionnement d'un organe mettant en jeu le pronostic vital, causé par une réponse dérégulée de l'hôte à l'infection
Critères de septicémie-3	Augmentation du score SOFA d'au moins 2 points par rapport à la valeur de référence dans le cadre d'une infection

II. Epidémiologie :

1. Epidémiologie causale :

1.1. Agents pathogènes :

La détermination de la source primaire d'infection est essentielle dans la prise en charge d'un patient atteint de bactériémie, ainsi que dans l'identification de la population de patients affectée. Les sources courantes chez les patients hospitalisés sont les voies respiratoires et les cathéters à demeure, en particulier les cathéters veineux centraux. Les infections urinaires non traitées sont le plus souvent à l'origine de bactériémies communautaires. Les infections des tissus mous et les infections intra-abdominales ne sont pas aussi fréquentes et sont plus répandues dans le contexte postopératoire. Cependant, dans 15 à 30% des cas, la porte d'entrée reste inconnue. *Escherichia coli* est la cause la plus fréquente de bactériémie à Gram négatif, tandis que *Staphylococcus aureus* est l'organisme à Gram positif le plus courant [23]. Le tableau ci-dessous montre les différentes portes d'entrée ainsi que les localisations secondaires en fonction des germes.

Tableau 5 : Portes d'entrée et localisations secondaires selon les germes [24].

Agents pathogènes	Portes d'entrée	Localisations secondaires
Cocci à Gram positif		
<i>Staphylococcus aureus</i>	Cutanée, vasculaire (cathéter, toxicomanie)	Endocarde, os, articulation, méninge, matériels étrangers implantés
Streptocoque du groupe A	ORL, cutanée	
Streptocoque du groupe B	Gynécologique, urinaire	
Streptocoque du groupe D	Digestive	Endocarde
Streptocoque non groupable	Dentaire	Endocarde
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Pulmonaire	Méninges, articulations, péritoine, péricarde
Entérocoque	Digestive, urinaire	Endocarde
Bacilles à Gram négatif		
Entérobactéries (<i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus sp</i> , <i>Klebsiella sp</i> , <i>Enterobacter sp</i> , <i>Serratia sp</i> , <i>Citrobacter sp</i>)	Urinaire, digestive, biliaire	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Digestive, urinaire, pulmonaire, site opératoire, vasculaire (cathéter)	
Anaérobies		
<i>Bacteroides spp.</i> , <i>Prevotella spp.</i> , <i>Peptostreptococcus spp.</i>	Digestive, gynécologique	Cerveau
<i>Fusobacterium spp.</i>	Pleuropulmonaire, ORL	Cerveau, vasculaire
<i>Clostridium perfringens</i>	Cutanée, gynécologique	
Levures		
<i>Candida spp.</i>	Digestive, vasculaire (cathéter, toxicomanie)	Endocarde, cerveau, œil

1.2. Réservoirs :

Un réservoir est un site où un agent pathogène peut survivre jusqu'à ce qu'il soit transféré à un hôte. Les agents pathogènes se multiplient souvent à l'intérieur de leurs réservoirs. Certains réservoirs sont vivants. Les humains, les animaux, les oiseaux et les arthropodes sont tous des réservoirs courants et ne manifestent pas toujours une maladie due à l'agent pathogène qu'ils hébergent. Les réservoirs non vivants comprennent les aliments, l'air, le sol et l'eau. Les fomites sont des objets inanimés capables de transmettre une infection.

- **Réservoirs humains :**

L'homme est le réservoir de nombreuses infections bactériennes et, dans certains cas, il peut être l'unique hôte dans la nature à héberger la bactérie. Lorsqu'un être humain est colonisé par un agent pathogène sans manifester de maladie, on parle de porteur.

Les porteurs passifs sont porteurs d'agents pathogènes sans jamais être atteints de la maladie. La méningite mortelle causée par *Neisseria meningitidis* est souvent transmise par des porteurs passifs qui hébergent la bactérie dans leurs voies respiratoires.

Un porteur incubateur est une personne qui héberge et peut transmettre une infection pendant la période d'incubation (le temps écoulé entre l'acquisition et la manifestation de la maladie) de cette infection. Les infections sexuellement transmissibles sont souvent transmises par des personnes qui n'ont pas encore présenté de symptômes.

Les porteurs convalescents ont manifesté les symptômes d'une maladie infectieuse dans un passé récent et continuent à porter l'organisme pendant leur période de convalescence.

Les porteurs actifs se sont complètement rétablis d'une maladie et hébergent l'organisme indéfiniment. Les salmonelles, en particulier *Salmonella Typhi*, responsable de la fièvre typhoïde, sont un exemple d'infection bactérienne qui peut produire un état de portage prolongé sans que l'individu en soit conscient. Les salmonelles peuvent rester à l'état quiescent dans des organes tels que la vésicule biliaire, parfois même de manière permanente. Ces personnes peuvent continuellement transmettre l'agent pathogène à leurs contacts.

- **Réservoirs animaux :**

Les infections contractées à partir de réservoirs animaux sont appelées zoonoses ou maladies zoonotiques. L'homme est infecté par les animaux soit par contact direct, comme dans le cas des animaux de compagnie ou de ferme, soit par ingestion de l'animal, soit par inhalation de bactéries présentes dans ou autour de sa peau, soit par l'intermédiaire d'un insecte vecteur qui transmet l'agent pathogène de l'animal à l'homme par une piqûre. La diarrhée causée par *Salmonella* peut survenir après avoir manipulé des tortues et s'être contaminé les mains avec leurs excréments, ou après avoir ingéré du poulet mal cuit contaminé par la bactérie, ou par d'autres voies telles que la consommation d'œufs de poule mal cuits ou crus. La tularémie,

causée par l'organisme *Francisella tularensis*, est souvent observée chez les personnes qui ont récemment dépecé un lapin. De même, la maladie du charbon, causée par *Bacillus anthracis*, est due à l'inhalation de spores provenant d'animaux morts ou de peaux, ou à la pénétration de spores dans une plaie. Dans le cas de la maladie de Lyme, la tique du cerf transmet le spirochète *Borrelia* de la souris à pattes blanches à l'homme.

Le ' overflow ' (débordement) est un phénomène particulièrement pertinent pour les maladies zoonotiques. Pour reprendre l'exemple de la maladie de Lyme, le cycle de transmission entre les tiques hôtes et les animaux hôtes (tels que les cerfs et les souris) conduit à la présence de tiques infectées qui peuvent également infecter l'homme. Ainsi, le cycle permet aux organismes de Lyme de passer du cycle naturel d'infection à l'homme. Il a été démontré que la réduction du nombre de cerfs infectés sur une île de Nouvelle-Angleterre par l'abattage, par exemple, diminuait considérablement le nombre de tiques infectées et éliminait presque totalement l'infection chez l'homme.

- Réservoirs arthropodes :

Les réservoirs arthropodes comprennent les insectes et les arachnides. Un vecteur est généralement considéré comme un arthropode impliqué dans la transmission d'une maladie. Les insectes vecteurs courants d'infections bactériennes sont les puces, les poux et les mouches. Les arachnides vecteurs comprennent les acariens et les tiques. Les maladies causées par la bactérie *Borrelia* infectent les tiques qui se nourrissent du sang d'un cerf ou d'une souris infecté (e). Ces tiques injectent ensuite la bactérie à l'homme quelque temps plus tard au cours d'un autre repas sanguin. Parmi les autres maladies bactériennes causées par des arthropodes, citons le typhus épidémique, le typhus murin et le typhus des broussailles, causés par des rickettsies transmises respectivement par des poux, des puces et des acariens, la fièvre pourprée des montagnes Rocheuses, également causée par des rickettsies et transmise par des tiques, et la peste bubonique, transmise par des puces.

- **Réservoirs non-vivants :**

L'air peut être contaminé par des poussières ou des sécrétions respiratoires humaines contenant des bactéries pathogènes. Les bactéries ne se multiplient pas dans l'air lui-même, mais peuvent être transportées par les courants d'air vers des zones plus favorables à leur croissance. Les infections contractées dans l'air sont qualifiées d'aéroportées. L'infection bactérienne aéroportée la plus classique est la tuberculose.

Le sol est généralement un réservoir de bactéries qui forment des spores lorsqu'elles ne sont pas dans un hôte. Les différentes espèces de *Clostridium* peuvent être contractées lors de l'exposition d'une plaie à la saleté ou au sol. Ces bactéries anaérobies provoquent le tétanos, le botulisme et la gangrène gazeuse. Les spores de l'anthrax peuvent survivre jusqu'à 100 ans dans le sol. De fortes pluies, des travaux d'excavation et de labourage peuvent les faire remonter à la surface et provoquer une épidémie d'anthrax parmi le bétail. Dans l'Europe médiévale, on évitait de faire paître les animaux domestiques dans certains pâturages en raison du risque d'anthrax.

Les aliments, y compris le lait, lorsqu'ils ne sont pas manipulés correctement, peuvent être le réservoir d'une grande variété d'organismes pathogènes. Les aliments peuvent être contaminés par des excréments, ou l'animal lui-même peut être infecté, comme dans le cas des poulets atteints de *Campylobacter* ou de *Salmonella*. Les aliments peuvent également être contaminés par les spores omniprésentes de *Botulinum*, qui peuvent provoquer une forme de paralysie appelée botulisme. La pasteurisation et la stérilisation des aliments sont d'importantes mesures de protection de la santé publique contre ces infections. Les personnes qui manipulent les aliments peuvent porter diverses bactéries sur leurs mains et, dans de nombreux pays, des réglementations strictes régissent la manipulation des aliments et les personnes qui les manipulent. Les fruits de mer peuvent être contaminés par des bactéries présentes dans l'eau. Les fromages à pâte molle sont des réservoirs courants de *Listeria monocytogenes*. Parfois, des aliments inattendus deviennent des réservoirs d'infection bactérienne, comme dans le cas de la luzerne et d'autres graines germées crues, dont on sait depuis les années 1970 qu'elles sont des réservoirs de *Salmonella* et d'*Escherichia coli*. Les graines elles-mêmes peuvent être contaminées à tout moment de leur production et de leur distribution.

L'eau devient généralement un réservoir d'infection lorsqu'elle est contaminée par des microbes du sol ou des matières fécales animales ou humaines. Les eaux usées brutes peuvent contaminer l'eau potable lors d'une tempête ou d'une inondation, lorsque les systèmes d'égouts sont débordés, ou si elles sont traitées de manière inadéquate et déversées dans les eaux locales.

De nombreux objets inanimés sont considérés comme des ' fomites ', car ils sont capables de transmettre indirectement l'infection d'une personne à une autre en agissant comme un point intermédiaire dans le cycle de transmission. Les fomites que l'on trouve couramment dans les ménages et qui permettent la transmission de l'infection entre les membres de la famille sont les poignées de porte, les sièges de toilettes et les ustensiles. Dans les crèches et les cabinets de pédiatrie, l'infection est transmise par les jouets manipulés par des enfants aux mains contaminées. Dans les hôpitaux, il existe d'innombrables foyers susceptibles de propager l'infection. De nombreuses infections respiratoires ne se propagent pas par des aérosols, mais plutôt par des sécrétions respiratoires (salive, expectorations, etc.) qui se déposent sur les surfaces et les mains, avec une transmission secondaire par contact main-bouche à l'hôte suivant. [25]

2. Épidémiologie descriptive :

2.1. Incidence des bactériémies :

L'incidence des bactériémies a augmenté progressivement au cours des 50 dernières années, mais les données actuelles ne donnent pas une idée claire de son évolution plus récente. Les informations sur l'épidémiologie des bactériémies au cours de la dernière décennie sont très hétérogènes dans les quelques études de population disponibles, et encore plus lorsqu'on analyse les données au niveau institutionnel, avec des chiffres allant de 101 à 309 épisodes pour 100 000 habitants/an [26,27] et entre 1,3 et 15,4 épisodes pour 1 000 admissions à l'hôpital [28,29] (Tableau 6).

Cependant, très peu d'études comparent l'évolution par rapport à des études antérieures dans la même région ou le même hôpital [30]. Par conséquent, nous manquons de preuves pour pouvoir délimiter une nette évolution temporelle de l'incidence des bactériémies au cours de la dernière décennie.

Pour toutes ces raisons, il est nécessaire de réaliser des études basées sur la population avec des données plus récentes, en étudiant les mêmes régions analysées et en incluant les années de la pandémie, ainsi que de poursuivre les systèmes de surveillance institutionnelle.

Tableau 6 : Estimation de l'incidence des bactériémies et du site d'acquisition selon les études basées sur la population publiées depuis 2010 [34].

Référence	Période	Pays	Incidence globale		Communauté acquise	Acquisition liée aux soins de santé	Acquisition nosocomiale	Mortalité
			X100.000 habitants	X1.000 admissions				
Sogaard	1992 - 2006	Danemark	114-166	-	45.1-53.3%	8.4-19.6%	35-38.4%	20.6-22.7 ^b
Wilson	2004 - 2008	Angleterre	189	-	-	-	-	-
Skogberg	2004 - 2007	Finlande	159 (149-168)	-	-	-	-	13% ^b 20.8(19.2-21.6) ^c
Laupland	1998 - 2005	Canada	101.2	-	-	-	-	13% ^a
Nielsen	2000 - 2008	Danemark	215.7 (198-254)	-	99 (x100.000 personnes-années)	50 (x100.000 personnes-années)	66.7 (x100.000 personnes-années)	-
Holmbom	2000 - 2013	Suède	169-265	9.4-15.4	67%	-	33%	12.8% ^b 10.6% CA-BSI ^b 17.2% HA-BSI ^b 142-205 ^d
Laupland	2010 - 2015	Canada	117.8	-	48.6 (x100.000)	69.2 (x100.000)		10.6% ^a 12.7% HCA-BSI ^a 7.6% CA-BSI ^a
Mehl	2002 - 2013	Norvège	215	-	102 (x100.000 personnes-années)	85(x100.000 personnes-années)	30(x100.000 personnes-années)	32 ^c
Buetti	2008 - 2014	Suisse	220 (211-240)	-	-	-	-	-
Rhodes	2007 - 2014	Thaïlande	110	1.3	89%	-	9.9%	-
Kontula	2004 - 2018	Finlande	216 (150-309)	-	29%	71%		13% ^b 28 ^c
Verway	2017	Canada	150	-	17.1%	1.1%	81.8%	17% ^b

2.2. Données nationales :

- Selon une étude rétrospective réalisée sur 5 ans (de 2014 à 2018) au sein du service de microbiologie à l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech, 839 hémocultures ont été réalisés avec 140 hémocultures retenues comme positives, objectivant - après soustraction des doublons - 102 patients chez qui le diagnostic de bactériémie a été retenu. Ces patients, dont 30 étaient de sexe féminin et 72 de sexe masculin, ont été répartis sur divers services, majoritairement au niveau du service de médecine interne (52 patients) suivi par le service de réanimation (38 patients) et le service de cardiologie en 3ème rang.

Tableau 7 : Répartition des patients selon le service d'hospitalisation

Le service d'hospitalisation		Nombre de patients		Fréquence en pourcentage	
Services de médecine	Médecine interne	52	58	51%	57%
	Neurologie	1		1%	
	Cardiologie	5		5%	
Services de chirurgie	Chirurgie viscérale	1	6	1%	6%
	Neurochirurgie	3		3%	
	Traumatologie	1		1%	
	Urologie	1		1%	
Service de Réanimation		38		37%	
TOTAL		102		100%	

La majorité de ces bactériémies ont été causées par des bacilles Gram négatif (BGN), principalement par des entérobactéries avec l'*Escherichia coli* étant la souche la plus isolée ; les BGN non fermentant étaient représentés par le *Pseudomonas aeruginosa* et l'*Acinetobacter baumannii*. En 2ème rang, les bactéries de type cocci Gram positif ont été la cause de 42,85% de l'ensemble des bactériémies, avec le *Staphylococcus aureus* étant la souche la plus isolée.

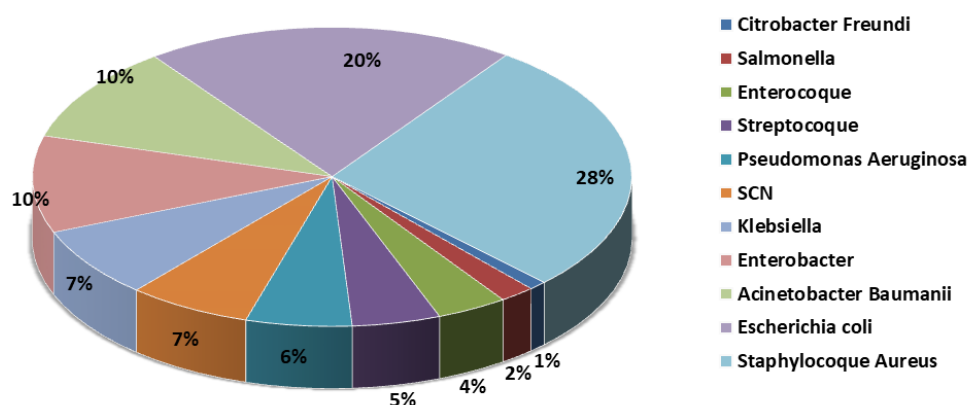


Figure 2 : La fréquence des bactéries isolées.

Tableau 8 : Les bactéries responsables de bactériémie en nombre et fréquence (%)

	Bactérie			Nombre de souches isolées (%)			
CGP	Staphylocoque	Staphylococcus aureus		29 (27,35%)		45 (42,85%)	
		Staphylococcus non Aureus	S. haemolyticus	2	7 (7,54%)		
			S. epidermidis	3			
			S. hominis	1			
			S. sciuri	1			
	Streptocoque	Streptococcus Spp		2	5 (4,62%)		
		Streptococcus intermedius		1			
		Streptococcus sobrinus		1			
		Streptococcus mitis		1			
	Entérocoque	Enterococcus faecalis		3	4 (2,83%)		
Enterococcus faecium		1					
BGN	Entérobactéries	Escherichia coli		21 (19,81%)		43 (40,95%)	60 (56,60%)
		Enterobacter	E.cloacae	9	11 (10,37%)		
			E. aerogenes	2			
		Klebsiella	K.pneumonia	7	8 (7,54%)		
			K.oxytoca	1			
		Salmonella Spp		2 (1,88%)			
		Citrobacter freundii		1(0,94%)			
	BGN non fermentant	Acinetobacter baumanii		11 (10,37%)		17 (16,20%)	
		Pseudomonas aeruginosa		6 (5,66 %)			

Dans cette étude, la prédominance masculine a été marquée chez l'ensemble des germes à l'exception des bactériémies dues à SCN et au *Citobacter freundii* où cette prédominance est inversée.

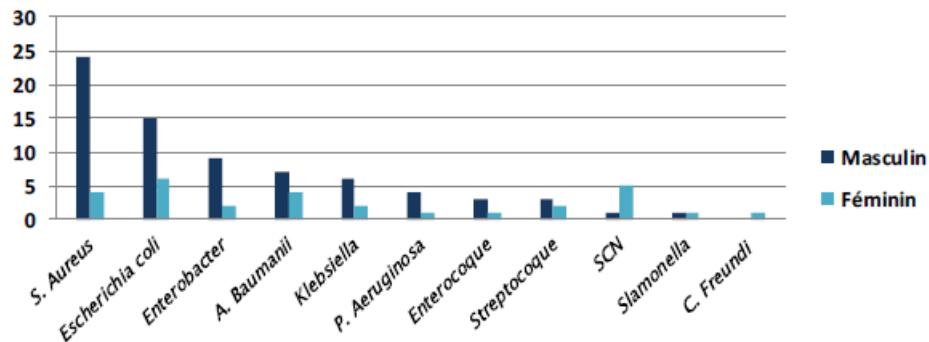


Figure 3 : La distribution des bactéries isolées selon le sexe du patient

Le *Staphylocoque Aureus*, l'*Escherichia coli* et les *Enterobacter* représentent les principales bactéries responsables des bactériémies aux services de médecine, suivies par la *Klebsiella* et les SCN. Tandis qu'aux services de chirurgie, les 6 cas de bactériémie retenus ont été dues 2 fois aux *Streptocoques* et *Escherichia Coli* et une fois à l'*Enterobacter* et au SCN.

L'*Acinetobacter Baumanii*, l'*Escherichia coli*, le *Staphylocoque aureus* et le *Pseudomonas aeruginosa* représentent les principaux germes responsable de bactériémies aux services de réanimation dans cette série.

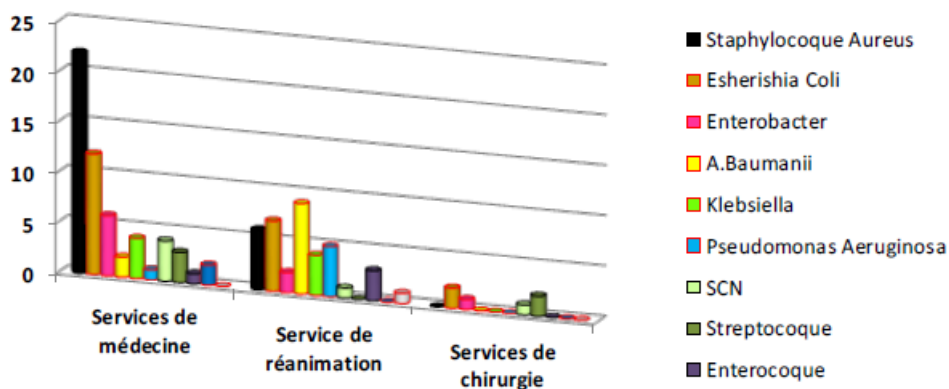


Figure 4 : La répartition des bactéries isolées selon les services d'hospitalisation

- Selon une étude rétrospective réalisée sur 4 ans (de 2015 à 2018) au sein du service de microbiologie à l'hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès, 921 hémocultures ont été réalisées avec 194 hémocultures retenues comme positives. Ces patients, dont 72 étaient de sexe féminin et 122 de sexe masculin, ont été répartis sur divers services, majoritairement au niveau des services de médecine interne, d'oncologie/hématologie et des urgences.

Tableau 9 : Répartition des patients selon le service d'hospitalisation

	MEDECINE	CHIR	ACURG	REA SI	ONC HEM	Total
Toutes HC	337	105	174	93	212	921
HC (+)	46	29	38	31	50	194
Classement	36,5%	11,4%	18,9%	10,1%	23%	100%

La majorité de ces bactériémies ont été causées par des bacilles Gram négatif (BGN), principalement par des entérobactéries avec l'*Escherichia coli* étant la souche la plus isolée ; les BGN non fermentant étaient représentés par l'*Acinetobacter baumannii*, l'*Achromobacter xylosoxidans* ainsi que 4 *Pseudomonas*. En 2ème rang, les bactéries de type cocci Gram positif ont été la cause de 45% de l'ensemble des bactériémies, avec le *Staphylococcus aureus* étant la souche la plus isolée.

Tableau 10 : Tableau récapitulatif des fréquences d'isollements des différents groupes bactériens et des espèces prédominantes.

	Isolats		Nombres		
CGP	Staphylocoques	Staphylococcus aureus	27	59	85
		Staph. non-aureus	32		
	Streptocoques	Streptococcus spp	14	19	
		Streptococcus pneumoniae	3		
		Streptococcus agalactiae	1		
		Streptococcus pyogenes	1		
	Entérocoques	Enterococcus faecalis	3	7	
		Enterococcus faecium	1		
		Enterococcus spp	3		
BGN	Entérobactéries	Escherichia coli	37	66	97
		Klebsiella spp	15		
		Enterobacter spp	11		
		Salmonella Typhi	2		
		Proteus spp	1		
	BGN non fermentant ou Ox+	Acinetobacter baumannii	14	31	
		Achromobacter spp	9		
		Pseudomonas spp	4		
		Autres	4		
	Divers	Anaérobies		6	
HACEK (AACCEK)		4			
Propionibacterium acnes		1			

Dans cette étude, la prédominance masculine a été marquée chez l'ensemble des germes à l'exception des bactériémies dues aux bactéries du groupe HACEK et aux Bacilles Gram négatifs non fermentant (NF) où cette prédominance est inversée.

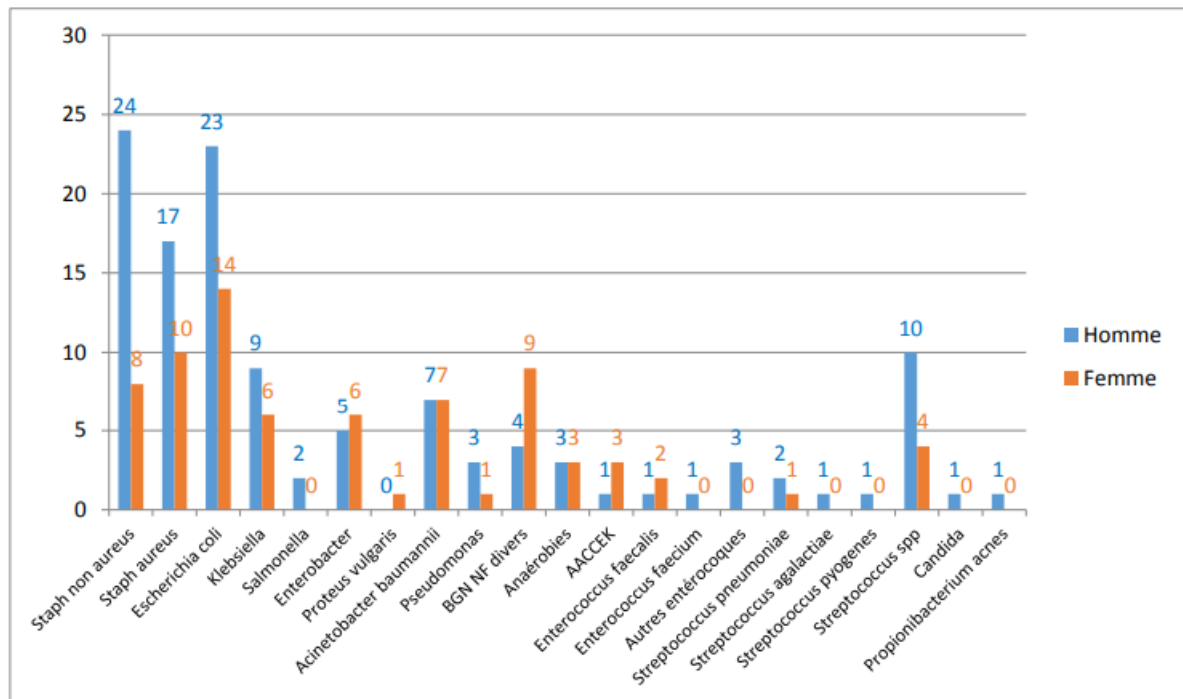


Figure 5 : Principaux microorganismes isolés répartis selon le sexe

- Selon une étude prospective étalée sur une période de 10 mois (du 1er Mai 2019 au 29 Février 2020) au sein des services de réanimation médicale et chirurgicale à l'hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V (HMIMV), 61 patients ont présenté une vraie bactériémie, dont 54 ont présenté un seul épisode bactériémique et 7 ayant présenté deux.

Avec une nette prédominance masculine, la majorité de ces patients ont été hospitalisés au sein du service de réanimation chirurgicale avec un pourcentage de 64% contre respectivement 34% au niveau du service de la réanimation médicale.

La majorité de ces bactériémies ont été causées par des bacilles Gram négatif (BGN), principalement par des entérobactéries. Les espèces les plus isolées étaient l'Acinetobacter baumannii et le Klebsiella pneumoniae.

Tableau 11 : Bactéries responsables des bactériémies

	Famille	Espèce		Effectif		Pourcentage
Bacilles à Gram négatif (68.9%)	Entérobactéries (38.9%)	Escherichia coli		5		5.6
		Klebsiella pneumoniae		16		17.8
		Enterobacter	E. cloacae	5	7	7.8
			E. aerogenes	2		
		Serratia liquefaciens		1		1.1
		Proteus mirabilis		3		3.3
		Morganella morganii		1		1.1
		Providencia stuartii		1		1.1
		Citrobacter freundii		1		1.1
	BGN non fermentants (30%)	Acinetobacter baumannii		19		21.1
		Pseudomonas aeruginosa		8		8.9
Cocci à Gram positif (28.9%)	Staphylocoques (10%)	S. aureus		6		6.7
		SCN		3		3.3
	Streptocoques (2.2%)	S. pneumoniae		1		1.1
		S. pyogenes		1		1.1
	Entérocoques (16.7%)	E. faecalis		7		7.8
		E. faecium		8		8.9
Levures (2.2%)	Candida (2.2%)	C. glabrata		1		1.1
		C. sphaerica		1		1.1
TOTAL				90		100

2.3. Données internationales :

E. coli et *S. aureus* sont les micro-organismes les plus fréquemment à l'origine des bactériémies [31, 32], l'incidence d'*E. coli* [33] étant probablement plus élevée de nos jours (tableau 12). L'étiologie varie en fonction du site d'acquisition ; *S. aureus* et *P. aeruginosa* étant associés aux soins et au milieu médical, tandis que *S. pneumoniae* et *E. coli* sont généralement associés au milieu communautaire [34].

Le programme de surveillance antimicrobienne SENTRY a été créé en 1997 pour surveiller les pathogènes bactériens prédominants et les profils de résistance aux antimicrobiens des organismes isolés chez les patients présentant divers types d'infection, y compris les bactériémies. SENTRY rapporte désormais les tendances de la distribution des organismes et de la résistance aux antimicrobiens parmi les isolats de bactériémies soumis au programme SENTRY au cours des 20 premières années du programme, de 1997 à 2016.

Parmi les 264 901 isolats de bactériémies collectés, les agents pathogènes les plus courants étaient **S.aureus** et **Escherichia coli** (représentant ensemble plus de 40 % des bactériémies), suivis de *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa* et *Enterococcus faecalis*. Notamment, *E. coli* a augmenté (de 18,7 % en 1997-2000 à 24,0 % en 2013-2016), tandis que *S. aureus* a diminué (de 22,5 % à 18,7 %), en tant que proportion globale de toutes les bactériémies. Ce changement s'est accompagné d'une augmentation de la proportion de bactéries GN parmi les 10 principaux agents pathogènes à l'origine des bactériémies (de 33,5 % à 43,4 % entre 1997-2000 et 2013-2016). *Streptococcus pneumoniae* est passé de 4,2 % de toutes les bactériémies en 1997-2000 à moins de 2,0 % de toutes les bactériémies en 2009-2016.

Tableau 12 : Ordre de classement (%) des pathogènes à l'origine de bactériémies dans l'ensemble du monde, par période de 4 ans dans le programme SENTRY [31].

Rank	1997–2000	2001–2004	2005–2008	2009–2012	2013–2016	All years
1	<i>S. aureus</i> (22.5)	<i>S. aureus</i> (22.7)	<i>E. coli</i> (20.0)	<i>E. coli</i> (21.3)	<i>E. coli</i> (24.0)	<i>S. aureus</i> (20.7)
2	<i>E. coli</i> (18.7)	<i>E. coli</i> (20.2)	<i>S. aureus</i> (19.4)	<i>S. aureus</i> (18.8)	<i>S. aureus</i> (18.7)	<i>E. coli</i> (20.5)
3	<i>K. pneumoniae</i> (6.8)	<i>K. pneumoniae</i> (6.6)	<i>K. pneumoniae</i> (7.8)	<i>K. pneumoniae</i> (8.5)	<i>K. pneumoniae</i> (9.9)	<i>K. pneumoniae</i> (7.7)
4	<i>P. aeruginosa</i> (5.1)	<i>E. faecalis</i> (5.6)	<i>P. aeruginosa</i> (5.4)	<i>E. faecalis</i> (5.3)	<i>P. aeruginosa</i> (5.4)	<i>P. aeruginosa</i> (5.3)
5	<i>E. faecalis</i> (5.0)	<i>P. aeruginosa</i> (5.4)	<i>E. faecalis</i> (5.1)	<i>P. aeruginosa</i> (5.2)	<i>E. faecalis</i> (5.0)	<i>E. faecalis</i> (5.2)
6	<i>S. epidermidis</i> (4.8)	<i>S. epidermidis</i> (3.9)	<i>S. epidermidis</i> (3.4)	<i>E. faecium</i> (3.8)	<i>S. epidermidis</i> (4.1)	<i>S. epidermidis</i> (3.8)
7	<i>S. pneumoniae</i> (4.2)	<i>S. pneumoniae</i> (3.5)	<i>E. cloacae</i> (3.3)	<i>S. epidermidis</i> (3.1)	<i>E. faecium</i> (3.4)	<i>E. cloacae</i> (2.9)
8	<i>E. cloacae</i> (2.9)	<i>E. cloacae</i> (3.1)	<i>E. faecium</i> (3.1)	<i>E. cloacae</i> (2.8)	<i>E. cloacae</i> (2.1)	<i>S. pneumoniae</i> (2.8)
9	<i>E. faecium</i> (1.7)	<i>E. faecium</i> (2.2)	<i>A. baumannii</i> ^a (2.4)	<i>A. baumannii</i> (2.4)	<i>A. baumannii</i> (2.0)	<i>E. faecium</i> (2.8)
10	<i>S. agalactiae</i> (1.5)	<i>P. mirabilis</i> (1.7)	<i>S. pneumoniae</i> (2.2)	<i>S. pneumoniae</i> (1.9)	<i>S. pneumoniae</i> (1.9)	<i>A. baumannii</i> (2.0)

^a *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* species complex.

La fréquence des agents pathogènes a quelque peu varié dans le temps et en fonction de la région, de l'origine hospitalière (HO) ou communautaire (CO) ainsi que de l'âge. Cependant, *S. aureus* et *E. coli* sont restés prédominants, *S. aureus* représentant une plus grande proportion des bactériémies en Amérique du Nord et en Amérique latine (24,5 % et 20,1 % respectivement), tandis qu'*E. coli* était prédominant en Europe et dans la région Asie-Pacifique (24,1 % et 26,0 % respectivement). La fréquence de *S. aureus* a fortement diminué en Amérique latine (de 21,5 % en 1997-2000 à 16,4 % en 2013-2016) et dans la région Asie-Pacifique (de 20,8 % à 13,9 %). La fréquence de *S. pneumoniae* a diminué au cours de la période d'étude, en particulier en Amérique latine (de 4,0 % en 1997-2000 à 0,4 % en 2013-2016) et dans la région Asie-Pacifique (de 4,6 % à 0,9 %). En revanche, les fréquences d'*E. coli* et de *K. pneumoniae* ont augmenté dans toutes les régions, avec les plus fortes augmentations en Europe et dans la région Asie-Pacifique. *Acinetobacter* spp. représentait une proportion plus élevée de bactériémies en Amérique latine et dans la région Asie-Pacifique (4,4 % et 3,2 % respectivement) qu'ailleurs.

Tableau 13 : Ordre de classement et fréquence (%) des organismes les plus fréquemment responsables de bactériémies au cours des périodes 1997-2000 et 2013-2016, stratifiés par région [31].

Frequency of species (%) in the first (1997–2000) and last (2013–2016) time period for each region								
Rank ^a	North America		Latin America		Europe		Asia-Pacific	
	1997-2000	2013-2016	1997-2000	2013-2016	1997-2000	2013-2016	1997-2000	2013-2016
1	<i>S. aureus</i>		<i>E. coli</i>		<i>E. coli</i>		<i>E. coli</i>	
	25.3	24.3	17.2	18.3	21.0	27.0	21.6	33.7
2	<i>E. coli</i>		<i>S. aureus</i>		<i>S. aureus</i>		<i>S. aureus</i>	
	17.5	19.8	21.5	16.4	18.2	16.9	20.8	13.9
3	<i>K. pneumoniae</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>K. pneumoniae</i>	
	6.5	8.6	9.2	13.6	5.8	10.1	7.6	13.5
4	<i>E. faecalis</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>P. aeruginosa</i>	
	6.2	5.4	6.5	7.1	5.9	5.8	4.8	5.7
5	<i>P. aeruginosa</i>		<i>E. cloacae</i>		<i>E. faecalis</i>		<i>E. cloacae</i>	
	4.5	4.8	3.6	5.9	4.6	5.4	3.4	3.0
6	<i>S. epidermidis</i>		<i>A. baumannii</i> ^b		<i>S. epidermidis</i>		<i>E. faecalis</i>	
	3.3	4.6	3.2	5.5	7.8	4.1	3.4	2.9
7	<i>E. faecium</i>		<i>S. epidermidis</i>		<i>E. faecium</i>		<i>A. baumannii</i> ^b	
	2.3	3.4	4.6	5.4	1.5	4.0	2.1	2.7
8	<i>E. cloacae</i>		<i>E. faecalis</i>		<i>E. cloacae</i>		<i>E. faecium</i>	
	2.8	3.1	2.2	5.0	2.7	2.6	1.1	2.6
9	<i>S. pneumoniae</i>		<i>S. marcescens</i>		<i>A. baumannii</i> ^b		<i>S. epidermidis</i>	
	4.8	2.4	1.5	3.3	1.8	2.4	4.8	2.5
10	<i>S. agalactiae</i>		<i>E. faecium</i>		<i>P. mirabilis</i>		<i>S. agalactiae</i>	
	2.0	2.2	0.3	2.4	1.8	2.3	1.2	1.9

^a Rank order based on the 2013–2016 time period.

Tableau 14 : Classement des agents pathogènes à l'origine d'infections sanguines dans le monde, par groupe d'âge, soumis au programme SENTRY, 1997-2016 [31].

Rank	<1 year	1–5 years	6–18 years	19–49 years	50–64 years	>64 years
1	<i>S. aureus</i> (16.4)	<i>S. aureus</i> (15.9)	<i>S. aureus</i> (26.4)	<i>S. aureus</i> (24.9)	<i>S. aureus</i> (23.1)	<i>E. coli</i> (26.6)
2	<i>E. coli</i> (13.7)	<i>S. pneumoniae</i> (11.4)	<i>E. coli</i> (12.6)	<i>E. coli</i> (18.1)	<i>E. coli</i> (19.9)	<i>S. aureus</i> (20.1)
3	<i>K. pneumoniae</i> (8.6)	<i>E. coli</i> (9.2)	<i>P. aeruginosa</i> (6.6)	<i>K. pneumoniae</i> (7.3)	<i>K. pneumoniae</i> (8.6)	<i>K. pneumoniae</i> (8.0)
4	<i>E. faecalis</i> (6.9)	<i>K. pneumoniae</i> (7.9)	<i>K. pneumoniae</i> (6.5)	<i>P. aeruginosa</i> (5.4)	<i>P. aeruginosa</i> (5.9)	<i>E. faecalis</i> (5.9)
5	<i>S. epidermidis</i> (6.3)	<i>P. aeruginosa</i> (5.7)	<i>S. epidermidis</i> (5.1)	<i>E. faecalis</i> (4.8)	<i>E. faecalis</i> (5.3)	<i>P. aeruginosa</i> (5.4)

Si *E. coli* et *S. aureus* étaient les deux causes les plus fréquentes de bactériémies tant dans les cas de bactériémies liées aux soins que communautaires, ils étaient beaucoup plus prédominants dans le dernier cas (57,8 % contre 31,3 % dans les cas de bactériémies HO). Les bactériémies liées aux soins étaient plus souvent dues à des GN non *E. coli* (*P. aeruginosa* et *Acinetobacter* spp.) [31].

Tableau 15 : Ordre de classement (%) des agents pathogènes à l'origine des bactériémies dans le monde, en fonction du lieu d'acquisition (communautaires ou liées aux soins), soumis au programme SENTRY, 1997-2016

Rank	Community onset (<i>n</i> = 102,638)	Hospital onset (<i>n</i> = 103,945)
1	<i>E. coli</i> (26.6)	<i>S. aureus</i> (21.3)
2	<i>S. aureus</i> (22.4)	<i>E. coli</i> (15.6)
3	<i>K. pneumoniae</i> (7.2)	<i>K. pneumoniae</i> (8.8)
4	<i>S. pneumoniae</i> (5.2)	<i>P. aeruginosa</i> (7.4)
5	<i>E. faecalis</i> (4.7)	<i>E. faecalis</i> (6.4)
6	<i>P. aeruginosa</i> (3.7)	<i>S. epidermidis</i> (4.8)
7	<i>E. cloacae</i> (2.4)	<i>E. faecium</i> (4.3)
8	<i>S. agalactiae</i> (2.3)	<i>E. cloacae</i> (4.0)
9	<i>S. epidermidis</i> (2.2)	<i>A. baumannii</i> ^a (3.2)
10	<i>P. mirabilis</i> (2.0)	<i>S. marcescens</i> (2.1)

^a *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* species complex.

Bien que, selon les programmes de surveillance épidémiologique, il semble y avoir une augmentation des bactériémies causées par les bacilles à Gram négatif (BGN) en général et *E. coli* en particulier [35 ;36], les informations disponibles sont, encore une fois, très hétérogènes.

Tableau 16 : Micro-organismes les plus importants dans les bactériémies selon les études de population publiées depuis 2010 [34]

Reference	Period	Country	Most frequent etiology (in order of frequency)	Comment
Søgaard [11]	1992-2006	Denmark	<i>E. coli</i> <i>S. aureus</i> <i>S. pneumoniae</i>	- Significant increase in urinary and intra-abdominal infection. - Rise in <i>E. coli</i> episodes. - No change in the prevalence of Gram-positive infections.
Wilson [12]	2004-2008	England	<i>E. coli</i> (23%) CNS (16.9%) <i>S. aureus</i> (11.4%)	- <i>E. coli</i> increased by 33% during this period. - Increase in bacteremia due to GNB. - Decrease of <i>S. aureus</i> .
Skogberg [13]	2004-2007	Finland	<i>E. coli</i> (27%) <i>S. aureus</i> (13%) <i>S. pneumoniae</i> (9%)	- No significant changes in trends in Gram-positive and Gram-negative infections. - Important gender-associated differences.
Laupland [4]	1998-2005	Canada	<i>E. coli</i> (32x105 patient-years) <i>S. aureus</i> (15.5x105 patient-years) <i>S. pneumoniae</i> (10.2x105 patient-years)	- Only evaluates community acquired bacteremia.
Nielsen [14]	2000-2008	Denmark	<i>E. coli</i> (28.3%) <i>S. aureus</i> (12.3%) CNS (10%) <i>S. pneumoniae</i> (9.1%)	- Decrease in CNS bacteremia. - Decrease in <i>E. coli</i> bacteremia - Increase of enterococcal bacteremia.
Holmbom [6]	2000-2013	Sweden	<i>E. coli</i> <i>S. aureus</i> CNS	- Increase of <i>E. coli</i> and <i>S. aureus</i> by 126% and 77%, respectively.
Laupland [15]	2010-2015	Canada	<i>E. coli</i> (37%) <i>S. aureus</i> (16%) <i>S. pneumoniae</i> (6%)	- Increase in bacteremias due to <i>Enterococcus</i> , <i>Pseudomonas</i> and enterobacteria other than <i>E. coli</i> - Decrease in episodes due to <i>S. viridans</i> in nosocomial acquired bacteremias.
Mehl [16]	2002-2013	Norway	<i>E. coli</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i>	- Increase in bacteremias due to GNB and <i>E. coli</i> . - Decrease in Gram-positive bacteremia.
Buetti [17]	2008-2014	Switzerland	<i>E. coli</i> <i>S. aureus</i> GNB (other than <i>E. coli</i>)	- Rise of bacteremias due to <i>E. coli</i> , GNB and enterococci. - Stable incidence of <i>S. aureus</i> .
Rhodes [5]	2007-2014	Thailand	Community-acquired: <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>Burkholderia pseudomallei</i> Hospital-acquired: <i>E. coli</i> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>K. pneumoniae</i>	- Performed in rural areas - Frequent isolation of ESBLs in <i>E. coli</i> and <i>Acinetobacter</i> spp. - No clear trend in MRSA
Kontula [1]	2004-2018	Finland	<i>E. coli</i> (29%) <i>S. aureus</i> (13%) CNS (8%), <i>Streptococcus</i> <i>B. hemolyticus</i> (8%) <i>S. pneumoniae</i>	- Significant increase in the incidence of bacteremia due to <i>E. coli</i> - Low proportion of BMR bacteremia, but with an upward trend, especially due to an increase in ESBL <i>E. coli</i> .
Verway [18]	2017	Canada	<i>E. coli</i> (26.9%) <i>S. aureus</i> (15.9%) CNS (9.2%) <i>Klebsiella</i> spp.(8.2%)	- No data on antibiotic susceptibilities to differentiate the burden of susceptible from resistant pathogens.

CNS: Coagulase-negative streptococci; GNB: Gram-negative bacilli; MRSA: Methicillin-resistant *S. aureus*.

2.4. Impact de la pandémie COVID-19 :

- Les informations relatives à l'impact de COVID-19 sur l'incidence des bactériémies proviennent de cohortes monocentriques ou multicentriques. En général, des taux faibles de bactériémies sont rapportés chez ces patients, bien que des chiffres très hétérogènes allant de 3 à 68% aient été décrits, en fonction de la cohorte sélectionnée [34]. Le taux de bactériémie semble augmenter chez les patients dont la maladie est plus grave et qui nécessitent une admission en USI [37 ;38 ;39]. COVID-19 a eu un impact particulier sur les bactériémies liées aux cathéters (CR-BSI) qui, après avoir diminué régulièrement au cours des années pré-pandémiques [40], ont connu une augmentation alarmante de 24 % (et jusqu'à 50 % dans les unités de soins intensifs) au cours de la pandémie [41 ;42].
- Une étude rétrospective a été réalisée aux États-Unis au sein de structures hospitalières universitaires, tertiaires et de soins d'urgence, entre mars et octobre 2020 visant à déterminer si le fait d'être infecté par COVID-19 était indépendamment associé à une augmentation de la probabilité de développer une bactériémie confirmée en laboratoire, et cherchant également à identifier d'autres facteurs de risque potentiels d'infection sanguine confirmée en laboratoire chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19. Plusieurs facteurs ont été pris en considération, y compris l'infection par COVID-19 ou non, dont des données démographiques (âge, sexe, race), le score de comorbidités d'Elixhauser, l'Indice de Masse corporelle, le SOFA score, le recours à la ventilation assistée ou aux soins intensifs et l'usage de corticothérapie systémique.

Tableau 17 : Caractéristiques des patients en fonction des infections sanguines, de l'incidence et des décès pour les patients hospitalisés pendant la pandémie de coronavirus (Miami, Floride; États-Unis du 25 mars au 27 octobre 2020*) [43]

Characteristic	Full cohort for LCBI analyses, no. (%)						Central line cohort for CLABSI analyses, no. (%)		
	NHSN LCBI			NHSN LCBI (HAI)					
	No LCBI	LCBI	p value†	No LCBI	LCBI	p value†	No CLABSI	CLABSI	p value†
Patient admissions	10,616 (97.9)	232 (2.1)		10,694 (98.6)	154 (1.4)		2,840 (98.0)	58 (2.0)	
COVID-19 RT-PCR positive	854 (8.0)	64 (28)	<0.001	857 (8.0)	61 (40)	<0.001	365 (13)	32 (55)	<0.001
Age, y	63 (52–73)	66 (55–74)	0.093	63 (52–73)	66 (54–74)	0.4	66 (55–76)	66 (56–72)	0.3
Sex‡			0.094			0.001			0.016
M	5,479 (52)	134 (58)	0.094	5,512 (52)	101 (66)	0.001	1,343 (47)	37 (64)	0.016
F	5,136 (48)	98 (42)		5,181 (48)	53 (34)		1,497 (53)	21 (36)	
Race/ethnicity			0.041			0.053			<0.001
Non-Hispanic White	2,318 (22)	33 (14)		2,330 (22)	21 (14)		553 (19)	7 (12)	
Non-Hispanic Black	280 (2.6)	3 (1.3)		281 (2.6)	2 (1.3)		76 (2.7)	1 (1.7)	
Hispanic White	5,152 (49)	123 (53)		5,188 (49)	87 (56)		1,338 (47)	33 (57)	
Hispanic Black	1,952 (18)	49 (21)		1,976 (18)	25 (16)		647 (23)	4 (6.9)	
Other	577 (5.4)	17 (7.3)		581 (5.4)	13 (8.4)		154 (5.4)	8 (14)	
Unknown	337 (3.2)	7 (3.0)		338 (3.2)	6 (3.9)		72 (2.5)	5 (8.6)	
Payer			<0.001			<0.001			0.077
Commercial	3,849 (36)	59 (25)		3,869 (36)	39 (25)		741 (26)	15 (26)	
Government	73 (0.7)	4 (1.7)		74 (0.7)	3 (1.9)		17 (0.6)	2 (3.4)	
Medicaid	1,248 (12)	35 (15)		1,254 (12)	29 (19)		407 (14)	12 (21)	
Medicare	4,964 (47)	130 (56)		5,014 (47)	80 (52)		1,597 (56)	27 (47)	
Other	482 (4.5)	4 (1.7)		483 (4.5)	3 (1.9)		78 (2.7)	2 (3.4)	
BMI, kg/m²§	27 (23–31)	26 (23–30)	0.2	27 (23–31)	27 (23–31)	0.7	26 (22–31)	28 (25–33)	0.028
Elixhauser comorbidity index	15 (4–29)	27 (15–40)	<0.001	15 (4–29)	26 (15–39)	<0.001	23 (11–36)	22 (12–34)	>0.9
Urethral catheter	3,406 (32)	126 (54)	<0.001	3,430 (32)	102 (66)	<0.001	1,249 (44)	45 (78)	<0.001
Central line	2,690 (25)	208 (90)	<0.001	2,754 (26)	144 (94)	<0.001	NA	NA	NA
Mechanical ventilation	750 (7.1)	97 (42)	<0.001	767 (7.2)	80 (52)	<0.001	569 (20)	39 (67)	<0.001
Steroid treatment	3,094 (29)	127 (55)	<0.001	3,119 (29)	102 (66)	<0.001	1,155 (41)	49 (84)	<0.001
ICU admission	2,043 (19)	135 (58)	<0.001	2,067 (19)	111 (72)	<0.001	1,118 (39)	48 (83)	<0.001
Dialysis	657 (6.2)	82 (35)	<0.001	682 (6.4)	57 (37)	<0.001	312 (11)	29 (50)	<0.001
SOFA score¶	1 (0–3)	3 (2–5)	<0.001	1 (0–3)	3 (2–5)	<0.001	2 (1–4)	3 (2–4)	0.055
Central line duration, d	0.0 (0.0–0.3)	14.2 (5.0–28.0)	<0.001	0.0 (0.0–0.4)	20.8 (10.2–34.3)	<0.001	5 (3–11)	28 (15–54)	<0.001
Hospital LOS, d	3.5 (1.9–6.9)	18.8 (9.4–30.9)	<0.001	3.5 (1.9–6.9)	24.9 (14.3–36.7)	<0.001	8 (5–14)	29 (20–50)	<0.001
Deaths in hospital	258 (2.4)	50 (22)	<0.001	267 (2.5)	41 (27)	<0.001	201 (7.1)	21 (36)	<0.001

Cette cohorte comprenait 10 848 admissions à l'hôpital, dont 918 (8,5 %) étaient COVID-19 positives. Au total, 232 (2,1 %) personnes ont développé une LCBI : 64 (7,0 %) de celles qui étaient COVID-19 positives et 168 (1,7 %) de celles qui étaient COVID-19 négatives. Le sous-ensemble des LCBI acquises 2 jours après l'admission comprenait 61 (95,3 %) dans le groupe de patients COVID-19 positifs et 93 (58,4 %) dans le groupe de patients COVID-19 négatifs. Les organismes les plus fréquemment cultivés répondant aux définitions NHSN de LCBI chez les patients COVID-19 étaient *Candida* spp. (n = 11, 17,2 %), *Enterococcus faecalis* (n = 8, 12,5 %) et *Staphylococcus epidermidis* (7, 10,9 %). Ces organismes ont également été trouvés

dans le contexte de cultures polymicrobiennes (définies en interne comme >2 organismes isolés de la circulation sanguine au cours d'une période de 48 heures). Ils constituaient le plus grand pourcentage de la cohorte de LCBI avec 28,1% (n = 18) (Figure). Des organismes similaires ont été observés dans les cultures des patients COVID-19 répondant à la définition NHSN pour les infections nosocomiales à répétition : *Candida* spp. 50,0 % (n = 16), *E. faecalis* 25,0 % (n = 8) et *S. epidermis* 12,5 % (n = 4). Les organismes identifiés sur l'hémoculture des patients COVID-19 positifs par rapport aux patients COVID-19 négatifs pour la LCBI et la CLABSI étaient comparativement différents, mais en raison des faibles nombres, aucune analyse statistique n'a été réalisée.

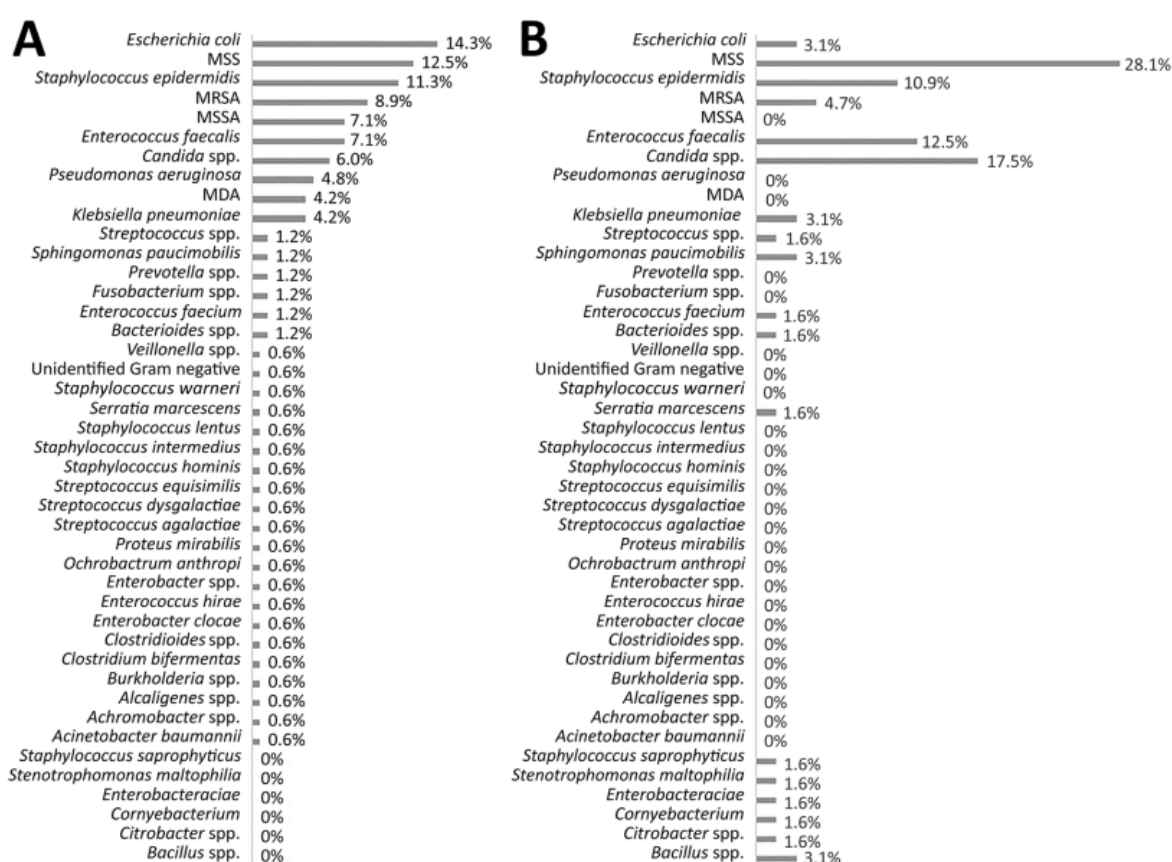


Figure 6 : Organismes responsables d'infections sanguines confirmées en laboratoire au cours de la pandémie COVID-19, Miami, Floride, États-Unis, du 25 mars au 27 octobre 2020. 25 mars-27 octobre 2020. [43]

Après ajustement des facteurs de confusion potentiels, il a été constaté que la positivité de COVID-19 était associée à une augmentation du risque de développement d'une LCBI. Le COVID-19 était également associé de façon significative à l'apparition d'LCBI aussi bien chez les survivants que chez les patients décédés, lorsqu'ils étaient considérés séparément. La positivité de COVID-19 a été associée à un risque accru de décès à l'hôpital. Après avoir restreint la cohorte aux patients dont les cultures étaient positives après 2 jours, nous avons constaté que la COVID-19 était associée à la LCBI-HAI ; après avoir restreint la cohorte aux patients porteurs de cathéters centraux, nous avons constaté que la COVID-19 était associée à la CLABSI.

Avant la pandémie de COVID-19, les infections nosocomiales étaient bien reconnues comme une cause non-négligeable de décès. À ce jour, peu d'études ont évalué l'effet de la pandémie de COVID-19 sur les infections nosocomiales et leurs conséquences. En utilisant les données de plus de 10 000 patients hospitalisés après le dépistage du SARS-CoV-2, il a été constaté que la positivité de COVID-19 était associée à une probabilité 3,88 fois plus élevée de développer une LCBI. Ce résultat pourrait être lié à COVID-19 lui-même ou à d'autres variables non prises en compte dans cette cohorte, telles que des changements dans les soins infirmiers complémentaires ou des changements dans les pratiques de contrôle des infections associées aux soins de ces patients. En outre, les isolats responsables de LCBI et de CLABSI chez les patients COVID-19 par rapport aux patients non-COVID-19 présentent des différences majeures en ce qui concerne le type et le nombre d'organismes [43].

- Une autre étude a été menée à l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (APHP), un établissement multi hospitalier couvrant la région parisienne (les 12 millions d'habitants de la ville de Paris, de sa banlieue et des départements environnants) et représentant la plus grande institution hospitalière en France. Cette étude a été étalée sur une période de 4 mois allant de janvier à fin avril 2020 ainsi que la même période de 4 mois en 2019 en tant que contrôle. La période mars-avril 2020 correspond à la montée et au développement de la première vague épidémique de COVID-19 en région parisienne ; dénommée " période COVID-19 ". L'objectif de cette étude était de mesurer l'impact de la première vague de la pandémie COVID-19 sur l'incidence des bactériémies à

l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (APHP).

La hausse de la pandémie de COVID-19 a été observée au début du mois de mars 2020 au niveau de la région parisienne. Elle a atteint un pic en début avril. De manière correspondante, le nombre de patients hospitalisés pour COVID-19 présents dans les hôpitaux de l'APHP a augmenté progressivement en mars, a atteint un plateau entre le 4 et le 14 avril, et a diminué régulièrement au cours de la deuxième quinzaine de ce mois. Pendant la période de plateau, entre 4700 et 4800 patients COVID-19 étaient présents à l'APHP, dont 1000 à 1100 dans les unités de soins intensifs (Figure 7). Pendant cette période de plateau, les patients COVID-19 représentaient jusqu'à un quart de tous les patients présents à l'APHP.

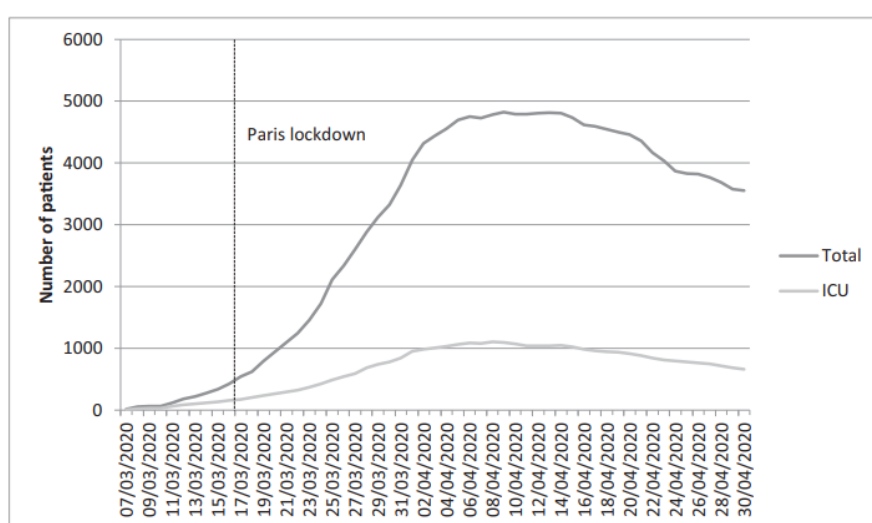


Figure 7 : Évolution du nombre de patients atteints de COVID-19 se présentant quotidiennement en mars et avril 2020 à l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (APHP). [47]

L'analyse des données des hémocultures prélevées pendant les périodes de janvier-avril 2019 et janvier-avril 2020 dans les 25 hôpitaux montre une augmentation spectaculaire du nombre d'hémocultures prélevées pendant la période COVID-19, soit 42,9 HC pour 100 admissions pendant la période mars-avril 2020 contre 23,6 HC pour 100 admissions pendant la période janvier-avril 2019 (Tableau 18). Cette augmentation a été évaluée plus précisément en calculant le taux d'HC pour 100 admissions ; le taux était de 1,6 en mars 2020 et de 2,37 en avril 2020. Cela représente une augmentation de 60% (99% CI 56-63%) en mars et de 137% (99% CI 131-

142%) en avril 2020 par rapport aux taux enregistrés au cours des périodes janvier-avril 2019 et janvier-février 2020. Une augmentation similaire des taux de BC positifs pour 100 admissions a été observée au cours de la période COVID-19. La proportion de positivité est restée stable sur l'ensemble des périodes.

En considérant uniquement les micro-organismes cliniquement significatifs objectivés à partir des HC positives, le taux de bactériémies pour 100 admissions a augmenté de 24 % (99 % CI (intervalle de confiance) 11-38 %) en mars 2020 et de 115 % (99 % CI 94-139 %) en avril 2020 par rapport aux taux de janvier-avril 2019 et de janvier-février 2020. Calculée en fonction des espèces bactériennes, l'augmentation du taux de bactériémies pour 100 admissions en avril 2020 était comprise entre 46% (*Escherichia coli* et anaérobies) et 254% (entérocoques) (tableau 18).

Tableau 18 : Hémocultures et infections sanguines pendant la période de 4 mois (janvier-avril) en 2019 et 2020 dans les 25 hôpitaux de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (APHP). [47]

	January		February		March		April	
	2019	2020	2019	2020	2019	2020 ^a	2019	2020 ^a
Number of admitted patients	99 467	97 873	90 417	88 369	93 711	74 633	95 414	48 086
Number of blood culture sets collected per 100 admitted patients	24.7	22.7	25.2	23.4	23.7	36.2	20.9	53.3
Number of positive blood culture sets per 100 admitted patients	3.1	2.9	3	3	2.9	4	2.6	7.5
BSIs per 100 admitted patients	1.08	1.09	1.01	1.01	1.05	1.29	1.01	2.25
<i>Escherichia coli</i>	0.25	0.25	0.25	0.24	0.28	0.30	0.25	0.37
Enterococci	0.12	0.10	0.10	0.09	0.12	0.16	0.11	0.38
Streptococci	0.16	0.15	0.12	0.14	0.14	0.16	0.14	0.26
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.13	0.13	0.14	0.12	0.12	0.14	0.11	0.28
<i>Klebsiella</i> spp	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.12	0.11	0.25
<i>Enterobacteriaceae</i> naturally producing inducible AmpC ^b	0.08	0.09	0.09	0.10	0.07	0.12	0.07	0.22
Non fermentative gram-negative bacilli including <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.11	0.11	0.13	0.11	0.11	0.12	0.11	0.27
Yeasts	0.04	0.02	0.04	0.03	0.03	0.06	0.04	0.11
BSIs with 3CG-resistant microorganisms per 100 admitted patients								
ESBL-producing <i>Klebsiella</i> spp	0.04	0.03	0.03	0.02	0.02	0.04	0.03	0.09
Cefotaxime-resistant <i>Enterobacteriaceae</i> naturally producing inducible AmpC ^b	0.01	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.01	0.05
Ceftazidime-resistant non-fermentative gram-negative bacilli including <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.02	0.02	0.02	0.01	0.02	0.01	0.02	0.03
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	0.02	0.02	0.02	0.02	0.01	0.02	0.01	0.03
Enterococci (intrinsic resistance)	0.12	0.10	0.10	0.09	0.12	0.16	0.11	0.38
Yeasts (intrinsic resistance)	0.04	0.02	0.04	0.03	0.03	0.06	0.04	0.11

BSI, bloodstream infection; 3CG, third-generation cephalosporin; ESBL, extended-spectrum beta-lactamase.

^a COVID-19 period.

^b *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Serratia* spp.

Cette étude a montré une recrudescence des hémocultures, des bactériémies, de la résistance aux antibiotiques et de l'utilisation des antibiotiques lors de la première vague de la pandémie de COVID-19 (mars-avril 2020) dans 25 hôpitaux de la région parisienne, région où le nombre de cas de COVID-19 était le plus élevé en France à ce moment-là.

Au cours de la première vague de la pandémie de COVID-19, les ratios de taux de prélèvement d'hémocultures pour 100 admissions ont augmenté dans les 25 hôpitaux de 60 % en mars 2020

et de 137 % en avril 2020. La même tendance a été observée en utilisant les taux de 1000 jours-patients comme indicateur (données non montrées) [46]. Une forte augmentation des hémocultures pendant la pandémie de COVID-19 a également été signalée de janvier à mars 2020 dans cinq hôpitaux de la ville de New York, dépassant les capacités des laboratoires locaux et entraînant une diminution de la durée d'incubation des flacons afin de libérer de l'espace dans les systèmes automatisés [44]. En revanche, aucune variation des CB n'a été observée au cours de la première vague de COVID-19 dans cinq hôpitaux londoniens [45].

L'augmentation du nombre d'échantillons cliniques s'est accompagnée d'une augmentation du nombre d'infections. En effet, le ratio de taux de bactériémies pour 100 admissions a augmenté de 24 % en mars 2020 et de 115 % en avril 2020. Une telle augmentation a également été observée lors d'une analyse séparée des principaux pathogènes (*E. coli*, *K. pneumoniae*, entérocoques, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, levures, etc.) Ces conclusions sont conformes aux résultats de plusieurs études monocentriques menées en Chine, en Italie et en Suisse, selon lesquelles les patients des unités de soins intensifs COVID-19 présentent un risque élevé de développer des bactériémies [47 ;48 ;49]. À l'inverse, une étude menée dans six hôpitaux de soins tertiaires en Suède et l'étude londonienne n'ont pas mis en évidence une proportion élevée de BC positifs avec des organismes cliniquement pertinents pendant les épidémies de COVID-19, mais les incidences de BSI n'ont pas été rapportées [45,48]. En fait, une augmentation des bactériémies associée à un afflux de patients atteints de COVID-19 n'est pas surprenante, car les infections bactériennes et fongiques graves, y compris les bactériémies, surviennent fréquemment pendant les séjours hospitaliers de patients gravement malades.

Dans les 25 hôpitaux inclus dans la présente étude, le nombre de lits d'USI utilisés pour traiter les patients COVID-19 gravement malades a augmenté de 260 %. Cela représente jusqu'à un quart des patients COVID-19 hospitalisés dans les hôpitaux de l'APHP, ce qui indique clairement la gravité de leur état. Plus l'état du patient est grave, plus les procédures invasives sont fréquentes, ce qui entraîne un plus grand nombre d'infections et de tests diagnostiques. Il convient de noter qu'au moins deux sur trois des bactériémies diagnostiquées en mars et avril 2020 dans le cadre de cette étude pourraient être considérées comme acquises à l'hôpital sur la base de l'intervalle de temps entre l'admission du patient et les bactériémies [46].

III. Physiopathologie :

1. Mécanismes physiopathologiques des bactériémies :

1.1. Schéma physiopathologique général des bactériémies:

1^{ère} étape : La pénétration des micro-organismes se fait par une porte d'entrée.

- Pour les bactériémies communautaires, les portes d'entrée principales sont, par ordre de fréquence, urinaire, digestive puis pleuro-pulmonaire. Une part importante des portes d'entrée reste inconnue (12,9%).
- Pour les bactériémies nosocomiales, on retrouve encore comme porte d'entrée principale, la porte d'entrée urinaire avec la présence d'une sonde dans la moitié des cas. Les microorganismes pénètrent aussi par le biais de dispositifs intra-vasculaires (cathéters, chambre implantée) et enfin par voie digestive. Là aussi une part importante des portes d'entrée reste inconnue (11,5%).

2^{ème} étape : La multiplication des germes à proximité de la porte d'entrée aboutit à la formation d'un **FOYER INFECTIEUX PRIMAIRE** localisé qui peut être thromboembolique, ganglionnaire ou endocarditique.

3^{ème} étape : A partir du foyer infectieux, les germes passent dans la circulation sanguine. Cette inoculation peut être continue ou intermittente.

4^{ème} étape : L'activation du système phagocytes-mono nucléaires ait lieu pour assurer l'élimination des microorganismes. Cependant, si la charge microbienne est massive ou si l'agent microbien est doté d'une capacité de multiplication rapide dans la circulation sanguine, ce système peut alors être dépassé, avec la possibilité d'apparition de **FOYERS INFECTIEUX SECONDAIRES** (ou métastases septiques) à distance.

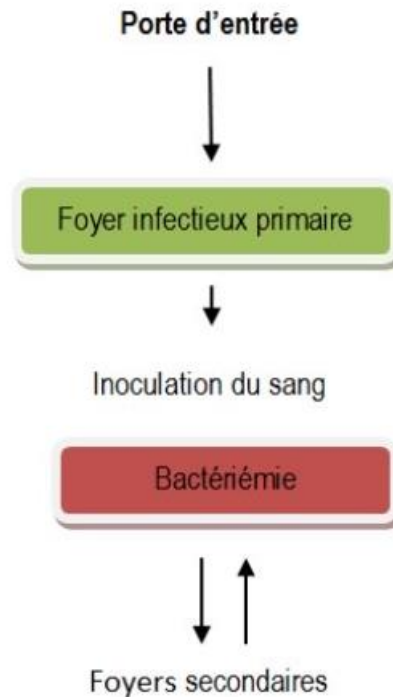


Figure 8 : Physiopathologie d'une bactériémie [50]

1.2. Bactériémie d'origine thromboembolique :

A l'occasion d'une brèche cutanée (plaies, surinfection de brûlures, pose de cathéters...) ou muqueuse (au niveau du rhinopharynx, appareil génital..), une réaction inflammatoire locale a lieu. Cette dernière est à l'origine d'une thrombophlébite (inflammation d'une veine accompagnée d'un caillot sanguin au siège de l'inflammation). Certains germes, comme *Staphylococcus aureus*, peuvent même contribuer à la formation de ce caillot en produisant une coagulase. Les microorganismes migrent à l'intérieur du caillot où ils s'y multiplient à l'abri de la phagocytose. Ensuite, certaines enzymes microbiennes protéolytiques (comme les fibrinolytiques) fragmentent ce caillot qui se dissocie en petits fragments (**embols septiques**) qui suivent le courant sanguin. Etant suffisamment petits pour être phagocytés, ces embols sont éliminés dans la plupart des cas. Cependant, ils peuvent parfois s'en échapper et être à l'origine de foyers infectieux secondaires (pulmonaires, ostéo-articulaires, endocarditiques).

