



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2018

Thèse N° 093

La consommation des antibiotiques et la résistance bactérienne à l'Hôpital Ibn Tofail.

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 03/05/2018

PAR

Mlle **Jihane SAFI**

Née le 04 Janvier 1992 à Meknès

Médecin Interne du CHU Mohammed VI

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Consommation – Antibiotiques – Résistance – BMR – Corrélation

JURY

Mr.	S. ZOUHAIR	PRESIDENT
	Professeur de Microbiologie	
Mme.	K. ZAHLANE	RAPPORTEUR
	Professeure agrégée de Microbiologie et virologie	
Mme.	L. ARSALANE	JUGES
	Professeure de Microbiologie et virologie	
Mme.	N. TASSI	
	Professeure des maladies infectieuses	
Mr.	A. HACHIMI	
	Professeur agrégé d'Anesthésie et réanimation	



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

" رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ
الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ
وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ
وَأَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ فِي عِبَادِكَ
الصَّالِحِينَ "

صدق الله

العظيم





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.

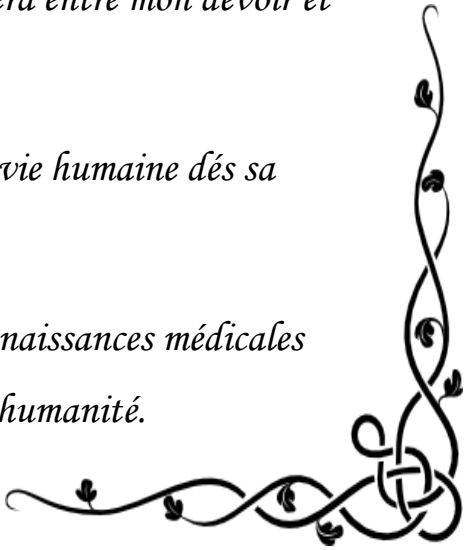
Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

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 strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

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





LISTE
DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE
Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino-laryngologie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie-réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie

AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BOUAITY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SARF Ismail	Urologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B

EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	TASSI Noura	Maladies infectieuses
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Nawal	Neurologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire péripherique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie

ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENJILALI Laila	Médecine interne	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique B	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUAT Aicha	Pédiatrie B	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	RADA Noureddine	Pédiatrie A
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	RAFIK Redda	Neurologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie

EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL IDRISSI SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZYANI Mohammed	Médecine interne

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	Hammoune Nabil	Radiologie
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses

ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	JALLAL Hamid	Cardiologie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
AMINE Abdellah	Cardiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BABA Hicham	Chirurgie générale	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUCHAMA Rachid	Chirurgie générale	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio - Vasculaire

CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHRAA Mohamed	Physiologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-pathologique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	TAMZAOURTE Mouna	Gastro - entérologie
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio- organique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	YASSIR Zakaria	Pneumo- phtisiologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
HAMMI Salah Eddine	Médecine interne	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- Vasculaire



DÉDICACES



« Il ne sous-estimait jamais le moment magique qu'est pour un homme le choix de son métier. Sachant bien que la vie est trop courte pour que ce choix ne soit pas irréparable, il avait été angoissé de constater qu'aucun métier ne l'attirait spontanément. Avec scepticisme, il avait examiné l'éventail des possibilités qui s'offraient : les procureurs qui consacrent toute leur vie à la persécution des autres : les instituteurs, souffre-douleur des enfants mal élevés ; les disciplines techniques, dont le progrès apporte avec un petit avantage une énorme nocivité ; le bavardage aussi sophistiqué que vide des sciences humaines ; l'architecture intérieure complètement asservie aux modes qu'il détestait ; le métier des pauvres pharmaciens réduits à être des vendeurs de boîtes et de flacons. Quand il se demandait : quel métier choisir pour toute ma vie ? Son fort intérieur tombait dans le plus embarrassé des silences. Si, à la fin, il s'était décidé pour la médecine, il n'avait obéi à aucune attirance secrète mais à un idéalisme altruiste : il considérait la médecine comme la seule occupation incontestablement utile à l'homme et dont les progrès techniques apportent le minimum d'effets négatifs »

L'identité - Milan Kundera.

MAMAN

Si vous enseignez à un homme, vous enseignez à une personne. Si vous enseignez à une femme, vous enseignez à toute la famille.

La douceur n'exclut pas la fermeté du caractère, ainsi le câble flexible résiste à la fureur des flots.

Maman tu es doublement belle, tu es rebelle.

PAPA

Le savoir est porteur de responsabilité, et la liberté ne saurait exister sans responsabilité.

Une certaine légèreté demande plus d'efforts que la pesanteur, les leçons de morale, la gravité, l'ennui qui s'en dégage. Mais elle est liée aussi à une certaine grâce.

SŒURETTE

A mesure que le temps passe je me demande si la sororité n'est pas le sentiment le plus authentique, le moins frelaté, le plus résistant aux évènements. Il faut prendre tant de précautions avec l'amour.

Avec une sœur on ose tout, même rester soi-même, jusqu'à l'horreur si c'est nécessaire pour sa santé mentale! Merci Hinda de me permettre d'être moi même en étant sûre de conserver ton affection. C'est si bon. On est si rarement soi-même finalement... Et avec si peu de gens.

A TOUTE MA FAMILLE (BESRI, SAFI)

« Pour se conseiller, pour s'aider l'un l'autre, il faut bien des rencontres et des aboutissements. Toute une constellation d'évènements est nécessaire pour une seule réussite. »

C'est bien grâce au soutien de l'ensemble de ma famille tout particulièrement ma défunte grand-mère paternelle, mes grands – parents maternels, mon oncle réanimateur Pr Lahcen SAFI, mes tantes Asmae et Soumia BESRI, ainsi que tout le reste de mon incroyable famille et non moins plus importante, que je témoigne, à travers ce travail, de mon ardente gratitude.

A MES AMIS

« La vie n'est pas faite que de grands sacrifices et de lourds devoirs, mais aussi de petites choses ; parmi lesquelles la bonté et le sourire dispensés sans modération qui gagnent le cœur et l'aide à battre »

Enorme pensée aux amis avec lesquels j'ai grandi, avec qui on a tout d'abord débuté ce long parcours inconnu et à ceux qui se sont par la suite joint au voyage.

A mes deux Salma, Safae, Hafsa, Chaimae, Zainab, Ghita, mes deux Meryem, Fadoua et Laila.

A la suite.....

A L'AMIMA

Un très grand merci pour m'avoir accompagné dans cette incroyable expérience qui permet le dépassement de soi et la compréhension de ce qu'est réellement la société.

Et un grand merci pour tous les enseignants soient-ils professeurs, médecins en cours de spécialisation, infirmiers ou quelconques.



REMERCIEMENTS



A mon maître et Président de thèse

Professeur ZOUHAIR

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider le jury de ma thèse. Puissent des générations avoir la chance de profiter de votre savoir qui n'a d'égale que votre sagesse et votre bonté. Veuillez, cher maître trouver dans ce modeste travail l'expression de ma haute considération.

A mon maître et Rapporteur de thèse

Professeure Kawtar ZAHLANE

Pour avoir accepté de diriger ce travail.
Votre bonté, votre modestie, votre compréhension, ainsi que vos qualités professionnelles ne peuvent que susciter ma grande estime. Je vous remercie d'avoir partagé cette expérience avec moi.
Veuillez trouver ici, l'assurance de mon profond respect, ma profonde admiration et ma sincère gratitude pour avoir guidé les premiers pas de ma carrière.

A notre maître et juge de thèse

Professeure ARSALANE

Je suis particulièrement touchée par la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail. Permettez-moi, chère maître de vous exprimer mon profond respect et ma haute considération.

A notre maître et juge de thèse

Professeure TASSI

Votre présence au sein de notre jury constitue pour moi un grand honneur. Par votre modestie, vous m'avez montré la signification morale de notre profession dès le départ. Nous vous remercions de votre enseignement et de votre gentillesse. Qu'il me soit permis de vous présenter à travers ce travail le témoignage de mon grand respect et l'expression de ma profonde reconnaissance est un grand privilège.

A notre maître et juge de thèse

Professeur HACHIMI

Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence.

Nous vous remercions de votre enseignement et nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance.

Et un grand merci pour l'ensemble des enseignants de mon parcours scolaire et ceux de la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech.



ABBREVIATIONS



Liste des abréviations

ABRI	:	Acinetobacter Baumanii résistant à l'imipénème
AK	:	Amikacine
AMC	:	Amoxicilline acide clavulanique
AMIN	:	Aminosides
ATB	:	Antibiotiques
ATCC	:	American Type Culture Collection
BGN	:	Bactérie gram négatif
BHR	:	Bactérie hautement résistante
BMR	:	Bactérie multi résistante
BPR	:	Bactéries pan résistantes
C3G	:	Céphalosporine de troisième génération
CAESAR	:	Réseau de surveillance de la résistance aux antimicrobiens en Asie centrale et en Europe orientale
CARBA	:	Carbapénèmes
CARD	:	Cardiologie
CASFM	:	Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie
CAZ	:	Ceftazidime
CCV	:	Chirurgie cardiovasculaire
CDC	:	Centre de prévention et du contrôle des maladies
CHP	:	Chirurgie Plastique
CHV	:	Chirurgie Viscérale
CIP	:	Ciprofloxacine
CISI	:	Clinical and laboratory standards institute
CMF	:	Chirurgie Maxillo-faciale
CRO	:	Ceftriaxone
CS	:	Colistine
DECH	:	Déchocage
DER	:	Dermatologie
E. coli	:	Escherichia coli
E.BLSE	:	Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi
E.C	:	Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes
END	:	Endocrinologie

ERT	:	Ertapénème
EUCAS	:	Centre européen de prévention et du control des maladies
EUCAST	:	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FAO	:	Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture
FDA	:	Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux
FLUO	:	Fluroquinolones
FMC	:	Formation Médicale Continue
G-E	:	Gastrologie-entérologie
GENT	:	Gentamicine
HIT	:	Hôpital Ibn Tofail
H-O	:	Hématologie-oncologie
I	:	Souche de sensibilité intermédiaire
IMP	:	Impénème
JH	:	Journées hospitalières
LEV	:	Levofloxacin
MH	:	Mueller-Hinton
MH	:	Mueller-Hinton
M-I	:	Médecine interne
MOX	:	Moxifloxacin
MTB	:	Mycobacterium tuberculosis
NCH	:	Neurochirurgie
NEP	:	Néphrologie
NEU	:	Neurologie
OIE	:	Organisation mondiale pour la santé animale
OMS	:	Organisation mondiale de la santé
OPH	:	Ophtalmologie (OPH)
ORL	:	Oto-rhino-laryngologie
PAMR	:	Pseudomonas aeruginosa multirésistant
PARC	:	Pseudomonas aeruginosa résistant à la céftazidime

PARI	:	Pseudomonas aeruginosa résistant à l'imipénème
POLY	:	Polymyxines
R	:	Souche résistante
RAISIN	:	Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales
RHU	:	Rhumatologie
RMC	:	Réanimation médicale et chirurgicale
SARM	:	Staphylocoque aureus résistant à la méticilline
SLD	:	Soins de longue durée
TEI	:	Teicoplanine
TRA	:	Traumatologie A
TRB	:	Traumatologie B
URO	:	Urologie
VAN	:	Vancomycine

*LISTE DES TABLEAUX
& DES FIGURES*

Liste des tableaux

Tableau I : les services présents à l'hôpital Ibn Tofail en 2010 et 2011.

Tableau II : liste de la confrontation entre BMR et antibiotiques

Tableau III : Consommation des ATB par familles exprimée en DDJ/1000JH et leur variation en%.

Tableau IV : tableau détaillant la consommation totale par classe d'antibiotique et par service de 2010 à 2014 exprimée en DDJ/1000 JH.

Tableau V : la consommation globale des ATB exprimée en DDJ/1000JH

Liste des figures:

Figure 1 : Test de synergie en bouchon de champagne.

Figure 2 : Test de hodge modifié

Figure 3 : Modalités d'interprétation de la confrontation entre résistance bactérienne et consommation d'antibiotiques.

Figure 4 : Courbe représentant l'évolution du nombre des journées hospitalières de l'hôpital Ibn Tofail de 2010 à 2014.

Figure 5: Représentation en barres du total des journées hospitalières par services de 2010 à 2014.

Figure 6 : Colonnes représentant la répartition des journées hospitalières de l'ensemble des services de l'hôpital Ibn Tofail de 2010, 2011, 2012, 2013 et 2014.

Figure 7 :L'évolution de la consommation totale d'antibiotiques à l'hôpital Ibn Tofail de 2010 à 2014.

Figure 8 : Courbes décrivant l'évolution de la consommation des carbapénèmes et des bêtalactamines hors carbapénèmes de 2010 à 2014.

Figure 9 : Courbes décrivant l'évolution de la consommation des bêtalactamines hors carbapénèmes de 2010 à 2014.

Figure 10 : Courbes décrivant l'évolution de la consommation de la ceftriaxone et de la ceftazidime à l'hôpital Ibn Tofail de 2010 à 2014.

Figure 11 : Courbe décrivant l'évolution de la consommation de la ceftazidime à l'hôpital Ibn Tofail de 2010 à 2014.

Figure 12 : Courbes décrivant l'évolution de la consommation de l'értapénème et de l'imipénème à l'hôpital Ibn Tofail de 2010 à 2014.

Figure 13 : Courbes décrivant l'évolution de la consommation des glycopeptides à l'hôpital Ibn Tofail de 2010 à 2014.

Figure 14 : Courbes décrivant l'évolution de la consommation des aminosides à l'hôpital Ibn Tofail de 2010 à 2014.

Figure 15 : Courbes décrivant l'évolution de la consommation des fluoroquinolones à l'hôpital Ibn Tofail de 2010 à 2014.

Figure 16 : Courbes décrivant l'évolution de la consommation de la colistine à l'hôpital Ibn Tofail de 2010 à 2014.

Figure 17 : Consommation des 5 classes d'antibiotiques à l'hôpital Ibn Tofail de 2010 à 2014 exprimée en DDJ/1000JH en fonction des services médicaux, chirurgicaux et de réanimation.

Figure 18 : Consommation des 5 classes d'antibiotiques à l'hôpital Ibn Tofail de 2010 à 2014 exprimée en DDJ/1000JH en fonction des services médicaux, chirurgicaux et de réanimation

Figure 19 : L'évolution des BMR de l'hôpital Ibn Tofail de 2010 à 2014 exprimée en%.

Figure 20 : Répartition de la résistance par types de bactéries.

Figure 21 : L'évolution des E.BLSE et des E.C au niveau de l'hôpital Ibn Tofail de 2010 à 2014.

Figure 22 : L'évolution de la résistance des sous classes d'E.BLSE à l'hôpital Ibn Tofail de 2010 à 2014.

Figure 23 : L'évolution de la résistance des sous classes d'E.BLSE à l'hôpital Ibn Tofail de 2010 à 2014.

Figure 25 : L'évolution des E.BLSE de 2010 à 2014 et par service exprimée en %.

Figure 26 : L'évolution des E.C de 2010 à 2014 et par service exprimée en %.

Figure 27 : L'évolution du SARM de 2010 à 2014 et par service exprimée en %.

Figure 28 : L'évolution du PARI et du PARC de 2010 à 2014 et par service exprimée en %.

Figure 29 : L'évolution de l'ABRI de 2010 à 2014 et par service exprimée en %.

Figure 31 : Consommation des bêta-lactamines (amoxicilline acide clavulanique, C3G) et incidence des souches d'entérobactéries de type BLSE.

Figure 32 : Consommation de l'imipénème et incidence des souches d'entérobactéries de type BLSE.

Figure 33: Consommation des fluoroquinolones et incidence des souches d'entérobactéries de type BLSE.

Figure 34 : Consommation de la ceftriaxone et incidence des souches d'E.COLI de type BLSE.

Figure 35 : Consommation de l'imipénème et incidence des souches d'E.C.

Figure 36 : Consommation des bêtalactamines (amoxicilline acide clavulanique, C3G, carbapénèmes) et incidence des souches de SARM.

Figure 37 : Consommation des glycopeptides et incidence des souches SARM.

Figure 38 : Consommation des fluoroquinolones et incidence des souches SARM.

Figure 39 : Consommation de l'imipénème et incidence des souches PARI.

Figure 40: Consommation de la ceftazidime et incidence des souches PARC.

Figure 41 : Consommation de l'imipénème et incidence des souches d'ABRI.

Figure 42 : schématisation des constituants d'une bactérie.

Figure 43 : Cibles et mécanismes d'action des antibiotiques.

Figure 44: Chronologie de la découverte des antibiotiques.

Figure 44*: Historique des antibiotiques et des résistances bactériennes.

Figure 45: mécanismes de la résistance des bactéries aux antibiotiques.

Figure 46: Diagramme montrant la relation entre BMR, BHR et BPR.

Figure 47 : Mécanisme de pression de sélection, d'après Centers for disease Control and Prevention.

Figure 48: Comment la bactériorésistance peut atteindre l'homme, d'après Le Monde [15]

Figure 49: worldwide emergence and spread of carbapenemases d'après ECDC [19].

Figure 50 : Spirale de la résistance. D'après J. Carlet.

Figure 51 : Axes stratégiques et mesures du plan antibiotique 2011–2016.

Figure 52: Évolution de l'incidence des SARM et EBLSE par secteur d'activité hospitalière, France, 2010–2014, données BMR–Raisin – InVS

Figure 53 : Nombre d'épisodes impliquant des EPC par mois de signalement, France, 2004–2014, données InVS–Raisin au 4 mars 2015



PLAN



INTRODUCTION	01
MATERIEL ET METHODES	04
I. Type d'étude	05
II. Lieu et période de l'étude	05
III. Etude de la sensibilité aux antibiotiques et détection des bactéries multi résistantes (BMR)	07
1. Choix des souches bactériennes	07
2. Tests phénotypiques à la recherche des BMR	08
2.1 Détection des E.BLSE	08
2.2 Détection des E.C	08
2.3 Détection des SARM	10
2.4 Détection des autres bactéries	10
IV. Le recueil des données de la consommation des antibiotiques	10
V. La récolte des données démographiques	12
VI. L'analyse statistique	13
VII. L'évaluation de la corrélation entre l'émergence de la résistance et l'impact de la consommation	13
RESULTATS	16
I. Résultat des données démographiques.	17
II. Résultat de la consommation d'antibiotiques.	19
1. La consommation des antibiotiques.	19
2. La consommation par famille d'antibiotique.	20
3. La consommation par molécule.	21
3.1. La consommation des bêtalactamines.	21
3.2. La consommation des glycopeptides.	24
3.3. La consommation des aminosides.	25
3.4. La consommation des fluoroquinolones.	26
3.5. La consommation des polymyxines.	28
4. La consommation d'antibiotiques par services.	28
III. Résultats de la résistance bactérienne.	32
1. L'évolution globale des BMR.	32
2. L'évolution de la résistance par type de bactérie.	34
3. L'évolution globale de la résistance par service.	36
4. La répartition de la résistance par service et par type bactérien.	37
IV. Résultats de la confrontation des données de consommations des antibiotiques et de la résistance bactérienne.	40

DISCUSSION	52
I. Rappels	53
1. La bactérie et ses constituants.	53
2. La biologique et l'historique des antibiotiques.	54
3. L'antibiorésistance	56
3.1. La résistance naturelle	57
3.2. La résistance acquise	58
3.3. Les mécanismes génétiques de la résistance acquise	58
4. Les différents types de résistance bactérienne	60
4.1 Les bactéries multi restantes.	61
4.2 Les bactéries hautement résistantes	63
4.3 Les bactéries pan résistantes	65
II. Les Facteurs contribuant à la propagation de la résistance aux antibiotiques.	66
1. L'Utilisation des antibiotiques chez l'homme.	66
2. Les antibiotiques dans l'agriculture et l'élevage	67
3. Tourisme médical et voyages : quelles répercussions ?	69
III. Epidémiologie de la résistance.	70
1. La situation mondiale.	70
2. La situation dans la région africaine et dans la région méditerranéenne orientale.	72
IV. Les preuves de la relation entre la résistance et la consommation des antibiotiques en milieu hospitalier	72
1. Le modèle biologique	73
2. Les associations cohérentes	73
3. La relation dose-effet	74
4. Les variations concomitantes et les corrélations temporelles	74
V. Le modèle français	75
VI. Discussion des résultats	78
1. Les biais de l'étude.	78
2. La consommation en antibiotiques.	79
3. La résistance bactérienne.	83
3.1 <i>Staphylococcus aureus</i>	83
3.2 Entérobactéries	85
3.3 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	87
3.4 <i>Acinetobacter baumannii</i>	88
4. La corrélation entre la résistance et la consommation des antibiotiques.	89
Recommandations	91

CONCLUSION	93
RESUMES	96
ANNEXE	103
BIBLIOGRAPHIE	106



INTRODUCTION



Suite à la découverte en 1928 par Alexander Fleming de la pénicilline, de nombreuses familles d'antibiotiques ont été mises au point permettant ainsi de faire considérablement reculer la mortalité associée aux maladies infectieuses au cours du 20^{ème} siècle. Mais dès 1945, Fleming prévenait qu'un usage massif des antibiotiques « aboutirait, non à l'élimination de l'infection, mais à apprendre aux microbes à résister à la pénicilline, microbes qui seraient ensuite transmis d'un individu à l'autre jusqu'à ce qu'ils en atteignent un chez qui ils provoqueraient une pneumonie ou une septicémie que la pénicilline ne pourrait plus guérir». [1]

Il existait bien sûr des mécanismes naturels de résistance préexistant à cette introduction, mais des résistances sont apparues de novo, notamment vis-à-vis d'antibiotiques entièrement synthétiques tels que les fluoroquinolones. En effet, lorsque le niveau de résistance augmente, l'information suscite l'inquiétude des prescripteurs, qui élargissent le spectre des thérapeutiques empiriques et sélectionnent toujours davantage de résistances, globalement et pas uniquement chez le micro-organisme visé au départ.

Nous sommes désormais aux frontières d'une ère post-antibiotique, où les infections banales ne seraient plus traitables, un monde où l'on pourrait mourir d'une infection urinaire ou d'une pneumonie. [2]

Devant ce constat alarmant de l'OMS faisant état de l'augmentation des bactéries multi résistantes aux antibiotiques, de la surconsommation des ces derniers ainsi que de la restreinte de l'arsenal thérapeutique vis-à-vis de ces germes, des études de surveillance s'avèrent nécessaires afin de recueillir ces paramètres mais aussi d'évaluer les stratégies mises en places afin de juguler ces problématiques. [1, 2]

C'est dans ce cadre ci qu'en mai 2015, la Soixante-huitième Assemblée mondiale de la Santé a adopté un plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens, témoignant d'un consensus mondial sur le grave danger que représente la résistance aux antimicrobiens pour la santé humaine. L'un des cinq objectifs stratégiques du Plan d'action

mondial consiste à enrichir la base de connaissances sur la résistance aux antimicrobiens grâce à une intensification des activités mondiales de surveillance et de recherche. [3]

Par ailleurs, le manque de données en région Africaine, maghrébine et marocaine concernant la consommation des antibiotiques et l'état de résistances des bactéries, ne permet pas, d'une part, d'avoir un constat épidémiologique sur l'ampleur de cette multi résistance et d'en détecter les failles à l'origine de cette décadence, et empêche, d'autre part, une mise en place de politiques d'actions locales, régionales ou même à plus large échelle, visant à contrôler la consommation de ces substances actives et d'évaluer l'efficacité des démarches entreprises.

L'objectif de ce travail de thèse est de présenter une analyse rétrospective évolutive, comparative de la consommation des antibiotiques et de la résistance bactérienne des services de l'Hôpital IBN Tofail de Janvier 2010 à Décembre 2014 en utilisant comme indicateur les variations concomitantes et corrélations temporelles afin de décrire les preuves du lien entre la consommation d'antibiotiques et l'émergence de résistances et de présenter un moyen diagnostique d'une situation locale donnée pour orienter les mesures de contrôle.

*MATÉRIEL
& MÉTHODES*

I. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude mono centrique rétrospective descriptive menée au laboratoire de Bactériologie–Virologie et à la pharmacie de l'hôpital Ibn Tofail (HIT) du CHU Mohammed VI de Marrakech entre le 01 janvier 2010 au 31 décembre 2014.

II. Lieu et période de l'étude:

L'étude a porté sur les données de la consommation d'antibiotiques et des résistances bactériennes de l'ensemble des services médicaux, chirurgicaux et de réanimations de l'hôpital Ibn Tofail (Tableau1).

La durée d'étude s'étalait du 1er janvier 2010 au 31 décembre 2014 soit sur une période de 5 ans. Le choix de cette période a été dicté par la délocalisation de certains services, essentiellement médicaux, vers l'hôpital Arrazi du CHU Mohammed VI, et ce, dès le début de 2015.

A noter que le service d'hématologie oncologie a été transféré au CHU Mohammed VI dès la fin de 2011 et que par conséquent, les résultats concernant ce service tant sur la consommation d'antibiotique ou la résistance bactérienne seront très insuffisantes ne permettant pas d'avoir une représentation valide de cette unité.

Tableau I : Les services présents à l'hôpital Ibn Tofail en 2010 et 2014.

Services médicaux	- Cardiologie (CARD) - Endocrinologie (END) - Hématologie-oncologie (H-O) - Gastrologie-entérologie (G-E) - Dermatologie (DER) - Néphrologie (NEP) - Médecine interne (M-I) - Neurologie (NEU) - Rhumatologie (RHU)
Services chirurgicaux	- Oto-rhino-laryngologie (ORL) - Chirurgie cardiovasculaire (CCV) - Maxillo-faciale (CMF) - Viscérale (CHV) - Traumatologie A et B (TRA) (TRB) - Ophtalmologie (OPH) - Plastique (CHP) - Neurochirurgie (NCH) - Urologie (URO)
Services de réanimation	- Réanimation médicale et chirurgicale (RMC) - Déchoquage (DECH)

III. Etude de la sensibilité aux antibiotiques et détection des bactéries multi-résistantes (BMR) :

1. Choix des souches bactériennes :

Dans ce travail, nous avons inclus l'ensemble des prélèvements, à visée diagnostique, reçus des services qui étaient présents à l'hôpital Ibn Tofail durant la période de notre étude.

L'isolement des bactéries a été réalisé sur des milieux sélectifs et non sélectifs, selon la nature du prélèvement.

L'identification des souches a été réalisée par les caractères biochimiques en utilisant le système API®.

La sensibilité aux antibiotiques a été déterminée par la méthode de diffusion des disques en milieu gélosé, selon les recommandations du comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie (CASFM) de 2010 à 2013 et de l'EUCAST en 2014 [4].

Les bactéries incluses dans notre étude étaient celles qui étaient hautement résistantes et étaient considérées par l'OMS comme étant de priorité 1 ou 2 c'est-à-dire comme étant des bactéries hautement critiques (priorité 1) et de haute priorité (priorité 2) [3] soit :

- Les Entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre élargi (E.BLSE)
- Les Entérobactéries productrices de carbapénémases (E.C)
- Le *Staphylocoque aureus* résistant à la méticilline (SARM)
- Le *Pseudomonas aeruginosa* résistant à l'Imipénème (PARI)
- L'*Acinetobacter baumannii* résistant à l'Imipénème (ABRI)

Nous avons étendu la liste au *Pseudomonas Aeruginosa* résistant à la ceftazidime (PARC).

2. Tests phénotypiques à la recherche des BMR [4] :

2.1. Détection des E- BLSE :

La présence d'une E. BLSE a été confirmée par des méthodes qualitatives qui consistent en l'utilisation de la méthode du « double disque » sur l'antibiogramme standard : disque de C3G et un disque contenant de l'amoxicilline acide clavulanique (AMC) distants de 30 mm des disques de céphalosporine. La présence d'une BLSE s'exprime par l'apparition d'une synergie en « bouchon de champagne » [4]. (Figure 1)

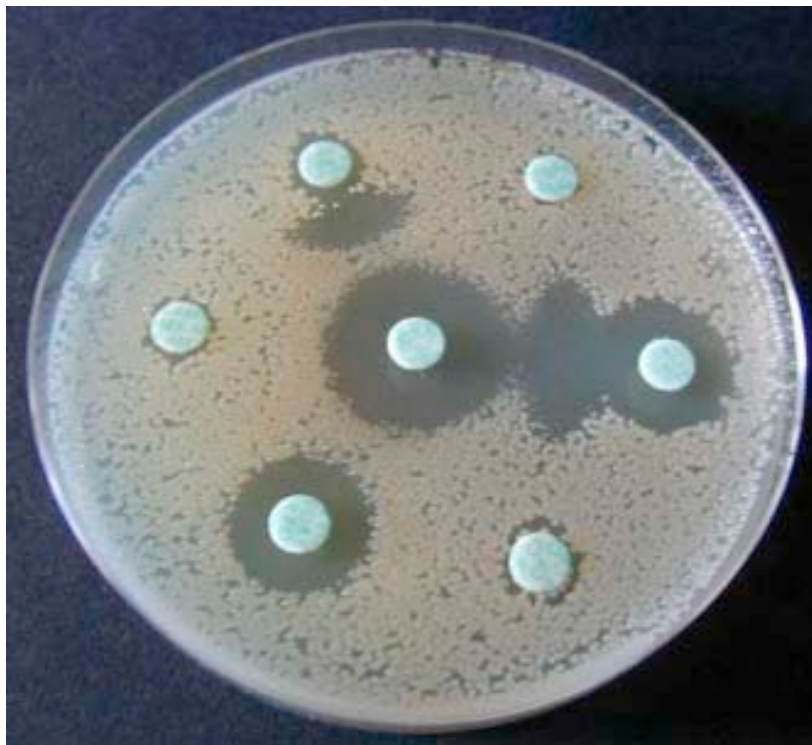


Figure 1 : Test de synergie en bouchon de champagne.

2.2. Détection des EC :

On dispose à ce jour de plusieurs techniques phénotypiques pour détecter les carbapénémases chez les entérobactéries.

La détection phénotypique des carbapénémases a été entreprise selon deux approches, des tests d'inhibition et le test de Hodge modifié.

- ❖ Le test de Hodge modifié : ce test repose sur l'utilisation d'un disque d'ertapénème et la souche de référence sensible *E. coli* ATCC ensemencée par écouvillonnage sur gélose **Mueller-Hinton (MH)**. Les souches test suspectées de produire une carbapénémase et des souches témoins sont ensemencées en strie depuis le disque vers le bord de la gélose. Le test est interprétable en cas de déformation de la zone d'inhibition de la souche de référence le long de la strie de la souche témoin +. Si une déformation semblable est observée avec la souche test suspecte, celle-ci peut-être considérée comme productrice d'une carbapénémase [4]. (Figure 2)



Figure 2 : Test de hodge modifié (*entérobacteriecloacae*)

- ❖ Test d'inhibition à la cloxacilline : En testant les carbapénèmes sur un milieu contenant de la cloxacilline (inhibiteur de céphalosporinase) et comparativement sur un milieu sans cloxacilline, on peut détecter une résistance aux carbapénèmes non liée à la production d'une carbapénémase mais à l'association de céphalosporinase et de défaut d'accumulation des carbapénèmes, qui se traduit par une augmentation importante des diamètres d'inhibition sur le premier milieu.

2.3. Détection des SARM :

La résistance des staphylocoques est recherchée à l'aide d'un disque de céfoxitine (30µg) dans les conditions standards de l'antibiogramme. Les souches présentant un diamètre ≥ 27 sont sensibles tandis que celles présentant un diamètre < 25 sont résistantes [4].

Le *Staphylocoque aureus* est qualifié de SARM lorsqu'il est résistant à toutes les bêtalactamines comprenant les pénicillines A, G et M, antibiotique (ATB) + inhibiteur de bêtalactamases ainsi qu'aux céphalosporines et aux carbapénèmes. A noter que la résistance du SARM hospitalier est très souvent associée à la résistance aux aminosides et aux fluoroquinolones [4.5].

2.4. La détection des autres bactéries :

Pour les autres bactéries, leur résistance a directement été détectée sur le milieu de MH par rapport à l'ATB visé dans notre étude. Pour le *Pseudomonas spp* et l'*Acinetobacterspp*, leur résistance était constatée devant toute diminution des diamètres critiques à l'Imipénème selon les recommandations établies par le CASFM et l'EUCAST [4].

IV. Le recueil des données de la consommation des antibiotiques.

Nous avons collecté auprès de la pharmacie de l'HIT le nombre annuel de doses délivrées de différentes formes d'administration injectables des antibiotiques de l'ensemble des services de l'hôpital.

La pharmacie était dotée d'un logiciel nommé ESCULAPE capable de fournir la liste exhaustive des antibiotiques livrés à chaque service et par années. La présentation des antibiotiques sur ce logiciel se faisait en nombre d'échantillons délivrés par années. (Annexe1).

Nous avons par la suite converti ces données sommaires en grammes par années puis en doses définies journalières (DDJ) selon les recommandations de l'OMS de 2013[1], pour arriver par la suite à l'unité finale standardisée permettant la comparaison qui est exprimée en doses définies journalières (DDJ) par mille journées d'hospitalisation (JH) (DDJ/1000JH) obtenue grâce à cette formule :

$$\text{DDJ/1000JH} = (\text{DDJ/nombre d'hospitalisations par service}) * 1000.$$

L'OMS a défini la dose définie journalière comme étant la dose d'entretien moyenne supposée par jour pour un médicament utilisé pour son indication principale chez un adulte de 70 kg. [1]

Cette DDJ est une unité de mesure qui ne correspond pas nécessairement à la dose quotidienne recommandée ou prescrite. Les doses thérapeutiques pour les patients individuels et les groupes de patients différeront souvent de la DDJ car elles seront basées sur des caractéristiques individuelles telles que l'âge, le poids, les différences ethniques, le type et la gravité de la maladie, et les considérations pharmacocinétiques. Sauf que l'apport de l'utilisation de cette unité de mesure qui est la dose définie journalière (DDJ) permet, selon l'OMS de :

- Examiner les changements dans l'utilisation des médicaments au fil du temps
- Faire des comparaisons internationales
- Évaluer l'effet d'une intervention sur l'usage de drogues
- Documenter l'intensité de la thérapie relative avec divers groupes de médicaments
- Suivre les changements dans l'utilisation d'une classe de médicaments
- Évaluer les effets de la réglementation et les effets des interventions sur les habitudes de prescription.

