



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



Année: 2021

Thèse N°: 310

Les infections aux enterobacteries productrices d'oxa-48 chez le brûlé grave

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Madame Basma BOUROUTE
Née le 20 Mars 1995 à Kenitra

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Brûlé grave, OXA-48, Entérobactéries

Membres du Jury :

Monsieur Samir SIAH

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Monsieur Abdelkader BELMEKKI

Professeur d'Hématologie Biologique

Madame Mariama CHADLI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Jawad HAFIDI

Professeur de Chirurgie Plastique et Réparatrice

**Président &
Rapporteur**

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قالوا سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَلَّى
الْعَظِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

**Enseignant militaire*

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

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

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

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –[Doyen de la EMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de EMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la EMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)
Immunologie

**Enseignant militaire*

Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

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

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

Mars 1995

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

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

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUEAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie

Pr. ZBIR EL Mehdi*

Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Novembre 1997

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

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

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan

Neurologie [Doyen de la FM Abulcassis](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale

**Enseignant militaire*

Pr. BENKIRANE Majid*

Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

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

Novembre 2000

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

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)

Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil

Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale

**Enseignant militaire*

Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

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

Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Janvier 2004

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

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

**Enseignant militaire*

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

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

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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation

**Enseignant militaire*

Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAoui Naoual*
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHER Ali*
 Pr. AGADR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*
 Pr. KABBAJ Nawal

Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie

**Enseignant militaire*

Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha*
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

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

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne **Directeur ERSSM**
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

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

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

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi

Pharmacologie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation

**Enseignant militaire*

Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire

**Enseignant militaire*

Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

**Enseignant militaire*

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

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

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

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

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

MAI 2018

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

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

NOVEMBRE 2018

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

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale

**Enseignant militaire*

Pr. BOUZELMAT HICHAM*
 Pr. BOUKHRIS JALAL*
 Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
 Pr. CHAHDI HAFSA*
 Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
 Pr. DAMIRI AMAL*
 Pr. DOGHMI NAWFAL*
 Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
 Pr. EL ANNAZ HICHAM*
 Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
 Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
 Pr. EL KAOUI HAKIM*
 Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
 Pr. EN-NAFAA ISSAM*
 Pr. HAMAMA JALAL*
 Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
 Pr. HJIRA NAOUFAL*
 Pr. JIRA MOHAMED*
 Pr. JNIE NE ASMAA
 Pr. LARAQUI HICHAM*
 Pr. MAHFOUD TARIK*
 Pr. MEZIANE MOHAMMED*
 Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
 Pr. MOUZARI YASSINE*
 Pr. NAOUI HAFIDA*
 Pr. OBTEL MAJDOULINE
 Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
 Pr. SAOUAB RACHIDA*
 Pr. SBITTI YASSIR*
 Pr. ZADDOUG OMAR*
 Pr. ZIDOUH SAAD*

Cardiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Traumatologie-Orthopédie
 Anatomie pathologique
 Neuro-chirurgie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie-Réanimation
 Pharmacie-Galénique
 Virologie
 Gynécologie-Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 O.R.L
 Dermatologie
 Médecine interne
 Physiologie
 Chirurgie-Générale
 Oncologie Médicale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Parasitologie-Mycologie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Pédiatrie
 Radiologie
 Oncologie Médicale
 Traumatologie-Orthopédie
 Anesthésie-Réanimation

**Enseignant militaire*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

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

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021

KHALED Abdellah

**Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR**

**Enseignant militaire*

D édicaces



لأن كل معركة تستوجب جيشاً،

إلى من بذلت الغالي والنفيس من أجلي

أمي الغالية فتحة برغوت

لم أعتد على التعبير عن مشاعري تجاهك، ربما لأن الكلمات التي توفي حقك لم تخلق بعد، وربما لأنني
أخاف دموعك حتى وإن كانت دموع فرح

أعلم أن حياتنا لم تكن بالسهلة، لكنك علمتني القوة مع العزم، و

الصبر مع اليقين، كنت ملاذي عند الضياع وزلدي عند الضعف أتمنى فعلاً أن أكون قد استصعنت ولو
جزئياً جعلك فخورة بصغيرتك، عسى الله أن يعينني على جعلك أسعد وأسعد...

إلى أبي الغالي

ما كنت لأكون هنا لو لمساندتك ودعمك، حتى وإن باعدت الحياة بيننا، دائماً ما كان دعائك مفتاح
الأبواب الموصدة، ودرء لكل شر، أسأل الله أن يحيل لنا في عمرك





إلى مندي وعضدي

أخي جلال بوروه وحرمة نسيمه بيدار

جلال، لو كنت أستطيع أن أختار لي أخا في هذه الدنيا ما كنت لأختار غيرك أنت

أبي الثاني وصديقي الأول، أكتفي بك ولا

أكتفي منك، صدق رب الكون حين قال مشد عضدك بأخيك،

نسيمة، دخلت أسرتنا كنسيمة فعلا، بروحك المرحه وقلبك اللبيب، أسأل الله أن يديم المحبة بيننا

إلى أخي ياسر،

مستبقى دائما صغيري حتى وإن تجاوزتني لصول، أسأل الله أن يعينك في حياتك الجديدة

..ولأن بعض المدايا تأتي على هيئة بشر

إلى أحمل هديتين رزقت بهما

الجميلة كريمة سيف النصر والرائحة صوريا بغدادي

حتى في أكثر أحلامي تفاؤلا ما كنت لأتخيل أنني سأجد أرواحا تشبهني مثلكما

ساعدماني وساعدتم من حولي في أكثر أوقاتنا العصيبة، كتتن معي في انصفائي قبل توهجي وفي وهني

قبل قوتي، تغيرت على يديكما وكبرت بجانبكما، من دونكما ما كان لهذا العمل أن ير النور ومن

دونكما ما كنت لأكون مثل ما أنا ذا.





لأن الرفيق قبل المصير

إلى رفيقتي الدروب

خديجة الزباني الشريف وصفاء الرخامي

أن تجد شخصا يقبل بك بكل عيوبك، في كل حالاتك، باق على العهد، مهما لمّالت المسافات وبعادت الأيام،

لا تغيره الظروف ولا تفرقكم المصروف... هي نعمة قل من أنعم الله عليه بها،

أحبكما كثير

إلى أختي الجميلة

صوفيا بوصابون

كنت أظن أن الحياة لم تهمني أختا، فالتفت لأجد أنني حظيت بأجمل أخت وصديقة، شكر على حبك

اللامشروط وعلى دعمك المتواصل، شكر لأنك أتقنت دور الأخت والصديقة وخيرة التجميل والأخصائية

النفسية أحيانا

أحبك

إلى أمامة عبد النور

لأن أستطيع حصر اللحظات والمواقف التي أنقذتني فيها، ساهمت فعليا في إنجاز هذا العمل، ساندتني وساعدتني

وكنت مصدر دعم لي، أحمد الله على وجودك في حياتي





إلى الروح الكفلة

إيمان حميد

مشاركاتنا متعة في حد ذاتها، أحبك بكل حماقاتك، بعفويتك الفريدة وإصرارك الدائم، أدام الله وجودك
في حياتي

إلى الياسم الشافي

يسرى الرحيوي

أنت خير مثال على أن الصداقة ليست بحول السنين، لكن بصدق المواقف، أدام الله الود بيننا

إلى أنقى من عرفت

شيماء شروي وسلمى المرلشي

تعلمت الكثير منكم، أحبكم في الله

إلى أصدقائي وزملائي الأصدقاء

أمين الحميشي، أنس جابن، فارس الدحايني

شكر على كل الذكريات التي أهديتومني إياها، ممتنة جدا للصروف التي جمعت بيننا



Remerciements



À notre maître président et rapporteur de thèse

Monsieur le Médecin Colonel Major

SIAH Samir

Professeur d'Anesthésie et Réanimation

Médecin chef du Service de C.P.R et des Brûlés de l'H.M.I.M.V -Rabat

Et inspecteur adjoint du service de santé militaire

Nous tenons à vous remercier infiniment de nous avoir fait l'honneur de nous assigner un sujet de si grand intérêt. Le travail à vos côtés a été une inestimable expérience d'apprentissage. Vos connaissances, vos directives ainsi que vos conseils ont considérablement enrichi notre parcours universitaire. Nous vous sommes profondément reconnaissants pour votre précieuse supervision tout au long de ce travail. Nous espérons pouvoir être à la hauteur de la confiance que vous nous avez accordée.





À notre maître et juge de thèse

Monsieur le Médecin Colonel BELMEKKI Abdelkader

Professeur d'Hématologie biologique

Chef du Centre de Transfusion Sanguine de l'H.M.I.M.V –Rabat

C'est un grand honneur de présenter ce travail à votre considérable jugement. Vous avez suscité notre grande admiration par votre gentillesse et votre simplicité.

Nous vous sommes, cher maître, infiniment reconnaissant d'avoir accepté de faire partie de notre jury.





A notre Maître et juge de thèse

Madame MARIAMA CHADLI

Professeur de microbiologie

H.M.I.M.V-Rabat

Nous avons été profondément émus par votre gentillesse, votre modestie ainsi que la spontanéité et la chaleur de votre accueil. Nous vous remercions infiniment pour vos précieuses directives et judicieux conseils. Que cet humble travail soit une occasion de vous exprimer notre grande estime et notre immense reconnaissance.





A Notre Maître et Juge de thèse

Monsieur JAWAD HAFIDI

Professeur de Chirurgie Plastique.

CHU Ibn Sina-Rabat.

Nous sommes profondément honorés de soumettre ce travail à votre respectueux jugement. Vous étiez l'un des premiers professeurs à nous avoir accueilli au sein cette prestigieuse faculté. Vos compétences et vos qualités humaines resteront à jamais gravées dans nos mémoires.

Veuillez agréer cher maître, l'expression de notre profonde admiration.





A Monsieur le Médecin Capitaine

Docteur ADIL OUARDI

Résident en Chirurgie Plastique Réparatrice.

H.M.I.M.V-Rabat.

Nous vous remercions du fond du cœur, pour votre soutien permanent, pour vos conseils judicieux ainsi que votre amabilité incomparable.

C'était une chance de vous avoir comme encadrant.

Veuillez accepter cher docteur, l'expression de notre profonde reconnaissance et nos sincères remerciements.



Liste des abréviations

Abréviations

ABA	: American Burn Association
ABSI	: Abbreviate Burn Severity Index
BGN	: Bacilles à Gram négatif
BHR	: Bactéries hautement résistantes
BHRe	: Bactéries hautement résistantes émergentes
Bla	: β lactamase
BLSE	: β -lactamase à spectre étendu
BMR	: Bactéries multi-résistantes
CGR	: Concentrés de globules rouges
CLIN	: Comité de Lutte contre Les Infections Nosocomiales
CMI	: Concentration minimale inhibitrice
CTB	: Centre de traitement des brûlés
CVC	: Cathéter veineux central
EPC	: Entérobactéries productrices de carbapénèmases
EPC-OXA-48	: Entérobactéries productrices de carbapénèmase OXA-48
EUCAST	: Le Comité Européen sur les Tests de Sensibilité aux Antimicrobiens
HMIMV	: L'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V-Rabat.
IL	: Interleukine
ILC	: Infection liée au cathéter
LBA	: Lavage broncho-alvéolaire

MDR	: Multi-drug resistance
NK	: Natural Killer
Oxa	: Oxacillinase
PAVM	: Pneumonie acquise sous ventilation mécanique
PCT	: Procalcitonine :
PDP	: Prélèvement distal protégé
PNP	: Pneumopathie
SCB	: Surface cutanée brûlée
SFAR	: Société française d'anesthésie et réanimation
SIRS	: Syndrome inflammatoire de réponse systémique
TRIM	: Transfusion-related immunomodulation
UBS	: Unité de brûlure standard
UV	: Ultra violets
XDR	: Extensively drug-resistant



Liste des illustrations

Liste des figures

Figure 1: Schéma représentant les différentes couches de l'épiderme	7
Figure 2: Coupe histologique de la peau.....	10
Figure 3: Représentation schématique des vaisseaux de la peau	13
Figure 4: Répartition selon le mécanisme de brûlure au niveau service des brûlés de l'HMIMV en 2017.....	19
Figure 5: La règle des 9 de Wallace	21
Figure 6: Table de Lund et Browder.....	21
Figure 7: Aspect clinique d'une brûlure du 1er degré	24
Figure 8: Aspect clinique d'une brûlure du 2ème degré superficiel avec phlyctène extensive à paroi épaisse	26
Figure 9: Aspect clinique d'une brûlure du 2ème degré profond	28
Figure 10 : Aspect clinique d'une mosaïque de brûlures de 2ème et de 3ème degré ...	30
Figure 11 : Schéma des différents degrés des brûlures selon l'atteinte des différentes couches de la peau	30
Figure 12: Evolution de la réponse inflammatoire	38
Figure 13: Situations cliniques susceptibles d'aggraver la réaction inflammatoire.....	38
Figure 14: état hyper métabolique des brûlures	44
Figure 15: Les processus conduisant au sepsis et à la défaillance d'organes après à une brûlure.....	46
Figure 16: Chronologie des infections et des agents pathogènes courants après une blessure par brûlure.....	53

Figure 17: La répartition des BHRe reçues par CNR pour analyse de la résistance anti-microbienne en France entre 2012 et 2018	67
Figure 18: Espèces (A) et mécanismes de résistance (B) des EPC reçues au Centre national de référence français en 2018.....	69
Figure 19: Distribution mondiale des entérobactéries productrices d'OXA-48	69
Figure 20 : Classification des carbapénèmases produites par les Entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC), basée sur la classification d'Ambler	71
Figure 21: Antibiogrammes de molécules de β -lactame réalisés pour trois isolats de <i>Klebsiella pneumoniae</i> producteurs d'OXA-48	74
Figure 22: Algorithme de détection d'OXA 48	81

Liste des tableaux

Tableau 1: Indice d'évaluation de la sévérité des brûlures ABSI (Abbreviated Burn Severity Index).....	36
Tableau 2: Diagnostic d'une infection cutanée.....	54
Tableau 3: Critères diagnostiques ABA 2007 du sepsis chez les brûlés.....	59
Tableau 4: Phénotypes de résistance résultant de l'expression d'une OXA 48 chez les Enterobacteries sans et avec présence de β -lactamases à spectre étendu (BLSE)...	73
Tableau 5: CMI des antibiotiques testés in vitro contre les producteur d'OXA 48	75
Tableau 6: Concentrations critiques et diamètres d'inhibition des carbapénèmes selon les recommandations EUCAST 2017.....	78
Tableau 7: Récapitulatif des tests phénotypiques utilisés pour la détection des carbapénémases oxa 48	82
Tableau 8 : Posologies des antibiotiques le plus utilisées dans le service des brûlés de l'HMMIV.....	89
Tableau 9: Les différents protocoles thérapeutiques de la prise en charge des producteurs d'OXA-48	95

Sommaire

Introduction	1
Discussion	3
I. Rappels sur la peau et les brûlures	4
A. Généralités sur la peau	4
1. Histologie de la peau	4
1.1. L'épiderme	4
1.2. La jonction dermo-épidermique	8
1.3. Le derme	8
1.4. L'hypoderme	9
1.5. Les annexes cutanées	9
2. Vascularisation de la peau	9
2.1. Vascularisation artérielle	11
2.2. Circulation veineuse et lymphatique	11
2.3. Anastomoses artério-veineuses	11
2.4. Innervation cutanée	11
3. Fonctions de la peau	14
B. Notions de bases sur les brûlures	15
1. Épidémiologie	15
2. Etiologies et mécanismes	16
a) Brûlures thermiques	16
b) Les brûlures électriques	18
c) Les brûlures chimiques	18
3. Gravité de la brûlure	20
3.1. La surface	20
3.2. La profondeur	22
a) Brûlures du premier degré	22
b) Brûlures du deuxième degré	25

c) Brûlures du troisième degré.....	29
3.3. L'âge de brûlé	31
3.4. Le terrain pathologique	31
3.5. La localisation de la brûlure.....	31
a. Localisation présentant un risque vital	31
b. Localisation présentant un risque fonctionnel.....	32
c. Localisation présentant un risque esthétique.....	32
3.6. Lésions associées	32
3.7. Les indices pronostiques.....	34
a. Score de Baux	34
b. Score UBS : unité de brûlure standard	34
c. ABSI: Abbreviate Burn Severity Index	35
II. Physiopathologie de la brûlure	37
A. La réaction inflammatoire	37
B. Les conséquences systémiques de la brûlure	39
1. Conséquences hémodynamiques	40
2. Les conséquences hématologiques	40
3. L'atteinte rénale	41
4. L'atteinte digestive	42
5. L'état catabolique permanent	42
6. Dérèglement immunitaire	45
7. Facteurs de l'immunodépression chez le brûlé	47
i. La dénutrition	47
ii. L'anémie du brûlé	48
iii. Transfusion sanguine	49
III. L'infection chez le brûlé	51
A. Diagnostic de l'infection associée aux soins chez le brûlé	51
1. Différence entre infection et colonisation de la brûlure	52

2. Chronologie des infections associés au soins chez le brûlé.....	52
3. Critères diagnostiques.....	54
a. Infection cutanée	54
i. Critères d’une infection cutanée	54
ii.:Diagnostic d’une infection cutanée	54
b. Critères d’infection pour les autres sites	55
i. Infection pulmonaire	55
ii. Bactériémie	56
iii. Infection de cathéter central.....	56
iv. Infection urinaire.....	56
B. Diagnostic du sepsis chez le brûlé	57
1. Critères diagnostiques	57
2. Outils diagnostiques et pronostiques	61
a. CRP	61
b. Procalcitonine	61
c. Les cytokines	62
d. Des biomarqueurs prometteurs	62
C. Profil microbiologique des infections chez le brûlé	63
D. Bactéries productrices de carbapénèmases : Oxa 48.....	64
1. Définitions	64
2. Les espèces produisant l’OXA 48	68
3. Réservoir	68
4. Répartition géographique	68
5. L’OXA-48 au Maroc	70
6. Classification	70
7. Phénotype de résistance	72
8. Antibiogramme et CMI des EPC OXA-48	74
9. Support génétique de la résistance des EPC-OXA-48.....	76

10. Le diagnostic microbiologique des EPC OXA 48	76
11. Facteurs de risque d'acquisition des EPC OXA-48	83
12. Dépistage des EPC-OXA-48 : prélèvement bactériologique des selles	83
IV. Prise en charge de l'infection du brûlé	84
A. L'antibiothérapie chez le brûlé	84
1. Les règles de prescription des antibiotiques chez le brûlé	84
B. Antibiothérapie actuelle des infections aux entérobactéries productrices d'oxa-48	90
V. Prévention des infections bactériennes multi-résistantes chez les patients brûlés	96
A. Organes de prévention des infections liées aux soins	96
1. CLIN : Comité de Lutte contre Les Infections Nosocomiales	96
a. Composition du CLIN	96
b. Attributions, organisation et modalités de fonctionnement du CLIN	96
B. Stratégies de prévention des infections liées aux soins	97
1. Mesures de prévention des contaminations exogènes	97
2. Mesures de prévention des contaminations endogènes	98
i. Dépistage et surveillance des patients.....	98
ii. Soins locaux	100
iii. L'antibiothérapie prophylactique.....	100
iv. La décontamination intestinale sélective	101
3. Mesures visant à limiter le développement microbiens.....	102
i. Mesures chirurgicales	102
ii. Pansements des brûlures.....	102
Conclusion	104
Résumés.....	106
Bibliographie	110

Introduction

La brûlure se définit comme une destruction du revêtement cutané voir des tissus adjacents, sous l'action d'un agent thermique (90%), électrique (5 à 7%), chimique (3 à 5%) ou radioactif.[1]Elle représente un problème de santé Publique de par sa prise en charge thérapeutique assez lourde et coûteuse, ainsi que des problèmes psycho-sociaux du fait du préjudice fonctionnel et esthétique qu'elle engendre.

Le progrès des soins de réanimation des brûlés a nettement amélioré le taux de survie chez les patients brûlés dont les lésions étaient mortelles il y a quelques décennies.

Parallèlement, de nouveaux défis thérapeutiques ont pris le relais. Les infections en général et l'infection associée aux soins en particulier sont actuellement en tête de liste des complications les plus courantes après une brûlure, et le sepsis est la principale cause de décès chez les patients brûlés adultes et enfants. Cette grande susceptibilité des brûlés aux infections s'explique essentiellement par la perte du revêtement cutané, première ligne de défense contre les agressions extérieures, et les perturbations hémodynamiques et immunitaires systémiques induites par la lésion initiale.

Par ailleurs, l'analyse des profils microbiologiques des infections chez les patients brûlés note des taux de plus en plus alarmants de bactéries multi-résistantes, cette menace épidémiologique et microbiologique mondiale complique d'avantage la prise en charge thérapeutique du patient brûlé et impose une collaboration multidisciplinaire afin d'optimiser la gestion de ce type d'infections chez cette population complexe de malades.

Dans ce travail, nous nous intéresserons à étudier l'impact des infections aux germes multi-résistants sur l'état général et local des brûlés graves, particulièrement le cas des entérobactéries productrices de carbapénémase OXA-48, ainsi que les différentes approches thérapeutiques proposées dans la littérature pour leur prise en charge.

Discussion

I. Rappels sur la peau et les brûlures

A. Généralités sur la peau

La peau est un organe complexe recouvrant l'ensemble du corps, il est à la fois le plus étendu (environ 2m² chez l'adulte) et le plus lourd (5kg du poids adulte) faisant de lui l'un des organes les plus importants de l'organisme. Son épaisseur quant à elle, varie entre 1,5 et 4mm selon les différentes régions du corps. C'est à la fois une barrière physique qui protège les tissus et les organes contre les agressions physiques, chimiques et biologiques extérieures. Ainsi que l'interface sociale de l'organisme avec le monde extérieur.

1. Histologie de la peau

La peau est composée, pour les chirurgiens, de deux couches de deux tissus très différents l'un de l'autre, mais très intriqués et très complémentaires qui sont l'épiderme et le derme, réunis par la jonction dermo-épidermique.

Les histologistes et les dermatologistes, quant à eux, ajoutent volontiers une 3ème couche plus profonde, l'hypoderme, qui bien que faisant réellement partie de la couverture globale du corps humain elle est considérée comme une entité différente sur le plan chirurgical.[2]

Sur le plan embryonnaire, l'épiderme et ses annexes sont d'origine ectodermique alors que le derme et l'hypoderme sont d'origine mésodermique.[3]

1.1. L'épiderme

Couche protectrice de la peau, il s'agit d'un épithélium stratifié pavimenteux orthokératosique, non vascularisé mais innervé. Son épaisseur moyenne est de 100 µm, elle varie considérablement en fonction des zones du corps humain, allant de 50 µm au niveau des paupières jusqu'à 1 mm au niveau des mains et des pieds.

Tissu en perpétuel renouvellement, il est constitué de différents types cellulaires dont les kératinocytes représentent 90%, ces dernières subissent un processus de différenciation spécifique aboutissant à la production de cellules anucléées aplaties qui finissent par se détacher de la surface de la peau.[4]

Ce cycle de renouvellement dure entre 20 et 30 jours pendant lesquels les kératinocytes migrent de la profondeur vers la surface en réalisant 5 couches :

- La couche basale (stratum germinativum)
- La couche épineuse/Malpighi (stratum spinosum)
- La couche granuleuse (stratum granulosum)
- La couche de transition (stratum lucidum)
- La couche cornée (stratum corneum)

La peau fine quant à elle ne contient pas de couche de transition.

Ainsi, les kératinocytes assurent trois grandes fonctions: la cohésion de l'épiderme (grâce aux cytosquelettes et aux systèmes de jonction), un rôle de barrière entre les milieux intérieur et extérieur (en rapport avec leur différenciation terminale) et enfin un protecteur contre les radiations lumineuses.

La deuxième population cellulaire par leur nombre est les mélanocytes, cellules de la couche basale projetant des dendrites à la surface, leur fonction est d'assurer la synthèse de la mélanine (eumélanine ou phaeomélanine), pigment naturel contribuant à la couleur de la peau et protégeant les kératinocytes présents dans la couche basale de l'épiderme contre les rayons ultra-violets. La répartition entre pheomélanines (pigments jaune-rouge) et eumélanines (pigments brun-noir) est à l'origine du phototype cutané.

Autres types cellulaires épidermiques : cellules de Langerhans : jouent un rôle majeur dans l'immunité, elles appartiennent au groupe des cellules dendritiques présentatrices des antigènes au lymphocyte T et sont à l'origine du rejet des hétérogreffes cutanées.

Les cellules de Merkel, associées à des terminaisons nerveuses afférentes agissent comme des mécanorécepteurs, impliquées dans la fonction du toucher, elles sont essentiellement abondantes au niveau des lèvres, des paumes des mains et de la pulpe des doigts ainsi qu'au dos des pieds.

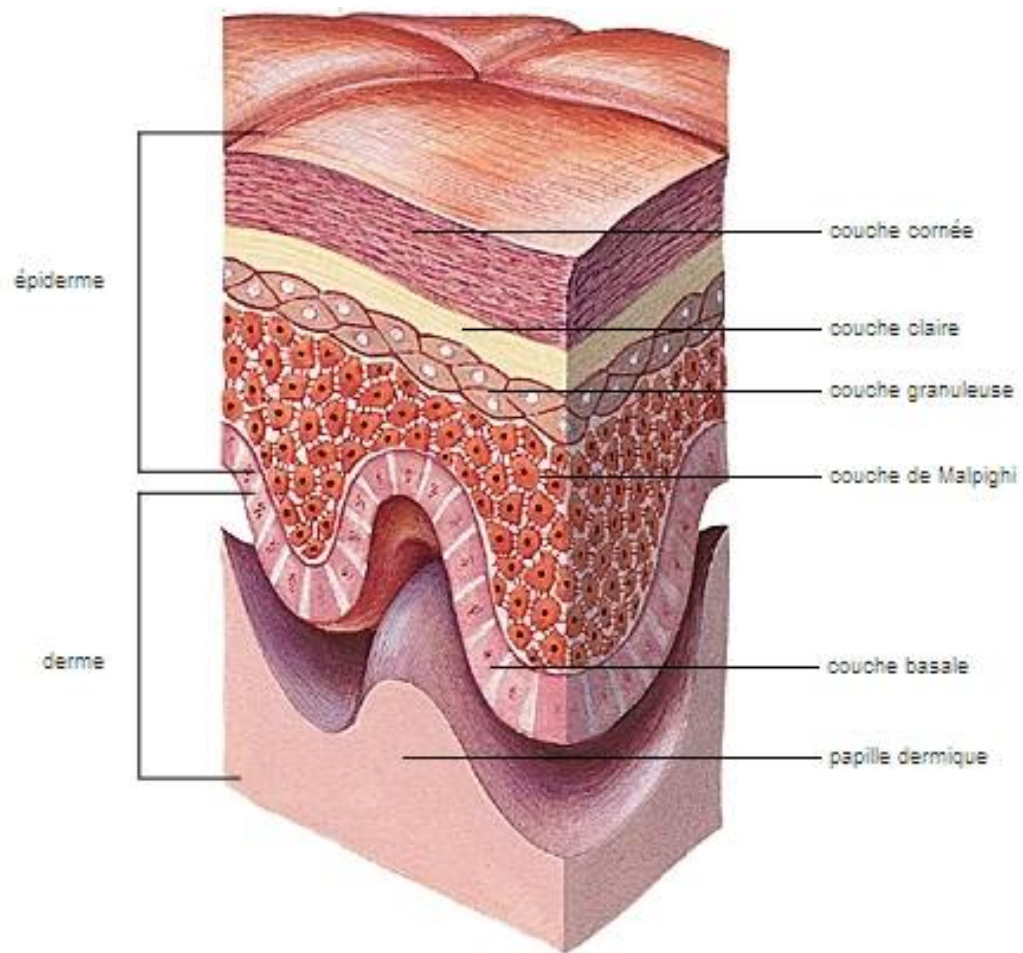


Figure 1: schéma représentant les différentes couches de l'épiderme [5]

1.2. La jonction dermo-épidermique

Comme son nom l'indique, c'est une zone d'amarrage entre l'épiderme et le derme, formée par les kératinocytes basaux et les fibroblastes dermiques, elle représente un support mécanique assurant l'adhésion de l'épiderme au derme tout en régulant les échanges métaboliques entre les deux.

