



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

Année 2019

Thèse N°219

Le profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 11/07/2019

PAR

Mr. Ali ZIDOUH

Né Le 27/02/1992 à Safi

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES:

Profil bactériologique – Bactériémie – Résistance aux antibiotiques

JURY

Mr. S. ZOUHAIR

Professeur de Microbiologie-Virologie

Mme. L. ARSALANE

Professeur de Microbiologie-Virologie

Mr. A. BOUKHIRA

Professeur de Biochimie-Chimie

Mr. Y. QAMOISS

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Mr. Y. EL KAMOUNI

Professeur agrégé de Microbiologie-Virologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES



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





Serment d'hippocrate

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

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

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

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

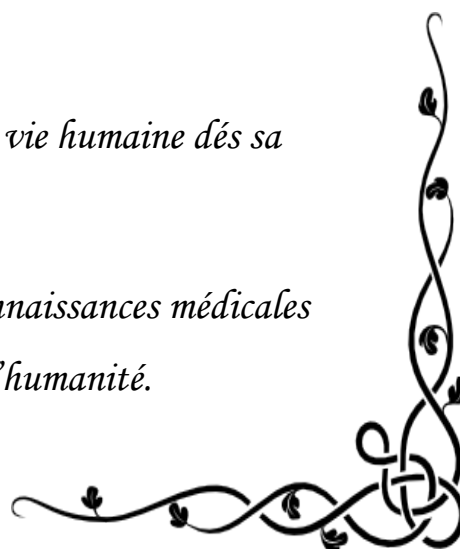
Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

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

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

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





Liste des Professeurs



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. BadieAzzaman 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	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirmaxillo faciale	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HOCAR Ouafa	Dermatologie
ADMOU Brahim	Immunologie	JALAL Hicham	Radiologie
AGHOUTANE ElMouhtadi	Chirurgie pédiatrique	KAMILI ElOuafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie

AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KOULALI Khalid IDRISSI	Traumato-orthopédie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KRATI Khadija	Gastro-entérologie
AMAL Said	Dermatologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
AMINE Mohamed	Epidémiologie-clinique	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie
ASRI Fatima	Psychiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirumaxillo faciale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENELKHAIAT BENOMARRidouan	Chirurgie - générale	MOUFID Kamal	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUAITY Brahim	Oto-rhino-laryngologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	NAJEB Youssef	Traumato-orthopédie
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie-réanimation
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSI Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	OULAD Mohamed SAIAD	Chirurgie pédiatrique

CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Saliha	Biochimie– chimie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie– réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAFIK Redda	Neurologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto–rhino– laryngologie
EL ADIB AhmedRhassane	Anesthésie– réanimation	SAIDI Halim	Traumato– orthopédie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie– réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie– générale	SAMLANI Zouhour	Gastro– entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie – Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie– obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato– orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie– réanimation
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZYANI Mohammed	Médecine interne
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	GHAZI Miriame	Rhumatologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale

ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	HAROU Karam	Gynécologie-obstétrique
AISSAOUI Younes	Anesthésie – réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie – Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MAOULAININE Fadlmrabihrahbou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique	MARGAD Omar	Traumatologie – orthopédie
BELBACHIR Anass	Anatomie-pathologique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino – Laryngologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	NADER Youssef	Traumatologie – orthopédie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie	RADA Nouredine	Pédiatrie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
CHRAA Mohamed	Physiologie	RBAIBI Aziz	Cardiologie

DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino Laryngologie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio- vasculaire	SEDDIKI Rachid	Anesthésie – Réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie – virologie
EL MGHARI TABIBGhizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
FADILI Wafaa	Néphrologie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique	ZIADI Amra	Anesthésie – réanimation
FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFTTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	ELQATNI Mohamed	Médecine interne
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
AKKA Rachid	Gastro – entérologie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique

ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AMINE Abdellah	Cardiologie	GHOZLANI Imad	Rhumatologie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	HAJJI Fouad	Urologie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	Hammoune Nabil	Radiologie
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo– phtisiologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI FatimaEzzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LALYA Issam	Radiothérapie
BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BELLASRI Salah	Radiologie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NASSIH Houda	Pédiatrie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie – orthopédie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio – Vasculaire
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DAMI Abdallah	Médecine Légale	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
DOUIREK Fouzia	Anesthésie–réanimation	RHARRASSI Isam	Anatomie–patologique

EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organique	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	TAMZAOURTE Mouna	Gastro - entérologie
EL HAMZAoui Hamza	Anesthésie réanimation	WARDA Karima	Microbiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation

LISTE ARRÊTÉE LE 22/04/2019



Dédicaces



« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »

Marcel Proust.



Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que

Je dédie cette thèse ... 

الله

*Louange à Dieu tout puissant,
Qui m'a permis de voir ce jour tant attendu.*

A ma chère mère Karima BADDAG

Aucun mot ne saurait exprimer tout ce que je ressens pour toi, Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien moral tout au long de mes études.

Merci pour tous tes sacrifices, merci pour ta bonté, merci pour ta tendresse et ton grand amour.

Tout ce que je pourrais faire ou dire ne pourrait égaler ce que tu m'as donné et fait pour moi.

Puisse dieu, tout puissant te préserver du mal, te combler de santé, de Bonheur.

A mon cher père Jaouad ZIDOUH

Tu m'as élevé dans l'honneur, la droiture et la dignité

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai pour toi.

Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et mon bien être.

Que Dieu t'apporte santé, bonheur et longue vie.

A mes chers frères Mehdi, Reda, et à ma chère soeur Nada

je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour envers vous.

Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

je vous souhaite la réussite dans votre vie, et d'être comblé de bonheur.

Merci d'être toujours présents à mes côtés et de m'avoir continuellement encouragé.

A ma très chère grand-mère

Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien tout au long de mes études.

Avec mes souhaits de santé, de bonheur et de longévité.

*A mes chers oncles et tantes,
cousins et cousines
et à toute ma famille.*

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon affection la plus sincère.

Que dieu tout puissant vous protège et vous procure bonheur et prospérité.

*A tous mes amis,
mes très chers compagnons de parcours,
ma nouvelle famille.*

Sachez que vous comptez beaucoup pour moi.

Je ne saurai exprimer ma gratitude pour tous les moments passés ensemble

Que dieu vous garde.

A tous ceux qui m'ont enseigné

A tous ceux qui ont partagé leurs connaissances avec moi

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

Merci.



Remerciements



A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE JURY :
MONSIEUR LE PROFESSEUR ZOUHAIR 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 NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE
PROFESSEUR ARSALANE LAMIAE

*Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de me confier ce
travail.
Merci chère professeur pour votre disponibilité et tolérance, votre
orientation et vos conseils précieux.
Vous étiez toujours un modèle pour moi en raison de votre modestie et
votre grand talent dans l'enseignement qui m'a permis d'acquérir
beaucoup de réflexes et de connaissances.
Veuillez croire à l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon
grand respect.*

A MON MAITRE ET JUGE
PROFESSEUR BOUKHIRA ABDERRAHMAN

*Vous me faites l'honneur de juger ce travail.
Je vous exprime ici mes remerciements sincères et mon profond respect.*

A MON MAITRE ET JUGE
PROFESSEUR QAMOUS YOUSSEF

*C'est un très grand honneur que vous ayez accepté de siéger parmi notre
honorable jury. C'est pour nous l'occasion de vous témoigner respect et
grande considération.*

A MON MAITRE ET JUGE,
PROFESSEUR KAMOUDI YOUSSEF

Je suis très honoré que vous ayez accepté de siéger dans cet honorable jury. Je vous exprime mes sincères remerciements, admiration et profond respect.

A MON MAITRE ET CO-ENCADRANT DE THESE
PROFESSEUR MILOUDI MOUHICINE

*Un grand remerciement pour votre disponibilité, patience, modestie, et précieux conseils, qui m'ont permis d'accomplir ce travail
Veuillez accepter Professeur, mes sincères expressions de gratitude.*

*Aux médecins du service de Microbiologie de HMA. Aux techniciens du laboratoire, et A tout le personnel du Laboratoire.
Merci.*



Liste des abréviations



Liste des abréviations

ABC	: ATP binding cassette
AC. CLAV.	: Acide Clavulanique
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ATB	: Antibiotique
ARDS	: Détresse respiratoire aigüe
BGN	: Bacille gram négatif
BLSE	: Bêtalactamases à spectre élargi
C°	: Degré Celsius
CA-SFM	: Comité de l'antibiogramme de la Société Française de microbiologie
CAZ	: Ceftazidime
CD	: Cluster de différenciation
CEP	: Céfépime
CGP	: Cocci gram positif
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CINQ	: Comité sur les infections nosocomiales du Québec
CLED	: Cystine Lactose Electrolyte Déficient
CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité
CMI	: Concentration minimale inhibitrice
CO2	: Dioxyde de carbone
CTX	: Céfotaxime
C3G	: Céphalosporines de 3ème génération
DIC	: Coagulation intravasculaire disséminée
DIV	: Dispositif intra-vasculaire
EARS-Net	: Réseau européen de surveillance de la résistance aux antibiotiques
E-BLSE	: Entérobactérie productrices de Bêtalactamases à spectre élargi
E.coli	: Escherichia coli
ECBU	: Examen cytobactériologique des urines
EPC	: Entérobactéries productrices de carbapénémases
FOXP3	: Forkhead box P3
H	: Heure
HMIMV	: Hôpital militaire des instructions Mohamed V
H ₂	: Dihydrogène
IL	: Interleukine
INR	: International Normalized Ratio
J.C	: Jésus Christ
KG	: Kilogramme
L	: Litre
LBP	: Protéine de liaison au lipopolysaccharide
LED	: Light Emitting Diode
LPS	: Lipopolysaccharide

MDR	: Multirésistance aux antibiotiques
Mg	: Milligramme
MIN	: Minute
ML	: Millilitre
MLS	: Macrolides Lincosamides Streptogramines
MM	: Millimètre
MMHG	: Millimètre de mercure
MODS	: Défaillance multi-viscérale
N	: Nombre
NF B	: Facteur Nucléaire kappa B
N₂	: Azote
PAM	: Pression artérielle moyenne
PAS	: Pression artérielle systolique
PCT	: Procalcitonine
PLP	: Protéines liant les pénicillines
PNN	: Polynucléaires neutrophiles
RV	: Rapport de vraisemblance
SARM	: Staphylocoques aureus résistant à la méticilline
SCN	: Staphylocoque à coagulase négative
SDR	: Résistance médicamenteuse spécifique
SI	: Séquence d'insertion
SOFA	: Sepsis Organ Failure Assessment
SP	: Species plurimae
SPS	: Polyanétholsulfonate de sodium
SRIS	: Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique
TLR	: Récepteur de type Toll
TNF	: Facteur de nécrose tumorale
TSS	: Syndrome de choc toxique
UFC	: Unité faisant colonie
VPN	: Valeur prédictive négative
VVP	: Valeurs de vraisemblance positive



Plan



INTRODUCTION	1
PATIENTS MATERIELS ET METHODES	3
I. Objectifs	4
II. Type, lieu et période d'étude	4
III. Recueil des données	4
IV. Critères d'inclusion et d'exclusion	4
V. Phase pré-analytique	5
VI. Phase analytique	6
RESULTATS	16
I. DONNES EPIDEMIOLOGIQUES	17
1. Taux des hémocultures positives	17
2. Répartition des patients selon le sexe	17
3. Répartition des patients selon le service d'hospitalisation	18
II. Données Bactériologiques	19
1. Profils bactériologiques	19
2. Répartition des souches bactériennes selon le sexe du patient	22
3. Répartition des bactéries isolées selon le service d'hospitalisation	23
4. Distribution des isolats bactériens en fonction de la période d'étude	24
III. Etude de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques	26
1. Etude de la sensibilité des Cocci à Gram positifs	26
2. Etude de la sensibilité des Bacilles à Gram négatifs aux antibiotiques	28
DISCUSSION	34
I. Définitions	35
1. Bactériémie	35
2. Sepsis	37
II. Physiopathologie du sepsis	41
III. Scénario des bactériémies :	44
IV. Facteurs prédictifs d'un sepsis :	46
1. En fonction du type d'infection :	46
2. Prédiction de bactériémie en fonction de la température et des frissons :	47
3. Intérêt de la procalcitonine dans la prédiction d'une bactériémie	47
4. Scores pour la prédiction d'une bactériémie	48
V. Le diagnostic étiologique	49
1. Facteurs de risque:	49
2. Les principaux germes responsables de bactériémie et leur porte d'entrée	50
VI. Diagnostic au laboratoire	51
1. Milieux d'hémoculture	52
2. Prélèvement pour hémoculture	54
3. Traitement des flacons ensemencés	57
4. Interprétation des résultats de l'hémoculture	58
VII. La résistance aux antibiotiques	59
1. Définitions	59

2. Mécanismes d'acquisition de résistance	60
VIII. Traitement	66
1. Buts	66
2. Moyens	66
3. Indications	68
IX. Discussion des résultats	69
1. Taux de bactériémies par rapport aux hémocultures réalisées	69
2. Répartition des cas de bactériémies selon le sexe	71
3. Profil bactériologique	72
4. Profil de résistance aux antibiotiques	75
RECOMMANDATIONS	88
CONCLUSION	91
RESUME	93
BIBLIOGRAPHIE	97



Les bactériémies en milieu hospitalier constituent un problème mondial majeur de mortalité et de morbidité [1]. Leur incidence se voit en hausse, paradoxalement aux progrès réalisés en médecine [2–4]. La traduction clinique des bactériémies s'étale de signes de sepsis au choc septique, péjorant ainsi le pronostic, et augmentant au cas échéant le risque de morbidité [5,6].

L'hémoculture, demeure l'examen de routine et de référence pour la détection des bactériémies. La durée d'obtention des résultats quant à l'urgence diagnostique et thérapeutique s'avère longue (24h à quelques jours selon les cas). Par conséquent, un traitement antibiotique initial probabiliste doit être instauré, relayé en fonction des résultats des hémocultures. Cependant, face aux modifications continues des caractères épidémiologiques des bactéries et de leurs résistances aux antibiotiques, il devient de plus en plus difficile de maintenir des schémas thérapeutiques appropriés pour le traitement empirique initial [7–9]. Des connaissances à jour sur l'épidémiologie des bactéries et leurs résistances aux agents antimicrobiens sont nécessaires pour garantir des schémas thérapeutiques adéquats.

Au Maroc les travaux concernant les bactériémies sont relativement rares et fragmentaires, et nécessitent davantage d'études et de synergie entre CHU et hôpitaux d'instruction pour établir un profil local et national de ces infections.

Dans ce travail nous rapportons les données colligées au laboratoire de bactériologie de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech durant la période entre janvier 2014 et décembre 2018, avec discussion des résultats des bactéries identifiées et de leur résistance aux antibiotiques à la lumière des données de la littérature.



Patients, matériels et méthodes



I. Objectifs :

Le but de notre étude est d'établir le profil bactériologique des bactériémies, et d'évaluer le taux de résistance des bactéries aux antibiotiques.

II. Type, lieu et période d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive, portant sur une période de 5 ans, allant de Janvier 2014 au Décembre 2018, réalisée au service de microbiologie de l'hôpital militaire Avicenne.

III. Recueil des données :

Les renseignements ont été collectés à partir du registre des hémocultures du service de microbiologie de l'hôpital Avicenne.

IV. Critères d'inclusion et d'exclusion :

1. Critères d'inclusion :

- Les patients hospitalisés au sein de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech ayant une ou plusieurs hémocultures positives.

2. Critères d'exclusion :

- Les patients avec des hémocultures positives jugées contaminées (faux positifs).
- Les hémocultures positives identifiant une même bactérie chez un patient durant un même épisode.

V. Phase pré-analytique :

1. Prélèvement pour hémoculture :

Le prélèvement est le premier point critique susceptible d'influer sur le résultat de l'hémoculture. Un prélèvement de qualité satisfait à plusieurs critères ou exigences.

Les prélèvements ont été réalisés au moment des frissons, de fièvre ou d'hypothermie pour tous patients suspects de bactériémie. Le volume de sang prélevé est de 40 à 60ml pour chaque patient, soit 2 ou 3 paires de flacons. Chaque paire est constituée d'un flacon aérobique et d'un autre anaérobique. Dans notre étude, les flacons d'hémoculture utilisés sont les flacons BacT/ALERT compatibles avec l'automate d'identification de croissance bactérienne utilisé au service de microbiologie de l'hôpital Avicenne de Marrakech.

Les prélèvements ont été réalisés au lit du patient, par ponction veineuse directe. Le recueil de sang par cathéter a été effectué uniquement dans le cadre de suspicion d'une infection sur dispositif vasculaire (DIV), et ce en parallèle du prélèvement par ponction veineuse direct.

Il a été admis que les différentes étapes des prélèvements, suivant un protocole strict, ont été respectées ; à savoir :

- La Fermeture de la porte de la chambre du patient au moment du prélèvement
- Le port d'un masque de type chirurgical par le préleveur
- La friction des mains du préleveur avec une solution hydro-alcoolique
- L'asepsie du point de ponction avec de l'alcool à 70°C puis avec un produit iodé
- La désinfection de l'opercule des flacons d'hémoculture avec l'alcool à 70°C ou un produit iodé
- Respect du temps de contact des produits aseptiques (30 secondes pour la polyvidone iodée, immédiat pour l'alcool à 70%)

Le profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques

- L'ensemencement du flacon aérobie en premier, suivi du flacon anaérobie
- Le remplissage correct des flacons (8 à 10 ml).

2. Conservation et acheminement au laboratoire :

L'étiquetage et les renseignements cliniques des prélèvements reçus au laboratoire ont été vérifiés. Les flacons d'hémocultures acheminés rapidement ou conservés en moins de 24h à l'abri de la lumière dans une température ambiante, ont été mis en incubation dans l'automate de détection des hémocultures positives BacT/ALERT.

VI. Phase analytique :

1. Détection des hémocultures positives :

La détection des hémocultures positives au service de microbiologie de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech durant la période entre 2014 et 2018 se pratiquait grâce à l'automate BacT/ALERT.



Figure1: L'automate de détection des hémocultures positives utilisé au laboratoire de microbiologie de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech

Le profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques

Le principe de la fonction de l'automate BacT/ALERT repose sur la détection de la croissance des bactéries par mesure indirecte de leur dioxyde de carbone (CO_2) dégagé. Le CO_2 entraîne une acidification de l'atmosphère détectée par un sensor fixé au fond de chaque flacon. Ce sensor composé de silicone imprégné d'émulsion liquide, contient un indicateur de pH qui induit par sa diminution un virage colorimétrique du fond du flacon, passant du bleu-vert au jaune. Le sensor est séparé du bouillon par une membrane semi-perméable qui ne laisse passer que le CO_2 . Une LED envoie un faisceau lumineux sur le sensor toutes les 10 min. Une Photodiode collecte l'intensité de lumière réfléchiée par le sensor, la quantité de celle-ci est proportionnelle à la quantité de CO_2 produite. Cette mesure est ensuite comparée à la mesure au moment du dépôt du flacon. Un flacon sera détecté positif si la production de CO_2 augmente significativement [10]



Figure 2: Le flacon d'hémoculture positif en jaune et le négatif en bleu [11]

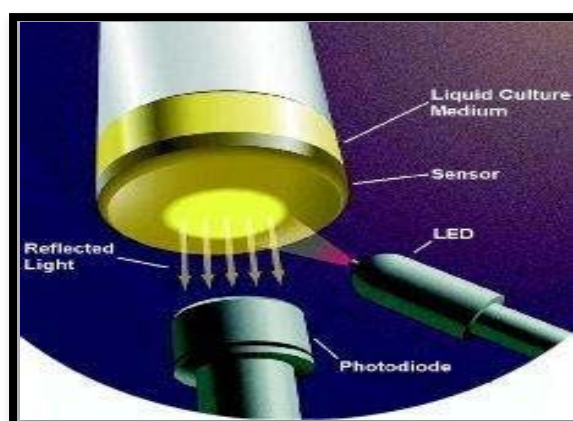


Figure 3: Le principe de faisceau de réflectométrie de l'automate BacT/ALERT [12]

2. L'identification bactérienne :

L'identification bactérienne au niveau du laboratoire s'est basée sur les caractères morphologiques, culturels, biochimiques et antigéniques conventionnelles:

Les flacons détectés positifs par le BacT/ALERT sont déchargés de l'automate et analysés. Une partie du spécimen est étalée sur différents milieux gélosés sélectifs ou non (gélose au sang, gélose Chapman, gélose chocolat) pour obtenir des colonies; la durée de

Le profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques

cette étape est conditionnée par la croissance des bactéries, elle peut prendre entre 18 à 24 heures pendant lesquelles les géloses sont incubées à 37°C. Une étude à l'état frais, une coloration de Gram sont réalisés.

L'identification précise des bactéries s'est réalisée par l'automate Phoenix 100BD (Figure4). Ce dernier est muni de cartes composées de plusieurs puits réactionnels contenant des substrats fluorescents séchés. Le choix des cartes est conditionné par les résultats de la coloration Gram. On ensemence les puits par un inoculum constitué de colonies bactériennes suspendues dans une solution saline atteignant une concentration de 0,5 McFarland (selon les recommandations du fabricant). Toutes les 20 min, une lecture optique automatique de la carte permet d'interpréter les éventuels changements dans les puits. Cette analyse conduit à l'identification des microorganismes en quelques heures (3h en moyenne). L'activité des enzymes bactériennes et leur capacité à croître en présence de substrats particuliers constituent la base de fonctionnement du Phoenix 100BD. Ce dernier permet l'identification du genre et l'espèce de la plupart des isolats bactériens.

L'automate Phoenix 100BD est validé et conforme aux normes du comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie CA-SFM.



Figure 4: L'automate Phoenix 100BD utilisé au laboratoire de microbiologie de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.

