



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

Année 2022

Thèse N° 082

Bactéries hautement résistantes : Fréquence et état de résistance aux antibiotiques

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 02/03/2022

PAR

Mr. Oussama OUDRA

Né le 16 Avril 1996 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Épidémiologie – Bactéries hautement résistantes – Prévalence –
Résistance aux Carbapénèmes

JURY

M.	S. ZOUHAIR Professeur de Microbiologie-virologie	PRESIDENT
Mme.	L. ARSALANE Professeur de Microbiologie-virologie	RAPPORTEUR
M.	Y. KAMOUNI Professeur agrégé de Microbiologie-virologie	JUGE



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك
التي أنعمت عليّ وعلى والديّ
وأن أعمل صالحاً ترضاه
وأصلح لي في ذريتي
إني تبنت إليك و إني من المسلمين"
صدق الله العظيم





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

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

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

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

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

Les médecins seront mes frères.

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

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

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



LISTES DES PROFESSEURS

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

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

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ADALI Imane	Psychiatrie	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
ALJ Soumaya	Radiologie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMAL Said	Dermatologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KISSANI Najib	Neurologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	LAOUAD Inass	Néphrologie

ATMANE El Mehdi	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato– orthopédie
BASSIR Ahlam	Gynécologie– obstétrique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MOUFID Kamal	Urologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo– phtisiologie	NAJEB Youssef	Traumato– orthopédie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie– obstétrique	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie – chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie– réanimation
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio– Vasculaire	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAFIK Rachid	Traumato– orthopédie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QAMOUISS Youssef	Anesthésie– réanimation
CHELLAK Saliha	Biochimie– chimie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto–rhino–laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto–rhino–laryngologie

EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie– réanimation	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie– réanimation
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SAMLANI Zouhour	Gastro– entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SARF Ismail	Urologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie– générale	SORAA Nabila	Microbiologie – Virologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie– obstétrique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	TAZI Mohamed Illias	Hématologie– clinique
EL HAOURY Hanane	Traumato– orthopédie	YOUNOUS Said	Anesthésie– réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie – virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie – réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZOUHAIR Said	Microbiologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZYANI Mohammed	Médecine interne
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	GHAZI Miriame	Rhumatologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie–embyologie cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo– phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	KADDOURI Said	Médecine interne
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BELBACHIR Anass	Anatomie– pathologique	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELHADJ Ayoub	Anesthésie –Réanimation	MARGAD Omar	Traumatologie – orthopédie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo– phtisiologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto–Rhino – Laryngologie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie

BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	NADER Youssef	Traumatologie – orthopédie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino – Laryngologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie – Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie thoracique
FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	Pédopsychiatrie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	FASSI FIHRI Mohamed jawad	Chirurgie générale
ABDELFTTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio- organique
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	HAJHOUJI Farouk	Neurochirurgie
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	HAJJI Fouad	Urologie
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
AKKA Rachid	Gastro – entérologie	Hammoune Nabil	Radiologie
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
ALJALIL Abdelfattah	Oto-rhino-laryngologie	HAZIME Raja	Immunologie
AMINE Abdellah	Cardiologie	JALLAL Hamid	Cardiologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	LAHMINI Widad	Pédiatrie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	LALYA Issam	Radiothérapie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAMRANI HANCH Asmae	Microbiologie-virologie

BELARBI Marouane	Néphrologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	MAOUJOURD Omar	Néphrologie
BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BELLASRI Salah	Radiologie	MESSAOUDI Redouane	Ophtalmologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
BENCHAFAI Ilias	Oto-rhino-laryngologie	MOUGUI Ahmed	Rhumatologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BENZALIM Meriam	Radiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	OUEIRAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	RAGGABI Amine	Neurologie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
CHETTATI Mariam	Néphrologie	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RHARRASSI Isam	Anatomie-patologique
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	RHEZALI Manal	Anesthésie-réanimation
DOUIREK Fouzia	Anesthésie- réanimation	ROUKHSI Redouane	Radiologie
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie-réanimation
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organnique	SALLAHI Hicham	Traumatologie- orthopédie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	SBAI Asma	Informatique
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	SLIOUI Badr	Radiologie
ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	WARDA Karima	Microbiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	YAHYA OUI Hicham	Hématologie
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation	ZOUIA Btissam	Radiologie
EL-QADIRY Rabiyy	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire

LISTE ARRÊTÉE LE 23/06/2021



DÉDICACES

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...
Tous les mots ne sauraient exprimer ma gratitude,
Mon amour, mon respect, et ma reconnaissance...
Aussi, c'est tout simplement que...*



Je dédie cette thèse à...

A Allah

Le tout puissant

*Qui m'a inspirée et qui m'a guidée dans le bon chemin Je lui
dois ce que je suis devenue
Louanges et remerciements pour sa clémence et sa miséricorde.*

À ma très chère mère Jamila,

*Aucun mot ne saurait exprimer tout ce que je ressens pour toi.
Tes encouragements ont été pour moi une source de motivation tout au
long de mes études.
Merci pour tes sacrifices, ta bonté, ta tendresse et ton grand amour.
En ce jour, j'espère réaliser un de tes rêves.
Puisse Dieu te préserver du mal, et te combler de santé et de bonheur*

À mon très cher père Brahim,

*Tu m'as inculqué les principes de l'honneur, de droiture et de dévouement.
Je souhaite que cette thèse t'apporte la joie et la fierté de voir aboutir tes
sacrifices et j'espère avoir été digne de ta confiance.
Puisse Dieu te procurer santé, bonheur et longue vie*

À ma très chère épouse Sara,

*Quand je t'ai connu, j'ai trouvé la femme de ma vie, mon âme sœur et la
lumière de mon chemin.
Ma vie à tes côtés est remplie de belles surprises et du bonheur.*

*À mon adorable unique Sœur Assia,
Les mots ne suffissent guère pour exprimer mon amour envers toi.
Puisse la fraternité nous unisse à jamais.
Je te souhaite une vie prospère, pleine de réussite et de bonheur.*

*À mon très cher oncle Khalid,
Merci d'avoir toujours été à mes côtés. Merci pour votre confiance et
votre encouragement depuis mon enfance.*

*À ma chère tante Zahra,
Merci pour vos encouragements et votre soutien.*

*À toute la famille OUDRA et à toute la famille NABAH,
Merci pour votre amour et vos encouragements.*

*À tous mes amies et collègues,
Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur et de réussite.*

*Aux personnes que j'ai côtoyées au cours
de mon parcours médical dans les différents services sans distinction.*

Et

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



REMERCIEMENTS



A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE JURY,

LE PROFESSEUR ZOUHAIK SAID

Qui m'a fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Je vous exprime par ces quelques mots mon profond respect et ma reconnaissance de m'avoir permis de réaliser ce travail.

Je vous remercie infiniment pour votre aide ainsi que votre disponibilité et votre soutien tout au long de cette expérience enrichissante.

A MON MAITRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE,

LE PROFESSEUR ARSALANE LAMIAE

Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de me confier ce travail de thèse.

Merci chère professeur pour votre disponibilité et pour vos conseils précieux.

Vous étiez toujours pour moi un modèle à suivre en raison de votre modestie et votre dévouement envers vos étudiants.

Veillez croire à l'expression de ma profonde Reconnaissance et de mon grand respect.

A MON MAÎTRE ET JUGE,
LE PROFESSEUR KAMOUNT YOUSSEF

*Je suis très honoré que vous ayez accepté de siéger
dans cet honorable jury.*

Je vous exprime mes sincères remerciements.

*Aux médecins du service de Microbiologie,
Aux techniciens et à tout le personnel du Laboratoire de l'hôpital
Militaire Avicenne de Marrakech*



FIGURES ET TABLEAUX

Liste des figures

- Figure 1** : Etapes à suivre pour réaliser un ECBU
- Figure 2** : Procédures de prélèvement direct des flacons d'hémoculture
- Figure 3** : microscope optique du laboratoire de HMA.
- Figure 4** : Image du Phoenix M50 (HMA)
- Figure 5** : Exemples de diamètres d'inhibition autour de la Fosfomycine
- Figure 6** : boîtes de Pétri sur milieu gélosé Mueller Hinton après incubation
Et mesure de diamètre de la zone d'inhibition
- Figure 7** : Détermination du seuil de sensibilité des souches bactériennes
En fonction de leur CMI
- Figure 8** : résultat d'antibiogramme d'une souche *A. baumannii* hautement résistante
- Figure 9** : Répartition des bactéries résistantes à l'Imipénème.
- Figure 10** : Prévalence d'*A. Baumannii* résistant aux Carbapénèmes
- Figure 11** : Prévalence des Entérobactéries résistantes aux Carbapénèmes
- Figure 12** : Prévalence de *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux Carbapénèmes
- Figure 13** : Prévalence de *Staphylococcus aureus* méti R et RI₂
- Figure 14** : Evolution en pourcentage des BHR isolées entre 2015 et 2021
- Figure 15** : Evolution de l'*A. baumannii* résistant à l'Imipénème entre 2015 et 2021
- Figure 16** : Evolution des Entérobactéries résistantes aux Carbapénèmes entre 2015 et 2021
- Figure 17** : Evolution du *P. aeruginosa* résistant à l'Imipénème entre 2015 et 2021
- Figure 18** : Evolution du *S. Aureus* méticilline résistant entre 2015 et 2021
- Figure 19** : Evolution de l'ensemble des BHR isolées entre 2015 et 2021
- Figure 20** : Répartition des isolats de bactéries résistantes à l'Imipénème selon le sexe
- Figure 21** : Répartition des isolats de bactéries résistantes à l'Imipénème selon les services hospitaliers.
- Figure 22** : Effectifs des isolats de bactéries résistantes à l'Imipénème selon les services hospitaliers
- Figure 23** : Répartition des isolats de bactéries résistantes à l'Imipénème selon la nature des prélèvements
- Figure 24** : Répartition des BHR selon les espèces et le site infectieux
- Figure 25** : Profil de résistance aux antibiotiques des souches d'*Acinetobacter baumannii* isolées
- Figure 26** : Profil de résistance aux antibiotiques des souches de *Klebsiella pneumoniae* isolées
- Figure 27** : Profil de résistance aux antibiotiques des souches d'*Enterobacter cloacae* isolées
- Figure 28** : Profil de résistance aux antibiotiques des souches d'*Escherichia coli* isolées

- Figure 29** : Profil de résistance aux antibiotiques des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées
- Figure 30** : Profil de résistance aux antibiotiques des souches du *Staphylococcus aureus* méticilline résistant (SARM) et résistant aux Carbapénèmes isolées
- Figure 31** : Les deux types de résistance bactérienne aux antibiotiques
- Figure 32** : CMI de l'imipénème par bandelettes E-test
- Figure 33** : Test de Hodge modifié
- Figure 34** : Répartition des différents BMR isolées en réanimation du CHU de Tlemcen
- Figure 35** : Composition des BMR isolées du CHU hassan II de Fès
- Figure 36** : Composition des BMR isolées dans le service de Réanimation selon l'étude de HMA en 2010.
- Figure 37** : Comparaison de la répartition des Bactéries résistantes aux Carbapénèmes selon les études
- Figure 38** : Evolution de la prévalence des BHR isolées dans notre étude
- Figure 39** : Evolution de la prévalence des BMR dans l'étude de l'HMA de Marrakech, publiée en 2010
- Figure 40** : Evolution de la prévalence de l'ABRI isolés dans notre étude
- Figure 41** : Evolution de la prévalence des ABRI entre 2008 et 2014 dans l'étude chinoise
- Figure 42** : Evolution de la prévalence des EBRC dans notre étude
- Figure 43** : Evolution de la prévalence des EBRC entre 2008 et 2014 dans l'étude chinoise
- Figure 44** : Evolution de la prévalence du SARM, EBLSE, EC3GR, entre 2009 et 2018 en milieu de réanimation, CHU lyon
- Figure 45** : Evolution de la prévalence des PARI dans notre étude
- Figure 46** : Evolution de la prévalence des PARI entre 2008 et 2014 dans l'étude chinoise

Liste des tableaux

- Tableau I** : Critères d'interprétation de l'ECBU selon les recommandations de la SPILF 2017
- Tableau II** : Répartition des bactéries résistantes à l'Imipénème en pourcentage
- Tableau III** : Répartition des BHR selon les espèces et le site infectieux
- Tableau IV** : Comparaison de la prévalence des BHR
- Tableau V** : Comparaison du sexe ratio
- Tableau VI** : Comparaison de répartition des BHR selon les services hospitaliers
- Tableau VII** : Comparaison de la Répartition des isolats des bactéries résistantes à l'Imipénème selon la nature des prélèvements et les sites infectieux
- Tableau VIII** : Comparaison des taux de résistance de l'ABRI
- Tableau IX** : Comparaison des taux de résistance du PARI
- Tableau X** : Comparaison des taux de résistance du SARM



ABBREVIATIONS



Liste des abréviations

ABMR	: <i>Acinetobacter baumannii</i> multi résistant
ABRC	: <i>Acinetobacter baumannii</i> résistant aux carbapénèmes
AN	: Amikacine
AMC	: Amoxicilline – Acide clavulanique
AMX	: Amoxicilline
AZT/ ATM	: Aztréonam
BLSE	: Bêtalactamase à spectre étendu
BHR	: Bactérie hautement résistante
BMR	: Bactérie multi résistante
BNR	: Bas niveau de résistance
BHI	: Brain Heart Infusion
Bx	: Biopsie
C3G	: Céphalosporine de troisième génération
C4G	: Céphalosporine de quatrième génération
CASFM	: Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie
CAZ	: Céftazidime
CIP	: Ciprofloxacine
CLSI	: Clinical and Laboratory Standards Institute
CMI	: Concentration minimale inhibitrice
CTR	: Cétriaxone
CTX	: Céfotaxime
CEF	: Céfépime
CFM	: Céfixime
CM	: Clindamycine
CL	: Colistine
CVC	: Cathéter veineux central
CVP	: Cathéter veineux périphérique
CR	: Crachat
ERY	: Erythromycine
EARS	: European Antimicrobial Resistance Surveillance
EBRC3G	: Entérobactéries Résistantes aux Céphalosporines de troisième génération
EB RC	: Entérobactéries Résistantes aux carbapénèmes
EB RI	: Entérobactéries Résistantes à l'Imipénème
ECBU	: Examen cytbactériologique des urines
EDTA	: Ethylène–diamine–tétra–acétique
ETP	: Ertapénème
EUCAST	: European committee on antimicrobial susceptibility testing
EMB	: Eosin Methylene Blue
FOX	: Céfoxitine
FA	: Acide fusidique
GEN	: Gentamicine

HNR	: Haut Niveau de Résistance
HC	: Hémoculture
IMP	: Imipénème
KT	: Cathéter
LA	: Liquide d'ascite
LEV	: Levofloxacin
LCR	: Liquide céphalorachidien
LBA	: Lavage bronchoalvéolaire
LP	: Liquide pleurale
MOX	: Moxalactam
MDR	: Multi-drug-resistant
NA	: Acide Nalidixique
NOR	: Norfloxacin
OX	: Oxacilline
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
ONERBA	: Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux antibiotiques
PAMR	: Pseudomonas aeruginosa multi résistant
PARC	: Pseudomonas aeruginosa résistant aux carbapénèmes
PAVM	: Pneumopathies acquises sous ventilation mécanique
PA	: Ponction d'ascite
PDP	: Prélèvement distal protégé
PLP	: Protéines liant les pénicillines
PL	: Ponction lombaire
PDR	: Pan-drug-resistant
PG	: Pénicilline G
PCR	: Polymerase chain reaction
PP	: Ponction pleurale
RAISIN	: Réseau d'alerte d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales
RI	: Résistant à l'Imipénème
SARM	: <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la Meticilline
SI	: Sensible à l'Imipénème
SU	: Sonde urinaire
TZP	: Pipéracilline – Tazobactam
TS	: Trimethoprim– Sulfamethoxazole
TEC	: Teicoplanine
TIC	: Ticarcilline
TOB	: Tobramycine
USI	: Unités de soins intensifs
VAN	: Vancomycine
XDR	: Extensively-drug-resistant



PLAN

INTRODUCTION	1
MATÉRIELS ET MÉTHODES	4
I. Type d'étude	5
II. Lieu d'étude	5
III. Période d'étude	5
IV. Nature des prélèvements étudiés	5
V. Aperçu sur le traitement des différents types de prélèvements	5
1. Etude cyto bactériologique des urines	6
2. L'hémoculture	8
3. Prélèvement distal protégé	9
4. Analyse cyto bactériologique des pus	10
VI. Services originaires des souches	11
VII. Critères d'inclusion	11
VIII. Critères d'exclusion	12
IX. Isolement et identification des bactéries	12
RÉSULTATS	17
I. Epidémiologie des bactéries résistantes aux carbapénèmes à l'Hôpital militaire Avicenne (HMA) entre 2015 et 2021	18
1. Répartition des bactéries résistantes à l'Imipénème	18
2. Prévalence des espèces de Bactéries résistantes à l'Imipénème	19
3. Evolution des BHR isolées toutes espèces confondues entre 2015 et 2021	22
4. Evolution de BHR isolées selon la nature des espèces bactériennes entre 2015 et 2021	22
5. Répartition des isolats de bactéries résistantes à l'Imipénème selon le sexe	26
6. Répartition des isolats de bactéries résistantes à l'Imipénème selon les services hospitaliers	26
7. Répartition des isolats de bactéries résistantes à l'Imipénème selon la nature des prélèvements	26
8. Répartition des BHR selon les espèces et le site infectieux	29
II. Épidémiologie de la résistance aux antibiotiques des isolats des BHR à l'hôpital militaire Avicenne	31
1. Profil de résistance aux antibiotiques des souches d'Acinetobacter baumannii isolées	31
2. Profil de résistance aux antibiotiques des souches de Klebsiella pneumoniae isolées	32
3. Profil de résistance aux antibiotiques des souches d'Enterobacter cloacae isolées	32
4. Profil de résistance aux antibiotiques des souches d'Escherichia coli isolées	33
5. Profil de résistance aux antibiotiques des souches de Pseudomonas aeruginosa isolées	34
6. Profil de résistance aux antibiotiques des souches du Staphylococcus aureus méticilline résistant (SARM) et résistant aux Carbapénèmes isolées	34
DISCUSSION	36
I. Définition et problématique de la résistance bactérienne	37
1. La résistance bactérienne	37
2. BMR et BHR rencontrées en pratique médicale	39

3. Actualités épidémiologiques des BMR et des BHR	46
4. Diagnostic des BMR et des BHR au niveau du laboratoire	51
II. Discussion de résultats	54
1. La prévalence générale des bactéries résistantes aux Carbapénèmes isolées	54
2. La répartition des bactéries résistantes aux Carbapénèmes isolées	55
3. Prévalence des espèces de bactéries résistantes à l'Imipénème	59
4. Evolution des BHR isolées toutes espèces confondues entre 2015 et 2021	60
5. Evolution de BHR isolées selon la nature des espèces bactériennes entre 2015 et 2021	61
6. Répartition des isolats des bactéries résistantes à l'Imipénème selon le sexe	66
7. Répartition des isolats des bactéries résistantes à l'Imipénème selon les services hospitaliers	67
8. Répartition des isolats des bactéries résistantes à l'Imipénème selon la nature des prélèvements et les sites infectieux	68
9. Répartition des BHR selon les espèces et le site infectieux	70
10. Épidémiologie de la résistance aux antibiotiques des isolats des BHR à l'hôpital militaire Avicenne	71
III. RECOMMANDATIONS	78
1. Prévention	78
2. Stratégie de maîtrise des infections à germes multi ou hautement résistant	80
3. Détection de l'origine des infections	82
IV. Nouvelle option thérapeutique	83
CONCLUSION	85
RÉSUMÉS	87
ANNEXES	93
BIBLIOGRAPHIE	95



La résistance bactérienne aux antibiotiques représente l'une des plus grandes menaces pour la santé humaine à l'échelle mondiale. Au terme des six dernières décennies d'utilisation des antibiotiques, la majorité des bactéries pathogènes ont atteint des niveaux alarmants de résistance vis-à-vis de nombreux antibiotiques. De telles infections entraînent souvent une augmentation du nombre de décès, d'hospitalisations, et une augmentation des échecs thérapeutiques et la persistance des pathogènes pharmaco résistants. En plus de l'impact économique qui est très considérable, lié principalement à l'augmentation du nombre et la durée d'hospitalisation des patients atteints par ce type d'infections. [1,2, 3, 4]

La résistance aux antibiotiques compromet également les acquis de la médecine moderne. En absence des antibiotiques efficaces pour prévenir et traiter les infections, les greffes d'organes, la chimiothérapie et certaines interventions chirurgicales deviendront beaucoup plus dangereuses. [5]

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

L'émergence des bactéries multirésistantes (BMR) et des bactéries hautement résistantes (BHR) est favorisée par la pression de sélection des antibiotiques et par la transmission croisée des résistances. Cela constitue donc pour nous un réel problème de santé publique. [6]

L'épidémiologie des infections aux bactéries multi résistantes et hautement résistantes, varie considérablement d'un service à l'autre, d'un hôpital à un autre et d'une région à l'autre. Actuellement, les bactéries qui font l'objet d'une surveillance très particulière dans ce cadre sont : le *Staphylococcus aureus* résistant à la Mécilline (SARM), le *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux Carbapénèmes (PARC), les entérobactéries sécrétrices de Béta-lactamase à spectre étendu (EBLSE), les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) et l'*Acinetobacter baumannii*.

Un premier rapport de l'OMS sur la résistance aux antibiotiques a dressé un tableau très complet de la résistance actuelle aux antibiotiques à travers les données provenant de 114 pays. Ce rapport a fait état de la présence d'une résistance aux antibiotiques dans toutes les régions

du monde et a accordé une grande priorité à la lutte contre l'antibiorésistance. Un plan d'action pour combattre la résistance aux antibiotiques a été mis en place et a été approuvé par l'Assemblée mondiale de la Santé en mai 2015. [7]

De ce fait, l'étude que l'on propose consiste à recueillir les informations concernant les BHR identifiées dans le laboratoire de microbiologie, à l'Hôpital militaire Avicenne de Marrakech, durant une période de 7 ans du janvier 2015 au mois d'août 2021.

L'objectif de notre étude est de décrire l'épidémiologie et le profil de résistance aux antibiotiques des bactéries hautement résistantes isolées dans le laboratoire et de suivre leurs évolutions entre 2015 et 2021.

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



I. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective. Les données ont été recueillies à partir de la base de données du laboratoire de microbiologie

II. Lieu d'étude :

Notre étude a été menée au sein du laboratoire de microbiologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech (HMA).

III. Période d'étude :

L'étude a été conduite du 1er Janvier 2015 au 19 août 2021.

IV. Nature des prélèvements étudiés :

L'étude a concerné tous les prélèvements à visée diagnostique émanant de patients hospitalisés ou consultants à titre externe : les prélèvements distaux protégés (PDP), les examens cytbactériologiques des urines (ECBU), les hémocultures (HC), les pus, les biopsies (Bx), les prélèvements sur cathéters (KT), les crachats (CR), les sondes urinaires (SU), les ponctions lombaires (PL), les ponctions d'ascite (PA), et les ponctions pleurales (PP).

V. Aperçu sur le traitement des différents types de prélèvements :

Les prélèvements biologiques permettent d'identifier l'espèce ou les espèces bactériennes responsables d'une infection donnée. [8] On présentera dans ce qui va suivre, un aperçu sur les méthodes de traitement des différents types de prélèvements les plus fréquents, en fonction de leur site anatomiques de prélèvements

1. Etude cyto bactériologique des urines :

L'examen cyto bactériologique des urines compte parmi les examens les plus prescrits. C'est un examen microbiologique qui permet de diagnostiquer une infection urinaire en identifiant le(s) germe(s) responsable(s), et de fournir un antibiogramme permettant d'optimiser le traitement du patient. Il est réalisé de préférence le matin et avant toute antibiothérapie. La collecte des urines s'effectue dans des flacons stériles.

La figure n°1 donne les grandes étapes à suivre pour réaliser un examen cyto bactériologique des urines. [9]

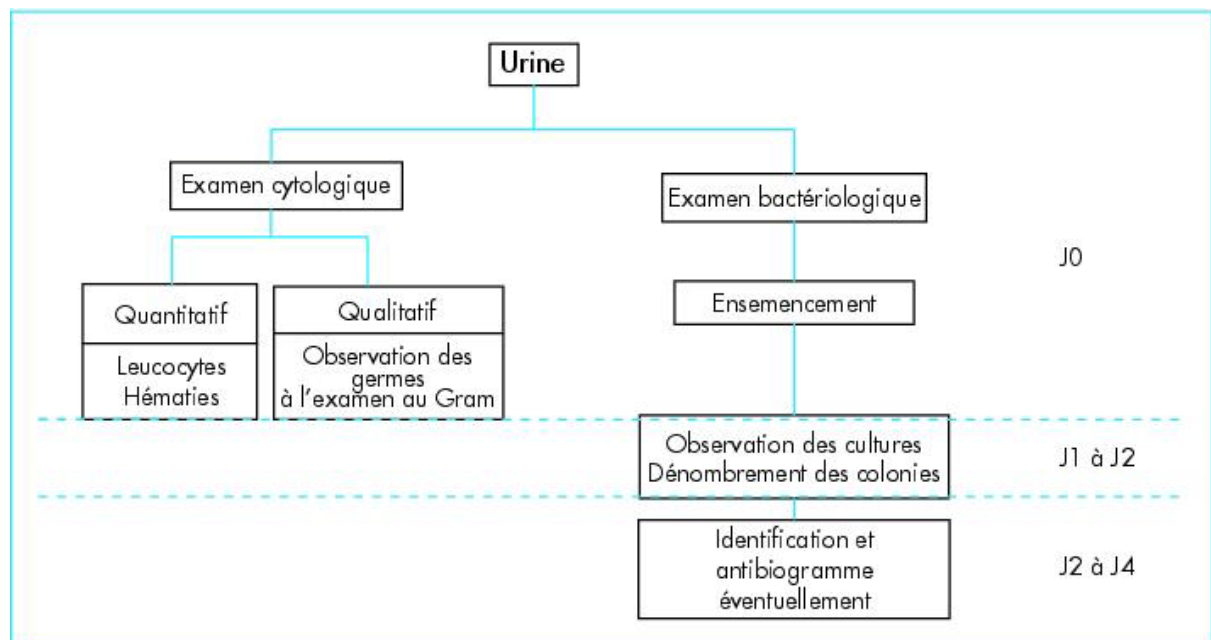


Figure n°1 : Etapes à suivre pour réaliser un ECBU. [9]

A l'arrivée au laboratoire, les urines sont analysées sans retard :

- L'aspect macroscopique des urines est apprécié, il peut être limpide, trouble, clair, jaune, acajou, sanglant. L'urine peut contenir des filaments, ou des dépôts....
- On procède ensuite à une homogénéisation des urines par un agitateur de type Vortex. La numération des éléments figurés se fait, soit manuellement, dans une cellule Malassez, soit via un automate (UF1000). Le résultat est exprimé en hématies

et leucocytes par mm³ ou par ml. Cet examen met aussi en évidence les levures, les Trichomonas et les bactéries.

- Un examen direct du culot de centrifugation coloré au Gram est réalisé, il permet de différencier les bactéries selon leurs formes et leur affinité tinctoriale. On apprécie leur abondance, leur groupement, leur homogénéité morphologique ou leur hétérogénéité.

L'interprétation de L'ECBU, se fait en se basant sur des critères établis par la société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) 2017 [10], avec des seuils de significativité :

- Leucocyturie $\geq 10^4/\text{mL}$ ($10/\text{mm}^3$)
- Bactériurie : selon le sexe et espèce bactérienne. Tableau n°1

Tableau n°1 : critères d'interprétation de l'ECBU selon les recommandations de la SPILF 2017. [10]

Espèces bactériennes	Seuil de significativité (UFC/mL)	
	Homme	Femme
<i>E. coli</i> , <i>S. saprophyticus</i>	$\geq 10^3$	$\geq 10^3$
Entérobactéries autres que <i>E. coli</i> , entérocoque, <i>C. urealyticum</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>	$\geq 10^3$	$\geq 10^4$

L'uroculture est à la fois quantitative et qualitative. On utilise des milieux gélosés, le plus souvent un milieu lactosé non sélectif contenant un indicateur de l'attaque de lactose. Les milieux les plus usuels sont : gélose CLED, gélose lactosée au bromocrésol pourpre. L'ensemencement doit répondre au double but de dénombrer les bactéries et d'isoler la ou les bactéries en cause en obtenant des colonies bien distinctes les unes des autres. On réalise un ensemencement par épuisement à l'aide d'un ose calibré. L'incubation dure 18 à 24h. L'identification et l'antibiogramme sont réalisés en fonction du dénombrement et selon le ou les germes isolés.

2. L'hémoculture :

Une hémoculture correspond à un prélèvement sanguin réalisé de manière aseptique et dont la culture, dans un milieu approprié permet l'identification des germes pathogènes et la réalisation d'un antibiogramme nécessaire à l'instauration d'un traitement efficace pour le patient.

La figure n°2 résume les étapes à suivre pour effectuer un prélèvement direct des flacons d'hémocultures. [11]

Pour chaque prélèvement, on ensemence deux flacons, un flacon anaérobie et un flacon aérobie. Les flacons utilisés pour les hémocultures sont fabriqués sous pression réduite (sous vide) permettant un ensemencement direct du flacon au travers d'un opercule. Les hémocultures sont surveillées de manière automatisée, et doivent être acheminées le plus rapidement possible au laboratoire afin d'être introduites dans l'automate le plus tôt possible.

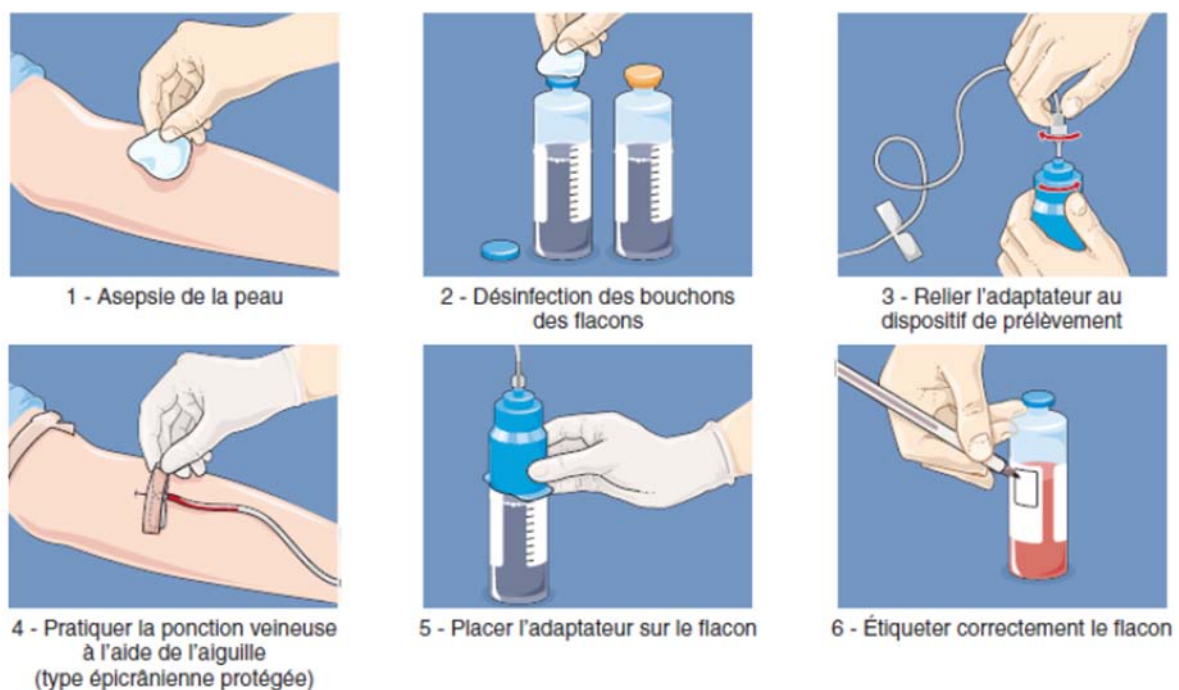


Figure n° 2 : Procédures de prélèvement direct des flacons d'hémoculture. [11]

Le Bactec® (Becton–Dickinson) est un système automatisé qui assure en continu et simultanément la surveillance, l'agitation et l'incubation de tous les flacons d'hémocultures introduits. Il permet de détecter plus facilement la croissance bactérienne tout en diminuant le temps d'incubation. Lors de sa croissance, la bactérie produit du CO₂ induisant une baisse du pH, qui sera détectée par l'automate à l'aide d'un sensor par fluorescence.