Elle est également - grâce aux glycoprotéines qui la constituent- le support de migration des kératinocytes lors des processus de cicatrisation cutanée au cours des lésions inflammatoires et immunologiques.

1.3. Le derme

Contrairement à l'épiderme qui est surtout cellulaire, le derme sous-jacent est essentiellement fibreux, il s'agit d'un tissu conjonctif de soutien, compressible et élastique, richement vascularisé et innervé, son épaisseur varie considérablement en fonction des régions anatomiques (1 à 4 mm) et sa structure fine varie partiellement en fonction de la profondeur (derme papillaire ou derme réticulaire) .

La structure de soutien est la matrice extracellulaire, il s'agit d'un entrelacement dense entre les fibres de d'élastine et collagène, l'ensemble est en cohésion par des mucopolysaccharides. La matrice et les protéines de structures sont synthétisées par de rarissimes éléments cellulaires : les fibroblastes.

On distingue deux couches au niveau du derme :

➤ Le derme papillaire :

C'est la zone des échanges dermo-épidermique, il forme des projections coniques vers le haut (papilles dermiques) alternant avec les crêtes épidermiques, augmentant ainsi la surface de contact entre les deux couches (figure 2)

➤ Le derme réticulaire

Le plus profond, constitue presque toute la hauteur du derme. Il est formé par des faisceaux de fibres de collagène parallèles à la surface de la peau, ainsi que des fibres ondulées d'élastine qui comblent les interstices du collagène.

À la fois résistant pour envelopper l'organisme et élastique pour permettre sa mobilité articulaire, le derme joue également le rôle de support nourricier pour l'épiderme, grâce à son réseau capillaire riche et ses terminaisons sensibles.[6]

1.4. L'hypoderme

La couche la plus profonde de la peau, il s'agit d'un tissu graisseux formé par des adipocytes organisés en lobules et séparés les uns des autres par des fibres identiques à celles du derme appelés septums interlobulaires, il s'étend jusqu'aux plans aponévrotiques ou périostés, sauf au niveau des paupières, des oreilles et des organes génitaux masculins, où il n'existe pas.

Environ la moitié de la masse graisseuse totale de l'organisme est retrouvé au niveau de cette couche, faisant de l'hypoderme une réserve énergétique importante de l'organisme. Par ailleurs l'hypoderme joue un rôle essentiel dans la thermorégulation, l'isolation thermique et la protection contre les agressions mécaniques par amortissement des chocs.

1.5. Les annexes cutanées

Il s'agit de structures épidermiques enchâssés dans le derme profond et à la jonction dermo-hypodermique. On en distingue des glandes cutanées et les phanères.

Pour ce qui est des glandes Il existe deux sortes: les glandes sudoripares (apocrines et eccrines) qui excrètent la sueur, et les glandes sébacées qui excrètent le sébum. Les phanères, quant à eux, sont les poils et les ongles. La disposition particulière des annexes cutanés au niveau du derme leur permet de jouer un rôle capital dans la cicatrisation, en assurant la réparation de l'épiderme à partir des couches profondes du derme quand la couche basale est détruite.

2. Vascularisation de la peau

À l'exception de l'épiderme, qui est un tissu non vasculaire, la peau possède un réseau vasculaire très riche représentant plus de 10% du sang en circulation chez l'adulte et mesurant mis bout à bout environ 18 Km

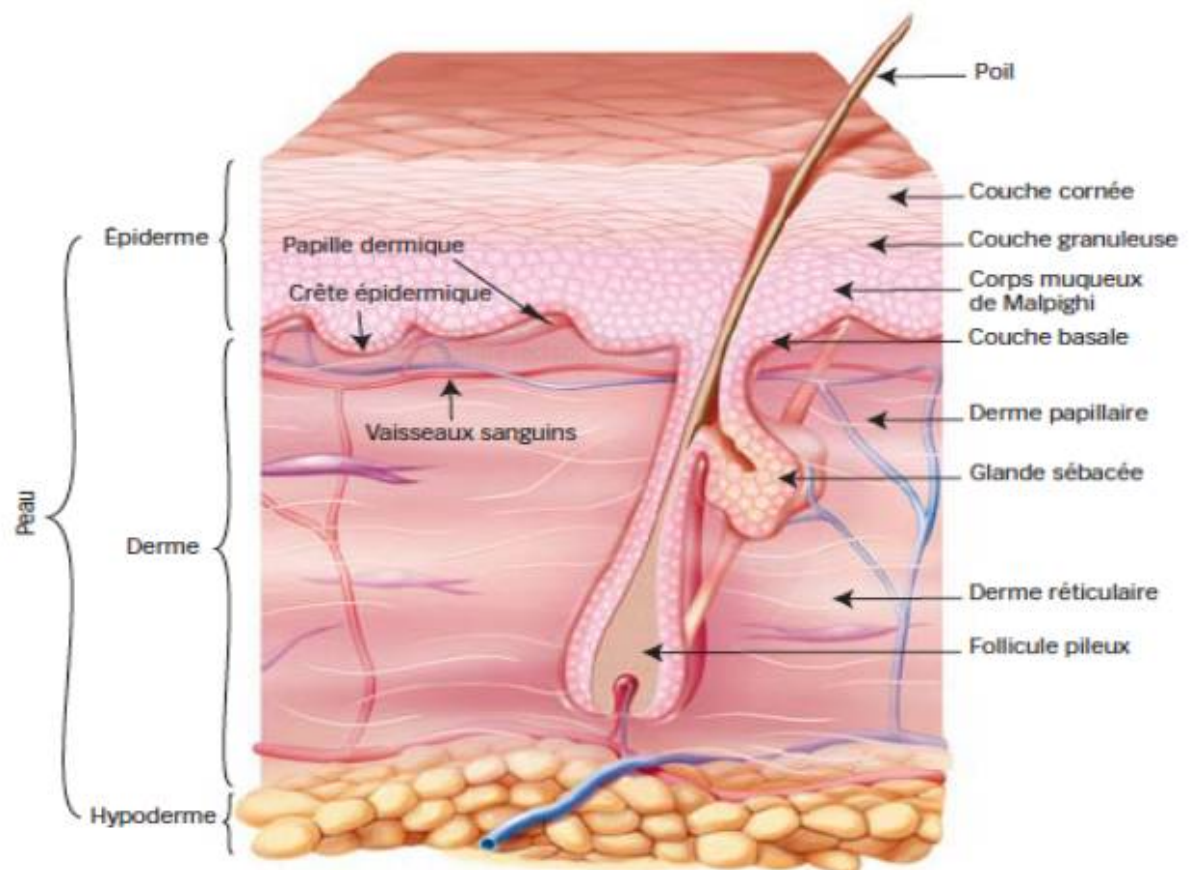


Figure 2: coupe histologique de la peau[7]

2..1. Vascularisation artérielle

L'apport artériel provient des artères sous-cutanées qui cheminent en profondeur parallèlement à la surface cutanée et envoient des collatérales dans les septa de l'hypoderme. Au niveau de la jonction dermo-hypodermique, ces artères s'entrelacent et forment le plexus profond. De ce plexus partent des artérioles plus fines (3 à 4 mm) qui montent verticalement dans le derme réticulaire et forment, à la jonction des dermes réticulaire et papillaire, le plexus superficiel (plexus sous papillaire). (Figure 3)

De ce dernier naissent les capillaires artériels qui se distribuent dans les papilles dermiques constituant le système papillaire et se prolongent par les capillaires veineux en formant une anse capillaire. L'épiderme est vascularisé par imbibition.

2..2. Circulation veineuse et lymphatique

La circulation veineuse est parallèle à la circulation artérielle

Le réseau lymphatique est superposable au réseau artério-veineux.

2..3. Anastomoses artério-veineuses

La circulation artérielle et la circulation veineuse communiquent directement dans certaines zones par des des anastomoses précapillaires (entre artérioles précapillaires et veinules postcapillaires) et artério-veineuses au niveau du derme. Celles-ci, sont entourées de fibres nerveuses et musculaires lisses qui fonctionnent comme des sphincters, formant le glomus de Masson et permettant ainsi de court-circuiter une partie du réseau vasculaire lorsqu'ils sont ouverts.

2..4. Innervation cutanée

Elle concerne à la fois le derme et l'épiderme, ce dernier ne reçoit que des terminaisons nerveuses, sans posséder un réseau nerveux propre. On distingue :

- o Une innervation de type végétatif (sympathique) dont les fibres innervent principalement les annexes cutanées et les vaisseaux sanguins.

- o Une innervation cutanée sensorielle : les fibres mènent des stimuli de contact, de température, de douleur et de pression vers le système nerveux central.
- o Une innervation cutanée motrice : les fibres innervent les muscles de la mimique du visage

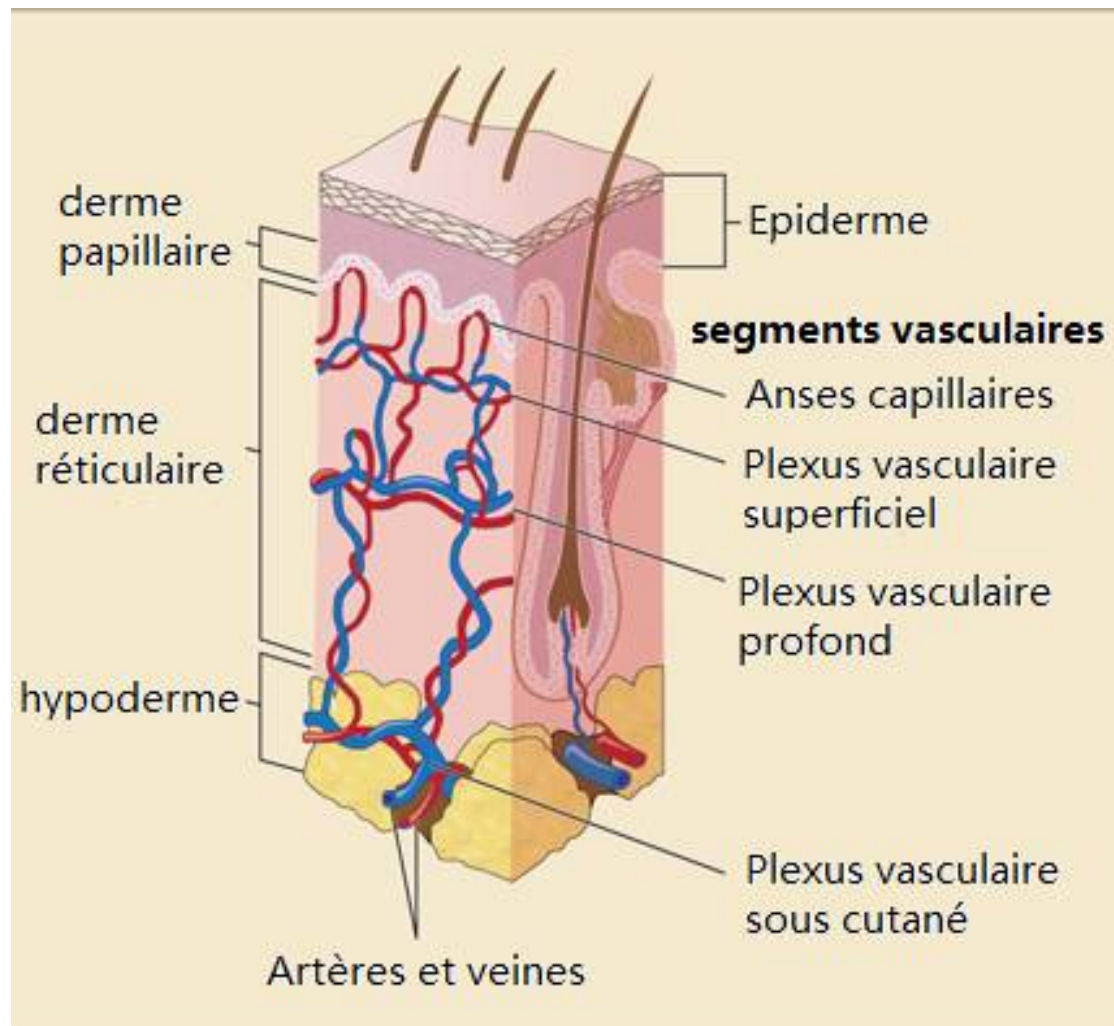


Figure 3: représentation schématique des vaisseaux de la peau [8]

3. Fonctions de la peau[9,10]

Beaucoup plus qu'une simple enveloppe recouvrant notre corps, la peau exerce d'autres variables fonctions : sensorielle, métabolique, d'échanges, de thermorégulation et d'autoréparation ou cicatrisation.

➤ Maintien d'une température centrale normale :

La peau intervient dans les processus de thermorégulation corporelle par la sécrétion de sueur, celle-ci augmente avec la température et provoque un rafraîchissement grâce à son évaporation en surface, et diminue lorsque la température s'abaisse.

➤ Barrière de protection du milieu extérieur :

La peau est une barrière vitale qui protège l'organisme des agressions extérieures : traumatismes mécaniques, toxines chimiques, rayons ultra-violets et agents infectieux. C'est une membrane semi-perméable face au liquides extérieurs qui s'oppose également aux fuites hydro-électrolytiques et caloricoazotées.

➤ Organe sensoriel :

La peau est l'organe sensoriel du toucher. Sa riche innervation sensitive, particulièrement au bout des doigts, permet à l'organisme d'explorer son environnement tout en gardant une sensibilité à la chaleur, à la douleur et à la pression.

➤ Organe immunitaire :

La peau assure un rôle immunitaire à l'interface avec l'environnement grâce aux récepteurs Toll-like qui sont exprimés à la fois par les cellules de Langerhans et les kératinocytes.

Les cellules de Langerhans épidermiques (sus décrits) sont des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) capables d'activer les lymphocytes T. les kératinocytes interviennent dans la réaction inflammatoire cutanée en produisant des cytokines, notamment les cytokines pro-inflammatoires.

➤ Activité métabolique

Sous l'action des UV, Les kératinocytes participent à la synthèse de la vitamine D et produisent des endorphines qui interviennent dans la régulation de la thymique de l'individu, ceci explique la fréquence des syndromes dépressifs pendant l'hiver

➤ Organe de la relation sociale et de la communication

Enfin, la peau par son aspect, son élasticité, sa texture, et sa couleur conditionnent l'apparence sociale et esthétique de chacun. Son altération peut ainsi avoir en plus du retentissement fonctionnel majeur, des répercussions sociales, psychologiques et affectives.

B. Notions de bases sur les brûlures :

1. Épidémiologie :

La brûlure est une pathologie circonstancielle, généralement accidentelle, fréquente, et dans la très grande majorité des cas bénigne, relevant d'un simple traitement ambulatoire et sans conséquences durables. Cependant, des formes plus graves peuvent survenir. On estime que 180 000 décès par an sont provoqués par des brûlures, dont la grande majorité se trouvent au niveau des pays à revenu faible ou intermédiaire.[11]

Ces brûlures graves, lorsqu'elles ne sont pas létales, leurs conséquences sont assez dramatiques : de lourdes séquelles somatiques, psychiques et sociales, faisant suite à des séjours hospitaliers, longs, coûteux, et mobilisant des moyens humains et financiers importants. On estime que chaque année 10 millions de personnes dans le monde sont victimes de brûlures entraînant un handicap.[12]

L'incidence de la brûlure chez l'enfant est 4 fois plus élevée que chez l'adulte, avec environ 25% des séjours hospitaliers concernant des enfants de moins de 5 ans, souvent brûlés par des liquides chauds.[13]

Dans notre pays, l'incidence de la brûlure reste difficile à estimer, puisque beaucoup de patients sont acheminés de façon éparse vers différents centres non spécialisés. En outre, cet accident reste fréquent car les blessures associées aux brûlures représentent 2 % des admissions aux urgences dans les hôpitaux universitaires marocains.[14]

2. Etiologies et mécanismes :

Les circonstances de survenue sont bien multiples. Toutefois, les accidents domestiques et de loisirs sont dominants avec plus de 70% des cas. Les accidents du travail ne représentent que 18%, ce qui tendrait à prouver que la prévention est plus efficace sur les lieux du travail qu'aux domiciles.

a) Brûlures thermiques

Les plus fréquentes de loin, représentant plus de 90% de toutes, la constitution de la lésion est définie par une triade : nature de l'agent brûlant, sa température ainsi que le temps de contact. À savoir que pour constituer une brûlure profonde il faudra un contact d'une minute à 50°, de quelques secondes à 60° et d'une seconde à 70°.

On distingue trois sous types : brûlures par contact, par flammes et par rayonnement :

o Brûlures par contact : deux mécanismes :

- Contact solide : les lésions sont toujours très profondes mais restent localisées au point de contact. La brûlure de la paume de la main est caractéristique des enfants (fer à repasser, porte de four) alors que les brûlures par métal concernent particulièrement les ouvriers et les travailleurs manuels.

- Contact liquide : les liquides chauds brûlent par ruissellement ou immersion, les lésions sont souvent plus étendues mais généralement moins profondes. Elles sont plus fréquentes chez l'enfant (eau bouillante, casserole de lait, bain trop chaud...).
- o Brûlures par flammes :
 - Les inflammations : responsables de la moitié des décès des brûlés, elles sont la conséquence d'un contact direct avec les hydrocarbures enflammés c'est le cas des incendies de véhicule et d'habitation, accidents de barbecues... Les lésions cutanées provoquées sont toujours profondes (3ème degré) et souvent étendues, en particulier en cas d'inflammation des vêtements.
 - Explosions : la deuxième cause de décès par brûlures, fréquentes dans le milieu domestique (explosion de gaz de cuisine, suicide) et dans le domaine de la mécanique (explosion de vapeur d'essence). Elles sont particulièrement graves en espace clos, car l'onde de choc se réfléchit par les murs et rebondit vers la victime. Les lésions cutanées provoquées sont en mosaïque, un panaché de zones profondes et de zones superficielles, elles sont souvent associées à des lésions de criblage, d'écrasement ou de souffle.

Les brûlures par flammes sont souvent accompagnées de dégâts respiratoires importants soit par inhalation de gaz brûlant ou de fumées toxiques (brûlures chimiques secondaires aux produits toxiques dégagés), ou par brûlure vraie de l'arbre trachéo-bronchique par la vapeur chaude.

o Brûlures par rayonnement

Les brûlures par rayonnement sont essentiellement dues aux rayons ultraviolets solaires. Ce sont des brûlures bénignes, très souvent étendues et très superficielles, donc peu graves.

Dans ce type de lésions, on peut aussi évoquer les lésions par rayons X ou par rayonnement nucléaire (radiodermites aiguës). Les atteintes dans ce cas sont fonction de la nature des particules ionisantes et la dose reçue, elles sont toujours caractérisées par leur potentiel évolutif, aléatoire avec une tendance à l'extension.

b) Les brûlures électriques

Les brûlures électriques (ou brûlures électrothermiques) sont la conséquence du passage d'un courant électrique à travers l'organisme. Les points d'entrée et de sortie ne sont que la partie émergée de l'iceberg, il existe en fait un trajet intracorporel qui fait toute la gravité des lésions. On distingue selon le voltage: brûlures par bas voltage (<1000 V) et brûlures par haut voltage (>1000 V) [15]

c) Les brûlures chimiques

L'aspect des lésions cutanées varie en fonction du produit en cause et la nature des tissus lésés, les bases ont un pouvoir pénétrant plus fort et plus prolongé que les acides, bien que l'aspect clinique initial ne permet pas toujours de faire apprécier la profondeur de la lésion

Dans notre service des brûlés de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat, les causes des brûlures sont multiples mais suivent globalement la même répartition sus décrite, une étude prospective s'étalant entre janvier 2017 et janvier 2018, sur un échantillon de 69 patients, a montré que 77% étaient d'origine thermique, suivis par les brûlures électriques et chimiques à 7%.[16]

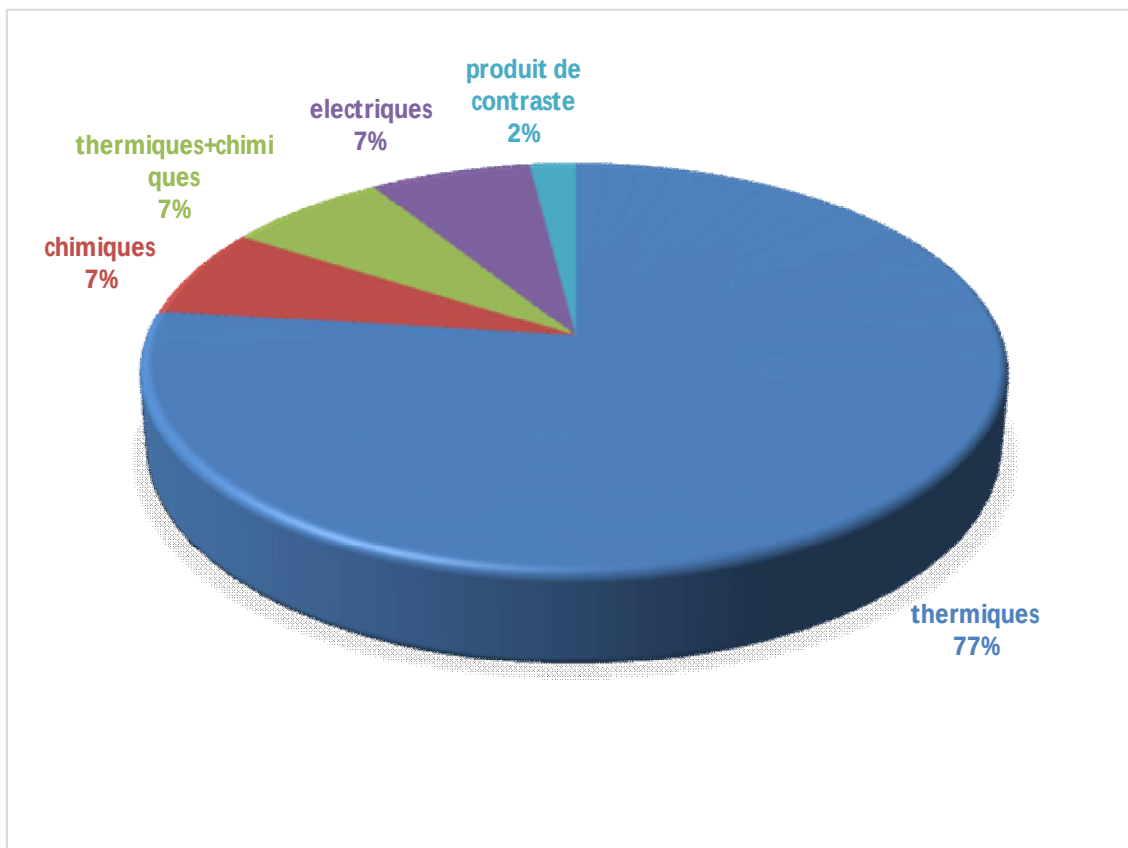


Figure 4: répartition selon le mécanisme de brulure au niveau service des brulés de l'HMIMV en 2017[16]

3. Gravité de la brûlure

La détermination de la gravité d'une brûlure se base sur plusieurs paramètres : les caractéristiques de la lésion (surface brûlée, localisation, profondeur, exposition aux fumées d'incendie), l'agent vulnérant, les traumatismes associés, les comorbidités et les complications précoces. La pondération de ces différents facteurs permet l'établissement d'indices de gravité et la catégorisation des patients selon les risques encourus (vitaux et non vitaux)

Ainsi l'évaluation de la gravité est une étape indispensable de la prise en charge thérapeutique, non seulement pour apprécier le pronostic et informer le patient et sa famille de son état, mais également pour choisir le lieu et les moyens thérapeutiques adéquats.

Nous citons comme facteurs d'évaluation de la gravité :

3.1. La surface

C'est le paramètre le plus important à évaluer car de lui que dépendent les répercussions générales de la lésion cutanée.[17]En effet, Il existe une corrélation entre l'augmentation de la SCB, les besoins volémiques initiaux et la mortalité. Ainsi, la détermination rapide de la SCB permet d'adapter rapidement la quantité de liquides à perfuser pour compenser les pertes et éviter l'apparition d'un choc hypovolémique.

Chez l'adulte, l'estimation de la surface brûlée se fait en référence à la règle des 9 de Wallace, Celle-ci consiste à diviser la surface corporelle en plusieurs segments valant chacun neuf pour cent ou un multiple de neuf pour cent de la surface corporelle totale sauf pour la face de la main, le périnée et les organes génitaux externes où chacun représente 1%.

Cette méthode facile à mémoriser et pratique aux urgences a cependant tendance à surévaluer les lésions, elle est non adaptée à l'enfant de moins de 10 ans, chez qui la surface de la tête et du tronc est plus importante que celle des membres, ou encore dans le cas des brûlures de petites dimensions ou disséminées sur toute la surface corporelle.

Règle des 9 de Wallace

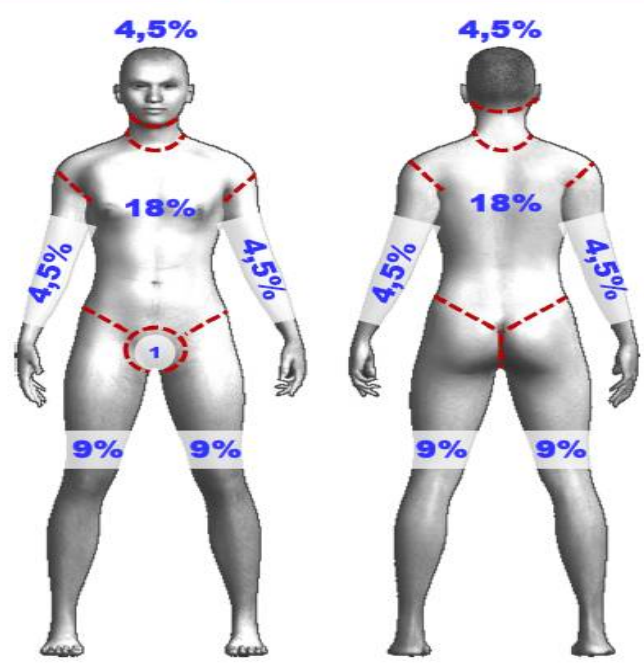


Figure 5: la règle des 9 de Wallace [18]

Table de Lund et Browder

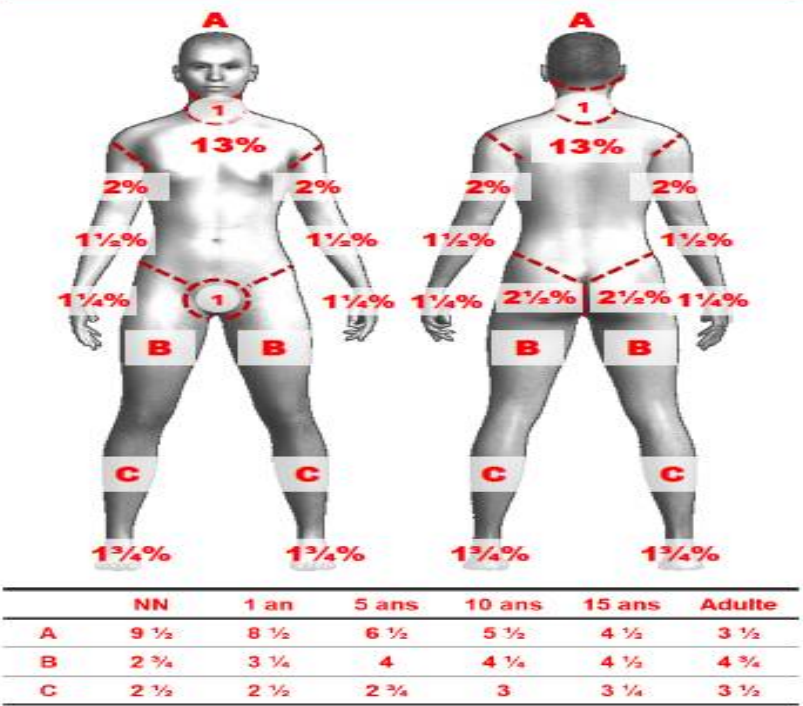


Figure 6: table de Lund et Browder[18]

La société Française d'Anesthésie et Réanimation(SFAR) dans ses recommandations de 2019, suggère l'utilisation de la méthode standardisée de Lund et Browder (adulte ou pédiatrique), qui permet d'attribuer un pourcentage plus précis de surface à chaque segment de corps et, ceci, en tenant compte des variations avec l'âge, cette méthode est plus appréciée suite aux nombreuses corrections apportées en fonction de l'âge. L'évaluation peut être réalisée manuellement, ou facilitée par une application numérique de type E-burn®[19]

Les brûlures de petite surface quant à elles peuvent être facilement évaluées par la méthode de la paume de la main, qui prend comme référence la surface de toute la main et des doigts de la victime qui correspondent à 1 % de la surface corporelle. Cette règle est applicable pour tous les âges.