Tandis que l'utilisation de cet indicateur couplé à 1000 journées d'hospitalisations permet de fournir une estimation grossière de la proportion étudiée en hospitalier traitée quotidiennement avec un médicament ou un groupe de médicaments en particuliers.

La consommation des antibiotiques a été exprimée en familles, sous familles en fonction des classifications utilisées dans la pratique courante (par exemple : bêtalactamines/ Ceftriaxone).

Les antibiotiques inclus dans notre étude, étaient ceux qualifiés d'antibiotiques critiques selon l'Agence nationale française de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) 2015 [2].

C'est ainsi qu'ont été catégorisés les antibiotiques dits « critiques » en:

- Antibiotiques particulièrement générateurs de résistances
- Antibiotiques de dernier recours

Parmi ces substances actives de la catégorie « antibiotiques particulièrement générateurs de résistances », les molécules incluses dans notre étude sont :

- L'association amoxicilline-acide clavulanique
- La Ceftriaxone
- La céftazidime
- Les fluoroquinolones notamment : la ciprofloxacine, la lévofloxacine et la moxifloxacine

Tandis que celle appartenant à la deuxième catégorie « antibiotiques de dernier recours », seuls ces antibiotiques ont été intégrés dans notre étude :

- Les carbapénèmes comprenant l'ertapénème et l'imipénème
- Les glycopeptides : teicoplanine, vancomycine
- La colistine

Nous avons étendu l'analyse de la consommation des antibiotiques à la classe des aminosides (amikacine et gentamicine).

V. La récolte des données démographiques :

Le nombre d'admission et le nombre annuel de journées d'hospitalisation de chaque service de l'hôpital Ibn Tofail ont été recueillis auprès du service d'analyse et de gestion de l'établissement de la direction de l'hôpital Ibn Tofail.

VI. L'analyse statistique :

Nos données consommatoires et de résistance ont été saisies sur le logiciel Excel®. Nous avons utilisé de nombreux moyens de mesure de ces paramètres comportant ainsi des pourcentages, ratios, variations, médianes, incidences et coefficient de corrélation de Spearman.

VII. L'évaluation de la corrélation entre l'émergence de la résistance et l'impact de la consommation :

Afin de préciser le rôle de la pression de sélection de la multi résistance par l'usage intempestif des antibiotiques, nous avons étudié plusieurs corrélations entre les taux des BMR et BHR rencontrées et la consommation annuelle des antibiotiques. Un test de corrélation est statistiquement significatif lorsque p de Spearman est inférieur à 0,05.

La corrélation entre la consommation des antibiotiques et de la résistance bactérienne a été développée comme suit (Tableau 2) :

Tableau II : Liste de la confrontation entre BMR et antibiotiques

E.BLSE	AMC C3G Fluoroquinolones
<i>E.C</i>	Carbapénèmes
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Imipénème Ceftazidime
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Imipénème
<i>SARM</i>	AMC C3G Carbapénèmes Fluoroquinolones Glycopeptides

Cette confrontation ne cherche pas à expliquer l'incidence d'une résistance bactérienne par une consommation élevée d'antibiotiques, mais à déterminer si la consommation élevée de certains antibiotiques peut s'expliquer par une écologie locale marquée par une incidence élevée de résistance aux antibiotiques. Elle permet aussi à un service donné de se situer par rapport aux autres services de l'étude.

Pour les résistances bactériennes, le pourcentage de souches non sensibles (I+R) a été déterminé en soustrayant le nombre des souches sensibles du nombre total des souches testées vis-à-vis de l'antibiotique concerné et en rapportant le nombre ainsi obtenu au nombre total de souches testées vis-à-vis de l'antibiotique concerné. Ce résultat a été une seconde fois rapporté au nombre de journées hospitalières (JH) du service en question.

Les médianes de l'incidence bactérienne ainsi que de la consommation d'antibiotiques sont également présentées.

La figure ci-dessous (Figure 3) représente :

- En ordonnées, l'incidence des souches bactériennes résistantes (exprimée en souches isolées/1000 JH),
- En abscisses, la consommation d'antibiotiques (exprimée en DDJ/1000 JH) pour quelques couples bactérie-antibiotique.

La médiane de consommation de l'antibiotique est représentée par une ligne verticale. La médiane de l'incidence des souches résistantes est représentée par une ligne horizontale.

Il s'agit des médianes locales calculées à partir des données récoltées durant notre étude ainsi que des données nationales françaises issues du rapport 2012 du réseau ATB- RAISIN. Ce quadrillage permet de diviser en 4 groupes selon leur niveau de consommation et de résistance bactérienne. Le diagramme illustré par la figure 3 décrit les modalités d'interprétation.

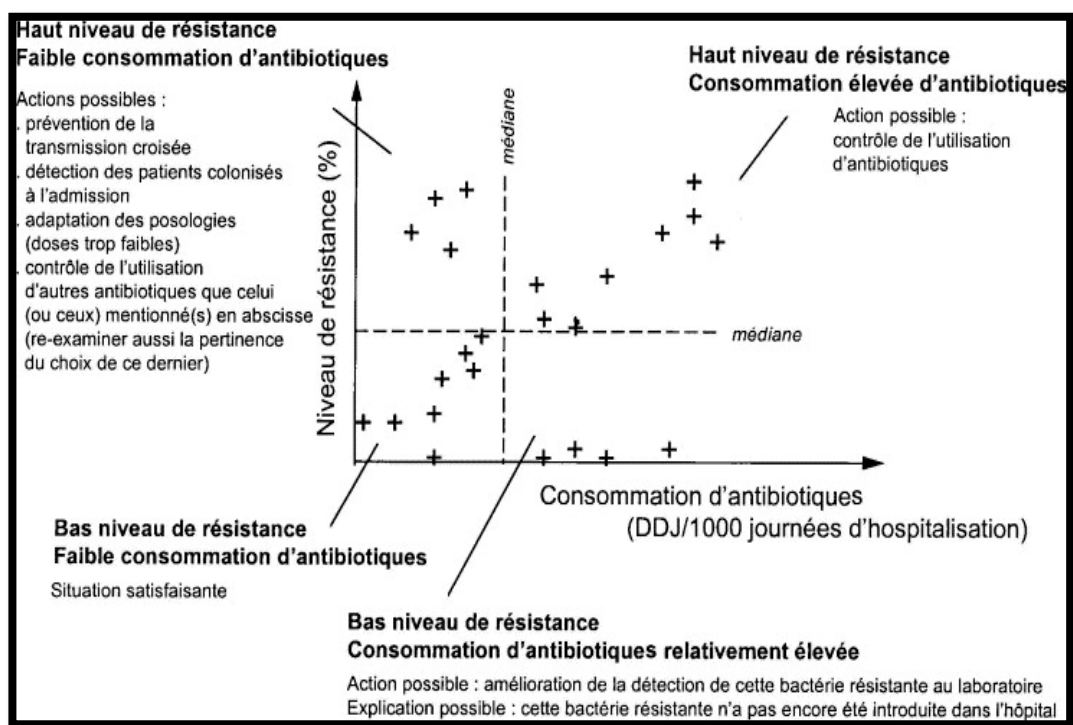


Figure 3: Modalités d'interprétation de la confrontation entre résistance bactérienne et consommation d'antibiotiques.



RÉSULTATS



I. Résultat des données démographiques :

L'hôpital Ibn Tofail a connu une augmentation continue de son activité hospitalière de 2010 à 2014 (Figure 4). Les journées hospitalières ont presque doublées, soit un coefficient de 1.78.

La courbe décrit une forme presque linéaire passant de 113 417 journées hospitalières en 2010 à 251 463 journées hospitalières en 2014.

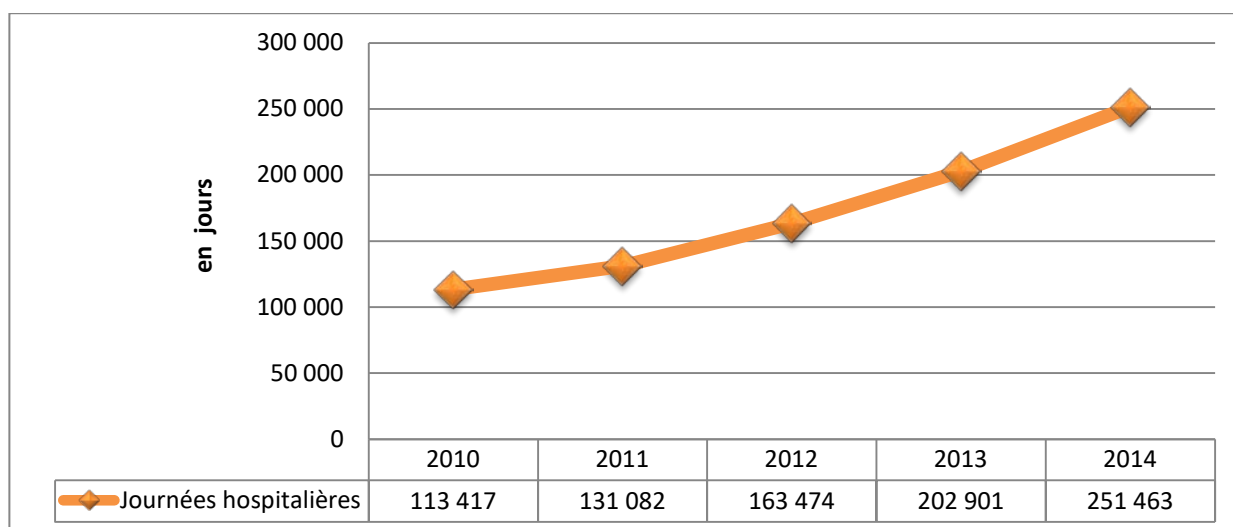


Figure 4 : Courbe représentant l'évolution du nombre des journées hospitalières de l'hôpital Ibn Tofail de 2010 à 2014.

Par ailleurs, on remarque que les services dont les journées hospitalières sont les plus élevées, sont les services de chirurgie principalement d'urgences (Figure 5).

Ces services comportent les deux départements de traumatologie A et B ainsi que ceux de la chirurgie viscérale et de la neurochirurgie. A eux seuls, ces 4 services représentent pratiquement la moitié des journées hospitalières soit 45%.

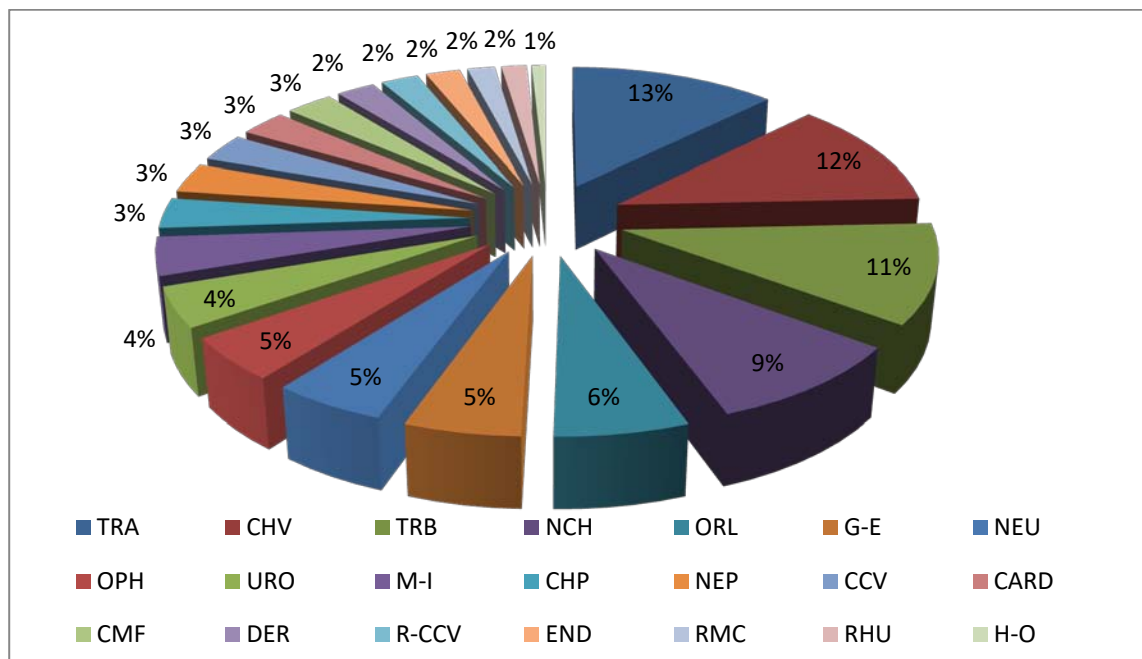


Figure 5 : Représentation du total des journées hospitalières par services de 2010 à 2014.

La Figure 6 illustre le total des journées hospitalière par années et par service permettant d'avoir une vue d'ensemble de ces paramètres et d'y constater que les services chirurgicaux sus cités, accaparent, durant la période de notre étude, une forte part des journées hospitalières.

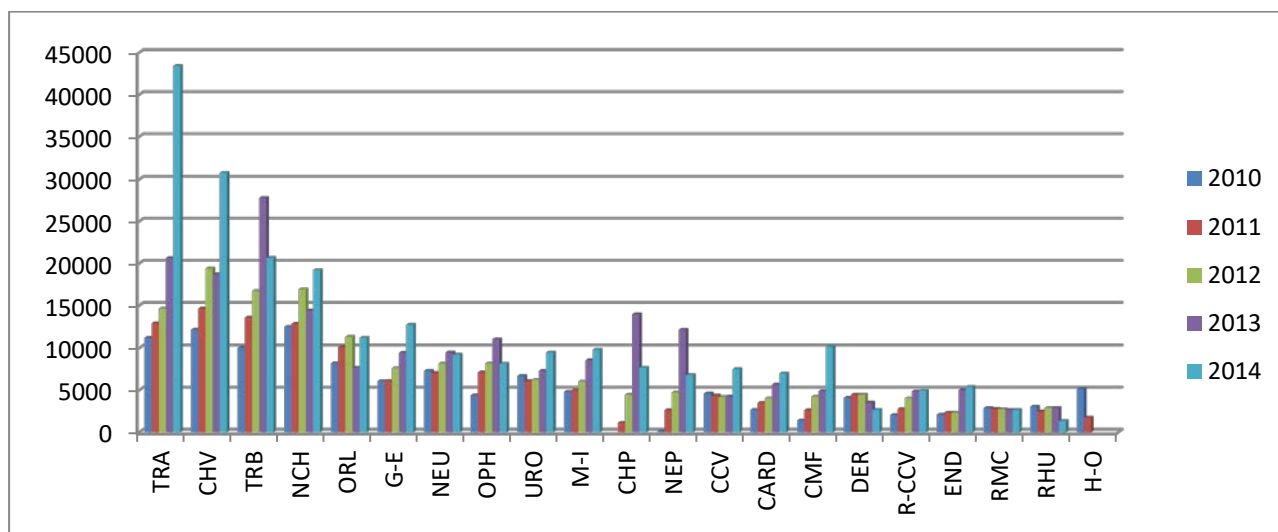


Figure 6 : Colonnes représentant la répartition des journées hospitalières de l'ensemble des services de l'hôpital Ibn Tofail de 2010, 2011, 2012, 2013 et 2014.

II. Résultats de la consommation d'antibiotiques :

1. La consommation globale des antibiotiques :

De 2010 à 2014, la consommation des 5 familles d'antibiotiques incluses dans notre étude avant la délocalisation de la quasi-totalité des services de médecine et de certains services de chirurgie a connu une baisse de l'ordre de 25.50% (Figure 7).

Cette courbe évolutive décrit trois principales phases (Figure 7) :

- Première phase: phase ascensionnelle de 2010 à 2012
- Deuxième phase: phase stationnaire de 2012 à 2013
- Troisième phase: phase de déclin de 2013 à 2014

Durant la première phase, on constate que la consommation des 5 familles d'antibiotiques a baissé de 2010 à 2011 de 6,39% pour augmenter de 2011 à 2012 d'un peu plus de 15%.

La tendance générale de 2010 à 2012 était une faible augmentation de la consommation des 5 classes d'antibiotiques de l'ordre de 8% compatible avec une augmentation 266 DDJ/1000 JH contrastant avec une forte augmentation des journées hospitalières d'environ 44%.

Lors de la seconde phase, l'évolution de la consommation de nos antibiotiques s'est stabilisée aux alentours de 3 554 DDJ/1000 JH avec une tendance fruste à la baisse de l'ordre de 2%.

Durant cette phase le nombre de journées hospitalières a augmenté de 24%.

Et enfin, à la troisième phase s'étendant de 2013 à 2014, où la consommation des 5 familles d'antibiotiques a chuté d'environ d'un tiers, soit 29.49% passant de 3 515.64 DDJ/1000 JH à 2 478.56 DDJ/1000 JH

A noter que les journées hospitalières durant cette phase ont connu une variation de l'ordre de + 24% de 2013 à 2014 contrastant avec la baisse de la consommation précédemment exposée dont la variation durant la période de notre étude avoisinait les - 25%.

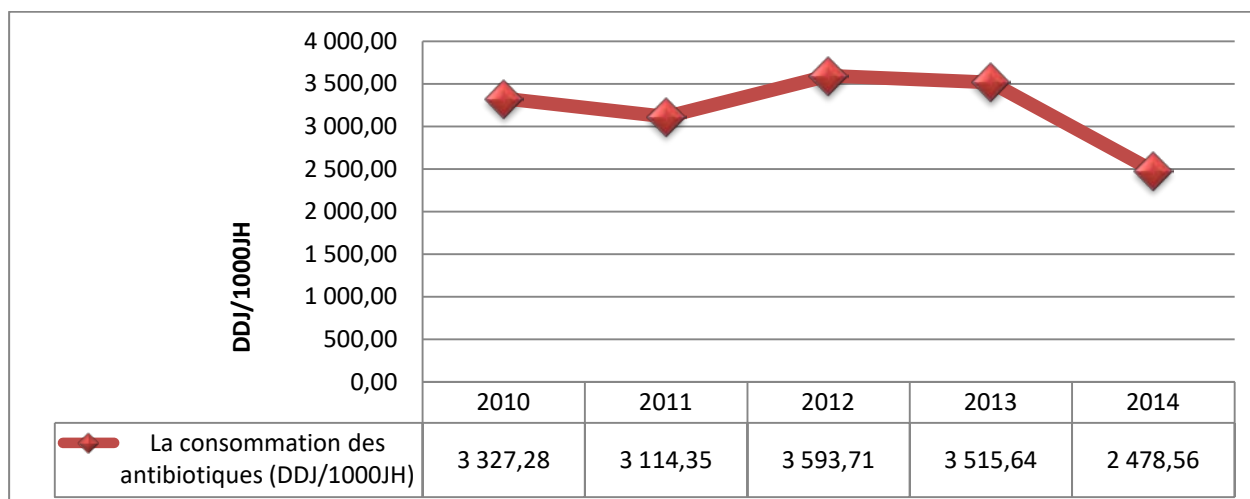


Figure 7 : L'évolution de la consommation totale d'antibiotiques à l'hôpital Ibn Tofail de 2010 à 2014.

2. La consommation par famille d'antibiotique :

Lorsque l'on considère la consommation par famille d'antibiotique, il s'avère que les bêtalactamines constituent de loin la classe d'antibiotique la plus prescrite.

Cette monopolisation s'est confortée d'années en années pour atteindre 84.25% de l'ensemble de la consommation malgré la baisse générale qu'a connue cette classe soit de - 49% de 2010 à 2014 (Tableau3).

Remémorons-nous de la figure 7 où l'on observait une baisse importante de la consommation générale d'antibiotiques, toutes classes confondues. Lorsque l'on détaille la consommation par familles (Tableau3), on constate que certes, la tendance évolutive de la prescription des bêtalactamines est en baisse de même que pour les aminosides qui ont baissé de 70% sur l'ensemble de la période étudié ainsi que pour les fluoroquinolones dont la baisse avoisine les 35%, mais que d'autres classes ont connu une augmentation de leur prescription. Il s'agit essentiellement des polymyxines qui ont vu leur consommation commencer en 2013 afin d'approcher une augmentation de l'ordre de 183% de 2013 à 2014.

Les glycopeptides ont connu le même sort que les bêtalactamines avec une baisse de leur consommation de 2010 à 2014 de l'ordre de 46%.

Tableau III : Consommation des ATB par familles exprimée en DDI/1000JH et leur variation en%.

Les ATB	2010	2011	2012	2013	2014	Variation en%
Bêtalactamines	225	189	175	206	113	 -49,77%
Glycopeptides	2,25	2,39	2,14	1,7	1,2	 -46,66%
Aminosides	24,78	21,48	11,38	15,33	7,39	 -70,17%
Fluroquinolones	17,95	13,73	19,33	16,53	11,57	 -35,54%
Polymyxines	0	0	0	0,06	0,17	 183,33%

3. La consommation par molécule :

Lors de l'exposition des résultats de la consommation des antibiotiques, nous avons initié cet étalage par un visionnement de plus en plus précis, passant d'une consommation générale par années, puis d'une consommation par molécule de chaque classe (exemple : aminosides-amikacine).

On s'aperçoit, lors de cet affinement, que les molécules de chaque classe ne suivent pas nécessairement la tendance évolutive générale de la famille auxquelles elles appartiennent.

3.1. La consommation des bêtalactamines :

Pour les bêtalactamines, rappelons-nous que la tendance générale était à la baisse de 49.85% de 2010 à 2014 (Tableau3). Cette tendance évolutive s'applique à la majorité des sous classes.

En effet, en scindant les bêtalactamines en carbapénèmes et en autres bêtalactamines comportant l'amoxicilline acide clavulanique, ceftriaxone et ceftazidime, on s'aperçoit d'une part que le niveau consommatoire est très disparate entre ces catégories et que la consommation de la première est assez stable par rapport à la deuxième catégorie. (Figure 8)

En affinant d'avantage, la consommation de l'amoxicilline acide clavulanique est très supérieure aux C3G malgré la décroissance générale qu'a subie cette association qui est de l'ordre de 54.97% de 2010 à 2014. Cette décroissance comporte deux phases de baisse de différente vitesse (2010-2012, 2013-2014) et une phase médiane d'ascension de 2012 à 2013. (Figure 9)

En ce qui concerne le reste des molécules de cette famille, la ceftriaxone connaît une baisse de sa consommation de l'ordre de 22.38% en ayant un profil évolutif mimant celui de la consommation totale d'antibiotiques toutes classes confondues comportant une étape ascensionnelle de 61% de 2010 à 2011, une phase assez stationnaire dont la variation entre 2011 et 2012 est de 4 DDJ/1000 JH soit près de 7%. (Figure 9, 10). Tandis que pour la ceftazidime, sa prescription a certes diminué de 13.88% par rapport au début de l'étude, mais elle y a connu de très importantes oscillations avec deux phases de dédoublement consommatoire. (Figure 10, 11)

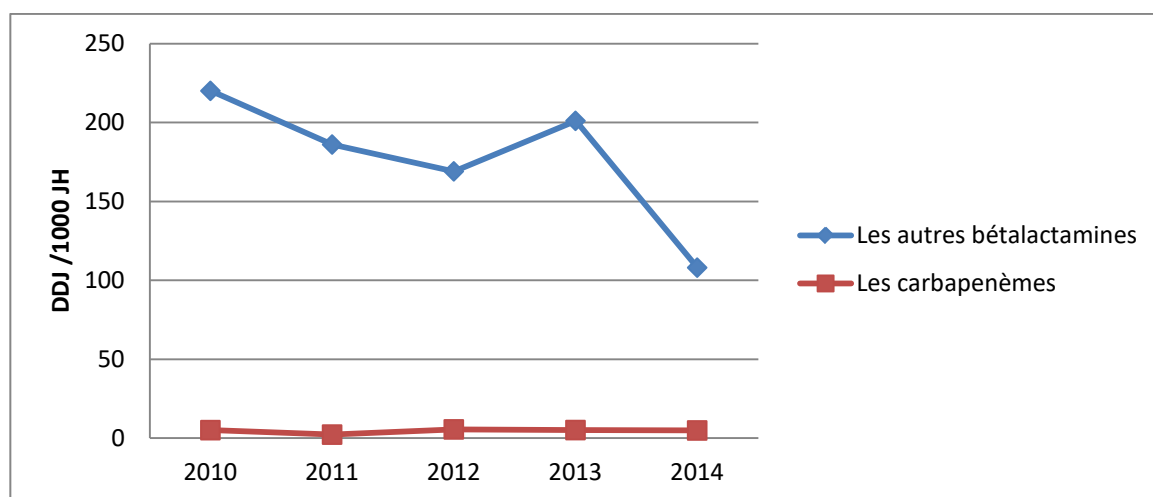


Figure 8 : Courbes décrivant l'évolution de la consommation des carbapénèmes et des bêtalactamines hors carbapénèmes de 2010 à 2014.

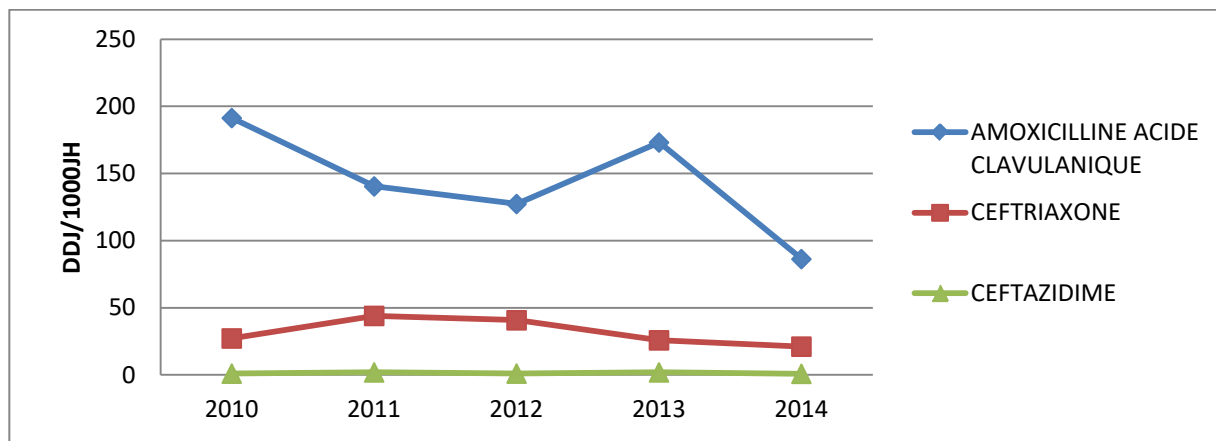


Figure 9 : Courbes décrivant l'évolution de la consommation des bêtalactamines hors carbapénèmes de 2010 à 2014.

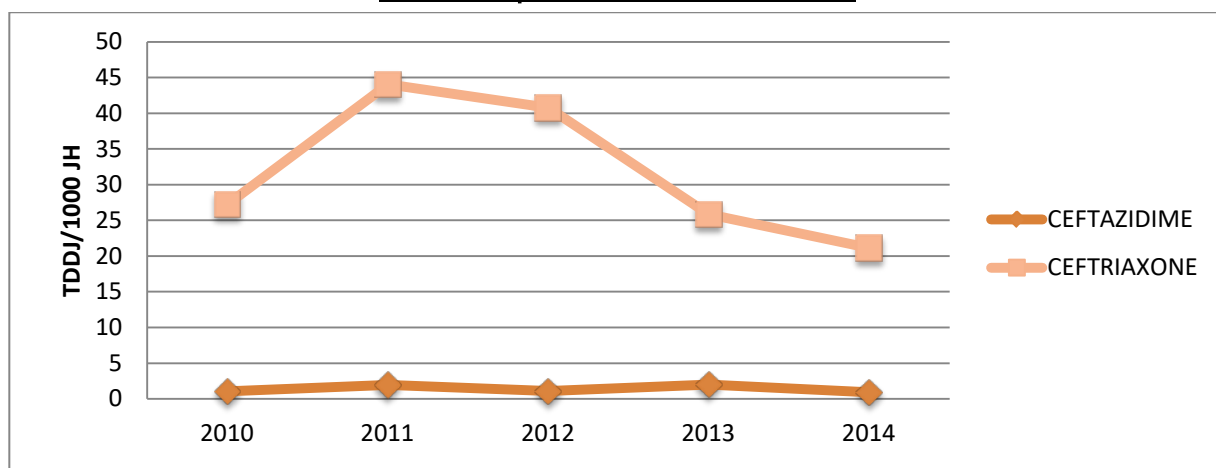


Figure 10 : Courbes décrivant l'évolution de la consommation de la ceftriaxone et de la ceftazidime à l'hôpital Ibn Tofail de 2010 à 2014.

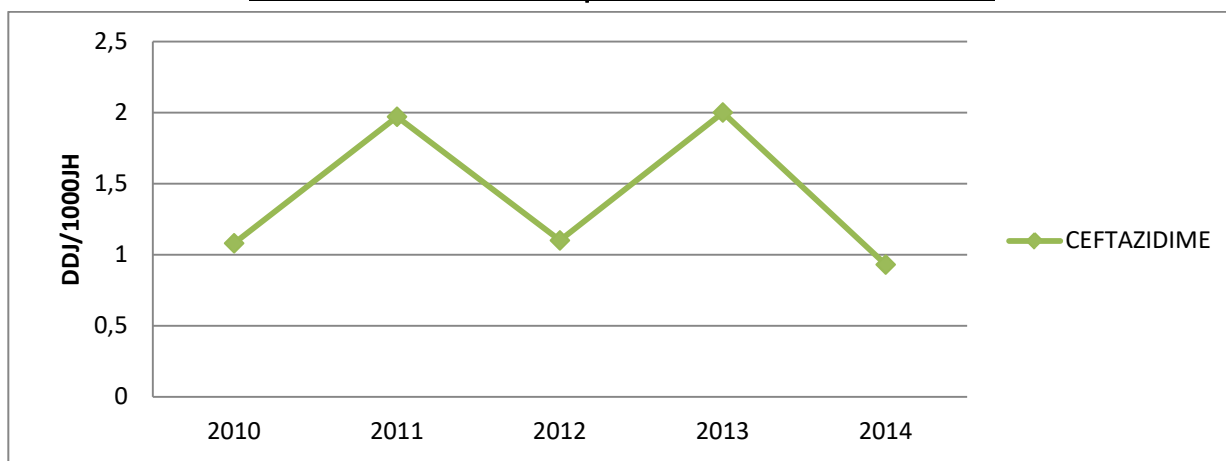


Figure 11 : courbe décrivant l'évolution de la consommation de la ceftazidime à l'hôpital Ibn Tofail de 2010 à 2014.

Considérons la famille des carbapénèmes (Figure 12), il existe une similarité évolutive très marquée entre l'ertapénème et l'imipénème.

La consommation des deux molécules a connu une forte baisse entre 2010 et 2011 de l'ordre de 69.89% et de 47.79% respectivement, pour, par la suite, ré augmenter globalement de 2011 à 2013. Cette hausse avoisinait 40.36% pour l'imipénème et 85.93% pour l'ertapénème. Néanmoins, cette dernière entité a commencé à baisser depuis 2012.

La consommation des deux molécules s'est stabilisée depuis 2013 aux alentours de 2.7 DDJ/1000 JH pour l'ertapénème et à 2.2 DDJ/1000 JH pour l'imipénème.

Globalement, la prescription de l'imipénème a baissé du tiers soit 33.96% contrastant avec une hausse de 47.31% pour l'ertapénème et ce, durant la période de notre étude.

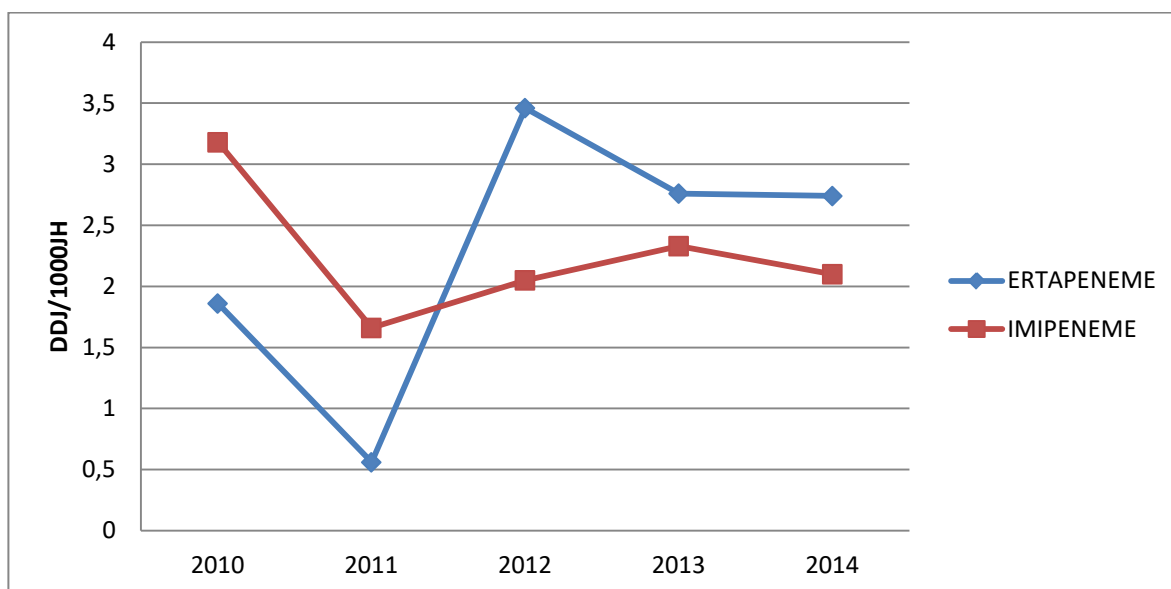


Figure 12 : Courbes décrivant l'évolution de la consommation de l'ertapénème et de l'imipénème à l'hôpital Ibn Tofail de 2010 à 2014.