Les bactériémies à point de départ thromboembolique sont les plus fréquentes. Parmi les agents causals, on cite :

- Coques à Gram positif : les staphylocoques notamment *S aureus*, les streptocoques, le pneumocoque
- Bacilles à Gram négatif : les entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*
- Coque à Gram négatif : *Neisseria meningitidis*
- Bactéries anaérobies strictes : plusieurs espèces sont *Bacteroides fragilis*.

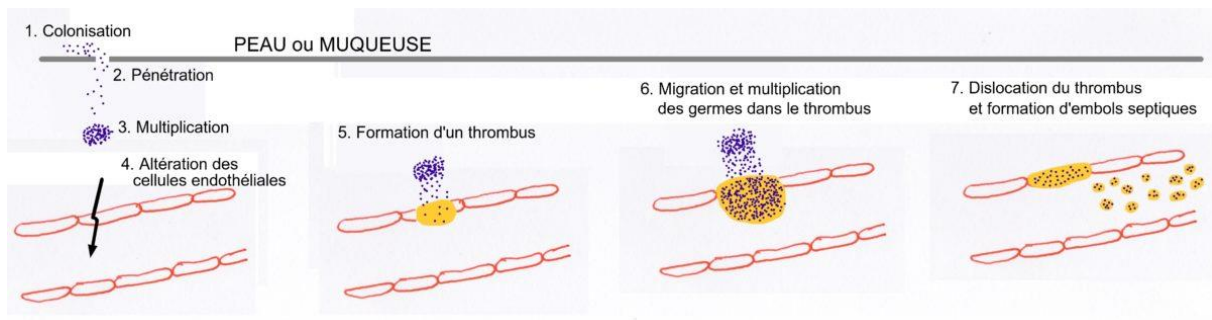


Figure 9 : Mécanisme simplifié des bactériémies d'origine thrombo-embolique [50]

1.3. Bactériémie d'origine lymphatique :

Provenant le plus souvent d'une porte d'entrée digestive, les bactéries traversent la peau ou la muqueuse pour gagner les ganglions lymphatiques par le biais des vaisseaux lymphatiques afférents. En résistant à la destruction par les macrophages et en s'y multipliant, ces germes rejoignent la circulation générale par le canal thoracique après avoir quitté le ganglion lymphatique par le vaisseau lymphatique efférent. C'est un mécanisme rare où, contrairement aux bactériémies thromboemboliques où la décharge bactérienne est irrégulière, **la décharge bactérienne est continue et la fièvre est plutôt régulière**. Les bactéries restées au niveau des ganglions mésentériques, sont souvent lysées ce qui libère leur endotoxine dans le sang. Le risque de choc endotoxinique est fréquent.

Parmi les exemples types des bactériémies à point de départ lymphatique, on trouve : la fièvre typhoïde (*Salmonella Typhi*, *S.paratyphi A, B*), la brucellose (*Brucella spp* responsable de la fièvre de Malte) et la peste bubonique (*Yersinia pestis*).

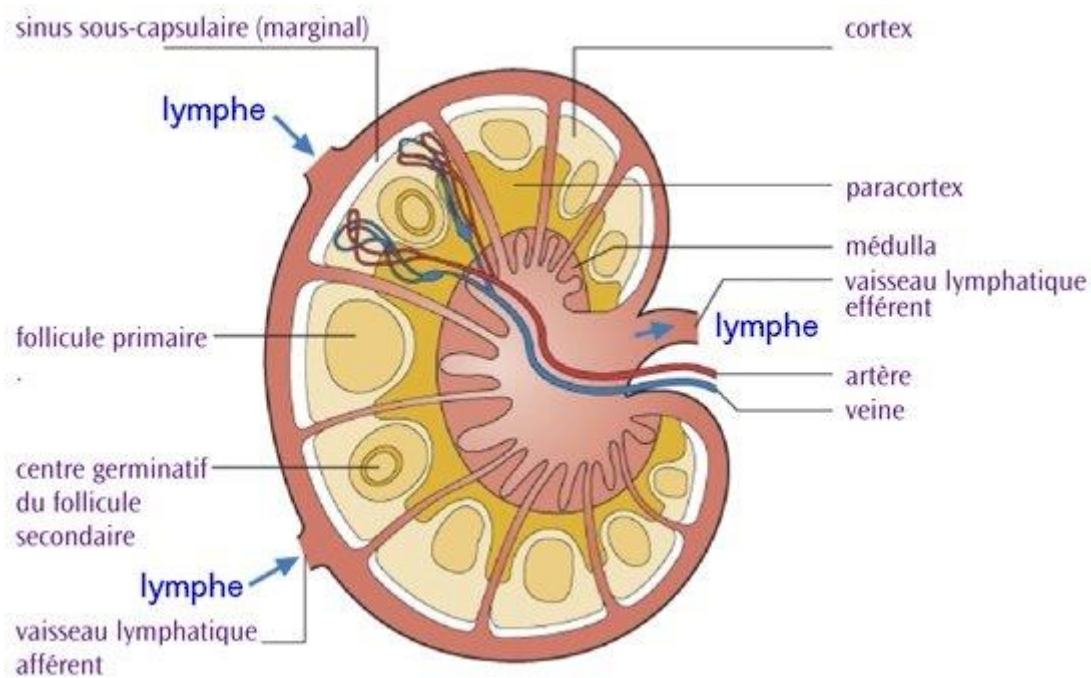


Figure 10 : Schéma d'un ganglion lymphatique [50].

1.4. Bactériémies par effraction :

L'introduction du germe dans le sang se fait par voie iatrogène (par des drains, endoscopes, sonde, cathétérisme ...) ou au cours de certaines interventions à potentiel septique comme la chirurgie digestive. Redoutables chez les patients immunodéprimés, ces bactériémies nosocomiales sont surtout dues aux : staphylocoques, entérobactéries, *Pseudomonas*, entérocoques, *Acinetobacter*.

1.5. Bactériémies néonatales :

Dotés d'un système immunitaire immature, les fœtus et les nouveau-nés se défendent mal contre les infections. La transmission bactérienne se fait soit in vivo par voie transplacentaire, soit en périnatal lors de l'accouchement. Les principaux germes incriminés sont *Streptococcus agalactiae*, *E. coli* K1 ou *Listeria monocytogenes* [50].

1.6. Cas particulier de l'endocardite :

Les bactériémies survenant chez un sujet portant d'une valve pathologique ou prothétique est à l'origine d'interactions complexes entre la bactérie, l'endothélium valvulaire et les réactions immunitaires de l'hôte. [28]. En situation normale, l'endothélium valvulaire est résistant aux infections. Cependant, l'altération de ce dernier lors des valvulopathies expose le sous-endothélium qui est très thrombogène, déclenchant ainsi l'activation et l'agrégation plaquettaire avec colonisation rapide de ces agrégats par les micro-organismes circulants lors des bactériémies. Ainsi, les cellules endothéliales sont infectées.

L'affinité des bactéries pour l'endothélium valvulaire et le thrombus diffère d'un micro-organisme à l'autre en fonction des molécules d'adhésion (MSCRAMM : Microbial Surface Component Reacting with Adhesive Matrix Molecules). Si certains micro-organismes se lient au fibrinogène ou à la fibronectine à l'aide de leurs protéines de surface, d'autres comme le staphylocoque doré ont le pouvoir de se lier directement aux cellules endothéliales. Ces capacités particulières d'adhésion expliquent la fréquence prédominante du staphylocoque doré dans les endocardites en absence de valvulopathie préexistante. Un autre facteur favorisant l'adhésion des micro-organismes est l'expression des intégrines par les cellules endothéliales, en réponse à l'inflammation. Après cette phase d'adhésion, les cellules endothéliales internalisent les bactéries, les permettant ainsi de proliférer, diffuser ou persister en échappant aux défenses de l'hôte et à l'antibiothérapie. Pour les germes à développement intracellulaire exclusif (exemple : *coxiella brunetti*, *bartonella*...), les mécanismes de colonisation endothéliale sont encore mal connus.

Une autre caractéristique du staphylocoque doré et de certaines micro-organismes est la formation - en parallèle à leur prolifération - d'un biofilm qui les protègent des défenses immunitaires et des antibiotiques, favorisant ainsi leur virulence. Ce biofilm joue un rôle particulièrement important dans les endocardites sur matériel prothétique, alors que son rôle dans les endocardites sur valves natives n'est pas encore prouvé [28].

La réponse immunitaire à la suite de la colonisation du thrombus fibrino-plaquettaire se manifeste par l'activation des monocytes circulants sécrétant du facteur tissulaire et des cytokines. Ainsi, l'invasion du tissu valvulaire par les bactéries et les cellules inflammatoires

résulte en la formation des principales lésions et complications redoutables de l'endocardite infectieuse :

- **Les végétations**, qui représentent des thrombus septiques abritant les micro-organismes des défenses immunitaires et de l'antibiothérapie. Leur croissance est amplifiée par l'activation de l'hémostase.
- **Les mutilations valvulaires** (représentées par les perforations) et **périvalvulaires** (abcès), secondaires au relargage des enzymes protéolytiques par les cellules inflammatoires et les micro-organismes qui détruisent la matrice extra cellulaire
- La formation de **complexes immuns circulants** à l'origine de lésions auto-immunes rénales (glomérulonéphrites), cutanées (nodosités d'Osler), ophtalmiques (tâches de Roth) ...

L'endocardite peut survenir à l'occasion de bactériémies transitoires avec inoculum important ou lors des bactériémies persistantes à faible décharges lors de certaines activités banales de la vie quotidiennes (brossage des dents, mastication ; favorisés par une mauvaise hygiène). La survenue d'endocardite sur du matériel prothétique ou de stimulation est respectivement en rapport avec une contamination péri-opératoire ou secondaire à une contamination cutanée survenue lors de l'implantation ou le changement du matériel [51].

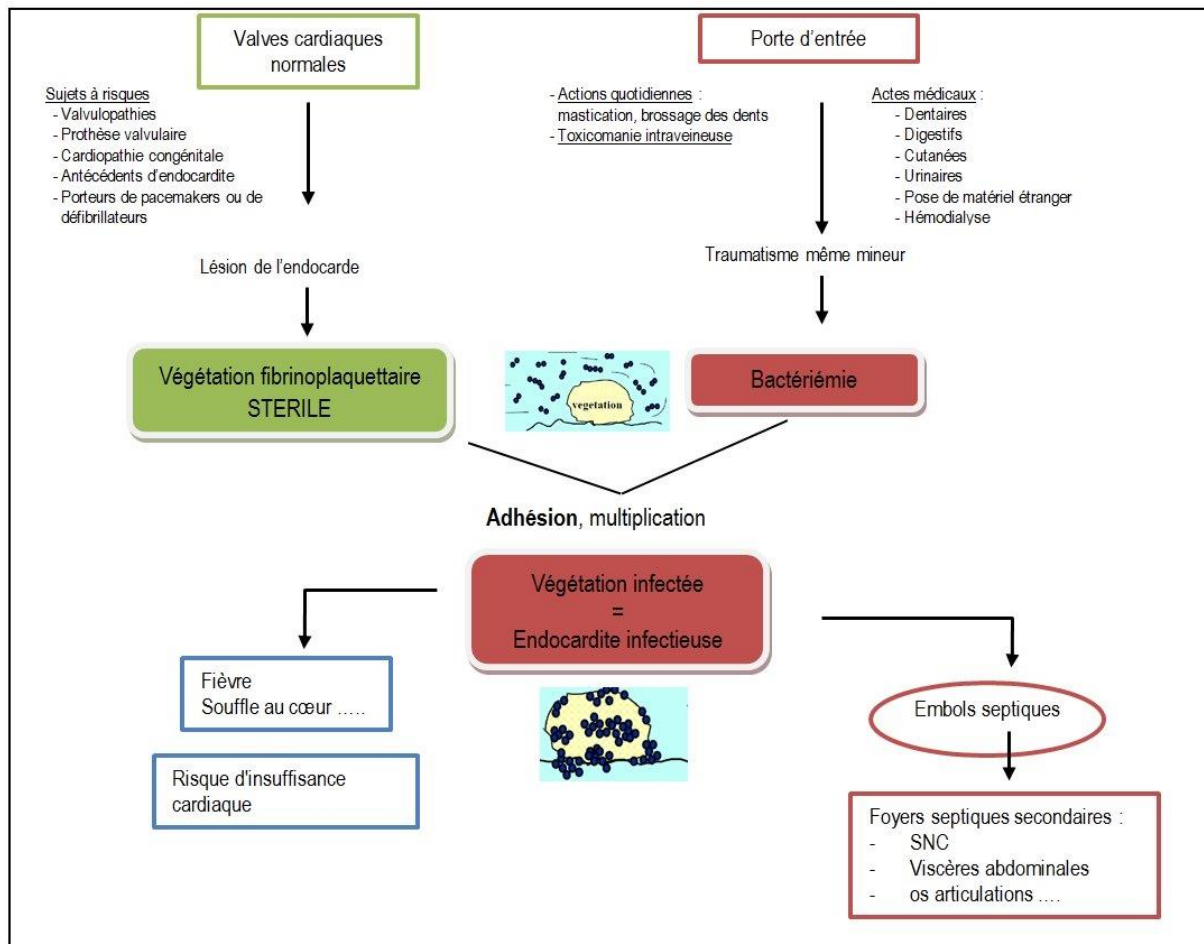


Figure 11 : Physiopathologie de l'endocardite infectieuse [50].

2. Sepsis :

La septicémie n'est pas seulement un processus de réponse inflammatoire systémique ou un trouble immunitaire, elle implique plutôt des changements dans la fonction de plusieurs organes du corps. Aux niveaux cellulaire et moléculaire, la pathogenèse du sepsis est extrêmement complexe et comprend un déséquilibre de la réponse inflammatoire, un dysfonctionnement immunitaire, des lésions mitochondriales, une coagulopathie, des anomalies du réseau immunitaire neuroendocrinien, un stress du réticulum endoplasmique, l'autophagie et d'autres processus physiopathologiques pour aboutir finalement à un dysfonctionnement des organes [52].

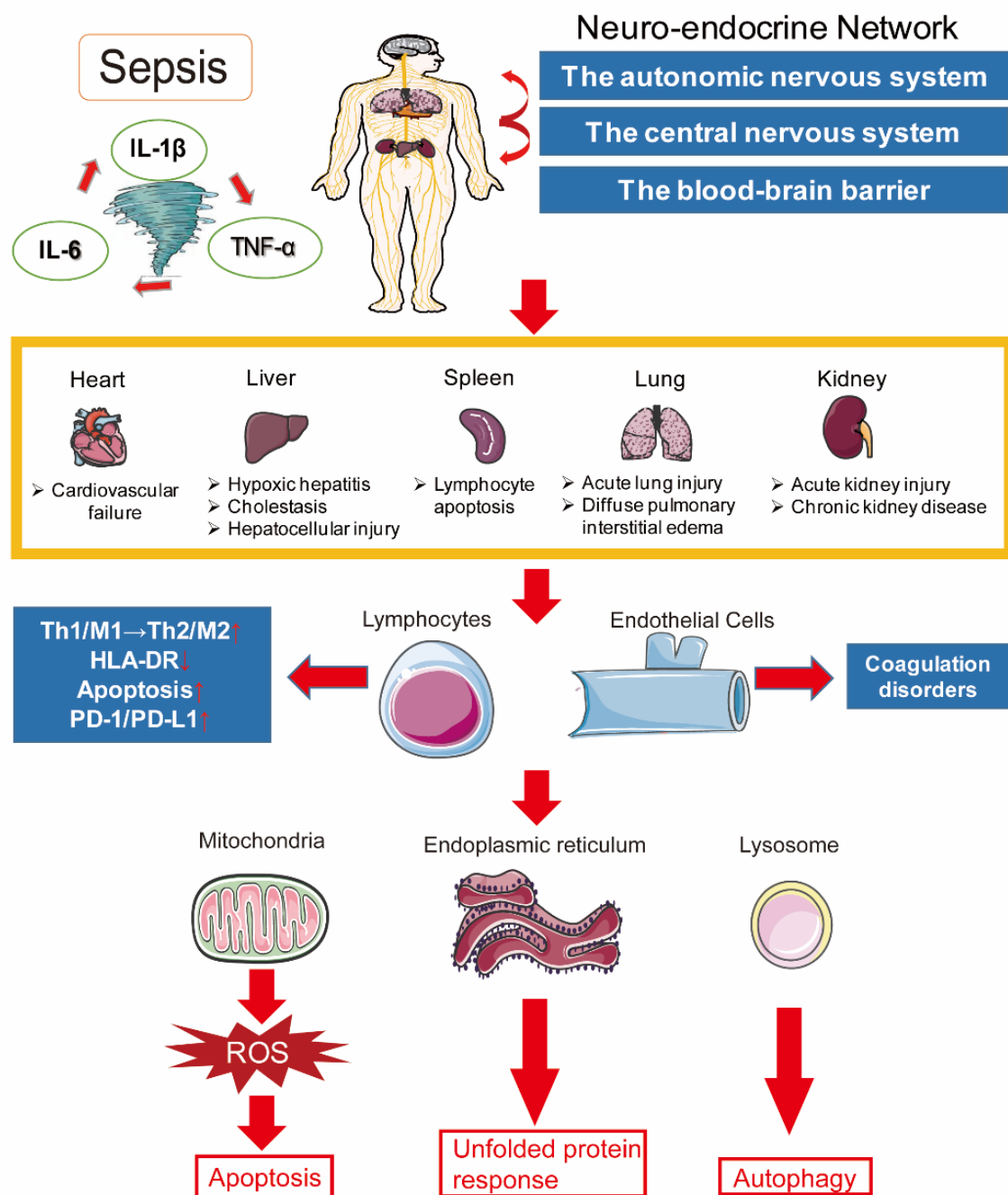


Figure 12 : La Pathogenèse complexe de la septicémie [52].

2.1. Déséquilibre de l'inflammation :

Le déséquilibre inflammatoire représente la base la plus critique de la pathogenèse du sepsis et se produit tout au long de son processus. La réponse aiguë initiale de l'hôte aux pathogènes invasifs amène généralement les macrophages à englober les pathogènes et à produire une série de cytokines pro-inflammatoires, ce qui peut déclencher des tempêtes de cytokines et activer le système immunitaire inné [52]. L'activation du système immunitaire inné est médiée par des récepteurs de reconnaissance de motifs (**PRR**), qui déclenchent une série d'activations dans les cellules immunitaires en détectant des motifs moléculaires associés aux dégâts (**DAMP** : damage-associated molecular patterns) ou des motifs moléculaires associés aux pathogènes (**PAMP** : pathogen-associated molecular patterns), régulant ainsi l'expression des gènes liés à l'inflammation [53].

Dans la réponse immunitaire au sepsis, les facteurs exogènes dérivés du pathogène (par exemple, les lipopolysaccharides (**LPS**)) et les facteurs endogènes libérés par les cellules lésées (par exemple, la protéine **HMGB-1**) peuvent interagir avec divers PRR, tels que les récepteurs de type Toll (**TLR**), les récepteurs de la lectine de type C (**CLR**), les récepteurs de type RIG-I (**RLR**) et les récepteurs de type NOD (**NLR**) [53]. Parmi ces récepteurs, les TLR sont les plus étudiés.

L'interaction entre les TLR et leurs ligands est induite par leurs domaines TIR, ce qui entraîne l'activation de plusieurs voies de signalisation. Ces événements sont suivis par la production de cytokines inflammatoires telles que l'interleukine **IL-1**, l'**IL-6**, le facteur de nécrose tumorale (**TNF- α**), le facteur de régulation de l'interféron (IFN) 7 (**IRF7**) et la protéine adaptatrice 1 (**AP-1**) [24]. Ces cascades d'événements de multiples voies de signalisation sont des processus étroitement contrôlés qui impliquent de nombreuses protéines cytoplasmiques et liées à la membrane, telles que la kinase-M associée au récepteur de l'interleukine-1 (**IRAK-M**), la protéine d'interaction avec TOLL (**TOLLIP**), le suppressor of cytokine signaling protein 1 (**SOCS1**), single Ig IL-1R-related molecule (**SIGIRR**), le gène 2 exprimé par la stimulation de la croissance (**ST2**), et ainsi de suite [52]. En outre, la signalisation des TLR est également régulée par un contrôle étroit de l'expression des TLR sur la membrane cellulaire. Ainsi, les ARNm de TLR4 et TLR2 sont fortement exprimés chez les patients atteints de septicémie [54].

Egalement, les PRR cytosoliques solubles tels que les **NLR** sont aussi impliqués dans le déséquilibre immunitaire induit par le sepsis. Les NLRs contiennent le domaine oligomérique de liaison aux nucléotides (**NOD**) et le domaine **LRR** (similaire aux TLRs). L'activation de certains NLR est régulée par la protéine adaptatrice receptor-interacting protein kinase 2 (**RIP2**) (également connue sous le nom de **RICK**), ce qui entraîne l'activation de NF- κ B et AP-1, tandis que d'autres NLR (tels que NLRP et NLRC4) participent à la formation de complexes protéiques faisant référence à l'inflammasome [52]. L'inflammasome clive le précurseur de la caspase-1 en caspase-1 active, et la caspase-1 activée clive les précurseurs de l'IL-1 et de l'IL-18 pour libérer les cytokines IL-1 et IL-18 [55].

Il est intéressant de noter qu'en plus des PPR mentionnés ci-dessus, les récepteurs de l'ARN double brin, notamment **RIG-I**, **MDA5** et **LGP2**, sont également impliqués dans l'immunité induite par le sepsis. Les PRR peuvent être activés par des PAMP exogènes et des DAMP endogènes. Dans le cas d'une septicémie endogène, les cellules hépatiques libèrent une grande quantité de HMGB-1, qui se lie à l'endotoxine bactérienne (LPS) ; l'endotoxine bactérienne est transportée vers le cytoplasme par les récepteurs RAGE exprimés sur les cellules endothéliales vasculaires et les macrophages, ce qui entraîne la mort cellulaire médiée par la cystéinase caspase-11 (pyroptose) et entraîne un état de choc, une défaillance pluri viscérale et la mort [52].

2.2. Dysfonctionnement immunitaire :

La pathogenèse de la septicémie comprend une diminution des HLA-DR, de la réplication des lymphocytes, de l'induction de la mort cellulaire programmée/apoptose et l'augmentation de l'expression des molécules anti-inflammatoires ainsi que des récepteurs et des ligands co-suppresseurs associés aux cellules [56 ;57].

Lorsque l'inflammation se produit pendant la septicémie, les neutrophiles interagissent avec les cellules endothéliales et migrent, sous l'impulsion des chimiokines, vers le site de l'inflammation, où ils reconnaissent et phagocytent les pathogènes, libèrent divers facteurs actifs et enzymes protéolytiques, et éliminent les pathogènes [58].

Les cellules mononucléaires/macrophages sont activées lorsqu'elles sont stimulées par des cytokines (par exemple, le facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages (**GM-CSF**), le **TNF**, l'**INF**) ou par des micro-organismes pathogènes, des médiateurs chimiques, des complexes immunitaires, etc. et les cellules activées phagocytent et neutralisent de multiples agents pathogènes et antigènes présents. Les cellules T effectrices différenciées favorisent en outre l'activation des macrophages. Au cours de la septicémie, le processus de maturation des cellules dendritiques (CD) de la rate et des ganglions lymphatiques est entravé. L'activation des CD entraîne également une accumulation rapide de cellules immunitaires innées (y compris les monocytes, les cellules (NK) et les granulocytes).

Les monocytes jouent un rôle important dans la physiopathologie du sepsis. Chez les patients atteints de sepsis, les défauts du métabolisme des monocytes sont une expression de l'immunosuppression, qui se caractérise par une inhibition importante des processus métaboliques tels que la glycolyse, l'oxydation des acides gras et la phosphorylation oxydative. Les cellules NK peuvent s'accumuler pour produire des niveaux élevés d'**INF- γ** , mais elles perdent la capacité à soutenir la réponse immunitaire Th1 nécessaire à l'élimination de l'infection bactérienne.

Bien qu'une grande partie des patients atteints de septicémie peuvent mourir pendant la tempête initiale de cytokines, les patients qui survivent à ce stade peuvent développer une immunosuppression, qui comprend l'incapacité à éliminer les infections primaires, le développement d'infections opportunistes secondaires et la réactivation de virus potentiels. L'immunosuppression induite par le sepsis implique à la fois l'immunité innée et l'immunité adaptative. L'immunosuppression après un sepsis a été décrite comme un syndrome de réponse anti-inflammatoire compensatoire et est régulée par des molécules co-stimulatrices telles que CD80/B7-1, produites par l'activation de la voie de signalisation TLR, et les cellules T naïves transformées en cellules T régulatrices grâce aux cytokines, ce qui entraîne une réduction de l'expression des facteurs de transcription liés à la présentation de l'antigène (par exemple, IRF4, MUM1) [52].

2.3. Dégâts mitochondriaux :

Les mitochondries sont les principaux micro-organismes impliqués dans la production d'énergie, la synthèse des protéines, et le catabolisme. Cependant, les dommages ou le dysfonctionnement mitochondriaux induits par le sepsis peuvent entraîner des désordres métaboliques cellulaires, une production insuffisante d'énergie et un stress oxydatif, entraînant une augmentation accrue de l'apoptose des cellules de l'organe et des cellules immunitaires, ce qui finit par provoquer des troubles immunitaires, la défaillance de plusieurs organes et même la mort.

Comme le montre la figure , au cours de la septicémie - en raison d'un apport limité en oxygène et d'une réaction oxydative incomplète ainsi que de l'hypoxie - la production de radicaux libres augmente considérablement, tandis que les mécanismes du système antioxydant sont endommagés. Lorsqu'ils sont exposés à des DAMP ou à des PAMP, les leucocytes activés libèrent des cytokines inflammatoires qui déclenchent l'expression de la NADPH oxydase. Comme le montre la figure, les cytokines provoquent une surproduction d'espèces réactives de l'azote (ERO) et de NO en favorisant l'activité de l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS). Le NO peut se lier aux peroxydes des ROS pour former des RNS, ce qui entraîne une inhibition irréversible de l'activité de la chaîne de transfert d'électrons (ETC). Compte tenu de ce dysfonctionnement, les mitochondries elles-mêmes représentent une source de production supplémentaire de ROS pendant le sepsis, ce qui entraîne malheureusement d'autres dommages aux mitochondries, notamment des lésions intimes, une inhibition de l'activité de la ETC et des lésions de l'ADN mitochondrial. Finalement, la matrice mitochondriale gonfle, la membrane mitochondriale se rompt et l'apoptose est déclenchée. Un taux élevé d'apoptose se produit dans les lymphocytes de la rate et dans les cellules d'autres organes pendant la septicémie, et il a été constaté que l'inhibition de l'apoptose à l'aide d'inhibiteurs de caspase augmentait le taux de survie en cas de septicémie [52].

Au cours du sepsis induit par le LPS, le facteur respiratoire nucléaire 1 (NRF-1), qui est un activateur transcriptionnel du facteur de transcription mitochondrial A (TFAM), est régulé à la hausse dans les hépatocytes. L'autophagie est activée en réponse à l'élimination des mitochondries irréversiblement endommagées. La biogenèse mitochondriale est régulée par la

voie de signalisation AMPK/PGC-1/NRF-1/2 ; cependant, la disproportion du rapport ATP/ADP résultant d'une production insuffisante d'ATP perturbe l'activation de l'AMPK et la voie PGC-1/NRF-1/2 qui s'ensuit, contribuant ainsi à l'expression du TFAM (transcription factor A, mitochondrial) [59]. En tant que promoteur de la transcription, TFAM se déplace dans la matrice mitochondriale et provoque l'expression de l'ADN mitochondrial après la biogenèse mitochondriale. Il semble que la densité mitochondriale continue de diminuer après un épisode de sepsis sévère. D'autres études expérimentales doivent encore être lancées pour déterminer le rôle des mécanismes de contrôle mitochondrial, en particulier dans l'induction de la défaillance pluri viscérale caractéristique du sepsis et en tant que cibles thérapeutiques potentielles.

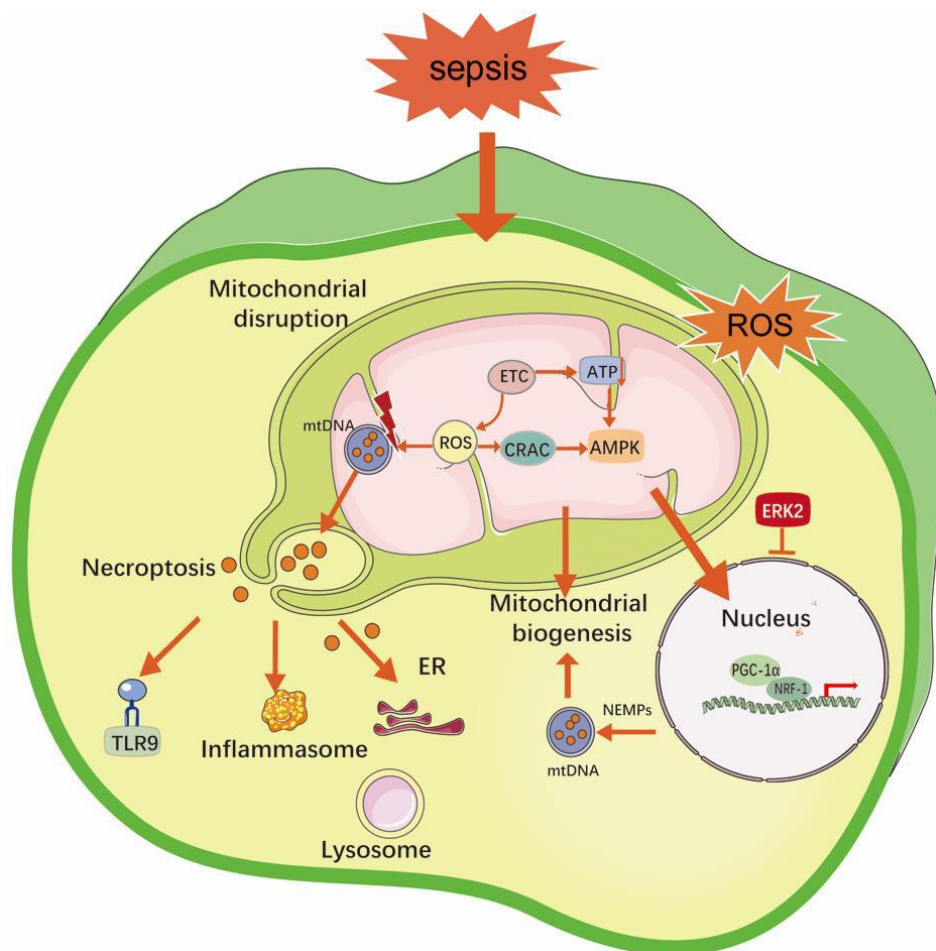


Figure 13 : Les mécanismes de régulation des dégâts mitochondriaux au cours de la septicémie [52].

2.4. Troubles de la coagulation :

L'interaction entre l'inflammation et la coagulation est largement considérée comme un point clé dans la pathogenèse de la septicémie. Lors du sepsis, l'inflammation peut induire une réaction de coagulation et l'activation de cette dernière favorise la réponse inflammatoire [60]. Dans des conditions normales, l'activation de la coagulation est régulée par trois systèmes physiologiques critiques de voies anticoagulantes, y compris le système d'inhibition de la voie du facteur tissulaire, le système de la protéine C activée (APC) et le système antithrombotique; qui régulent l'activation de la coagulation. Au cours de la septicémie, ces trois voies présentent un certain degré de désordre. En raison de l'altération de la synthèse protéique, les niveaux de consommation et de dégradation des protéines dans les trois voies d'inhibition de la coagulation sont faibles. L'expression de la thrombomoduline (TM) et du récepteur endothélial de la protéine C est régulée à la baisse en raison de la conversion de la protéine C en APC en conditions inflammatoires. En outre, pendant l'activation maximale de la coagulation, la fibrinolyse endogène diminue considérablement dans le sepsis ; lorsque l'activateur du plasminogène (c'est-à-dire l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA)) et l'activateur du plasminogène de type urokinase (u-PA) sont libérés des sites de stockage des cellules endothéliales vasculaires, la stimulation de l'activateur du plasminogène et la production sub-quantitative de plasmine augmentent, tandis qu'une augmentation continue de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1 (PAI-1) fait disparaître cet effet . Il a été démontré que le polymorphisme du PAI-1 augmente le risque de choc septique causé par une infection à méningocoques. Les patients présentant le génotype 4G/4G ont des concentrations de PAI-1 très élevées et une mortalité accrue liée à l'évolution clinique de la septicémie à Gram négatif [52].

2.5. Anomalies du réseau neuroendocrinien et immunitaire

L'homéostasie qui dépend de l'interaction entre le système neuroendocrinien et le système immunitaire est également considérée comme un élément crucial de la réponse de l'hôte au cours du choc septique. En cas de menace, le système nerveux central réagit à la septicémie par le biais de trois mécanismes principaux :

- (1) Le système nerveux autonome, dans lequel les nerfs vague et trijumeau ainsi que les nerfs sensoriels sont associés aux PAMP et conduisent à l'activation des cytokines inflammatoires ;
- (2) Les médiateurs inflammatoires circulatoires, via les plexus choroïdes et les organes ventriculaires connectés au système nerveux central ;
- (3) Par le biais de l'activation des cellules endothéliales à travers la barrière hémato-encéphalique, provoquant la libération de médiateurs inflammatoires (métabolites de la NOS) [66].

Le système immunitaire peut être considéré comme un "organe sensoriel diffus" qui envoie des signaux au cerveau par des voies distinctes, comme le nerf vague et l'activation/dysfonctionnement endothélial, ce qui entraîne la libération de cytokines et de médiateurs neurotoxiques. Ces signaux afférents déclenchent la réponse efférente du système nerveux central et activent ainsi le système nerveux autonome (y compris les systèmes nerveux sympathique et parasympathique), associé à l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS), qui est la partie la plus cruciale. Dans des conditions normales, le noyau paraventriculaire hypothalamique et le noyau supraoptique libèrent de la corticotropine (CRH) et de l'arginine vasopressine (AVP). Dans l'hypophyse, l'AVP peut augmenter la libération de CRH. Par la suite, l'AVP et la CRH stimulent la libération de l'hormone adrénocorticotrophique (ACTH) qui, à son tour, est responsable de la sécrétion du cortisol surrénalien, qui s'oppose au processus inflammatoire et rétablit l'homéostasie cardiovasculaire. Le dysfonctionnement de l'axe HHS au cours du sepsis réduit les taux sériques de CRH, d'ACTH et du cortisol surrénalien, ce qui entraîne un syndrome d'insuffisance surrénalienne. En outre, une branche du système nerveux autonome, principalement la branche sympathique, régule la production de cytokines. La noradrénaline (NA) libérée par les extrémités non synaptiques des axones

sympathiques, est détectée en concentrations accrues à proximité des cellules immunitaires et peut inhiber l'expression des facteurs pro-inflammatoires TNF- et IL-12 et favoriser l'expression de la cytokine anti-inflammatoire IL-10 [52]. Ces résultats soutiennent l'idée que cet effet est médié par les récepteurs 2-adrénergiques, qui sont exprimés sur les cellules immunitaires et couplés à l'AMPc [61].

Comme le montre la figure , le neurotransmetteur Acétylcholine (ACh) joue un rôle important dans la modulation des réponses inflammatoires. Le concept de "voie anti-inflammatoire cholinergique (CAP)" a été proposé dans une étude qui examine comment le nerf vague participe à la régulation du sepsis [62], ce qui ouvre une nouvelle voie pour le traitement du sepsis. L'activation du CAP peut conduire à l'inhibition de la synthèse et de la libération des cytokines, ainsi qu'à la différenciation et à la maturation des cellules T, suivies d'une réduction substantielle de la fonction de destruction des monocytes et des neutrophiles [63]. On considère actuellement que le CAP exerce des effets anti-inflammatoires principalement par l'intermédiaire du nerf vague, l'ACh et son récepteur nicotinique spécifique 7 ACh (7 nAChR) ainsi que les voies de transduction du signal intracellulaire associées. Lors de l'interaction avec l'ACh, le 7 nAChR entraîne une diminution du niveau des facteurs pro-inflammatoires, réduit l'expression des chimiokines et des molécules d'adhésion, modifie la différenciation et l'activation des cellules immunitaires et régule l'homéostasie [62] ; il agit donc comme un "effecteur" pour exercer des effets anti-inflammatoires dans la CAP. Une fois le nerf vague sectionné, la susceptibilité au choc endotoxique est accrue [64]. Par conséquent, la réponse inflammatoire systémique peut être atténuée en stimulant le nerf vague efférent ou en activant le 7 nAChR. Dans plusieurs modèles cellulaires in vitro, le 7 nAChR joue également un rôle clé dans les effets anti-inflammatoires via l'activation de diverses voies de signalisation. Par conséquent, le 7 nAChR est considéré comme une cible pour la régulation de la libération de cytokines inflammatoires et des effets anti-inflammatoires de la signalisation CAP.

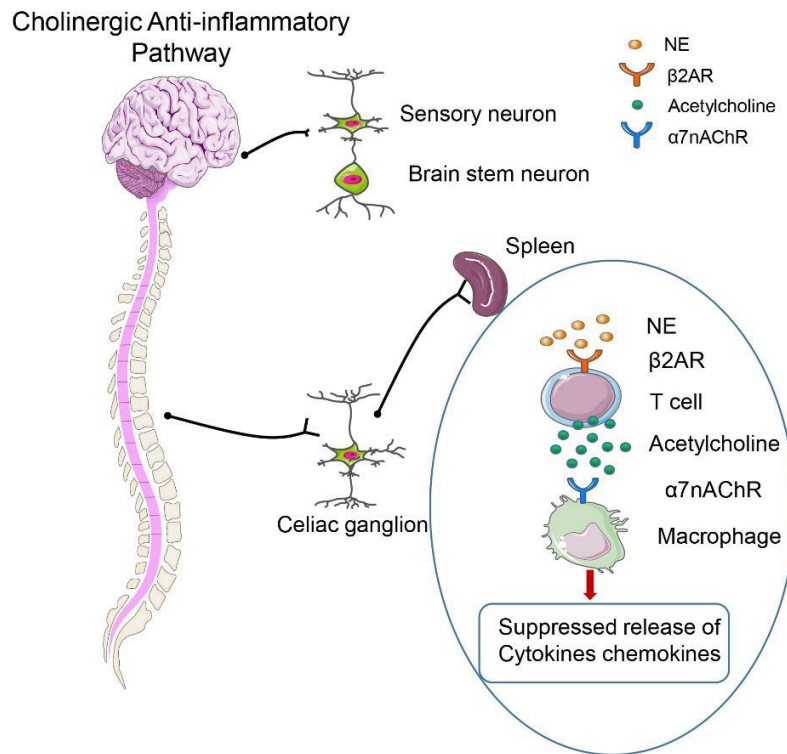


Figure 14 : La fonction de la voie cholinergique anti-inflammatoire (CAP) dans la septicémie [52].

2.6. Stress du réticulum endoplasmique :

Le réticulum endoplasmique (RE) est un organe intracellulaire qui participe à la translocation des protéines, à leur repliement, à leur modification post-traductionnelle et à leur transport ultérieur vers l'appareil de Golgi. Les protéines dépliées ou mal repliées s'accumulent dans le RE pendant la septicémie, altérant son homéostasie et entraînant un stress oxydatif et de graves désordres calciques qui aboutissent à un stress du RE. En cas de stress du RE, les capteurs de la réponse aux protéines non pliées peuvent modifier leurs signaux pour stimuler la mort cellulaire par des mécanismes de signalisation d'enregistrement uniques, qui comprennent plusieurs étapes : la première est l'activation transcriptionnelle du gène de la protéine homologue CEBP (CHOP), médiée par la kinase du réticulum endoplasmique de type PKR (PERK), l'enzyme requérant de l'inositol 1 (IRE1) et le facteur de transcription activant 6 (ATF6) ; puis l'activation de la voie JNK, médiée par l'IRE, suivie de l'activation du facteur 2 associé au récepteur du TNF et de la kinase 1 régulée par le signal apoptotique ; enfin,

l'activation de la caspase-12 associée qui migre du RE vers le cytosol, puis clive la caspase-9 et enfin active la caspase-3 [52].

Dans les modèles animaux de sepsis, les marqueurs d'un stress accru du RE (tels que la protéine 94 régulée par le glucose (GRP94), la CHOP et la caspase-12) sont détectés dans plusieurs organes, notamment le cœur et le foie, et ces marqueurs sont directement liés à l'ampleur du dysfonctionnement des organes, ce qui pourrait être une cause majeure de la défaillance pluri viscérale induite par le sepsis [65]. Le stress du RE entraîne une apoptose anormale chez les animaux atteints de septicémie, ce qui suggère que l'apoptose médiée par le stress du RE représente une nouvelle cible potentielle pour la prévention et le traitement cliniques de la septicémie.

2.7. Autophagie :

L'autophagie désigne le processus naturel par lequel une substance cytoplasmique ou un agent pathogène est englouti par l'autophagosome, qui est ensuite fusionné avec un lysosome pour être dégradé. L'autophagie est un mécanisme de défense essentiel utilisé par l'hôte pour résister aux agents pathogènes externes et aux signaux dangereux. Il joue un rôle critique dans l'induction et la régulation de la réponse inflammatoire naturelle immuno-cellulaire, et représente un facteur clé affectant le développement de la septicémie [66]. L'autophagie exerce un effet protecteur dans le sepsis probablement par le biais des mécanismes suivants : la clairance des pathogènes, la neutralisation des toxines microbiennes, la régulation de la libération des cytokines, la réduction de l'apoptose oncotarget et la promotion de l'expression des antigènes.

Dans une étude portant sur l'ablation génétique de la protéine d'autophagie ATG16L1, les effets de l'endotoxine ont été renforcés et les souris déficientes en autophagie sont devenues plus sensibles au LPS, la réponse immunitaire étant inhibée en raison de la déficience de l'autophagie des cellules T [52]

IV. Aspects cliniques :

1. Les facteurs prédisposants aux bactériémies et au sepsis :

Les changements immunitaires représentent les principaux facteurs de risque de septicémie. Il est important d'évaluer la prédisposition du patient à l'infection et la probabilité qu'il développe un dysfonctionnement d'organes. Les facteurs de risque de septicémie liés à l'immunosuppression sont bien connus et sont abordés plus en détail par la suite.

Bien que l'on en sache moins sur les facteurs de risque conduisant au dysfonctionnement des organes, il est important de documenter la fonction de base des organes du patient (état de santé général) et tout facteur de risque héréditaire. L'âge, le sexe et la race contribuent à la prévalence du sepsis et l'influencent. Par exemple, le sepsis sévère survient plus fréquemment chez les nourrissons et les personnes âgées, est plus fréquent chez les hommes que chez les femmes et a un taux d'incidence plus élevé chez les Afro-Américains que chez les Caucasiens. Les caractéristiques génétiques peuvent contribuer à la susceptibilité de l'hôte au sepsis et font actuellement l'objet d'un grand intérêt.

Comme pour toutes les pathologies qui affaiblissent l'immunité, les principaux facteurs de risque de contracter une infection potentiellement mortelle, telle qu'une bactériémie, comprennent deux concepts majeurs : l'exposition aux agents pathogènes et l'état immunitaire de l'individu. En fonction du facteur prédisposant (VIH, transplantation d'organe, diabète, etc.), différents facteurs de risque peuvent apparaître. En plus de l'immunosuppression sous-jacente, les patients immunodéprimés présentent un risque accru d'infections dues à des micro-organismes inhabituels ou multirésistants (MDR: multidrugresistant), en raison des régimes de chimioprophylaxie, des hospitalisations prolongées ou des séjours prolongés dans les unités de soins intensifs. L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de sepsis et de choc septique a fait passer le taux de survie de 20 % à plus de 70 % dans certaines populations ; toutefois, en ce qui concerne le choc septique étant la forme la plus grave du sepsis, il n'est pas surprenant qu'il présente le taux de mortalité le plus élevé, toujours d'environ 50 % dans certaines études. La mortalité semble être associée à un mauvais pronostic lorsqu'elle est attribuée à des organismes Gram négatif par opposition aux organismes Gram positif. Même

après leur sortie de l'hôpital, les patients qui survivent au sepsis sont moins susceptibles de vivre à long terme, et les séquelles telles que l'altération des fonctions biologiques, l'exacerbation des maladies chroniques (maladie rénale chronique ou maladie cardiovasculaire), l'émergence de nouvelles maladies chroniques et le dysfonctionnement neurocognitif diminuent leur qualité de vie globale [67].

Tableau 19 : Facteurs favorisant l'immunosuppression [67].

Facteurs prédisposants qui contribuent à l'immunosuppression
Thérapie • Immunosuppresseur • Antimicrobien (i.e., à large spectre) • Antifongique
Colonisation bactérienne • Staphylococcus aureus (i.e., SARM) • Distorsions du microbiote bactérien normal (dus à la prophylaxie antimicrobienne)
Déficit d'immunité • Maladie auto-immune
Tissu dévitalisé, collections de liquide
Neutropénie, lymphopénie
Comorbidités médicales • Urémie • Malnutrition • Diabète • Alcoolisme avec cirrhose • Maladie vasculaire périphérique • Insuffisance cardiaque congestive • Maladie rénale et hépatique
Infection par des virus immunomodulateurs • CMV • EBV • VHB • VHC • VIH
Intervention chirurgicale et/ou invasive • Cathétérisme (i.e., voies urinaires, veine centrale, bactériémies associées aux cathéters centraux)

1.1. Soins intensifs et chirurgie :

La septicémie peut être un issu fatal pour les patients en post-opératoire dans une variété de contextes, y compris la transplantation, la chirurgie des plaies, la splénectomie, la chirurgie intra-abdominale ou viscérale et la chirurgie oncologique.

1.2. Cancer :

On estime que 5 % des patients atteints de cancer contractent une septicémie grave, et les patients hospitalisés atteints de cancer ont 5 fois plus de risque de décéder (37,8 %) que les patients atteints de cancer qui n'ont pas développé de septicémie. L'utilisation d'agents cytotoxiques est en grande partie responsable de la suppression immunitaire chez ces patients et leurs thérapies les prédisposent aux bactériémies. En outre, les néoplasmes malins peuvent permettre aux bactéries de pénétrer dans la circulation sanguine. Le risque est encore plus grand pour les patients atteints de cancers hématologiques, qui sont 15 fois plus susceptibles que la moyenne de souffrir d'une septicémie grave. Le traitement immunosuppresseur à long terme du cancer est lié au développement de complications potentiellement mortelles, y compris les bactériémies.

Les bactériémies associées aux cathéters centraux sont fréquentes chez les patients souffrant de neutropénie fébrile à la suite d'une chimiothérapie cytotoxique, en raison de la translocation d'organismes intestinaux (*E. coli*, *E. faecium* et *Streptococcus* spp.) [67].

D'autres études sur la bactériémie entérococcique montrent un taux de mortalité global élevé (42%) chez les patients atteints d'hémopathies malignes. Les mauvais résultats sont associés à un âge supérieur à 50 ans, à une maladie sous-jacente (leucémie, lymphome, myélome, etc.), à une pneumonie et à un choc [68].

1.3. Age :

L'âge supérieur à 40 ans est un facteur de risque de septicémie et les résultats les plus médiocres sont observés chez les patients âgés de plus de 85 ans, avec un taux de mortalité associé de plus de 38,4 %. À l'autre extrémité du spectre d'âge, les enfants, en particulier les nouveau-nés, présentent des taux de mortalité élevés.

Les infections sont plus fréquentes chez les patients âgés (≥ 65 ans) en raison de comorbidités préexistantes, d'un système tégumentaire déficient, de mécanismes d'élimination réduits et d'une réponse immunitaire diminuée (c'est-à-dire l'immunosénescence, qui est plus marquée chez les femmes que chez les hommes).

Comme les patients âgés ont une réponse immunitaire réduite, la présentation clinique de l'infection peut être atypique ou subtile, ce qui rend souvent l'infection difficile à diagnostiquer chez les personnes plus âgées. Les personnes âgées de plus de 85 ans présentent le risque le plus élevé d'hospitalisation et de mortalité. [67].

À l'autre extrémité du spectre de l'âge, à la naissance, les nourrissons ont peu d'immunité propre et sont sensibles aux infections (105-107). Comme pour la septicémie chez les personnes âgées, le diagnostic de la septicémie néonatale est difficile à établir en raison de signes et de symptômes non spécifiques. En 2015, 45 % des décès liés à la septicémie néonatale (dans les 28 jours suivant la naissance) étaient dus à des étiologies infectieuses [69].

1.4. Hospitalisation :

Les facteurs de risque d'infections associées aux soins de santé (hospitalisation récente, établissement de soins prolongés, dialyse, soins à domicile réguliers ou visites à la clinique de l'hôpital) prédisposent les patients aux bactériémies et aux septicémies. Les étiologies courantes des infections associées aux soins de santé sont le *S. aureus* résistant à la méthicilline (SARM), les entérocoques résistants à la vancomycine, l'*Acinetobacter baumannii*, le *Pseudomonas aeruginosa*, le *K. pneumoniae* producteur de β -lactamase à spectre étendu et l'*E. coli* producteur de β -lactamase à spectre étendu (109). Les patients recevant une prophylaxie à base de fluoroquinolones, fréquente dans les hôpitaux, sont exposés au risque de bactériémies à *S. aureus* résistant à la méthicilline et à des bacilles Gram négatifs multirésistants.

1.5. HIV :

Les progrès de la thérapie antirétrovirale (ART) ont prolongé l'espérance de vie des personnes séropositives, et comme l'infection est liée à l'immunosuppression, l'incidence des infections opportunistes chez les personnes infectées par le VIH a été réduite. De plus, le spectre des infections opportunistes associées au VIH a évolué en même temps que l'épidémie. Par exemple, les personnes séropositives sont plus susceptibles d'être admises en soins intensifs pour une septicémie que pour une pneumonie à *Pneumocystis*, comme c'était le cas dans le passé. L'incidence des bactériémies communautaires est plus élevée chez les patients séropositifs (20 % chez les adultes et 30 % chez les enfants) que chez les adultes et les enfants

séronégatifs (9 %). Bien que les agents responsables varient selon les régions géographiques, les personnes infectées par le VIH dans le monde entier sont particulièrement susceptibles de développer une bactériémie à salmonelles non typhoïdiques et à *S. pneumoniae*.

Quoi qu'il en soit, un faible taux de CD4 est le principal facteur de risque de survenue de bactériémies chez les personnes infectées par le VIH. Les taux de mortalité varient de 7 % à 46 % dans le monde, l'Europe et les États-Unis se situant respectivement entre 16 % et 18 % et entre 25 % et 43 %, et l'Afrique entre 7 % et 46 %. Bien que les données soient limitées, aucune étude n'a encore montré de différence dans les taux de mortalité entre les patients séropositifs et séronégatifs atteints de bactériémies d'origine communautaire.

1.6. Transplantation :

Les bactériémies sont une cause majeure de morbidité et de mortalité après une transplantation d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques, avec le taux d'incidence le plus élevé (7,4 % à 14 %) dans les 30 premiers jour. Lorsqu'elle est associée à un choc septique, le taux de mortalité de la bactériémie post-greffe est d'environ 50 %. Le type de transplantation (rein, rein-pancréas, foie, etc.) joue également un rôle dans le taux d'incidence, et la transplantation hépatique a été associée au risque le plus élevé de bactériémie.

En outre, les antimicrobiens prophylactiques utilisés pour minimiser les infections opportunistes chez les patients à haut risque augmentent involontairement le taux de micro-organismes résistants isolés. L'augmentation des taux de résistance des organismes MDR complique les options de traitement et reste une préoccupation pour les patients transplantés.

1.7. Usage des stéroïdes :

Les glucocorticoïdes, également connus sous le nom de corticostéroïdes, jouent un rôle important dans la régulation de la réponse immunitaire et, comme on peut s'y attendre, une perturbation de leurs niveaux peut déstabiliser un patient atteint de septicémie. Les glucocorticoïdes ont pour fonction d'inhiber la réponse inflammatoire, créant ainsi un effet immunosuppresseur. En cas de septicémie, la production de cortisol et de glucocorticoïdes est réduite, ce qui entraîne des réponses inflammatoires exagérées et incontrôlées. C'est pourquoi les glucocorticoïdes sont fréquemment utilisés pour traiter les patients atteints de sepsis sévère

ou de choc septique afin de stabiliser leurs déséquilibres immunitaires.

De nouvelles données suggèrent que les glucocorticoïdes servent à reprogrammer les cellules immunitaires, ce qui permet d'équilibrer l'homéostasie et de restaurer le fonctionnement des organes pour améliorer l'état des patients. D'autre part, des niveaux élevés de cortisol libre sont un marqueur de mauvais pronostic.

Il n'est pas surprenant qu'une réponse immunitaire incontrôlée au cours du sepsis perturbe l'homéostasie, provoquant un chaos métabolique. Par exemple, l'hyperglycémie est une caractéristique clinique du sepsis qui devient un facteur thérapeutique important à gérer chez les patients septiques. L'utilisation de corticostéroïdes, tels que l'hydrocortisone, pendant la septicémie a la capacité de stabiliser les niveaux de glucose dans le sang. Cependant, les études actuelles montrent que l'utilisation de corticostéroïdes dans le traitement du sepsis n'apporte qu'un bénéfice limité, voire nul, et le manque de données factuelles en fait un sujet controversé.

1.8. Etat nutritionnel (malnutrition, diabète) :

Diverses carences métaboliques et vitaminiques prédisposent les hôtes aux infections et sont liées à une incidence et une gravité accrues des bactériémies. Les carences en vitamine D, en sélénium, en fer, en acides aminés et en hormones ont toutes été associées à des risques plus élevés et à une plus grande gravité de la maladie.

1.9. Déplétion des lymphocytes B :

Les lymphocytes B produisent les anticorps, qui ont pour fonction d'inhiber les infections en éliminant les micro-organismes. Les lymphocytes B régulent également la réponse immunitaire en produisant des molécules de signalisation spécialisées appelées cytokines.

Lors des bactériémies, les cytokines pro-inflammatoires, telles que le TNF, l'interleukine-1 (IL-1), l'interleukine-6 (IL-6) et l'interleukine-8 (IL-8), ont pour fonction de déclencher une réponse à l'infection humaine. Lorsqu'elles sont produites et libérées, les cytokines pro-inflammatoires induisent une réponse inflammatoire systémique. Les cytokines anti-inflammatoires, telles que l'interleukine-10 (IL-10), le facteur de croissance transformant bêta (TGF- β) et l'INF- γ , limitent les lésions tissulaires. Le dysfonctionnement des cellules B altère évidemment la réponse immunitaire de l'hôte, mais il en va de même pour la déplétion des cellules B, un type de

thérapie utilisé pour le traitement des maladies auto-immunes (lupus, polyarthrite rhumatoïde, sclérose en plaques) et des tumeurs malignes à cellules B (lymphome de Hodgkin, leucémie lymphocytaire chronique). La thérapie de déplétion altère la réponse immunitaire de l'hôte et le traitement par rituximab, un anticorps anti-CD20, est associé à une hypogammaglobulinémie induite, qui prédispose les patients à une augmentation des infections.

1.10. Neutropénie :

La neutropénie prédispose les patients aux bactériémies et aux septicémies, et la neutropénie fébrile représente l'un des plus grands défis diagnostiques. Comme la thérapie de déplétion, la neutropénie liée au traitement peut avoir des conséquences graves et est associée à une variété de microbes communs et rares. La situation est similaire pour la cytopénie auto-immune et d'autres causes de granulocytopenie.

1.11. Unité de soins intensifs :

La présence d'un choc septique est associée à des taux de mortalité hospitalière supérieurs à 40 %. Les patients en état de choc septique sont identifiés par la nécessité d'utiliser un traitement vasopresseur afin de maintenir leur pression artérielle moyenne à ≥ 65 mm Hg, et par un taux de lactate sérique supérieur à 2 mmol/litre (>18 mg/dl) en l'absence d'hypovolémie, c'est-à-dire une diminution du volume de sang circulant. Dans les services de consultations externes, les services d'urgence ou les services d'hospitalisation générale, les patients adultes suspectés d'infection peuvent être rapidement identifiés comme étant plus susceptibles d'avoir des résultats médiocres typiques du sepsis s'ils présentent au moins 2 des critères cliniques suivants, qui constituent ensemble un nouveau score clinique appelé "quickSOFA" (qSOFA) : une fréquence respiratoire ≥ 22 /min, une altération de l'état mental ou une pression artérielle systolique ≤ 100 mm Hg.

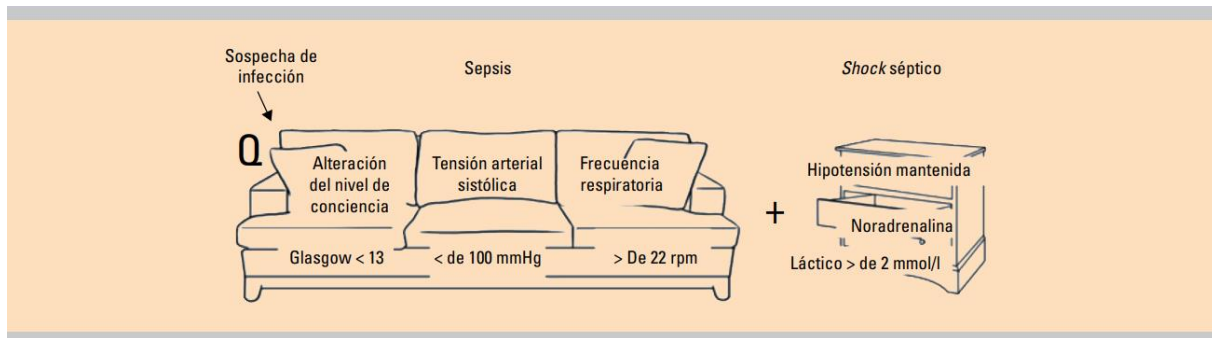


Figure 15 : Quick SOFA (q SOFA) et critères de choc septique

1.12. Autres :

L'introduction d'un nouveau traitement par les anticorps monoclonaux - tels que les anti-TNF pour des affections courantes comme la maladie de Crohn- , la polyarthrite rhumatoïde, et les procédures invasives sont également des facteurs de risque pour le développement d'une septicémie. D'autres pathologies qui peuvent être contrôlées avec succès par une immunosuppression iatrogène, telles que le diabète, la splénectomie et l'immunodéficience congénitale, entraînent également un risque plus élevé.

En outre, les maladies cardiaques rhumatismales ou congénitales, la chirurgie, la cirrhose et les maladies chroniques (y compris le diabète, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale chronique et la bronchopneumopathie chronique obstructive) augmentent le risque.

Les addictions, telles que la toxicomanie par voie intraveineuse et l'alcoolisme, représentent également des facteurs de risque de septicémie.

Enfin, d'autres infections, telles que l'avortement septique, l'infection pelvienne, la pneumonie communautaire grave, l'infection abdominale, l'infection des voies urinaires, la méningite et la cellulite, prédisposent les patients à la septicémie [67].

2. Bactériémie :

Les symptômes cliniques des bactériémies et/ou des fongémies comprennent généralement une fièvre avec ou sans frissons intenses, en particulier lorsqu'il y a plusieurs foyers infectieux présents, une neutropénie ou la présence d'un cathéter veineux central. Dans le cas des bactériémies à entérobactéries, il est possible d'observer une hypothermie. Chez certains groupes de patients tels que les personnes âgées, les immunodéprimés, ceux qui prennent des corticoïdes ou des médicaments antipyrétiques, les signes cliniques de la bactériémie peuvent être absents. Cependant, il est important de rechercher des signes de gravité, notamment des signes de sepsis ou de choc septique. Environ un quart des bactériémies sont associées à un sepsis ou à un choc septique, tandis que seulement 40% des cas de sepsis et de choc septique sont liés à une bactériémie [70].

La bactériémie chez l'enfant peut être spontanément résolutive, mais il est important d'en déterminer l'étiologie et la cause sous-jacente. Les nourrissons peuvent également présenter des symptômes non spécifiques de mauvaise alimentation, d'irritabilité ou d'instabilité de la température plutôt que de la fièvre [71].

3. Septicémie :

Les signes et symptômes de la septicémie touchent souvent plusieurs systèmes. La libération massive de divers médiateurs inflammatoires au cours de la septicémie, comme on a vu précédemment, entraîne une défaillance de plusieurs organes (Fig :16). Le sepsis doit ainsi être géré comme un trouble systémique.

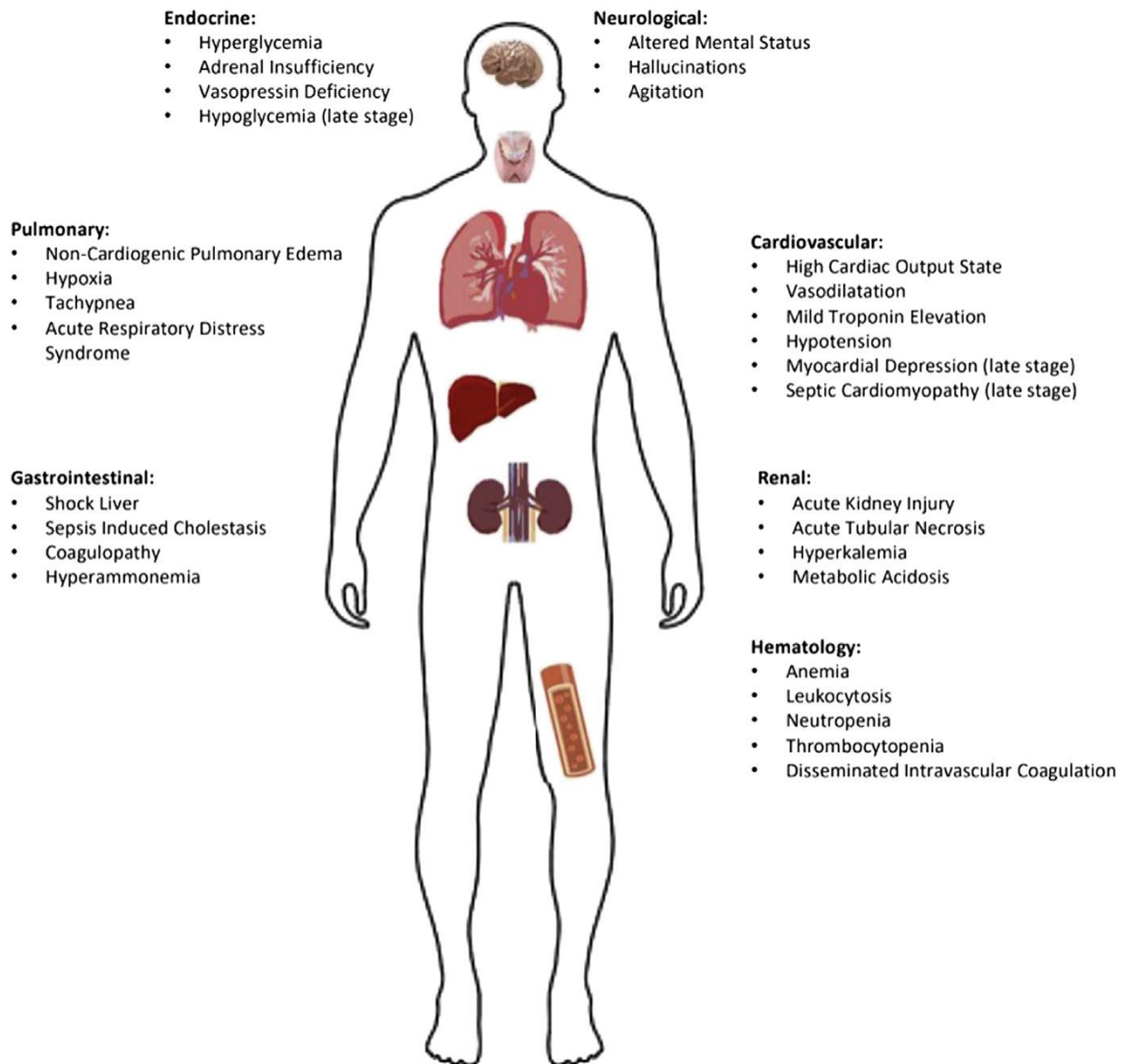


Figure 16 : Manifestations cliniques du sepsis par système [72].

3.1. Manifestations cardiovasculaires :

La dilatation pathologique des artères et des veines entraîne une hypotension qui peut être profonde. En outre, une dépression myocardique est observée chez près de 60 % des patients septiques. Le mécanisme exact de cette cardiomyopathie septique n'est pas clair. Des taux de troponine légèrement élevés sont fréquemment observés et peuvent être liés à la gravité de la septicémie.

3.2. Manifestations pulmonaires :

Les lésions pulmonaires médiées par les cytokines entraînent une augmentation de la perméabilité de l'endothélium alvéolaire et capillaire, provoquant un œdème pulmonaire non cardiogénique qui altère l'oxygénation et la ventilation. Le développement de l'hypoxie et de l'acidose métabolique entraîne une tachypnée significative. L'incidence du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) chez les patients atteints de septicémie est de 7 %. Une surveillance attentive des paramètres respiratoires est essentielle pour identifier les patients qui nécessiteront une intubation et une ventilation mécanique en raison de la fatigue des muscles respiratoires aboutissant à l'épuisement.

3.3. Manifestations rénales :

Les insuffisances rénales aiguës (IRA) liées au sepsis contribuent de manière significative à la morbidité et à la mortalité de la septicémie. Les facteurs de risque pour le développement de l'IRA sont l'âge avancé, les maladies rénales chroniques et les maladies cardiovasculaires. La physiopathologie est multifactorielle et comprend des changements hémodynamiques, un dysfonctionnement endothélial, une inflammation du parenchyme rénal et une obstruction des tubules par des cellules nécrotiques et des débris. Une réanimation volumétrique rapide, la prévention de l'hypotension et l'abstention d'utilisation d'agents néphrotoxiques (tels que les produits de contraste intraveineux) peuvent contribuer à atténuer les risques de développement d'une IRA. Une fois développée, il est nécessaire de doser correctement les médicaments, d'éviter la surcharge volumique par l'utilisation de diurétiques et de gérer soigneusement les électrolytes.

3.4. Manifestations hématologiques :

Les principales manifestations hématologiques sont l'anémie, la leucocytose, la neutropénie, la thrombocytopénie et la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). L'inhibition de la thrombopoïèse et les lésions plaquettaires immunologiques sont responsables de la thrombocytopénie observée sans CIVD. L'anémie est secondaire à l'inflammation, à la réduction de la survie des globules rouges et à l'hémolyse dans le cadre d'une CIVD. La CIVD est diagnostiquée par la thrombocytopénie et l'allongement du temps de prothrombine (TP) ou du temps de céphaline activée (TCA). La CIVD dans le cadre d'une septicémie peut se présenter sous la forme d'une hémorragie provenant de plusieurs sites ou d'une thrombose de vaisseaux sanguins de petite et moyenne taille. En l'absence d'hémorragie, la coagulopathie peut être surveillée en même temps que le traitement du trouble sous-jacent. Chez les patients présentant des hémorragies multi-sites, une transfusion des plaquettes et des facteurs de coagulation doit être envisagé.

3.5. Manifestations gastro intestinales :

L'insuffisance hépatique est une complication peu fréquente mais significative du choc septique, survenant chez moins de 2% des patients septiques, avec un impact marqué sur la morbidité et la mortalité. Le dysfonctionnement hépatique septique est diagnostiqué par une augmentation de la concentration de bilirubine supérieure à 2 mg/dL et une coagulopathie avec un rapport international normalisé supérieur à 1,5. La physiopathologie est attribuée à des changements hémodynamiques, cellulaires, moléculaires et immunologiques conduisant à une hypoxie parenchymateuse. Les manifestations cliniques comprennent une hépatite hypoxique, une cholestase induite par le sepsis, des coagulopathies et une hyperammoniémie, provoquant une encéphalopathie hépatique.

3.6. Manifestations endocriniennes :

L'hyperglycémie est fréquente chez les patients septiques et est attribuée à l'élévation du glucagon, des catécholamines, du cortisol et de la résistance à l'insuline combinée à l'hormone de croissance induite par la libération de cytokines. La glycémie doit être fréquemment surveillée en cas de choc septique, avec pour objectif de maintenir la glycémie à moins de 180 mg/dL, tout en évitant un contrôle trop agressif et les épisodes hypoglycémiques qui en découlent. Outre la dysrégulation métabolique, 8 à 9 % des patients atteints de sepsis sévère présentent des signes d'insuffisance surrénale, ce qui peut contribuer à l'insensibilité aux catécholamines. La prise en charge par stéroïdes exogènes est discutée séparément. Les patients septiques présentent également une carence en vasopressine en raison de l'épuisement des réserves, de l'augmentation de l'activité de la vasopressinase et de l'inhibition de la production de vasopressine par l'oxyde nitrique. L'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien peut également être affecté au cours du sepsis, entraînant une hypothyroïdie clinique apparente ; cependant, il n'existe aucune preuve en faveur du traitement de l'hypothyroïdie septique.

3.7. Manifestations neurologiques :

L'encéphalopathie septique est une manifestation courante du sepsis sévère et du choc septique. Les symptômes peuvent inclure des modifications de l'état mental, une altération du cycle veille-sommeil, une désorientation, une agitation et des hallucinations. L'altération de l'état mental peut être le seul signe présenté chez les patients gériatriques. Les déficits focaux ne sont pas typiques de l'encéphalopathie septique et doivent faire l'objet d'une évaluation par neuro-imagerie et d'un bilan d'accident vasculaire cérébral. Les convulsions sont une complication rare de l'encéphalopathie septique et peuvent être diagnostiquées par un monitoring électroencéphalographique. En cas d'altérations significatives de l'état mental, certains patients peuvent nécessiter une intubation endotrachéale pour la protection des voies respiratoires. D'autres causes réversibles d'encéphalopathie, telles que l'hypoxémie, l'hypercapnie, l'hypoglycémie, l'hyponatrémie ou l'hypernatrémie, la toxicité médicamenteuse, l'hyperammoniémie et l'insuffisance thyroïdienne, doivent être rapidement évaluées et exclues. [72]

V. Diagnostic biologique :

1. Hémoculture :

Il faut tenir compte du faible nombre de micro-organismes présents dans le sang lors d'un épisode de bactériémie, qui varie généralement de 10 unités formant colonie (UFC)/ml à 10^4 UFC/ml, et peut même être inférieur à 0,1 UFC/ml dans 20 % des cas ; cette caractéristique signifie que seules des techniques très sensibles peuvent être utilisées pour le diagnostic rapide de ce processus. L'hémoculture reste actuellement la principale méthode de diagnostic des bactériémies, bien que sa valeur pratique soit entravée par le délai d'obtention des résultats, par le fait qu'elle n'est pas positive chez tous les patients, sa performance étant plus faible chez les patients sous traitement antibiotique ou si l'infection est causée des bactéries à croissance lente ou des bactéries présentant des exigences particulières. Un autre facteur clé est la proportion élevée d'hémocultures contaminées par des micro-organismes appartenant au microbiote cutané, ce qui peut conduire à un diagnostic erroné, à un traitement inapproprié et à des coûts économiques élevés pour le système de soins de santé. La sensibilité des hémocultures est largement liée au type de micro-organisme, au volume de l'échantillon, au moment du prélèvement et à l'absence de traitement antibiotique antérieur [73].