Les lectures s'effectuent toutes les 10 minutes ce qui permet une détection précoce de la positivité d'un flacon. L'appareil avertit de tout résultat positif grâce à une alarme sonore et/ ou visuelle. Ainsi une incubation de 5 jours est suffisante pour des flacons incubés à 35°C sous agitation douce, au-delà de ce délai, les bactéries détectées sont généralement des contaminants qui étaient en très faible quantité. Devant toute suspicion de positivité, un examen direct et une mise en culture sont réalisés sur les flacons. On utilise des milieux gélosés non sélectifs : Gélose au sang Columbia, gélose au sang cuit enrichies (polyvitex) placés sous CO₂ pendant 24 à 48h. Les flacons sont conservés à température ambiante pour un éventuel nouveau repiquage ultérieur si les cultures sont restées négatives. En cas de positivité des cultures, une identification et un antibiogramme seront réalisés en fonction des germes retrouvés.

3. Prélèvement distal protégé

Il correspond au prélèvement des sécrétions pulmonaires à l'aveugle ou guidé par fibroscopie, permettant le diagnostic des pneumopathies chez le patient ventilé. La méthode utilisée est la technique quantitative de Brun–Buisson qui est la méthode de référence retenue par le réseau REA–Raisin :

- Le tube contenant le produit d'aspiration ou l'extrémité du cathéter immergé dans 1 ml de solution saline, est agité pendant 1 min sur vortex pour homogénéiser le prélèvement et détacher du cathéter le produit pathogène.
- Après fluidification du prélèvement par le digest, on ensemence les milieux suivants : une gélose au sang Columbia, un milieu EMB pour les bacilles Gram négatif, une gélose Chapman. Ensuite on ensemence en râteau des dilutions 10² et 10⁴, permettant de

dénombrer les bactéries au-delà de 10^7 UFC/ml, sur gélose chocolat. Après ensemencement, la majeure partie du liquide contenant les sécrétions est transférée dans un tube conique et centrifugé (2000 tours/min pendant 5 min).

Le culot est repris à la pipette pasteur et un frottis est pratiqué et coloré au Gram, éventuellement si le matériel est suffisant un deuxième frottis est réalisé et coloré au May-Grünwald-Giemsa. Après incubation 24 à 48h, les colonies sont énumérées. Une colonie correspond à 10^2 bactéries/ml de produits pathologiques (avec l'anse de 10 μ l). Chaque type bactérien dont la numération dépasse le seuil des 10^3 bactéries/ml de produit pathologique sera identifié et soumis à un antibiogramme.

4. Analyse cyto bactériologique des pus :

L'analyse des pus constituent une grande part de l'activité d'un laboratoire de bactériologie. Ils englobent toutes les suppurations, qu'elles soient superficielles (escarre, ulcère, furoncle, etc.) ou profondes (ostéomyélite, spondylodiscite, d'origine digestive, etc.).

À côté de ces suppurations primitives, on distingue aussi les suppurations secondaires post chirurgicales ou post-traumatiques.

Les prélèvements recueillis sont traités de la manière suivante :

4.1. Plaies et autres prélèvement superficiels prélevés à l'écouvillon :

On dissocie l'écouvillon dans environ 0,5ml d'eau distillée stérile. La culture est réalisée sur trois milieux : gélose au sang, gélose Chapman, et milieu EMB.

Les milieux sont placés à l'étuve, en atmosphère enrichie de 10% de CO₂ pour la gélose au sang, et en aérobiose pour les autres milieux. Un BHI est ensemencé. La durée d'incubation est de 48h avec une observation journalière.

Un examen direct par coloration Gram est également réalisé, afin d'orienter le diagnostic. Lors de l'examen journalier des milieux de cultures, on observe la présence de colonies sur les géloses. L'identification et l'antibiogramme seront effectués selon le ou les germes isolés si nécessaire.

4.2. Pus sur seringue : collection ouverte ou fermée :

On note la quantité de pus (volume à préciser si faible quantité), l'aspect si spécifique (caséum, grain, chocolat).

La culture est réalisée sur gélose au sang, milieu Chapman, et milieu EMB, avec ensemencement d'un BHI. L'incubation se fait pendant 48h, à 37°C, à l'étuve en aérobiose, sauf pour la gélose au sang qui nécessite une atmosphère enrichie en CO₂.

Pour les prélèvements d'origine osseuse, pulmonaire, articulaire, génitale et ORL, on ajoute une gélose au chocolat.

Un examen direct par coloration Gram est également réalisé, afin d'orienter le diagnostic. Lors de l'examen journalier des milieux de cultures, on observe la présence de colonies sur les géloses.

L'identification et l'antibiogramme seront effectués selon le ou les germes isolés si nécessaire

VI. Services originaires des souches :

Les prélèvements ont été adressés par les différents services de l'hôpital à savoir : la Réanimation, la Cardiologie, la Chirurgie générale, la Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie, la Chirurgie vasculaire, Médecine Interne, Neurochirurgie, ORL, Pneumologie, Traumatologie-orthopédie, Urologie et Urgences.

VII. Critères d'inclusion :

L'étude a porté sur toutes les souches de bactéries hautement résistantes isolées des prélèvements à visée diagnostique au niveau du laboratoire de microbiologie de l'HMA, provenant des patients hospitalisés âgés de plus de 18 ans dans les différents services de l'établissement où Consultants en ambulatoire (consultations externes) durant la période de l'étude.

Les BHR sont : *Acinetobacter Baumannii*, les entérobactéries Résistantes aux carbapénèmes, le *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes, et le *Staphylococcus aureus* méticilline résistant.

VIII. Critères d'exclusion :

- Prélèvements effectués dans le cadre d'une enquête épidémiologique.
- Souches redondantes (les doublons).

IX. Isolement et identification des bactéries

La mise en culture des prélèvements reçus a été réalisée sur des milieux gélosés enrichis et sélectifs. L'incubation a été effectuée à 37°C pendant 24 à 48 heures. L'identification bactérienne a été faite selon les caractères morphologiques, à l'aide d'un examen direct par coloration de Gram, avec lecture au microscope à l'objectif à immersion $\times 100$ (figure n°5). On note la présence de leucocytes, des hématies et d'autres cellules ainsi que la quantité de germes et leur morphologie afin d'orienter le diagnostic.

En outre des caractères morphologiques, l'identification bactérienne se base aussi sur les caractères culturels et biochimiques conventionnels standards. L'identification biochimique a été faite par les galeries API 20E et NE de BioMérieux. [12]

Une fois la bactérie est isolée et identifiée, on réalise l'antibiogramme qui a pour but de conforter l'identification de bactérie, de donner une idée sur la propagation épidémiologique de la bactérie, et de déterminer les antibiotiques auxquels la bactérie est sensible afin de les transmettre au clinicien, les techniques phénotypiques habituellement utilisées en pratique sont basées sur :

- o L'antibiogramme automatisé en milieu liquide : grâce à un automate d'analyse (Phoenix® M50) utilisé en routine au laboratoire de l'HMA (Figure n°6) ; c'est un système d'identification qui permet en plus de l'identification précise des souches

bactériennes (genre et espèce), la détermination de leur sensibilité à une large gamme d'antibiotiques par la méthode des CMI (concentrations minimales inhibitrices) (exemple au niveau de la Figure n°5).

- o L'antibiogramme standard selon la méthode de diffusion en milieu gélosé Mueller Hinton (MH) figure n°8 [13] ; une ou plusieurs boîte(s) selon les cas, contenant le milieu gélosé (Figure n°6).

Les disques imprégnés d'antibiotiques sont alors disposés à la surface de la gélose inoculée et séchée ; et l'antibiotique diffuse très rapidement de manière concentrique autour de chaque disque.

Les boîtes peuvent alors être mises en incubation à 37°C dans les conditions requises (atmosphère ambiante, sous tension réduite en O₂...). La lecture consiste à mesurer les diamètres d'inhibition de la culture autour de chaque disque manuellement.

La liste des ATB à tester sur l'antibiogramme, avec leurs concentrations et diamètres critiques, selon les recommandations du CASFM 2021. [13]



Figure n°3 : Microscope optique du laboratoire de HMA



Figure n°4 : Image du Phoenix M50 (HMA)

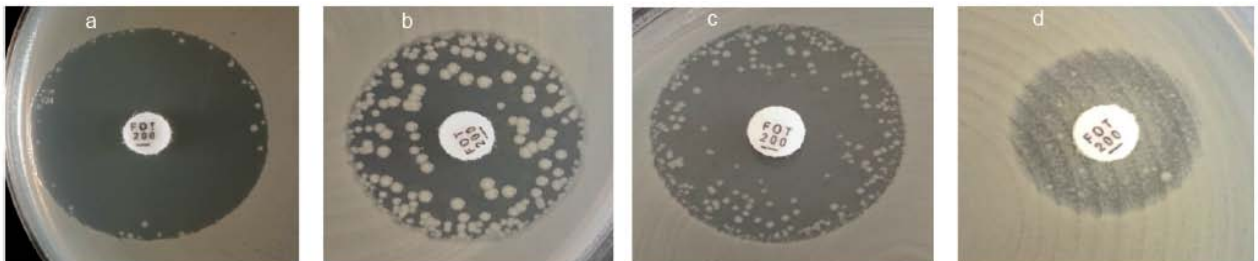


Figure n°5 : Exemples de diamètres d'inhibition autour de la Fosfomycine. [13]

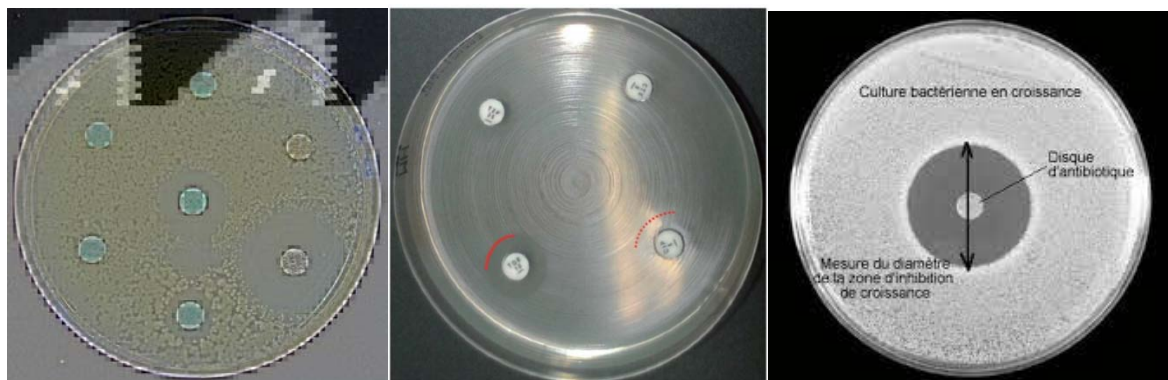


Figure n°6 : Boîtes de Pétri sur milieu gélosé Mueller Hinton après incubation et mesure de diamètre de la zone d'inhibition. [13]

L'identification de la résistance aux antibiotiques en matière de méthodologie et d'interprétation s'est basée sur des référentiels élaborés par des comités d'experts.

L'interprétation des concentrations critiques s'est basée sur les concentrations critiques de référence des différents antibiotiques élaborées et actualisées chaque année par le comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie, harmonisée depuis 2014 avec le comité européen EUCAST. [13]

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

Les noms des antibiotiques ont été écrits en dénomination commune internationale (DCI).

Certains noms des antibiotiques ont été abrégés sur la liste des abréviations.

La CMI pour chaque couple antibiotique / bactérie est alors comparée aux concentrations critiques des référentiels de microbiologie (CA-SFM, EUCAST, CLSI ...) : la concentration critique haute définit la résistance et la concentration critique basse définit la sensibilité de la bactérie. [14]

Selon leur CMI, on distingue 3 types de souches de bactéries figure n°7 :

- ⇒ Les souches sensibles (S) pour lesquelles la CMI de l'antibiotique testé est inférieure ou égale à la concentration critique basse. Elles correspondent donc à des souches pour lesquelles la probabilité de succès thérapeutique est acceptable. [14]
- ⇒ Les souches résistantes (R) vis-à-vis desquelles la CMI de l'antibiotique testé est supérieure à la concentration critique haute, correspondant à un diamètre inférieur au diamètre critique. Elles correspondent donc aux souches pour lesquelles il existe une forte probabilité d'échec thérapeutique. [14]
- ⇒ Les souches (I) dite intermédiaires pour lesquelles la CMI est intermédiaire entre les 2 cas précédents. Elles correspondent donc à des souches pour lesquelles le succès thérapeutique est imprévisible. [14]

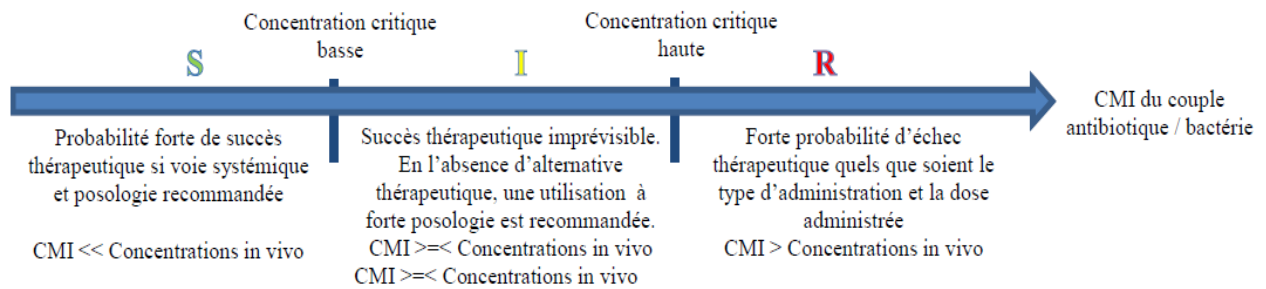


Figure n°7 : Détermination du seuil de sensibilité des souches bactériennes
En fonction de leur CMI. [14]



Figure n°8 : Résultat d'antibiogramme d'une souche *A. baumannii* hautement résistante. [15]



I. Epidémiologie des bactéries résistantes aux carbapénèmes à l'Hôpital militaire Avicenne (HMA) entre 2015 et 2021 :

1. Répartition des bactéries résistantes à l'Imipénème :

Durant la période d'étude allant du 1^{er} Janvier 2015 au 19 août 2021, le nombre des Bactéries résistantes aux carbapénèmes étaient de 381, sur un nombre total de bactéries isolées qui étaient de 4293, soit une prévalence de 8,87%, dont l'*Acinetobacter Baumannii* a occupé la première place suivie par le *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* méticilline Résistant, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, et enfin le *Proteus mirabilis*, de l'ensemble des germes isolés durant cette période (n = 381).

Tableau n°II et figure n°9

Tableau n°II : Répartition des bactéries résistantes à l'Imipénème en pourcentage.

Espèce bactérienne		Nombre	Pourcentage
Entérobactéries	<i>Escherichia coli</i>	14	3,67%
	<i>Enterobacter cloacae</i>	31	8,13%
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	5	1,31%
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	67	17,58%
	<i>Proteus mirabilis</i>	4	1,04%
	Autres Entérobactéries	10	2,62%
<i>Acinetobacter Baumannii</i>		173	45,40%
<i>Staphylococcus aureus</i> méticilline R		57	14,96%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		20	5,24%
Total		381	100%

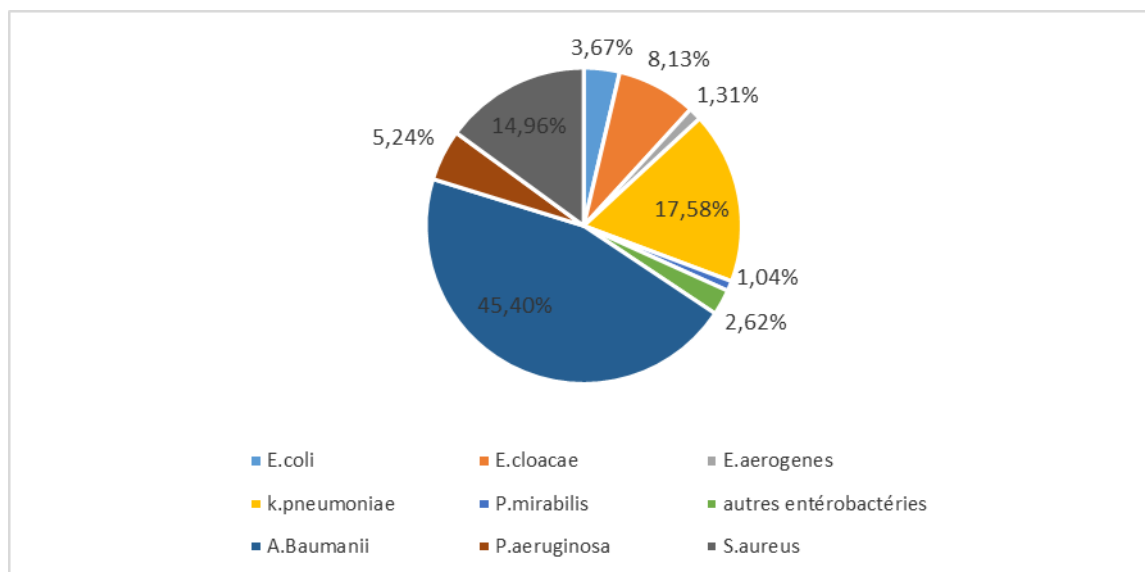


Figure n°9 : Répartition des bactéries résistantes à l'Imipénème.

2. Prévalence des espèces de Bactéries résistantes à l'Imipénème :

2.1. Prévalence d'*A.Baumannii* résistant aux Carbapénèmes :

Sur l'ensemble des souches d'*A.Baumannii* isolées dans le laboratoire de microbiologie de l'HMA durant la période entre 2015 à 2021, le nombre d'*A.Baumannii* résistant à l'Imipénème (ABRI) étaient de 173 souches sur un nombre total de 216 souches isolées, soit une prévalence de 80,09%. Figure n°10

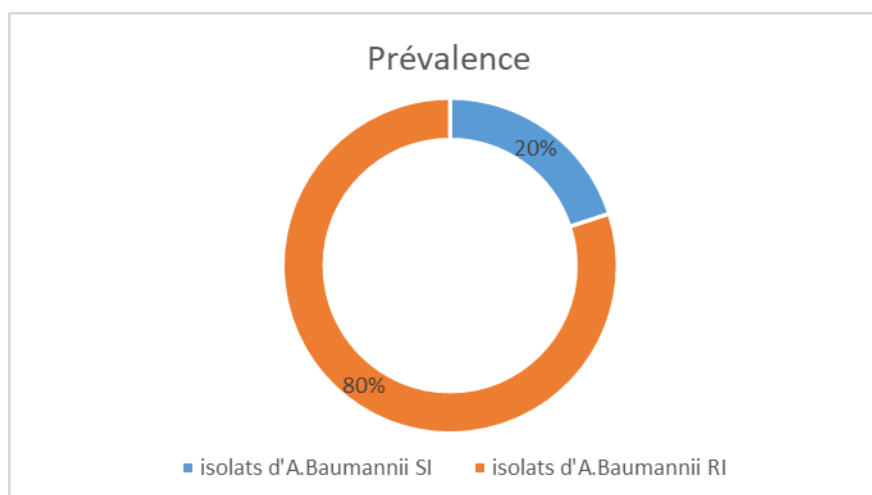


Figure n°10 : Prévalence d'*A.Baumannii* résistant aux Carbapénèmes.

2.2. Prévalence des Entérobactéries résistantes aux Carbapénèmes :

Sur l'ensemble des souches des Entérobactéries isolées dans le laboratoire, durant la même période de 2015 à 2021, le nombre des Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (EBRC) étaient de 131 souches sur un nombre total de 3486 souches isolées, soit une prévalence de 3,75%. Figure n°11

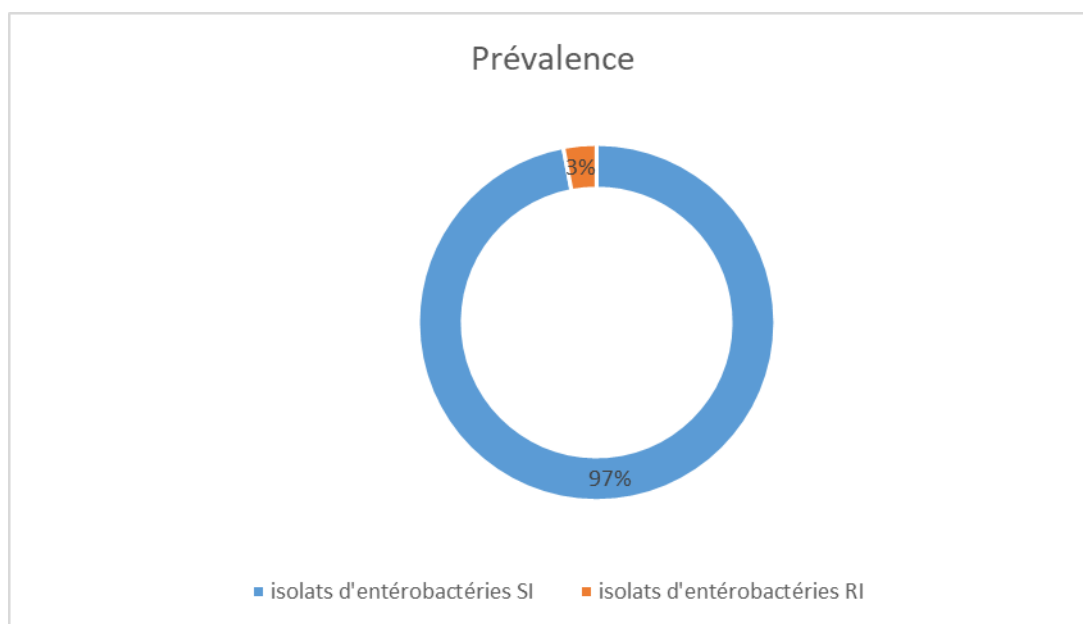


Figure n°11 : Prévalence des Entérobactéries résistantes aux Carbapénèmes.

2.3. Prévalence de *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux Carbapénèmes :

Sur l'ensemble des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolés dans le laboratoire, le nombre de *Pseudomonas aeruginosa* résistant à l'Imipénème (PARI) étaient de 20 souches sur un nombre total de 186 souches isolées, avec une prévalence de 10,75%. Figure n°12

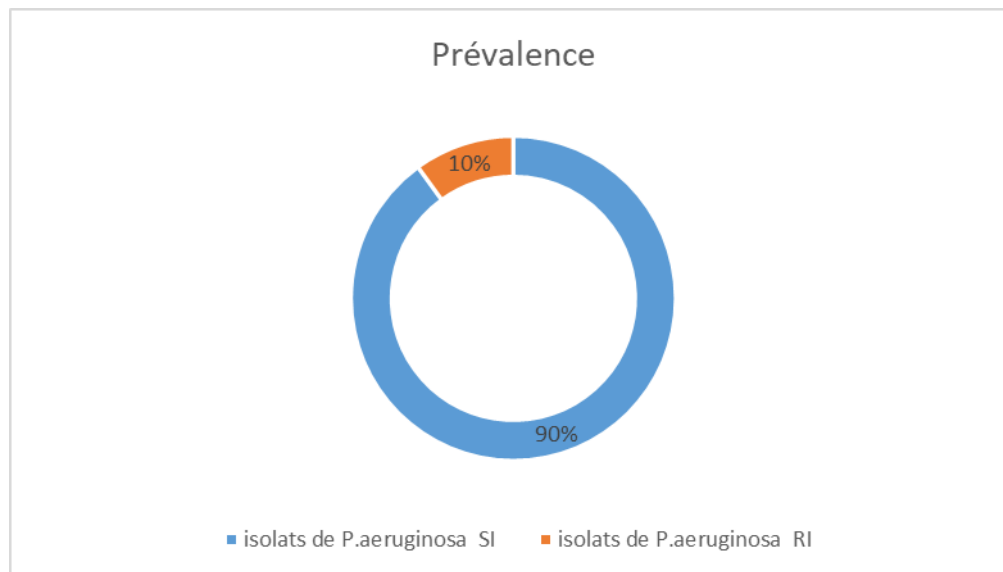


Figure n°12 : Prévalence de *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux Carbapénèmes.

2.4. Prévalence de *Staphylococcus aureus* méti R et à l'imipénème :

Sur l'ensemble des souches de *Staphylococcus aureus* isolés dans le laboratoire, le nombre de *Staphylococcus aureus* résistant à la Méricilline et l'Imipénème (SARM RI) étaient de 57, sur un nombre total de 405 souches isolées, la prévalence est ainsi de 14,07%. Figure n°13

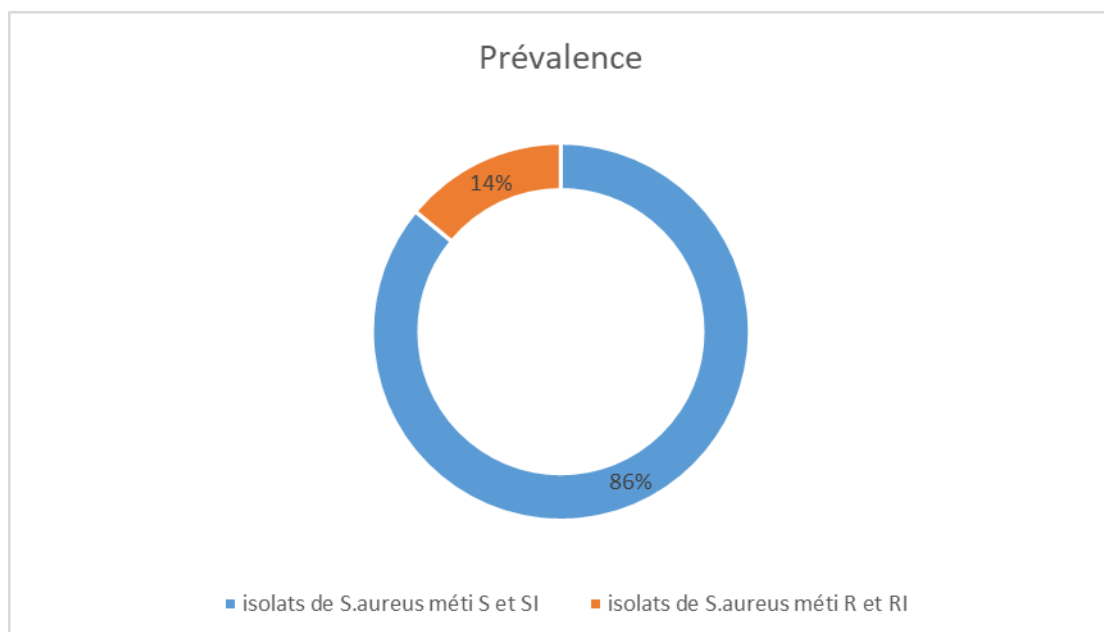


Figure n°13 : Prévalence du *Staphylococcus aureus* méti R et RI.

3. Evolution des BHR isolées toutes espèces confondues entre 2015 et 2021 :

L'évolution du taux des BHR isolées au laboratoire de microbiologie de l'HMA, a été marquée par une augmentation en 2016 passant de 5,09% à 8,80%, puis une stagnation aux alentours de 8% entre 2016 jusqu'à 2019, suivi d'une importante ascension en 2020 avec un pourcentage arrivant jusqu'à 13,98%, ainsi qu'une diminution en 2021. Figure n°14

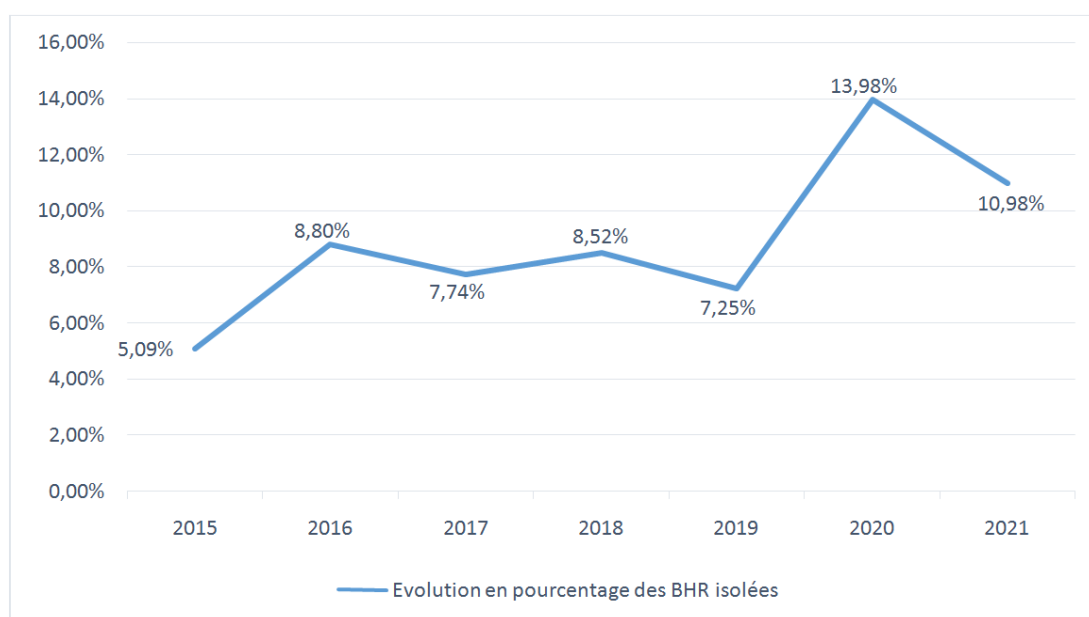


Figure n°14 : Evolution en pourcentage des BHR isolées entre 2015 et 2021.

4. Evolution de BHR isolées selon la nature des espèces bactériennes entre 2015 et 2021 :

4.1. Evolution de l'*A. baumannii* résistant à l'Imipénème :

Le nombre des *A. baumannii* Résistants à l'Imipénème sur ces 7 dernières années et jusqu'au mois d'août 2021 étaient de 173 souches avec : 17 ont été isolées en 2015, 25 en 2016, 23 en 2017, 23 en 2018, 25 en 2019, 42 en 2020 et 18 jusqu'au mois d'août 2021, Le pourcentage d'isolement selon les années est illustré dans la figure n°15, une nette diminution des *A. Baumannii* RI a été noté depuis 2016, avec une légère augmentation en 2020.