Rappelons qu'une brûlure est considérée grave dès qu'elle atteigne 5 % de la surface cutanée d'un nourrisson, 10 % d'un enfant ou vieillard, et 15 % pour l'adulte. C'est en effet à partir ces seuils que se déclenche la réaction inflammatoire risquant de menacer le pronostic vital[20]

3.2. La profondeur :

Paramètre fondamental du bilan gravité, conditionnant l'évolution cicatricielle, tant en terme de durée que de résultats. Son évaluation clinique reste dynamique, pouvant évoluer au cours des premières heures, en fonction des agents vulnérants, ou des comorbidités associées à la brûlure.[17]

Sur le plan histologique et clinique, on distingue actuellement trois degrés de profondeur :

a) Brûlures du premier degré :

Histologiquement, c'est une lésion qui intéresse uniquement l'épiderme, sans atteinte de la membrane basale et de la couche des cellules de Malpighi. En fait, la chaleur n'a détruit que des cellules en voie de desquamation.

Cliniquement, il s'agit tout simplement d'un érythème douloureux, le classique « coup de soleil ». La douleur, secondaire à la libération extracellulaire de médiateurs chimiques et de prostaglandines, disparaît en moins de 72 heures. L'évolution se fait vers une cicatrisation spontanée en 4 à 5 jours, sans séquelles.



Figure 7: aspect clinique d'une brûlure du 1er degré[21]

b) Brûlures du deuxième degré

Il s'agit de lésions qui atteignent toute la hauteur de l'épiderme et plus ou moins profondément le derme, dont la caractéristique pathognomonique est la présence de phlyctènes, ces derniers sont le résultat du décollement dermo-épidermique.

On les subdivise selon le degré d'atteinte du derme en :

➤ Deuxième degré superficiel :

La brûlure entraîne une destruction de la quasi-totalité de l'épiderme et s'arrête au niveau de la membrane basale. Pour les auteurs anglo-saxons « superficial dermal burn » atteint très partiellement la basale, celle-ci étant le siège d'effractions qui se ferment très rapidement.

Cliniquement, elles se caractérisent par des phlyctènes volumineuses de paroi épaisse et de contenu séreux. Sous la bulle ainsi créée, la peau résiduelle est rouge, bien vascularisée, excessivement sensible et spontanément douloureuse. Les téguments restent souples, les poils sont toujours adhérents.

Les capacités de régénération restent importantes, permettant une cicatrisation rapide en 12 à 15 jours à partir des cellules de Malpighi survivantes.

Cette cicatrisation se fait, dans la grande majorité des cas, sans laisser de séquelle, Il peut persister cependant une différence dépigmentation (c'est l'atteinte du derme qui cause une formation d'un tissu cicatriciel).



Figure 8: aspect clinique d'une brûlure du 2ème degré superficiel avec phlyctène extensive à paroi épaisse[1]

➤ Deuxième degré profond

Le deuxième degré profond (encore appelé stade intermédiaire) correspond à un groupe relativement large de brûlures qui détruisent non seulement l'épiderme et la basale, mais aussi une épaisseur importante du derme, ne laissant intacts que le derme profond et les annexes cutanés, la cicatrisation reste donc possible - au moins en principe - à partir des segments profonds des annexes épithéliales.

Il n'existe pas de lésion clinique caractéristique des brûlures du deuxième degré profond. Le diagnostic peut être très difficile, même pour un praticien entraîné, et c'est souvent l'évolution qui permet de trancher. Par ailleurs, il s'agit souvent d'un derme blanc rosé, mal vascularisé et peu douloureux. Les phanères et les annexes pilo-sébacés sont conservés.

L'évolution spontanée dans ce cas sera plus longue (2 à 4 semaines) et se fera vers une cicatrice définitive car l'architecture caractéristique du derme a été détruite. Cette cicatrisation spontanée est aléatoire, remise en question par la moindre complication (le plus souvent infection ou dénutrition) qui, en détruisant les éléments épidermiques survivants, pourra empêcher toute cicatrisation. Il est donc recommandé d'envisager une greffe cutanée si la cicatrisation n'est pas effective au bout de la 3^{ème} semaine.



Figure 9:aspect clinique d'une brûlure du 2ème degré profond [22]

c) Brûlures du troisième degré

Il s'agit d'une nécrose qui intéresse la totalité de la peau, détruisant complètement l'épiderme, La membrane basale y compris au niveau des annexes pilosébacées, avec une atteinte profonde du derme et parfois même de l'hypoderme. la vascularisation et l'innervation cutanée sont également détruites.

Cliniquement les lésions se caractérisent par un aspect « cartonné », froid et indolore et ne saignant plus à la scarification, la peau perd son élasticité par destruction des fibres d'élastine, sa couleur est variable en fonction de la cause: elle est le plus souvent blanchâtre et cireuse, ou bien brune (par carbonisation) dans les inflammations et rouge (par hémolyse) en cas d'ébouillantage. Les phanères ne sont plus adhérents et les poils ne résistent plus à la traction

Aucune cicatrisation n'est alors possible. La guérison ne pourra être obtenue que par la réalisation d'une excision de la nécrose suivie d'une greffe dermo-épidermique.

Dans la littérature anglophone, un quatrième degré est parfois décrit (carbonisation), il correspond à un stade de lésions très profondes avec exposition ou d'atteinte des structures nobles profondes (atteintes musculaires osseuses, vasculaires ou nerveuses) [23]

Il est donc clair que les brûlures du 1er degré ne représentent aucun danger, alors qu'à l'opposé les brûlures du 2ème degré profond et du 3ème degré posent de sérieux problèmes, d'une part du fait de leur évolution assez lente, qui expose la victime aux risques d'infection, et d'autre part, de leur avenir cicatriciel responsable de préjudice esthétique et fonctionnel en particulier quand la brûlure survient au niveau d'une zone exposée.



Figure 10 :aspect clinique d'une mosaïque de brûlures de 2ème et de 3ème degré[22]

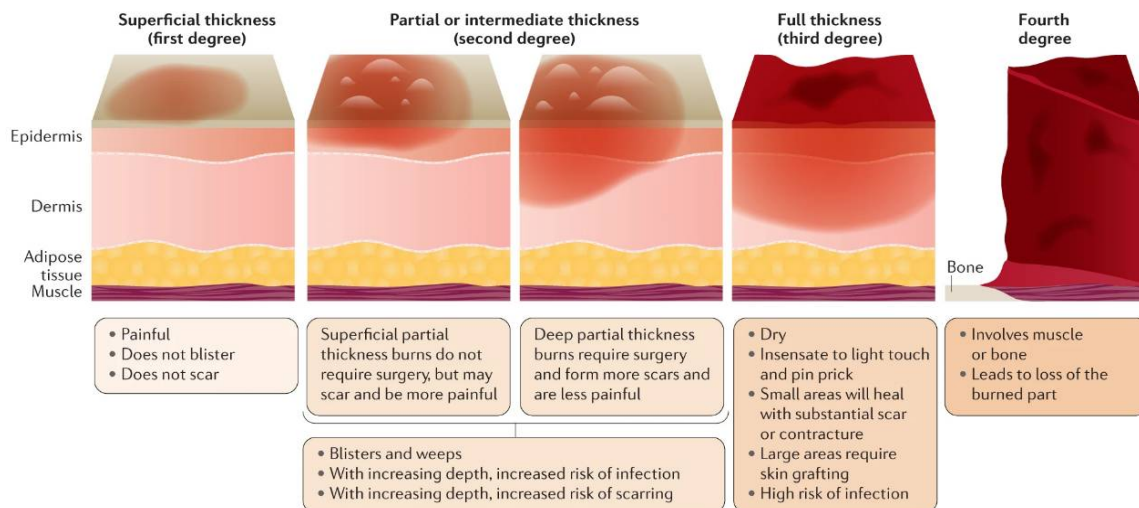


Figure 11 :schéma des différents degrés des brûlures selon l'atteinte des différentes couches de la peau[24]

3.3. L'âge de brûlé

L'âge du brûlé est un déterminant majeur du pronostic. En effet, la mortalité des brûlures graves est significativement accrue avant 5 ans et après 60 ans. De ce fait, ce paramètre participe à la majorité des indices pronostiques utilisés pour évaluer la gravité d'une brûlure : en particulier l'indice de Baux.

Par ailleurs, l'impact péjoratif de l'âge a diminué au cours des dernières décennies, il est actuellement possible, grâce aux progrès scientifiques, de sauver une proportion importante de brûlés qui auraient été condamnés auparavant, en raison de leur âge avancé.

3.4. Le terrain pathologique :

Certaines pathologies aggravent considérablement le pronostic vital, que ce soit en exposant le patient à un risque infectieux ou en diminuant ses capacités d'adaptation face à une situation hémodynamique instable. On insiste dans ce sens sur éthylisme chronique, en raison de sa fréquence et de ses effets néfastes sur l'évolution locale et générale de la brûlure. Ainsi que la préexistence de pathologies cardiaques, neurologiques, d'une insuffisance rénale, d'une immunodépression ou d'un diabète.

3.5. La localisation de la brûlure

a. Localisation présentant un risque vital :

➤ Brûlures de la face : elles s'accompagnent souvent d'un œdème important, qui, en progressant vers voies aériennes supérieures peut aboutir à l'obstruction de ces dernières et être responsable d'un syndrome de détresse respiratoire aigu.

Il est également recommandé de rechercher toujours, même en cas de brûlure minime de la face, les signes évoquant une inhalation de fumée (triade de Philips). Les globes oculaires sont rarement brûlés car protégés par la contraction réflexe du muscle orbiculaire de l'œil.

➤ Brûlures du périnée et des organes génitaux externes : souvent secondaires à une immersion au cours du bain ou à des sévices, elles présentent un risque accru de complications infectieuses.

➤ Brûlures circonférentielles de 3^{ème} degré : constituent un carcan inextensible qui risque de comprimer les masses musculaires et les pédicules vasculo-nerveux (effet garrot). En absence d'incision de décharge, l'ischémie peut aboutir à une nécrose du membre ou, dans le cas des brûlures circulaires du thorax ou du cou, à une détresse respiratoire

b. Localisation présentant un risque fonctionnel

Il s'agit de toutes les brûlures profondes touchant les surfaces articulaires, les plis de flexion et les orifices anatomiques, pouvant se compliquer de cicatrices rétractiles avec, perte d'amplitude et de mobilité des différents segments articulaires.

Au niveau de la face, l'atteinte des paupières est responsable de rétraction palpébrales exposant la cornée aux ulcérations et infections, tandis que les brûlures de cavité buccale réalise une microstomie avec limitation de l'ouverture buccale par formation de brides cicatricielles [25]

c. Localisation présentant un risque esthétique :

Cela peut concerner toutes les brûlures, mais surtout les brûlures des zones exposées (face, main, avant-bras, cou...). Ce risque est majeur chez l'enfant et l'adolescent pour qui l'image du corps joue un rôle fondamental dans sa relation avec l'autre.[26]

3.6. Lésions associées

Selon les circonstances de survenue la brûlure cutanée, celle-ci peut être accompagnée par d'autres lésions qui alourdissent le pronostic du patient, il convient alors de les rechercher systématiquement, et de transférer rapidement le malade vers un centre spécialisé. Ainsi, les explosions font craindre un effet de blast responsable de

lésions pulmonaires, auditives ou digestives ; tandis que les accidents en espace clos doivent faire évoquer des brûlures respiratoires ou une intoxication au monoxyde de carbone. L'association des brûlures avec un polytraumatisme n'est pas rare, environ 5% des patients brûlés présentent de traumatismes menaçant le pronostic vital.[27]

Un intérêt particulier doit être attribué aux brûlures respiratoires secondaires à l'inhalation de gaz très chauds et de suies brûlantes, libérées par la combustion, qui sont responsables de lésions thermiques et surtout chimiques de la muqueuse bronchique [28] on estime que la mortalité suite à l'association des lésions pulmonaires-lésions cutanées s'échelonne de 20 à 100%.[17]

Plusieurs éléments doivent faire suspecter une inhalation de fumées d'incendie:

- o Incendie en espace clos
- o Suies dans l'oropharynx ou dans les expectorations ;
- o Symptomatologie respiratoire : dysphonie, toux sèche, raucité de la voix, wheezing, râles ronflants et sibilants.

L'association d'une brûlure de la face, brûlures des vibrisses avec notion d'incendie en espaces clos réalise la triade de Philips, et impose une confirmation par un examen ORL et une bronchofibroscopie.

Ces lésions respiratoires s'associent habituellement à une intoxication aux gaz asphyxiants (CO, dérivés cyanhydriques) libérés par la combustion des éléments environnants. Le CO se lie à la désoxyhémoglobine avec 40 fois l'affinité de l'oxygène, ce conduit à une hypoxie intracellulaire et extracellulaire. L'oxymétrie de pouls ne permet pas de différencier l'oxyhémoglobine de la carboxyhémoglobine, il est recommandé de réaliser une gazométrie sanguine qui révélera une acidose métabolique et un taux augmenté de carboxyhémoglobine.

3.7. Les indices pronostiques

Les scores pronostics sont déterminés à partir de la combinaison des différents paramètres précédemment décrits, on donne à chaque paramètre un coefficient selon son poids dans l'évolution de la brûlure.

a. Score de Baux :

Le plus simple et le plus utilisé. C'est la somme de la surface cutanée brûlée (en pourcentage) et de l'âge :

$$\text{Score de Baux} = \text{âge} + \text{Surface cutanée brûlée (en \%)}$$

- Si score < 50 les chances de survie sont proches de 100 %
- Si score > 75 la brûlure est dite alors grave
- Si score > 100 les chances de survie sont inférieures à 10 %

Un score de Baux modifié existe actuellement, il tient compte du poids accru de l'âge au-delà de 50 ans. Cet indice est calculé en ajoutant à la surface brûlée non pas l'âge en année mais deux fois le nombre d'années au-delà de 50 ans

b. Score UBS : unité de brûlure standard :

c'est la somme de la surface cutanée brûlée (en %) et trois fois la surface brûlée au troisième degré :

$$\text{Score UBS} = \text{surface cutanée brûlée (en \%)} + \text{SCB au 3ème degré (en \%)} \times 3$$

Un score UBS est grave entre 100 et 150, et théoriquement létal au-delà de 150.

Cet indice ne prend pas en compte l'âge du patient, il convient alors de l'associer avec d'autres paramètres, tels le terrain et l'âge, pour en tirer des conclusions valables.

c. ABSI: Abbreviate Burn Severity Index:

Score très complet, il regroupe plusieurs paramètres : l'âge, le sexe, la surface cutanée brûlée, la présence de brûlures du troisième degré et de lésions d'inhalation.

D'un autre point de vue, Il faut savoir que même les scores les plus complexes ne sont pas forcément les plus prédictifs. La survie du brûlé dépend en grande partie de la qualité de sa prise en charge.

Tableau 1: Indice d'évaluation de la sévérité des brûlures ABSI (Abreviated Burn Severity Index)

Variables	Caractéristiques	Score
Sexe	Masculin	0
	Féminin	1
Age en années	0=>20	1
	21=>40	2
	41=>60	3
	61=>80	4
	81=>100	5
Lésions d'inhalation	Oui	1
	non	0
Présence de brûlures de 3ème Degré	Oui	1
	non	0
Surface brûlée totale (%)	1=>10	1
	11=>20	2
	21=>30	3
	31=>40	4
	41=>50	5
	51=>60	6
	61=>70	7
	71=>80	8
	81=>90	9
	91=>100	10
Score total	Risques vitaux	Probabilité de survie
2-3	Très bas	≥ 99
4-5	Modérés	98
6-7	Assez sérieux	80-90
8-9	Sérieux	50-70
10-11	Sévères	20-40
12-13	Maximum	≤ 10

II. Physiopathologie de la brûlure :

La compréhension des mécanismes impliqués dans les brûlures ainsi que les effets systémiques qui en résultent sur les différentes fonctions organiques permettra d'offrir une prise en charge adéquate, anticipée et globale au grand brûlé.

A. La réaction inflammatoire :

La brûlure cutanée s'accompagne immédiatement d'une réaction inflammatoire locale qui se généralise secondairement, elle se déroule théoriquement en deux temps: (Fig.14) :

- Le premier temps ou la phase précoce : caractérisée par la prédominance des phénomènes pro-inflammatoires (SIRS) secondairement à l'activation macrophagique et à la libération de deux cytokines : le $TNF\alpha$ et l'interleukine-6. Durant cette période, la réaction inflammatoire peut entraîner un syndrome de défaillance multi-viscérale précoce.
- Le second temps est dominé par les phénomènes anti-inflammatoires, sous la dépendance des lymphocytes T-helper (Th-2) et de trois médiateurs essentiels : les cytokines IL-4, IL-10 et le TGF β . Cette période est appelée Counter Anti-inflammatory Response Syndrome (CARS).[29]

La réponse anti-inflammatoire peut commencer simultanément à la réponse pro-inflammatoire et durer en revanche encore plus longtemps, son objectif est d'éviter l'emballement de la réaction pro-inflammatoire et de limiter ses effets délétères. C'est l'équilibre entre les deux réactions qui permettrait à l'organisme de mettre en œuvre très précocement les mécanismes de réparation tissulaire.

Par ailleurs, au cours de l'évolution de la brûlure, d'autres éléments pourront réactiver, amplifier ou modifier la réaction inflammatoire constituant ainsi des mécanismes d'entraînement, parfois à l'origine de véritables cercles vicieux auto-aggravés, potentiellement délétères pour le patient selon la théorie dite du « *second hit hypothesis* ».

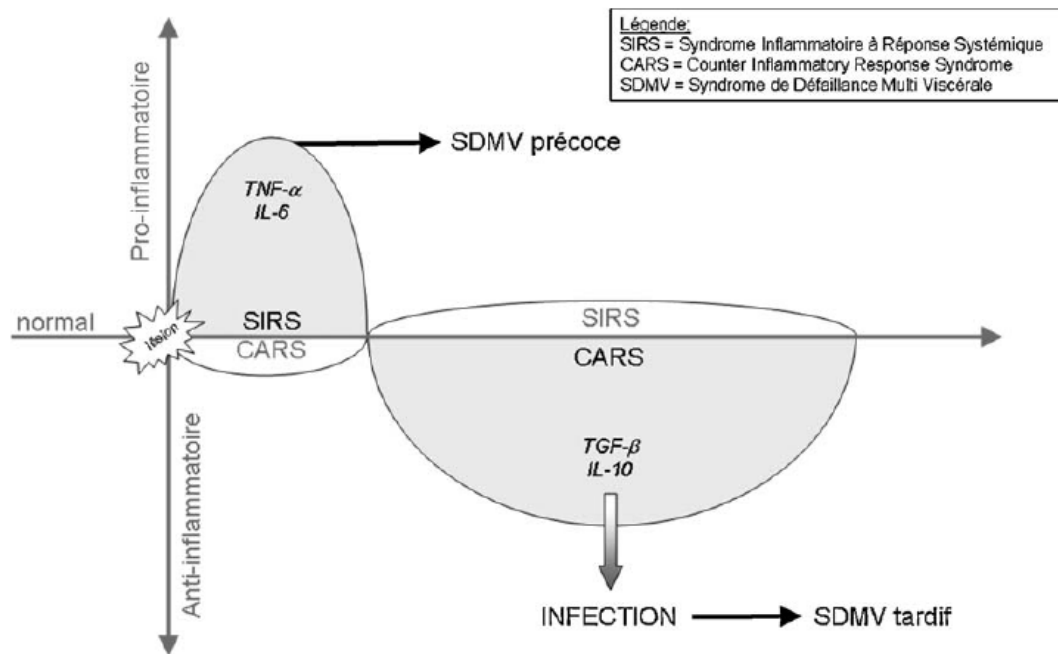


Figure 12: évolution de la réponse inflammatoire[30]

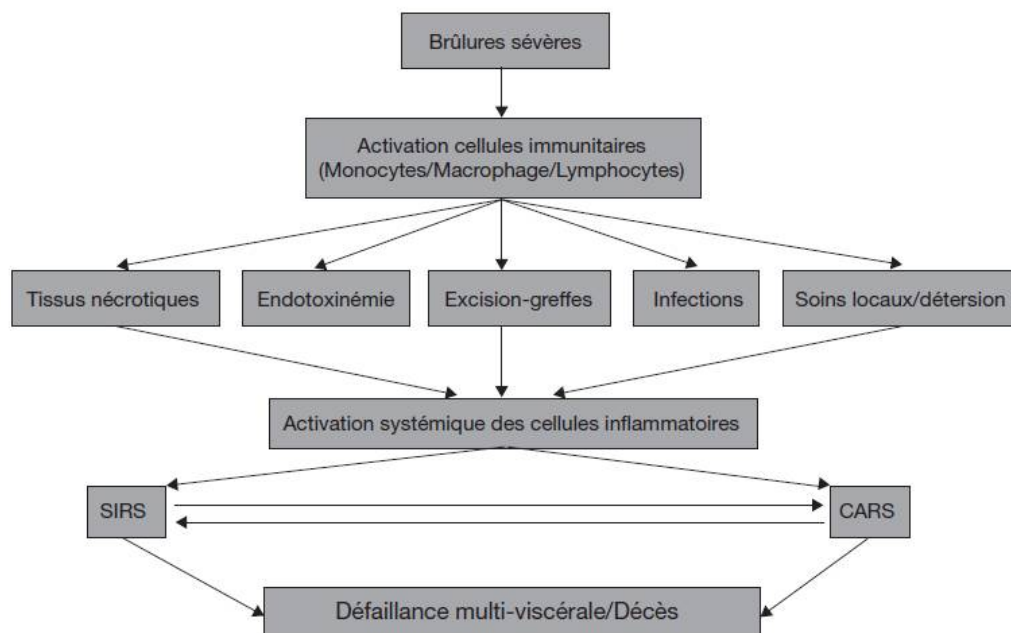


Figure 13: Situations cliniques susceptibles d'aggraver la réaction inflammatoire[31]

Cette hypothèse proposée par Deitch [32], s'exprime de la manière suivante : la blessure initiale déclenche la production d'IFN- γ par le lymphocyte T, celle-ci entraîne des changements au sein du macrophage dont l'accentuation du taux de transcription de l'ARN messager pour le TNF- α : c'est le premier signal (first hit) [33]. A ce stade la production du TNF- α est absente. A la suite d'un second stimulus (figure 13), le macrophage est pleinement activé et sécrète de manière explosive de grandes quantités de TNF- α , déclenchant ainsi la réponse inflammatoire systémique : c'est le deuxième signal (second hit)[33]

De nombreuses agressions sont susceptibles de réactiver les phénomènes inflammatoires (figure 13), soit sur le versant pro-inflammatoire, ou anti-inflammatoire (le sepsis par exemple), dans ce dernier cas, ils conduisent à l'apparition d'un syndrome de défaillance multi viscérale tardif (figure 12). Parmi ces agressions, un rôle particulier a été attribué aux lésions fonctionnelles de la muqueuse digestive, par son rôle de réservoir bactérien. (Voir plus bas).

Par ailleurs, l'ampleur de la réponse de l'hôte est variable selon: la gravité de la brûlure (sa profondeur, sa surface, son mécanisme...) ; les facteurs liés au terrain (âge, comorbidités, prise médicamenteuse ou alcoolique ...) et la qualité de la prise en charge initiale.

B. Les conséquences systémiques de la brûlure:

Les brûlures graves s'accompagnent de perturbations majeures des fonctions vitales. Ces perturbations, observées à distance de la peau, s'expliquent principalement par le syndrome inflammatoire de réponse systémique (SIRS) déclenché par la brûlure. D'après Bone, la brûlure grave est considérée comme l'une des étiologies non septiques du syndrome inflammatoire de réponse systémique[34]. En l'absence de soins de réanimation adaptés, l'évolution est dominée par le risque de défaillance multi-viscérale.

1. Conséquences hémodynamiques :

Dans les premières minutes succédant la brûlure, deux mécanismes seront mis en évidence : l'hyperperméabilité capillaire et l'hypoprotidémie.

L'hyperperméabilité post brûlure est attribuée à l'action directe des médiateurs inflammatoires et au stress oxydatif secondaire aux phénomènes d'ischémie reperfusion. L'hypoprotidémie quant à elle, est secondaire à la fuite des protéines du secteur intravasculaire vers le tissu interstitiel, avec en conséquent une baisse de la pression oncotique plasmatique et une augmentation de la pression oncotique interstitielle, ce qui sera responsable d'une fuite liquidienne intense, brutale et dont la cinétique d'évolution est exponentielle.

L'aboutissement de ses 2 processus est l'apparition d'un choc hypovolémique est la genèse de l'œdème post-brûlure.

Après quelques heures de réanimation (72h environ), un profil de type distributif s'installe associant une augmentation de l'index cardiaque avec effondrement des résistances vasculaires périphériques, réalisant un choc de type hyperkinétique. Ce dernier est lié à une vasoplégie d'origine inflammatoire (SIRS) et à une réaction adrénérurgique qui se prolonge plusieurs semaines après la brûlure. En outre, la défaillance cardiovasculaire peut exacerber la réponse inflammatoire systémique et faire entrer le malade dans un cercle vicieux de dysfonctionnement accéléré des organes[24]

2. Les conséquences hématologiques :

Plusieurs études ont démontré qu'aussi bien les trois lignées sanguines que la coagulation sont sujettes à des variations chez le traumatisé thermique.

Concernant les érythrocytes, l'hémoconcentration initialement secondaire à l'hypovolémie est à l'origine d'une polyglobulie qui disparaîtra rapidement laissant place à une anémie plus ou moins profonde.

Les globules blancs, étant les éléments clefs du SIRS, connaissent une nette augmentation précoce puis une décroissance secondaire pour se stabiliser dans l'intervalle normal en dehors de toute infection. Cependant, des leucopénies toxiques ont été retrouvées après utilisation de la sulfadiazine argentique.

Une thrombopénie apparaît par hémodilution et consommation locale dans les micro thromboses des brûlures. Ensuite s'installe une thrombocytose à partir de la troisième semaine dans un contexte inflammatoire chronique.

Enfin, les perturbations de l'hémostase sont la règle à la phase aiguë des brûlures profondes et étendues. La nécrose tissulaire l'inflammation ainsi que l'activation des cellules endothéliales et des plaquettes sont responsables de l'activation des mécanismes de la coagulation ayant pour conséquence une augmentation de la thrombine circulante qui engendre des thromboses locales. D'autre part, la dilution, les pertes sanguine et la consommation entraînent la baisse des facteurs de coagulation, des plaquettes et anti-thrombotiques (antithrombine III, protéines S et C). De plus, la voie de la fibrinolyse est activée du fait de l'élévation de l'activateur du plasminogène. Cet état peut alors décompenser vers une CIVD pouvant aboutir à un syndrome de défaillance multi viscérale.

3. L'atteinte rénale :

L'insuffisance rénale du grand brûlé a quatre principales étiologies. La première étant l'hypovolémie initiale qui va se compliquer secondairement de nécrose tubulaire aiguë, la rhabdomyolyse après brûlure électrique avec libération massive de myoglobine qui précipite en milieu acide et bloque les tubules rénaux, les épisodes septiques pouvant entraîner des perturbations plus ou moins profondes de la fonction rénale et enfin le syndrome du compartiment abdominal qui génère une ischémie splanchnique.

4. L'atteinte digestive :

Le syndrome du compartiment abdominal se définit par une élévation de la pression intra-abdominale suite à une constriction pariétale par des brûlures profondes et/ou un remplissage vasculaire massif à la phase aiguë. Il s'associe habituellement à une ischémie mésentérique et splanchnique responsable d'un iléus adynamique, d'une dilatation gastrique et d'une augmentation de la sécrétion acide aboutissant à des lésions muqueuses gastroduodénales voire à des hémorragies gastro-intestinales.