1.1. Indications :

Il n'existe pas de recommandation universelle sur les indications de prélèvement d'hémocultures, bien qu'il soit généralement recommandé d'en réaliser devant la présence de frissons, de fièvre (température corporelle ≥ 38 °C) ou d'hypothermie chez les nouveau-nés et les patients âgés. Également en cas de leucocytopénie, de leucocytose ou de thrombocytopénie non liées à des processus hématologiques, en cas d'autres signes d'infection focale ou de septicémie, ainsi qu'en cas de suspicion d'endocardite. Le prélèvement d'hémocultures est également indiqué chez les enfants ~ les jeunes enfants ~ ou les personnes âgées présentant une baisse soudaine de vitalité, car ces populations peuvent ne pas présenter les signes et symptômes typiques d'une bactériémie. En outre, les extrémités des cathéters doivent toujours être retirées lorsqu'une extrémité de cathéter est référée pour ensemencement en raison d'une suspicion de bactériémie associée au cathéter, sinon il n'est pas possible de faire la différence avec la

colonisation du cathéter [74].

En cas de suspicion d'infection, des hémocultures doivent être réalisées chez les patients susceptibles de souffrir de méningite, d'ostéomyélite, de pyélonéphrite, d'infection intra-abdominale, d'arthrite, d'infections sévères de la peau et des tissus mous, de pneumonie, d'endocardite et de fièvre d'origine inconnue (abcès occulte, fièvre typhoïde, brucellose, tularémie, etc.) L'hémoculture doit être complétée par la culture d'échantillons provenant d'autres sites afin d'essayer de déterminer le foyer du processus.

1.2. Techniques, prélèvements, résultats :

Les échantillons de sang destinés à l'hémoculture doivent être prélevés par ponction veineuse (prélèvement périphérique), en évitant les prélèvements sur des dispositifs intravasculaires, comme le recommande l'American College of Physicians, et en changeant d'équipement et d'emplacement anatomique pour chaque prélèvement d'hémoculture. Les prélèvements par cathéter ne doivent être effectués que si une infection du cathéter doit être diagnostiquée et doivent être accompagnés d'une autre ponction veineuse périphérique ; exceptionnellement, des prélèvements sanguins par cathéter peuvent être effectués chez des patients pédiatriques atteints d'une maladie oncohématologique.

En outre, la prise de sang doit être effectuée avant le début du traitement antibiotique et, si cela n'est pas possible, lorsque l'antibiotique est à sa concentration minimale (juste avant la dose suivante) [75].

Le volume de sang est le facteur le plus important pour augmenter le rendement diagnostique de l'hémoculture ; les recommandations de l'Infectious Diseases Society of America/American Society for Microbiology (ASM), selon lesquelles le volume de sang à cultiver est lié au poids du patient, sont généralement suivies. Ainsi, chez les jeunes enfants, 1 à 5 ml (dilution 1:5), inoculés dans un seul flacon aérobique, seront nécessaires, tandis que le volume de sang à cultiver pour les enfants plus âgés et les adultes sera de 10 à 20 ml (dilution 1:10), répartis entre les 2 flacons (anaérobique et aérobique) [76].

La probabilité de retrouver l'agent causal augmente en fonction du nombre d'hémocultures prélevées sur le patient. Elle est proche de 60-80% pour la première hémoculture, de 80-90%

pour deux hémocultures et de 95-99% pour la troisième hémoculture. Il n'y a pas de recommandation universelle sur l'intervalle à respecter entre chaque hémoculture et, bien qu'il soit généralement recommandé de les espacer de 10 à 30 minutes, cet intervalle peut être raccourci dans des situations d'extrême urgence et, même dans ces cas, afin de ne pas retarder le traitement antibiotique, des hémocultures peuvent être prélevées simultanément sur différentes extrémités.



Figure 17 : Flacons d'hémocultures (aérobie à gauche et anaérobie à droite)

Le prélèvement de sang pour hémoculture doit être effectué dans des conditions d'asepsie maximales, en désinfectant scrupuleusement la peau à l'endroit de la ponction veineuse ainsi que les bouchons en caoutchouc des flacons d'hémoculture, de préférence avec de la chlorhexidine alcoolique à 2 % chez les patients âgés de plus de 2 mois. Le pourcentage d'hémocultures contaminées doit être contrôlé régulièrement dans tous les hôpitaux et des séances de formation régulières doivent être organisées pour le personnel chargé de la collecte des hémocultures afin de faire comprendre la nécessité d'utiliser le protocole établi dans chaque centre.

Procédure de prélèvement direct des flacons d'hémoculture

BacT/ALERT®

Recommandations importantes

- Le ratio sang/bouillon recommandé est compris entre 1/5 et 1/10 :
- Flacons adultes:** (SA/SN; FA/FN; FA Plus/ FN Plus) : volume optimal = 10 ml
- Flacons pédiatriques** (PF/ PF Plus) : volume optimal = 4 ml (0.05 ml minimum pour PF Plus)
- Ne pas utiliser de flacon dont le fond est jaune ou si la date de péremption est dépassée.
- Ne pas surremplir les flacons car cela peut entraîner des faux-positifs.
- Transmettre le prélèvement d'hémoculture au laboratoire le plus rapidement possible (24 heures maximum).
- Conserver le prélèvement d'hémoculture à 20-25°C avant incubation dans l'automate BacT/ALERT en cas d'impossibilité d'acheminement immédiat.
- Pour un meilleur contrôle du volume de sang inoculé dans le flacon, tracer un repère sur les graduations de l'étiquette.
- Afin d'éviter les contaminations, les flacons d'hémoculture doivent être prélevés avant d'éventuels tubes additionnels.
- Ne pas coller d'étiquette sur le code à barre du flacon.

- 1** Désinfection des mains par friction **hydro-alcoolique**.
Nettoyage puis **antiseptie** de la peau selon protocole validé par l'établissement, rinçage puis séchage entre chaque étape.
- 2** Retirer la capsule de protection située sur le dessus des flacons.
Désinfecter le bouchon à l'aide d'une solution appropriée (type chlorhexidine alcoolique ou Bétadine alcoolique) et laisser sécher au moins 30 secondes.
- 3** Relier l'adaptateur universel BacT/ALERT « tout en un » au dispositif utilisé pour le prélèvement en prenant soin de **le visser à fond**.
L'adaptateur BacT/ALERT permet de prélever les flacons et les tubes. Il est possible d'utiliser un kit de prélèvement tout en un référence 413201 ou 413251 (dispositif stérile avec aiguille + adaptateur).
- 4** Pratiquer la ponction veineuse à l'aide de l'aiguille (Type épicroténienne protégée). Port de gants non stériles.
- 5**
- 6**
- 7**

* Prélever en premier le flacon aérobie (bouchon vert ou bleu) puis le flacon anaérobie (bouchon orange ou violet).

Remarque :
Possibilité de prélever **4 flacons**
(2 aérobies et 2 anaérobies)
ou **6 flacons** (3 aérobies et 3 anaérobies) **en une seule fois** sauf si suspicion d'endocardite ou de dispositif intra-vasculaire.

Figure 18 : Méthodologie d'hémoculture

Dans les cas où le cathéter est suspecté d'être la source de la bactériémie et qu'il n'est pas facile de le remplacer ou de s'en débarrasser, il est recommandé d'utiliser la technique du temps différentiel de positivité pour confirmer le diagnostic [77].

Une fois l'échantillon obtenu et les flacons d'hémoculture inoculés, ils doivent être correctement identifiés en termes de données du patient et de paires de flacons correspondant à chacune des extractions. Ils doivent être envoyés rapidement au laboratoire et conservés en permanence à température ambiante. Ils ne doivent pas être conservés dans un four, car il se peut qu'au moment où ces flacons sont placés dans l'incubateur intelligent, ils aient atteint la phase de croissance stationnaire et ne peuvent donc pas être détectés comme positifs. Il a été rapporté qu'il y a une diminution significative de la récupération des pathogènes si, au lieu de placer les flacons immédiatement dans l'incubateur, ils sont conservés pendant une longue période à température ambiante, de sorte que les lignes directrices du CLSI (Clinical and Laboratory

Standards Institute) recommandent que les flacons d'hémoculture soient placés dans l'incubateur dans les 2 heures suivant leur prélèvement. Il convient également de prendre en considération la nécessité de disposer d'incubateurs satellites lorsque cette exigence ne peut être respectée.

Le développement de nouvelles méthodes automatisées (BacT/Alert® VIRTUO™ (BioMérieux) et BD BACTECTM FX) (Becton Dickinson) pour le traitement des hémocultures a constitué un progrès substantiel, car les flacons sont placés dans des systèmes d'incubation automatisés qui maintiennent la température des flacons à 36 ± 1 °C. Ces systèmes consistent en une série de cellules individuelles avec une agitation continue pour faciliter la multiplication bactérienne et effectuer un contrôle périodique pour la détection des flacons positifs.



Figure 19 : BD (Becton Dickinson) BACTEC FX

En outre, chacune de ces sociétés développe des flacons différents avec des spécifications particulières ; en général, il existe des flacons conçus pour l'isolement des bactéries aérobies et anaérobies facultatives, et des flacons pour l'isolement des anaérobies facultatifs et stricts. Il existe également des flacons optimisés pour les petits volumes de sang, utiles en pédiatrie, et des flacons sélectifs pour les myco-bactéries (milieu Middlebrook 7H9) ou les champignons qui peuvent être utilisés dans des cas spécifiques.

Bien que l'utilité des flacons à bactéries anaérobies est remise en question en raison du faible pourcentage de bactéries anaérobies strictes responsables de bactériémies, ils restent recommandés chez l'adulte car leur utilisation permet de localiser le foyer infectieux et que 10 % des bactéries anaérobies facultatives sont récupérées plus rapidement dans ce type de flacons. Ceci ne s'applique pas à la population pédiatrique où le risque de développer une bactériémie due à ces micro-organismes est beaucoup plus faible.

85-90% des hémocultures sont positives en moins de 48 heures, sauf en cas de fongémie ou de bactériémie causée par une bactérie à croissance lente. En général, les flacons sont incubés pendant 5 jours avant d'être déclarés négatifs. Ce délai est généralement suffisant pour la récupération de la plupart des micro-organismes, y compris les bactéries exigeantes du groupe **HACEK** (*Haemophilus* spp., *Aggregatibacter* spp, *Cardiobacterium* spp., *Eikenella* spp. et *Kingella* spp.) et doit être prolongé dans les maladies telles que l'endocardite qui peuvent être causées par des bactéries à croissance lente ou lorsque la présence de champignons, de mycobactéries, de *Legionella* spp, *Brucella* spp, *Bartonella* spp ou *Nocardia* spp. Il faut garder à l'esprit que la prolongation du temps d'incubation favorise la récupération des contaminants, de sorte que les résultats tardifs doivent être évalués avec une grande prudence et toujours en tenant compte du micro-organisme isolé [78].

Si la collaboration entre le clinicien et le microbiologiste est toujours nécessaire, elle devrait l'être encore plus lorsqu'il y a suspicion d'une infection dont l'agent étiologique est difficile à isoler et à cultiver. La plupart de ces bactéries nécessitent des milieux de culture spéciaux en raison de leurs exigences nutritionnelles et, dans certains cas, leur incubation doit être prolongée

en raison de leur croissance lente. Dans certains de ces processus infectieux, les études sérologiques et les techniques de microbiologie moléculaire sont des procédures diagnostiques essentielles.

Pour établir la signification clinique des résultats microbiologiques, il est essentiel de faire la différence entre contamination et infection. Le National Healthcare Safety Network américain définit une hémoculture contaminée (faux positif) comme une hémoculture dans laquelle des espèces du microbiote cutané ou de l'environnement sont isolées : staphylocoque coagulase négatif, autres micro-organismes de virulence faible ou nulle tels que *Aerococcus* spp, *Micrococcus* spp, *Propionibacterium* acnes, la plupart des espèces des genres *Bacillus* et *Corynebacterium* et certains streptocoques du groupe viridans. Cependant, avant de considérer un isolement de ces micro-organismes comme contaminant, les caractéristiques cliniques du patient et le nombre d'hémocultures dans lesquelles ils sont isolés doivent être soigneusement analysés, car dans certains cas, ces micro-organismes peuvent être impliqués dans des bactériémies. Dans le cas des enfants, cette différenciation est particulièrement difficile car un seul échantillon est généralement prélevé et il faut donc faire très attention à ne pas contaminer les flacons ; en cas de doute, un deuxième échantillon doit être prélevé [79]. La détection de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Candida albicans* se traduit généralement par une véritable bactériémie.

L'interprétation optimale des résultats positifs des hémocultures nécessite la connaissance de la clinique du patient, de la maladie sous-jacente, des facteurs prédisposant à l'infection et, si possible, des traitements antimicrobiens qui ont été administrés. Il est donc nécessaire de revoir l'histoire clinique du patient, comme il est fortement recommandé d'établir une communication étroite avec le médecin traitant du patient afin de signaler rapidement les résultats et d'évaluer conjointement le processus. Il a été démontré à plusieurs reprises que la communication rapide des résultats à des groupes multidisciplinaires qui les appliquent à la prise en charge du patient de manière correcte signifie que les résultats fournis par le service de microbiologie acquièrent une valeur dans la gestion clinique de ces processus et améliorent leur rapport coût-efficacité ; il est donc important de promouvoir ces groupes dans chaque hôpital et d'établir des canaux rapides et efficaces pour l'échange d'informations, en utilisant tous les moyens disponibles [74].

2. Diagnostic étiologique par des procédures non basées sur la culture :

La plupart des techniques disponibles sont basées sur la détection de l'ADN du micro-organisme responsable de la bactériémie/fongémie. L'avantage de ces techniques, outre leur rapidité, est qu'elles sont d'une grande utilité lorsqu'il s'agit de micro-organismes non cultivables ou difficiles à cultiver et lorsque l'échantillonnage est effectué après l'instauration d'un traitement antimicrobien. En outre, certains peuvent fournir des informations sur l'étiologie du processus et sur la sensibilité aux antibiotiques du micro-organisme concerné en détectant certains déterminants de la résistance. En revanche, ils sont coûteux et nécessitent une interprétation experte car ils quantifient l'ADNémie plutôt que la bactériémie et peuvent révéler de l'ADN provenant de bactéries non viables. Il faut tenir compte du fait que le sang contient une grande quantité d'ADN humain par rapport à l'ADN bactérien et qu'il peut contenir des substances inhibitrices courantes (hémoglobine, héparine, etc.) qui affectent l'efficacité de la réaction, produisant à la fois des résultats invalides (en raison de l'inhibition de la technique de détection) et des résultats faussement négatifs. En outre, en ce qui concerne l'analyse de la sensibilité des techniques moléculaires, il convient de considérer le nombre de copies génomiques d'un micro-organisme présent dans un échantillon, plutôt que la détermination de la charge bactérienne en UFC/ml ; ce concept prendrait également en considération l'ADN des bactéries mortes ou capturées par les cellules phagocytaires circulantes. Selon cette option, on estime que lors d'un épisode de bactériémie, le nombre de copies génétiques circulantes se situerait entre 10^3 et 10^4 copies d'ADN/ml de sang, une valeur qui serait supérieure à la limite de détection de la plupart des techniques d'amplification [80].

L'application de la spectrométrie de masse (matrix-assisted-laser desorption ionisation time-of-flight [MALDI-TOF]) à la microbiologie clinique a révolutionné les protocoles de travail des centres qui disposent de cette technologie. Cette nouvelle méthode peut fournir des informations sur l'étiologie de manière précoce, quelques minutes après la réalisation de la coloration de Gram et, par conséquent, permet un ajustement précoce de la thérapie antimicrobienne, en particulier si l'épidémiologie locale de la résistance aux antibiotiques dans le centre est disponible [81].

Il existe deux groupes de techniques : le premier est formé par celles qui sont appliquées sur des flacons d'hémoculture positive, afin d'obtenir des informations plus rapidement que les méthodes traditionnelles basées sur la culture. Ces techniques sont de plus en plus répandues en raison de leur grande utilité dans la pratique clinique de routine et de leur étroite corrélation avec les méthodes classiques. Un deuxième groupe de techniques est constitué par celles qui sont appliquées directement à partir du sang du patient afin de fournir des informations encore plus précoces. Ces techniques sont moins expérimentées et donc moins utilisées dans la pratique clinique de routine [82] (tableau 20).

Tableau 20 : Etudes analysant l'apport de MALDI [74]

Référence	Année	Design	Résultat	Commentaire
Vlek	Fevrier-Avril 2010	Étude comparative prospective	- Réduction du temps d'identification des espèces de 28,8 heures. - Augmentation de 11,3 % de la proportion de patients bénéficiant d'un traitement approprié.	- N'évalue pas la mortalité du point de vue du rapport coût-efficacité
Huang	Septembre-Novembre 2012	Étude quasi-expérimentale pré-post	-L'intégration du MALDI-TOF à l'équipe AMS réduit le temps d'identification des micro-organismes et le temps nécessaire à un traitement efficace. -La mortalité, la durée du séjour et les bactériémies récurrentes étaient plus faibles dans le groupe d'intervention.	- Intégration avec l'équipe AMS
Clerc	2010	Prospective, observationnelle	- Le MALDI-TOF a eu un impact sur 35 % des cas de bactériémie à Gram négatif.	- Bras unique. - N'évalue pas la durée d'hospitalisation, l'impact clinique ou la mortalité.
Perez	2012-2013	Étude quasi-expérimentale	- Réduction du temps nécessaire à l'obtention d'un traitement optimal et efficace, réduction de la durée d'hospitalisation, diminution de la mortalité et estimation de la baisse des coûts associés.	- Intégration avec l'équipe AMS
Verroken	2013-2014	Étude prospective et comparative avec deux périodes d'intervention séquentielles.	- Réduction du délai d'identification et du délai de traitement optimal	- Intégration avec l'équipe AMS
Lockwood	2014	Étude comparative prospective.	- Réduction du délai d'identification et du délai de traitement optimal	- Intégration avec l'équipe AMS
Osthoff	2014-2015	Essai clinique prospectif, ouvert et contrôlé	- Réduction du traitement des hémocultures contaminées - Délai plus court avant le traitement actif et l'admission aux soins intensifs dans le groupe d'intervention	- Intégration avec l'équipe AMS
O'Donnell	2015	Essai clinique pragmatique et contrôlé	- Délai plus court avant le traitement définitif, antibiothérapie plus courte et séjour hospitalier plus court	- Intégration avec l'équipe AMS

3. Méthodes d'étude de la sensibilité des micro-organismes aux antimicrobiens

Les études phénotypiques pour la détermination de la sensibilité aux antibiotiques réalisées directement à partir du flacon d'hémoculture positive ne sont pas soutenues par les recommandations de l'EUCAST, du CLSI ou de l'ASM, mais de nombreuses études ont rapporté qu'il existe une excellente corrélation entre les résultats obtenus à partir de l'hémoculture positive et ceux fournis par la méthode de référence, qui réalise l'antibiogramme à partir de la colonie bactérienne isolée sur milieu solide. L'utilisation des nouveaux systèmes automatisés de lecture continue dans la plupart des services de microbiologie pourrait faciliter la standardisation de l'inoculum. Avec le système direct, le temps de réponse est réduit à 24 heures et la sensibilité des bactéries peut être rapportée le jour même de la positivité de l'hémoculture.

Une autre approche intéressante pour fournir des informations préliminaires est l'utilisation de plaques de sous-culture avec des milieux chromogènes pour la détection de *S. aureus* résistant à la méthicilline, d'entérocoques résistants à la vancomycine et d'entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu ou de carbapénémase. Ces méthodes ont une bonne sensibilité et une bonne spécificité, mais les résultats doivent toujours être confirmés par des méthodes standardisées de test de sensibilité et ne devraient donc en principe être utilisées que si la situation épidémiologique le justifie.

En ce qui concerne les méthodes non basées sur la culture qui fournissent des informations sur la sensibilité aux antimicrobiens du micro-organisme impliqué dans la bactériémie à partir d'hémocultures positives, de nouvelles technologies émergent et doivent être correctement validées avant de pouvoir être appliquées dans la pratique clinique. En général, elles fournissent des résultats peu de temps après la visualisation de la coloration de Gram et leurs données sont donc très utiles sur le plan clinique. Afin de moduler les demandes et de réduire les coûts de santé, il est important qu'elles soient réalisées dans un contexte de communication constante avec le groupe hospitalier multidisciplinaire responsable de la gestion des bactériémies dans chaque centre [74] (tableau 21).

Tableau 21 : Systèmes disponibles au marché pour la détection des bactériémies et des fongémies [74].

Nom commercial	Bactéries	Champignons	Sensibilité aux antimicrobiens	Échantillon	Temps
Light Cycler septifast ⁺ test MGRADE	25 espèces	C.albicans C.tropicalis C.parapsilosis C.glabrata C.krusei A.fumigatus	mecA dans un test supplémentaire	Sang	6 h
SepsiTest	Les plus intéressants sur le plan clinique	Nombreux	Non	Sang	8-12 h
T2MR	En cours de développement	C.albicans C.tropicalis C.glabrata C.krusei C.parapsilosis	Non	Sang	3-5 h
iDTECT Dx Blood	800 espèces et 400 virus	Non	Non	Sang	2-3 jours
LDI BSI test	Les plus intéressants sur le plan clinique	Nombreux	Non	Sang	3 h
MagicPlex Sepsis	Gram+ : 73 espèces Gram- : 12 espèces	6 espèces	mecA vanA et vanB	Sang	6 h
VVOO	34 espèces	7 espèces	mecA VanA et VanB blaSHV et blaCTX-MBLEE (SHV, CTX-M)	Sang	7 h
IRIDICA	780 espèces	Nombreuses espèces	mecA vanA, vanB Carbapénémase KPC	Sang	7 h
AccuProbe	S.aureus S.pneumoniae, Enterococcus spp. Streptococcus spp. groupes A et B	Non	Non	Flacon + ²	30 min
GenomEra TM	S.pneumoniae	Non	Non	Flacon +	Min
GenomEra TM	S.aureus	Non	Résistance à la méthicilline	Flacon +	Min
PNA-FISH	S.aureus Staphylocoque coagulase (-) E.faecalis Enterococcus spp. E.coli K.Pneumoniae P.aeruginosa	C.albicans C.parapsilosis C.tropicalis C.glabrata C.krusei	Non	Flacon +	Min
MALDI-TOF	Les plus intéressants sur le plan clinique	Levures Champignons filamenteux	Toujours en cours de validation	Flacon +	Min
BinaxNOW S.pneumoniae	S.pneumoniae	Non	Non	Flacon +	Min
FilmArray	11 espèces et 15 genres de bactéries gram-positives et gram-négatives	5 espèces de levures	mecA, vanA/B et blaKPC	Flacon +	1 h
GenoType Blood culture (Hain lifescience)	17 bactéries gram-positives et 15 espèces gram-négatives	Non	Méthicilline et vancomycine	Flacon +	5 h
GeneXpert	S.aureus	Non	MecA,	Flacon +	1h

			Carbapénèmes (KPC, NDM, VIM, IMP et OXA-48)		
Verigene	Gram-positives : 9 espèces et 4 genres	Non	mecA et vanA/B BLSE type CTX-M	Flacon +	3 h
BD GeneOhm StaphSR	S.aureus	Non	Résistance à la méthicilline	Flacon +	2,5 h
BD MAX StaphSR assay (BD Diagnostics)	S.aureus	Non	Résistance à la méthicilline	Flacon +	2 h
Eazyplex	Non	Non	BLSE CTX-M Carbapénèmes (VIM, NDM, KPC et OXA-48) S.aureus	Flacon +	30 min
AID	Non	Non	BLSE (TEM, SHV et CTX-M)	Flacon +	5 h
LightMix	Non	Non	Carbapénèmes (KPC, NDM, VIM, IMP et OXA-48)	Flacon +	2 h
Check-Direct CPE	Non	Non	Carbapénèmes (KPC, NDM, VIM, IMP et OXA-48)	Flacon +	2 h
MyCycler	Non	Non	BLSE (CTX-M, TEM et SHV) Carbapénèmes (KPC, NDM, VIM, IMP et OXA-48)	Flacon +	4,5 h
Immulex S.pneumoniae Omni	S.pneumoniae	Non	Non	Flacon +	Min
Sepsis Flow Chip	Listeria Staphylocoques Streptocoques Enterococcus spp. Entérobactéries P.aeruginosa A.baumannii S.maltophilia, N.meningitidis	Certaines espèces de levures	mecA vanA, vanB BLSE Carbapénèmes	Flacon +	3-4 h
Check points	Non	Non	BLSE AmpC Carbapénèmes	Flacon +	8 h
Prove-it sepsis	60 espèces	13 espèces	mecA, vanB et vanB	Flacon +	3h
B LACTA test	Non	Non	BLSE	Flacon +	Minutes
ACCELERATE	10 espèces et 6 genres bactériens	Non	Antibiotiques multiples	Flacon +	Identification 90min Antibiogramme 7h
Alfred AST	Non	Non	Antibiotiques multiples	Flacon +	5 h

4. Méthodes de diagnostic rapide (RDTs) :

La technologie de diagnostic rapide ("RDT") est devenue la pierre angulaire de l'obtention rapide de résultats d'hémoculture et peut aider les prestataires de soins à mettre en place une thérapie appropriée.

Aujourd'hui, de nombreux hôpitaux utilisent des RDT dans leurs installations. En fait, la valeur du marché des RDT devrait atteindre plus de 2,85 milliards de dollars d'ici 2025 [82]. Plusieurs entreprises ont conçu des plateformes pour détecter et identifier rapidement les pathogènes Gram-négatifs dans le sang. Ces systèmes varient en fonction du nombre d'agents pathogènes identifiés et des mécanismes de résistance détectés et sont destinés à être utilisés conjointement avec les méthodes traditionnelles d'antibiogramme. Le tableau 1 présente un résumé des TDR pour la détection des bactéries à Gram négatif actuellement disponibles aux États-Unis.

Ces technologies utilisent principalement la réaction en chaîne de la polymérase (**PCR, mPCR**) simple et multiplex pour identifier rapidement les bactéries et/ou les mécanismes de résistance en détectant des séquences d'ADN et/ou de protéines spécifiques. Traditionnellement, la PCR utilise deux amorces (un ensemble) pour détecter un organisme ou un mécanisme de résistance en une seule fois en détectant et en amplifiant un fragment d'ADN cible. Actuellement, la plupart des TDR utilisent des techniques de mPCR, ce qui signifie que plus d'un jeu d'amorces est utilisé pour détecter et identifier à la fois les organismes et la résistance au cours d'une même analyse.

Les technologies utilisées pour identifier les pathogènes à Gram négatif comprennent *Accelerate PhenoTest® BC Kit (Accelerate Diagnostics Inc.)*, *BioFire® FilmArray® (BioFire Diagnostics)*, *ePlex® BCID-GN (GenMarkDx)*, *GNR Traffic Light® PNA FISH® (OpGen)*, *T2Bacteria (T2 Biosystems®)* et *Verigene® BC-GN (Luminex)*. La plupart de ces TDR ciblent spécifiquement l'ARN ribosomal 16s. Le kit *Accelerate PhenoTest® BC* et le *GNR Traffic Light® PNA FISH®* utilisent des sondes d'acide nucléique marquées par fluorescence pour identifier les séquences d'ARN [83]. Outre l'identification, le kit *Accelerate PhenoTest® BC* permet une interprétation phénotypique des tests de sensibilité aux antimicrobiens directement à partir de l'hémoculture [84]. *T2Bacteria* utilise la technologie mPCR et la combine à la résonance magnétique, ce qui lui permet de détecter l'ADN de l'organisme dans le sang total.

L'un des avantages de l'identification à partir du sang total est qu'elle permet d'identifier des bactéries chez des patients ayant été exposés récemment ou actuellement à des antibiotiques, alors qu'une hémoculture traditionnelle chez le même patient peut donner un résultat négatif. Toutefois, la sensibilité élevée des systèmes basés sur la PCR pose un problème en ce qui concerne le risque de résultats faussement positifs dus à la contamination de l'environnement de test ou d'organismes précédemment traités. Cependant, tous les autres tests mentionnés peuvent identifier des organismes directement à partir d'hémocultures positives. Chaque système présente des points forts et des points faibles. L'épidémiologie locale, les schémas de résistance et la population de patients ciblée peuvent aider les cliniciens à déterminer le(s) système(s) à utiliser [83].

Tableau 22 : Comparaison clinique des technologies de diagnostic rapide d'infection sanguine à Gram négatif [83]

Test	Strengths	Weaknesses
Accelerate PhenoTest® BC Kit	• Provides phenotypic susceptibility results • Identification of multiple microbial targets • Automated • Short hands-on time • Multiple samples per run	• Direct from positive blood culture results • Moderate turnaround time for organism identification • Polymicrobial samples
BioFire® FilmArray®	• Large resistance panel • Updated panel is second largest for detecting organisms • Individual sample runs • Second fastest turnaround time for organism identification • Automated • Short hands-on time • Up to 12 samples per run (Torch)	• Direct from positive blood culture results • Polymicrobial samples • Microorganisms with low rates of differences in ribosomal protein sequences • Single throughput (FilmArray®)
ePlex® BCID-GN	• Largest organism panel • Large resistance panel • Quick turnaround time • Automated • Short hands-on time • Scalable size and throughput (3–24 bays)	• Direct from positive blood culture results
GNR Traffic Light® PNA FISH®	• Individual sample runs • Quick turnaround time • Minimal laboratory space required	• Direct from positive blood culture results • Limited number of pathogens targeted • No resistance markers tested • Lack of automation • High complexity • Longer hands-on time
T2Bacteria panel	• Direct from whole blood results • Fastest turnaround time for organism identification • Up to 7 specimens per run • Automated	• Limited number of pathogens targeted • No resistance markers tested^a • Potential for identifying non-viable organisms
Verigene® BC-GN	• Individual sample runs • Searches for viable, replicating organisms only • Automated	• Direct from positive blood culture results • Polymicrobial samples • Microorganisms with low rates of differences in ribosomal protein sequences

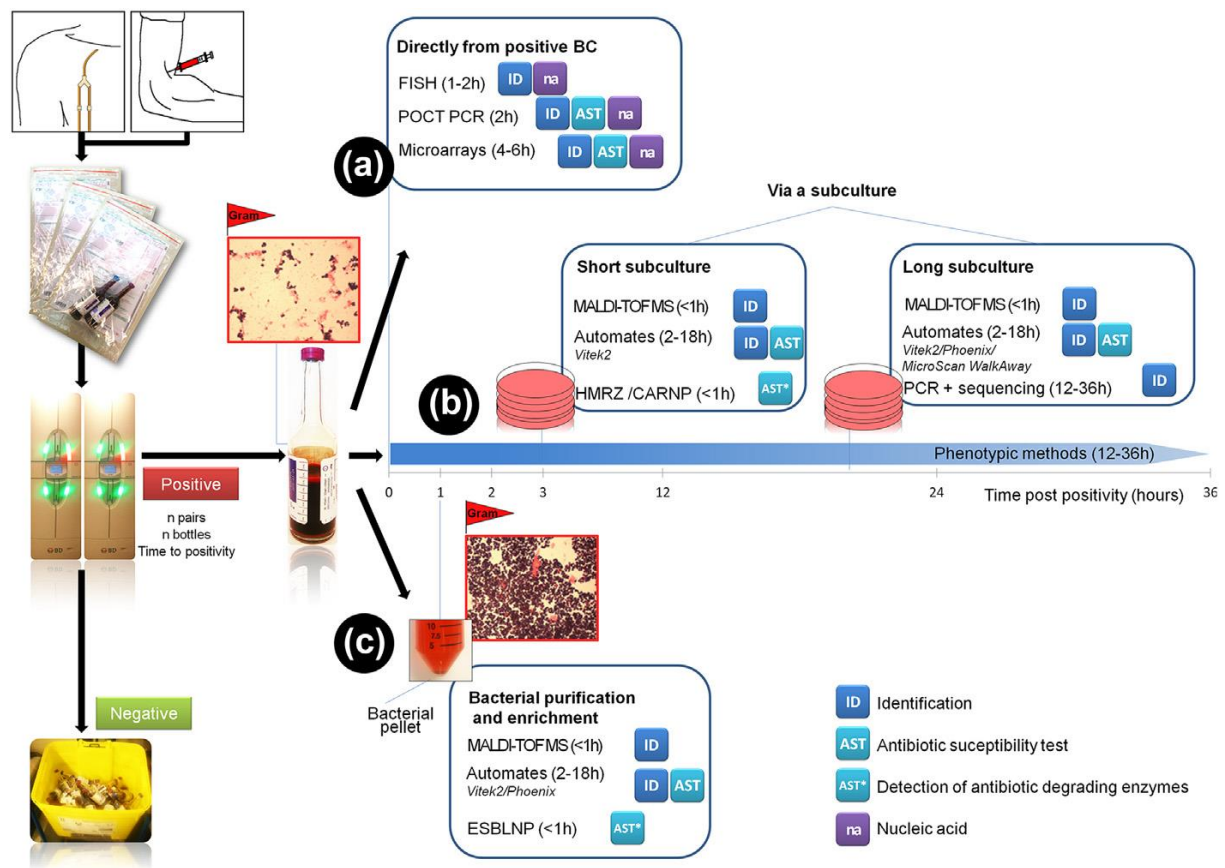


Figure 20 : Méthodes d'identification des micro-organismes à partir d'hémocultures positives. [85]

5. Biomarqueurs :

Le sepsis étant une maladie grave caractérisée par la stimulation de la réponse inflammatoire systémique à l'infection, des biomarqueurs spécifiques liés au sepsis devraient être utilisés pour le diagnostic clinique en vue de l'identification rapide des infections, de l'utilisation rationnelle des antibiotiques, de l'évaluation de l'efficacité des interventions, de la surveillance thérapeutique de la fonction des organes pour le pronostic, etc.

5.1. Biomarqueurs liés aux infections :

5.1.1. Procalcitonine (PCT) :

La PCT est un précurseur de l'hormone calcitonine sécrétée par les cellules C de la glande thyroïde. C'est une protéine de la phase aiguë qui est sécrétée par divers tissus sous l'effet d'une stimulation endogène et exogène par des molécules telles que les cytokines et le LPS, et elle joue le rôle de chimiokine pour les monocytes sanguins.

En cas d'infection bactérienne grave ou de sepsis, la PCT apparaît plus tôt que d'autres facteurs inflammatoires comme un marqueur de diagnostic clinique du sepsis. Au cours de la septicémie, l'expression de la PCT augmente de manière significative dans les 2 à 6 heures et atteint son maximum dans les 6 à 24 heures.

Tableau 23 : Valeurs de référence de la procalcitonine.

< 0.5 ng/mL	Sepsis improbable, une infection bactérienne locale est possible
0.5 – 2 ng/mL	Infection bactérienne possible, à interpréter en fonction du contexte clinique, un renouvellement du dosage dans les 24h est conseillé
2 – 10 ng/mL	Infection bactérienne systémique probable
> 10 ng/mL	Sepsis bactérien sévère ou choc septique

Sur la base de l'analyse complète de tous les marqueurs biologiques de la réponse inflammatoire, la PCT est considérée comme le meilleur choix parmi les recommandations des lignes directrices [86 ;87]. Lorsque la PCT chute au-dessus de 80% à 90% ou que la PCT est <0,5 ng/mL, l'arrêt des antibiotiques peut réduire la résistance bactérienne et n'affecte pas la prolongation des séjours hospitaliers ; la mortalité relative se situe dans les 28 jours suivant l'admission. Par conséquent, l'indication de référence actuelle pour l'arrêt des antibiotiques est lorsque la PCT sérique est inférieure à 0,25 ng/mL.

Ainsi, la PCT est utilisée comme l'un des marqueurs sériques pour le diagnostic précoce du sepsis ou du choc septique, et présente une sensibilité et une spécificité plus élevées que les marqueurs sériques traditionnels [52].

Tableau 24 : Recommandations pour l'arrêt de l'antibiothérapie en fonction de la PCT.

Initiation	
PCT < 0.25 ng/mL	Antibiotiques fortement déconseillés
$0.25 \leq \text{PCT} < 0.5 \text{ ng/mL}$	Antibiotiques plutôt déconseillés
$0.5 \leq \text{PCT} < 1 \text{ ng/mL}$	Antibiotiques conseillés
$\text{PCT} \geq 1 \text{ ng/mL}$	Antibiotiques fortement conseillés
Suivi	
PCT < 0.25 ng/mL	Arrêt des antibiotiques fortement conseillé
Diminution de la PCT $\geq 80\%$ de la valeur maximale Ou $0.25 \leq \text{PCT} < 0.5 \text{ ng/mL}$	Arrêt des antibiotiques envisageable
Diminution de la PCT < 80% de la valeur maximale Et $\text{PCT} \geq 0.5 \text{ ng/mL}$	Poursuite des antibiotiques conseillée
Elévation de la PCT et $\text{PCT} \geq 0.5 \text{ ng/mL}$	Changement d'antibiotique fortement recommandé

5.1.2. Protéine C-Réactive (CRP) :

Connue sous le nom de protéine C-réactive, la CRP est une protéine de phase aiguë synthétisée par les hépatocytes lorsque l'organisme est affecté par une invasion microbienne ou une lésion tissulaire. La CRP est le marqueur d'infection et d'inflammation le plus étudié.

Pour mesurer la capacité de la valeur clinique de la surveillance dynamique de la protéine C-réactive (CRP) dans le diagnostic des patients atteints de sepsis, une méta-analyse a été réalisée avec 495 patients dans le groupe sepsis et 873 patients dans le groupe non-sepsis pour évaluer la précision diagnostique de la protéine C-réactive (CRP) pour le sepsis. Les résultats indiquent

que la valeur de la CRP pour le diagnostic des patients atteints de sepsis est modérée [88].

Au cours d'une infection par des agents pathogènes, le taux de CRP augmente dans les 6 à 8 heures et atteint son maximum après 36 à 50 heures, pouvant dépasser 300 mg/l en 48h et persister ainsi lors d'un grave stimulus. Sa sensibilité et spécificité sont respectivement de 68 à 92 % et de 40 à 67 % pour les bactériémies.

En outre, il a été démontré que le taux de CRP dans les 48 heures précédant le traitement pouvait aider à évaluer la réponse des patients atteints de septicémie à l'instauration d'une thérapie antimicrobienne, et que le taux de CRP à l'admission pouvait servir de marqueur utile d'une infection précoce. Par la suite, les niveaux de CRP commencent à diminuer, ce qui pourrait être le résultat de la rémission de l'inflammation et de la réponse au traitement antibiotique dans le contexte clinique.

La CRP contribue également au pronostic et à la surveillance de l'évolution sous traitement en cas de septicémie, et des taux élevés de CRP pourraient être liés à l'étendue de la maladie et à la gravité de l'infection [89].

5.1.3. Les cytokines (TNF- α /IL-6) :

Le TNF- α est une cytokine pro-inflammatoire qui a été largement étudiée dans la pathophysiologie de la septicémie. Le TNF- α contribue à activer les cellules endothéliales pour attirer les neutrophiles. Dans les 30 minutes suivant l'infection, les macrophages libèrent du TNF- α , qui agit comme un médiateur et un régulateur de la réponse immunitaire innée [99]. Sous l'action combinée des cytokines anti-inflammatoires, une augmentation soutenue des niveaux de TNF- α conduit à une aggravation de l'inflammation, et cela implique également des dommages aux organes, ce qui se traduit par une augmentation du taux de mortalité chez les patients atteints de sepsis. Compte tenu de ce mécanisme d'action, le TNF- α pourrait servir de marqueur pronostique critique pour la septicémie.

L'IL-6, une cytokine multidirectionnelle, est une glycoprotéine de 21 kDa. Dans le cas des brûlés ou des patients subissant une intervention chirurgicale majeure, une augmentation précoce (de 1 à 6 heures) des taux d'IL-6 est observée et associée à plusieurs indicateurs de la gravité de la maladie. Des études cliniques actuelles sur des patients post-chirurgicaux atteints

de sepsis sévère montrent que l'IL-6 diminue nettement au cours de la première semaine d'infection chez les survivants ; cependant, chez les non-survivants, l'IL-6 augmente au cours de la première semaine d'infection.

La mesure de l'IL-6 dans le diagnostic de la septicémie néonatale s'est avérée être une méthode efficace, non invasive et rapide. Une méta-analyse a montré que l'IL-6 présentait une sensibilité combinée de 80 % pour le sepsis et une spécificité de 85 %, et dans le groupe néonatal, la sensibilité combinée était de 77,0 % et la spécificité de 91,0 %. Ainsi, l'IL-6 semble être un indicateur efficace pour prédire le sepsis néonatal et pourrait être utilisé comme référence pour le diagnostic précoce de ce dernier dans les unités de soins intensifs néonataux [52].

5.2. Biomarqueurs liés à l'activation de l'inflammation et au déséquilibre immunitaire :

5.2.1. Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1)

Le MCP-1 est une petite cytokine qui appartient à la famille des chimiokines CC. Afin d'identifier les biomarqueurs pronostiques de la septicémie, une étude de cohorte prospective a été réalisée à l'aide d'un réseau de chimiokines/cytokines et d'un test immuno-enzymatique. Au total, 143 patients atteints de septicémie ont été recrutés et divisés en groupes de survivants (n = 87) et de non-survivants (n = 56) en fonction de la mortalité à 28 jours. Il en résulte que les groupes de survivants présentaient des concentrations plasmatiques de MCP-1 significativement plus faibles que les groupes de non-survivants avec une différence significative, ce qui indique que le MCP-1 est un biomarqueur utile pour prédire les résultats de la septicémie. En cas d'inflammation, les monocytes, les macrophages, les fibroblastes et les cellules endothéliales vasculaires sécrètent du MCP-1 et exercent des effets d'activation chimiotactique spécifiques sur les monocytes/macrophages [90].

5.2.2. Récepteur de mort programmée 1 et ligand de mort programmée 1 (PD-1/PD-L1) :

Le PD-1 est largement exprimé sur les cellules T activées, les cellules NK, les cellules B et également sur les cellules hématopoïétiques et non hématopoïétiques. La capacité de PD-1 à supprimer l'activation des cellules T dépend de la phosphorylation du motif de commutation basé sur l'immunorécepteur tyrosine, qui conduit à la phosphorylation de molécules effectrices en aval jouant un rôle de régulation négative en inhibant la prolifération des cellules T et la production de cytokines [91].

Dans le corps des patients décédés d'une septicémie, les cellules de la rate présentent un dysfonctionnement grave et les poumons montrent également des effets immunosuppresseurs, ce qui est probablement dû à la mort autoprogrammée des cellules immunitaires causée par l'immunosuppression dans la septicémie. L'expression des récepteurs inhibiteurs à la surface des cellules T est régulée à la hausse en raison d'une stimulation antigénique chronique, ce qui suggère également l'existence d'un mécanisme immunosuppresseur important dans le sepsis. Il a été rapporté que l'expression de PD-1 et de PD-L1 augmentait dans les cellules T et les monocytes des patients atteints de sepsis et des modèles animaux, respectivement. De plus en plus d'études ont démontré que le blocage de PD-1/PD-L1 peut être utilisé pour traiter le sepsis. Pour étudier l'importance de la surveillance dynamique des molécules liées à PD-1 dans l'évaluation de la stratification du risque et du pronostic des patients septiques, 76 patients en choc septique, 59 patients septiques et 29 témoins sains ont été recrutés pour mesurer l'expression de PD-1 et de PD-L1 sur les cellules T et les monocytes par cytométrie de flux. Les résultats ont montré que seul PD-L1 sur les monocytes était associé à la stratification du risque et à la mortalité chez les patients septiques de 3-4 jours.

Jusqu'à présent, les effets du blocage de PD-1/PD-L1 sur la survie des patients septiques n'ont été testés que dans des études animales et doivent être vérifiés chez les patients humains. Néanmoins, la voie PD-1/PD-L1 joue un rôle considérable dans l'immunosuppression induite par le sepsis, et le blocage de cette voie pourrait avoir une valeur thérapeutique [52].

5.2.3. Récepteur soluble déclencheur exprimé sur les cellules myéloïdes-1 (sTREM-1) :

Le sTREM-1 est principalement distribué à la surface des cellules polymorphonucléaires et des monocytes matures. Lorsque TLR2 ou TLR4 se lie à son ligand, TREM-1 est régulé à la hausse [92]. La régulation de sTREM-1 déclenche une cascade intracellulaire qui entraîne une augmentation de l'expression du TNF- α , de l'IL-8 et de l'IL-1, ainsi qu'une augmentation de la dégranulation des neutrophiles. Parallèlement, l'expression de la cytokine anti-inflammatoire IL-10 est régulée à la baisse. Le sTREM-1 est libéré dans le sérum par le mécanisme de détachement de la métalloprotéinase, et le sTREM-1 se lie au ligand TREM-1, atténuant ainsi la réponse inflammatoire médiée par le TREM-1.

Afin de déterminer la valeur diagnostique clinique du sTREM-1 dynamique en cas de septicémie, 80 patients atteints de septicémie et 80 témoins sains ont été recrutés avec séquençage de la variation génétique de TREM-1 par PCR. Les résultats indiquent que le sTREM-1, l'APACHE II et le polymorphisme rs2234237 sont des facteurs de risques pronostiques [93]. En tant qu'indicateur du diagnostic du sepsis, TREM-1 présente une capacité de diagnostic très favorable dans l'identification de l'infection à *Shigella* et du sepsis, avec une sensibilité combinée de 79 % et une spécificité de 80 % [94]. Les niveaux de sTREM-1 étaient également beaucoup plus élevés chez les nouveau-nés atteints de sepsis que chez les nouveau-nés en bonne santé [95].

5.2.4. Voie du complément :

La voie du complément est une voie centrale pour l'expansion de la production des cytokines pro-inflammatoires ainsi que la caspase-11 mort cellulaire dépendante [96]. Lors des bactériémies et septicémies, les protéines du complément agissent à la surface des micro-organismes en interagissant avec un fragment de la protéine 3 du complément (C3), qui joue un rôle intégral dans le processus de phagocytose des micro-organismes. L'activation de la cascade du complément entraîne la libération de peptides pro-inflammatoires tels que le composant 5a du complément (C5a).

De nombreuses preuves indiquent que les protéines du complément favorisent le processus inflammatoire chez les patients atteints de septicémie et que le C5a pourrait représenter un marqueur critique. Des études cliniques et des modèles de souris ont révélé des changements notables dans les niveaux de C5a dans des conditions de sepsis [97 ;98]. La mesure de la C5a peut être utilisée dans le diagnostic de l'inflammation auto-immune, mais ces mesures ne sont pas encore largement utilisées dans le cas des patients atteints de sepsis. En outre, des études récentes ont montré que la voie Cpb1-C3-C3aR peut servir de nouveau marqueur diagnostique et de cible thérapeutique efficace pour le sepsis au stade précoce ; la carboxypeptidase b1 (Cpb1) a été identifiée comme un nouveau médiateur de l'expression de la caspase-11 dans les macrophages en utilisant un criblage pangénomique par CRISPR-Cas9, et il a été démontré que la Cpb1 est un médiateur de la mort cellulaire ultérieure dépendante de la caspase-11 [99].

5.2.5. Récepteur de surface des neutrophiles (CD64) :

Le récepteur Fc- γ -1 (Fc R1), communément appelé CD64, appartient à une famille d'immunoglobulines exprimées principalement sur les macrophages et les monocytes, et est également un immunomodulateur clé dans les réponses immunitaires innées et adaptatives. Chez les personnes saines, le Fc γ R1/CD64 est exprimé à des niveaux extrêmement faibles sur les neutrophiles, mais il est significativement élevé après une inflammation ou une infection. L'expression de Fc γ R1/CD64 sur les neutrophiles est également associée à la sévérité du SIRS et du sepsis [52].

Pour étudier la valeur diagnostique clinique de l'expression de CD64 chez les adultes malades atteints de sepsis, 1986 patients ont été inclus dans la méta-analyse. Les résultats ont montré que CD64 était un biomarqueur utile pour le diagnostic précoce des patients atteints de septicémie [100]. Ainsi, Fc γ R1/CD64 est une cible potentielle pour les maladies inflammatoires, et son expression sur les neutrophiles peut être utilisée pour détecter la présence d'une septicémie.

5.2.6. MicroARN (miARN) :

L'implication des miARN dans la régulation des réponses inflammatoires a été largement étudiée. Pour déterminer la valeur pronostique clinique des miARN sériques dynamiques chez les patients atteints de septicémie, on a analysé l'expression du miR-574-5p sérique de 12 patients survivants et de 12 patients non survivants atteints de septicémie à l'aide de puces à ADN. Les résultats ont montré que le miR-574-5p était meilleur que n'importe quel autre indicateur pour prédire le pronostic de décès des patients atteints de septicémie [101]. Nombre de ces études soutiennent le rôle des miARN dans l'inhibition de la réponse inflammatoire, en particulier miR-9, miR-147 et miR-132. En outre, il a été démontré que le miR-21 inhibe l'expression du médiateur pro-inflammatoire PDCD4 et l'activation de NF- κ B, limitant ainsi la réponse inflammatoire [102]. Par ailleurs, plusieurs études ont rapporté qu'il existe des différences significatives dans les transcriptions de l'ARN des globules blancs tels que les gènes CEACAM4, LAMP1, PLA2G7 et PLAC8 chez les patients atteints de sepsis par rapport à la population saine. Il est plus significatif que le ratio d'expression des gènes FAIM3:PLAC8 soit supérieur à la PCT plasmatique dans le diagnostic du sepsis [57,103,104].

5.2.7. ADN libre de cellules plasmatiques :

L'ADN acellulaire plasmatique (cf-DNA) est une petite molécule double brin fragmentée et un ADN extracellulaire acellulaire dérivé de la nécrose cellulaire ou de l'apoptose, qui est faible dans le plasma humain normal et qui contient principalement de l'ADN mitochondrial (mtDNA) ainsi que de l'ADN nucléaire (nDNA). En cas de septicémie, l'ADNmt et l'ADNn sont libérés passivement dans la circulation après la lyse et la nécrose cellulaires. L'ADNmt et l'ADNn se lient au récepteur de reconnaissance (PRR), ce qui induit la production de cytokines inflammatoires. Il peut également être utilisé comme mesure de l'étendue du choc et des lésions organiques ainsi que pour évaluer le pronostic d'un choc septique [105 ;106].

Des études ont montré que les patients des unités de soins intensifs ont des concentrations d'ADNcf plus élevées que les patients sains. Lorsque les patients des unités de soins intensifs évoluent vers la septicémie ou la mort, leurs concentrations d'ADN cf sont plus élevées que celles dérivées des autres processus pathologiques et des survivants [107]. Lorsque la valeur

seuil de l'ADN cf est de 2,35 ng/L, la sensibilité et la spécificité du sepsis sont respectivement de 88 % et 94 % [108]. En outre, seuls les niveaux d'ADN mitochondrial plasmatique peuvent être utilisés indépendamment pour prédire la mort, et les résultats montrent que la concentration d'ADN mitochondrial plasmatique augmente de 1,0 ng/mL et la mortalité augmente de 0,7 % [109].

5.2.8. Présepsine (sCD14-ST) :

En tant que glycoprotéine de surface cellulaire, le cluster de différenciation 14 (CD14) existe sous deux formes, y compris la membrane par une queue glycosylphosphatidylinositol (mCD14) et une forme soluble (sCD14). Le niveau de sCD14 dans le sang des personnes en bonne santé est faible ; la concentration n'est que de l'ordre du microgramme. Lorsque le mCD14 est détaché de la surface de la membrane cellulaire, le complexe LPS-binding protein (LBP)-CD14 est libéré dans la circulation sanguine pour former le sCD14, qui joue un rôle important dans la régulation immunitaire, y compris le transport d'autres lipides, l'interaction cellule-cellule et la reconnaissance des cellules apoptotiques.

Au cours de l'inflammation, la sCD14 est clivée dans le sang par des protéases pour former un fragment N-terminal de 64 acides aminés, qui constitue le sous-type de sCD14 (sCD14-ST), et qui est également connu sous le nom de presepsine. Il est intéressant de noter que de plus en plus d'études illustrent la fonction de la présépsine (sCD14-ST) dans le diagnostic du sepsis et la prédiction de la gravité et de la mortalité de la maladie [109 ;110]. Le niveau sérique de la présépsine (sCD14-ST) dans le corps humain sain est très faible lorsqu'il n'est pas infecté, et il est presque indétectable, mais le niveau sérique augmente fortement lors des infections par des micro-organismes tels que les bactéries et les champignons. Un nombre croissant d'études ont démontré que la présépsine (sCD14-ST) peut augmenter de manière significative dans les 2 heures et atteindre un pic 3 heures après le début de l'infection ; et en tant que biomarqueur diagnostique prometteur pour le sepsis chez l'adulte, de nombreuses études ont montré que la présépsine présente des avantages par rapport à la PCT, la CRP et l'IL-6 dans la sensibilité et la spécificité du diagnostic du sepsis ainsi que dans l'évaluation de la gravité de la maladie et du pronostic [111-114].

5.3. Biomarqueurs liés au dysfonctionnement des organes :

5.3.1. Angiopoïétine (Ang) :

La famille Ang est étroitement liée à la néovascularisation. Il a été démontré que l'endotoxine bactérienne régule la famille Ang, affecte la fonction des cellules endothéliales vasculaires, provoque des fuites vasculaires, stimule la migration des cellules vers les tissus environnants, déclenche l'activation des voies de l'inflammation et de la coagulation et finit par provoquer un dysfonctionnement de l'organe. Par conséquent, le maintien de la stabilité des cellules endothéliales est crucial pour le traitement du sepsis. L'activation des cellules endothéliales vasculaires pendant la septicémie implique le système Ang-Tie. L'Ang-1 et l'Ang-2 induisent la sécrétion du facteur de croissance endothéliale et jouent des rôles distincts dans la médiation de la quiescence vasculaire. L'Ang-1 stabilise les cellules endothéliales et inhibe la fuite vasculaire en activant le récepteur Tie-2 ; en revanche, l'Ang-2 perturbe l'intégrité des microvaisseaux en bloquant le récepteur Tie-2 et provoque ainsi une fuite vasculaire, qui est l'un des principaux mécanismes de dysfonctionnement des organes [115]. Dans plusieurs études cliniques sur le sepsis, on a constaté qu'un taux élevé d'Ang-2 et un faible taux d'Ang-1 ou des rapports Ang-2/Ang-1 élevés et Ang-1/Tie-2 faibles étaient associés à des résultats cliniques médiocres, à un dysfonctionnement des organes et à des conséquences négatives du sepsis [116 ;117] ; ces études suggèrent également que l'Ang-1 pourrait avoir une fonction protectrice contre le dysfonctionnement des organes.

5.3.2. Métalloprotéinases matricielles (MMP) :

Les MMP et les inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases (TIMP) sont des médiateurs clés dans la régulation de la cicatrisation après une blessure interne [118]. Il est intéressant de noter qu'en cas de sepsis sévère, les niveaux d'expression des MMP-9, TIMP-1 et TIMP-2 sont également élevés de manière significative. Pour étudier les taux plasmatiques de MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2 et IL-6 chez les patients atteints de sepsis sévère et examiner leur association avec le pronostic, 37 patients au premier jour du sepsis sévère et 37 volontaires sains ont été enrôlés, et les taux de protéines ont été mesurés par ELISA. Les résultats indiquent que les protéines MMP-9, TIMP-2 et TIMP-1 présentent une sensibilité, une spécificité et une

valeur prédictive positive plus élevées pour le sepsis. En outre, il a été confirmé que TIMP-1 est un facteur prédictif des résultats cliniques chez les patients atteints de sepsis grave, tandis que TIMP-2 est considéré comme un biomarqueur précoce pour prédire les lésions rénales aiguës (AKI: Acute Kidney Injury), qui sont une complication fréquente du sepsis. [52]

5.4. Défi :

Les biomarqueurs jouent un rôle majeur dans le diagnostic précoce du sepsis et la stratification du risque, en guidant l'utilisation des antibiotiques, la gravité et le pronostic, ainsi que l'évaluation de l'efficacité. Plus de 170 biomarqueurs ont été identifiés pour l'évaluation du sepsis, notamment la PCT, la CRP, le TNF-/IL-6, le MCP-1, le miRNA et les autres indicateurs cités ci-dessus.

Cependant, différents biomarqueurs jouent des rôles différents dans les processus physiopathologiques du sepsis. L'utilisation abusive de certains biomarqueurs conduira à un surdiagnostic et à une utilisation excessive de médicaments tels que les antibiotiques.

Par exemple, en raison de la faible sensibilité des hémocultures microbiennes pathogènes, un nombre croissant de domaines du biodiagnostic moléculaire s'appuient sur la détection de l'ADN bactérien dans le sang pour identifier le sepsis. Cette nouvelle technique peut entraîner un surdiagnostic du sepsis en identifiant à tort une bactériémie transitoire sans signification clinique ni caractéristiques biologiques. Par conséquent, les mesures de sauvetage des patients en état de choc peuvent entraîner une surconsommation d'antibiotiques à large spectre chez les patients présentant une septicémie légère. [52]

Concomitamment, il subsiste de nombreuses interrogations scientifiques d'importance à résoudre. Par exemple, quelles sont les biomarqueurs spécifiques qui permettraient de distinguer de manière plus efficace les réponses inflammatoires systémiques provoquées par le sepsis et d'autres états critiques ? Comment peut-on combiner plusieurs biomarqueurs afin d'améliorer davantage la précision du diagnostic clinique du sepsis ? Comment prendre une décision éclairée quant à l'administration des antibiotiques en surveillant les variations des niveaux de biomarqueurs chez les patients atteints de septicémie confirmée, tout en évitant l'usage excessif d'antibiotiques ?

VI. Avancées dans le traitement des bactériémies :

La prise en charge optimale des patients atteints d'une bactériémie comporte plusieurs aspects, notamment un bilan diagnostique exhaustif pour identifier la source de l'infection et exclure les embolies septiques, une antibiothérapie empirique et définitive appropriée, un contrôle rapide et efficace de la source ainsi qu'une durée de traitement appropriée. Partant de ce principe, nous n'aborderons par la suite que l'antibiothérapie en termes de médicaments (en particulier les nouveaux), de durée de traitement, de schémas d'association et de posologie pour certaines bactériémies.

1. Durée de traitement :

Pour les bactériémies autres que l'endocardite, la durée habituelle de l'antibiothérapie est généralement de 5 à 10 jours, parfois prolongée jusqu'à 14 jours. Cependant, cette durée dépend de l'agent infectieux spécifique, du site initial de l'infection, de la présence de localisations septiques secondaires et des caractéristiques individuelles du patient. Dans le cas d'une bactériémie due à *Staphylococcus aureus*, il est systématiquement réalisé un examen clinique pour détecter d'éventuelles localisations secondaires, ainsi qu'une échocardiographie pour rechercher une endocardite. L'antibiothérapie doit être administrée par voie parentérale et durer 14 jours si la bactériémie est non compliquée, en l'absence de localisations secondaires et avec une négativation précoce des hémocultures. Toutefois, si des localisations secondaires sont présentes, la durée du traitement antibiotique peut être prolongée de 2 à 6 semaines. [70]

2. Bactériémies à Gram positif :

La bactériémie à *Staphylococcus aureus* (BSA) est associée à une mortalité élevée [1]. Les incertitudes concernant le traitement antibiotique de la BSA portent sur le médicament de premier choix optimal pour les souches sensibles et résistantes à la méthicilline, et sur l'utilité d'une thérapie combinée par rapport à une monothérapie.

Enterococcus spp. est une autre cause importante de bactériémies à Gram positif, se classant au quatrième rang des agents pathogènes responsables de bactériémies en Europe et étant une cause importante d'endocardite infectieuse. Les zones d'incertitude concernant le traitement antibiotique des bactériémies à entérocoques comprennent le médicament optimal pour les souches résistantes à la vancomycine et la nécessité d'une thérapie combinée. [119]

2.1. Les médicaments :

Les pénicillines anti-staphylococciques (ASP) (méthicilline, nafcilline, oxacilline, cloxacilline, dicloxacilline et flucloxacilline) sont considérées comme le traitement de choix pour le SAB sensible à la méthicilline (MSSAB).

La céfazoline est considérée comme un traitement alternatif. La crainte d'utiliser la céfazoline comme traitement de première ligne est liée à un éventuel échec dans les infections à fort inoculum [120]. Cependant, dans la majorité des études récentes comparant l'efficacité de la céfazoline à celle des ASP, la céfazoline s'est montrée plus efficace et a présenté un taux d'effets indésirables inférieur à celui des ASP [119 ;121]. Néanmoins, aucune de ces études n'était randomisée et des biais ont pu se produire. En effet, dans la plupart d'entre elles, le nombre de patients présentant une MSSAB compliquée, y compris une endocardite, était limité.

La vancomycine est considérée comme le traitement de choix du SAB résistant à la méthicilline (MRSAB). Bien qu'il n'existe pas d'essai contrôlé randomisé (ECR) comparant d'autres médicaments à la vancomycine pour le SARM, des études d'observation suggèrent que **la daptomycine** pourrait être associée à une amélioration des résultats dans des situations spécifiques [119].

La ceftaroline et **le ceftobiprole** sont des céphalosporines de cinquième génération dont l'activité intrinsèque sur le SARM est liée à leur affinité pour la protéine 2a de liaison à la pénicilline. La **ceftaroline** s'est avérée sûre et efficace dans le traitement des infections à SARM, bien que les données soient limitées [122 ;123] ; elle a été proposée comme traitement de sauvetage pour les infections à SARM persistantes.

Parmi les nouveaux lipoglycopeptides, **la dalbavancine** permet de traiter les infections graves avec une administration hebdomadaire ou bihebdomadaire. Le schéma posologique proposé de deux perfusions de 1500 mg à une semaine d'intervalle, qui permet une exposition à la **dalbavancine** bien supérieure à la CMI du SARM jusqu'à 8 semaines, et son efficacité à réduire la production de biofilms, font de la dalbavancine une option prometteuse pour le traitement des bactériémies liées aux cathéters, des bactériémies compliquées ou de l'endocardite. Cependant, le corpus de preuves concernant l'utilisation de la dalbavancine dans le traitement

des bactériémies liées aux cathéters est limité à de petits essais cliniques randomisés pilotes ou à des séries de cas postérieures à la mise sur le marché. Dans ces études, le nombre de MSSAB inclus était faible, ce qui limite encore les données probantes [119].

En l'absence d'ECR bien conçus, le choix de l'antibiotique pour les infections à entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) fait toujours l'objet d'un débat. Des études rétrospectives plus anciennes et des méta-analyses récentes soutiennent l'utilisation du **linézolide** par rapport à la **daptomycine**. Cependant, des études rétrospectives multicentriques plus importantes ont récemment montré que la daptomycine pouvait réduire la mortalité des patients atteints d'une bactériémie à ERV (enterocoques résistant à la vancomycine), à condition d'être utilisée à des doses élevées (≥ 10 mg/kg) et d'être évitée pour les isolats présentant une CMI proche du seuil de rupture (4 mg/L) [119].

2.2. Schémas d'association :

Les lignes directrices et les avis spécialisés suggèrent d'utiliser une monothérapie dans la plupart des cas de SAB. Toutefois, des recherches récentes se sont concentrées sur les traitements combinés, comme le montre le tableau 25.

Aucune différence de taux de mortalité n'a été détectée entre les patients traités par plusieurs types de thérapies combinées et ceux traités par monothérapie pour le MSSAB [124-126].

Dans le cas des MRSAB, les combinaisons vancomycine + ASP n'étaient pas supérieures à la vancomycine en monothérapie en termes de survie dans deux ECR récents ; au contraire, elles étaient associées à une néphrotoxicité accrue [126]. Dans une étude rétrospective récente comparant la daptomycine en monothérapie à la daptomycine + ASP, une réduction significative des échecs cliniques a été observée dans le groupe ayant reçu l'association [127]. La ceftaroline et la fosfomycine associées à un traitement de base standard (daptomycine ou vancomycine) ont donné de bons résultats chez les patients atteints de SARMB [128 ;129].

L'association de l'ampicilline et d'un aminoglycoside ou de la ceftriaxone est considérée comme le traitement de choix de l'endocardite à entérocoques. Cependant, le rôle du traitement combiné pour les bactériémies à entérocoques reste controversé. Dans deux enquêtes européennes récentes, entre 37% et 57% des spécialistes des maladies infectieuses ont recommandé un

traitement combiné pour les bactériémies à entérocoques [130,131]. Malheureusement, il n'existe pas d'études comparatives spécifiques. Dans l'attente d'études répondant à ce besoin non satisfait, une approche rationnelle des bactériémies entérococciques semble être d'utiliser une thérapie combinée jusqu'à ce que l'endocardite infectieuse soit exclue chez les patients ayant un score NOVA élevé (Score pour l'évaluation du risque d'endocardite infectieuse chez les patients atteints d'infections sanguines à entérocoques) [132], en réservant la monothérapie aux patients à faible risque d'endocardite infectieuse.

Des études in vitro ont montré la synergie de l'association daptomycine + b-lactamines contre les ERV, mais les données cliniques sont controversées. La plupart des études se sont concentrées sur l'ampicilline, alors que de nouvelles découvertes suggèrent un rôle possible de la ceftaroline ou du ceftobiprole en tant que molécule d'association [119].

Tableau 25 : Études comparatives de la polythérapie par rapport à la monothérapie pour *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline, *S. aureus* résistant à la méthicilline et les entérocoques résistants à la vancomycine [119].

MSSA Rieg/2017 [41]	Post-hoc analysis of a prospective study	964 <i>Staphylococcus aureus</i> bacteraemia (89% MSSAB) 452 monotherapy 512 combination	Monotherapy Endocarditis 4%, other deep-seated infection 9% Combination Endocarditis 20%, other deep-seated infection 30% (P < 0.001 for all sources of SAB between the two groups) Deep tissue infection 23%, device-related 17%, primary 18%	30-day and 90-mortality - No differences between combination and monotherapy - Lower 90-day mortality and late SAB complications were observed in patients treated with combinations including RIF
Thwaites/2018 [42]	Multicentre RCT (ARREST)	758 <i>S. aureus</i> bacteraemia (94% MSSAB) 388 Standard therapy + placebo 370 Standard therapy + RIF		- Composite of time to treatment failure, disease recurrence or death (all-cause): RIF versus placebo absolute risk difference -1.4% (95% CI -7.0 to 4.3); HR 0.96 (95% CI 0.68 -1.35, p 0.81). - Higher rate of trial-drug modifying adverse event in the RIF group (p 0.004)
Grillo/2019 [40]	Retrospective, single-centre	350 patients with MSSA BSI 136 β -lactam monotherapy 214 DAP + β -lactam	β -lactam: Primary 17%, endocarditis 4%, CR-BSI 35% DAP + β -lactam: Primary 13%, endocarditis 17% (p 0.001 versus β -lactam group), CR-BSI 24%	No differences in 7-, 30- and 90-day mortality in crude analysis and after propensity score matching
MRSA Pujol/2018 [47]	Multicentre RCT	155 patients with MRSA bacteraemia 74 DAP + FOS 81 DAP	NR	Combination versus monotherapy - Treatment success (patient alive, clearance of BSI, no relapse within 90 days) at TOC 54% versus 42% (absolute difference 12.1%; 95% CI 0%–27.0%) - Treatment success at 7 days 93% versus 76% (absolute difference 16.7%; 95% CI 5.4%–27.7%) - Duration of bacteraemia: 3.00 days monotherapy versus 1.94 days for the combination group (p 0.06) - No differences in 28-day and 90-day mortality, incidence of metastatic infection or adverse events
Davis/2016 [43]	Pilot Multicentre RCT (CAMERA trial)	60 patients MRSA BSI 29 VAN 31 VAN + FLX	VAN: Primary 34% SSTI 21% Catheter-related 7% VAN + FLX: Primary 23%, SSTI 23%, Catheter-related 19%	Composite outcome (90-day all-cause mortality, persistent bacteraemia at day 5 relapse or treatment failure): no differences The trial was stopped earlier (sample size target 440 patients) for excess of nephrotoxicity in the combination arm
Davis/2019 [44]	Multicentre RCT	344 MRSA BSI 174 VAN or DAP 170 VAN or DAP + either FLX, CLX or CFZ	NA	Excess in in-hospital mortality in the monotherapy group (26% versus 0% p 0.029) caused early conclusion of the study (planned sample size 50 patients)
Geriak/2019 [46]	Single-centre Pilot RCT	40 patients with MRSA BSI 17 DAP + CPT 23 VAN or DAP	VAN or DAP: SSTI 35%, osteoarticular 17%, endocarditis 4% DAP + CPT: SSTI 53%, osteoarticular 29%, endocarditis 18%	Clinical failure (composite of 60-day all-cause mortality and/or 60-day recurrence) DAP + BL reduced the rate of clinical failure (OR 0.362, 95% CI 0.164–0.801; aOR 0.386, 95% CI 0.175–0.853).
Jorgensen/2019 [45]	Retrospective, bicentre	229 patients with MRSAB 157 DAP 72 DAP + β -lactam	DAP: endocarditis 38%, SSTI 15% (p 0.007 versus DAP + β -lactam), osteoarticular 15% (p 0.0022 vs DAP + β -lactam) DAP + β -lactam: endocarditis 31%, SSTI 31%, osteoarticular 37%	
VRE Chuang/2018 [52]	Retrospective multicentre	114 VRE BSI 27 DAP 87 DAP + β -lactam	DAP: Primary 18% CR-BSI 4%, Urinary tract 18% DAP + β -lactam: Primary 23%, CR-BSI 7%, Urinary tract 17%	14-day mortality DAP + β -lactam versus DAP 39% versus 37% (p 0.85) A subgroup analysis showed that among patient with BSI caused by strains with MIC <2 mg/L patients receiving higher (>9 mg/kg) dose of DAP + β -lactam had significantly lower mortality

Schémas posologiques optimaux pour le traitement des bactériémies à Gram positif :

Bien que l'administration par perfusion continue de fortes doses d'ASP (12 - 20 g/jour) puisse améliorer les schémas pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD) chez les patients gravement malades affectés par une clairance rénale accrue ou une hypoalbuminémie , la supériorité clinique de la perfusion continue par rapport à la perfusion intermittente n'a pas été établie. En raison de la forte liaison des ASP aux protéines (90 % - 97 %), une posologie de 12 g/jour administrée en doses fractionnées (3 g toutes les 6 heures au lieu de 2 g toutes les 4 heures pour atteindre des pics de concentration élevés) peut entraîner des concentrations non

liées plus élevées au niveau des sites cibles, en particulier dans les infections profondes.