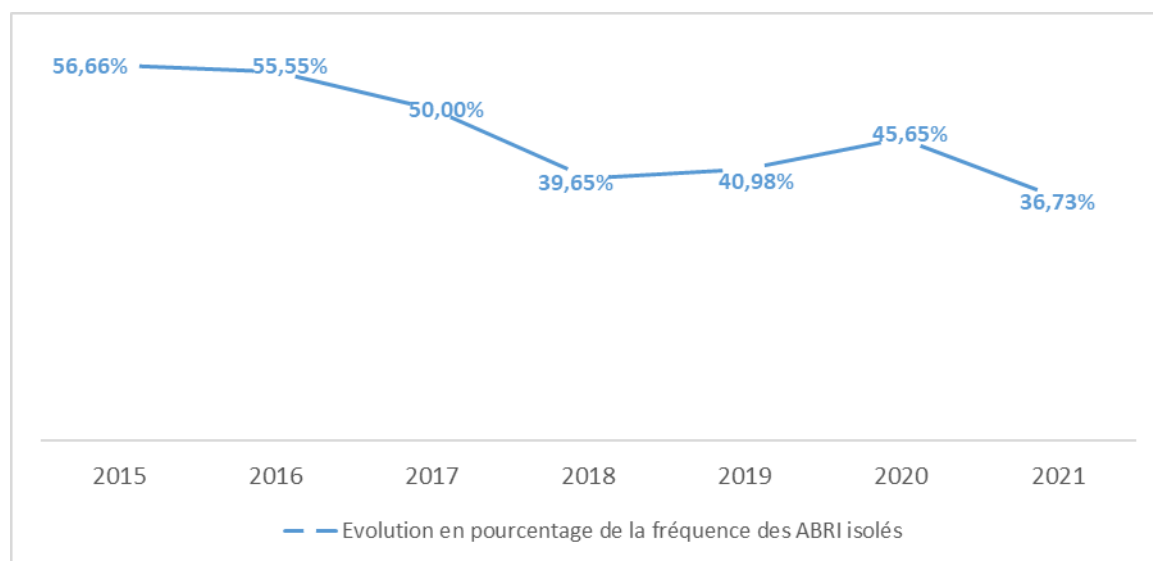


Figure n°15 : Evolution de l'*A. baumannii* résistant à l'Imipénème entre 2015 et 2021.

4.2. Evolution des Entérobactéries résistantes aux Carbapénèmes :

Parmi les 131 souches d'EB RI isolées, 5 ont été isolées en 2015, 10 en 2016, 6 en 2017, 22 en 2018, 29 en 2019, 36 en 2020, et 23 jusqu'au mois d'août 2021. Le pourcentage d'isolement selon les années est illustré dans la figure n°16.

Une augmentation importante et continue des EB RI a été observée depuis 2017 avec un pic en 2019, suivi d'une diminution dans les années qui suivent.

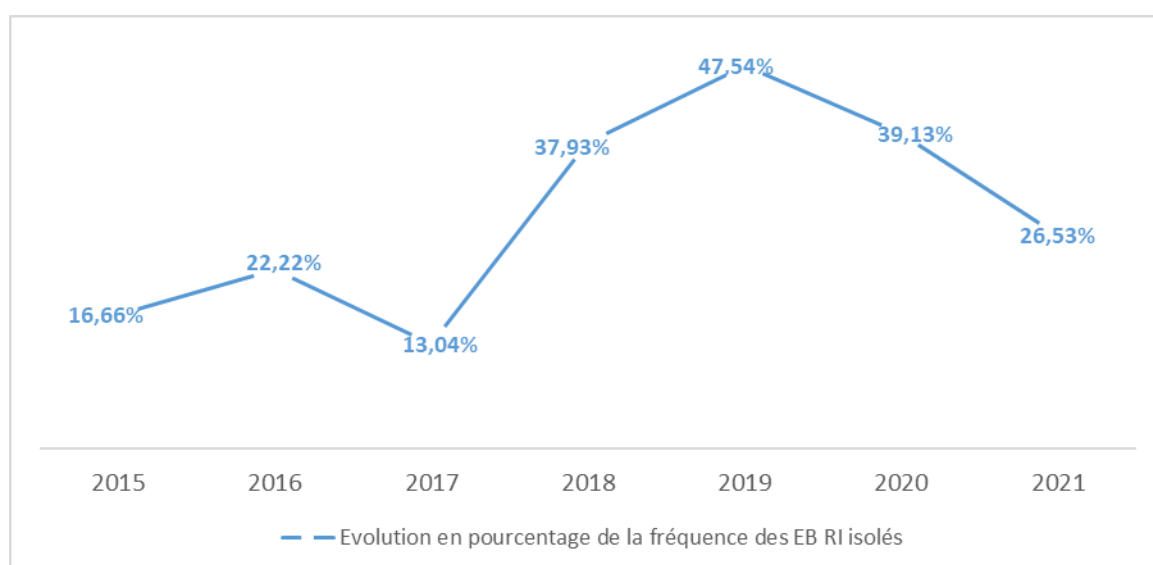


Figure n°16 : Evolution des Entérobactéries résistantes aux Carbapénèmes entre 2015 et 2021.

4.3. Evolution du *P. aeruginosa* résistant à l'Imipénème :

Le nombre des PARI isolés était de 20 : 2 en 2015, 1 en 2016, 5 en 2017, 3 en 2018, 1 en 2019, 4 en 2020, et 4 jusqu'au mois d'août 2021, Le pourcentage d'isolement selon les années est illustré dans la figure n°17.

Une nette augmentation a été remarquée en 2017 suivis d'une diminution entre 2018 et 2019, puis une réascension depuis 2020.

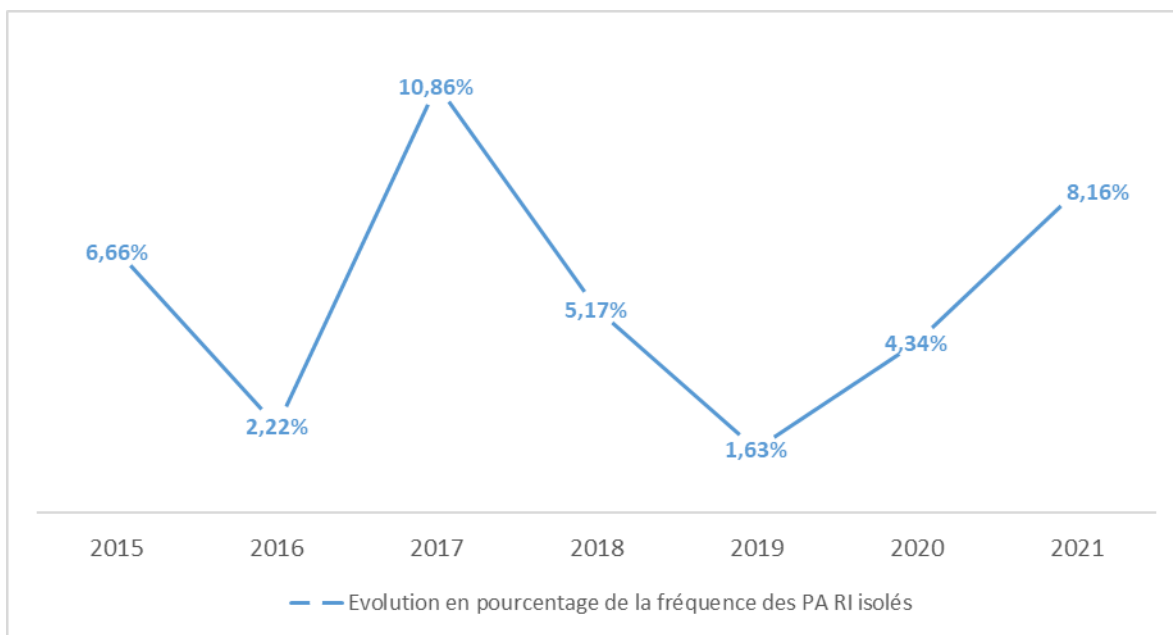


Figure n°17 : Evolution du *P. aeruginosa* résistant à l'Imipénème entre 2015 et 2021.

4.4. Evolution du *S. Aureus* méticilline résistant et résistant aux Carbapénèmes :

Parmi les 57 SARM et RI isolés : 6 ont été isolés en 2015, 9 en 2016, 12 en 2017, 10 en 2018, 6 en 2019, 10 en 2020, et 4 jusqu'au mois d'août 2021. Le pourcentage d'isolement selon les années est illustré dans la figure n°18.

Une nette augmentation a été observée en 2017, suivie d'une diminution continue et importante des SARM RI isolés depuis 2018.

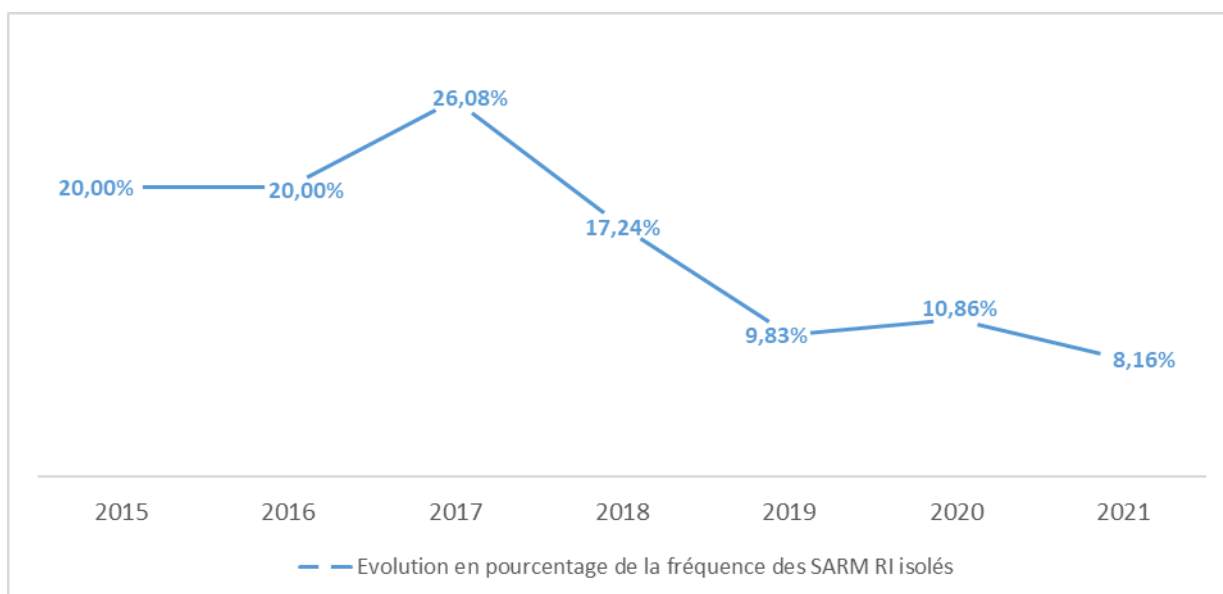


Figure n°18 : Evolution du *S. Aureus* Méricilline résistant entre 2015 et 2021.

La figure n°19 représente l'évolution de l'ensemble des BHR isolées, entre 2015 et 2021 illustrant l'augmentation importante et continue des EBRI et la légère augmentation des ABRI depuis 2017, la diminution importante et continue des SARM RI à partir de la même année, ainsi que le plus grand nombre de PARI isolés par rapport au reste des BHR, a été remarqué dans l'année 2017.

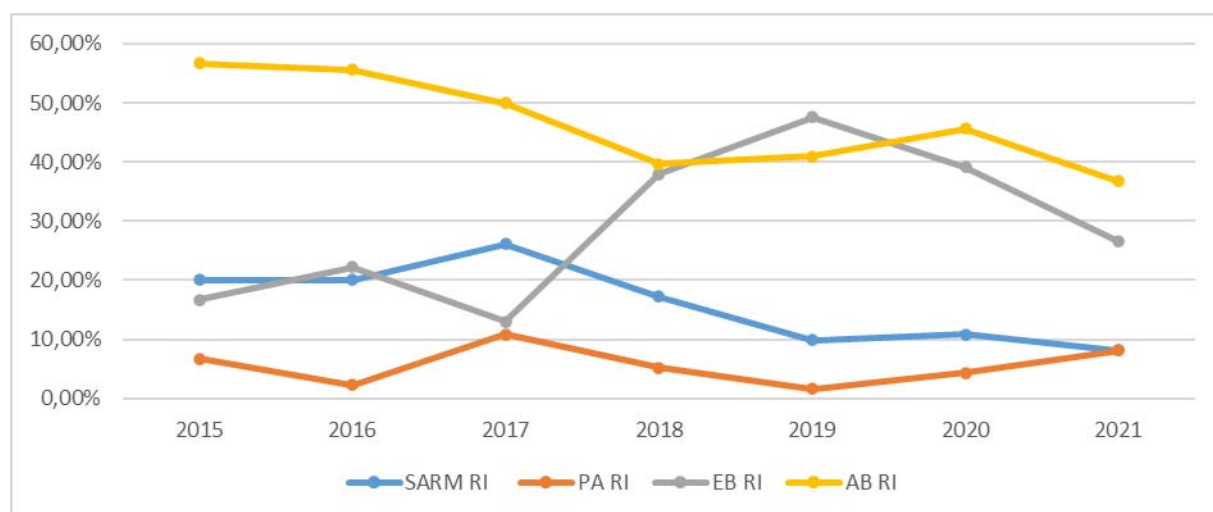


Figure n°19 : Evolution de l'ensemble des BHR isolées entre 2015 et 2021.

5. Répartition des isolats de bactéries résistantes à l'Imipénème selon le sexe :

La répartition des isolats selon le sexe, a montré une prédominance masculine avec 292 bactéries isolées soit 76,64 %, le sexe ratio H/F est de 3,28. Figure n°20

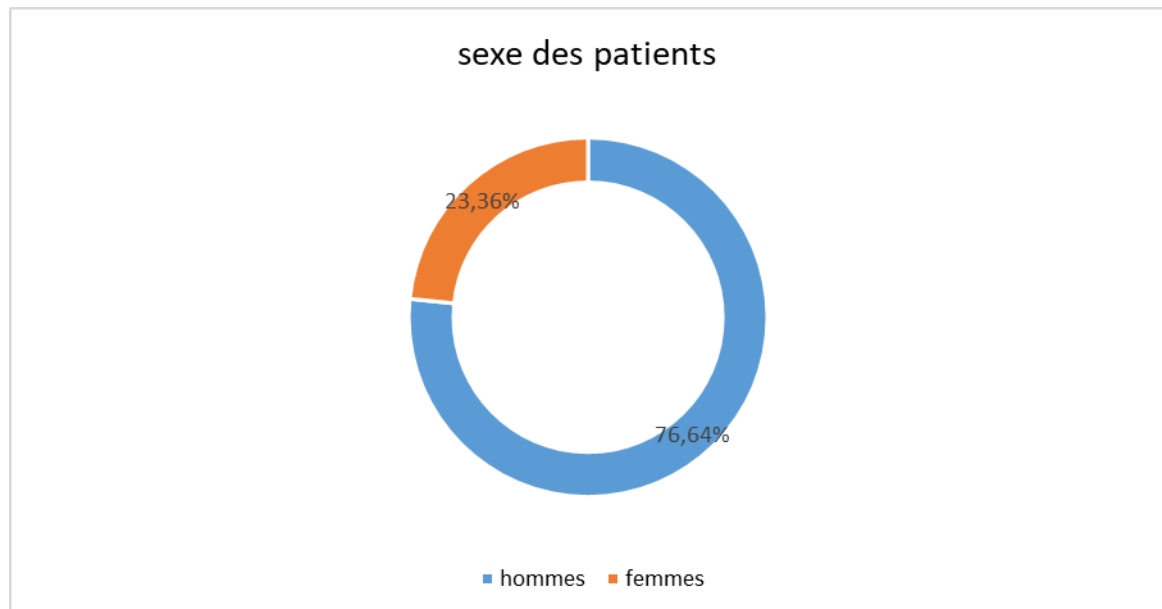


Figure n°20 : Répartition des isolats de bactéries résistantes à l'Imipénème selon le sexe.

6. Répartition des isolats de bactéries résistantes à l'Imipénème selon les services hospitaliers :

Les BHR résistantes à l'Imipénème ont été retrouvés dans les différents secteurs d'activité de l'HMA avec une prédominance manifeste au niveau des services de réanimation qui ont constitué la provenance de 59,58% (n=227) des isolats de BHR, suivi par les services de chirurgie avec 16,79% (n=64), les services médicaux avec 6,82% des isolats (n=26), le reste des isolats 14,69% provenaient des patients externes (n=56), et enfin 2,09% des isolats provenaient des patients consultant dans le cadre des urgences de l'HMA avec (n=8). Figure n°21

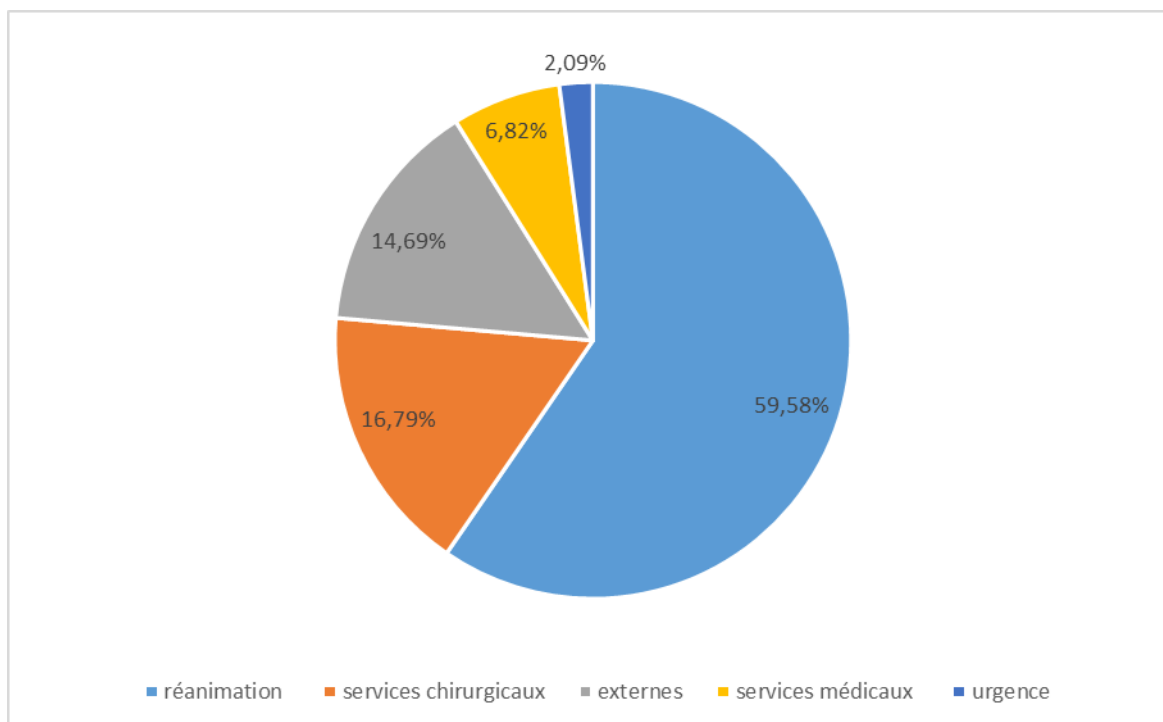


Figure n°21 : Répartition des isolats de bactéries résistantes à l'Impipénème selon les services hospitaliers.

Le service de réanimation a représenté la provenance la plus importante des isolats, constituant ainsi l'origine de 59,58% (n=227), suivi respectivement par le service de chirurgie vasculaire, le service de médecine interne, le service de traumatologie, le service de chirurgie générale, le service des urgences, le service d'urologie et l'ORL, le service de cardiologie et de neurochirurgie, le service de chirurgie thoracique, le service de maxillo-faciale, et enfin le service de CCV et de pneumologie

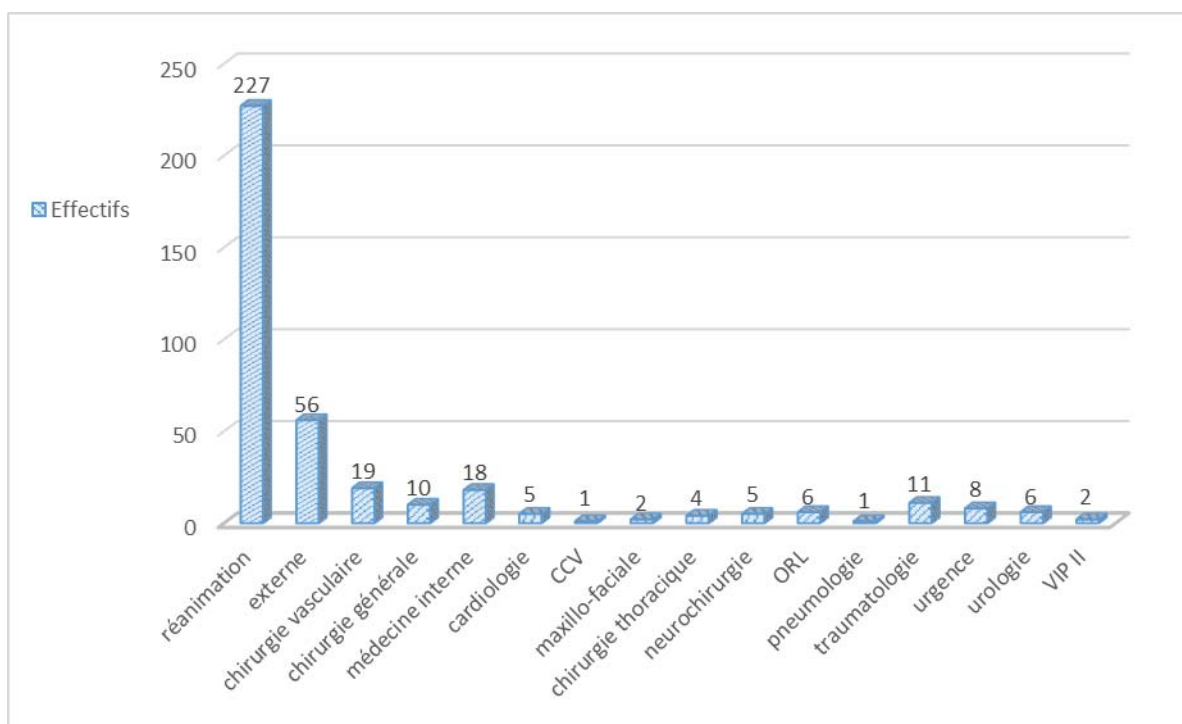


Figure n°22 : Effectifs des isolats de bactéries résistantes à l'Imipénème selon les services hospitaliers.

7. Répartition des isolats de bactéries résistantes à l'Imipénème selon la nature des prélèvements :

La répartition des isolats de BHR selon la nature des prélèvements a révélée la prédominance des germes au niveau des prélèvements distaux protégés avec 23,09% (n=88), suivis par les prélèvements de pus 20,20% (n=77), puis les ECBU avec 19,16% (n=73), les liquide de LBA 14,43% (n=55), les hémocultures 11,81% (n=45), les crachats 3,67% (n=14), les cathéters veineux central et les biopsies (Bx) 2,62% (n=10), les cathéters veineux périphériques 0,78% (n=3), le liquide pleurale 0,52% (n=2), et enfin les ponctions lombaires, les sondes urinaires, les liquides d'ascites . Figure n°23

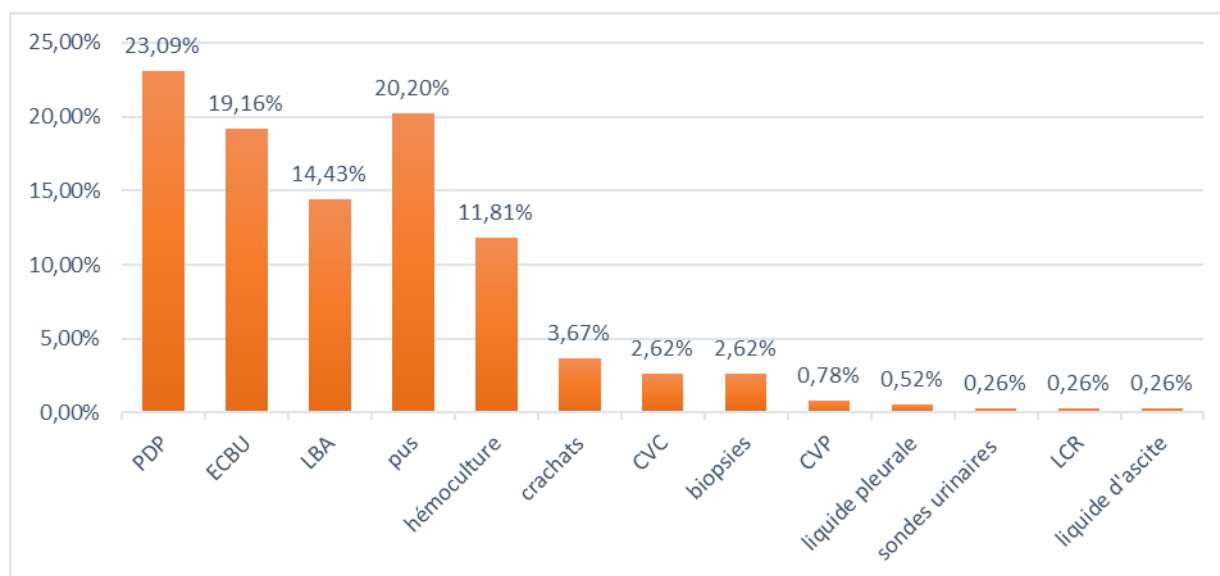


Figure n°23 : Répartition des isolats de bactéries résistantes à l'Imipénème selon la nature des prélèvements.

8. Répartition des BHR selon les espèces et le site infectieux :

La distribution des différentes BHR isolées selon le site infectieux est illustrée dans le tableau n°III et la figure n°24 :

Tableau n°III : Répartition des BHR selon les espèces et le site infectieux.

Bactéries Prélèvements	AB RI	EB RI	SARM RI	PA RI
PDP	65	13	4	6
ECBU	16	53	4	0
LBA	36	14	1	4
PUS	14	27	31	5
Hémoculture	25	11	7	2
Crachat	6	3	4	1
CVC	7	2	1	0
Biopsies	2	5	3	0
CVP	1	1	0	1
Liquide pleural	0	1	0	1
LCR	0	1	1	0
Liquide d'ascite	0	0	1	0
Sonde urinaire	1	0	0	0

Les EB RI ont été retrouvées principalement dans les urines et dans les pus

L'AB RI a été isolé principalement dans les PDP, les LBA, et les hémocultures

Le SARM RI a été retrouvé essentiellement dans les prélèvements de pus

Le PA RI a été isolé en grande partie dans les PDP et les prélèvements de pus

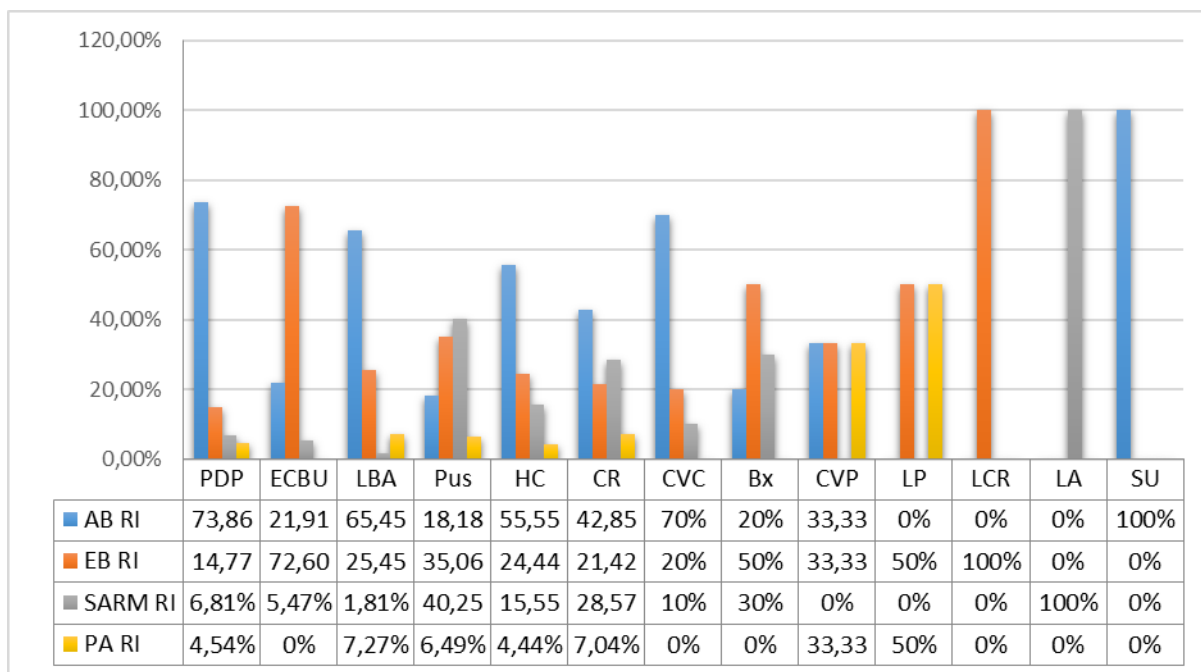


Figure n°24 : Répartition des BHR selon les espèces et le site infectieux :

– Les PDP représentaient le site principal d'isolement des BHR toutes espèces confondues, mais dominées par les AB RI.

Par conséquent, Les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique en milieu de réanimation été causées principalement par les AB RI

– Les infections urinaires été dominées par les EB RI

– Les infections suppurées été occasionnées principalement par le SARM RI mais également les EB RI

– Les bactériémies et les infections systémiques été dominées par les AB RI mais aussi les EB RI

II. Épidémiologie de la résistance aux antibiotiques des isolats des BHR à l'hôpital militaire Avicenne :

1. Profil de résistance aux antibiotiques des souches *d'Acinetobacter baumannii* isolées :

Sur les 173 souches *d'A.baumannii* résistantes à l'Impipénème isolées dans le laboratoire de microbiologie de l'HMA entre 2015 et 2021, 97,68% de ces souches isolées étaient résistantes à la Ciprofloxacine, 95,37% étaient résistantes à la Céfépime, 94,21% étaient résistantes à la Ticarcilline, 94,79% des souches étaient résistantes à la Piperacilline-Tazobactam et 93,64% étaient résistantes à la Gentamycine, par contre presque toutes les souches isolées *d'A.baumannii* ont gardé une sensibilité à la colistine. Figure n°25

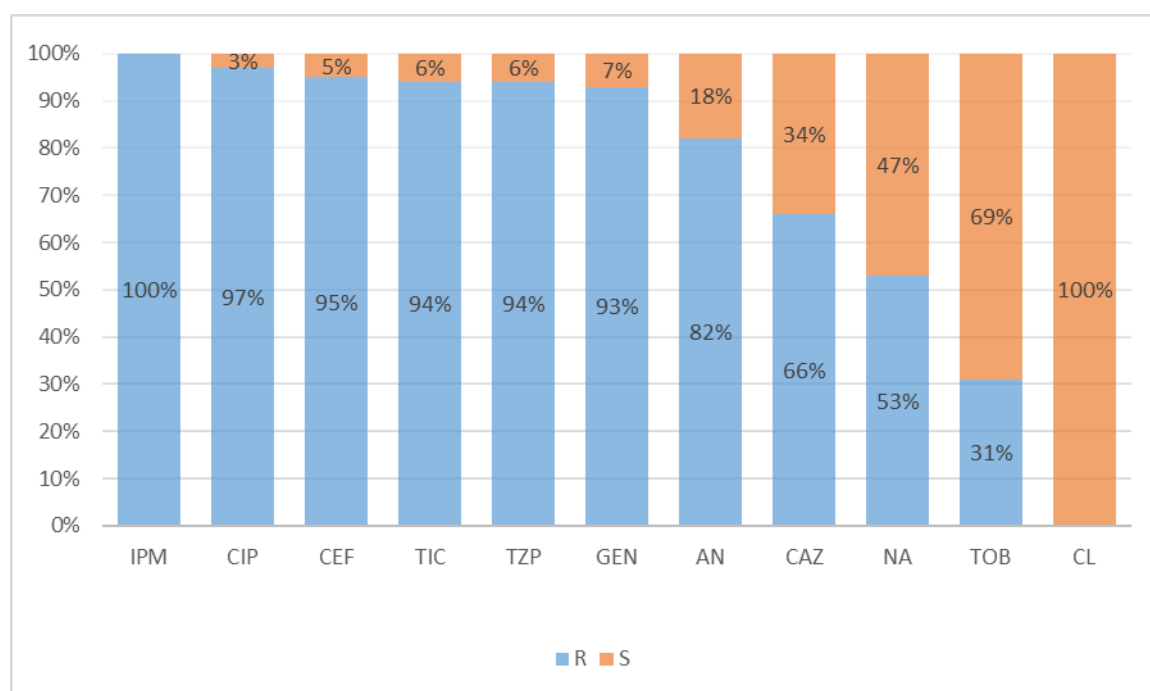


Figure n°25 : Profil de résistance aux antibiotiques des souches *d'Acinetobacter baumannii* isolées.