3.2. La consommation des glycopeptides :

Lorsque l'on se penche sur les glycopeptides, il existe une disparité consommatoire et évolutive marquée entre la teicoplanine et la vancomycine.

La teicoplanine constituait avant 2013 la molécule la plus prescrite.

Cette molécule a connu une baisse générale continue de 2010 à 2014 avoisinant 81.44% malgré une légère hausse de 2010 à 2011 n'excédant pas les 18%. La teicoplanine avait en moyenne une consommation aux alentours de 1.9 DDJ/1000JH.

La vancomycine a connu, quant à elle, des fluctuations tout au long de la période de notre étude mais en gardant une tendance générale en hausse. En effet, sa consommation a augmenté de 170.96% de 2010 à 2014.

Rappelons nous de la consommation des glycopeptides qui était assez stable durant ces cinq ans, on constate que cette stabilité apparente cachait en réalité de très fortes disparités évolutives des deux molécules incluses dans notre étude. La téicoplanine a très fortement baissé tandis que la consommation de la vancomycine a explosé. (Figure 13)

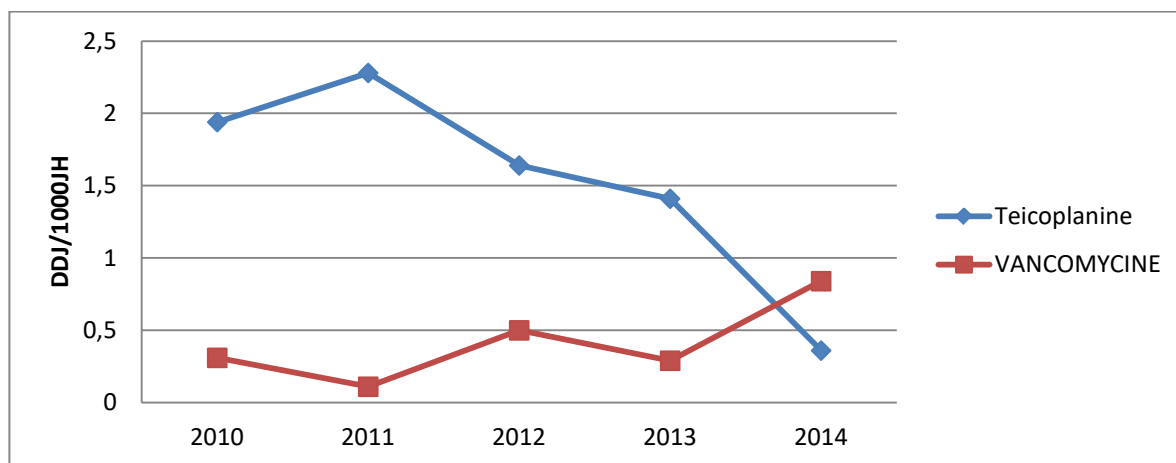


Figure 13 : Courbes décrivant l'évolution de la consommation des glycopeptides à l'hôpital Ibn Tofail de 2010 à 2014.

3.3. La consommation des aminosides :

La consommation des aminosides a baissé de près de 70% de 2010 à 2014.

Cette évolution est due à la baisse de consommation de la gentamicine durant cette période, car d'une part, c'est l'entité la plus prescrite de la classe des aminosides, et d'autre part, la consommation de l'amikacine est restée assez stable durant ces cinq ans.

L'évolution consommatoire de la gentamicine est généralement au déclin de 76.67% de 2010 à 2014 passant de 21.22 DDJ/1000JH à 4.95DDJ/1000JH malgré une multiplication par un coefficient de 2 de la consommation entre 2012 et 2013.

Considérons l'amikacine, la courbe de cette dernière parait pratiquement stable durant notre étude avec une moyenne de consommation de l'ordre de 2.53 DDJ/1000JH. Toutefois, une tendance à la baisse est observée de 33% par rapport au début de l'étude. (Figure 14)

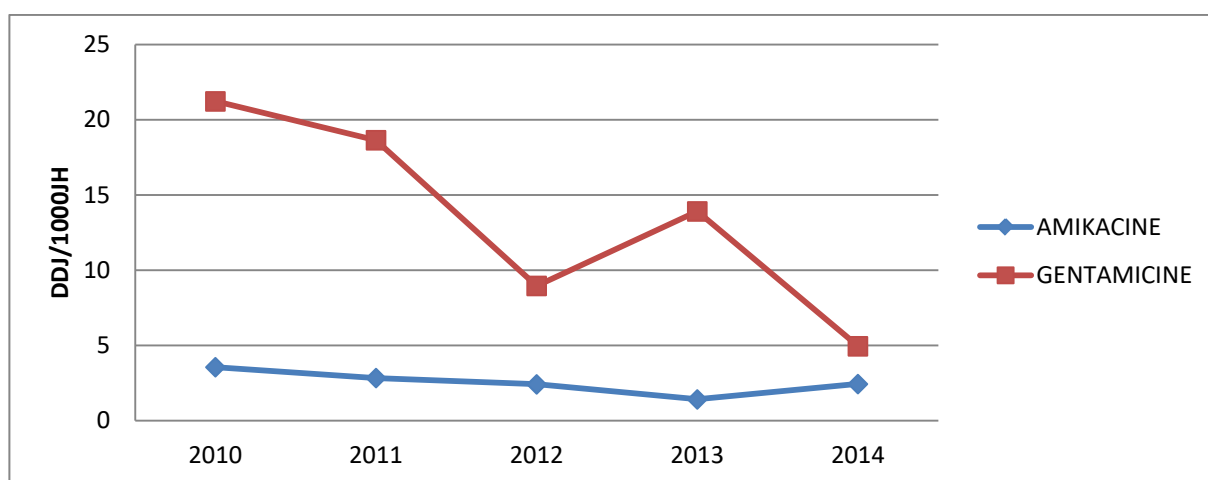


Figure 14 : Courbes décrivant l'évolution de la consommation des aminosides à l'hôpital Ibn Tofail de 2010 à 2014.

3.4. La consommation des fluoroquinolones :

Les trois molécules considérées dans notre étude sont la ciprofloxacine, la lévofloxacine et la moxifloxacine.

Nous constatons, que la ciprofloxacine est la molécule la plus prescrite, suivie par la moxifloxacine et la lévofloxacine. (Figure 15)

Nous observons que la courbe de l'évolution de la consommation de la ciprofloxacine calque celle de la consommation générale des antibiotiques et que cette molécule a une même tendance évolutive que la moxifloxacine.

La variation de la consommation de la ciprofloxacine était de 1.13 DDJ/1000 JH soit 11.8% de 2010 à 2014. Cette molécule a connu quatre grandes phases consécutives qui sont :

- La baisse consommatoire de 19.18% de 2010 à 2011
- Une hausse de 33.72% de 2011 à 2012
- Stagnation de la consommation de 2012 à 2013 aux alentours de 10.3 DDJ/1000 JH
- Et une baisse de 18.74% de 2013 à 2014

La moxifloxacine a la même courbe évolutive que la ciprofloxacine excepté l'absence de la phase stationnaire. Sa consommation a baissé de 82.24% de 2010 à 2014 avec une très forte baisse depuis 2012 passant de 7.42 DDJ/1000 JH à 1.01 DDJ/1000 JH à la fin de 2014.

Enfin, la lévofloxacine a connu deux grands événements disparates qui sont, une baisse de la consommation de 2010 à 2012 de 41.17% et une augmentation de celle-ci de 2012 à 2014 de l'ordre de 34.37%. Cette phase d'ascension a connu un événement majeur qui est le croisement de la consommation en baisse de la moxifloxacine et celle en hausse de la lévofloxacine avec des consommations respectives finales en 2014 de 1.01 DDJ/1000 JH et 2.15 DDJ/1000 JH.

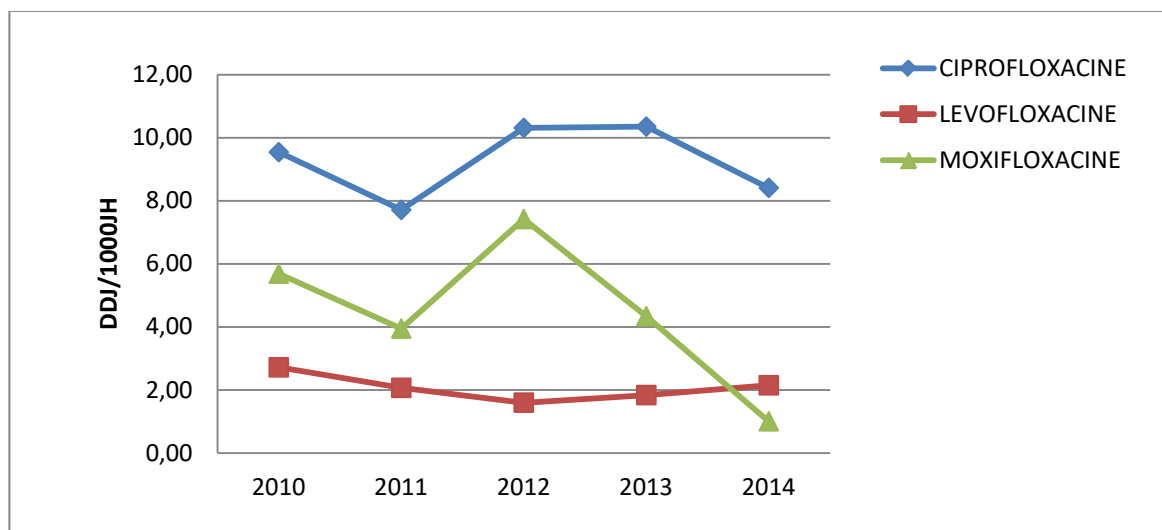


Figure 15 : Courbes décrivant l'évolution de la consommation des fluoroquinolones à l'hôpital Ibn Tofail de 2010 à 2014.

3.5. La consommation des polymyxines.

La colistine était la seule polymyxine incluse dans notre étude.

Sa consommation n'a effectivement débuté qu'en 2012 pour ne connaître qu'une augmentation constante de sa consommation de l'ordre de 183.33% de 2013 à 2014 passant de 0.06 DDJ/1000 JH à 0.17 DDJ/1000JH. (Figure 16)

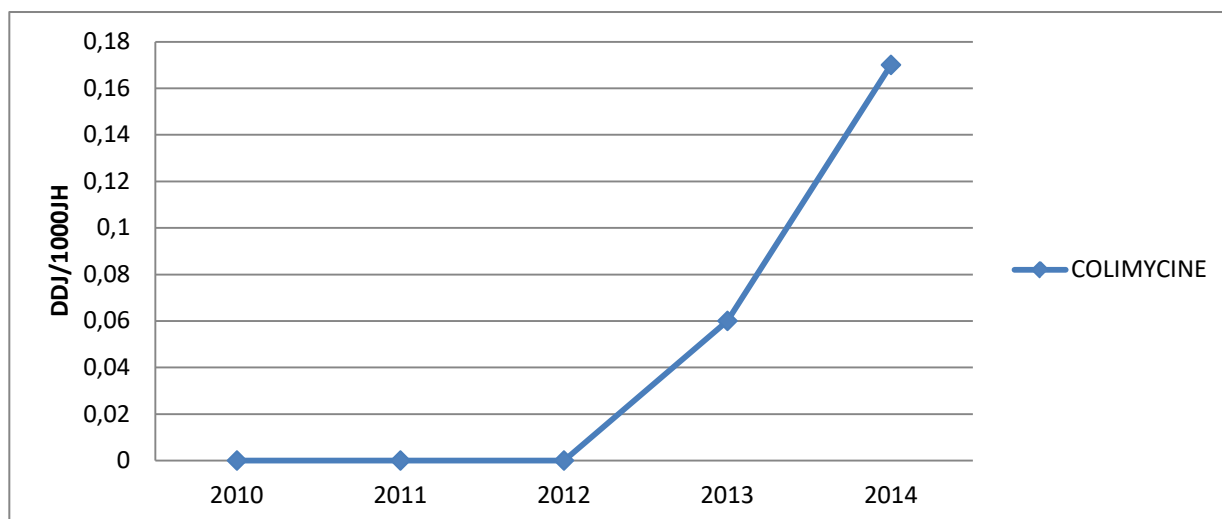


Figure 16 : Courbes décrivant l'évolution de la consommation de la colistine à l'hôpital Ibn Tofail de 2010 à 2014.

4. La consommation des antibiotiques par services.

En considérant une consommation plus détaillée, croisant la consommation des 5 familles d'antibiotiques à celles des services, nous constatons que les services chirurgicaux consomment le plus d'antibiotiques toutes classes confondues à hauteur de 41.45%, talonnés par les services médicaux 39.97% et le service de réanimation 18.57%. (Figure 17)

On constate également que la classe des B-lactamines est la plus (81.47%) comportant surtout l'AMC, CRO et la CAZ. Ces molécules sont prescrites à la même proportion par rapport aux différents services. La deuxième famille la plus prescrite est celle des aminosides dont la consommation avoisine les 8% avec une consommation assez similaire entre les services

médicaux et chirurgicaux de l'ordre de 36% en moyenne et de 26% pour le service de réanimation. En troisième lieu viennent les fluoroquinolones 5.69%, puis les carbapénèmes 2.68%, les glycopéptides 1.83% et enfin les polymyxines 0.085%. (Figure18)

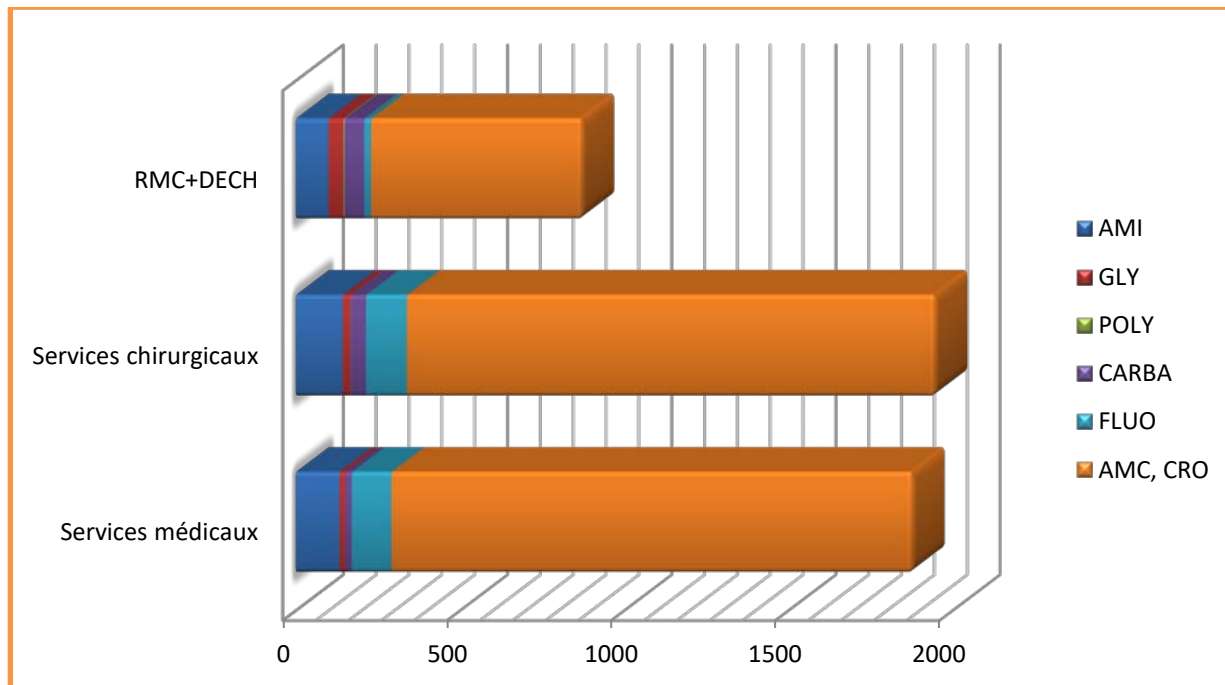


Figure 17 : Consommation des 5 classes d'antibiotiques à l'hôpital Ibn Tofail de 2010 à 2014 exprimée en DDJ/1000JH en fonction des services médicaux, chirurgicaux et de réanimation.

Un développement plus poussé rend compte que le plus grand consommateur d'antibiotiques est le service de réanimation médicale et chirurgicale. C'est l'unité hospitalière qui prescrit le plus de polymyxines (86.82%), de glycopeptides (52.69%), de carbapénèmes (47.25%), d'aminosides (26.56%) et d'AMC, CRO ainsi que de CAZ (16.75%). Cependant, il est classé en quatrième position quant à la consommation des fluoroquinolones (8%) dont le service de médecine interne en détient le monopole (13.27%). (Tableau 4) et (Figures 18)

Le département A du service de traumatologie qui s'approprie près du dixième du total des consommations en substance actives (9.33%), soit la deuxième place après le service de réanimation, utilise plus d'AMC, CRO, CAZ, d'aminosides ainsi que de quinolones. (Tableau 4)

La figure 18 et le Tableau 4 détaillent les consommations et permettent une comparaison interservices par rapport à chaque famille d'antibiotique.

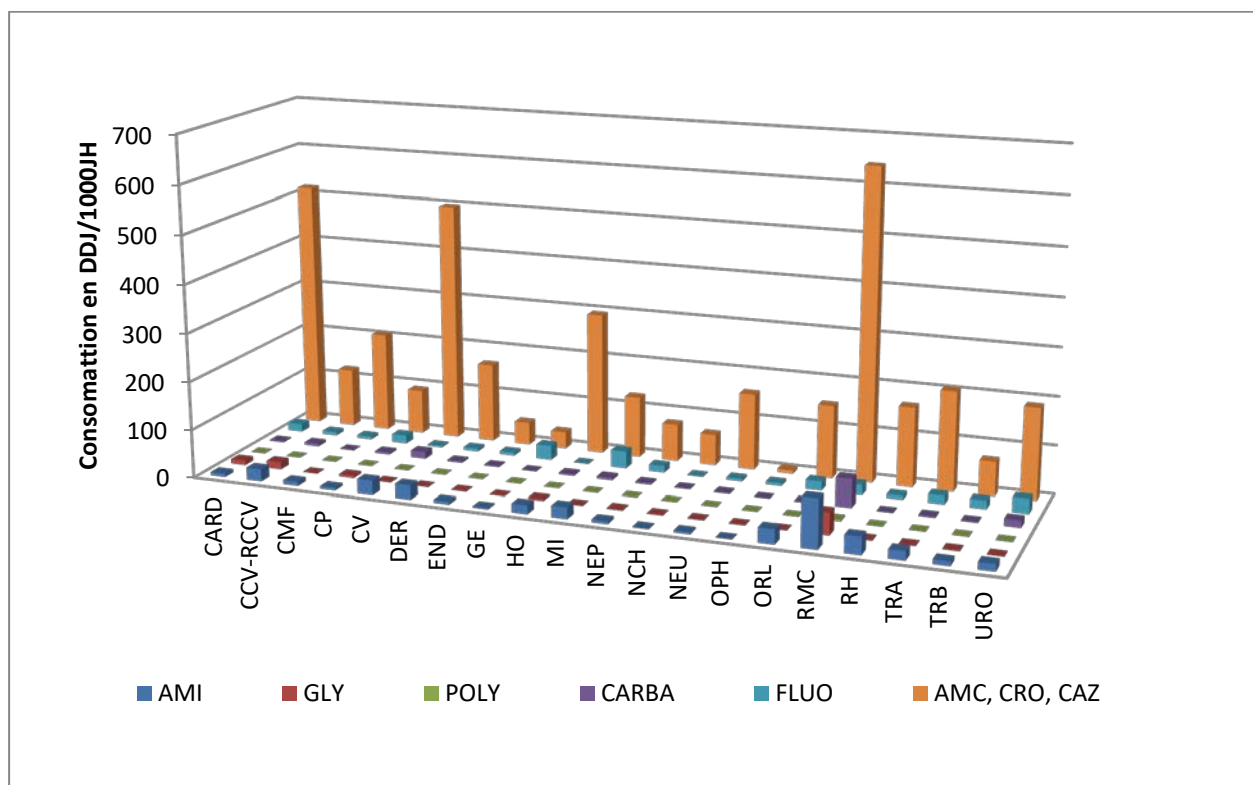


Figure 18 : Consommation des 5 classes d'antibiotiques à l'hôpital Ibn Tofail de 2010 à 2014 exprimée en DDJ/1000JH en fonction des services médicaux, chirurgicaux et de réanimation.

Tableau IV : Tableau détaillant la consommation totale par classe d'antibiotique et par service de 2010 à 2014 exprimée en DDJ/1000 JH.

Services	AMC, CRO	CARBA	FLUO	AMI	GLY	POLY
CARD	516,87	2,14	16,19	6,81	9,18	0,013
CCV, R-CCV	121,97	5,72	7	25,38	14,73	0,09
CMF	207,81	0	5,95	8,42	0	0
CHP	92,7	4,27	17,05	5,43	4,86	0
CHV	498,44	14,38	2,81	29,75	0,21	0
DER	165,08	2,85	6	29,36	0	0,04
END	47,08	1,75	6,13	6,3	0,49	0
G-E	35,09	0,071	29,82	2,45	0,012	0
H-O	295,26	3,18	0	18,11	3,62	0
M-I	126,94	5,03	35,55	23,82	0,19	0
NEP	77,26	2,88	13,61	5,8	1,77	0
NCH	64,25	1,02	1,13	1,31	1,001	0
NEU	158,73	1,6	5,28	3,9	1,01	0
OPH	6,58	0	5,62	0,081	0,39	0
ORL	151,17	1,86	18,65	30,29	0,43	0
RMC	643,06	59,63	21,45	99,72	45,35	3,46
RHU	164,86	0,73	8,34	36,17	1,12	0
TRA	205,97	2,8	18,12	18,47	0,32	0,01
TRB	70,78	1,67	17,87	9,16	1,03	0,4
ORO	189,67	14,61	31,24	14,64	0,35	0

III. Résultats de la résistance bactérienne :

1. L'évolution globale des BMR :

Rappelons que les BMR incluses dans notre étude sont les entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre élargi (E.BLSE), les entérobactéries productrices de carbapénémases (E.C), le staphylocoque aureus résistant à la méticilline (SARM), le pseudomonas résistant à la ceftazidime et à l'imipénème (PARC, PARI) ainsi que l'acinétobacter résistant à l'imipénème (ABRI).

L'évolution qu'a connue l'ensemble de ces BMR dans notre étude au niveau des services de l'hôpital Ibn Tofail de 2010 à 2014 consiste en une continuelle augmentation répartie grossièrement en deux grandes phases en fonction de la vitesse de croissance : (Figure 19)

- Phase 1: augmentation rapide de l'isolement des BMR de 2010 à 2012.
- Phase 2 : augmentation à faible vitesse de l'isolement des BMR de 2012 à 2014.

Considérant la première phase, l'isolement des BMR a connu une nette augmentation de 2010 à 2012 de l'ordre de +13%. Lors de la deuxième phase, cette rapidité a fait place à une diminution de la cadence de l'apparition des résistances avec en moyenne une résistance aux alentours de 50% soit une souche sur 2 des bactéries isolées était résistante aux antibiotiques intégrés dans notre étude. (Figure 19)

Les principales BMR isolées sont les entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre étendu 32%, suivies par *l'Acinetobacterbaumanii* résistant à l'imipénème 29%, les Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes 20%, vient le *Staphylocoque aureus* résistant à la méticilline 8% et enfin les Pseudomonas résistants à la ceftazidime 6% et à l'imipénème 5%. (Figure 20)

Concernant les Entérobactéries, 24.57% d'entre elles étaient résistantes par productions de bêtalactamases à spectre élargi tandis que 12.57% produisaient des carbapénémases. Quant

au SARM, il constituait 17.88% des isolats des *Staphylocoquess aureus*. Pour le *Pseudomonasspp*, 60% étaient résistants, pratiquement à part égales, à l'imipénème et à la ceftazidime. Et enfin, la résistance de l'*Acinetobacter baumanii* vis-à-vis de l'imipénème constituait près de 82.92%.

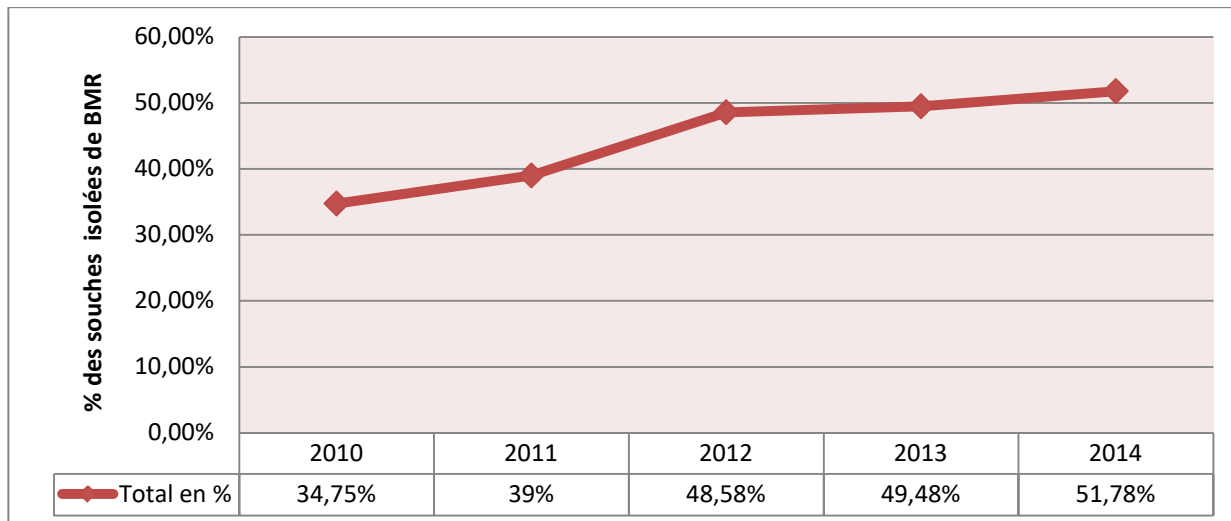


Figure 19 :L'évolution des BMR de l'hôpital Ibn Tofail de 2010 à 2014 exprimée en %.

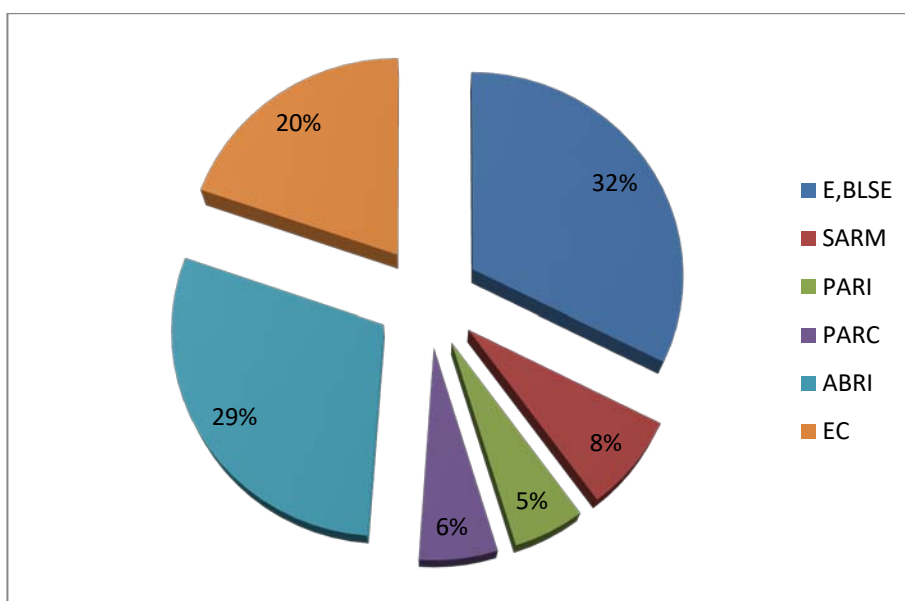


Figure 20 : Répartition de la résistance par types de bactéries.

2. L'évolution de la résistance par type de bactérie :

Les Entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre étendu (E.BLSE) constituent la majeure partie des BMR isolées à hauteur de 32% tandis que les productrices de carbapénèmases constituent 20%. L'isolement des E.BLSE a tout d'abord légèrement augmenté de 2010 à 2012 de l'ordre +1.72% pour ne connaître depuis une augmentation continue mais à des vitesses différentes de plus grande ampleur soit +8%. On estime que depuis le début 2010 à la fin de 2014, le nombre des E.BLSE a été multiplié par 1.5 soit une augmentation de 53.22%. (Figure 21)

Considérant les E.C, elles suivent aussi la même tendance évolutive sauf que la plus forte augmentation est notée entre 2010 à 2011 où le pourcentage a quasiment doublé.

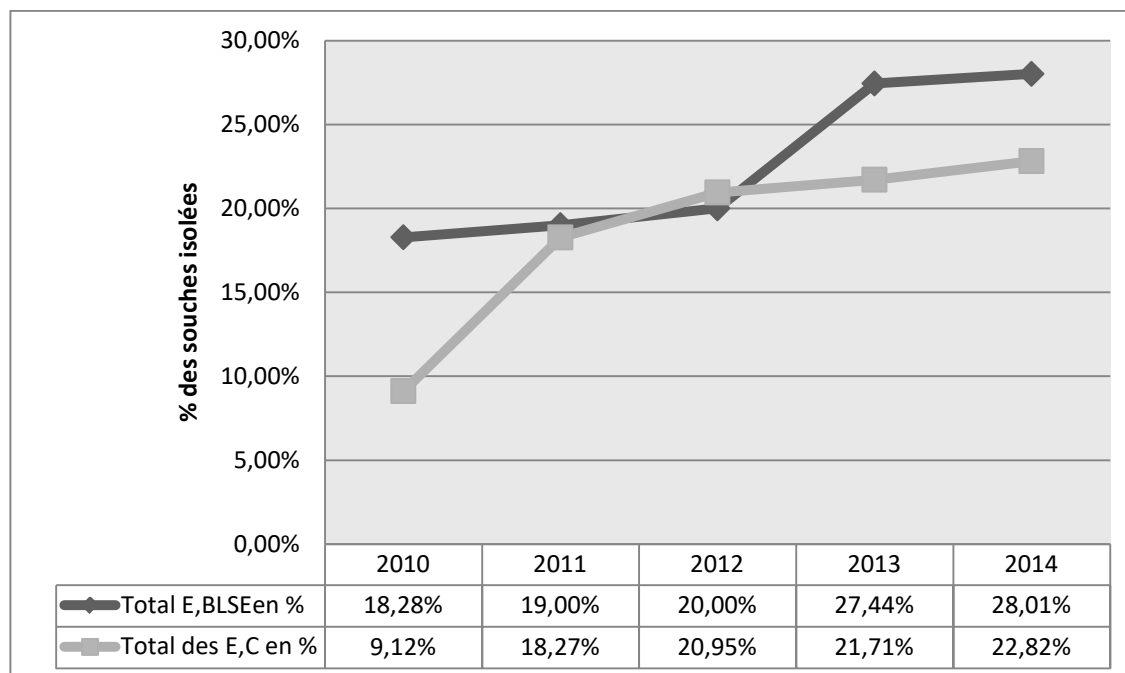


Figure 21 : L'évolution des E.BLSE et des E.C au niveau de l'hôpital Ibn Tofail de 2010 à 2014.

Au sein des entérobactéries, existe plusieurs sous espèces à savoir *E.coli*, *klebsiellapneumoniae*, *Enterobacter*, *Morganella*, *proteus*, *Citrobacter* et autres bacilles gram négatif (BGN).

Dans notre étude, nous avons scindé l'espèce des entérobactéries en 3 grandes entités:

- *E.coli*
- *Klebsiella*
- Autres entérobactéries: *Proteus, Citrobacter, Morganella* et autres BGN

L'E. Coli résistante représentait 33.14% tandis que le *Klebsiella* résistant prenait part de 46.52% de l'ensemble des E.BLSE. Les autres souches d'entérobactéries étaient les moins fréquemment isolées avec un pourcentage avoisinant 22%.

On considérant l'évolution à part entière de chaque catégorie précédemment exposée, il s'avère sans surprises qu'elles suivent toutes la même tendance évolutive de l'espèce à laquelle elles appartiennent (E.BLSE). (Figure 22)

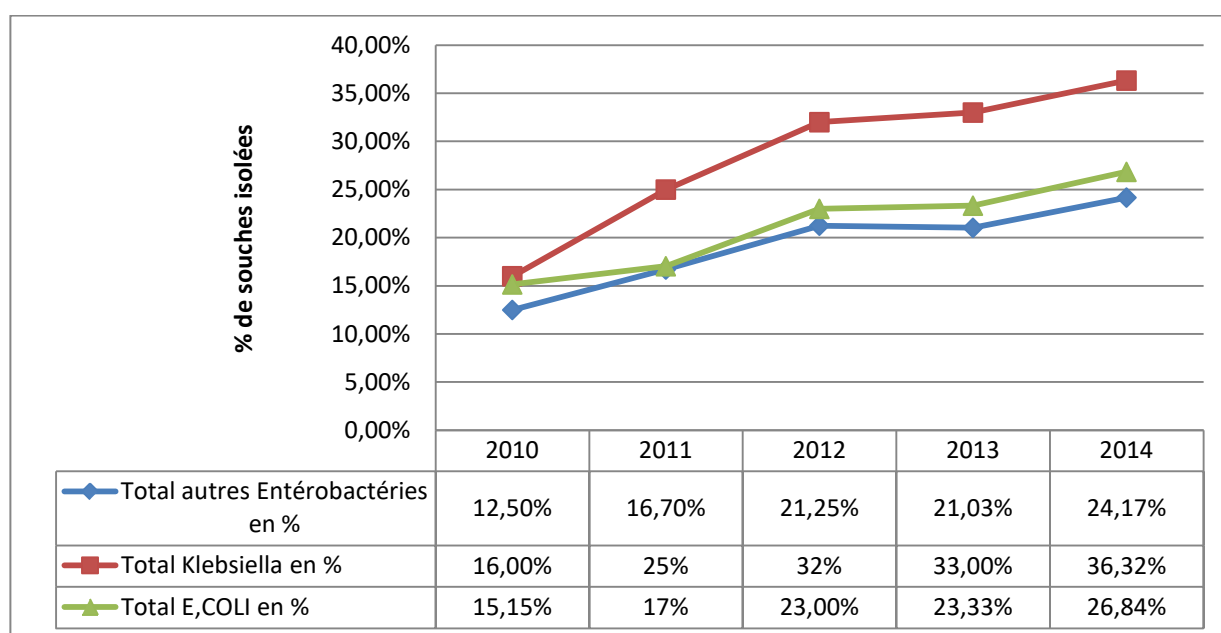


Figure 22 : L'évolution de la résistance des sous classes d'E.BLSE à l'hôpital Ibn Tofail de 2010 à 2014.