L'utilisation de fortes doses agressives ($\geq 6 - 8$ g/jour) de céfazoline en perfusion continue a été suggérée pour optimiser la pharmacocinétique et la pharmacodynamique, ce qui permet d'atténuer les inquiétudes concernant l'effet d'inoculum.

La daptomycine à haute dose (≥ 8 mg/kg/jour) est recommandée pour le traitement des SARM. En outre, compte tenu de la forte liaison aux protéines plasmatiques ($>90\%$) et de l'élimination principalement rénale de la daptomycine, une hypoalbuminémie sévère et une clairance rénale accrue peuvent représenter des problèmes majeurs dans l'optimisation du traitement. Une posologie de 12 mg/kg/jour associée à une stratégie adaptative de suivi thérapeutique des médicaments en vie réelle a été suggérée chez les patients présentant une clairance rénale augmentée et une hypoalbuminémie sévère. En outre, la sous-exposition à la daptomycine est un risque réel chez les patients soumis à une thérapie de substitution rénale continue, et la dose proposée de 8 mg/kg toutes les 48 heures peut entraîner des taux sériques inadéquats. Une dose de 8 mg/kg/jour est nécessaire, et ≥ 10 mg/kg/jour est suggéré pour une CMI de daptomycine ≥ 1 mg/L lorsque le débit d'effluent est fixé à $\geq 2,5$ L/h.

Le schéma de dosage de la daptomycine dans les infections à ERV représente un défi majeur. Étant donné que les CMI de la daptomycine sont deux à quatre fois plus élevées pour les ERV que pour les SARM, des doses plus élevées sont nécessaires pour maximiser l'exposition à l'ASC (aire sous la courbe) (voir tableau 3). Des doses élevées de daptomycine ($\geq 9-10$ mg/kg/jour) ont montré des taux de mortalité inférieurs à ceux des doses standard ou moyennes sans problème de sécurité, et des doses de 12 mg/kg/jour sont nécessaires pour les ERV dont la CMI à la daptomycine est ≥ 2 mg/L. Même une dose de 12 mg/kg/jour peut entraîner une sous-exposition à la daptomycine chez les patients nécessitant une thérapie de substitution rénale continue et infectés par des isolats présentant une CMI ≥ 2 mg/L. [119]

3. Bactériémies à Gram négatif :

Le défi actuel dans le traitement des patients atteints de bactériémies à Gram négatif est la résistance aux antibiotiques. Nous aborderons les autres causes principales de bactériémies à Gram négatif multirésistantes : les entérobactéries productrices de carbapénémase (EPC), *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii* résistant aux carbapénèmes, en nous concentrant sur les nouveaux médicaments disponibles, les schémas d'association et les schémas d'administration optimaux.

3.1. Nouveaux médicaments :

3.1.1. Céfotolozane/tazobactam :

En ce qui concerne l'utilisation du céfotolozane/tazobactam pour les bactériémies à Gram négatif, deux études in vitro récentes ont été publiées, l'une aux États-Unis portant sur 2 647 isolats d'entérobactéries et 355 isolats non dupliqués de *P. aeruginosa* prélevés chez des patients hospitalisés souffrant de bactériémies [133], l'autre en Italie portant sur 935 souches non dupliquées de *P. aeruginosa* isolées de bactériémies et d'infections des voies respiratoires inférieures [69]. Ils ont montré que le céfotolozane/tazobactam était la b-lactamine la plus puissante testée contre *P. aeruginosa*. La production de carbapénémase était le principal mécanisme de résistance [134]. Dans une cohorte italienne récente de 101 patients traités par céfotolozane/tazobactam pour des infections graves dues à *P. aeruginosa* (78,2 % d'isolats résistants aux carbapénèmes), la guérison clinique a été de 100 % chez les patients atteints de bactériémies (n = 6) [135]. Cependant, on ne dispose pas d'études comparatives et on a observé un développement de la résistance au cours d'un traitement prolongé par céfotolozane/tazobactam [135].

Enfin, le céfotolozane/tazobactam pourrait être considéré comme une option d'épargne des carbapénèmes pour les bactériémies à *P. aeruginosa*. En effet, une récente étude de cohorte multicentrique portant sur 767 patients atteints de *P. aeruginosa* BSI et recevant une monothérapie définitive par ceftazidime, pipéracilline/tazobactam ou carbapénème n'a montré aucune différence significative entre les antibiotiques en termes d'échec clinique, d'échec

microbiologique ou d'effets indésirables, mais les carbapénèmes ont été associés à un taux significativement plus élevé de développement de nouvelles résistances que les autres médicaments [136].

3.1.2. Ceftazidime/avibactam :

Un nombre croissant d'études observationnelles ont confirmé l'efficacité de la ceftazidime/avibactam dans la prise en charge des infections à EPC. Actuellement, les données cliniques les plus significatives sur les performances de la ceftazidime/avibactam dans les infections à EPC sont rapportées dans trois études prospectives observationnelles et huit études rétrospectives observationnelles, résumées dans le tableau 26.

La résistance à la ceftazidime/avibactam est un problème majeur. Elle a été signalée chez des patients exposés ou non au médicament. Les données suggèrent que la résistance à la ceftazidime/avibactam peut être favorisée par une sous-exposition au médicament et que de meilleurs schémas de dosage, plus que des schémas combinés, pourraient être utiles pour la prévention de la résistance.

Enfin, le large profil inhibiteur de l'avibactam en fait également un agent idéal à associer à l'aztréonam pour la prise en charge des métallo-b-lactamases. En effet, en attendant la disponibilité d'une combinaison aztréonam/avibactam, l'association ceftazidime/avibactam avec l'aztréonam est une stratégie thérapeutique émergente pour les bactériémies dues à des souches productrices de métallo-b-lactamases [119].

Tableau 26 : Résumé des études observationnelles portant sur l'utilisation de la ceftazidime/avibactam dans les infections à Enterobacteriaceae productrices de carbapénémases [119]

Reference	Design	n	BSI	Pathogens	Molecular profile	Monotherapy/ Combination therapy	Comparator group	Mortality rate	Clinical cure rate	Relapse rate/resistance development
Comparative van Duin et al. [80]	Prospective observational multicentre	38	15	37 Kp 1 <i>Enterobacter</i>	38 KPC	NR	99 colistin-based regimens	30-day: 8% vs 32% (p 0.001)	Discharged home within 30 days 23% vs 9%	NA
Caston, Spain [82]	Retrospective observational multicentre	8	8	6 Kp 1 <i>Escherichia coli</i> 1 <i>Klebsiella oxytoca</i>	5 OXA-48 3 KPC	0/8	23 other treatments	30-day: 25% vs 52.2%	14-day: 85.7% vs 34.8%	NA
Tumbarello, Italy [89]	Retrospective observational multicentre	138	104	138 Kp	138 KPC	22/82	104 other treatments: double carbapenem 29, fosfomycin plus an aminoglycoside 24, gentamycin 14, meropenem plus gentamycin 11, colistin plus fosfomycin 10, colistin 9, others 7	30-day: 36.5% vs 55.8% (p 0.005)	57.2%	8.7% relapse 2.2% resistance development
Shields, USA [80]	Retrospective observational	13	13	13 Kp	9 KPC-2 4 KPC-3	8/5	96 other treatments: carbapenem plus colistin 30, carbapenem plus aminoglycoside 25, other 41	30-day: 8% vs 31.3% (p 0.01) 90-day: 8% vs 44.8%	85% vs 40.6% (p 0.006)	15% relapse
Non-comparative Guimaraes, Brazil [76]	Prospective observational	29	12	28 Kp 2 <i>Serratia</i>	21 KPC-2	15/14	—	14-day: 31% 30-day: 52%	83%	NA
Sousa, Spain [79]	Prospective observational	57	NA	54 Kp 2 <i>E. coli</i> 1 <i>Enterobacter</i>	57 OXA-48	46/11	—	14-day: 14% 30-day: 22%	77%	10% relapse
De la Calle, Spain [78]	Retrospective observational	24	8	23 Kp 1 <i>E. coli</i>	24 OXA-48	14/10	—	30-day: 8.3% 90-day: 20.8%	62.5%	35% relapse
King, USA [82]	Retrospective observational multicentre	60	23	50 Kp 5 <i>E. coli</i> 4 <i>Enterobacter</i> 1 <i>Providencia stuartii</i> 1 <i>Serratia marcescens</i> 1 <i>K. oxytoca</i>	NA	33/27	—	In-hospital: 32%	65%	NA
Shields, USA [81]	Retrospective observational	37	12	31 Kp 3 <i>E. coli</i> 3 <i>Enterobacter</i>	16 KPC-3 13 KPC-2 8 not-KPC	26/11	—	30-day: 24% 90-day: 38%	59%	27% relapse 8% resistance development
Shields, USA [79]	Retrospective observational	77	22	60 Kp 9 <i>E. coli</i> 6 <i>Enterobacter</i> 1 <i>Serratia marcescens</i> 1 <i>K. oxytoca</i>	58 KPC 19 NA (not-KPC and not OXA-48)	53/24	—	30-day: 19% 90-day: 31%	55%	32% relapse 10% resistance development
Temkin, Europe + Australia [83]	Retrospective observational multicentre	38	26	34 Kp 1 <i>K. oxytoca</i> 1 <i>E. coli</i> 2 Pa XDR	23 KPC 13 OXA-48	13/25	—	In-hospital: 39.5%	68.4%	5.3% relapse

3.1.3. Meropenem/vaborbactam :

Le vaborbactam est un inhibiteur de la b-lactamase à base d'acide boronique ayant une grande affinité pour les protéases à sérine. Son ajout au méropénem a rétabli l'activité contre la KPC, mais pas contre l'OXA-48 ou les souches productrices de métallob-lactamase. L'association n'a pas apporté d'activité in vitro supplémentaire contre *P. aeruginosa*, *A. baumannii* et *Stenotrophomonas maltophilia* par rapport au méropénem seul.

Les données en vie réelle sur l'utilisation du méropénem/vaborbactam sont actuellement peu nombreuses ; elles seront utiles pour évaluer son rôle dans la pratique clinique.

Enfin, il convient de mentionner que de nouveaux médicaments présentant une activité in vitro contre les bactéries Gram négatif multirésistantes, y compris les producteurs de métallo-b-lactamase et les *A. baumannii* résistants aux carbapénèmes (c'est-à-dire le céfidérol, l'éravacycline), sont à différents stades de développement et d'approbation ; leur rôle dans la pratique clinique devrait être évalué [119]

3.1.4. Thérapie combinée :

Lors de l'analyse multivariée des données du projet INCREMENT (qui a inclus 480 patients atteints d'une ICPE monomicrobienne) , un traitement approprié, défini comme un régime comprenant un médicament actif in vitro et initié dans les 5 jours suivant le début de l'infection, a été associé de manière indépendante à un effet protecteur. Parmi les patients recevant un traitement approprié, le traitement combiné, défini comme un régime comprenant au moins un médicament actif in vitro, a été associé à une mortalité plus faible que la monothérapie, uniquement chez les patients présentant un risque élevé de décès selon le score de mortalité INCREMENT-CPE [137]. Récemment, une tendance à un meilleur résultat a été observée chez les patients recevant une thérapie combinée (un ou plusieurs médicaments actifs in vitro) dans une étude portant sur 164 ICPE monomicrobiennes, dont 54 épisodes dus à des souches productrices de métallo-b-lactamase [138].

En ce qui concerne le traitement combiné des bactériémies à *P. aeruginosa*, bien qu'il soit bien établi que son utilisation augmente la probabilité d'une couverture adéquate pendant que les résultats de la sensibilité aux antibiotiques sont en attente, il y a un manque de données cliniques à l'appui de l'utilisation de deux médicaments actifs une fois que la sensibilité est connue. La plupart des cohortes publiées récemment sur les bactériémies à *P. aeruginosa* abordant cette question ont abouti à des résultats différents. Dans une cohorte espagnole multicentrique de 593 patients atteints de bactériémies à *P. aeruginosa*, aucune différence de survie n'a été identifiée entre les patients traités par une monothérapie adéquate et ceux traités par une polythérapie adéquate, tant dans le groupe empirique que dans le groupe définitif [139]. Dans une cohorte monocentrique suisse de 187 personnes atteintes d'une bactériémie à *P. aeruginosa*, la mortalité était plus faible chez les patients recevant une thérapie combinée définitive, composée d'une b-lactamine et d'un aminoglycoside dans 76 % des cas [140]. D'autres études bien conçues et de plus grande envergure sont nécessaires pour répondre à ce débat historique.

Les polymyxines restent la pierre angulaire du traitement des infections à *A. baumannii* résistantes aux carbapénèmes. Une méta-analyse récente comprenant quatre ECR et 14 études d'observation, dont sept portaient sur la colistine par rapport à d'autres antibiotiques et 12 sur la colistine en monothérapie par rapport à des associations à base de colistine, n'a pas montré de différences significatives en termes de réponse clinique et de mortalité à 28 jours [141]. Cependant, la thérapie combinée à base de colistine a montré une réponse microbiologique accrue et une néphrotoxicité réduite. Les experts ont fait valoir que la guérison microbiologique pourrait refléter l'effet de la thérapie combinée de manière plus directe que la survie, car plusieurs facteurs autres que l'infection peuvent contribuer au décès [119].

3.2. Schémas posologiques optimaux pour les bactériémies à Gram négatif :

Un taux de survie plus élevé et une probabilité accrue d'atteindre une cible pharmacocinétique et pharmacodynamique optimale avec une perfusion prolongée ou continue de méropénem à haute dose ont été rapportés chez des patients atteints d'EPC, de *P. aeruginosa* et de bactériémies à *A. baumannii*.

Les données évaluant l'efficacité thérapeutique d'une perfusion prolongée avec les nouveaux inhibiteurs de b-lactamines/b-lactamases sont limitées pour le céfotolozane/tazobactam et inexistantes pour la ceftazidime/avibactam et le méropénem/vaborbactam. Une perfusion prolongée (près de 4 heures) ou continue de céfotolozane/tazobactam a permis d'atteindre un objectif pharmacocinétique et pharmacodynamique optimal, par rapport à une perfusion intermittente, en particulier chez les patients en état critique infectés par *P. aeruginosa* présentant une CMI de 4 mg/L. La dose de charge de 3 g (2/1g) de céfotolozane/tazobactam doit être administrée en 30 minutes afin d'obtenir des concentrations thérapeutiques précoces. On s'attend à ce qu'une perfusion prolongée soit également utile pour la ceftazidime/avibactam et le méropénem/vaborbactam dans plusieurs contextes (patients gravement malades, clairance rénale augmentée, CMI élevées). Les calendriers de dosage dans le cadre d'une thérapie de substitution rénale continue représentent une préoccupation majeure, étant donné le nombre plus élevé d'échecs cliniques rapportés avec les nouveaux inhibiteurs de b-lactamines/b-lactamases.

Malheureusement, les preuves sont limitées à des rapports de cas uniques. Le tableau 27 présente les schémas posologiques des nouveaux agents proposés dans ces études pour la prise en charge des pathologies difficiles [119].

Tableau 27 : Schéma posologique proposé pour les nouveaux agents utilisés dans la prise en charge des infections sanguines à Gram positif et à Gram négatif dans différentes situations difficiles, selon des études cliniques [119].

Antibiotics	Normal renal function	Augmented renal clearance (≥ 130 mL/min)	Hypoalbuminaemia (< 2.5 g/dL)	CRRT ($Q_{ef} \geq 2.5$ L/h)
Gram-positive BSIs				
Daptomycin				8 mg/kg/day (MIC ≤ 0.5 mg/L)
MRSA	≥ 8 mg/kg/day	12 mg/kg/day (MIC ≤ 0.5 mg/L)	12 mg/kg/day + TDM	10–12 mg/kg/day (MIC ≥ 1 mg/L)
VRE	≥ 10 mg/kg/day	12 mg/kg/day + TDM	12 mg/kg/day + TDM	10–12 mg/kg/day
Dalbavancin	1500 mg once 1500 mg twice 1 week apart	NA	NA	NA
Gram-negative BSIs				
Ceftolozane/tazobactam	3 g q8h EI/CI (MIC ≥ 4 mg/L)	3 g q8h EI/CI	No change	3 g q8h ^a
Ceftazidime/avibactam	2.5 g q8h EI/CI ^b	NA (high-dose EI/CI should be considered)	No change	1.25 g q8h ^a ($Q_{ef} \geq 2$ L/h)
Meropenem/vaborbactam	4 g q8h EI/CI ^b	NA (high-dose EI/CI should be considered)	No change	2 g q8h ^a

VII. Prise en charge du sepsis et du choc septique :

Il n'existe actuellement aucun traitement pharmacologique homologué pour la septicémie, mais une reconnaissance et un traitement précoces, en particulier l'administration précoce d'antibiotiques efficaces, sont associés à une diminution de la mortalité. Ainsi, le dépistage systématique est recommandé par la 'Surviv-ing Sepsis Campaign : International Guidelines for Man-agement of Sepsis and Septic Shock' et par le 'UK National Confidential Enquiry into Patient Outcome and death '.

Divers outils de dépistage sont utilisés dans le monde, par exemple le **National Early Warning Score** au Royaume-Uni, le **Sepsis Kills pathway** en Nouvelle-Galles du Sud, mais surtout le score rapide SOFA (qSOFA) dont on a parlé précédemment.

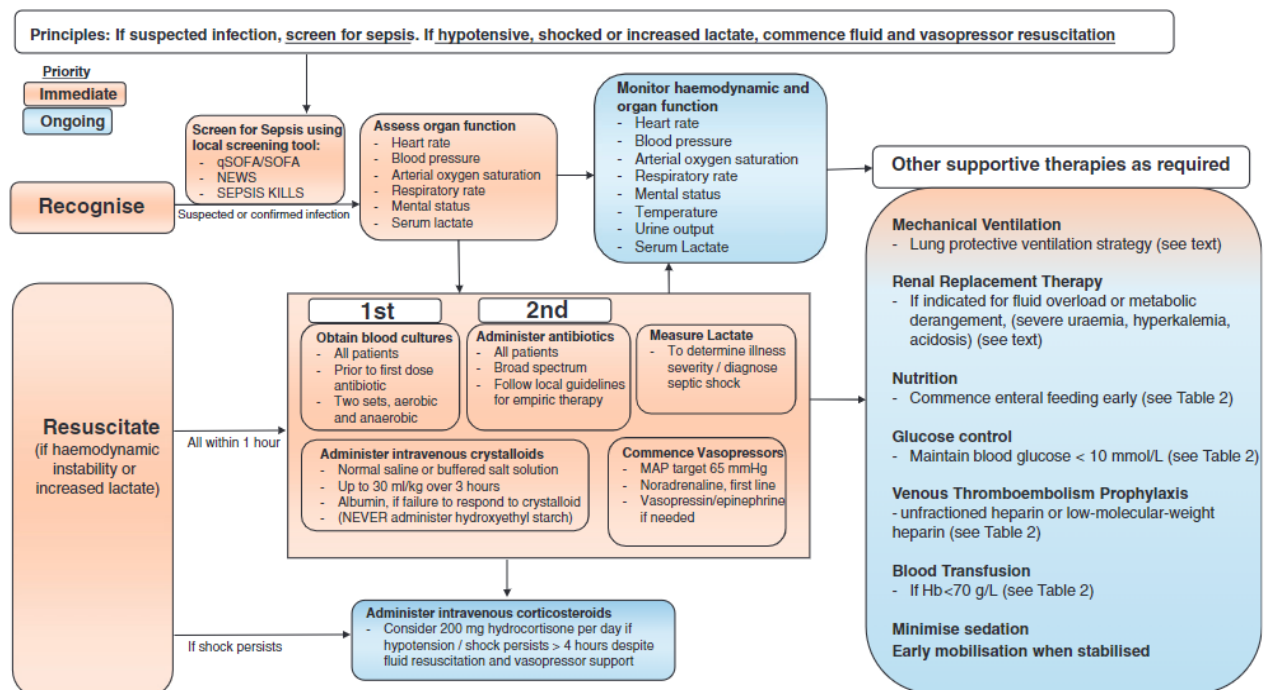


Figure 21 : Schéma de la prise en charge d'un patient suspecté de septicémie [142].

4. Prise en charge hémodynamique :

La prise en charge hémodynamique de l'hypotension liée au sepsis doit commencer immédiatement. La mise à jour 2018 des lignes directrices de la campagne Surviving Sepsis a introduit l'"ensemble de mesures de l'heure 1" qui recommande le traitement par fluides intraveineux, la mesure de la concentration de lactate sérique comme marqueur de la gravité de la maladie, l'administration de vasopresseurs, la réalisation d'hémocultures et l'administration d'antibiotiques à large spectre, le tout au cours de la première heure. Idéalement, ce traitement sera effectué ou supervisé par des cliniciens expérimentés, conscients que même avec un traitement optimal, l'état de choc septique comporte un risque élevé de décès.

Le choc septique est maintenant défini comme un sepsis accompagné d'une hypotension nécessitant un traitement vasopresseur pour maintenir une PAP de 65 mmHg ou plus et un lactate sérique de plus de 2 mmol/L malgré une réanimation liquidienne adéquate. L'hypotension induite par le sepsis résulte de différents processus pathologiques qui nécessitent différents traitements : l'hypovolémie due à la perte de volume intravasculaire en raison d'une perméabilité vasculaire accrue nécessite une réanimation liquidienne, la vasodilatation affectant à la fois les vaisseaux de capacité veineuse et les vaisseaux de résistance artérielle est traitée par des agents vasopresseurs, et le dysfonctionnement myo-cardique lié au sepsis peut nécessiter des agents inotropes spécifiques.

Les protocoles et algorithmes de prise en charge de l'hypotension liée au sepsis font l'objet de recherches continues. Un essai historique publié en 2001 a suggéré que la "thérapie précoce ciblée" (Early Goal Directed Therapy), un protocole basé sur l'utilisation de la saturation en oxygène du sang veineux central comme objectif de réanimation au cours des 6 premières heures de traitement, réduirait de manière significative la mortalité [143]. Les patients assignés à la thérapie précoce ciblée ont reçu plus de liquides intraveineux, de transfusions sanguines et d'inotropes au cours des 6 premières heures de traitement que ceux assignés aux "soins habituels". La mortalité était de 46,5 % avec les soins habituels et de 30,5 % avec l'EGDT. Comme l'étude a été menée dans un seul hôpital aux États-Unis et qu'elle était ouverte, elle a été considérée comme présentant un risque élevé de biais. Par la suite, le protocole a été testé dans trois grands essais multicentriques aux États-Unis, au Royaume-Uni, en Australie et en

Nouvelle-Zélande, et tous les trois n'ont pas rapporté de bénéfice de l'EGDT [144 – 147].

Les experts ne sont pas tous d'accord avec la recommandation de la Surviving Sepsis Campaign Guideline de commencer la réanimation par liquide intraveineux en cas d'hypoperfusion induite par le sepsis à un taux de 30 ml/kg sur 3 heures,¹⁵ et l'ensemble est actuellement en cours de révision en raison de préoccupations selon lesquelles son application non critique pourrait être préjudiciable. En réponse aux essais EGDT, des approches plus restrictives de la réanimation liquidienne sont actuellement évaluées dans le cadre d'essais contrôlés randomisés (ECR). Il est généralement admis que la réanimation liquidienne doit commencer par une solution cristalloïde, soit une solution saline normale, soit une solution saline tamponnée, telle que la solution de Hartmann ou PlasmaLyte. Pour les patients qui ne répondent pas à la réanimation cristalloïde, on peut ajouter de l'albumine, bien que les preuves de son bénéfice restent équivoques. L'hydroxyéthylamidon ne doit pas être utilisé car il augmente le risque de lésions rénales aiguës et de décès.³³ Une approche restrictive de la transfusion sanguine est sûre et la transfusion lorsque la concentration d'hémoglobine tombe en dessous de 70 ou 90 g/L entraîne une mortalité et une morbidité équivalentes [142].

Dans un essai comparant des MAP cibles de 65-70 mmHg et de 80-85 mmHg, les résultats en termes de mortalité étaient les mêmes, tandis que les patients ayant reçu la cible la plus élevée ont reçu plus de vasopresseurs et présentaient un risque plus élevé de fibrillation auriculaire. Dans l'étude, la randomisation a été stratifiée en fonction de la présence ou de l'absence d'hypertension artérielle chronique et les auteurs signalent une réduction de l'utilisation de la thérapie de remplacement rénal chez les patients souffrant d'hypertension artérielle chronique assignés au groupe à PAM élevée. Cela soulève la possibilité que l'individualisation du traitement en visant une PAM de 80-85 mmHg chez ces patients puisse améliorer certains résultats, bien qu'une revue systématique récente des cibles de pression artérielle vasopressives chez les adultes gravement malades souffrant d'hypotension n'ait pas soutenu une cible de PAM plus élevée [142].

Les patients nécessitant des vasopresseurs ou une réanimation liquidienne continue doivent être traités dans une unité de soins intensifs et faire l'objet d'une surveillance vasculaire intensive. La noradrénaline est le vasopresseur le plus couramment utilisé dans la pratique australienne

des soins intensifs et les ECR soutiennent son utilisation. Chez les patients atteints de septicémie, la noradrénaline associée à la dobutamine a produit des résultats équivalents à ceux de l'adrénaline utilisée seule. L'utilisation de l'adrénaline entraîne une acidose lactique transitoire liée au traitement qui, bien qu'elle ne soit pas nocive, interfère avec l'évaluation de la réponse à la réanimation. Historiquement, la dopamine était un inotrope et un vasopresseur populaire, mais son utilisation est associée à une augmentation non significative de la mortalité et à un risque significativement plus élevé d'arythmies cardiaques. En raison d'une récente pénurie de noradrénaline, certains hôpitaux américains ont été contraints d'utiliser d'autres agents vasopresseurs, en particulier la phényléphrine. Les patients souffrant de choc septique admis dans ces hôpitaux au moment de la pénurie de noradrénaline présentaient une mortalité hospitalière plus élevée [148], ce qui plaide en faveur de l'utilisation de la noradrénaline comme agent de première intention.

La vasopressine peut être ajoutée à la noradrénaline si cela est nécessaire pour atteindre la PAM cible, bien que dans deux ECR son utilisation n'ait pas réduit la mortalité [149 ;150]. La sélépressine, un agoniste sélectif du récepteur de la vasopressine 1a, et l'angiotensine II synthétique humaine, sont tous deux des vasopresseurs efficaces mais n'ont pas d'avantages prouvés par rapport à la noradrénaline. L'ajout du lévosimendan, un agent inotrope sensible au calcium ayant d'autres propriétés, aux soins standard n'a pas réduit le dysfonctionnement des organes ou la mortalité, mais a été associé à davantage d'effets indésirables [142].

5. La place controversée de la corticothérapie :

L'administration de corticostéroïdes en complément dans la prise en charge des patients en état de choc septique est justifiée d'un point de vue biologique. Les corticostéroïdes agissent par le biais de deux mécanismes : la modulation immunitaire et la modulation cardiovasculaire. Les résultats des ECR de la fin des années 1980 ont montré que la méthylprednisolone à forte dose (30 mg/kg), bien qu'efficace pour inverser le choc, ne réduisait pas la mortalité en cas de septicémie et que le traitement par des corticostéroïdes à forte dose était associé à une augmentation de la mortalité due à la surinfection [151 ;152]. Les études de la fin des années 1990 ont constamment montré que le traitement par des doses plus faibles de corticostéroïdes, généralement de l'hydrocortisone à raison de 200 mg par 24 heures, entraînait une inversion plus rapide du choc. Parallèlement à ces résultats, on a observé que les patients présentant une

réponse réduite du cortisol à un test de stimulation de la corticotrophine exogène par l'hormone adrénocorticotrophique (ACTH) ("non-répondeurs", également appelés "insuffisance surrénale relative") présentaient une mortalité plus élevée en cas de sepsis grave. Deux ECR ont donné des résultats divergents sur l'efficacité des corticostéroïdes dans la réduction de la mortalité, bien que tous deux n'aient pas la puissance statistique nécessaire pour démontrer une réduction cliniquement significative de la mortalité [153 ;154].

Récemment, deux ECR à grande échelle ont apporté de nouvelles données substantielles pour éclairer l'opinion sur le rôle des corticoïdes dans le traitement du choc septique [155 ;156]. L'essai australien ADRENAL a étudié le rôle d'une perfusion continue de 200 mg/jour d'hydrocortisone par rapport à un placebo chez des patients gravement malades souffrant d'un choc septique ; il n'a fait état d'aucune différence entre les groupes en ce qui concerne la mortalité à court ou à long terme, mais les patients ayant reçu de l'hydrocortisone ont vu leur état de choc s'inverser plus rapidement, ont été libérés de la ventilation mécanique, ont reçu moins de transfusions sanguines et sont sortis plus tôt des soins intensifs [157]. L'essai APROCCHS (n= 1241) a examiné l'effet de 200 mg par jour d'hydrocortisone administrés en quatre doses de 50 mg, combinés à de la fludrocortisone orale, par rapport à un placebo, et a fait état d'une amélioration de la mortalité dans le groupe des stéroïdes, associée à une inversion plus rapide du choc et à une libération plus rapide de la ventilation mécanique [158]. Des méta-analyses, incluant les résultats de ces deux essais, ont conclu que les corticostéroïdes à faible dose n'entraînaient aucune réduction de la mortalité à court terme, ou alors une très faible réduction, mais que leur utilisation était associée à une résolution plus rapide de l'état de choc et à un séjour plus court en unité de soins intensifs.

Actuellement, les lignes directrices de la campagne Surviving Sepsis recommandent de ne pas utiliser de faibles doses de corticostéroïdes si la réanimation liquidienne et la vasopressothérapie permettent de rétablir la stabilité hémodynamique. Si l'instabilité hémodynamique persiste malgré une réanimation liquidienne et un traitement vasopresseur adéquats, on peut ajouter de l'hydrocortisone par voie intraveineuse à raison de 200 mg par jour. Les résultats de ces récents ECR sont susceptibles de renforcer le rôle des stéroïdes dans le choc septique et de modifier la recommandation dans les futures lignes directrices de pratique clinique [142].

6. Les thérapies adjuvantes :

6.1. Stratégies anti-inflammatoires et de stimulation immunitaire :

Le traitement de la septicémie par les corticostéroïdes reposait à l'origine sur le principe que la septicémie est une réponse inflammatoire incontrôlée à une infection et que les effets anti-inflammatoires des corticostéroïdes amélioreraient l'issue de la maladie. Ce raisonnement a donné lieu à une multitude d'essais cliniques ciblant les voies et les médiateurs du sepsis, notamment l'endotoxine, les récepteurs toll-like, le facteur de nécrose tumorale α (TNF α), les interleukines, les prostaglandines et les leucotriènes, le facteur d'activation plaquettaire, les protéases, l'oxyde nitrique et d'autres encore. Aucun de ces essais n'a abouti à un produit pharmaceutique homologué et efficace pour le traitement de la septicémie, probablement en partie parce que certains des agents testés sont inefficaces, mais aussi probablement en raison de défauts dans la sélection des patients et la conception des essais [159]. Dans les systèmes de santé développés, relativement peu de patients meurent rapidement d'une septicémie fulminante qui ne répond pas aux efforts de réanimation ; la plupart des décès résultent d'une défaillance polyviscérale et surviennent des jours ou des semaines après l'apparition de la septicémie. En outre, les patients qui survivent à la septicémie courent un risque accru d'être réadmis à l'hôpital et de souffrir d'autres épisodes d'infection et de septicémie. Ces observations et la recherche scientifique fondamentale suggèrent que l'immunosuppression contribue de manière significative à la mortalité due à la septicémie retardée, et que les agents qui stimulent l'immunité, tels que l'interleukine 7 et les inhibiteurs de points de contrôle, peuvent être bénéfiques pour réduire la mortalité et la morbidité dues à la septicémie [142].

6.2. Thérapie de remplacement rénal (dialyse) et suppression des cytokines :

Le choc septique est la cause la plus fréquente de lésions rénales aiguës dans les unités de soins intensifs, représentant environ la moitié de toutes les lésions rénales aiguës, et est associé à la mortalité la plus élevée. La thérapie de remplacement rénal peut être indiquée pour le traitement de l'urémie, de la surcharge liquidienne et du dérèglement métabolique, tel que l'hyperkaliémie sévère, qui accompagnent les lésions rénales aiguës. La thérapie de remplacement rénal, administrée presque exclusivement sous forme d'hémodiafiltration veino-veineuse continue dans les unités de soins intensifs, abaisse la température et réduit souvent les besoins en vasopresseurs. L'utilisation précoce de la thérapie de remplacement rénal est théoriquement intéressante car elle peut limiter les lésions organiques et la surcharge liquidienne et éliminer les médiateurs inflammatoires responsables des manifestations cliniques de la septicémie. En revanche, à ce jour il n'existe aucune donnée probante indiquant que les stratégies visant à éliminer les cytokines ou à utiliser une thérapie de remplacement rénal plus intensive améliorent les résultats pour les patients souffrant de choc septique. [142]

6.3. Prise en charge générale en soins intensifs :

Les patients souffrant d'insuffisance respiratoire et nécessitant une ventilation mécanique à pression positive devraient avoir un volume courant cible de 6 ml/kg de poids corporel idéal. Pour les patients adultes atteints du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) lié au sepsis, une stratégie de ventilation ciblant des volumes courants de 6 ml/kg de poids corporel idéal et une pression de plateau des voies aériennes de 30 cm H₂O entraîne une mortalité plus faible que l'autorisation de volumes courants plus importants et d'une pression de plateau plus élevée. Une approche restrictive de l'administration de fluides est également bénéfique. Un essai récent confirme que l'oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) réduit la mortalité chez les patients atteints d'un SDRA très grave. Ces patients doivent être adressés à des centres spécialisés dans l'ECMO qui proposent un service de récupération de l'ECMO, car un transport sûr exige que l'ECMO soit mise en place dans l'hôpital d'origine.

Les autres recommandations de prise en charge des patients atteints de sepsis et de choc septique sont étroitement alignées sur la prise en charge générale des patients gravement malades et sont documentées dans le tableau 28.

Tableau 28 : Prise en charge générale des patients atteints d'une septicémie ou d'un choc septique [142]

Mechanical ventilation	Target tidal volumes of 6 mL/kg ideal bodyweight. If sepsis-related acute respiratory distress syndrome (ARDS) target tidal volumes of 6 mL/kg ideal bodyweight and plateau airway pressure of 30 cm H ₂ O. In intensive care units (ICU) experienced in the practice, ventilate patients with severe ARDS in the prone position for 16 h each day. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) may reduce mortality in patients with very severe ARDS, such patients should be referred to an ECMO retrieval service.
Venous thromboembolism prophylaxis	Pharmacologic prophylaxis using unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin is recommended in the absence of contraindications to the use of these agents. Non-pharmacological prophylaxis recommendations include; anti-embolism stockings and consideration of passive and early mobilisation, where appropriate.
Nutrition	Early initiation of enteral feeding using trophic/hypocaloric or full enteral feeding is recommended in patients who can tolerate enteral feeding. Early feeding should be commenced within 48 h and feeding goals met ideally within 72 h of admission to the ICU. If enteral feeding is not fully established within a week, parenteral supplementation should be considered.
Glucose control	Blood glucose should be managed using a protocolised approach with commencement after two consecutive levels are >10 mmol/L. The target of blood glucose level is 6–10 mmol/L. Measurement should be conducted every 1–2 h until values and insulin infusion rates stabilise, then every 4 h thereafter in patients receiving insulin infusions.
Sedation and analgesia	Continuous or intermittent sedation should be minimised in mechanically ventilated patients. Common approaches include implementation of nurse-directed protocols, administration of intermittent sedation, and daily sedation interruption. Short-acting sedatives including propofol and dexmedetomidine may result in improved outcomes. Other pain, agitation and delirium guidelines provide additional detail on implementation of sedation management for mechanically ventilated patients with sepsis and septic shock.
Positioning and early mobilisation	Elevate bed head between 30 and 45° for mechanically ventilated patients. Regular pressure area care as per unit specific guidelines. Active and early mobilisation should commence as soon as the patient is stable enough to participate. While, to date, no studies have found improvements in short- and long-term mortality active early mobilisation may improve mobility status and muscle strength, with several larger multicentre trials underway.
Agreement on treatment goals	Sepsis is common in elderly patients and in patients with serious underlying medical conditions and unlimited interventions will not be appropriate for all patients. Limitations to treatment may include both withholding and withdrawing life sustaining treatments when these will no longer produce an outcome acceptable to the individual patient. Agreement on treatment goals should whenever possible be informed by the patient's pre-stated wishes either to family or close friends or in legal documents such as advance directives or living wills.

VIII. Résistance aux antibiotiques :

1. Rappels :

1.1. Définition :

Les maladies infectieuses demeurent, au début du 21^e siècle, l'une des principales causes de décès dans l'humanité, bien que leur contribution relative ait diminué depuis le 19^e siècle. L'introduction des antibiotiques dans la pratique clinique dans les années 1940 a été l'une des interventions les plus importantes dans la lutte contre les maladies infectieuses et a augmenté l'espérance de vie de la population de plusieurs années.

Les antibiotiques ont sauvé des millions de vies et ont aussi révolutionné la médecine. Ils ont contribué de manière significative aux progrès dans divers domaines tels que la transplantation d'organes solides et de progéniteurs hématopoïétiques, la survie des patients prématurés et immunodéprimés (naturellement ou sous traitement médicamenteux), la chirurgie prothétique et les cathéters vasculaires, où les infections sont particulièrement répandues et importantes. Cependant, depuis de nombreuses années, une menace croissante compromet l'efficacité de ces médicaments : la résistance bactérienne aux antibiotiques, définie en gros comme la capacité d'une bactérie à survivre à des concentrations d'antibiotiques qui inhibent/tuent d'autres bactéries de la même espèce [160].

La résistance aux antibiotiques chez les bactéries pathogènes peut être définie d'un point de vue microbiologique ou clinique. La résistance microbiologique est la présence d'un mécanisme de résistance génétiquement déterminé (acquis ou muté), catégorisant le pathogène comme résistant ou sensible sur la base de l'application d'un seuil fixé dans un test phénotypique de laboratoire. La résistance clinique est un niveau d'activité antimicrobienne qui est corrélé à une forte probabilité d'échec thérapeutique ; en d'autres termes, le traitement d'un agent pathogène avec un médicament auquel il s'est montré sensible produit un meilleur résultat qu'avec un médicament auquel l'agent pathogène s'est montré résistant. Les seuils d'essai pour déterminer la résistance clinique peuvent varier en fonction de certains aspects du contexte clinique, tels que le site de l'infection ou le dosage du médicament.

La résistance aux antibiotiques peut être naturelle (c'est-à-dire caractéristique de tous les isolats de cette espèce) ou acquise. Parmi les exemples de résistance inhérente (naturelle) aux antibiotiques, on peut citer la résistance de tous les organismes Gram positif à la colistine, la résistance des entérobactéries aux glycopeptides et au linézolide, ainsi que la résistance intrinsèque de *Pseudomonas aeruginosa* à un large éventail d'antibiotiques. [161]

1.2. Acquisition de l'antibiorésistance :

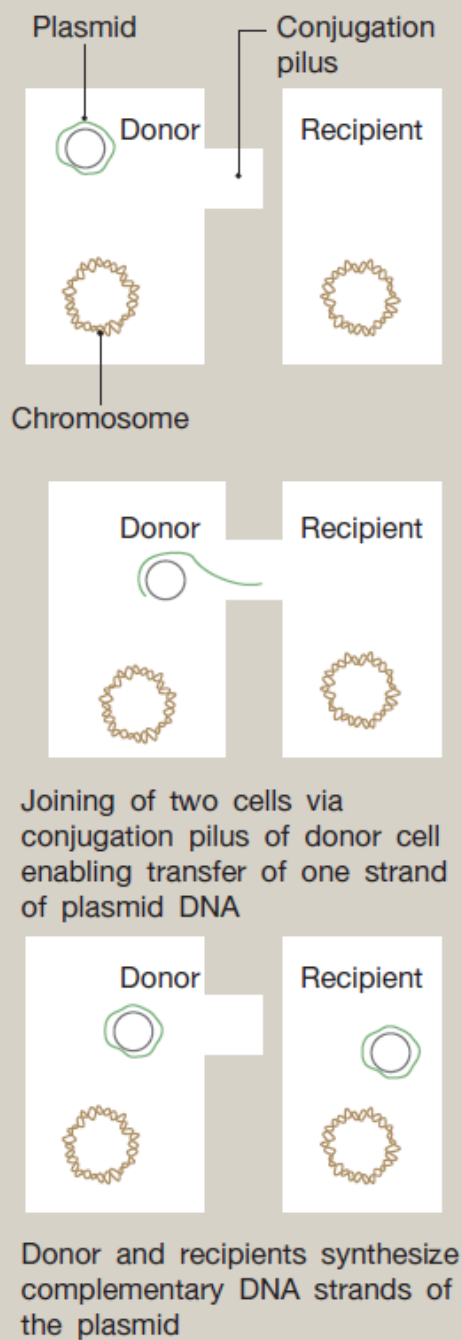
La résistance acquise se produit lorsque des bactéries naturellement sensibles acquièrent les gènes codant pour un mécanisme de résistance par mutation ou par transfert de matériel génétique provenant d'autres bactéries (de la même espèce ou d'une espèce différente). Les gènes de résistance antimicrobienne sont portés par des éléments génétiques mobiles ; il s'agit soit de *plasmides*, qui sont des molécules circulaires d'ADN double brin indépendantes du chromosome, soit de *transposons* ("gènes sauteurs"), qui sont des séquences mobiles d'ADN pouvant se déplacer vers différentes positions dans le génome. Le transfert peut s'effectuer selon plusieurs méthodes (figure YA14) :

- **Conjugaison** : contact direct de cellule à cellule avec transfert de plasmide.
- **Transduction** : transfert d'ADN bactérien par un bactériophage, un virus bactérien qui se réplique dans la cellule bactérienne et peut incorporer un morceau d'ADN bactérien dans la particule virale assemblée, qui est ensuite transférée à la cellule bactérienne suivante que le virus infecte.
- **Transformation** : absorption d'ADN nu provenant de l'environnement.

L'utilisation d'antibiotiques exerce une pression de sélection en faveur des bactéries possédant des mécanismes de résistance, qui ont désormais un avantage en termes de survie et sont capables de transmettre les gènes de résistance à d'autres bactéries. L'utilisation d'antibiotiques est corrélée à la présence d'une résistance à la fois chez le patient et dans la communauté au sens large. Chez le patient, des études ont démontré la persistance de la résistance à un antibiotique jusqu'à un an après l'exposition, à la fois dans les voies urinaires (*Escherichia coli*) et dans les voies respiratoires (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*). La probabilité de résistance à 12 mois était également corrélée à une exposition à un plus grand nombre d'antibiotiques ou à une durée plus longue. [161]

Antimicrobial resistance gene transfer mechanisms

CONJUGATION



TRANSDUCTION

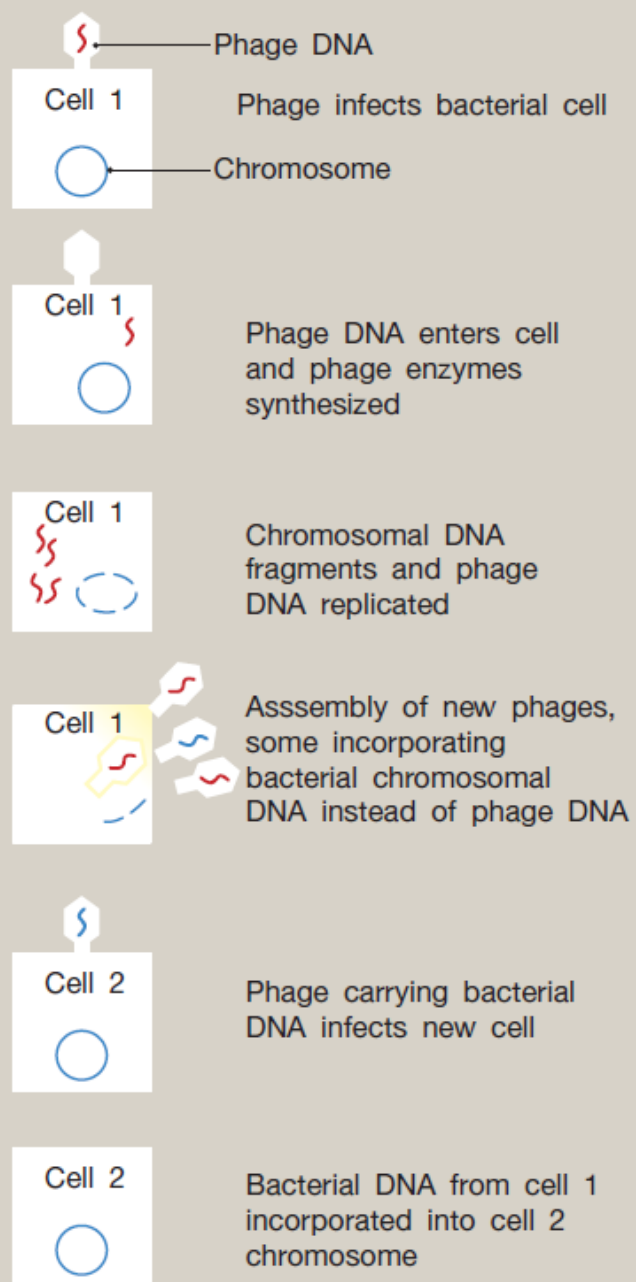


Figure 22 : Mécanisme de transfert de gènes de résistance aux antimicrobiens [161]

1.3. Mécanismes de l'antibiorésistance :

Les bactéries utilisent divers mécanismes de résistance, dont certains sont "intrinsèques", c'est-à-dire que la cellule peut utiliser les gènes qu'elle possède déjà pour survivre à l'exposition aux antibiotiques, et d'autres sont "acquis", c'est-à-dire que l'acquisition d'un nouveau matériel génétique fournit de nouvelles capacités qui permettent de survivre.

La compréhension du fonctionnement des antibiotiques et des principaux mécanismes par lesquels les bactéries peuvent résister aux effets inhibiteurs ou mortels des antibiotiques a considérablement progressé, y compris l'importance du contexte pour de nombreux mécanismes de résistance dans la détermination de leurs effets. Par exemple, l'expression des gènes de résistance et des cibles peut changer de manière substantielle entre diverses conditions de croissance.

De nouvelles avancées technologiques ont révélé les détails structuraux de nombreux mécanismes de résistance, y compris les structures complexes et multicomposantes des systèmes d'efflux qui pourraient indiquer des voies possibles pour le développement d'inhibiteurs et un mécanisme d'action proposé pour les protéines de sauvetage du ribosome ABC-F récemment identifiées. On en sait également davantage sur l'importance et la hiérarchie des mécanismes moléculaires multiples qui travaillent ensemble pour générer une résistance de haut niveau (par exemple, le rôle fondamental de l'efflux pour soutenir tous les autres mécanismes de résistance).

En outre, les coûts et les avantages associés à l'acquisition d'une résistance sont désormais mieux compris. En particulier, l'interaction entre les plasmides, les hôtes et les gènes de résistance aux antimicrobiens est importante pour déterminer l'expansion des gènes, des vecteurs et des souches. [162]

Tableau 29 : Principales classes d'antibiotiques, cibles principales et mécanismes de résistance [162]

Antibiotic class (examples)	Mechanism of action	Mechanism of resistance
Aminoglycosides (gentamicin, streptomycin, kanamycin)	Interact with the 30S ribosomal subunit of 16S rRNA causing misreading and/or truncated proteins and cell death ⁷⁵ ; positively charged, attach to outer membrane causing pores to increase accumulation ⁶⁰	Aminoglycoside-modifying enzymes, for example, acetyltransferases, phosphotransferases and nucleotidyltransferases ⁵⁹ ; 16S ribosomal methylases ¹⁰⁰ ; mutations in the 16S rRNA gene ⁷¹ ; decreased influx and/or increased efflux ¹⁷²
β -Lactams (penicillins, cephalosporins, cephamycins, carbapenems, monobactams)	Target peptidoglycan crosslinking by inhibiting penicillin-binding proteins, which crosslink the peptide chain in the cell wall ¹⁰⁷ , leading to lysis of the cell ⁷⁵	Production of β -lactamases ¹⁷³ ; modification of penicillin-binding proteins ¹⁷⁴ ; reduced permeability and increased efflux ¹⁷⁴
Cationic peptides (colistin)	Bind to lipid A in lipopolysaccharide ¹⁷⁵ ; permeabilizing the outer membrane causing cell death ¹⁷⁵	Modification or removal of lipid A ^{175,177}
Glycopeptides (vancomycin)	Inhibit crosslinking and therefore synthesis of peptidoglycan by binding to D-alanyl-D-alanine in the peptide chain ¹⁷⁸	Intrinsic resistance in Gram-negative cells by impermeable outer membrane ¹⁷⁸ ; in Gram-positive cells, enzymes can modify and hydrolyse peptidoglycan precursors ¹⁷⁹ ; intermediate susceptibility phenotype conferred by mutations leading to thickened membrane and low permeability ¹⁸⁰
Lincosamides (clindamycin)	Target the translation of proteins, specifically 23S rRNA of the 50S ribosomal subunit, causing truncated peptide chains ⁸¹	Methyltransferases that modify 23S rRNA ¹⁸² ; expression of proteins that inactivate lincosamides and efflux ¹⁸³
Lipopeptides (daptomycin)	Insert in the cell membrane and cause depolarization, reducing the ability to create ATP and cell death ¹⁸⁴	Thickening of and increasing the positive charge in the cell wall ¹⁸⁵ ; reducing the depolarization of membranes induced by lipopeptides ¹⁸⁵
Macrolides (azithromycin, erythromycin)	Inhibit the translation of proteins by targeting 23S rRNA of the 50S ribosomal subunit, causing truncated peptide chains ⁸⁶	rRNA methyltransferases, which methylate 23S rRNA ¹⁸⁷ ; mutations in the ribosome ¹⁸⁸ ; efflux ¹⁸⁸ ; macrolide phosphotransferases and esterases ¹⁸⁹ ; ribosomal protection by ATP-binding cassette F (ABC-F) proteins ¹⁸⁹
Oxazolidinones (linezolid)	Limit translation by binding to 23S rRNA of the 50S subunit and preventing the formation of a functional 70S subunit ¹⁰⁰	Modifications of 23S rRNA, for example, by methyltransferases ¹⁹¹ ; protection of the ribosome via ABC-F proteins ¹⁹¹
Phenicol (chloramphenicol)	Inhibit translation by binding to the A site of the 50S ribosomal subunit, inhibiting protein synthesis ¹⁰²	Mutations within 23S rRNA of the 50S ribosomal subunit ¹⁰² ; enzymatic inactivation via acetyltransferases and efflux ¹⁰²
Pyrimidines (trimethoprim)	Affect C1 metabolism and folate synthesis by inhibiting dihydrofolate reductase, blocking production of tetrahydrofolate ⁹³	The modification or acquisition of novel dihydrofolate reductase genes and efflux of trimethoprim ¹⁹⁴
Quinolones and fluoroquinolones (ciprofloxacin)	Inhibit DNA replication by DNA gyrase and topoisomerase IV, which are involved in DNA supercoiling, strand cutting and ligating ⁹⁵	Mutations in DNA gyrase or topoisomerase IV ¹⁹⁵ ; the efflux of quinolones or proteins that protect DNA gyrase and topoisomerase IV ¹⁹⁵
Rifamycins (rifampicin)	Inhibit transcription, specifically DNA-dependent RNA synthesis, by binding to RNA polymerase ¹⁰⁶	Mutations in the drug target <i>rpoB</i> ¹⁹⁶ ; enzymatic ribosylation or inactivation of rifampicin ¹⁴⁴
Streptogramins (dalbapristin)	Target protein translation by binding to 23S rRNA of the 50S ribosomal subunit at the peptidyl-transferase domain causing truncated peptides ⁹⁷	Mutations in 23S rRNA ¹⁰² ; modification of streptogramins by acetyltransferases ¹⁰² ; efflux out of the cell ¹⁰²
Sulfonamides (sulfamethizole)	Stop dihydrofolate acid synthesis by inhibiting dihydropteroate synthase and arresting cell growth ¹⁰⁸	Mutations in the dihydropteroate synthase gene and <i>sulI/2</i> genes, which encode distinct dihydropteroate synthases that are less susceptible to sulfonamides ¹⁰⁸
Tetracyclines (tigecycline, tetracycline)	Inhibit translation by binding to 16S rRNA of the 30S ribosomal subunit, preventing tRNA binding to 30S at the A site ¹⁰⁹	Efflux ¹⁹⁹ ; protein-mediated ribosome protection ¹⁹⁹ ; ribosomal mutations ¹⁹⁹ ; enzymatic inactivation of the drug ¹⁹⁹

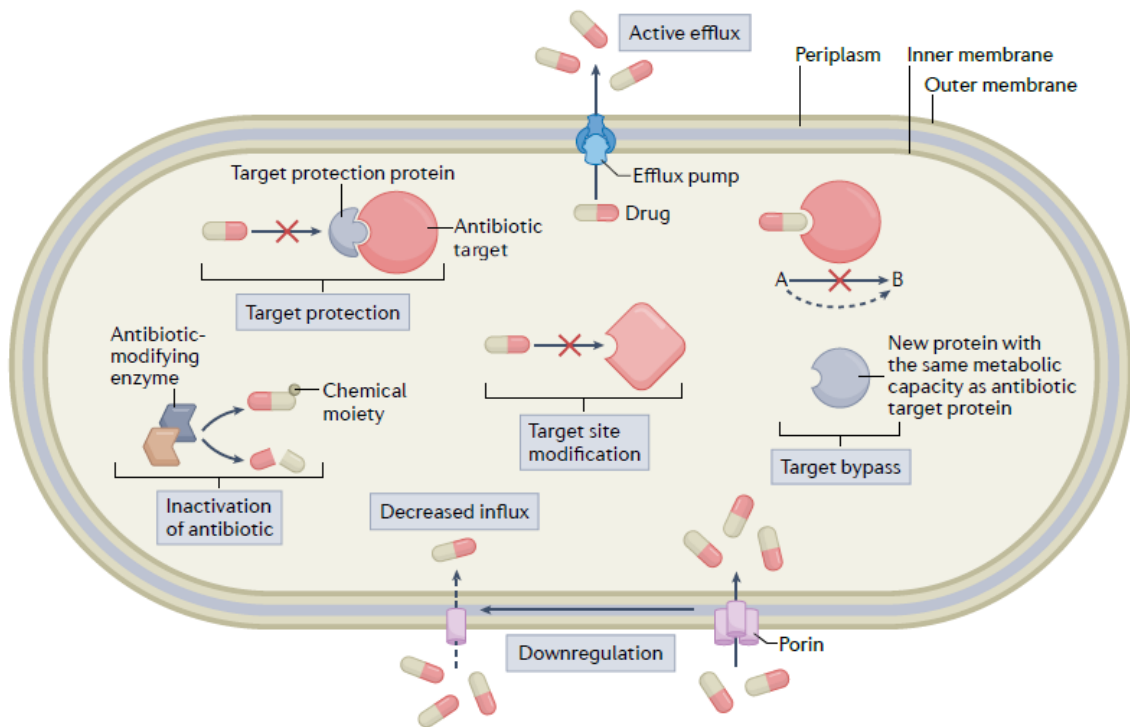


Figure 23 : Aperçu des mécanismes moléculaires de la résistance aux antibiotiques [162].

1.3.1. Diminution de la perméabilité :

Pour que de nombreux antimicrobiens exercent leur activité, ils doivent traverser l'enveloppe de la cellule bactérienne pour atteindre leur cible. Ceci est particulièrement important chez les bactéries à Gram négatif, qui ont une structure à double membrane qui rend l'enveloppe cellulaire relativement imperméable, ce qui leur confère une résistance intrinsèque à de nombreux antibiotiques qui agissent contre les pathogènes à Gram positif et représente un défi majeur pour le développement de nouveaux antimicrobiens capables de pénétrer l'enveloppe cellulaire. En outre, les altérations de la structure de l'enveloppe, telles que la perte de porines ou les modifications de la teneur en phospholipides et en acides gras de la membrane cytoplasmique, peuvent affecter la capacité d'un médicament à pénétrer dans la cellule et contribuer à l'émergence de la résistance aux antimicrobiens.

Les bactéries à Gram positif n'ont pas de membrane externe, ce qui les rend naturellement plus perméables à de nombreux antibiotiques ; toutefois, il a été démontré que les modifications de la composition de la membrane cytoplasmique, qui affectent la fluidité, jouent un rôle important dans la réduction de la perméabilité aux antibiotiques. Les mycobactéries produisent une couche lipidique externe étendue et une capsule de polysaccharides, empêchant ainsi l'entrée de molécules hydrophiles dans la cellule.

Des données récentes sur les entérobactéries montrent que la perméabilité de la membrane externe change dynamiquement au cours de la croissance bactérienne, ce qui, à son tour, affecte la quantité de médicament qui peut pénétrer la membrane. La membrane externe contient des porines, qui sont, classées en familles : *canaux généraux non spécifiques* (par exemple, OmpF et OmpC) ; *canaux spécifiques du substrat* (par exemple, PhoE et LamB) et *petits canaux β -barreils* (par exemple, OmpA et OmpX). En général, les porines permettent l'entrée de composés hydrophiles <600 kDa dans la cellule, y compris de nombreux antibiotiques. Les protéines OmpF et OmpC présentes chez E. coli et les organismes apparentés sont des structures β -barreilles trimériques à travers lesquelles différentes classes d'antibiotiques sont connues pour pouvoir passer. L'OmpF a des pores plus grands que ceux de l'OmpC (6,5-7 Å contre 5,5-6 Å, respectivement), ce qui facilite généralement le passage des substrats à travers l'OmpF par rapport à l'OmpC. Malgré les croyances antérieures selon lesquelles les porines présentaient une sélectivité vis-à-vis de certains substrats, des études récentes suggèrent que la diffusion se produit de manière spontanée et passive, sans qu'aucune interaction active ne soit observée.

Récemment, des altérations de la structure des porines ont également été identifiées comme contribuant de manière importante à la résistance aux antibiotiques, ce qui démontre qu'il ne s'agit pas de structures statiques du point de vue de l'évolution, et notre connaissance de la relation structure-fonction des porines s'est améliorée. Par exemple, la résistance aux carbapénèmes chez *Klebsiella pneumoniae* est partiellement médiée par la modification des porines non sélectives OmpK35 et OmpK36 et, par conséquent, une tolérance accrue aux carbapénèmes. On a récemment découvert que des isolats d'E. coli multirésistants provenant de patients étaient porteurs de multiples mutations au sein de l'OmpC qui modifient la charge électrique à l'intérieur du pore et, à leur tour, affectent la perméabilité d'antibiotiques tels que le céfotaxime, la gentamicine ou l'imipénème.

L'expression des porines chez les entérobactéries est activement régulée en réponse à des stimuli environnementaux. Des niveaux élevés d'OmpR phosphorylé dans la cellule entraînent une réduction de la transcription d'ompF et une augmentation de celle d'ompC. Cette régulation différentielle des deux porines permet une expression appropriée des porines : dans les environnements à forte osmolarité, où les nutriments sont abondants, le petit pore est prédominant. Les mutants qui ne produisent que le petit pore survivent mieux à l'exposition aux antibiotiques. Il a été démontré que les carbapénèmes sélectionnent de multiples mutations de première étape au sein de l'OmpR, ce qui réduit l'expression de la porine. Les petits ARN régulateurs (ARNs) peuvent également contrôler la structure de la membrane externe au niveau post-transcriptionnel. L'ARN s *micF* est codé par une séquence divergente de *ompC* et, lorsqu'il est transcrit, il inhibe l'expression de *ompF* en s'appariant directement au site de liaison du ribosome et au codon de départ de l'ARNm *ompF*, empêchant ainsi la traduction. L'expression de cet ARN s est conditionnelle et soumise à divers stimuli environnementaux tels que des conditions d'osmolarité élevée. Plus récemment, l'ARN sRNA *micC* a été identifié et on a observé qu'il réprime la traduction de l'OmpC en se liant directement à la région 5' non traduite de l'ARNm *ompC*. La transcription de ces ARN s'est coréglée en réponse au stress antimicrobien, et les β -lactamines induisent activement la transcription de *mic*.

Les porines non spécifiques, telles que OmpF et OmpC, sont caractéristiques des entérobactéries. Cependant, d'autres pathogènes importants, tels que *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*, sont au contraire équipés de porines multiples et spécifiques qui permettent l'entrée de molécules ne dépassant pas 200 Da. Cette absence de porines générales plus grandes se traduit par des membranes très imperméables, en particulier aux molécules hydrophiles. Dans le cas de *P. aeruginosa*, la perte des porines OprD est très souvent signalée comme un mécanisme de résistance aux carbapénèmes de haut niveau, cliniquement important. Ce phénomène est souvent associé à d'autres mécanismes, et une analyse récente des effets de l'inactivation de toutes les porines de *P. aeruginosa* a montré que la perte d'une seule porine ne pouvait pas empêcher complètement l'entrée du médicament, ce qui démontre l'importance de la synergie entre la perte des porines et d'autres mécanismes. [162]

1.3.2. Transport actif d'antibiotiques :

En plus d'empêcher les médicaments de pénétrer dans la cellule, les bactéries peuvent les exporter activement dans le cadre d'un processus connu sous le nom d'efflux. **Les pompes à efflux** sont des protéines transmembranaires capables de transporter une grande variété de composés toxiques, y compris des antibiotiques, à travers les membranes bactériennes en utilisant de l'énergie. Si toutes les bactéries contiennent de multiples pompes à efflux, celles-ci sont des médiateurs particulièrement importants de la résistance aux antimicrobiens chez les bactéries Gram-négatives. Elles agissent en synergie avec la double membrane imperméable pour rendre ces pathogènes intrinsèquement résistants à de nombreux antibiotiques. L'impact des différents systèmes d'efflux sur des médicaments spécifiques varie, certains apportant des niveaux élevés et d'autres des niveaux faibles de résistance ; cependant, l'efflux agit comme un mécanisme crucial de "plate-forme" qui permet à la plupart des autres mécanismes de résistance d'avoir un impact. Les pompes d'efflux sont classées en six familles, avec les membres de la famille *resistance–nodulation–division* (RND) conférant les niveaux de résistance les plus cliniquement pertinents chez les bactéries Gram-négatives. En tant que protéines de la membrane interne, les transporteurs RND s'associent à des protéines adaptatrices périplasmiques (PAP) et à un facteur de la membrane externe (OMF) pour former des complexes tripartites qui couvrent l'ensemble de l'enveloppe cellulaire des bactéries Gram-négatives²⁹ (Fig. 2). Les pompes RND peuvent exporter une large gamme d'antibiotiques structuellement et chimiquement dissemblables, et la surexpression de ces pompes contribue à la multirésistance aux médicaments (MDR) dans les isolats cliniques.

La compréhension de la structure et de l'assemblage des systèmes tripartites RND a été révolutionnée par des améliorations technologiques, en particulier dans le domaine de la cryomicroscopie électronique (cryo-EM). La cryomicroscopie électronique nous a permis de visualiser les transporteurs d'efflux à l'état lié et non lié, et d'obtenir des complexes d'efflux tripartites complètement assemblés *in situ*.

Les transporteurs RND sont des protéines homotrimériques qui reconnaissent les ligands et transduisent l'énergie électrochimique du gradient de protons (H^+) à travers la membrane interne. Les PAP sont des protéines périplasmiques allongées qui assurent l'assemblage et la

stabilisation du complexe tripartite par l'intermédiaire de six monomères de PAP qui interagissent directement avec la protéine de la membrane interne et les composants de l'OMF. Le complexe assemblé constitue un tunnel continu à travers lequel les substrats sont exportés. En tant que partie extérieure du canal, les OMF sont des structures homotrimériques liées à la membrane externe qui font saillie profondément dans l'espace périplasmique et servent de conduit final du complexe tripartite à partir duquel les médicaments sortent du canal et sont libérés dans l'espace extracellulaire, achevant ainsi l'extrusion des substrats. Loin du simple rôle de pontage qui leur était initialement attribué, il est désormais clair que les PAPs ont un rôle crucial et actif à la fois dans l'assemblage de la pompe et dans l'expulsion du substrat. Cette importance a conduit à considérer les PAP comme des cibles efficaces pour lutter contre la résistance aux antibiotiques médiée par l'efflux.

Les pompes d'efflux RND contribuent au phénotype MDR de tous les pathogènes Gram négatif cliniquement pertinents, y compris *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Neisseria gonorrhoeae* et *A. baumannii*, en partie en raison de leur gamme de substrats extraordinairement large. La compréhension des mécanismes qui soutiennent l'activité des transporteurs RND serait bénéfique pour la conception rationnelle d'inhibiteurs de pompes à efflux afin d'inhiber la séquestration des médicaments et de restaurer la sensibilité aux antibiotiques.

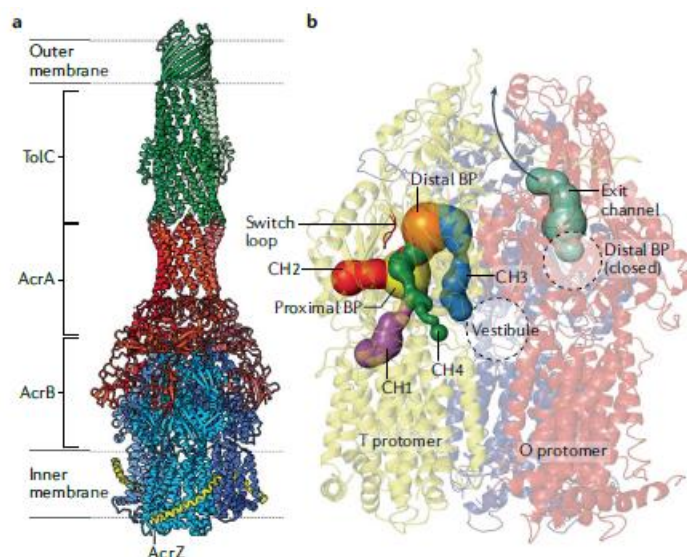


Figure 24 : Structure et canaux d'entrée des systèmes d'efflux RND [162]

La production des pompes d'efflux est soigneusement régulée et la plupart des systèmes sont contrôlés par un répresseur codé à côté des gènes structurels du système d'efflux. Des mutations dans ces gènes régulateurs de la transcription sont fréquemment observées pour favoriser la surexpression de la pompe dans les isolats cliniques. Par exemple, MtrR est responsable de la répression de *mtrCDE*, la seule pompe RND de *N. gonorrhoeae*⁵⁶. Des mutations ponctuelles dans le site de liaison de MtrR ou dans son domaine de liaison à l'ADN sont courantes et entraînent une augmentation de l'expression de *mtrCDE* et une résistance à des agents antimicrobiens structurellement divers, notamment la pénicilline, la tétracycline, l'azithromycine et les céphalosporines de troisième génération. Le locus *mtrCDE-mtrR* a récemment été signalé comme étant un point chaud pour la recombinaison génétique entre plusieurs espèces de *Neisseria*, avec des interactions épistatiques dans la région *mtr* conférant une résistance à l'azithromycine, à la polymyxine B et au cristal violet. En effet, il a été démontré que la surexpression de MtrR augmentait la sensibilité des gonocoques à la pénicilline et à la ceftriaxone. La relation entre les facteurs de régulation altérés et la résistance médiée par l'efflux a également été observée chez d'autres pathogènes cliniquement importants, notamment *P. aeruginosa*, *Campylobacter jejuni* et *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Typhimurium.

Les contributions évidentes des pompes d'efflux RND à la multirésistance, en particulier chez les pathogènes à Gram négatif cliniquement pertinents, offrent une opportunité claire de rétablir la sensibilité aux médicaments en ciblant la structure, la fonction et la régulation de ces transporteurs. En effet, cela s'appliquerait également aux membres d'autres familles d'efflux, telles que NorA de *Staphylococcus aureus* et P55 de *Mycobacterium tuberculosis*, de la superfamille des facilitateurs majeurs. [162]

1.3.3. Altération, modification et protection de la cible :

- Altération

La toxicité sélective de la plupart des antibiotiques contre les bactéries est due à leur grande spécificité pour des cibles cellulaires bactériennes importantes. De nombreux antibiotiques se lient à une cible primaire avec une grande affinité, ce qui inhibe généralement une fonction cellulaire essentielle et entraîne une inhibition de la croissance ou la mort. Si la structure de la

cible primaire est modifiée ou protégée par la fixation d'autres groupements chimiques, la liaison à l'antibiotique peut devenir inefficace, ce qui confère une résistance à l'antibiotique. Par exemple, les antibiotiques quinolones inhibent les enzymes topoisomérases essentielles en se liant à proximité du site actif. Les substitutions d'acides aminés dans les protéines cibles, qui réduisent l'efficacité de la liaison tout en permettant à l'enzyme de fonctionner, confèrent une résistance. De même, la diminution de la sensibilité aux β -lactamines est conférée par des mutations dans les gènes codant pour les protéines de liaison à la pénicilline (PBP). Par exemple, la mutation de la PBP3 chez *E. coli* a été identifiée comme étant presque omniprésente dans les isolats cliniques de l'Inde résistants à l'aztréonam et à l'avibactam.

- Modification

Les sites cibles modifiés peuvent être générés par des mutations ponctuelles aléatoires qui s'accumulent au cours de la croissance et peuvent s'étendre jusqu'à devenir dominantes sous la pression des médicaments. Par ailleurs, des allèles mutants de gènes cibles peuvent être générés à une fréquence élevée par recombinaison entre les allèles si des copies multiples existent dans la cellule (par exemple, la mutation et la recombinaison entre les homologues du gène de l'ARN ribosomique (ARNr) 23S peuvent rapidement conférer une résistance au linézolide chez les espèces Gram positif) ou par transformation, où des allèles alternatifs peuvent être obtenus à partir d'espèces apparentées et des gènes en mosaïque sont générés par recombinaison, une approche courante chez les espèces compétentes telles que les membres du genre *Neisseria*. Les mycobactéries sont particulières en ce sens que le portage de plasmides semble être rare et d'une importance mineure en tant que mécanisme de résistance aux antimicrobiens. Le traitement de la tuberculose nécessite une thérapie combinée, l'isoniazide, la rifampicine, le pyrazinamide et l'éthambutol étant les traitements de première intention les plus courants. Pour chaque médicament, une mutation du site cible peut entraîner une résistance; par exemple, une étude récente a documenté la base structurelle de la résistance au pyrazinamide, la mutation de résidus proches du site actif de PanD réduisant l'affinité et le temps de séjour du promédicament actif, ce qui entraîne une résistance.