2. Profil de résistance aux antibiotiques des souches de *Klebsiella pneumoniae* isolées :

Sur les 67 souches de *Klebsiella pneumoniae* résistantes à l'Imipénème isolées dans le laboratoire, 95,52% des souches étaient résistantes à la Ciprofloxacine, 86,56% des souches étaient résistantes au Cotrimoxazole, et 53% des souches étaient résistantes à la Céftazidime. Alors que toutes souches isolées étaient sensibles à la Colistine, et une sensibilité à l'Amikacine de 78%. Figure n°26

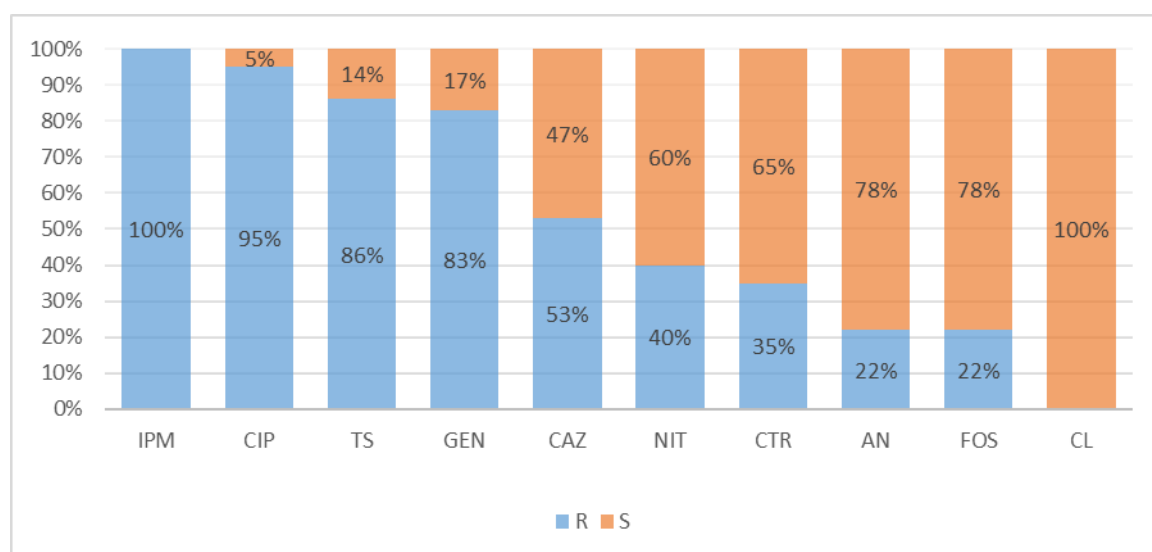


Figure n°26 : Profil de résistance aux antibiotiques des souches de *Klebsiella pneumoniae* isolées.

3. Profil de résistance aux antibiotiques des souches d'*Enterobacter cloacae* isolées :

Sur les 31 souches d'*Enterobacter cloacae* résistantes à l'Imipénème isolées dans le laboratoire, 93,54% des souches étaient résistante à la Ciprofloxacine, 77,41% des souches étaient résistante à la Gentamycine, et 64,51% des souches étaient résistante au Cotrimoxazole. Alors que presque 91% des souches gardaient une sensibilité à l'Amikacine. Figure n°27

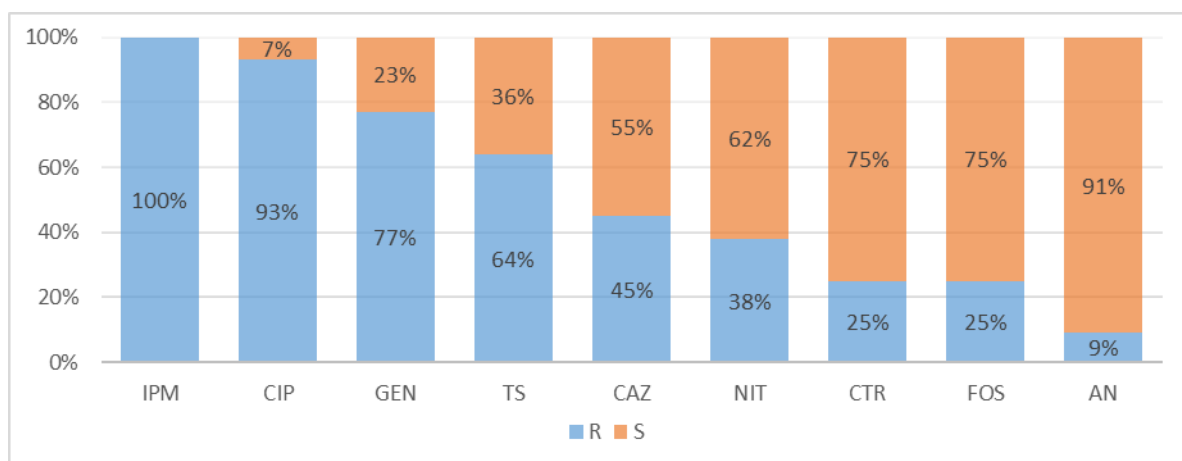


Figure n°27 : Profil de résistance aux antibiotiques des souches *d'Enterobacter cloacae* isolées.

4. Profil de résistance aux antibiotiques des souches *d'Escherichia coli* isolées :

Sur 14 souches *d'Escherichia coli* résistantes à l'Imipénème isolées dans le laboratoire, 92,85% des souches étaient résistantes à l'Amoxicilline, l'Amoxicilline-Acide clavulanique, et la Ticarcilline, 78,57% des souches étaient résistantes à la Ciprofloxacin, 64,28% des souches étaient résistantes au Cotrimoxazole, 57,14% des souches étaient résistante à la Norfloxacin et la Pipéracilline-Tazobactam, et enfin 42% des souches étaient résistantes à la Céfotaxime, par contre 79% des souches gardaient une sensibilité à l'Amikacine. Figure n°28

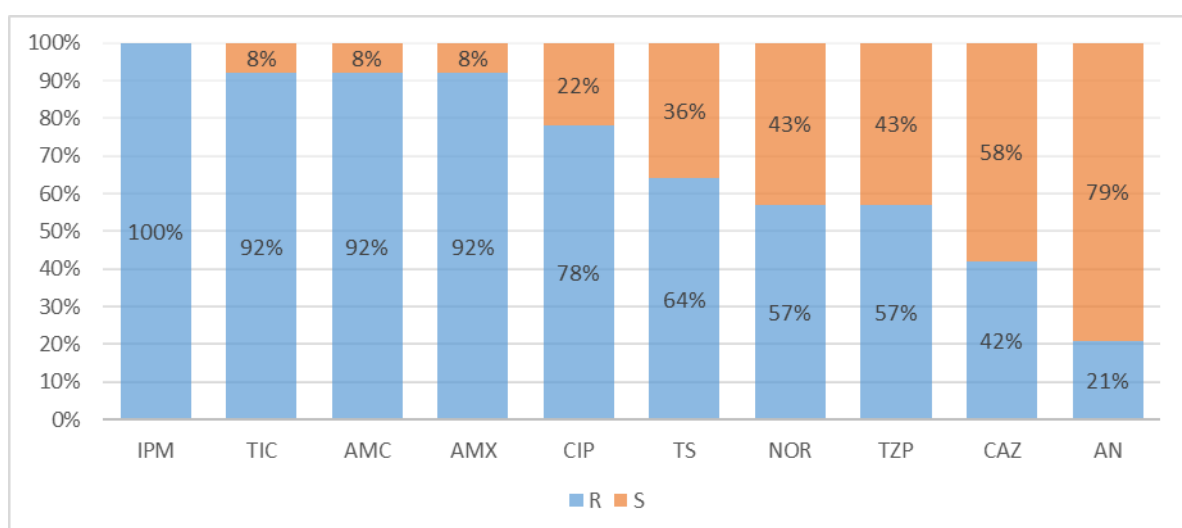


Figure n°28 : Profil de résistance aux antibiotiques des souches *d'Escherichia coli* isolées.

5. Profil de résistance aux antibiotiques des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées :

Sur les 20 souches de *Pseudomonas aeruginosa* résistantes à l'Imipénème isolées dans le laboratoire, 90% des souches étaient résistante à la Ticarcilline, 70% des souches étaient résistante à la Céfépime et la Pipéracilline–Tazobactam, 60% des souches étaient résistante à la Céfixime, et 50% d'entre eux étaient résistante à la Céfotazidime et la Ciprofloxacine. En revanche toutes les souches sans exception gardaient une sensibilité à la Colistine. Figure n°29

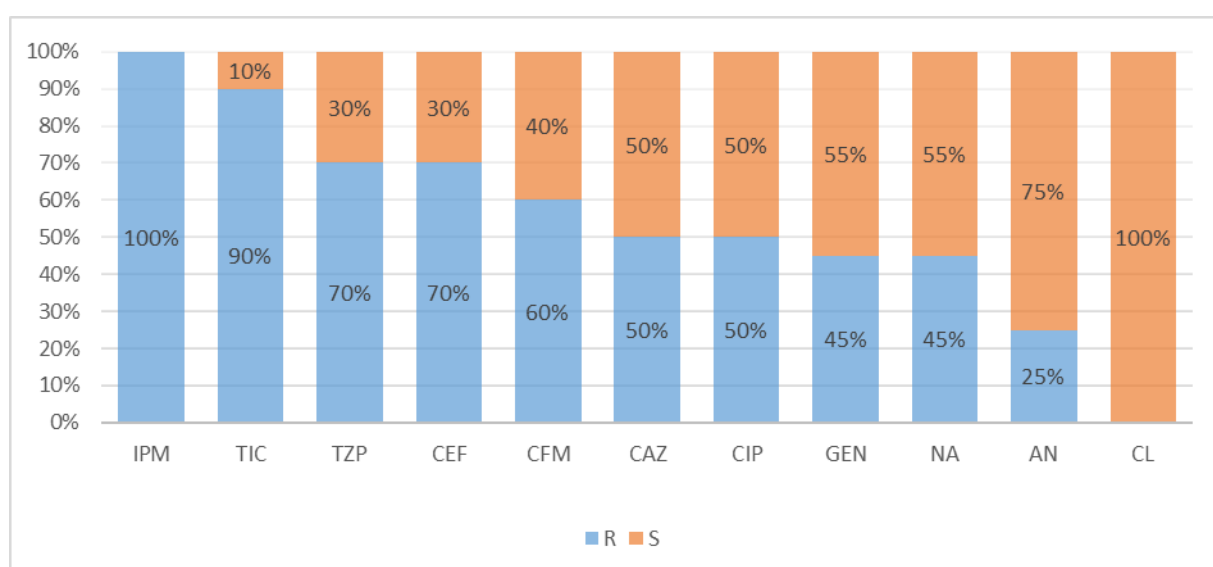


Figure n°29 : Profil de résistance aux antibiotiques des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées.

6. Profil de résistance aux antibiotiques des souches du *Staphylococcus aureus* méticilline résistant (SARM) et résistant aux Carbapénèmes isolées :

Sur les 57 souches du *Staphylococcus aureus* totalement résistantes à l'Imipénème et Métilcilline résistantes isolées dans le laboratoire, on remarque une résistance totale associée à la Céfoxitine et l'Oxacilline (puisque'ils sont des souches métilcilline résistantes), ainsi que la Pénicilline G, puis 40,35% des souches étaient résistantes à la Gentamycine et le Cotrimoxazole,

33,33% des souches étaient résistantes à l'Acide fusidique, et 28,07% étaient résistantes à l'Érythromycine, alors que presque la plupart des souches gardaient une sensibilité qui arrivait jusqu'à 93% pour la Fosfomycine, et une sensibilité totale aux glycopeptides (la Vancomycine et la Teicoplanine). Figure n°30

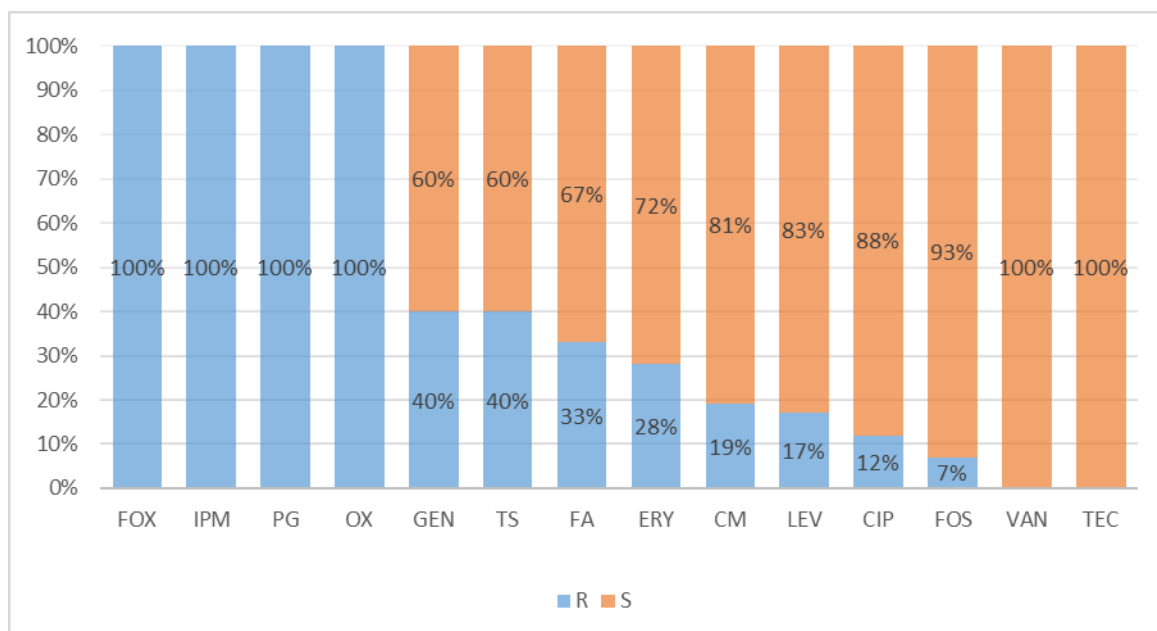


Figure n°30 : Profil de résistance aux antibiotiques des souches du *Staphylococcus aureus* méticilline résistant (SARM) et résistant aux Carbapénèmes isolées.



I. Définition et problématique de la résistance bactérienne :

1. La résistance bactérienne :

1.1. Définitions :

Il existe plusieurs approches et définition de la résistance, L'organisation mondiale de la santé a défini la résistance bactérienne aux antibiotiques par :

a. Définition thérapeutique :

Une souche est dite « résistante » lorsque la concentration d'antibiotique qu'elle est capable de supporter est notablement plus élevée que la concentration atteignable in vivo.

b. Définition épidémiologique :

Une souche est dite « résistante » lorsqu'elle supporte une concentration d'antibiotique notablement plus élevée que celle qui inhibe le développement de la majorité des autres souches de la même espèce. [16]

Ces deux définitions ont été complétées par deux autres définitions.

c. Définition génétique :

Une bactérie est dite « résistante » quand elle héberge des gènes codant pour cette résistance, ce qui se traduit comme un changement dans le code génétique du micro-organisme, codant ainsi un gène altéré. [16, 17]

d. Définition clinique :

Une bactérie est dite « résistante » quand elle échappe à l'action de l'antibiotique supposé actif, prescrit au malade, c'est ce qui se manifeste par un échec clinique relatif ou absolu de l'antibiothérapie. Dans la majorité des infections, un échec clinique se traduit par l'absence d'amélioration (fièvre, état général, etc.) après environ 72 heures de traitement et la prescription d'un deuxième antibiotique. [16, 17]

1.2. Les types de résistances bactérienne aux ATB :

a. Résistance bactérienne naturelle :

La résistance naturelle à un antibiotique donné est un caractère présent chez toutes les souches de la même espèce. C'est ainsi que, les bacilles à Gram négatif sont naturellement résistants aux antibiotiques hydrophobes car ces molécules ont des difficultés à passer la membrane externe de leur paroi. Les mycoplasmes, bactéries dépourvues de parois présentent une résistance naturelle aux beta-lactames, puisque le mode d'action de cette famille d'antibiotique consiste à inhiber la synthèse du peptidoglycane. Ce type de résistance est détecté dès les premières études réalisées afin de déterminer l'activité d'un antibiotique et contribue à définir son spectre antibactérien. [18, 19]

b. Résistance bactérienne acquise :

La résistance bactérienne acquise à un antibiotique est un phénomène qui apparaît au niveau des souches d'une espèce donnée, normalement sensible à cet antibiotique. C'est l'acquisition d'un facteur génétique qui se traduit par une réduction de la sensibilité à la molécule qui lui était fatale.

Elle peut donc se faire soit par mutation chromosomique soit par acquisition des gènes transférés d'un autre micro-organisme dite extra-chromosomique. [18] Figure n°31

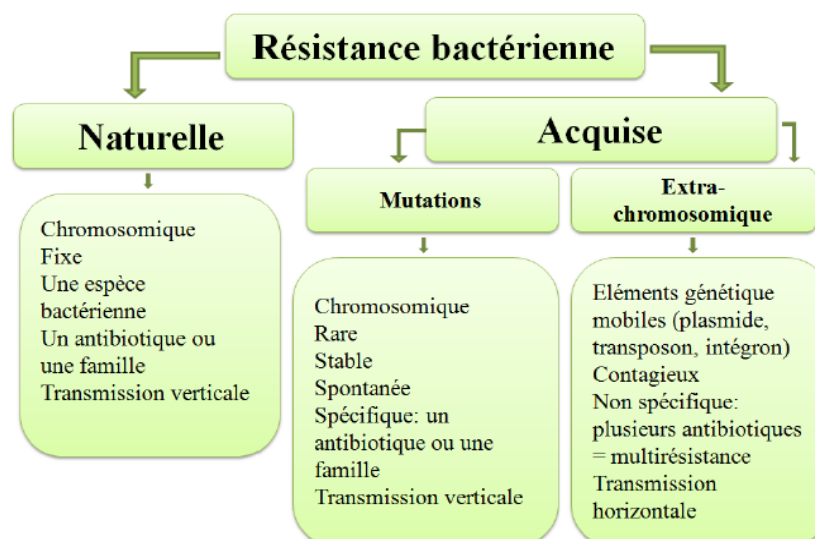


Figure n°31 : Les deux types de la résistance bactérienne aux antibiotiques.

c. La résistance croisée :

La résistance croisée correspond à la résistance à tous les membres d'une classe d'antibiotique, due à un seul mécanisme de résistance, elle est de niveau variable selon les antibiotiques. Parmi les nombreux cas de résistance croisée, on peut citer les mutations dans les topoisomérases de type II, gyrase et topoisomérases IV, conférant la résistance aux Fluoroquinolones. La conséquence majeure de la résistance croisée est la sélection croisée : n'importe quel antibiotique de la classe peut sélectionner des bactéries résistantes à tous les autres membres. [20]

d. La Co-résistance :

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

Là encore, la conséquence de cette organisation génétique est la co-sélection : dans ce cas, une classe d'antibiotiques à laquelle la bactérie est résistante pourra sélectionner la résistance à des classes d'antibiotiques non reliées. Ceci est observé fréquemment chez le pneumocoque, les souches résistantes à la Pénicilline G sont beaucoup plus fréquemment résistantes aux autres classes des antibiotiques. [20]

2. BMR et BHR rencontrées en pratique médicale :

2.1. Définitions :

Au début des années 2000, la définition d'une bactérie multi résistante (BMR) était peu consensuelle et non harmonisée entre les études. Une définition courante était l'accumulation de plusieurs mécanismes de résistance acquis à plusieurs classes d'antibiotiques, en général au moins trois classes ou plus. Un consensus d'experts réunis par le Center for Disease Control (CDC) aux États-Unis et l'European Centre for Disease Control (ECDC) a édicté en 2011 des définitions précises des bactéries à considérer comme « BMR », ainsi que « XDR » (« extensively

drug-resistant bacteria » ou « bactérie hautement résistante – BHR ») et « PDR » (« pandrug-resistant bacteria » ou « bactérie pan-résistante »). [21]

Sont ainsi à considérer comme « BMR » des bactéries résistantes à au moins une molécule antibiotique appartenant à plus de trois classes différentes parmi les classes habituellement actives sur cette bactérie. La publication de Magiorakos et al. Propose des tableaux rassemblant les molécules et classes habituellement actives par grandes familles de bactéries. [21] Sont ainsi notamment considérées comme « BMR », les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM), les entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre élargie (E-BLSE), et les bacilles à Gram négatif non fermentants (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) multirésistants aux antibiotiques.

Les bactéries « BHR » sont des bactéries résistantes à au moins une molécule antibiotique dans toutes les classes sauf deux ou moins, tandis que les bactéries « PDR » sont des bactéries résistantes à toutes les molécules de toutes les classes habituellement actives sur l'espèce considérée.

Le haut conseil de santé publique, dans un rapport de 2013 , a ajouté une sous-catégorie aux bactéries BHR, les « BHRe » le premier rapport du HCSP du 16 novembre 2010 ciblait les entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC) et les entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) comme principales BHR à rechercher prioritairement chez les patients aux antécédents d'hospitalisation dans des hôpitaux étrangers (rapatriés sanitaires et hospitalisés dans l'année). [22, 23]

Ce choix reposait sur deux arguments :

- ⇒ La diffusion ces deux BHR sur des modes sporadique ou épidémique limités.
- ⇒ Et ces bactéries appartenant au microbiote intestinal (commensale du tube digestif) sont donc susceptibles d'être portées longtemps et de diffuser largement (hôpital et communauté). D'autres pathogènes opportunistes, notamment des saprophytes comme *Pseudomonas aeruginosa* ou *Acinetobacter baumannii*, bien que pouvant également être importés au décours de séjours hospitaliers étrangers, ne

justifiaient pas les mêmes mesures de prévention, du fait de leur situation de saprophytes et d'un risque de diffusion limité aux ES, voire qu'à quelques secteurs hospitaliers à fort potentiel de transmission (réanimation, etc.). [24]

2.2. Les principales bactéries multi résistantes aux antibiotiques (BMR) :

a. *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) :

Les staphylocoques sont des bactéries sphériques aérobie-anaérobie facultative a gram positif, très résistantes dans le milieu extérieur et peu exigeantes en culture.

S. Aureus, communément appelé staphylocoque doré, est un staphylocoque à coagulase positive. C'est une bactérie commensale de la peau et des muqueuses dont la niche principale est la fosse nasale. La colonisation est définie comme le portage asymptomatique de la bactérie et concerne 30% à 50% de la population générale au niveau nasal. [25]

Staphylococcus aureus est une bactérie d'intérêt majeur en raison de sa capacité à causer un large éventail d'infections et de son aptitude à s'adapter à différentes conditions environnementales. [26, 27]

Elle présente de nombreuses résistances vis-à-vis des antibiotiques. Les souches résistantes à la méticilline sont notamment responsables d'infections nosocomiales et engendrent une augmentation des coûts associés aux soins. [28]

Les premières souches de *S. aureus* résistants à la pénicilline ont été identifiées quelques années après l'introduction de la pénicilline en thérapeutique humaine, puis ont rapidement diffusé en communauté. [29, 30]

La résistance à la Méticilline chez le *S. aureus* est en effet liée à une modification de la cible de l'antibiotique par acquisition d'une PLP 2a, de très faible affinité pour les pénicillines M et les autres Bêta-lactamines. Cette PLP supplémentaire est codée par un gène très conservé « mec A » qui fait partie d'un élément génétique mobile appelé « staphylococcal cassette chromosome » (SCC mec) intégré dans le chromosome. [31]

La Méricillino-résistance traduit une résistance à toutes les Bétalactamines y compris aux Céphalosporines de 3ème génération et à l'Imipénème. Cette méricillino-résistance est souvent associée à une résistance aux Aminosides, Macrolides et apparentés, Synergistines et aux Fluoroquinolones.

b. Les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (EBLSE) :

Les entérobactéries forment une vaste famille de bacilles à Gram négatif regroupés en plusieurs genres et espèces. Tous ces bactéries ont en commun leur localisation préférentielle au niveau du système digestif, d'où leur appellation « entérobactéries ». [32]

Ces bactéries occupent une place importante en pathologie humaine et constituent plus de 80% des germes isolés au laboratoire de Biologie médicale.

La fréquence, la gravité des infections communautaires ou nosocomiales dont ces bactéries peuvent être responsables (septicémies, infections nosocomiales, méningites...), traduisent des difficultés de prise en charge liées principalement à leur résistance aux antibiotiques. [33]

Les entérobactéries sont en effet, capables de produire des enzymes inactivant les bétalactamines, y compris celles de large spectre comme les céphalosporines de 3ème génération. [34]

Du fait de l'élargissement de leur spectre d'activité, ces enzymes ont été appelées « Bétalactamases à spectre élargi » (BLSE), Classiquement, les BLSE sont définies comme des enzymes appartenant à la classe A ou D de la classification d'Ambler, capables d'hydrolyser les pénicillines, céphalosporines de première, deuxième, troisième et quatrième génération (C1G, C2G, C3G et C4G) et l'Aztréonam. Elles hydrolysent la Ceftazidime, le Céfoxime ou l'Aztréonam au moins 10 % plus activement que la pénicilline. Elles n'hydrolysent pas les Carbapénèmes et sont inhibées in vitro par les inhibiteurs des β - lactamases (Acide clavulanique, Tazobactam et Sulbactam). À la différence des Céphalosporinases de type AmpC (non inhibées par les inhibiteurs), les BLSE n'hydrolysent pas les Céphamycines telles que la Céfoxitine mais peuvent inactiver les C4G (Céfépime ou Cefpirome).

À ce jour de nombreuses BLSE (> 230) ont été décrites à travers le monde représentant un problème majeur de santé publique. [35]

Les souches productrices de BLSE sont en effet, souvent associées à des épidémies nosocomiales, notamment en unités de soins intensifs et s'accompagnent fréquemment d'une multi résistance aux différentes classes thérapeutiques. [36]

Les infections causées par ces bactéries sont généralement associées à une morbidité et une mortalité élevée, à une prolongation de la durée de l'hospitalisation et à une augmentation des coûts de traitement. [37]

Par ailleurs, jusqu'aux années 2000, la diffusion des entérobactéries productrices de BLSE concernait essentiellement le milieu hospitalier. Mais aujourd'hui, ces bactéries sont de plus en plus isolées même en milieu communautaire. [38]

c. *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la céftazidime (PARC) :

P. aeruginosa appartient au genre *Pseudomonas* dans la famille des *Pseudomonadaceae*.

Au cours des dernières décennies, *Pseudomonas aeruginosa* s'est imposé comme un pathogène hospitalier très important, du fait de la fréquence et de la gravité des infections causées.

C'est un bacille à Gram négatif rustique, ubiquitaire, saprophyte et naturellement résistant aux antibiotiques. Son réservoir naturel et permanent consiste en des réservoirs hydriques environnementaux, dans lesquels cette espèce et les espèces apparentées vivent en société polymicrobienne indépendante de l'homme. *P. aeruginosa* se distingue par sa grande adaptabilité aux différentes situations environnementales, par sa capacité à acquérir des résistances aux antibiotiques, et par la multiplicité de ses facteurs de virulence qui déjouent les défenses de l'hôte et permettent le développement d'infections sur des terrains prédisposés. Au sein du milieu hospitalier, les nombreux facteurs de virulence de *P. aeruginosa* s'expriment préférentiellement dans les services de réanimation avec leurs patients souvent immunodéprimés et soumis aux procédures invasives. [39]

Dans les services de soins intensifs, cette bactérie joue un rôle majeur dans les infections broncho-pulmonaires et à un degré moindre dans les infections urinaires et les bactériémies. Les infections à *P. aeruginosa* possèdent en effet un pronostic sévère, cela est liée en grande partie à la résistance aux antibiotiques de cette espèce, laissant aux cliniciens un choix limité d'antibiotiques efficaces. [40]

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

d. *Acinetobacter baumannii* multirésistant aux bêta-lactamines (ABMR) :

L'*Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) est un coccobacille à Gram négatif non fermentant, saprophyte, ubiquitaire. [41]

Ce germe est considéré comme un pathogène opportuniste, occasionnellement responsable d'infections nosocomiales sporadiques ou à caractère épidémique.[42] *A. baumannii* est impliqué dans un large éventail d'infections telles que les pneumopathies acquises sous ventilation, les bactériémies, les infections urinaires, les surinfections de plaies ou encore les méningites post opératoires. [43, 44]

Ces infections sont souvent liées à des facteurs de risque comme les antécédents de chirurgie, les séjours en unité de soins intensifs, les antécédents d'antibiothérapie et la présence de matériel invasif (ventilation mécanique, sonde urinaire, cathéters intravasculaires). [45]

Cette bactérie occupe actuellement une place importante en pathologie hospitalière à l'échelle mondiale. Elle est capable de coloniser les surfaces avec une grande résistance aux désinfectants ainsi qu'à la dessiccation par sa forte capacité à former des biofilms. [46]

La persistance de cette bactérie dans l'environnement du patient, associée à la transmission par l'intermédiaire des mains du personnel soignant à partir du matériel contaminé (humidificateur, matériel de ventilation) expliquent l'ampleur et la durée des phénomènes épidémiques. L'*A.baumannii* présente une capacité remarquable à acquérir des mécanismes de

résistance aux antibiotiques, conduisant rapidement à une multi résistance et parfois à des impasses thérapeutiques. En effet il a été classé parmi les 6 pathogènes multi-résistants aux antibiotiques les plus communs et les plus sévères, responsables d'infections associées aux soins, sous l'acronyme « ESKAPE » pour *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* et *Enterobacter spp.* [44]

En 2017 l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a classé l'*A. baumannii* parmi les pathogènes prioritaires critiques pour l'antibiorésistance.