La Figure ci-dessous expose l'évolution de la résistance du reste des bactéries (Figure23).

L'ABRI, les PARC et PARI ont tous connu une augmentation de leur isolement durant la période de notre étude ; leurs augmentations respectives avoisinaient 62.74%, 44.48% et 75.31%. Pour le SARM, son isolement a globalement chuté de 27.39% malgré une croissance entre 2011 et 2012 de l'ordre de 141%.

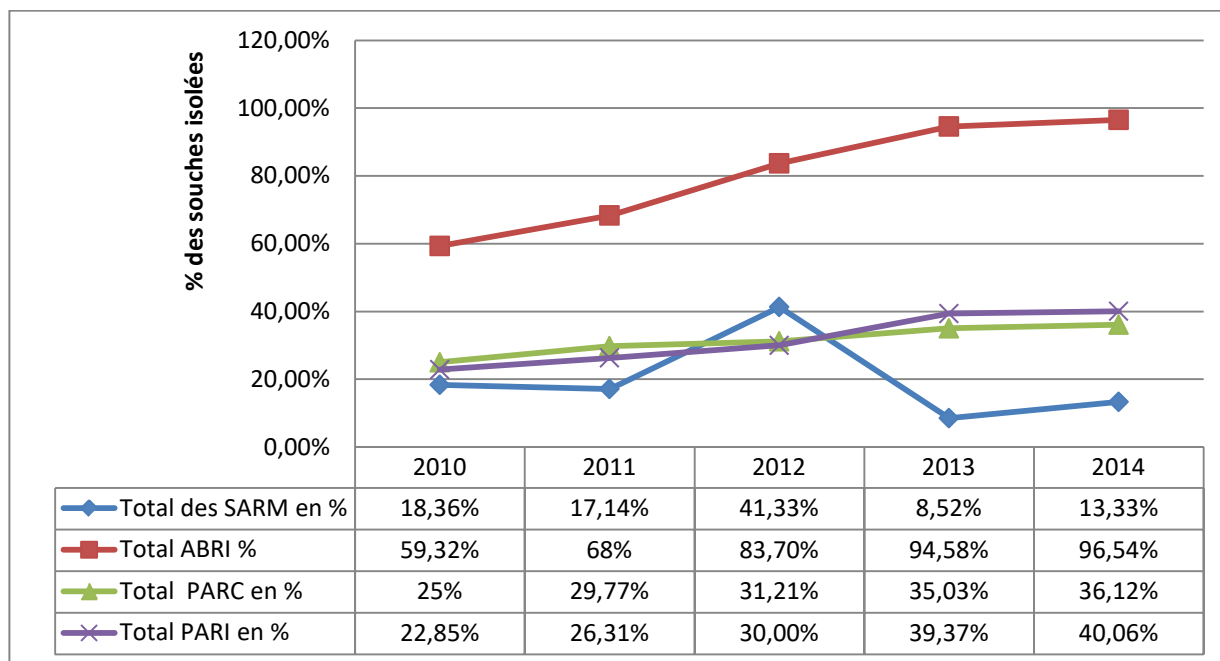


Figure 23 : L'évolution de la résistance des sous classes d'E.BLSE à l'hôpital Ibn Tofail de 2010 à 2014.

3. L'évolution globale de la résistance par service :

La figure 24 expose l'ensemble des souches isolées de BMR par année et par service. On s'aperçoit que durant la période de notre étude, la réanimation médicale et chirurgicale est le service où l'on isole le plus de BMR avec un total cumulé d'isolats représentant 44.38% sur 5 ans. A noter que cette position s'est confortée chaque année. Le deuxième service où l'on relève un fort isolement de BMR est celui de la chirurgie plastique dont l'individualisation cumulée sur cinq ans de ces souches est de l'ordre de 7.64% qui est, notons le, très éloigné des résultats de la réanimation. Le service d'urologie talonne ce dernier avec un pourcentage de BMR aux alentours de 7.56%.

En ce qui concerne la rubrique externe, on a réuni 76 souches bactériennes répondant à nos critères de résistance mais qui provenaient du secteur ambulatoire. Elles constituaient 6.31% de la résistance bactérienne toutes souches confondues.

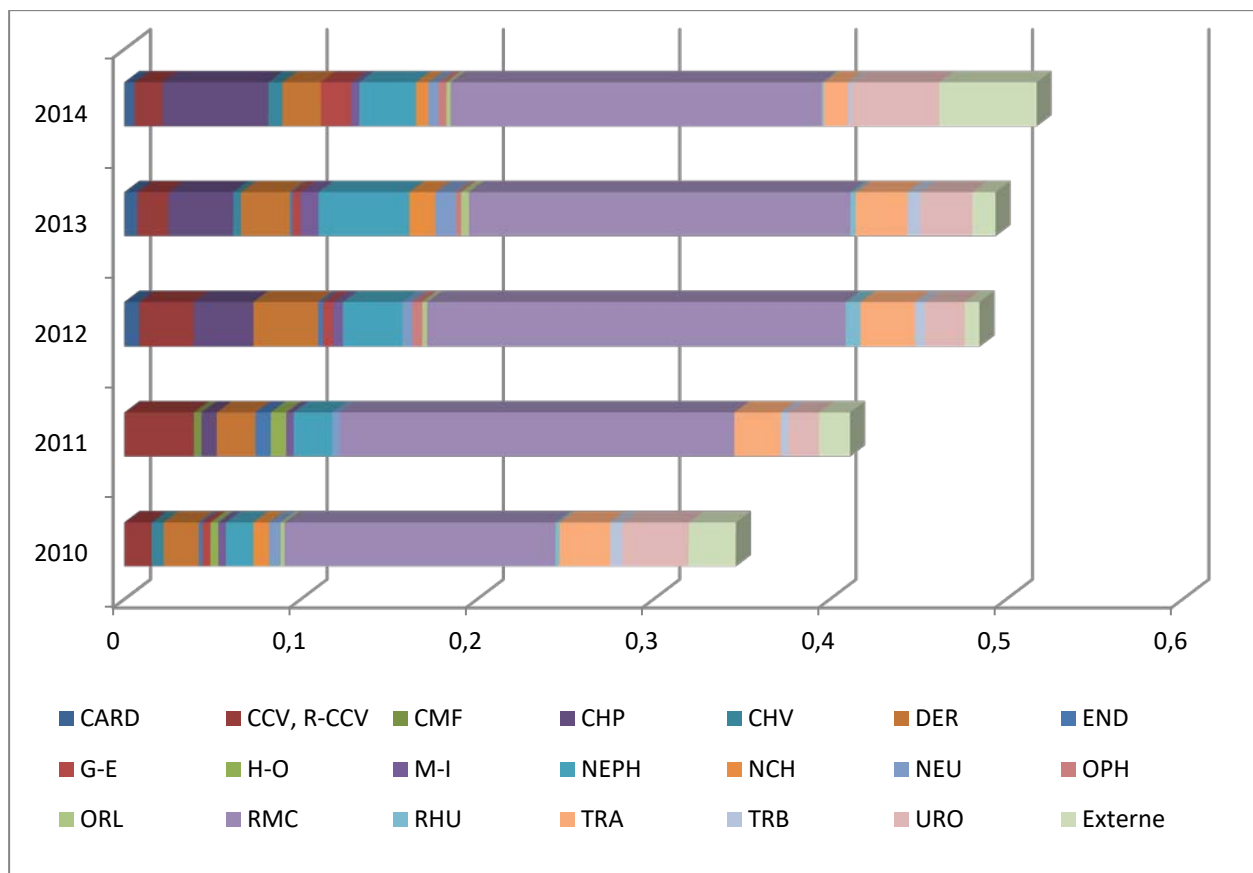


Figure 24 : Le nombre de souches résistantes isolées exprimées en % au niveau des services de l'hôpital Ibn Tofail de 2010 à 2014.

4. La répartition des BMR en fonction des services :

En ayant une approche plus détaillée, on constate qu'au fil des bactéries, la réanimation était le service où l'on isolait le plus de souches et que leurs résistances augmentaient globalement d'années en années.

Les figures ci-dessous exposent l'évolution par années et par services de l'ensemble des bactéries incluses dans notre étude. (Figures de 25 à 29)

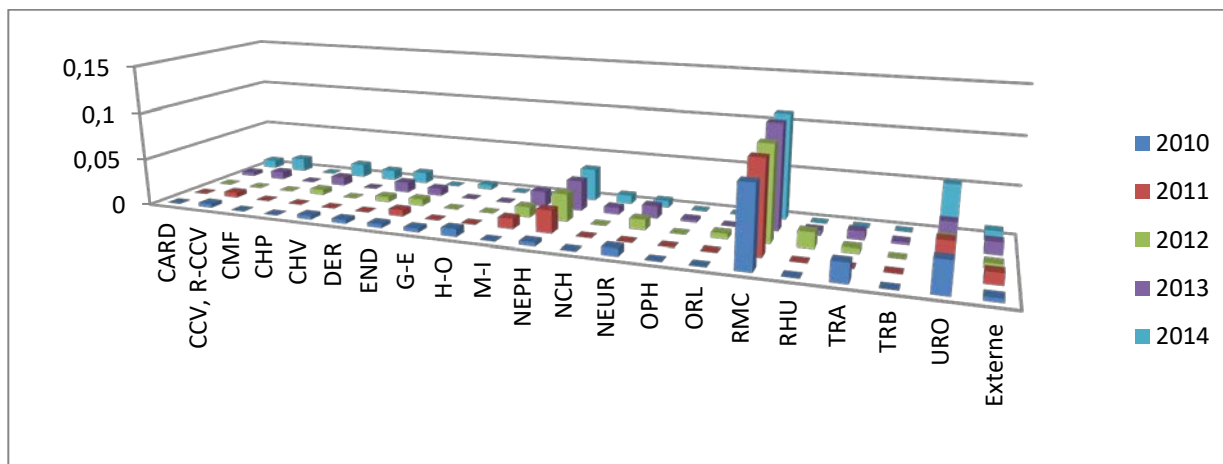


Figure 25 : L'évolution des E.BLSE de 2010 à 2014 et par service exprimée en %.

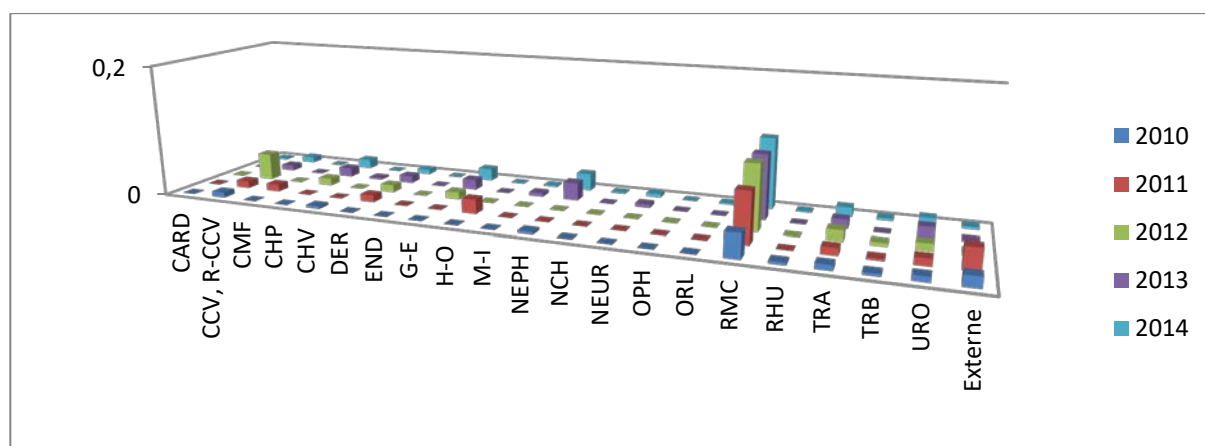


Figure 26 : L'évolution des E.C de 2010 à 2014 et par service exprimée en %.

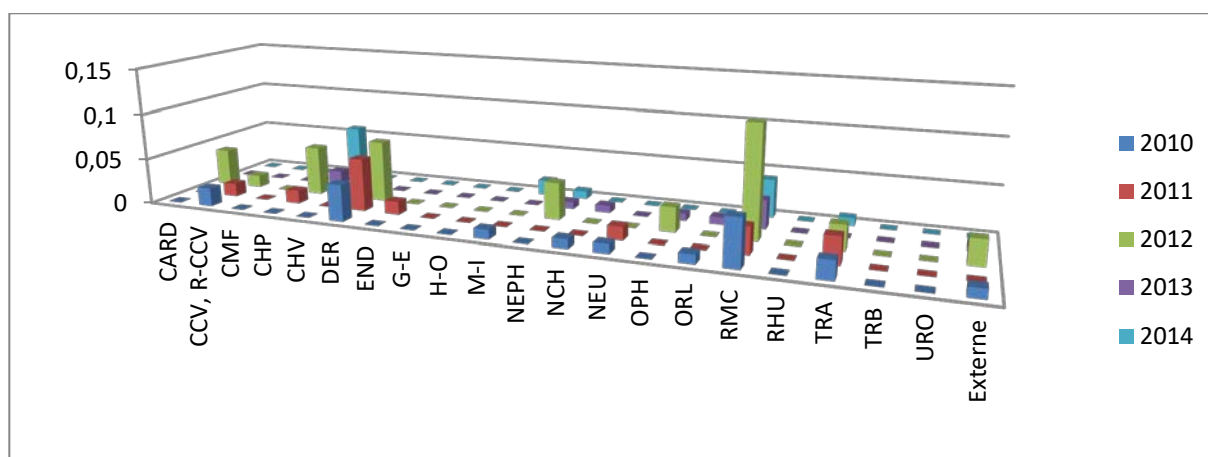


Figure 27 : L'évolution du SARM de 2010 à 2014 et par service exprimée en %.

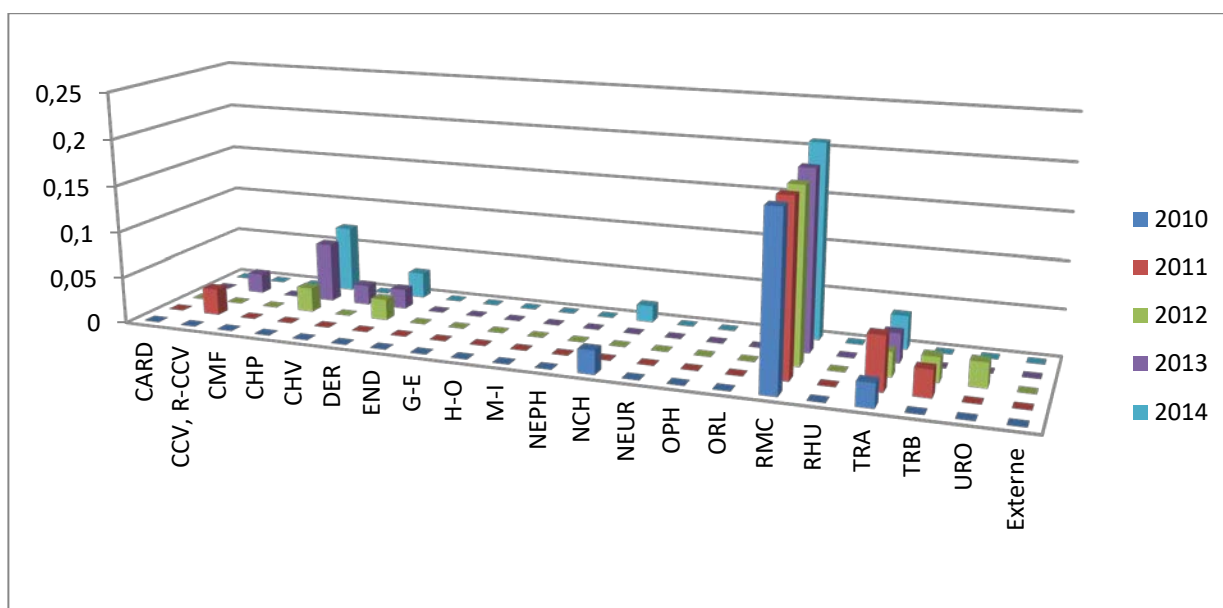


Figure 28 : L'évolution du PARI et du PARC de 2010 à 2014 et par service exprimée en %.

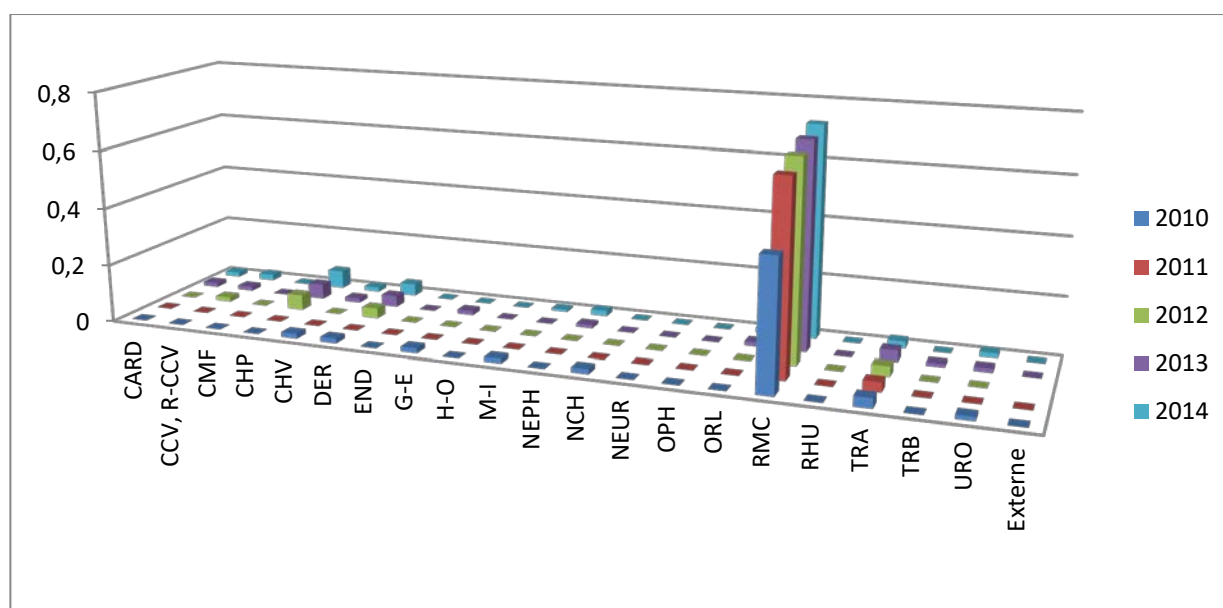


Figure 29 : L'évolution de l'ABRI de 2010 à 2014 et par service exprimée en %.

IV. Résultats de la confrontation des données de consommations des antibiotiques et de la résistance bactérienne :

La confrontation des données de consommation avec les données de résistance bactérienne est utile pour les couples bactéries-antibiotiques pour lesquels la relation entre exposition à l'antibiotique et sélection de souches résistantes a été documentée. Il est observé une tendance d'association entre une consommation élevée de certains antibiotiques ou certaines familles d'antibiotiques et la résistance bactérienne. Les figures ci dessous permettent de visualiser les relations entre consommation et résistance pour deux exemples de couples bactéries-antibiotiques.

- Les données étudiées étant des données agrégées sur cinq années, il n'est pas possible de déduire des relations de cause à effet entre les paramètres étudiés : il s'agit d'observations dites " écologiques ".

Lors de la confrontation de la consommation de l'AMC et des C3G (ceftriaxone et ceftazidime) vis-à-vis de des E.BLSE, il s'avère qu'il n'existe pas de corrélation significative entre ces deux paramètres ($p=0.51$) car la plus part des services ont soit une consommation élevée avec un faible niveau de résistance ou alors une consommation faible de cet antibiotique. Par contre les quelques services où il existe une probable corrélation entre un haut niveau consommatoire et une tendance élevée à l'isolement des E.BLSE sont principalement les services de réanimation et d'urologie. (Figure 31)

Médianes de notre étude : (Rouge)

- Médiane de la consommation des bêtalactamines : 110.05DDJ/1000 JH
- Médiane de l'incidence des souches d'entérobactéries de type BLSE : 0.245/1000JH

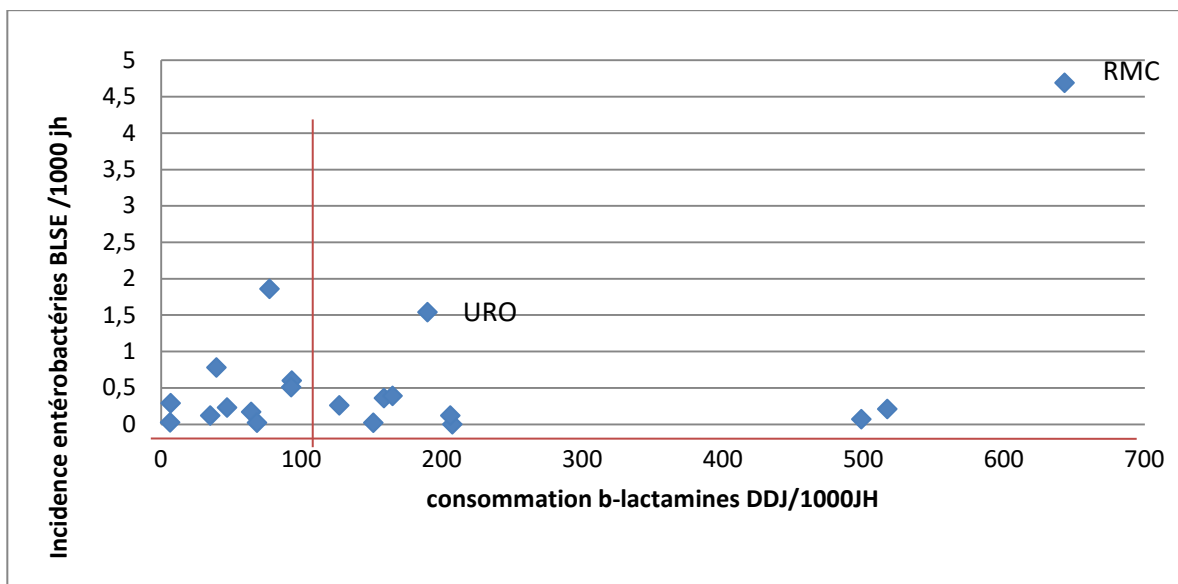


Figure 31 : Consommation des bêtalactamines (amoxicilline acide clavulanique, C3G) et incidence des souches d'entérobactéries de type BLSE.

De même pour la configuration E.BLSE et imipénème, il n'existe pas de corrélation significative ($p=0.93$) entre consommation et résistance pour la plus part des services, mais la réanimation, l'urologie, la médecine interne, la néphrologie ainsi que la chirurgie plastique ont probablement un lien entre la les E.BLSE et la consommation de l'imipénème. (Figure32)

Médianes de notre étude : (Rouge)

- Médiane de la consommation de l'imipénème : 1.036DDJ/1000 JH
- Médiane de l'incidence des souches d'entérobactéries de type BLSE : 0.245/1000JH

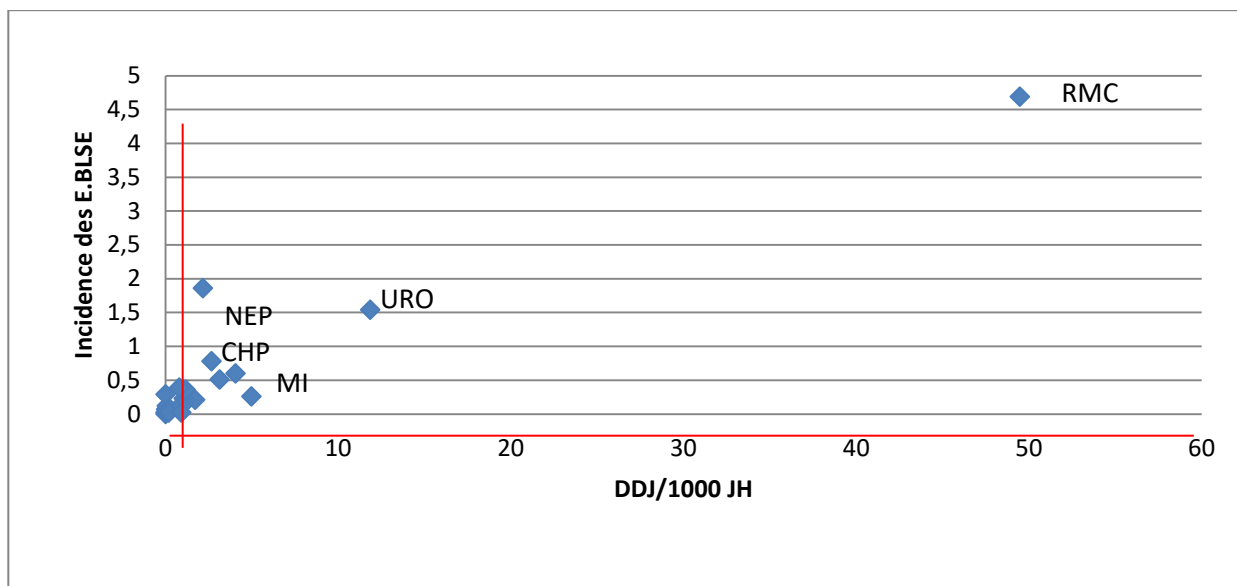


Figure 32 : Consommation de l'imipénème et incidence des souches d'entérobactéries de type BLSE.

Par ailleurs, on note que le couple fluoroquinolones–E.BLSE ne déroge pas à la règle. Il n'existe effectivement pas de lien significatif entre eux ($p=0.25$) compte tenu que seuls les services de réanimation, d'urologie et de néphrologie ont haut niveau de résistance avec une forte consommation des fluoroquinolones. (Figure 33)

Médianes de notre étude : (Rouge) (Figure33)

- Médiane de la consommation des fluoroquinolones : 10.97DDJ/1000 JH
- Médiane de l'incidence des souches d'entérobactéries de type BLSE : 0.245/1000JH

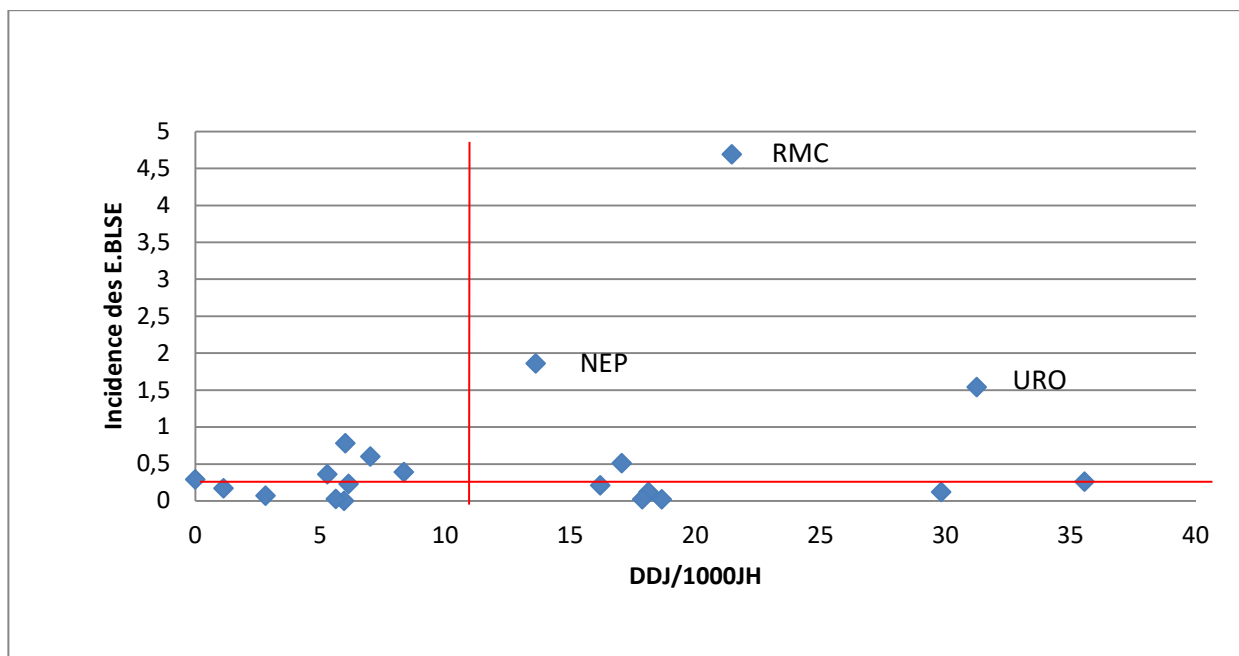


Figure 33: Consommation des fluoroquinolones et incidence des souches d'entérobactéries de type BLSE.

En détaillant d'avantage la famille des Entérobactéries, on s'aperçoit que les services de réanimation, CCV, néphrologie ainsi que le service de neurologie génèrent beaucoup de résistance de l'E.Colicouplée à une forte consommation de ceftriaxone, sauf que lors de l'inclusion de l'ensemble des services intégrés dans notre étude la significativité de ce couple n'est pas de l'ordre ($p=0.73$). (Figure 44)

Médianes de notre étude : (Rouge) (Figure34)

- Médiane de la consommation de la ceftriaxone : 22.63DDJ/1000 JH
- Médiane de l'incidence des souches d'E.COLI BLSE : 0.104 /1000JH

Médiane de l'étude RAISIN : (Vert)(Figure34)

- Médiane de la consommation de la ceftriaxone : 10 DDJ/1000 JH
- Médiane de l'incidence des souches d'E.COLI BLSE : 0.34 /1000JH

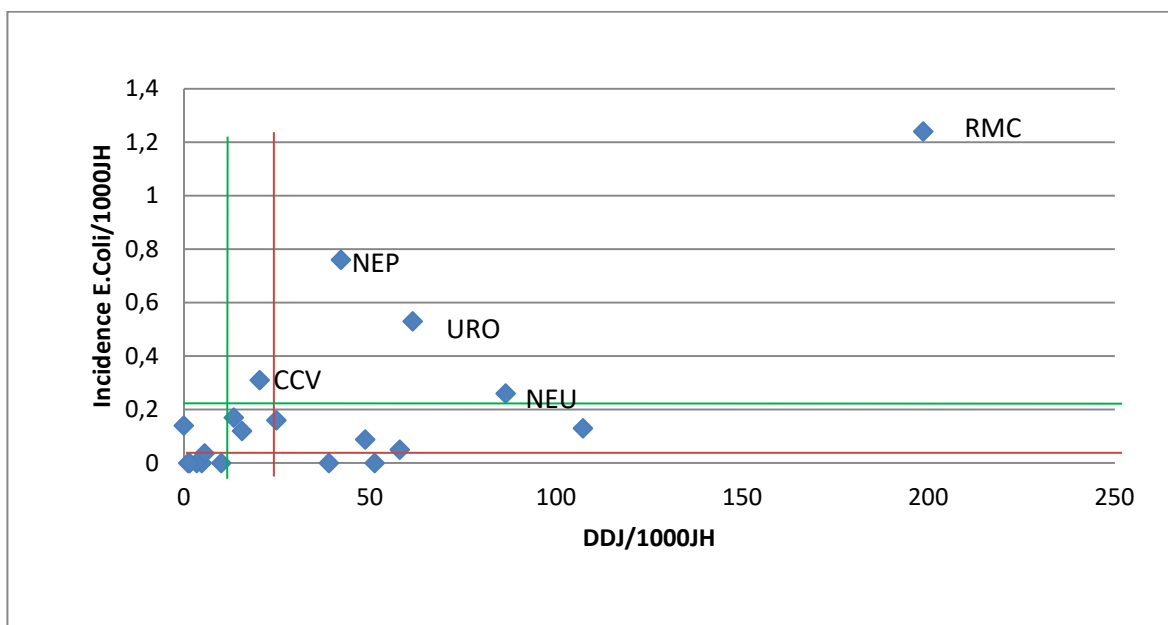


Figure 34 : Consommation de la ceftriaxone et incidence des souches d'E.COLI de type BLSE.