En outre, l'ajout de groupements à la cible du médicament peut empêcher l'accès à l'antibiotique et donc protéger la cible. Il s'agit d'un mécanisme bien connu de résistance aux macrolides, par

lequel la cible ARNr 16S peut être méthylée par des méthyltransférases ribosomiques, empêchant ainsi la liaison des macrolides (ainsi que des lincosamines et des streptogramines). La méthylation de l'ARNr 16S est un mécanisme émergent de résistance de haut niveau aux antibiotiques aminoglycosides. La résistance à la polymyxine colistine a également été reconnue comme résultant d'une modification de la cible. Comme la résistance aux thérapies traditionnelles de première ligne pour les pathogènes Gramnégative a augmenté en prévalence, la colistine, un vieux médicament, est souvent utilisée, étant l'un des rares agents efficaces restants. Le mode d'action de la colistine est complexe, mais son efficacité repose essentiellement sur sa capacité à cibler le lipopolysaccharide (LPS), entraînant des lésions membranaires et la mort cellulaire. La résistance peut se produire en incorporant au LPS des fragments qui modifient la charge de la molécule globale et inhibent l'interaction entre le médicament et sa cible. Le transfert de la phosphoéthanolamine (pEtN) par les enzymes de transfert pEtN de la phosphatidyléthanolamine au LPS aboutit à un LPS modifié qui confère une résistance. L'action des pEtN transférases est contrôlée par les systèmes de régulation PmrAB ou PhoPQ87, qui sont codés dans le chromosome de nombreuses espèces Gram-négatives et les mutants résistants sont hérités verticalement mais ne sont pas partagés entre les souches. Cependant, en 2015, une nouvelle famille de pEtN transférase mobilisable a été identifiée et nommée mcr (mobile colistin resistance). Cette découverte est extrêmement préoccupante compte tenu de l'importance de la colistine et du potentiel de propagation rapide de la résistance mobile à la colistine.

- Protection

La protection d'une cible peut conférer une augmentation relativement faible de la CMI de l'antibiotique concerné ; cependant, en combinaison avec la mutation du site cible, des CMI très élevées peuvent être atteintes. C'est ce que l'on observe fréquemment avec les protéines Qnr - une famille codée par des gènes portés par des plasmides que l'on trouve couramment chez les espèces Gram négatives et qui protègent les topoisomérases de l'inhibition par les quinolones. L'acquisition d'un gène qnr (sept familles sont aujourd'hui reconnues) a, à elle seule, un impact limité, mais les isolats résistants aux quinolones sont souvent porteurs d'un gène qnr associé à des mutations chromosomiques de *gyrA*, qui peuvent entraîner une résistance de haut niveau. La diversité des mécanismes de résistance à la quinolone, chacun ayant un impact différent sur

les CMI, offre de nombreuses voies évolutives possibles vers une résistance de haut niveau.

La protection de la cible peut également se produire sans empêcher la liaison du médicament, auquel cas le médicament atteint la cible mais l'impact peut alors être atténué, ce qui aboutit à une protection. Par exemple, les *S. aureus* résistants à l'acide fusidique expriment souvent des protéines de type FusB. L'acide fusidique inhibe la traduction en se liant au facteur d'élongation G (EF-G), la translocase du ribosome qui participe au traitement de l'ARNm et des ARNt et empêche la dissociation du complexe une fois la translocation de l'ARN terminée. Les protéines FusB contiennent un domaine à doigt de zinc qui sauve la traduction en favorisant la dissociation du complexe bloqué, même si la fixation du médicament a eu lieu. [162]

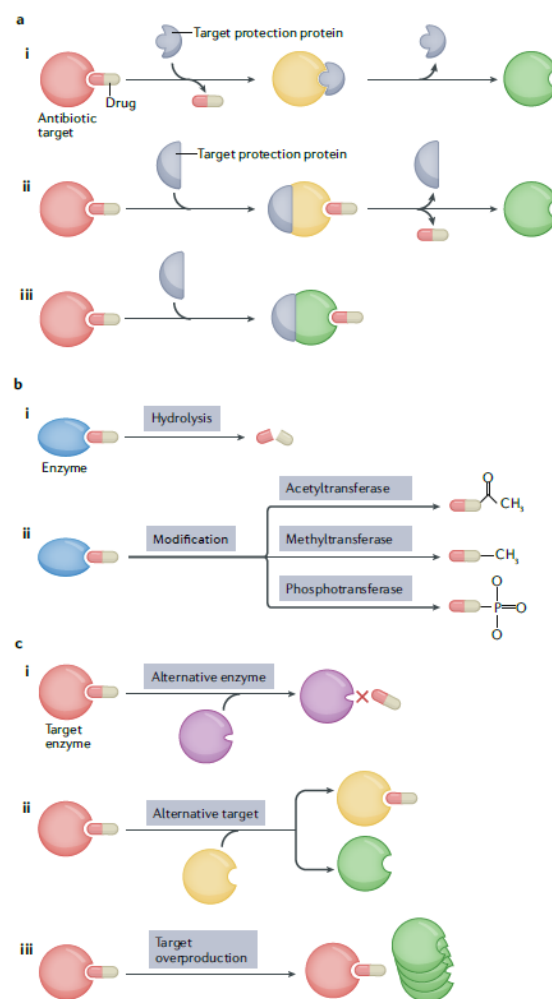


Figure 25 : Résistance aux antibiotiques via la protection de la cible, l'inactivation du médicament et le contournement de la cible. [162]

1.3.4. Inactivation et modification du médicament :

Un mécanisme de résistance très répandu chez de nombreuses bactéries pathogènes est la modification ou l'inactivation du médicament antimicrobien lui-même¹⁰¹ (Fig. 3b). Cette modification est généralement réalisée par l'action d'enzymes et, par conséquent, n'implique souvent aucune modification des principaux composants de la cellule bactérienne. La modification des antibiotiques peut être divisée en deux mécanismes : **l'inactivation** de l'antibiotique par dégradation ou **la modification par transfert** d'un groupe chimique. Ces deux mécanismes sont largement répandus parmi les bactéries en raison de la mobilité des gènes codants.

1.3.4.1 Inactivation des antibiotiques :

L'inactivation des antibiotiques est un mécanisme majeur de résistance aux médicaments, par lequel la structure du médicament est endommagée ou dégradée, ce qui le rend moins efficace. Parmi les exemples d'inactivation des antibiotiques, on peut citer l'hydrolyse des β -lactamines par les *β -lactamases* et la fixation des *tétracyclines hydroxylases* pour inactiver les tétracyclines.

Les β -lactamases sont des enzymes qui confèrent une résistance aux β -lactamines en hydrolysant la liaison amide de l'anneau β -lactame, dégradant ainsi le médicament. Les β -lactamases ont évolué dans la nature en réponse à la production de β -lactamines par les micro-organismes et sont étudiées depuis les années 1940. La liste des β -lactamases caractérisées ne cesse de s'allonger ; au moment de la rédaction du présent document, la Beta Lactamase DataBase recense plus **de 7 000 β -lactamases** distinctes [163]. Deux schémas principaux de classification des β -lactamases ont été développés, basés soit sur la séquence dans la classe d'Ambler, soit sur la fonction. D'un point de vue fonctionnel, il existe quatre classes de β -lactamases (A-D) ; les classes **A**, **C** et **D** sont des β -lactamases à *sérine* et les membres de la classe **B** sont des *métallo- β -lactamases zinc-dépendantes* [164].

La résistance aux carbapénèmes est particulièrement préoccupante, car les carbapénèmes sont parmi les antibiotiques les plus puissants utilisés, et la résistance aux carbapénèmes associée à la résistance à d'autres β -lactamines peut exclure l'utilisation d'une classe entière de

médicaments [165]. Les β -lactamases à spectre étendu confèrent une résistance aux céphalosporines à spectre étendu et aux monobactames. La résistance aux carbapénèmes peut être médiée par des *carbapénémases* ou par la production d'une β -lactamase à spectre étendu en combinaison avec une perte de porine. En 2017, l'OMS a dressé une liste de trois agents pathogènes prioritaires "critiques", tous résistants aux carbapénèmes [166]. Les carbapénémases, telles que les types KPC (classe A), NDM (classe B) et OXA (classe D), ont la capacité d'hydrolyser les pénicillines, les céphalosporines et les carbapénèmes, ce qui réduit considérablement le nombre d'options de traitement médicamenteux pour une infection donnée. De nouvelles variantes des enzymes carbapénémases sont continuellement découvertes, par exemple KPC-55, qui est particulièrement efficace pour catalyser l'aztréonam et le méropénem [167], NDM-19, qui peut hydrolyser les β -lactamines même dans des conditions de faible teneur en zinc [168], et OXA-679 chez *Acinetobacter calcoaceticus*, qui confère une résistance de haut niveau aux carbapénèmes [169]. Parmi les carbapénémases, les enzymes NDM ont eu un impact considérable sur la résistance au cours de la dernière décennie. Découvertes pour la première fois en 2009 en Inde [114], elles sont désormais présentes à l'échelle mondiale dans plusieurs espèces différentes en raison de leur présence sur plusieurs plasmides différents, et elles peuvent conférer une résistance à toutes les β -lactamines, à l'exception de l'aztréonam. Il a été démontré que différentes espèces au sein d'une même unité de soins intensifs hospitalière partageaient fréquemment des gènes de résistance aux antibiotiques et que, parmi ceux-ci, les gènes de résistance aux β -lactamines étaient les plus courants, avec plus de 40 % ayant une activité carbapénémase prédite [170]. Ceci, ainsi que d'autres travaux, montre la fréquence à laquelle les β -lactamases peuvent se propager entre les bactéries. Les plasmides multirésistants sont souvent caractérisés par la présence de β -lactamases, ce qui permet à ces gènes de se propager plus facilement entre différentes bactéries. En plus des plasmides, les β -lactamases sont souvent présentes à proximité des séquences d'insertion. Cela peut à la fois mobiliser le gène de résistance et affecter ses niveaux d'expression. Par exemple, chez *A. baumannii*, la séquence d'insertion ISAba1 se trouve en amont du gène blaampC (qui code pour la β -lactamase AmpC), ce qui augmente son expression et, à son tour, entraîne une résistance aux céphalosporines à spectre étendu.

Un autre exemple important de l'inactivation des antibiotiques est donné par les enzymes inactivant les tétracyclines qui catalysent l'oxydation des tétracyclines. La plus connue est la famille *Tet(X)*, qui a été caractérisée dans de nombreuses classes de bactéries et qui peut se déplacer horizontalement sur des éléments transposables, conférant une résistance élevée aux tétracyclines [171]. Les gènes *tet(X/X2)* sont largement répandus et fréquemment trouvés dans des bactéries multirésistantes provenant de divers environnements, y compris des isolats de patients, et leur présence dans un environnement est positivement corrélée à l'utilisation de tétracyclines [171 ;172]. Les enzymes *Tet(X3/ X4/X5)* peuvent conférer une résistance à la tigécycline et ont été trouvées dans des isolats d'Enterobacterales et d'Acinetobacter en Chine [173 ;174]. Si les enzymes *Tet(X)* ont la capacité de conférer une résistance, leur capacité à dégrader les tétracyclines varie. Une analyse structurale a comparé la capacité des différentes enzymes de la famille à dégrader les substrats et a suggéré que les substitutions définies dans les enzymes les plus efficaces réduisent le temps de renouvellement, permettant un traitement plus rapide des substrats [162].

1.3.4.2 Modification des antibiotiques par transfert d'un groupe chimique

Les antibiotiques peuvent également être rendus inefficaces par le transfert d'un groupe chimique. Des enzymes modifiant les médicaments ont été identifiées pour plusieurs antibiotiques, notamment les aminoglycosides, les macrolides, les rifamycines, les streptogramines, les lincosamides et les phénicolés.

Les aminoglycosides peuvent être modifiés par des *acétyltransférases*, des *phosphotransférases* ou des *nucléotidyltransférases*, modifiant les groupes hydroxyles ou aminés du médicament, ce qui réduit considérablement l'affinité du médicament pour la cible. De nombreuses enzymes modifiant les aminoglycosides sont codées sur des éléments génétiques mobiles, en plus des chromosomes, et on les trouve à la fois dans les espèces Gram-positives et Gram-négatives [162]. Un exemple récent d'une nouvelle enzyme modifiant les aminoglycosides est l'ApmA, une acétyltransférase capable d'inactiver l'apramycine, un antibiotique qui peut actuellement échapper à d'autres mécanismes de résistance aux aminoglycosides [175].

Les antibiotiques lincosamides peuvent être modifiés par des *nucléotidyltransférases*, qui ajoutent des groupes phosphatés à l'antibiotique. Les *nucléotidyltransférases* sont codées par

les gènes *lnu*, par exemple *lnu(A)* chez les espèces de *Staphylococcus*. De nouveaux gènes *lnu* sont encore en cours de caractérisation et, bien que leur impact clinique reste incertain, il est inquiétant de constater qu'ils se trouvent souvent sur des éléments génétiques mobiles ayant la capacité de se disséminer dans un certain nombre de bactéries différentes.

Les *phosphotransférases* et les *estérases* peuvent modifier et conférer une résistance aux macrolides parce que les macrolides modifiés ne peuvent pas se lier aussi efficacement au ribosome 50S. La structure des *phosphotransférases* de macrolides en complexe avec les macrolides a été élucidée, montrant qu'elles sont membres de la même superfamille de protéines que les *phosphotransférases* d'aminoglycosides. Les *estérases* constituent un ensemble diversifié d'enzymes modificatrices et il n'existe pas encore de structure résolue pour le complexe estérase-macrolide. [162]

Les antibiotiques phénicolés et streptogramines sont tous deux couramment modifiés par des *acétyltransférases*, qui sont très répandues. L'enzyme *chloramphénicol acétyltransférase* (CAT) transfère un groupe acétyle au coenzyme A, empêchant le chloramphénicol de se lier à sa cible sur le ribosome. Les antibiotiques streptogramines peuvent être classés en deux groupes en fonction de leur structure : le groupe A, qui se lie au centre de la peptidyltransférase, et le groupe B, qui se lie au canal de sortie du peptide. Les streptogramines sont modifiées enzymatiquement par les *virginiamycine acétyltransférases* (Vats), qui acétylent l'alcool, modifiant la conformation de la protéine et réduisant ainsi l'activité de l'antibiotique. [162] Une étude récente a mis au point un pipeline spécifiquement destiné à la recherche de nouveaux antibiotiques à base de streptogramines qui sont moins affectés par les Vats, ce qui pourrait être important pour développer des médicaments plus efficaces dans cette classe [176].

Enfin, les rifamycines peuvent être inactivées et modifiées par des ADPRibosyltransférases, des *glycosyltransférases*, des *phosphotransférases* et des *monooxygénases*. Les rifamycines constituent souvent la première ligne de défense contre les infections à *M. tuberculosis*. Les ADP-ribosyltransférases de *Mycobacterium smegmatis* ont été caractérisées pour la première fois à la fin des années 1990 mais, récemment, des ADPRibosyltransférases ont également été découvertes, conférant des niveaux élevés de résistance à la rifamycine chez *Mycobacterium abscessus*¹³⁹. Au moment de la rédaction du présent document, aucune ADP-ribosyltransférase

n'a encore été caractérisée chez *M. tuberculosis*. Les ADP-ribosyltransférases catalysent le transfert de l'ADP ribose vers le C23 lié à l'hydroxyle de l'antibiotique, bloquant ainsi son interaction avec l'ARN polymérase¹⁴⁰. La résistance à la rifamycine par les glycosyltransférases¹⁴¹ est similaire à l'action des ADP-ribosyltransférases, les enzymes glycosylant la position hydroxyle en C23. Les *phosphotransférases* convertissent les rifamycines en phospho-rifamycines¹⁴² inactives en C21 (réf.140). L'expression de ces enzymes peut potentiellement réduire le profil de sensibilité de l'organisme si les *phosphotransférases* se trouvent sur des éléments génétiques mobiles, tels que les plasmides, où l'expression peut être élevée. Plus récemment, un nouveau mécanisme d'inactivation de la rifamycine conféré par les enzymes *monooxygénases* de la rifamycine (*Rox*) a été décrit. [162]

1.3.5. Contournement de la cible :

Le contournement de la cible est une stratégie qui consiste à produire une voie alternative qui contourne l'antibiotique en rendant la cible originale redondante. Cela peut se faire par l'acquisition d'un gène alternatif qui peut conférer les propriétés requises à la cellule mais qui n'est pas efficacement inhibé par l'antibiotique original (Fig. 3c).

L'exemple le plus connu de contournement de cible est probablement le développement de *S. aureus* résistant à la méthicilline (**MRSA**). Les β -lactamines, comme la méthicilline, se lient aux PBP et inhibent le domaine transpeptidase, ce qui perturbe la synthèse de la paroi cellulaire. *S. aureus* peut acquérir une PBP exogène (PBP2a) qui est homologue à la cible originale mais qui a une affinité plus faible pour les β -lactamines. Cette protéine est codée par le gène *mecA* (gène de résistance à la méthicilline), situé dans le chromosome cassette staphylococcique *mec* (SCC*mec*), un élément génétique mobile qui confère une résistance à la méthicilline. Lorsque la méthicilline se lie à ce site cible alternatif, l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire est évitée car l'activité transpeptidase de PBP2a est maintenue. Des PBP natives sont également nécessaires, car PBP2a ne possède pas de domaine transglycosylase. Grâce à ce mécanisme, *S. aureus* peut contourner l'action de la méthicilline pour assurer la survie de la cellule [162]. Des preuves récentes ont suggéré que les lignées communes de SARM souvent observées dans les infections humaines sont apparues pour la première fois chez les hérissons européens en réponse aux β -lactamines produites par les dermatophytes endogènes. Cela s'est

passé bien avant l'utilisation d'antibiotiques par l'homme et illustre la grande diversité de la pression sélective opérant dans des contextes différents, ce qui peut avoir des implications pour la santé humaine [177].

Un autre exemple récemment caractérisé de contournement de cible est observé chez *E. coli*, où la production d'un mécanisme de réticulation alternatif, qui comprend la L,D-transpeptidase YcbB, peut contourner l'activité D,D-transpeptidase des PBP et conduire à une résistance aux β -lactamines [178]. Bien que YcbB ne soit pas inhibé par les β -lactamines, il reste sensible aux carbapénèmes tels que le méropénème et l'imipénème.

Cette stratégie de contournement confère une résistance à la vancomycine chez les espèces d'*Enterococcus* et d'autres bactéries Gram positif. Certaines souches de SARM peuvent également porter le transposon Tn1546 acquis chez *Enterococcus faecalis* résistant à la vancomycine [162]. Cela a conduit à l'apparition de SARM présentant une résistance à la vancomycine conférée par le groupe de gènes *vanA*, le premier cas ayant été signalé en 2002 aux États-Unis [179]. Bien que les infections à *S. aureus* résistant à la vancomycine soient rares, une souche de *S. aureus* résistant à la méthicilline et à la vancomycine a été isolée également en Europe [180].

L'association des deux antibiotiques triméthoprimé et sulfaméthoxazole (connue sous le nom de triméthoprimé-sulfaméthoxazole (TMP-SMX) ou co-trimoxazole) est couramment utilisée pour traiter les infections des voies urinaires et la prophylaxie de la pneumonie causée par *Pneumocystis carinii*, qui survient chez les personnes atteintes du VIH. Les deux agents actifs bloquent la biosynthèse de l'acide folique bactérien, qui est essentiel pour la synthèse des acides nucléiques et des protéines. Le TMP agit comme un inhibiteur de la dihydrofolate réductase (DHFR) et le SMX est un sulfamide qui inhibe la dihydroptéroate synthétase (DHPS). En général, la résistance émerge plus lentement avec une thérapie combinée, ce qui en fait une stratégie attrayante. En revanche, la résistance au TMP-SMX peut survenir lorsque de nouveaux allèles supplémentaires de DHFR et/ou de DHPS sont acquis et/ou surproduits. Cela entraîne une augmentation de la disponibilité de la cible et une diminution de l'activité de liaison du TMP-SMX, ce qui maintient la production d'acide folique et assure la survie des cellules. [162]

1.4. Causes d'antibiorésistance :

Dans les pays en voie de développement, les principaux facteurs identifiés sont les suivants :

- (1) Le manque de surveillance du développement de la résistance ;
- (2) Le mauvais contrôle de la qualité des antibiotiques disponibles ;
- (3) Le mauvais usage clinique ;
- (4) La facilité d'accès aux antibiotiques.

En revanche, dans les pays développés, les facteurs contribuant à la résistance aux antibiotiques sont les suivants :

- (1) Une réglementation insuffisante au niveau des hôpitaux ;
- (2) Une utilisation excessive d'antibiotiques chez les animaux producteurs d'aliments.

Enfin, il y a un manque important de recherche sur les nouveaux antibiotiques, qui touche à la fois les pays en développement et les pays développés [figure 26].



Figure 26 : Principaux facteurs socio-économiques et politiques contribuant à la résistance aux antibiotiques dans les pays en voie développement (vert), les pays développés (rouge) et les pays en voie de développement et les pays développés (gris)
[181]

1.4.1. Pays en voie de développement :

1.4.1.1 Absence de surveillance du développement de la résistance :

Alors qu'il est essentiel de maintenir une surveillance adéquate du développement de la résistance aux antibiotiques, dans la plupart des pays en voie de développement, cette surveillance est faible, voire inexistante. En 2014, l'OMS a publié le premier rapport sur la résistance aux antimicrobiens, dans lequel elle a recueilli des données nationales sur neuf infections bactériennes et combinaisons d'antibiotiques les plus préoccupantes pour la santé mondiale. Les données ont révélé que sur 194 pays, seuls 129 ont fourni des données, dont 22 seulement sur les neuf combinaisons infection-résistance aux antibiotiques considérées comme des menaces mondiales émergentes. Le rapport 2014 de l'OMS a été la première tentative d'obtenir une analyse plus complète de l'ampleur de la résistance aux antimicrobiens dans le monde. Le rapport a non seulement mis en évidence les niveaux élevés de résistance aux antibiotiques dans le monde, mais aussi le manque de coordination et les lacunes importantes en matière de surveillance, en particulier dans de nombreux pays en voie de développement où la résistance aux antibiotiques est très importante et où aucune donnée nationale n'a été obtenue [182]. [Afin de réduire les lacunes en matière de surveillance, l'OMS a depuis lancé le système mondial de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (**GLASS**), auquel plus d'un quart des États membres de l'OMS se sont inscrits jusqu'en décembre 2017. À l'heure actuelle, il existe encore de nombreuses limites, en particulier dans les pays en voie de développement où des ressources et des infrastructures adéquates sont nécessaires pour améliorer la surveillance du développement de la résistance aux antimicrobiens [183].

1.4.1.2 Mauvaise qualité des antibiotiques disponibles :

De nombreux pays en voie de développement ne disposent pas de mécanismes d'assurance qualité nécessaires pour garantir que les antibiotiques fournis sont de haute qualité. Une étude nigériane de 2006 a montré que près de 25 à 40 % des formulations d'antibiotiques ampicilline/cloxacilline n'étaient pas conformes aux normes [184]. Il a également été démontré que l'utilisation d'antibiotiques pédiatriques périmés entraînait des taux de résistance plus élevés par rapport à des médicaments non périmés. Les antibiotiques de qualité inférieure et périmés

sont vendus pour un certain nombre de raisons. La date de péremption imprimée renseigne les consommateurs sur la durée de conservation d'un médicament, à condition qu'il soit stocké dans des conditions adéquates de lumière, de température et d'humidité. Si les conditions réelles de stockage et de transport des médicaments s'écartent des conditions recommandées, il est possible qu'un pourcentage plus élevé que prévu de médicaments soit dégradé, ce qui fait que le personnel soignant et le patient ne savent pas qu'ils reçoivent une dose sous-thérapeutique. Les conditions tropicales qui règnent dans certains pays en voie de développement, ainsi que le manque d'attention portée aux méthodes de transport appropriées, affectent la qualité des antibiotiques. De nombreux médicaments sont également réétiquetés vers la fin de leur durée de conservation et sont donnés plutôt que vendus. Enfin, des médicaments contrefaits, contenant peu ou pas d'ingrédient actif, sont également vendus et peuvent entraîner une augmentation du développement de la résistance aux médicaments. Tous ces faits soulignent la nécessité d'améliorer l'assurance qualité et l'application des bonnes pratiques de fabrication des antibiotiques au niveau mondial. [181]

1.4.1.3 Mauvais usage clinique des antibiotiques :

Les erreurs de diagnostic clinique et le mauvais usage des antibiotiques contribuent également à la résistance aux antibiotiques en raison de l'utilisation excessive d'antibiotiques en dehors de leurs indications. Il a été démontré que les méthodes de diagnostic appropriées ne sont souvent pas utilisées pour traiter les infections et que, par conséquent, des antibiotiques sont prescrits alors qu'ils ne sont pas nécessaires.

Une étude menée dans un hôpital universitaire chinois a montré que sur les 1 025 cas où des antibiotiques avaient été prescrits, seuls 39 avaient fait l'objet d'un examen microbiologique pour identifier la source de l'infection. La même étude a montré que près de 77,8 % des patients s'étaient vu prescrire un ou plusieurs antibiotiques [185]. De même, à Jakarta, en Indonésie, 94 % des enfants souffrant de diarrhée se sont vu prescrire des antibiotiques alors que la plupart des médecins pensaient qu'il s'agissait d'une infection virale [186].

L'OMS a accompli un travail considérable pour créer des normes internationales visant à améliorer le diagnostic clinique de la tuberculose. Malgré ces efforts, ces nouveaux outils de diagnostic sont peu utilisés et peu disponibles. Les tests moléculaires tels que le GeneXpert sont

recommandés pour le diagnostic de la tuberculose. Cependant, en Inde, ce test n'est recommandé que pour la tuberculose associée au VIH et la tuberculose multirésistante plutôt que pour tous les cas de tuberculose, principalement en raison du coût de ces tests. De même, l'utilisation de ces tests moléculaires n'est pas mise en œuvre ou partiellement mise en œuvre dans la plupart des pays en voie de développement. Alors que l'utilisation de tests de sensibilité aux médicaments est actuellement recommandée pour tout patient ayant des antécédents de traitement antituberculeux, un frottis positif après 3 mois de traitement ou un échec ou une rechute du traitement, seuls 39 % des prestataires ont effectué un test de sensibilité aux médicaments pour ces cas, selon une étude réalisée en Inde.

La culture bactérienne microbiologique et les tests de sensibilité aux médicaments sont rarement effectués dans de nombreux pays en développement. Les autres tests diagnostiques utilisés pour confirmer l'infection sont peu courants et peu fiables, de sorte que de nombreux cliniciens se fient uniquement aux signes et symptômes cliniques plutôt qu'aux tests de laboratoire recommandés. Il en résulte une utilisation accrue d'antibiotiques à large spectre, qui favorise à son tour la résistance, car elle sélectionne des organismes résistants dans la flore intestinale normale, qui peuvent être inoffensifs lors de l'administration de l'antibiotique index, mais qui peuvent transférer la résistance à de futures infections pathogènes. Par conséquent, l'absence de méthodes de diagnostic appropriées peut entraîner une augmentation de la résistance aux médicaments. [181]

Des études ont également montré que le mauvais usage clinique des antibiotiques est plus fréquent chez les praticiens du secteur privé que chez ceux du secteur public. Une analyse rétrospective des pratiques de prescription d'antibiotiques en Malaisie a montré que le taux de prescription d'antibiotiques était de 6,8 % dans les cliniques publiques et de 30,8 % dans le secteur privé [187]. Alors que l'OMS a élaboré des lignes directrices pour le traitement de la tuberculose sous observation directe (DOTS) en fonction du niveau de résistance aux médicaments, des études menées en Inde ont montré que la plupart des traitements privés étaient irrationnels et non conformes à ces recommandations. Une étude réalisée en 2010 à Mumbai, en Inde, a révélé que lorsqu'il était demandé à 106 praticiens privés de rédiger une ordonnance pour un patient atteint de tuberculose pulmonaire, **63** schémas thérapeutiques différents étaient

prescrits, dont 6 seulement étaient appropriés [188]. Le secteur privé non réglementé entraîne des pratiques de diagnostic et de prescription inappropriées qui, à leur tour, contribuent à la sélection d'organismes résistants et à l'augmentation de la résistance aux antibiotiques.

1.4.1.4 Facilité d'accès aux antibiotiques :

Dans la plupart des pays en voie de développement, il n'existe que peu de réglementation sur la vente au détail des produits pharmaceutiques. La facilité d'accès aux antibiotiques est probablement l'un des facteurs qui contribuent le plus à la résistance aux antibiotiques. Les antibiotiques sont souvent disponibles sans prescription médicale, ce qui contribue à la surconsommation d'antibiotiques en raison de l'automédication et des prescriptions faites par des agents de santé non qualifiés.

À Minya, en Égypte, une étude sur l'utilisation des antibiotiques a montré que 81 % des pharmaciens prescrivaient des antibiotiques pour les rhumes [189]. Dans de nombreux pays d'Asie, d'Afrique et d'Amérique latine, les antibiotiques sont facilement disponibles sans ordonnance dans les pharmacies locales, les hôpitaux, les pharmacies, les kiosques au bord de la route et les colporteurs. Une étude a été réalisée en Inde pour identifier les modes de délivrance des médicaments à des patients tuberculeux standardisés, qui ont visité 623 pharmacies dans trois grandes villes. Alors que dans les cas de tuberculose confirmée, 61 % des patients ont été idéalement pris en charge et orientés vers un centre de soins sans délivrance de médicaments, dans les cas présumés, seuls 13 % des patients ont été pris en charge de cette manière [190]. Ces chiffres peuvent être radicalement différents dans les zones rurales où des taux d'analphabétisme élevés et des pharmaciens non qualifiés peuvent aggraver le problème. Bien que des mesures soient prises pour améliorer les réglementations dans de nombreux pays, y compris l'Inde, il reste encore beaucoup de progrès à faire.

Dans de nombreux pays en cours de développement, et en particulier dans les zones rurales, il n'y a pas assez de médecins et d'agents de santé qualifiés pour diagnostiquer et traiter les maladies, de sorte que de nombreux agents de santé non qualifiés ayant une formation minimale ainsi que des guérisseurs traditionnels s'en chargent du traitement et de la prescription d'antibiotiques. [Une étude menée en Inde rurale sur la diarrhée et la pneumonie infantiles a montré que sur les 340 praticiens de santé inclus dans l'étude, 80 n'avaient pas reçu d'éducation

formelle. En outre, l'étude a montré que les praticiens non qualifiés étaient plus susceptibles de prescrire des traitements nocifs [191]. Les agents de santé et les guérisseurs non qualifiés comprennent souvent peu ou pas du tout les conséquences de l'utilisation non réglementée d'antibiotiques.

1.4.2. Pays développés :

Le problème de la résistance aux antibiotiques ne se limite pas aux pays en voie de développement. Même les pays industrialisés sont confrontés à la menace mondiale des infections résistantes aux médicaments. Dans de nombreux pays à revenu élevé ou intermédiaire, les antibiotiques prophylactiques sont largement utilisés pour des interventions courantes telles que les césariennes, les prothèses articulaires et les greffes d'organes. Des antibiotiques sont également administrés à titre prophylactique aux patients soumis à une chimiothérapie, qui affaiblit l'immunité. Enfin, les voyages intercontinentaux sont devenus très courants et augmentent donc la vitesse et l'étendue de la propagation des agents pathogènes résistants aux médicaments, faisant de la résistance aux antibiotiques une menace de santé publique tout aussi importante dans les pays développés. Il est donc important d'analyser les facteurs socio-économiques à l'origine du développement de la résistance aux antibiotiques dans les pays développés à revenu élevé.

Des facteurs similaires à ceux des pays en voie de développement jouent un rôle dans le développement de la résistance aux médicaments aux États-Unis, notamment des pratiques de prescription inappropriées de la part des cliniciens et une mauvaise observance du traitement par les patients. De nombreuses personnes non assurées et celles qui vivent en dessous du seuil de pauvreté obtiennent des antibiotiques auprès de sources peu fiables aux États-Unis ou à l'étranger. En 2003, sur 1153 cargaisons arrivées à Miami, New York et en Californie, près de 88 % contenaient des médicaments non approuvés provenant de différents pays. De nombreuses personnes, dont près de 80 % n'étaient pas assurées, se rendent fréquemment au Mexique pour avoir accès à des antibiotiques sans ordonnance.

Outre les importations inappropriées, l'automédication est également un problème important dans les pays industrialisés. Une enquête prospective menée dans le service des urgences d'un hôpital a montré que près de 17 % des patients prenaient des médicaments "restants" lorsqu'ils

avaient une toux ou un mal de gorge. Le partage des médicaments est également courant, les patients utilisant des antibiotiques "restants" initialement prescrits à d'autres personnes [181]. Toutefois, si des facteurs similaires, tels que la facilité d'accès aux antibiotiques à partir de sources non fiables, sont également présents dans les pays industrialisés, d'autres facteurs distincts jouent un rôle beaucoup plus important dans le développement de la résistance dans ces pays.

1.4.2.1 Mauvaise réglementation de l'utilisation des antibiotiques dans les hôpitaux :

Les infections nosocomiales demeurent l'une des principales sources d'infections résistantes aux antibiotiques dans les pays développés. Les antibiotiques sont largement utilisés dans les hôpitaux non seulement pour traiter les patients atteints de maladies infectieuses bactériennes, mais aussi à titre prophylactique pour réduire le risque d'infections pendant les procédures et les interventions chirurgicales.

L'utilisation excessive d'antibiotiques, associée à des interactions étroites entre patients et à la nécessité d'améliorer l'hygiène et la sanitation dans les hôpitaux, jouent un rôle important dans le développement et la transmission d'infections bactériennes résistantes aux médicaments. Les statistiques montrent que les taux de résistance dans les infections nosocomiales sont en augmentation et que les principaux facteurs sont l'utilisation excessive et non réglementée d'antibiotiques et la transmission croisée entre les patients, souvent due à un lavage des mains et un gantage peu fréquents. De nombreux hôpitaux ont adopté des politiques exigeant que le personnel soignant se lave fréquemment les mains entre deux patients, installant des désinfectants pour les mains à base d'alcool à l'extérieur des chambres des patients et exigeant le port universel de gants lors de toutes les interactions avec les patients. Bien que ces interventions réduisent la transmission croisée d'organismes déjà résistants, elles n'affectent pas le taux de développement de la résistance aux antibiotiques qui se produit en raison de pratiques de prescription d'antibiotiques inappropriées.

1.4.2.2 Utilisation excessive d'antibiotiques chez les animaux dans l'industrie alimentaire :

L'utilisation d'antibiotiques chez les animaux producteurs d'aliments est un autre domaine qui a été débattu comme étant l'un des facteurs contribuant aux infections résistantes aux antibiotiques.

Pour comprendre le rôle de l'utilisation des antibiotiques chez les animaux producteurs d'aliments, il est tout d'abord important de comprendre l'étendue de l'utilisation des antibiotiques chez les animaux ainsi que les interactions complexes entre les différents composants qui conduisent à la résistance aux antibiotiques chez l'homme. Les antibiotiques ne sont pas seulement utilisés pour traiter les maladies chez les animaux, mais aussi à titre prophylactique pour prévenir les infections et à titre non thérapeutique pour augmenter la croissance des animaux [192]. Un rapport de la FDA de 2013 souligne l'ampleur de l'utilisation des antimicrobiens chez les animaux producteurs d'aliments [193] : les données révèlent que les ventes d'antimicrobiens ont augmenté de près de 26 % entre 2009 et 2015. En outre, en 2016, 96 % des antimicrobiens à usage médical et non médical étaient vendus sans ordonnance vétérinaire ; près de 7 à 9 millions de médicaments médicalement importants et 4 à 6 millions de médicaments non médicalement importants ont été vendus chaque année pour être utilisés chez des animaux producteurs d'aliments depuis 2009. Ces statistiques illustrent l'ampleur de l'utilisation des antimicrobiens chez les animaux sans aucune réglementation vétérinaire.

Le réseau complexe d'interactions entre l'homme et l'animal conduit finalement à la transmission d'agents infectieux et de résistances aux antibiotiques à des agents pathogènes humains. L'utilisation d'antibiotiques chez les animaux producteurs d'aliments peut avoir des conséquences directes et indirectes sur la santé humaine. Par exemple, la consommation de produits carnés contaminés par des agents pathogènes résistants aux antibiotiques peut entraîner des épidémies de maladies résistantes. Elle peut également accroître la colonisation de bactéries résistantes et donc induire une résistance dans la flore normale du tractus gastro-intestinal. La contamination des excréments d'animaux par des espèces résistantes aux médicaments peut également conduire à une éventuelle transmission à l'homme par le biais du sol et de l'eau. Dans l'ensemble, ce réseau complexe d'interactions entre l'animal et l'homme conduit à la transmission d'espèces bactériennes résistantes aux médicaments à l'homme. [192]

L'utilisation importante d'antibiotiques chez les animaux producteurs d'aliments et la transmission à l'homme d'espèces résistantes aux médicaments sont préoccupantes. Une étude portant sur l'incidence et la prévalence de *S. aureus* résistant aux antibiotiques dans des échantillons de viande et de poulet en Turquie montre que sur 80 souches de *S. aureus* isolées et identifiées, 67,5 % étaient résistantes à la méthicilline et 87,5 % étaient résistantes à la bacitracine [194]. Une étude similaire menée aux États-Unis sur la colonisation du SARM chez les porcs et les travailleurs porcins dans deux grandes fermes de production porcine a montré que 45 % des travailleurs étaient colonisés par une souche de SARM similaire à celle trouvée chez les porcs, mais différente des souches normalement trouvées chez les humains [195].

A vrai dire, de nombreuses études réalisées à l'échelle mondiale ont toutes confirmé le lien entre l'utilisation d'antibiotiques chez les animaux producteurs d'aliments et la présence d'espèces bactériennes résistantes aux antibiotiques provenant de ces animaux dans les produits carnés et dans les infections humaines. Ces faits soulignent le rôle clé de l'utilisation d'antibiotiques chez les animaux producteurs d'aliments dans l'augmentation de la prévalence de la résistance aux antibiotiques.

1.4.3. Pays en voie de développement et pays développés :

1.4.3.1 Manque de recherche sur les nouveaux antibiotiques :

Malgré l'évidence que la résistance aux antibiotiques est un problème clé et une menace mondiale émergente, la recherche de nouveaux médicaments antibiotiques pour combattre les maladies infectieuses est ralentie. 15 des 18 sociétés pharmaceutiques ont quitté le domaine des antibiotiques et les fusions entre différentes sociétés ont diminué le nombre et la diversité des équipes de recherche [181].

Alors que la découverte d'antibiotiques au début du 20^e siècle a annoncé l'âge d'or de la recherche sur les antibiotiques, il n'y a actuellement que peu d'incitations à poursuivre sur la même voie. L'OMS a publié en septembre 2017 un rapport affirmant que les antibiotiques actuellement en développement clinique ne sont pas suffisants pour contrer l'augmentation de la résistance aux antimicrobiens, en particulier pour les agents pathogènes qui représentent la plus grande menace pour l'homme [196].

Le manque d'incitations économiques et les obstacles réglementaires sont les principaux moteurs du manque de développement de nouveaux antibiotiques à l'heure actuelle. La valeur actuelle nette (VAN) est la mesure utilisée par les entreprises pharmaceutiques pour déterminer comment investir de l'argent dans divers projets. La VAN des antibiotiques est beaucoup plus faible que celle d'autres classes thérapeutiques, en particulier pour les maladies non transmissibles, et la recherche sur les antibiotiques n'est donc pas un investissement économiquement favorable pour ces entreprises [197]. La VAN d'un médicament destiné à traiter une maladie neuromusculaire est d'environ 1 milliard de dollars, alors que celle d'un antibiotique n'est que d'environ 50 millions de dollars, selon l'Office of Health Economics de Londres. Les antibiotiques sont utilisés pendant une période relativement courte, alors que les médicaments destinés à traiter les maladies chroniques sont utilisés pendant une période plus longue, ce qui permet aux entreprises pharmaceutiques d'obtenir des rendements économiques plus élevés [198].

En outre, de nombreux antibiotiques existants ne sont plus protégés par un brevet et sont donc produits par des fabricants de génériques. Tout nouvel antibiotique devrait être en concurrence sur le marché avec des médicaments génériques, qui sont souvent efficaces pour les patients et moins chers [197]. En outre, les nouveaux antibiotiques sont considérés comme des médicaments de dernière ligne, que les médecins prescrivent en dernier recours lorsque les anciens antibiotiques ne fonctionnent pas, ce qui réduit le chiffre d'affaires des sociétés pharmaceutiques qui investissent dans le processus de développement du médicament. Outre l'absence d'incitations économiques, la découverte de médicaments antibiotiques comporte également des risques beaucoup plus importants. Les espèces bactériennes évoluent continuellement en réponse à la pression de sélection exercée sur elles par les antibiotiques, bien que le délai d'apparition de la résistance soit variable [199]. Par conséquent, il est possible que de nombreux nouveaux antibiotiques entraînent une résistance prématurée, pendant les essais cliniques eux-mêmes.

Les obstacles réglementaires ont également détourné les entreprises de ce domaine de recherche. La modification des normes de la FDA en matière d'essais cliniques a rendu la découverte d'antibiotiques plus difficile. Par exemple, il est considéré comme contraire à

l'éthique de mener un essai clinique contrôlé par placebo et les sociétés pharmaceutiques sont tenues de démontrer que le nouvel antibiotique est aussi efficace que les médicaments plus anciens [199], ce qui nécessite des essais cliniques avec des échantillons de plus grande taille et donc des coûts plus élevés.

Des mesures sont prises pour encourager la recherche et le développement dans le domaine des antibiotiques. En 2013, la FDA a révisé ses lignes directrices concernant les exigences en matière d'essais cliniques pour les infections bactériennes aiguës de la peau et des structures cutanées, apportant plus de clarté et de conseils et aidant les entreprises à réduire les coûts des essais cliniques [199]. L'Infectious Disease Society of America a également proposé le mécanisme de médicament antibiotique à population limitée, qui permettrait l'approbation d'un antibiotique avec des essais cliniques plus petits, réduisant les coûts et les délais, et répondant à un besoin critique [198]. Avec ce processus, le nouvel antibiotique serait approuvé pour une population limitée de patients à haut risque.

1.5. Conséquences d'antibiorésistance :

D'une manière générale, les infections causées par des souches bactériennes résistantes entraînent des taux de conséquences négatives jusqu'à deux fois plus élevés que les infections similaires causées par des souches sensibles. Ces conséquences négatives peuvent être cliniques (décès ou échec du traitement) ou économiques (coûts des soins, durée du séjour) et reflètent à la fois les retards de traitement et l'incapacité du traitement antibiotique à guérir les infections. L'ampleur de ces conséquences négatives sera d'autant plus prononcée que la gravité de la maladie, la virulence de la souche ou la vulnérabilité de l'hôte augmentent.

1.5.1. Dans divers écosystèmes :

Les antimicrobiens ne sont pas seulement utilisés dans la pratique clinique humaine (prophylaxie et traitement), mais aussi en médecine vétérinaire (aux mêmes fins et, en outre, comme stimulateurs de croissance des animaux d'élevage), dans l'agriculture ou dans des situations plus particulières, telles que le traitement des canalisations. Il existe des preuves solides que l'écosystème des bactéries résistantes forme une niche unique. La sélection de la résistance dans l'environnement hospitalier, dans la communauté ou chez les animaux, a

finalement un impact sur le reste de ces écosystèmes partiels. L'expansion dans l'environnement communautaire, ces dernières années, de micro-organismes résistants (tels que les entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre étendu ou les *S. aureus* résistants à la méthicilline) qui n'étaient traditionnellement importants qu'au niveau nosocomial, est particulièrement préoccupante. Les mouvements migratoires peuvent également contribuer à la propagation de la résistance à l'échelle mondiale. Ce dernier phénomène est particulièrement frappant dans le cas des entérobactéries multirésistantes ou de la propagation de *M. tuberculosis* résistant aux tuberculostatiques de première intention ou très résistants. [200]

1.5.2. L'augmentation de la multirésistance :

Les souches résistantes à une famille d'antimicrobiens sont souvent également résistantes à d'autres familles de composés qui ne sont pas liés par leurs mécanismes d'action ou de résistance. Il a été proposé, et soutenu par plusieurs études, qu'une bactérie résistante est plus susceptible qu'une bactérie sensible (ou même moins résistante) d'acquérir de nouveaux gènes de résistance (capitalisme des gènes de résistance). Dans un cercle vicieux difficile à briser, l'utilisation de traitements antimicrobiens à (très) large spectre ou nouvellement introduits, dans l'intention de minimiser l'impact de la résistance, finit par sélectionner des agents pathogènes encore plus résistants de la même espèce ou d'espèces différentes.

La plupart des mécanismes de résistance impliquent un coût biologique pour le micro-organisme. D'autres études suggèrent que les bactéries résistantes à certains antimicrobiens (par exemple les quinolones) sont moins virulentes que les bactéries sensibles. On pourrait s'attendre à ce que les bactéries sensibles finissent par occuper la niche de leurs homologues résistantes lorsque la pression antimicrobienne diminue. Bien que certaines publications indiquent que la diminution ou l'arrêt de l'utilisation d'un certain groupe d'antimicrobiens peut s'accompagner d'une diminution parallèle de la résistance, ce n'est pas toujours le cas. Après un certain nombre de générations, les bactéries résistantes peuvent fixer de nouvelles mutations qui compensent le coût biologique. En outre, l'utilisation d'un antimicrobien peut sélectionner des souches résistantes à d'autres composés lorsque les marqueurs de résistance dépendent du même événement génétique ou biochimique. Ces raisons permettent également de comprendre pourquoi, dans certains cas, des taux de résistance plus élevés ne sont pas nécessairement observés avec les antimicrobiens les plus fréquemment utilisés.

1.5.3. L'impact clinique :

La résistance compromet gravement l'efficacité du traitement antimicrobien. La mortalité des patients recevant un traitement antibiotique adéquat est souvent similaire dans les infections causées par des bactéries sensibles et dans celles causées par des souches résistantes. Cependant, les options thérapeutiques pour les bactéries résistantes sont moins nombreuses et parfois moins efficaces.

Plusieurs études ont montré une augmentation de la morbidité et de la mortalité chez les patients atteints d'infections graves qui reçoivent un traitement empirique inadéquat dans les premières heures, et que le risque de cette situation augmente parallèlement aux taux de résistance dans le milieu de soins considéré. Les infections dues à des souches résistantes ont tendance à se produire chez les patients les plus gravement atteints.

En outre, la mise en évidence d'une souche résistante réduit considérablement les possibilités d'un traitement ciblé correct, obligeant à utiliser des antimicrobiens ayant un spectre plus large ou une activité intrinsèque, qui auraient pu être réservés à une proportion plus faible de cas. Les infections dues à des souches résistantes sont également associées à des séjours hospitaliers plus longs. En fin de compte, cela contribue également à l'impact négatif de la résistance sur le coût des services de santé. [200]

Selon une analyse systématique réalisée en 2019, 1,27 millions de décès étaient directement attribuables à la résistance dans les 88 combinaisons pathogène-médicament évaluées dans le cadre de cette étude. Sur la base d'un scénario contrefactuel d'absence d'infection, il est estimé que 4,95 millions de décès étaient associés à la RAM bactérienne dans le monde en 2019 (y compris ceux directement attribuables à la RAM). Il est estimé que parmi les 21 régions du GBD, l'Australasie avait la charge de morbidité la plus faible en 2019, avec 6.5 décès pour 100 000 attribuables à la RAM et 28.0 décès pour 100 000 associés à la RAM en 2019 (figure : 27). L'Afrique subsaharienne occidentale présentait la charge la plus lourde, avec 27.3 décès pour 100 000 attribuables à la RAM et 114.8 décès pour 100 000 associés à la résistance aux antimicrobiens. Dans cinq régions, les taux de mortalité tous âges associés à la RAM bactérienne étaient supérieurs à 75 pour 100 000 : les quatre régions d'Afrique subsaharienne et l'Asie du Sud. Bien que l'Afrique subsaharienne ait enregistré le taux le plus élevé de décès

tous âges confondus attribuables et associés à la RAM, c'est dans cette super-région que le pourcentage de tous les décès infectieux attribuables à la RAM était le plus faible.

Tableau 30 : Décès, YLLs, YLDs et DALYs (en nombre et taux tous âges) associés et attribuables à la résistance bactérienne aux antimicrobiens, au niveau mondial et par super-région GBD, 2019 [201]

	Associated with resistance				Attributable to resistance			
	Deaths	YLLs	DALYs	YLDs	Deaths	YLLs	DALYs	YLDs
Counts, thousands								
Global	4950 (3620-6570)	189 000 (145 000-245 000)	192 000 (146 000-248 000)	2290 (1520-3450)	1270 (911-1710)	47 600 (35 000-63 400)	47 900 (35 300-63 700)	275 (161-439)
Central Europe, eastern Europe, and central Asia	283 (190-403)	7530 (5240-10 500)	7630 (5320-10 600)	102 (69-140)	73-7 (48-7-105)	1980 (1350-2790)	1990 (1360-2800)	9-95 (4-79-16-8)
High income	604 (434-824)	10 100 (6960-14 200)	10 300 (7040-14 400)	123 (79-7-183)	141 (98-6-197)	2390 (1620-3400)	2410 (1640-3420)	20-2 (12-7-31-2)
Latin America and Caribbean	338 (243-453)	9550 (6770-12 900)	9640 (6830-13 100)	97-2 (63-2-146)	84-3 (60-3-117)	2370 (1660-3310)	2380 (1680-3330)	16 (9-79-24-9)
North Africa and Middle East	256 (174-362)	9970 (6880-13 900)	10 100 (6970-14 000)	116 (73-4-176)	68-3 (45-6-99)	2590 (1770-3700)	2610 (1790-3720)	20-7 (12-33-5)
South Asia	1390 (1030-1830)	58 900 (44 800-76 300)	59 900 (45 700-77 500)	1000 (638-1550)	389 (273-538)	16 000 (11 500-21 600)	16 100 (11 600-21 700)	111 (58-5-188)
Southeast Asia, east Asia, and Oceania	1020 (678-1460)	27 500 (18 700-38 600)	27 900 (19 100-39 100)	437 (256-776)	254 (167-369)	6830 (4620-9840)	6870 (4670-9890)	45-6 (25-80-1)
Sub-Saharan Africa	1070 (847-1340)	65 800 (51 400-83 600)	66 200 (51 800-84 000)	416 (270-599)	255 (196-331)	15 400 (11 700-19 900)	15 500 (11 800-20 000)	51-1 (30-2-81-8)
Rates, per 100 000								
Global	64-0 (46-8-84-9)	2448-1 (1868-9-3170-3)	2477-7 (1889-9-3199-1)	29-6 (19-7-44-5)	16-4 (11-8-22-0)	615-1 (452-4-819-1)	618-7 (455-7-823-2)	3-6 (2-1-5-7)
Central Europe, eastern Europe, and central Asia	67-7 (45-4-96-6)	1802-5 (1253-9-2515-1)	1826-9 (1274-5-2545-4)	24-4 (16-5-33-6)	17-6 (11-7-25-3)	474-3 (323-0-667-3)	476-7 (325-2-671-0)	2-4 (1-1-4-0)
High income	55-7 (40-1-76-0)	935-3 (641-9-1310-1)	946-7 (649-8-1327-2)	11-3 (7-3-16-9)	13-0 (9-1-18-2)	220-4 (149-9-314-0)	222-3 (151-5-315-9)	1-9 (1-2-2-9)
Latin America and Caribbean	57-9 (41-6-77-6)	1633-8 (1158-7-2215-9)	1650-5 (1169-0-2236-6)	16-6 (10-8-25-0)	14-4 (10-3-20-0)	405-3 (284-8-566-6)	408-1 (286-9-570-0)	2-7 (1-7-4-3)
North Africa and Middle East	42-0 (28-7-59-5)	1637-5 (1130-4-2283-2)	1656-6 (1145-2-2300-9)	19-1 (12-1-28-9)	11-2 (7-5-16-3)	425-6 (291-2-608-4)	429-0 (293-7-611-5)	3-4 (2-0-5-5)
South Asia	76-8 (57-2-101-2)	3262-6 (2482-4-4228-2)	3318-1 (2532-9-4291-7)	55-4 (35-4-86-0)	21-5 (15-1-29-8)	885-8 (636-3-1194-6)	892-0 (643-1-1200-2)	6-2 (3-2-10-4)
Southeast Asia, east Asia, and Oceania	47-1 (31-4-67-7)	1272-6 (866-8-1789-0)	1292-8 (884-7-1811-4)	20-2 (11-8-35-9)	11-7 (7-8-17-1)	316-1 (213-9-455-7)	318-2 (216-1-458-0)	2-1 (1-2-3-7)
Sub-Saharan Africa	98-9 (78-6-124-2)	6105-3 (4770-2-7749-1)	6143-9 (4802-8-7792-2)	38-6 (25-1-55-6)	23-7 (18-2-30-7)	1432-0 (1084-6-1848-1)	1436-7 (1090-0-1853-5)	4-7 (2-8-7-6)

Trois syndromes infectieux ont dominé les charges mondiales attribuables et associées à la RAM en 2019 : les infections des voies respiratoires inférieures, les infections sanguines (bactériémies) et les infections intra-abdominales (figure : 28) Ensemble, ces trois syndromes ont représenté 78-8% (95% UI 70 .8-85.2) des décès attribuables à la RAM en 2019 ; les infections des voies respiratoires inférieures ont représenté à elles seules plus de 400 000 décès attribuables et 1-5 millions de décès associés (figure :28) [201]

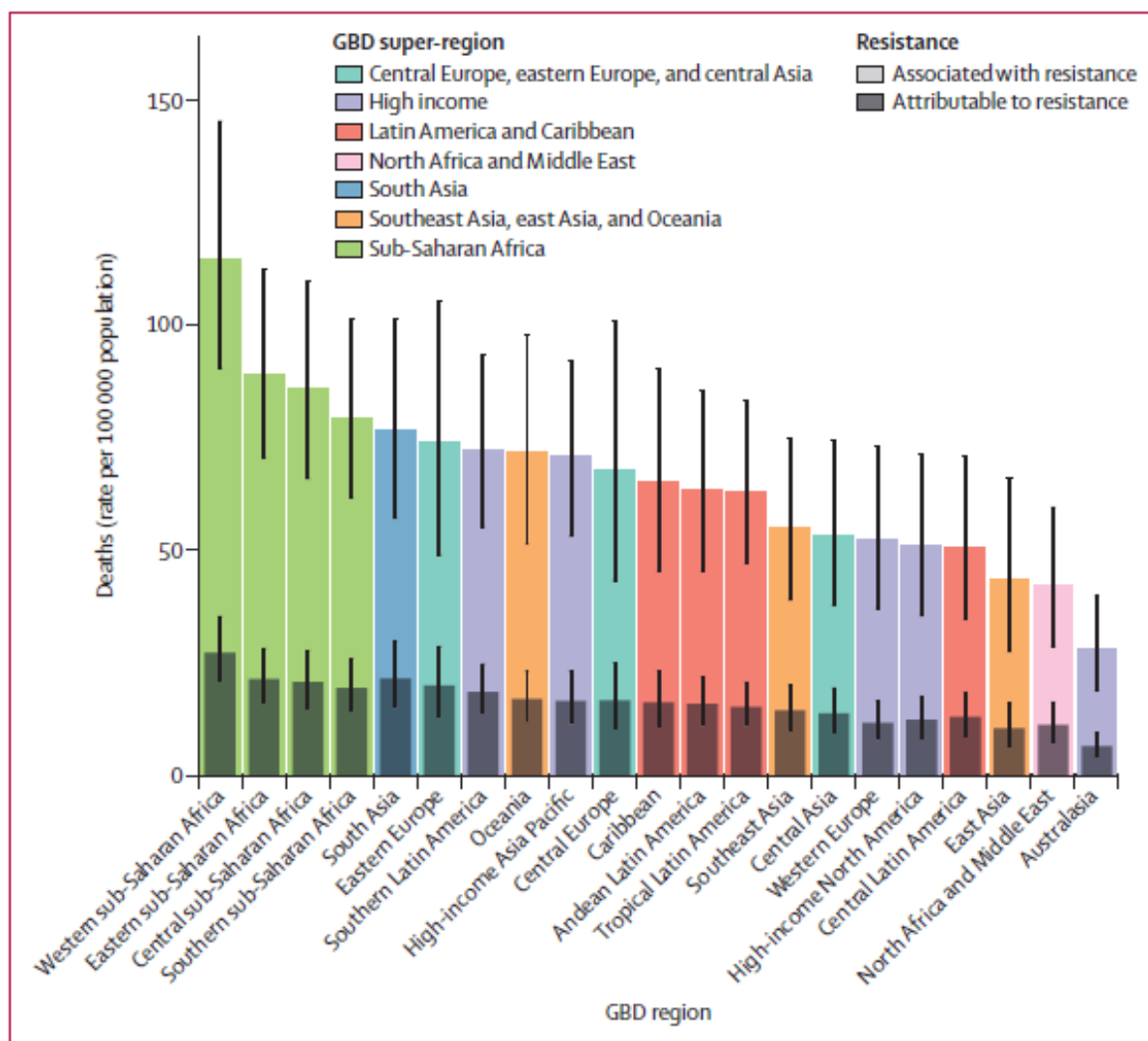


Figure 27 : Taux de décès attribuables et associés à la résistance bactérienne aux antimicrobiens par région du GBD, 2019. [201]

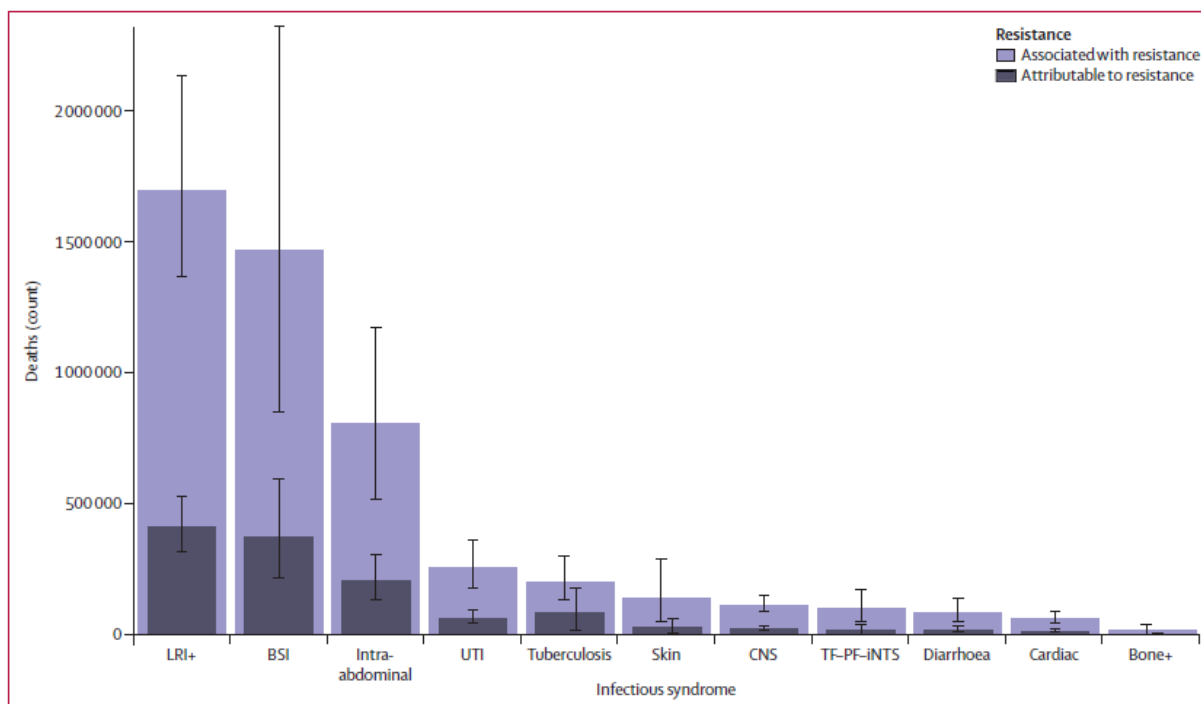


Figure 28 : Nombre de décès dans le monde attribuables et associés à la résistance bactérienne aux antimicrobiens par syndrome infectieux, 2019. [201]

Les bactéries résistantes **ESKAPE**, y compris *A. baumannii* résistant aux carbapénèmes, *P. aeruginosa* produisant des MBL, *K. pneumoniae* produisant des BLSE et le SARM, représentent les bactéries résistantes les plus couramment associées à une mortalité augmentée. Ces bactéries sont la principale cause de morbidité et de mortalité dans les bactériémies en milieu hospitalier. Cela concorde avec le Système mondial de surveillance antimicrobienne (GLASS) de l'OMS, qui a reconnu *A. baumannii*, *K. pneumoniae* et *S. aureus* comme des agents pathogènes prioritaires dans les échantillons sanguins et les a répertoriés avec *P. aeruginosa* comme des bactéries résistantes aux antibiotiques prioritaires pour la recherche et le développement en 2017 [202 ;203].

Selon la méta-analyse, les MDR-ESKAPE étaient associées à un risque de mortalité plus élevé que les bactéries résistantes à une seule drogue (y compris l'imipénème, la méthicilline et le linézolide). De plus, en comparant le risque de mortalité entre les pathogènes résistants et sensibles d'ESKAPE (tableau 3), les résultats ont montré que les *A. baumannii* résistants aux carbapénèmes (CRAB) étaient associés à un risque de mortalité plus élevé que les souches

sensibles. L'estimation groupée du taux de mortalité allait de 15,9 à 91,7 %, ce qui concorde avec un rapport de Taïwan, où une augmentation significative de la mortalité de 14 à 46 %) a été associée à des *A. baumannii* résistants aux carbapénèmes impliqués dans des infections nosocomiales entre 2003 et 2008 [204].

Bien que la mortalité attribuable aux pathogènes ESKAPE soit indiscutable par rapport aux pathogènes non-ESKAPE, il a été observé que lorsque ces deux groupes infectaient les patients de manière concomitante, ils étaient associés à une longue durée d'hospitalisation (LOS) et à une mortalité plus élevée. Ces résultats concordent avec ceux d'études menées au Sénégal [205], en Turquie [206] et en Chine [207 ;208], qui ont fait état d'une durée d'hospitalisation et d'une mortalité élevées dues respectivement à MDR-*A. baumannii*, à des entérobactéries productrices de BLSE et à des SARM.

Tableau 31 : Études décrivant le taux de mortalité associé aux bactéries ESKAPE résistantes et MDR. [209]

Authors	Hospital Wards	Bacteria	Mortality rate	P-value	References
Al Jarousha et al. (2009)	Neonatal ICU	MDR- <i>A. baumannii</i> (15/40)	37.5%	0.001	[54]
		Susceptible <i>A. baumannii</i> (12/100)	12%		
Anunnatsiri et al. (2011)	ICU	MDR- <i>A. baumannii</i> (22/24)	91.7%	0.001	[41]
		Susceptible <i>A. baumannii</i> (12/25)	48%		
Amer et al. (2015)	Emergency ICU/Pediatric ICU	CR-MBLP- <i>P. aeruginosa</i> (14/32)	43.8%	0.2	[64]
		CR-MBLN- <i>P. aeruginosa</i> (2/8)	25%		
Furtado et al. (2009)	ICU	Imipenem-resistant <i>P. aeruginosa</i> (31/63)	49%	0.02	[31]
		Imipenem-susceptible <i>P. aeruginosa</i> (61/182)	33%		
Marra et al. (2006)	ICU	ESBL-producing <i>K. pneumoniae</i> (18/56)	32.14%	0.042	[46]
		Non-ESBL <i>K. pneumoniae</i> (8/52)	15.38%		
Moreira et al. (2008)	ICU	ORSA (11/29)	37.9%	0.41	[47]
		OSSA (8/32)	25%		
Serefhanoglu et al. (2009)	ICU	MDR-ESBL-producing- <i>E. coli</i> and <i>K. pneumoniae</i> (7/30)	23.3%	0.606	[32]
		Non-MDR-ESBL-producing- <i>E. coli</i> and <i>K. pneumoniae</i> (12/64)	18.8%		
Tuon et al. (2012)	ICU	Carbapenem-resistant <i>P. aeruginosa</i> (13/29)	54.2%	0.043	[22]
		Carbapenem-susceptible <i>P. aeruginosa</i> (26/48)	44.8%		
Chen et al. (2012)	ICU	MRSA (25/75)	33%	0.01	[48]
		MSSA (8/43)	18.6%		
Fu et al. (2015)	ICU	XDR- <i>A. baumannii</i> (31/39)	79.5%	0.1	[49]
		Non-XDR <i>A. baumannii</i> (38/86)	44.2%		
Jia et al. (2015)	ICU	Linezolid non-susceptible Enterococci (3/44)	6.8%	0.521	[50]
		Linezolid-susceptible Enterococci (2/44)	4.5%		
		Un-infected Control patients (3/176)	1.7%		
Yao et al. (2015)	ICU	MRSA (12/57)	21%	0.002	[35]
		MSSA (9/116)	8%		
Gomez Rueda et al. (2014)	ICU	Carbapenem resistant <i>K. pneumoniae</i> (31/61)	50.8%	0.042	[36]
		Carbapenem-susceptible <i>K. pneumoniae</i> (20/61)	32.7%		
		Un-infected control patients (25/122)	20.4%		
Kumar et al. (2014)	ICU	Carbapenem-resistant <i>A. baumannii</i> (9/33)	27.3%	0.074	[37]
		Carbapenem-susceptible <i>A. baumannii</i> (3/32)	9.4%		
Nazer et al. (2015)	ICU	MDR- <i>A. baumannii</i> (118/161)	73.3%	0.015	[53]
		Non-MDR- <i>A. baumannii</i> (142/232)	61.2%		
Deris et al. (2011)	ICU	Imipenem-resistant - <i>A. baumannii</i> (6/15)	42.9%	0.201	[39]
		Imipenem-susceptible <i>A. baumannii</i> (9/41)	24.3%		
Inchai et al. (2015)	ICU	MDR- <i>A. baumannii</i> (10/72)	13.9%	0.001	[44]
		XDR- <i>A. baumannii</i> (88/220)	40%		
		PDR- <i>A. baumannii</i> (7/12)	58.3%		
Jamulitrat et al. (2009)	ICU	Imipenem-resistant- <i>A. baumannii</i> (35/67)	52.2%	0.001	[59]
		Imipenem-susceptible <i>A. baumannii</i> (26/131)	19.9%		
Thatrimontrichai et al. (2016)	ICU	Carbapenem-resistant <i>A. baumannii</i> (10/63)	15.9%	0.01	[19]
		Carbapenem-susceptible <i>A. baumannii</i> (1/13)	7.7%		
		Un-infected control patients (0/25)	0%		
Topeli et al. (2000)	ICU	MRSA (15/46)	32.6%	0.02	[21]
		MSSA (7/55)	12.7%		

La propagation des bactéries résistantes reflète à la fois les infections supplémentaires causées par des souches résistantes et le remplacement des souches sensibles par des souches résistantes. Il existe des preuves d'infections supplémentaires causées par des souches résistantes plutôt que d'un simple remplacement des souches sensible. En d'autres termes, si avant l'apparition de la résistance aux antibiotiques, il y avait 100 cas d'infection causés par des souches sensibles, l'apparition de la résistance aux antibiotiques entraînerait 90 infections causées par des souches sensibles et 30 infections causées par des souches résistantes. Le résultat final est de 20 infections supplémentaires. L'émergence et la propagation de clones épidémiques d'*Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine [210] et d'*Acinetobacter* spp. sont de bons exemples d'infections supplémentaires causées par des commensaux auparavant inoffensifs du tractus gastro-intestinal et de l'environnement, qui sont devenus des agents pathogènes importants à l'origine d'infections nosocomiales.

L'augmentation de la résistance aux antibiotiques menace potentiellement la sécurité et l'efficacité des procédures chirurgicales et de la chimiothérapie immunosuppressive. On estime qu'aux États-Unis, entre 38,7 % et 50,9 % des agents pathogènes responsables d'infections du site opératoire et 26,8 % des agents pathogènes responsables d'infections après chimiothérapie sont résistants aux antibiotiques prophylactiques standard [211]. Également, la colonisation par des organismes multirésistants a désormais des conséquences sur les décisions relatives aux stratégies de prise en charge des patients susceptibles de devoir subir des interventions telles qu'une greffe de moelle osseuse. La colonisation par des CRE documentée avant ou après une greffe de cellules souches a entraîné une infection chez 25,8 % des patients ayant subi une greffe de cellules souches autologues et 39,2 % des patients ayant subi une allogreffe de cellules souches, avec une mortalité liée à l'infection de 16 % et 64,4 %, respectivement [212].

La colonisation et l'infection des patients atteints de mucoviscidose par *Burkholderia* spp. ont été associées à un déclin accéléré de la fonction pulmonaire et à une maladie mortelle [213], et cette colonisation a des implications pour la transplantation pulmonaire qui peut sauver des vies. Alexander et al. ont montré que les patients infectés par *Burkholderia cenocepacia* hautement résistant avant la transplantation avaient six fois plus de risques de mourir dans l'année suivant la transplantation que ceux infectés par d'autres espèces de *Burkholderia* et huit fois plus de risques de mourir que les patients non infectés [214].

1.5.4. Augmentation de la colonisation :

La sélection de souches résistantes n'est pas seulement importante pour un patient isolé recevant des antimicrobiens, car ces souches peuvent éventuellement coloniser et infecter des individus sains ou des patients non infectés. La propagation est donc possible entre les unités d'un même hôpital ou entre les hôpitaux d'une même région, voire entre des centres de régions différentes, dans le cas de patients transférés, parfois à partir de pays où la résistance est un problème grave. En outre, même si la transmission d'une souche résistante ne se produit pas entre patients, certains des éléments génétiques responsables de la résistance peuvent être transmis entre micro-organismes, et ceux-ci à de nouveaux patients. Il est donc évident que les conséquences de la résistance dépassent le cadre du patient et s'étendent à la sphère de la santé publique [200].