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

Plusieurs mécanismes peuvent être à l'origine de cette résistance aux Carbapénèmes ; l'inactivation enzymatique des Carbapénèmes est le mécanisme les plus fréquent de la résistance aux Carbapénèmes chez *A. baumannii*, liée le plus souvent à l'acquisition des enzymes à propriétés de carbapénémases.[47]

2.3. Les bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe) :

a. Les entérobactéries productrices de tout type de carbapénémase (EPC) :

Les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) émergent actuellement au niveau mondial. Ces infections sont associées à une morbi-mortalité et des coûts élevés et posent des problèmes majeurs de traitement du fait d'un nombre limité d'alternatives thérapeutiques. [48]

Les carbapénèmes sont les b-lactamines les plus récemment développées et celles qui possèdent le spectre d'activité le plus large. Elles sont actives vis-à-vis de très nombreuses espèces de bacilles à Gram négatif dont les entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*. L'excellente activité antibactérienne de ces carbapénèmes est liée en particulier à la rapidité de leur pénétration à travers la paroi externe des bacilles à Gram négatif

et à leur stabilité vis-à-vis de la plupart des b-lactamases naturelles ou acquises, y compris les céphalosporinases, et les b-lactamases à spectre étendu (BLSE).

Chez les entérobactéries, la résistance aux carbapénèmes fait intervenir deux mécanismes principaux : une diminution qualitative et/ou quantitative de la perméabilité membranaire bactérienne associée à la surexpression d'enzymes possédant une très faible activité hydrolytique vis-à-vis des carbapénèmes, ou l'acquisition de gènes codant pour des enzymes pouvant hydrolyser les carbapénèmes : les carbapénémases. [49]

b. *Enterococcus faecium* résistant aux glycopeptides (ERG) :

Les entérocoques sont des bactéries Cocci à Gram positif, anaérobies facultatifs, catalase négative, se présentant sous forme de paires ou de courtes chainettes.

Les entérocoques sont des bactéries ubiquitaires, trouvées dans la flore microbienne normale du tractus gastro-intestinal de l'Homme. [50]

Chez l'Homme, les deux espèces les plus retrouvées sont *E. faecalis* et *E. faecium*.

Elles sont peu pathogènes, parfois responsables d'infections communautaires, urinaires ou digestives (alors souvent en association avec des entérobactéries), et plus rarement d'endocardites. Elles sont plus souvent responsables d'infections associées aux soins (IAS) à type d'infection urinaire ou digestive et arrivent au cinquième rang des bactéries responsables d'IAS.

Ces entérocoques résistants à la vancomycine (ERV, ou ERG pour glycopeptides) concernent surtout *E. faecium* et à un moindre degré *E. faecalis*. [51]

3. Actualités épidémiologiques des BMR et des BHR :

3.1. Facteurs de risques classiques de multi résistance :

Il n'existe pas d'énumération exhaustive des facteurs de risque de la multi résistance, mais l'âge du patient et la prise préalable d'un antibiotique sont considérés comme facteurs de risque de résistance bactérienne quel que soit le site infecté, et la flore bactérienne en cause. [52]

La relation entre consommation d'antibiotiques et résistance bactérienne est bien prouvée. [53, 54, 55, 56, 57, 58]

Mais peu d'études ont montré la nature de ce lien. On dispose en fait essentiellement d'évidences indirectes suggérant un tel lien. Il a été ainsi montré, en milieu hospitalier :

Un parallélisme entre consommation d'antibiotiques et incidence des infections à Bactéries résistantes.

Une multi résistance plus fréquente chez les souches bactériennes isolées d'infections nosocomiales que chez les souches isolées d'infections communautaires.

Lors d'épidémies d'infections causées par des bactéries résistantes, les patients Infectés ont reçu significativement plus souvent des antibiotiques que les témoins non infectés.

En général les services ou les hôpitaux qui consomment le plus d'antibiotiques ont la plus forte prévalence de bactéries résistantes.

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

L'immunodépression, ainsi que le sondage urinaire et la chambre implantable sous-cutanée sont incriminés dans les infections nosocomiales, et donc source d'antibiorésistance puisque le risque de développer une infection nosocomiale quelle qu'elle soit est 2 fois plus élevé chez les patients immunodéprimés (séropositifs pour le VIH, affections malignes, traitements Immunosuppresseurs), et 4 à 6 fois plus élevé en cas d'escarres ouvertes ou de port d'un dispositif invasif (cathéter intra-vasculaire, sonde urinaire ou endotrachéale). [61]

Le facteur diabète apparaît fortement corrélé au risque de faire des infections à des germes résistants. [59]

Tandis qu'il existe des facteurs extrahospitaliers, bien plus pratiquement impliqués dans la multi résistance des bactéries :

a. Prescription inappropriée des antibiotiques :

En milieu hospitalier, la plupart des malades atteints d'infections sont admis à l'hôpital par le biais des urgences où les prescriptions sont multiples et changeantes, souvent par des médecins jeunes et moins expérimentés et par conséquent sont les plus sujets aux prescriptions inappropriées. Parmi ces dernières, on cite les mauvaises indications, l'inadéquation en posologie, en mode d'administration et en durée du traitement. Des enquêtes ont montré que les antibiotiques englobent plus de 25% de la consommation globale en médicament des hôpitaux marocains.

Dans les villes marocaines, comme ailleurs il y a un abus dans la prescription de l'antibiothérapie. En effet, concernant les angines, une étude menée en 2007 par le Centre Marocain de Pharmacovigilance au niveau de 271 cabinets de médecins généralistes du secteur privé représentant tout le Maroc, montre que 80 % des médecins prescrivaient systématiquement une antibiothérapie devant toute angine chez l'enfant. En 2008, une autre étude a été faite sur le taux de prescription dans 6 villes du royaume avec la visite de 114 officines. Sur 1768 ordonnances étudiées, 31,78% comptaient au moins un ATB (antibiotique). Récemment, une étude pharmaco-épidémiologique a été réalisée sur le profil de la consommation des ATB au Maroc pour le traitement des infections broncho pulmonaires et ORL. En étudiant la dispensation en officine, cette étude montre qu'entre 2003 et 2013, l'évolution annuelle moyenne de la consommation des ATB en privé est plus de 6,4%. [60]

b. L'automédication et mauvais usage :

L'automédication antibiotique se caractérise par un traitement injustifié, un choix inapproprié de l'antibiotique, l'emploi de doses insuffisantes et une durée de traitement inadéquate. L'utilisation inappropriée des antibiotiques augmente le risque de sélection de bactéries résistantes conduisant à l'émergence de résistance bactérienne. De plus, les souches bactériennes résistantes se propagent rapidement entre individus dans des environnements où les conditions sanitaires sont défectueuses.

L'OMS définit l'automédication responsable comme étant la pratique par laquelle les individus traitent des maux et des états de santé avec des médicaments qui sont approuvés et disponibles sans prescription et qui sont sûrs et efficaces une fois utilisés selon les instructions. Il est bien entendu que l'automédication ne peut pas se pratiquer avec les antibiotiques car ce sont des médicaments qui devraient être obtenus uniquement par une prescription médicale parce que leur utilisation nécessite un diagnostic médical précis. [61]

Au Maroc, Cédant à la facilité, parfois à l'ignorance, les marocains se jettent sur les antibiotiques à la moindre suspicion de grippe, ou d'état grippal. A cause de ce phénomène d'automédication, le citoyen marocain participe à l'apparition de la résistance bactérienne. Paradoxalement, la sous-utilisation par manque d'accès, posologie insuffisante ou par mauvaise observance, semble jouer un rôle aussi important que la sur-utilisation. Un autre facteur peut aussi expliquer l'utilisation abusive de ces médicaments dans notre pays. Il s'agit de leur vente libre dans les officines sans ordonnances ni diagnostic. Ce phénomène n'est pas particulier à notre pays, mais il existe dans la majorité des pays en voie de développement. La vente libre de ces médicaments en pharmacie est à l'origine de l'augmentation du taux de résistance bactérienne. [60]

c. La mondialisation et l'augmentation des voyages

La mondialisation et l'augmentation des voyages peuvent être également mis en cause dans la diffusion des résistances aux antibiotiques. Dans les pays en développement, les traitements des maladies infectieuses ne sont pas toujours adéquats ou respectés comme ils le devraient par manque de moyens financiers, or une sous-utilisation d'antibiotique peut également conduire à l'émergence de souches résistantes. L'augmentation du transit entre ces pays et les pays développés favoriserait ensuite la dissémination de ces bactéries résistantes aux autres continents.

Au Royaume-Uni, des souches d'*Escherichia coli* résistantes aux bêtalactamines à large spectre ont causé l'hospitalisation de patients qui avaient séjourné en Inde quelque temps

auparavant. Dans le même hôpital, une autre infection due à cet *Escherichia coli* a été détectée sans que le patient n'ait voyagé. Plus récemment, des patients venant d'Amérique du Sud ont été hospitalisés en Espagne suite à une infection par des *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline.

De plus, la globalisation de l'économie entraîne également un flux de marchandises pouvant être un vecteur de dissémination de résistances puisque des poulets importés du Brésil vers le Royaume-Uni se sont avérés être porteurs de souches d'*Escherichia coli* véhiculant des bêta-lactamases à spectre élargi de type CTX-M-2, type de bêta-lactamases qui était alors absent du Royaume-Uni. Ces exemples montrent bien la possibilité de dissémination des bactéries, et donc des gènes de résistances entre les continents, ainsi que leur capacité à coloniser un nouveau milieu. [62,63,64,65]

d. Usage vétérinaire :

A l'échelle mondiale, l'industrie agro-alimentaire et la médecine vétérinaire utilisent les mêmes molécules que le système de santé, ces médicaments sont utilisés de façon systématique comme facteurs de croissance. Cette surconsommation d'antibiotiques dans les élevages est responsable de l'apparition de résistances. Les bactéries multi-résistantes issues des élevages peuvent ainsi se transmettre à l'Homme directement ou via la chaîne alimentaire. [66, 67]

Les rejets d'eaux usées provenant des élevages également font en sorte qu'il y aura des résidus d'antibiotiques trouvés dans l'environnement. Il a été également démontré que de faibles concentrations d'antibiotiques dispersées dans la nature favorisent l'apparition de résistance chez plusieurs microbes pathogènes comme *Klebsiella pneumoniae*. [66, 67]

3.2. Impact de la multi résistance :

Jusqu'à présent, il n'a pas été démontré que les BMR étaient plus ou moins virulentes que les bactéries sensibles de même espèce. Cependant, il a été récemment montré que, selon l'espèce, 2/3 à 3/4 des patients pour lesquels une BMR est isolée de prélèvements à visée diagnostique sont effectivement infectés par cette bactérie. Le risque d'infection par BMR

augmente avec le nombre et la durée des procédures invasives, entraînent des durées de séjour supérieures à celles constatées pour les infections nosocomiales à bactéries sensibles de la même espèce. [68, 69, 70]

Le retard à l'instauration d'un traitement efficace, lié à la multi résistance, constitue un facteur de risque de surmortalité en cas d'infection grave. [69, 71]

La multi résistance peut rendre difficile le traitement de certaines infections qui nécessitent le recours à une antibiothérapie très prolongée, généralement par voie orale, ou à des antibiotiques de bonne diffusion tissulaire. Enfin, l'adaptation progressive des bactéries aux antibiotiques, et l'augmentation de la pression de sélection par les derniers antibiotiques actifs qui en découle, rendent probable, à court terme, la survenue d'impasses thérapeutiques. La description récente de souches de SARM de sensibilité diminuée aux glycopeptides (Glycopeptide [teicoplanine et vancomycine] – intermediate *S. aureus* ou GISA). [72, 73]

Les infections à BMR entraînent un surcoût par rapport aux infections à bactéries sensibles de la même espèce (durée de séjour plus longue, coût des antibiotiques ...). [69]

4. Diagnostic des BMR et des BHR au niveau du laboratoire :

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

4.1. Techniques phénotypiques :

Les techniques phénotypiques habituellement utilisées en pratique allant des techniques automatisées à l'antibiogramme standard par diffusion sur milieu gélosé, vont permettre de noter toute diminution de la sensibilité aux antibiotiques. Et par la suite selon les germes et les déterminants de la résistance qu'on veut mettre en évidence, la détermination des CMI par bandelettes E-test sur milieu gélosé peut s'avérer indispensable. Figure n°32



Figure n°32 : CMI de l'imipénème par bandelettes E-test. [100]

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

Toute diminution de sensibilité aux Carbapénèmes et particulièrement à l'Ertapénème qui est souvent la molécule la plus touchée par les carbapénémases, doit amener à la détermination de la CMI de l'Ertapénème et de l'Imipénème. L'identification phénotypique des carbapénémases reste très difficile, il existe de nombreuses enzymes avec des propriétés biochimiques singulières. Plusieurs techniques phénotypiques reposant sur le Hodge test modifié (figure n°33), et les tests de synergies avec et sans inhibiteurs permettent leur détection. [74]

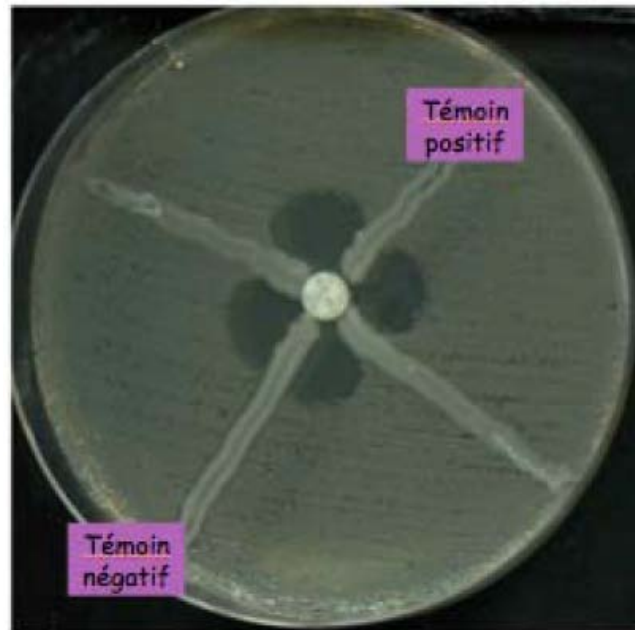


Figure n°33 : Test de Hodge modifié. [100]

4.2. Techniques biochimiques :

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

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

4.3. Techniques moléculaires :

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

II. Discussion de résultats :

1. La prévalence générale des bactéries résistantes aux Carbapénèmes isolées :

Les différentes structures hospitalières rapportent la recrudescence des BHR et des BMR en milieu hospitalier pour toutes les espèces bactériennes mais à des degrés variables selon les villes et les services. [75, 76]

Dans notre étude le nombre total de BHR étaient de 381, sur un nombre total de bactéries isolées qui étaient de 4293, soit une prévalence de 8,87%.

Dans une étude indienne faite en 2014 sur une durée de 3 mois, la prévalence des BHR était de 13,8% avec un nombre de BHR de 146 sur un nombre total de 1060 bactéries isolées. [77]

Vu le nombre restreint des publications et des études à propos des bactéries hautement résistantes dans la littérature, les études de comparaison suivantes sont essentiellement menées sur un profil de bactéries très proche de celui qui représente l'objet de l'étude, les bactéries multi-résistantes.

Dans une étude faite dans le cadre d'un travail de thèse au niveau du CHU Hassan II de Fès en 2012, à propos des bactéries multi-résistantes, la prévalence des BMR était de 11,8%, soit 420 BMR sur un nombre total de bactéries isolées de 3559. [78]

Dans une autre étude marocaine, faite dans l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech publiée en 2010, la prévalence des BMR était élevé arrivant à 20%, soit 84 BMR sur un nombre total de 414 bactéries isolées des différents prélèvements émanant du service de réanimation de l'hôpital. [79]

Tableau n°IV : comparaison de la prévalence des BHR.

	Notre étude	Inde 2014 [77]	CHU Hassan II Fès 2012 [78]	HMA Marrakech 2010 [79]
Prévalence des BHR	8,87%	13,8%	11,8%	20%

La prévalence des BHR retrouvé dans notre étude était distinctivement la plus basse, en comparaison avec les données de la littérature.

Cette proportion de BMR ou de BHR, constitue un reflet de la qualité de soins dans une structure hospitalière donnée. [80]

2. La répartition des bactéries résistantes aux Carbapénèmes isolées :

D'une manière générale, au sein des BHR isolées durant la période entre 2015 et 2021, au niveau du laboratoire de microbiologie de l'HMA, c'était *A.Baumannii* RI qui a dominé le profil de ces BHR, avec un nombre de 173 soit un pourcentage de 45,4%, suivi par les entérobactéries productrices de B-lactamases à large spectre et carbapénèmases (EBLSE, EPC) avec un nombre de 131 soit 34,35% (prédominé par le *K. pneumoniae*, n=67 soit 17,58%), puis le SARM n=57 soit 14,96%, et enfin le *Pseudomonas aeruginosa* RI avec un nombre de 20, soit 5,24%.

Dans l'étude indienne, la tendance des résultats n'était pas conforme avec les données de notre étude, dont les entérobactéries productrices de B-lactamases à large spectre et productrices de carbapénèmases étaient les dominantes, parmi les BHR isolées avec un nombre

de 53 soit 41% (à prédominance *K. pneumoniae* n=25 soit 19%), suivi par le SARM n=38 soit 29%, puis le *Pseudomonas aeruginosa* n=29 soit 22%, et enfin *I.A.Baumannii* avec un nombre de 8 soit 6%. [77]

Suite au manque toujours des données concernant les BHR dans la littérature, les études qui suivent concerne les BMR.

Selon une étude descriptive prospective, qui a été réalisée au niveau du service de microbiologie du CHU Tlemcen du 15 octobre 2016 au 28 février 2017 (une période de 4 mois et demi) à propos de la prévalence des BMR en réanimation sur prélèvement de matériels. Les entérobactéries occupaient la 1^{ère} place avec un pourcentage de 44%, suivi de *I.A.Baumannii* 37%, puis le *Pseudomonas aeruginosa* 10%, et enfin le SARM avec un pourcentage de 9%. [81]

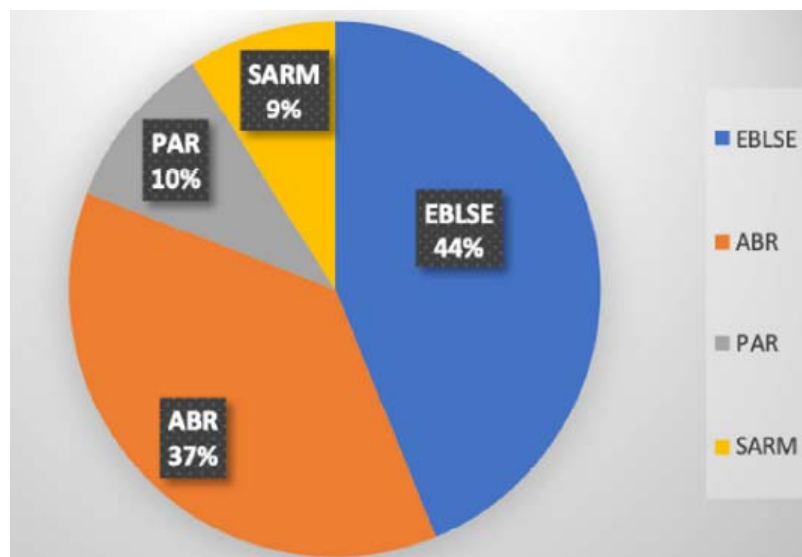


Figure n°34 : Répartition des différents BMR isolées en réanimation du CHU de Tlemcen [81]

Dans une étude marocaine, faite au CHU Hassan II de Fès, la répartition était presque conforme avec celle de l'étude précédente, dont Les entérobactéries BLSE étaient les BMR les plus fréquemment isolées (n=199), suivi de *I.acinetobacter baumannii* résistant à l'Imipénème (n=163), du *pseudomonas aeruginosa* résistant à la Céftazidime (n=38), et enfin du *Staphylocoques aureus* résistants à la méticilline (n=18). [78]

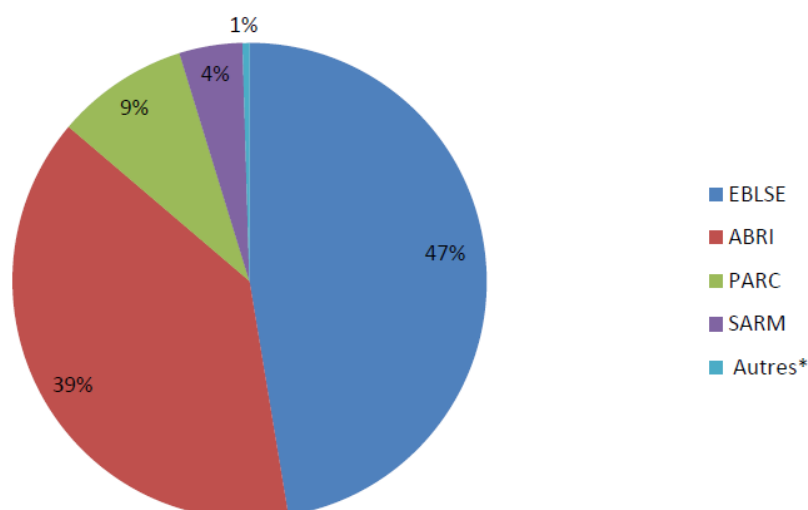


Figure n°35 : Composition des BMR isolées du CHU hassan II de Fès. [78]

Dans une autre étude marocaine, faite à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech, la composition des BMR était dans la même tendance des deux études précédentes, dont les *Acinetobacter sp* étaient les bactéries les plus fréquemment isolées (n=40) suivi des entérobactéries (productrices de BLSE n=26, et sécrétrices de céphalosporinases hyperproduites n= 8 « H CASE »), de *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la Céfotazidime (n=6), et enfin des *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline SARM (n=4). [79]

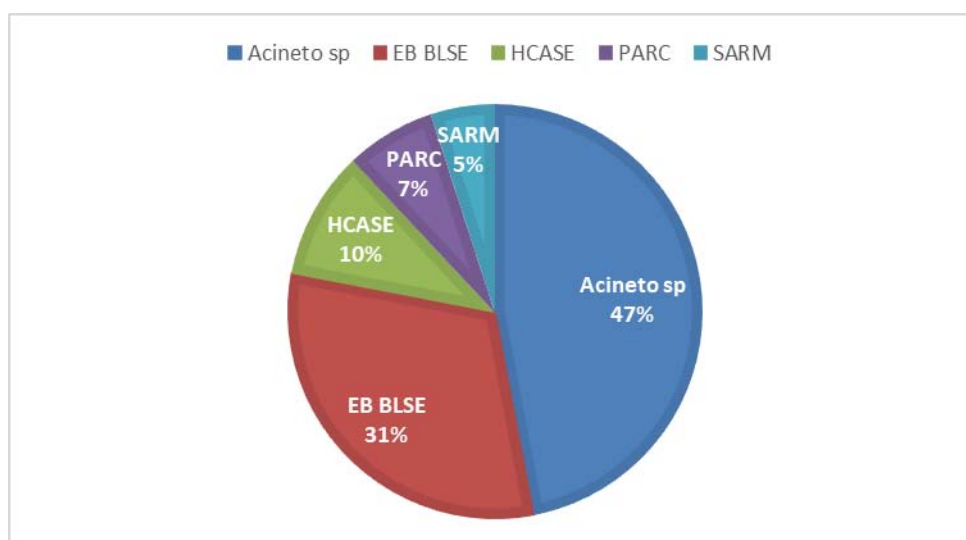


Figure n°36 : Composition des BMR isolées dans le service de Réanimation selon l'étude de HMA en 2010. [79]

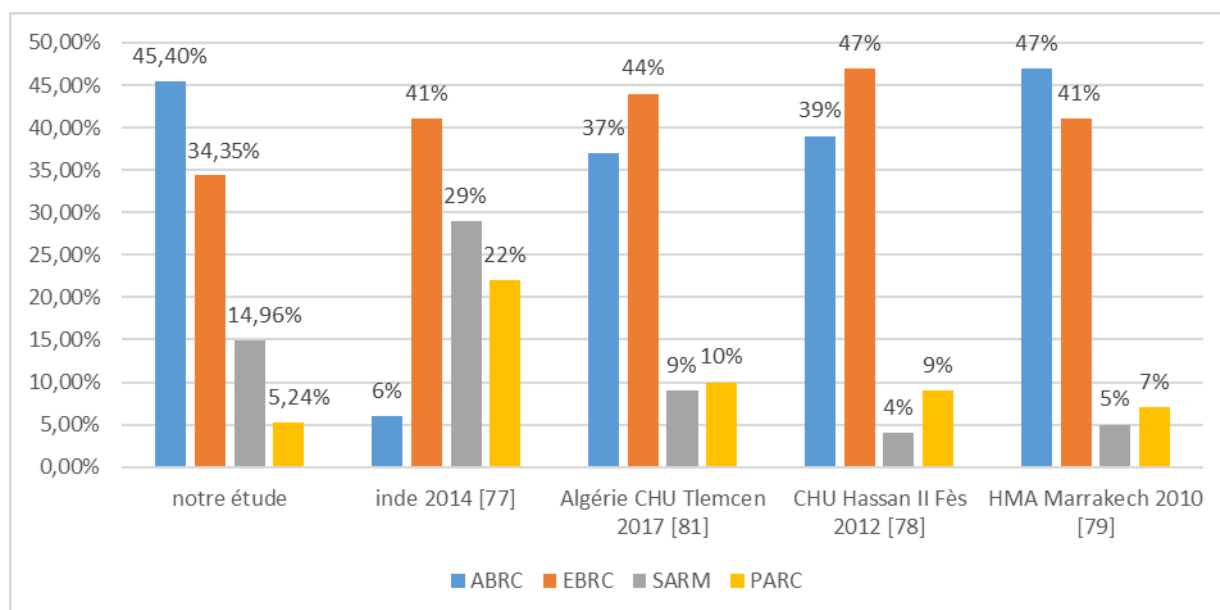


Figure n°37 : Comparaison de la répartition des Bactéries résistantes aux Carbapénèmes selon les études

La problématique actuelle de la multi résistance est posée par la multi résistance observée chez les bacilles à Gram négatif notamment *A. baumannii*, les Entérobactéries, et à moindre fréquence le *P. aeruginosa*. Les déterminants importants sont les bêtalactamases à spectre étendu (BLSE) et les carbapénémases, qui peuvent s'associer au sein d'une même souche générant ainsi une pan résistance aux antibiotiques. [82]

L'Acinetobacter baumannii est essentiellement rencontré en réanimation, souvent responsable d'épidémies d'infections nosocomiales, essentiellement dues au matériel de ventilation contaminé et au manuportage par le personnel soignant, mais aussi favorisées par sa tolérance à la dessiccation et son antibiorésistance naturelle contribuant au maintien de cette bactérie dans l'environnement hospitalier. [83,84]

La grande fréquence des entérobactéries BLSE et EPC dans notre étude et leur présence dans la majorité des services, témoignent d'une déficience des mesures d'hygiène hospitalière.

Le *Pseudomonas aeruginosa* sévit à l'état endémique avec parfois des poussées épidémiques, d'après certains auteurs, l'isolement de ce pathogène constitue un facteur prédictif de mauvais pronostic.

Pour le *Staphylocoque aureus* résistant à la Méricilline, le retard et la difficulté de l'instauration d'un traitement efficace en raison de la multi résistance de ce pathogène sont des facteurs aggravant la situation souvent précaire des patients hospitalisés dans ces unités. [80]

3. Prévalence des espèces de bactéries résistantes à l'Imipénème :

3.1. Prévalence d'*A.Baumannii* résistant aux carbapénèmes :

Dans notre étude, la prévalence d'*A.Baumannii* résistant aux Carbapénèmes, était élevé de 80,09% soit un nombre de 173 ABRI sur un nombre total de 216 souches isolées

Ces résultats étaient différents de ceux trouvés dans l'étude indienne, où la prévalence d'*A.Baumannii* hautement résistant (XDR) était plus basse de 19% avec un nombre de 8 sur un nombre total d'*A.Baumannii* de 42. [77]

3.2. Prévalence des Entérobactéries résistantes aux Carbapénèmes :

Dans notre étude, la prévalence des entérobactérie BLSE et EPC était de 3,75% avec un nombre de 131 sur un nombre total d'entérobactérie de 3486

En comparaison avec l'étude indienne, la prévalence des EBLSE et EPC était plus élevée dans l'ordre de 10% avec un nombre de 53 sur un total de 492. [77]

3.3. Prévalence de *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux Carbapénèmes :

Notre étude a objectivé une prévalence de 10,75% en ce qui concerne le PARI, avec un nombre de 20 sur un total de 186

En comparaison avec l'étude indienne, la prévalence du PARI était légèrement plus élevée avec 13%. [77]

3.4. Prévalence du *Staphylococcus aureus* méti R et RI :

Dans notre étude, la prévalence du SARM était de 14,07%, soit un nombre de 57 sur un total de 405, Ce qui est presque comparable avec l'étude indienne avec une prévalence de 15%. [77]

4. Evolution des BHR isolées toutes espèces confondues entre 2015 et 2021 :

L'évolution du taux des BHR isolées au laboratoire de microbiologie de l'HMA, a été marquée par une augmentation en 2016 passant de 5,09% à 8,80%, puis une stagnation aux alentours de 8% entre 2016 et 2019, suivi d'une importante ascension en 2020 avec un pourcentage arrivant jusqu'à 13,98%, ainsi qu'une diminution en 2021.

Les données de la littérature rapportent une tendance générale vers l'augmentation des résistances bactériennes sur les dernières années. En effet, les rapports publiés par l'OMS, dressent un tableau très complet de la résistance actuelle aux antibiotiques, à travers des données provenant de 114 pays. Il fait état de la présence de bactéries de plus en plus difficiles à traiter avec les antibiotiques qui atteint désormais des proportions dangereuses dans toutes les régions du monde. [7, 5, 85, 86, 87]

En termes de statistique, Les résultats de notre étude étaient différents de ceux trouvés dans une étude faite dans le même laboratoire, publiés en 2010, concernant les BMR, où la tendance était une légère diminution au long des 3 années d'étude puisque 33 BMR (7,97%) étaient isolées d'octobre 2006 au mois de septembre 2007, 26 (6,28%) BMR d'octobre 2007 au septembre 2008, et 25 (6%) d'octobre 2008 au mois de septembre 2009. [79]

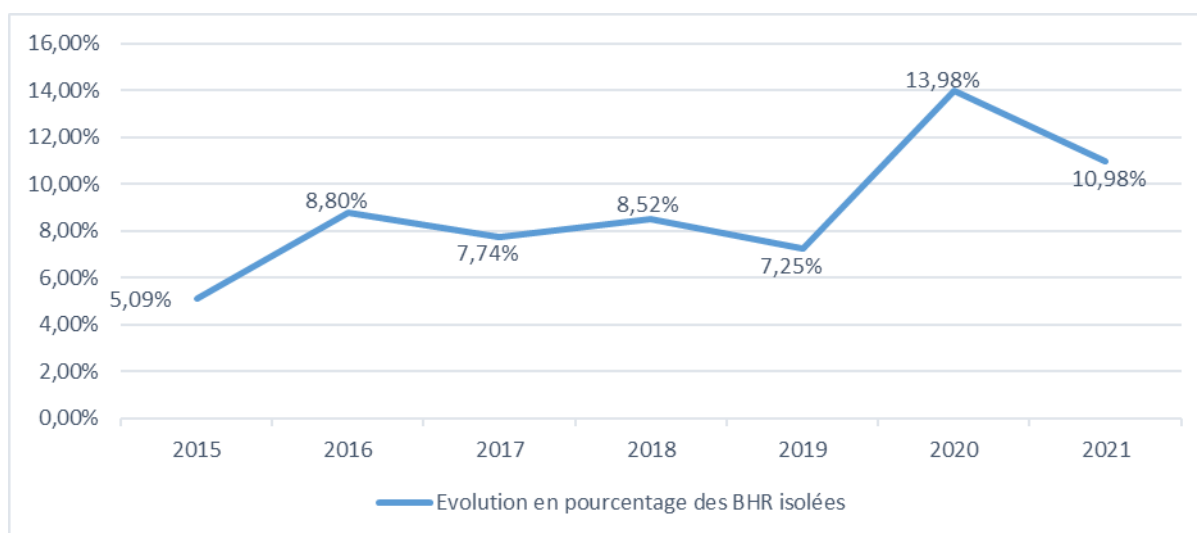


Figure n°38 : Evolution de la prévalence des BHR isolées dans notre étude.