3. Etude de la sensibilité aux antibiotiques :

Les techniques phénotypiques habituellement utilisées au laboratoire de microbiologie de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech pour l'identification de la sensibilité aux antibiotiques sont l'antibiogramme standard sur milieu gélosé et l'antibiogramme automatisé en milieu liquide. La détection des phénotypes de résistance est complétée par la méthode conventionnelle de diffusion des disques en milieu gélosé. Les critères de lecture et d'interprétation sont ceux du comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie (CA-SFM/EUCAST 2018) [13].

La liste des ATB à tester avec leurs concentrations et diamètres critiques en fonction des bactéries étudiées, selon les recommandations du CA-SFM/EUCAST2018, est représentée dans les tableaux (I,II,III).

Le profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques

3.1 L'antibiogramme automatisé :

L'automate d'analyse BD Phoenix permet en plus de l'identification bactérienne (genre et espèce), la détermination de leur sensibilité en milieu liquide à une large gamme d'antibiotiques par la méthode des concentrations minimales inhibitrices CMI [14].

3.2 L'antibiogramme standard :

Une ou plusieurs boîtes selon le cas, contenant le milieu gélosé (gélose Miller Hinton pour les bactéries non exigeantes, gélose au sang pour les *streptocoques*), sont inoculées par inondation à l'aide de la suspension bactérienne préalablement calibrée. Les disques imprégnés d'antibiotiques sont alors disposés à la surface de la gélose inoculée et séchée; et l'antibiotique diffuse rapidement de manière concentrique autour de chaque disque. Les boîtes peuvent alors être mises en incubation à 37°C dans les conditions requises. La lecture consiste à mesurer les diamètres d'inhibition des cultures autour de chaque disque.

3.2-1 Détection des Staphylocoques résistants à la méticilline :

La résistance des *staphylocoques* à la méticilline est recherchée à l'aide d'un disque de céfoxitine (30 µg) dans les conditions standards de l'antibiogramme. Les souches de *staphylocoque* résistantes à la céfoxitine ou possédant un gène *mec* additionnel (*mecA*, *mecC*) ou exprimant une PLP2 additionnelle (PLP2a) après induction par une bêta-lactamine, sont interprétées résistantes à toutes les bêta-lactamines, sauf à la ceftaroline et au ceftobiprole qui possèdent une activité sur les *staphylocoques* résistants à l'oxacilline. Les *S.aureus* caractérisés par des CMI de la céfoxitine >4 mg/L sont résistants à la méticilline principalement du fait de la présence d'un gène *mec* additionnel.

3.2-2 Détection des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu:

Elle consiste à la recherche d'une synergie entre deux disques sur l'antibiogramme standard: on utilise un disque de CTX, CAZ et CEP et un disque contenant de l'acide clavulanique distants de 30 mm des disques de céphalosporine. La présence d'une BLSE s'exprime par l'apparition d'une synergie en « bouchon de champagne » (figure 5) [13].

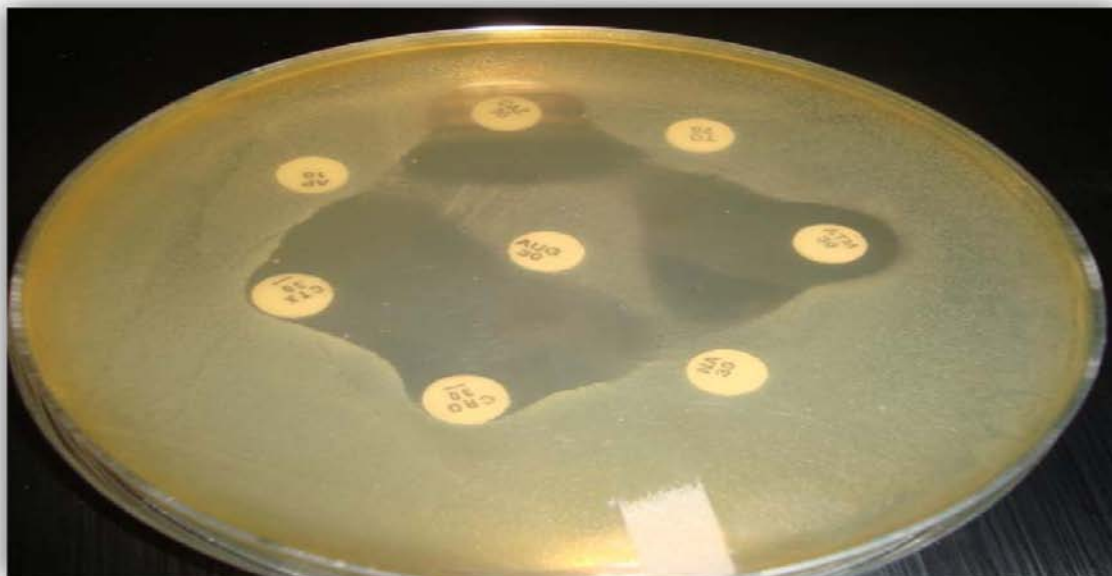


Figure 5: Le test de synergie en bouchon de champagne [15]

Une souche catégorisée «intermédiaire» ou «résistante» au CTX et/ou CAZ en l'absence de synergie entre ces molécules et l'acide clavulanique est évocatrice d'une souche hyper-productrice de céphalosporinase chromosomique ou plasmidique. La réalisation d'un antibiogramme standard sur gélose Mueller-Hinton additionnée de 250 mg/L de cloxacilline (inhibiteur de céphalosporinase) permet de vérifier si la résistance observée est bien liée à ce type de mécanisme (restauration de la sensibilité lorsqu'il n'y a pas d'autre mécanisme de résistance aux β -lactamines).

La liste des antibiotiques à tester pour chaque souche bactérienne selon les recommandations de CASFM/EUCAST2018 sont regroupés dans les tableaux ci-dessous (I,II,III) :

Le profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques

Tableau I: Liste des antibiotiques à tester pour les *Streptocoques*

Streptocoque pneumonia		Streptocoque groupe A, B et C		Autres streptocoques	
Liste standard	Liste complémentaire	Liste standard	Liste complémentaire	Liste standard	Liste complémentaire
Pénicilline G Ampicilline ou amoxicilline Céfotaxime ou ceftriaxone Oxacilline Erythromycine Clindamycine ou lincomycine Pristinamycine Télithromycine Tétracycline Norfloxacin Fluoroquinolone Vancomycine ou teicoplanine	Autres bêta-lactamines Gentamicine Doxycycline Chloramphénicol Rifampicine Cotrimoxazole	Pénicilline G Gentamicine Erythromycine Clindamycine ou lincomycine Tétracycline	Norfloxacin Fluoroquinolones Streptomycine Vancomycine Teicoplanine Pristinamycine Télithromycine Doxycycline Tigécycline Cotrimoxazole Chloramphénicol Linézolide Rifampicine Nitrofurantoïne Triméthoprim	Pénicilline G Ampicilline ou amoxicilline Céfotaxime ou ceftriaxone Gentamicine Erythromycine Clindamycine ou lincomycine Pristinamycine Tétracycline	Autres bêta-lactamines Fluoroquinolones Streptomycine Vancomycine Teicoplanine Télithromycine Minocycline Tigécycline Cotrimoxazole Chloramphénicol Linézolide Rifampicine

Tableau II: Liste des antibiotiques à tester pour les *Staphylocoques* et les *Entérocoques*

Staphylocoque		Entérocoque	
Liste standard	Liste Complémentaire	Liste standard	Liste complémentaire
Céfoxitine	Pénicilline G	Ampicilline	Imipénème
Gentamicine	Oxacilline	Gentamicine	Streptomycine
Erythromycine	Ceftaroline	Vancomycine	Erythromycine
Clindamycine	Vancomycine	Teicoplanine	Quinupristine-dalfopristine
Quinupristine-dalfopristine	Teicoplanine	Nitrofurantoine	Norfloxacin
Norfloxacin	Kanamycine		Fluoroquinolone
Fluoroquinolone	Tobramycine		Triméthoprime
Linézolide	Netilmicine		Cotrimoxazole
Acide fusidique	Triméthoprime		Tigécycline
Cotrimoxazole	Chloramphénicol		Linézolide
Rifampicine	Tétracycline		Fosfomycine
	Minocycline		Daptomycine
	Tigécycline		Chloramphénicol
	Tédizolide		Rifampicine
	Nitrofurantoine		
	Daptomycine		
	Mupirocine		
	Fosfomycine		

Le profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques

Tableau III: Liste des antibiotiques à tester pour les *Entérobactéries*, les *Pseudomonas* et les *Acinetobacter*

Enterobactéries		Pseudomonas Spp		Acinetobacter Spp	
Liste standard	Liste complémentaire	Liste standard	Liste complémentaire	Liste standard	Liste complémentaire
Ampicilline/ Amoxicilline	Céfuroxime	Ticarcilline	Ceftazidime- avibactam	Ticarcilline	Méropénème
Amoxicilline- acide clavulanique	Ceftazidime- avibactam	Ticarcilline-acide clavulanique	Nétilmicine	Ticarcilline-acide clavulanique	Nétilmicine
Ticarcilline	Ceftotolozane- tazobactam	Pipéracilline	Lévofoxacine	Pipéracilline	Cotrimoxazole
Ticarcilline-acide clavulanique	Aztéonam	Pipéracilline- tazobactam	Colistine	Pipéracilline- tazobactam	Tétracycline ou minocycline ou doxycycline
Témocilline	Netilmicine Tobramycine	Ceftazidime	Fosfomycine	Céfotaxime/ ceftriaxone	Colistine
Pipéracilline	Péfloxacin (Salmonella)	Céfépime		Ceftazidime	
Pipéracilline- tazobactam	Ofloxacin ou Norfloxacine	Ceftolozane- tazobactam		Céfépime	
Cefadroxil / céfalexine	Chloramphénicol	Imipénème		Imipénème	
Céfoxitine	Tigécycline	Méropénème		Gentamicine	
Céfotaxime/ ceftriaxone/ Ceftazidime	Nitroxoline	Aztréonam		Tobramycine	
Céfépime	Colistine	Tobramycine		Amikacine	
Céfixime	Azithromycine	Amikacine		Ciprofloxacine	
Imipénème/ méropénème		Gentamicine		Lévofoxacine	
Ertapénème		Ciprofloxacine			
Amikacine					
Gentamicine					
Acide nalidixique					
Lévofoxacine					
Ciprofloxacine					
Triméthoprime					
Cotrimoxazole					
Nitrofuranes					
Fosfomycine					

VII. Aspects éthiques :

Il a été veillé tout au long de l'étude au respect de confidentialité des données et de l'anonymat des patients.



Résultats



I. DONNES EPIDEMOLOGIQUES :

1. Taux des hémocultures positives :

Durant notre période d'étude, 839 hémocultures ont été réalisées au laboratoire de microbiologie pour des patients hospitalisés à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.

267 hémocultures ont été révélées positives, dont 140 hémocultures retenues comme vraies positives et 127 considérées contaminées.

102 patients ont été retenus atteints de bactériémie, après soustraction des doublons.

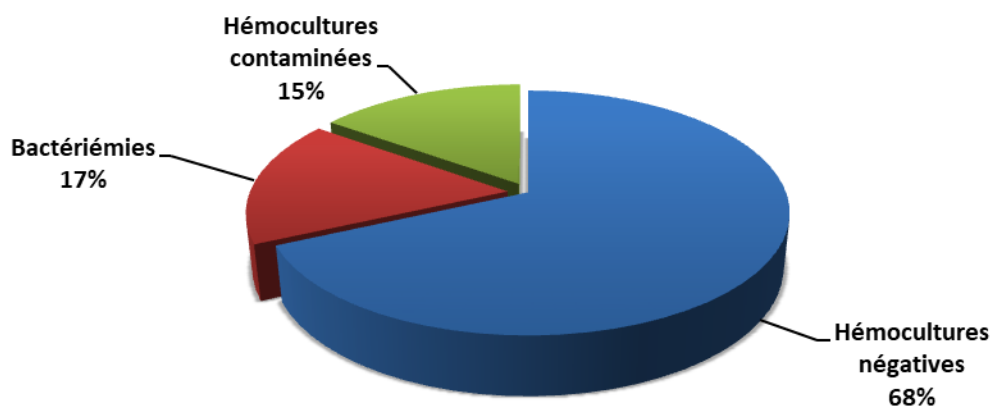


Figure 6: La fréquence des résultats d'hémoculture

2. Répartition des patients selon le sexe :

Parmi les 102 patients atteints de bactériémie 30 cas étaient de sexe féminin et 72 de sexe masculin, soit respectivement d'une fréquence de 29% et 71% des cas. Le sexe ratio (H/F) était de 2,19.

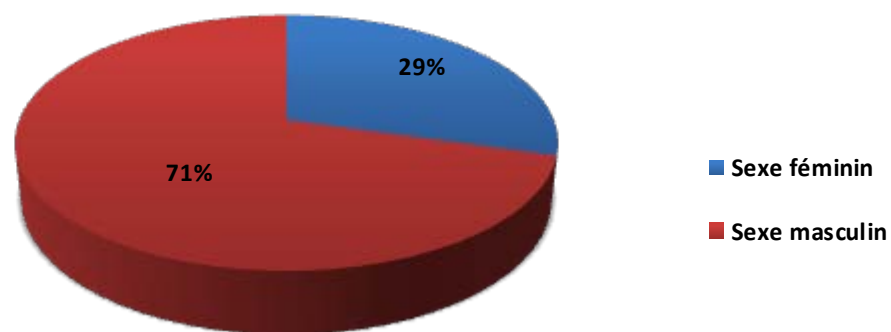


Figure 7: La répartition des patients selon le sexe

3. Répartition des patients selon le service d'hospitalisation :

Par ordre de fréquence, le service de médecine interne était majoritaire par un total de 52 cas de bactériémie, suivi par le service de réanimation par un total de 38 cas et le service de cardiologie par 5 cas.

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

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

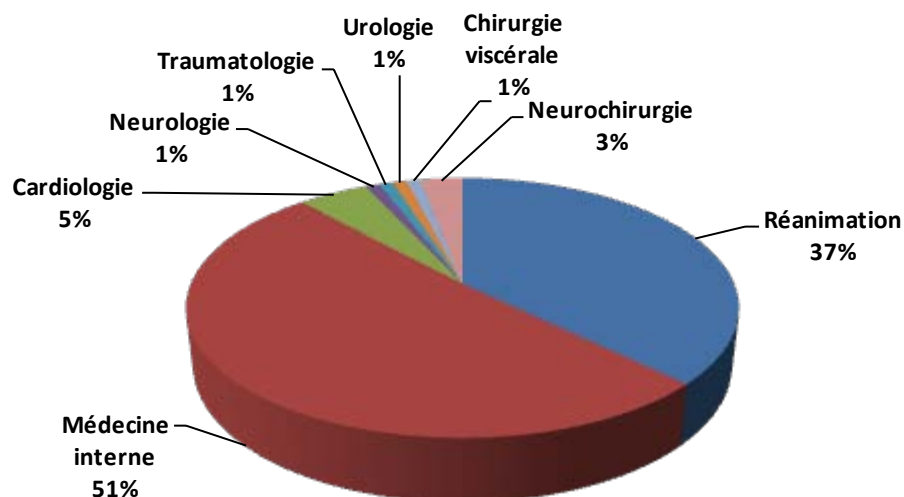


Figure 8: La répartition des patients selon le service d'hospitalisation

II. Données Bactériologiques :

1. Profils bactériologiques :

Durant les années étudiées, 105 souches bactériennes isolées à partir des hémocultures ont été retenues responsables de bactériémie chez 102 patients ; seuls 3 patients parmi avaient une bactériémie poly-microbienne.

Nous constatons que 56,6% des bactériémies étaient dues à des bactéries types Bacilles à Gram négatif(BGN), faites majoritairement d'*entérobactéries* (73% des BGN et 41% des bactériémies) dont la souche la plus isolée était *l'Escherichia coli* (35% des BGN, 49% des entérobactéries et 20% de l'ensemble des bactériémies).

Les bactériémies aux BGN non fermentant ont représenté 16,20% de toutes les bactériémies et étaient dues aux *Pseudomonas aeruginosa* et à *l'Acinetobacter baumannii*.

Les bactériémies aux bactéries type cocci Gram positif (CGP) représentaient 42,85% de toutes les bactériémies et étaient dues principalement au *Staphylocoque aureus* (63% des CGP et 27% de toutes les bactériémies).

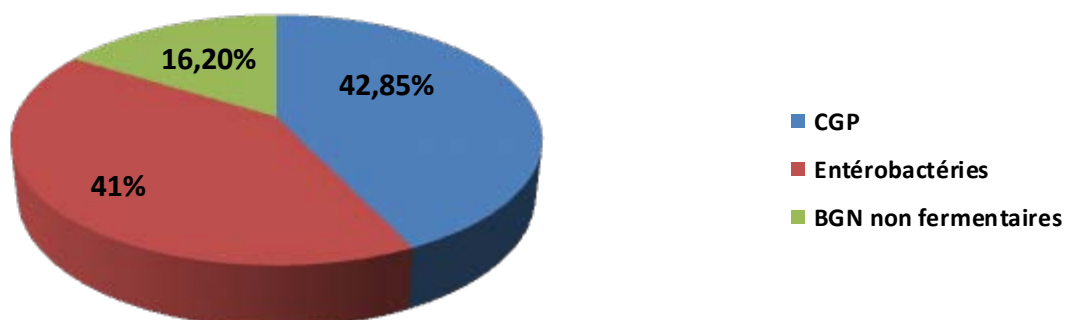


Figure 9: Les principaux groupes de bactéries isolées.

Par ordre de fréquence les principales bactéries isolées étaient : le *Staphylocoque aureus* (28%) suivi par l'*Escherichia coli* (20%), l'*Enterobacter* (10%), l'*Acinetobacter baumanii* (10%), la *Klebsiella* (7%), les *staphylocoques coagulas négatif* (7%) et le *Pseudomonas aeruginosa* (6%). Les autres bactéries, moins fréquemment identifiées, étaient : le *Streptocoque* (5%), l'*Entérocoque* (4%), la *Salmonella* (2%) et le *Citrobacter freundii* (1%). La fréquence des différentes bactéries identifiées est illustrée dans la figure (10).

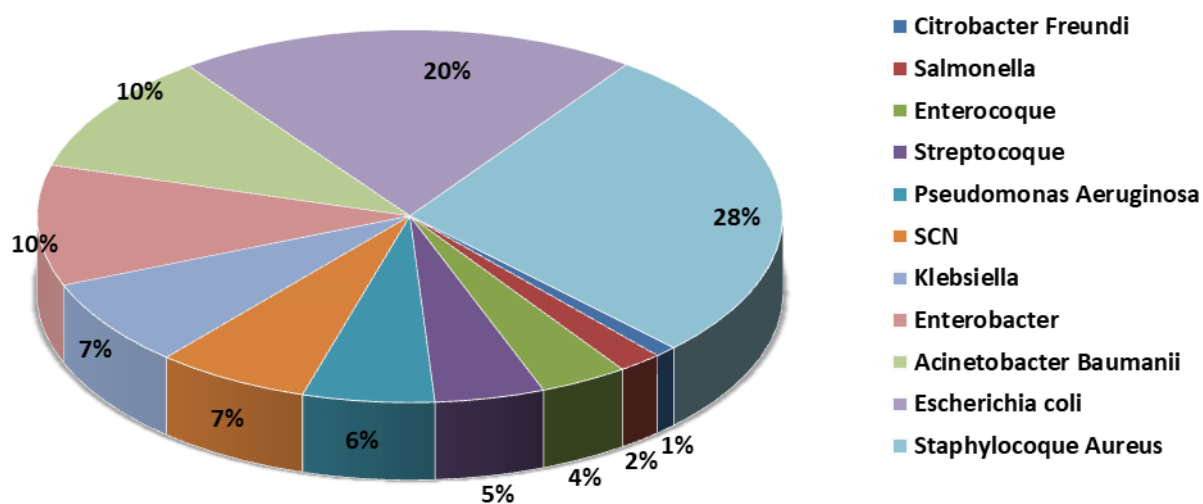


Figure 10: La fréquence des bactéries isolées.

Le profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques

Le tableau suivant représente en nombre et en fréquence (%) les résultats des isolats de cultures responsables de bactériémie :

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

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

2. Répartition des souches bactériennes selon le sexe du patient:

La moyenne du sexe ratio pour tous les germes confondus était de «2,19». Cette prédominance masculine a été plus marquée chez les patients atteints par le *Staphylocoque aureus*, l'*Enterobacter* et le *Pseudomonas aeruginosa* avec des sex-ratios respectivement de 6 ; 4,5 et 4. La *Klebsiella*, l'*Entérocoque* et l'*Escherichia coli* présentaient des sex-ratios respectivement de 3; 3 et 2,5. Des valeurs moindres que la moyenne constatée, gardant toutefois la prédominance masculine, ont été observées chez l'*Acinetobacter baumannii* (H/F=1,75) et le *Streptocoque* (H /F=1,5). Cette prédominance est inversée dans les bactériémies à SCN (H/F=1/5) et au *Citrobacter freundii* (H/F=0/1) ; et absente dans les bactériémies aux *Salmonella* (H/F=1).