1.5.5. Impact économique :

La perte de capital causée par la résistance aux antimicrobiens est estimée à l'échelle mondiale à environ 300 milliards à 1 000 milliards de dollars d'ici 2050 [215]. La perte cumulée de production économique d'ici 2050 pour les pays en voie de développement de l'Organisation de coopération et de développements économiques (OCDE) s'élèvera à environ 20 à 35 000 milliards de dollars [216]. Aux États-Unis seulement, la charge économique totale a été estimée à 20 milliards de dollars pour le secteur des soins de santé et à environ 35 milliards de dollars pour la perte de productivité due à cette crise de la résistance aux antimicrobiens [217].

En général, le coût élevé des soins de santé dû à la résistance aux antimicrobiens est principalement utilisé pour les soins infirmiers et médicaux supplémentaires nécessaires. Ce phénomène est plus prononcé dans les pays à faible revenu, principalement en raison de l'incidence élevée des cas infectieux et de la plus grande dépendance à l'égard des revenus du travail dans ces pays [218]. En outre, un traitement efficace de la résistance aux antimicrobiens dans plusieurs pays à revenu faible ou intermédiaire est généralement hors de portée en raison d'une mauvaise promulgation, d'un manque d'application des réglementations, d'une faible sensibilisation à l'utilisation responsable des antibiotiques et d'une distribution inadéquate des directives de traitement [219].

En outre, selon une étude de la Banque mondiale, la résistance aux antimicrobiens augmenterait les niveaux de pauvreté et aurait un impact plus important sur les pays les plus pauvres [218].

Si la RAM n'est pas maîtrisée, les coûts élevés qu'elle entraîne pour la population et l'économie peuvent conduire à une situation appelée "piège de la pauvreté médicale". Les pays de l'OCDE (y compris 10 pays d'Amérique latine) subiront une perte cumulée de 2,9 billions de dollars américains d'ici 2050 par rapport à la situation de référence (conditions sans RAM) [220]. Dans un rapport publié par la London School of Hygiene and Tropical Medicine, l'Union européenne, l'Islande et la Norvège ont estimé à environ 1,6 milliard d'euros le coût supplémentaire des soins hospitaliers liés aux infections résistantes aux antibiotiques en 2012 [221].

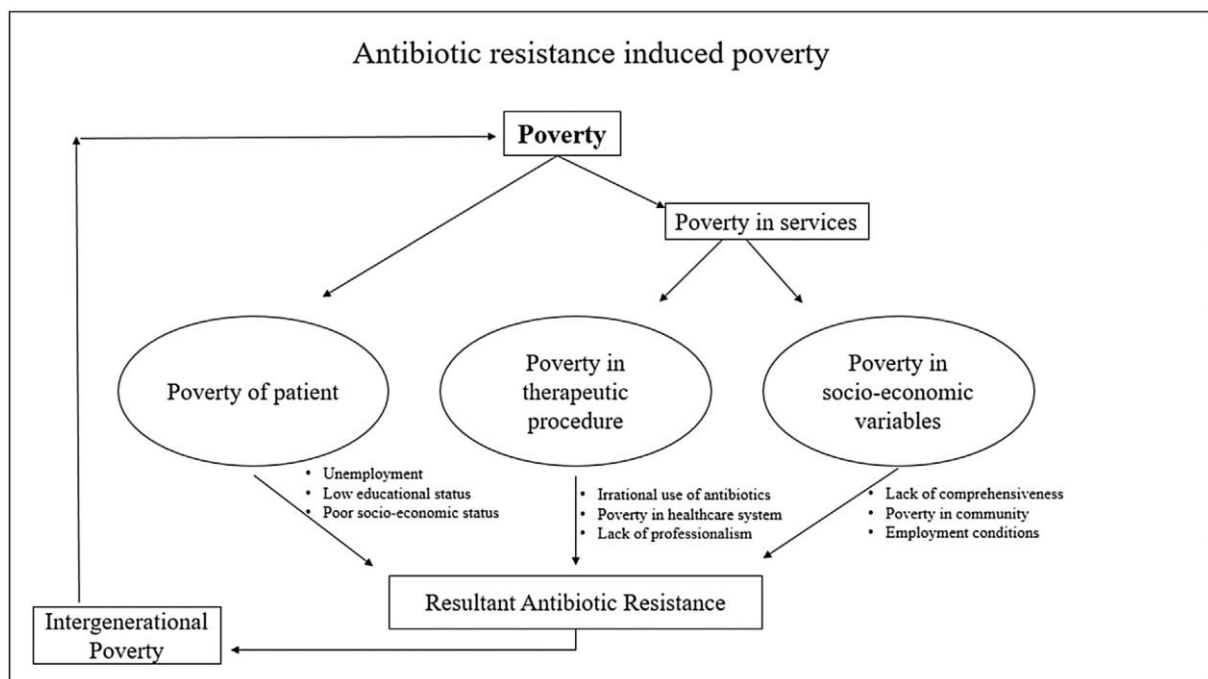


Figure 29 : Relation entre la résistance aux antibiotiques et la pauvreté. [221]

Des études ont montré que le produit intérieur de croissance (PIB) annuel pourrait diminuer de 1 % au niveau mondial, mais d'environ 5 à 7 % pour les pays en voie de développement d'ici à 2050. En outre, cela creuserait indéfiniment l'écart entre les pays en voie de développement et les pays développés, augmentant ainsi le niveau d'iniquité [218 ;222]. On estime que les populations des pays à faible revenu seront les plus touchées en raison de la dépendance de ces pays à l'égard des revenus du travail. Par conséquent, la résistance aux antimicrobiens influence grandement la main-d'œuvre en raison de la perte de productivité due à l'augmentation du taux d'hospitalisation et des décès prématurés, ce qui a un impact négatif sur la main-d'œuvre totale, la taille de la population et la qualité du capital humain [223]. Le secteur du commerce mondial sera gravement affecté si la tendance à la résistance aux antimicrobiens persiste. La Banque mondiale a estimé que les exportations mondiales diminueraient considérablement d'ici à 2050 pour les divisions à forte intensité de main-d'œuvre et que cet effet serait plus prononcé que la récession mondiale en raison de ses effets à long terme sur l'économie.

La résistance aux antimicrobiens affectera également le rendement du bétail, car ce problème perturbera indéfiniment les taux de mortalité et de morbidité des animaux. La résistance accrue aux antibiotiques couramment utilisés dans le secteur agricole réduirait l'efficacité du traitement du bétail, augmentant ainsi le taux d'infection et la propagation de l'infection. Ultiment, la réduction de la production et du commerce du bétail entraînerait une flambée des prix des sources de protéines, notamment de la viande, des œufs et du lait [218].

Le manque de sources de protéines peut être inquiétant car la demande de protéines d'origine animale augmente dans le monde entier pour répondre à la demande d'une population mondiale croissante. La Banque mondiale a estimé que la crise de la résistance aux antimicrobiens aura un impact considérable sur le rendement du bétail, en particulier dans les pays à revenu faible ou intermédiaire [224]. En outre, l'augmentation persistante de la résistance aux antimicrobiens entraînerait une perte de 11 % de la production de bétail d'ici 2050, ce qui aggraverait encore la situation économique en raison des pertes financières liées à la production animale [218].

2. Etat de résistance

2.1. Historique de l'antibiorésistance

La découverte et la mise en œuvre clinique des antibiotiques constituent l'une des plus grandes réalisations de l'histoire de la médecine. Ces médicaments miracles traitent les infections qu'elles soient mineures ou mortelles, permettent aux chirurgiens d'effectuer des interventions complexes dans des zones anatomiques difficiles, rendent possible la transplantation d'organes et donnent aux oncologues la possibilité d'administrer des doses plus élevées de chimiothérapie contre les cancers, augmentant ainsi les chances de guérison. Cependant, la diffusion mondiale des bactéries AR menace de réduire à néant toutes ces avancées et de provoquer un retour à l'ère pré antibiotique.

La pénicilline, découverte par Alexander Fleming en 1928, a été le premier antibiotique utilisé avec succès pour lutter contre les infections bactériennes chez les soldats pendant la Seconde Guerre mondiale. Cependant, avant même l'utilisation de la pénicilline, en 1940, les premières souches de staphylocoques résistantes à la pénicilline avaient déjà été décrites.

Pour contrer les premières pénicillinases, la méthicilline a été introduite en 1959 et un an plus tard, en 1960, une souche de *Staphylococcus* résistante à la méthicilline a été rapportée. La vancomycine a été introduite en 1958 pour le traitement des staphylocoques résistants à la méthicilline. Quelques décennies plus tard, en 1979, des staphylocoques à coagulase négative résistants à la vancomycine ont été signalés et, dix ans plus tard, la résistance des entérocoques a été décrite. En 1997, des souches de *S. aureus* moins sensibles (*S. aureus* intermédiaire à la vancomycine, VISA) ont été signalées au Japon.

Un autre exemple historique est celui de la tétracycline, qui a été introduite en 1950 et pour laquelle des souches de *Shigella* résistantes à la tétracycline ont été signalées en 1959. Par ailleurs, la lévofloxacine a été introduite dans la pratique clinique en 1996 et, la même année, des pneumocoques résistants à la lévofloxacine ont été signalés. [225]

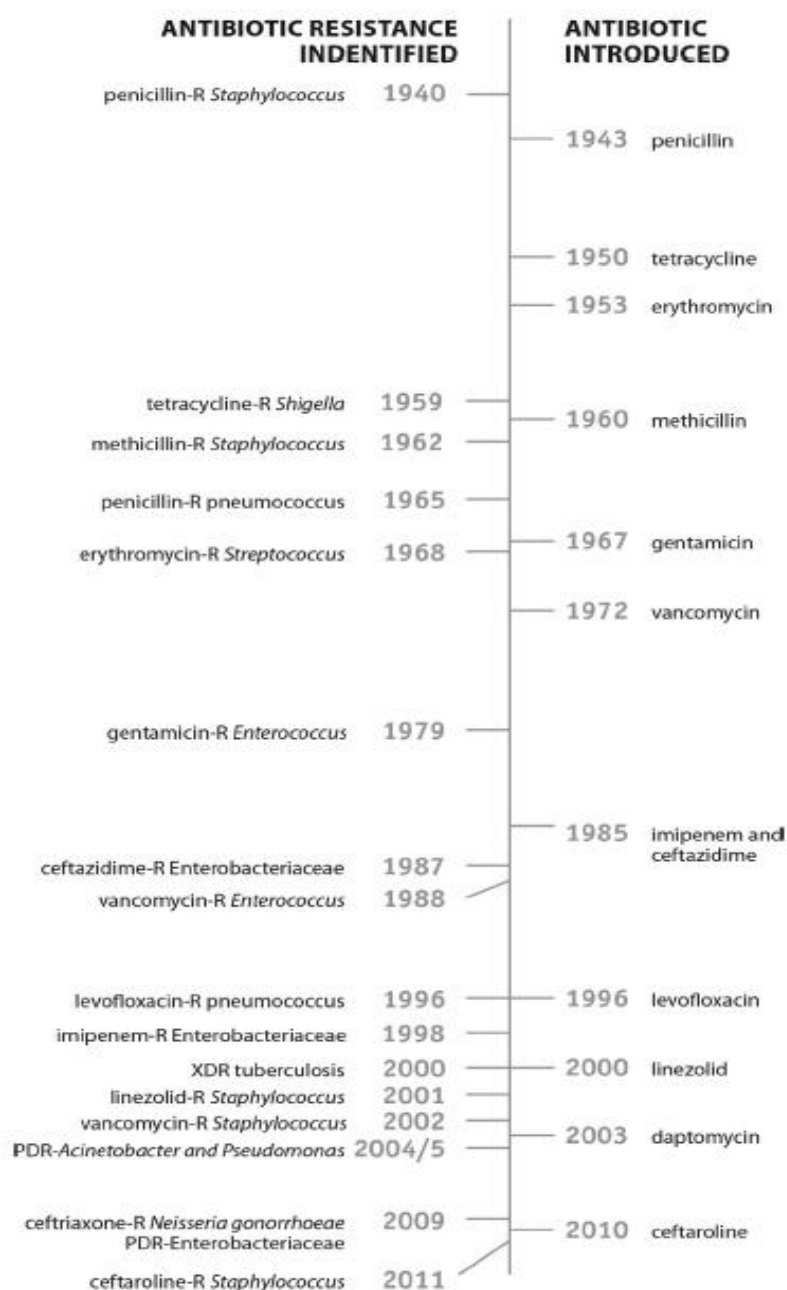


Figure 30 : Chronologie des antibiotiques et des souches résistantes [226].

Pendant deux décennies, entre 1960 et 1980, l'industrie pharmaceutique a apparemment produit suffisamment de nouveaux antimicrobiens. Cependant, après les années 1980, le taux de découverte de nouvelles classes d'antibiotiques a considérablement diminué, jusqu'à ce qu'un nouvel intérêt se manifeste récemment. En raison de l'augmentation de la résistance aux antimicrobiens et de l'étroitesse du pipeline des nouveaux antimicrobiens, les infections

bactériennes dues à des agents pathogènes multirésistants ou ultrarésistants sont devenues une préoccupation majeure dans la pratique clinique à l'échelle mondiale [225].

2.2. Etat de l'antibiorésistance au Maroc

La résistance aux antibiotiques a longtemps été négligée en raison des progrès pharmaceutiques majeurs réalisés. Ce n'est que récemment que l'on a commencé à prendre progressivement conscience des répercussions de cette résistance. La préoccupation ne réside pas seulement dans l'émergence de bactéries résistantes, mais surtout dans la vitesse et l'ampleur de cette émergence.

Aujourd'hui, nous constatons une augmentation significative de la résistance acquise aux antibiotiques chez certaines espèces bactériennes qui étaient initialement sensibles, notamment celles impliquées dans les infections nosocomiales comme *Staphylococcus aureus*, ainsi que chez les espèces bactériennes responsables d'infections communautaires comme *Streptococcus pneumoniae*. Cette augmentation de la multirésistance risque d'accroître la gravité de certaines infections bactériennes et représente donc une menace réelle pour l'avenir.

En effet, dans son premier rapport publié en avril 2014 sur la résistance bactérienne, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a tiré la sonnette d'alarme en qualifiant cette situation de "grave menace pour la santé publique" et en soulignant l'inefficacité des antibiotiques contre certaines bactéries. Selon l'OMS, cette menace n'est plus une simple prévision, mais une réalité dans toutes les régions du monde. Le rapport met en évidence d'importantes lacunes dans la surveillance de la résistance aux antibiotiques dans la région africaine de l'OMS, y compris au Maroc. Bien qu'il soit difficile d'évaluer l'ampleur réelle du problème en raison du manque de données, celles dont nous disposons sont préoccupantes. En général, la diminution d'efficacité concerne un large éventail de classes d'antibiotiques, chacune présentant des caractéristiques et des propriétés distinctes. Cependant, il est possible d'identifier une famille en particulier qui est fortement impactée : les bêta-lactamines. Ce problème est particulièrement préoccupant au Maroc, car l'amoxicilline figure parmi les antibiotiques les plus couramment prescrits, que ce soit en milieu urbain ou hospitalier, en dépit de la multiplication des résistances microbiennes.

Des recherches menées dans plusieurs hôpitaux du royaume, entre 2005 et 2010, ont examiné le traitement des infections urinaires causées par E. Coli avec l'amoxicilline seule ou en association avec l'acide clavulanique. Ces études ont révélé que le taux de résistance de cette bactérie variait entre 50% et 70%. Par exemple, en 2005, à l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat, le pourcentage de résistance d'E.coli à l'amoxicilline + acide clavulanique était de 50%. En revanche, il était de 60% à l'hôpital universitaire Cheikh Zayd de Rabat entre 2005 et 2007. Une autre étude réalisée à l'hôpital militaire de Marrakech entre 2009 et 2010 a révélé que chez les nourrissons, le taux de résistance de cette bactérie était de 69% à l'amoxicilline seule et de 55% pour cette même antibiotique en association avec l'acide clavulanique. Au CHU de Fès, ce pourcentage était de 67% pour l'association amoxicilline/acide clavulanique. [227]

En analysant les données de l'étude citée auparavant qui a été menée au sein de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech entre 2014 et 2018, on trouve que :

- **Concernant le taux de résistance des staphylocoques :**

Parmi les 28 souches de Staphylocoque aureus qui ont été isolées, une seule était résistante à la méticilline, ce qui représente un taux de résistance de 3,57%. Cette souche présentait également une résistance simultanée à l'acide fusidique, à la ceftaroline, à l'érythromycine, à la tétracycline et à la tigécycline. En ce qui concerne l'ensemble des souches isolées, les taux de résistance des Staphylocoques aureus étaient très élevés pour la pénicilline G (96%), modérément élevés pour les aminosides (gentamicine (28,57%), tobramycine (28,57%) et kanamycine (32,14%)) et la tétracycline (28,57%), et moins élevés pour le cotrimoxazole (17,85%), l'acide fusidique (14,28%) et l'érythromycine (14,28%). En revanche, les taux de résistance étaient faibles pour la lévofloxacine (7,14%), la céfoxitine (3,57%), la linézolide (3,57%) et la mupirocine (3,57%). Toutes les souches isolées étaient sensibles aux glycopeptides (vancomycine et teicoplanine) ainsi qu'à la fosfomycine. Pour l'ensemble des Staphylococcus coagulase négatif (SCN) isolés, on a observé les taux de résistance suivants : 100% pour la pénicilline G, 83,33% pour l'érythromycine et 66,66% pour la tétracycline. La résistance était présente chez 50% des souches pour la céfoxitine, la lévofloxacine et la fosfomycine. On a noté des taux de résistance plus faibles (33,33%) pour la kanamycine, la tobramycine et le cotrimoxazole, et encore plus bas (16%) pour la mupirocine et la linézolide.

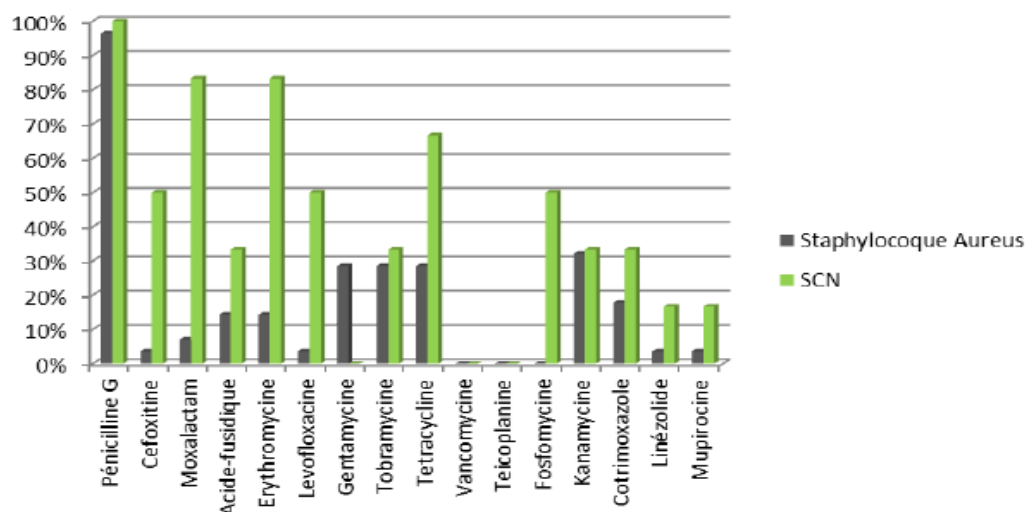


Figure 31 : Les taux de résistance des isolats de Staphylocoque aureus et non-aureus.

- **Concernant le taux de résistance des entérocoques :**

L'ensemble des souches isolées d'E. faecalis et d'E. faecium étaient résistantes à la pénicilline G, à la gentamicine, à l'érythromycine et à la clindamycine. Cependant, aucune résistance n'a été observée pour l'ampicilline, les glycopeptides, la lévofloxacine et la linézolide.

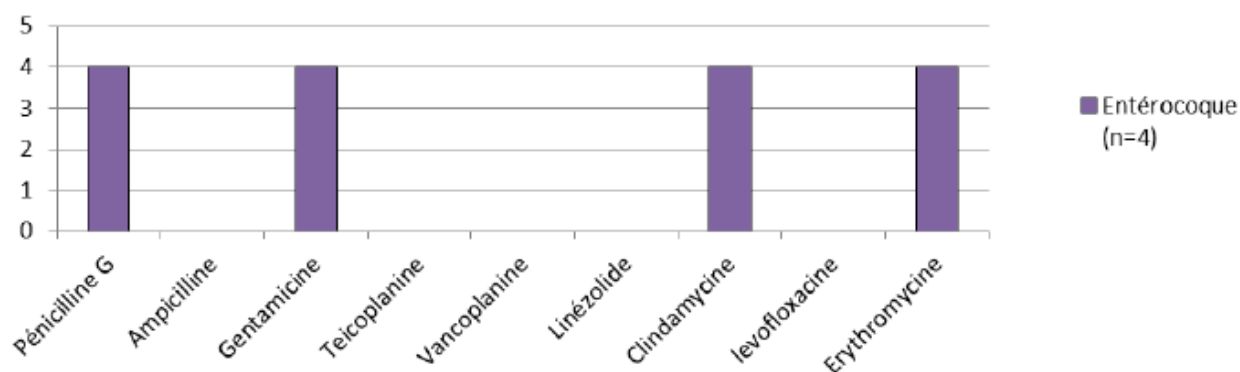


Figure 32 : Les taux de résistance des isolats d'entérocoques.

- **Concernant le taux de résistance des streptocoques :** Pour les isolats de Streptocoque, le taux de résistance était de 20% pour l'érythromycine, 40% pour la cotrimoxazole, la clindamycine et les fluoroquinolones (moxifloxacine et lévofloxacine).

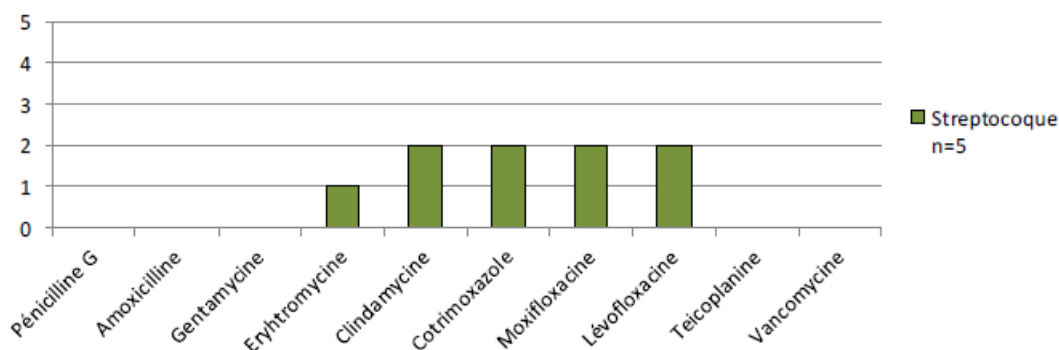


Figure 33 : Les taux de résistance des isolats de streptocoque

- **Concernant le taux de résistance des entérobactéries :**

La moyenne du taux de résistance pour les entérobactéries était très élevée pour l'amoxicilline (83,72%), la ticarcilline (67,44%), l'amoxicilline avec acide clavulanique (74,44%) et la ticarcilline avec acide clavulanique (51,16%). On a observé une résistance de 30% à la céfixime, de 25% à la céfépime et de 46% à la céfoxitine chez les entérobactéries. Les fluoroquinolones (lévofloxacine et norfloxacine) ainsi que le cotrimoxazole présentaient un taux de résistance de 41,18% chez les entérobactéries. Les nitrofurantoïnes affichaient un taux de résistance inférieur à 37,20%. Parmi les entérobactéries, 13 souches identifiées étaient productrices d'une bêta-lactamase à spectre élargi, représentant 30,23% de l'ensemble des entérobactéries. Ces souches étaient principalement des *Klebsiella* (6/8), des *Enterobacter* (3/11) et des *Escherichia coli* (2/21).

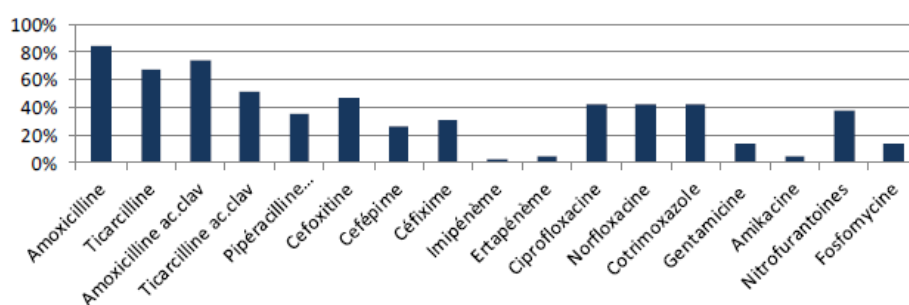


Figure 34 : Le taux de résistance des entérobactéries aux antibiotiques testés.

Le taux de résistance des *Escherichia coli* était respectivement de 76,19% pour l'amoxicilline, de 71,14% pour l'amoxicilline avec acide clavulanique, de 80,95% pour la ticarcilline et de 66,66% pour la ticarcilline avec acide clavulanique. Des taux de résistance plus bas ont été observés pour les fluoroquinolones (ciprofloxacine 47,61% et norfloxacine 47,61%) ainsi que pour le cotrimoxazole (42,85%).

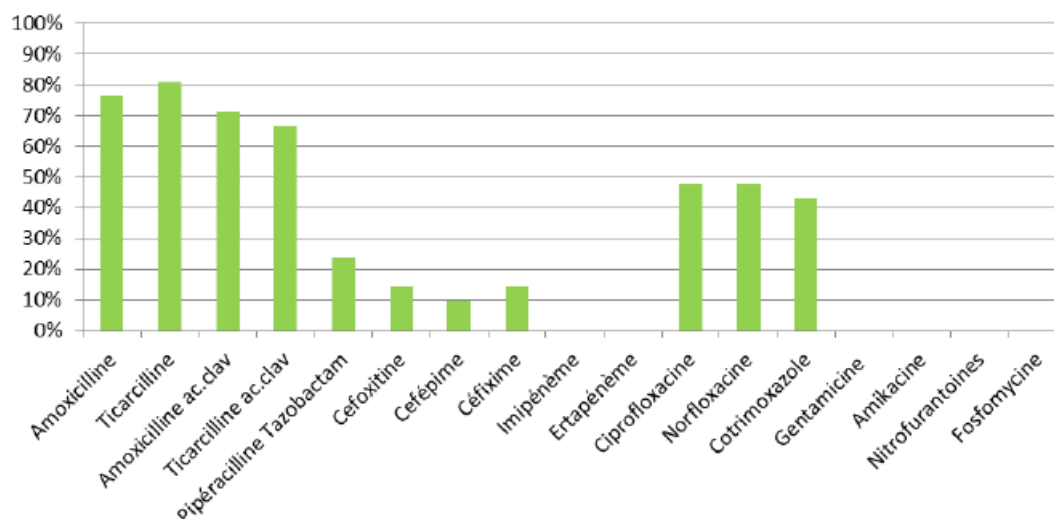


Figure 35 : Les taux de résistance des isolats d'*Escherichia coli*.

Toutes les souches d'*Enterobacter* isolées se sont révélées résistantes à l'amoxicilline, à l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique, ainsi qu'à la céfoxitine. Le taux de résistance à la céfixime était de 27,27%. Seule l'amikacine conservait une sensibilité de 100% contre *Enterobacter*.

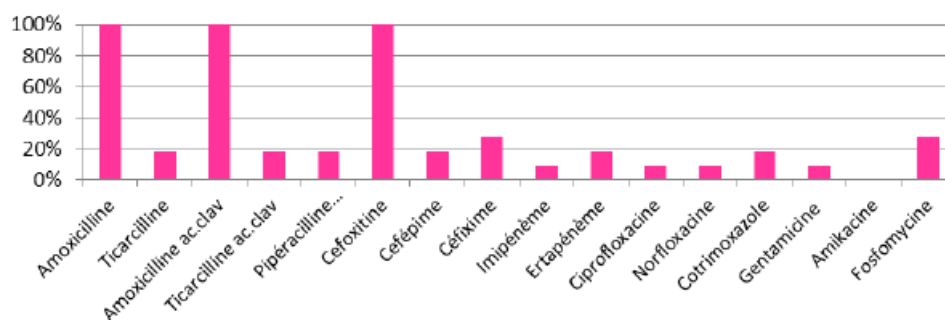


Figure 36 : Les taux de résistance des isolats d'*Enterobacter*

Toutes les souches de *Klebsiella* ont manifesté une résistance à la ticarcilline et à l'amoxicilline. Le taux de résistance à l'amoxicilline avec acide clavulanique, à la ticarcilline avec acide clavulanique, à la pipéracilline-tazobactam, à la céfépime et à la céfixime était de 62,50%. De même, pour les fluoroquinolones, le cotrimoxazole et la gentamicine, le taux de résistance s'élevait à 62,50%. La résistance à la céfoxitine était de 37,50%, tandis qu'elle était de 25% pour la fosfomycine. Aucune souche de *Klebsiella* n'a montré de résistance aux carbapénèmes ni à l'amikacine.

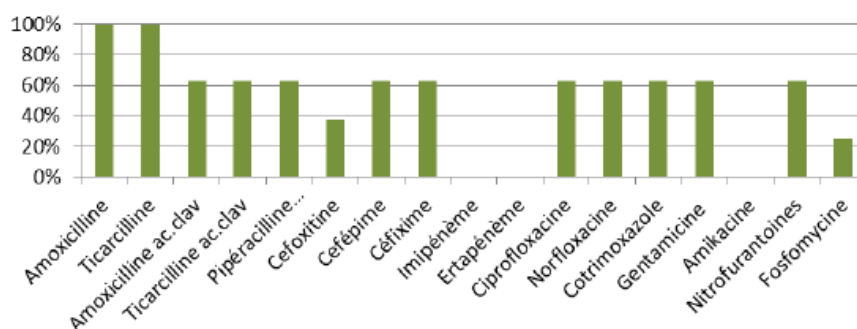


Figure 37 : Les taux de résistance des isolats de *Klebsiella*.

- **Concernant les BGN non fermentant :** Les souches de *Pseudomonas aeruginosa* ont présenté une résistance élevée à la ticarcilline et à son association avec l'acide clavulanique. Le taux de résistance à la fosfomycine était de 33,34%. Les isolats de *Pseudomonas aeruginosa* ont également montré un taux de résistance de 16,67% à la pipéracilline-tazobactam, à la ceftazidime et aux fluoroquinolones. En revanche, tous les isolats étaient sensibles à la céfépime, à l'imipénème, à l'aztréonam, aux aminosides (tobramycine, amikacine et gentamicine) ainsi qu'à la colistine. La résistance à la ceftazidime a été observée chez 16,67% des souches de *Pseudomonas aeruginosa*. Des cas de co-résistance ont été identifiés entre la ticarcilline, la ticarcilline associée à l'amoxicilline avec acide clavulanique, et la pipéracilline avec son association au tazobactam.

Le taux de résistance des souches d'*Acinetobacter baumannii* isolées a été extrêmement élevé pour tous les antibiotiques examinés, à l'exception de la colistine qui a conservé un taux de sensibilité de 100%. Toutes les souches isolées ont montré une résistance à la ciprofloxacine et au cotrimoxazole. La résistance à la gentamicine a été observée chez 82% des souches isolées, tandis que celle à la ticarcilline, à la pipéracilline, à la pipéracilline-tazobactam, aux céphalosporines, à l'imipénème et à l'amikacine a été constatée chez 91% des souches isolées.

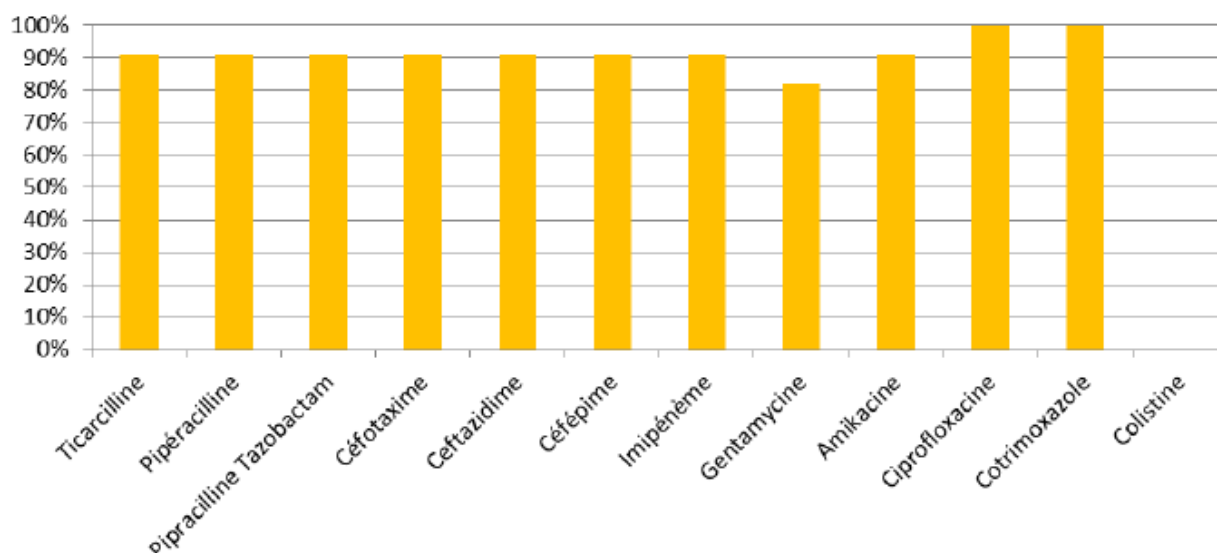


Figure 38 : Les taux de résistance des souches d'*Acinetobacter baumannii*

2.3. Etat de l'antibiorésistance dans le monde :

En 2014, la résistance aux antibiotiques a causé environ 700 000 décès et on estime que la population mondiale en 2050 sera inférieure de 11 à 444 millions à ce qu'elle serait en l'absence de ce fléau sanitaire mondial [216]. La figure 39 montre le nombre de décès attribuables à la résistance aux antibiotiques d'ici à 2050 pour différentes régions du monde et comment l'absence d'actions efficaces contre ce phénomène augmentera le nombre de décès dans chaque pays.

Il existe une grande disparité au niveau mondial dans le schéma de la résistance aux antibiotiques, les différents pays étant souvent confrontés à différents types d'obstacles. La variation de la résistance aux antibiotiques dans chaque pays est liée aux variations dans

l'utilisation des antibiotiques, où l'utilisation inappropriée et excessive contribuera au développement de la résistance aux antibiotiques. Les pays susceptibles de souffrir de la résistance aux antimicrobiens sont l'Inde, le Nigeria, l'Indonésie et la Russie, car ces pays ont déjà enregistré un nombre élevé de cas de paludisme, de VIH ou de tuberculose, et sont donc susceptibles de souffrir de l'augmentation de la résistance aux traitements actuels [216].

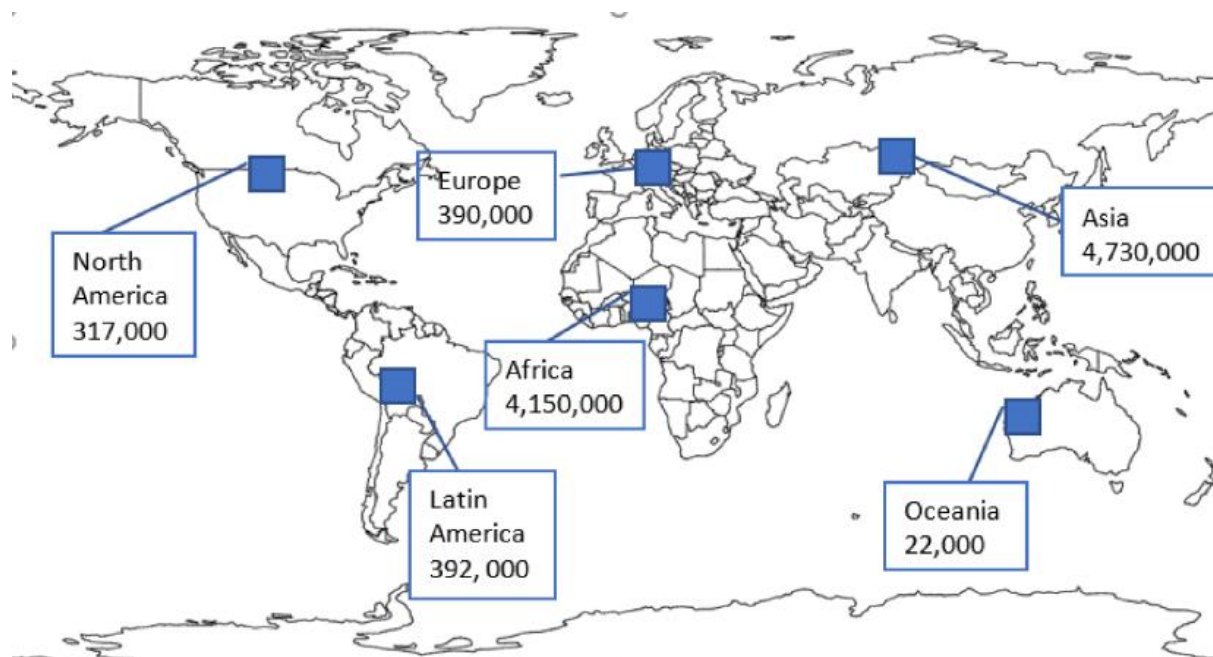


Figure 39 : Estimation du nombre de décès causés par la résistance aux antibiotiques d'ici 2050 dans différentes régions du monde. Adapté avec l'autorisation de [216].

Les bactéries résistantes qui sont de plus en plus impliquées dans la plupart des infections bactériennes sont *Enterococcus* spp, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Enterobacter* spp. Le tableau 32 décrit le degré de résistance d'*E. coli*, de *K. pneumoniae*, de *Salmonella* spp, *Acinetobacter* spp. et *S. aureus* aux antibiotiques, extrait du rapport 2021 du Système mondial de surveillance de la résistance et de l'utilisation des antimicrobiens (GLASS) de l'OMS pour certains pays [228]. Ce rapport résume les incidents liés à la résistance aux antibiotiques survenus dans les régions de l'OMS, à savoir la Méditerranée orientale, l'Europe, le Sud-Est, le Pacifique occidental, l'Afrique et l'Amérique. Il a été constaté que *E. coli* et *K. pneumoniae* sont les isolats les plus courants qui présentent une résistance à un large éventail d'antibiotiques, dont la céfépime, la ceftriaxone, la ceftazidime, le méropénème et la ciprofloxacine. Ces isolats ont été récupérés dans des communautés, des hôpitaux et d'origine inconnue [228].

Le récent rapport GLASS 2021 souligne l'incidence des souches d'*E. coli* (isolées à partir des bactériémies) résistantes aux céphalosporines de troisième génération [228]. La plupart des pays participants ont signalé des incidences élevées de résistance aux antimicrobiens dans les infections sanguines, gastro-entériques et urinaires, où la résistance au cotrimoxazole, médicament de première intention, et au carbapénème (imipénème et méropénème), médicament de dernier recours, a été signalée en grand nombre. *E. coli* est l'un des agents pathogènes les plus fréquemment isolés dans les infections sanguines et il a été rapporté qu'une proportion médiane de cet agent pathogène exprimait une résistance à la ceftazidime. La valeur de la CMI s'est avérée plus faible pour cette catégorie d'*E. coli* que pour les isolats exprimant une résistance à la céfotaxime et à la ceftriaxone. En outre, cette résistance d'*E. coli* aux céphalosporines de troisième génération a été enregistrée à un niveau plus élevé de 58,3 % dans les pays à revenu faible et moyen, contre 17,5 % dans les pays à revenu élevé. Cependant, la différence de pourcentage doit être analysée plus en détail car il existe de grandes disparités dans le nombre de patients testés entre ces pays [228].

Tableau 32 : Extrait du GLASS report 2021 [228]

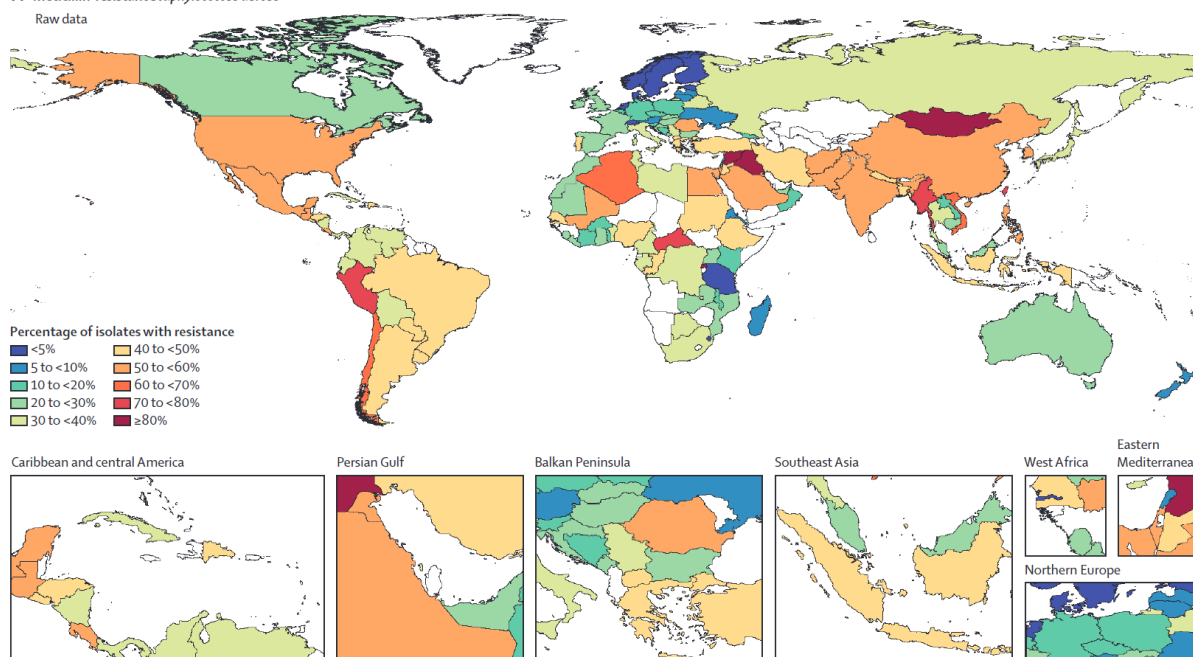
Country	Isolate ^a	No. of infected person	AMR rates ^b	Antibiotics
Eastern Mediterranean region				
Bahrain	<i>E. coli</i>	1101	0-80%	Cefepime, Ceftazidime, Ceftriaxone, Ciprofloxacin, Co-trimoxazole, Imipenem, Meropenem, Ampicillin, Cefotaxime, Colistin, Ertapenem, Levofloxacin
	<i>Acinetobacter</i> spp.	204	0-80%	Amikacin, Colistin, Gentamicin, Imipenem, Meropenem, Tigecycline
	<i>K. pneumoniae</i>	289	0-100%	Cefepime, Ceftazidime, Ceftriaxone, Ciprofloxacin, Co-trimoxazole, Colistin, Ertapenem, Imipenem, Meropenem, Cefotaxime, Ceftazidime, Levofloxacin
	<i>Salmonella</i> spp.	250	0-40%	Ceftazidime, Ceftriaxone, Ciprofloxacin, Imipenem, Meropenem
	<i>N. gonorrhoeae</i>	277	0-84%	Azithromycin, Cefixime, Ceftriaxone, Ciprofloxacin
	<i>S. aureus</i>	71	30 - 50%	Oxacillin
	<i>S. pneumoniae</i>	51	0-20%	Ceftriaxone, Penicillin G
	<i>Shigella</i> spp.	3459	0-30%	Ceftriaxone, Ciprofloxacin
Lebanon	<i>Acinetobacter</i> spp.	1108	0-80%	Amikacin, Gentamicin, Imipenem, Minocycline
	<i>E. coli</i>	6	0-90%	Cefepime, Ceftriaxone, Ceftazidime, Co-trimoxazole, Ampicillin, Ciprofloxacin, Imipenem, Ertapenem, Levofloxacin, Meropenem, Cefotaxime, Ertapenem, Colistin
	<i>K. pneumoniae</i>	510	6-70%	Cefepime, Cefotaxime, Ceftriaxone, Ceftazidime, Co-trimoxazole, Ciprofloxacin, Imipenem, Ertapenem, Colistin, Ertapenem, Levofloxacin, Meropenem
	<i>S. aureus</i>	47	9-50%	Cefoxitin
	<i>S. pneumoniae</i>	3	NR	NR
	<i>Salmonella</i> spp.	74	0-50%	Cefotaxime, Ceftriaxone, Ceftazidime, Ciprofloxacin, Ertapenem, Imipenem, Levofloxacin
	<i>N. gonorrhoeae</i>	69	NR	NR
	<i>Shigella</i> spp.	86	NR	NR
Egypt	<i>Acinetobacter</i> spp.	46	6-80%	Amikacin, Colistin, Gentamicin, Imipenem, Meropenem
	<i>E. coli</i>	622	4-100%	Cefepime, Ceftazidime, Cefotaxime, Ceftriaxone, Levofloxacin, Meropenem, Imipenem, Ampicillin, Ciprofloxacin, Ertapenem
	<i>K. pneumoniae</i>	149	38-100%	Cefepime, Ceftazidime, Cefotaxime, Ceftriaxone, Levofloxacin, Meropenem, Imipenem, Ciprofloxacin,

(continued on next page)

Tunisia				Co-trimoxazole, Doripenem, Ertapenem
	<i>S. aureus</i>	46	66-88%	Oxacillin
	<i>S. pneumoniae</i>	46	NR	NR
	<i>Salmonella</i> spp.	435	NR	NR
	<i>N. gonorrhoeae</i>	46	NR	NR
	<i>Shigella</i> spp.	40	NR	NR
	<i>E. coli</i>	36	0-85%	Cefepime, Ceftazidime, Cefotaxime, Co- trimoxazole, colistin, Ampicillin, Ciprofloxacin, Imipenem, Ertapenem, Meropenem, Colistin, Ertapenem, Levofloxacin
	<i>K. pneumoniae</i>	1276	0-70%	Cefepime, Ceftazidime, Cefotaxime, Co- trimoxazole, Colistin, Ciprofloxacin, Imipenem, Ertapenem, Meropenem, Levofloxacin
	<i>S. aureus</i>	202	0-20%	Cefoxitin
	<i>S. pneumoniae</i>	149	NR	NR
	<i>Salmonella</i> spp.	981	0-50%	Ceftazidime, Cefotaxime, Ciprofloxacin, Imipenem, Ertapenem, Levofloxacin

A Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Raw data



Modelled estimates

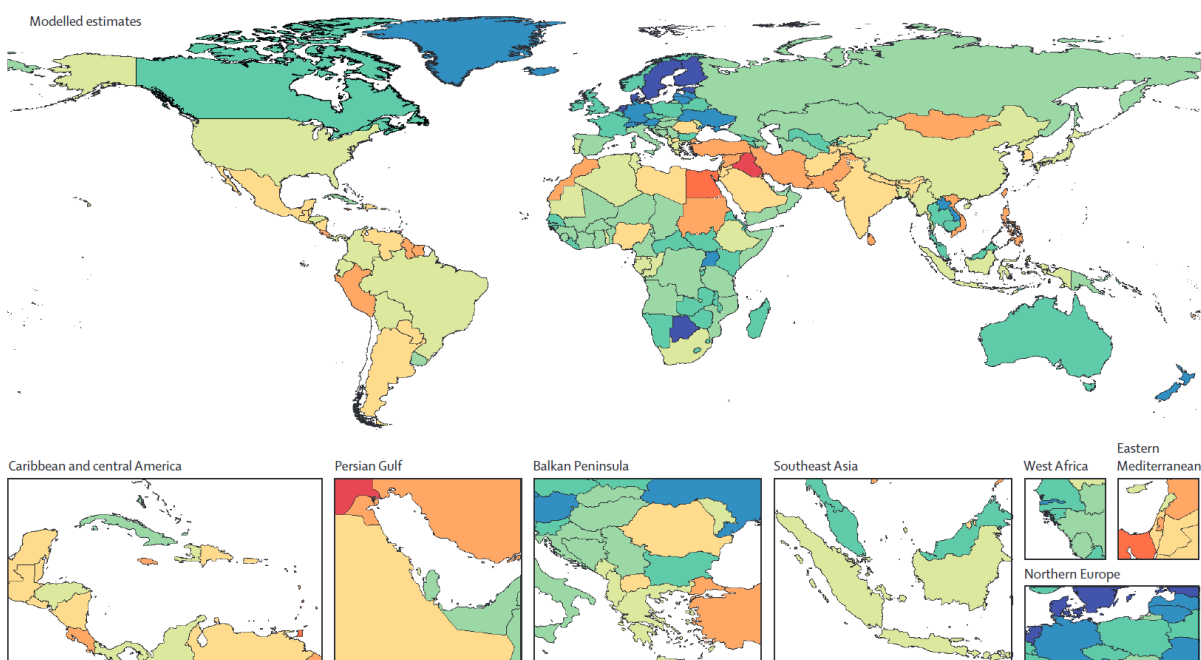
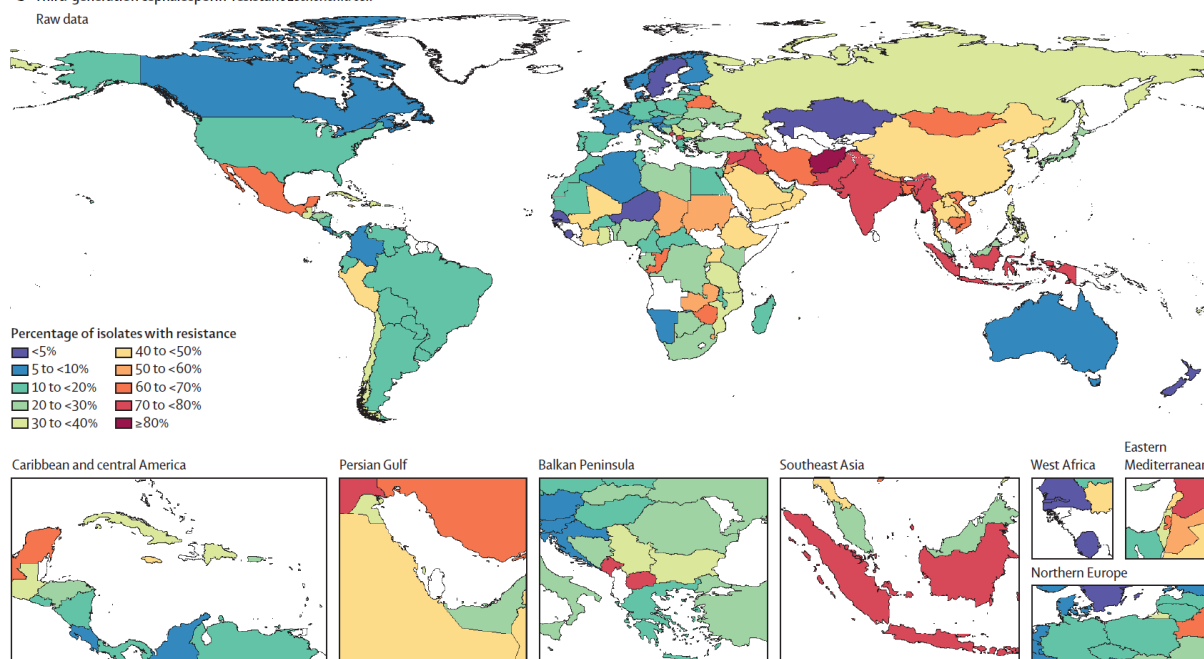


Figure 40 : Données brutes et estimations modélisées du pourcentage d'isolats de SARM par pays et territoire en 2019 [261]

C Third-generation cephalosporin-resistant *Escherichia coli*

Raw data



Modelled estimates

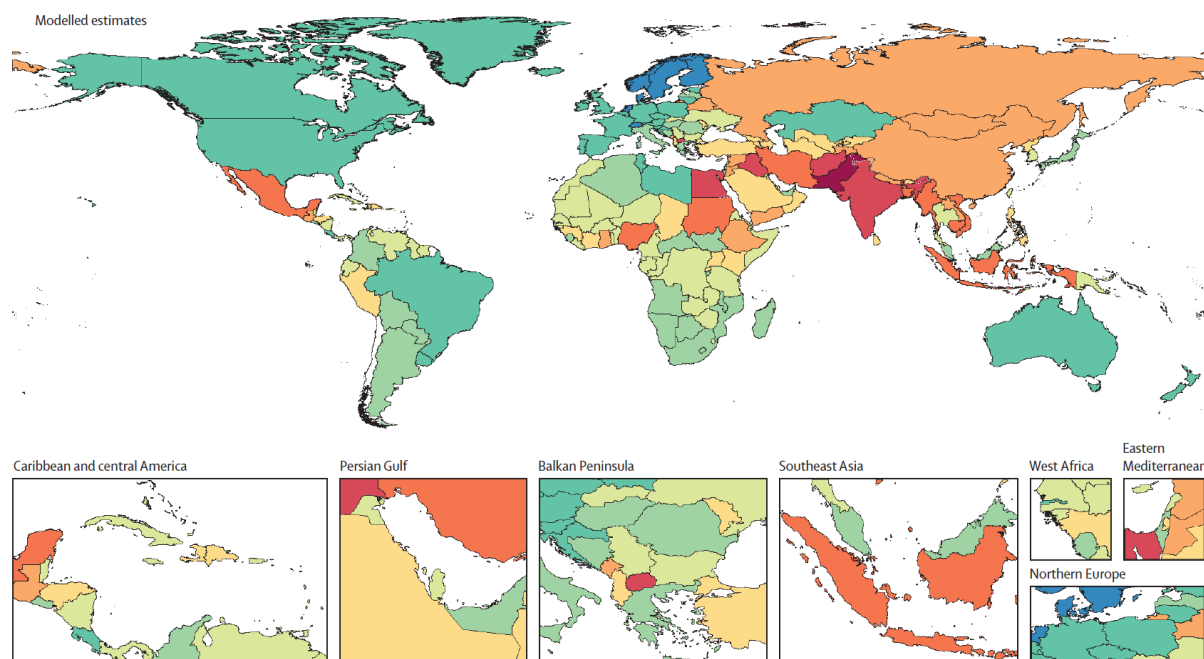


Figure 41 : Données brutes et estimations modélisées du pourcentage d'isolats d'E.coli résistants aux C3G par pays et territoire en 2019 [261]

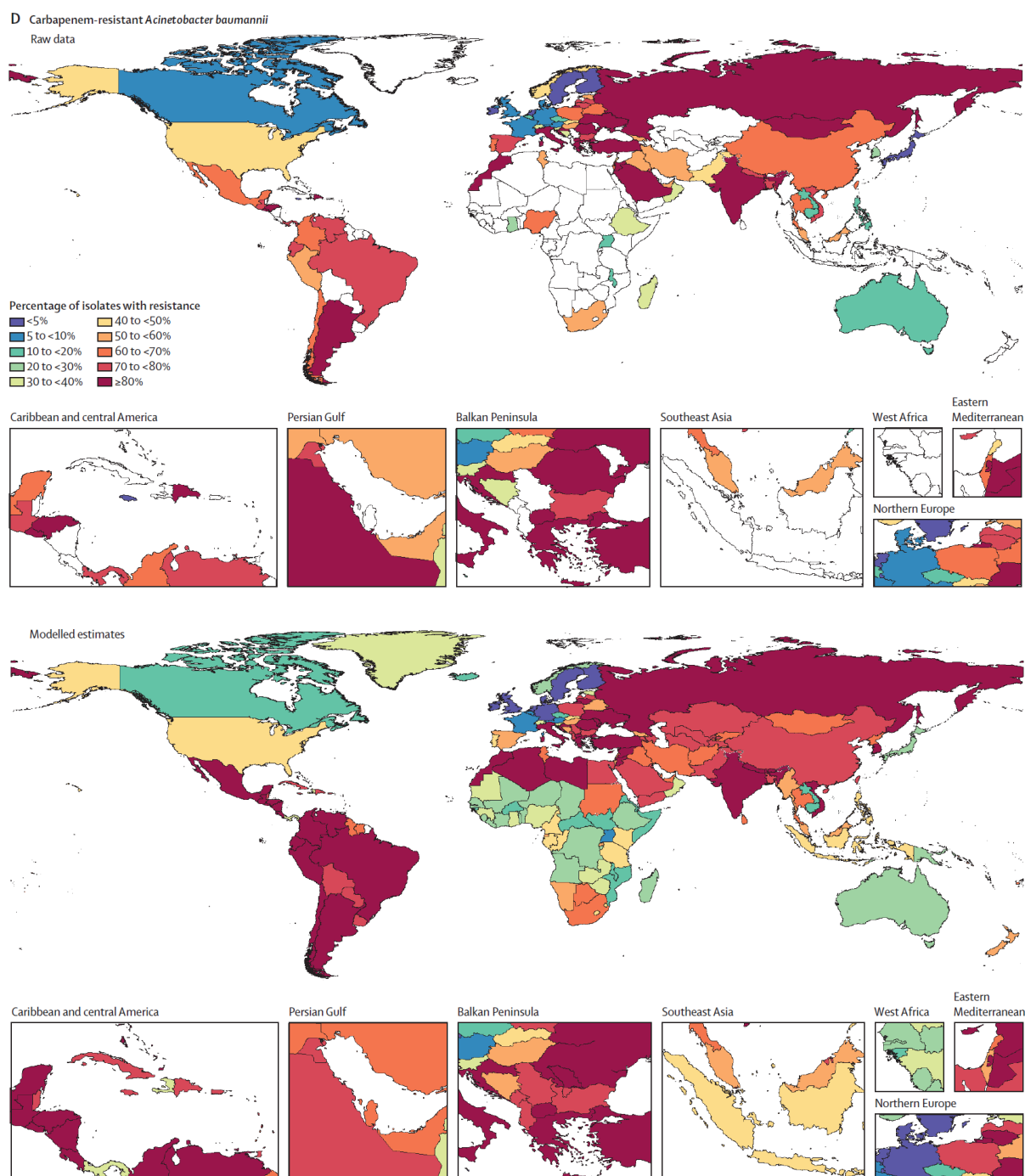


Figure 42 : Données brutes et estimations modélisées du pourcentage d'isolats d'*Acinetobacter baumannii* résistants aux carbapénèmes par pays et territoire en 2019 [261]

2.4. Impact de la pandémie COVID-19 :

Depuis le début de la pandémie, l'accent a été mis sur le diagnostic de COVID-19 et la gestion de la maladie, tandis que l'impact sur la résistance aux antimicrobiens (RAM) a été largement négligé. Il n'existe actuellement pas de données suffisantes pour prévoir les conséquences du COVID-19 sur le développement et la propagation des bactéries résistantes aux antibiotiques. On ne sait donc pas exactement quel sera l'impact de la pandémie sur la résistance aux antibiotiques. Des rapports récents suggèrent qu'une perturbation massive des services de santé dans le monde entier pourrait exacerber la RAM, mais l'impact réel reste difficile à cerner. Nous examinons et soulignons ici les facteurs potentiels liés à la pandémie qui pourraient avoir un effet à long terme sur la résistance aux antimicrobiens, en se focalisant principalement sur les pays à revenu faible et intermédiaire (PRFI).

2.4.1. Infections nosocomiales, prophylaxie et automédication :

La COVID-19 est une maladie causée par le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère-2 (SARS-CoV-2) ; les antibactériens (antibiotiques) n'ont donc pas d'effet direct sur le virus. Une pneumonie bactérienne superposée a été observée dans une étude histopathologique d'échantillons de tissus pulmonaires prélevés sur des patients COVID-19 post-mortem, indiquant la manifestation d'infections secondaires.

Les coronavirus, y compris le SRAS-CoV-2, atténuent l'interféron-gamma (IFN γ). Cette réduction de la réponse à l'IFN est étroitement associée à une immunité compromise, qui prédispose les individus aux infections bactériennes opportunistes nosocomiales. Les agents étiologiques courants de la pneumonie nosocomiale, comme *Klebsiella pneumoniae*, limitent la réponse immunitaire médiée par NF- κ B, entraînant une immunosuppression, ce qui accroît encore la gravité de l'infection par le SRAS-CoV-2. [229]

Les patients de l'unité de soins intensifs COVID-19 sont généralement intubés et exposés au risque de pneumonie associée à la ventilation, impliquant principalement les entérobactéries, *Staphylococcus aureus* et les non-fermenteurs typiques de cette infection. Dans cinq unités de soins intensifs britanniques, il a été constaté que *Klebsiella pneumoniae* et *Klebsiella aerogenes* étaient anormalement répandues chez les patients COVID-19 [230], alors qu'une étude française portant sur un seul hôpital a mis en évidence un excès de non-fermenteurs [231].

La ventilation mécanique est associée à 86 % de toutes les pneumonies acquises à l'hôpital, qui nécessitent une intervention antibiotique. Une association aussi forte entre la ventilation mécanique et la pneumonie est préoccupante, étant donné que les données recueillies auprès de 920 hôpitaux différents en Allemagne montrent que 17 % des patients COVID-19 hospitalisés ont reçu ces soins de soutien [232]. Les patients atteints de COVID-19 peuvent nécessiter une admission en unité de soins intensifs (USI) pour la ventilation et l'administration probable d'antibiotiques.

En outre, les antibiotiques sont couramment utilisés à titre prophylactique pour prévenir les maladies respiratoires bactériennes chez les patients atteints d'infections virales. De même, l'antibioprophylaxie fait également partie de la prise en charge de COVID-19. L'utilisation consciente d'antibiotiques en prophylaxie contre les infections bactériennes opportunistes ou nosocomiales est souvent considérée comme nécessaire, car les infections bactériennes secondaires sont principalement responsables de la mortalité élevée chez les patients souffrant d'infections virales [229]. Par conséquent, les médecins peuvent se sentir obligés de prévenir d'éventuelles surinfections bactériennes et fongiques en fournissant une prophylaxie antimicrobienne et des thérapies de soutien.

L'International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium (ISARIC) rapporte que sur 20 114 patients COVID-19, 83,6 % ont reçu des antibiotiques. Parmi les patients des unités de soins intensifs, ce chiffre atteignait 91,4 %, alors que seule une faible proportion d'entre eux présentait une infection bactérienne confirmée. En outre, des antibiotiques à large spectre sont généralement utilisés chez les patients atteints de COVID-19, et près de deux tiers des médecins prescripteurs admettent qu'ils ne disposent pas de lignes directrices à ce sujet. Une utilisation similaire d'antibiotiques a également été observée dans d'autres pays touchés par le SARS-CoV-2, même si, dans la plupart des cas, la prévalence des infections secondaires était très faible. Dans l'ensemble, la surconsommation d'antimicrobiens et de stéroïdes liée au virus COVID-19 est évidente et se poursuivra probablement jusqu'à la fin de la pandémie. [229]

Le National Institutes of Health COVID-19 Treatment Guidelines Panel recommande une prophylaxie antibiotique empirique en cas de maladie modérée chez les patients suspectés de pneumonie bactérienne ou de septicémie, et s'il n'y a pas de preuve d'infection bactérienne lors de la surveillance quotidienne, les antibiotiques doivent être réduits ou arrêtés [233]. L'OMS ne recommande pas non plus l'antibioprophylaxie en cas de maladie modérée, sauf si une infection bactérienne est suspectée [234]. Toutefois, ces recommandations ont plus de chances d'être respectées dans les pays à revenu élevé (PRI) où les soins de santé sont bien développés et où il existe un accès à des diagnostics rapides et à des laboratoires cliniques.

La large disponibilité d'antibiotiques en vente libre dans les LMIC (Low and moderate income countries), la faible capacité de dépistage de COVID-19, la pauvreté et l'inaccessibilité aux soins de santé pourraient contribuer à l'automédication de personnes non diagnostiquées mais présentant des symptômes. En effet, une augmentation de l'automédication avec des médicaments en vente libre a été associée à la pandémie actuelle. L'automédication avec des antibiotiques est plus courante dans les pays en voie de développement, et le COVID-19 est susceptible d'exacerber cette pratique, ce qui contribuera inévitablement à la résistance aux antimicrobiens. Collectivement, l'augmentation des infections nosocomiales, de l'antibioprophylaxie et de l'automédication provoquée par la pandémie contribuera probablement à la RAM [229].

2.4.2. La prescription à distance :

Les soins primaires et secondaires en face à face sont de plus en plus remplacés par la télé médecine et la télé dentisterie, tant dans les pays à revenu élevé que dans les pays à faible revenu. Martinez et al. rapportent que plus de 66 % des patients ayant eu recours à des consultations téléphoniques pour des infections des voies respiratoires se sont vu prescrire des antibiotiques [235]. Ce taux élevé de prescription d'antibiotiques est associé à une plus grande satisfaction des patients. Ces chiffres sont bien plus élevés que ceux des consultations en personne pour des infections respiratoires aiguës, dont le taux de prescription d'antibiotiques est de 14,7 % (67 974 312 prescriptions pour 461 647 174 consultations) [229]. Les données du National Health Service (NHS) en Angleterre (du 1er avril au 31 août 2020) ont révélé que malgré une diminution de 50 % des rendez-vous en personne au cours des cinq premiers mois

du confinement, les prescriptions d'antibiotiques ont augmenté de plus de 6 %, ce qui pourrait peut-être s'expliquer par le mauvais usage décrit des antibiotiques dans le cadre de la télémedecine [236].

Une telle utilisation inappropriée des antibiotiques et ses conséquences sur la RAM sont probablement plus élevées dans les LMIC qui ne disposent pas de programmes appropriés d'orientation et de soutien en matière d'AS (antibiotic stewardship), en particulier ceux liés à la prescription à distance ; cependant, l'effet exact de la consultation à distance sur la prescription d'antibiotiques n'est pas encore concluant.

La dentisterie a également contribué de manière significative à l'augmentation des prescriptions d'antibiotiques. Des rapports provenant d'Angleterre révèlent que les restrictions d'accès à la dentisterie liées à COVID-19 ont entraîné une augmentation de 25 % des prescriptions d'antibiotiques [237]. Dans l'ensemble, les blocages mondiaux ont augmenté le nombre de rendez-vous médicaux et dentaires à distance dans les LMIC et les HIC (high income countries). De nombreuses études ont établi une corrélation entre l'augmentation de la télémedecine/dentisterie et la prescription d'antibiotiques, et l'impact de cette tendance est susceptible d'avoir un effet plus profond sur la résistance aux antimicrobiens dans les PRFM.

2.4.3. Compromission des mesures de gestion des antimicrobiens, de prévention et contrôle des infections :

Malgré les directives de l'OMS et des NIH, il est peu probable que les personnels de santé pratiquent correctement la AS (antibiotic stewardship) lorsqu'ils sont confrontés à la nécessité de traiter en urgence des patients gravement malade dont le pronostic vital est engagé.

Des données récentes provenant de 45 hôpitaux publics et privés d'Irlande indiquent que 76 % des participants à l'étude ont déclaré que COVID-19 avait eu un impact sur la mise en œuvre efficace des programmes de AS [238].

En outre, les médecins peuvent prescrire des antibiotiques en excès dans le cadre d'une médecine défensive, ce qui favorise la sélection de bactéries résistantes. Cette pratique protège le prescripteur contre toute responsabilité pour faute professionnelle. En fait, une enquête menée auprès de 824 médecins a révélé que la quasi-totalité d'entre eux pratiquaient une

médecine défensive [229]. L'augmentation rapide et importante du nombre d'hospitalisations liées à COVID-19 a entraîné une pénurie de ressources de santé essentielles, notamment de ventilateurs et d'équipements de protection individuelle (EPI), obligeant potentiellement les professionnels de santé à partager ou à réutiliser ces ressources - une pratique qui n'est pas rare dans les pays à faible revenu. Des rapports font également état de mesures de prévention des infections insuffisantes, notamment des lacunes dans le dépistage de la RAM, l'incapacité à isoler les patients infectés, l'augmentation du ratio patient-infirmier et une gestion des déchets hospitaliers compromise.

D'autres facteurs peuvent contribuer à la perturbation des mesures de IPC (infection prevention and control), notamment la réaffectation du personnel de CIP pour soutenir les services COVID-19, la disponibilité réduite des outils de diagnostic et d'autres technologies en raison d'interruptions dans la chaîne d'approvisionnement ou d'une demande excessive, et la pénurie de personnel de santé due à des restrictions de voyage. Ces perturbations peuvent favoriser la propagation de la RAM.

Pour atténuer ces conséquences négatives, l'OMS préconise la mise en œuvre de mesures de SA et d'IPC dans le cadre de la réponse à la pandémie [234]. En outre, en raison de l'incertitude clinique des infections par le SRAS-CoV-2, la quantité d'antibiotiques utilisée pourrait avoir été supérieure à celle des pandémies précédentes, telles que la pandémie de la grippe de 2009. Collectivement, ces perturbations des systèmes de santé peuvent contribuer au problème qui, selon les estimations, causera déjà 10 millions de morts par an d'ici 2050 et plongera jusqu'à 24 millions de personnes dans l'extrême pauvreté d'ici 2030 [239].

2.4.4. L'utilisation plus étendue d'agents biocides :

Divers agents biocides et désinfectants environnementaux ont été largement utilisés pour réduire potentiellement la transmission et la survie du SRAS-CoV-2 sur les fomites, malgré l'absence de preuves scientifiques claires de leur efficacité dans ce contexte.

De nombreux pays à revenu élevé ont élaboré des lignes directrices spécifiques et des protocoles opérationnels normalisés pour l'application de ces désinfectants dans les établissements de soins cliniques et à domicile. Par exemple, l'Agence américaine de protection de l'environnement (EPA) évalue l'efficacité des agents biocides contre le SARS-CoV-2 et ne fournit qu'ensuite le

numéro d'enregistrement de l'EPA, accompagné d'une recommandation d'utilisation publique [240]. Toutefois, l'élaboration de ces lignes directrices et réglementations et leur mise en œuvre dans les PRFM semblent inadéquates. Par exemple, une utilisation inappropriée (pulvérisation, nébulisation des rues ou des marchés, des trottoirs, des tunnels, des armoires, des chambres et des pulvérisations sur tout le corps) de biocides, tels que les agents cationiques et le triclosan, a été signalée. Ces agents désinfectants sont connus pour sélectionner des bactéries résistantes aux antibiotiques et peuvent avoir un impact important sur l'environnement et la santé humaine et animale. La capacité des biocides, tels que le triclosan, à activer les pompes d'efflux multidrogues contribue à la RAM en sélectionnant des bactéries résistantes à un éventail d'antibiotiques [229].

Plusieurs études ont établi un lien entre la RAM et l'utilisation de désinfectants ménagers courants. Dans une étude récente, Pidot et al. ont démontré qu'*Enterococcus faecium* devenait résistant aux désinfectants pour les mains à base d'alcool [241].