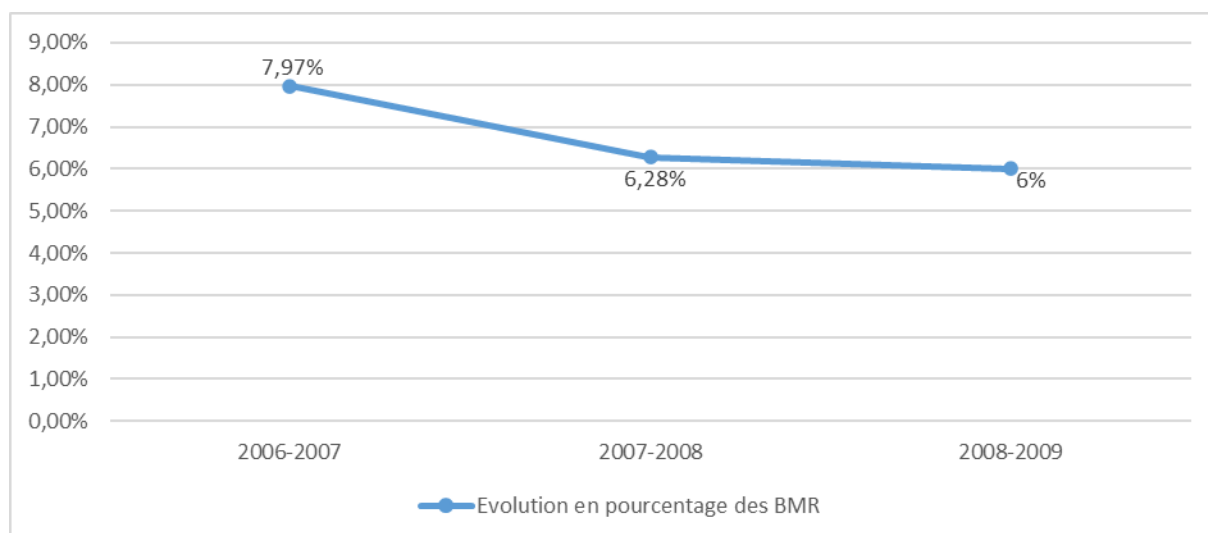


Figure n°39 : Evolution de la prévalence des BMR dans l'étude de l'HMA de Marrakech, publiée en 2010. [79]

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

5. Evolution de BHR isolées selon la nature des espèces bactériennes entre 2015 et 2021 :

En comparant l'évolution de ces BHR sur les 7 années de l'étude, c'est l'*A. Baumannii* qui était majoritairement dominant, une nette diminution des *A. Baumannii* RI a été notée depuis 2016, avec une légère augmentation en 2020

Ces résultats étaient différents de ceux trouvés dans une étude chinoise, faite sur une durée de 6 ans, de 2008 jusqu'à 2014, qui a objectivé une augmentation de la fréquence de l'*A. Baumannii* de 10.9% en 2008 à 19.7% en 2014. [88]

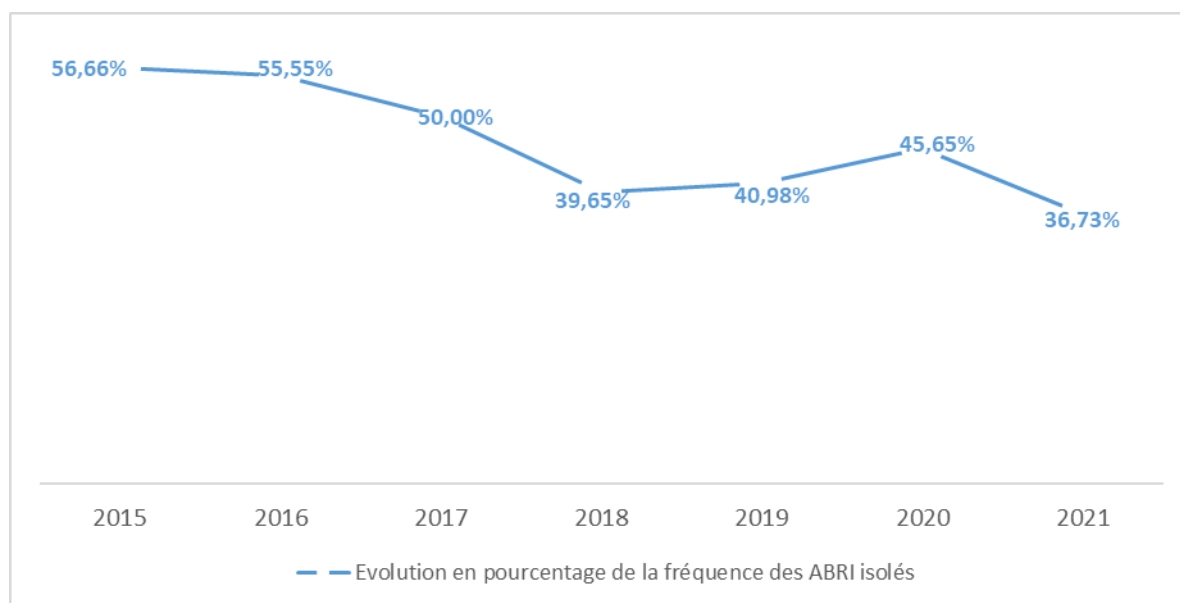


Figure n°40 : Evolution de la prévalence de l'ABRI isolées dans notre étude.

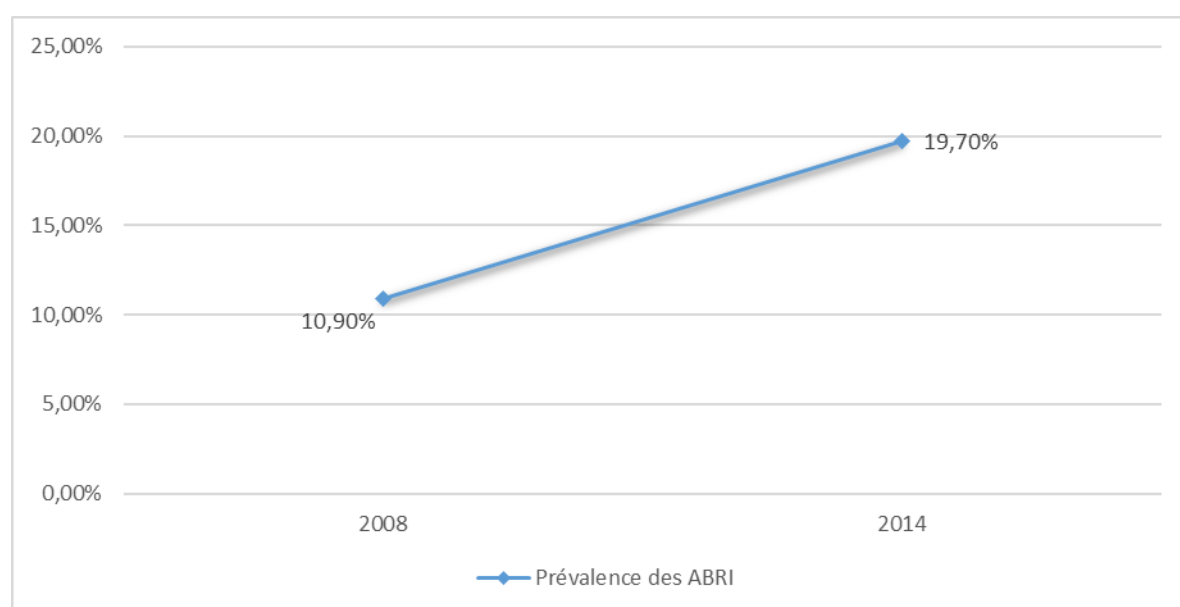


Figure n°41 : Evolution de la prévalence des ABRI entre 2008 et 2014 dans l'étude chinoise. [88]

La prévalence d '*A. Baumannii* reste cependant limité aux services à risque soumis à une pression de soins mais également à une pression de sélection des antibiotiques. La part de l'environnement est importante pour l'ABMR avec une contamination après les soins qui dépassent les 70 %, ce qui joue un rôle important dans la dissémination de ce germe et la difficulté de maitriser les épidémies d '*A. Baumannii*. [89]

Notre étude a montré que l'évolution des Entérobactéries résistantes aux Carbapénèmes a connu une augmentation importante et continue depuis 2015, avec un pic surtout en 2019.

Ce qui a été conforme avec les données observées dans la même étude chinoise, où la fréquence des Entérobactéries résistantes aux Carbapénèmes, spécifiquement prédominé par le *K. pneumoniae*, a augmenté de 0,3% en 2008 jusqu'à 3,2% en 2014. [88]

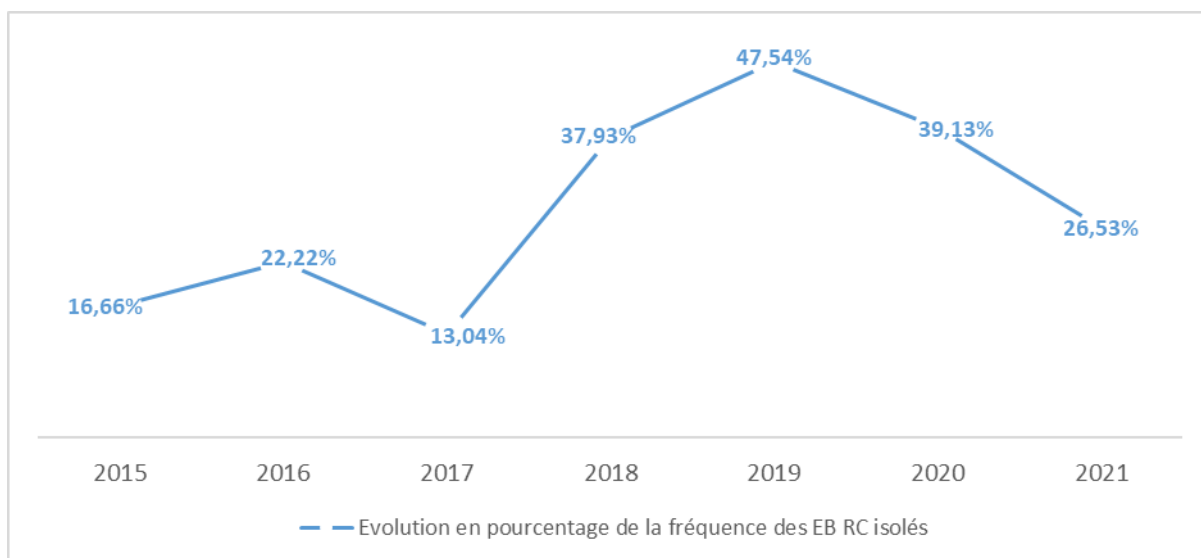


Figure n°42 : Evolution de la prévalence des EBRC dans notre étude.

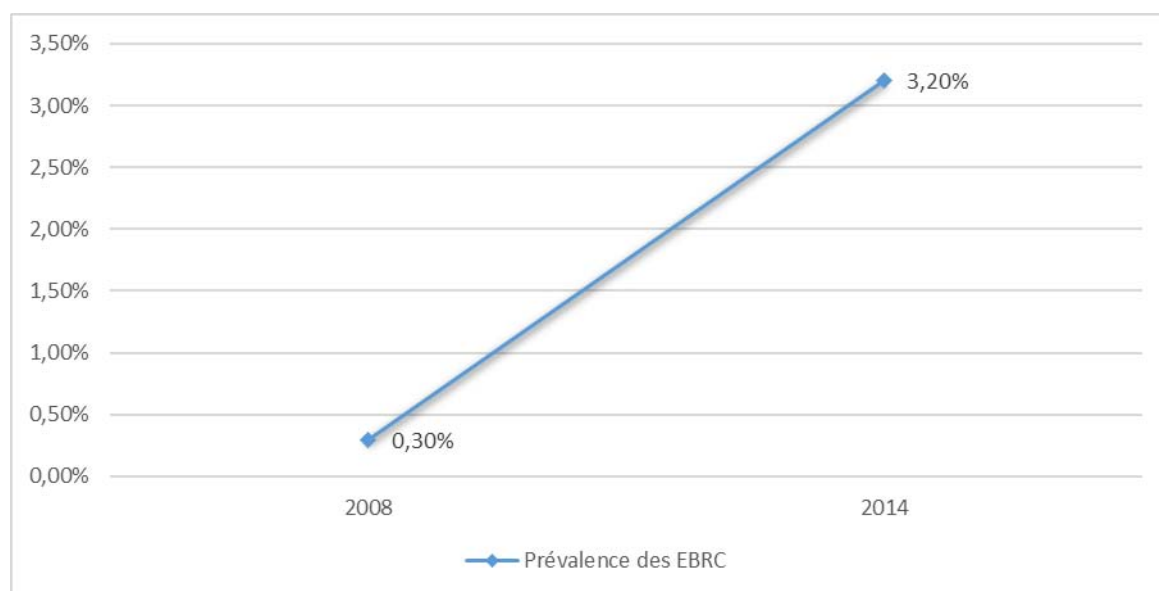


Figure n°43 : Evolution de la prévalence des EBRC entre 2008 et 2014 dans l'étude chinoise. [88]

Les données des réseaux de surveillance des BMR concernant les Entérobactéries productrices de BLSE rapportent que leur fréquence est en augmentation constante depuis dix ans dans certaines espèces comme *Escherichia coli* ou *Klebsiella pneumoniae*. [5, 90]

En ce qui concerne l'évolution de la prévalence du SARM RI, notre étude a montré une diminution continue et importante des SARM RI isolés surtout depuis 2018

En comparaison avec les données de la littérature, nos résultats étaient dans la même tendance avec ceux objectivés dans le rapport annuel du réseau de surveillance des infections nosocomiales et d'antibiorésistance, français (REA-REZO). Sur une durée de 9 ans, l'évolution de la prévalence du SARM était descendante, passant de 35% en 2009 à 12,2% en 2018. [91]

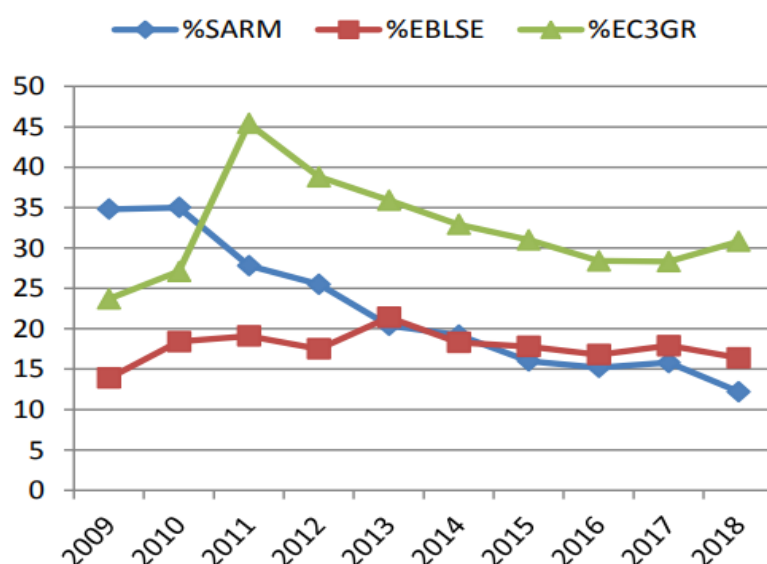


Figure n°44 : Evolution de la prévalence du SARM, EBLSE, EC3GR, entre 2009 et 2018 en milieu de réanimation, CHU Lyon. [91]

Dans la même conformité avec les résultats au-dessus, et dans les réseaux European Antimicrobial Resistance Surveillance (EARS), la proportion des SARM isolées est passée de 32,9% en 2002 à 17,1 % en 2013. L'évolution dans les autres réseaux maghrébins et internationaux montre d'une façon constante une tendance à la baisse du taux des SARM. [5, 85, 90, 87, 93]

Selon les données du Réseau d'Alerte d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales (RAISIN), l'évolution de la prévalence et des densités d'incidence des SARM et des

EB BLSE en France est marquée par la diminution continue du SARM au profit des EB BLSE qui sont en augmentation continue depuis 2006. [90, 92]

Ce travail rapporte une prévalence du PARI, qui est restée relativement faible par rapport aux autres BHR. Son évolution a été marquée par une nette augmentation en 2017 suivis d'une diminution entre 2018 et 2019, puis une réascension depuis 2020.

Dans l'étude chinoise, l'évolution du *Pseudomonas aeruginosa* (XDR) résistant à l'Imipénème, a été marquée par une légère diminution d'un taux de 2,1% en 2008, à 1,6% en 2014. [88]

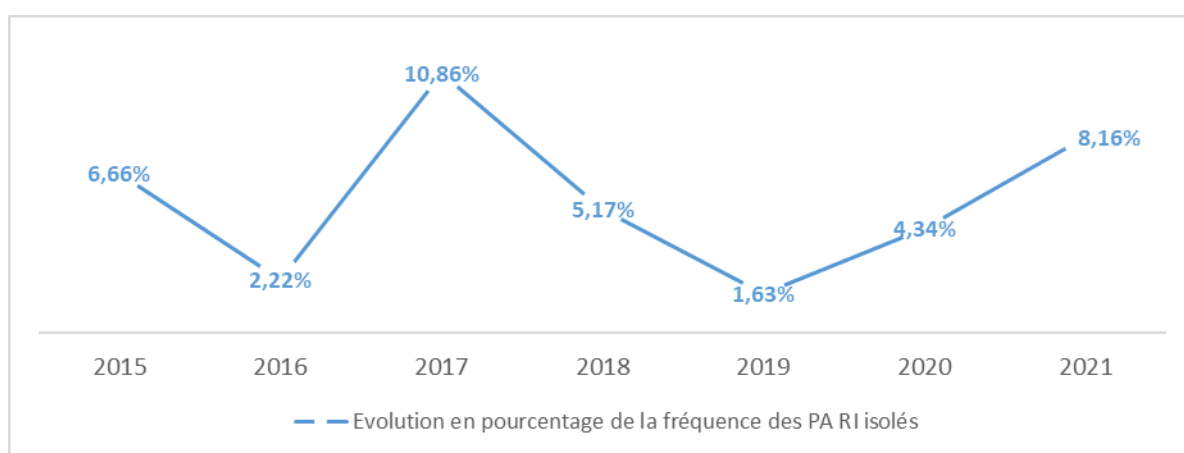


Figure n°45 : Evolution de la prévalence des PARI dans notre étude

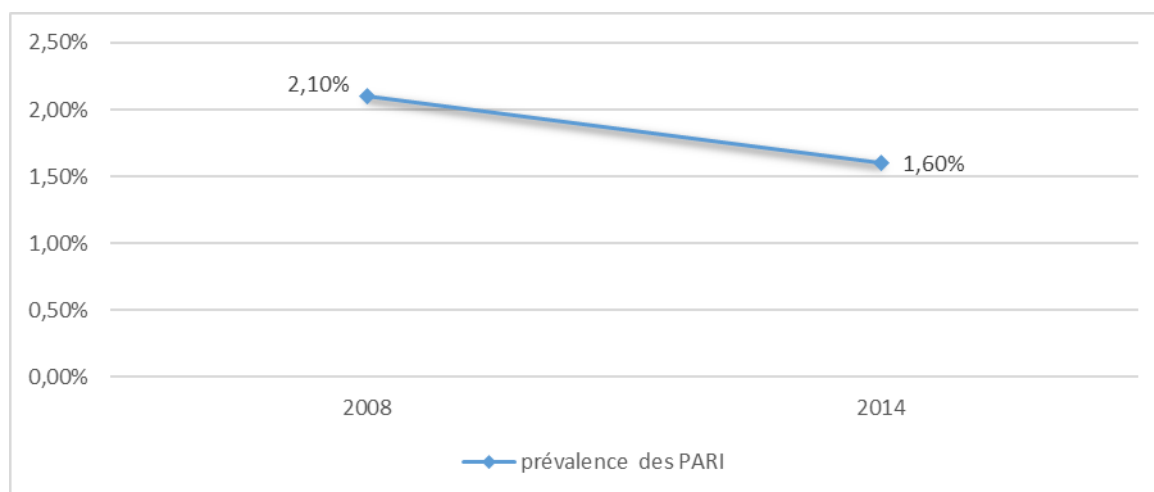


Figure n°46 : Evolution de la prévalence des PARI entre 2008 et 2014 dans l'étude chinoise. [88]

Le PAMR survit essentiellement dans les environnements hydriques et sa prévalence est restée relativement faible et stable par rapport aux autres BMR et BHR. [94, 90]

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

En effet, cette évolution divergente de la prévalence entre les EBRC, l'ABMR et le SARM est en rapport très probablement avec le réservoir plus important chez les Entérobactéries par rapport au SARM. La diffusion des EB RC est, d'une part, plus facile que celle des SARM car elle s'effectue à partir d'un réservoir (le tube digestif) beaucoup plus important que celui des SARM (peau et muqueuses). D'autre part, leurs gènes de résistance, inclus dans des éléments génétiques mobiles (plasmides, transposons...) sont facilement transférables entre les bactéries. [95]

Les entérobactéries ne survivent pas beaucoup dans l'environnement mais l'importance du réservoir est en rapport avec la pression de colonisation qui dépend de leur niche écologique. La prévalence du portage chez les Entérobactéries est beaucoup plus importante que pour le SARM. Il y a également le mode de transmission qui est le même certes mais le risque lié au défaut d'hygiène semble plus important avec le SARM et d'ailleurs les solutions hydro alcooliques ont joué un rôle très important dans la prévention de la transmission manu portée des SARM qui représente la principale cause de dissémination des SARM, alors que pour les Entérobactéries, il y a en plus une part importante de l'antibiothérapie. [95]

6. Répartition des isolats des bactéries résistantes à l'Imipénème selon le sexe :

La répartition des isolats selon le sexe, a montré une prédominance masculine avec 292 bactéries isolées soit 76,64 %, le sexe ratio H/F est de 3,28

La prédominance masculine observée dans notre étude est liée au type de recrutement dans l'hôpital militaire Avicenne représenté essentiellement par une population militaire masculine.

Selon l'étude algérienne, la répartition des isolats selon le sexe, a montré dans la même tendance de nos résultat une prédominance masculine avec une proportion de 53,8% et un sexe ratio de 1,17. [81]

Dans le même contexte, et dans une étude marocaine, faite au CHU Hassan II de Fès, à propos des BMR, La répartition des isolats selon le sexe, a montré aussi une prédominance masculine avec un pourcentage de 61% et un sexe ratio de 1,61. [78]

Tableau n°V : Comparaison du sexe ratio

	Notre étude	CHU Tlemcen Algérie 2017 [81]	CHU Hassan II Fès 2012 [78]
Sexe ratio H/F	3,28	1,17	1,61

7. Répartition des isolats des bactéries résistantes à l'Imipénème selon les services hospitaliers :

Dans notre étude la répartition des BHR par service a montré leurs prédominances dans les unités de réanimation qui ont constitué la provenance de 59,58% (n=227) des isolats de BHR, suivi par les services de chirurgie avec 16,79% (n=64), puis les services médicaux avec 6,82% des isolats (n=26).

Dans l'étude indienne, les résultats n'étaient pas totalement conformes avec les notre, où les services de chirurgie représentaient la provenance de la majeure partie des BHR isolés avec une proportion de 28,1%, suivi par les unités de réanimation 17,8%, puis les services de médecine 15%. [77]

Dans l'étude marocaine du CHU Hassan II de Fès, la réanimation vient aussi en tête des services à l'origine des BMR avec 45%, suivi par les services de chirurgie (19%), puis les services de médecine (14%). [78]

Tableau n°VI : Comparaison de répartition des BHR selon les services hospitaliers

	Notre étude	CHU Hassan II Fès 2012 [78]	Inde 2014 [77]
Le service de réanimation	59,58%	45%	17,8%
Les services de chirurgie	16,79%	19%	28,1%
Les services de médecine	6,82%	14%	15%

Le risque élevé d'infections à germe multi résistant ou hautement résistant en réanimation, semble être associé à des procédures invasives chez des sujets aux défenses immunitaires amoindries, ainsi qu'à la pression de sélection exercée par une prescription fréquente d'antibiotiques à large spectre. [96]

8. Répartition des isolats des bactéries résistantes à l'Imipénème selon la nature des prélèvements et les sites infectieux :

Concernant les principaux sites infectieux à l'origine de BHR, Les pneumonies et surtout les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) en milieu de réanimation ont été prédominantes dans notre étude, majoritairement représenté par les prélèvements positifs suivant : les PDP 23,09%, les liquide de LBA 14,43%, et les examens cytbactériologiques des crachats 3,67%.

Suivis par Les infections suppurées 20,2%, les infections urinaires 19,16%, les bactériémies 11,81%, les infections sur cathéters 3,4%, les pleurésie 0,52% (n=2), et enfin les méningites et les infections du liquide d'ascite 0,26% (n=1).

Ce profil infectieux est différent de celui de l'étude du CHU Hassan II de Fès, qui a été restreinte aux BMR, dans laquelle les infections urinaires étaient prédominante, ils ont représenté 23,3%, suivis de près par les pneumonies (22,1%) et les septicémies (21,4%), ensuite les suppurations (19,5%), les infections sur cathéter (6,1%) et les infections du liquide d'ascite (2,1%). [78]

Dans une étude faite dans le même laboratoire à l'HMA, et qui concerne les BMR en milieu de réanimation, les résultats étaient presque dans la même tendance, où les pneumonies représentaient le site infectieux le plus fréquent avec une proportion de 30%, suivis par les suppurations 21%, puis les infections urinaires 17%, le classement des sites infectieux qui reste, n'étaient pas dans le même ordre du nôtre, dont la 4^{ème} place était occupée par les pleurésies avec 15%, puis les bactériémies et les sepsis 12%, et enfin les méningites nosocomiales 5%. [79]

Tableau n°VII : comparaison de la Répartition des isolats des bactéries résistantes à l'Imipénème selon la nature des prélèvements et les sites infectieux

	Notre étude	HMA Marrakech 2010 [79]	CHU Hassan II Fès 2012 [78]
Pneumonies	41,19%	30%	22,1%
Infections suppurées	20,2%	21%	19,5%
Infections urinaires	19,16%	17%	23,3%
Bactériémies	11,81%	12%	21,4%
Infections sur cathéters	3,4%	–	6,1%
Pleurésies	0,52%	15%	–
Méningites	0,26%	5%	–
Infections du liquide d'ascite	0,26%	–	2,1%

Le rapport annuel du réseau de surveillance des infections nosocomiales et d'antibiorésistance, français (REA-REZO), a rapporté aussi qu'au milieu de réanimation le site infectieux le plus fréquent était les pneumonies et surtout les PAVM, mais ce qui est différent de nos résultats, les bactériémies viennent en 2^{ème} position. [91]

La prédominance des infections respiratoires à BHR dans notre étude, peut être expliquée par la place qu'occupe le service de réanimation, comme origine principale des BHR, et cela peut être lié à de nombreux facteurs :

- La fréquence de l'utilisation des intubations mécaniques qui augmentent le risque de pneumopathie de 6 à 20 fois par court-circuitage de la barrière naturelle entre l'oropharynx et la trachée, altération de la clairance mucociliaire et inhibition du réflexe de la toux. L'intubation peut aussi léser l'épithélium de la muqueuse trachéale et en faciliter la colonisation. [97]

- La sédation qui augmente le risque d'inhalations due au passage du contenu gastrique dans les bronches. [98]

9. Répartition des BHR selon les espèces et le site infectieux :

Selon les données de cette étude, Les pneumonies et surtout PAVM en milieu de réanimation, ainsi que Les bactériémies été causées principalement par les *A. Baumannii* RI, Les infections suppurées été occasionnées principalement par le SARM RI mais également les *Entérobactéries* RI, Les infections urinaires été dominées par les *Entérobactéries* RI, enfin le *Pseudomonas aeruginosa* RI qui a été principalement isolé dans les pneumonies et les infections suppurées.

Ces résultats étaient totalement conformes avec l'étude chinoise, où les infections à *Acinetobacter* hautement résistant (XDR *acinetobacter*) étaient principalement des Pneumonies nosocomiales (hospital-acquired pneumonia HAP). [88]

Les infections causées par les *Entérobactéries* hautement résistantes (XDR *Enterobacteriaceae*) étaient principalement des infections urinaires et des infections suppurées, ainsi que des infections respiratoires et des bactériémies.

Les infections causées par le *P. aeruginosa* hautement résistant (XDR *P. aeruginosa*) étaient principalement des pneumonies et des infections suppurées, mais aussi les bactériémies, et les infections urinaires et abdominales.

Quant au SARM, une étude tunisienne a rapporté les mêmes résultats, où le SARM était essentiellement isolé au niveau des pus. [99]

Dans une étude faite au même laboratoire à l'HMA, et qui concerne les BMR en milieu de réanimation, les pneumonies étaient principalement causées par les *Acinetobacter* ainsi que les bactériémies, et les infections urinaires par les *Entérobactéries BLSE*, exactement comme nos résultats objective, par contre les infections suppurées étaient essentiellement occasionnées par les *EB BLSE*. Quant au *P. aeruginosa*, il était à l'origine, à la fois, des infections suppurées, des infections urinaires et les pleurésies. [79]

Dans une étude faite sous forme d'un travail de thèse au laboratoire de microbiologie du CHU Med 6 [100], sur l'épidémiologie des BMR au CHU de Marrakech et surtout en milieu pédiatrique. Les résultats objectifs étaient totalement différents de les notre, où Les hémocultures représentaient le site principal d'isolement des BMR toutes espèces confondues mais dominées par les *EB RC3G*. Les infections suppurées et les PAVM, ainsi que les infections urinaires étaient aussi essentiellement causées par les *EB RC3G*. Le *SARM* a été retrouvé principalement dans les hémocultures mais également dans les Pus. Le *PAMR* a été isolé en grande partie dans les hémocultures et les infections sur cathéters. [100]

10. Épidémiologie de la résistance aux antibiotiques des isolats des BHR à l'hôpital militaire Avicenne

10.1. Profil de résistance aux antibiotiques des souches d'*Acinetobacter baumannii* isolées :

Dans notre étude, 80% des souches d'*A. Baumannii* étaient considérer comme hautement résistante (XDR) et totalement résistantes aux Carbapénèmes. Le profil de résistance aux antibiotiques de ces souches sus mentionnées a objectivé une résistance associée à la Ciprofloxacine de 97%, à la Céfépime de 95%, à la Pipéracilline-Tazobactam et la Ticarcilline de 94%, à la gentamycine de 93% et à la Céftazidime de 66%. Alors que toutes les souches gardaient une sensibilité totale à la colistine.