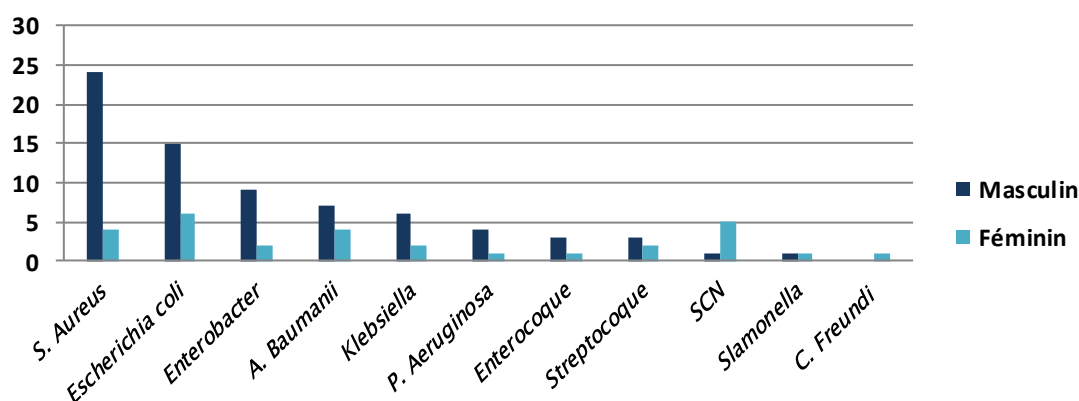


Figure 11: La distribution des bactéries isolées selon le sexe du patient

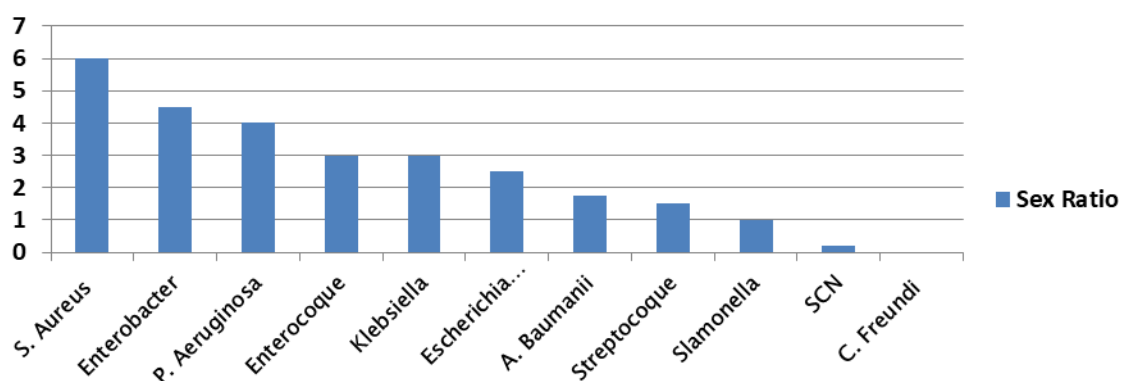


Figure 12: Le sexe ratio des différentes espèces bactériennes

3. Répartition des bactéries isolées selon le service d'hospitalisation :

Aux services de médecine, le *Staphylocoque Aureus* (n=22), l'*Escherichia coli* (n=12) et les *Enterobacter* (n=6), venaient en tête parmi les bactéries isolées; suivies par la *Klebsiella* (n=4) et les SCN (n=4).

Au service de réanimation l'*A.baumanii* (n=9) occupait la première place dans les bactériémies, suivie respectivement par l'*Escherichia coli* (n=7), le *Staphylocoque aureus* (n=6), le *Pseudomonas aeruginosa* (n=5) la *Klebsiella* (n=4), l'*Enterobacter* (n=3) et l'*Enterocoque* (n=3).

La *Salmonella* a été identifiée uniquement deux fois durant la période d'étude et ce dans le service de médecine interne ; le *Citrobacter freundii* a été identifié une seule fois et ce dans le service de réanimation.

Les services de chirurgie comptaient 6 cas de bactériémie et elles étaient dues 2 fois aux *Streptocoques* et à l'*Escherichia coli*, et une fois à l'*Enterobacter* et au SCN.

La figure suivante présente les résultats des bactéries identifiées selon les services de provenance des prélèvements d'hémoculture :

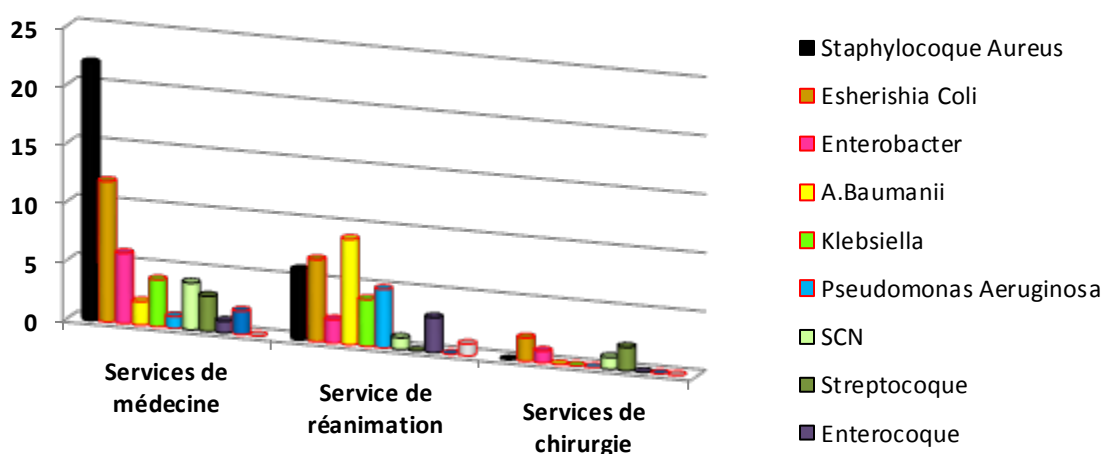


Figure 13: La répartition des bactéries isolées selon les services d'hospitalisation

4. Distribution des isolats bactériens en fonction de la période d'étude :

Le nombre de cas/année de bactériémie a connu une évolution ascendante durant la période d'étude entre 2014 et 2017 et une baisse en 2018.

En termes de fréquences bactériennes par année, la première place a été occupée par le *Staphylocoque aureus* durant les années 2015 et 2018 avec des taux successivement de 32% et 50%, par *l'Escherichia coli* lors de l'année 2016 avec un taux de 28,5% et par *l'Escherichia coli* et le *Staphylocoque aureus* en 2017 avec des taux égaux de 18%.

La deuxième place a été occupée par *l'Escherichia coli* durant les années 2015 et 2018 avec des taux successivement de 16% et de 25%, par le *Staphylocoque aureus* durant l'année 2016 avec un taux de 19% et par *l'Acinetobacter baumannii* durant l'année 2017 avec un taux de 15%.

La troisième place a été occupée par *l'Enterobacter* durant les années 2015 et 2017 avec des taux successivement de 12% et de 12,5%, par *l'Acinetobacter baumannii* durant l'année 2016 avec un taux de 12,5% et par *l'Entérocoque* et la *Klebsiella* en 2018 avec des taux de 10% chacune.

Cependant 2014 a été l'année avec le moindre nombre de cas de bactériémie. Les différentes espèces bactériennes identifiées au cours de cette période ont été isolées avec des taux de fréquence allant de 11% à 22%. Le tableau (VI) et la figure (14) présentent respectivement les taux de fréquence et la distribution des bactéries isolées selon la période d'étude.

Tableau VI: Les taux de fréquence des bactéries isolées selon la période d'étude.

Espèces bactérienne	2014 n (%)	2015 n (%)	2016 n (%)	2017 n (%)	2018 n (%)
Staphylocoque Aureus	2 (22%)	6 (32%)	4(19%)	7 (18%)	10 (50%)
Staphylocoque non Aureus	0 (0%)	1 (6%)	2 (9,5%)	4 (10%)	0 (0%)
Streptocoque	1 (11%)	0 (0%)	2 (9,5%)	1 (2,5%)	1 (5%)
Enterocoque	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	1 (2,5%)	2 (10%)
Escherichia coli	0 (0%)	3 (16%)	6 (28,5%)	7 (18%)	5 (25%)
Enterobacter	2 (22%)	2 (12%)	2 (9,5%)	5 (12,5%)	0 (0%)
Klebsiella	2 (22%)	0(0%)	1 (4,25%)	3 (7,5)	2 (10%)
Salmonella	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	1 (2,5%)	0 (0%)
Citrobacter Freundi	0 (0%)	0 (0%)	1 (4,25%)	0 (0%)	0 (0%)
A.baumanii	1 (11%)	1 (6%)	3 (12,75%)	6 (15%)	0 (0%)
P.aeruginosa	1 (11%)	1 (6%)	0 (0%)	4 (10%)	0 (0%)
Total des bactériémies	9	16	21	39	20

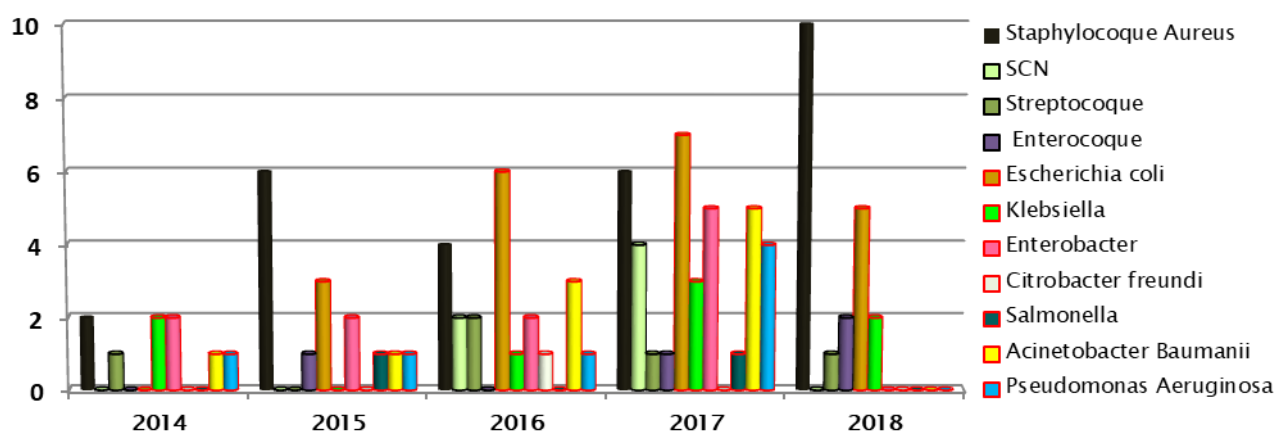


Figure14: La distribution des bactéries isolées selon les années d'étude.

III. Etude de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques :

1. Etude de la sensibilité des Cocci à Gram positifs :

1.1 Etude du taux de résistance des Staphylocoques :

1.1-1 Staphylocoque aureus :

Parmi les 28 souches de *Staphylocoque aureus* isolées, une seule était résistante à la méticilline, correspondant à un taux de 3,57%. Celle-ci présentait une co-résistance à l'acide fusidique, à la ceftaroline, à l'érythromycine, à la tétracycline et à la Tigécycline.

Concernant l'ensemble des souches isolées, le taux de résistance des *staphylocoques aureus* était très élevé pour la pénicilline G (96%), moyennement élevé pour les aminosides (gentamicine (28,57%), la tobramycine (28,57%) et la kanamycine (32,14%)) et la tétracycline (28,57%), et moins élevé pour le cotrimoxazole (17,85%), l'acide fusidique (14,28%) et l'érythromycine (14,28%). Par contre le taux de résistance était faible pour la lévofloxacine (7,14%), la céfoxitine (3,57%), la linézolide (3,57%) et la mupirocine (3,57%). Toutes les souches isolées étaient sensibles aux glycopeptides (vancomycine et teicoplanine) et à la fosfomycine.

1.1-2 Staphylocoques à coagulase négative :

La résistance à la méticilline a intéressé 50% des souches isolées. Celles-ci étaient co-résistantes dans 100% des cas à l'érythromycine et à la Fosfomycine, dans 66% des cas à la Lévofloxacine, la tétracycline et au cotrimoxazole, et dans 33% des cas à la tobramycine, la kanamycine, la linézolide, la clindamycine et à la mupirocine. Toutes les souches isolées étaient sensibles au glycopeptides (vancomycine et teicoplanine).

Concernant l'ensemble des *SCN* isolés, le taux de résistance était de 100% à la pénicilline G, de 83,33% à l'érythromycine, et de 66,66% à la tétracycline. La résistance à la céfoxitine, à la lévofloxacine et à la fosfomycine intéressait 50% des souches. Le taux de résistance était faible (33,33%) pour la kanamycine, la tobramycine et le cotrimoxazole, et encore moins faible (16%) pour la mupirocine et la linézolide, et nulle pour les glycopeptides (Vancomycine et Teicoplanine) et à la gentamycine.

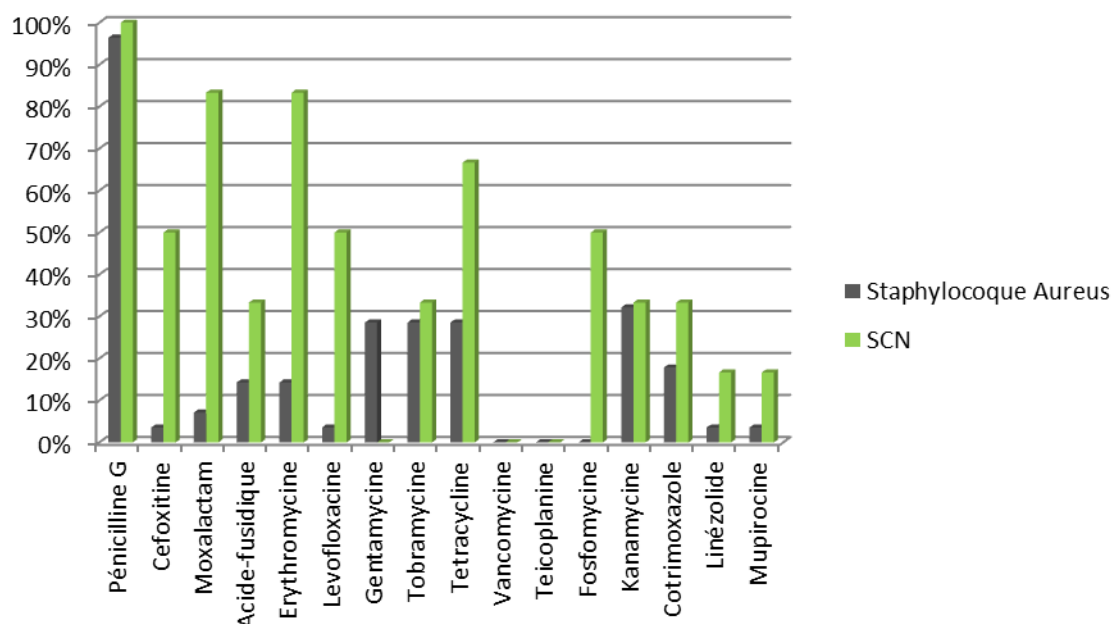


Figure 15: Les taux de résistance des isolats de Staphylocoque aureus et non-aureus.

1.2 Etude du taux de résistance des Entérocoques:

Toutes les souches isolées (*E. faecalis* et *E. faecium*) étaient résistante à la pénicilline G, à la gentamicine, à l'érythromycine et à la clindamycine. Par contre aucune résistance n'a été détectée pour l'ampicilline, les glycopeptides, la lévofloxacine et la linézolide.

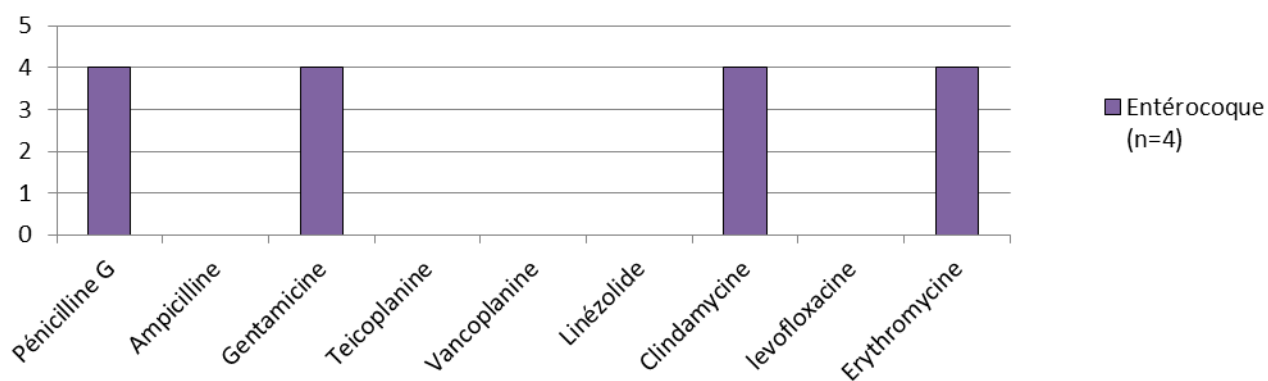


Figure 16: Les taux de résistance des isolats d'entérocoques.

1.3 Etude du taux de résistance des Streptocoques :

Le taux de résistance des isolats de *Streptocoque* était de 20% pour l'érythromycine, 40% pour la cotrimoxazole, la clindamycine et les fluoroquinolones (moxifloxacine et lévofloxacine). Aucune souche n'a été résistante à la pénicilline G, à l'amoxicilline, à la gentamycine et ni aux glycopeptides (vancomycine et teicoplanine).

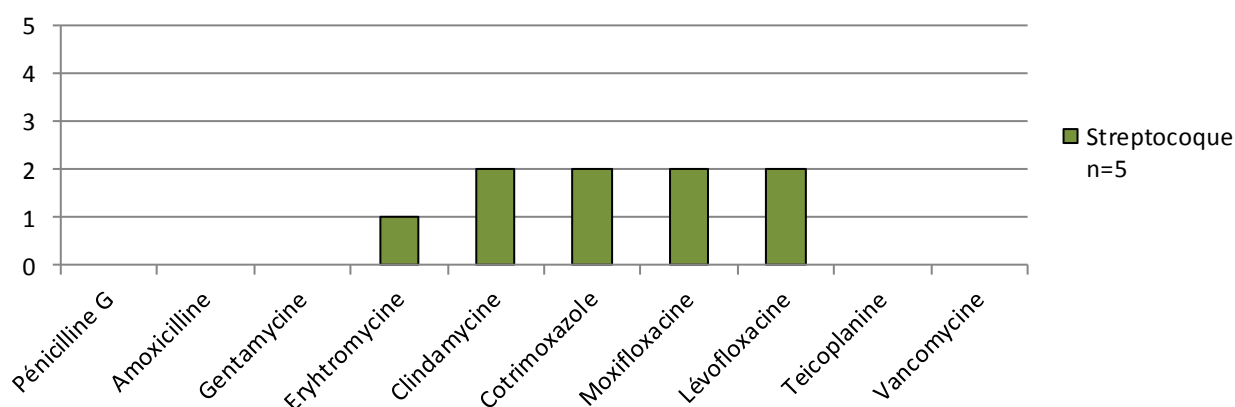


Figure 17: Les taux de résistance des isolats de streptocoque

2. Etude de la sensibilité des Bacilles à Gram négatifs aux antibiotiques :

2.1 Etude du taux de résistance des Entérobactéries :

La moyenne du taux de résistance pour les entérobactéries était très élevée pour l'amoxicilline (83,72%), la ticarcilline (67,44%), l'amoxicilline ac.clav (74,44%) et la ticarcilline ac.clav (51,16%). La résistance à la céfixime, la céfépime et la céfoxitine intéressait respectivement 30%, 25% et 46% des entérobactéries. Les fluoroquinolones (Levo- et Norfloxacin) et la cotrimoxazole partageaient un taux de résistance de 41,18% par les entérobactéries. Les nitrofurantoines présentaient un taux de résistance moindre à 37,20%. Par contre, le taux des entérobactéries résistantes à la fosfomycine (13,95%), aux aminosides (amikacine 4,65% et gentamicine 13,95%) et aux carbapénèmes (Imipénème (2,32%) et ertapénème (4,65%)) était très faible. La Figure (18) présente le taux de résistance aux antibiotiques en pourcentage pour les entérobactéries isolées.

Le profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques

Les souches identifiées productrices d'une bêta-lactamase à spectre élargi étaient au nombre de 13 et représentaient 30,23% de l'ensemble des entérobactéries. Ces dernières étaient dominées par la *Klebsiella* (6/8), l'*Enterobacter* (3/11) et l'*Escherichia coli* (2/21).

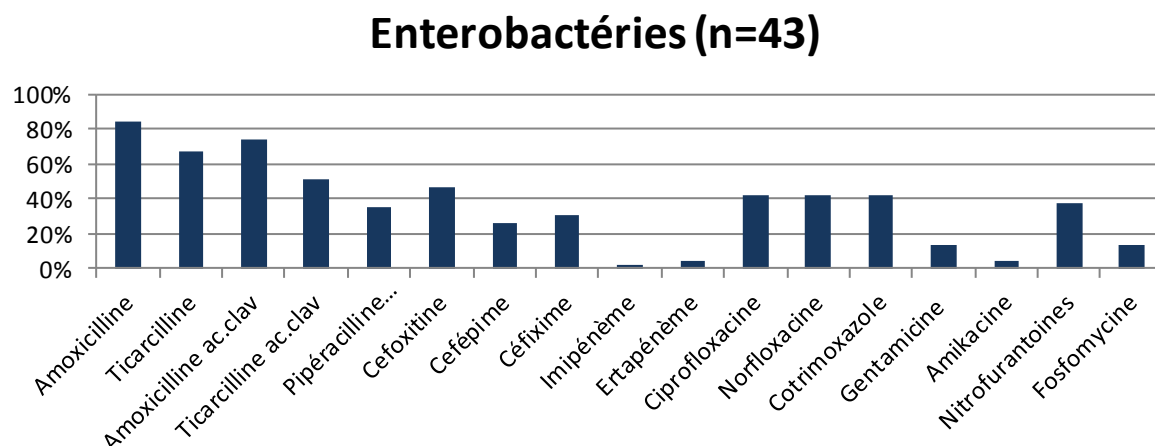


Figure 18: Le taux de résistance des entérobactéries aux antibiotiques testés.

2.1-1 Escherichia coli :

Le taux de résistance des *Escherichia coli* était de 76,19% à l'amoxicilline, de 71,14% à l'amoxicilline ac.clav, de 80,95% à la ticarcilline et de 66,66% à la ticarcilline ac.clav. Des taux de résistance moindres ont été marqués pour les fluoroquinolones (ciprofloxacine 47,61% et la norfloxacine 47,61%) et le cotrimoxazole (42,85%). Par contre, le taux de résistance était plus faible pour la pipéracilline tazobactam (23,80%) et très faible pour les céphalosporines (céfoxitine (14,28%), céfixime (14,28%) et la céfépime (9,52%). Aucune souche d'*Escherichia coli* isolé n'a été résistante aux carbapénèmes, aux aminosides, à la fosfomycine ou aux nitrofurantoïnes.