Dans l'ensemble, il y a des préoccupations légitimes quant à l'utilisation excessive de désinfectants pour les mains et d'autres agents biocides à usage personnel ou environnemental, y compris les formulations à base d'alcool, et leur contribution potentielle à la résistance aux antibiotiques [242].

2.4.5. Interruption de la recherche, de l'innovation et des programmes de santé dans le domaine de la résistance aux antimicrobiens :

La pandémie a affecté la communication scientifique et a retardé la recherche scientifique et l'innovation. La plupart des études collaboratives internationales et des activités liées à la résistance aux antimicrobiens, y compris les programmes nationaux de surveillance de la résistance aux antimicrobiens et les essais cliniques, ont été temporairement suspendues, au moins pendant les périodes de confinement. Ces perturbations ont eu de graves répercussions sur les pays à faible revenu, qui sont particulièrement vulnérables aux crises de santé publique.

Un autre obstacle à la lutte contre la RAM est la réorientation du financement pour soutenir la recherche sur le COVID-19, la fermeture d'institutions de recherche, la fermeture de laboratoires individuels en raison d'épidémies locales, le blocage du recrutement et la

suspension des projets en cours sur la RAM. Ces mesures risquent de compromettre les progrès de la recherche sur la résistance aux antimicrobiens.

La pandémie a également entraîné une interruption substantielle des programmes de santé mondiaux, notamment des services de vaccination systématique des enfants, des programmes de lutte contre le VIH et la tuberculose dans les pays à revenu élevé et les pays à faible revenu, comme l'ont récemment signalé l'OMS, l'UNICEF et Gavi [229]. Les campagnes de vaccination de masse contre le choléra, la rougeole, la méningite, la polio, le tétanos, la typhoïde et la fièvre jaune ont été temporairement suspendues [243]. Bien que l'on ne connaisse pas encore l'étendue de l'impact de ces perturbations sur les programmes de vaccination, l'OMS signale que plus de 65 pays sont gravement touchés, et l'on estime que 80 millions d'enfants de moins d'un an risquent de contracter des maladies telles que la diphtérie, la rougeole et la poliomyélite [243]. De même, 74 pays ont signalé des interruptions dans l'approvisionnement en médicaments antirétroviraux [244]. Ces interruptions auront de graves répercussions sur les personnes séropositives, augmenteront la transmission de la maladie et les risques de contracter des infections opportunistes, ce qui entraînera en fin de compte une augmentation de la demande de thérapie antimicrobienne.

Chaque année, les maladies non transmissibles (MNT) tuent environ 41 millions de personnes (71 % de l'ensemble des décès) dans le monde, et la majorité des décès prématurés surviennent dans les PRFM. Une enquête récente menée par l'OMS dans 155 pays a révélé un niveau significatif d'interruption des services de santé et de l'approvisionnement en médicaments pour des MNT telles que le cancer, les maladies cardiovasculaires et le diabète sucré, lié à la COVID-19 [245]. On s'attend à ce que les pays à faible revenu soient plus touchés, car on peut s'attendre à ce qu'ils se soignent eux-mêmes avec des médicaments en vente libre, y compris des antibiotiques. En outre, l'interruption des services de santé accroît l'immunosuppression et prédispose les patients atteints de maladies non transmissibles à des infections bactériennes, qui pourraient finalement conduire à une hospitalisation et avoir un impact négatif sur la résistance aux antimicrobiens.

2.4.6. Déchets médicaux et ménagers :

La diffusion de la RAM dans les différents domaines de "One Health", y compris les soins de santé, l'agriculture et l'environnement, pourrait être amplifiée par la pandémie en question. Depuis le début de l'épidémie de COVID-19, de nombreux pays ont connu une augmentation massive des déchets de soins de santé [246], une gestion des déchets compromise et une manipulation inadéquate des produits pharmaceutiques en raison de la pénurie de main-d'œuvre et des restrictions de voyage [247]. Cette absence de gestion des déchets peut entraîner la libération d'antibiotiques et de bactéries résistantes dans l'écosystème par le biais d'eau, d'aliments ou d'excréments contaminés.

2.4.7. Facteurs ayant diminué la RAM :

Certains aspects de la pandémie ont pu ralentir la propagation des bactéries pathogènes et de la RAM en raison de la perturbation des services de soins de routine et de la mise en œuvre de mesures de prévention des infections visant à réduire le risque de transmission de COVID-19 associée aux soins de santé.

De nombreux patients ne souffrant pas de COVID-19 n'ont pas reçu de soins non urgents et n'ont donc pas été exposés aux antimicrobiens. Par exemple, une étude récente sur l'utilisation des antibiotiques au VA Pittsburgh a observé une réduction de 151,5 jours de traitement antibiotique par mois, en corrélation avec une diminution significative des admissions à l'hôpital due à la pandémie [248].

En outre, l'augmentation des mesures de prévention des infections, notamment l'obligation de porter des masques, l'amélioration de l'hygiène hospitalière, l'isolement des patients, l'utilisation des équipements de protection individuelle (EPI) appropriés, et le contrôle des visiteurs, contribue à la diminution des infections associées aux soins de santé et, par conséquent, de l'utilisation d'antibiotiques. De même, l'isolement strict, la distanciation sociale, les ordres de quarantaine et l'importance accordée à l'hygiène des mains et à l'assainissement peuvent réduire de nombreuses maladies endémiques acquises dans la communauté, telles que la diarrhée ou les infections respiratoires, qui sont plus répandues dans les pays en voie de développement.

Le verrouillage des frontières, la perturbation des transports et la constitution de stocks de médicaments sur ordonnance ont affecté l'approvisionnement en médicaments et contribué à réduire l'accès aux médicaments. Il pourrait donc y avoir une réduction de l'automédication, y compris de l'utilisation inappropriée d'antibiotiques, en particulier dans les pays à faible revenu (PFR) . En outre, la suspension des voyages internationaux peut réduire considérablement la propagation de la RAM des PRFM vers les PRC [229].

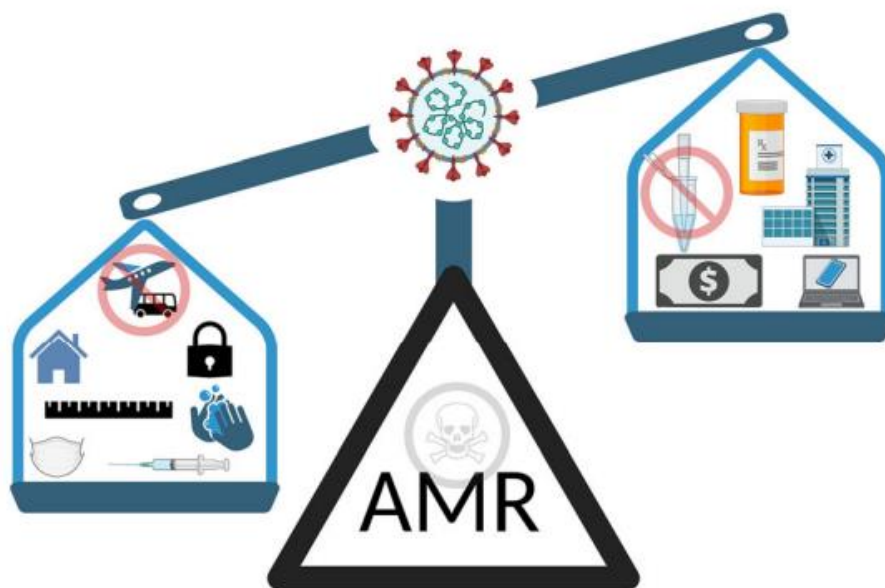


Figure 43 : L'impact du COVID-19 sur la résistance aux antimicrobiens [229].

(Les facteurs qui réduisent la résistance aux antimicrobiens comprennent la mise en place de masques faciaux, la distanciation sociale, l'amélioration de l'hygiène des mains, les fermetures obligatoires, les ordres de rester à la maison, la vaccination et l'interruption des voyages. Les facteurs qui contribuent à la RAM sont les suivants : ressources limitées, perturbation de la recherche, médecine/dentisterie à distance, surprescription d'antibiotiques, infections nosocomiales et soins de santé débordés.)

3. Approches thérapeutiques et alternatives non antibiotiques :

3.1. Approches thérapeutiques contre la RAM :

L'émergence rapide et mondiale des bactéries MDR nécessite de nouvelles techniques antibiotiques. Bien qu'une série de nouvelles petites molécules antibiotiques soient actuellement en cours de développement, et que d'autres soient même en phase d'essais précliniques, les options et procédures cliniques de prise en charge des infections doivent être élargies. Ce potentiel d'expansion est fourni par les produits biologiques et les adjuvants non antibiotiques. Néanmoins, des méthodes hybrides intelligentes avec divers traitements parallèles et complémentaires doivent être planifiées afin d'éviter les voies de résistance établies.

Les techniques de combinaison peuvent impliquer des stratégies intelligentes de distribution dirigée en plus des molécules biologiquement actives. La gestion des antimicrobiens, les nouvelles molécules antibiotiques, les produits biologiques et les mécanismes de distribution doivent tous être intégrés dans des traitements combinés réussis qui : a) combattent l'infection, b) préviennent la résistance et c) sécurisent et maintiennent le microbiome normal [93]. Il existe quelques approches à adapter pour lutter contre la résistance aux antimicrobiens, comme indiqué ci-dessous :

3.2. Approches ciblant plusieurs voies en combinaison :

Les méthodes les plus étudiées et les plus prometteuses pour développer des cocktails de médicaments multiples afin de lutter contre la résistance aux antimicrobiens sont les stratégies de double délivrance de médicaments . La combinaison d'une méthode d'association de plusieurs médicaments avec une distribution locale de médicaments peut être le protocole le plus efficace pour restaurer l'efficacité des antibiotiques existants tout en minimisant les concentrations de médicaments nécessaires.

Plusieurs combinaisons réussies qui agissent par différentes voies fournissent souvent des adjuvants non antibiotiques. En raison de la diversité des voies d'action, l'association d'antibiotiques et d'adjuvants constitue une approche de premier plan pour lutter contre les processus de multirésistance. La rifampicine, la minocycline et la chlorhexidine ne sont que quelques exemples de ces variations. L'inhibiteur antiseptique et d'autres entités naturelles (par

exemple, dérivées de plantes) ou biologiques (par exemple, bactériophage) sont trois adjuvants typiques qui ont eu un certain succès thérapeutique. Les tranquillisants, les antihistaminiques, les antispasmodiques, les antihypertenseurs et les anti-inflammatoires font partie des groupes reconnus de substances étudiées en tant qu'adjuvants d'antibiotiques [249].

3.2.1. Stratégies fonctionnant sur des voies similaires en combinaison :

Des biomolécules variées dans la même voie peuvent être ciblées à l'aide d'une technique hybride. Bien qu'il s'agisse d'une approche moins diversifiée que celle qui consiste à s'attaquer à plusieurs voies, elle peut s'avérer très efficace si l'on choisit la bonne voie.

Le choix de la direction est limité par deux facteurs. Tout d'abord, la voie ciblée doit être une condition sine qua non de la survie, comme le besoin de folate pour synthétiser le dTMP, un précurseur de la synthèse de l'ADN. Deuxièmement, la voie ne peut pas être redondante, car cela rend la technique vulnérable à l'opposition.

Face à l'augmentation de la résistance aux antibiotiques, se concentrer sur différentes étapes d'une voie similaire est une approche risquée, mais elle est aussi plus efficace que les monothérapies dans certaines situations [249].

3.2.2. Approches opérant sur une cible similaire en combinaison :

Si le fait de cibler deux biomolécules distinctes dans la même voie est moins variable que de cibler deux voies entièrement différentes, il est plus diversifié que l'utilisation de deux monothérapies pour supprimer les biomolécules similaires. Les antibiotiques qui ciblent les ribosomes bactériens en sont l'exemple classique. Le Synercid (quinupristine/dalfopristine), un hybride semi-synthétique à deux médicaments dont les constituants adhèrent aux régions voisines des sous-unités ribosomiques 50S, démontre l'efficacité de cette stratégie, puisqu'elle est 10 à 100 fois plus efficace que n'importe quel médicament seul. En raison de la structure essentielle et conservée du ribosome bactérien, il pourrait être utile de combiner des médicaments qui agissent sur le ribosome. Par conséquent, l'importance de la sélection des objectifs dans cette approche est évidente [249].

3.2.3. Formulations de médicaments à effets synergiques et résistance :

Malgré les pressions sélectives multiples, une combinaison de médicaments pourrait en fait encourager le développement de la résistance aux médicaments, en dépit de l'apparence initiale selon laquelle l'utilisation d'une combinaison de médicaments aiderait à contourner plusieurs mécanismes de résistance. Cela pourrait être dû au fait que la tolérance *in vitro* à certains antibiotiques améliore la sensibilité à d'autres antimicrobiens, comme le montre l'augmentation des concentrations minimales inhibitrices (CMI).

En raison de l'évolution des variantes MDR, les cocktails de médicaments augmenteront également le risque d'infection extrême. Pour relever ce défi, la création de formulations médicamenteuses efficaces est une étape essentielle pour atténuer la prolifération des microbes résistants aux antibiotiques tout en améliorant l'efficacité des médicaments et en prolongeant l'utilité des agents individuels [249].

3.2.4. Les inconvénients de l'administration combinée de médicaments :

L'effet de l'interaction entre les médicaments, les concentrations des composants bioactifs et les schémas posologiques sur l'adsorption, l'absorption et l'excrétion des médicaments séparément doivent être étroitement pris en compte dans toutes les formulations de médicaments envisagées. La technique relativement simple consistant à administrer simultanément quelques antibiotiques synergiques peut non seulement modifier la pharmacocinétique des médicaments, mais aussi entraîner une toxicité pour les cellules de l'hôte. La nisine et les lantibiotiques peuvent contribuer à éviter ces écueils courants. Notamment, de telles formulations de médicaments (par exemple, des antibiotiques et des nanoparticules métalliques) réduiront potentiellement l'effet toxique de chaque médicament, en raison des exigences plus faibles en matière de dosage et de concentration. En outre, le mécanisme d'action de ces médicaments doit être pris en compte afin d'éviter les réactions antagonistes. Enfin, une analyse approfondie de l'association d'antibiotiques et d'adjuvants est nécessaire [249].

3.3. Alternatives non antibiotiques :

3.3.1. Application moléculaire et résistance aux antibiotiques

Un développement rapide dans le domaine de la biologie synthétique basé sur les systèmes **CRISPR** (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) pourrait révolutionner la façon dont nous traitons les maladies à l'avenir. Cette technologie prometteuse est issue des systèmes immunitaires adaptatifs des bactéries et des archées. Leurs nucléases Cas (CRISPR-associated) reconnaissent une séquence spécifique d'ADN en formant un complexe avec un ARN CRISPR (ARNc) qui présente une homologie de séquence avec la cible⁴. Le complexe crRNA-Cas se lie à la cible et introduit une rupture dans l'ADN.

En raison de la précision du système CRISPR-Cas et de sa facilité de programmation, les outils d'édition du génome basés sur CRISPR ont été utilisés avec succès chez les eucaryotes et les procaryotes, où l'ADN endommagé est réparé par recombinaison homologue (RH) à l'aide d'une copie correspondante de l'ADN. Les cellules eucaryotes peuvent également réparer les cassures de l'ADN à l'aide des mécanismes de jonction des extrémités des non-homologues (NHEJ), sujets aux erreurs. Toutefois, la plupart des procaryotes sont dépourvus de ces mécanismes, de sorte que les lésions continues de l'ADN entraînent la mort cellulaire si elles ne sont pas réparées par recombinaison homologue. Ce phénomène a été exploité pour le développement d'antimicrobiens basés sur CRISPR-Cas¹¹⁻¹

Les antimicrobiens CRISPR-Cas ont l'avantage, par rapport aux antibiotiques, de discriminer et d'éliminer des bactéries spécifiques au niveau de la souche. Le traitement antibiotique est souvent associé à une modification du microbiome humain entraînant une réduction temporaire de la diversité, ce qui peut augmenter le risque d'autres maladies comme l'infection à *Clostridium difficile*. Par conséquent, un médicament qui cible spécifiquement les bactéries pathogènes, tout en laissant le reste du microbiote intact, serait très bénéfique. En outre, les bactéries résistantes pourraient être ciblées de manière spécifique, ce qui les éliminerait de l'infection et laisserait les bactéries sensibles aux antibiotiques qui peuvent être éliminées par les traitements antibiotiques standard. Par ailleurs, la technique pourrait également être utilisée pour l'ingénierie ciblée du microbiome, soulignant le potentiel de la médecine basée sur

CRISPR-Cas pour traiter non seulement les maladies infectieuses, mais aussi de multiples conditions liées au microbiome telles que le diabète, l'obésité et le cancer.

Cependant, l'un des principaux défis de cette technologie est le taux relativement élevé de bactéries échappant à la rupture de l'ADN double brin CRISPR-Cas, potentiellement en raison de mutations dans la protéine effectrice CRISPR-Cas, l'ARNg ou la séquence cible. En plus, dans de nombreux cas, les bactéries escaper sont le résultat d'une résistance intrinsèque ou d'une tolérance aux antimicrobiens CRISPR-Cas qui est associée à l'efficacité de l'ARNg et à l'activité de réparation de l'ADN médiée par RecA. Après un dommage à l'ADN, le système omniprésent RecA répare la cassure en utilisant une copie chromosomique intacte du brin d'ADN clivé. Par conséquent, si une cible faible est choisie, le taux de réparation de l'ADN médié par RecA sera plus élevé que les cassures double brin induites par SpCas9, ce qui se traduira par un taux de survie plus élevé.

Les antimicrobiens CRISPR-Cas sont encore en cours de développement, mais il s'agit d'une thérapie prometteuse qui pourrait influencer la manière dont nous traitons les maladies d'origine bactérienne. Peut-être qu'un jour les antibiotiques que nous utilisons pour traiter les interactions hôte-microbe seront considérés de la même manière que la chimiothérapie dans le traitement du cancer, en ce sens qu'ils tuent les cellules indésirables au prix d'effets secondaires involontaires sur les cellules saines. [250]

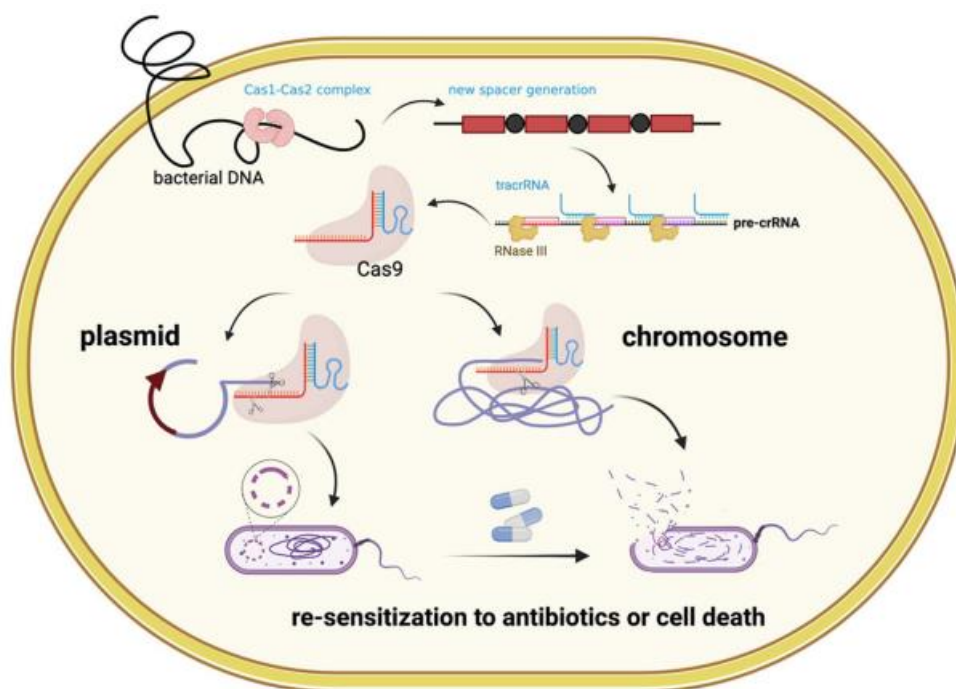


Figure 44 : Les systèmes CRISPR-Cas comme antimicrobiens [250].

(La nucléase Cas9 guidée par l'ARN est exprimée en même temps que l'ARN guide qui la dirigera pour couper une séquence cible. La cible peut être transportée sur un plasmide ou/et sur le chromosome, ce qui entraîne une resensibilisation aux antibiotiques ou la mort cellulaire due à la dégradation du chromosome.)

3.3.2. La bioinformatique dans la lutte contre la résistance aux antibiotiques :

La bio-informatique révolutionne et fascine le monde de la science et de la technologie. De nos jours, la modélisation homologue est utilisée pour créer des modèles 3D afin de tester ou de valider les résultats souhaités. La bioinformatique a révolutionné la recherche en biologie moléculaire en permettant de comprendre les structures des macromolécules. Elle a fourni des outils de base pour développer des stratégies médicamenteuses idéales afin de s'attaquer au problème croissant des microbes résistants aux antibiotiques. La bioinformatique s'intéresse à l'étude et à la compréhension des différentes formes de données sur les macromolécules et de leurs interactions.

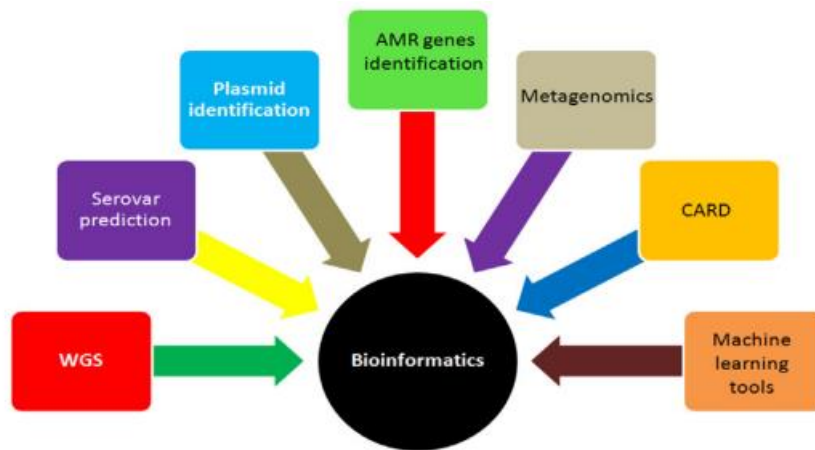


Figure 45 : Rôle des différentes approches bioinformatiques dans la lutte contre les microbes résistants aux antimicrobiens [249].

3.3.3. Séquençage du génome entier (WGS) :

Le WGS du matériel génétique d'un pathogène est récemment devenu une méthode essentielle pour le génotypage. L'utilisation du WGS pour analyser l'ensemble du génome des bactéries pourrait permettre de mieux comprendre les lignées bactériennes associées et de révolutionner la recherche sur les épidémies dans les hôpitaux [134]. Le séquençage du génome offre un cadre solide pour le progrès scientifique, notamment en matière de modélisation biomoléculaire et de conception de médicaments, en mettant l'accent sur la résistance aux antibiotiques. Les plateformes technologiques à haut débit et la bio-informatique peuvent offrir de nouvelles perspectives sur la virulence, la propagation des maladies et la tolérance aux antimicrobiens, en plus de détecter les agents pathogènes plus rapidement et avec plus de précision que les approches conventionnelles. Le séquençage de l'ADN est un excellent outil pour la modélisation des protéines et le développement de médicaments.

En outre, des avancées significatives dans l'expression des protéines, le séquençage des gènes, la résonance magnétique nucléaire et la cristallographie à haut débit ont modifié les possibilités d'utiliser les architectures tridimensionnelles des protéines pour accélérer la découverte de médicaments. Il s'agit de l'une des techniques les plus importantes pour lutter contre la résistance bactérienne, car elle permet de détecter les parents putatifs, d'aligner les séquences et de modéliser les structures tridimensionnelles. [249]

3.3.4. Comprehensive AMR database (CARD) :

Le CARD est une plateforme méticuleusement assemblée qui fournit des modèles de détection, des séquences de macromolécules et des ressources informatiques pour comprendre le mécanisme moléculaire de la RAM. C'est une base de données qui se concentre sur la fourniture de données de référence de haute qualité et de séquences moléculaires dans un vocabulaire spécifique.

Le programme d'identification des gènes de résistance (RGI: Resistance Gene Identifier) de CARD est utilisé dans l'ontologie de la résistance aux antibiotiques (ARO : Antibiotic Resistance Ontology), qui a été créée par l'équipe de biocuration de CARD pour s'intégrer aux activités de création de logiciels destinés à l'analyse et à la prédiction du résistome [251].

L'utilisation de CARD a augmenté en 2017 en raison de la curation généralisée des séquences de référence, de la modification du cadre ontologique, de l'introduction d'une nouvelle méthodologie de classification et de l'extension des méthodes bioanalytiques . Le dernier module "resistomes and variants", par exemple, comprend l'interprétation et les résumés statistiques des variantes de résistance attendues pour 82 microbes et plus de 100 000 génomes [251]. La résistance prévue pourrait être résumée à l'aide des données de CARD et des modèles de mobilité de la RAM pourraient être identifiés en incluant ces variantes de résistance dans CARD [249].

3.3.5. Outils d'apprentissage automatique pour la prédiction de la résistance aux antibiotiques :

La RAM a généralement été détectée dans les rapports susmentionnés en analysant certains déterminants reconnus établis par le séquençage du génome, ce qui nécessite une compréhension préalable des voies impliquées. Des algorithmes d'apprentissage automatique ont ensuite été utilisés pour prédire la résistance à 11 composants de 4 groupes d'antibiotiques à partir de séquences génomiques entières connues et nouvelles de 1936 isolats d'E. coli, afin de répondre à cette contrainte. Les auteurs ont examiné diverses méthodes comme prédicteurs, y compris la structure de la population, l'année d'isolement, le matériel génétique et le détail du polymorphisme. Enfin, les arbres de décision avec gradient boosté sont plus performants que

les autres modèles, avec une précision globale de 0,91 sur les données conservées par rapport aux autres modèles. Bien que les meilleures simulations aient utilisé le plus de matériel génétique, l'utilisation de la seule connaissance de la structure de la population a donné un score de précision global de 0,79. Les données de variation d'un seul nucléotide, en revanche, étaient moins utiles, et seuls deux antibiotiques, dont la ciprofloxacine, ont montré une amélioration substantielle de la prédiction. Les résultats montrent que le WGS peut être utilisé pour prévoir la résistance aux antibiotiques chez *E. coli* sans connaître les voies à l'avance. Cela montre la nécessité d'intégrer des méthodes d'apprentissage automatique dans les logiciels de diagnostic des cliniques [249].

3.3.6. Bactériophages :

Le développement de bactéries résistantes aux médicaments antimicrobiens est aujourd'hui le problème le plus difficile à résoudre dans le traitement des infections bactériennes, d'où l'attention portée à d'autres cibles possibles. Le traitement par phage présente de nombreux avantages par rapport à la chimiothérapie et semble être un médicament potentiel pour remplacer les antibiotiques, sur la base des bons résultats de la thérapie par phage.

Les bactériophages se distinguent des autres agents antibactériens de plusieurs façons, notamment par la production de virolysine, le codage de peptides antimicrobiens, le mécanisme de délivrance de gènes codant pour des composés antimicrobiens et la capacité d'infecter des bactéries sensibles en tant que phage vivant.

Des méthodes efficaces d'administration virale sont actuellement mises au point pour délivrer le génome correct aux cellules cibles. Les phages peuvent également être utilisés pour délivrer des produits thérapeutiques. Ils transfèrent des gènes codant pour des antimicrobiens ou des antimicrobiens nocifs dans les bactéries cibles tout au long de cette procédure.

En outre, les phages filamenteux ont la capacité de délivrer des gènes thérapeutiques aux cellules de mammifères. Les cellules de mammifères sont transduites par endocytose médiée par un récepteur au cours de ce processus. Cette méthode n'est pas antibactérienne en soi, mais elle peut être développée pour délivrer des gènes antibiotiques à des bactéries pathogènes intracellulaires.

Le traitement par bactériophage, utilisé à l'origine il y a près d'un siècle, connaît un regain d'intérêt, principalement en raison du problème de la résistance aux antimicrobiens. Des phages strictement lytiques, une efficacité antibactérienne prouvée contre le pathogène cible et l'élimination des débris bactériens contaminés et des endotoxines sont les conditions réglementaires recommandées pour l'utilisation thérapeutique des phages.

L'adsorption sur des récepteurs particuliers de la surface de l'hôte bactérien est la première étape de l'infection lytique par les phages. Ces récepteurs peuvent se trouver sur les parois cellulaires des bactéries Gram-positives ou Gram-négatives, sur les capsules de polysaccharides et même sur des appendices comme les pili et les flagelles. La gamme d'hôtes qu'un phage peut infecter est généralement déterminée par l'interaction entre le phage et les récepteurs bactériens, et la liste des récepteurs de phages décrits s'allonge continuellement. Le virus expulse son matériel génétique dans l'hôte après l'adsorption. [249]

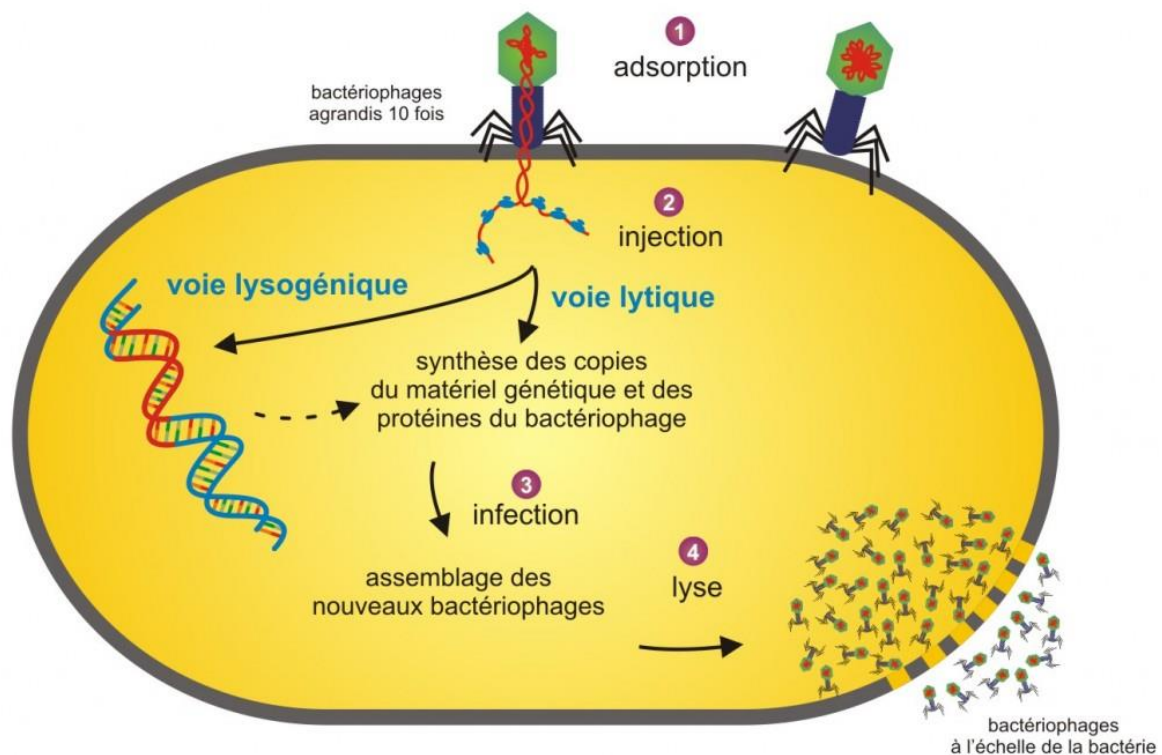


Figure 46 : Schéma d'action des bactériophages

3.3.7. Le modèle de l'œuf aviaire comme stratégie thérapeutique contre l'AMR :

L'immunoglobuline aviaire est un "super-médicament" qui devrait être évalué immédiatement dans la lutte contre la résistance aux antibiotiques dans le monde entier. Il a été démontré que les anticorps aviaires répondent à tous les critères susmentionnés et qu'ils peuvent constituer une alternative utile aux antibiotiques et autres antimicrobiens dans la lutte contre la résistance aux antimicrobiens.

Le système immunitaire a toujours été le meilleur moyen de défense contre les maladies chez les humains, les animaux et les oiseaux. Des anticorps polyclonaux spécifiques d'une série d'organismes infectieux, y compris des virus, des bactéries et des parasites, ont été produits à partir d'œufs. Ces anticorps ne nuisent pas non plus à la flore normale. Le virus prend alors le contrôle de la machinerie de réplication bactérienne, ce qui entraîne la production de nouveaux phages. La réplication se poursuit jusqu'à ce que les protéines codées par le phage soient déclenchées pour lyser la cellule et tuer l'hôte, ce qui permet aux virus fraîchement fabriqués de s'échapper et de recommencer le cycle. Le temps de lyse, également connu sous le nom de période de latence, est le temps qu'il faut à un phage pour achever un cycle de vie intracellulaire. [249]

3.3.8. Les cytokines dans la thérapie AMR :

Les anticorps jouent un rôle clé dans le maintien de l'homéostasie corporelle et le bon fonctionnement du système immunitaire. Les cellules T, qui sécrètent de nombreuses interleukines (IL) activant les activités antimicrobiennes des phagocytes mononucléaires, sont en grande partie responsables de la résistance acquise aux micro-organismes intracellulaires.

Le rôle des IL dans l'infection antimicrobienne a été clarifié par l'infection expérimentale de souris par *Mycobacterium bovis* et *Listeria monocytogenes*. Une étude a montré que l'IFN- γ diminue la quantité de *L. monocytogenes* et qu'un traitement par anticorps anti-IFN- γ aggrave la listériose ; en outre, l'IFN-, l'IL-4 et l'IL-6 activent les activités tuberculostatiques et listéricides des macrophages in vitro. Les anticorps anti-TNF exacerbent la listériose et interfèrent avec le développement de granulomes induits par *M. bovis* ; l'application simultanée

de produits mycobactériens et de TNF produit des réponses nécrotiques. Une partie au moins des actions de l'IFN- γ sur les macrophages chez l'homme pourrait être médiée par la 1,25-dihydroxyvitamine D3. Ces résultats soulignent l'implication complexe des IL dans la résistance antimicrobienne, l'IFN- γ jouant un rôle clé [169].

3.3.9. La nanomédecine contre la résistance antibactérienne :

En raison de leurs caractéristiques physicochimiques favorables, de leur efficacité en matière de ciblage des médicaments, de leur absorption accrue et de leur biodistribution, les médicaments à base de nanomédicaments ont suscité beaucoup d'intérêt de la part des scientifiques et des entreprises pharmaceutiques. L'efficacité du chargement des antibiotiques lipophiles et hydrophiles est améliorée par des particules de taille nanométrique, ce qui se traduit par une meilleure activité antibactérienne. En outre, la traversée du système réticulo-endothélial permet une absorption cellulaire plus anticipée des nanosystèmes chargés d'antibiotiques. La charge de surface et le potentiel zêta des nanosystèmes déterminent les interactions avec les protéines, les tissus et les différents composants des tissus, ce qui modifie la biodistribution et l'absorption cellulaires. Les cellules hôtes anioniques, telles que les macrophages, attirent les nanosystèmes chargés positivement plutôt que les nanosystèmes non chargés ou chargés négativement. Les nanoparticules produisent des altérations mortelles de la forme et de la structure des cellules bactériennes ; le traitement nanophotothermique utilise des nanoparticules inorganiques telles que les nanoparticules d'or pour tuer les cellules bactériennes nocives. [249]

3.3.10. Les probiotiques comme moyen de traiter la RAM :

Les probiotiques sont des organismes vivants qui ont un impact positif sur l'hôte, appartenant le plus souvent aux genres *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*, mais des souches d'autres espèces sont également commercialisées.

Les probiotiques ont été spécifiquement choisis pour ne pas contribuer à la propagation de la résistance aux antibiotiques et pour ne pas être porteurs d'une résistance aux antibiotiques susceptible d'être transmise d'une personne à l'autre. Il a été démontré que les antibiotiques et les probiotiques utilisés conjointement réduisent la gravité, la durée et l'occurrence de la

diarrhée associée aux antibiotiques. Cela encourage les gens à suivre de plus près leurs prescriptions d'antibiotiques, ce qui ralentit la propagation de la résistance. La mesure dans laquelle les probiotiques empêchent directement la transmission de la résistance aux antibiotiques est encore à l'étude ; néanmoins, le maintien d'un microbiome sain pendant la prise d'antibiotiques peut donner des chances de réduire la propagation de la résistance [249].

3.3.11. La phytothérapie contre la résistance aux antimicrobiens :

Les maladies infectieuses et non infectieuses sont et ont été régulièrement traitées à l'aide de remèdes traditionnels à base de plantes. Les antimicrobiens utilisés pour traiter les infections bactériennes causées par des souches multirésistantes (MDR) et totalement résistantes aux médicaments (TDR) sont de plus en plus fréquents dans l'environnement clinique, et le monde cherche de nouvelles façons de traiter ces maladies.

Les médicaments à base de plantes sont considérés comme des options supérieures pour les bactéries résistantes aux médicaments antimicrobiens (ADR) actuelles et en développement, et devraient donc protéger les humains contre les infections. Les antimicrobiens à base de plantes agissent de la même manière que les antibiotiques, c'est-à-dire qu'ils tuent les bactéries ou limitent leur développement. Tout comme la résistance aux antibiotiques chez les micro-organismes, la résistance aux médicaments à base de plantes pourrait avoir des mécanismes qui ne sont pas clairement compris. Des recherches récentes sur les effets antibactériens des plantes médicinales sur des isolats cliniques ont révélé que certains micro-organismes sont insensibles ou résistants à plusieurs composants antimicrobiens populaires à base de plantes [249].

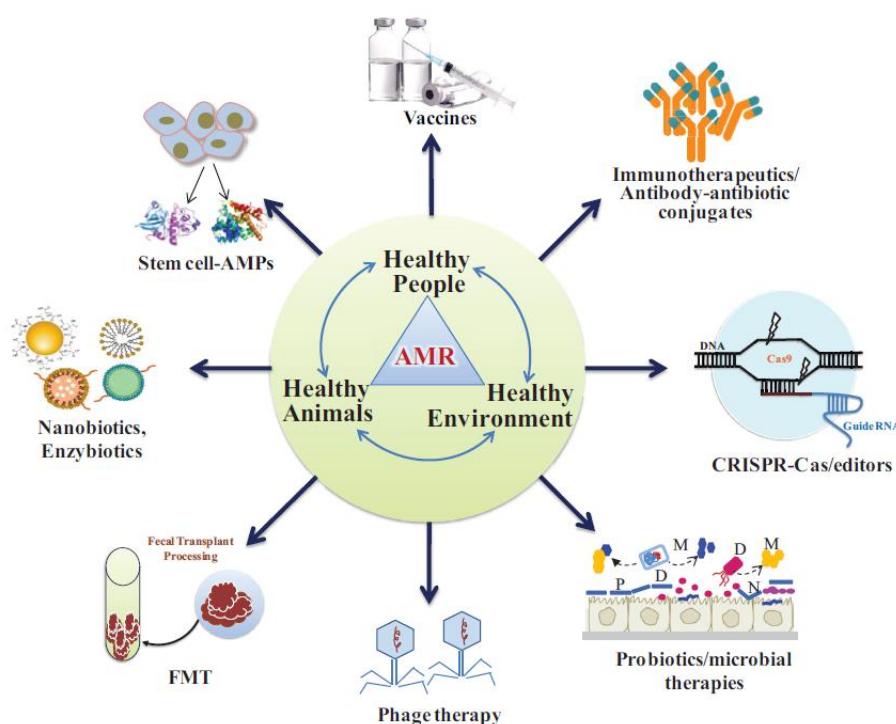


Figure 47 : Stratégies alternatives non antibiotiques pour prévenir les infections résistantes aux antimicrobiens [252]

4. Stratégies et recommandations de prévention :

4.1. Stratégies de prévention :

La résistance bactérienne aux antibiotiques (ou résistance aux antibiotiques) est un phénomène mondial qui transcende les frontières géographiques et les barrières d'espèces, constituant une menace toujours plus grande pour la santé humaine, animale et environnementale. En fait, le développement récent de la résistance des bactéries pathogènes aux antibiotiques a rendu les infections bactériennes potentiellement mortelles beaucoup plus difficiles à traiter et, dans certains cas, à une impasse thérapeutique sans alternatives. Compte tenu des liens étroits et des interactions complexes entre les humains, les animaux et l'environnement, le concept de « One Health » ou « One Health » est apparu .Ce concept vise à favoriser les approches multidisciplinaires et la recherche interdisciplinaire, ouvrant de nouveaux horizons pour relever les défis majeurs de santé publique posés par la résistance aux antimicrobiens et ainsi plusieurs plans nationaux et internationaux ont été établis.

4.1.1. Plan d'action mondial sur la résistance aux antimicrobiens OMS 2015

L'Assemblée mondiale de la santé de mai 2015 a adopté un plan d'action mondial sur la résistance aux antimicrobiens. L'objectif de ce plan est d'assurer, aussi longtemps que possible, la continuité du traitement et de la prévention des maladies infectieuses grâce à des médicaments efficaces et sûrs, dont la qualité est garantie, qui sont utilisés de manière responsable et qui sont accessibles à tous ceux qui en ont besoin.

Il est prévu que les pays en voie de développement vont élaborer leurs propres plans d'action nationaux sur la résistance aux antimicrobiens, conformément au plan mondial, aux normes et lignes directrices établies par des organismes intergouvernementaux tels que la Commission du Codex Alimentarius, la FAO et l'OIE.

Tous les plans d'action devraient refléter les principes suivants :

- **Engagement de l'ensemble de la société selon une approche "une seule santé"** : la résistance aux antimicrobiens touchera tout le monde, indépendamment du lieu de résidence, de la santé, de la situation économique, du mode de vie ou du comportement. Elle affectera des secteurs autres que la santé humaine, tels que la santé animale, l'agriculture, la sécurité alimentaire et le développement économique. Par conséquent, tout le monde - dans tous les secteurs et toutes les disciplines - devrait participer à la mise en œuvre du plan d'action, et en particulier aux efforts visant à préserver l'efficacité des médicaments antimicrobiens grâce à des programmes de conservation et d'intendance.
- **La prévention d'abord** : Chaque infection évitée est une infection qui ne nécessite pas de traitement. La prévention des infections peut être rentable et mise en œuvre dans tous les contextes et secteurs, même lorsque les ressources sont limitées. Un bon assainissement, une bonne hygiène et d'autres mesures de prévention des infections qui peuvent ralentir le développement et limiter la propagation d'infections résistantes aux antibiotiques difficiles à traiter constituent l'alternative optimale.

- **L'accès :** L'objectif de préserver la capacité de traiter les infections graves exige à la fois un accès équitable aux médicaments antimicrobiens - existants et nouveaux - ainsi qu'une utilisation appropriée de ces médicaments. La mise en œuvre effective des plans d'action nationaux et mondiaux de lutte contre la résistance aux antimicrobiens dépend également de l'accès, entre autres, aux établissements de santé, aux professionnels de la santé, aux vétérinaires, aux technologies préventives, aux outils de diagnostic ainsi qu'aux connaissances, à l'éducation et à l'information.
- **Durabilité :** Tous les pays devraient disposer d'un plan d'action national sur la résistance aux antimicrobiens comprenant une évaluation des besoins en ressources. La mise en œuvre de ces plans nécessitera des investissements à long terme, par exemple dans la surveillance, la recherche opérationnelle, les laboratoires, les systèmes de santé humaine et animale, les capacités réglementaires compétentes, ainsi que l'éducation et la formation professionnelles, tant dans le secteur de la santé humaine que dans celui de la santé animale. Un engagement politique et une collaboration internationale sont nécessaires pour promouvoir les investissements techniques et financiers nécessaires à l'élaboration et à la mise en œuvre efficaces des plans d'action nationaux.
- **Des objectifs progressifs pour la mise en œuvre :** Les États membres se trouvent à des stades très différents en termes d'élaboration et de mise en œuvre de plans nationaux de lutte contre la résistance aux antimicrobiens. Pour permettre à tous les pays de réaliser le plus de progrès possible dans la mise en œuvre du plan d'action mondial sur la résistance aux antimicrobiens, une certaine souplesse sera introduite dans les modalités de suivi et d'établissement des rapports afin de permettre à chaque pays de déterminer les actions prioritaires qu'il doit entreprendre pour atteindre chacun des cinq objectifs stratégiques et de mettre en œuvre les actions d'une manière progressive qui répond à la fois aux besoins locaux et aux priorités mondiales.

Pour atteindre ce but général, cinq objectifs stratégiques ont été identifiés :

- **Objectif 1 : Améliorer la sensibilisation et la compréhension de la résistance aux antimicrobiens par une communication, une éducation et une formation efficaces :**

Des mesures doivent être prises immédiatement pour sensibiliser à la résistance aux antimicrobiens et promouvoir un changement de comportement, par le biais de programmes de communication publique ciblant différents publics dans les domaines de la santé humaine, de la santé animale et de la pratique agricole, ainsi que les consommateurs. L'inclusion de l'utilisation des agents antimicrobiens et de la résistance dans les programmes scolaires favorisera une meilleure compréhension et une prise de conscience dès le plus jeune âge.

Faire de la résistance aux antimicrobiens un élément central de l'enseignement professionnel, de la formation, de la certification, de la formation continue et du développement dans les secteurs de la santé et de la médecine vétérinaire, ainsi que de la pratique agricole, contribuera à assurer une compréhension et une sensibilisation adéquates parmi les professionnels.

- **Objectif 2 : Renforcer la base de connaissances et de données factuelles par le biais de la surveillance et de la recherche**

Les actions et les investissements visant à lutter contre la résistance aux antimicrobiens devraient être étayés par des justifications claires de leurs avantages et de leur rapport coût-efficacité. Les gouvernements nationaux, les organisations intergouvernementales, les agences, les organisations professionnelles, les organisations non gouvernementales, l'industrie et les universités ont un rôle important à jouer dans la production de ces connaissances et leur mise en pratique. Les lacunes particulièrement importantes en matière de connaissances qui doivent être comblées sont les suivantes :

- Les informations sur l'incidence, la prévalence, l'éventail des agents pathogènes et les schémas géographiques liés à la résistance aux antimicrobiens
- La compréhension du développement et de la propagation de la résistance, y compris la manière dont la résistance circule au sein des humains et des animaux et entre eux, ainsi que dans les aliments, l'eau et l'environnement,

- La capacité de caractériser rapidement la résistance nouvellement apparue dans les micro-organismes et d'élucider les mécanismes sous-jacents
 - La recherche, y compris les études cliniques menées conformément aux dispositions nationales et internationales pertinentes en matière de gouvernance, sur les traitements et la prévention des infections bactériennes courantes, en particulier dans les environnements à faibles ressources ;
 - La recherche visant à identifier des alternatives aux utilisations non thérapeutiques des agents antimicrobiens dans l'agriculture et l'aquaculture, y compris leur utilisation pour la stimulation de la croissance et la protection des cultures ;
 - La recherche économique, y compris l'élaboration de modèles pour évaluer le coût de la résistance aux antimicrobiens et les coûts et avantages du présent plan d'action.
- **Objectif 3 : réduire l'incidence des infections grâce à des mesures efficaces d'assainissement, d'hygiène et de prévention des infections :**

De meilleures mesures d'hygiène et de prévention des infections sont essentielles pour limiter le développement et la propagation des infections résistantes aux antimicrobiens et des bactéries multirésistantes. Une prévention efficace des infections transmises par voie sexuelle ou par injection de drogues, ainsi qu'un meilleur assainissement, le lavage des mains et la sécurité des aliments et de l'eau doivent également être des éléments essentiels de la prévention des maladies infectieuses.

La vaccination, lorsqu'elle est appropriée comme mesure de prévention des infections, doit être encouragée. La vaccination peut réduire la résistance aux antimicrobiens de trois manières :

- Les vaccins existants peuvent prévenir les maladies infectieuses dont le traitement nécessiterait des médicaments antimicrobiens,
- Les vaccins existants peuvent réduire la prévalence des infections virales primaires, qui sont souvent traitées de manière inappropriée avec des antibiotiques et qui peuvent également donner lieu à des infections secondaires nécessitant un traitement antibiotique,
- Le développement et l'utilisation de vaccins nouveaux ou améliorés peuvent prévenir des maladies qui deviennent difficiles à traiter ou qui sont impossibles à traiter en raison de la résistance aux antimicrobiens.

Une grande partie de l'utilisation des antibiotiques est liée à la production animale. Les antibiotiques sont parfois utilisés pour prévenir les infections, pour empêcher la propagation des maladies au sein d'un troupeau lorsqu'une infection se produit, et comme stimulant de croissance, et sont souvent administrés dans les aliments et l'eau. Les pratiques d'élevage durables, y compris l'utilisation de vaccins, peuvent réduire les taux d'infection et la dépendance aux antibiotiques, ainsi que le risque que des organismes résistants aux antibiotiques se développent et se propagent dans la chaîne alimentaire.

- **Objectif 4 : Optimiser l'utilisation des médicaments antimicrobiens dans la santé humaine et animale**

Les preuves que la résistance aux antimicrobiens est déterminée par le volume d'utilisation des agents antimicrobiens sont irréfutables. La forte utilisation d'antibiotiques peut être le reflet d'une prescription excessive, d'un accès facile par le biais de la vente libre et, plus récemment, de la vente par Internet, qui est très répandue dans de nombreux pays. Malgré les mesures prises par certains États membres, l'utilisation d'antibiotiques chez les humains, les animaux et dans l'agriculture continue d'augmenter à l'échelle mondiale. L'augmentation prévue de la demande de produits alimentaires d'origine animale pourrait entraîner une nouvelle hausse de l'utilisation des antibiotiques.

Les décisions de prescrire des antibiotiques sont rarement fondées sur des diagnostics définitifs. Des outils de diagnostic efficaces, rapides et peu coûteux sont nécessaires pour guider l'utilisation optimale des antibiotiques en médecine humaine et animale, et ces outils devraient être facilement intégrés dans les pratiques cliniques, pharmaceutiques et vétérinaires. La prescription et la délivrance fondées sur des données probantes devraient être la norme en matière de soins.

La réglementation de l'utilisation des agents antimicrobiens est inadéquate ou mal appliquée dans de nombreux domaines, tels que la vente libre et la vente sur Internet. Les faiblesses connexes qui contribuent au développement de la résistance aux antimicrobiens comprennent le manque d'observance des patients et des prestataires de soins de santé, la prévalence de médicaments de qualité inférieure à usage humain et vétérinaire, et l'utilisation inappropriée ou non réglementée d'agents antimicrobiens dans l'agriculture.

- **Objectif 5 : Mettre en œuvre l'argumentaire économique en faveur d'un investissement durable qui tienne compte des besoins de tous les pays, et accroître les investissements dans les nouveaux médicaments, outils de diagnostic, vaccins et autres interventions**

Des évaluations de l'impact économique sont nécessaires en ce qui concerne le fardeau sanitaire et socio-économique plus large de la résistance aux antimicrobiens, et devraient comparer le coût de l'inaction avec le coût et les avantages de l'action. L'absence de données de ce type a entravé la mise en œuvre de la stratégie mondiale de 2001 pour la maîtrise de la résistance aux antimicrobiens. Les rares études sur le coût économique de la résistance aux antimicrobiens se limitent principalement aux pays développés.

Il est urgent d'investir dans le développement de nouveaux médicaments antimicrobiens, ainsi que dans les outils de diagnostic et les vaccins. Le manque d'investissement reflète en partie la crainte que la résistance se développe rapidement et que les retours sur investissement soient limités en raison des restrictions d'utilisation. Ainsi, la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques sont considérés comme un investissement commercial moins intéressant que celui des médicaments contre les maladies chroniques. Actuellement, la plupart des grandes sociétés pharmaceutiques ont cessé leurs recherches dans ce domaine, une situation décrite par le groupe de travail consultatif d'experts de l'OMS sur la recherche et le développement : Financement et coordination, une situation décrite comme "une grave défaillance du marché" et "une source particulière de préoccupation". De nouveaux processus sont nécessaires à la fois pour faciliter la reprise des investissements dans la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques et pour veiller à ce que l'utilisation de nouveaux produits soit régie par un cadre de santé publique qui préserve l'efficacité et la longévité de ces produits. Le coût de l'investissement dans la recherche et le développement pourrait devoir être dissocié du prix et du volume des ventes afin de faciliter un accès équitable et abordable aux nouveaux médicaments, outils de diagnostic, vaccins et autres résultats de la recherche et du développement dans tous les pays. De nombreux forums ont été créés ces dernières années pour débattre de ces questions. [253]



Figure 48 : One Health” / “Une seule santé” [254]

4.1.2. The National Action Plan for Combating Antibiotic-Resistant Bacteria (USA CARB) :

- CARB 2015 :

Le plan d'action national de lutte contre les bactéries résistantes aux antibiotiques représente une véritable cartographie pour aider la nation à relever ce défi. Élaboré en réponse au décret 13676 : Combattre les bactéries résistantes aux antibiotiques - émis par le président Barack Obama le 18 septembre 2014 - le Plan d'action national des états unis décrit les étapes de la mise en œuvre de la Stratégie nationale de lutte contre les bactéries résistantes aux antibiotiques et les recommandations politiques du Conseil des conseillers du président pour la science et la technologie (PCAST).

Bien que son objectif premier soit d'orienter les activités du gouvernement américain, le plan d'action national est également conçu pour guider l'action des partenaires de la santé publique, des soins de santé et du secteur vétérinaire dans un effort commun pour faire face aux menaces urgentes et graves liées à la résistance aux médicaments qui affectent la population aux États-Unis et dans le monde entier. La mise en œuvre du plan d'action national soutiendra également la résolution 67.25 de l'Assemblée mondiale de la santé (Résistance aux antimicrobiens), qui exhorte les pays à prendre des mesures urgentes aux niveaux national, régional et local pour lutter contre la résistance.

Le plan d'action s'articule autour de cinq objectifs pour une action concertée du gouvernement américain en partenariat avec des gouvernements étrangers, des particuliers et des organisations visant à renforcer les soins de santé, la santé publique, la médecine vétérinaire, l'agriculture, la sécurité alimentaire et la recherche. Une action vigoureuse permettra de réduire considérablement l'incidence des menaces urgentes et graves liées à la résistance aux médicaments, notamment les entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (CRE), le staphylocoque doré résistant à la méthicilline (MRSA) et le *Clostridium difficile*.

- **OBJECTIF 1 : Ralentir l'émergence de bactéries résistantes et prévenir la propagation d'infections résistantes**
- **OBJECTIF 2 : Renforcer les efforts nationaux de surveillance de l'initiative "Une seule santé" pour lutter contre les objectifs de résistance**
- **OBJECTIF 3 : promouvoir le développement et l'utilisation de tests de diagnostic rapides et innovants pour l'identification et la caractérisation des bactéries résistantes**
- **OBJECTIF 4 : accélérer la recherche pour développer de nouveaux antibiotiques, d'autres alternatives thérapeutiques ainsi que de nouveaux vaccins**
- **OBJECTIF 5 : Améliorer la collaboration et les capacités internationales en matière de prévention, de surveillance ainsi que de recherche et développement dans le domaine des antibiotiques**

D'ici à 2020, la mise en œuvre du plan d'action national permettra de réduire considérablement l'incidence des menaces urgentes et graves, notamment les entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (CRE), le staphylocoque doré résistant à la méthicilline (SARM) et le *Clostridium difficile*. Le plan d'action national permettra également d'améliorer la gestion des antibiotiques dans les établissements de soins de santé, de prévenir la propagation des menaces liées à la résistance aux médicaments, d'éliminer l'utilisation d'antibiotiques importants sur le plan médical pour stimuler la croissance des animaux destinés à l'alimentation, et d'étendre la surveillance des bactéries résistantes aux médicaments chez l'homme et chez l'animal. Parmi les autres résultats importants, citons la création d'un réseau régional de laboratoires de santé publique, la mise en place d'un dépôt d'échantillons et d'une base de données de séquences accessibles aux chercheurs industriels et universitaires, le développement de nouveaux tests de diagnostic et la mise au point d'au moins deux candidats antibiotiques ou de produits thérapeutiques non traditionnels pour le traitement de maladies humaines. En outre, la lutte contre les bactéries résistantes deviendra une priorité internationale pour la sécurité sanitaire mondiale. [256]

- **CARB 2020 :**

Le plan d'action national pour la lutte contre les bactéries résistantes aux antibiotiques 2020-2025, présente les actions stratégiques coordonnées que le gouvernement des États-Unis prendra au cours des cinq années s'étendant de 2020 à 2025 pour améliorer la santé et le bien-être de tous les Américains en changeant le cours de la résistance aux antibiotiques.

En 2013, les Centres américains de contrôle et de prévention des maladies (CDC) ont publié un rapport sur les menaces les plus inquiétantes liées à la résistance aux antibiotiques aux États-Unis, tirant la sonnette d'alarme au niveau national et identifiant les actions nécessaires pour faire face à ces menaces. En 2019, les CDC ont mis à jour ces estimations nationales et constaté que chaque année, plus de 2,8 millions d'infections résistantes aux antibiotiques se produisent aux États-Unis, entraînant la mort de plus de 35 000 Américains. Bien que l'impact économique total de la résistance aux antibiotiques soit difficile à déterminer, les CDC estiment qu'un sous-ensemble d'infections résistantes a causé plus de 4,8 milliards de dollars de frais médicaux en 2017. De même, les agents pathogènes résistants aux antibiotiques peuvent nuire à la santé animale, bien que l'étendue de la résistance chez les animaux soit moins bien caractérisée que chez les humains.

Ce plan s'appuie sur la stratégie nationale de 2014 du gouvernement américain pour le CARB et s'inspire du premier plan d'action national publié en 2015 en développant des activités fondées sur des données probantes qui se sont déjà révélées efficaces pour la réduction de l'antibiorésistance, telles que l'optimisation de l'utilisation des antibiotiques dans le cadre de la santé humaine et de la santé animale et la prévention des infections.

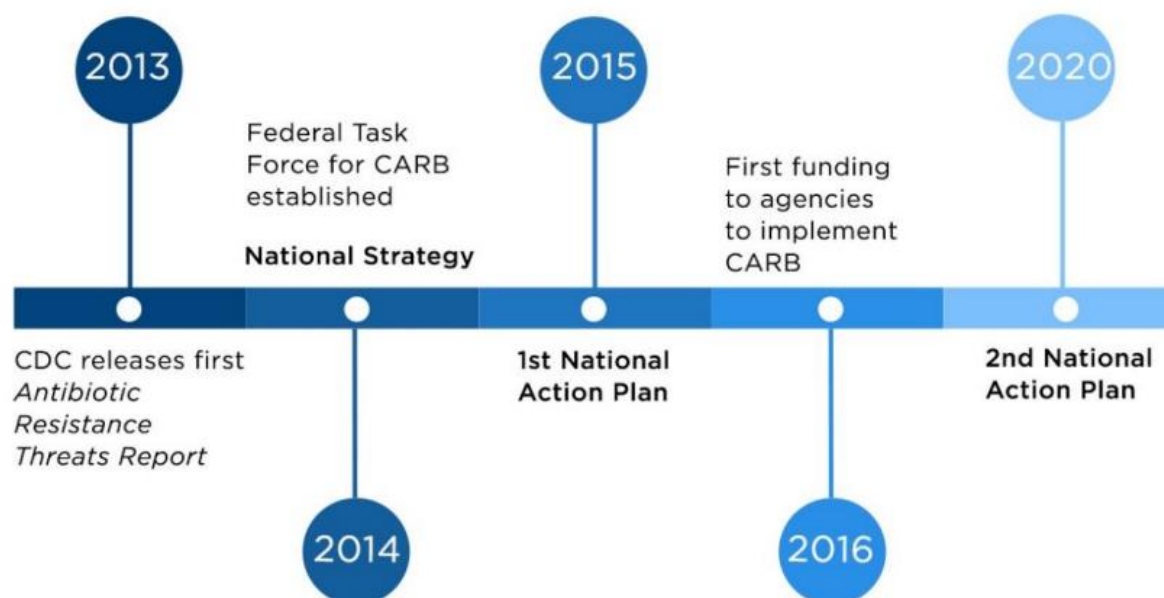


Figure 49 : Chronologies des CARB [257]

Les efforts déployés pour réduire les effets de la résistance aux antibiotiques portent leurs fruits: entre 2012 et 2017, le nombre total de décès aux États-Unis dus à des infections résistantes aux antibiotiques a diminué de 18 %, et le nombre de décès aux États-Unis dus à des infections résistantes dans les hôpitaux a chuté de près de 30 %, grâce aux efforts déployés pour prévenir les infections et contrôler leur propagation. Cependant, la résistance aux antibiotiques continue de nuire à un trop grand nombre d'Américains et des tendances inquiétantes se dessinent, notamment la découverte de nouveaux agents pathogènes résistants, tels que *Candida auris*, et l'augmentation des infections à *Neisseria gonorrhoeae* résistantes. D'autres infections bactériennes communautaires résistantes aux médicaments, dues à des streptocoques du groupe A et à des entérobactéries productrices de BLSE, par exemple, sont également en augmentation. Le gouvernement américain s'est donc engagé à poursuivre et à renforcer ses efforts pour lutter contre la résistance aux antibiotiques.

De nombreuses actions s'appuient sur les activités fondées sur des données probantes lancées dans le cadre du plan d'action national 2015-2020 pour le CARB et qui ont déjà montré leur impact, comme l'utilisation appropriée des antibiotiques en santé humaine, en santé animale et dans l'environnement, et les développent. Le groupe de travail continue de considérer la prévention et le contrôle des infections, en particulier dans les établissements de soins de santé, comme des priorités absolues, à la fois pour ralentir la propagation des infections résistantes aux antibiotiques et pour réduire la nécessité d'utiliser des antibiotiques. De nombreuses actions se concentrent sur la collecte de données et leur transformation en informations qui peuvent être utilisées pour mieux comprendre où la résistance se produit, pour soutenir le développement de nouveaux diagnostics et d'options de traitement, et pour faire progresser la coordination internationale.

Le nouveau plan d'action national pour 2020-2025, présenté ici, maintient les cinq objectifs initiaux de la stratégie nationale et inclut de nouveaux objectifs et cibles visant à atteindre ces objectifs :

- **Objectif 1 :**

- Renforcer les capacités nationales, régionales et nationales de détection, de contrôle et de prévention des infections résistantes aux antibiotiques
- Engager le public et les autres parties concernées au développement et à l'intensification des campagnes nationales et régionales d'éducation, de formation et de communication axées sur l'utilisation responsable des antibiotiques, l'arrêt de la propagation de la résistance aux antibiotiques et la prévention des infections et des affections potentiellement mortelles telles que la septicémie :
- Élaborer et mettre en œuvre des politiques et des pratiques visant à promouvoir l'utilisation responsable des antibiotiques
- Élaborer et mettre en œuvre des politiques et des pratiques fondées sur des données probantes afin de prévenir les infections et de freiner la propagation de la résistance aux antibiotiques dans le cadre de l'initiative "One Health"

- **Objectif 2 :**

- Renforcer les capacités d'analyse et de formation, améliorer l'intégration et l'harmonisation des données d'analyse et étendre la portée des réseaux de laboratoires fédéraux de résistance aux antibiotiques dans le cadre de l'initiative "One Health"
- Continuer à développer et à améliorer l'accès aux dépôts de spécimens et de données pour la recherche et l'innovation
- Renforcer l'infrastructure nationale pour les données de surveillance de la résistance aux antibiotiques et de l'utilisation des antibiotiques dans le cadre de l'initiative "Une seule santé", en améliorant la capacité, l'utilité, l'actualité et l'utilisation d'une terminologie harmonisée.

- **Objectif 3 :**

- Développer et valider de nouveaux outils diagnostics
- Promouvoir la recherche afin de déterminer l'utilisation appropriée des outils diagnostics

- **Objectif 4 :**

- Renforcer la recherche fondamentale sur les mécanismes de résistance aux antibiotiques, ainsi que la recherche translationnelle et clinique sur les thérapies, les vaccins et les diagnostics.
- Soutenir la formation de nouveaux chercheurs et de nouveaux venus dans le domaine afin d'améliorer la capacité de recherche sur la résistance aux antibiotiques
- Renforcer les collaborations interagences afin d'accélérer la recherche fondamentale et appliquée en vue de développer de nouveaux antibiotiques, thérapies et vaccins
- Renforcer les efforts visant à promouvoir la durabilité du marché commercial des nouveaux produits antibiotiques.

- **Objectif 5 :**

- Renforcer le leadership des États-Unis dans la lutte mondiale contre la résistance aux antibiotiques.
- Promouvoir la sensibilisation et la capacité des pays à faire face à l'émergence et à ralentir la propagation de la résistance aux antibiotiques

- Générer des données mondiales cohérentes et exploitables sur la résistance aux antibiotiques, notamment en étendant le réseau de laboratoires de résistance aux antibiotiques des CDC à des sites mondiaux afin d'étudier l'identification, l'émergence, la propagation et les effets de la résistance aux antibiotiques
- Promouvoir les collaborations internationales pour faciliter la recherche afin de comprendre les causes de la résistance aux antibiotiques et de mettre au point des contre-mesures. [257]

4.1.3. Programme Prioritaire de Recherche contre l'Antibiorésistance (PPR) (France 2020):

Selon les données publiées par l'ESAC-net (le réseau européen des systèmes nationaux de surveillance de la consommation d'antimicrobiens), la France occupe la 26e position parmi les 29 pays européens contribuant à cette surveillance en 2020, étant ainsi l'un des plus grands consommateurs d'antibiotiques en Europe.

Bien avant en 2016, vu la gravité de la situation, le gouvernement français a publié une feuille de route interministérielle, mobilisant plusieurs ministères et de nombreuses agences. Cette feuille de route comporte 40 actions s'inscrivant dans le cadre de la perspective « One Health » / « Une seule santé » en associant donc santé humaine, animale et environnementale pour la maîtrise de l'Antibiorésistance. À l'initiative du ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation ainsi que du Secrétariat général pour l'investissement, un Programme Prioritaire de Recherche (PPR) national dédié à l'Antibiorésistance a donc été mis en place en 2020 pour un financement à hauteur de 40 millions d'euros sur 8 ans. La chronologie des actions engagées est illustrée dans la Figure 28.



Figure 50 : Chronologie d'avancement du PPR Antibiorésistance. [254]

PPR Antibiorésistance, Programme Prioritaire de Recherche dédié à l'Antibiorésistance ; OMS, Organisation mondiale de la Santé ; FAO, Food and Agriculture Organization of the United Nations, l'organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture ; OIE, Office international des épizooties, devenu WOAH, World Organisation for Animal Health, l'organisation mondiale de la santé animale ; ANR, Agence Nationale de la Recherche.

Afin d'atteindre cet objectif, le PPR antibiorésistance souligne plusieurs actions transverses piloté par l'INSERM :

- le renforcement des équipes de recherche par des challenges scientifiques sous forme d'appels à manifestations d'intérêt ou d'appels à projets interdisciplinaires et par des moyens humains tels que la mise en place de Chaires junior et senior ;
- le développement et la création de plates-formes de données, réseaux et observatoires dédiés à l'Antibiorésistance ;
- l'animation du réseau de recherche national en s'appuyant sur des initiatives existantes et la coordination du réseau de recherche sur l'Antibiorésistance pour les pays à ressources limitées. [254]



Figure 51 : Les 4 axes du PPR antibiorésistance [254]

4.2. Recommandations :

Les professionnels de santé, les systèmes et organismes de santé, les patients ainsi que leurs familles jouent un rôle clé dans la prévention de la résistance aux antimicrobiens. Par conséquent, la prévention et la gestion de la résistance aux antimicrobiens nécessitent une coordination des activités entre les diverses parties intéressées, ce qui peut avoir une influence considérable sur la tendance de l'utilisation des antibiotiques.

4.2.1. Recommandations aux médecins :

- Suivre strictement les directives recommandées pour la prescription d'antibiotiques, telles que le dosage, la durée et le moment de l'utilisation des antibiotiques.
- Pour faciliter la communication patient-médecin sur les antibiotiques, des engagements écrits soulignant la nécessité d'une utilisation appropriée des antibiotiques peuvent être placés dans les salles de consultation.
- Discuter avec le patient et sa famille de l'utilisation des antibiotiques pour le problème de santé spécifique et des conséquences d'une mauvaise utilisation, comme la résistance aux antimicrobiens, les réactions allergiques et les infections à *C. difficile*.