La corrélation entre la consommation de l'imipénème et le développement de la résistance de l'E.Coli en sécrétant des carbapénémases n'est pas aussi significatif ($p=0.97$) en considérant l'ensemble des services. Par contre, dans certains services (réanimation, CCV, CHP, dermatologie, rhumatologie et urologie), une probable association entre genèse de la résistance et forte consommation d'antibiotiques n'est pas à écarter. (Figure 35)

Médianes de notre étude : (Rouge) (Figure35)

- Médiane de la consommation de l'imipénème : 1.036DDJ/1000 JH
- Médiane de l'incidence des souches d'E.C: 0.12 /1000JH

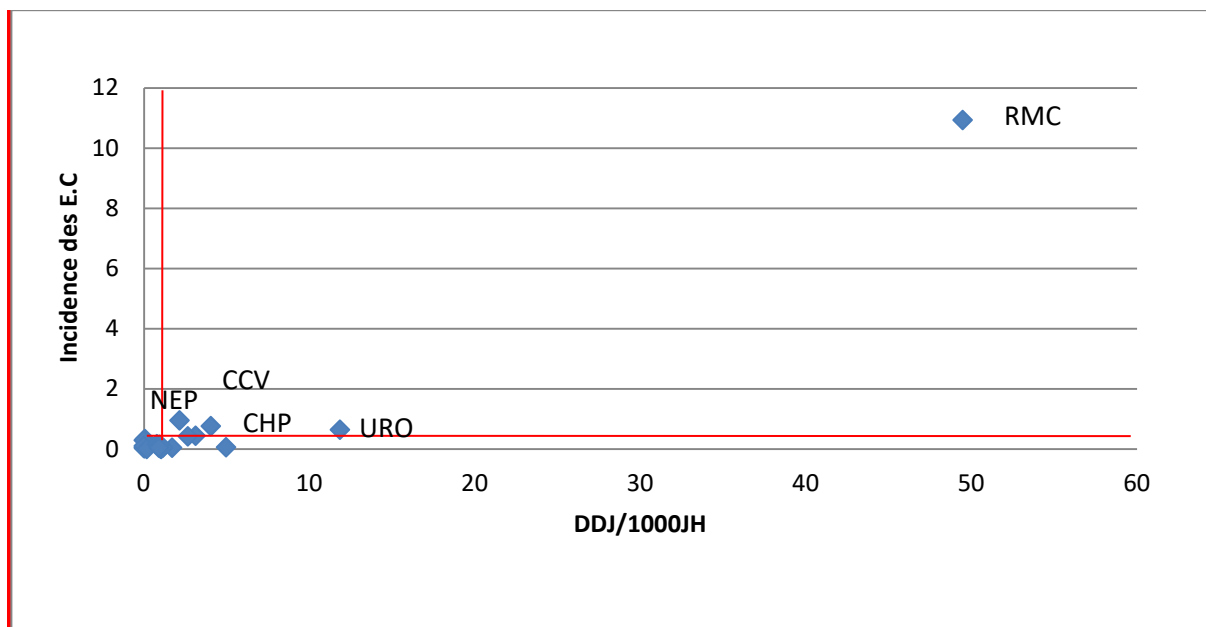


Figure 35 : Consommation de l'imipénème et incidence des souches d'E.C.

Dans notre étude, il n'existe pas de corrélation significative entre la consommation des bêtalactamines et l'incidence du *Staphylocoque aureus* résistant à la méticilline ($p=0.56$) vu que chez la majorité des services, il existe une faible incidence du SARM. Là où l'on observe une probable corrélation entre ces deux paramètres est le service de réanimation et de dermatologie. (Figure 36)

Médianes de notre étude : (Rouge) (Figure36)

- Médiane de la consommation des bêtalactamines : 156.68DDJ/1000 JH
- Médiane de l'incidence des souches d'E.COLI BLSE : 0.053 /1000JH

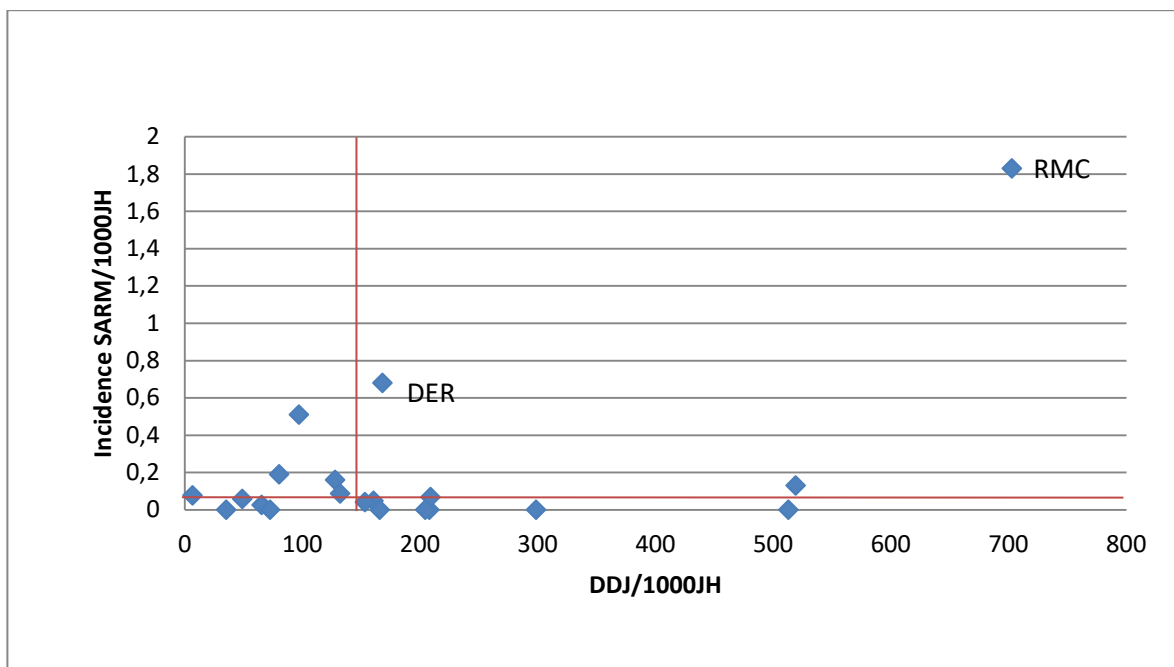


Figure 36 : Consommation des bêtalactamines (amoxicilline acide clavulanique, C3G, carbapénèmes) et incidence des souches de SARM.

On considérant le couple SARM-glycopeptides, la corrélation n'est pas significative ($p=0.87$) pour l'ensemble des services inclus, mais la ou le rôle inducteur d'une consommation élevée de glycopeptides dans l'élévation de l'incidence des souches SARM devra être évoquée en réanimation, néphrologie, CCV, CHP et la traumatologie département A (Figure 37)

Médianes de notre étude : (Rouge) (Figure37)

- Médiane de la consommation des glycopeptides : 0.755DDJ/1000 JH
- Médiane de l'incidence des souches de SARM : 0.053 /1000JH

Médiane de l'étude RAISIN : (Vert) (Figure37)

- Médiane de la consommation des glycopeptides : 2 DDJ/1000 JH
- Médiane de l'incidence des souches de SARM : 0.48 /1000JH

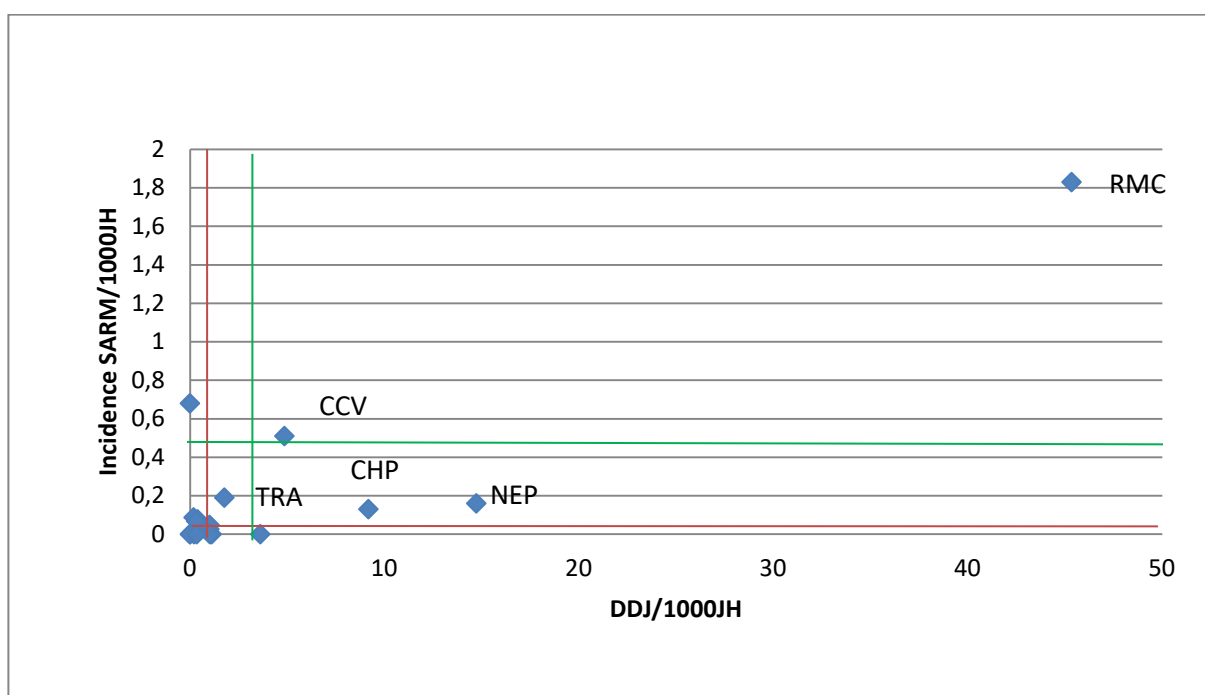


Figure 37 : Consommation des glycopeptides et incidence des souches SARM.

On a également relevé que pour le couple SARM–fluoroquinolones, il n'existe pas de corrélation significative ($p=0.14$) sauf que l'on observe une incidence élevée de SARM avec une consommation de fluoroquinolones supérieure à notre médiane en cardiologie, médecine interne, réanimation, le département A de la traumatologie et le CHP. (Figure 38)

Médianes de notre étude : (Rouge) (Figure38)

- Médiane de la consommation des fluoroquinolones : 10.975DDJ/1000 JH
- Médiane de l'incidence des souches de SARM : 0.053 /1000JH

Médiane de l'étude RAISIN : (Vert) (Figure38)

- Médiane de la consommation des fluoroquinolones : 52.9DDJ/1000 JH
- Médiane de l'incidence des souches de SARM : 0.48 /1000JH

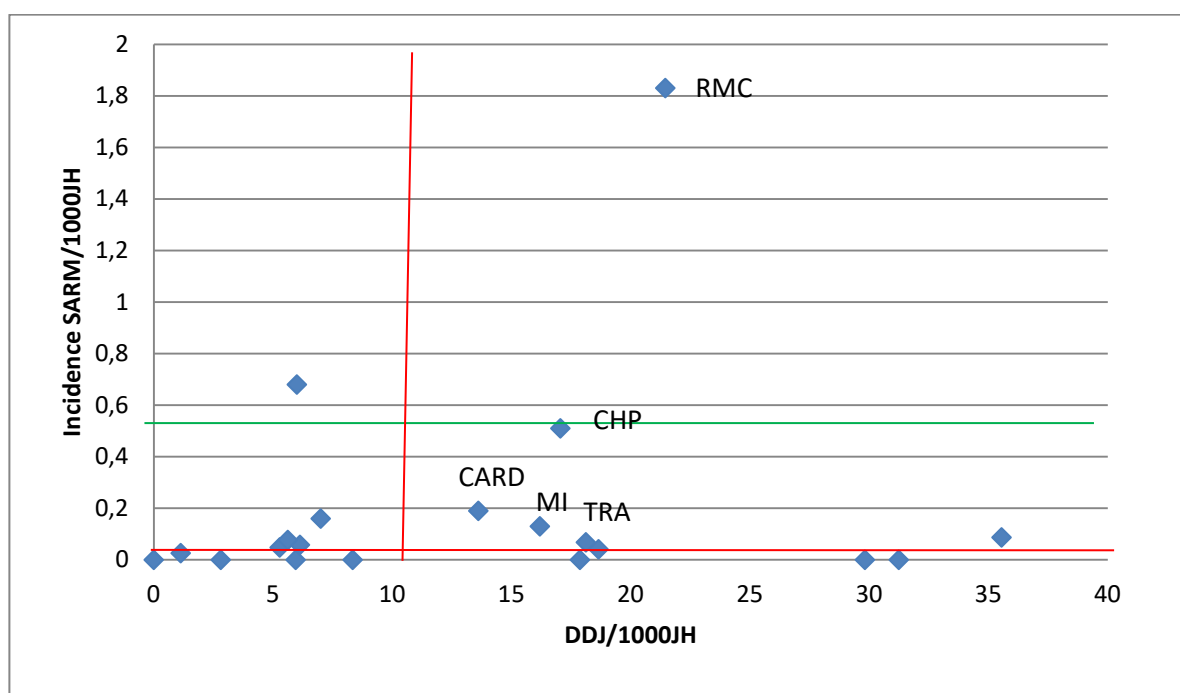


Figure 38 : Consommation des fluoroquinolones et incidence des souches SARM.

Dans notre étude la corrélation entre les deux couples PARC-ceftazidime et PARI - imipénème n'est pas significative (respectivement $p=0.93$, $p=0.97$). Une forte incidence des PAR C et PARI associée à une forte consommation des antibiotiques concernés sont observées principalement en réanimation et en CHP. (Figures 39, 40)

Médianes de notre étude : (Rouge) (Figure39)

- Médiane de la consommation de l'imipénème : 1.036DDJ/1000 JH
- Médiane de l'incidence des souches de PARI : 0/1000JH

Médiane de l'étude RAISIN : (Vert) (Figure39)

- Médiane de la consommation de l'imipénème : 34.2DDJ/1000 JH
- Médiane de l'incidence des souches de PARI: 0.1/1000JH

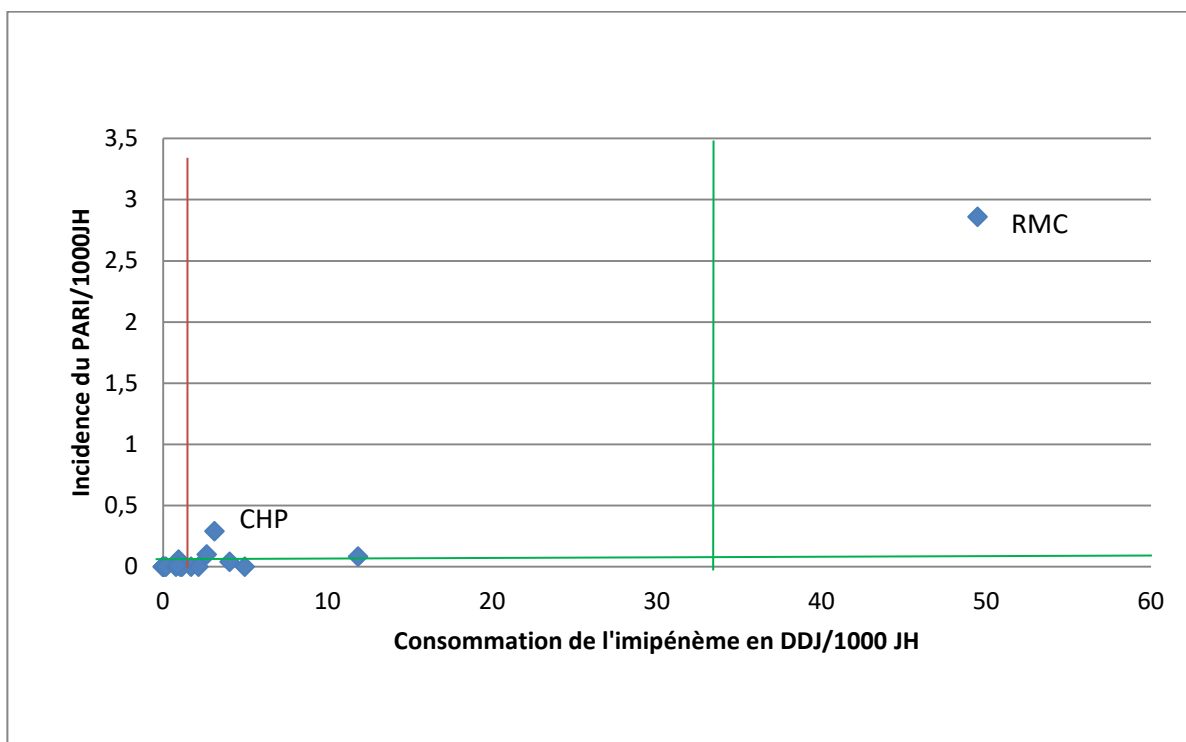


Figure 39 : Consommation de l'imipénème et incidence des souches PARI.

Médianes de notre étude : (Rouge) (Figure40)

- Médiane de la consommation de la ceftazidime : 1.52DDJ/1000 JH
- Médiane de l'incidence des souches de PARC : 0/1000JH

Médiane de l'étude RAISIN : (Vert) (Figure40)

- Médiane de la consommation de la ceftazidime : 1.8DDJ/1000 JH
- Médiane de l'incidence des souches de PARC: 0.11/1000JH

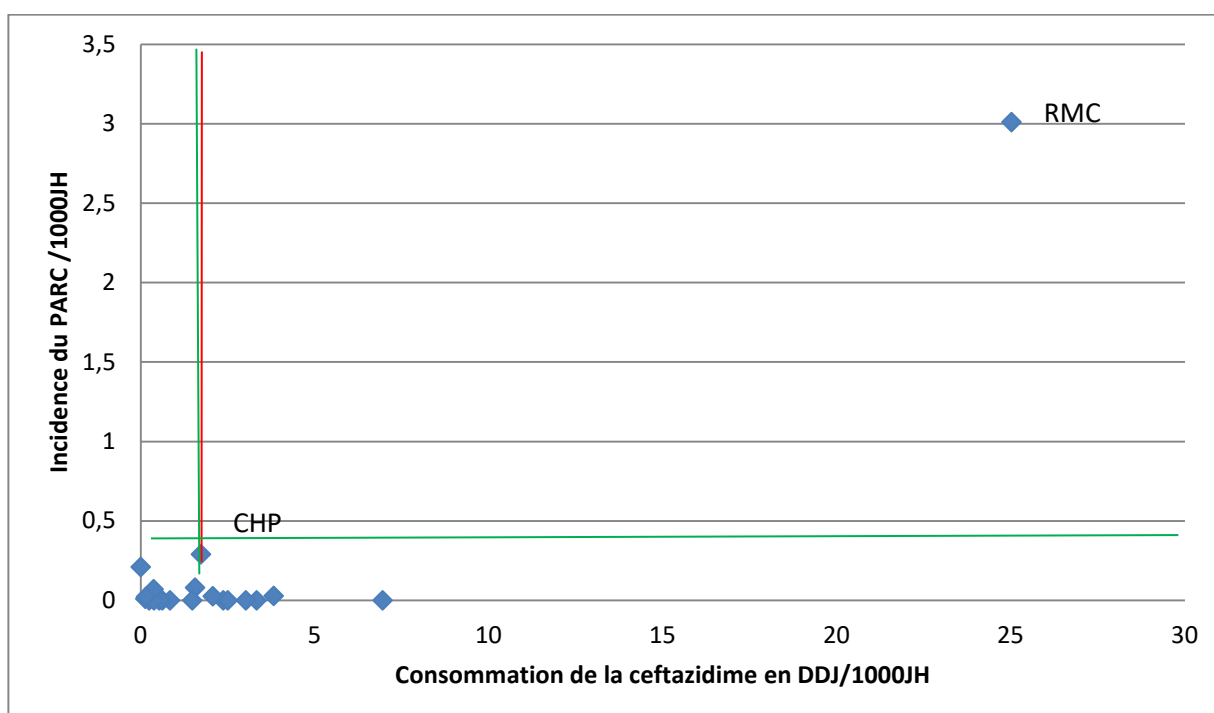


Figure 40: Consommation de la ceftazidime et incidence des souches PARC.

Le dernier couple ABRI-imipénème ne s'écarte pas lui aussi des résultats précédemment exposés. Il n'existe pas de corrélation significative entre ces deux paramètres ($p=0.97$). Comme c'était le cas pour tous les couples étudiés, il existerait probablement un lien entre la consommation de l'imipénème et l'incidence de l'ABRI surtout au service de réanimation.

(Figure 41)

Médianes de notre étude : (Rouge) (Figure41)

- Médiane de la consommation de l'imipénème : 1.036DDJ/1000 JH
- Médiane de l'incidence des souches de l'abri : 0.064/1000JH

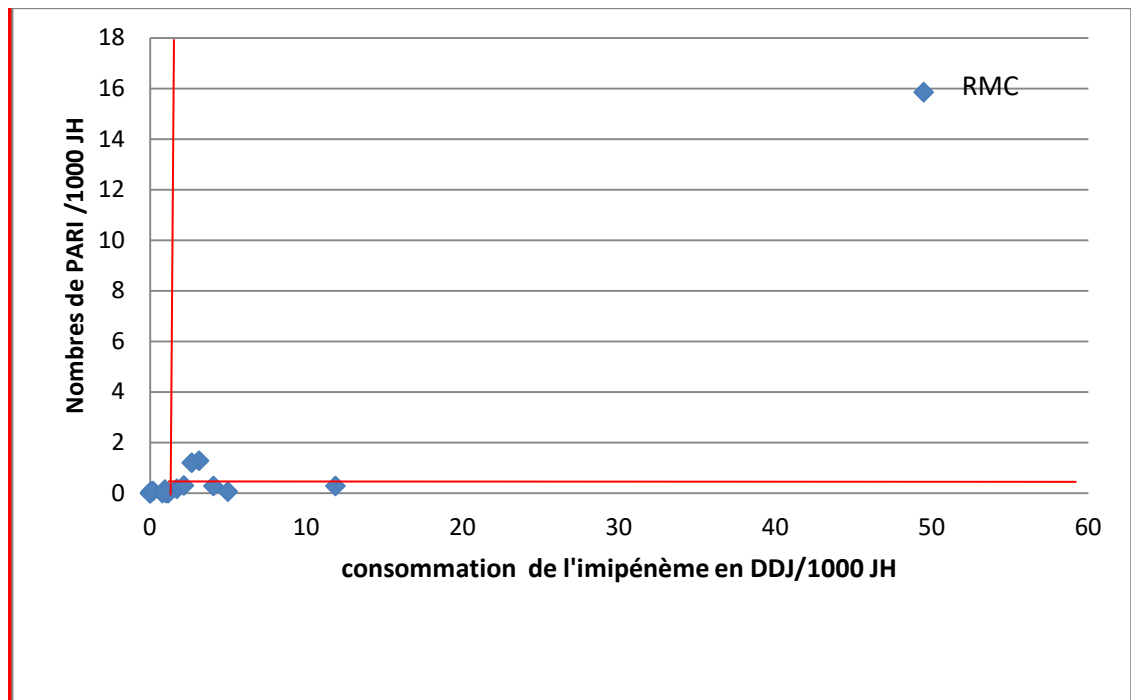


Figure 41 : Consommation de l'imipénème et incidence des souches d'ABRI.

DISCUSSION

I. Rappels :

1. La bactérie et de ses constituants :

Une bactérie est un être unicellulaire, de petite taille, faisant partie des procaryotes, de morphologie variable qui présente des caractéristiques propres. La taille d'une bactérie varie entre 1 à 10 μm . Son poids est d'environ 10–12 g. Elle contient 70% d'eau. Rapporté au poids sec, une bactérie est constituée de protéines (55%), de lipides (10%), de lipopolysaccharides (3%), de peptidoglycane (3%), de ribosomes (40%), d'ARN (20%) et d'ADN (3%).

Ces différents composants élémentaires se regroupent pour former des unités fonctionnelles dont certaines sont des éléments nécessaires à la survie ainsi qu'au fonctionnement de la bactérie, tandis que d'autres sont des éléments facultatifs pouvant entre autre l'aider à survivre dans des milieux hostiles ou à se déplacer. (Figure 42)

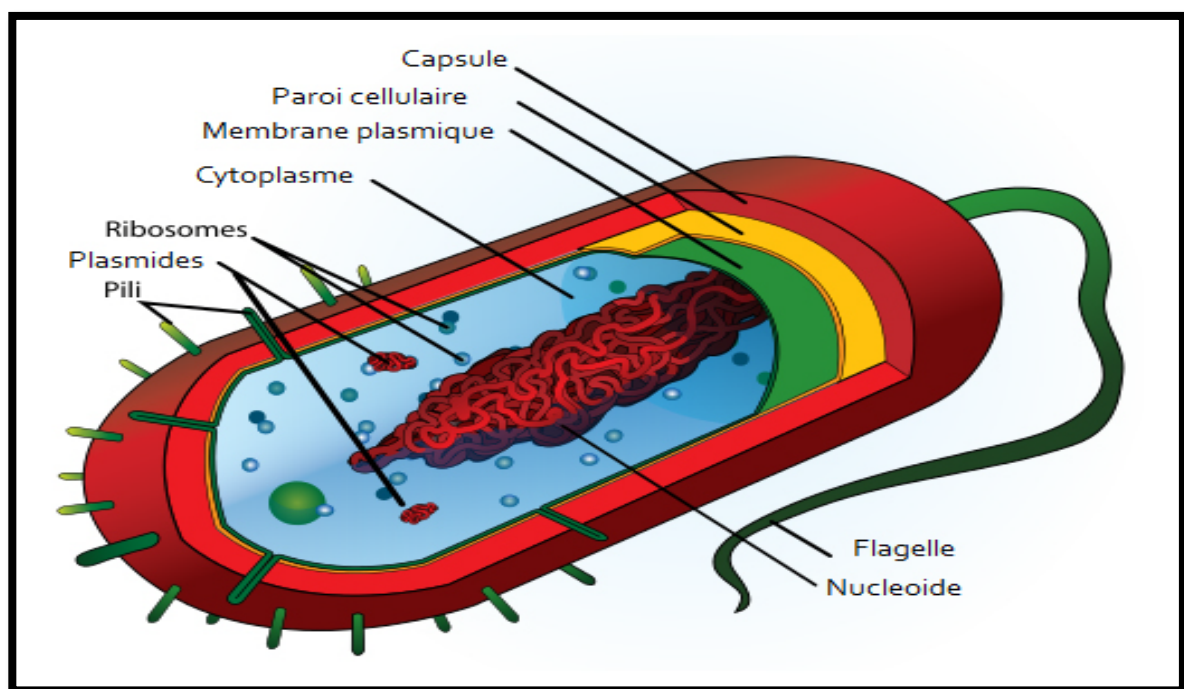


Figure 42 : Schématisation des constituants d'une bactérie

2. La biologique et l'historique des antibiotiques :

L'antibiotique est une substance capable de détruire (bactéricide) ou d'empêcher la croissance d'autres microorganismes (bactériostatique). Par extension, toute substance naturelle ou synthétique susceptible d'empêcher le développement des microorganismes est appelée antibiotique.

On distingue sommairement (Figure 43) [5] :

- Les ATB actifs sur la paroi bactérienne
- Les ATB actifs sur la membrane cytoplasmique
- Les ATB actifs sur les processus localisés dans le cytoplasme bactérien : synthèse protéique, synthèse des acides nucléiques

A l'intérieur de chacun de ces groupes, la classification par famille est fondée sur la structure chimique des différentes molécules, à chaque famille correspond un mécanisme moléculaire spécifique.

Leur spectre d'activité sera déterminé par :

- L'existence de la cible sur laquelle ils peuvent agir dans la bactérie
- Leur capacité à atteindre la cible
- La capacité de la bactérie à résister à l'agression qu'ils déterminent.

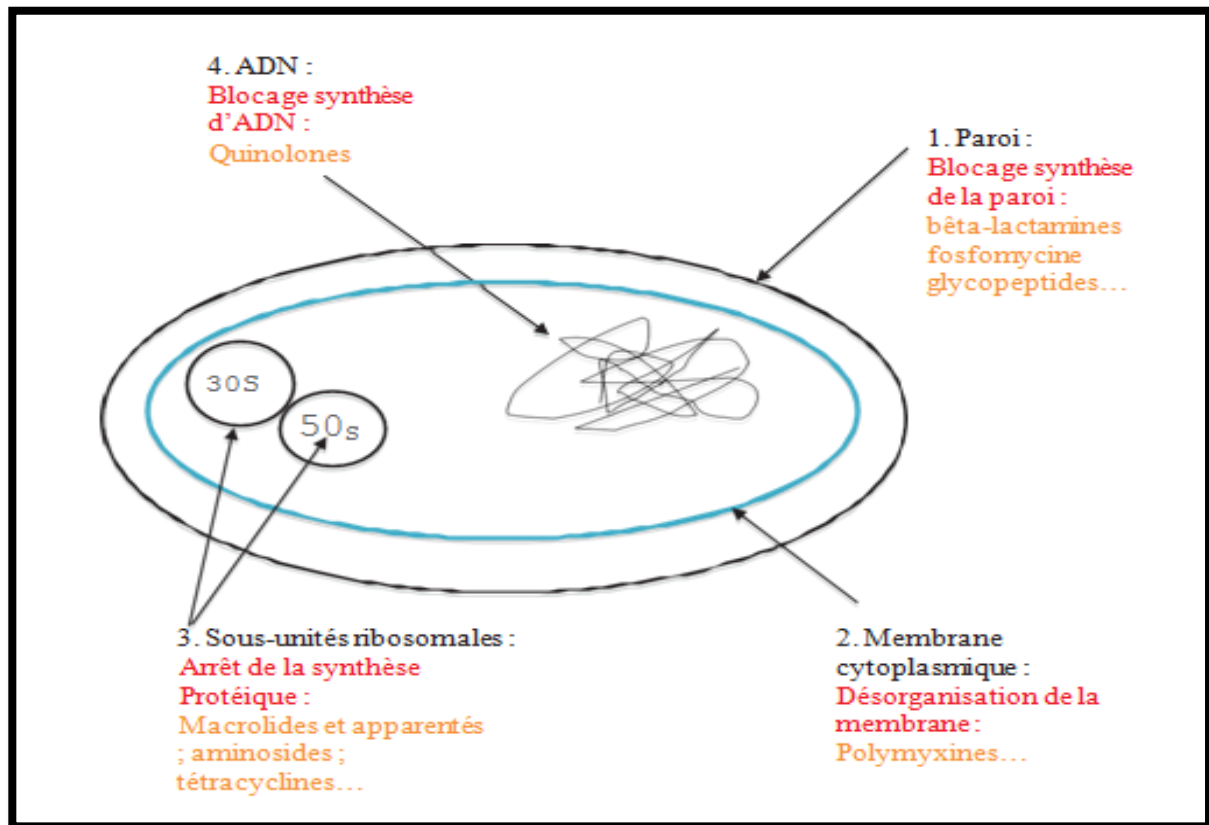


Figure 43 : Cibles et mécanismes d'action des antibiotiques

L'avènement des antibiotiques a constitué un formidable progrès thérapeutique (figure 44) [6]. Leur utilisation a permis de réduire considérablement la mortalité liée aux infections bactériennes souvent voire toujours fatales, comme la tuberculose et les méningites bactériennes. Les antibiotiques contribueront également à la réduction de la morbidité et de la mortalité liées aux infections chez les patients fragilisés sous chimiothérapies immunosuppressives. Ils permettront également la réalisation de certaines interventions chirurgicales comme les transplantations d'organes [6].

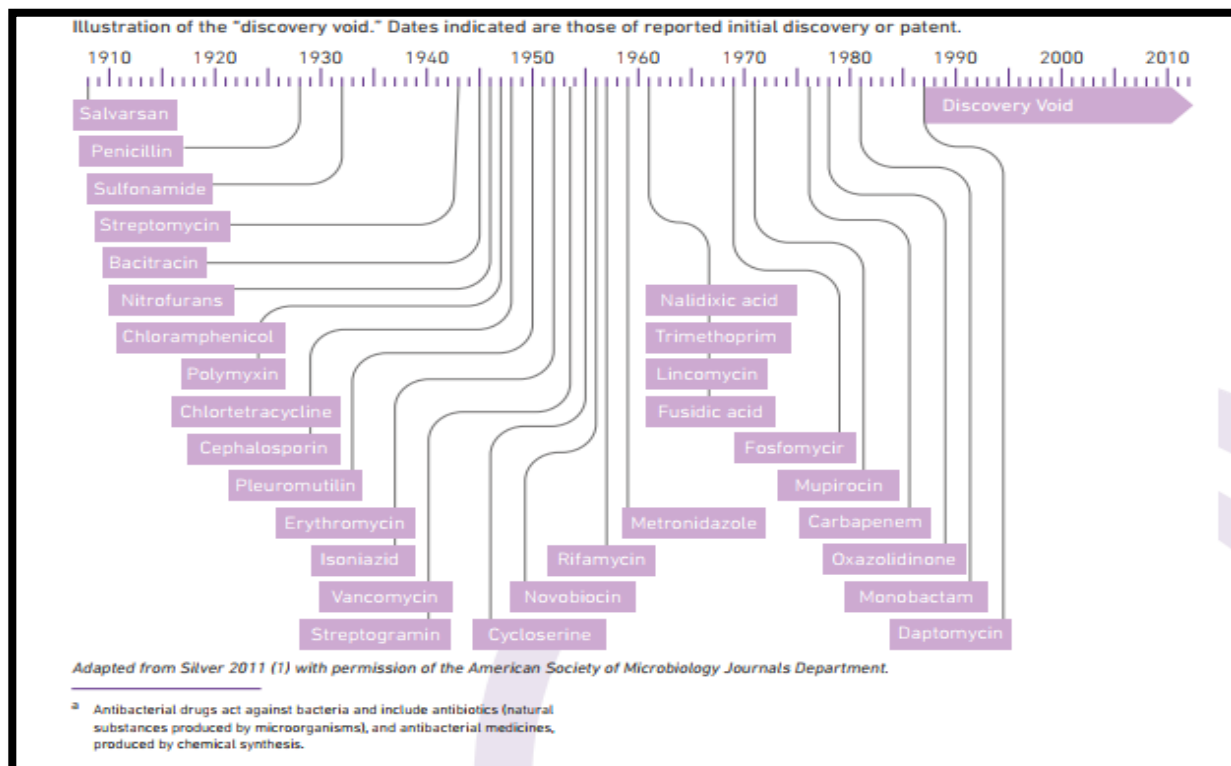


Figure 44[7]: Chronologie de la découverte des antibiotiques.

3. L'antibiorésistance: le revers de la médaille :

Les antibiotiques ne sont pas des médicaments comme les autres.

Dès lors qu'ils sont introduits dans l'organisme, les antibiotiques peuvent affecter beaucoup plus largement toutes les bactéries hébergées dans celui-ci, commensales ou pathogènes.

Et toutes ces bactéries ont une exceptionnelle capacité d'adaptation : elles sont capables, en particulier, d'acquérir des résistances par de multiples mécanismes (mutations, acquisition de supports mobiles portant des gènes de résistance...).

Aussi, le premier et incontournable effet «indésirable» de toute prescription d'antibiotiques est la sélection de la résistance [8].

La résistance aux antibiotiques est un phénomène aussi ancien que leur apparition.

On en distingue deux types : la résistance naturelle et la résistance acquise.

L'apparition et la diffusion de la résistance aux antibiotiques ont été progressives.