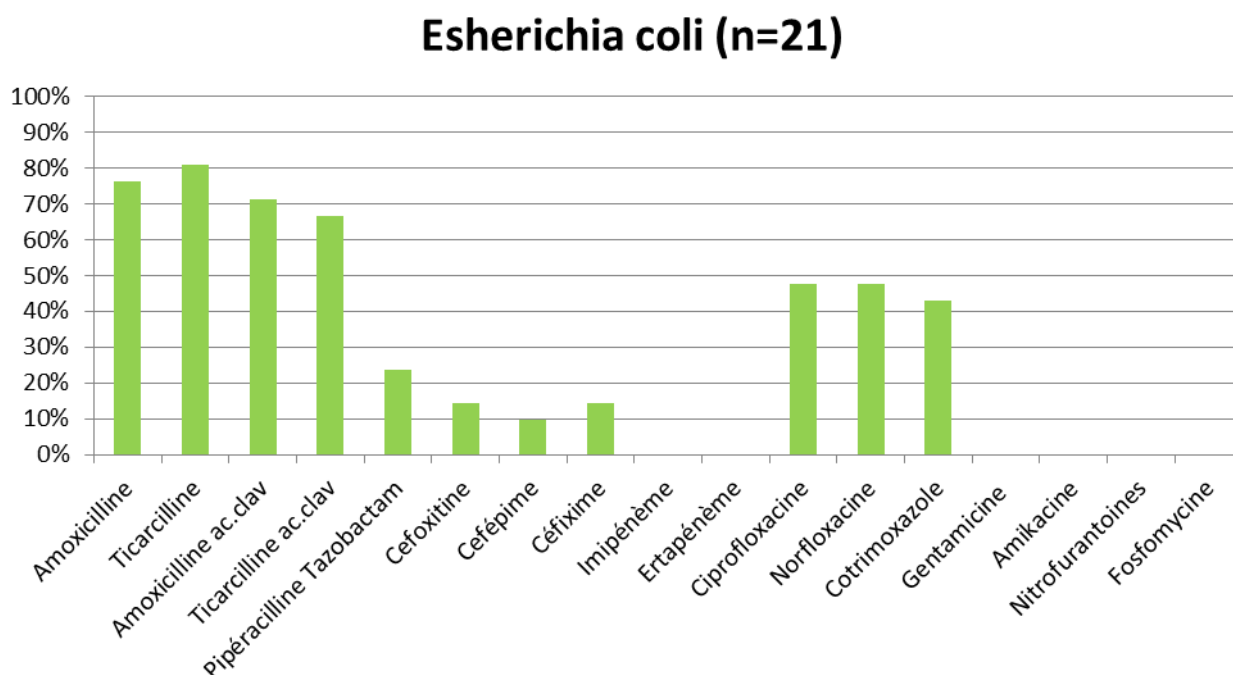


Figure 19: Les taux de résistance des isolats d'*Escherichia coli*.

2.1-2 Enterobacter :

Toutes les souches d'*Enterobacter* isolées étaient résistantes à l'amoxicilline, à l'amoxicilline ac.clav et à la céfoxitine. Le taux de résistance à la céfixime était de 27,27%. Les résistances à la ticarcilline, la ticarcilline ac.clav, la pipéracilline tazobactam, la céfépime, l'ertapénème et au cotrimoxazole intéressaient 18,18% des souches isolées. Le taux de résistance à l'imipénème, aux fluoroquinolones et à la gentamicine étaient de 9,1% chacune. Seul l'amikacine conservait une sensibilité de 100% pour l'*Enterobacter*.

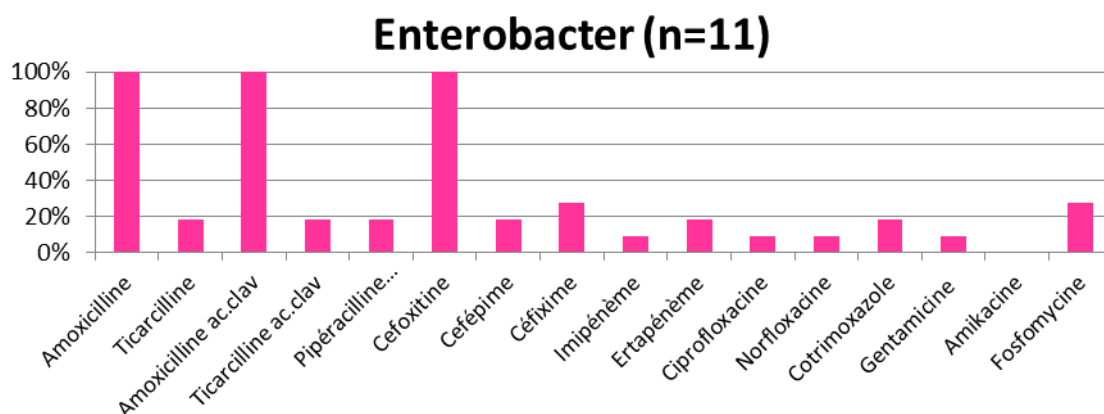


Figure 20: Les taux de résistance des isolats d'Enterobacter

2.1-3 Klebsiella :

Toutes les souches de *Klebsiella* ont été résistantes à la ticarcilline et à l'amoxicilline. Le taux de résistance à l'amoxicilline ac.clav, à la ticarcilline ac.clav, à la pipéracilline tazobactam, à la céfépime et à la céfixime étaient de 62,50%. De même pour les fluoroquinolones la cotrimoxazole et la gentamicine le taux de résistance était de 62,50%. Le taux de résistance à la céfoxitine était de 37,50% et à la fosfomycine de 25%. Aucune souche de *Klebsiella* n'a été résistante aux carbapénèmes ou à l'amikacine.

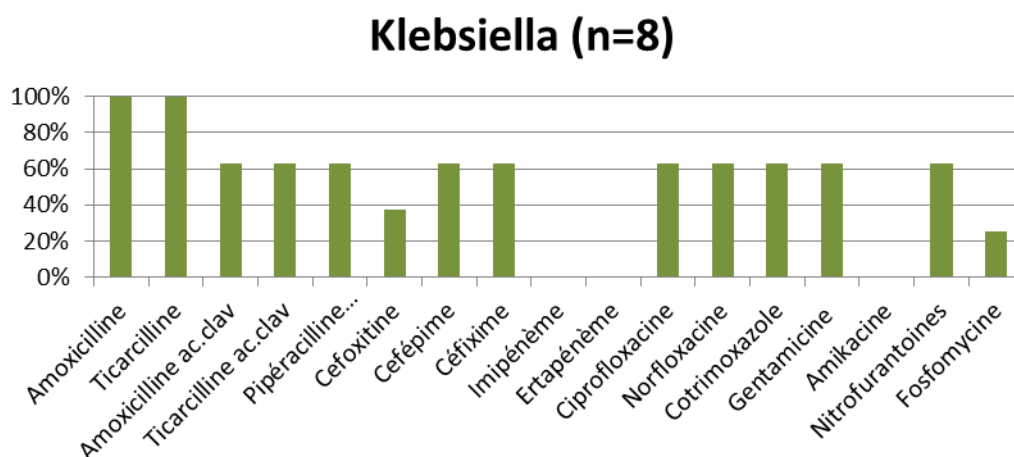


Figure 21: Les taux de résistance des isolats de Klebsiella.

Le profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques

2-1. Etude du taux de résistance des BGN non fermentant :

2.2-1 Etude du taux de résistance des *Pseudomonas aeruginosa* :

Les isolats de *Pseudomonas aeruginosa* ont manifesté un taux élevé de résistance à la ticarcilline et à son association à l'ac.clavulanique. Le taux de résistance à la fosfomycine était de 33,34%. La pipéracilline et son association au tazobactam, la ceftazidime, et les fluoroquinolones partageaient un taux de résistance de 16,67% pour tous les isolats de *Pseudomonas aeruginosa*. Par contre, l'ensemble des isolats a été sensible à la céfépime, à l'Imipénème, à l'aztreonam, aux aminosides (la tobramycine, l'amikacine et la gentamicine) et à la colistine. La résistance à la ceftazidime a concerné 16,67% des *Pseudomonas aeruginosa*. La co-résistance au sein de ces souches a intéressé la ticarcilline, la ticarcilline associée à l'amoxicilline ac.clav, et la pipéracilline et son association au tazobactam. La figure (22) présente le taux de résistance des isolats de *Pseudomonas aeruginosa* pour les antibiotiques testés.

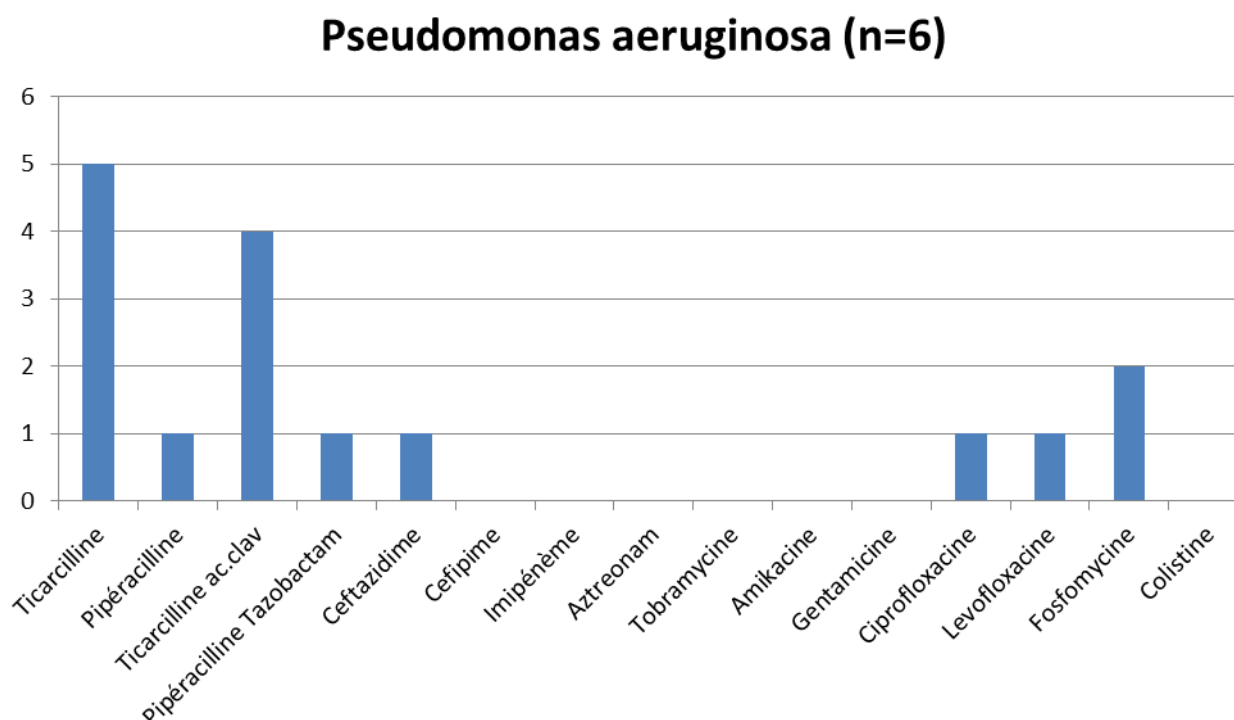


Figure 22: Les taux de résistance des isolats de *Pseudomonas aeruginosa*

2.2-2 Etude du taux de résistance de l'*Acinetobacter baumannii* :

Le taux de résistance des souches isolées d'*Acinetobacter baumannii* a été très élevé pour tous les antibiotiques testés, sauf pour la colistine qui a gardé un taux de sensibilité de 100%. Toutes les souches isolées ont été résistantes à la ciprofloxacine et au cotrimoxazole. La résistance à la gentamycine a intéressé 82% des souches isolées ; et celle à la ticarcilline, la pipéracilline, la pipéracilline-tazobactam, les céphalosporines, l'imipénème et l'amikacine a intéressé 91% des souches isolées. Toutes les souches résistantes à l'imipénème étaient résistantes à l'ensemble des antibiotiques testés sauf pour la gentamicine qui en était résistante dans 90% des cas. Les taux de résistance sont illustrés dans la figure (23).

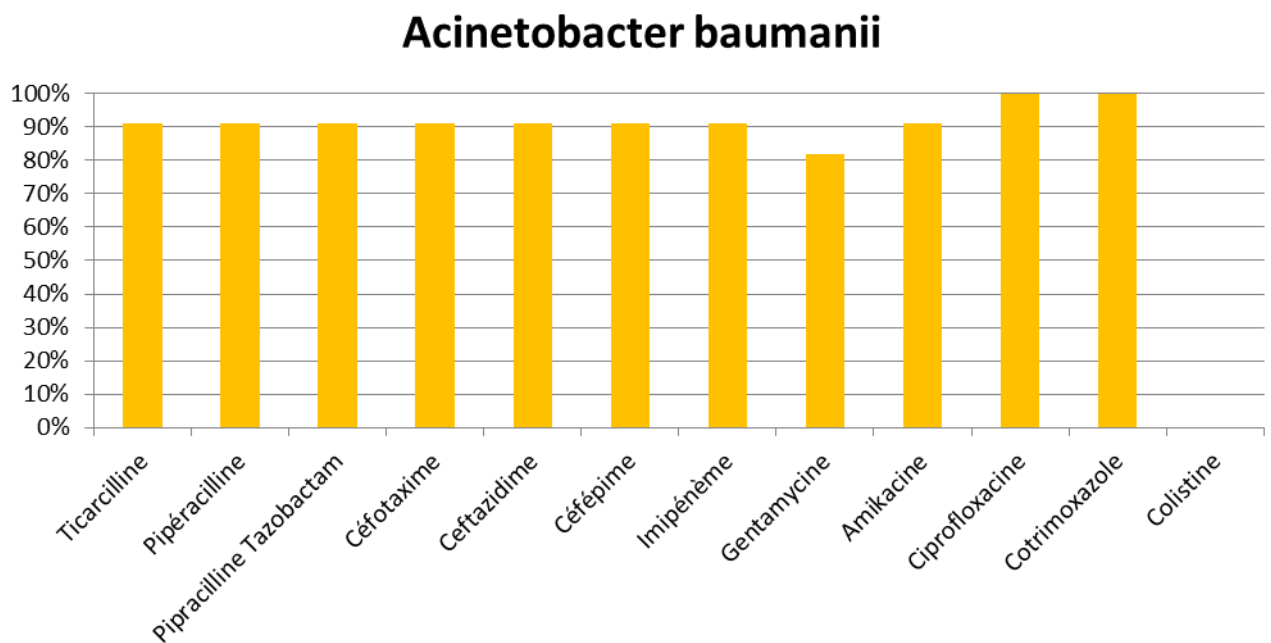


Figure 23: Les taux de résistance des souches d'Acinetobacter baumannii



Discussion



I. Définitions :

1. Bactériémie :

Une bactériémie est définie par la présence de bactérie(s) viable(s) dans le sang, authentifiée par l'hémoculture, après élimination d'une éventuelle contamination du prélèvement sanguin [16–18]. Le meilleur indicateur pour différencier une contamination d'une bactériémie réelle est l'identité du germe [19,20]. Le Comité Technique des Infections Nosocomiales et du Conseil Supérieur d'Hygiène et de Santé Publique de la France définit une bactériémie par l'existence d'au moins une hémoculture positive, sauf pour les bactéries suivantes: *staphylocoques à coagulas négatif*, *Bacillus sp.* , *Corynebacterium sp.*, *Propionibacterium sp.*, *Micrococcus sp.* ou autres bactéries saprophytes ou commensales à potentiel pathogène comparable, pour lesquelles au moins deux flacons d'hémoculture positifs correspondant à des ponctions différentes sont nécessaires [21].

❖ Une bactériémie peut être transitoire, intermittente ou persistante [22] :

- a) **La bactériémie transitoire** dure quelques minutes ou quelques heures, et survient au début d'infections bactériennes aiguës ou après la réalisation de geste invasif, par exemple lors d'interventions dentaires, de biopsie, de cathétérisme percutané, ou après un drainage chirurgical ou le débridement d'une plaie [23]. Une bactériémie transitoire peut être rencontrée aussi suite à de simples gestes quotidiens tels que le brossage des dents ou mastication [24].
- b) **La bactériémie intermittente** est due à une décharge intermittente d'un germe dans la circulation sanguine et elle est souvent associée à une infection focale, telle qu'une pneumonie, une ostéomyélite, une spondylodiscite ou un abcès quel que soit sa localisation.
- c) **La bactériémie persistante** est le résultat d'une décharge permanente d'un germe dans la circulation sanguine, elle est rencontrée le plus souvent dans l'endocardite infectieuse et dans les infections intra-vasculaires[23,25], et peut survenir également de façon

Le profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques

permanente pendant les premiers stades des infections bactériennes systémiques, telles que la brucellose et la fièvre typhoïde [23].

❖ Selon le lieu de son acquisition, la bactériémie peut être:

- **Bactériémie communautaire** : L'origine de la bactériémie est définie comme communautaire lorsque les hémocultures sont prélevées dans les 48h après l'admission ou plus de 48 heures après l'admission chez un patient présentant des signes d'infection à l'admission ou lors d'une séance de dialyse ambulatoire[26].
- **Bactériémie nosocomiale** : L'origine de la bactériémie est définie comme nosocomiale lorsque les hémocultures sont prélevées dans un délai de plus de 48h après l'admission chez un patient sans signes infectieux à l'admission. Ou alors dans un délai de moins de 48h après l'admission chez un patient avec une hospitalisation antérieure datant de moins de 7 jours et présentant une bactériémie avec un germe nosocomial, ou chez un patient opéré dans le mois précédent (ou dans l'année si port d'un matériel prothétique) et présentant des signes d'infection du site opératoire. Un épisode est défini comme nosocomial externe lorsque les hémocultures sont prélevées dans un délai de moins de 48h après l'admission chez un patient avec une hospitalisation antérieure dans un autre établissement de soins datant de moins de 7 jours et présentant une bactériémie avec un germe nosocomial [26].

❖ Selon son origine, on parle de bactériémie :

« **Secondaire** » à un autre foyer infectieux documenté, ou « **primaire** » si aucune autre infection n'est diagnostiquée ou s'il s'agit d'une infection liée aux cathéters [27]. Le type secondaire se présente plus fréquemment dans le cadre de bactériémies communautaires. Les foyers les plus couramment identifiés sont alors respiratoires (20.6%), abdominaux (20.1%) et génito-urinaires (19.8%), mais les bactériémies primaires représentent tout de même 29.2% [28]. Dans le cas des infections nosocomiales, environ 2/3 des cas sont

Le profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques

primaires [27], la moitié de ces cas étant en lien avec une origine inconnue et l'autre moitié avec une infection de cathéters [29]. Lorsqu'un foyer est documenté, on retrouve plus souvent une origine respiratoire ou urinaire [30, 31]. Concernant les bactériémies liées aux soins, elles sont les plus souvent causées par des cathéters intra-vasculaires, suivis par les foyers urinaires, respiratoires et abdominaux en proportions environ égales [32, 33].

2. Sepsis :

L'origine du terme sepsis provient du mot grec ancien 'σηπω'(sêpsis) qui se référait à la «décomposition» de la matière animale, végétale ou organique » [34, 35]. Le mot sepsis a été en fait cité dans le poème d'Homère 'Iliade' 700 ans avant J.C. sous forme de 'sepo', qui signifie je 'pourris' [36].

Jusqu'à 1990, le terme de sepsis désignait la présence de micro-organisme(s) pathogène(s) ou de leurs toxines dans le sang ou les tissus [37]. L'amélioration croissante des connaissances autour de la physiopathologie du sepsis durant les années 80's a permis de décrire le sepsis comme un état dérégulé de l'hôte face à l'agression d'un pathogène [38]. C'est alors qu'en 1991 lors d'une conférence internationale de consensus qu'il s'est mis d'accord sur une première définition permettant le diagnostic du sepsis [39].

- **Sepsis-1 (1991) :**

La conférence a introduit pour la première fois la notion du syndrome de réponse inflammatoire systémique « SRIS », et définit le sepsis comme un syndrome clinique associant une infection à un SIRS.

SIRS :

Un patient est atteint d'un SIRS, s'il présente au moins deux des critères suivant :

- Température >38,00 ou <36,00.
- Fréquence cardiaque >90/min.
- Fréquence respiratoire >20 cycles/ min ou une $paCO_2$ <32mmHG.
- Leucocytes > 12.000/mm³ ou <4000/mm³ ou >10% de PNN immatures.