On pourrait éventuellement trouver une cholécystique alithiasique favorisée par la déshydratation, le sepsis et les morphiniques à forte dose.

Quant à la fonction hépatique, elle est déviée vers la synthèse des protéines de l'inflammation. Toutefois, une atteinte hépatique non spécifique est retrouvée dans le syndrome de défaillance multi-viscérale.

5. L'état catabolique permanent :

Les brûlures graves induisent une réponse complexe qui implique la libération d'hormones de stress et de médiateurs pro-inflammatoires, conduisant à une réponse hypo métabolique qui dure environ 72 à 96 heures (phase de reflux)[35], mais se transforme rapidement en un état hyper métabolique qui peut persister pendant 36 mois après la blessure initiale[36].

Les médiateurs du stress libérés (tels que les catécholamines, les glucocorticoïdes et le glucagon) provoquent une série de réponses systémiques : ils augmentent la pression artérielle, accroissent les résistances périphériques à l'insuline et potentialisent les processus de dégradation du glycogène, des protéines et des lipides. Les résultats de ces effets sont une augmentation de la dépense énergétique au repos, une augmentation de la température corporelle, ainsi qu'une fonte musculaire.

Cependant, une signalisation accrue du stress entraîne des changements dans la fonction des organes et la demande métabolique. Les protéines sont dégradées pour fournir de l'énergie pour la fonction hépatique, l'intestin développe une atrophie muqueuse pour absorber plus de nutriments, mais sera lieu d'une translocation bactérienne. Les reins sont hyper perfusés mais l'apport d'oxygène est diminué, ce qui entraîne des lésions rénales aiguës et des signaux de stress provenant du rein.

L'interaction entre ces organes s'accumule, conduisant à une hyperactivité métabolique et inflammatoire qui provoque par la suite le changement du tissu adipeux blanc en tissu adipeux brun. Le tissu adipeux brun libère de l'énergie et induit une lipolyse substantielle accompagnée de l'expression d'intermédiaires lipo-toxiques, tels que les triglycérides, les acides gras libres et les diacylglycérols (DAG), qui sont tous transférés vers le foie. Le foie est incapable de métaboliser toutes les substances accumulées, développe une hépatomégalie. À leur tour, une hyperlipidémie et une hyperglycémie avec résistance à l'insuline sont présentes, ce qui aggrave l'état hyper métabolique et inflammatoire. Si l'hyper métabolisme ne peut pas être diminué, il s'ensuit un catabolisme holistique et, par la suite, une défaillance multi-viscérale et un décès. [24]

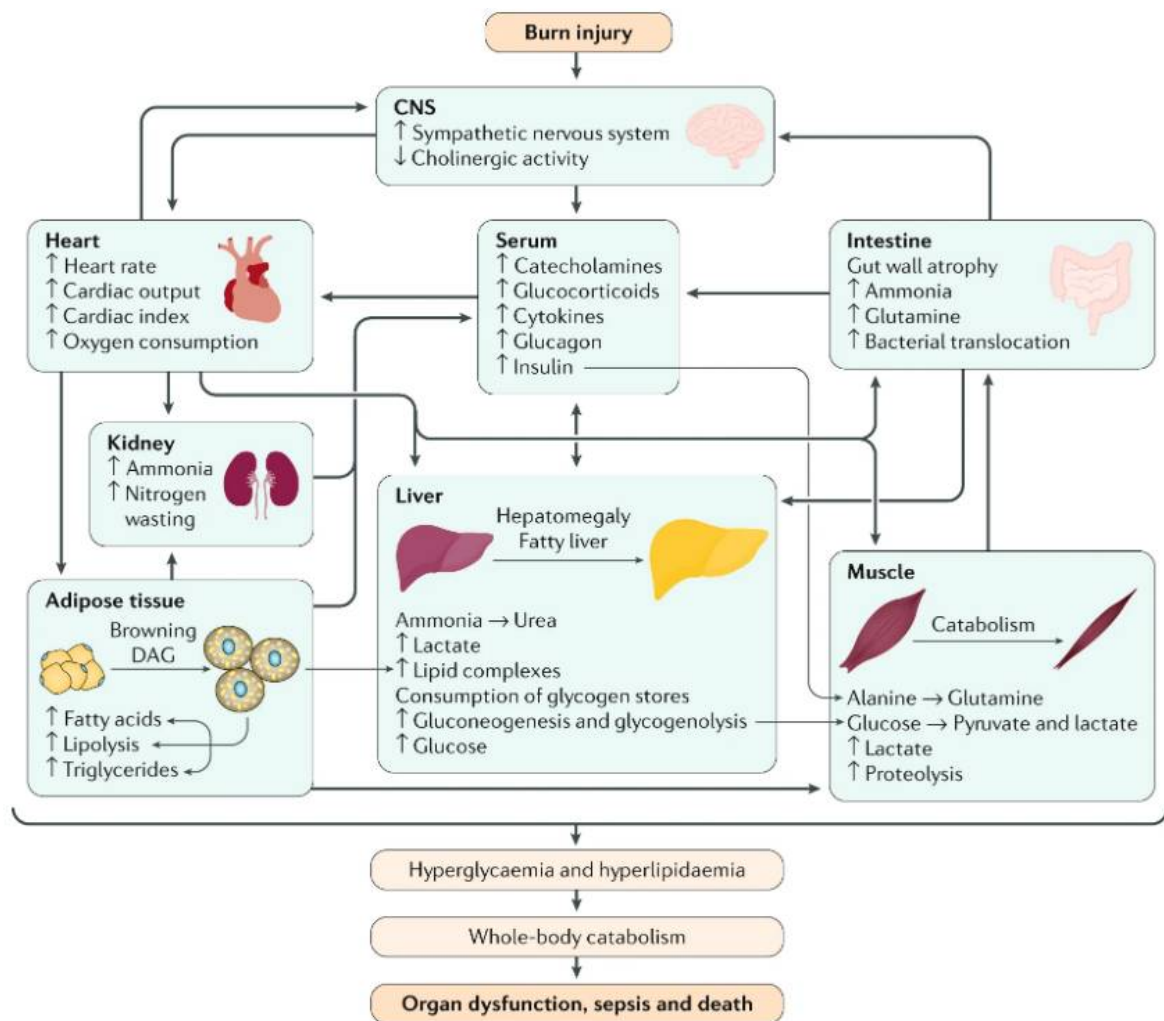


Figure 14: état hyper métabolique des brûlures[24]

6. Dérèglement immunitaire :

La littérature récente a montré que la signalisation inflammatoire systémique précoce après une brûlure est régulée par un groupe de molécules appelées modèles moléculaires associés aux dommages (DAMP) et leurs homologues exogènes, les motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMP). Ce sont des signaux de danger libérés par les cellules nécrotiques de la brûlure qui vont gagner la circulation systémique pour activer les récepteurs de type péage (TLR) et déclencher par conséquent une tempête de cytokines et de médiateurs inflammatoires. Cette perturbation de l'homéostasie crée un environnement de dysfonctionnement immunitaire et métabolique conduisant souvent à une défaillance des organes et à la mort. Plusieurs études récentes impliquant des modèles animaux ainsi que des études humaines ont attiré une grande attention sur le rôle pathologique possible des DAMP en tant que conséquence immunitaire des dommages thermiques.

Il est intéressant de noter que d'autres fonctions immunitaires sont gravement compromises, notamment la présentation de l'antigène par les macrophages et la destruction des agents pathogènes par les neutrophiles [37,38]. De plus, la prolifération des lymphocytes T et la production d'IL-2 sont diminuées [39]. Les cellules NK (Natural Killer) ont une activité cytotoxique altérée et ne répondent pas à la stimulation par l'IL-2. La réponse sécrétoire des lymphocytes-B (Ig-G, Ig-M) est réduite du 8^{ème} au 33^{ème} jour [24]

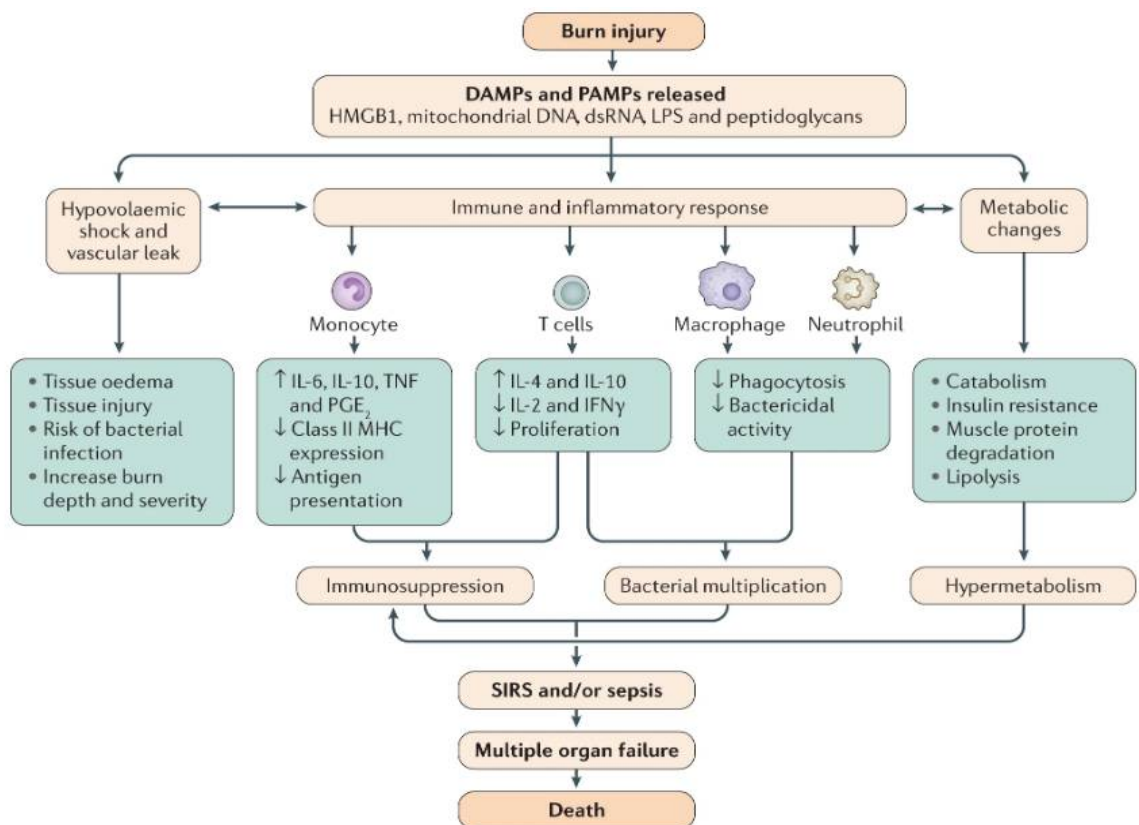


Figure 15: les processus conduisant au sepsis et à la défaillance d'organes après à une brûlure[24]

7. Facteurs de l'immunodépression chez le brûlé :

i. La dénutrition :

La dénutrition est la conséquence d'un dérèglement neuro-endocrinien et métabolique chez le patient brûlé. En effet, la réaction endocrinienne se traduit par une libération intense et prolongée des hormones catabolisantes (glucagon, cortisol et catécholamine), associée à une diminution de la sécrétion des hormones anabolisantes (testostérone, hormone de croissance, hormones thyroïdiennes) faisant orienter le métabolisme protéique et lipidique vers un hypercatabolisme, qui peut dépasser le double du taux normal. Egalement, la production hépatique des protéines sera orientée vers la production des protéines de l'inflammation (CRP, haptoglobine, alpha2macroglobuline) au détriment des autres protéines notamment l'albumine.[40]

L'ensemble de ces phénomènes (hypercatabolisme, hypo-albuminémie et inflammation) expose le brûlé à un risque de dénutrition et de perte de poids par fonte musculaire qui va persister pendant des mois après la brûlure. Cet état sera responsable d'une altération des réponses immunitaires, s'ajoutant à l'effet immunosuppresseur des glucocorticoïdes libérés, constituant ainsi un lit pour les phénomènes infectieux eux même à l'origine d'une amplification de la réaction inflammatoire. Le brûlé se trouve par conséquent dans un véritable cercle vicieux.

En plus des conséquences immunitaires de la dénutrition, cette dernière est responsable d'un retard de cicatrisation des greffes cutanées.

Un support nutritionnel adapté et précoce (au cours des 6 à 12 premières heures) est donc indispensable pour la prévention de la dénutrition du brûlé ainsi que les conséquences immunologiques, infectieuses et chirurgicales qu'elle risque d'engendrer. Il passe par la prévention de l'élévation de la sécrétion de glucagon et de catécholamine, en assurant un apport calorique adapté aux besoins énergétiques du patient brûlé, idéalement par voie entérale, améliorant ainsi le contrôle de l'état hypercatabolique et préservant la masse musculaire.

ii. L'anémie du brûlé

Au cours de la phase aigüe d'une brûlure grave, les patients présentent souvent une anémie plus au moins profonde dont l'origine est multifactorielle. En plus des pertes sanguines (saignements per et post-opératoire, prélèvements sanguins itératifs et saignements digestifs ...) l'inflammation systématique causée par la brûlure contribue également à la genèse de cette anémie, en effet, l'excès de production des cytokines inflammatoires (TNF- α , IL-1, IFN) sera responsable d'une inhibition de l'érythropoïèse par diminution des concentrations des progéniteurs érythroïdes, ainsi qu'une altération de l'activité de l'érythropoïétine. Parallèlement les radicaux libres issus de l'ischémie reperfusion tissulaire sont à l'origine de modifications morphologiques de la membrane érythrocytaire (altérations moléculaires, baisse de la déformabilité) et d'une activation du complément C5a responsables d'une hémolyse pathologique réduisant la masse sanguine. [41]

Un autre mécanisme expliquant la physiopathologie de l'anémie chez le brûlé est la perturbation du métabolisme du fer. Les brûlures graves entraînent par le biais de l'inflammation, une diminution de l'absorption intestinale du fer, une diminution du fer sérique avec diminution de la capacité totale de fixation du fer et du pourcentage de saturation de la transferrine. L'ensemble de ces phénomènes se fait sous la dépendance des cytokines inflammatoires, ainsi :

- IL-6 commande la sécrétion hépatique de l'hepcidine qui réduit l'absorption intestinale du fer ;
- IL-10 augmente la synthèse de la ferritine et donc favorise le stockage du fer ;
- L'IL-1, IFN- γ inhibe la production rénale de l'érythropoïétine ainsi que la production médullaire des érythrocytes. [2]

Par ailleurs, Le fer est un élément fondamental pour le développement normal de système immunitaire, La carence en cet élément est associée à une altération de l'immunité innée et de l'immunité à médiation cellulaire, contribuant ainsi à un risque accru d'infection. On distingue ainsi :

- Une altération de la fonction neutrophile avec diminution de l'activité myéloperoxydase (MPO)
- Une altération de l'activité des cellules NK
- Une baisse du nombre de lymphocytes T avec atrophie thymique et altération de leur production d'interleukine-2
- Une diminution de la production du facteur inhibiteur de la migration des macrophages (MIF) qui agit comme régulateur des réponses immunitaires innées.[42]

iii. Transfusion sanguine :

La prise en charge de l'anémie du brûlé passe par un traitement transfusionnel substitutif afin de compenser rationnellement et sélectivement les pertes sanguines connues et évaluées. Cependant cette thérapeutique n'est pas dénuée d'effets secondaires, d'autant plus pour une population de malades poly-transfusés tel que les patients brûlés. En effet, la transfusion contribue à l'immunodépression via un processus appelé transfusion-related immunomodulation (TRIM), cette entité englobe les processus par lesquels le sang transfusé entraîne une altération des réponses immunitaires chez le patient receveur provoquant un certain nombre de complications principalement d'ordre infectieuses.

Les mécanismes de TRIM comprennent la suppression de l'activité des cellules cytotoxiques et des monocytes, la libération de prostaglandines immunosuppressives, l'inhibition de la production d'interleukine-2 (IL-2) et l'augmentation de l'activité des lymphocytes T suppresseurs. [43] l'ensemble entraîne une diminution de l'immunité cellulaire, à l'origine d'une sensibilité accrue aux infections chez le patient brûlé

transfusé qui s'ajoute au risque de transmission infectieuse par la transfusion elle-même, qui, bien que devenue minime grâce aux mesures réglementaires de dépistage des agents pathogène et des techniques de préparation des produits sanguins (particulièrement la déleucocytation des CGR), doit toujours être évoqué devant la survenue d'un choc toxi infectieux.

La systématisation de la déleucocytation des CGR avant leur stockage a également permis de réduire l'incidence de TRIM, cependant, il convient de souligner qu'il reste dans chaque poche plus 5×10^6 leucocyte résiduelle,[44] que les concentrations de cytokines sont non négligeables dans les CGR âgés[43], et que les globules rouges peuvent eux-mêmes être responsables de réactions immunitaires au fur et à mesure qu'elles vieillissent. [45]

Un autre moyen pour limiter les effets indésirables de la transfusion chez le brûlé est de suivre une stratégie transfusionnelle restrictive : transfuser à partir d'un seuil de 7g/dl puis maintenir l'hémoglobine entre 7 et 9 g/dl, permettant ainsi de réduire l'utilisation des produits sanguins avec des résultats cliniques de mortalité, de bactériémie et de délai de cicatrisation presque identiques à une stratégie libérale.[46]

III. L'infection chez le brûlé :

Les infections chez les brûlés graves représentent une complication particulièrement fréquente. En effet, d'après la Société française d'étude et de traitement des brûlures (SFETB) 19% des patients admis aux centres de brûlés présentent au moins une infection, ce chiffre s'élève jusqu'à 48% si l'on considère les brûlés de plus de 30% [31].

En plus de sa fréquence, l'infection est aujourd'hui la principale cause de décès chez les patients ayant des brûlures étendues. De nombreuses études menées au cours de la dernière décennie ont montré que 42 % à 65 % des décès de brûlés sont imputables à l'infection [47-50]. Également, les brûlés infectés ont un taux de mortalité deux fois supérieur à celui des patients non infectés[51].

D'une manière plus générale, la mortalité consécutive aux brûlures a nettement diminué au cours des dernières décennies, le taux de mortalité est passé de 300 000 décès enregistrés en 2011 à 180 000 décès en 2018 [52]. Ceci est lié principalement à l'amélioration des moyens thérapeutiques (l'excision précoce et la greffe de brûlure)[53], à l'alimentation continue(par un régime riche en glucides et en protéines, par voie entérale)[54], et au progrès des soins intensifs. Cependant la survie à long terme reste toujours remise en question, par l'avènement d'un sepsis et d'un syndrome de défaillance multi-viscérale. [55]

A. Diagnostic de l'infection associée aux soins chez le brûlé :

Le diagnostic de l'infection associée aux soins chez le brûlé répond aux mêmes critères diagnostiques que ceux couramment utilisés en réanimation, le principal défi chez cette population de malades est de distinguer entre colonisation et infection, bien que souvent un point de transition clair d'un état à l'autre ne soit pas cliniquement apparent.

1. Différence entre infection et colonisation de la brûlure :

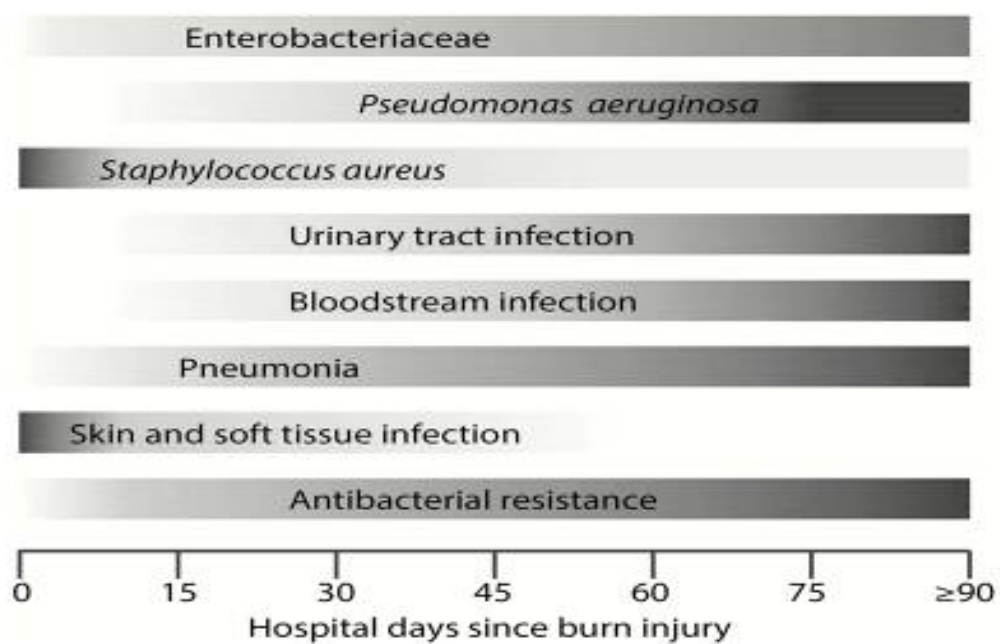
La brûlure cutanée reste stérile pendant les 12 heures succédant la brûlure, au-delà elle sera envahie, initialement par les bactéries cutanées (Cocci Gram positif) puis vers la fin de la première semaine par les bactéries endogènes (digestive, ORL) et exogènes.

Ces germes vont se loger au niveau de la jonction zone brûlée /zone saine, ou elles vont retrouver un environnement chaud, humide, riche en protéines et faiblement vascularisé leur permettant de s'échapper du système immunitaire des antibiotiques. On parle alors de colonisation (germes dans les tissus non vascularisés)

Par ailleurs, on parlera d'infection de la zone dans le cas de présence des germes au niveau des tissus vivants (en particulier les vaisseaux sanguins et lymphatiques), elle se traduit bactériologiquement par une élévation de la densité de colonisation ($> 10^5$ bactéries/g de tissu) et histologiquement par la présence de bactéries en tissu sain.

2. Chronologie des infections associés au soins chez le brûlé

Le profil des infections associées aux soins chez les patients brûlés suit un calendrier relativement prévisible (figure 16). Sans surprise, les infections cutanées et des tissus mous apparaissent précocement pendant l'hospitalisation, généralement au cours de la première semaine. Tandis que les pneumonies, les bactériémies et les infections urinaires se développent plus tardivement, chacune avec un début moyen de 30 jours après l'admission[56].



OXFORD
UNIVERSITY PRESS

Figure 16:Chronologie des infections et des agents pathogènes courants après une blessure par brûlure[56]

3. Critères diagnostiques

a. Infection cutanée:

i. Critères d'une infection cutanée :

clinique	- Une réaction inflammatoire locale ou locorégionale et/ou - Évolution défavorable ou inattendue - Au niveau des brûlures : présence de sécrétions purulentes, Apparition de tâches noirâtres, Détersion et séparation rapides, Conversion d'une lésion superficielle en lésion profonde après la 48ème heure - Au niveau des sites donneurs : pus, nécrose, Retard de cicatrisation - Au niveau des greffes : pus, lyse de la greffe, nécrose de la graisse sous-jacente - Au niveau des zones cicatrisées : Lyse ou impétiginisation
paraclinique	- Essentiellement microbiologique par écouvillonnage. - la biopsie est réalisée à la recherche de brûlure profonde - La présence de $> 10^2$ CFU/gramme de tissu signe une colonisation, celle de $> 10^5$ une infection -infection cutanée virale : diagnostic confirmé par culture ou sérologie -infection cutanée fongique : diagnostic confirmé par biopsie

ii. Tableau 2:Diagnostic d'une infection cutanée[57]

Signes locaux	+	-	-	+	+	-	+
Signes généraux	+	+	-	+	-	+	-
culture	+	-	+	-	+	+	-
Infection cutanée	oui	non	non	oui	oui	?	oui

b. Critères d'infection pour les autres sites :

i. Infection pulmonaire :

❖ **Pneumopathie :** Signes généraux + signes spécifiques d'organe ± critères microbiologiques

imagerie	au moins 2 clichés radiographiques avec un nouveau foyer évocateur de pneumopathie, ou modification d'une image ancienne.
clinique	Présence d'un des signes suivants ou 2 si absence de critères microbiologiques : - Apparition d'expectoration purulentes ou modification des caractéristiques - Toux, dyspnée ou tachypnée - Apparition ou aggravation d'une hypoxémie
+ /-Diagnostic microbiologique	Un seul critère suffit: - Brosse de Wimberley > 10^3 CFU/ml - LBA avec seuil de 10^4 CFU/ml - PDP avec seuil de 10^3 CFU/ml - Aspiration bronchique quantitative > 10^6 CFU/ml - Hémoculture / histologie/ liquide pleural positif en l'absence d'autre source d'infection - Examens spécifiques pour les PNP virales ou à micro organismes spécifiques

❖ **Bronchite**

Signes généraux, toux, changement récent de l'aspect des expectorations ou des aspirations bronchiques, auscultation de râles bronchiques, isolement de germe(s) avec absence de foyer radiologique.

ii. Bactériémie

Signes généraux + hémoculture(s) positive(s) :

- Une hémoculture positive au moment du pic thermique (à un germe réputé pathogène) ;
- Ou 2 hémocultures positives (à 48 h d'intervalle max) au moment du pic thermique pour les germes suivants : Staphylococcus à coagulase (-), Acinetobacter sp, Bacillus sp, Propionibacterium sp, Corynebacterium sp, Micrococcus sp.

iii. Infection de cathéter central

Infection locale ou générale non bactériémique avec TOUS ces critères :

- Pas de signes généraux
- Pas d'hémoculture positive au même germe
- Culture de CVC > 10^3 CFU/ml
- Régression du sd infectieux dans les 48 h après le retrait du KT

iv. Infection urinaire

- ECBU + ;
- En absence de symptômes :
 - Uroculture > 10^5 CFU/ml si sondage réalisé dans les 7 jours précédents,
 - Sinon 2 urocultures successives > 10^5 CFU/ml aux mêmes agents pathogènes sans qu'il y ait plus de 2 espèces ;

➤ Si malade symptomatique : uroculture $> 10^5$ CFU/ml (moins de 2 espèces) ou $> 10^3$ CFU/ml avec plus de 10^4 leucocytes/ml en présence de signes généraux.

B. Diagnostic du sepsis chez le brûlé :

1. Critères diagnostiques :

Bien qu'il y ait eu d'énormes efforts pour améliorer le diagnostic et la prise en charge du sepsis chez la population générale, très peu de progrès ont été notés chez les brûlés. Il est fondamental de préciser qu'il existe plusieurs points différents entre le sepsis chez la population générale et le sepsis post-brûlure.

En effet, les patients brûlés perdent leur première barrière de défense contre l'infection – la peau. Ils sont donc exposés continuellement à des médiateurs inflammatoires tant que la plaie est ouverte. Par conséquent, toutes les brûlures > 15 à 20% de SCB auront un « SIRS » persistant pendant des mois après la brûlure. En raison de cette réponse hypermétabolique, les patients brûlés vont présenter une tachycardie, une tachypnée et une hyperleucocytose persistante et vont avoir comme température normale 38°C . Autrement dit, au départ, les brûlés présentent toujours les signes utilisés pour le diagnostic du sepsis chez la population générale en dehors de tout processus infectieux notable.