Une analyse historique permet de constater que chaque nouvel antibiotique entraînait, sitôt son utilisation, l'apparition de souches résistantes. (Figure 44*)

Résistances bactériennes identifiées	(année de mise sur le marché)	Antibiotiques introduits
<i>S. aureus</i> Pén-R	1940	1941 Pénicilline
		1952 Tétracycline
<i>Shigella dysenteriae</i> Tétr-R	1953	
SARM	1960	1960 Méricilline
		1970 Vancomycine
ERV	1980	
<i>E. cloacae</i> , <i>P. aeruginosa</i> *	1981	1981 } Céfoxime
<i>K. pneumoniae</i>	1983	
EBLSE	1985	1985 Imipénème
Carbapénèmes	1993	

Figure 44*: Historique des antibiotiques et des résistances bactériennes

* Hyperproduction de céphalosporinase, ** Bêta-lactamase à spectre étendu.

3.1. La résistance naturelle [9]

Aujourd'hui souvent d'origines synthétiques et produits par l'homme, les antibiotiques sont au départ des substances naturelles produites par des champignons mais aussi par certaines bactéries pour se "défendre" contre les autres bactéries. Les bactéries n'étant pas suicidaires, les premières qui ont appris à synthétiser des antibiotiques ont développé dans le même temps les moyens de s'en protéger. Il s'agit là de résistance naturelle aux antibiotiques. La résistance naturelle ou intrinsèque d'une espèce ou d'un genre est une caractéristique innée, stable appartenant à l'ensemble des souches de cette espèce ou de ce genre. Elle est

transmissible à la descendance car portée par le chromosome (transmission verticale) mais elle n'est pas ou peu transmissible sur un mode horizontal (d'une bactérie à l'autre au sein d'une même espèce ou entre espèces différentes). La résistance naturelle définit le phénotype sauvage de l'espèce. Les mécanismes sont variés : absence de cible, production d'enzymes inactivatrices de l'antibiotique, absence d'accès à la cible [9].

3.2. La résistance acquise [9] :

Celle-ci ne concerne qu'une partie plus ou moins importante, variable dans le temps, de souches d'une espèce ou d'un genre. Sa survenue est brutale, secondaire à un événement imprévisible. Elle existe grâce à l'acquisition d'un ou de plusieurs mécanismes de résistances qui détermine un phénotype bien précis différent du phénotype sauvage.

Les mécanismes sont également variés : défaut d'affinité pour la cible bactérienne, efflux, imperméabilité, inactivation des principes actifs. Elle est transmissible à la descendance.

La résistance acquise a été observée dès le début de l'antibiothérapie mais sa fréquence était initialement faible. La généralisation de l'utilisation à toutes les familles d'antibiotiques a conduit à une sélection des souches résistantes. Ce phénomène a atteint une telle ampleur que la seule identification bactérienne ne permet plus de prédire le comportement d'une souche isolée vis-à-vis des antibiotiques d'où l'intérêt et la nécessité de réaliser des antibiogrammes [9]

3.3. Les mécanismes génétiques de la résistance acquise

Le potentiel génétique d'une bactérie est constitué du chromosome et de plasmides, éléments génétiques mobiles. Une bactérie peut ainsi acquérir une résistance aux antibiotiques par deux grands mécanismes génétiques. L'un a pour support le chromosome et définit une résistance chromosomique, l'autre a pour support les plasmides ou transposons et ils définissent une résistance extra-chromosomique.

▪ La résistance chromosomique

Elle résulte d'une mutation. C'est un phénomène rare, dû au hasard. Il n'est pas provoqué par la présence de l'antibiotique. Mais l'antibiotique révèle la mutation en sélectionnant les

bactéries mutantes résistantes (ou plus exactement, en détruisant les autres espèces bactériennes de l'inoculum, celles restées sensibles à l'action de l'antibiotique). On peut la combattre facilement par association d'antibiotiques.

▪ **La résistance extra chromosomique ou plasmidique**

Elle est beaucoup plus préoccupante. D'apparition brutale avec un très fort taux de résistance d'emblée. Il s'agit de l'intégration de petits brins d'ADN circulaires qui se transmettent de bactérie à bactérie (les plasmides). Cette résistance acquise plasmidique est multiple : un plasmide peut être responsable de l'apparition simultanée d'une résistance vis-à-vis de plusieurs antibiotiques.

Elle peut être transférable : elle peut se transmettre par simple contact d'une bactérie à l'autre. Elle constitue un danger d'échec thérapeutique considérable.

Ce type de résistance a plusieurs conséquences [9] (Figure 45) :

- *diminution de la perméabilité de la paroi bactérienne aux antibiotiques* : il s'agit d'une mutation affectant la structure des porines ou diminuant la synthèse des porines par lesquelles l'antibiotique peut pénétrer dans la bactérie;
- *modification de la cible des antibiotiques*. Ex : modification des Protéines liant les Pénicillines (PLP), cible des bêta-lactamines;
- *production d'enzymes inactivant les antibiotiques*. Ex : production de bêta-lactamases (pénicillinases, carbapénémases...);
- *hyperproduction de système d'efflux* : la bactérie est capable « d'éjecter » l'antibiotique ce qui conduit à une diminution de sa concentration intracellulaire.

Une même bactérie peut présenter plusieurs de ces mécanismes de résistance.

Certains mécanismes de résistance sont spécifiques tandis que d'autres sont non spécifiques et peuvent toucher différentes classes. (Figure 45)

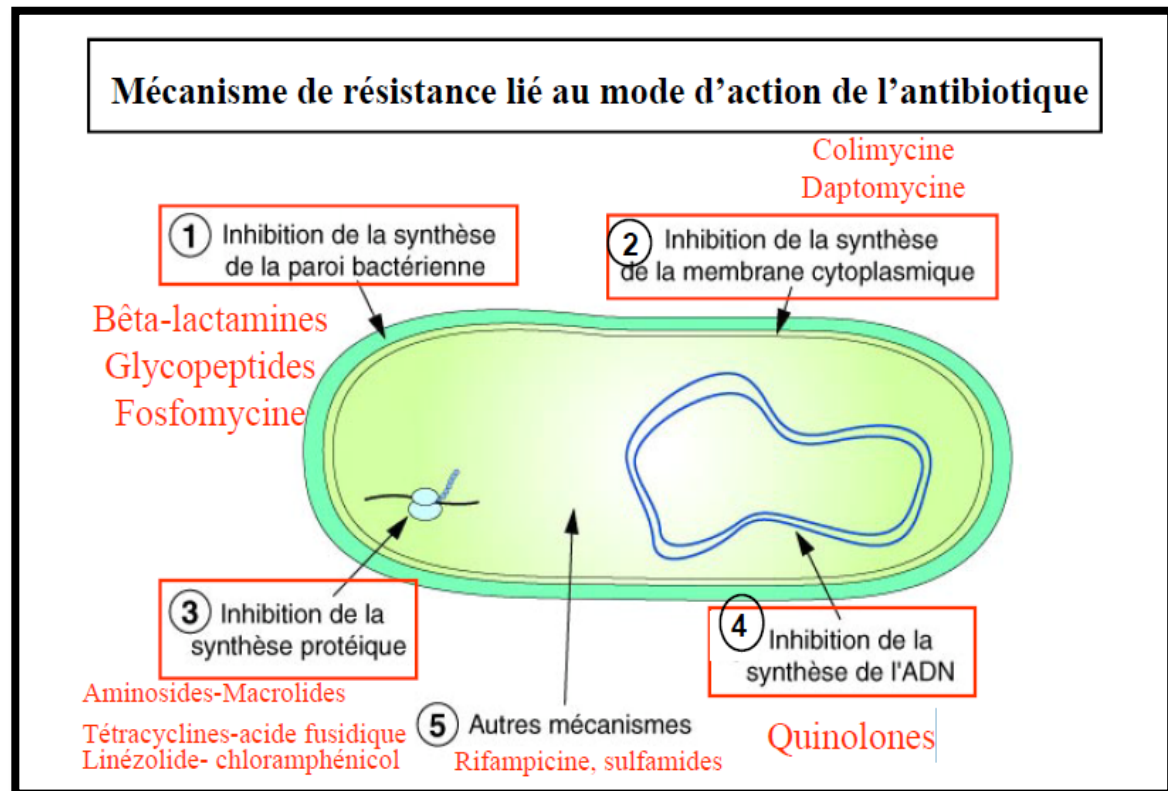


Figure 45 : Mécanisme de la résistance des bactéries aux antibiotiques

4. Les différents types de résistance bactérienne :

Dans le cadre d'une approche conjointe, entre le centre européen de prévention et du control des maladies (EUCAS) ainsi que le centre de prévention et du control des maladies (CDC), dans l'établissement de définitions consensuelles, plusieurs catégories de résistances ont été établies [10] (figure 46) :

- Les bactéries multi résistantes (BMR)
- Les bactéries à résistance extensive (BHR)
- Les bactéries pan résistantes (BPR)

Ces groupes d'experts ont inclus le *Staphylocoque aureus*, l'*Entérocoque*, les *Entérobactéries*, l'*Acinetobacter* ainsi que le *Pseudomonas aeruginosa* dont l'émergence de leurs résistances est statistiquement significative et dont les enjeux sanitaires sont les plus importants.

Les méthodes utilisées afin de caractériser ces bactéries comme étant sensible aux antibiotiques ou ayant une résistance intermédiaire ou totale, sont fournies par European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA), le clinical and laboratory standards institute (CISI).

4.1. BMR : les bactéries multi restantes :

La multi résistance des bactéries aux antibiotiques est un phénomène apparu à la suite de l'utilisation de ces médicaments dans les années 1950.

Il s'agit d'une terminologie très couramment utilisée même si elle ne répond pas à une définition univoque.

Ce terme désigne littéralement la résistance à plus d'un antibiotique. Il existe plusieurs définitions utilisées, mais la plus adoptée est celle qui considère que la multi résistance est une résistance à au moins trois classes distinctes d'antibiotiques

Une autre approche plus épidémiologique quant à la caractérisation de cette multi résistance pourrait se révéler très utile. C'est celle qui utilise la résistance vis-à-vis d'un antibiotique considéré comme étant un agent clé dans le traitement de la bactérie en question.

Cette approche rejoint finalement la première définition, car le plus fréquemment, la résistance vis-à-vis de l'antibiotique clé s'accompagne d'une résistance à d'autres classes d'agents antibactériens [10].

Les principales MDR sont[11]:

➤ ***Staphylococcus aureus* Résistant à la Méricilline (oxacilline) (SARM);**

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

La Méricillino-résistance traduit une résistance à toutes les Bêtalactamines y compris aux

Céphalosporines de 3ème génération et à l'Imipénème. Cette méticillino-résistance est souvent associée à une résistance aux Aminosides, Macrolides et apparentés, Synergistines et aux Fluoroquinolones.

Le SARM est l'une des causes les plus fréquentes d'infections nosocomiales résistantes aux antibiotiques dans le monde [11]).

➤ **Entérobactéries productrices de Bêta-lactamase à Spectre Etendue (EBLSE)[12]**

Ces *entérobactéries* possèdent des enzymes qui hydrolysent l'ensemble des pénicillines ou des céphalosporines à l'exception des céphamycines et des carbapénèmes.

Les BLSE sont apparues dans les années 1980, après l'utilisation des céphalosporines de 3ème génération (C3G) (notamment la ceftriaxone). Différents groupes de BLSE ont été caractérisés et la plupart d'entre eux sont présents en Europe.

Ces enzymes sont codées par des gènes dérivant de gènes chromosomiques naturellement présents chez des bactéries du genre *Kluyvera*. Les premières enzymes de ce type ont été décrites dès 1989 mais n'ont diffusé mondialement qu'à partir de 1995.

L'espèce *E. coli* est la plus souvent impliquée, suivie de *K. pneumoniae* et ceci dans le monde entier mais les types diffèrent selon les pays.

➤ ***Pseudomonas aeruginosa* multirésistant(PAMR)**

Le *Pseudomonas aeruginosa* est une bactérie à Gram négatif ubiquitaire environnementale présente dans les sols, les plantes, les habitats aqueux et les environnements humides. L'acquisition du pathogène, fréquente dans les structures de soins, est due à sa présence dans les sources d'eaux, mais aussi potentiellement dans les solutions aqueuses, les équipements de ventilation mécanique, les nébuliseurs réutilisables, etc... Par ailleurs, la transmission entre patients ou manuportée par le biais des soins qui leur sont prodigués est un facteur non négligeable. Si la sévérité des infections nosocomiales à *P. aeruginosa* est conditionnée par la virulence propre à l'espèce et par les comorbidités des patients concernés, elle dépend

également de la capacité du pathogène à accumuler les mécanismes de résistance aux antibiotiques et des difficultés thérapeutiques qui en résultent. [42,43]

La pression de sélection induite par une ou plusieurs antibiothérapies préalables est le principal facteur de risque d'infection à PAMR. La colistine reste active sur la quasi-totalité de ces souches et constitue fréquemment la dernière option thérapeutique disponible.

4.2. Les bactéries hautement résistantes BHR ou XDR :

Les bactéries classées XDR sont épidémiologiquement significatives en raison non seulement de leur résistance à plusieurs agents antimicrobiens, mais aussi à leur dangereuse probabilité d'être résistantes à la plus part, voire à tous les agents antimicrobiens approuvés [10].

Dans la littérature médicale, XDR a été utilisé comme acronyme pour plusieurs termes différents tels que «extrême résistance aux médicaments», «extrêmement résistant aux médicaments» «Résistance étendue aux médicaments».

Initialement, le terme XDR a été créé pour décrire en détail *Mycobacter tiumtuberculosis* résistant aux médicaments (XDR MTB. Suite à cela, les définitions pour les souches de bactéries non mycobactériennes qui étaient XDR ont été construits selon le principe sous-jacent cette définition pour XDR MTB (c'est-à-dire décrivant un profil de résistance qui compromet la plupart des régimes antimicrobiens standard).

Deux séries de critères ont principalement été utilisées pour caractériser bactéries comme XDR. :

- Le premier est basé sur le nombre d'antibiotiques ou classes ou sous-classes auxquelles une bactérie est résistante
- Le second sur la question de savoir s'ils sont un ou plusieurs agents antimicrobiens clés

Les BHR sont [10]:

➤ **Entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) ou aux glycopeptides(ERG)**

Les entérocoques sont des bactéries que l'on trouve normalement dans l'intestin humain. Ils peuvent causer des infections urinaires, des bactériémies et des infections abdominales. Il en existe de nombreuses espèces, mais plus de 95% des infections à entérocoques sont causées par seulement deux espèces, *Enterococcus faecium* et *Enterococcus faecalis*. Des entérocoques résistants aux antibiotiques comme la vancomycine et la teicoplanine ont émergé au milieu des années 1980 : aux Etats-Unis puis en Europe.

➤ **Entérobactéries productrices d'une carbapénémase (EPC)**

Parmi les bêtalactamases, les carbapénémases sont les plus puissants mécanismes de résistance aux carbapénèmes. Ces carbapénémases conduisent ainsi à une inefficacité partielle ou totale des antibiotiques de la classe des carbapénèmes (imipénème, méropénème, ertapénème et doripénème) considérés comme des traitements de dernier recours.

Les E.C sont généralement multi résistantes à d'autres familles d'antibiotiques et peuvent ainsi induire des infections difficiles à traiter et être sources d'impasses thérapeutiques.

A la différence des BMR, sur lesquelles certains antibiotiques sont encore actifs (les glycopeptides sur le SARM, les carbapénèmes sur les E.BLSE), il n'y a quasiment plus d'antibiotiques actifs vis-à-vis des BHR ce qui entraîne un risque d'échec thérapeutique et un risque de transmission à d'autres espèces.

➤ ***Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème(ABRI)[12]**

L'*Acinetobacter baumannii*, est un coccobacille à Gram négatif non fermentaire, fréquemment résistant à de nombreux antibiotiques et qui est responsable des épidémies d'infections nosocomiales le plus souvent dans des services accueillant des patients fragilisés (réanimation). Il peut persister longtemps dans l'environnement hospitalier et sa transmission est manu portée.

La résistance aux antibiotiques chez *A.baumannii* notamment aux Carbapénèmes (considérées comme le traitement de choix des infections impliquant ce germe) limite les possibilités thérapeutiques.

4.3. La pan résistance : PDR

Du préfixe grec 'pan', qui signifie 'tout', la pan résistance (PDR) signifie «résistant à tous les agents antimicrobiens». Concrètement, ce terme désigne que, pour qu'un isolat bactérien soit qualifié comme PDR, il doit être testé et trouvé résistant à tous les agents approuvés [10].

Exemples de définitions actuelles: "résistants à presque tous les antimicrobiens disponibles dans le commerce», « Résistant à tous les antimicrobiens régulièrement testés » et « résistant à toutes les classes d'antibiotiques disponibles pour un traitement empirique », rendant la définition de la PDR peu consensuelle et susceptible de conduire à fausses interprétations de données.

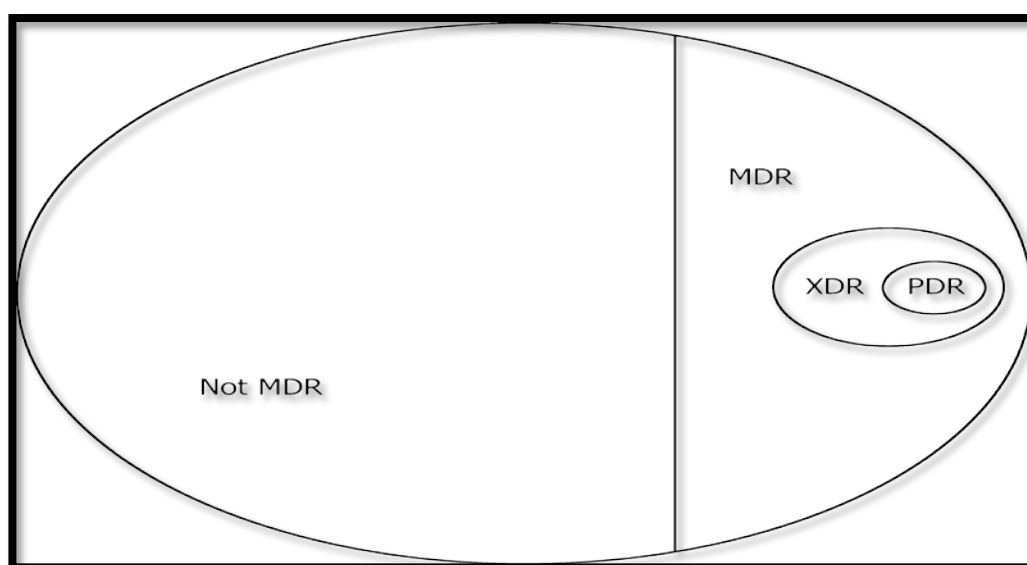


Figure 46 : Diagramme montrant la relation entre MDR, XDR et PDR

II. Les Facteurs contribuant à la propagation de la résistance aux antibiotiques :

1. L'utilisation des antibiotiques chez l'homme :

Fleming craignait qu'une utilisation de la pénicilline à grande échelle ne sélectionne des bactéries résistantes, aussi plaidait-il pour une administration intraveineuse uniquement sous surveillance médicale. Une commercialisation de pénicilline orale entraînerait selon lui une mauvaise utilisation [13].

Malgré tout, des spécialités orales de pénicilline et d'autres antibiotiques apparurent sur le marché et comme l'avait prédit Fleming, ces médicaments ont été employés à bon et mauvais escient, pour des pathologies aussi bien virales, que bactériennes, sans même l'assurance d'un diagnostic parfait [8].

Comme cela a été rappelé plus haut, les antibiotiques n'induisent pas la résistance mais, par leur pression de sélection, ils permettent l'émergence des souches résistantes qui, au sein d'un biotope, seront favorisées par rapport aux souches sensibles

Comme l'illustre la figure 47, les flores commensales (tube digestif par exemple), contiennent de nombreuses bactéries mais très peu sont résistantes. Lorsqu'un antibiotique est introduit, il tue les bactéries sensibles mais ne tue pas celles résistantes. Ces dernières, se multiplient et deviennent dominantes. Elles peuvent alors transmettre leurs gènes de résistance aux autres bactéries [14].

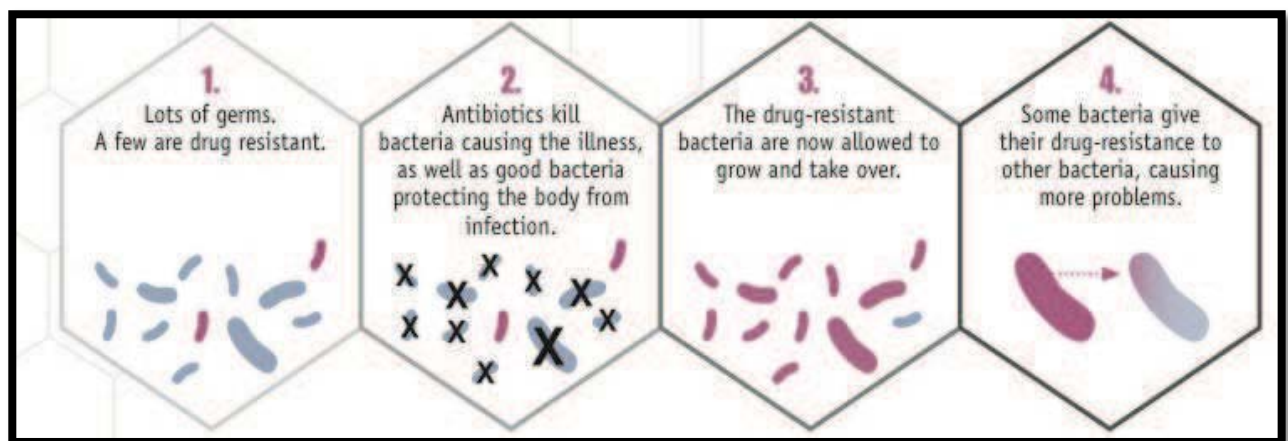


Figure 47 : Mécanisme de pression de sélection, d'après Centers for disease Control and Prevention.

La majorité des cas de résistances aux antibiotiques est retrouvée à l'hôpital, il s'agit d'une véritable niche écologique de la résistance. Le milieu hospitalier constitue un environnement propice au développement et à la dissémination des résistances bactériennes, étant donné le nombre élevé de patients à risque infectieux, la multitude des procédures invasives, les traitements immunosuppresseurs, l'antibiothérapie à large spectre permettant la sélection des bactéries les plus résistantes et la transmission croisée par le personnel soignant [50].

2. Les antibiotiques dans l'agriculture et l'élevage :

Peu après leur introduction en médecine humaine, les antibiotiques ont été utilisés chez les animaux pour traiter différentes maladies infectieuses. Ils ne sont pas utilisés uniquement pour guérir les animaux malades mais aussi lorsqu'un pourcentage du cheptel est atteint, mettant en danger les autres, ou lorsqu'il y a des facteurs de risque infectieux sans que les animaux soient malades.

De plus, les éleveurs ont ajouté en petites doses des antibiotiques aux aliments des animaux sains afin d'accélérer leur croissance, et de réduire leur ration quotidienne.

Cette pratique est désormais interdite depuis 2006 en Europe [8].

Cet usage intensif des antibiotiques dans l'élevage favorise ainsi la résistance de bactéries susceptibles d'infecter l'homme.

En effet, les antibiorésistances ne se transmettent pas uniquement entre hommes mais aussi par les animaux et l'environnement (Figure 48)

Une bactérie résistante dont le porteur est un animal peut-être transmise à l'homme, par contact direct ou par la consommation d'aliments. Elle peut aussi transférer du matériel génétique à d'autres bactéries qui, par la suite, infecteront l'homme.

Des travaux ont même décrit des phénomènes d' « aller-retour » entre des bactéries hébergées par l'homme, transmises aux animaux, chez qui elles acquièrent une résistance, puis qui infectent de nouveau l'homme avec, des capacités de résistance aux antibiotiques [15]. C'est donc toute la chaîne alimentaire qui est aujourd'hui concernée. (Figure 49)

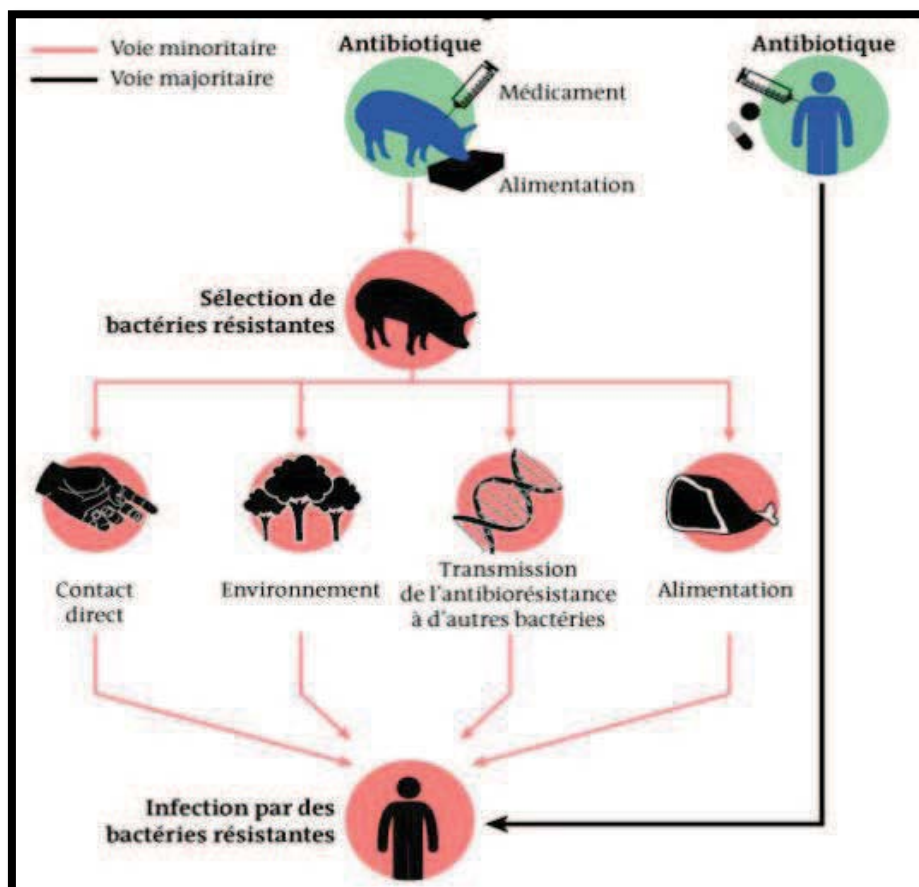


Figure 48 : Comment la bactériorésistance peut atteindre l'homme, d'après Le Monde [15]

3. Tourisme médical et voyages : quelles répercussions ?

Les infections à bactéries résistantes, comme par exemple des infections à entérobactéries résistantes aux carbapénèmes ou à des staphylocoques dorés résistants à la méticilline deviennent des problèmes de santé émergents chez le voyageur ou le migrant et ce risque devient une préoccupation sanitaire internationale du fait de son extension. Les voyageurs sont en effet exposés au risque de BMR ou BHR aux antibiotiques lorsqu'ils sont hospitalisés à l'étranger. Par ailleurs une nouvelle forme de tourisme a fait son apparition depuis quelques années, celle du tourisme médical qui est un risque particulièrement important d'acquisition de BMR [16].

Depuis une dizaine d'années de nombreux cas d'importation et de circulation de BMR ont été rapportés dans de nombreux pays. À titre d'exemple des infections par des souches d'entérobactéries (*K. pneumoniae* et *E. coli*) présentant une résistance aux carbapénèmes du fait de la production de la New Delhi Metallo bêta lactamase-1 (NDM-1) ont été récemment rapportées en Grande Bretagne chez des voyageurs au retour des Indes et du Pakistan. Ceux-ci avaient été hospitalisés et opérés pour accident ou pour tourisme médical dans des hôpitaux locaux. Ce risque d'importation de souches bactériennes résistantes ne concerne pas uniquement le sous-continent indien mais bien l'ensemble des pays [18]. (Figure 49).

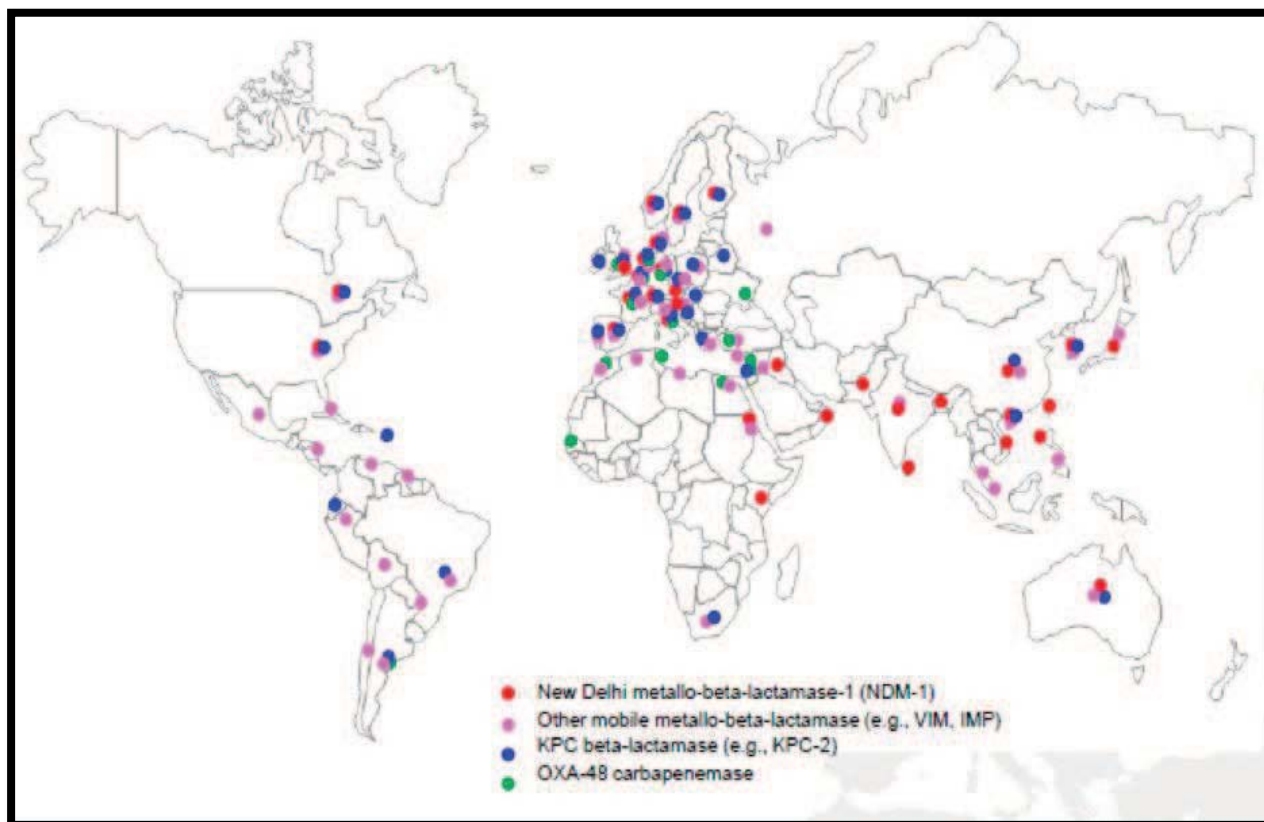


Figure 49: worldwide emergence and spread of carbapenemases d'après ECDC [19].

III. Epidémiologie de la résistance :

1. La situation mondiale :

Les niveaux de résistance aux antibiotiques ont considérablement augmenté à l'échelle mondiale ces trente dernières années, en corrélation avec leur usage massif.

Le rapport de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) publié en 2014 [20] à Genève portant sur la résistance aux antimicrobiens, à l'échelle mondiale, révèle que cette grave menace n'est plus une prévision, mais bien une réalité dans chaque région du monde, et que tout un chacun, quels que soient son âge et son pays, peut être touché. Les résultats sont très préoccupants, témoignant de la résistance aux antibiotiques, en particulier aux antibiotiques «de dernier recours», dans toutes les régions du monde.

Les principales conclusions du rapport sont notamment les suivantes:

- La résistance au traitement de dernier recours contre les infections potentiellement mortelles causées par *Klebsiella pneumoniae*, – les carbapénèmes – s'est propagée à toutes les régions du monde. Dans certains pays, du fait de la résistance, les carbapénèmes sont inefficaces chez plus de la moitié des patients traités pour des infections à *Klebsiella pneumoniae*.
- La résistance à l'un des médicaments antibactériens les plus largement utilisés pour le traitement des infections des voies urinaires dues à *E. coli*, – les fluoroquinolones – est très largement répandue. Dans les années 1980, lorsque ces médicaments ont été introduits pour la première fois, la résistance était quasiment nulle. Aujourd'hui, dans certains pays de nombreuses parties du monde, le traitement est désormais inefficace pour plus de la moitié des patients
- Du fait de la résistance aux antimicrobiens, les patients sont malades plus longtemps et le risque de décès augmente. On estime par exemple que chez les personnes atteintes du *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM), le risque de décès est supérieur de 64% comparé au risque pour les personnes atteintes d'une forme non résistante de l'infection. La résistance augmente également le coût des soins du fait de la prolongation des séjours à l'hôpital et des soins plus intensifs requis.
- Le rapport estime que bien que la plupart des pays de l'Union européenne disposent de systèmes nationaux ou internationaux bien établis pour assurer le suivi de la résistance aux antibiotiques, les pays d'autres parties de la Région ont besoin de toute urgence de renforcer ou de mettre en place de tels systèmes.

Le Bureau régional OMS de l'Europe et ses partenaires apportent leur appui à ces pays par l'intermédiaire du réseau de surveillance de la résistance aux antimicrobiens en Asie centrale et en Europe orientale (CAESAR) nouvellement créé. L'objectif du réseau CAESAR est d'établir un

réseau de systèmes nationaux pour assurer le suivi de la résistance aux antibiotiques dans tous les pays de la Région européenne de l'OMS et recueillir des données normalisées qui permettront de comparer les informations.