- **Sepsis-2 (2001):**

En raison de la faible spécificité par rapport à la grande sensibilité qu'engendraient la définition du sepsis-1, une deuxième conférence de consensus internationale été tenue en 2001 [40]. Le but était de d'examiner et de réviser les progrès réalisés quant à la dernière conférence de consensus. Il a été retenu dès lors, de garder la définition du sepsis-1 tout en reconnaissant qu'elle présente des limites. Cependant de nouveaux critères diagnostiques ont été élaborés. (Tableau VII)

Tableau VII: Les critères diagnostiques Sepsis-2 (2001)

Etat général	-Température<36 ou >38.3 -Fréquence cardiaque>90bat/min -Fréquence respiratoire>20cycles/min ou une paCO ₂ <32mmHG. -Œdème récemment installé -Hyperglycémie en absence de diabète.
Variables inflammatoires	- Leucocytes>12.000 ou leucopénie <4000 ou PNN immatures > 10% - Protéine C réactive plasmatique (> 2 DS de la valeur normale - Procalcitonine plasmatique> 2 DS de la valeur normale
Variables hémodynamiques	- Hypotension artérielle (PAS<90 mmHg, PAM<70 mmHg ou diminution de 40 mmHg de la PAS)
Dysfonction d'organe	- Hypoxémie artérielle (PaO ₂ / FiO ₂ <40). - Utilisation de la ventilation mécanique en cas d'insuffisance respiratoire aiguë - Oligurie aiguë (débit urinaire<0,5 mL/kg/h ou <45 mL/h pendant au moins 2h) - Augmentation > 45 µmol/L de la créatinine - Anomalies de la coagulation (INR> 1,5 ou TCA> 60 sec) - Thrombocytopenie (plaquettes <100.000/mm ³). - Iléus intestinal (sons intestinaux absents). - Hyperbilirubinémie (bilirubine> 70 µmol / L).
Anomalies de perfusion tissulaire	- Temps de recoloration>3s -Marbrures -Hyperlactatémie>3mmol/L

• **Sepsis -3 (2016) :**

Au cours des 15 années succédant le sepsis-2, des études cliniques et de nouvelles connaissances sur la physiopathologie du sepsis ont rendu obsolète l'ancienne définition. La nouvelle définition établit en 2016 décrit le sepsis comme un syndrome d'anomalies physiologiques, pathologiques et biochimiques induites par une infection. Il s'agit un dysfonctionnement d'organe menaçant le pronostic vital, causé par une réponse dérégulée de l'hôte à une infection. Le dysfonctionnement d'organe –associé à un taux de mortalité supérieur

Le profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques

à 10%– peut être mesuré par une augmentation d'un score SOFA (Sepsis Organ Failure Assessment score) de 2 points ou plus [41]. (Tableau VIII)

Un score qSOFA (quickSOFA) a également été introduit lors du sepsis-3, il permet d'identifier cliniquement les patients présentant une forte suspicion de sepsis et chez qui une dysfonction d'organe devrait immédiatement être recherchée. Ce score est retenu positif en présence d'au moins deux des paramètres suivants [41]:

- Fréquence respiratoire > 22 cycles/min.
- Altération de la conscience.
- Pression artérielle systolique ≤ 100 mm HG.

Tableau VIII : Score SOFA

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

VA: ventilation assistée. PAM: pression artérielle moyenne [estimée par $(\text{PAS} + 2 \times \text{PAD}) / 3$]. Amines: dose en $\mu\text{g/kg/mn}$.

• Sepsis sévère :

La notion de sepsis sévère définie auparavant dans les conférences de consensus de sepsis-1 et sepsis-2, a été abandonnée après l'avènement du sepsis-3 [41]. Elle était définie par un état d'infection présumé associée à un degré d'atteinte d'organe [40]. La nouvelle

Le profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques

définition permet ainsi de supprimer la confusion en pratique courante entre sepsis et sepsis sévère.

- **Choc septique :**

Selon les définitions de Sepsis-1 et Sepsis-2, le choc septique était défini comme un état d'insuffisance circulatoire aiguë caractérisé par une hypotension artérielle persistante inexpliquée par d'autres causes. L'hypotension était définie par une pression artérielle systolique inférieure à 90 mm Hg, une pression artérielle moyenne inférieure à 60 mm Hg ou une réduction de la pression artérielle systolique de plus de 40 mmHg par rapport à la pression artérielle de base, malgré un remplissage volumique adéquate.

Le choc septique dans le Sepsis-3 représente sous-groupe du sepsis avec des anomalies circulatoires et métaboliques importantes et une mortalité lourde d'environ 40%. Le tableau clinique du choc septique associe un sepsis, une hypotension persistante requérant des vasopresseurs pour maintenir une PAM $\geq$ 65mmHg et une lactatémie >2 mmol/L malgré un remplissage adéquat.

II. Physiopathologie du sepsis:

La réponse systémique lors du sepsis est un complexe d'événements séquentiels qui peut être définie comme un groupe de conditions cliniques causées par la réponse immunitaire d'un patient à une infection, et caractérisée par une inflammation, une hypotension et une hypo-perfusion systémique [42].

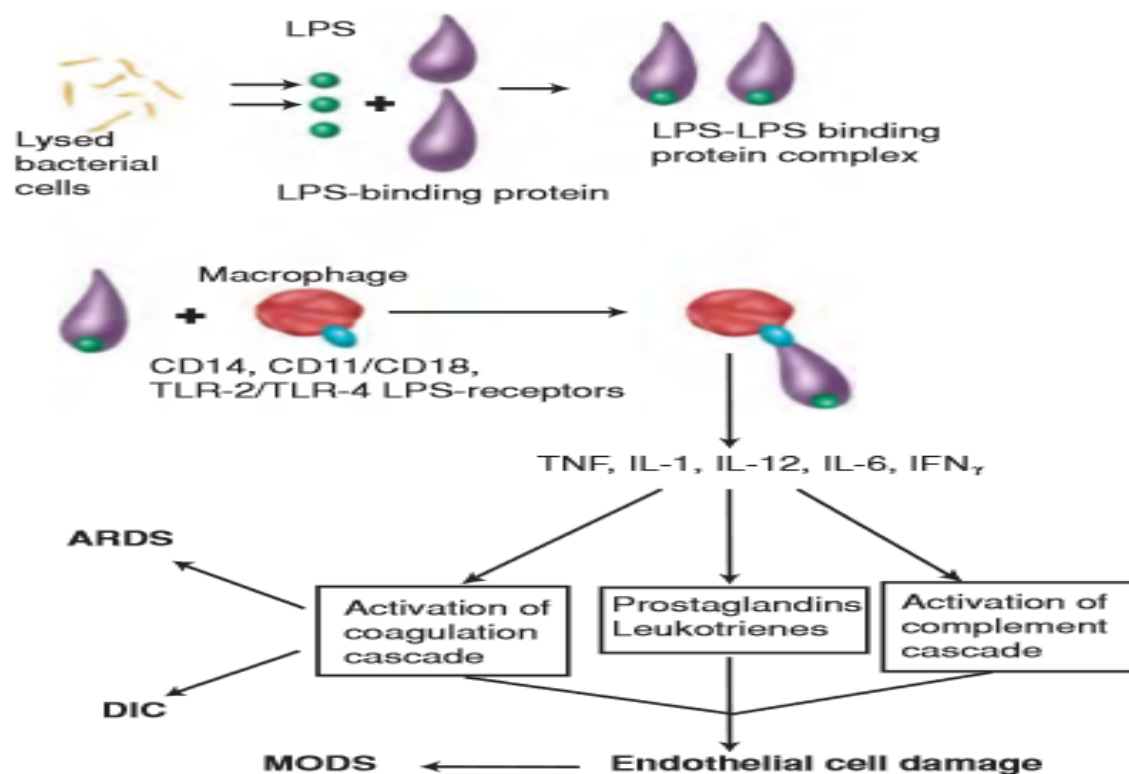
À la suite d'une infection bactérienne, la réponse immunitaire déclenche une série complexe d'événements qui entraînent une réponse inflammatoire accablante. La dilatation du système vasculaire périphérique se produit et devient une «perméable» entraînant une accumulation périphérique du sang, une hypotension et une hypo-perfusion d'organes.

❖ Divers composants bactériens amènent les globules blancs à produire de grandes quantités de cytokines pro-inflammatoires.

- Les bactéries à Gram négatif produisent des endotoxines, les lipopolysaccharides (LPS). Le LPS est le composant des bactéries à Gram négatif le plus courant dans le déclenchement de

Le profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques

la libération de cytokines. Ce 'déclencheur' bactérien se lie aux récepteurs cellulaires des macrophages de l'hôte et active des protéines régulatrices telles que le facteur nucléaire kappa B (NF B). Le LPS active les protéines régulatrices en interagissant avec plusieurs récepteurs. Les récepteurs CD rassemblent le complexe protéique liant LPS-LBP (Lipopolysaccharides Binding Protein) à la surface de la cellule. Les récepteurs de type Toll (TLR) traduisent le signal à l'intérieur de ces cellules (Figure 24).



ARDS : Détresse respiratoire aigüe, DIC: coagulation intravasculaire disséminée, MODS: Défaillance multi-viscérale.
TNF: Tumor Necrosis Factor, IL : interleukine.

Figure 24: La réponse inflammatoire à la stimulation des LPS, et l'activation des cascades de coagulation et des compléments [42].

- Les composants 'déclencheurs' des bactéries à Gram positif les plus courants comprennent les superantigènes tels que la toxine TSS (TSST), l'entérotoxine staphylococcique produite par le *S.aureus* et l'exotoxine A pyrogène Streptococcique A (SpeA) produite par *S. pyogenes*. Au lieu de se lier dans le sillon du complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) les

Le profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques

super-antigènes se lient sur la surface externe de la molécule MHC de classe II des cellules présentant l'antigène, ainsi que sur la surface externe de certains récepteurs de lymphocytes T présents sur ces dernières (Figure 25). La liaison du super-antigène entraîne l'activation des lymphocytes T et la production et libération massives de cytokines pro-inflammatoires pouvant provoquer de la fièvre, des lésions des cellules endothéliales, une dilatation du système vasculaire périphérique, une accumulation périphérique de sang dans l'espace interstitiel, une hypo-perfusion organique, un dysfonctionnement organique, un choc et la mort. Contrairement à la plupart des antigènes qui n'activent que quelques cellules T (une cellule sur 10 000) pour provoquer une réponse immunitaire, les super-antigènes activent de nombreuses cellules T (une cellule T sur cinq), provoquant une réponse immunitaire beaucoup plus importante et mettant en jeu parfois le pronostic vital.

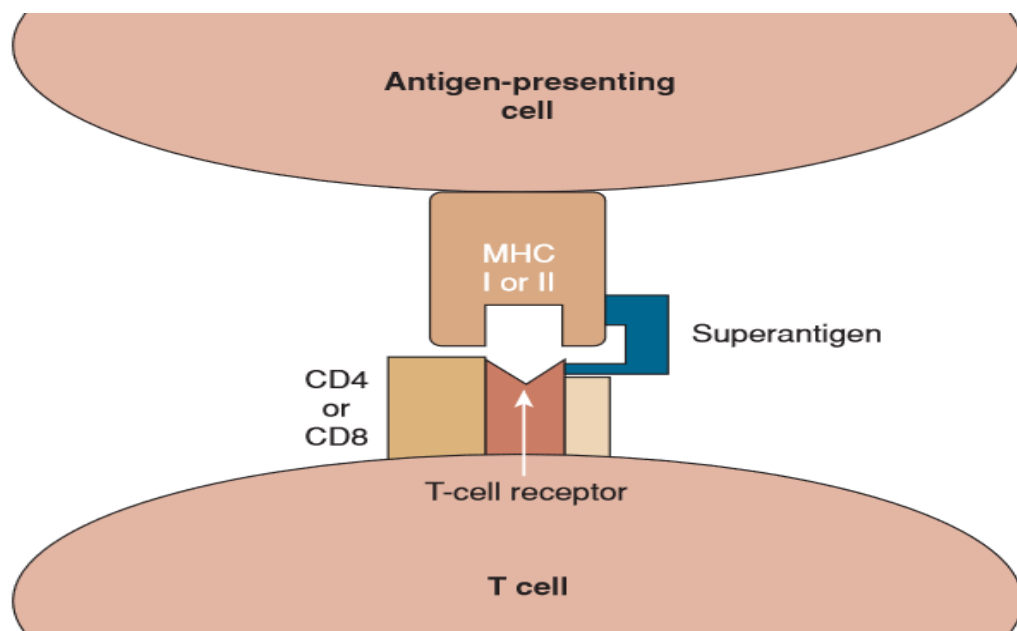


Figure 25: L'interaction d'un super-antigène avec le CMH et les récepteurs des lymphocytes T [42].

- Quel que soit le type du 'déclencheur' bactérien, la réponse immunitaire commence par une réponse inflammatoire accablante due à une production accrue de cytokines pro-

Le profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques

inflammatoires, comprenant le facteur de nécrose tumorale (TNF), l'interleukine-1 (IL-1), l'IL-12, l'interféron gamma (IFN- γ) et IL-6 (Figure 24).

❖ Les cytokines pro-inflammatoires peuvent agir directement ou indirectement par le biais de médiateurs secondaires pour affecter le fonctionnement des organes. Les médiateurs secondaires comprennent l'oxyde nitrique, les thromboxanes, les leucotriènes, le facteur d'activation des plaquettes, les prostaglandines et le complément.

❖ Les médiateurs primaires et secondaires provoquent l'activation de la cascade du complément, la production de prostaglandines et de leucotriènes et l'activation de la cascade de la coagulation [42].

III. Scénario des bactériémies :

Les microorganismes pénètrent dans l'organisme par une porte d'entrée. Les germes se multiplient à proximité de celle-ci et forment un foyer infectieux primaire localisé qui peut être thromboembolique, ganglionnaire ou endocardique. A partir de ce foyer infectieux les germes passent dans la circulation sanguine. Cette inoculation peut être continue ou intermittente.

Le système phagocytes-mononucléaires est activé pour assurer l'élimination des microorganismes. Cependant, si la décharge bactérienne est massive ou bien si l'agent bactérien a la capacité de se multiplier rapidement dans la circulation sanguine système phagocytes-mononucléaires peut se voir dépassé. Des foyers infectieux secondaires peuvent alors apparaître à distance [43].

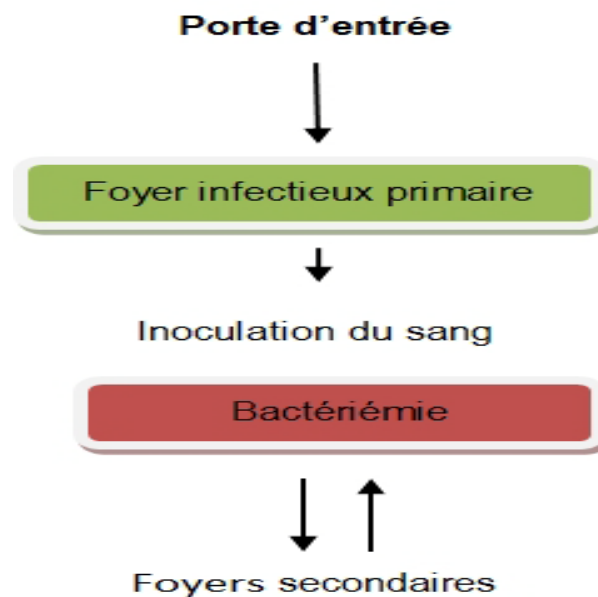


Figure 26 : Le scénario d'une bactériémie [43]

❖ Mécanisme des bactériémies :

- **Bactériémies à point de départ thrombophlébitique:**

Au contact d'un foyer initial bactérien se constitue une thrombophlébite par une réaction inflammatoire de l'endoveine colonisée par des bactéries. La fragmentation du caillot septique est l'origine de l'essaimage bactérien. 9 La porte d'entrée cutanée ou muqueuse n'est pas toujours évidente et la phlébite elle-même est rarement symptomatique. Ce type de bactériémie est en cause dans les bactériémies aiguës dont les germes responsables sont surtout les Cocci Gram positif, les entérobactéries, et les anaérobies. Les principales localisations secondaires sont pulmonaires, ostéo-articulaires, et endocardiques.

- **Bactériémies à point de départ lymphatique :**

Le meilleur exemple est celui de la fièvre typhoïde, l'essaimage sanguin se fait à partir des ganglions mésentériques, dans lesquels s'est opérée la multiplication des germes. Cette migration est relativement lente et progressive par l'intermédiaire des vaisseaux lymphatiques. Les phases d'incubation et d'invasion sont beaucoup plus longues et les métastases septiques plus rares.

- **Bactériémies à point de départ circulatoire :**

C'est le cas de l'endocardite infectieuse dont le développement nécessite une porte d'entrée à partir de laquelle les germes pénètrent dans la circulation. Ils vont se fixer sur les valvules, l'endocarde mural, ou l'intima vasculaire. Les germes emportés par le courant sanguin sont responsables de l'hyperthermie, de la bactériémie.

IV. Facteurs prédictifs d'un sepsis :

1. En fonction du type d'infection :

L'invasion du sang par un pathogène provient le plus souvent d'une source infectieuse focale s'étant disséminée, moins souvent d'une source primaire non identifiable. Si une endocardite mène toujours à une bactériémie, certains autres types d'infections restent localisés dans la plupart des cas. La source de l'infection nous permet de stratifier les patients en trois groupes : ceux à bas risque (< 14 %), à moyen risque (19–25 %) et à haut risque (38–69 %) de bactériémie.

Niveau de risque	Probabilité prétest de bactériémie
Faible • Cellulite • Patients traités en ambulatoire • Pneumonie acquise en communauté • Fièvre acquise en communauté, avec hospitalisation ultérieure	0,02 0,02 0,07 0,13
Moyen • Pyélonéphrite	0,19-0,25 selon les études
Haut • Sepsis sévère • Méningite bactérienne aiguë • Choc septique	0,38 0,53 0,69

Figure 27: Prédiction de bactériémie en fonction du type d'infection [79]

2. Prédiction de bactériémie en fonction de la température et des frissons :

La présence ou l'absence d'état fébrile ne permet pas d'augmenter ou de diminuer la probabilité qu'un patient soit bactériémique. Les frissons et particulièrement les frissons

Le profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques

solennels semblent plus prédictifs, avec des RV+ allant jusqu'à 4,7 pour les frissons solennels [79].

Symptôme	RV positif	RV négatif
Frissons, patient fébrile	2,2	0,56
Frissons, tous les patients	1,6	0,84
Fièvre subjective	1	0,95
Frissons solennels	4,7	
Température, 37,8° à > 40° C	0,3 à 1,9	0,5 à 1,1

Figure 28: Rapports de vraisemblance de certains paramètres à la positivité d'une hémoculture

3. Intérêt de la procalcitonine dans la prédiction d'une bactériémie :

La procalcitonine (PCT) est un marqueur fiable d'un sepsis, tant dans la population adulte que pédiatrique. Son rôle dans la détection d'une bactériémie est de mieux en mieux étudié, avec notamment plusieurs méta-analyses traitant de ce sujet.

Ainsi, il a été démontré que non seulement la valeur de la PCT permet de prédire une bactériémie, mais également – en fonction de son élévation – de suspecter le germe à l'origine de l'infection. Une étude observationnelle, incluant plus de 35 000 patients, a montré qu'avec des seuils allant de <0,5 ng/ml, la PCT a une valeur prédictive négative (VPN) excellente, quel que soit le germe (de 98,4 % pour les bactéries Gram positifs à 99,9 % pour les anaérobies). La PCT médiane pour les bactériémies à Gram négatifs (germes associés à la plus haute élévation de la PCT) est à 2,2 ng/ml. En revanche, en l'absence de bactériémie, la médiane s'abaisse à 0,3 ng/ml. La sensibilité de la PCT est constamment supérieure à la spécificité, rendant ce test principalement utile pour exclure une bactériémie, et non pour la confirmer [79].

4. Scores pour la prédiction d'une bactériémie :

4.1 Score de Shapiro :

Le score de Shapiro permet de stratifier les patients en :

- Bas risque : 0–1 point
- Risque intermédiaire : 2–5 points
- Haut risque : 6points ou plus

Critères majeurs	Critères mineurs (1 point chacun)
• Suspicion d'endocardite: 3 points • Température > 39,4° C: 3 points • Cathéter en place: 2 points	• Température 38,3° à 39,3° C • Age > 65 ans • Frissons • Vomissements • Leucocytes > 18 G/l • Déviation gauche > 5 % • Plaquettes < 150 G/l • Créatinine > 176 µmol/l

Figure 29: Score de Shapiro [79]

4.2 Score de Jones et Lowes :

Tient en compte les critères du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS), retenu si >ou= 2 critères parmi :

- Température >38°C ou <36°C
- Fréquence cardiaque >90bpm
- Rythme respiratoire >22/min
- Glycémie>7,7mmol/l
- Leucocytose>12G /l ou <4G/l ou >10% de formes immatures.
- Altération de fonctions supérieures
- Temps de recoloration capillaire > 2secondes
- Lactatémie>2mmol/l

Le profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques

Le score de Jones et Lowes prédit la positivité d'une hémoculture avec une sensibilité de 93 à 96 %, si au minimum deux des critères sont présents.

A noter que la spécificité du score de Shapiro et celui de Jones et Lewis étant médiocre, leur utilisation nous permet principalement de renoncer aux hémocultures chez les patients à faible risque, mais n'évite pas les faux positifs [79].

V. Le diagnostic étiologique :

1. Facteurs de risque:

Plusieurs facteurs favorisent la survenue de sepsis au cours d'une infection [44]:

- Le diabète, les pathologies cancéreuses, les patients présentant une déficience d'organe majeure, les granulocytopénies et les pathologies chroniques liées à une défaillance d'un ou de plusieurs organes en général.
- l'utilisation de corticostéroïdes au long cours et des immunosuppresseurs.
- la radiothérapie et les chimiothérapies anticancéreuses agressives.
- l'âge des patients : les sujets âgés sont à risque par rapport au sepsis en raison de leur capacité restreinte à résister à l'infection et de leur propension plus grande à avoir une pathologie sous-jacente. De même, les nouveau-nés sont plus disposés à développer un sepsis.
- l'utilisation croissante de dispositifs médicaux implantables (prothèse, pace-maker) ou encore l'emploi des cathéters et sondes urinaires.
- la large utilisation d'antibiotiques sans discrimination qui favorise la sélection de germes résistants.
- un facteur probablement prédominant, encore mal compris, le terrain génétique sous-jacent favorisant tant les infections communautaires que les infections nosocomiales.