The American Burn Association (ABA) a tenu en 2007 une conférence de consensus multidisciplinaire pour définir le sepsis chez le brûlé. Elle a reconnu la non-pertinence du terme « sepsis sévère » et a intégré les éléments de dysfonctionnement des organes dans les critères diagnostiques. [58]

Le rapport de consensus ABA 2007 propose que la présence d'au moins 3 critères cliniques ou biologiques (tableau 3) devrait suspecter une infection et conduire au diagnostic présomptif de sepsis. Une fois ces conditions remplies, les experts recommandent de rechercher la source d'infection, en précisant qu'un diagnostic définitif de sepsis doit être accompagné de preuves documentées d'infection à savoir :

- Culture positive, ou
- Identification d'une source de tissu pathologique, ou
- Réponse clinique aux antibiotiques

Tableau 3: Critères diagnostiques ABA 2007 du sepsis chez les brûlés[59]

	ENFANT	ADULTES
Fièvre	température > 39 ° C ou < 36,5 ° C	
Tachycardie progressive	> 2 DS par rapport à l'âge	> 110 bat/min
Tachypnée progressive	> 2 DS spécifiques à l'âge	> 25 cycle/min (non ventilé) ou Vm > 12 L/min
Thrombocytopénie (3 jours après la réanimation initiale)	< 2 DS par rapport à l'âge	< $100 \times 10^3 / \mu\text{L}$
Hyperglycémie (en absence de diabète sucré préexistant)	> 2 g / l (sans traitement) ou résistance à l'insuline: augmentation > 25% des besoins en insuline en 24 h	> 2 g / l (sans traitement) ou résistance à l'insuline: > 7 UI / h d'insuline IV
Intolérance à l'alimentation entérale pendant 24 h en raison de:	Distension abdominale, intolérance à l'alimentation entérale (résidu de 150 ml / h), diarrhée incontrôlable	Distension abdominale, volume résiduel gastrique deux fois le volume du taux d'alimentation horaire; diarrhée incontrôlable (> 2,5 L / jour)

Par ailleurs, la SFTEB définit le sepsis chez le brûlé par :

- Apparition des critères de SIRS (ci-dessous) chez un adulte dont les lésions sont < 15 ou 20 % de la SCT et n'ayant pas de lésions d'inhalation de fumée
 - T°C > 38,5°C ou < 36°C ;
 - FC > 90/mn ;
 - FR > 20/mn ou capnie < 25 mmHg ;
 - Leucocytes > 12 G ou < 4 G ou > 10% de formes immatures.
- La présence d'au moins 2 des critères ci-dessous chez un brûlé avec SCB > 20% et/ou de lésions d'inhalation de fumée :
 - o Température > 39, 5°C ou < 35,5°C ;
 - o Augmentation de 50% fréquence cardiaque basale ;
 - o Augmentation de 50% fréquence respiratoire basale ;
 - o Augmentation ou diminution de 100 % du nombre de leucocytes ;
 - o Défaillance hémodynamique nécessitant l'instauration ou l'augmentation des posologies d'un traitement par les catécholamines.[60]

Très peu de publications traitent spécifiquement le sepsis de l'enfant brûlé. Les brûlures pédiatriques ont été abordées dans les définitions de consensus de l'American Burn Association, quoique ces définitions soient principalement tirées d'une conférence internationale de consensus pédiatrique définissant le sepsis et la dysfonction des organes chez les enfants [61].

Globalement, les signes et symptômes de sepsis par brûlure sont similaires à ceux des adultes, mais avec des variations selon l'âge. De toute évidence, les enfants ont des fréquences cardiaques et respiratoires plus élevées que les adultes. Ainsi, l'ABA recommande de se baser sur des valeurs en dessous de deux déviations standard par rapport aux normes de l'âge.

Bien que les signes subtils de sepsis soient similaires chez les adultes et les enfants, le sepsis de l'enfant a tendance à être plus insidieux et risque d'évoluer encore plus rapidement [62]

2. Outils diagnostiques et pronostiques :

Le diagnostic biologique du sepsis reste difficile à établir, le biomarqueur idéal est celui qui permettra de distinguer entre inflammation et infection du brûlé, cependant les deux processus activent les mêmes voies et les mêmes récepteurs. Nous présenterons dans cette section un aperçu de la littérature sur les biomarqueurs disponibles ou prometteurs du sepsis chez le brûlé :

a. CRP :

Synthétisée par le foie à la suite d'une stimulation cytokinique (en particulier IL-6), La CRP est considérablement augmentée après une brûlure, son taux peut augmenter davantage en cas d'infection ou sepsis, suggérant son éventuel usage comme prédicteur de sepsis chez le brûlé[63], cependant des études plus vastes ont constaté que les changements des valeurs de CRP ne reflètent pas et ne prédisent pas l'incidence d'une infection ou d'un sepsis, ainsi la CRP pourrait servir de complément en association avec d'autres outils, tels que le PCT et certaines cytokines. [64,65]

b. Procalcitonine :

Diverses études ont évalué l'intérêt de la PCT comme biomarqueur du sepsis chez les brûlés, dont les résultats étaient incohérents. Initialement avec assicot et al. qui ont supposé pour la première fois l'existence d'un lien entre l'augmentation des taux sériques de PCT et la progression des infections, du sepsis et du choc septique chez le brûlé[66], puis se sont succédé les études confirmant la même hypothèse[63]

À l'inverse, des études plus récentes de Seoane et al. et Paratz et al. n'ont trouvé aucune différence entre les niveaux de PCT des cas confirmés de sepsis et des cas non confirmés[67,68]. Ainsi la PCT, comme la CRP, n'est pas spécifique du diagnostic de sepsis chez les patients brûlés.

Cependant, l'évolution de ce paramètre peut toutefois avoir un intérêt sur l'arrêt de l'antibiothérapie, Lavrentieva et al. Ont montré que l'utilisation d'un algorithme d'antibiothérapie guidé par la procalcitonine diminue de 5 jours la durée moyenne d'antibiothérapie et de 6 le nombre de jours sans antibiotique durant les 28 premiers jours d'hospitalisation. [69]

c. Les cytokines :

Comme on l'a expliqué dans la physiopathologie des brûlures, ces dernières s'accompagnent d'une réponse inflammatoire qui se traduit par l'augmentation de diverses cytokines, y compris les cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6, IL-8) et les cytokines anti-inflammatoires (IL-10)

Sur cette base, le potentiel des cytokines dans le diagnostic précoce du sepsis post-brûlure a été étudié. Il était démontré par Abdel-Hafez et al. que les brûlés septiques avaient des taux plus élevés de TNF- α par rapport aux non septiques[70]. Cette élévation apparaît également dans les valeurs sériques d'IL-6 et IL-8[71].au même titre, l'augmentation de IL-10 -même en étant une cytokine anti-inflammatoire- a été corrélée au développement d'un sepsis voire même à un risque de mortalité plus important chez les brûlés. L'ensemble de ces résultats indiquent que les cytokines ont un grand potentiel de diagnostic précoce du sepsis et que des études supplémentaires seront nécessaires pour le confirmer.

d. Des biomarqueurs prometteurs :

La presepsine : Madenci et al ont rapporté des niveaux accrus de presepsine chez les patients brûlés ayant développé un sepsis. L'élévation de la presepsine a même précédé celle de PCT et CRP d'un jour. [72]. Une autre étude réalisée par Gille et al. A objectivé que les patients brûlés septiques avaient des niveaux élevés du peptide MR-proANP [73]. Également, Hampson et al. ont constaté que la dysfonction neutrophile, l'augmentation du nombre de granulocytes immatures et des taux d'ADN libre circulant présentaient un potentiel significatif en tant que biomarqueurs pour prédire/diagnostiquer précocement le sepsis chez le brûlé [38]

Bien qu'il existe actuellement de nombreux biomarqueurs prometteurs de sepsis, aucun d'entre eux ne permet à lui seul diagnostiquer un sepsis après une brûlure, il serait probablement plus intéressant de repérer les patients au statut immunitaire défaillant, les suivre beaucoup plus de près et multiplier chez eux les examens microbiologiques[74]

C. Profil microbiologique des infections chez le brûlé :

Le profil microbiologique des brûlures change considérablement au fil du temps. Le spectre des agents pathogènes varie selon chaque institution, et dans la même institution selon le moment et la durée de l'hospitalisation. Cette colonisation ne se limite pas à la peau, mais elle la dépasse vers les autres points de l'organisme[75].

Dans notre service, service des brûlés de l'HMIMV Rabat, le *staphylococcus aureus* a été la souche prédominante (20.8 %) selon une étude prospective réalisée par Orchi et al. ayant analysée les données clinico-biologiques de 69 patients brûlés infectés, hospitalisés entre janvier 2017 et janvier 2018 (12 mois) suivie de l'*Acinetobacter baumannii* et du *Pseudomonas aeruginosa* avec 18,8 % chacune.[16].

Egalement, les hospitalisations prolongées des brûlés aux unités de soins intensifs favorisent le développement des germes multi résistants, enjeu actuel majeur de la prise en charge du brûlé comme de moins en moins de nouveaux traitements antimicrobiens sont mis au point. L'utilisation empirique d'antibiotiques contre les organismes multi-résistants favorise davantage le développement de résistance, aggravant le problème préexistant [76].

Il a été démontré d'après une étude rétrospective de van Langeveld et al. Sur 1788 isolats bactériens dérivés de 543 patients brûlés, hospitalisés entre 2004 et 2013, et testés pour la sensibilité aux antibiotiques, que 793 (44%) répondaient aux critères de MDR (multi-drug resistance) et 416 (23%) répondaient aux critères de XDR (extensively drug-resistant). [77] Selon la même étude, les infections aux germes

multi-résistants prolongent l'hospitalisation, la durée de la ventilation mécanique et les jours d'antibiothérapie, augmentant ainsi le risque de sepsis, de défaillance d'organes et de décès.

D. Bactéries productrices de carbapénèmases : Oxa 48

Les entérobactéries constituent la principale source d'infections communautaires et hospitalières[78]. Les entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC) comptent parmi les Bactéries Hautement Résistantes émergentes, leur isolement dans une population immunodéprimée comme les brûlés est inquiétant en raison des difficultés thérapeutiques qu'elles engendrent, du danger potentiel de transmission de gènes de carbapénèmases ainsi qu'un risque d'épidémies hospitalières pouvant rapidement devenir incontrôlables [78]

1. Définitions :

Face à la diversité des définitions existantes dans la littérature, un panel d'experts international a proposé de définir les résistance bactériennes aux antibiotiques comme suivant : [79]

- MDR « multidrug-resistant »: résistance acquise à plus d'une molécule appartenant à plus de 3 familles différentes d'antibiotiques.
- XDR « extensively drug-resistant » : résistance acquise à plus d'une molécule appartenant à toutes les familles d'ATB sauf une ou deux. Les XDR incluent en plus des EPC, toutes les autres bactéries à Gram négatif produisant des carbapénèmases, comme l'*Acinetobacter baumannii* et le *Pseudomonas aeruginosa*
- PDR « pandrug-resistant » : résistance acquise à tous les molécules de toutes les familles d'antibiotiques. (± la colistine selon les auteurs).

Les terminologies BMR (bactéries multi-résistantes) et BHR (bactéries hautement résistantes) pourront correspondre à une traduction de MDR et XDR respectivement, tel que défini par le consensus international [80].

Les bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe) sont définies par les critères suivantes [79]:

- Bactéries commensales du tube digestif ;
- Résistantes à plusieurs antibiotiques ;
- Les mécanismes de résistance sont transférables entre bactéries ;
- Emergence selon l'épidémiologie connue (ne diffusent que selon des modes sporadiques ou épidémiques limités).

Ainsi, on considèrera comme BHRe :

- Parmi les bacilles à Gram négatif (BGN) : entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC)
- Parmi les cocci à Gram positif : *Enterococcus faecium* résistant aux glycopeptides (ERG)

Les BHRe ne correspondent donc pas, stricto sensu, aux :

- *Acinetobacter baumannii* ou *Pseudomonas aeruginosa*, quel que soit leur niveau de résistance (bactéries saprophytes, non commensales du tube digestif, diffusion hospitalière...)
- Autres BGN résistants aux carbapénèmes sans production de carbapénémases.
- BMR telles que le *staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) et sensible aux glycopeptides ou les entérobactéries produisant des β -lactamases à spectre étendu (BLSE).
- *Enterococcus faecalis* résistant aux glycopeptides (géré comme une BMR).

La propagation des EPC représente un danger sanitaire réel, comme les carbapénèmes restent la dernière option thérapeutique possible contre les infections aux bactéries multi-résistantes. En 2017, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a classé les EPC comme l'un des premiers « pathogènes à priorité critique » résistants aux antibiotiques dans le but de prioriser la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques. [81]

Un rapport du Centre national de référence (CNR) pour la résistance antimicrobienne en France a objectivé que Le nombre de EPC identifiées par le centre a été multiplié par **8,3** entre 2012 et 2018 (figure 17) Également, la proportion de EPC parmi les BHRe reçues au centre a augmenté de **21,3 %** en 2012 à **66,5 %** en 2018).[82]

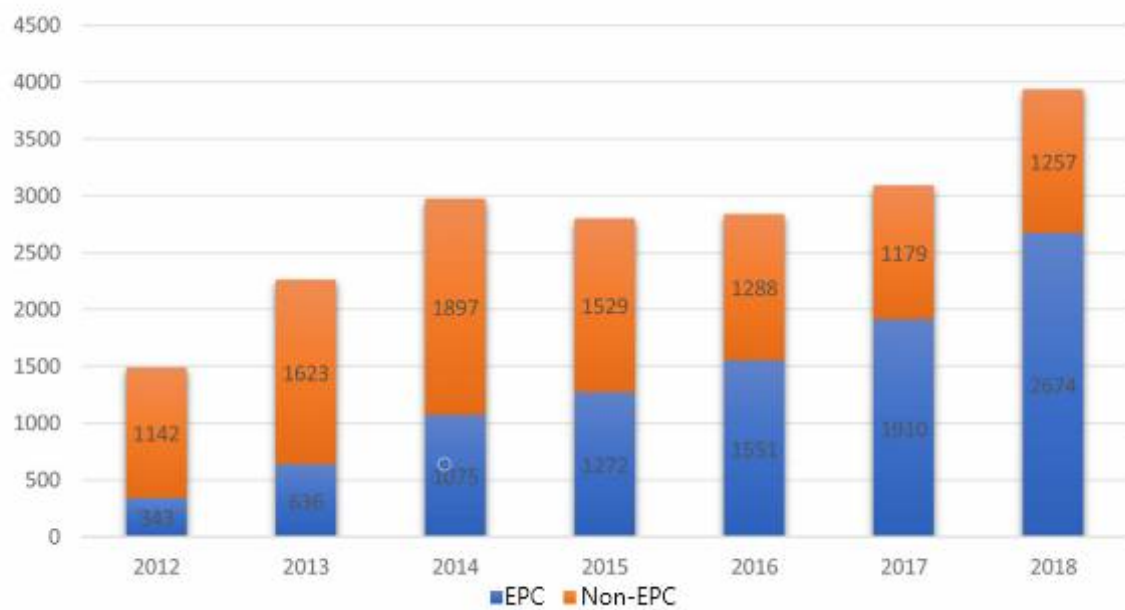


Figure 17: La répartition des BHR reçues par CNR pour analyse de la résistance anti-microbienne en France entre 2012 et 2018[82]

2. Les espèces produisant l'OXA 48

Actuellement, en plus du *Klebsiella pneumoniae*, les producteurs d'OXA-48 sont décrits parmi de nombreuses espèces d'entérobactéries : *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii* et *Proteus mirabilis*.

3. Réservoir

Le réservoir le plus probable du gène progéniteur d'OXA-48 est une bactérie d'origine hydrique appelée *Shewanella spp.*, ce qui suggère un éventuel transfert de ce gène en milieu aqueux.

4. Répartition géographique :

Le premier rapport de la carbapénémase OXA 48 était en 2001 à Istanbul (Turquie), au niveau d'un isolat de *Klebsiella pneumoniae* chez un homme de 54 ans présentant une infection urinaire avec des brûlures cutanées. Depuis, cette carbapénémase a été reconnue comme source d'épidémie d'infections nosocomiales dans le pays.

A présent, les EPC-OXA-48 ont une distribution quasi mondiale, les rapports sur les cas importés et non importés ont été décrits dans presque tous les continents[83]. Elles sont à présent endémiques non seulement en Turquie, mais également dans d'autres pays du Moyen-Orient (la Jordanie, le Liban, l'Iran[84], Oman[85] et l'Arabie Saoudite) d'Afrique du Nord (Maroc, Algérie, Tunisie [86]et Égypte) où elles sont responsables d'importantes flambées nosocomiales. [87]

Par ailleurs, il existe à ce jour plus de 15 variantes de type OXA-48, différentes l'une de l'autre par des substitutions ou délétions d'acides aminés, mais la forme classique de l'OXA-48 reste la plus répandue mondialement.[88,89]

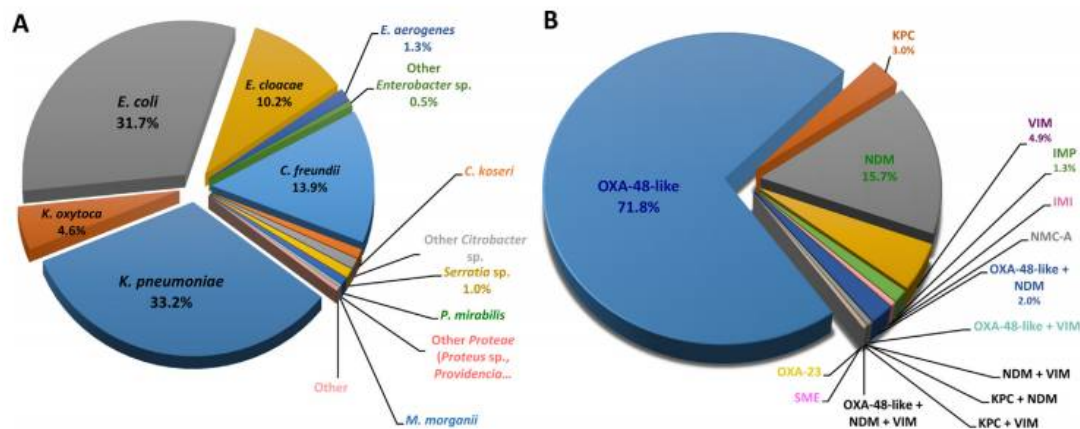


Fig. 4. Species and resistance mechanisms of CRE strains received at the NRC (n = 2674), France, 2018.

Figure 18:Espèces (A) et mécanismes de résistance (B) des EPC reçues au Centre national de référence français en 2018[82]

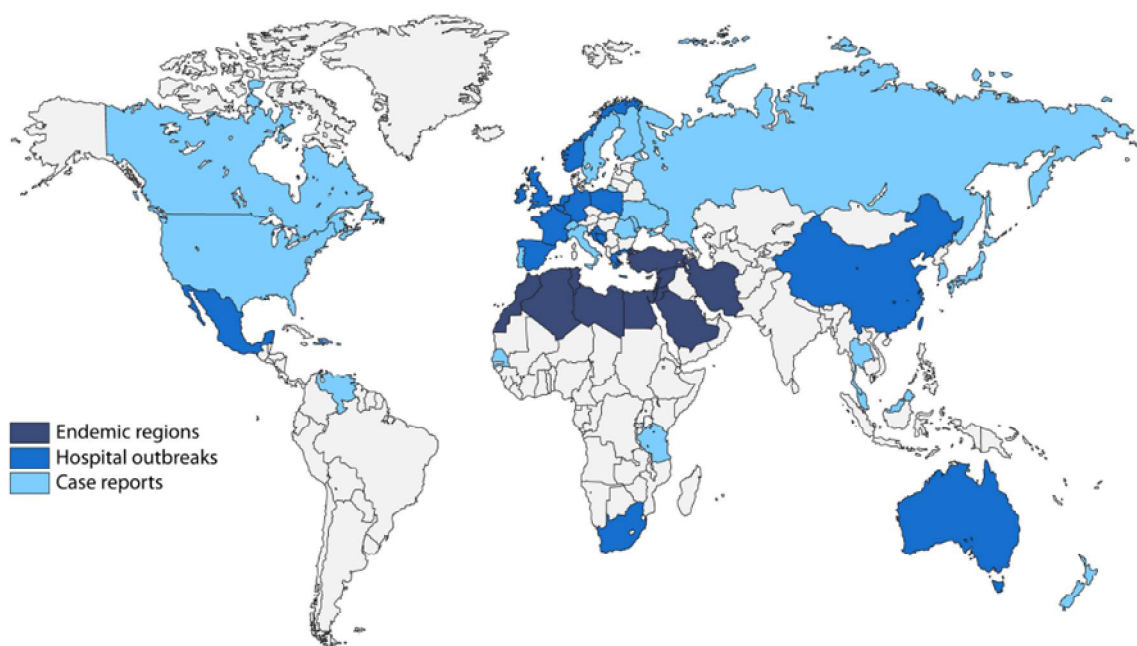


FIG 3 Global distribution of Enterobacteriales with OXA-48.

Figure 19:distribution mondiale des entérobactéries productrices d'OXA-48[83]

5. L'OXA-48 au Maroc

Identifié initialement en 2009, à partir d'un isolat de *Klebsiella pneumoniae* d'un homme de 60 ans à Rabat [90], l'OXA 48 est actuellement le gène de carbapénémase le plus répandu dans notre pays parmi les entérobactéries productrices de carbapénémases , d'après différentes études réalisées à différentes villes du Maroc : Rabat[91] Casablanca [92] Marrakech [93,94]. Les espèces concernées sont en plus du *Klebsiella pneumoniae*: *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter braakii* et *Citrobacter freundii*.

La propagation alarmante de ce gène qualifie notre pays comme un des principaux réservoirs mondiaux [83] Girlich et al ont évalué la prévalence du portage fécal des entérobactéries productrices d'OXA 48 chez des patients hospitalisés au CHU de Rabat pour différents motifs choisis au hasard, et ont objectivé une forte prévalence de ces germes dans le microbiote intestinal de ces patient ,mettant en évidence ainsi la large diffusion du gène bla OXA-48 dans la population[95]. Cette prévalence peut même expliquer la diffusion du gène en Europe comme des souches étroitement apparenté ou identique à celui identifié au Maroc ont été reconnu comme source d'épidémie en France[96]et en pays -bas[97]

6. Classification :

La résistance des EPC résulte de l'acquisition de gènes de carbapénémases. Ces dernières appartiennent à 3 classes de β -lactamases parmi les 4 classes définies par le système de classification d'Ambler, qui sont les Classe A, Classe B et Classe D (figure 18).[98] C'est cette dernière classe qui comprend les β -lactamases (oxacillinasés) regroupant toutes les enzymes de type OXA-48.

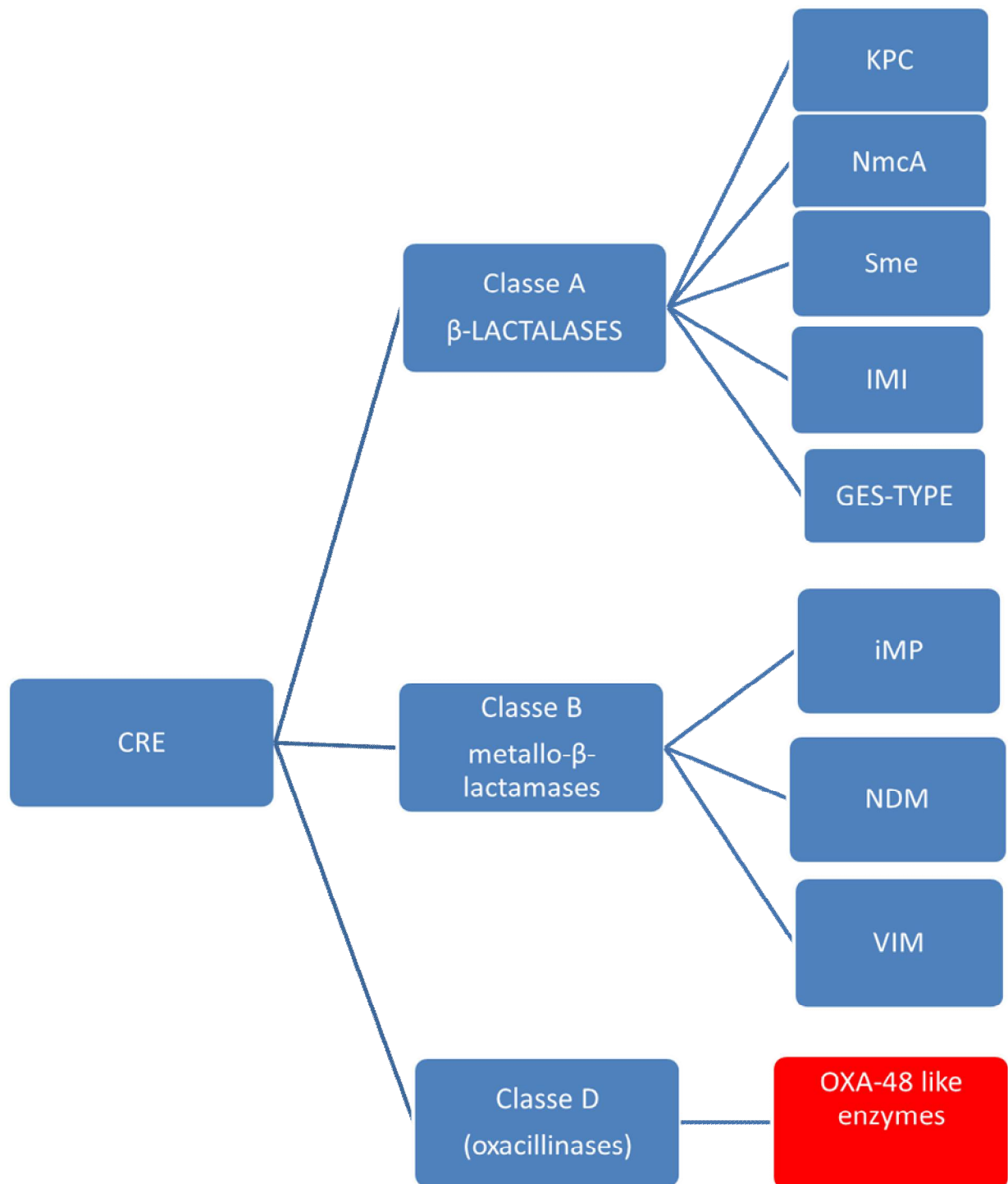


Figure 20 :Classification des carbapénèmases produites par les Entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC), basée sur la classification d'Ambler[88].

7. Phénotype de résistance

L'analyse de la cinétique enzymatique de l'OXA-48 a montré une hydrolyse de haut niveau pour les pénicillines avec résistance à l'inhibition par les inhibiteurs de la β -lactamase (clavulanate, tazobactam, sulbactam)[99], son activité face aux céphalosporines à large spectre est faible pour la céfotaxime et inexistante pour la ceftazidime et le céfépime [100].

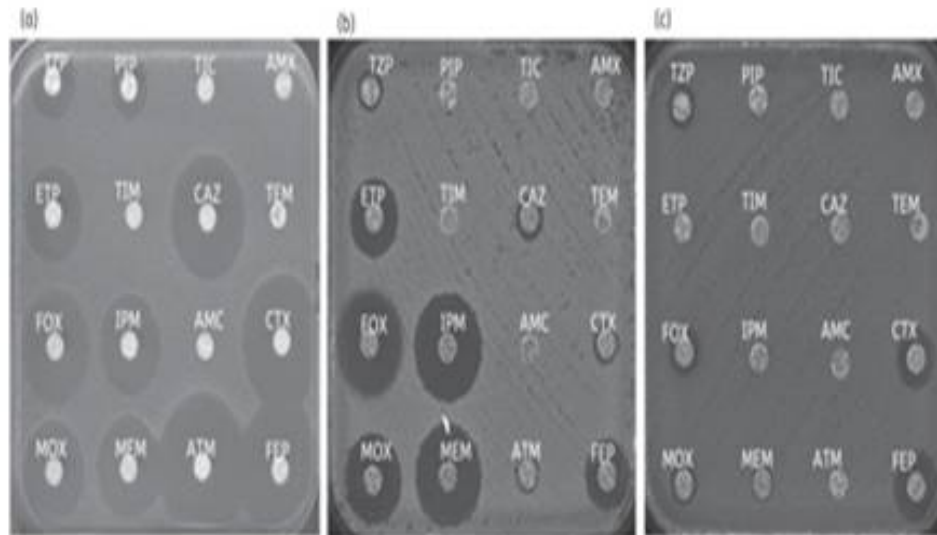
Pour ce qui est des carbapénèmes, différents profils de résistance peuvent être observés, avec en général une activité catalytique plus importante pour l'imipénème par rapport à l'értapénème et la méropénème [101].