2. La situation dans la région africaine et dans la région méditerranéenne orientale :

Le rapport [20] fait état de lacunes majeures dans le suivi de la résistance aux antibiotiques dans la Région africaine de l'OMS, des données n'étant rassemblées que dans un nombre limité de pays.

Bien qu'il ne soit pas possible d'évaluer la véritable ampleur du problème, compte tenu du manque de données, celles dont on dispose sont inquiétantes.

Une résistance importante est constatée pour plusieurs bactéries qui se sont propagées dans les hôpitaux et les communautés.

Il s'agit notamment de la forte résistance d'*E.Coli* aux céphalosporines et fluoroquinolones de troisième génération.

Dans certaines parties de la région, jusqu'à 80% des infections à staphylocoque doré (*Staphylococcus aureus*) se sont avérées résistantes à la méticilline (SARM).

IV. Les preuves de la relation entre la résistance et la consommation des antibiotiques en milieu hospitalier :

Cette spirale de la résistance, empruntée ici à Carlet (figure 49), est alimentée par la réponse de l'industrie pharmaceutique à l'inquiétude générale par le développement, la mise sur le marché et la promotion d'antibiotiques nouveaux, toujours plus efficaces. Cependant, la rapidité de réaction de l'industrie pharmaceutique s'est fortement ralentie au cours de la dernière décennie. Par ailleurs, bien que ce cercle vicieux ait toutes les apparences de la vérité, il faut apporter les preuves de son authenticité. Quatre modèles ont été utilisés afin de prouver la relation entre l'émergence de la résistance suite à la consommation d'antibiotiques.

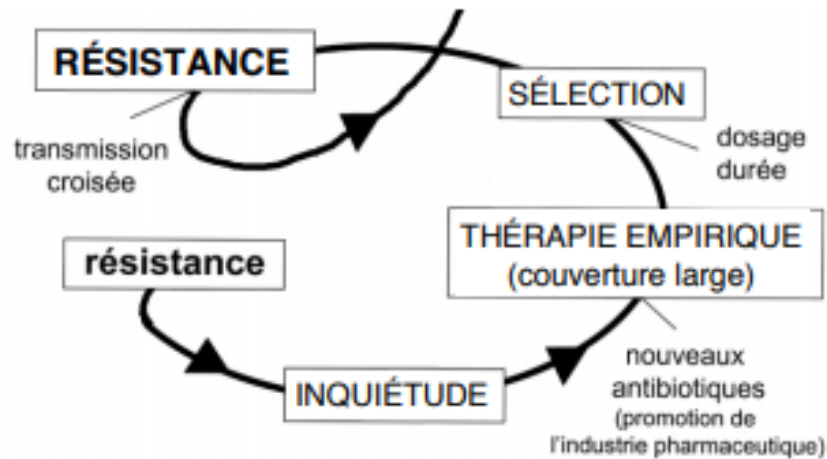


Figure 50 : Spirale de la résistance. D'après J. Carlet.

1. Les modèles biologiques :

Il a été possible de démontrer, dans un modèle animal, l'émergence, la sélection et la dissémination de souches d'*Escherichia coli* résistantes à la tétracycline chez des poulets recevant une alimentation supplémentée en oxytétracycline [61]. L'étude a de plus montré que les souches isolées chez les animaux étaient retrouvées chez les fermiers et dans leur famille. Il existe donc une dissémination démontrée de la souche résistante de l'animal à l'homme [62]. Ce qui est particulièrement démonstratif ici, c'est que la cause suspectée, à savoir l'utilisation d'antibiotiques, précède l'effet étudié, c'est-à-dire la résistance.

2. Les associations cohérentes :

Ce sont des arguments de type épidémiologique. Lors des épidémies, on a pu montrer que les patients infectés ou colonisés par une bactérie résistante avaient plus fréquemment reçu une antibiothérapie préalable que les témoins. À l'échelon collectif, on observe aussi que les pourcentages de résistance sont généralement plus élevés dans les hôpitaux que dans la communauté, et dans les services de réanimation plus que dans les autres services hospitaliers. Il existe ainsi un parallélisme avec le niveau relatif de consommation d'antibiotiques généralement observé dans ces différents secteurs.

Certaines études démontrent des associations épidémiologiques probantes entre le risque de résistance et l'exposition antérieure aux antibiotiques. C'est le cas d'un travail réalisé à l'occasion d'une épidémie d'infections nosocomiales à bacilles à Gram négatif résistants à la ciprofloxacine [63]. L'analyse multifactorielle à la recherche des facteurs de risque de ces infections a montré qu'il existait, chez les patients de cet hôpital, trois facteurs indépendants : l'existence d'une infection $P = 0,003$, un antécédent de traitement par une fluoroquinolone $P < 0,0001$ et enfin l'hospitalisation dans une unité de soins intensifs pour brûlés $P < 0,0001$.

3. Relations dose-effet :

Au niveau individuel, une posologie plus élevée et surtout une durée de traitement plus longue ont été identifiés comme pouvant conduire à une probabilité plus grande d'infections ou de colonisations par les bactéries résistantes [64]. Cependant, une posologie trop faible peut aussi contribuer à l'émergence de résistances [65].

4. Variations concomitantes et corrélations temporelles :

Des modifications de la consommation d'antibiotiques conduisent généralement à des variations parallèles de la résistance aux antibiotiques, mais seulement après un certain délai. Une étude très démonstrative a été réalisée au centre hospitalier de Saint-Étienne [66]. Confrontés dans leur unité de soins intensifs à une élévation du taux de résistance à la ciprofloxacine de *Pseudomonas aeruginosa* et du groupe KES (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*), les auteurs ont recherché une relation entre le niveau de résistance et le pourcentage de patients recevant une fluoroquinolone. Après mise en place d'un programme de restriction, on a vu la consommation diminuer, puis le taux de résistance diminuer à son tour. Fait remarquable, la diminution de la résistance ayant conduit à l'interruption du programme de restriction, la consommation a de nouveau augmenté et le pourcentage de résistance a suivi, plus rapidement chez *Pseudomonas* que dans le groupe KES.

V. Le modèle français :

Jusqu'au début des années 2000, la France était le pays européen qui consommait le plus d'antibiotiques. Cette consommation a participé à l'apparition de nombreuses bactéries résistantes, et a entraîné les taux élevés de résistance bactérienne qui sont désormais observés en ville et à l'hôpital.

C'est dans ce contexte que le Ministère de la santé a élaboré un plan d'action pluriannuel 2001-2005 [56] avec comme objectif de maîtriser et de rationaliser la prescription des antibiotiques.

Le plan était articulé autour de sept axes avec des objectifs essentiellement d'ordre qualitatif [56] :

- **Améliorer l'information:**

Des actions auprès du grand public ont été menées telles que les campagnes de communication « les antibiotiques ce n'est pas automatique » de la Caisse nationale d'assurance maladie, qui ont permis de faire baisser la consommation d'antibiotiques de 16% entre 2002 et 2004.

- **Mettre à disposition des professionnels des outils tels que:**

La mise à disposition des strepto-test qui permettent de faire la différence en quelques minutes entre une origine bactérienne à streptocoque du groupe A et une origine virale.

La diffusion par l'ANSM des référentiels déjà élaborés sur le traitement des infections respiratoires auprès des professionnels concernés et l'élaboration et diffusion de fiches de " non-prescriptions " adaptées aux pratiques des professionnels.

- **Améliorer le bon usage des antibiotiques à l'hôpital:**

La commission des antibiotiques favorise la mise place d'une organisation permettant le suivi et l'évaluation des prescriptions. Elle définit les actions de formation à mettre en œuvre

pour les personnels médicaux et paramédicaux.

- **Favoriser les échanges d'information entre la ville et hôpital:**

- L'accès au conseil téléphonique,
- L'élaboration de référentiels loco-régionaux
- La diffusion d'informations épidémiologiques locales

- **Renforcer les actions de formation:**

Au niveau du 1^{er} cycle, l'intégration d'un module « santé publique et impact de la prescription des antibiotiques ».

Une formation continue des professionnels de santé libéraux (médecins, biologistes, pharmaciens) et des hospitaliers en favorisant la visite des pairs dans le cadre de la Formation Médicale Continue (FMC).

- **Améliorer la surveillance conjointe de la consommation des antibiotiques et de la résistance aux antibiotiques:**

Les Centres Nationaux de référence, le RAISIN, le partenariat entre l'InVS et l'ONERBA ont été renforcés.

- **Améliorer la coordination nationale des actions:**

Un comité national a été mis en place, chargé entre autre, de suivre l'application des actions du plan national et leur ajustement au fur et à mesure de l'application de ce plan ; de coordonner les actions entreprises par les ministères concernés et d'évaluer l'impact du plan sur les consommations d'antibiotiques et la résistance bactérienne.

Dans la continuité de ces des anciens plans nationaux, le plan national d'alerte sur les antibiotiques mis en place de 2011 à 2016 [57] a pour objectif de lutter contre le développement des résistances aux antibiotiques et contre le nombre croissant de situations d'impasse thérapeutique qui ont été rencontrées.

Le plan est constitué de 3 axes stratégiques, déclinés en 21 actions qui sont présentées sous forme d'un objectif opérationnel, d'un descriptif de l'action et d'indicateurs de résultats. (Figure 51)

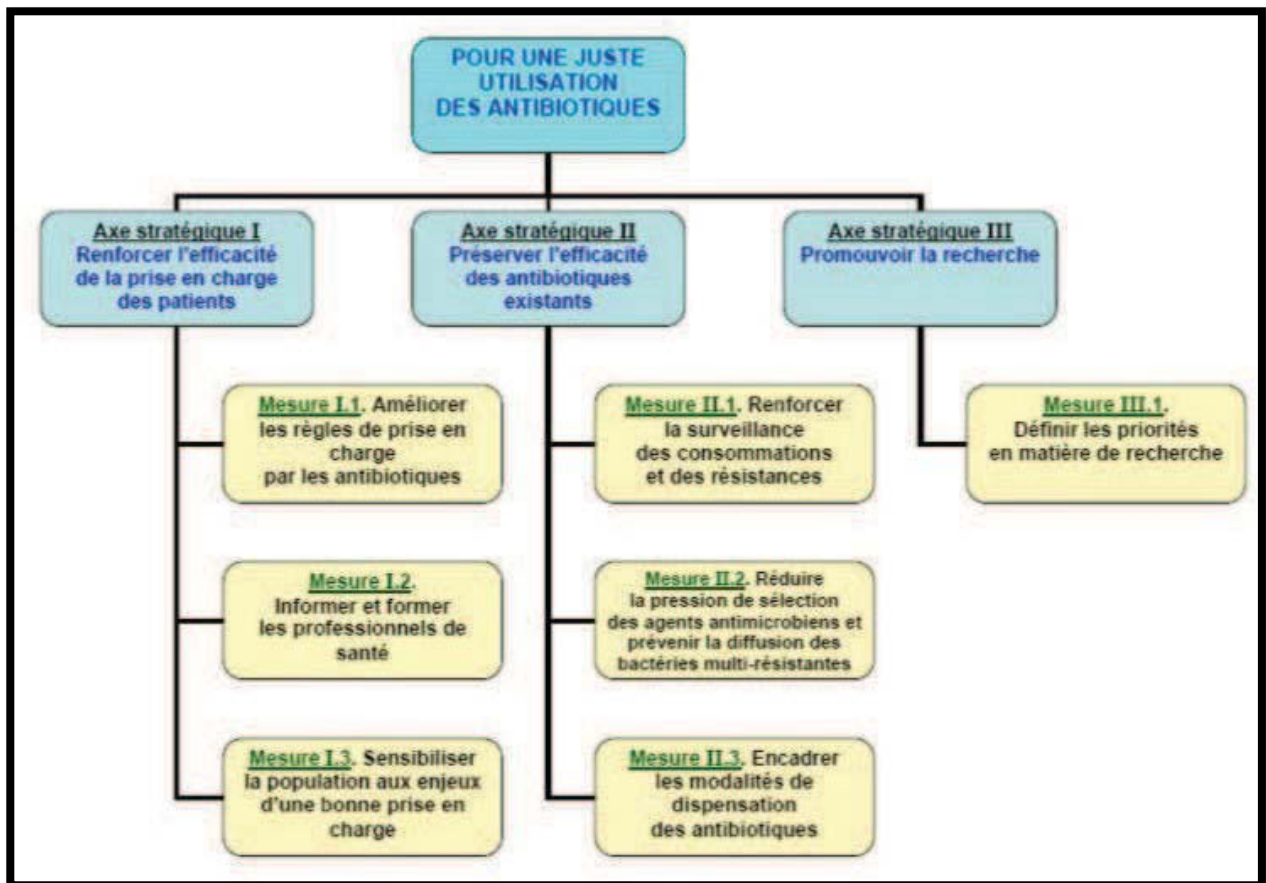


Figure 51 : Axes stratégiques et mesures du plan antibiotique 2011-2016 [57]

- L'axe 1 porte sur l'amélioration de la prise en charge des patients.
- L'axe 2 est centré sur les mesures visant à préserver l'efficacité des antibiotiques.
- L'axe 3 concerne la recherche fondamentale, appliquée, ou médico-sociale.

VI. Discussion des résultats :

1. Les biais de l'étude :

Notre étude a comporté plusieurs limites pouvant porter atteinte aux résultats obtenus précédemment exposés.

Effectivement, en considérant le versant de la consommation en antibiotiques des différents services inclus de l'hôpital Ibn Tofail, il existait plusieurs biais pouvant minorer cette consommation en substances actives :

- Durant certaines phases au cours de la période de notre étude, il y avait eu plusieurs épisodes de ruptures de stocks concernant les médicaments inclus dont la plus importante s'est déroulée de février à juin 2014
- Les patients étaient amenés, en conséquence de ces ruptures, à acheter eux-mêmes ces antibiotiques qui n'étaient pas répertoriés et donc non intégrés dans le bilan consommatoire.

En considérant le versant du recueil des différents prélèvements pouvant contenir les résistances incluses dans notre étude, le principal biais était celui des prélèvements acheminés aux laboratoires privés. Lorsque certains contenaient des germes multi résistants, les prélèvements étaient quelques fois ré analysés au sein du laboratoire de l'hôpital. En conséquence, ces souches, soit sensibles ou résistantes, n'étaient pas répertoriées dans notre laboratoire de bactériologie et donc dans notre étude.

Par ailleurs, il n'y a pas de chiffres qui déterminent le niveau optimal de consommation de telle ou telle famille et molécule d'antibiotiques. Il en est de même pour les résistances bactériennes.

D'autre part, nous n'avons pas les profils des patients traités, ni l'indication pour laquelle a été prescrit l'antibiotique ni la dose réellement prise par ces patients.

2. La consommation en antibiotiques :

Globalement, sur le plan évolutif, les données de consommation issues de notre étude sont en cohérence avec les résultats nationaux français, issus de la surveillance du réseau de l'ANSM de 2010-2011-2012-2013 -2014 basée sur les données annuelles de vente des entreprises du médicament vers le secteur hospitalier [21], du réseau ATB-Raisin 2010-2011-2012-2013-2014 [22] ainsi que du service de microbiologie du centre hospitalo-universitaire de Sahloul en Tunisie de 2010 à 2011. Sur le plan quantitatif, en revanche, on note des différences. (Tableau5)

D'après les données du réseau ATB-RAISIN [22], une cohorte de 620 établissements de santé ayant participé de 2009 à 2014, la consommation totale d'antibiotiques a augmenté de 0,8% de 2010 à 2013 ce qui concorde à la tendance évolutive aux résultats de notre étude durant la même période mais avec une augmentation multipliée par 6.8 soit de + 5.5% de 2010 à 2013 passant de 3327 DDJ/1000JH à 3511 DDJ/1000JH .

Un deuxième rapport publié en 2017 exposant les consommation globales en 2014 et 2015 fait état d'une diminution consommatoire de 2013 à 2014 de-2.1% comme dans notre étude avec une ré ascension de cette consommation de 2014 à 2015 de +0.9%.[51]

Les résultats de l'ANSM publiés dans son rapport sur l'évolution des consommations antibiotiques en France de 2004 à 2014 montrent une même tendance évolutive globale de 2010 à 2013 avec une première phase de diminution de la consommation globale hospitalière de 3% environ entre 2010 et 2011 puis une augmentation de 2011 à 2013 avoisinant les +3.4% et une poursuite de cette tendance à l'augmentation de 2013 à 2014 de +1.41% contrairement à une réduction de près de 30% dans notre étude durant la dernière année due à d'importantes ruptures de stock médicamenteux.

Malgré ces similarités évolutives, il se dégage une très forte disparité consommatoire. En effet, en cours de la période de notre étude qui s'est étendue sur 5 ans soit de 2010 à 2014, la moyenne consommatoire se situait aux alentours de 3205 DDJ/1000JH alors qu'il ressort de

l'étude Raisin [22,51] et de l'ANSM [21] des moyennes consommatoires très inférieures qui sont respectivement de l'ordre de 560 DDJ/1000 JH au niveau des CHU de France et 419 DDJ/1000 JH au niveau des établissements de santé français hospitaliers (ANSM).

Il est important de signaler que les classes pharmacologiques incluses dans les études Raisin et ANSM sont beaucoup plus diversifiées incluant en plus de nos antibiotiques, les cyclines, les phénicolés, la rifampicine et les sulfamides et que bien que notre analyse consommatoire soit restreinte par rapport aux comparateurs, nous sommes de très forts consommateurs.

Tableau V : La consommation globale des ATB exprimée en DDJ/1000JH

L'auteur de l'étude(année)	Pays	2010	2011	2012	2013	2014
ANSM 2010–2014	France	422.7	410.1	412.3	424.8	430.5
ATB–RAISIN 2010–2014	France	520.4	534.5	542.1	554.4	540.7
Notre étude 2010–2014	Maroc	3327.2	3114.3	3593.7	3515.6	2478.5

En examinant par familles, il ressort dans notre étude comme dans celles de Raisin [22,51] et de l'ANSM [21], que la classe d'antibiotique la plus prescrite est celle des bêtalactamines, soit respectivement 67.09% et 57.1% contrastant avec nos 86.20% en 2013 et qu'au sein de cette famille, l'association amoxicilline acide clavulanique est la plus largement prescrite.

En détaillant d'avantage, il s'avère que la consommation des bêtalactamines a nettement baissé de 2010 à 2014 de près de 50% dans notre étude surtout pour l'association amoxicilline–acide clavulanique (de 191 DDJ/1000 JH en 2010 à 86 DDJ/1000 JH en 2014). De 2010 à 2013 cette association a baissé de 9.42% dans notre étude ce qui ne concorde pas avec les résultats de la consommation hospitalière relevée à l'ANSM dont cette utilisation a augmenté de 4.22% sur

cette même période mais avec un profil évolutif général en baisse depuis 2008 de l'ordre de - 9.5%. Les résultats de l'étude Raisin concorde avec celle de l'ANSM où l'augmentation de l'association amoxicilline acide clavulanique avoisinait + 1.96% dans un cadre général à la baisse de 2008 à 2013 de l'ordre de 3%.

Concernant les C3G, notre étude a noté une baisse consommatoire de l'ordre de 21% de 2010 à 2014. En comparaison à un pays Maghrébin, une étude rétrospective dans un centre hospitalo-universitaire tunisien à vocation chirurgicale comportant 21 services d'hospitalisation et présentant une capacité hospitalière de 601 lits [23], la consommation des C3G a connu une diminution globale de 20% passant de 63,9 DDJ/1 000 JH en 2003 à 50,5 DDJ/1 000 JH en 2011 sauf que de 2010 à 2011, la consommation a augmenté comme dans notre étude où l'augmentation avoisinait 64.28%.

Paradoxalement, aussi bien dans l'étude Raisin que dans les résultats de l'ANSM, il existe une hausse consommatoire des C3G qui est respectivement de l'ordre de +25% et +58.6% de 2008 à 2013.

En moyenne, la consommation des C3G dans notre étude avoisine celle de l'étude Raisin mais reste supérieure à cette dernière soit 33DDD/1000JH pour 13DDJ/1000JH sauf que pour la ceftriaxone qui est la C3G la plus consommée accordement à l'ensemble de ces études [21,22, 51], sa consommation moyenne dans notre étude était de 31DDJ/1000JH et de 27 DDJ/1000JH dans l'étude Raisin ce qui demeure très similaire.

Dans l'étude tunisienne [23], la consommation des carbapénèmes (imipénème/ cilastatine) a presque doublé de 2002 à 2011 sauf que le manque de données exhaustives ne permet pas de discerner la tendance évolutive des deux dernières années pour en refaire ressortir une comparaison avec notre étude.

Toutefois une similarité de la tendance consommatoire des carbapénèmes entre notre étude et celle de Raisin et de l'ANSM est observée. En effet, il existe une hausse de l'utilisation de ces molécules de +16.75% pour l'étude Raisin, +13.79% pour l'étude dirigée par l'ANSM et

+1% dans notre étude et ce de 2010 à 2013. Sauf qu'en intégrant l'année 2014 il existe une baisse globale de notre consommation des carbapénèmes de l'ordre de - 4%. Ceci pourrait être expliqué par la rupture médicamenteuse hospitalière ne traduisant donc pas le besoin réel pour cette classe. Ces études n'ont pas détaillé la tendance évolutive des molécules de cette sous famille et donc la disparité évolutive relevée dans notre étude qui est la baisse consommatoire de l'imipénème en faveur de la hausse de celle de l'ertapénème ne peut être comparée à ces études. Néanmoins en Tunisie [23], la baisse de la consommation de l'imipénème a débuté depuis 2009 [23].

En considérant les glycopeptides (vancomycine et teicoplanine), la consommation a aussi bien baissé dans notre étude que dans l'expérience de Raisin. Nos résultats concluaient à baisse de -24.4% de 2010 à 2013 et de -46.6% de 2010 à 2014 pour une consommation moyenne de 2.12 DDJ/1000JH, tandis que la baisse de l'étude Raisin avoisinait -5% de 2010 à 2013 pour consommation moyenne beaucoup plus supérieure soit 23.1 DDJ/1000JH.

Pour les quinolones, nos données concordent avec celles des études Raisin et de l'ANSM. Cette famille a connu une baisse générale de -16.13% dans l'étude de l'ANSM ce qui s'accorde aux résultats de l'étude Raisin portant sur les fluoroquinolones où la baisse était similaire de l'ordre de -17.25% de 2010 à 2013 avec une consommation moyenne de 60.5 DDJ/1000JH. Mise à part la forte ressemblance de nos données durant 2010 à 2013 soit une baisse consommatoire de -10.31% pour une utilisation moyenne de 15.7 DDJ/1000 JH, l'intégration de l'année 2014 aux résultats approfondie la chute consommatoire à -35.54%. Cette cohérence de résultats ne s'applique pas non seulement aux résultats globaux de la consommation des fluoroquinolones, mais s'applique aussi aux sous familles qui ont toutes connues une baisse dans notre étude et celle de Raisin [22,51].

L'étude Tunisienne [23] a conclu à l'augmentation de la consommation de la colistine de 2010 à 2011 avec une consommation finale en 2011 de l'ordre de 4.033 DDJ/1000JH, tandis que notre étude, on a constaté que le début de l'utilisation des polymyxines a été vers le début

de l'année 2013 avec une augmentation de la consommation de 2012 à 2014 de l'ordre de +183%,

La réduction de la consommation des aminosides a aussi bien été relevée dans notre étude que dans celle menée par l'ANSM. En effet, de 2010 à 2013, la consommation au sein de l'hôpital Ibn Tofail a baissé de -38.13%. Dans les établissements de santé français, l'étude de l'ANSM rend compte d'une baisse de -16.67% ce qui n'est pas en concordance avec les résultats obtenus par l'étude Raisin où la consommation hospitalière en aminoside a légèrement augmenté de +1.42% pour une consommation moyenne aux alentours de 21DDJ/1000JH néanmoins en accord avec la nôtre qui est de l'ordre de 18.24 DDJ/1000JH.

Dans l'étude Raisin, la consommation des services médicaux et chirurgicaux sont assez similaires aux alentours de 550DDJ/1000 JH avec une légère avance pour la chirurgie (565 DDJ/1000JH VS 538.5DDJ/1000JH).

Tous comme cette étude, nos consommations entre les deux disciplines sont très similaires avec une prédominance consommatoire des services chirurgicaux, sauf que la moyenne consommatoire est trois fois plus élevée (1912DDJ/1000JH). La plus forte discordance est que notre service de réanimation est un moindre consommateur que les services médicaux et chirurgicaux. Sa consommation avoisine les 870DDJ/1000JH pour une consommation très élevée relevée dans l'étude Raisin (1567DDJ/1000JH) même si la capacité litière est 4 fois moins plus importante que les services médicaux et chirurgicaux. Toutefois, si on considère chaque service à part entière, la réanimation est le plus consommateurs de ces substances actives.

3. La résistance bactérienne :

3.1. Staphylococcus aureus :

Les données de notre étude sont globalement cohérentes avec celles issues des réseaux français de surveillance spécifique, BMR-RAISIN [24] et EARS-Net [25]. (Figure 52)

Les données du Réseau EARS–Net France [25] montrent une diminution constante depuis plus de 10 ans de la proportion de SARM malgré une stabilisation en 2014 aux alentours de 28%. Les données du réseau BMR–Raisin [24] montrent une évolution à la baisse similaire entre les années 2010 et 2014 (–28,6%). L'évolution dans les autres réseaux maghrébins et internationaux montre d'une façon constante, une tendance à la baisse du taux des SARM qui passe à 17,1% en 2013 avec des disparités selon ces réseaux [35]. Globalement, c'est une évolution encourageante rapportée avec une réduction du pourcentage de SARM au sein de l'espèce *S.Aureus* [33, 34, 35,36].

L'écologie bactérienne relevée dans notre étude ne déroge pas aux autres observations : Nous avons aussi constaté une diminution globale de l'isolement du SARM de près de 5% de 2010 à 2014 même si son identification a été multiplié par 2.4 entre 2011 et 2012.

L'analyse par secteur d'activité hospitalière montre cette même tendance évolutive dans les services de court séjour, en réanimation, en services ou SLD [24] de même qu'à l'hôpital Ibn Tofail hormis le service de chirurgie plastique où l'on a observé une incidence en très forte croissance.

Les données de ces études vont plus loin, et rapportent des co-résistances élevées aux antibiotiques chez l'ensemble des BMR isolées notamment le SARM, touchant notamment les antibiotiques pouvant être donnés en alternative thérapeutique.

Une étude réalisée par le laboratoire de microbiologie du CHU Hassan II de Fès, concernant l'épidémiologie du SARM, entre janvier 2011 et septembre 2013.

Durant cette période 739 souches de *S. aureus* ont été isolés dont 47 (6,2%) était des SARM. L'étude de résistance a montré que 70% des SARM étaient résistants à la

Ciprofloxacin, 62% à la Gentamicine, mais toutes les souches étaient sensibles à la Vancomycine et à la Teicoplanine [38].

Selon les données de l'ONERBA, environ 21% des souches de *S.aureus* étaient résistantes à la méticilline et les souches de SARM étaient moins sensibles aux autres antibiotiques que les souches sensibles à la méticilline. Cette situation surajoutée complique la prise en charge thérapeutique aboutissant à de véritables situations d'impasses thérapeutiques.

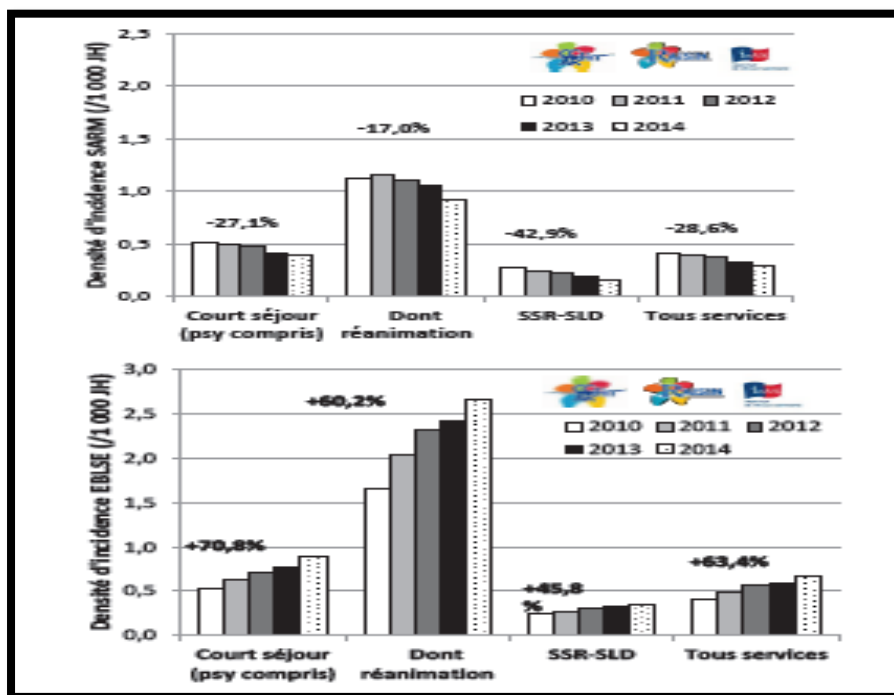


Figure 52 : Évolution de l'incidence des SARM et EBLSE par secteur d'activité hospitalière, France, 2010-2014, données BMR-Raisin - InVS

3.2. Les Entérobactéries :

À l'opposé, pour les *Entérobactéries*, les données du réseau EARS-Net France [25] montrent une très nette augmentation de la résistance aux C3G pour les souches de *Klebsiella pneumoniae* et *E. coli* isolées et ce depuis 2005.

En 2014, respectivement 72% et 79% de ces souches résistantes aux C3G sont productrices de BLSE [19]. Les données du réseau BMR-Raisin [24] montrent une augmentation nette de l'incidence des E.BLSE tous services confondus (+63,4% entre 2010 et 2014) ainsi que par secteur d'activité (Figure 50). Comme attendu, les incidences d'E.BLSE les plus élevées sont

observées dans les services de réanimation où la charge en soins et la pression antibiotique sont les plus fortes. Ce constat fait suite à d'anciennes observations, où les *Entérobactéries* résistantes aux C3G qui ont été découvertes initialement chez les souches de *Klebsiella. Pneumoniae* en Allemagne, en France, mais aussi en Tunisie, produisaient des bêtalactamases qui sont des enzymes de classe A plasmidiques ayant un fort potentiel de diffusion à travers le monde [27, 28,29]. Leurs gènes codant pour ces enzymes sont principalement situés sur des éléments génétiques mobiles, plasmides, transposons, expliquant la rapidité de leur diffusion [30] et donc de ces disséminations observées.

Nous ne nous écartons aucunement de ces observations : Notre étude a connu une augmentation continue, d'années en années quant à l'isolement des souches d'E.BLSE passant de 18% en 2010 à 28% en 2014 dont *le Klebsiellapneumoniae* constituait la bactérie majoritairement isolée. Aussi avons nous observé que non seulement cette tendance générale de l'augmentation de l'incidence des *Entérobactéries* résistantes aux C3G concernait l'ensemble des services étudiés mais qu'il se surajoutait une nouvelle problématique de grande envergure qui est la genèse de la résistance aux carbapénèmes. En effet dans notre étude, nous sommes passés de 9% en 2010 à près de 23% en 2014 d'*Entérobactéries* résistantes aux carbapénèmes.

Les E.C sont des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques et émergentes. Les carbapénémases conduisent à une inefficacité partielle ou totale des antibiotiques de la classe des carbapénèmes qui sont des traitements de dernier recours. L'émergence puis la diffusion des E.C risque ainsi de conduire à de véritables impasses thérapeutiques, pouvant à terme, mettre en péril les grandes avancées de la médecine moderne [24].

Ce problème ne se cantonne pas qu'aux services hospitaliers adultes. Une étude menée aux services pédiatriques de Marrakech [37] de 2010 à 2014 a conclu que 10% des souches d'E.BLSE ont présenté une sensibilité diminuée aux Carbapénèmes. Cette émergence de souches potentiellement productrices de carbapénémase a été observée depuis 2013 notamment chez les souches de *K.pneumoniae*. Ces souches de sensibilité diminuée aux carbapénèmes étaient

retrouvées principalement chez des souches productrices de BLSE. En effet, Il y a une coproduction de BLSE et de carbapénèmase qui est de plus en plus fréquente aujourd'hui et de plus en plus rapportées. Les structures génétiques qui codent pour les carbapénèmases ont intégré le gène codant pour la BLSE ce qui aboutit à une résistance de haut niveau aux Bêtalactamines [32].

En France, une surveillance spécifique a été mise en place très tôt afin de suivre l'émergence de ces BHR [31] ; elle montre une très nette augmentation des épisodes de 2010 à 2014. Plusieurs études ont aussi rapporté l'émergence de la résistance aux carbapénèmes chez les isolats de *K.pneumoniae* résistants aux C3G par production de BLSE [33,34].

(Figure 53)

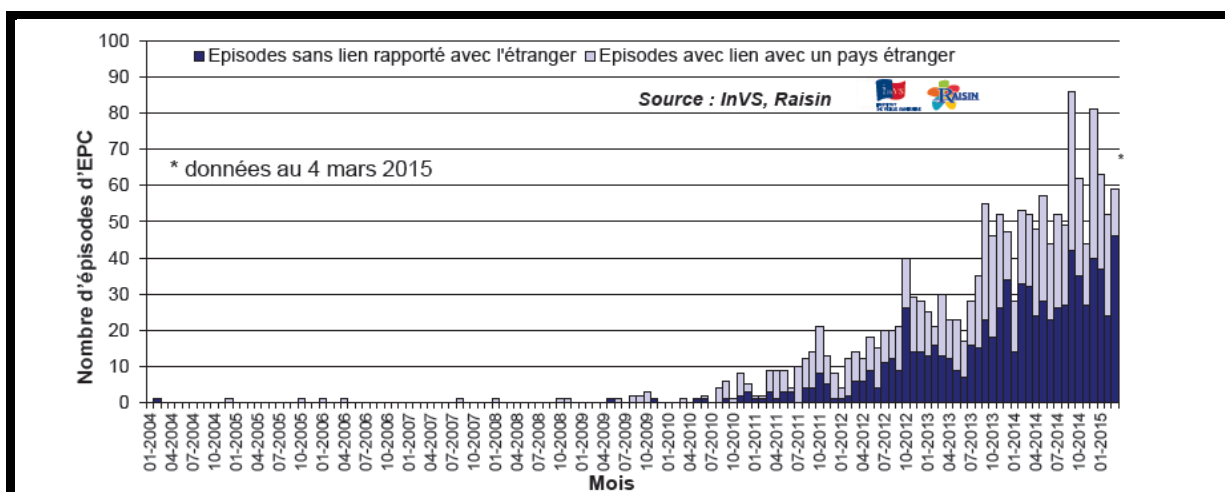


Figure 53 : Nombre d'épisodes impliquant des EPC par mois de signalement, France, 2004–2014, données InVS–Raisin au 4 mars 2015

3.3. *Pseudomonas aeruginosa* :

Le *P. aeruginosa* fait partie des bactéries opportunistes pouvant être à l'origine d'infections nosocomiales redoutables tant par leur fréquence que par leur gravité. En milieu hospitalier, l'épidémiologie de ce germe est endémo-épidémique, variant selon les sujets hospitalisés dans les unités de soins intensifs et les services de chirurgie [44].