2. Les principaux germes responsables de bactériémie et leur porte d'entrée :

La recherche d'une porte d'entrée à l'infection est essentielle au cours des sepsis ou lors de suspicion de bactériémie, car elle permet d'orienter la recherche de l'étiologie bactérienne et ainsi de traiter l'infection selon le site identifié. Les portes d'entrée sont différentes selon le caractère communautaire ou nosocomial de l'infection. Les principales portes d'entrée pour les bactériémies communautaires sont urinaires, digestives, pulmonaires, et plus rarement cutanées ou dentaires. La principale porte d'entrée pour les bactériémies associées aux soins est vasculaire (cathéters). La porte d'entrée est recherchée par l'examen clinique qui guide les examens complémentaires. En absence d'orientation étiologique, un foyer pulmonaire doit être recherché par la réalisation d'un cliché thoracique, une infection urinaire en pratiquant une bandelette urinaire et un ECBU. Un foyer infectieux profond vésiculaire, abdominal ou urinaire, doivent également être recherchés en réalisant une échographie abdominale. Au moindre doute, une ponction lombaire sera pratiquée. L'hémoculture est systématique, il existe en fait une bactériémie dans 25%–31% des cas lors du sepsis, et dans presque 70% en présence du choc septique [45]. Dans 15 à 30 % des cas, aucune porte d'entrée n'est identifiée et environ un tiers des patients présentant un choc septique n'ont pas de documentation bactériologique [46].

Le Tableau (IX) regroupe les principaux germes communautaires et nosocomiaux selon la porte d'entrée de l'infection au cours du sepsis et du choc septique.

Le profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques

Tableau IX : Principaux germes communautaires et nosocomiaux chez les patients développant un choc septique [44].

Sources de sepsis potentielles	Poumon	Abdomen	Peau/ Tissus mous	Tractus urinaire	Système nerveux central
Principaux germes communautaires	–Streptococcus pneumoniae –Haemophilus influenzae –Legionella sp. –Chlamydia pneumoniae	–Escherichia coli –Bacteroides fragilis	–Streptococcus pyogenes –Staphylococcus aureus –Clostridium sp. –Infections polymicrobiennes : Bacilles aérobies à Gram négatif, Pseudomonas aeruginosa, Anaérobies, Staphylococcus sp.	–Escherichia coli –Klebsiella sp. –Enterobacter sp. –Proteus sp.	–Streptococcus pneumoniae –Neisseria meningitidis –Listeria monocytogene –Escherichia coli –Haemophilus influenzae
Principaux germes nosocomiaux	–Staphylococcus aureus –Pseudomonas aeruginosa –Bacilles aérobies à Gram négatif	–Bacilles aérobies à Gram négatif –Anaérobies - Candida sp.	–Staphylococcus aureus –Bacilles aérobies à Gram négatif	–Bacilles aérobies à Gram négatif –Staphylococcus aureus –Pseudomonas aeruginosa –Enterococcus sp.	–Staphylococcus sp. –Pseudomonas aeruginosa –Escherichia coli –Klebsiella sp.

VI. Diagnostic au laboratoire:

Le diagnostic de la bactériémie se fait grâce à une hémoculture, prélèvement qui consiste à mettre en culture du sang circulant qui est normalement stérile, afin de pouvoir rapidement détecter et identifier l'agent infectieux responsable

Que l'on ait recours à des hémocultures surveillées de manière manuelle ou automatisée, on ensemence généralement deux flacons pour chaque prélèvement, un flacon aérobie et un flacon anaérobie. Puisque l'isolement de bactéries anaérobies dans les hémocultures est en constante diminution, l'opportunité du flacon anaérobie pourrait être discutée, sauf lors de suspicion d'infections à point de départ gynécologique, oto-rhino-laryngologique ou colorectal. Cependant, certaines souches de *streptocoques* et d'*entérocoques* ont une croissance facilitée par une atmosphère anaérobie, et de nombreuses bactéries aéro-

Le profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques

anaérobies, voire aérobies strictes (*Pseudomonas aeruginosa* en présence de nitrates) peuvent cultiver en anaérobiose. Enfin, le principal gain tient au fait que l'ensemencement du flacon anaérobie double le volume de sang mis en culture [47].

1. Milieux d'hémoculture :

1.1 Nature du milieu de l'hémoculture :

Actuellement, quatre milieux sont utilisés comme base [47] :

- *Trypticase soja* pour les flacons SA® (aérobies) et SN® (anaérobies) dépourvus de charbon de l'automate BacT/ALERT® (bioMérieux), les flacons BD Bactec® des automates Bactec® (Becton Dickinson) ainsi que pour les flacons manuels Signal® (Oxoid);
- *Trypticase soja + cœur-cervelle* pour les flacons FA® (aérobies) et FN® (anaérobies) comportant du charbon de l'automate BacT/ALERT® (bioMérieux);
- *Trypticase soja enrichi en caséine-peptone supplémenté en acides aminés* pour les flacons FA Plus® (aérobies), FN Plus® (anaérobies) et PF Plus® (pédiatriques) avec billes polymériques adsorbantes de l'automate BacT/ALERT® (bioMérieux);
- *Bouillon à base de peptones* pour les flacons VersaTREK REDOX® de l'automate VersaTREK® (Trek Diagnostic System).

Tous ces milieux sont supplémentés avec des nutriments et des facteurs de croissance (vitamines, hémine, hydrates de carbone, cystéine, etc.) permettant la culture des microorganismes retrouvés en pathologie humaine.

1.2 Conditions physicochimiques et additifs présents dans les milieux :

Quels que soient les systèmes et les flacons utilisés, on joue sur plusieurs facteurs [47] :

➤ Pression :

Les flacons utilisés pour les hémocultures sont fabriqués sous pression réduite (sous vide) permettant un ensemencement direct du flacon au travers d'un opercule.

➤ Atmosphère :

La plupart des flacons commercialisés comportent une atmosphère enrichie en CO₂ afin de favoriser la culture des germes exigeant une atmosphère enrichie en CO₂ tels que *Brucella*, *Neisseria*, *Haemophilus*, *Streptococcus* et *Campylobacter*, ce CO₂ constituant un facteur de croissance ou un facteur de départ pour de nombreuses espèces. En général, l'atmosphère des différents flacons est constituée de gaz tels que CO₂ et O₂ pour les flacons aérobies et CO₂ et H₂ ou N₂ pour les flacons anaérobies.

➤ Anticoagulant :

Le polyanéthol sulfonate de sodium (SPS) est l'anticoagulant le plus couramment utilisé dans les bouillons d'hémocultures. Le SPS possède des activités inhibitrices vis-à-vis de l'activité bactéricide du sérum, de la phagocytose cellulaire, du complément, du lysozyme, ainsi que sur certains antibiotiques tels que les aminosides. Toutefois, une concentration trop importante de SPS peut inhiber la culture de certaines souches de *Neisseria* spp., de *Peptostreptococcus anaerobius* ou de *Streptobacillus moniliformis*.

➤ Neutralisation des antibiotiques :

Pour certains flacons d'hémocultures, les fabricants ajoutent soit des résines adsorbantes de cations (Bactec®), soit du charbon activé (BacT/ALERT®), soit des billes polymériques adsorbantes échangeuses d'ions (BacT/ALERT®), substances qui auraient un effet neutralisant sur les antibiotiques. De toute manière, si le patient reçoit des antibiotiques, il est toujours conseillé de pratiquer le prélèvement à la « vallée », c'est-à-dire juste avant réadministration des antibiotiques, moment où leurs concentrations sanguines sont les plus faibles, ou après avoir pratiqué une « fenêtre thérapeutique ». Les résines interviendraient aussi dans la lyse cellulaire, permettant la libération des bactéries intracellulaires.

2. Prélèvement pour hémoculture :

2.1 Mode de prélèvement :

Le prélèvement doit être réalisé après une asepsie rigoureuse. Toute contamination par des germes cutanés ou ambiants peut compromettre la culture de la bactérie recherchée et/ou gêner l'interprétation du résultat. Le port de gants est indispensable mais, au préalable, le préleveur doit impérativement se laver les mains avec une solution hydro-alcoolique. L'asepsie de la peau du patient au point de ponction doit être une antisepsie cutanée en cinq temps :

- Déterision avec le savon doux stérile ;
- Rinçage à l'eau stérile ;
- Séchage avec des compresses stériles;
- Application d'un antiseptique majeur alcoolique (PVPI ou Chlorhexidine);
- Séchage spontané

Le bouchon du flacon d'hémoculture est désinfecté soigneusement avec de la polyvidone iodée. Le système de prélèvement est généralement constitué d'une tubulure munie à chaque extrémité d'une aiguille, l'une servant à pratiquer la ponction veineuse et l'autre l'inoculation du flacon grâce à un adaptateur.

La ponction veineuse constitue la méthode de prélèvement habituelle des hémocultures, les autres sites de ponction, cathéters veineux ou artériels par exemple, augmentant la fréquence des contaminants. Cependant, il faut bien garder à l'esprit que la peau possède une flore bactérienne où l'on retrouve principalement des staphylocoques et apparentés (*Staphylococcus epidermidis*, *S. saprophytiques*, *Micrococcus*, etc.) et des corynébactéries aérobies. Le nombre de bactéries cutanées est estimé entre 10^2 et 10^5 par cm^2 , d'où l'importance d'une asepsie rigoureuse avant le prélèvement pour éviter tout risque de contamination des flacons par ces germes [47].

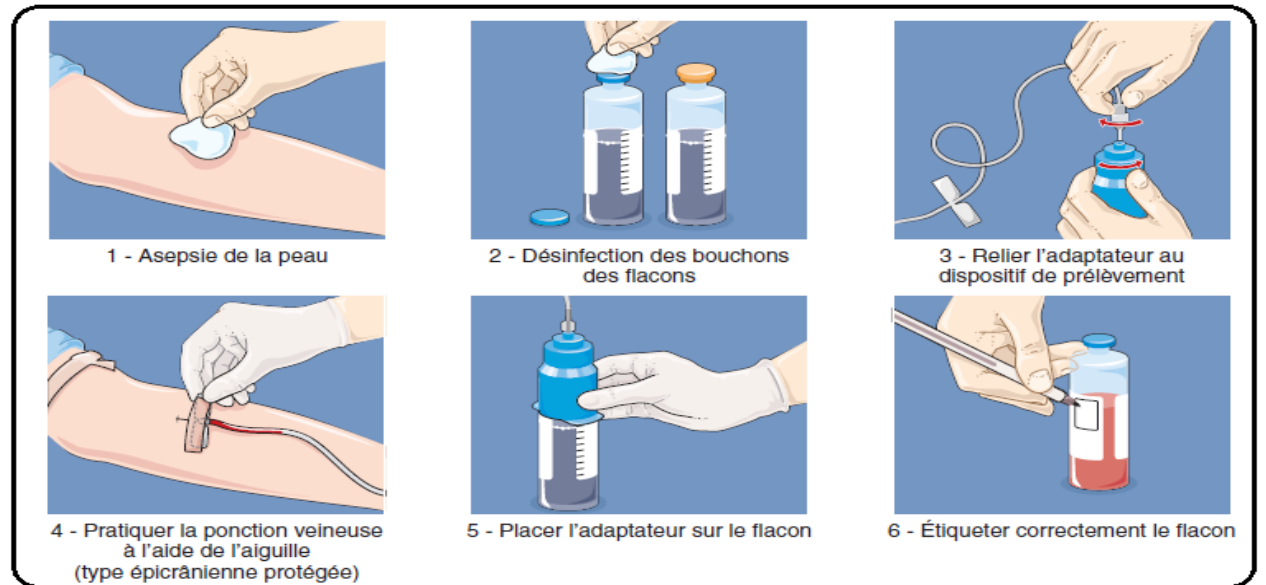


Figure 30 : Procédures de prélèvement direct des flacons d'hémoculture [48]

2.2 Moment du prélèvement :

Pour éviter tout faux négatif, il est impératif de pratiquer le prélèvement le plus tôt possible au cours de la maladie et surtout avant toute mise en route d'antibiothérapie. Dans le cas contraire, une fenêtre thérapeutique de 48 à 72 heures est recommandée. À l'exception des infections du système vasculaire où la bactériémie est continue, le moment du prélèvement est important car la bactériémie est discontinue, ce qui peut modifier la qualité du prélèvement. Les signes évocateurs sont très variés, notamment en fonction du foyer initial; toutefois, on peut retrouver :

- Des fièvres prolongées et inexpliquées ou évoluant par pics, signant la présence de bactéries dans le sang
- Une hypothermie notamment pour des septicémies à cocci ou bacilles à Gram négatif témoignant d'un état infectieux sévère
- La survenue de frissons, de marbrures ou de sueurs
- Une splénomégalie ;
- Une suspicion d'endocardite ;
- Tout signe traduisant un trouble de la coagulation sanguine, tel un purpura.

Le profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques

2.3 Nombre et volume des prélèvements :

Chez l'adulte, un volume de 10 ml constitue donc un minimum et un doublement du volume (20 ml) augmente de 30 % la positivité des prélèvements. Deux à trois hémocultures par 24 heures sont généralement suffisantes pour isoler le germe responsable de la bactériémie. Un grand nombre de prélèvements exposant à une augmentation du risque de contamination, il est recommandé de ne pas dépasser 3 hémocultures par 24 heures, mais aussi maintenant de les réaliser en un seul et unique prélèvement, les trois à la suite. Chez le nourrisson et l'enfant, la densité bactérienne étant plus élevée (souvent supérieure à 1000 UFC/ml), un volume de 1 à 2 ml est suffisant [47].

2.4 Acheminement Les hémocultures :

Les hémocultures doivent être acheminées le plus rapidement possible au laboratoire afin d'être introduites dans l'automate le plus tôt possible. Chaque hémoculture doit être étiquetée correctement et accompagnée d'une demande sur laquelle figureront : nom, prénom et date de naissance du patient; le service d'origine ; la date, l'heure et le mode de prélèvement (veineux direct ou sur cathéter ou autre dispositif) ainsi que la température du patient au moment où il est effectué, sans oublier de mentionner une éventuelle antibiothérapie et la nature de celle-ci.

2.5 Incubation des flacons :

Une incubation à 35 °C pendant 7 jours est recommandée pour les systèmes manuels. La lecture est visuelle et doit être réalisée deux fois par jour au cours des 48 premières heures, puis seulement une fois par jour pour les 5 jours suivants. L'observateur va rechercher la présence d'un trouble du milieu provoqué par la croissance bactérienne, d'une hémolyse, d'un coagulum, de colonies au fond du flacon ou de production de gaz. En revanche, pour les systèmes automatisés, une incubation de 5 jours suffit. Au-delà de ce délai, les bactéries détectées sont généralement des contaminants qui étaient en très faible quantité.

3. Traitement des flacons ensemencés :

Devant toute suspicion de positivité (système manuel ou automatique), un examen microscopique et une mise en culture sont réalisés sur les flacons [47].

3.1 Examen microscopique :

Le bouillon est prélevé de façon aseptique après avoir désinfecté l'opercule du flacon à l'aide d'une seringue et du dispositif fourni par le fabricant. L'examen du bouillon est effectué en deux étapes :

- Etat frais afin d'observer la morphologie et la mobilité des bactéries;
- Coloration de Gram pour déterminer plus précisément la morphologie des bactéries, cocci ou bacille et leur affinité tinctoriale, caractère à Gram positif ou négatif.

Pour certains germes, on peut avoir recours à d'autres colorations (bleu de méthylène, acridine orange, etc.). Tout résultat positif de l'examen direct doit être communiqué rapidement au clinicien, notamment si plusieurs flacons sont positifs, si l'examen direct est évocateur de *Clostridium* ou de *Neisseria*, ou si les patients sont à risque (immunodéprimés, aplasiques, tableaux de choc, etc.). L'examen direct, morphologie et Gram, peut être trompeur et l'orientation initiale pourra être corrigée lors de l'examen direct des repiquages [47].

3.2 Ensemencement :

Les repiquages des flacons suspects sont effectués en fonction de l'examen direct. Les cultures étant généralement mono microbiennes, des milieux gélosés non sélectifs seront utilisés : géloses Columbia avec 5 % de sang incubées en aérobiose pendant 48 heures et en anaérobiose pendant 5 jours, géloses au sang cuit enrichies placées sous CO₂ pendant 48 heures lorsqu'un *Haemophilus* spp. ou une *Neisseria* spp. sont évoqués. Si à l'examen direct un mélange de bactéries est suspecté, des milieux sélectifs pourront alors être utilisés : la gélose ANC (acide nalidixique–colistine) ou la gélose CAP (colistine–aztréonam) pour isoler sélectivement les bactéries à Gram positif et la gélose CLED pour les bacilles à Gram négatif. Le choix de l'atmosphère (aérobiose, CO₂ ou anaérobiose) pour l'incubation de ces milieux à 37 °C dépend du diagnostic présomptif. Les flacons sont conservés à température ambiante pour un éventuel nouveau repiquage ultérieur si les cultures sont restées négatives.

4. Interprétation des résultats de l'hémoculture :

4.1 Hémoculture positive :

L'interprétation des hémocultures positives est simple si le même germe est retrouvé à partir de plusieurs prélèvements et si la clinique est évocatrice. De plus, lorsqu'un pathogène spécifique (*Brucella* spp., *Listeria* spp., *Salmonella* spp., *Haemophilus* spp., *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, Groupe HACEK, *Pasteurella* spp., *Campylobacter* spp., *Bacteroides* spp. et éléments fongiques) est retrouvé, même à partir d'une seule hémoculture positive, l'étiologie de l'infection ne fait aucun doute. En revanche, lorsqu'un germe commensal est isolé sur les deux flacons d'une seule hémoculture ou à partir d'un seul flacon, le bactériologiste doit tenter de faire une distinction entre souillure et véritable infection. Cette interprétation est impossible sans une étroite collaboration avec le clinicien, ce d'autant plus que les germes isolés (dans certains cas *Staphylococcus aureus* et souvent staphylocoques à coagulas négatif, *Corynebacterium* spp., *Bacillus* spp. et *Propionibacterium* spp.) appartiennent généralement à la flore cutanée et/ou environnementale. Par conséquent, la réalisation d'une hémoculture unique devrait être bannie de la pratique clinique puisque son interprétation en cas de positivité est très délicate. Ce problème se rencontre aussi lorsque le patient est porteur de matériel étranger, cathéter et prothèse, puisque des staphylocoques à coagulas négative, particulièrement *Staphylococcus epidermidis*, sont majoritairement isolés d'hémocultures [47].

4.2 Hémoculture négative :

Les hémocultures négatives signent le plus souvent une absence réelle de bactéries dans le sang. Cependant, devant un contexte clinique évocateur de sepsis, d'endocardite infectieuse ou de tout autre syndrome infectieux, il faut toujours penser à une fausse négativité. Les causes d'échec de cultures sont nombreuses : prélèvement effectué au moment non optimal, trop tardivement au cours de la maladie ; prélèvement pratiqué sous antibiothérapie ; quantité insuffisante de sangensemencé ; infection localisée sans bactériémie ; micro-organisme de culture impossible, ou enfin origine non bactérienne. Des repiquages négatifs d'hémocultures peuvent aussi être dus à un micro-organisme de culture difficile, le choix des conditions de subcultures n'étant pas adapté et/ou le temps de culture trop court. En effet, pour certains

Le profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques

microorganismes ayant des exigences nutritives particulières, les subcultures pourront se faire sur des milieux différents et en atmosphère adaptée en fonction de la morphologie et du contexte clinique, notamment pour les bactéries comme *Brucella* spp., *Campylobacter* spp., *Legionella* spp., *Mycoplasma* spp., les bactéries du groupe HACEK, ou des bactéries anaérobies [47].

VII. La résistance aux antibiotiques :

Les antibiotiques sont des médicaments utilisés pour traiter et prévenir les infections bactériennes. La résistance aux antibiotiques survient lorsque les bactéries évoluent en réponse à l'utilisation de ces médicaments. La résistance aux antibiotiques atteint désormais des niveaux dangereusement élevés dans toutes les régions du monde. Pour un nombre croissant d'infections bactériennes, le traitement devient plus difficile, voire impossible parfois, du fait de la perte d'efficacité des antibiotiques [49].

1. Définitions :

La résistance bactérienne est la capacité des bactéries à résister ou à se développer en présence des antibiotiques. Elle se manifeste par une croissance des germes en présence de concentrations élevées d'antibiotique ou par une augmentation de la concentration minimale inhibitrice par rapport à la sensibilité normale d'un ensemble de bactéries appartenant à une même espèce.

La résistance naturelle: Elle fait partie du code génétique de l'espèce et est donc présente chez toutes les souches d'une même espèce. Elle se transmet à la descendance de manière verticale et reste stable en fonction du temps. Elle définit le phénotype sauvage de l'espèce. Les mécanismes sont variés : absence de cible, production d'enzymes inactivatrices de l'antibiotique, absence d'accès à la cible. [50]

- Exemples de résistance naturelle :

– *Klebsiella* spp produit naturellement des bêta-lactamases. Cette enzyme est alors présente dans l'espace péri-plasmique de la bactérie et conduit à la destruction d'antibiotiques comme les pénicillines A, avant que ceux-ci ne puissent atteindre leur cible bactérienne ;

Le profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques

–Les bactéries anaérobies sont naturellement résistantes aux aminosides car le passage des aminosides à travers la membrane cytoplasmique nécessite un système de transport actif absent chez les anaérobies.

La résistance acquise: Elle ne concerne qu'une partie plus ou moins importante de souches au sein d'une même espèce ou d'un genre. Elle est variable dans le temps et dans l'espace. Sa survenue est brutale, secondaire à un événement imprévisible. Elle existe grâce à l'acquisition d'un ou de plusieurs mécanismes de résistances également transmissibles à la descendance. Elle détermine un phénotype bien précis différent du phénotype sauvage. La généralisation de l'utilisation des antibiotiques a conduit à une sélection des souches résistantes. Ce phénomène a atteint une telle ampleur que seul l'antibiogramme permet de définir avec certitude le comportement d'une souche isolée vis-à-vis des antibiotiques. [50].