Il est important de noter qu'il existe souvent une co-expression de plusieurs β -lactamases, notamment des β -lactamase à spectre étendu (BLSE) types CTX-M et SHV, ainsi que d'autres mécanismes de résistance tels les mutations de porines, expliquant les profils de résistance de haut niveau retrouvés.[102]

Tableau 4: Phénotypes de résistance résultant de l'expression d'une OXA 48 chez les Enterobacteries sans et avec présence de β -lactamases à spectre étendu (BLSE)[103]

	AMX	AMC	TZP	CTX	CAZ	IMP	ETP	MER	ATM
Oxa 48	R	R	S / I / R	S/I	S	S/I	S/I	S/I	S
Oxa48+BLSE	R	R	I/R	R	R	I/R	I/R	I/R	R

8. Antibiogramme et CMI des EPC OXA-48 :



OXFORD
UNIVERSITY PRESS

Figure 21: Antibiogrammes de molécules de β -lactame réalisés pour trois isolats de *Klebsiella pneumoniae* producteurs d'OXA-48 [100]

(a) Isolat ne produit pas de BLSE.

(b) Isolat produisant un BLSE et présentant de faibles CMI pour les carbapénèmes.

(c) Isolat produisant un BLSE et présentant des CMI élevées pour les carbapénèmes.

AMC : amoxicilline / clavulanate; AMX : amoxicilline; ATM : aztréonam; CAZ : ceftazidime;

CTX : céfotaxime; ETP : ertapénème; FEP : céfépime;

FOX : céfoxitine; IPM : imipénème; MEM : méropénème; MOX : moxalactam;

PIP: pipéracilline; TIM: ticarcilline / clavulanate; TEM: témocilline; TIC: ticarcilline;

TZP: pipéracilline / tazobactam

Tableau 5: CMI des antibiotiques testés in vitro contre les producteurs d'OXA 48[104]

antibiotique	Nombre d'isolats	CMI		Sensibilité %
		50%	90%	
Ceftazidime	674	0,12 à 256	128 à 512	8 à 40
Céfépime	242	0,25 à 32	16 à 512	0 à 46
Aztréonam	599	128	128 à >512	12,2 à 27
Méropénem	734	0,06 à 128	0,25 à 256	0 à 87,8
Doripénem	170	>4	0,5 à >4	10 à 83,3
Imipénem	781	0,12 à 32	8 à 256	0 à 74,8
Ertapénem	373	>1	1 à >8	0 à 4,1
Lévofoxacine	140	>4	>4	0 à 20,9
Amdinocilline	14	-	-	43
Plazomicine (ACHN-490)	19	<0,12 à 64	-	-
Amikacine	628	1 à 8	2 à >64	36,7 à 100
Gentamicine	19	0,25 à 128	-	68
Colistine	520	<0,12 à 0,25	1 à 128	75,4 à 100
Tigécycline	649	0,25 à 1	2	36 à 91
Fosfomycine	281	-	-	44,8 à 82
Pipéracilline-tazobactam	155	128	128 à 256	0
Ceftazidime-avibactam	705	0,03 à 1	0,5 à 256	80 à 100
Céfépime-avibactam	26	0,016 à 0,12	0,5	100
Céfépime-zidebactam	15	<0,03	-	100
Céfépime-tazobactam	25	1 à 8	-	80
Imipénème- relebactam	4	1 à 8	-	25
Imipénème-avibactam	26	0,016 à 0,5	0,5	100
Aztréonam-avibactam	71	0,12 à 0,25	0,25 à 1	100
Méropénem-vaborbactam	62	16	≥32	0 à 3,8
Ceftolozane-tazobactam	21	1 à >256	>256	13 à 50
Céfiderocol (S-649266)	6	0,25	2	-
Méropénem–CB-618	2	0,25 à 0,5	-	-

9. Support génétique de la résistance des EPC-OXA-48

Le gène d'OXA-48 fait partie d'un transposon composite nommé Tn1999, il est flanqué de deux séquences d'insertion IS 1999 coopérant pour sa mobilité et son expression. Ce transposon est hébergé dans un plasmide conjugatif appartenant au groupe d'incompatibilité IncL/M de 60 à 70 Kb qui ne porte aucun gène de résistance supplémentaire et qui est caractérisé par une large série d'hôtes et par un taux de transfert élevé. Ce potentiel conjugatif élevé est le résultat de l'inactivation du tirgène codant pour le répresseur de transfert plasmidique conjugatif.

Par ailleurs, la large diffusion des entérobactéries productrices d'OXA-48 suggère que les épidémies hospitalières s'expliquent non seulement par la dissémination nosocomiale des entérobactéries mais également par le transfert horizontal de plasmides entre espèces dans les zones endémiques.[88]

10. Le diagnostic microbiologique des EPC OXA 48 :

Bien qu'il s'agit d'une carbapénémase, l'OXA 48 possède une capacité d'hydrolyse relativement faible pour les carbapénèmes - comparée aux autres enzymes des classes A et B d'Ambler- par conséquent, l'utilisation des méthodes phénotypiques seules peut être responsable de faux négatifs, les isolats d'EPC-OXA 48 apparaissent sensibles aux carbapénèmes tandis que les patients ne s'améliorent pas sous carbapénèmes.

Ainsi il est recommandé de suivre une approche en deux étapes, à savoir un processus de dépistage suivi d'un test de confirmation phénotypique ou génotypique pour détecter la présence de la carbapénémase. [83]

➤ Tests de dépistage :

Le choix des carbapénèmes à utiliser pour dépister les EPC-OXA 48 reste controversé, selon le Comité Européen sur les Tests de Sensibilité aux Antimicrobiens (EUCAST), le méropénem offre le meilleur compromis de sensibilité et spécificité, l'ertapénème, quant à lui, a une excellente sensibilité mais manque de spécificité. [105] Les valeurs seuils de détection de chacun des 2 carbapénèmes sont indiquées dans le tableau 6.

Tableau 6: Concentrations critiques et diamètres d'inhibition des carbapénèmes selon les recommandations EUCAST 2017[105]

Carbapénème	CMI (mg/L)		Diamètre d'inhibition en mm (disque de 10 µg)	
	S/I breakpoint	Screening cut-off	S/I breakpoint	Screening cut-off
Meropénème	≤2	>0.125	≥22	<28
ertapémème	≤0.5	>0.125	≥25	<25

À noter que les isolats dont le diamètre d'inhibition du méropénème est compris entre 25 et 27mm ne doivent être testés pour la production de carbapénèmases que s'ils sont co-résistants au pipéracilline-tazobactam (≤ 16 mm) et/ou à la témocilline (≤ 12 mm). Tandis que la recherche de carbapénèmases est toujours justifiée pour un diamètre < 25 mm.

➤ Méthodes de confirmation :

Après la détection d'une sensibilité réduite aux carbapénèmes dans les antibiogrammes de routine, des méthodes phénotypiques spécifiques de l'activité carbapénémase permettront (au moins en théorie) d'identifier toutes les variantes d'OXA-48.

Des Tests de synergie basés sur les inhibiteurs de carbapénèmases peuvent être facilement réalisés, leur principe est de tester la capacité de certains substrats à inhiber l'action des carbapénèmases lorsqu'ils sont ajoutés à un carbapénème (Ex: le test de synergie à double disque [DDST] et le test de disque combiné [CDT]) cependant il s'agit de méthodes assez lentes ne permettant d'obtenir un résultat qu'après 18 à 24 h. L'inhibition de l'OXA 48 est possible par l'avibactam, sauf qu'il n'est pas encore inclus dans les panels phénotypiques, les guidelines EUCAST préconisent de diagnostiquer la présence des OXA-48 par élimination, en absence de synergie pour les KPC, AmpC et MBL avec une résistance de haut niveau à la témocilline (CMI > 128 $\mu\text{g} / \text{ml}$ ou un diamètre d'inhibition < 11 mm) (figure20). A noter que la présence d'enzymes type OXA-48 doit toujours être confirmée par d'autres méthodes selon la même source.

De nombreuses méthodes basées sur l'hydrolyse des carbapénèmes sont disponibles actuellement, que ce soit par spectrométrie de masse (MALDI-TOF), par spectrophotométrie ou par test biochimique colorimétrique (Carba NP test) ainsi que des tests immunologiques. Elles permettent d'obtenir un résultat après quelques heures par le MALDI-TOF, 1 à 2 h par le Carba NP test, et 15 min par le test immunologique

à flux latéral, offrant ainsi une possibilité de leur utilisation dans le cadre de dépistage d'EPC. (Tableau 7)

Les méthodes génotypiques (PCR) sont très sensibles et spécifiques pour la détection des gènes type OXA-48, elles ont cependant le désavantage d'être relativement coûteuses, lentes et ne détectent que les gènes ciblés par le test.

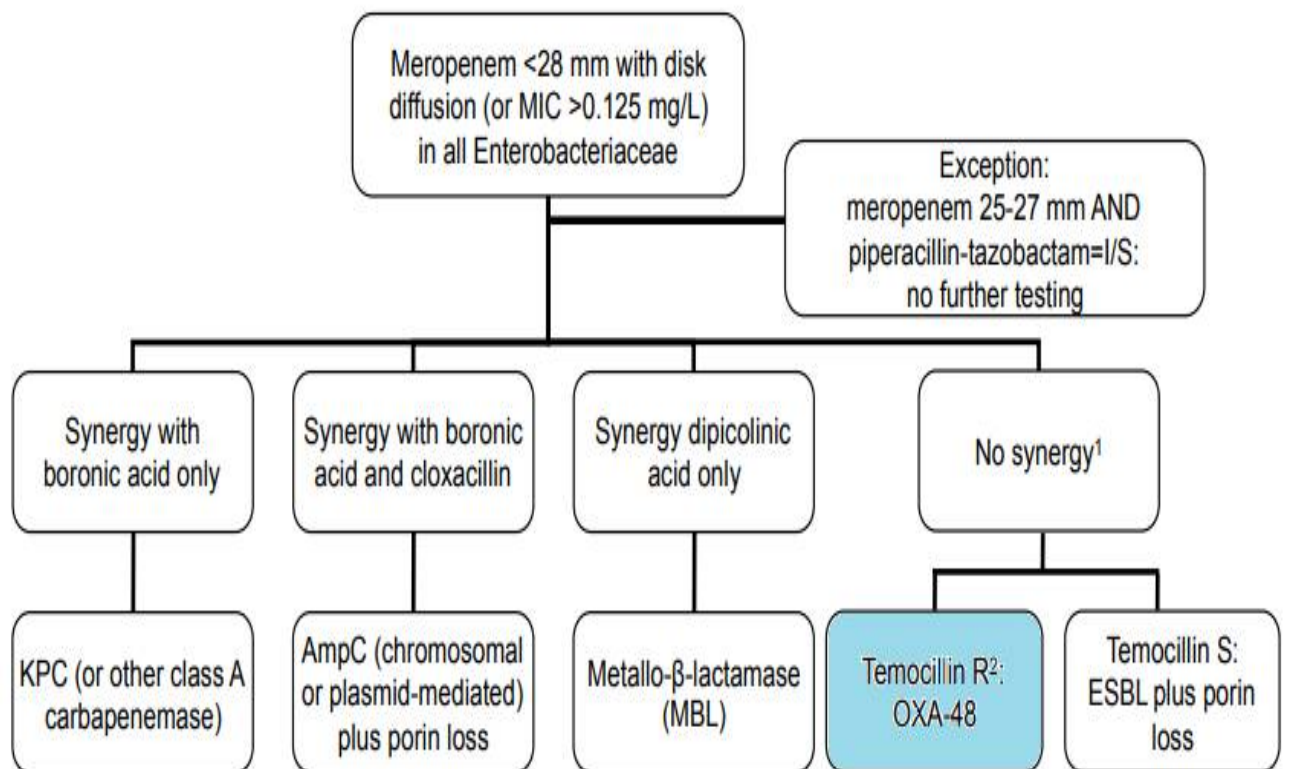


Figure 22:algorithme de détection d'OXA 48[98]

Tableau 7: récapitulatif des tests phénotypiques utilisés pour la détection des carbapénémases oxa 48 [83]

Méthode	Détection spécifique d'OXA-48	Sensibilité pour OXA-48 (%)	Équipement spécial	Interprétation	Expertise	délai d'exécution
À base d'inhibiteurs, MASTDISCS Combi Carba plus	Indirectement	100	Non	Disque zone diam	Faible	18–24 h
Test Carba NP, RAPIDEC CARBA NP	Non	93–96,3	Non	Changement de couleur	Faible	2,5 heures
Test colorimétrique, β -CARBA	Non	80,5	Non	Changement de couleur	Faible	35 min
mCIM, CLSI	Non	100	Non	Disque zone diam	Faible	22 h
rCIM	Non	97,4	Non	Disque zone diam	Faible	2,5 h
Dosage immunologique à flux latéral, OOK K -SeT	oui	100	Non	Lignes visibles	Faible	20 min
Test immunologique à flux latéral, NG-Test CARBA	oui	100	Non	Lignes visibles	Faible	20 min
Dosage électrochimique, BYG Carba v2.0	Non	97,2	Potentiostat fait maison	Signal de conductance avec	Haute	30 minutes
Spectrophotométrie	Non	100	UV spectrophoto	Pente d'absorbance avec valeur de	Haute	12 à 24 h
MALDI-TOF MS, MBT STAR-Carba IVD	Non	100	MALDI-TOF MS (Bruker)	Interprétation automatique par	Faible	55 min

11. Facteurs de risque d'acquisition des EPC OXA-48

Plusieurs facteurs prédisposent à une colonisation intestinale par des entérobactéries productrices d'OXA-48, principalement : les longs séjours aux unités de soins intensifs (> 72 h), la ventilation mécanique [106], une antibiothérapie préalable [107] (en particulier avec les carbapénèmes ou les aminosides), l'utilisation d'antiacides et les voyages aux pays endémiques [107] même en absence de contact avec le système de santé local [108].

Autres facteurs ont été évoqués à la suite d'une épidémie hospitalière au Pays-Bas, tels que le sexe masculin, l'âge avancé et l'utilisation préalable de fluoroquinolones [109].

12. Dépistage des EPC-OXA-48 : prélèvement bactériologique des selles

Le tractus gastro-intestinal est le principal réservoir des entérobactéries productrices d'OXA-48 chez les patients hospitalisés. Par conséquent, l'étude et le dépistage du portage fécal des EPC est essentiel pour le développement des mesures de prévention et de contrôle. Maamar et al. rapportent que l'instauration d'un dépistage systématique du portage rectal d'entérobactéries productrices des carbapénémases a permis de baisser significativement la prévalence mensuelle de leur isolement chez les patients brûlés hospitalisés [110].

A l'échelle mondiale, le taux signalé du portage fécal des EPC chez les patients hospitalisés varie de 0,3 à 69,5 % [111].

Le dépistage se fait par écouvillonnage rectal, et s'adresse aux malades hospitalisés dans des services à haut risque de contamination (unités de soins intensifs, les services de long séjour) ainsi que pour les malades à haut risque de portage des entérobactéries OXA-48 (patients provenant d'un pays endémique, ou déjà admis au niveau d'un établissement ayant eu une épidémie nosocomiale pour les EPC-OXA-48).

IV. Prise en charge de l'infection du brûlé :

A. L'antibiothérapie chez le brûlé

Avant d'instaurer une antibiothérapie chez un patient brûlé avec une infection bactérienne multi-résistante confirmée ou suspectée, un certain nombre de problèmes spécifiques doivent être pris en compte. En effet, la conséquence la plus importante de la présence d'une BMR, à fortiori une BHRe, est la majoration du risque de traitement ATB inapproprié. Selon Shorr et al. Une antibiothérapie initiale inadaptée est significativement corrélée à un séjour plus long, à un risque plus élevé de subir une ventilation mécanique et à une mortalité hospitalière 2 à 4 fois plus importante par rapport à un traitement ATB initial approprié [112].

Il est donc important de garder à l'esprit que la cible de l'antibiothérapie n'est pas le malade mais plutôt la bactérie : le clinicien doit choisir les molécules les plus efficaces et chercher à obtenir des concentrations suffisantes au niveau du foyer infectieux pour éradiquer les germes ciblés (bactéricidie).

Lorsqu'une antibiothérapie est décidée, elle est soit:

- o Probabiliste : devant des manifestations cliniques supposées dues à une infection bactérienne ;
- o Documentée : prescrite devant une infection reconnue, à une bactérie reconnue et selon un antibiogramme ;
- o Prophylactique : dans le but de réduire l'inoculum local pour favoriser le succès de la greffe, prévenir une infection du site opératoire et/ou d'éviter une dissémination bactérienne à partir du site opératoire.

1. Les règles de prescription des antibiotiques chez le brûlé :

Ainsi, la Société Française d'étude et de traitement des brûlures (SFETB) a publié les règles de bonne pratique de l'antibiothérapie chez le brûlé [60]:

❖ **Règle (1) : Pas d'antibiothérapie en absence d'infection avérée :**

La redéfinition des critères diagnostiques d'infection chez la population brûlée a permis de limiter l'usage abusif d'antibiotiques, source principale d'émergence de résistance bactérienne.

❖ **Règle (2): Une infection locale relève d'un traitement local :**

En absence de signes généraux d'infection, l'infection locale ne doit relever que d'un traitement local, dans lequel la chirurgie tient toute sa place.

❖ **Règle (3) : Réduire les inocula bactériens :**

Chez les patients brûlés, de très importants inocula bactérien peuvent être observés, au cours des pneumopathies et/ou les infections des brûlures, la réduction de ces inocula est indispensable pour assurer l'efficacité du traitement mis en place et prévenir l'émergence de résistance bactérienne, elle passe respectivement par le désencombrement bronchique et l'excision des tissus brûlés infectés.

❖ **Règle (4) : L'antibiothérapie d'une infection grave est une urgence thérapeutique :**

En cas d'infection grave (mal tolérée et/ou mettant en jeu le pronostic vital), l'antibiothérapie doit être entamée au plus tard 6 heures après le diagnostic d'infection, et ce, après réalisation des prélèvements bactériologiques nécessaires.

L'antibiothérapie dans ce cas est probabiliste et à large spectre. Néanmoins, le choix des molécules à utiliser est guidé par plusieurs critères :

- L'écologie du service;
- L'écologie du malade;
- L'état du malade ;
- La durée de l'hospitalisation;
- Les antibiothérapies préalables.

❖ **Règle (5) : privilégier les antibiotiques bactéricides :**

Le brûlé présente un déficit immunitaire qui affecte principalement l'immunité cellulaire, par conséquent l'antibiothérapie devra être efficace par elle-même, sans le secours des défenses immunitaires. L'utilisation des antibiotiques bactéricides permet également de réduire l'inoculum bactérien.

❖ **Règle (6) : savoir associer les antibiotiques :**

Théoriquement, l'association d'antibiotiques présente de nombreux d'avantages :

(Élargissement du spectre, effet synergique bactéricide, éviter l'acquisition de nouvelles résistances...), ainsi, les experts recommandent d'utiliser des associations d'antibiotiques au moins durant les 72 premières heures, pour traiter les infections bactériennes graves des patients brûlés.

❖ **Règle (7): savoir adapter l'antibiothérapie :**

Dans l'attente d'une preuve bactériologique, l'antibiothérapie est d'abord probabiliste. Cependant, cette antibiothérapie est parfois inappropriée ; elle doit donc être réévaluée dès la réception des résultats bactériologiques, habituellement après 48 à 72h, et être adaptée selon l'antibiogramme au(x) germe(s) présumé(s) responsable(s) de l'infection.

❖ **Règle (8) : Savoir pratiquer la désescalade/arrêt de l'antibiothérapie :**

La désescalade thérapeutique est le passage d'une antibiothérapie probabiliste à large spectre vers une antibiothérapie à spectre étroit guidée par l'antibiogramme. Ses conditions d'application sont au nombre de trois :

- Disponibilité d'une documentation bactériologique ;
- Documentation positive avec antibiogramme et si possible CMI ;
- Amélioration du tableau infectieux après 48 h.

La durée de l'antibiothérapie recommandée pour la majorité des infections rencontrées chez les patients brûlés est de 7 à 8 jours, à condition que le traitement initial ait été approprié. Une durée plus longue s'avère nécessaire en cas d'infection par des germes à risque (type *Pseudomonas aeruginosa*) sans dépasser 15 jours au maximum.

❖ **Règle (9) : Respecter les modalités thérapeutiques : posologie, rythme d'administration :**

➤ Notions de pharmacocinétique :

Les patients brûlés présentent un état hypermétabolique qui peut perturber la pharmacocinétique des antibiotiques, cette perturbation concerne toutes les classes de molécules et tous les paramètres qui conditionnent la pharmacocinétique des ATB (augmentation du volume de diffusion (V_d) et de la clairance totale (Cl_T), diminution de la demi-vie ($t_{1/2}$) avec d'importantes variations interindividuelles. Par conséquent, on observe une baisse des concentrations tissulaires chez cette population par rapport aux valeurs usuelles.

Ainsi, Il est recommandé d'augmenter les doses des antibiotiques chez le patient brûlé et d'en aménager les modalités d'administration.

➤ Notions de pharmacodynamie :

Selon leur cinétique de bactéricidie, les ATB peuvent être répartis en deux groupes :

• ***Antibiotiques à bactéricidie concentration-dépendante (aminosides, fosfomycine et fluoroquinolones)***

Pour ce groupe d'ATB, la bactéricidie est proportionnelle à la concentration maximale obtenue, c'est-à-dire : plus la dose unitaire administrée est élevée, plus la bactéricidie est importante. L'objectif serait donc d'atteindre la concentration la plus élevée possible (C_{max}) par rapport à la concentration minimale inhibitrice (CMI).

Le rythme d'administration est discontinu, l'intervalle entre deux prises dépend du $t_{1/2}$ la molécule.

- ***Antibiotiques à bactéricidie temps dépendante (bêtalactamines, glycopeptides)***

La bactéricidie ne dépend pas de la concentration obtenue, mais plutôt du temps pendant lequel les concentrations sériques d'antibiotiques se situent au-dessus de la CMI. L'objectif serait d'obtenir des concentrations sériques dépassant la CMI dans 100 % du temps. Chez le patient brûlé, Les experts recommandent l'administration en perfusion continue car elle semble offrir les meilleures garanties de taux sériques efficaces et stables.

❖ **Règle (10) : Savoir doser les antibiotiques :**

Deux situations se présentent selon la bactéricidie de l'antibiotique considéré.

- Bactéricidie concentration- dépendante

L'objectif est d'obtenir une concentration 10 fois supérieure à la CMI dans la plupart des cas, et 20 fois supérieure à la CMI pour les germes à risque.

- Bactéricidie temps-dépendante

L'administration d'une perfusion continue implique également de définir la concentration cible à atteindre, les experts recommandent une concentration à l'équilibre (C_{ss}) égale à 4 à 5 fois la CMI.

Tableau 8 :posologies des antibiotiques le plus utilisées dans le service des brûlés de l'HMMIV[16]

Molécule d'antibiotique utilisée	La dose a administré
Ceftazidime	500 mg injectable (4-6 g/24 h)
Imipénème-Cilastatine	500 mg injectable (50 mg/kg/j)
Amoxicilline-Acide clavulanique	1 g injectable (4 g/j en intraveineux).
Teicoplanine a été de 400 mg/12 h.	400 mg/12 h
Ciprofloxacine	200 mg en perfusion a été utilisée à raison de 1200 mg/j. le relais par la forme orale à 500 mg était à raison de 2000 mg/j en 2 prises
Gentamicine	80 mg injectable a été utilisée à la posologie de 3 mg/kg/j.
Amikacine	15 mg/kg/j en administration biquotidienne.
Fluconazole	100 mg/50 ml en perfusion lente de 200 mg/s en moyenne.
Métronidazole	0,5% en perfusion (1500 mg/jour)
Sulfadiazine argentique crème	crème en couche de 2-3 mm/24 h,

Cas particulier : antibioprophylaxie péri-opératoire

L'antibioprophylaxie chez le brûlé n'a d'intérêt qu'en péri-opératoire, elle doit obéir à un certain nombre de règles spécifiques :

- o Commencer l'antibioprophylaxie suffisamment longtemps avant l'acte chirurgical (1 h 30 min) ;
- o La première dose administrée est le double de la dose unitaire recommandée en traitement curatif ;
- o Réinjecter la moitié de la dose initiale toutes les deux demi-vies de la molécule
- o L'antibioprophylaxie dure habituellement 24 heures, elle ne doit jamais dépasser 48 heures ;
- o Dans le cas d'administration réitérée, une perfusion continue après dose de charge est possible pour les molécules à bactéricidie temps-dépendante.

B. Antibiothérapie actuelle des infections aux entérobactéries productrices d'oxa-48

La majorité des entérobactéries productrices d'OXA-48 possède un phénotype de multi-résistance aux antibiotiques qui limite fortement les possibilités thérapeutiques. Cette multi-résistance est très souvent due à l'association de carbapénèmases et de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE). Les principales molécules utilisées pour le traitement des EPC sont : les b-lactamines (carbapénèmes, ceftazidime et aztréonam), les polymyxines (colistine, polymyxine B), les aminosides, la tigécycline et la fosfomycine. Il est important de noter que la plupart des études disponibles à présent sont des études rétrospectives qui impliquent un nombre limité de patients, tandis qu'aucun essai contrôlé randomisé n'est encore disponible [113].

Théoriquement, les céphalosporines telles que la ceftazidime peuvent être utilisées pour les isolats producteurs d'OXA-48 en absence de co-production de BLSE, car ces molécules sont faiblement ou non hydrolysées par ces enzymes. Mimos et al

ont développé un modèle expérimental de péritonite induite chez la souris, en utilisant une souche de *Klebsiella pneumoniae* productrice d'OXA-48 non productrice de BLSE ni d'AmpC. La ceftazidime avait la plus grande efficacité, contrairement à l'ertapénem et à l'imipénem[114].

Cliniquement, Levast et al. ont rapporté le cas d'une infection pulmonaire néonatale causée par un *Klebsiella pneumoniae* BLSE-négatif et productrice d'OXA-48 traité avec succès par l'association du céfotaxime avec l'amikacine ce qui concorde avec les résultats de Mimos et al.[115]

Pour ce qui est des carbapénèmes, des niveaux d'hydrolyse différents sont rapportés, l'imipénem et le doripénem ,malgré leur sensibilité dans l'étude de Wiskirchen et al.,ont montré une faible efficacité sur le modèle murin in vivo, tandis que l'activité de l'ertapénème, était à la fois faible in vitro et in vivo [116] ; ce qui était également le cas dans l'étude réalisée par Lutgring et al. Où tous les isolats récupérés chez des patients entre 2010-2014 étaient résistants à l'ertapénème. [117]

Cliniquement, l'utilisation des carbapénèmes en monothérapie a réalisé des taux de guérison et de survie compris entre 0% et 66% [118-121]. Il s'agissait dans la plupart des cas de bactériémies compliquant la mise en place d'un cathéter intraveineux. Ainsi, l'échec du traitement par carbapénèmes est probablement plus important, comme de nombreux succès thérapeutiques ont été attribués au retrait des cathéters veineux centraux infectés.

Les polymyxines - à savoir la colistine - ont montré des résultats variables et incohérents entre les différentes études *in vitro*, avec de nombreux rapports de résistance [122,123].Egalement, l'ajout du fosfomycine à la colistine s'est avéré antagoniste contre les souches d'OXA-48 [122] et l'association de colistine avec un aminoside est notée comme significativement néphrotoxique [124]

La monothérapie à l'amikacine a montré un succès modéré avec deux résultats positifs dans des bactériémies sur cathéters et un décès dans le cas d'une infection urinaire[119]. Son succès est probablement lié également à la prévalence des autres mécanismes de résistance dans les isolats locaux.