Les résultats étaient comparables aux données de l'étude menée au même laboratoire, publié en 2010, à propos des BMR en milieu de réanimation, où dans les 15 souches d'*A. Baumannii* totalement résistantes au Carbapénèmes isolés, par production d'une Carbapénémase, n'ont conservé une sensibilité que vis-à-vis de la colistine, et du Triméthoprim-Sulfaméthoxazole pour 8 d'entre elles et uniquement à la colistine dans 5 cas, aboutissant à une impasse thérapeutique et par conséquent au décès des malades. [79]

Dans une autre étude menée dans le même laboratoire, les résultats corroborent avec les nôtre, où les souches qui présente une résistance totale aux Carbapénèmes, avaient une résistance qui arrive à 69% à la Céftazidime, ce qui est presque le cas pour les nôtres, et une sensibilité totale à la colistine. [101]

Dans l'étude du CHU Hassan II de Fès, le profil de résistance des ABRI isolés était presque comparable aux résultats au-dessus, où ils ont objectivé une résistance associée arrivant à 100% à la Céfotazidime, à la ciprofloxacine, à la Ticarcilline, et à la Piperacilline-Tazobactam, une résistance de 93% à la gentamycine, par contre une sensibilité totale à la colistine. [78]

Dans la même tendance de nos résultats, une étude brésilienne faite au CHU de São Paulo, à propos de l'émergence et la persistance des souche multi et hautement résistantes d'*A. Baumannii* entre 2008 et 2014, où les résultats ont objectivé que les souches hautement résistantes (XDR) et résistantes aux Carbapénèmes, avaient une résistance associée à la Ciprofloxacine et à la Piperacilline-tazobactam arrivant à 100%, une résistance à la Céfépime de 98%, à la Céfotazidime de 96%, et à la Gentamycine de 76,6%. [102]

Tableau n°VIII : Comparaison des taux de résistance de l'ABRI

Les antibiotiques	Notre étude	CHU São Paulo Brésil 2014 [102]	HMA Marrakech 2010 [79]	HMA Marrakech 2010 [101]	CHU Hassan II Fès 2012 [78]
IPM	100%	100%	100%	100%	100%
CIP	97%	100%	–	–	100%
CEF	95%	98%	–	–	–
TZP	94%	100%	–	–	100%
TIC	94%	–	–	–	100%
GEN	93%	76,6%	–	–	93%
CAZ	66%	96%	–	69%	100%
CL	0%	–	0%	0%	0%

L'émergence de la résistance aux Carbapénèmes chez *Acinetobacter baumannii* est devenue une préoccupation mondiale dans la mesure où ces molécules sont souvent le seul traitement efficace contre les souches multi résistantes et hautement résistantes. [103]

Acinetobacter baumannii et le *Pseudomonas aeruginosa* sont connus être naturellement résistants à plusieurs familles d'antibiotiques, mais également capables d'acquérir d'autres mécanismes de résistance. En conséquence, l'éventail des choix thérapeutiques se trouve réduit avec parfois même un retour à l'ère pré antibiotique. La grande sensibilité à la Colistine parmi

nos souches en fait parfois la seule alternative thérapeutique disponible. Malgré ses effets secondaires, notamment néphrotoxiques et neurotoxiques, cette molécule a été utilisée avec succès dans le traitement de bactériémies à *Acinetobacter baumannii* et à *Pseudomonas aeruginosa* multi résistants. [103]

10.2. Profil de résistance aux antibiotiques des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées :

Dans notre étude, 10% des *Pseudomonas aeruginosa* étaient considérer comme hautement résistantes et surtout résistantes aux Carbapénèmes, où ils avaient une résistance associée à la Ticarcilline de 90%, à la Céfépime et la Piperacilline–Tazobactam de 70%, à la Céfixime de 60%, et 50% de résistance à la Céftazidime et la Ciprofloxacine. En revanche toutes les souches sans exception gardaient une sensibilité à la Colistine.

En comparaison avec une étude canadienne, à propos du profil de résistance aux antibiotiques des souches de *P. aeruginosa* hautement résistante (XDR) et résistantes aux Carbapénèmes, les résultats étaient presque conformes et comparables en ce qui concerne les résistances associées à la Ciprofloxacine et la Céftazidime avec respectivement 47% et 41% de résistance, mais différentes en ce qui concerne la résistance à la Pipercilline–Tazobactam et l'Amikacine, où les résistances était respectivement 30,9% et 12,4%. [104]

Alors que toutes les souches étaient totalement sensibles à la Colistine, exactement comme nos résultats objectivent.

Dans une étude européenne, faite sur les PAVM à *P. aeruginosa* dans les milieux de réanimation de 3 pays : l'Espagne, l'Italie, et la Grèce, les résultats ont objectivés que les souches de PARI avaient des hautes résistances associées, à de nombreux molécules B-lactamines, mais une sensibilité totale à la colistine. [105]

Tableau n°IX : comparaison des taux de résistance du PARI

Les antibiotiques	Notre étude	Canada 2019 [104]	Europe 2019 [105]
IPM	100%	100%	100%
TIC	90%	–	–
CEF	70%	–	–
TZP	70%	30,9%	–
CFM	60%	–	–
CAZ	50%	41%	–
CIP	50%	47%	–
CL	0%	0%	0%

Cette espèce bactérienne se caractérise par sa rapidité d'acquisition de résistance aux antibiotiques, et par un niveau élevé de résistance naturelle aux antibiotiques. En effet, cette bactérie possède une membrane externe faiblement perméable, ce qui lui confère une résistance naturelle à de nombreux antibiotiques dont la plupart des β -lactamines hydrophiles. Mais cette résistance naturelle résulte le plus souvent de l'intervention d'autres mécanismes, comme la production d'une céphalosporinase chromosomique et l'existence d'un système d'efflux. [106]

La sévérité des infections à *P. aeruginosa* est conditionnée par la virulence propre à l'espèce et par les comorbidités des patients, elle dépend également de la capacité du pathogène à accumuler les mécanismes de résistance aux antibiotiques et des difficultés thérapeutiques qui en résultent. Ces résistances acquises s'ajoutent aux nombreuses résistances naturelles de l'espèce et peuvent concerner l'ensemble des classes actives sur les souches sauvages. [107]

10.3. Profil de résistance aux antibiotiques des souches du *Staphylococcus aureus* méticilline résistant (SARM) et résistant aux carbapénèmes isolées :

Dans notre étude, 14% des *Staphylococcus aureus* étaient des SARM et résistant aux Carbapénèmes, où ils avaient une résistance associée totale à la Pénicilline G, puis 40,35% des souches étaient résistantes à la Gentamycine et le Cotrimoxazole, 33,33% des souches étaient résistantes à l'Acide fusidique, et 28,07% étaient résistantes à l'Erythromycine, alors que presque la plupart des souches gardaient une sensibilité qui arrivait jusqu'à 93% pour la Fosfomycine, et une sensibilité totale aux glycopeptides (La Vancomycine et la Teicoplanine).

Ces résultats étaient presque conformes avec ce qui a été retrouvé dans une étude faite en Arabie Saudite, où toutes les souches de SARM isolées avaient une résistance totale associées à toutes les pénicillines et à l'ampicilline, une résistance arrivant à 22,3% à la gentamycine, mais une sensibilité totale aux glycopeptides (la Vancomycine et la Teicoplanine). [108]

Ce qui est différents des résultats d'une étude indienne, où les souches de SARM isolées avaient une résistance totale associée aux Fluoroquinolones, aux aminosides, et aux macrolides. Mais comme nos résultats objectivent, une sensibilité totale aux glycopeptides a été remarqué. [109]

Nos souches de SARM isolés sont moins résistantes aux antibiotiques en comparaison avec l'étude du CHU Hassan II de Fès, où la résistance à l'Erythromycine était de 50% contre 28%, 61,1% pour l'Acide Fusidique contre 33,3%, 66,6% pour la Gentamicine contre 40%, et enfin 72% pour la ciprofloxacine contre 12%. Mais toutes les souches gardaient une sensibilité aux glycopeptides. [78]

Tableau n°X : comparaison des taux de résistance du SARM

Les antibiotiques	Notre étude	CHU Hassan II Fès 2012 [78]
IPM	100%	100%
PG	100%	–
GEN	40,35%	66,6%
TS	40,35%	–
FA	33,33%	61,1%
ERY	28,07%	50%
FOS	7%	–
VAN	0%	0%
TEC	0%	0%

En conclusion, Seuls les glycopeptides restent constamment actifs sur les SARM quel que soit leurs profils de résistance aux antibiotiques, et considérer ainsi comme traitement de choix pour les infections aux SARM, car la résistance à la Mécilline, conduit à une résistance à toutes les bêtalactamines. Elle est déterminée par la présence d'un gène chromosomique (mec A) qui

code pour une PLP supplémentaire, la PLP 2a. Cette PLP additionnelle à moins d'affinité pour les bêtalactamines et en particulier pour la Méricilline ; c'est la raison pour laquelle les souches méti-R sont également résistantes à toutes les bêtalactamines. [110]

Sachant qu'il y'a d'autres molécules antibiotiques actifs sur les SARM, mais non disponible sur le marché marocain, comme les streptogramines, les Oxazolidinones ou encore les glycylicyclines (Tigécycline), les lipopeptides (Daptomycine), et qui reste comme autres alternatives aux glycopeptides pour le traitement de certaines infections liées aux SARM et surtout hautement résistant (XDR).

10.4. Profil de résistance aux antibiotiques des souches d'Entérobactéries hautement résistantes (XDR) et surtout résistantes aux Carbapénèmes (EBRC) isolées :

Dans notre étude, L'analyse du profil de résistance des entérobactéries vis-à-vis des antibiotiques testés montre que :

- La résistance associée aux Fluoroquinolones (Ciprofloxacine) était de 95% pour le *K. pneumoniae* et 78% pour *l'Escherichia coli*.
- La résistance associée à l'Amoxicilline-Acide clavulanique était de 92% pour *l'Escherichia coli*, alors que le *K. pneumoniae* a une résistance naturelle à cette association d'antibiotiques par production de pénicillinase de bas niveau
- La résistance associée aux C3G (céftazidime), était de 53% pour le *K. pneumoniae* et de 43% pour *l'Escherichia coli*. Cette résistance est essentiellement due à la production d'enzymes dégradant certaines bêta-lactamines (les céphalosporinases de haut niveau et les bêta-lactamases à spectre élargi).
- La résistance associée au Cotrimoxazole, était de 86% pour le *K. pneumoniae*, ainsi que de 64% pour *l'Escherichia coli*.
- Alors que la plupart des souches EBRC, que ce soit le *K. pneumoniae* ou *l'Escherichia coli*, avaient une sensibilité à l'Amikacine qui arrive à 78% et 79%, respectivement, et une sensibilité totale à la colistine.

Des résistances plus élevées, ont été remarquer pour le *K. pneumoniae* par rapport à l'*Escherichia coli*.

En comparaison avec une étude américaine, le profil de résistance des EBRC isolés dans cette étude, était presque comparable avec nos résultats, où ils ont objectivé des résistances associées très élevé à la Ciprofloxacin et au Cotrimoxazole, et des sensibilités très basse vis-à-vis la colistine et l'Amikacine. [111]

Dans une autre étude, une étude indienne, menée sur les Entérobactéries résistantes aux Carbapénèmes (EBRC) isolés dans les urines et leurs profils de résistance, les souches d'*Escherichia coli* isolés avait une Co-résistance très élevé à l'Amoxicilline-Acide clavulanique arrivant à 98%, à 95% pour la ciprofloxacin, et 88% pour le Cotrimoxazole. Ces souches isolées dans cette étude avaient aussi des résistances élevées pour l'Amikacine en comparaison avec les nôtres. En ce qui concerne le *K. pneumoniae*, les souches isolées avaient des résistances associées à la ciprofloxacin de 93%, au Cotrimoxazole de 80%, et aux Aminosides (Amikacine) de 87%. Toutes les ERC dans cette étude, gardaient une sensibilité à la colistine. [112]

On constate que la plupart des EBRC gardent toujours des sensibilités élevées à la Colistine (polymyxine) et à l'Amikacine, ce qui permet de conclure que ces 2 molécules, reste le traitement alternatif de choix en pratique contre les infections aux EBLSE et EBRC. [113]

Pendant longtemps, la résistance des entérobactéries aux Carbapénèmes est restée marginale avec des taux de sensibilité de 99 à 100% [114], faisant de cette famille d'antibiotiques le traitement de choix contre les entérobactéries productrices de BLSE. [115] Malheureusement, l'utilisation abusive de ces molécules a entraîné l'émergence de résistances à ces antibiotiques, notamment chez *Klebsiella pneumoniae*. [116]

Cette résistance aux Carbapénèmes, pourrait être le résultat d'une modification des porines, associée à la production de bêtalactamases de type BLSE ou Amp C, diminuant ainsi la perméabilité de la membrane externe [117], ou, plus inquiétant encore, la production de carbapénémases, rendant le traitement des infections causées par les EBLSE difficile et limitant les choix thérapeutiques. [116]

En conclusion, on peut dire que la connaissance du profil épidémiologique local des bactéries, ainsi que leur niveau de résistance actuel aux antibiotiques, est nécessaire pour mieux juguler les conséquences thérapeutiques et adapter le protocole d'antibiothérapie de ces infections aux données épidémiologiques locales.

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

III. RECOMMANDATIONS :

1. Prévention :

C'est la meilleure méthode d'action pour la lutte contre les infections nosocomiales aux germes multi résistants, car elle est moins onéreuse et très efficace, elle agit sur les facteurs extrinsèques prédisposant à ces infections. [118]

1.1. Respect des protocoles de soins :

L'incidence élevée des infections nosocomiales constitue un critère de qualité des soins, d'autant plus qu'elle est liée aux facteurs extrinsèques comme les manœuvres invasives. Il est, de ce fait, indispensable d'insister sur le respect des procédures lors des différents soins administrés aux patients le lavage des mains est une procédure qui est de plus en plus négligée en milieu hospitalier, par ailleurs cette procédure est la plus simple arme dont on dispose pour la prévention des infections nosocomiales.

1.2. Désinfection du matériel de ventilation mécanique :

De nombreuses études ont rapporté de broncho-pneumopathies aux germes multi résistants, liées à une désinfection incomplète du matériel de ventilation mécanique. Actuellement, les unités de soins intensifs utilisent de plus en plus du matériel à usage unique, ce qui diminue l'incidence de ces infections.

Cependant, pour les services ne disposant pas de matériel à usage unique, une désinfection adéquate telle qu'exigée par le fabricant est nécessaire dans le but de prévenir ces infections.

1.3. Lutte contre la colonisation cutanée et muqueuse :

En dehors d'une situation épidémique, les patients qui présentent les facteurs de risques tels que :

- Une durée de ventilation mécanique supérieure à 20 jours.
- Une durée de cathétérisme veineux centrale supérieure à 20 jours, doivent justifier d'après Padeloup et coll. une surveillance de la colonisation par des germes multi résistants. Cette surveillance consiste en des prélèvements nasaux et écouvillonnages rectaux à la fréquence d'une fois par semaine. D'autres sites peuvent faire l'objet de prélèvement, il s'agit du pharynx, le bord cubital, les espaces interdigitaux et le creux axillaire.

1.4. Limitation de l'antibiothérapie empirique à large spectre :

L'antibiothérapie à large spectre est responsable d'une pression de sélection à l'origine de l'émergence de souches de bactéries multi et hautement résistantes comme l'ont montré plusieurs auteurs.

Il est indispensable dans la majorité des situations d'attendre des résultats de l'antibiogramme pour entamer une antibiothérapie. Les études de Gomez et al, montrent que l'antibiothérapie empirique inadaptée est un facteur pronostique majeur.

D'après A. Rodolf, le début d'une antibiothérapie ne doit pas se faire que devant une infection documentée (isolement du germe et antibiogramme) ; cependant, l'administration d'antibiotique à large spectre avant l'obtention des résultats de l'analyse bactériologique doit se faire devant les cas suivants :

- Patient ayant un haut risque d'acquisition d'infection à germe multi résistants et ayant des facteurs engageant le pronostic vital.
- Connaissance de l'épidémiologie locale des différents profils de sensibilité.
- Existence de signes évidents de choc septique chez le patient.

2. Stratégie de maîtrise des infections à germes multi ou hautement résistant :

2.1. Isolement septique des patients infectés :

Les recommandations générales sur l'isolement septique comprennent : [119]

a. Isolement géographique du patient :

Dans le meilleur des cas, des chambres individuelles pour chaque patient.

b. Lavage des mains :

Il doit être antiseptique (alcool éthylique à 70% et polyvidone iodée à 10%), effectué par tout le monde, avant l'entrée dans la chambre et après la sortie.

c. Gants à usage unique :

Ils sont mis dans la chambre. Ils sont utilisés pour tous les soins directs, pour l'entretien de la chambre et du matériel.

d. Blouses ou tabliers en plastique :

Pour tous les soins directs, pour chaque patient si possible à usage unique, sinon blouse textile lavable.

e. Masques :

A utiliser avec visière ou masque à lunettes en cas de risque de projections oculaires.

f. Excrétas :

Utiliser en priorité le lave-bassins en sortant des bassins et urinoirs emballés dans un sac en plastique.

g. Déchets de soins à risque infectieux :

Il doit suivre la filière des déchets contaminés en vigueur au sein de l'établissement hospitalier.

h. Linge :

Utiliser le linge de l'hôpital qui doit être changé quotidiennement. Son élimination se fait par le circuit du linge contaminé en vigueur au sein de l'établissement hospitalier.

i. Fleurs :

Ne laisser ni fleurs, ni plantes dans la chambre (réservoir de germes).

j. Vaisselle :

Utilisation d'un lave-vaisselle.

k. Dossier :

Ne pas le rentrer dans la chambre.

l. Entretien de la chambre :

Il doit être quotidien, à effectuer en dernier, avec un détergent désinfectant.

Insister sur : les matériels, les poignées de portes et le téléphone, la robinetterie, les siphons, les toilettes.

A la sortie du patient : nettoyer et désinfecter les surfaces verticales, rincer les siphons en y versant 4 litres de solution détergente et désinfectante, acheminer couverture, couvre-lit, oreillers vers la blanchisserie par le circuit du linge contaminé.

m. Transport et transfert :

- Avertir par téléphone les services receveurs avant le transfert et mettre le logo sur : les fiches de liaison médicales
- Protéger les zones de dissémination.
- Nettoyer et désinfecter le matériel de transport.
- Informer également les transporteurs.

n. Visiteurs :

Limiter leur nombre et les informer des précautions à prendre (se laver les mains, ne pas toucher au matériel de soin, ni au pansement, ne pas s'asseoir sur le lit.

3. Détection de l'origine des infections :

Il est important de connaître les voies de contamination des patients afin de mettre en œuvre les moyens de lutte. [120]

3.1. Origine exogène :

Il s'agit de mettre en évidence une éventuelle contamination croisée. Il faut donc procéder à des prélèvements environnementaux (poignées de portes, matelas, draps, oreillers, dossiers, lavabos, sol, robinets, air) au sein du personnel soignant (main, blouses, stylos), et sur le matériel de ventilation mécanique.

3.2. Origine endogène :

Le patient peut s'infecter à partir de sa flore endogène. Il est donc important de détecter toute colonisation cutanéomuqueuse en situation épidermique de façon systématique dès les premières 24 heures d'admission chez tout nouveau patient par écouvillonnage rectal et nasal.

3.3. Identification du germe :

Le rôle du laboratoire de microbiologie dans la maîtrise des infections à germes multi résistants est primordial.

Il est au centre de la surveillance de l'ensemble des services cliniques d'un hôpital.

La détection des patients infectés ou/et colonisés se fera à partir de prélèvement cutané (creux axillaire, plis inguinaux), de prélèvement de pharynx et d'écouvillonnages rectaux qui seront ensuite soumis à l'identification bactériologique en fonction des caractères morphologiques, culturels et biochimiques.

Le typage moléculaire doit permettre de lier l'émergence des infections à une ou plusieurs souches, qu'elles soient humaines ou environnementales. Ceci permet de connaître l'écologie bactérienne du service et de diriger les mesures d'éradication des réservoirs par désinfection, voire la fermeture temporaire de certaines unités de soins.

L'antibiotype permet d'identifier les souches multi ou hautement résistantes, et d'orienter les protocoles d'un service en matière d'antibiothérapie de première intention. Il est donc nécessaire de sensibiliser le laboratoire de l'hôpital sur une éventuelle situation épidémique pour élaborer des stratégies communes de lutte.

IV. Nouvelle option thérapeutique :

La recherche de nouvelles stratégies antibactériennes est aujourd'hui une nécessité face à l'émergence de souches de plus en plus résistantes à l'arsenal thérapeutique actuel. Dans ce contexte tout un ensemble de nouvelles techniques se développent comme la photothérapie, la phagothérapie et la recherche de nouveaux antibiotiques. [121]

Le Céfidérol est une céphalosporine sidérophore avec un nouveau mécanisme pour pénétrer efficacement la membrane cellulaire extérieure des pathogènes à Gram négatif, y compris les souches multi résistantes. Il se lie au fer ferrique et est activement transporté dans les cellules bactériennes à travers la membrane extérieure, via les transporteurs ferriques bactériens, dont la fonction est d'incorporer ce nutriment essentiel à la bactérie. En outre, le Céfidérol peut également pénétrer les cellules par diffusion passive via les canaux de porines, étant stable contre toutes les catégories connues de bêta-lactamases, y compris les métallosérine-β-lactamases. Ce mécanisme permet au Céfidérol d'atteindre des concentrations plus élevées dans l'espace périplasmique, où il peut ensuite se lier aux récepteurs et inhiber la synthèse de la paroi cellulaire dans les cellules bactériennes. Les données d'études de surveillance mondiale pour le Céfidérol ont fait état d'une puissante activité in vitro contre un large éventail de pathogènes à Gram négatif, dont *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*, et *Stenotrophomonas maltophilia*. Céfidérol possède une faible activité in vitro contre les bactéries anaérobies à Gram positif. [121]



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

Notre étude a permis de réaliser une description du profil épidémiologique et de résistance des bactéries hautement résistantes isolées au niveau de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech sur une période de 7 ans, de l'année 2015 à 2021, sur la base des données disponibles au niveau du laboratoire de microbiologie.

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

La propagation de ces bactéries hautement résistantes et l'absence de nouveaux antibiotiques font courir un risque d'impasse thérapeutique de plus en plus fréquent. Pour faire face à cette situation, l'idée n'est pas de trouver une solution permettant d'éviter l'apparition des résistances, car les bactéries trouveront toujours un moyen de s'adapter, elle convient plutôt de préserver le plus longtemps possible l'efficacité des antibiotiques disponibles.

En outre à la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques, les mesures élémentaires de prévention et de lutte contre les infections aux bactéries multi ou hautement résistantes, restent fondamentale et primordiale pour éviter leurs diffusion et émergence.

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

Il est indispensable également de développer et actualiser les différents programmes de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques, à l'échelle locale et nationale, afin d'assurer une adaptation dynamique et ciblée des différents protocoles thérapeutiques et prophylactique vis-à-vis ce genre de bactéries.



Résumé

La multi résistance bactérienne est actuellement un problème majeur au sein de nos hôpitaux, à cause de la morbidité et la mortalité qu'elle engendre essentiellement dans les milieux de réanimation et de soins intensifs, et aussi un problème d'actualité médicale. L'objectif de cette étude était de décrire le profil épidémiologique, la fréquence, et l'état de résistance des bactéries résistantes aux Carbapénèmes à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech, sur une durée de 7 ans de 2015 à 2021.

Il s'agit d'une étude descriptive et rétrospective de toutes les bactéries hautement résistantes identifiées à partir de la base de données du service de microbiologie, à l'HMA de Marrakech. Les résultats montrent que la prévalence générale de ces BHR était de 8,87%, avec une nette prédominance de *Acinetobacter baumannii* résistant aux Carbapénèmes (45,4%), suivi par les entérobactéries résistantes aux Carbapénèmes avec une proportion de (34,35%), puis le *Staphylococcus aureus* résistant à la Méricilline (14,96%), et enfin le *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux Carbapénèmes (5,24%). Il est à signaler que les entérobactéries ont été essentiellement représentées par le *Klebsiella pneumoniae* (17,58%), *Enterobacter cloacae* (8,13%), et *Escherichia coli* (3,67%).

Ces BHR ont été isolées principalement des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (41,19%), suivi des infections suppurées (20,2%), puis les infections urinaires (19,16%), et des bactériémies (11,81%).

Ces BHR ont été retrouvées presque au niveau de tous les secteurs d'activité. Mais, elles ont été isolées principalement en réanimation (59,58%), suivi par les services de chirurgie avec (16,79%), puis les services de médecine avec (6,82%) des isolats.

L'évolution générale des BHR isolés a été marquée par l'augmentation progressive et continue de la prévalence de ces bactéries durant la période de l'étude, avec une constatation d'un pic en 2020, où la prévalence est arrivée jusqu'à 13,98%.

Des Co-résistances élevées ont été retrouvées à plusieurs molécules antibiotiques, pouvant être administrés en alternative.

La rationalisation de la prescription des antibiotiques et l'application rigoureuse des règles d'hygiène et de prévention, permettront de limiter l'émergence de ces bactéries multi et hautement résistantes dans nos structures de soins.

La connaissance des profils bactériologiques et des taux de résistance aux antibiotiques de ce genre de bactéries, permettra une prise en charge plus adaptée à chaque contexte hospitalier, et mieux ciblée.

Abstract

Bacterial multi-resistance is currently a major problem in our hospitals, because of the morbidity and mortality it generates mainly in intensive care and intensive care settings, and also a current medical problem. The objective of this study was to describe the epidemiological profile, frequency, and resistance status of bacteria resistant to Carbapenems at the Avicenne military hospital in Marrakech, over a period of 7 years from 2015 to 2021.

This is a retrospective descriptive study of all the highly resistant bacteria identified from the database of the microbiology department at the HMA in Marrakech. The results show that the general prevalence of these BHRs was 8.87%, with a clear predominance of Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (45.4%), followed by Carbapenem-resistant Enterobacteria with a proportion of (34, 35%), then Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (14.96%), and finally Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (5.24%). It should be noted that Enterobacteriaceae were mainly represented by *Klebsiella pneumoniae* (17.58%), *Enterobacter cloacae* (8.13%), and *Escherichia coli* (3.67%).

These BHRs were isolated mainly from pneumopathies acquired under mechanical ventilation (41.19%), followed by suppurative infections (20.2%), then urinary tract infections (19.16%), and bacteremia (11.81%).

These BHRs were found in almost all industries. But, they were isolated mainly in intensive care (59.58%), followed by the surgical services with (16.79%), then the medical services with (6.82%) of the isolates.

The general evolution of isolated BHRs was marked by the gradual and continuous increase in the prevalence of these bacteria during the study period, with a peak in 2020, when the prevalence reached 13,98%.

High co-resistance has been found to several antibiotic molecules, which can be administered as an alternative.

The rationalization of the prescription of antibiotics and the rigorous application of hygiene and prevention rules will make it possible to limit the emergence of these multi and highly resistant bacteria in our care structures.

Knowledge of the bacteriological profiles and rates of resistance to antibiotics of this type of bacteria will allow treatment more adapted to each hospital context, and better targeted.

ملخص

تعد المقاومة البكتيرية المتعددة حاليًا مشكلة رئيسية في مستشفياتنا، نظرًا للنسبة الوفيات التي تولدها بشكل رئيسي في العناية المركزة، وتعتبر أيضًا مشكلة طبية حالية. كان الهدف من هذه الدراسة هو وصف الخصائص الوبائية، المعدل، وحالة المقاومة للبكتيريا المقاومة للكاربابينيمات في مستشفى العسكري ابن سينا بمراكش، على مدة 7 سنوات من 2015 إلى 2021

هذه دراسة وصفية بأثر رجعي لجميع البكتيريا شديدة المقاومة التي تم تحديدها من قاعدة بيانات قسم الأحياء الدقيقة في المستشفى العسكري ابن سينا بمراكش. أظهرت النتائج أن معدل الانتشار العام لهذه البكتيريا كان 8.87٪، مع غلبة واضحة للراكدة بومانية المقاومة للكاربابينيم ب 45.4٪، تليها المعويات المقاومة للكاربابينيم بنسبة 34، 35٪، ثم المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين ب 14.96٪، وأخيرًا الزائفة الزنجارية المقاومة للكاربابينيم ب 5.24٪. وتجدر الإشارة إلى أن بكتيريا المعويات كانت ممثلة بشكل رئيسي في الكلبسيلا الرئوية 17.58٪، الأمعائية المزقية 8.13٪، والإشريكية القولونية بنسبة 3.67٪.

تم عزل هذه البكتيريا شديدة المقاومة بشكل رئيسي من اعتلالات الرئة المكتسبة تحت التهوية الميكانيكية ب 41.19٪، تليها العدوى القححية ب 20.2٪، ثم التهابات المسالك البولية ب 19.16٪، ثم تجرثم الدم ب 11.8٪. تم العثور على البكتيريا شديدة المقاومة في جميع قطاعات النشاط تقريبًا. لكن تم عزلهم بشكل رئيسي في العناية المركزة ب 59.58٪، تليها المصالح الجراحية بنسبة 16.79٪، ثم المصالح الطبية بنسبة 6.82٪. يتميز التطور العام لهذه البكتيريا شديدة المقاومة المعزولة، بالزيادة التدريجية والمستمرة في انتشار هذه البكتيريا خلال فترة الدراسة، وبلغت ذروتها في عام 2020، عندما بلغت نسبة الانتشار 13.98٪.

تم العثور على مقاومة مشتركة عالية للعديد من المضادات الحيوية، والتي يمكن إعطاؤها كبديل إن ترشيد وصف المضادات الحيوية، والتطبيق الصارم لقواعد النظافة والوقاية، سيجعل من الممكن الحد من ظهور هذه البكتيريا المتعددة وعالية المقاومة في مختلف مصالح الرعاية الصحية لدينا. إن معرفة الملامح البكتريولوجية ومعدلات المقاومة للمضادات الحيوية لهذه الأنواع من البكتيريا، ستسمح بعلاجها بشكل أكثر تكيفًا مع سياق كل مستشفى وأكثر استهدافًا.