2. Mécanismes d'acquisition de résistance :

2.1 Support génétique de résistance aux antibiotiques :

- **La résistance chromosomique acquise :** est la conséquence de mutations au sein du génome d'une bactérie. Ces mutations spontanées sont une cause mineure de résistance aux antibiotiques (moins de 20%). Elles se transmettent verticalement au sein du clone bactérien concerné. Leur aspect revêt un caractère de modification de la cible des antibiotiques.
- **La résistance extra-chromosomique :** a pour support des éléments génétiques mobiles : plasmides, transposons ou intégrons. Elle représente plus de 80% des résistances acquises aux antibiotiques. Elle se transmet horizontalement d'une bactérie à l'autre, y compris entre espèces différentes

•**Les plasmides** sont des molécules d'ADN extra chromosomiques capables de réplication autonome ; et pouvant conférer une résistance aux principales classes d'antibiotiques. Une même bactérie peut porter un ou plusieurs plasmides selon leur compatibilité mutuelle et chacun d'eux peut contenir un ou plusieurs gènes de résistance. Les plasmides peuvent également se transmettre à une souche sensible

Le profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques

principalement par conjugaison mais aussi par transformation ou transduction à l'aide de bactériophages. Les plasmides, en fonction de leur efficacité de conjugaison, vont permettre le transfert horizontal de ces composantes à d'autres bactéries qui peuvent être de différentes espèces, genres et familles. Les plasmides peuvent acquérir d'autres gènes de résistance par l'intermédiaire d'éléments transposables et d'intégrons par exemple. Noter que les plasmides transmettent aussi des caractères métaboliques des gènes d'enzymes dont celles dégradant les antibiotiques. [51-53]

- **Les éléments génétiques transposables:** Les éléments transposables sont des séquences d'ADN ayant la capacité de se déplacer et de s'insérer à différents endroits dans un chromosome ou un plasmide par un processus de transposition anarchique. Il existe différents types d'éléments transposables: –Les séquences d'insertion (SI) sont de courtes séquences génétiques de 800 à 2000 pb qui codent uniquement pour la transposition. –Les transposons codent également pour les déterminants de la transposition ainsi que pour d'autres fonctions, notamment celle de conférer la résistance. [54]

- **Les intégrons:** L'ampleur de la diffusion de la résistance est attribuable en majeure partie par le déplacement des gènes de résistance par le biais d'intégrons [53]. Ceux-ci étant sont des éléments génétiques mobiles avec une structure spécifique composée de deux segments conservés encadrant une région centrale appelée « cassette ». La transposition des intégrons n'est pas anarchique et a lieu au niveau de sites spécifiques, celle-ci peut recevoir, à différents moments des gènes variés dont ceux de la résistance aux antibiotiques qui vont s'insérer toujours au même endroit « site d'insertion » ce qui provoque l'allongement de l'intégron dans un sens. Les intégrons peuvent être associés à des (SI), des transposons ou des plasmides pouvant leur conférer une mobilité. Les plasmides sont des vecteurs importants pour leur transmission entre les bactéries dans l'environnement hospitalier. [55]

2.2 Mécanismes biochimiques de résistance aux antibiotiques :

Plusieurs mécanismes ont été développés par les bactéries afin de neutraliser l'action des antibiotiques. Une bactérie peut présenter un ou plusieurs de ces mécanismes de résistance illustrés dans la figure (31).

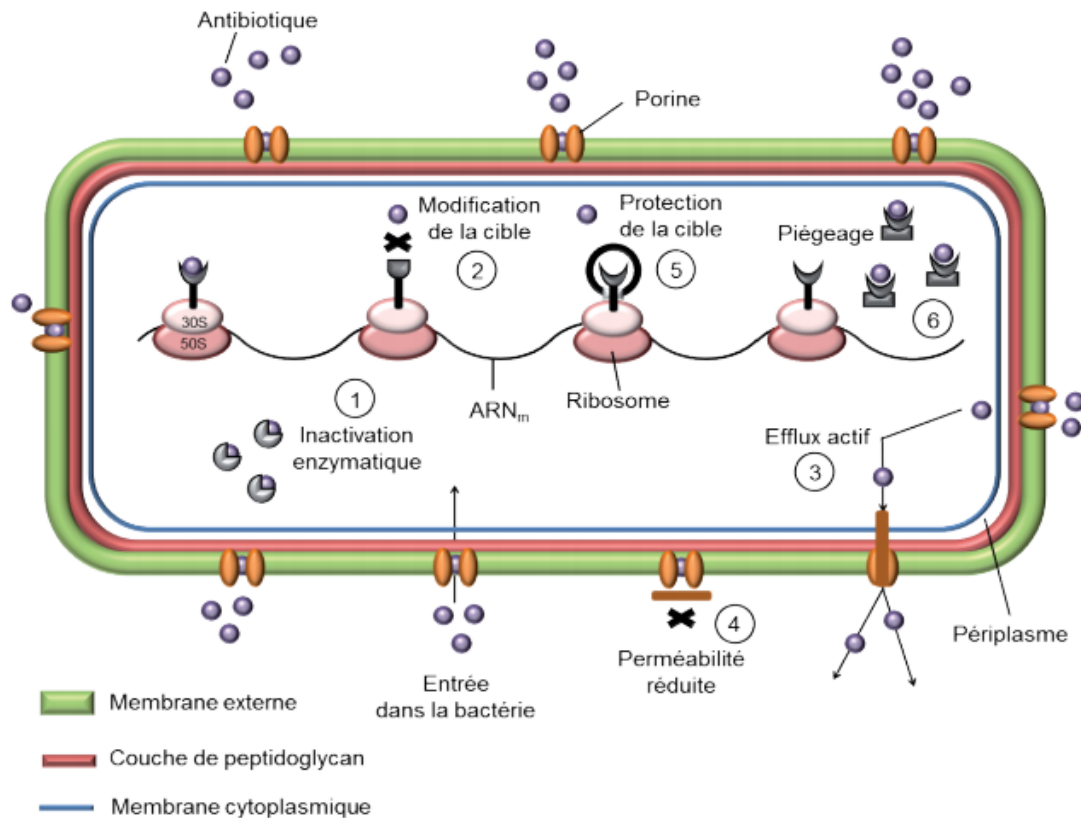


Figure 31: Mécanismes de résistance illustrés sur une bactérie gram négative [56].

2.2-1 L'inactivation de l'antibiotique par la production d'enzymes [57-59] :

L'inactivation enzymatique de l'antibiotique représente le principal mécanisme de résistance des bêta-lactames, des aminoglycosides et des phénicolés. On décrit également ce type de résistance pour le groupe MLS (macrolides, lincosamides, streptogramines), pour les tétracyclines, pour la fosfomycine et plus récemment pour les fluoroquinolones, bien que cette inactivation ne représente pas le mécanisme de résistance qui prévaut pour ces molécules.

Le profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques

L'enzyme en modifiant le noyau actif de l'antibiotique par clivage ou par addition d'un groupement chimique, empêche la fixation de l'antibiotique sur sa cible et provoque une perte d'activité. Parmi les réactions biochimiques catalysées par ces enzymes bactériennes, on peut citer des hydrolyses, des acétylations, des phosphorylations, des nucléotidylations, des estérifications, des réductions et des réactions d'addition d'un glutathion. Ces enzymes sont généralement associées à des éléments génétiques mobiles.

2.2-2 La modification de la cible [57-59] :

La cible de l'antibiotique peut être structurellement modifiée ou remplacée, de telle sorte que le composé antibactérien ne puisse plus se lier et exercer son activité au niveau de la bactérie. La modification de la cible, mécanisme de résistance décrit pour presque tous les antibiotiques, est particulièrement importante pour les résistances aux pénicillines, aux glycopeptides et aux molécules du groupe MLS chez les bactéries Gram positives, et pour les résistances aux quinolones chez les bactéries Gram positives et Gram négatives. Ce type de résistance peut être la conséquence de l'acquisition de matériel génétique mobile codant pour une enzyme modifiant la cible de l'antibiotique, ou peut résulter d'une mutation au niveau de la séquence nucléotidique de la cible. Le remplacement de la cible de l'antibiotique est, quant à lui, un mécanisme décrit pour les sulfamidés, les diaminopyrimidines et les bêta-lactames.

2.2-3 Le mécanisme d'efflux actif [57-59] :

L'efflux actif, médié par des protéines transmembranaires connues sous le terme de pompes à efflux ou transporteurs actifs, est un mécanisme nécessitant de l'énergie et utilisé par les bactéries, pour expulser des métabolites et des composés toxiques étrangers tels que des antibiotiques et d'autres médicaments. Ces pompes à efflux ont généralement une spécificité de substrats assez large, et seulement certaines d'entre elles confèrent une résistance aux antibiotiques. La résistance provient de la réduction de concentration en antimicrobien dans le cytoplasme de la bactérie, ce qui prévient et limite l'accès de l'antibiotique à sa cible.

On classe ces pompes à efflux sur base notamment de leur spécificité de substrats et de la source d'énergie employée :

Le profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques

- **Les pompes SDR** (specific drug-resistance) : sont des transporteurs très spécifiques et généralement responsables de hauts niveaux de résistance dont les gènes sont portés par des éléments génétiques mobiles, représentent un important mécanisme de résistance aux tétracyclines essentiellement parmi les bactéries Gram négatives, aux composés du groupe MLS et aux phénicolés.

- **Les pompes MDR** (multiple-drug-resistance): sont des transporteurs qui agissent sur une multitude de molécules et sont généralement responsables de bas niveaux de résistance dont les gènes sont fréquemment chromosomiques. Elles sont classées en deux groupes sur base de la source d'énergie utilisée : les transporteurs ABC (ATP-binding cassette) utilisant l'hydrolyse de l'ATP, et les transporteurs secondaires exploitant le gradient électrochimique transmembranaire de protons et d'ions sodium pour expulser la molécule à l'extérieur de la cellule et responsables de résistances multiples aux antibiotiques.

2.2-4 Une diminution de la perméabilité à l'antibiotique [57-59]:

Contrairement aux bactéries Gram positives, dont la membrane est traversée par les antibiotiques par simple diffusion, les bactéries Gram négatives possèdent quant à elles une enveloppe plus complexe et plus difficilement franchissable. Au sein des bactéries Gram négatives, les antibiotiques hydrophiles pénètrent dans la bactérie via des protéines transmembranaires nommées porines, alors que les molécules hydrophobes diffusent simplement à travers la couche phospholipidique. Des mutations au niveau des gènes qui codent pour les porines et qui conduisent à leur perte, ou à la réduction de leur taille ou à une diminution de leur expression, se traduiront par l'acquisition de bas niveaux de résistance vis-à-vis de nombreux antibiotiques.

La réduction de l'expression de la porine OmpF par exemple chez *E. coli* entraîne une réduction de sensibilité aux quinolones, aux bêta-lactames, aux tétracyclines et au chloramphénicol. La diminution de la perméabilité est un mécanisme de résistance très

Le profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques

important chez les bactéries Gram négatives et plus précisément chez *P.aeruginosa* et les *Enterobacteriaceae*, étant donné le large spectre d'antibiotiques qu'elle cible.

Ce mécanisme de résistance est également décrit chez des germes anaérobies pour expliquer leur résistance naturelle aux aminoglycosides ainsi que chez des bactéries anaérobies facultatives telles que les entérocoques et les streptocoques pour expliquer leur faible niveau de sensibilité observé vis-à-vis des aminosides. En effet, cette famille d'antibiotiques pénètre à l'intérieur des cellules bactériennes via un mécanisme de transport dépendant d'un métabolisme aérobie.

2.2-5 La protection de la cible par un encombrement ribosomal [60-62] :

La protection de la cible de l'antibiotique est un mode de résistance bien connu pour la famille des tétracyclines et plus récemment décrit pour les quinolones et les fluoroquinolones. Il existe plus de huit protéines de protection ribosomiale qui confèrent une résistance aux tétracyclines en les déplaçant de leur site de fixation réalisant encombrement stérique au niveau du ribosome.

Depuis quelques années, des souches présentant des résistances sub-cliniques dites à bas niveau aux fluoroquinolones ont été observées. Ces résistances sont notamment dues à la présence de gènes plasmidiques *nr* (quinolone resistance). Les protéines *nr* en se fixant sur les topoisomérases, cibles des fluoroquinolones, réduisent l'affinité de la famille d'antibiotiques pour leurs cibles. Ce mécanisme a été rapporté parmi différentes bactéries Gram négatives à travers le monde, et des analogues de ces gènes ont également été décrits chez des bactéries Gram positives [63].

2.2-6 Le piégeage de l'antibiotique [58] :

La bactérie peut piéger un antibiotique en augmentant la production de sa cible ou en produisant une molécule possédant une affinité pour ce dernier. Il en résulte une diminution de l'antibiotique au niveau de la cible. Ce mécanisme a été décrit chez de nombreuses espèces bactériennes notamment pour les sulfamidés et le triméthoprimé chez qui des mutations chromosomiques sont responsables d'une surproduction de leur cible au niveau bactérien. Ce

Le profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques

mécanisme de résistance est également impliqué chez certaines souches de *S. aureus* pour les glycopeptides et chez l'*E. coli* pour la tobramycine.

VIII. Traitement :

1. Buts :

Les buts du traitement consistent à :

- Stériliser le sang en éliminant le(s) germe(s) pathogène (s)
- Traiter la porte d'entrée
- Eviter la survenue des complications, les prendre en charge dans le cas échéant.
- Traiter les localisations secondaires éventuelles

2. Moyens :

2.1 Antibiothérapie [22] :

Elle en est la base, et nécessite une maîtrise de la prescription. Le principe de l'antibiothérapie comme dans toutes les infections sévères bactériennes repose sur une association de deux antibiotiques actifs sur la souche, à bonnes doses, de façon précoce, initialement administrée par voie intraveineuse, pendant au moins trois semaines. Cette antibiothérapie devra être guidée par l'étude du germe in vitro. Le but d'associer plusieurs antibiotiques est :

- D'obtenir un effet synergique,
- D'augmenter la vitesse de bactéricidie,
- D'élargir le spectre d'activité.

L'association d'antibiotiques présente cependant des inconvénients, à savoir un coût plus élevé, le cumul des effets secondaires des classes médicamenteuses associées, le risque d'émergence de germes de plus en plus résistants à plusieurs classes d'antibiotiques. Le choix de l'antibiothérapie dépend :

Le profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques

- Du spectre d'activité contre les bactéries pouvant être responsables de l'infection en cause
- Des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamique, laissant prévoir une pénétration adéquate au site de l'infection et une activité suffisante en fonction de la gravité de l'infection
- Le moindre risque potentiel d'accident toxique ou allergique
- Le minimum de dommage écologique.

2.2 Moyens de réanimation :

Les différents moyens de réanimation sont :

- L'oxygénation
- L'intubation trachéale
- La ventilation assistée
- Le cathétérisme veineux central et périphérique
- La sonde urinaire et naso-gastrique
- Les catécholamines.

2.3 Moyens Chirurgicaux :

Ils s'appliquent généralement à la porte d'entrée et éventuellement aux localisations secondaires septiques :

- Retrait d'un dispositif intravasculaire infecté, d'une sonde vésicale, ou d'une sonde d'intubation
- Incision d'un abcès, drainage chirurgical, ponction, parage d'une plaie, une escarre

3. Indications :

En l'absence de choc septique, le choix de l'antibiotique dans le traitement empirique repose sur la connaissance du site de l'infection qui oriente d'emblée vers un agent pathogène, et de l'épidémiologie locale des agents pathogènes [64], ainsi :

- Si la porte d'entrée est urinaire, faisant évoquer une infection par une bactérie Gram négatif (ex : *Escherichia coli*) il sera utilisé de préférence l'association : Céphalosporine de 3ème génération (céfotaxime ou ceftriaxone) + gentamicine en parentérale.
- Si la porte d'entrée est cutanée, l'antibiothérapie ciblera avant tout une bactérie Gram positif, telle que le *staphylocoque*. Les associations seront alors, soit une pénicilline M en IV + gentamicine, soit avec glycopeptides (vancomycine) en IV en cas de suspicion de méticillino-résistance.
- S'il s'agit d'une brûlure cutanée, l'orientation se fera vers le *Pseudomonas*, le traitement sera l'association ceftazidime+ tobramycine ou ceftazidime + fluoroquinolone.
- En l'absence de tout foyer évident, l'association de préférence sera C3G+ métronidazole.
- La poursuite de l'antibiothérapie sera adaptée en fonction des résultats de l'antibiogramme.

En présence d'un choc septique, en plus du traitement antibiotique de base, des gestes d'urgence doivent être exécutés avec plus de rapidité et de précision, chez un malade bien installé à plat sur un lit, jambes légèrement surélevées, il faudra obligatoirement veiller à :

- La perméabilité des voies aériennes à la ventilation,
- L'oxygénation par masque, par sonde nasale, ou ventilation assistée après intubation si nécessaire, sous contrôle de la gazométrie artérielle,
- Le maintien d'une PaO₂ au-dessus de 60mmHg,
- Remplissage vasculaire
- Si l'objectif de PAM supérieure à 65 mmHg n'est pas atteint, le recours aux vasopresseurs et en particulier à la noradrénaline est indiqué.

Le profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques

- En fonction du tableau hémodynamique avec en particulier une forte composante de défaillance cardiaque la dobutamine peut être utilisée [65].

IX. Discussion des résultats :

1. Taux de bactériémies par rapport aux hémocultures réalisées :

L'importance de l'hémoculture pour la détection des bactériémies est connue. De nombreux travaux y ont été consacrés. Tels sont les cas de ceux de Diekema DJ. et al et de Takeshita N. et al [66,67]. En effet, selon une étude menée en Inde en 2016, le taux de positivité des hémocultures était de 16,5% [68]. De même, pour la série de Bhandari P. et al et d'Eshetu S. et al où les hémocultures étaient positives dans 15,4% et 15,2% des cas [69,70]. Dans notre série, ce taux était d'une moyenne de 17%; un taux qui est très proche de ce qui a été rapporté dans les trois travaux.

Cependant, dans une étude Marocaine menée à Meknès et une autre menée en Algérie, les taux de bactériémies par rapport aux hémocultures réalisées étaient plus élevés avec des pourcentages respectivement de 34,90% et 31,48% des cas [71,72]. Par contre, dans d'autres séries ces taux sont relativement plus bas, tels sont rapportés dans une étude réalisée au Sénégal [73] et une autre en Tunisie [74] où les taux étaient respectivement de 4,1% et 10%.

Les disparités dans la littérature à propos des taux de bactériémies par rapport au nombre des hémocultures réalisées peuvent être expliquées par plusieurs facteurs.

En fait, il est de pratique courante dans certains centres hospitaliers de réaliser des hémocultures pour tous patients présentant une température supérieure à 38°C ou 38,3° C°. La littérature pourtant n'appuie pas cette stratégie [75]. Le taux de bactériémies par rapport aux hémocultures réalisées peut ainsi se voir bas dans les hôpitaux réalisant des hémocultures pour tout patient fébrile.

Par contre à la fièvre, les frissons sont plus prédictifs de bactériémie, plus particulièrement les frissons solennels, ces derniers présentent de hautes valeurs de vraisemblance positifs (VVP) aux bactériémies (VVP=4,7) [76]. Le moment de réalisation du prélèvement est donc crucial pour la recherche de bactéries dans le sang. Le taux de positivité

Le profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques

peut ainsi se voir haut dans les études réalisées dans des centres hospitaliers insistant sur ces recommandations.

Le contexte clinique est également un élément majeur pour la prédiction d'une bactériémie. En effet, la source de l'infection permet de stratifier les patients en bas, moyen et à haut risque de bactériémie. Une cellulite par exemple est à bas risque (2%) par rapport à une pyélonéphrite (19%–25%), à une méningite bactérienne aigue (53%) ou à un choc septique (69%) [75]. Ainsi le taux de bactériémies peut être différent d'une étude à une autre selon le mode de recrutement des patients et la nature de leur maladie, qui sont en rapport avec les services présents dans chaque hôpital et selon la capacité d'hospitalisation dans chaque département de service.

Toutefois, le problème de subjectivité dans l'interprétation d'une hémoculture positive principalement pour les germes à faible pouvoir pathogène, joue certainement un rôle dans les différences observées dans la littérature. Dans notre étude les germes commensaux (comme les SCN) détectés dans une seule hémoculture positive, n'ont pas été retenus responsables de bactériémie, mais considérés contaminants.

Le tableau (X) résume le taux des bactériémies par rapport aux hémocultures réalisées, selon différentes séries de la littérature.

Tableau X: Les taux des bactériémies par rapport aux hémocultures réalisées dans différentes études

Séries	Pays	Année	Taux des hémocultures positives
Maman R. [71]	Maroc (Meknès)	2015	34,90%
Akkoua-Koufi C. et al. [77]	Côte d'ivoire	2015	22.5%
Bhandari .P et al.[69]	Népal	2015	15,4%
Gupta S. et al [68]	Inde	2016	16,5%
Mnif C.[74]	Tunisie	2017	10%
Boukerouaz A. et al.[72]	Algérie	2017	31,48%
BitewA. et al [70]	Ethiopie	2018	15,2%
Lakhe N. et al [73]	Sénégal	2018	4,1%
Banik A. et al [78]	Inde	2018	14,24%
Notre série	Maroc (Marrakech)	2019	17%

2. Répartition des cas de bactériémies selon le sexe :

Durant la présente étude, le sexe-ratio (H/F) est de 2,19. Ce résultat est similaire à celui de l'étude Marocaine réalisée à l'hôpital militaire de Meknès (H/F=2,1) et proche du résultat retrouvé dans l'étude Ivoirienne (H/F=1,87) [71,77]. La prédominance masculine a été objectivée également dans d'autres séries mais avec des sexe-ratios différents [67,74,78]. Cependant, les deux travaux qu'ont été menées par Lakhe N. et al au Sénégal [73] et par Bitew A. et al en Éthiopie [70] ont notés une légère prédominance féminine avec des sexe-ratios respectivement de 0,79% et de 0,83%.