L'évaluation de la tigécycline in vitro a abouti à des résultats incohérents avec des fourchettes de sensibilités très variables selon les différentes études[125-128] tandis que son utilisation clinique en monothérapie par Navarro et al. A obtenu de bons résultats chez deux cas de bactériémie. A noter que le volet chirurgical ait contribué majoritairement aux bons résultats obtenu selon la même source[119]

De nouveaux inhibiteurs de bêta-lactamase ont été largement étudiés pour leur activité contre les EPC-OXA-48. Les carbapénémases OXA-48 ne sont pas inhibées par les inhibiteurs courants tel que l'acide clavulanique, le tazobactam et le sulbactam, qui inhibent essentiellement les bêta-lactamases de classe A. L'avibactam (NXL104) devrait représenter une option thérapeutique intéressante, comme il possède une activité puissante contre les β -lactamases de classe A, B et D[100] , il pourra inhiber à la fois les BLSE et l'OXA-48 dans les isolats combinant les deux mécanismes . il a été rapporté que l'ajout de l'avibactam à l'imipénem améliore significativement son efficacité contre les isolats de *Klebsiella pneumoniae* OXA-48, avec une CMI₅₀ qui passe de 8 mg/l pour l'imipénem seul à 0.016 pour l'association imipenem-avibactam ce qui correspond à une réduction de 500 fois la valeur du CMI₅₀[119]

Des résultats similaires ont été rapportés in vitro pour les organismes producteurs d'OXA-48 BLSE positifs, lors de la combinaison de l'avibactam avec le céfépime et la ceftazidime avec une réduction de CMI₅₀ de 266 et 1 000 fois, respectivement[129,130]

Cliniquement, la combinaison Ceftazidime-avibactam s'est révélé prometteuse dans la série de cas de temkin et al. À propos de 13 patients hospitalisés pour une bactériémie a EPC-OXA-48. il a été noté une guérison clinique, une guérison

microbiologique dans 8/13 (61,5%), 6/13 (46%) des cas respectivement[131]. Des chiffres similaires ont été rapporté par De la cale et al. Avec une guérison clinique à 30 jours de 62,5% pour 90 épisodes analysés [132] Castón et al. ont rapporté une probabilité de guérison clinique plus importante (75%) dans les bactériémies aux EPC, mais sans différence significative de mortalité par rapport aux autres schémas antimicrobiens [133].

L'utilisation de la Ceftazidime et Ceftazidime-avibactam a malheureusement entraîné des mutations des gène *bla* OXA-48 qui ont augmenté par conséquent la capacité de l'OXA-48 à hydrolyser la Ceftazidime et un effet inhibiteur moindre pour l'avibactam. Par conséquent, la résistance à la Ceftazidime -avibactam parmi les Entérobactéries productrices d'OXA-48 doit être surveillée, bien qu'aucun cas clinique de sensibilité réduite à CAZ-AVI médiée par l'OXA-48 n'est encore rapporté [134]

Les associations thérapeutiques utilisant deux ou trois antibiotiques aux activités démontrées contre un producteur d'OXA-48 ont prouvé un bénéfice pour l'amélioration du taux de survie par rapport à celui de la monothérapie[135]. Des régimes de bi ou de tri-thérapie contenant diverses combinaisons de carbapénèmes, aminosides, de colistine, de fosfomycine et de tigécycline ont été rapportés avec des succès modérés. [104]

Initialement, l'association d'un carbapénème, (l'imipénem ou le méropénem) avec la colistine a été utilisée auprès de 7 cas de bactériémie sur cathéter, de pneumonie et d'infection intra-abdominale impliquant des EPC-OXA-48 [119,121,136] seulement 3/7 (**42,8%**) des patients traités avec ce schéma ont obtenu une guérison clinique et ont survécu. tandis que l'ajout d'amikacine à un carbapénème- lorsqu'il y a sensibilité à l'amikacine- a abouti à des résultats meilleurs, avec guérison de 3/4 (**75%**) des patients traités avec ce régime [119,137].

La colistine a été utilisée en association à la fois avec la fosfomycine et la tigécycline chez 4 et 6 patients respectivement, dans la série de cas de Navarro et al. qui a documenté des taux de survie de 3/4 (75%) et 5/6 (83%) [119]. Des associations sans carbapénème et sans colistine avec tigécycline et amikacine ont été également rapportés chez quatre patients de la même série de cas, avec un taux de survie moyen (50%).

Enfin, des thérapies non-antibiotiques ont été étudiées pour le traitement d'une ostéomyélite d'un pied diabétique à *Klebsiella pneumoniae* productrice d'OXA -48 acquise en Tunisie, qui a été traité avec succès avec l'oxygénothérapie hyperbare seul.[138] Dans l'ensemble, tous ces rapports mettent le point sur la variabilité et l'imprévisibilité des options thérapeutiques appropriées pour ce type d'infection.

La meilleure approche thérapeutique pour la gestion des infections aux entérobactéries productrices d'OXA-48 reste toujours controversée, le choix du traitement approprié doit être fait au cas par cas, tout en équilibrant entre efficacité et toxicité, et en tenant compte des régimes proposés et préconisés dans la littérature.

**Tableau 9: les différents protocoles thérapeutiques de la prise en charge des producteurs d'OXA-
48[104]**

Protocoles thérapeutiques	Références	Nombres de patients	Type d'infection	Survie entre 14 et 30 jours (%)
Ceftriaxone	[115,119]	2	Endométrite (1) bactériémie (1)	100 %
Carbapénème	[118-121]	10	Pneumonie (1) Bactériémie (9)	0-66 %
Amikacine	[119]	3	Bactériémie (3)	66 %
Tigécycline	[119]	2	bactériémie (2)	100 %
Colistine Tigécycline	[119]	1	Bactériémie (1)	100 %
Ceftazidime-Avibactam	[131,133]	18	Bactériémie (5)	22.7% - 70.6%
Ceftazidime + Colistine	[139]	1	Bactériémie sur cathéter (1)	100 %
Carbapénème +Amikacine	[119,137]	4	Bactériémie (4)	66 % - 100%
Carbapénème +Colistine	[118,121]	7	Bactériémie sur cathéter (1) Bactériémie (4) Pneumonie (1) Foyer abdominale (1)	0-100 %
Colistine + Fosfomycine	[119]	4	Bactériémie (4)	75 %
Colistine +Amikacine	[119]	1	Bactériémie (1)	100 %
Tigécycline+ Colistine	[119]	6	Bactériémie (6)	83 %
Tigécycline+ Amikacine	[119]	4	Bactériémie (4)	50 %
Tigécycline+ Fosfomycine	[119]	1	Bactériémie (1)	100 %
Carbapénème +Amikacine +Colistine	[118]	2	Bactériémie sur cathéter (1) Pneumonie (1)	50 %
Colistine+Amikacine + Tigécycline	[119]	2	Bactériémie (2)	50 %

V. Prévention des infections bactériennes multi-résistantes chez les patients brûlés

A. Organes de prévention des infections liées aux soins :

1. CLIN : Comité de Lutte contre Les Infections Nosocomiales :

a. Composition du CLIN

L'arrêté du ministère de la santé marocaine n°456-11 portant sur le règlement intérieur des hôpitaux, met le point sur l'organisation et les modalités de fonctionnement du Comité de Lutte contre Les Infections Nosocomiales dans chaque établissement de santé. Ainsi le CLIN comprend outre le directeur et les chefs de pôles, les membres suivants :

- Le président du conseil des médecins, des pharmaciens et des médecins dentistes;
- Les responsables du laboratoire et de la pharmacie hospitalière
- L'épidémiologiste de l'hôpital (lorsqu'il existe) ;
- Un médecin de chacune des spécialités disponibles au niveau de l'établissement de santé ;
- Un ingénieur biomédical ;
- Un représentant de l'équipe de l'hygiène.

Le président du CLIN est choisi par et parmi les membres du comité.

b. Attributions, organisation et modalités de fonctionnement du CLIN

Le CLIN a pour missions de :

- Proposer des programmes de lutte contre les infections liées aux soins;

- Participer à la formation des personnels de santé en matière d'hygiène hospitalière et de prévention des infections liées aux soins ;
- Coordination des actions menées dans les services hospitaliers dans le but de lutter contre les infections liées aux soins ;
- Proposer un dispositif de surveillance des infections liées aux soins ;
- Promouvoir l'application des recommandations de bonnes pratiques en terme d'hygiène hospitalière;
- Évaluer périodiquement les actions de lutte contre les infections liées aux soins;
- Etablir un rapport périodique sur la lutte contre les infections liées aux soins et veiller à sa diffusion.

B. Stratégies de prévention des infections liées aux soins :

Compte tenu des hospitalisations prolongées et des procédures invasives fréquentes que subissent les patients brûlés, le risque d'infection liée aux soins est plus important chez cette population de malade. Ainsi, la mise en œuvre de stratégies proactive de prévention fait partie intégrante de l'amélioration du pronostic des brûlés. Ces stratégies visent les 2 principales sources d'infection au niveau d'une unité de brûlés : exogène (de l'environnement) et endogène (du patient).

1. Mesures de prévention des contaminations exogènes

Dès sa conception, un centre de traitement des brûlés doit répondre à certains procédés architecturaux, il convient qu'un CTB comprenne au minimum 6 lits de réanimation et soit équipé d'un système de traitement et de contrôle de l'air diminuant le risque de contamination microbienne par voie aérienne (standard, à circulation complexe ou à flux laminaire). La qualité de l'eau doit être contrôlée, ainsi que des circuits séparés des patients, du matériel, du personnel et des visiteurs doivent être déterminés.

Parallèlement, les mesures d'hygiène doivent être strictement respectées lors des soins du brûlé, à savoir le lavage des mains avant et après tout contact avec le patient, en utilisant des gants stériles et les changer entre deux patients et entre deux activités, et en portant une casaque, un masque et un couvre-chef.

L'isolement du malade est initialement stérile afin d'éviter les contaminations exogènes, plus tardivement, le brûlé peut se contaminer à partir des germes endogènes, voire même développer des BMR, l'isolement dans ce cas devient septique afin d'éviter la contamination des nouveaux arrivants. L'isolation technique doit être également respectée, avec le minimum d'appareils partagés (soigneusement décontaminées entre 2 patients) et la majorité des soins réalisés dans la chambre du malade afin d'éviter les contaminations croisées.

Un contrôle particulier doit être attribué aux salles d'hydrothérapie, comme étant source majeure de contamination croisée. Tissot et al. Rapporte que 23 patients infectés ayant été traités sur une durée de 3 ans dans une unité de brûlés en Suisse partageaient de manière inexplicée le même génotype de *Pseudomonas aeruginosa* (DLST 1–18) ; après une enquête épidémiologique, le génotype a été récupéré dans 2 salles d'hydrothérapie dans lesquelles 19 des 23 patients infectés avaient été traités. l'épidémie a été donc maîtrisée après la mise en œuvre de mesures strictes de nettoyage / désinfection de l'environnement visant principalement la salle d'hydrothérapie[140]. Ainsi le CDC préconise d'arrêter les balnéothérapie, et si le centre envisage de continuer à utiliser cette technique, de prévoir une baignoire dans la chambre du malade

2. Mesures de prévention des contaminations endogènes :

i. Dépistage et surveillance des patients

Dès son admission au CTB, le patient brûlé va subir une série de prélèvements de dépistage à la recherche d'une colonisation microbienne ou d'une infection réelle, ces

prélèvements seront poursuivis jusqu'au jour de sa sortie. Le débat n'est pas encore tranché concernant le meilleur moyen dépistage/surveillance des infections brûlures lorsqu'on compare les écouvillons de surface aux biopsies.

Les patients brûlés présentant des lésions par inhalation de fumée sont souvent exposés à une pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM). Brusselaers et al. Recommandent de réaliser des cultures de surveillance par aspiration endotrachéale 3 fois par semaine dans le but de prédire le pathogène causal lors d'une éventuelle PAVM ultérieure, cette approche a permis de prédire les pathogènes en cause avec une sensibilité de 83% et une spécificité de 96% améliorant ainsi la prise en charge thérapeutique [141].

Dans notre service- service des brûlés de l'HMIMV Rabat, pour chaque patient admis, des prélèvements microbiologiques sont systématiquement effectués, à savoir : des prélèvements par écouvillon des zones cutanées brûlées, une série de 3 hémocultures, un ECBU et un PDP si le patient était préalablement intubé. Ces prélèvements seront complétés par une analyse bactériologique.[142]

La gestion des cathéters intravasculaires chez les patients brûlés est un sujet controversé, bien que les directives de la société américaine des maladies infectieuses(Infectious Diseases Society of America) et de la société américaine des soins de santé et d'épidémiologie (Society for Healthcare Epidemiology of America) recommandent de ne pas changer systématiquement les cathéters veineux centraux, la majorité des CTB utilisent cette pratique, en raison du manque de données pour la population brûlée. [143,144] .

King et al. Ont évalué l'impact de l'augmentation du délai d'échange de cathéter veineux centraux de tous les 3 jours à tous les 4 jours sur l'incidence des infections liées aux cathéters et ont rapporté un passage du taux de 4% à 12% respectivement[144]. Tandis que Kagan et al. n'ont pas constaté de différence entre les échanges de lignes toutes les 48 heures avec les échanges toutes les 72 heures [145]. Il

est également important de noter que l'incidence des ILC passe de 6 à 27% quand la ligne est placée à moins de 5 cm de la zone brûlée. Ainsi, un essai contrôlé randomisé multicentrique s'impose pour trancher si les changements de routine sont recommandés chez cette population de malade et le cas échéant, déterminer l'intervalle approprié entre les échanges.

ii. Soins locaux :

D'un point de vue chirurgical, l'excision et la greffe précoce des brûlures réduisent considérablement la colonisation bactérienne. D'après Barret et al. Les patients qui subissent un traitement conservateur ou une excision retardée des brûlures présentent une incidence plus élevée de colonisation bactérienne et des taux plus accrus d'infection, comparée aux patients ayant bénéficié d'une excision greffe pendant les premières 24 heures[5]. L'excision des zones brûlées doit être envisagée pour toutes les brûlures de pleine épaisseur selon la même source.

En outre, les pansements quotidiens associés aux topiques antibactériens tels que le Mafénide et la Sulfadiazine d'argent, associés à une excision précoce, ont été associés à une diminution de l'incidence de la bactériémie chez les brûlés selon Timothy et al. L'utilisation du Mafénide a permis de réduire la mortalité de 10% chez les patients âgés entre 20 et 50 ans présentant des surfaces brûlées entre 40 et 79 %[146].

iii. L'antibiothérapie prophylactique

Les antibiothérapies prophylactiques systémiques ne se sont pas démontrées efficaces dans la prévention de l'infection chez les patients brûlés. Une revue Cochrane a analysé 36 études et a conclu l'insuffisance de preuves pour recommander leur utilisation systématique [147]. Néanmoins, dans une étude rétrospective de Takashi et al. l'utilisation systémique d'antibiothérapie prophylactique a améliorait la mortalité hospitalière à 28 jours chez les brûlés graves ventilés mécaniquement , mais sans

bénéfice significatif chez les brûlés non ventilés [148]. Ces résultats soulèvent la possibilité que l'antibio-prophylaxie systémique puisse être bénéfique chez un sous-ensemble de patients brûlés. Toutefois, les directives de la Société internationale des brûlures (International Society for Burn Injury) ne préconisent pas son utilisation systématique [149].

Pour ce qui est des antibioprophylaxies péri-opératoires, les données actuelles ne sont pas non plus concluantes, mais les experts suggèrent que leur utilisation pour les procédures d'excision et de greffe est envisageable[150].

iv. La décontamination intestinale sélective :

La décontamination intestinale sélective consiste à administrer une cure orale d'ATB non absorbable dans le but d'éradiquer les microorganismes oropharyngés et gastro-intestinaux, principale source de contamination par voie endogène. Bien que cette technique soit bénéfique chez les patients gravement malades, son efficacité chez les patients brûlés est toujours remise en question. Dans un essai contrôlé randomisé réalisé par Lopez et al. Ils ont évalué l'avantage de la décontamination intestinale sélective par rapport à un placebo chez 107 patients brûlés, et ont abouti à une amélioration du taux de survie de 90% en utilisant la DIS contre 72,2 % pour le groupe témoin[151]. Des résultats concordants ont été rapportés par Aboelatta et al . Avec un contrôle meilleur des épisodes infectieux et une réduction du taux de mortalité en utilisant la DIS[152]. Cependant les résultats de Barret et al s'opposaient aux résultats des deux études précédentes, où le taux de contamination des plaies et de sepsis étaient similaires entre les deux groupes.[153] Ainsi l'utilisation de la décontamination intestinale sélective n'est pas recommandée par manque de preuves.[154]

3. Mesures visant à limiter le développement microbien

i. Mesures chirurgicales :

D'un point de vue chirurgical, l'excision et la greffe précoce des brûlures réduisent considérablement la colonisation bactérienne. D'après Barret et al. Les patients qui subissent un traitement conservateur ou une excision retardée des brûlures présentent une incidence plus élevée de colonisation bactérienne et des taux plus accrus d'infection, comparée aux patients ayant bénéficié d'une excision greffe pendant les premières 24 heures[5]. L'excision des zones brûlées doit être envisagée pour toutes les brûlures de pleine épaisseur selon la même source.

ii. Pansements des brûlures

La brûlure cutanée reste stérile pendant les 12 heures succédant l'accident. Au-delà, le traitement local fait appel le plus souvent à des pansements avec des topiques antibactériens qui permettent, en réduisant la charge microbienne des brûlures, de retarder le développement des infections. Les produits les plus utilisés sont la sulfadiazine argentique (Flammazine ®, Sicazine®), la cérium-silver sulfadiazine (Flammacérium®) et l'acétate de mafénide (Sulfamylon®)

❖ Les pansements d'argents:

La sulfadiazine argentique est le produit de référence dans la plupart des centres de brûlés depuis plus de 30 ans. Son action étant optimale pendant les 12 premières heures, impose de renouveler son application au mieux tous les jours pendant la première semaine et toutes les 4 heures lorsqu'il s'agit d'un pansement ouvert. Son activité est bonne contre les bacilles gram négatif (entérobactéries et pyocyaniques) les staphylocoques dorés et les Candida albicans. Cependant, son principal inconvénient est la liquéfaction de l'escarre qui devient rapidement non chirurgical.

L'association de la sulfadiazine argentique avec le nitrate de cérium (Flammacérium®) permet d'élargir le spectre antibactérien tout en créant un escarre rigide, facilitant la prise en charge chirurgicale.

Les pansements à l'argent nanocristallin (Acticoat™), constituent une alternative potentielle au sulfadiazine argentique. Ces nouveaux pansements montrent de meilleurs résultats que la sulfadiazine pour la cicatrisation des plaies, et permettent une libération plus prolongée et plus contrôlée de l'argent au niveau de la plaie brûlée, diminuant ainsi la fréquence des changements de pansement. [154]

❖ Antibiotiques topiques : l'acétate de mafénide

Il s'agit du topique doté du meilleur pouvoir pénétrant dans l'escarre, l'acétate de mafénide est un sulfamide très actif contre les bacilles aérobies à Gram négatif, *Pseudomonas Aeruginosa* et les anaérobies, mais moins actif contre les bactéries à Gram positif telles que *Staphylococcus Aureus*. Son application reste très douloureuse en absence de sédation et peut être responsable d'une acidose métabolique par inhibition de l'anhydrase carbonique. C'est un produit à utiliser en deuxième intention

Conclusion

Au cours des dernières décennies, le taux de mortalité consécutif aux brûlures a considérablement diminué. Ceci est dû principalement au progrès des soins de réanimation, au développement de nouvelles techniques chirurgicales et à l'amélioration de la prise en charge transfusionnelle et nutritionnelle. Cependant le pronostic à long terme reste dépendant de l'avènement d'un sepsis et d'un syndrome de défaillance multi viscérale, qui sont actuellement la principale cause de décès après une brûlure.

Le pronostic de cette population complexe de malades est d'autant plus réservé quand les germes responsables du sepsis sont des bactéries multi résistantes, un défi réel pour la santé publique mondiale comme de moins en moins de traitements antimicrobiens sont mis au point. Parmi ces bactéries, les entérobactéries productrices de carbapénèmases sont la principale source d'infections communautaires et hospitalières, et le gène Oxa 48 est le gène de carbapénémase le plus répandu au Maroc.

Étant donné l'indisponibilité d'un seul antibiotique efficace contre les entérobactéries productrices d'OXA-48, la meilleure approche thérapeutique reste toujours controversée, le choix du traitement approprié doit se faire au cas par cas, tout en équilibrant entre efficacité et toxicité, et en tenant compte des régimes proposés et préconisés dans la littérature.

Résumés

Résumé

Titre : Les infections aux entérobactéries productrices d'OXA-48 chez le brûlé grave.

Auteur : BOUROTE Basma.

Rapporteur : Pr. SIAH Samir.

Mots-clés : brûlé grave, OXA-48, entérobactéries.

Chaque année, les brûlures cutanées affectent plus de 11 millions de personnes dont 180.000 décèdent. Bien que la prise en charge thérapeutique de ce type de traumatisme ait connu de considérables avancements au cours des dernières décennies, le pronostic à long terme reste toujours dépendant de l'occurrence d'un sepsis, principale cause actuelle de décès après une brûlure.

Chez cette population complexe de malades, le pronostic est d'autant plus réservé quand les germes en cause sont des bactéries multi résistantes, une menace mondiale qui limite les options thérapeutiques, déjà restreintes par le manque de développement que connaît le secteur des antibiotiques. Parmi ces bactéries, les entérobactéries productrices de carbapénèmases sont la principale source d'infections communautaires et hospitalières, et le gène Oxa-48 est le gène de carbapénémase le plus répandu au Maroc.

La gestion thérapeutique des infections aux entérobactéries productrices d'OXA-48 reste sujette à des divergences et n'est pas encore standardisée. Le choix du traitement approprié doit se faire au cas par cas, tout en équilibrant entre efficacité et toxicité, et en tenant compte des particularités physiopathologiques de la population brûlée.

Abstract

Title: Infections by OXA-48 producing Enterobacteriaceae in severely burned patient.

Author: BOUROUTE Basma.

Reporter: Pr SIAH Samir.

Keywords: severe burn, OXA-48, Enterobacteriaceae.

Each year, skin burns affect more than 11 million people, 180 000 of them end up dying. Although the therapeutic management of this type of trauma has seen considerable progress in the last decades, the long-term prognosis still depends on the occurrence of sepsis, which is currently the leading cause of death in severely burned patients.

In this complex population of patients, the severity of prognosis is higher when the germs in question are multi-resistant bacteria, a global threat that limits the therapeutic options. These being already scarce because of the lack of development in the antibiotics sector. Among these bacteria, the carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* are the main source of community and nosocomial infections, and the Oxa-48 gene is the most common carbapenemase gene in Morocco.

The therapeutic management of patients presenting an infection with OXA-48 producing Enterobacteriaceae remains subject of discordance, and is not yet standardized. The choice of the appropriate treatment must be made individually for each patient, while balancing between efficacy and toxicity, and taking into account the physiopathological characteristics of the severely burned cases.

ملخص

العنوان: التعفنات بواسطة البكتيريا المعوية المنتجة لل OXA-48 لدى المصاب بحروق بليغة.

الكاتبة: بسمة بوروط.

المشرف: الأستاذ سياح سمير.

الكلمات الأساسية: الحروق البليغة، OXA-48، البكتيريا المعوية.

يصاب كل سنة 11 مليون شخص بحروق جلدية، تؤدي بحياة 180000 منهم. على الرغم من أن الإدارة العلاجية لهذا النوع من الحوادث قد شهدت تقدماً كبيراً في العقود الأخيرة، إلا أن التشخيص طويل الأمد لا يزال يعتمد بالأساس على حدوث تعفن الدم، الذي يعتبر السبب الرئيسي الحالي للوفاة بعد الحرق.

في هذه المجموعة المعقدة من المرضى، يكون التشخيص أكثر تحفظاً عندما تكون الجراثيم المعنية عبارة عن بكتيريا متعددة المقاومة، التي تعتبر تهديداً عالمياً يحد من الخيارات العلاجية، نتيجة نقص التطوير الذي يعرفه قطاع صناعة المضادات الحيوية، من بين هذه البكتيريا، تعد البكتيريا المعوية المنتجة لل carbapenemase المصدر الرئيسي للعدوى في المجتمع والمستشفى، وجين Oxa-48 هو أكثر جين carbapenemase شيوعاً في المغرب.

لا تزال الإدارة العلاجية للبكتيريا المعوية المنتجة لل OXA-48 خاضعة للاختلافات ولم يتم توحيدها بعد، لهذا يجب أن يتم اختيار العلاج المناسب على أساس كل حالة على حدة، مع الموازنة بين الفعالية والسمية، ومع الأخذ بعين الاعتبار الخصائص الفسيولوجية لضحايا الحروق.

Bibliographie

- [1] Carsin H, Le Bever H, Ainaud P, Stephanazzi J Conduite à tenir devant une brûlure. EMC. Elsevier Masson SAS, Paris), Urgences.
- [2] Echinard C, Latarjet J (2012) Les brûlures: Elsevier Health Sciences.
- [3] Prost-Squarcioni C (2006) Histology of skin and hair follicle. *Medecine sciences: M/S* 22: 131-137.
- [4] Kanitakis J (2002) Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. *European journal of dermatology* 12: 390-401.
- [5] Barret JP, Herndon DN (2003) Effects of burn wound excision on bacterial colonization and invasion. *Plastic and reconstructive surgery* 111: 744-750; discussion 751.
- [6] Lakhel A, Pradier J, Brachet M, Duhoux A, Duhamel P, et al. (2008) Chirurgie des brûlures graves au stade aigu. *Encycl Med Chir (Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS, Paris), Techniques chirurgicales–Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique*: 45-157.
- [7] Goetz A DESS DE COSMÉTOLOGIE.
- [8] Goldsmith LA KS, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K Fitzpatrick's *Dermatology In General Medicine* 8th Edition.
- [9] Dreno B. *Anatomy and physiology of skin and cutaneous annexes*; 2009. pp. S247-251.
- [10] Abdayem R, Haftek M. *The epidermal barrier*; 2018. pp. 293-301.
- [11] OMS (2020).
- [12] Wassermann D (2000) Epidémiologie et organisation de la prise en charge des brûlés en France. *Médecine et armées* 28: 273-278.

- [13] Legrand M, Barraud D, Constant I, Devauchelle P, Donat N, et al. (2020) Management of severe thermal burns in the acute phase in adults and children. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*.
- [14] Droussi H, Benchamkha Y, Ouahbi S, Dlimi M, Elatiqi O, et al. (2013) Epidemiology and treatment of paediatric burns in a large children's hospital in Morocco: Analysis of 394 cases: Épidémiologie et traitement des brûlures pédiatriques dans un grand hôpital pour enfants au Maroc: l'analyse de 394 cas. *African Journal of Emergency Medicine* 3: 110-115.
- [15] Bakkali H, Ababou K, Bellamari H, Ennouhi A, Sabah TN, et al. (2009) La prise en charge des brûlures électriques: a propos de 30 cas. *Annals of Burns and Fire Disasters* 22: 33.
- [16] ORCHI I (2020) Réévaluation de l'antibiothérapie probabiliste à 48-72H: Etude prospective de 12 mois au service des brûlés de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V-Rabat.
- [17] Wassermann D (2002) Critères de gravité des brûlures. *Epidémiologie, prévention, organisation de la prise en charge*. Elsevier.
- [18] SFAR (2019) RPP Urgence brûlé - Fiches de synthèse.
- [19] Legrand M, Barraud D, Constant I, Devauchelle P, Donat N, et al. (2020) Management of severe thermal burns in the acute phase in adults and children. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine* 39: 253-267.
- [20] Lakhel A, Pradier J, Brachet M, Duhoux A, Duhamel P, et al. (2008) Chirurgie des brûlures graves au stade aigu. *EMC—Techniques chirurgicales—Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique* 3: 1-36.
- [21] Eastridge B, Putz B (2016) Burn clinical practice guideline. *Texas EMS trauma and acute care foundation trauma division*: 5-6.

- [22] iconographie du service des brûlés de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat.
- [23] Jault P, Donat N, Leclerc T, Cirodde A, Davy A, et al. (2012) Les premières heures du brûlé grave. *Journal européen des urgences et de réanimation* 24: 138-146.
- [24] Jeschke MG, van Baar ME, Choudhry MA, Chung KK, Gibran NS, et al. (2020) Burn injury. *Nature Reviews Disease Primers* 6: 1-25.
- [25] Genest S, Boussouak A, Lan R, Catherine J (2017) Brûlures orales iatrogènes de nature chimique: Présentation de deux cas, revue de la littérature et proposition de conduite à tenir. 65ème Congrès de la SFCO: 03021.
- [26] Hoogewerf CJ, van Baar ME, Middelkoop E, van Loey NE (2014) Impact of facial burns: relationship between depressive symptoms, self-esteem and scar severity. *General hospital psychiatry* 36: 271-276.
- [27] Ayar PV, Benyamina M (2019) Prise en charge du patient brûlé en préhospitalier. Première partie: cas général et inhalation de fumées. *Annals of Burns and Fire Disasters* 32: 22.
- [28] Hettiaratchy S, Papini R (2004) Initial management of a major burn: I—overview. *Bmj* 328: 1555-1557.
- [29] Ravat F, Payre J, Peslages P, Fontaine M, Sens N (2011) La brûlure: une pathologie inflammatoire. *Pathologie Biologie* 59: e63-e72.
- [30] Echinard C, Latarjet J (2010) Les brûlures. 4ème éd. Masson, Paris.
- [31] Vinsonneau C, Oueslati H, Benyamina M (2010) Immunologie et infection. Les brûlures: Elsevier. pp. 67-76.