On observe au cours de la dernière décennie, l'émergence de petits foyers de souches porteuses de β -lactamases à spectre élargi, d'enzymes qui hydrolysent les céphalosporines comme la ceftazidime ou le céfépime et enfin les carbapénémases. Le PARC qui représentaient globalement 1,3% des isolats en 2004 était absent dans toutes les études multicentriques de la fin des années 90 et n'était décrit à cette époque que très ponctuellement en France [39, 40]. En 2007, une étude multicentrique française menée par l'ONERBA avait pour principal objectif de déterminer la fréquence de ces différentes enzymes. Menée sur 1 mois, elle a concerné 85 hôpitaux et 2 326 souches de *P. aeruginosa*. La résistance à la ceftazidime était estimée à 6%. Entre 2010 et 2012, la résistance du *P. aeruginosa* à la ceftazidime était comprise entre 10 et 25% avec un pourcentage moyen à 14% en France [24].

Nos constats suivent la même tendance française avec une augmentation continue de l'incidence du PARC de 25% en 2010 à 36% en 2014 avec la réanimation comme principal service générateur de ce type de résistance. Cette constatation s'applique aussi au PARI où la résistance à l'imipénème a dépassé à la fin de notre étude celle aux C3G atteignant ainsi près de 40%. Nos résultats concordent avec les récentes données françaises quant à la résistance de *P. aeruginosa* aux carbapénèmes, sauf que les plus hauts pourcentages relevés ne dépassaient pas les 25% de résistance. [41]

3.4. *Acinetobacter baumannii* :

Jusqu'en 2000, la résistance aux carbapénèmes restait rare chez *A. baumannii*, alors que la résistance aux autres antibiotiques était très répandue. Les études de surveillance indiquent que les isolats d'*A. baumannii* résistants aux carbapénèmes ont augmenté brutalement au cours des dix dernières années à travers le monde en raison de la diffusion de souches productrices de carbapénémases [46, 47].

Ainsi, aux États-Unis, les données du National Nosocomial Infection Surveillance System collectées de 1986 à 2003 ont montré une augmentation significative des souches d'*Acinetobacter* spp résistantes à l'imipénème de 0 à 20% [48].

Les études qui suivirent rendaient compte de la progression de cette problématique sanitaire. En Tunisie par exemple, une étude publiée en 2014 a mis en évidence que l'évolution de la fréquence du *P. aeruginosa* multirésistant (imipénème et ceftazidime) a connu une hausse de 69% en huit ans [23]. Au Maroc plusieurs études ont été menées, l'une d'entre elle fût réalisée par le laboratoire de microbiologie du CHU Hassan II de Fès, portant sur l'épidémiologie des infections à *Acinetobacter baumannii*, entre janvier 2012 et aout 2013. La majorité des patients étaient hospitalisés dans un service de réanimation (91%) comme dans notre cas (93%). 86% étaient résistantes l'imipénème contre 94% chez nous à la fin de 2013 [45].

4. La corrélation entre la résistance et la consommation des antibiotiques :

Pour tous les couples de bactéries-antibiotiques étudiés, notre étude n'a pas démontré de corrélation significative ($p > 0.05$).

Ceci pourrait être expliqué par le fait que les services avaient des incidences différentes en termes de survenue de résistance bactérienne contrastant avec des consommations très disparates : Seulement quelques services avaient une forte consommation d'antibiotiques avec des incidences élevées de bactéries tandis que la plus part avaient soit une forte consommation associée à une faible incidence bactérienne, ou l'inverse, ou alors une faible consommation avec une faible incidence de BMR et BHR.

En effet, il ressortait de notre étude que la réanimation était le principal service où l'on observait constamment une forte incidence de SARM, E.BLSE, E.C, PARI, PARC et ABRI probablement en rapport avec une pression de sélection engendrée par une forte utilisation d'antibiotiques. Il en était de même pour les couples ATB-bactérie dans certains services comme précédemment exposé.

Dans d'autres travaux de recherches, il existe des corrélations statistiquement significatives entre ces couples de bactéries-antibiotiques.

Au cours de l'étude tunisienne [23], la légère diminution de la consommation des C3G s'expliquait par l'inefficacité de ces molécules, autrefois actives, sur les souches sécrétrices de BLSE. En effet, une corrélation statistiquement significative a été recensée entre la consommation des C3G et les taux des Entérobactéries résistantes par production de BLSE entre les années 2004 et 2011 ($p = 0,002$).

Le risque important d'infections à entérobactéries résistantes aux C3G impose une forte prescription des carbapénèmes en empirique et une explosion des coûts[23] vu que les entérobactéries sont connues pour leur pouvoir très important d'adaptation aux antibiotiques et c'est depuis plus de 20 ans que la résistance des entérobactéries aux C3G présente un risque accru d'échecs thérapeutiques et est associée à des hospitalisations prolongées et des surcoûts liés aux soins.[49]

Pour *l'Acinetobacter baumannii*, l'émergence de la résistance à l'imipénème est devenue un sujet de préoccupation majeur. Au cours de la même étude tunisienne, la croissance continue de la consommation de cette molécule a augmenté significativement les taux des *A. baumannii* imipénème résistant ($p = 0,013$). [23]

Les données épidémiologiques nous confirment que la résistance de *P.aeruginosa* aux antibiotiques augmente de façon globale en France et que la nature de cette résistance devient de plus en plus inquiétante avec l'émergence de la résistance aux carbapénèmes ($p=0.008$). [22]

En ce qui concerne le SARM, la corrélation entre l'incidence de celui-ci et la consommation de méticilline a été établie à plusieurs reprises. [21,22]

L'étude BMR Raisin [51] rapporte qu'en 2015 la corrélation avoisinait $p=0.038$ avec une corésistance aux fluoroquinolones d'environ 90% [52]. Ainsi, l'évolution de la fréquence des SARM a pu être reliée à l'évolution des consommations de fluoroquinolones [53, 54].

Recommandations

À l'échelle mondiale, il existe de nombreux réseaux de surveillance, tant de la consommation que des résistances aux antibiotiques.

L'OMS fournit une assistance technique pour aider les pays à élaborer leurs plans d'action nationaux et à renforcer leurs systèmes de santé et de surveillance, de façon à pouvoir prévenir et prendre en charge la résistance aux antimicrobiens. Elle collabore avec ses partenaires pour renforcer les bases factuelles et élaborer de nouvelles actions contre cette menace mondiale [20].

L'OMS travaille étroitement avec l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et l'Organisation mondiale pour la santé animale (OIE) afin de promouvoir les meilleures pratiques pour éviter l'émergence et la propagation de la résistance aux antimicrobiens, et notamment l'utilisation optimale des antibiotiques tant chez l'homme que chez l'animal.

Le rapport de Genève [20] révèle que les outils essentiels pour lutter contre la résistance aux antibiotiques – tels que des systèmes de base pour assurer le suivi et la surveillance du phénomène – sont insuffisants ou n'existent pas dans de nombreux pays. Même si certains pays ont pris des mesures importantes pour lutter contre le problème, chaque pays et chaque individu doivent faire davantage.

Parmi les autres mesures importantes à adopter figure la prévention des infections pour qu'elles n'aient pas lieu du tout – moyennant une meilleure hygiène, l'accès à l'eau potable, la lutte contre les infections nosocomiales et la vaccination – et pour réduire les besoins en antibiotiques.

L'OMS appelle aussi l'attention de tous sur la nécessité de mettre au point de nouveaux produits diagnostiques, de nouveaux antibiotiques et d'autres outils pour permettre aux professionnels de la santé de garder leur avance sur la progression des résistances.

L'OMS a élaboré en 2016 un plan d'actions mondial pour la lutte contre la résistance aux antimicrobiens [55] dans la continuité des conclusions du rapport de Genève [20].

Chacun peut contribuer à lutter contre la résistance en [20,55]:

- Utilisant les antibiotiques uniquement lorsqu'ils sont prescrits par un médecin.
- Terminant le traitement conformément à l'ordonnance, même si l'on se sent mieux.
- Ne partageant jamais des antibiotiques avec d'autres personnes et en n'utilisant jamais les médicaments restants d'une ordonnance précédente.

Les agents de santé et les pharmaciens peuvent contribuer à lutter contre la résistance en [20,55]:

- Améliorant la prévention des infections et la lutte contre celles-ci.
- Ne prescrivant et ne délivrant des antibiotiques que lorsqu'ils sont réellement nécessaires.
- Prescrivant et délivrant le médicament antibiotique adapté à la maladie.

Les responsables politiques peuvent contribuer à lutter contre la résistance en [20,55]:

- Renforçant le suivi de la résistance et les capacités des laboratoires.
- Réglementant l'utilisation des médicaments et promouvant leur usage approprié.
- Encourageant l'innovation et la recherche-développement de nouveaux outils.
- Favorisant la coopération et le partage des informations entre l'ensemble des acteurs concernés.

CONCLUSION

La résistance aux antimicrobiens menace le cœur même de la médecine moderne et la viabilité à long terme d'une riposte efficace de la santé publique mondiale face à la menace constante des maladies infectieuses. Des médicaments antimicrobiens efficaces sont des conditions indispensables pour les mesures préventives comme pour les mesures curatives, puisqu'ils protègent les patients de maladies potentiellement mortelles et garantissent que des procédures complexes.

Cette étude avait pour objectif principal d'évaluer l'importance que représente le problème des BMR et des BHR au niveau de l'hôpital Ibn Tofail de Marrakech à travers une étude rétrospective étalée sur une période de 2010 à 2014 ainsi que l'évaluation de la consommation de certains antibiotiques et de la corrélation entre ces deux paramètres.

Nous avons pu rapporter une fréquence élevée et en augmentation continue des E.BLSE avec une genèse des EC, une recrudescence de l'ABRI, PARI et PARC et une diminution importante des SARM. Par ailleurs, nous avons démontré qu'une faible consommation d'antibiotiques pouvait engendrer une incidence élevée de la résistance bactérienne et que finalement ce qui compte ce sont les bonnes pratiques de leur utilisation.

L'idée n'est pas de trouver une solution permettant d'éviter l'apparition des résistances, car les bactéries trouveront toujours un moyen de s'adapter, elle convient plutôt de préserver le plus longtemps possible l'efficacité des antibiotiques disponibles. Des mesures élémentaires comme le lavage systématique des mains restent fondamentales pour éviter la diffusion des bactéries résistantes.

Les perspectives de notre étude sont :

- La constitution d'une base de données locale
- La promotion de l'intérêt de bases de données nationales
- La possibilité, à l'avenir, d'effectuer des comparaisons consommatoires et de résistances bactériennes à plus large échelle

- Proposer des pistes d'investigation concernant les causes de l'émergence de la résistance bactérienne dans notre pays
- Contextualiser les causes modifiables de l'émergence des BMR
- Proposer des mesures adaptées à notre contexte afin de contrer efficacement cette énorme problématique
- Proposer des études de surveillance, d'analyse et d'évaluation des pratiques professionnelles afin de mettre en évidence d'autres facteurs intercurrents promoteurs de la résistance bactérienne.



RESUMES



Résumé

La résistance bactérienne aux antibiotiques constitue un enjeu de santé publique dans le monde. L'épidémiologie variable de cette résistance bactérienne aux antibiotiques impose la mise en place d'une surveillance continue et régulière de l'écologie microbienne en milieu hospitalier.

Notre étude rétrospective et descriptive propose de faire un premier état des lieux sur cinq ans (2010–2014) sur l'évolution des bactéries multi résistantes identifiées au CHU Mohammed VI de Marrakech ainsi que de la consommation de certains antibiotiques ciblés et d'analyser la corrélation entre ces deux paramètres.

Notre analyse a montré que :

- L'évolution globale de la consommation des cinq familles d'antibiotiques ciblés (bêtalactamines, fluoroquinolones, glycopeptides, aminosides, et polymyxines) a diminué de 25% avec une disparité évolutive de la consommation entre elles.
- Les bêtalactamines représentent 84% la consommation globale.
- Les services chirurgicaux sont les principaux consommateurs d'antibiotiques à hauteur.

Les BMR étudiées sont : les *Entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre élargi* (E.BLSE), les *Entérobactéries productrices de carbapénémases* (E.C), le *Staphylocoque aureus* résistant à la *méticilline* (SARM), le *Pseudomonas* résistant à la ceftazidime et à l'imipénème (PARC, PARI) ainsi que l'*Acinetobacter* résistant à l'imipénème (ABRI). Notre étude a relevé une augmentation continue de ces BMR passant de 34% à 51%. les E.BLSE constituent près de 30% des isolats.

L'analyse de la consommation des antibiotiques et de la résistance bactérienne montre qu'il n'y a pas de corrélation statistiquement significative entre couples ATB-bactéries. Néanmoins, nous constatons une incidence élevée des BMR au sein de certains services notamment celui de la réanimation. Cette incidence pourrait être expliquée par la pression

de sélection qu'engendrerait l'usage massif des antibiotiques. Par contre, nous constatons qu'une incidence élevée de BMR peut être observé dans des services faibles consommateurs d'ATB.

La finalité ultime de notre travail est d'asseoir une introspection au sein de nos habitudes de prise en charge de patients infectés.

Dans la continuité de ce travail, nous incitons d'analyser plus précisément les facteurs précurseurs de l'émergence de la résistance à plus large échelle.

Abstract

Bacterial resistance to antibiotics is a public health issue in the world. The variable epidemiology of this bacterial resistance to antibiotics requires the establishment of continuous and regular monitoring of microbial ecology in hospital.

Our retrospective and descriptive study proposes to make an initial assessment over five years (2010–2014) of the multi-resistant bacteria identified at the Mohammed VI hospital in Marrakech as well as the consumption of certain targeted antibiotics and to analyze the correlation between these two parameters.

Our analysis showed that:

- The overall evolution of consumption of the five families of targeted antibiotics (beta-lactams, fluoroquinolones, glycopeptides, aminoglycosides, and polymyxins) decreased by 25% with a disparity of consumption between them.
- Betalactams account for 84% of overall consumption.
- The surgical services are the main consumers of antibiotics.

The BMRs studied were broad-spectrum betalactamase-producing enterobacteria (E.BLSE), carbapenemase-producing Enterobacteria (EC), methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), and ceftazidime and imipenem-resistant *Pseudomonas*. (PARC, PARI) as well as the imipenem resistant *Acinetobacter* (ABRI). Our study found a steady increase in these BMRs from 34% to 51%. E.BLSE account for nearly 30% of the isolates.

The analysis of antibiotic consumption and bacterial resistance shows that there is no statistically significant correlation between ATB-bacteria pairs. Nevertheless, we observe a high incidence of BMR in certain services, particularly resuscitation. This incidence could be explained by the pressure of selection that would result from the massive use of antibiotics.

On the contrary, we find that a high incidence of BMR can be observed in low-ATB-consuming services.

The ultimate goal of our work is to have an introspection within our habits of care of infected patients.

In the continuity of this work, we encourage to analyze more precisely the precursors to the emergence of resistance on a larger scale by integrating the food chain.

ملخص

تعتبر المقاومة البكتيرية للمضادات الحيوية مشكلة صحية عامة في العالم. وتفرض المتغيرات المتعددة لهذه المقاومة البكتيرية للمضادات الحيوية إجراء مراقبة مستمرة ومنتظمة للبيئة الميكروبية في المستشفيات.

تقترح دراستنا الإسترجاعية الوصفية إجراء جرد أولي على مدى خمس سنوات ما بين سنة 2010 و 2014 لتطور البكتيريا متعددة المقاومة التي تم تحديدها في المركز الإستشفائي الجامعي محمد السادس بمراكش بالإضافة إلى استهلاك بعض المضادات الحيوية المستهدفة وتحليل العلاقة بين هذين المؤشرين.

أظهر تحليلنا ما يلي:

انخفاض استهلاك الأصناف الخمس من المضادات الحيوية (بيتا لاكتام ، فلوروكينولونات، جليكوبيبتيس، أمينوغليكوزيد، وبوليميكسينز) بنسبة 25% مع وجود تباين تطوري للاستهلاك بينهم.

تشكل أدوية بيتالاکتامين 84% من مجموع الاستهلاك.

تعتبر المصالح الجراحية المستهلك الرئيسي للمضادات الحيوية.

تمت دراسة البكتريات المتعددة المقاومة التالية : البكتريا المعوية المنتجة للبيتالاکتاماز واسعة الانتشار، البكتيريا المعوية المنتجة للكاربابينيميز، البكتيريا العنقودية المقاومة للميثيسيلين، الزائفة المقاومة للالسيفنازيديم و الإيميبينيم فضلا عن الأسينيتوباكثير المقاومة للإيميبينيم.

لاحظت دراستنا كذلك :

- تزايد مؤشر البكتريات المتعددة المقاومة من 34% إلى 51%.

- تشكل البكتريا المعوية المنتجة للبيتالاکتاماز ما يقارب 30% من العينات

يظهر تحليل مؤشرات استهلاك المضادات الحيوية والمقاومة البكتيرية أنه لا توجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين المؤشرين. ومع ذلك نلاحظ وجود نسبة عالية من البكتريات المتعددة المقاومة في بعض المصالح ولا سيما مصلحة الإنعاش. ويمكن تفسير هذا بالاستخدام الكبير والاختيارات المتعددة للمضادات الحيوية. ويعكس ذلك، نلاحظ ارتفاع معدل البكتريات المتعددة المقاومة في مصالح لا تستهلك المضادات الحيوية كثيرا.

الهدف من عملنا هذا هو تحفيز مراقبة ذاتية للأطباء الذين يستعملون المضادات الحيوية لتقديم الرعاية اللازمة للمرضى المصابين بالتعفنات.

على منوال هذا العمل، ندعو إلى تحليل أكثر دقة للعوامل المؤدية لظهور المقاومة البكتيرية على نطاق أوسع من خلال دمج السلسلة الغذائية.



ANNEXE



REANIMATION					
DESIGNATION	ANNEES				
	2010	2011	2012	2013	2014
IMIPENEM 500 MG INJ	796	388	297	388	827
CEFTRIAXONE 0.25 G INJ					
CEFTRIAXONE 0.5 G INJ	438	84	368		230
CEFTRIAXONE 1 G INJ	287	1088	1010	459	686
CEFTRIAXONE 2 G INJ	235	154	152	107	13
ERTAPENEME 1 G INJ	72	31	27	10	19
CIPROFLOXACINE 400 MG	177	84	130	155	328
CIPROFLOXACINE 200 MG	9	108	28	8	114
LEVOFLOXACINE 500 mg	343	213	267	169	169
MOXIFLOXACINE 400MG	258	77	301	261	53
COLIMYCINE 1 000 000 UI POUDRE INJ			47	38	1359
AMIKACINE 500 MG INJ	434	196	295	218	312
AMIKACINE 250 MG INJ					
GENTAMICINE 80	35	173	13	52	11
GENTAMICINE 160	72	231	239	189	118
PENICILLINE A + INHIBITEUR DE BETA LACTAMASE 500 MG INJ IV					24
PENICILLINE A + INHIBITEUR DE BETA LACTAMASE 1 G INJ IV	1896	840	1304	1038	625
PENICILLINE A + INHIBITEUR DE BETA LACTAMASE 2 G INJ IV					
Vancomycine 500 mg	44		68	26	144
TEICOPLANINE 400 MG	170	127	148	59	44
CEFTAZIDIME 1G	314	177	281	356	239

La consommation des antibiotiques et la résistance bactérienne à l'Hôpital Ibn Tofail.

	REANIMATION EN GRAMME						
	DESIGNATION	ANNEES					
		2010	2011	2012	2013	2014	
LES CARBAPENEMES	IMIPENEM	398	194	148,5	194	413,5	1348
	ERTAPENEME	72	31	27	10	19	159
LES BETALACTAMINES	CEFTRIAXONE	976	1438	1498	673	827	5412
	AMOXICILLINE ACIDE CLAVULANIQUE	1896	840	1304	1038	637	5715
LES QUINOLONES	CIPROFLOXACINE	72	55,2	57,6	63,6	196,8	445,2
	LEVOFLOXACINE	121,5	106,5	103,5	134,5	84,5	550,5
	MOXIFLOXACINE	103,2	30,8	120,4	104,4	21,2	380
LES POLYMYXINES	COLIMYCINE			3,76	3,04	108,72	115,52
LES AMINOSIDES	AMIKACINE	217	98	147,5	109	156	727,5
	GENTAMICINE	8,56	50,8	39,28	33,28	19,76	151,68
LES GLYCOPEPTIDES	VANCOMYCINE	22		34	13	72	141
	Teicoplanine	68	50,8	59,2	23,6	17,6	219,2
CEFTAZIDIME	CEFTAZIDIME	314	177	281	356	239	1367
	SOMME	4268,26	3072,1	3823,74	2755,42	2812,08	33463,2

	Service de réanimation en DDJ						
	DESIGNATION	ANNEES					
		2010	2011	2012	2013	2014	
LES AMINOSIDES	AMIKACINE	217	98	147,5	109	156	727,5
	GENTAMICINE	35,67	211,67	163,67	138,67	82,34	632,02
LES BETALACTAMINES	AMOXICILLINE ACIDE CLAVULANIQUE	1896	840	1304	1038	637	5715
	CEFTRIAXONE	488	719	749	336,5	413,5	2706
LES CARBAPENEMES	ERTAPENEME	72	31	27	10	19	159
	IMIPENEME	199	97	74,52	97	206,75	674,27
LA CEFTAZIDIME	CEFTAZIDIME	78,5	44,25	70,25	89	59,74	341,74
LES GLYCOPEPTIDES	Teicoplanine	170	127	148	59	44	548
	VANCOMYCINE	11		17	6,5	36	70,5
LES POLYMYXINES	COLIMYCINE			1,25	10,01	36,24	47,5
LES QUINOLONES	CIPROFLOXACINE	144	110,4	115,2	127,2	393,6	890,4
	LEVOFLOXACINE	243	213	207	269	169	1101
	MOXIFLOXACINE	258	77	301	261	53	950
LA SOMME	SOMME	3812,17	2568,32	3325,39	2550,88	2306,17	29125,86



BIBLIOGRAPHIE



1. **OMS recommendations. Essential medicines and health products,**
Defined Daily Dose (DDD), Guidelines for ATC classification and DDD assignment
OMS 2013
2. **Agence nationale française de sécurité du médicament et des produits de santé ANSM.**
Liste des antibiotiques critiques
Actualisation Février 2016
3. **OMS recommendations.**
Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics, OMS 2013
4. **CASFM et EUCAST recommandations, CASFM de 2010 à 2013 et l'EUCAST CASFM en 2014.**
5. **OMS recommendations.**
Essential medicines and health products, Defined Daily Dose (DDD), Guidelines for ATC classification and DDD assignment
OMS 2013
6. **Agence nationale française de sécurité du médicament et des produits de santé ANSM.**
Liste des antibiotiques critiques
Actualisation Février 2016
7. **OMS recommendations.**
Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics,
OMS 2013
8. **CASFM et EUCAST recommandations, CASFM de 2010 à 2013 et l'EUCAST CASFM en 2014.**
9. **Francois Jehl, Monique Chomarat, Jacques Tankovic, Alain Gérard**
De l'antibiogramme à la prescription
Biomerieux university 2012.

10. **D'après Yvon Michel-Briand,**
Une histoire de la résistance aux antibiotiques,
L'Harmattan, 2009.
11. **Silver LL.**
Challenges of antibacterial discovery. *Clin Microbiol Rev*, 2011, 24(1):71-109. doi:10.1128/CMR.00030-10
12. **Boye J-P.**
Vies et morts des antibiotiques, espoirs de renaissance.
MEDIC- ENTRELACS, 2000.
13. **Freney J. renaud F. leclercq R. riegel P.**
Précis de bactériologie, 2^{ème} édition 2007
14. **Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance**
Article published online: 25 November 2011 Clin Microbiol Infect 2013; 19: 141-160 10.1111/j.1469-0691.2011.03703.x
15. **Ministère des affaires sociales et de la santé.**
Maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques. 2013
16. **Haut conseil de la Santé Publique.**
Recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination 2010.
17. **Fleming A.**
Penicillin's finder assays its future.
New York Times. 1945; 21.
18. **Centers for disease control and prévention.**
Antibiotic resistance threats in the united states, 2013.

19. **Maruchitch R. Antibiotiques,**
gare à la surdose animale.
Le Monde, 12, 4- 5. 2013
20. **Pitout JD.**
The latest threat in the war on antimicrobial résistance
Lancet infectious disease 2012 ; 10 :578-9.
21. **Ministère de la santé.**
ECOANTIBIO–Plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire 2014.
22. **Jauréguiberry S., Hussenet C.**
Bactéries multirésistantes d'importation : les bactéries voyageuses,
les entretiens de bichat. 2014
23. **European Centre for Disease Prevention and Control. Rapport de surveillance.**
Rapport épidémiologique annuel 2014.
24. **OMS Antimicrobial resistance:**
Global report on surveillance.
Rapport de Genève. 2014.
25. **ANSM**
L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2013
Novembre 2014
26. **ATB–Raisin.**
Surveillance de la consommation des antibiotiques.
Résultats 2014.
27. **Cherifa Chaouch¹ Amel Hassairi² Mounira Riba, Nouredine Boujaafar, Centre hospitalo-universitaire Sahloul, Sousse, Tunisie.**
Relations entre la résistance bactérienne et la consommation des antibiotiques.
2014

28. **BMR-Raisin.**
Surveillance nationale des bactéries multirésistantes, sur le site de l'InVS.
2014
29. **Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections associées aux soins (Raisin). Surveillance des consommations antibiotiques dans les établissements de santé. ATB-Raisin – Résultats 2014**
30. **European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe.**
Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)
2014
31. **Bradford PA.**
Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat.
Clin Microbiol Rev 2001;14:933-51.
32. **Philippon A, Labia R, Jacoby G.**
Extended-spectrum beta-lactamases. Anti-microb Agents Chemother
DOI: 1989;33:1131-6.
33. **Ben Redjeb S, Ben Yaghlane H, Boujnah A, Philippon A, Labia R.**
Synergy between clavulanic acid and newer beta-lactams on nine clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium* resistant to third-generation cephalosporins. J Antimicrob Chemother
Doi:1988;21:263-6.
34. **Partridge SR.**
Analysis of antibiotic resistance regions in Gram-negative bacteria.
FEMS Microbiol Rev 2011;35:820-55.
35. **Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin). Entérobactéries productrices de carbapénémases, EPC, bilan de la situation nationale, mise à jour au 4 mars 2015.**

36. Nordmann P, Carrer A.
Carbapenemases in enterobacteriaceae.
ArchPediatr , Doi:2010;17:S154-62.
37. Réseau algérien de la surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques (AARN).
15ème Rapport d'évaluation Décembre 2014.
38. ONERBA : Obervatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques.
Rapport d'activité annuel 2013 -2014 , Edition 2015
39. Benhabyles B.
Les BHR état de la menace en Méditerranée.
XXIVe Congrès de la SF2H, Paris 2013.
40. L'Antibio-Résistance en Tunisie LART Données 2011.
41. Azmoun Safaâ
Epidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques au CHU de Marrakech, 2016.
42. Figuigui S, Benbella I, Amhaouch Z, Khalki H ,Taghouti A, Mahmoud M.
Epidémiologie du sarm au CHU Hassan II de Fès.
5èmes Journées Scientifiques de la Société Marocaine de Microbiologie Médicale.
43. Groupe d'étude de la résistance de *Pseudomonas aeruginosa* aux bêta-lactamines (GERPB).
Évolution de la résistance aux antibiotiques de *Pseudomonas aeruginosa* en France de 1994 à 1998.
LettInfectiol 2000;15:18-23.
44. Cavallo JD, Hocquet D, Plésiat P, Fabre R, Roussel-Delvallez M on behalf of GERPA.
Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to antimicrobials; a 2004 French multicentre hospital study.J AntimicrobChemother
2007;59:1021-4.

45. **Anne-Laure DURAND,**
Analyse des consommations antibiotiques et des résistances bactériennes dans huit établissements de santé de Haute- Normandie 2014

46. **Emerson J, McNamara S, Buccat AM, et al.**
Changes in cystic fibrosis sputum microbiology in the United States between 1995 and 2008. *PediatrPulmonol* 2010 ; DOI:45 : 363–70.

47. **Obritsch MD, Fish DN, MacLaren R, Jung R.**
National surveillance of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates obtained from intensive care unit patients from 1993 to 2002.
Antimicrob Agents Chemother 2004 ;Doi: 48 : 4606–10.

48. **Abdallah H.B., Noomen S., Khélifa A.B., Sahnoun O., Elargoubi A., Mastouri M.**
Profil de sensibilité aux antibiotiques des souches de isolées dans la région de Monastir.
Med Mal Infect. 2008;38:554–556.

49. **Benjelloun S, Yahyaoui G, Tlemçani I, Mahmoud M.**
Epidémiologie des infections a acinetobacter baumannii au CHU Hassan II des Fès.
5èmes Journées Scientifiques de la Societé Marocaine de Microbiologie Médicale.

50. **Livermore DM.**
Has the era of untreatable infections arrived,
J AntimicrobChemother 2009;64(Suppl. 1):i29—36.

51. **Zarrilli R, Giannouli M, Tomasone F, et al.**
Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: the molecular epidemic features of an emerging problem in health care facilities.
J Infect DevCtries 2009;3:335—41.

52. **Peleg AY, Seifert H, Paterson DL.**
Acinetobacterbaumannii: emergence of a successful pathogen.
Clin MicrobiolRev 2008;21:538—82.

53. **Gutmann L.**
Résistance aux antibiotiques. 2015
54. **Réseau ATB-Raisin**
Surveillance de la consommation des antibiotiques.
Synthèse des résultats 2015 SANTÉ PUBLIQUE FRANCE / 2017
55. **CClin Paris-Nord.**
Surveillance des bactéries multirésistantes (hors Assistance Publique-Hôpitaux de Paris),
Rapport des résultats 2009, 2010. 2014
56. **Charbonneau P, Parienti JJ, Thibon P, Ramakers M, Daubin C, du Cheyron D, et al. French Fluoroquinolone Free (3F) Study Group.**
Fluoroquinolone use and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolation rates in hospitalized patients: a quasi experimental study.
Clin Infect Dis. 2016.
57. **Madaras-Kelly KJ, Remington RE, Lewis PG, Stevens DL.**
Evaluation of an intervention designed to decrease the rate of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection by encouraging decreased fluoroquinolone use.
Infect Control Hosp Epidemiol 2014
58. **OMS,**
Plan D'action mondiale pour combattre la résistance aux antimicrobiens. 2016-2017
59. **Propositions du Comité de suivi pour la deuxième phase du Plan pour préserver l'efficacité des ATB.**
Plan antibiotiques
2007 - 2014
60. **Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé.**
Plan national d'alerte sur les antibiotiques
2011-2016.

61. Levy SB, Fitzgerald GB, Macone AB.

Spread of antibiotic resistant plasmids from chicken to chicken and from chicken to man.

Nature 260 : 40-2.

62. Levy SB, Fitzgerald GB, Macone AB.

Changes in intestinal flora of farm personnel after introduction of a tetracycline supplemented feed on a farm.

N Engl J Med ; 295 : 583-8

63. Richard P, Delangle MH, Merrien D, Barille S, Reynaud A, Minozzi C, Richet H.

Fluoroquinolone use and fluoroquinolone resistance: is there an association?

Clin Infect Dis ; 19 : 54-9.

64. McGowan JE Jr.

Is antimicrobial resistance in hospital microorganisms related to antibiotic use?

Bull NY Acad Med ; 63 : 253-68.

65. Guillemot D, Carbon C, Balkau B, Geslin P, Lecoœur H, Vauzelle-Kervroedan F, et al.

Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*.

JAMA ; 279 : 365-70.

66. Aubert G, Vautrin AC, Pain P, Michel VP, Zeni F, Rusch P.

The therapeutic interest of restricting prescription of fluoroquinolones in an intensive care unit

In: Abstracts of the 35th ICAAC ; San Francisco, CA. Washington, DC

قسم الطبيب

اقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف والأحوال

بأذلا وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، مسخرة كل رعايتي الطبية للقريب والبعيد،
للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم المسخر لنفع الإنسان .. لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أخا لكل زميل

في المهنة الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلايتي ،

نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد.

أطروحة رقم 093

سنة 2018

استهلاك المضادات الحيوية ومقاومة البكتريا بمستشفى ابن طفيل

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2018/05/03

من طرف

الآنسة **جهان صافي**

المزودة في 04 يناير 1992 بمكناس
طبيبة داخلية بالمستشفى الجامعي محمد السادس
لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

استهلاك - مضادات حيوية - مقاومة - بكتريا متعددة المقاومة

اللجنة

الرئيس

س. زهير

السيد

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

المشرفة

ك. زحان

السيدة

أستاذة علم الأحياء الدقيقة والفيروسات

ل. أرسلان

السيدة

أستاذة علم الأحياء الدقيقة والفيروسات

ن. الطاسي

السيدة

أستاذة في طب الأمراض المعدية

ع. هاشمي

السيد

أستاذ مبرز في التخدير والإنعاش

الحكام