- Convaincre le patient, si c'est le cas, que son état de santé peut être résolu sans l'utilisation d'un antimicrobien et élaborer un plan de suivi clair et concis en absence d'amélioration clinique.
- Comprendre les tendances actuelles de la résistance, identifier les microbes nouvellement résistants et utiliser les données disponibles pour prendre des décisions.
- Appliquer des protocoles et des lignes directrices de contrôle des infections afin de les prévenir. [258]

4.2.2. Recommandations aux pharmaciens :

- Améliorer l'accès au traitement et identifier rapidement l'agent causal :
 - Mise en œuvre d'un test de détection rapide d'antigènes pour la pharyngite à streptocoques du groupe A
 - Proposer des tests de diagnostic rapide de la grippe
- Examen complet des médicaments et des prescriptions d'antibiotiques
Proposer des tests de diagnostic rapide de la grippe :
 - Veiller à ce que la durée soit adaptée à l'indication ; informer le prescripteur en cas de durée excessivement longue
 - Veiller à ce que l'agent à spectre le plus étroit soit prescrit conformément aux directives thérapeutiques
 - S'assurer qu'il n'y a pas d'interactions médicamenteuses ou de contre-indications avec les traitements médicamenteux concomitants
- Etre à l'écoute et offrir conseils aux patients sur l'utilisation appropriée des antibiotiques :
 - Recommander une prise en charge appropriée des symptômes en cas de maladie virale
 - Triage des patients qui nécessitent d'être vus par un médecin en raison d'une maladie bactérienne potentielle
 - Suivi téléphonique des patients à qui l'on a prescrit des antibiotiques afin d'évaluer l'observance du traitement et la disparition des symptômes
 - Promouvoir l'adhésion au schéma thérapeutique

- Sensibiliser la population lors des campagnes de vaccination et pendant la saison des virus respiratoires
- Recueil des antécédents allergiques et documentation :
 - Prévenir l'utilisation inutile d'agents de deuxième intention lorsqu'une antibiothérapie est indiquée
 - Demander des tests cutanés à la pénicilline
- Collaboration avec les cabinets médicaux et les centres de soins de santé primaires :
 - Faciliter la prescription différée d'antibiotiques dans le cadre de l'approche "attendre et voir"
 - Faciliter la mise en œuvre de stratégies de bonne gestion au sein des cabinets médicaux, des centres de soins d'urgence et des dispensaires intégrés aux pharmacies communautaires.
- Formation des professionnels de la santé
 - Proposer des programmes de formation aux prestataires, aux pharmaciens, aux infirmières et aux autres professionnels de la santé
 - Intégrer le principe de bonne gestion dans la formation didactique et pratique des professionnels de la santé
- Données académiques :
 - Mettre en place un système de suivi et d'évaluation de la prescription d'antibiotiques et fournir un feedback aux prescripteurs afin de comparer les performances des cliniciens à celles de leurs confrères
 - Évaluer et partager les progrès accomplis en vue d'atteindre les objectifs de prescription appropriée d'antibiotiques
- Programmes de reprise des médicaments :
 - Mettre en place un système de suivi et d'évaluation de la prescription d'antibiotiques et fournir un feedback aux prescripteurs afin de comparer les performances des cliniciens à celles de leurs confrères
 - Retrait des antibiotiques restants afin d'éviter leur prise ambulatoire en cas de maladies ultérieures sans recommandation du médecin traitant

- Mettre en œuvre des politiques socialement responsables pour encourager l'utilisation appropriée des antibiotiques :
 - Programmes de vaccination gratuits
 - Exclusion des antimicrobiens des listes de médicaments à prix réduit/gratuit
 - Faciliter l'assistance aux patients pour les médicaments les plus coûteux
- Transitions de soins :
 - Mettre en œuvre des programmes d'antibiothérapie parentérale en ambulatoire afin de garantir une utilisation sûre et efficace des antibiotiques par voie intraveineuse en ambulatoire
 - Identifier la durée totale d'utilisation des antimicrobiens et la comparer aux recommandations de traitement
- Veiller à ce que le personnel de la pharmacie diffuse des messages cohérents sur l'utilisation appropriée des antibiotiques :
 - Afficher des posters d'engagement à la prise responsable et appropriée d'antibiotiques dans les pharmacies ainsi que les établissements de soins
- Développement informatique :
 - Outils d'aide à la décision clinique pour les pharmaciens ainsi que les professionnels de santé

Obligation d'indiquer l'indication de l'antibiotique lors de la prescription électronique. [259]

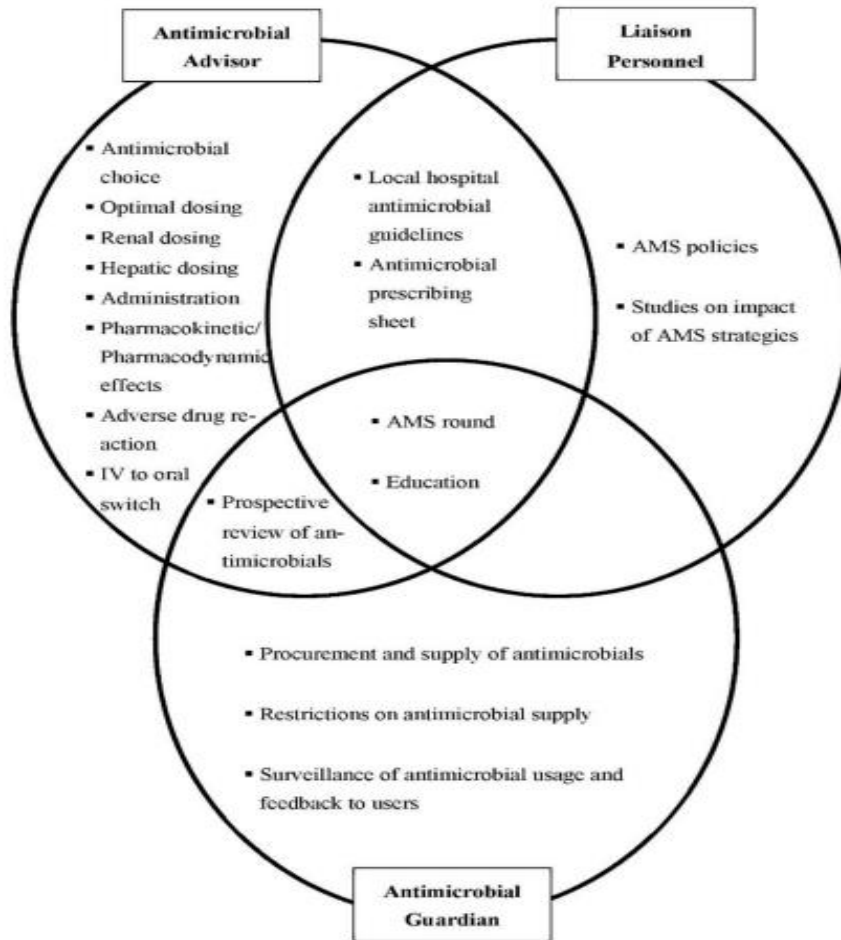


Figure 52 : L'interaction des rôles des pharmaciens dans la mise en œuvre des stratégies de bonne gestion des antimicrobiens (AMS). [260]

4.2.3. Recommandations aux organisations et agences de santé :

- Surveiller les habitudes de prescription dans les hôpitaux, les maisons de retraite et les cliniques afin d'identifier et d'améliorer les sources de mauvais usage
- Sensibiliser les cliniciens et le public à la nécessité d'optimiser l'utilisation des antibiotiques et aux conséquences de leur mauvaise utilisation
- Élaborer des stratégies, des outils et des programmes permettant d'estimer la charge et, partant, de hiérarchiser les résultats.
- Élaborer des stratégies, des outils et des programmes permettant d'estimer la gravité de la situation et, par la suite, d'établir un ordre de priorité pour les résultats

- Élaborer des stratégies, des outils et des programmes permettant d'estimer la gravité de la situation
- Élaborer des recommandations cliniques efficaces pour le diagnostic et le traitement des maladies infectieuses
- Offrir des possibilités de formation médicale continue et des programmes de développement professionnel
- Élaborer des politiques efficaces aux niveaux fédéral, étatique et régional, et mettre en place des réglementations pour garantir leur mise en œuvre effective
- Soutenir le développement de nouvelles technologies, de nouveaux médicaments et de nouvelles recherches pour faciliter l'utilisation optimale des antimicrobiens.

4.2.4. Recommandations aux patients et à leurs familles :

- S'informer sur la résistance aux antimicrobiens
- Accepter les conseils des médecins sur son plan de traitement, les indications et contre-indications des médicaments, leur durée ainsi que leurs effets indésirables
- Pratiquer une bonne hygiène des mains et respecter les règles d'hygiène personnelle
- Éviter tout contact avec le public lorsque vous êtes malade
- Se faire vacciner périodiquement, par exemple contre la grippe, et insister auprès des autres membres de la famille sur la nécessité de se faire vacciner. [258]

CONCLUSION

L'étude du profil bactériologique des bactériémies et de l'état de résistance aux antibiotiques revêt une importance cruciale tant au niveau national qu'international. Au Maroc, comme dans de nombreux pays, les bactériémies représentent un problème de santé publique préoccupant, avec une incidence croissante et une morbi-mortalité élevée. Les germes responsables varient, mais des pathogènes tels que *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* sont souvent impliqués.

La situation critique de l'antibiorésistance nécessite une action immédiate. Les antibiotiques, autrefois considérés comme des armes puissantes contre les infections bactériennes, voient leur efficacité compromise par l'émergence de résistances. Cette dernière engendre un impact lourd que ce soit sur le plan clinique qu'économique. Avec 4,95 millions de décès associés à l'antibiorésistance en 2019 et une perte de capital estimée à l'échelle mondiale à environ 300 milliards à 1 000 milliards de dollars d'ici 2050, les chiffres sont très alarmants.

Cela souligne l'urgence de mettre en place des mesures et des stratégies de surveillance et de prévention pour préserver l'efficacité de ces précieux médicaments. Il est essentiel d'adopter une approche multidisciplinaire, impliquant les professionnels de la santé, les chercheurs et les décideurs, pour promouvoir une utilisation rationnelle des antibiotiques, renforcer les programmes de surveillance de la résistance et encourager le développement de nouveaux agents antimicrobiens.

Il est également impératif d'investir dans la recherche d'autres alternatives novatrices non-antibiotiques telles que CRISPR-Cas et la phagothérapie. Ces approches prometteuses offrent de nouvelles perspectives pour combattre les infections bactériennes résistantes aux antibiotiques. Le système CRISPR-Cas permet de cibler spécifiquement les gènes de résistance, offrant ainsi des possibilités de traitement plus ciblées. De plus, la phagothérapie, qui utilise des virus naturels appelés bactériophages pour cibler les bactéries pathogènes, offre un potentiel thérapeutique important.

Finalement, la participation active des patients est également d'une importance capitale. Les patients peuvent jouer un rôle actif dans la prévention des infections et la promotion d'une utilisation rationnelle des antibiotiques. La sensibilisation du public, l'éducation sur l'importance de la prise d'antibiotiques conformément aux directives médicales et la participation aux programmes de surveillance de la résistance sont autant d'actions essentielles.

RESUMES

RESUME

Titre : Profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques.

Auteur : MEGANE OMAR

Directeur de thèse : Pr. ZOUHDI Mimoun

Mots clés : Bactériémie – Résistance – Antibiotiques – Stratégies de prévention

Les bactériémies, caractérisées par la présence de bactéries dans le sang, représentent une menace majeure pour la santé publique, aussi bien pour leur potentiel de propagation rapide ainsi que leur résistance aux traitements. Cette thèse se concentre sur l'étude du profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques au Maroc ainsi qu'à l'échelle mondiale.

Dans un premier temps, cette thèse définit les bactériémies en donnant également un aperçu sur sa physiopathologie et ses manifestations cliniques. Elle analyse par la suite les données épidémiologiques concernant les bactériémies au Maroc, en identifiant les espèces bactériennes les plus fréquemment impliquées. Les résultats ont montré une prévalence élevée de bactériémies causées par les *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*.

Dans un deuxième temps, nous rappelons brièvement la définition et les mécanismes de l'antibiorésistance, ainsi que les causes et les conséquences engendrés par celle-ci. En outre, nous procédons à l'examen de l'état de résistance aux antibiotiques au niveau mondial, en mettant en évidence les tendances émergentes et les souches bactériennes les plus préoccupantes. Les résultats ont démontré une augmentation alarmante de la résistance aux antibiotiques, créant ainsi un défi majeur pour la communauté médicale à l'échelle mondiale.

En conclusion, cette thèse souligne l'importance de la surveillance continue du profil bactériologique des bactériémies et de la résistance aux antibiotiques, tant au Maroc que dans le monde. Des mesures urgentes doivent être prises pour contrôler la propagation de ces infections, notamment par le développement d'alternatives thérapeutiques, de stratégies de prévention appropriées et l'utilisation judicieuse des antibiotiques afin de préserver leur efficacité à long terme.

ABSTRACT

Title: Bacteriological profile of bacteremia and antibiotic resistance status.

Author: MEGANE OMAR

Thesis director: Pr. ZOUHDI Mimoun

Key words: Bacteremia – Resistance – Antibiotics -Prevention strategies

Bacteremias, characterized by the presence of bacteria in the bloodstream, pose a major threat to public health due to their potential for rapid spread and resistance to treatment. This thesis focuses on studying the bacteriological profile of bacteremias and the antibiotic resistance status in Morocco and globally.

Firstly, this thesis defines bacteremias while providing an overview of their pathophysiology and clinical manifestations. It subsequently analyzes epidemiological data on bacteremias in Morocco, identifying the most commonly implicated bacterial species. The results have shown a high prevalence of bacteremias caused by *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, and *Klebsiella pneumoniae*.

Secondly, we briefly discuss the definition and mechanisms of antibiotic resistance, as well as its causes and consequences. Furthermore, we examine the global status of antibiotic resistance, highlighting emerging trends and the most concerning bacterial strains. The results have demonstrated an alarming increase in antibiotic resistance, posing a major challenge for the global medical community.

In conclusion, this thesis emphasizes the importance of ongoing surveillance of the bacteriological profile of bacteremias and antibiotic resistance, both in Morocco and globally. Urgent measures need to be taken to control the spread of these infections, including the development of therapeutic alternatives, appropriate prevention strategies, and the judicious use of antibiotics to preserve their long-term effectiveness.

ملخص

العنوان: ملف الأمراض البكتيرية في حالات تجرثم الدم وحالة مقاومة المضادات الحيوية

المؤلف: مكان عمر

مدير الأطروحة: الأستاذ زوهدي ميمون

الكلمات الأساسية: تجرثم الدم - مقاومة - المضادات الحيوية - استراتيجيات الوقاية

البكتيريما، والتي تعرف بوجود البكتيريا في الدم، تشكل تهديدا كبيرا للصحة العامة بسبب قدرتها على الانتشار السريع كما مقاومتها للعلاجات. تركز هذه الأطروحة على دراسة الملف البكتيريولوجي للبكتيريما وحالة مقاومة الأدوية في المغرب وباقي العالم.

في الجزء الأول، تعرف هذه الأطروحة البكتيريما وتعطي نظرة عامة على الفسيولوجيا المرضية والأعراض السريرية المرتبطة بها. ثم تحلل البيانات الوبائية المتعلقة بالبكتيريما في المغرب، محددة الأنواع البكتيرية الأكثر ارتباطا بها. تظهر النتائج انتشارا عاليا للبكتيريما التي تسببها العناقيد العنقودية الذهبية والإشريكية القولونية والكلبسيلا الرئوية.

في الجزء الثاني، نلخص بإيجاز تعريف المقاومة للمضادات الحيوية وآلياتها، بالإضافة إلى الأسباب والآثار الناجمة عنها. علاوة على ذلك، نقوم بفحص حالة مقاومة الأدوية على المستوى العالمي، مشيرين إلى الاتجاهات الناشئة وسلالات البكتيريا الأكثر اثارة للقلق. أظهرت النتائج زيادة ملحوظة في مقاومة الأدوية، مشكلة تحديا كبيرا للمجتمع الطبي على المستوى العالمي.

في الختام، تشيد هذه الأطروحة بأهمية المراقبة المستمرة للملف البكتيريولوجي للبكتيريما ومقاومة الأدوية، سواء في المغرب أو على المستوى العالمي. يجب اتخاذ إجراءات عاجلة للسيطرة على انتشار هذه العدوى، بما في ذلك تطوير بدائل علاجية واستراتيجيات مناسبة للوقاية والاستخدام الحكيم للمضادات الحيوية للحفاظ على فعاليتها على المدى الطويل.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] : Eirini Christaki & Evangelos J Giamarellos-Bourboulis (2014) The complex pathogenesis of bacteremia, *Virulence*, 5:1, 57-65
- [2] : K. Moumile, A. Carbonne, M.-L. Rouquet, M.-N. Gamard, A. Bornand-Rousselot, V. Jarlier, E. Cambau, Étude descriptive des bactériémies dans un hôpital gériatrique universitaire, *Pathologie Biologie*, Volume 52, Issue 10, 2004, Pages 557-565
- [3] : Harald seifert. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 48, Issue Supplement_4, 15 May 2009, Pages S238–S245.
- [4] : Mancini, N., Carletti, S., Ghidoli, N., Cichero, P., Burioni, R., & Clementi, M. (2010). The Era of Molecular and Other Non-Culture-Based Methods in Diagnosis of Sepsis. *Clinical Microbiology Reviews*, 23(1), 235–251.
- [5] : Lenz et al.: The distinct category of healthcare associated bloodstream infections. *BMC Infectious Diseases* 2012 12:85.
- [6] : Health Care–Associated Bloodstream Infections in Adults: A Reason To Change the Accepted Definition of Community-Acquired Infections ; Daniel J. Sexton, MD, Division of Infectious Diseases, Duke University Medical Center.
- [7] : Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections. *MMWR* 2002;51(No. RR-10):[inclusive page numbers].
- [8] : Sante L, et al. Epidemiological study of secondary bloodstream infections : The forgotten issue. *J Infect Public Health* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2018.08.011>
- [9] : Centers for Disease Control and Prevention: Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and Non-central Line Associated Bloodstream Infection), January 2023
- [10] : Taison Bell, Naomi P. O’Grady, Prevention of Central Line–Associated Bloodstream Infections, *Infectious Disease Clinics of North America*, Volume 31, Issue 3, 2017, Pages 551-559.
- [11] : C. Trivalle, Septicémies, endocardites et méningites chez les sujets âgés, Chapitre 53.
- [12] : Centers for Disease Control and Prevention. National Healthcare Safety Network (NHSN) patient safety component manual. https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/pcsmanual_current.pdf (Accessed March 2017).

- [13] : Huerta, L. E., & Rice, T. W. (2019). Pathologic Difference between Sepsis and Bloodstream Infections. *The Journal of Applied Laboratory Medicine*, 3(4), 654–663.
- [14] : Funk, D. J., Parrillo, J. E., & Kumar, A. (2009). Sepsis and Septic Shock: A History. *Critical Care Clinics*, 25(1), 83–101. doi:10.1016/j.ccc.2008.12.003
- [15] : Kumar, V. Targeting macrophage immunometabolism: Dawn in the darkness of sepsis. *Int. Immunopharmacol.* 2018, 58, 173–185.
- [16] : American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20: 864–74.
- [17] : Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250–6.
- [18] : Churpek MM, Zdravetz FJ, Winslow C, Howell MD, Edelson DP. Incidence and prognostic value of the systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunctions in ward patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:958–64.
- [19] : Kaukonen K-M, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med* 2015;372:1629–38.
- [20] : Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801.
- [21] : Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996;22:707–10.
- [22] : Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801.
- [23] : Smith DA, Nehring SM. Bacteremia. [Updated 2022 Jul 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Jan 2023
- [24] : CNER - Collège National des Enseignants de la Réanimation 2015 Campus Numérique - 2eme cycle / master - 154. Septicémie/Bactériémie/Fongémie de l'adulte et de l'enfant.

- [25] : Bacterial Infections: Overview S Doron, Tufts Medical Center, Boston, MA, USA S L Gorbach, Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA 2008.
- [26] : Kontula KSK, Skogberg K, Ollgren J, Järvinen A, Lyytikäinen O. Population- Based Study of Bloodstream Infection Incidence and Mortality Rates, Finland, 2004-2018. *Emerg Infect Dis.* 2021;27(10):2560- 9. DOI: 10.3201/eid2710.204826.
- [27] : Laupland KB, Kibsey PC, Gregson DB, Galbraith JC. Population- based laboratory assessment of the burden of community-onset bloodstream infection in Victoria, Canada. *Epidemiol Infect.* 2013;141(1):174-80. DOI: 10.1017/s0950268812000428.
- [28] : Rhodes J, Jorakate P, Makprasert S, Sangwichian O, Kaewpan A, Akarachotpong T, et al. Population-based bloodstream infection surveillance in rural Thailand, 2007-2014. *BMC Public Health.* 2019;19(Suppl 3):521. DOI: 10.1186/s12889-019-6775-4
- [29] : Holmbom M, Giske CG, Fredrikson M, Östholm Balkhed Å, Claesson C, Nilsson LE, et al. 14-Year Survey in a Swedish County Reveals a Pronounced Increase in Bloodstream Infections (BSI). Comorbidity - An Independent Risk Factor for Both BSI and Mortality. *PLoS One.* 2016;11(11):e0166527. DOI: 10.1371/journal.pone.0166527.
- [30] : Holmbom M, Möller V, Nilsson LE, Giske CG, Rashid MU, Fredrikson M, et al. Low incidence of antibiotic-resistant bacteria in southeast Sweden: An epidemiologic study on 9268 cases of bloodstream infection. *PLoS One.* 2020;15(3):e0230501. DOI: 10.1371/journal.pone.0230501
- [31] : Diekema DJ, Hsueh PR, Mendes RE, Pfaller MA, Rolston KV, Sader HS, et al. The Microbiology of Bloodstream Infection: 20-Year Trends from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Anti-microb Agents Chemother.* 2019;63(7). DOI: 10.1128/aac.00355-19
- [32] : Laupland KB, Church DL. Population-based epidemiology and microbiology of community-onset bloodstream infections. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(4):647-64. DOI: 10.1128/cmr.00002-14.
- [33] : Kern WV, Rieg S. Burden of bacterial bloodstream infection-a brief update on epidemiology and significance of multidrug-resistant pathogens. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(2):151-7. DOI: 10.1016/j. cmi.2019.10.031.
- [34] : Alonso-Menchén D, Muñoz P, Sánchez-Carrillo C, Pérez-Latorre L, Bouza E.

Unresolved issues in the epidemiology and diagnosis of bacteremia: an opinion paper. *Rev Esp Quimioter.* Dec 2022 ;35(6):519-537.

[35] : de Kraker ME, Jarlier V, Monen JC, Heuer OE, van de Sande N, Grundmann H. The changing epidemiology of bacteraemias in Europe: trends from the European Antimicrobial Resistance Surveillance System. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(9):860-8. DOI: 10.1111/1469-0691.12028

[36] : Douglas NM, Hennessy JN, Currie BJ, Baird RW. Trends in Bacteremia Over 2 Decades in the Top End of the Northern Territory of Australia. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(11):ofaa472. DOI: 10.1093/ofid/ofaa472

[37] : Bonazzetti C, Morena V, Giacomelli A, Oreni L, Casalini G, Gal-Antiimberti LR, et al. Unexpectedly High Frequency of Enterococcal Bloodstream Infections in Coronavirus Disease 2019 Patients Admitted to an Italian ICU: An Observational Study. *Crit Care Med.* 2021;49(1):e31-e40.

[38] : Kokkoris S, Papachatzakis I, Gavrielatou E, Ntaidou T, Ischaki E, Malachias S, et al. ICU-acquired bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. *J Hosp Infect.* 2021;107:95-7.

[39] : Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med.* 2020;382(24):2372-4.

[40] : European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare- associated infections acquired in intensive care units. ECDC Annual epidemiological report for 2017 Stockholm: ECDC; 2019.

[41] : ENVIN COVID. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en servicios de medicina intensiva. Oleada 2. Informe 2020

[42] : Centers for Disease Control and Prevention. 2020 National and State Healthcare-Associated Infections Progress Report. 2020. [cited 27 May 2022].

[43] : Shukla BS, Warde PR, Knott E, et al. Bloodstream Infection Risk, Incidence, and Deaths for Hospitalized Patients during Coronavirus Disease Pandemic. *Emerging Infectious Diseases.* 2021;27(10):2588-2594. doi:10.3201/eid2710.210538.

[44] : Sepulveda, J., Westblade, L. F., Whittier, S., Satlin, M. J., Greendyke, W. G., Aaron, J. G., ... Green, D. A. (2020). Bacteremia and Blood Culture Utilization During COVID-19

Surge in New York City. *Journal of Clinical Microbiology*.

[45] : Denny, S., Rawson, T. M., Hart, P., Satta, G., Abdulaal, A., Hughes, S., ... Moore, L. S. P. (2021). Bacteraemia variation during the COVID-19 pandemic; a multi-centre UK secondary care ecological analysis. *BMC Infectious Diseases*, 21(1).

[46] : Amarsy R, Trystram D, Cambau E, Monteil C, Fournier S, Oliary J, Junot H, Sabatier P, Porcher R, Robert J, Jarlier V; “la Collégiale de Bactériologie–Virologie–Hygiène de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris”. Surging bloodstream infections and antimicrobial resistance during the first wave of COVID-19: a study in a large multihospital institution in the Paris region. *Int J Infect Dis*. 2022 Jan;114:90-96.

[47] : Cataldo MA, Tetaj N, Selleri M, Marchioni L, Capone A, Caraffa E, et al. Incidence of bacterial and fungal bloodstream infections in COVID-19 patients in intensive care: An alarming “collateral effect. *J Glob Antimicrob Resist* 2020;23:290–1.

[48] : Søgaaard KK, Baettig V, Osthoff M, Marsch S, Leuzinger K, Schweitzer M, et al. Community-acquired and hospital-acquired respiratory tract infection and bloodstream infection in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *J Intensive Care* 2021;9:10.

[49] : Zhang H, Zhang Y, Wu J, Li Y, Zhou X, Li X, et al. Risks and features of secondary infections in severe and critical ill COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:1958–64

[50] : Pascal FRAPERIE, Maye LASSERRE Mécanisme physiopathologique des bactériémies, consulté le 07/05/19, disponible sur :

<https://microbiologiemedicale.fr/mecanismes-physiopathologiques-bacteriemies/>

[51] : Bernard Iung, Endocardite infectieuse. Épidémiologie, physiopathologie et anatomopathologie, La Presse Médicale, Volume 48, Issue 5, 2019, Pages 513-521.

[52] : Huang M, Cai S, Su J. The Pathogenesis of Sepsis and Potential Therapeutic Targets. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019

[53] : Raymond, S.L.; Holden, D.C.; Mira, J.C.; Stortz, J.A.; Loftus, T.J.; Mohr, A.M.; Moldawer, L.L.; Moore, F.A.; Larson, S.D.; Efron, P.A. Microbial recognition and danger signals in sepsis and trauma. *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Basis Dis*. 2017, 1863, 2564–2573

[54] : Arens, C.; Bajwa, S.A.; Koch, C.; Siegler, B.H.; Schneck, E.; Hecker, A.; Weiterer, S.;

- Lichtenstern, C.; Weigand, M.A.; Uhle, F. Sepsis-induced long-term immune paralysis—results of a descriptive, explorative study. *Crit. Care.* 2016, 20, 93
- [55] : Qiu, Z.; He, Y.; Ming, H.; Lei, S.; Leng, Y.; Xia, Z.Y. Lipopolysaccharide (LPS) Aggravates High Glucose- and Hypoxia/Reoxygenation-Induced Injury through Activating ROS-Dependent NLRP3 Inflammasome-Mediated Pyroptosis in H9C2 Cardiomyocytes. *J. Diabetes Res.* 2019
- [56] : Venet, F.; Monneret, G. Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression. *Nat. Rev. Nephrol.* 2018, 14, 121–137.
- [57] : van der Poll, T.; van de Veerdonk, F.L.; Scicluna, B.P.; Netea, M.G. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nat. Rev. Immunol.* 2017, 17, 407–420.
- [58] : Shen, X.F.; Cao, K.; Jiang, J.P.; Guan, W.X.; Du, J.F. Neutrophil dysregulation during sepsis: An overview and update. *J. Cell Mol. Med.* 2017, 21, 1687–1697.
- [59] : Wu, Y.; Yao, Y.M.; Lu, Z.Q. Mitochondrial quality control mechanisms as potential therapeutic targets in sepsis-induced multiple organ failure. *J. Mol. Med. (Berl)* 2019, 97, 451–462
- [60] : Ma, Y.; Zhou, Y.; Wu, F.; Ji, W.; Zhang, J.; Wang, X. The Bidirectional Interactions Between Inflammation and Coagulation in Fracture Hematoma. *Tissue Eng. Part. B. Rev.* 2018.
- [61] : Herve, J.; Haurogne, K.; Bacou, E.; Pogu, S.; Allard, M.; Mignot, G.; Bach, J.M.; Lieubeau, B. beta2-adrenergic stimulation of dendritic cells favors IL-10 secretion by CD4(+) T cells. *Immunol. Res.* 2017, 65, 1156–1163.
- [62] : Fujii, T.; Mashimo, M.; Moriwaki, Y.; Misawa, H.; Ono, S.; Horiguchi, K.; Kawashima, K. Expression and Function of the Cholinergic System in Immune Cells. *Front. Immunol.* 2017, 8, 1085.
- [63] : Li, D.J.; Fu, H.; Tong, J.; Li, Y.H.; Qu, L.F.; Wang, P.; Shen, F.M. Cholinergic anti-inflammatory pathway inhibits neointimal hyperplasia by suppressing inflammation and oxidative stress. *Redox Biol.* 2018, 15, 22–33.
- [64] : Kohoutova, M.; Horak, J.; Jarkovska, D.; Martinkova, V.; Tegl, V.; Nalos, L.; Vistejnova, L.; Benes, J.; Svirglerova, J.; Kuncova, J.; et al. Vagus Nerve Stimulation

Attenuates Multiple Organ Dysfunction in Resuscitated Porcine Progressive Sepsis. *Crit. Care Med.* 2019, 47, e461–e469.

[65] : Jiao, G.; Hao, L.; Wang, M.; Zhong, B.; Yu, M.; Zhao, S.; Wang, P.; Feng, R.; Tan, S.; Chen, L. Upregulation of endoplasmic reticulum stress is associated with diaphragm contractile dysfunction in a rat model of sepsis. *Mol. Med. Rep.* 2017, 15, 366–374.

[66] : Qiu, P.; Liu, Y.; Zhang, J. Review: The Role and Mechanisms of Macrophage Autophagy in Sepsis. *Inflammation* 2019, 42, 6–19.

[67] : *Bloodstream Infections*. (n.d.). *Diagnostic Microbiology of the Immunocompromised Host*, Second Edition, 653–689

[68] : Todeschini G, Tecchio C, Borghero C, D’Emilio A, Pegoraro E, de Lalla F, Benedetti P, Spolaore P, Pellizzer G. 2006. Association between *Enterococcus* bacteraemia and death in neutropenic patients with haematological malignancies. *J Infect* 53:266–273.

[69] : World Health Organization. 2015. Global Health Observatory Data.

http://www.who.int/gho/child_health/mortality/neonate/en. Accessed 14 July 2016.

[70] : ECN-PILLY 2020. Collège des universitaires des maladies infectieuses et tropicales. www.infectiologie.com.

[71] : Pai, S., Enoch, D. A., & Aliyu, S. H. (2015). Bacteremia in children: epidemiology, clinical diagnosis and antibiotic treatment.

[72] : Font, M. D., Thyagarajan, B., & Khanna, A. K. (2020). Sepsis and Septic Shock – Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making. *Medical Clinics of North America*.

[73] : Banerjee R, Özenci V, Patel R. Individualized approaches are needed for optimized blood cultures. *Clin Infect Dis.* 2016;63:1332–9.

[74] : Guna Serrano, M. R., Larrosa Escartín, N., Marín Arriaza, M., & Rodríguez Díaz, J. C. (2018). Diagnóstico microbiológico de la bacteriemia y la fungemia: hemocultivos y métodos moleculares. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*.

[75] : Lehnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 Update. *J Clin Oncol.* 2017;35:2082–94.9

- [76] : Lancaster DP, Friedman DF, Chiotos K, Sullivan KV. Blood volume required for detection of low levels and ultralow levels of organisms responsible for neonatal bacteremia by use of Bactec Peds Plus/F, Plus Aerobic/F Medium, and the BD Bactec FX System: An in vitro study. *J Clin Microbiol*. 2015;53:3609–13
- [77] : Planes AM, Calleja R, Bernet A, Campins-Martí M, Almirante B, Pumarola T, et al. Evaluation of the usefulness of a quantitative blood culture in the diagnosis of catheter-related bloodstream infection: Comparative analysis of 2 periods (2002 and 2012). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34:484–9
- [78] : Gubbels S, Nielsen J, Voldstedlund M, Kristensen B, Schønheyder HC, Vandenbroucke-Grauls CM, et al. Utilization of blood cultures in Danish hospitals: A population-based descriptive analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:344, e13–21.
- [79] : Nair A, Elliott SP, Al Mohajer M. Knowledge, attitude, and practice of blood culture contamination: A multicenter study. *Am J Infect Control*. 2017;45:547–8
- [80] : Tziolos N, Giamarellos-Bourboulis EJ. Contemporary approaches to the rapid molecular diagnosis of sepsis. *Expert Rev Mol Diagn*. 2016;16:1201–7.
- [81] : Rodríguez JC, Bratos AM, Merino E, Ezpeleta C. Use of MALDI-TOF in the rapid diagnosis of sepsis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34 Suppl 2:19–25
- [82] : Opota O, Jatón K, Greub G. Microbial diagnosis of bloodstream infection: towards molecular diagnosis directly from blood. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:323–31
- [82] : Research and Markets. “Global infectious disease rapid diagnostic testing market: focus on product, disease, technology, application, end user, region/country data, and competitive landscape –analysis and forecast, 2020-2025”. June 2020.
- [83] : Wagner JL, Markovich KC, Barber KE, Stover KR, Biehle LR. Optimizing rapid diagnostics and diagnostic stewardship in Gram-negative bacteremia. *Pharmacotherapy*. 2021;00:1–10
- [84] : Accelerate PhenoTest BC Kit. Package insert. Accelerate Diagnostics. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/DEN160032.pdf. Accessed May 10, 2021.
- [85] : Opota O, Croxatto A, Prod'homme G, & Greub G. (2015). Blood culture-based diagnosis of bacteraemia: state of the art. *Clinical Microbiology and Infection*, 21(4), 313–

- [86] : Memar, M.Y.; Alizadeh, N.; Varshochi, M.; Kafil, H.S. Immunologic biomarkers for diagnostic of early-onset neonatal sepsis. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2019, 32, 143–153.
- [87] : Nunnally, M.E.; Patel, A. Sepsis - What's new in 2019? *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2019, 32, 163–168.
- [88] : Tan, M.; Lu, Y.; Jiang, H.; Zhang, L. The diagnostic accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *J. Cell. Biochem.* 2019, 120, 5852–5859.
- [89] : Kumar, S.; Tripathy, S.; Jyoti, A.; Singh, S.G. Recent advances in biosensors for diagnosis and detection of sepsis: A comprehensive review. *Biosens Bioelectron.* 2019, 124–125, 205–215.
- [90] : Zhu, T.; Liao, X.; Feng, T.; Wu, Q.; Zhang, J.; Cao, X.; Li, H. Plasma monocyte chemoattractant protein 1 as a predictive marker for sepsis prognosis: A prospective cohort study. *Tohoku J. Exp. Med.* 2017, 241, 139–147.
- [91] : Venet, F.; Monneret, G. Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression. *Nat. Rev. Nephrol.* 2018, 14, 121–137.
- [92] : Larsen, F.F.; Petersen, J.A. Novel biomarkers for sepsis: A narrative review. *Eur. J. Intern Med.* 2017, 45, 46–50.
- [93] : Zhang, J.; She, D.; Feng, D.; Jia, Y.; Xie, L. Dynamic changes of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) reflect sepsis severity and can predict prognosis: A prospective study. *BMC Infect. Dis.* 2011, 11, 53.
- [94] : Wu, Y.; Wang, F.; Fan, X.; Bao, R.; Bo, L.; Li, J.; Deng, X. Accuracy of plasma sTREM-1 for sepsis diagnosis in systemic inflammatory patients: A systematic review and meta-analysis. *Crit. Care.* 2012, 16, R229.
- [95] : Saldır, M.; Tunc, T.; Cekmez, F.; Cetinkaya, M.; Kalayci, T.; Fidancı, K.; Babacan, O.; Erdem, G.; Kocak, N.; Sari, E.; et al. Endocan and Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 as Novel Markers for Neonatal Sepsis. *Pediatr Neonatol.* 2015, 56, 415–421.
- [96] : Karasu, E.; Nilsson, B.; Kohl, J.; Lambris, J.D.; Huber-Lang, M. Targeting Complement Pathways in Polytrauma- and Sepsis-Induced Multiple-Organ Dysfunction. *Front. Immunol.* 2019, 10, 543.

- [97] : Williams, A.L.; Gullipalli, D.; Ueda, Y.; Sato, S.; Zhou, L.; Miwa, T.; Tung, K.S.; Song, W.C. C5 inhibition prevents renal failure in a mouse model of lethal C3 glomerulopathy. *Kidney Int.* 2017, 91, 1386–1397.
- [98] : Zhang, Y.; Yan, X.; Zhao, T.; Xu, Q.; Peng, Q.; Hu, R.; Quan, S.; Zhou, Y.; Xing, G. Targeting C3a/C5a receptors inhibits human mesangial cell proliferation and alleviates immunoglobulin A nephropathy in mice. *Clin. Exp. Immunol.* 2017, 189, 60–70.
- [99] : Napier, B.A.; Brubaker, S.W.; Sweeney, T.E.; Monette, P.; Rothmeier, G.H.; Gertsvolf, N.A.; Puschnik, A.; Carette, J.E.; Khatri, P.; Monack, D.M. Complement pathway amplifies caspase-11-dependent cell death and endotoxin-induced sepsis severity. *J. Exp. Med.* 2016, 213, 2365–2382.
- [100] : Wang, X.; Li, Z.-Y.; Zeng, L.; Zhang, A.-Q.; Pan, W.; Gu, W.; Jiang, J.-X. Neutrophil CD64 expression as a diagnostic marker for sepsis in adult patients: A meta-analysis. *Crit. Care.* 2015, 19, 245.
- [101] : Wang, H.; Meng, K.; Jun Chen, W.; Feng, D.; Jia, Y.; Xie, L. Serum miR-574-5p: A prognostic predictor of sepsis patients. *Shock* 2012, 37, 263–267.
- [102] : Sheedy, F.J.; Palsson-McDermott, E.; Hennessy, E.J.; Martin, C.; O’Leary, J.J.; Ruan, Q.; Johnson, D.S.; Chen, Y.; O’Neill, L.A. Negative regulation of TLR4 via targeting of the proinflammatory tumor suppressor PDCD4 by the microRNA miR-21. *Nat. Immunol.* 2010, 11, 141–147.
- [103] : McHugh, L.; Seldon, T.A.; Brandon, R.A.; Kirk, J.T.; Rapisarda, A.; Sutherland, A.J.; Presneill, J.J.; Venter, D.J.; Lipman, J.; Thomas, M.R.; et al. A Molecular Host Response Assay to Discriminate Between Sepsis and Infection-Negative Systemic Inflammation in Critically Ill Patients: Discovery and Validation in Independent Cohorts. *Plos Med.* 2015, 12.
- [104] : Scicluna, B.P.; Klein Klouwenberg, P.M.; van Vught, L.A.; Wiewel, M.A.; Ong, D.S.; Zwinderman, A.H.; Franitza, M.; Toliat, M.R.; Nurnberg, P.; Hoogendijk, A.J.; et al. A molecular biomarker to diagnose community-acquired pneumonia on intensive care unit admission. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2015, 192, 826–835.
- [105] : Hotz, M.J.; Qing, D.; Shashaty, M.G.; Zhang, P.; Faust, H.; Sondheimer, N.; Rivella, S.; Worthen, G.S.; Mangalmurti, N.S. Red Blood Cells Homeostatically Bind Mitochondrial DNA through TLR9 to Maintain Quiescence and to Prevent Lung Injury. *Am. J. Respir. Crit.*

Care Med. 2018, 197, 470–480.

[106] : Arnalich, F.; Maldifassi, M.C.; Ciria, E.; Codoceo, R.; Renart, J.; Fernandez-Capitan, C.; Herruzo, R.; Garcia-Rio, F.; Lopez-Collazo, E.; Montiel, C. Plasma levels of mitochondrial and nuclear DNA in patients with massive pulmonary embolism in the emergency department: A prospective cohort study. *Crit. Care*. 2013, 17, R90.

[107] : Long, Y.; Zhang, Y.; Gong, Y.; Sun, R.; Su, L.; Lin, X.; Shen, A.; Zhou, J.; Caiji, Z.; Wang, X. Diagnosis of sepsis with cell-free DNA by next-generation sequencing technology in ICU patients. *Arch. Med Res*. 2016, 47, 365–371.

[108] : Gould, T.J.; Vu, T.T.; Stafford, A.R.; Dwivedi, D.J.; Kim, P.Y.; Fox-Robichaud, A.E.; Weitz, J.I.; Liaw, P.C. Cell-Free DNA Modulates Clot Structure and Impairs Fibrinolysis in Sepsis. *Arter. Thromb. Vasc. Biol*. 2015, 35, 2544–2553.

[109] : Kung, C.T.; Hsiao, S.Y.; Tsai, T.C.; Su, C.M.; Chang, W.N.; Huang, C.R.; Wang, H.C.; Lin, W.C.; Chang, H.W.; Lin, Y.J.; et al. Plasma nuclear and mitochondrial DNA levels as predictors of outcome in severe sepsis patients in the emergency room. *J. Transl. Med*. 2012, 10, 130.

[110] : Galliera, E.; Massaccesi, L.; De Vecchi, E.; Banfi, G.; Romanelli, M.M.C. Clinical application of presepsin as diagnostic biomarker of infection: Overview and updates. *Clin. Chem. Lab. Med. (Cclm)* 2019.

[111] : Yeh, C.-F.; Wu, C.-C.; Liu, S.-H.; Chen, K.-F. Comparison of the accuracy of neutrophil CD64, procalcitonin, and C-reactive protein for sepsis identification: A systematic review and meta-analysis. *Ann. Intensive Care*. 2019, 9, 5.

[112] : Wu, C.-C.; Lan, H.-M.; Han, S.-T.; Chaou, C.-H.; Yeh, C.-F.; Liu, S.-H.; Li, C.-H.; Blaney, G.N.; Liu, Z.-Y.; Chen, K.-F. Comparison of diagnostic accuracy in sepsis between presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein: A systematic review and meta-analysis. *Ann. Intensive Care*. 2017, 7, 91.

[113] : Takahashi, G.; Shibata, S.; Ishikura, H.; Miura, M.; Fukui, Y.; Inoue, Y.; Endo, S. Presepsin in the prognosis of infectious diseases and diagnosis of infectious disseminated intravascular coagulation: A prospective, multicentre, observational study. *Eur. J*.

Anaesthesiol. 2015, 32, 199–206.

[114] : Bellos, I.; Fitrou, G.; Pergialiotis, V.; Thomakos, N.; Perrea, D.N.; Daskalakis, G. The diagnostic accuracy of presepsin in neonatal sepsis: A meta-analysis. *Eur. J. Pediatrics*. 2018, 177, 625–632.

[115] : Fang, Y.; Li, C.; Shao, R.; Yu, H.; Zhang, Q. The role of biomarkers of endothelial activation in predicting morbidity and mortality in patients with severe sepsis and septic shock in intensive care: A prospective observational study. *Thromb Res*. 2018, 171, 149–154.

[116] : Ricciuto, D.R.; dos Santos, C.C.; Hawkes, M.; Toltl, L.J.; Conroy, A.L.; Rajwans, N.; La

erty, E.I.; Cook, D.J.; Fox-Robichaud, A.; Kahnemoui, K.; et al. Angiopoietin-1 and angiopoietin-2 as clinically informative prognostic biomarkers of morbidity and mortality in severe sepsis. *Crit. Care Med*. 2011, 39, 702–710.

[117] : Fisher, J.; Douglas, J.J.; Linder, A.; Boyd, J.H.; Walley, K.R.; Russell, J.A. Elevated Plasma Angiopoietin-2 Levels Are Associated With Fluid Overload, Organ Dysfunction, and Mortality in Human Septic Shock. *Crit. Care Med*. 2016, 44, 2018–2027.

[118] : Luanraksa, S.; Jindatanmanusan, P.; Boonsiri, T.; Nimmanon, T.; Chaovanalikit, T.; Arnutti, P. An MMP/TIMP ratio scoring system as a potential predictive marker of diabetic foot ulcer healing. *J. Wound Care*. 2018, 27, 849–855.

[119] : Giannella, M., Bartoletti, M., Gatti, M., & Viale, P. (2019). Advances in the therapy of bacterial bloodstream infections. *Clinical Microbiology and Infection*.

[120] : Miller WR, Seas C, Carvajal LP, Diaz L, Echeverri AM, Ferro C, et al. The cefazolin inoculum effect is associated with increased mortality in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Open Forum Infect Dis* 2018 ;5:ofy123

[121] : Lee BJ, Wang SK, Constantino-Corpuz JK, Apolinario K, Nadler B, McDanel JS, et al. Cefazolin vs. anti-staphylococcal penicillins for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections in acutely ill adult patients: results of a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2019 ;53:225-33.

[122] : Zasowski EJ, Trinh TD, Claeys KC, Casapao AM, Sabagha N, Lagnf AM, et al. Multicenter observational study of ceftaroline fosamil for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2017 :61.

- [123] : Arshad S, Huang V, Hartman P, Perri MB, Moreno D, Zervos MJ. Ceftaroline fosamil monotherapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: a comparative clinical outcomes study. *Int J Infect Dis* 2017;57: 27-31.
- [124] : Grillo S, Cuervo G, Carratala J, Grau I, Pallares N, Tebe C, et al. Impact of betalactam and daptomycin combination therapy on clinical outcomes in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a propensity score-matched analysis. *Clin Infect Dis* 2019;69(9):1480-8
- [125] : Rieg S, Joost I, Weiss V, Peyerl-Hoffmann G, Schneider C, Hellmich M, et al. Combination antimicrobial therapy in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a post hoc analysis in 964 prospectively evaluated patients. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:406 e1-8.
- [126] : Davis JS, Lye D, Nelson J, O'Sullivan M, Paterson DL, Paul M, et al. Combination antibiotic therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: the CAMERA2 randomised controlled trial [Abstract L0014]. Amsterdam, Netherlands: European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases; 2019.
- [127] : Jorgensen SCJ, Zasowski EJ, Trinh TD, Lagnf AM, Bhatia S, Sabagha N, et al. Daptomycin plus beta-lactam combination therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: a retrospective, comparative cohort study. *Clin Infect Dis* 2019.
- [128] : Geriak M, Haddad F, Rizvi K, Rose W, Kullar R, LaPlante K, et al. Clinical data on daptomycin plus ceftaroline versus standard of care monotherapy in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2019;63.
- [129] : Pujol M, Miro JM, Shaw E, Aguado JM, San-Juan Garrido R, Puig M, et al. Daptomycin plus fosfomycin versus daptomycin monotherapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. a multicenter, randomized, clinical trial. San Francisco, CA, USA: IDWeek; 2018.
- [130] : Diallo K, Kern WV, de With K, Luc A, Thilly N, Pulcini C. Management of bloodstream infections by infection specialists in France and Germany: a cross-sectional survey. *Infection* 2018;46:333-9.
- [131] : Diallo K, Thilly N, Luc A, Beraud G, Ergonul O, Giannella M, et al. Management of

bloodstream infections by infection specialists: an international ESCMID cross-sectional survey. *Int J Antimicrob Agents* 2018;51:794-8.

[132] : Bouza E, Kestler M, Beca T, Mariscal G, Rodriguez-Creixems M, Bermejo J, et al. The NOVA score: a proposal to reduce the need for transesophageal echocardiography in patients with enterococcal bacteremia. *Af-Af Clin Infect Dis* 2015 ;60:528-35.

[133] : Shortridge D, Pfaller MA, Castanheira M, Flamm RK. Antimicrobial activity of ceftolozane-tazobactam tested against Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* collected from patients with bloodstream infections isolated in United States hospitals (2013-2015) as part of the Program to Assess Ceftolozane-Tazobactam Susceptibility (PACTS) surveillance program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2018

[134] : Giani T, Arena F, Pollini S, Di Pilato V, D'Andrea MM, Henrici De Angelis L, et al. Italian nationwide survey on *Pseudomonas aeruginosa* from invasive infections: activity of ceftolozane/tazobactam and comparators, and molecular epidemiology of carbapenemase producers. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:664-71.

[135] : Bassetti M, Castaldo N, Cattelan A, Mussini C, Righi E, Tascini C, et al. Ceftolozane/tazobactam for the treatment of serious *Pseudomonas aeruginosa* infections: a multicentre nationwide clinical experience. *Int J Antimicrob Agents* 2019

[136] : Babich T, Naucler P, Valik JK, Giske CG, Benito N, Cardona R, et al. Ceftazidime, carbapenems, or piperacillin-tazobactam as single definitive therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: a multi-site retrospective study. *Clin Infect Dis* 2019.

[137] : Gutierrez-Gutierrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh PR, Viale P, Pano- Pardo JR, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2017

[138] : Wang X, Wang Q, Cao B, Sun S, Zhang Y, Gu B, et al. Retrospective observational study from a Chinese network of the impact of combination therapy versus monotherapy on mortality from carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2019

[139] : Pena C, Suarez C, Ocampo-Sosa A, Murillas J, Almirante B, Pomar V, et al. Effect of adequate single-drug vs combination antimicrobial therapy on mortality in *Pseudomonas*

aeruginosa bloodstream infections: a post Hoc analysis of a prospective cohort. Clin Infect Dis 2013

[140] : Tschudin-Sutter S, Fosse N, Frei R, Widmer AF. Combination therapy for treatment of Pseudomonas aeruginosa bloodstream infections. PLoS One 2018

[141] : Wang J, Niu H, Wang R, Cai Y. Safety and efficacy of colistin alone or in combination in adults with Acinetobacter baumannii infection: a systematic review and meta-analysis. Int J Antimicrob Agents 2019

[142] : Thompson, K., Venkatesh, B., & Finfer, S. (2019). Sepsis and septic shock: current approaches to management. Internal Medicine Journal, 49(2), 160–170.

[143] : Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001 ;345:1368–77.

[144] : Angus DC, Barnato AE, Bell D, Bellomo R, Chong CR, Coats TJ et al. A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMISe investigators. Intensive Care Med 2015;41: 1549–60

[145] : Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. N Engl J Med 2014;371: 1496–506.

[146] : Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve R et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. N Engl J Med 2015 ;372: 1301–11

[147] : Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. N Engl J Med 2014;370: 1683–93

[148] : Vail E, Gershengorn HB, Hua M, Walkey AJ, Rubenfeld G, Wunsch H. Association between US norepinephrine shortage and mortality among patients with septic shock. JAMA 2017 ;317:1433–42.

[149] : Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hebert PC, Cooper DJ et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. N Engl J Med 2008;358: 877–87

[150] : Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N. Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: the VANISH randomized clinical trial. JAMA 2016;316: 509–18

- [151] : Sprung CL, Caralis PV, Marcial EH, Pierce M, Gelbard MA, Long W Met al. The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock. A prospective, controlled study. *N Engl J Med* 1984 ;311:1137–43
- [152] : Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987;317: 653–8
- [153] : Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach J Met al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002 ;288: 862–71
- [154] : Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008 ;358: 111–24
- [155] : Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, Rajbhandari D, Arabi Y, Bellomo R et al. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2018 ;378: 797–808
- [156] : Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot JP, Siami S et al. Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. *N Engl J Med* 2018 ;378: 809–18.
- [157] : Venkatesh B, Finfer S, Myburgh J, Cohen J, Billot L. Long-term outcomes of the ADRENAL trial. *N Engl J Med* 2018 ;378: 1744–5
- [158] : Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot JP, Siami S et al. Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. *N Engl J Med* 2018 ;378: 809–18.
- [159] : Perner A, Gordon AC, Angus DC, Lamontagne F, Machado F, Russell JA et al. The intensive care medicine research agenda on septic shock. *Intensive Care Med* 2017;43:1294–305
- [160] : Alós, J.-I. (2015). Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 33(10), 692–699.
- [161] : Alasdair MacGowan, Emily Macnaughton, Antibiotic resistance, *Medicine*, Volume 45, Issue 10, 2017, Pages 622-628,
- [162] : Darby, E.M., Trampari, E., Siasat, P. et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance revisited. *Nat Rev Microbiol* 21, 280–295 (2023)

- [163] : Naas, T. et al. Beta-lactamase database (BLDB) – structure and function. *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.* 32, 917–919 (2017).
- [164] : Tooke, C. L. et al. β -Lactamases and β -lactamase inhibitors in the 21st century. *J. Mol. Biol.* 431, 3472–3500 (2019)
- [165] : Lima, L. M., Silva, B. N. M. D., Barbosa, G. & Barreiro, E. J. β -Lactam antibiotics: an overview from a medicinal chemistry perspective. *Eur. J. Med. Chem.* 208, 112829 (2020).
- [166] : World Health Organization. WHO Publishes List of Bacteria for which New Antibiotics are Urgently Needed. World Health Organization <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgentlyneeded> (2017)
- [167] : Yoon, E.-J. et al. A novel KPC variant KPC-55 in *Klebsiella pneumoniae* ST307 of reinforced meropenem-hydrolyzing activity. *Front. Microbiol.* 11, 2509 (2020)
- [168] : Mancini, S., Keller, P. M., Greiner, M., Bruderer, V. & Imkamp, F. Detection of NDM-19, a novel variant of the New Delhi metallo- β -lactamase with increased carbapenemase activity under zinc-limited conditions, in Switzerland. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 95, 114851 (2019).
- [169] : Tietgen, M. et al. Identification of the novel class D β -lactamase OXA-679 involved in carbapenem resistance in *Acinetobacter calcoaceticus*. *J. Antimicrob. Chemother.* 74, 1494–1502 (2019).
- [170] : D’Souza, A. W. et al. Spatiotemporal dynamics of multidrug resistant bacteria on intensive care unit surfaces. *Nat. Commun.* 10, 4569 (2019).
- [171] : Fang, L. et al. Emerging high-level tigecycline resistance: novel tetracycline destructases spread via the mobile Tet(X). *BioEssays* 42, 2000014 (2020).
- [172] : Gasparrini, A. J. et al. Tetracycline-inactivating enzymes from environmental, human commensal, and pathogenic bacteria cause broad-spectrum tetracycline resistance. *Commun. Biol.* 3, 241 (2020).
- [173] : Sun, J. et al. Plasmid-encoded tet(X) genes that confer high-level tigecycline resistance in *Escherichia coli*. *Nat. Microbiol.* 4, 1457–1464 (2019).
- [174] : Wang, L. et al. Novel plasmid-mediated tet (X5) gene conferring resistance to tigecycline, eravacycline, and omadacycline in a clinical *Acinetobacter baumannii* isolate.

- Antimicrob. Agents Chemother. 64, e01326-19 (2019).
- [175] : Wang, L. et al. Novel plasmid-mediated tet (X5) gene conferring resistance to tigecycline, eravacycline, and omadacycline in a clinical *Acinetobacter baumannii* isolate. Antimicrob. Agents Chemother. 64, e01326-19 (2019).
- [176] : Li, Q. et al. Synthetic group A streptogramin antibiotics that overcome Vat resistance. Nature 586, 145–150 (2020).
- [177] : Larsen, J. et al. Emergence of methicillin resistance predates the clinical use of antibiotics. Nature 602, 135–141 (2022).
- [178] : Caveney, N. A. et al. Structural insight into YcbB-mediated beta-lactam resistance in *Escherichia coli*. Nat. Commun. 10, 1849 (2019).
- [179] : Sievert, D. M. et al. Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* in the United States, 2002–2006. Clin. Infect. Dis. 46, 668–674 (2008).
- [180] : Melo-Cristino, J., Resina, C., Manuel, V., Lito, L. & Ramirez, M. First case of infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. Lancet 382, 205 (2013)
- [181] : Chokshi A, Sifri Z, Cennimo D, Horng H. Global contributors to antibiotic resistance. J Global Infect Dis 2019;11:36-42.
- [182] : World Health Organization | Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance; 2014.
- [183] : World Health Organization | Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) Report Early Implementation. World Health Organization; 2018.
- [184] : Obodozie OO, Mustapha KB, Ebeshi BU, Inyang US. A comparative study on the prevalence of substandard ampicillin/cloxacillin preparations in the Nigerian market: Mid 1990's and present. J Phytomed Ther 2006 ;11:1-8.
- [185] : Hu S, Liu X, Peng Y. Assessment of antibiotic prescription in hospitalised patients at a Chinese University hospital. J Infect 2003;46:161-3.
- [186] : Gani L, Arif H, Widjaja SK, Adi R, Prasadja H, Tampubolon LH, et al. Physicians' prescribing practice for treatment of acute Diarrhoea in young children in Jakarta. J Diarrhoeal Dis Res 199 1;9:194-9.
- [187] : Ab Rahman N, Teng CL, Sivasampu S. Antibiotic prescribing in public and private

practice: A cross-sectional study in primary care clinics in Malaysia. BMC Infect Dis 2016 ;16:208.

[188] : Ab Rahman N, Teng CL, Sivasampu S. Antibiotic prescribing in public and private practice: A cross-sectional study in primary care clinics in Malaysia. BMC Infect Dis 2016;16:208.

[189] : Dooling KL, Kandeel A, Hicks LA, El-Shoubary W, Fawzi K, Kandeel Y, et al. Understanding antibiotic use in Minya district, Egypt: Physician and pharmacist prescribing and the factors influencing their practices. Antibiotics (Basel) 2014 ;3:233-43.

[190] : Satyanarayana S, Kwan A, Daniels B, Subbaraman R, McDowell A, Bergkvist S, et al. Use of standardised patients to assess antibiotic dispensing for tuberculosis by pharmacies in urban India: A cross-sectional study. Lancet Infect Dis 2016;16:1261-8.

[191] : Mohanan M, Vera-Hernández M, Das V, Giardili S, Goldhaber-Fiebert JD, Rabin TL, et al. The know-do gap in quality of health care for childhood diarrhea and pneumonia in rural India. JAMA Pediatr 2015;169:349-57.

[192] : Landers TF, Cohen B, Wittum TE, Larson EL. A review of antibiotic use in food animals: Perspective, policy, and potential. Public Health Rep 2012;127:4-22.

[193] : SUMMARY REPORT on Antimicrobials Sold or Distributed for Use in Food-Producing Animals. Food-Producing Animals; 2016.

[194] : Gundogan N, Citak S, Yucel N, Devren A. A note on the incidence and antibiotic resistance of Staphylococcus aureus isolated from meat and chicken samples. Meat Sci 2005;69:807-10.

[195] : Smith TC, Male MJ, Harper AL, Kroeger JS, Tinkler GP, Moritz ED, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) strain ST398 is present in Midwestern U.S. Swine and swine workers. PLoS One 2009;4:e4258.

[196] : World Health Organization | ANTIBACTERIAL AGENTS IN CLINICAL DEVELOPMENT An Analysis of the Antibacterial Clinical Development Pipeline, Including Tuberculosis. World Health Organization; 2017.

[197] : Mossialos E, Morel C, Edwards S, Berenson J, Gemmill-Toyama M, Brogan D. Policies and Incentives for Promoting Innovation in Antibiotic Research. Copenhagen, Denmark: European Observatory on Health Systems and Policies; 2010.

- [198] : Bartlett JG, Gilbert DN, Spellberg B. Seven ways to preserve the miracle of antibiotics. *Clin Infect Dis* 2013 ;56:1445-50.
- [199] : Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: Part 1: Causes and threats. *P T* 2015;40:277-83.
- [200] : Martínez-Martínez, L., & Calvo, J. (2010). Desarrollo de las resistencias a los antibióticos: causas, consecuencias y su importancia para la salud pública. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 28, 4–9.
- [201] : Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022 Feb 12;399(10325):629-655.
- [202] : World Health Organization. Global Action Plan on Antimicrobial resistance. Geneva: WHO; 2015
- [203] : World Health Organization. Global Priority List of Antibiotic-Resistance Bacteria to Guide Research, Discovery, and Development of New Antibiotics. Geneva: World Health Organization; 2017.
- [204] : Su C-H, Wang J-T, Hsiung CA, Chien L-J, Chi C-L, Yu H-T, et al. Increase of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection in Acute Care Hospitals in Taiwan: Association with Hospital Antimicrobial Usage. *PLoS ONE* 2012; 7(5):e37788.
- [205] : Ndir A, Diop A, Ka R, Faye PM, Dia-Badiane NM, Ndoye B, et al. Infections caused by extended-spectrum beta-lactamases producing *Enterobacteriaceae*: clinical and economic impact in patients hospitalized in 2 teaching hospitals in Dakar, Senegal. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2016; 5:13.
- [206] : Gulen TA, Guner R, Celikbilek N, Keske S, Tasyaran M. Clinical importance and cost of bacteremia caused by nosocomial multi drug resistant *acinetobacter baumannii*. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2015; 38:32±5.
- [207] : Yao Z, Peng Y, Chen X, Bi J, Li Y, Ye X, et al. Healthcare Associated Infections of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: A Case-Control-Control Study. *PLoS One*. 2015; 10(10):e0140604.
- [208] : Jia X, Ma W, Xu X, Yang S, Zhang L. Retrospective analysis of hospital-acquired linezolid-nonsusceptible enterococci infection in Chongqing, China, 2011±2014. *Am J Infect*

Control. 2015; 43(12):e101±6.

[209] : Founou, R. C., Founou, L. L., & Essack, S. Y. (2017). Clinical and economic impact of antibiotic resistance in developing countries: A systematic review and meta-analysis. PLOS ONE, 12(12), e0189621.

[210] : Johnson PDR, Ballard SA, Grabsch EA, Stinear TP, Seemann T, Young HL, et al. A sustained hospital outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia due to emergence of vanB E. faecium sequence type 203. J Infect Dis 2010;202:1278–86.

[211] : Teillant A, Gandra S, Barter D, Morgan DJ, Laxminarayan R. Potential burden of antibiotic resistance on surgery and cancer chemotherapy antibiotic prophylaxis in the USA: a literature review and modelling study. Lancet Infect Dis 2015.

[212] : Girmenia C, Rossolini GM, Picciocchi A, Bertaina A, Pisapia G, Pastore D, et al. Infections by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in SCT recipients: a nationwide retrospective survey from Italy. Bone Marrow Transplant 2015;50:282–8.

[213] : Courtney JM, Dunbar KE, McDowell A, Moore JE, Warke TJ, Stevenson M, et al. Clinical outcome of *Burkholderia cepacia* complex infection in cystic fibrosis adults. J Cyst Fibros 2004 ;3:93–8.

[214] : Alexander BD, Petzold EW, Reller LB, Palmer SM, Davis RD, Woods CW, et al. Survival after lung transplantation of cystic fibrosis patients infected with *Burkholderia cepacia* complex. Am J Transplant 2008;8:1025–30.

[215] : Burki, T.K., 2018. Superbugs: an arms race against bacteria. Lancet Respir. Med. 6, 668.

[216] : O’neill, J., 2014. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. Rev. Antimicrob. Resistance 20, 1–16.

[217] : Ventola, C.L., 2015. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. Pharm. Ther. 40, 277–283.

[218] : Bank, W., 2017. Drug-resistant infections: A threat to Our Economic Future. World Bank, Washington, DC, USA. March 2017.

[219] : Bloom, G., Merrett, G.B., Wilkinson, A., Lin, V., Paulin, S., 2017. Antimicrobial resistance and universal health coverage. BMJ Glob.Health 2, e000518.

[220] : Cecchini M, Langer J, Slawomirski L. Antimicrobial resistance in G7 countries and

beyond: economic issues, policies and options for action. OECD; 2015.

[221] : Ahmad, M., & Khan, A. U. (2019). Global economic impact of antibiotic resistance: A review. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*.

[222] : Anderson, M., Clift, C., Schulze, K., Sagan, A., Nahrgang, S., Mossialos, E., 2019. Averting the AMR crisis: what are the avenues for policy action for countries in Europe? *Eur. Observatory Health Syst. Polic.*

[223] : Naylor, N.R., Atun, R., Zhu, N., Kulasabanathan, K., Silva, S., Chatterjee, A., Knight, G. M., Robotham, J.V., 2018. Estimating the burden of antimicrobial resistance: a systematic literature review. *Antimicrob. Resistance Infect.n Control* 7, 1–17

[224] : Lekagul, A., Tangcharoensathien, V., Yeung, S., 2019. Patterns of antibiotic use in global pig production: a systematic review. *Vet. Anim. Sci.* 7, 100058.

[225] : Christaki E, Marcou M, Tofarides A. Antimicrobial Resistance in Bacteria: Mechanisms, Evolution, and Persistence. *J Mol Evol.* 2020 Jan;88(1):26-40.

[226] : Watkins, R. R., & Bonomo, R. A. (2016). Overview: Global and Local Impact of Antibiotic Resistance. *Infectious Disease Clinics of North America*, 30(2), 313–322.

[227] : RÉSISTANCE BACTÉRIENNE : ÉTATS DES LIEUX AU MAROC S. Serragui, S. Derraji, F. Mahassine, Y. Cherrah *Maroc Médical*, tome 35 n°3, Septembre 2013

[228] : WHO, 2021. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report: 2021

[229] : Subramanya, S. H., Czyż, D. M., Acharya, K. P., & Humphreys, H. (2021). The potential impact of the COVID-19 pandemic on antimicrobial resistance and antibiotic stewardship. *VirusDisease*, 32(2), 330–337.

[230] : Dhesi, Z.; Enne, V.I.; Brealey, D.; Livermore, D.M.; High, J.; Russell, C.; Colles, A.; Kandil, H.; Mack, D.; Martin, D.; et al. Organisms causing secondary pneumonias in COVID-19 patients at 5 UK ICUs as detected with the FilmArray test. *medRxiv* 2020.

[231] : Dudoignon, E.; Caméléna, F.; Deniau, B.; Habay, A.; Coutrot, M.; Ressaie, Q.; Plaud, B.; Berçot, B.; Dépret, F. Bacterial pneumonia in COVID-19 critically ill patients: A case series. *Clin. Infect. Dis.* 2021, 72, 905–906

[232] : Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10,021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an

observational study. *Lancet Respir Med.* 2020 ;8:853.

[233] : NIH, COVID-19 treatment guidelines. Clinical spectrum of SARS-CoV-2 infection. Last Updated: December 17, 2020.

[234] : Getahun H, Smith I, Trivedi K, et al. Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic. *Bull. World Health Organ.* 2020.

[235] : Martinez KA, Rood M, Jhangiani N, et al. Association between antibiotic prescribing for respiratory tract infections and patient satisfaction in direct-to-consumer telemedicine. *JAMA Intern Med.* 2018;178(11):1558–60.

[236] : Armitage R, Nellums LB. Antibiotic prescribing in general practice during COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020

[237] : Shah S, Wordley V, Thompson W. How did COVID-19 impact on dental antibiotic prescribing across England? *Br Dent J.* 2020;229:601–4.

[238] : Martin E, Philbin M, Hughes G, et al. Antimicrobial stewardship challenges and innovative initiatives in the acute hospital setting during the COVID-19 pandemic. *J Antimicrob Chemother.* 2020;76:272.

[239] : WHO. New report calls for urgent action to avert antimicrobial resistance crisis. 29 April 2019, Joint News Release

[240] : CDC. Guidance for Cleaning and Disinfecting. US Centers Dis Control Prev [Internet]. 2020; 1–9.

[241] : Pidot SJ, Gao W, Buultjens AH, Monk IR, et al. Increasing tolerance of hospital enterococcus faecium to handwash alcohols. *Sci Transl Med.* 2018;10(452):eaar6115

[242] : Kampf G. Biocidal agents used for disinfection can enhance antibiotic resistance in gram-negative species. *Antibiotics.* 2018;7:110.

[243] : WHO. At least 80 million children under one at risk of diseases such as diphtheria, measles and polio as COVID-19 disrupts routine vaccination efforts, warn Gavi, WHO and UNICEF [Internet]. *World Heal. Organ.* 2020. s. 22–5. Z1'ska'no z:

[244] : WHO. Access to HIV medicines severely impacted by COVID- 19 as AIDS response stalls [Internet]. *World Heal. Organ.* 2020. Z1'ska'no z:

[245] : WHO. COVID-19 significantly impacts health services for noncommunicable diseases [Internet]. 2020. s. 1–3. Z1'ska'no z:

- [246] : You S, Sonne C, Ok YS. Covid-19's unsustainable waste management. *Science*. 2020;368:1438.
- [247] : European Commission. Waste management in the context of the coronavirus crisis. 2020; s. 5.
- [248] : Buehrle DJ, Decker BK, Wagener MM, et al. Antibiotic Consumption and Stewardship at a Hospital outside of an Early Coronavirus Disease 2019 Epicenter. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(11):e01011–20.
- [249] : Tanvir Mahtab Uddin, Arka Jyoti Chakraborty, Ameer Khusro, BM Redwan Matin Zidan, Saikat Mitra, Talha Bin Emran, Kuldeep Dhama, Md. Kamal Hossain Ripon, Márió Gajdács, Muhammad Umar Khayam Sahibzada, Md. Jamal Hossain, Niranjana Koirala, Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects, *Journal of Infection and Public Health*, Volume 14, Issue 12, 2021, Pages 1750-1766, ISSN 1876-0341,
- [250] : Uribe, R.V., Rathmer, C., Jahn, L.J. et al. Bacterial resistance to CRISPR-Cas antimicrobials. *Sci Rep* 11, 17267 (2021).
- [251] : Alcock BP, Raphenya AR, Lau TTY, Tsang KK, Bouchard M, Edalatmand A, et al. CARD 2020: antibiotic resistance surveillance with the comprehensive antibiotic resistance database. *Nucleic Acids Res* 2020;48:D517–25,
- [252] : Kumar M, Sarma DK, Shubham S, Kumawat M, Verma V, Nina PB, Jp D, Kumar S, Singh B, Tiwari RR. Futuristic Non-antibiotic Therapies to Combat Antibiotic Resistance: A Review. *Front Microbiol*. 2021 Jan 26
- [253] : World Health Organization. (2015). Global action plan on antimicrobial resistance.
- [254] : Patricia Renesto et Evelyne Jouvin-Marche: L'Antibiorésistance : stratégie de la France face à une menace sanitaire mondiale ; IRESP septembre 2022
- [256] : The National Action Plan for Combating Antibiotic-Resistant Bacteria (CARB) The white house Washington MARCH 2015
- [257] : National Action Plan for Combating Antibiotic-Resistant Bacteria, 2020 – 2025 USA
- [258] : Manar Ali Abushaheen, Muzahed, Amal Jamil Fatani, Mohammed Alosaimi, Wael Mansy, Merin George, Sadananda Acharya, Sanjay Rathod, Darshan Devang Divakar, Chitra Jhugroo, Sajith Vellappally, Aftab Ahmed Khan, Jilani Shaik, Poojdev Jhugroo,

Antimicrobial resistance, mechanisms and its clinical significance, Disease-a-Month, Volume 66, Issue 6, 2020, 100971, ISSN 0011-5029,

[259] : Blanchette, L., Gauthier, T., Heil, E., Klepser, M., Kelly, K. M., Nailor, M., ... Suda, K. (2018). The essential role of pharmacists in antibiotic stewardship in outpatient care: an official position statement of the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Journal of the American Pharmacists Association.

[260] : Lai WM, Islahudin FH, Ambaras Khan R, Chong WW. Pharmacists' Perspectives of Their Roles in Antimicrobial Stewardship: A Qualitative Study among Hospital Pharmacists in Malaysia. Antibiotics. 2022; 11(2):219

[261] : Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet. 2022 Feb 12;399(10325):629-655.

Serment d'Hippocrate

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 le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
 - وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
 - وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
 - وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
 - وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
 - وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
 - وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
 - وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
 - وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
 - بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



سنة : 2023

رقم الأطروحة: 255

ملف الأمراض البكتيرية في حالات تجرثم الدم وحالة مقاومة المضادات الحيوية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2023

من طرفه

السيد عمر مكان

لنيل دبلوم

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: تجرثم الدم - مقاومة - المضادات الحيوية - استراتيجيات الوقاية

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيسة اللجنة

السيدة طلال سعيدة

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

مدير الأطروحة

السيد زوهدي ميمون

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

عضوة

السيدة الشادلي مريمة

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

عضو

السيد كاويزي أحمد

أستاذ في طب الأطفال

عضو

السيد العزاز هشام

أستاذ في علم الفيروسات