- [32] Deitch EA (1992) Multiple organ failure. Pathophysiology and potential future therapy. *Annals of surgery* 216: 117.
- [33] Sherwood ER, Traber DL (2007) The systemic inflammatory response syndrome. *Total burn care*: 292.
- [34] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, et al. (1992) Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 101: 1644-1655.
- [35] Brooks NC, Marshall AH, Qa'aty N, Hiyama Y, Boehning D, et al. (2013) XBP-1s is linked to suppressed gluconeogenesis in the Ebb phase of burn injury. *Molecular Medicine* 19: 72-78.
- [36] Jeschke MG, Gauglitz GG, Kulp GA, Finnerty CC, Williams FN, et al. (2011) Long-term persistence of the pathophysiologic response to severe burn injury. *PloS one* 6: e21245.
- [37] Miyazaki H, Kinoshita M, Ono S, Seki S, Saitoh D (2015) Burn-evoked reactive oxygen species immediately after injury are crucial to restore the neutrophil function against postburn infection in mice. *Shock* 44: 252-257.
- [38] Hampson P, Dinsdale RJ, Wearn CM, Bamford AL, Bishop JR, et al. (2017) Neutrophil dysfunction, immature granulocytes, and cell-free DNA are early biomarkers of sepsis in burn-injured patients: a prospective observational cohort study. *Annals of surgery* 265: 1241-1249.
- [39] Murphy TJ, Paterson HM, Mannick JA, Lederer JA (2004) Injury, sepsis, and the regulation of Toll-like receptor responses. *Journal of leukocyte biology* 75: 400-407.
- [40] Barges L, Leclerc T, Donat N, Jault P (2009) Conséquences systémiques des brûlures étendues. *Réanimation* 18: 687-693.

- [41] Siah S, Elmaataoui A, Messaoudi N, Ihrari I, Drissi Kamili N. Mécanismes de l'anémie hémolytique aiguë non immunologique chez le brûlé grave; 2010. pp. 603.
- [42] Kumar V, Choudhry V (2010) Iron deficiency and infection. The Indian Journal of Pediatrics 77: 789-793.
- [43] Cata J, Wang H, Gottumukkala V, Reuben J, Sessler D (2013) Inflammatory response, immunosuppression, and cancer recurrence after perioperative blood transfusions. British journal of anaesthesia 110: 690-701.
- [44] Maitta RW (2020) Transfusion-Related Immunomodulation. Immunologic Concepts in Transfusion Medicine: Elsevier. pp. 81-95.
- [45] Youssef LA, Spitalnik SL (2017) Transfusion-related immunomodulation: a reappraisal. Current opinion in hematology 24: 551.
- [46] Palmieri TL, Holmes IV JH, Arnolde B, Peck M, Potenza B, et al. (2017) Transfusion requirement in burn care evaluation (TRIBE): a multicenter randomized prospective trial of blood transfusion in major burn injury. Annals of surgery 266: 595.
- [47] Krishnan P, Frew Q, Green A, Martin R, Dziewulski P (2013) Cause of death and correlation with autopsy findings in burns patients. Burns 39: 583-588.
- [48] Keen III EF, Robinson BJ, Hospenthal DR, Aldous WK, Wolf SE, et al. (2010) Incidence and bacteriology of burn infections at a military burn center. Burns 36: 461-468.
- [49] Bloemsma G, Dokter J, Boxma H, Oen I (2008) Mortality and causes of death in a burn centre. Burns 34: 1103-1107.

- [50] Sharma B, Harish D, Singh VP, Bangar S (2006) Septicemia as a cause of death in burns: an autopsy study. *Burns* 32: 545-549.
- [51] Alp E, Coruh A, Gunay GK, Yontar Y, Doganay M (2012) Risk factors for nosocomial infection and mortality in burn patients: 10 years of experience at a university hospital. *Journal of burn care & research* 33: 379-385.
- [52] OMS organisation mondiale de la santé. OMS.
- [53] Saaq M, Zaib S, Ahmad S (2012) Early excision and grafting versus delayed excision and grafting of deep thermal burns up to 40% total body surface area: a comparison of outcome. *Annals of burns and fire disasters* 25: 143.
- [54] Herndon DN, Tompkins RG (2004) Support of the metabolic response to burn injury. *The Lancet* 363: 1895-1902.
- [55] Williams FN, Herndon DN, Hawkins HK, Lee JO, Cox RA, et al. (2009) The leading causes of death after burn injury in a single pediatric burn center. *Critical care* 13: 1-7.
- [56] van Duin D, Strassle PD, DiBiase LM, Lachiewicz AM, Rutala WA, et al. (2016) Timeline of health care–associated infections and pathogens after burn injuries. *American journal of infection control* 44: 1511-1516.
- [57] Ravat F, Le-Floch R, Vinsonneau C, Ainaud P, Bertin-Maghit M, et al. (2011) Antibiotics and the burn patient. *Burns* 37: 16-26.
- [58] Greenhalgh D, Saffle J, Holmes J (2007) 4th, Gamelli RL, Palmieri TL, Horton JW, Tompkins RG, Traber DL, Mozingo DW, Deitch EA, et al. American Burn Association consensus conference to define sepsis and infection in burns. *J Burn Care Res* 28: 776-790.

- [59] Sepsis ABACCoB, Group I, Greenhalgh DG, Saffle JR, Holmes IV JH, et al. (2007) American Burn Association consensus conference to define sepsis and infection in burns. *Journal of burn care & research* 28: 776-790.
- [60] Ainaud P, Bertin-Maghit M, Carsin H, Le-Floch R, Perro G (2007) Recommandations relatives al'utilisation des antibiotiques chez le brûlé ala phase aigue. Société Française d'Etude et de Traitement des Brûlures (SFETB).
- [61] Goldstein B (2005) International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 6: 2-8.
- [62] Greenhalgh DG (2017) Sepsis in the burn patient: a different problem than sepsis in the general population. *Burns & trauma* 5.
- [63] Zhang P, Zou B, Liou Y-C, Huang C (2021) The pathogenesis and diagnosis of sepsis post burn injury. *Burns & Trauma* 9.
- [64] Jeschke MG, Finnerty CC, Kulp GA, Kraft R, Herndon DN (2013) Can we use C-reactive protein levels to predict severe infection or sepsis in severely burned patients? *International journal of burns and trauma* 3: 137.
- [65] Muñoz B, Suárez-Sánchez R, Hernández-Hernández O, Franco-Cendejas R, Cortés H, et al. (2019) From traditional biochemical signals to molecular markers for detection of sepsis after burn injuries. *Burns* 45: 16-31.
- [66] Assicot M, Bohuon C, Gendrel D, Raymond J, Carsin H, et al. (1993) High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *The Lancet* 341: 515-518.
- [67] Seoane L, Pértega S, Galeiras R, Astola I, Bouza T (2014) Procalcitonin in the burn unit and the diagnosis of infection. *Burns* 40: 223-229.

- [68] Paratz JD, Lipman J, Boots RJ, Muller MJ, Paterson DL (2014) A new marker of sepsis post burn injury? *Critical care medicine* 42: 2029-2036.
- [69] Lavrentieva A, Kontou P, Soulountsi V, Kioumis J, Chrysou O, et al. (2015) Implementation of a procalcitonin-guided algorithm for antibiotic therapy in the burn intensive care unit. *Annals of burns and fire disasters* 28: 163.
- [70] Abdel-Hafez N, Hassan YS, El-Metwally T (2007) A study on biomarkers, cytokines, and growth factors in children with burn injuries. *Annals of burns and fire disasters* 20: 89.
- [71] Kraft R, Herndon DN, Finnerty CC, Cox RA, Song J, et al. (2015) Predictive value of IL-8 for sepsis and severe infections after burn injury-A clinical study. *Shock (Augusta, Ga)* 43: 222.
- [72] Madenci ÖÇ, Yakupoğlu S, Benzonana N, Yücel N, Akbaba D, et al. (2014) Evaluation of soluble CD14 subtype (presepsin) in burn sepsis. *Burns* 40: 664-669.
- [73] Gille J, Schmidt J, Kremer T, Sablotzki A (2019) Evaluation of MR-proANP and copeptin for sepsis diagnosis after burn injury. *Journal of critical care* 52: 149-155.
- [74] Le Floch R (2017) Résumés de la table ronde du 37ème Congrès De La SFB, 8 Juin 2017. *Annals of burns and fire disasters* 30: 222.
- [75] Erol S, Altoparlak U, Akcay MN, Celebi F, Parlak M (2004) Changes of microbial flora and wound colonization in burned patients. *Burns* 30: 357-361.
- [76] Powers JH (2003) Development of drugs for antimicrobial-resistant pathogens. *Current Opinion in Infectious Diseases* 16: 547-551.

- [77] van Langeveld I, Gagnon RC, Conrad PF, Gamelli RL, Martin B, et al. (2017) Multiple-drug resistance in burn patients: a retrospective study on the impact of antibiotic resistance on survival and length of stay. *Journal of Burn Care & Research* 38: 99-105.
- [78] Maamar B, Abdelmalek R, Messadi A, Thabet L (2019) Étude épidémioclinique des infections à entérobactéries productrices de carbapénémases chez les brûlés. *Annals of Burns and Fire Disasters* 32: 10.
- [79] Figueiredo S, Leblanc P-E BACTÉRIES HAUTEMENT RÉSISTANTES (BHR): QUELLES CONSÉQUENCES POUR L'ANESTHÉSISTE-RÉANIMATEUR?
- [80] Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey R, Carmeli Y, Falagas M, et al. (2012) Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical microbiology and infection* 18: 268-281.
- [81] Shrivastava SR, Shrivastava PS, Ramasamy J (2018) World health organization releases global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. *Journal of Medical Society* 32: 76.
- [82] Colomb-Cotin M, Soing-Altrach S, Leon A, Savitch Y, Poujol I, et al. (2020) Emerging extensively drug-resistant bacteria (eXDR) in France in 2018. *Medecine et maladies infectieuses* 50: 715-722.
- [83] Pitout JD, Peirano G, Kock MM, Strydom K-A, Matsumura Y (2019) The global ascendancy of OXA-48-type carbapenemases. *Clinical microbiology reviews* 33.

- [84] Azimi L, Nordmann P, Lari AR, Bonnin RA (2014) First report of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Iran. *GMS hygiene and infection control* 9.
- [85] Dortet L, Poirel L, Al Yaqoubi F, Nordmann P (2012) NDM-1, OXA-48 and OXA-181 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Sultanate of Oman. *Clinical Microbiology and Infection* 18: E144-E148.
- [86] Messaoudi A, Haenni M, Bouallègue O, Saras E, Chatre P, et al. (2020) Dynamics and molecular features of OXA-48-like-producing *Klebsiella pneumoniae* lineages in a Tunisian hospital. *Journal of global antimicrobial resistance* 20: 87-93.
- [87] Mairi A, Pantel A, Sotto A, Lavigne J-P, Touati A (2018) OXA-48-like carbapenemases producing Enterobacteriaceae in different niches. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 37: 587-604.
- [88] Rivera-Izquierdo M, Láinez-Ramos-Bossini AJ, Rivera-Izquierdo C, López-Gómez J, Fernández-Martínez NF, et al. (2021) OXA-48 Carbapenemase-Producing Enterobacterales in Spanish Hospitals: An Updated Comprehensive Review on a Rising Antimicrobial Resistance. *Antibiotics* 10: 89.
- [89] Chudejova K, Kraftova L, Mattioni Marchetti V, Hrabak J, Papagiannitsis CC, et al. (2021) Genetic plurality of OXA/NDM-encoding features characterized from Enterobacterales recovered from Czech Hospitals. *Frontiers in microbiology* 12: 178.
- [90] Benouda A, Touzani O, Khairallah M-T, Araj G, Matar G (2010) First detection of oxacillinase-mediated resistance to carbapenems in *Klebsiella pneumoniae* from Morocco. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology* 104: 327-330.

- [91] EL WARTITI MA, BAHMANI F-Z, ELOUENNASS M, BENOUDA A (2012) Prevalence of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in a University Hospital in Rabat, Morocco: A 19-Months Prospective Study. *The International Arabic Journal of Antimicrobial Agents* 2.
- [92] Barguigua A, Zerouali K, Katfy K, El Otmani F, Timinouni M, et al. (2015) Occurrence of OXA-48 and NDM-1 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Moroccan university hospital in Casablanca, Morocco. *Infection, Genetics and Evolution* 31: 142-148.
- [93] Loqman S, Soraa N, Diene SM, Rolain J-M (2021) Dissemination of Carbapenemases (OXA-48, NDM and VIM) Producing Enterobacteriaceae Isolated from the Mohamed VI University Hospital in Marrakech, Morocco. *Antibiotics* 10: 492.
- [94] Taoufik L, Amrani Hanchi A, Fatiha B, Nissrine S, Mrabih Rabou MF, et al. (2019) Emergence of OXA-48 carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit in Marrakech, Morocco. *Clinical Medicine Insights: Pediatrics* 13: 1179556519834524.
- [95] Girlich D, Bouihat N, Poirel L, Benouda A, Nordmann P (2014) High rate of faecal carriage of extended-spectrum β -lactamase and OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae at a university hospital in Morocco. *Clinical Microbiology and Infection* 20: 350-354.
- [96] Poirel L, Ros A, Carrër A, Fortineau N, Carricajo A, et al. (2011) Cross-border transmission of OXA-48-producing *Enterobacter cloacae* from Morocco to France. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 66: 1181-1182.
- [97] Potron A, Kalpoe J, Poirel L, Nordmann P (2011) European dissemination of a single OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* clone. *Clinical Microbiology and Infection* 17: E24-E26.

- [98] van Duin D, Doi Y (2017) The global epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Virulence* 8: 460-469.
- [99] Poirel L, Héritier C, Tolün V, Nordmann P (2004) Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 48: 15-22.
- [100] Poirel L, Potron A, Nordmann P (2012) OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 67: 1597-1606.
- [101] Oueslati S, Nordmann P, Poirel L (2015) Heterogeneous hydrolytic features for OXA-48-like β -lactamases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 70: 1059-1063.
- [102] Tada T, Tsuchiya M, Shimada K, Nga TTT, Phu TT, et al. (2017) Dissemination of Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates with various combinations of Carbapenemases (KPC-2, NDM-1, NDM-4, and OXA-48) and 16S rRNA Methylases (RmtB and RmtC) in Vietnam. *BMC infectious diseases* 17: 1-7.
- [103] Nordmann P, Gniadkowski M, Giske C, Poirel L, Woodford N, et al. (2012) Identification and screening of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clinical Microbiology and Infection* 18: 432-438.
- [104] Stewart A, Harris P, Henderson A, Paterson D (2018) Treatment of infections by OXA-48-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 62.
- [105] EUCAST (july 2017) https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_170711.pdf.

- [106] Mittal G, Gaiind R, Kumar D, Kaushik G, Gupta KB, et al. (2016) Risk factors for fecal carriage of carbapenemase producing Enterobacteriaceae among intensive care unit patients from a tertiary care center in India. *BMC microbiology* 16: 138.
- [107] Reuland E, Al Naiemi N, Kaiser A, Heck M, Kluytmans J, et al. (2016) Prevalence and risk factors for carriage of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Amsterdam. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 71: 1076-1082.
- [108] Ruppé E, Armand-Lefèvre L, Estellat C, El-Mniai A, Boussadia Y, et al. (2014) Acquisition of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae by healthy travellers to India, France, February 2012 to March 2013. *Eurosurveillance* 19: 20768.
- [109] Dautzenberg M, Ossewaarde J, de Greeff S, Troelstra A, Bonten M (2016) Risk factors for the acquisition of OXA-48-producing Enterobacteriaceae in a hospital outbreak setting: a matched case–control study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 71: 2273-2279.
- [110] Maamar B, Messadi A, Thabet L (2019) Profil moléculaire et résistance aux antibiotiques des entérobactéries productrices de carbapénèmases chez le brûlé. *Annals of Burns and Fire Disasters* 32: 203.
- [111] Liu Q, Liu L, Li Y, Chen X, Yan Q, et al. (2019) Fecal carriage and epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among hospitalized patients in a university hospital. *Infection and drug resistance* 12: 3935.
- [112] Shorr AF, Micek ST, Welch EC, Doherty JA, Reichley RM, et al. (2011) Inappropriate antibiotic therapy in Gram-negative sepsis increases hospital length of stay*. *Critical Care Medicine* 39: 46-51.
- [113] Cattoir V (2014) Traitement des infections dues à Entérobactéries productrices de carbapénèmases. *Journal des Anti-infectieux* 16: 99-105.

- [114] Mimoz O, Grégoire N, Poirel L, Marliat M, Couet W, et al. (2012) Broad-spectrum β -lactam antibiotics for treating experimental peritonitis in mice due to *Klebsiella pneumoniae* producing the carbapenemase OXA-48. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 56: 2759-2760.
- [115] Levast M, Poirel L, Carrër A, Deiber M, Decroisette E, et al. (2011) Transfer of OXA-48-positive carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* from Turkey to France. *Journal of antimicrobial chemotherapy* 66: 944-945.
- [116] Wiskirchen DE, Nordmann P, Crandon JL, Nicolau DP (2014) Efficacy of humanized carbapenem and ceftazidime regimens against Enterobacteriaceae producing OXA-48 carbapenemase in a murine infection model. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 58: 1678-1683.
- [117] Lutgring JD, Zhu W, de Man TJ, Avillan JJ, Anderson KF, et al. (2018) Phenotypic and genotypic characterization of Enterobacteriaceae producing oxacillinase-48-like carbapenemases, United States. *Emerging infectious diseases* 24: 700.
- [118] Cuzon G, Ouanich J, Gondret R, Naas T, Nordmann P (2011) Outbreak of OXA-48-positive carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in France. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 55: 2420-2423.
- [119] Navarro-San Francisco C, Mora-Rillo M, Romero-Gómez M, Moreno-Ramos F, Rico-Nieto A, et al. (2013) Bacteraemia due to OXA-48-carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a major clinical challenge. *Clinical Microbiology and Infection* 19: E72-E79.
- [120] Balkan II, Aygün G, Aydın S, Mutcalı SI, Kara Z, et al. (2014) Blood stream infections due to OXA-48-like carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: treatment and survival. *International Journal of Infectious Diseases* 26: 51-56.

- [121] Ahn C, Butt AA, Rivera JI, Yaqoob M, Hag S, et al. (2015) OXA-48-producing Enterobacteriaceae causing bacteremia, United Arab Emirates. *International Journal of Infectious Diseases* 30: 36-37.
- [122] Evren E, Azap ÖK, Çolakoğlu Ş, Arslan H (2013) In vitro activity of fosfomycin in combination with imipenem, meropenem, colistin and tigecycline against OXA 48–positive *Klebsiella pneumoniae* strains. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 76: 335-338.
- [123] Jayol A, Poirel L, Dortet L, Nordmann P (2016) National survey of colistin resistance among carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and outbreak caused by colistin-resistant OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae*, France, 2014. *Eurosurveillance* 21: 30339.
- [124] Falagas ME, Lourida P, Poulikakos P, Rafailidis PI, Tansarli GS (2014) Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: systematic evaluation of the available evidence. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 58: 654-663.
- [125] Oteo J, Ortega A, Bartolomé R, Bou G, Conejo C, et al. (2015) Prospective multicenter study of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from 83 hospitals in Spain reveals high in vitro susceptibility to colistin and meropenem. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 59: 3406-3412.
- [126] Samuelsen Ø, Overballe-Petersen S, Bjørnholt JV, Brisse S, Doumith M, et al. (2017) Molecular and epidemiological characterization of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Norway, 2007 to 2014. *PLoS One* 12: e0187832.

- [127] García-Castillo M, García-Fernández S, Gómez-Gil R, Pitart C, Oviaño M, et al. (2018) Activity of ceftazidime-avibactam against carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from urine specimens obtained during the infection-carbapenem resistance evaluation surveillance trial (iCREST) in Spain. *International journal of antimicrobial agents* 51: 511-515.
- [128] Ozbek B, Mataracı-Kara E, Er S, Ozdamar M, Yilmaz M (2015) In vitro activities of colistin, tigecycline and tobramycin, alone or in combination, against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae strains. *Journal of global antimicrobial resistance* 3: 278-282.
- [129] Aktaş Z, Kayacan C, Oncul O (2012) In vitro activity of avibactam (NXL104) in combination with β -lactams against Gram-negative bacteria, including OXA-48 β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *International journal of antimicrobial agents* 39: 86-89.
- [130] Haidar G, Clancy CJ, Chen L, Samanta P, Shields RK, et al. (2017) Identifying spectra of activity and therapeutic niches for ceftazidime-avibactam and imipenem-relebactam against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 61.
- [131] Temkin E, Torre-Cisneros J, Beovic B, Benito N, Giannella M, et al. (2017) Ceftazidime-avibactam as salvage therapy for infections caused by carbapenem-resistant organisms. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 61.
- [132] De la Calle C, Rodríguez O, Morata L, Marco F, Cardozo C, et al. (2019) Clinical characteristics and prognosis of infections caused by OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in patients treated with ceftazidime-avibactam. *International journal of antimicrobial agents* 53: 520-524.

- [133] Castón JJ, Lacort-Peralta I, Martín-Dávila P, Loeches B, Tabares S, et al. (2017) Clinical efficacy of ceftazidime/avibactam versus other active agents for the treatment of bacteremia due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in hematologic patients. *International Journal of Infectious Diseases* 59: 118-123.
- [134] Fröhlich C, Sørum V, Thomassen AM, Johnsen PJ, Leiros H-KS, et al. (2019) OXA-48-mediated ceftazidime-avibactam resistance is associated with evolutionary trade-offs. *Msphere* 4.
- [135] Akova M, Daikos G, Tzouveleakis L, Carmeli Y (2012) Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Clinical Microbiology and Infection* 18: 439-448.
- [136] Ouertani R, Limelette A, Guillard T, Brasme L, Jridi Y, et al. (2016) First report of nosocomial infection caused by *Klebsiella pneumoniae* ST147 producing OXA-48 and VEB-8 β -lactamases in Tunisia. *Journal of global antimicrobial resistance* 4: 53-56.
- [137] Hajjej Z, Gharsallah H, Naija H, Boutiba I, Labbene I, et al. (2016) Successful treatment of a Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* carrying blaOXA-48, blaVIM-2, blaCMY-2 and blaSHV-with high dose combination of imipenem and amikacin. *IDCases* 4: 10-12.
- [138] Goerger E, Honnorat E, Savini H, Coulangue M, Bergmann E, et al. (2016) Anti-infective therapy without antimicrobials: Apparent successful treatment of multidrug resistant osteomyelitis with hyperbaric oxygen therapy. *IDCases* 6: 60.
- [139] Goren MG, Chmelnitsky I, Carmeli Y, Navon-Venezia S (2010) Plasmid-encoded OXA-48. *Antimicrob Agents Chemother* 54: 4914-4916.

- [140] Tissot F, Blanc D, Basset P, Zanetti G, Berger M, et al. (2016) New genotyping method discovers sustained nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* outbreak in an intensive care burn unit. *Journal of hospital infection* 94: 2-7.
- [141] Brusselaers N, Logie D, Vogelaers D, Monstrey S, Blot S (2012) Burns, inhalation injury and ventilator-associated pneumonia: value of routine surveillance cultures. *Burns* 38: 364-370.
- [142] Siah S, Belefqih R, Elouennass M, Fouadi F, Ihrari I (2009) L'Infection Nosocomiale en Réanimation des Brûlés. *Annals of Burns and Fire Disasters* 22: 72.
- [143] O'grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, et al. (2011) Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clinical infectious diseases* 52: e162-e193.
- [144] Sood G, Heath D, Adams K, Radu C, Bauernfeind J, et al. (2013) Survey of central line-associated bloodstream infection prevention practices across American Burn Association-certified adult burn units. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 34: 439-440.
- [145] Kagan RJ, Neely AN, Rieman MT, Hardy A, Warner P, et al. (2014) A performance improvement initiative to determine the impact of increasing the time interval between changing centrally placed intravascular catheters. *Journal of Burn Care & Research* 35: 143-147.
- [146] Brown TPLH, Cancio LC, McManus AT, Mason Jr AD (2004) Survival benefit conferred by topical antimicrobial preparations in burn patients: a historical perspective. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 56: 863-866.
- [147] Barajas-Nava L, López-Alcalde J, i Figuls MR, Solà I, Cosp XB (2013) Antibiotic prophylaxis for preventing burn wound infection (Review), *The Cochrane Collaboration*, Publ. John Wiley & Sons, Ltd.

- [148] Tagami T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H (2016) Prophylactic antibiotics may improve outcome in patients with severe burns requiring mechanical ventilation: propensity score analysis of a Japanese Nationwide Database. *Clinical Infectious Diseases* 62: 60-66.
- [149] Committee IPG, Ahuja RB, Gibran N, Greenhalgh D, Jeng J, et al. (2016) ISBI Practice Guidelines for Burn Care. *Burns* 42: 953-1021.
- [150] Murray CK, Obremskey WT, Hsu JR, Andersen RC, Calhoun JH, et al. (2011) Prevention of infections associated with combat-related extremity injuries. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 71: S235-S257.
- [151] López-Rodríguez L, de la Cal MA, García-Hierro P, Herrero R, Martins J, et al. (2016) Selective digestive decontamination attenuates organ dysfunction in critically ill Burn Patients. *Shock: Injury, Inflammation, and Sepsis: Laboratory and Clinical Approaches* 46: 492-497.
- [152] Aboelatta Y, Abd-Elsalam A, Omar A, Abdelaal M, Farid A (2013) Selective digestive decontamination (SDD) as a tool in the management of bacterial translocation following major burns. *Annals of burns and fire disasters* 26: 182.
- [153] Barret JP, Jeschke MG, Herndon DN (2001) Selective decontamination of the digestive tract in severely burned pediatric patients. *Burns* 27: 439-445.
- [154] Vinaik R, Barayan D, Shahrokhi S, Jeschke MG (2019) Management and prevention of drug resistant infections in burn patients. *Expert review of anti-infective therapy* 17: 607-619.



Serment 'Hippocrate

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

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*





قسم أبقراط

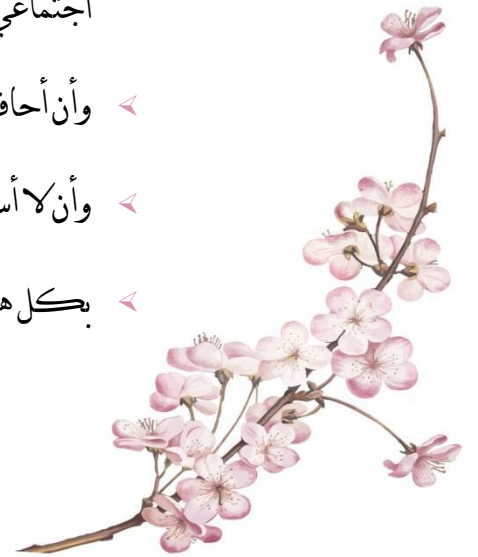
بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد





المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 310

سنة : 2021

التعفنات بواسطة البكتيريا المعوية المنتجة لـ OXA- 48 لدى المصاب بحروق بليغة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيدة بسمة بوروط

المزودة في 20 مارس 1995 بالقيطرة

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : الحروق البليغة؛ OXA-48؛ البكتيريا المعوية

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس ومشرف

عضو

عضو

عضو

السيد سمير السباح

أستاذ في الإنعاش والتخدير

السيد عبد القادر بلمكي

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيدة مريم الشادلي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيد جواد حفيظي

أستاذ في الجراحة التجميلية والترميمية