Fiche d'exploitation

- ✓ Identification du patient :
- ✓ Date du prélèvement : .../.../201...
- ✓ Sexe du patient :
 - ☐ Féminin ☐ Masculin
- ✓ Service d'origine :
 - ☐ Médecine ☐ Chirurgie ☐ Réanimation ☐ Externe ☐ Urgence
- Préciser :
- ✓ Nature du prélèvement :
 - ☐ Pus ☐ ECBU ☐ Cathéters ☐ Hémocultures
 - ☐ Prélèvements respiratoires ☐ Liquide céphalo-rachidien ☐ Biopsie
 - ☐ liquide d'ascite ☐ Autres :
- ✓ Site infectieux :
 - ☐ pneumopathies ☐ bactériémies ☐ infections suppurées
 - ☐ infections urinaires ☐ Autres :
- ✓ Espèce bactérienne isolée :
- ✓ Antibiogramme :

	Sensible	Résistant
Ticarcilline (TIC)		
Pipéracilline/tazobactam (TZP)		
Aztréonam (ATM)		
Céfotaxime (CTX)		
Ceftazidime (CAZ)		
Céfépime (CEF)		
Imipénème (IMP)		
Gentamicine (GEN)		
Tobramycine (TOB)		
Amikacine (AN)		
Ciprofloxacine (CIP)		
Cotrimoxazole (TS)		
Colistine (CL)		



1. **R. I. Aminov,**
“A brief history of the antibiotic era : Lessons learned and Challenges for the future,”
Front. Microbiol., vol. 1, no. DEC, pp. 1–7, 2010, doi : 10.3389/fmicb.2010.00134.
2. **S. C. Davies, T. Fowler, J. Watson, D. M. Livermore, and D. Walker,**
“Annual report of the chief medical officer : Infection and the rise of antimicrobial resistance,” *The Lancet*, vol. 381, no. 9878. pp. 1606–1609, 2013, doi : 10.1016/S0140–6736(13)60604–2.
3. **S. J. Hoffman *et al.*,**
“Stratégies visant l’accomplissement d’une action collective mondiale sur la résistance aux antimicrobiens,” *Bull. World Health Organ.*, vol. 93, no. 12, pp. 867–876, Dec. 2015, doi : 10.2471/BLT.15.153171.
4. **E. Martens and A. L. Demain,**
“The antibiotic resistance crisis, with a focus on the United States,” *Journal of Antibiotics*, vol. 70, no. 5. Nature Publishing Group, pp. 520–526, May 01, 2017, doi : 10.1038/ja.2017.30.
5. **Réseau d’alerte, d’investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin).**
Surveillance des bactéries multi résistantes dans les établissements de santé en France. Disponible sur : (<http://www.invs.sante.fr/Dossiersthematiques/Maladies-infectieuses/Resistance-aux-anti-infectieux/Publications-de-reference>).
6. **Ministère de la santé.**
Enquête nationale de prévalence 1994 au Maroc (rapport interne). Rabat, 1994
7. **Organisation Mondiale de la Santé (OMS).**
Premier rapport de l’OMS sur la résistance aux antibiotiques : une menace grave d’ampleur mondiale 2014. Disponible sur : (<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/fr/>).
8. **“Denis F., Ploy M–C, Martin C., Bingen E., Quentin R.**
Bactériologie médicale : Techniques usuelles Elsevier Masson, 2011.”
9. **Valérie Leroy, Patricia Mariani–Kurkdjian.**
Épidémiologie et diagnostic des infections urinaires. Médecine thérapeutique / Pédiatrie. 2004 ;7(3) :173–179.

10. **Infections urinaires communautaires** MAJ2017, SPILF 2017
Disponible sur : https://www.infectiologie.com/fr/actualites/infections-urinaires-communautaires-maj2017_-n.html
11. **Procédure de prélèvement direct des flacons d'hémoculture.** Disponible sur :
"Biomerieux.fr/sites/subsidiary_fr/files/brochure_prelevement_hemoculture.pdf.
12. **L'identification biochimique des bactéries** disponible sur :
<https://microbiologiemedicale.fr/wp-content/uploads/2019/02/API-20-NE.pdf>
13. **Janvier V.et al.**
Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie Recommandations 2021,". Disponible sur :
https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2021/04/CASFM2021__V1.0.AVRIL_2021.pdf
14. **BIO 67.**
Face aux résistances bactériennes : La CMI, un véritable atout dans le choix de l'antibiothérapie. Lettre d'information n°33 Septembre 2013. Disponible sur :
https://www.bio67.fr/sites/default/files/fiche_33-_cmi.pdf
15. **Namiganda, V., Mina, Y., Meklat, A. et al.**
Antibiotic Resistance Pattern of *Acinetobacter baumannii* Strains Isolated from Different Clinical Specimens and Their Sensibility Against Bioactive Molecules Produced by *Actinobacteria*. *Arab J Sci Eng* 44, 6267-6275 (2019).
<https://doi.org/10.1007/s13369-019-03893-9>
16. **S. Haskouri,**
"résistance aux antibiotiques : mécanismes et évolution," 2002.
17. **L. D. K. Weiss,**
"La résistance bactérienne la nouvelle guerre froide," vol. 37, pp. 41-48, 2002.
18. **J.-L. A. Moroh,**
"Résistance bactérienne et phytomolécules antimicrobiennes issues de Morinda morindoides." Accessed : Apr. 08, 2020. [Online]. Available : <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00935393>.
19. **B. Henriques Normark and S. Normark,**
"Evolution and spread of antibiotic resistance," *Journal of Internal Medicine*, vol. 252, no. 2. pp. 91-106, 2002, doi :10.1046/j.1365-2796.2002.01026. x.

20. **Courvalin P.**
La résistance des bactéries aux antibiotiques : Combinaisons de mécanismes bichimiques et génétiques. Bull. Acad. Vét. France — 2008 – Tome 161 – N°1
21. **A. P. Magiorakos *et al.*,**
“Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria : An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance,” *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 18, no. 3, pp. 268–281, Mar. 2012, doi : 10.1111/j.1469-0691.2011.03570. x.
22. **Prévention de la transmission croisée des « Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes » (BHRe).**
<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=372> (accessed Jun. 06, 2020).
23. **“bactéries multirésistantes aux antibiotiques importés en France,” 2010.**
24. **D. Lepelletier, P. Berthelot, S. Fournier, V. Jarlier, and B. Grandbastien,**
“Bactéries multi-et hautement résistantes aux antibiotiques : stratégies et enjeux,” *Encycl. Médico-Biologique*, vol. 9, no. 1, pp. 1–10, 2020, doi : 10.1016/S2211-9698(13)64146-1.
25. **H. F. L. Wertheim *et al.*,**
“The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections,” *Lancet Infectious Diseases*, vol. 5, no. 12. Elsevier, pp. 751–762, Dec. 01, 2005, doi : 10.1016/S1473-3099(05)70295-4.
26. **F. D. Lowy,**
“*Staphylococcus aureus* Infections,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 339, no. 8, pp. 520–532, Aug. 1998, doi : 10.1056/NEJM199808203390806.
27. **L. G. Miller and B. A. Diep,**
“Colonization, Fomites, and Virulence : Rethinking the Pathogenesis of Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection,” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 46, no. 5, pp. 752–760, Mar. 2008, doi : 10.1086/526773.
28. **R. Köck *et al.*,**
“Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) : burden of disease and control challenges in Europe,” 2010. Accessed : Apr. 09, 2020. [Online]. Available : www.eurosurveillance.org/http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19688.

29. **M. ROZWADOWSKA–DOWZENKO and H. LAMERS,**
“ [Infection by penicillin resistant staphylococci].,” *Pol. Tyg. Lek. (Wars).*, vol. 6, no. 18–19, pp. 613–7, May 1951, Accessed : Apr. 09, 2020. [Online]. Available : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14875525>.
30. **W. M. M. Kirby,**
“Extraction of a highly potent penicillin inactivator from penicillin resistant staphylococci,” *Science (80-.).*, vol. 99, no. 2579, pp. 452–453, Jun. 1944, doi : 10.1126/science.99.2579.452.
31. **Leclercq R.**
Résistance des Staphylocoques aux antibiotiques. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2002. 21 : 375–383.
32. **“Entérobactéries JOLY Bernard, REYNAUD Alain.”**
<https://www.lavoisier.fr/livre/sciences-de-la-vie/enterobacteries/joly/descriptif-9782743005825> (accessed Apr. 12, 2020).
33. **D. Frasca, C. Dahyot–Fizelier, and O. Mimoz,**
“La colistine en réanimation,” *Reanimation*, vol. 17, no. 3. No longer published by Elsevier, pp.251–258, May 01, 2008, doi : 10.1016/j.reaurg.2008.01.005.
34. **F. Robin, L. Gibold, and R. Bonnet,**
“Résistances naturelles et acquises aux β -lactamines chez les entérobactéries : comment les identifier en pratique quotidienne ?” *Rev. Francoph. des Lab.*, vol. 2012, no. 445, pp. 47–58, Sep. 2012, doi : 10.1016/S1773-035X (12)71676-3.
35. **T. M. Coque, F. Baquero, and R. Canton,**
“Increasing prevalence of ESBL-producing enterobacteriaceae in Europe,” *Eurosurveillance*, vol. 13, no. 47. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), p. 19044, Nov. 20, 2008, doi : 10.2807/ese.13.47.19044-en.
36. **D. L. Paterson,**
“Resistance in gram-negative bacteria : Enterobacteriaceae,” *Am. J. Infect. Control*, vol. 34, no. 5 SUPPL., pp. S20–S28, Jun. 2006, doi : 10.1016/j.ajic.2006.05.238.
37. **R. Masterton, G. Drusano, D. L. Paterson, and G. Park,**
“Appropriate antimicrobial treatment in nosocomial infections – The clinical challenges,” *J. Hosp. Infect.*, vol. 55, no. SUPPL. 1, pp. 1–12, Nov. 2003, doi : 10.1016/S0195-6701(03)00294-9.

38. J. D. Pitout and K. B. Laupland,
“Extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae : an emerging public-health concern,” *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 8, no. 3. pp. 159–166, Mar. 2008, doi : 10.1016/S1473-3099(08)70041-0.
39. A. F. Widmer, R. P. Wenzel, A. Trilla, M. J. Bale, R. N. Jones, and B. N. Doebbeling,
“Outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* Infections in a Surgical Intensive Care Unit : Probable Transmission via Hands of a Health Care Worker,” *Clinical Infectious Diseases*, vol. 16. Oxford University Press, pp. 372–376, doi : 10.2307/4456957.
40. “Kienlen J.
Infections à pyocyaniques en réanimation.... – Google Scholar.”
https://scholar.google.fr/scholar?hl=fr&as_sdt=0%2C5&q=Kienlen+J.+Infections+à+pyocyaniques+en+réanimation.+Conférences+d%27actualisation+SFAR%2C+Elsevier%2C+Paris%3B1998.P%3A551-567.+&btnG= (accessed Apr. 12,2020).
41. D. D.–R. F.
des Laboratoires and undefined 2012, “*Acinetobacter baumannii* et résistance aux antibiotiques : un modèle d’adaptation,” *Elsevier*, Accessed : Apr. 14, 2020. [Online]. Available : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1773035X1271412>.
42. B. Jans, Y. Glupczynski, C. Suetens, and E. Van Cleemput,
“Enquête épidémiologique relative à *Acinetobacter baumannii* producteur de BLSE (type VEB-1) en Belgique. Institut Scientifique de la Santé Publique,” 2004.
43. L. Isa, C. S. Antunes, P. Visca, and K. J. Towner,
“*Acinetobacter baumannii* : evolution of a global pathogen,” *academic.oup.com*, 2013, Doi : 10.1111/2049-632X.12125.
44. A. Howard, M. O’Donoghue, A. Feeney, and R. D. Sleator,
“*Acinetobacter baumannii* An emerging opportunistic pathogen,” *Virulence*, vol. 3, no. 3, p. 5, 2012, doi : 10.4161/viru.19700.
45. P. Visca, H. Seifert, and K. J. Towner,
“*Acinetobacter* infection – An emerging threat to human health,” *IUBMB Life*, vol. 63, no. 12. pp. 1048–1054, Dec. 2011, doi : 10.1002/iub.534.
46. M. Giannouli, L. C. S. Antunes, V. Marchetti, M. Triassi, P. Visca, and R. Zarrilli,
“Virulence-related traits of epidemic *Acinetobacter baumannii* strains belonging to the international clonal lineages I–III and to the emerging genotypes ST25 and ST78,” *BMC Infect. Dis.*, vol. 13, no. 1, Jun. 2013, doi : 10.1186/1471-2334-13-282.

47. **Poirel L. Nordmann P.**
Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* : mechanisms and epidemiology. Clin Microbiol Infect. 2006. 12 :826–36.
48. **V. Cattoir,**
“Treatment of infections caused by carbapenemaseproducing Enterobacteriaceae,” *J. des Anti-Infectieux*, vol. 16, no. 3, pp. 99–105, 2014, doi : 10.1016/j.antinf.2014.07.002.
49. **L. Dortet, L. Poirel, and P. Nordmann,**
“BACTÉRIOLOGIE Carbapénèmases Épidémiologie, détection et identification des entérobactéries productrices de carbapénèmases.” Accessed : Apr. 14, 2020.
50. **“Principles and practice of clinical bacteriology – NLM Catalog – NCBI.”**
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog?cmd=PureSearch&term=101247851%5Bnlmid%5D> (accessed Apr. 18, 2020).
51. **“(PDF) Contrôle des épidémies d’entérocoques résistants aux glycopeptides à l’Assistance publique–Hôpitaux de Paris : trois ans d’expérience, 2004thomamper.”.**
52. **T. T. Yoshikawa,**
“Antimicrobial Resistance and Aging : Beginning of the End of the Antibiotic Era,” *J. Am. Geriatr. Soc.*, vol. 50, pp. 226–229, Jul. 2002, doi : 10.1046/j.1532-5415.50.7s.2. x.
53. **D. G.–M. et hygiène and undefined 2000,**
“Les liens consommation des antibiotiques/résistance bactérienne. Conséquences pratiques,” *pascalfrancis.inist.fr*, Accessed : May 09, 2020. [Online]. Available : <https://pascalfrancis.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&idt=1514308>.
54. **R. Weinstein, S. K.–T.**
A. journal of medicine, and undefined 1981,
“Strategies for prevention and control of multiple drug-resistant nosocomial infection.,” *europemc.org*, Accessed : May 09, 2020. [Online]. Available : <https://europemc.org/abstract/med/7468626>.
55. **J. E. McGowan, E. C. Hall, and P. L. Parrott4,**
“Antimicrobial Susceptibility in Gram-Negative Bacteremia : Are Nosocomial Isolates Really More Resistant ? Downloaded from,” 1989. Accessed : May 09, 2020. [Online]. Available : <http://aac.asm.org/>.

56. **P. Richard, R. Floch, ... C. C.-J. of I., 1994,**
"Pseudomonas aeruginosa Outbreak in a Burn Unit : Role of Antimicrobials in the Emergence of Multiply Resistant Strains," *academic.oup.com*, Accessed : May 09, 2020. [Online]. Available : <https://academic.oup.com/jid/article-abstract/170/2/377/893767>.
57. **C. Ballou, J. S.-D. microbiology and infectious, 1992,**
"Trends in antibiotic utilization and bacterial resistance. Report of the National Nosocomial Resistance Surveillance Group.," *europemc.org*, Accessed : May 09, 2020. [Online]. Available : <https://europemc.org/abstract/med/1737442>.
58. **J. L.-L. R. du praticien (Paris) 1998,**
"Lutte contre les bactéries multirésistantes : Infection nosocomiales," *pascalfrancis.inist.fr*, Accessed : May 09, 2020. [Online]. Available : <https://pascal-francis.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&idt=2378530>.
59. **E. Boyko, S. Fihn, D. Scholes, 2002,**
"Diabetes and the risk of acute urinary tract infection among postmenopausal women," *Am Diabetes Assoc*, Accessed : May 09, 2020. [Online]. Available : <https://care.diabetesjournals.org/content/25/10/1778>.
60. **Serragui S. Derraji S. Mahassine F. Cherrah Y.**
Résistance bactérienne : états des lieux au Maroc. Maroc Médical. 2013, tome 35 n°3, pp. 199-205.
61. **Hounsa A. Kouadio L. De Mol P.**
Automédication par les antibiotiques provenant des pharmacies privées de la ville d'Abidjan en Côte d'Ivoire. Médecine et Maladies Infectieuses. 2010, Vol 40, Issue 6, pp. 333-340.
62. **MacPherson, D. W., B. D. Gushulak, W. B. Baine, S. Bala, P. O. Gubbins, P. Holtom et M. Segarra-Newnham.**
Population mobility, globalization, and antimicrobial drug resistance. Emerging Infectious Diseases. 2009 15 : 1727-1732.
63. **Rapport de l'OMS. 2000.**
64. **Cercenado E., O. Cuevas, M. Marin, E. Bouza, P. Trincado, T. Boquete, B. Padilla et A. Vindel.**
Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Madrid, Spain : transcontinental importation and polyclonal emergence of Panton-Valentine leukocidin-positive isolates. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2008, 61 : 143-149.

65. **Warren R. E., V. M. Ensor, P. O'Neill, V. Butler, J. Taylor, K. Nye, M. Harvey, D. M. Livermore, N. Woodford et P. M. Hawkey.**
Imported chicken meat as a potential source of quinolone-resistant *Escherichia coli* producing extended-spectrum β -lactamases in the UK. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2008, 61 : 504–508.
66. **Sorensen TL, Blom M, Monnet D, Moller N, Poulsen RL, Espersen F.**
Transient intestinal carriage after ingestion of antibiotic resistant *Enterococcus faecium* from chicken and pork. *N Eng J Med* 2001 ; 345 : 1161–6.
67. **White DG, Zhao S, Sudler MS, Ayers S, Friedman S, Chen S, McDermott PF, et al.**
The isolation of antibiotic-resistant salmonella from retail ground meats. *N Eng J Med* 2001 ; 345 : 1147–54.
68. **C. Brun-Buisson, V. Jarlier, ... J. Q.-R. d'études. S. pour la prévention, 1997,**
"Prévalence des bactéries multirésistantes selon les hôpitaux et les spécialités et caractéristiques des porteurs."
69. **S. Holmberg, ... S. S.-R. of infectious, 1987,**
"Health and economic impacts of antimicrobial resistance," *academic.oup.com*, Accessed : May 09, 2020. [Online]. Available : <https://academic.oup.com/cid/article-abstract/9/6/1065/391415>.
70. **D. Wakefield, C. Helms, ... R. M.-A. J. of, 1988,**
"Cost of nosocomial infection : relative contributions of laboratory, antibiotic, and per diem costs in serious *Staphylococcus aureus* infections," *Elsevier*, Accessed : May 09, 2020. [Online]. Available : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0196655388900582>.
71. **G. French, A. Cheng, J. Ling, ... P. M.-J. of H., 1990,**
"Hong Kong strains of methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* have similar virulence," *Elsevier*, Accessed : May 09, 2020. [Online]. Available : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/019567019090120D>.
72. **J. Mainardi, D. Shlaes, ... R. G.-J. of I., 1995,**
"Decreased Teicoplanin Susceptibility of Methicillin-Resistant Strains of *Staphylococcus aureus*," *academic.oup.com*, Accessed : May 09, 2020. [Online]. Available : <https://academic.oup.com/jid/articleabstract/171/6/1646/804206>.
73. **P. M.- Lancet and undefined 1998, "Grelaud C, Martin C, de Lumley L, Denis F :** First clinical isolate of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a French hospital."

74. **Nordmann P, Poirel L, Walsh TR, Livermore DM.**
The emerging NDM carbapenemases. *Trends Microbiol* 2011 ; 19 : 588–95.
75. **Bell BG et al.**
A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis.* 2014 ;14 :13.
76. **Girlich D, Bouihat N, Poirel L, Benouda A, Nordmann P.**
High rate of faecal carriage of extended-spectrum β -lactamase and OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae at a university hospital in Morocco. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Apr ;20(4) :350–4.
77. **Silpi Basak, Priyanka Singh, Monali Rajurkar,**
"Multidrug Resistant and Extensively Drug Resistant Bacteria : A Study", *Journal of Pathogens*, vol. 2016, Article
ID 4065603, 5 pages, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/4065603>
78. **M. REDOUANE,**
"PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE ET DE
RESISTANCE DES BACTERIES MULTI RESISTANTES AU CHU
HASSAN II DE FÈS." <https://ww2.fmp-usmba.ac.ma/documentation/>
79. **L. Arsalane L, Qamouss Y, Chafik A, Boughalem M, Louzi L.**
Epidémiologie des bactéries multi résistantes dans un service de réanimation polyvalente d 'un hôpital universitaire de Marrakech entre octobre 2006 et septembre 2009. *LES TECHNOLOGIES DE LABORATOIRE – 2010, Volume 5, N°21*
80. **Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales de l'interrégion Paris-Nord, CLIN central et inter CLIN gériatrique de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris.**
Maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques. Fiches de recommandations. Paris : C-CLIN Paris-Nord ; 1998.
81. **R. Chu, T. Interet, D. U. Portage, and D. Du,**
"L'incidence des bacteries multi-resistantes ' bmr' en reanimation chu tlemcen : interet du portage digestif du 15 octobre 2016 au 28 fevrier 2017," 2017.
<http://dSPACE.univ-tlemcen.dz/bitstream/112/10315/1/LINCIDENCE-DES-BACTERIES-MULTI-RESISTANTES-BMR.PDF>.
82. **Bréchet C et al.**
What Happens in Hospitals Should Stay in Hospitals. *Clin Infect Dis.* 2014 ;58(12) :1658–65.

83. **Lortholary O., Fagon JY., Hoi AB., Slama MA., Pierre J., Giral P., Rosenweig R., Gutmann L., Safar M., Acar J.**
Nosocomial acquisition of multiresistant *Acinetobacter baumannii* : Risk factors and prognosis. Clin Infect Dis 1995 ;20 :790–6.
84. **Fournier PE., Richet H.**
The Epidemiology and Control of *Acinetobacter baumannii* in Health Care Facilities. Clin. Infect. Dis 2006 ; 46(2) :828–835.
85. **Réseau algérien de la surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques (AARN).**
15ème Rapport d'évaluation Décembre 2014. Disponible sur :
(<http://www.sante.dz/aarn/documents/pdf/evaluation-2014.pdf>)
86. **ONERBA : Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques.**
Rapport d'activité annuel 2013 –2014 Edition 2015
87. **L'Antibio-Résistance en Tunisie LART Données 2011.**
Disponible sur : (http://www.infectiologie.org.tn/pdf/lart2011/lart_2011_complet.pdf)
88. **Chinese XDR Consensus Working Group, Guan X, He L, Hu B, Hu J, Huang X, Lai G, Li Y, Liu Y, Ni Y, Qiu H, Shao Z, Shi Y, Wang M, Wang R, Wu D, Xie C, Xu Y, Yang F, Yu K, Yu Y, Zhang J, Zhuo C.**
Laboratory diagnosis, clinical management and infection control of the infections caused by extensively drug-resistant Gram-negative bacilli : a Chinese consensus statement. Clin Microbiol Infect. 2016 Mar ;22 Suppl 1 : S15–25. Doi : 10.1016/j.cmi.2015.11.004. Epub 2015 Nov 25. PMID : 26627340.
89. **Seifert H, Dijkshoorn L, GernerSmidt P, Pelzer N, Tjernberg I, Vaneechoutte M.**
Distribution of *Acinetobacter* species on human skin : comparison of phenotypic and genotypic identification methods. J Clin Microbiol.1997;35 :2819–25.
90. **ONERBA : Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques.** Rapport d'activité annuel 2013 –2014 Edition 2015
91. **INFECTIONS & ANTIBIORESISTANCE EN REANIMATION** Surveillance, Epidémiologie et Recherche clinique, REA-REZO Rapport annuel 2018, Infections associées aux soins en réanimation adulte
Disponible sur : http://rearezo.chu-lyon.fr/resultats/rapport_rearezo_2018.pdf

92. **Lister PD, Wolter DJ, Hanson ND.**
Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa* : clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. Clin Microbiol Rev 2009 ; 22 : 582–610.
93. **EARS–Net (ECDC)**
Disponible sur :
(<http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARSNet/Pages/index.aspx>)
94. **Agodi A, Barchitta M, Cipresso R, et al.**
Pseudomonas aeruginosa carriage, colonization, and infection in ICU patients. Intensive Care Med 2007 ; 33 : 1155–61.
95. **Zogheib E, H. Dupont.**
Entérobactéries multirésistantes. Conférences d'actualisation 2005, p. 153–165. 2005 Elsevier SAS.
96. **Pittet D, Ruef C.**
Bactériémies nosocomiales (Partie 1). Swiss–NOSO 1999 ;5(2) :9–12.
97. **Lemsanni M.**
“Les infections nosocomiales en réanimation pédiatrique”. Thèse Doctorat en Médecine, Faculté de Médecine de Marrakech, n° 53– 2016.
98. **“Allouachiche B.et Boseli E.**
Traitement des pneumopathies nosocomiales en réanimation chirurgicale : un choix raisonné. MAPAR 2005 : 184–193.”
99. **Mastouri M, Nour M, Ben Nejma M, Bouallegue O, Hammani M, Khedher. M.**
Résistance aux antibiotiques de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline : détection des premières souches de sensibilité diminuée aux glycopeptides en Tunisie. Path Biol. 2006 ;54 :33–6.
100. **Azmoun. S**
« Epidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques au CHU de Marrakech »
Thèse Doctorat en Médecine, Faculté de Médecine de Marrakech, N°61–2016
101. **G. EL GHAZOUANI, M. BOUGHALEM**
« Les infections à germes multi résistants en réanimation », faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech, 2010

102. **Tavares LCB, Vasconcellos FM, Sousa WV, Rocchetti TT, Mondelli AL, Ferreira AM, Montelli AC, Sadatsune T, Tiba-Casas MR and Camargo CH (2019)**
Emergence and Persistence of High-Risk Clones Among MDR and XDR *A. baumannii* at a Brazilian Teaching Hospital. *Front. Microbiol.* 9 :2898. Doi : 10.3389/fmicb.2018.02898
103. **Oté J., Garcia-Estebanez C., Miguelanez S., et al.**
Genotypic diversity of imipenem resistant isolates of *Acinetobacter baumannii* in Spain. *The Journal of Infection* 2007 ; 55(3) : 260–266.
104. **Melissa G McCracken, Heather J Adam, Joseph M Blondeau, Andrew J Walkty, James A Karlowsky, Daryl J Hoban, George G Zhanel, Michael R Mulvey,**
Canadian Antimicrobial Resistance Alliance (CARA) and CANWARD, Characterization of carbapenem-resistant and XDR *Pseudomonas aeruginosa* in Canada : results of the CANWARD 2007–16 study, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 74, Issue Supplement_4, August 2019, Pages iv32–iv38, <https://doi.org/10.1093/jac/dkz285>
105. **Astrid Pérez, Eva Gato, José Pérez-Llarena, Felipe Fernández-Cuenca, María José Gude, Marina Oviaño, María Eugenia Pachón, José Garnacho, Verónica González, Álvaro Pascual, José Miguel Cisneros, Germán Bou,**
High incidence of MDR and XDR *Pseudomonas aeruginosa* isolates obtained from patients with ventilator-associated pneumonia in Greece, Italy and Spain as part of the MagicBullet clinical trial, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 74, Issue 5, May 2019, Pages 1244–1252, <https://doi.org/10.1093/jac/dkz030>
106. **“Carpentier JP, Morillon M., Petrognani R. et Cavallo JD.**
Infections à bacille pyocyanique. *Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris), Maladies infectieuses*, 8–025–B–50, 2003, 23p.”
107. **“Gniadkowski M.**
Evolution and epidemiology of extended-spectrum bêta-lactamases (ESBLs) and ESBL-producing microorganisms. *Clin Microbiol Infect.* 2001 ;7(11) :597–608.”
108. **Taghreed N. Almanaa, Sami A. Alyahya, Jamal M. Khaled, Muhammed R. Shehu, Naiyf S. Alharbi, Shine Kadaikunnan, Ahmed S. Alobaidi, Ahmad Khalid Alzahrani,**
The extreme drug resistance (XDR) *Staphylococcus aureus* strains among patients : A retrospective study, *Saudi Journal of Biological Sciences*, Volume 27, Issue 8, 2020, Pages 1985–1992, ISSN 1319–562X, <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.04.003>.
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319562X20301182>)

109. **Study of Antibiotic Resistance Pattern in Methicillin Resistant *Staphylococcus Aureus* with Special Reference to Newer Antibiotic**
Dardi Charan Kaur, Sadhana Sanjay Chate J Glob Infect Dis. 2015 Apr-Jun ; 7(2) : 78-84. Doi : 10.4103/0974-777X.157245 PMID : PMC4448330
110. **“Fauchère J.L.**
Bactériofiches. Techniques en Bactériologie clinique 1997.” AbeBooks.fr – ISBN 10 : 2729847227
111. **Malaika L. Little, Xuan Qin, Danielle M. Zerr, Scott J. Weissman,**
Molecular diversity in mechanisms of carbapenem resistance in paediatric Enterobacteriaceae, International Journal of Antimicrobial Agents, Volume 39, Issue 1, 2012, Pages 52–57, ISSN 0924–8579,
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.09.014>.
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857911003773>)
112. **Amladi AU, Abirami B, Devi SM, et al.**
Susceptibility profile, resistance mechanisms & efficacy ratios of fosfomycin, nitrofurantoin & colistin for carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* causing urinary tract infections. *Indian J Med Res.* 2019 ;149(2) :185–191. Doi : 10.4103/ijmr.IJMR_2086_17
113. **David van Duin, Keith S. Kaye, Elizabeth A. Neuner, Robert A. Bonomo,**
Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae : a review of treatment and outcomes, Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, Volume 75, Issue 2, 2013, Pages 115–120, ISSN 0732–8893,
<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.11.009>.
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0732889312004920>)
114. **“Gülmez D., Woodford N., Palepou M-FI, Mushtaq S., Metan G., Yakupogullari Y., et al.**
Carbapenem-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from Turkey with OXA-48-like carbapenemases and outer membrane protein loss. *Int J Antimicrob Agents.* 2008 Jun ;31(6) :523–6.”
115. **Chevet K., Guyot K., Mellon G., Vidal B., Couzigou C., Misset B., et al.**
Phenotypic detection of carbapenemase associated with extended-spectrum beta-lactamase in *Klebsiella pneumoniae*. *Médecine Mal. Infect.* 2012 ;42(1) :33–5.

116. **Anago E., Ayi-Fanou L., Akpovi CD, Hounkpe WB, Agassounon-Djikpo Tchibozo M., Bankole HS, et al.**
Antibiotic resistance and genotype of bêta-lactamase producing *Escherichia coli* in nosocomial infections in Cotonou, Benin. *Ann. Clin. Microbiol Antimicrob.* 2015 Jan 17 ;14 :5.
117. **Bennett J. W., Mende K., Herrera M. L., Yu X., Lewis J. S., II, Wickes B. L., Jorgensen J. H., Murray C. K.**
Mechanisms of carbapenem resistance among a collection of Enterobacteriaceae clinical isolates in a Texas city. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2010 ; 66 (4) :445-8."
118. **Fishbain J, Peleg AY.**
Treatment of *Acinetobacter* Infections. *Clin. Infect. Dis.* 2010 ;51(1) :79-84.
119. **VM. Manikal, D. Landman, G. Saurina, H. Lal, et al.**
Endemic carbapenem resistant *Acinetobacter* species in brooklyn, New York : city wide, prevalence, interinstitutional spread and relation to antibiotic usage. *Clin Infect Dis.* 2000 ;31 :101-6.
120. **X. Bertrand.**
Evolution de la résistance chez les bacilles à Gram négatif non fermentant. Réseau ONERBA France. 2008.
121. **George G.**
Zhanel. Cefiderocol : A Siderophore Cephalosporin with Activity Against Carbapenem-Resistant and Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli.2019.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلاً وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان .. لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أخاً لكل زميل في المهنة الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلايتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

البكتيريا شديدة المقاومة: المعدل وحالة المقاومة للمضادات الحيوية

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2022/03/02

من طرف

السيد أسامة أودرة

المزاداد في 1996/04/16 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

علم الأوبئة - البكتيريا شديدة المقاومة -

معدل الانتشار - مقاومة الكربينيمات

اللجنة

الرئيس

س. الزهير

السيد

أستاذ في علم البكتيريا والفيروسات

المشرف

ل. أرسلان

السيدة

أستاذة في علم البكتيريا والفيروسات

الحكم

ي. كاموني

السيد

أستاذ مبرز في علم البكتيريا والفيروسات