En effet, la plupart des maladies infectieuses semblent inégalement être réparties entre les deux sexes [79]. Ce dimorphisme sexuel est confirmé par plusieurs études épidémiologiques objectivant une prédominance masculine des patients présentant un sepsis [80,81,82]. Toutefois, les différences liées aux expositions professionnelles, au style de vie et aux activités de loisirs sont des raisons plausibles pour expliquer ce dimorphisme entre les deux sexes. Les variabilités génétiques et des hormones sexuelles entre les deux sexes peuvent également participer à ce dimorphisme [81]. En fait, Le chromosome X, code pour un certain nombre de gènes essentiels impliqués dans la régulation de l'immunité, notamment les récepteurs de type Toll 7 et 8 ; le FOXP3 qui est un facteur de transcription pour les cellules T régulatrices; la CD40L (CD154) qui est une molécule appartenant à la famille des facteurs de nécrose tumorales (TNF); et la CD132 (ou IL-2R γ), dont la mutation de son gène peut être responsable du déficit immunitaire combiné sévère lié à l'X [83]. Enfin, il a été démontré que les hormones sexuelles régulent la transcription de nombreux gènes impliqués dans le développement et la maturation des cellules immunitaires, la régulation des réponses immunitaires et la modulation des voies de signalisation immunitaires. Ces différents facteurs peuvent influencer sur la réponse immunitaire aux agents pathogènes [84].

Le tableau (XI) résume les résultats de différentes études en fonction des taux de bactériémies par rapport au sexe des patients :

Tableau XI: Le sexe-ratio des bactériémies selon différentes études

Séries	Pays	Sexe Masculin (%)	Sexe féminin (%)	Sexe-ratio (H/F)
Maman R. [71]	Maroc (Meknès)	67,6	32,4	2,1
Akoua-Koufi C. et al [77]	Côte d'ivoire	65,1	34,9	1,87
Mnif C. [74]	Tunisie	60,37	39,63	1,64
Takeshita N. [67]	Japan	60,6	39,4	1,53
Bitew A. et al [70]	Ethiopie	45,5	54,5	0,83
Lakhe N. et al [73]	Sénégal	44,3	55,7	0,79
Banik A. et al [78]	Inde	55,2	44,8	1,23
Notre série	Maroc (Marrakech)	71	29	2,19

3. Profil bactériologique :

Le taux de bactéries à gram positifs dans notre étude est de 43%. Ce taux est différent par rapport à celui de l'étude Marocaine réalisée à l'hôpital militaire de Meknès par Maman R. (2015) qui avait objectivé 67% de bactéries à Gram positif [71]. Takeshita N. et al (Japan 2017) [67] et Banik A. et al (Inde 2018) [78] ont également retrouvé des taux de bactéries à gram positifs (respectivement 56.02% et 62.37%) plus élevés par rapport aux bactéries à gram négatifs [67,78]. Par contre le taux des bactéries à Gram positifs de notre série est similaire à ceux de Lakhe N. et al (Sénégal 2018) et de Gupta S. et al (Inde 2016) qui avaient objectivé des taux respectivement de 41.8% et 41.65% [68,73].

Le *Staphylocoque aureus* a été la bactérie la plus isolée durant notre période d'étude, elle représentait 27.50% de toutes les bactériémies. De même pour la série de Banik A. et al, le *Staphylocoques aureus* était la bactérie prépondérante, responsable de 42.14% des bactériémies [78]. Dans l'étude Marocaine de Maman R. les *Staphylocoques à coagulas négatifs* occupaient la première place en termes de bactériémie avec un taux de 35.29%, suivie par le *Staphylocoque aureus* avec un taux de 21.17% [71]. Dans d'autres séries, le *Staphylocoque aureus* a été identifié mais avec des taux d'isolement différents. Dans l'étude de Gupta S. et al, de Takeshita N. et al, et dans celle de Lakhe N. et al. , ont été notés respectivement des taux plus bas, 18,30%, 10.75% et de 10.75% [67,68,73]. Cependant un travail de Diekema DJ. et al

Le profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques

réalisé à partir des données d'un programme de surveillance (The SENTRY antimicrobial surveillance) basé sur les données de 238 centres médicaux réparties en Europe, en Asie et en Amérique du nord et du sud, a objectivé durant la période entre 2013–2016, un taux de bactériémie à *Staphylocoque aureus* de 24,30% en Amérique du Nord, de 16,9% en Europe et de 13,9% en Asie–Pacifique [66].

L'*Escherichia coli* a été la bactérie à Gram négatif la plus isolée dans notre étude, elle occupait la deuxième place en termes de bactériémies après le *Staphylocoque aureus*, son taux d'isolement parmi toutes les bactéries identifiées était de 19.81%. Ce résultat est très proche de ceux de Maman R., Takeshita N. et al et de Gupta S. et al qui avaient objectivé des taux respectivement de 20.82%, 18.1% et 22.40% [67,68,71]. Des taux d'*Escherichia* proches que le nôtre ont également été rapportés par Diekema DJ. et al dans leur travail. En fait, Diekema et al. ont objectivé que durant la période entre 2013 et 2016, l'*Escherichia coli* occupait la première position en termes de bactériémies en Europe et en Asie–Pacifique avec des taux respectivement de 27% et 33,7%, et la deuxième position après le *Staphylocoque aureus* en Amérique du nord avec un taux de 19,5%. Par contre l'étude de Lakhe N. et al, a objectivé un taux d'*Escherichia coli* de 8.1% et celle de Banik A. et al avait objectivé un taux d'*Escherichia coli* de 4% d'isolats bactériens [73,78].

L'*Acinetobacter* et l'*Enterobacter* ont été les troisièmes bactéries les plus isolées dans notre étude. Leur taux d'isolement a été de 10.37% chacune. Le taux d'*Enterobacter* obtenu dans notre étude est plus grand que ceux retrouvés dans d'autres travaux [67,68,71,73,78]. Quant à l'*Acinetobacter*, notre résultat est proche du résultat de Banik A. et al [78] et de Lakhe N. et al. [73], et plus grand que ceux retrouvés dans d'autres études [66, 67, 68, 71].

Les *Staphylocoques à Coagulas négatif (SCN)* et la *Klebsiella* occupaient la quatrième position par ordre de fréquence en termes de bactériémies dans notre étude avec des taux de 7.54% chacune. Dans d'autres études, telles celles réalisées au Maroc à l'hôpital militaire de Meknès, au Sénégal par Lakhe N. et al, ou au Japon par Takeshita et al., les *SCN* étaient les bactéries les plus isolées en terme de bactériémie avec des taux respectivement de 35.29%, 23.3%, 27.18% [67,71, 73]. Des taux de *SCN* plus élevés que le nôtre ont été également

Le profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques

rapportés dans d'autres travaux [68,79]. Cependant le travail de Diekema DJ. Et al, a objectivé des taux de bactériémies à *SCN* moindres mais proches que le nôtre [66].

Les tableaux (XII) et (XIII) représentent respectivement en pourcentage les différents taux des bactéries à Gram positifs et des bactéries à Gram négatif par rapport au total des bactéries objectivées, selon différentes études

Tableau XII: Les taux de bactéries à Gram positif par rapport au total des bactéries identifiées selon différentes études

Série	Pays	Gram(+)	S. Aureus	SCN	Streptocoque	Entérocoque	Autres
Maman R. [71]	Maroc (Meknès)	67%	21,17%	35,29%	4,70%	2.32%	5%
Gupta S. et al [68]	Inde	41.65%	18.30%	17.40%	1.80%	4.80%	0%
Takeshita N. et al [67]	Japon	56,02%	10,75%	27,18%	4,49%	8,15%	6%
Banik A. et al [78]	Inde	62,37%	42,14%	14.55%	2.68%	3%	0%
Lakhe N. et al [73]	Sénégal	41,8%	10.5%	23.30%	8%	0%	0%
Notre série	Maroc (Marrakech)	43%	27.50%	7.54%	4.62%	2.83%	0%

Tableau XIII: Les taux de bactéries à Gram négatif par rapport au total des bactéries identifiées selon différentes études

Série	Pays	Gram(-)	E. coli	Klebsiella	Enterobacter	Acinetobacter	P. aeruginosa	Autres
Maman R. [71]	Maroc (Meknès)	33%	20.82%	2.35%	2.35%	1.17%	4.70%	1.05%
Gupta S. et al [68]	Inde	58.34%	22.40%	19.70%	0.03%	5.20%	8.40%	2.61%
Takeshita N. et al [67]	Japon	43.96%	18.1%	9.9%	2.5%	0.8%	3%	9.66%
Banik A. et al [78]	Inde	37.54%	4.21%	9.96%	0.76%	11.49%	1.53%	9.59%
Lakhe N. et al [73]	Sénégal	58.1%	8.1%	5.8%	7%	8.1%	15.1%	14%
Notre série	Maroc (Marrakech)	56.60%	19.81%	7.54%	10.37%	10.37%	5.66%	2.85%

4. Profil de résistance aux antibiotiques :

4.1 *Staphylocoque aureus* :

Le *Staphylocoque aureus* est un pathogène majeur à l'origine d'infections communautaires et nosocomiales. Leur résistance aux bêta-lactamines repose sur deux grands types de mécanismes: un mécanisme de résistance extrinsèque par production d'enzymes inactivant l'antibiotique et un autre intrinsèque par modification des protéines de liaison aux pénicillines (PLP) ou par acquisition de nouvelles PLP. La liaison des bêta-lactamines aux PLP empêche la croissance de la paroi des bactéries et entraîne la mort de celles-ci par lyse osmotique ; il existe 4 PLP chez *Staphylococcus aureus* [85,86]. La résistance à la méticilline, qui entraîne une résistance à presque toutes les bêta-lactamines, est déterminée par la présence d'un gène chromosomique (mec A) qui code pour une PLP supplémentaire, la PLP 2a. Cette PLP additionnelle a moins d'affinité pour les bêta-lactamines et en particulier pour la méticilline ; c'est la raison pour laquelle les souches résistantes à la méticilline sont également résistantes à toutes les bêta-lactamines [85]

Dans notre étude, 27.50% des bactériémies étaient dues à des *S.aureus*. Le profil de leurs sensibilités aux antibiotiques testés est illustré dans la figure (15).

Les données de notre étude montrent que 96% des *S.aureus* isolés sont résistants à la pénicilline-G, des taux proches que les nôtres sont objectivés au CHU Ibn Sina (91.3%) et à l'hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V 86,8%. [87]. En Mauritanie, une étude faite en 2016 a rapporté des taux de 96% à 100% (selon la nature du prélèvement) de résistance du *S.aureus* à la pénicilline G. Les taux élevés de résistance à la pénicilline G sont expliqués par le fait qu'actuellement la plupart des *Staphylocoques aureus* possèdent une pénicillinase, une enzyme capable d'hydrolyser toutes les pénicillines sauf l'oxacilline et la cloxacilline.

La résistance des *S.aureus* à la gentamicine, qui est un antibiotique largement utilisé en pratique hospitalière, a intéressé 28,57% des souches isolées. Des taux proches ont été rapportés dans une étude réalisée en 2015 à l'hôpital militaire de Meknès, et dans une étude multicentrique prospective faite en Tunisie concernant les bactériémies nosocomiales, dans laquelle un taux de 23,5 a été objectivé [71,74]. Cependant dans une étude réalisée à Rabat en

Le profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques

2014 concernant les infections communautaires au *Staphylocoque aureus*, il a été noté un taux de résistance de 10,5% [87], un taux qui est proche à celui d'une étude réalisée en Inde par Banik. A et al. en 2018[78]. Néanmoins, une autre étude faite en Inde par Lakhe A et al. avait objectivé un taux de résistance de 37,1%. Un taux plus élevé atteignant 61,53% de résistance des *Staphylocoque aureus* à la gentamycine a été rapporté dans une étude faite en Algérie en 2015 [88].

Concernant l'acide fusidique, qui est un antibiotique prescrit de façon routinière en médecine ambulatoire, notre étude en a rapporté un taux de résistances par *les Staphylocoques aureus* de (14,2%), comparable à ceux déterminés en 2015 à l'hôpital militaire de Meknès (11%) [71], et en 2014 au CHU Ibn Sina de Rabat (17%) [87].

Pour la tétracycline, les *S.aureus* en étaient résistants dans 28,57% des cas. Ce pourcentage a été noté également dans une étude faite à Rabat, et en Tunisie, objectivant respectivement des taux de 29%, de 29,1% et de 29,3% [87,89].

Les *Staphylocoques aureus* résistant à la méticilline (*SARM*) représentaient 3,54% des *S.aureus* isolées dans notre étude. Ce taux est proche des résultats obtenus dans les deux études faites en 2014 au CHU de Fès et de Rabat qui avaient objectivé respectivement des taux de *SARM* de 6.2% et de 10% [90,91]. Cependant, une étude menée au CHU Ibn Tofail de Marrakech en 2018, portée sur les différents prélèvements réalisées entre 2010 et 2014, avait rapporté un taux global de *SARM* de 17,82% ; une tendance des *SARM* à la baisse a été décrite dans cette étude [92].

Comparant notre résultat à celui d'un travail réalisé dans le même lieu d'étude que le nôtre, on témoigne également d'une baisse des *SARM*, passant d'un taux global de 30% entre 2010 et 2014 à 3,54% entre 2014 et 2018 [93].

En France, les données de surveillance de l'EARSS-Net (L'European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) vont de même et témoignent d'une baisse des *SARM* passant de 33% en 2002 à 13% en 2017 (Figure32) [94]. Au Canada également et plus précisément au Québec, les résultats de leur comité de surveillance des infections nosocomiales (CINQ) ont

Le profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques

montré une évolution des *SARM* en baisse durant les douze dernières années. Le taux des *SARM* par rapport à l'ensemble des *S.aureus* isolés en 2018 au Québec est de 11,2% [95].

Des taux de *SARM* plus élevés sont rapportés dans des études réalisées au Sénégal en 2014 (40,70%) et en Ethiopie en 2018 (40%) [70,73]. (figure33)

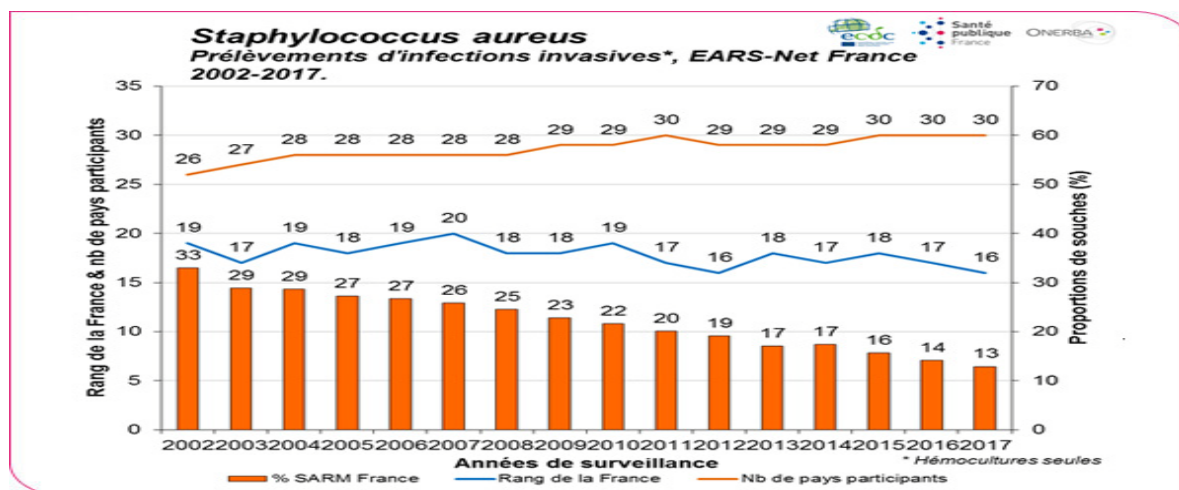


Figure 32: L'évolution du SARM en France entre 2002 et 2017 [94].

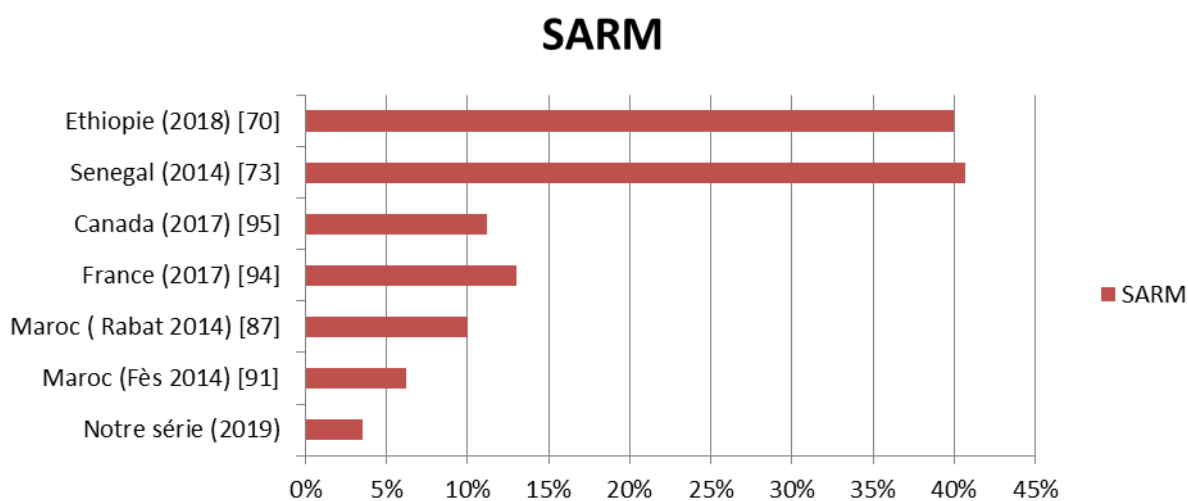


Figure 33: Les taux de SARM selon différentes études.

4.2 Les entérobactéries :

Dans notre étude, les entérobactéries représentaient 41,78% des isolats et correspondaient donc à la famille bactérienne la plus rencontrée lors des bactériémies.

Le profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques

L'Escherichia coli, la *Klebsiella* et l'*Enterobacter* représentaient respectivement des taux de 48,63%, de 25,58% et de 18,60% de ces isolats et de 19,81%, 10,37% et de 7,54% de l'ensemble des bactériémies. Les autres entérobactéries identifiées n'excédaient pas une fréquence de 2% des bactériémies.

L'analyse du profil de résistance de ces entérobactéries vis-à-vis les antibiotiques testés a montré :

- Une résistance aux amino-pénicillines associées à l'ac.clavulanique de 71,14% pour l'*E. coli*, de 100% pour l'*Enterobacter* et de 62,50% pour la *Klebsiella*.

Tableau XIV: La résistance des principales enterobactéries aux Aminopénicillines associés à l'Ac. clavulanique selon différentes études

Série	Pays	E. coli	Klebsiella	Enterobacter
Lakhe A. et al [73]	Sénégal	100%	100%	83,3%
Bitew A. et al [70]	Ethiopie	100%	89 ,9%	60%
Gupta S. et al [68]	Inde	88,8%	97,28%	50%
Maman R. [71]	Maroc (Meknès)	76%	–	–
El Mouali A. [97]	Maroc (Rabat)	77,7%	93%	
Notre série	Maroc	71,14%	62%	100%

- Une sensibilité de toutes les entérobactéries à l'amikacine et de toutes les souches d'*E. coli* à la gentamicine. Une résistance de 9,1% des *Enterobacter* et de 62,50% des *Klebsiella* à la gentamicine.
- Une résistance aux fluoroquinolones chez 47,61% des *E. coli*, 9,1% des *Enterobacter* et 62,50% des *Klebsiella*.

Tableau XV: La résistance des principales entérobactéries aux Fluoroquinolones selon différentes études

Série	Pays	E. coli	Klebsiella	Enterobacter
Lakhe A. et al [73]	Sénégal	42,8%	40%	16%
Bitew A. et al [70]	Ethiopie	25%	27,3%	20%
Gupta S. et al [68]	Inde	25%	27,3%	
Boukerouaz A. et al [72]	Algérie	52,8%	46,37%	50%
Maman R. [71]	Maroc (Meknès)	41%	–	–
El Mouali A. [97]	Maroc (Rabat)	28%	60%	69%
Notre série	Maroc	47,1%	62,50%	9,1%

Le profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques

- La résistance aux céphalosporines de 3^{ème} génération pour toutes entérobactéries confondues est de 30,28%. Cette résistance aux C3G intéressait spécifiquement, 14,28% des *Escherichia coli*, 27,27% des *Enterobacter*, et 62,50% des *Klebsiella*. Ces résistances sont dues essentiellement à la production de BLSE et de céphalosporinases de haut niveau par les bactéries. Le tableau suivant présente les résultats de résistance aux C3G dans notre et autres séries :

Tableau XVI: Résistance des principales entérobactéries aux céphalosporines de troisième génération selon différentes études

Série	Pays	E. coli	Klebsiella	Enterobacter
Lakhe A. et al [73]	Sénégal	71,50%	60%	50%
Bitew A. et al [70]	Ethiopie	50%	81,80%	80%
Gupta S. et al [68]	Inde	68,8%	85,46%	50%
Boukerouaz A. et al [72]	Algérie	57%	81%	100%
Maman R. [71]	Maroc (Meknès)	23,52%	–	–
El Mouali A. [97]	Maroc (Rabat)	15%	64%	
Notre série	Maroc	14,28%	62,5%	27,27%

Les bactéries résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération par production de BLSE, constituent une préoccupation majeure en milieu hospitalier en raison de leur diffusion épidémique et de leur multi résistance aux antibiotiques. Les BLSE sont retrouvées chez de nombreux germes appartenant aux bacilles à Gram négatif, mais les entérobactéries représentent les germes les plus incriminés [98].

En France, les données du réseau EARS–Net montrent contrairement au *S.aureus*, une nette évolution en hausse de résistances d'*E.coli* et de *Klebsiella* isolées à partir d'hémocultures, et ce depuis 2005. La résistance aux C3G en France est passée entre 2005 et 2017 de 1,4% à 10,2% pour l'*E. coli* et de 4% à 29% pour la *Klebsiella* [94].

Une étude faite en 2018 au CHU Ibn Tofail de Marrakech, intéressant tous les prélèvements réalisés entre 2010 et 2014, avait également objectivé une augmentation continue quant à l'isolement des souches des *E–BLSE*. Il en a été décrit une augmentation de 10% d'*E–BLSE* ; passant de 18% en 2010 à 28% en 2014.

Le profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques

Selon notre étude, 30% des bactériémies étaient dues à des entérobactéries productrices de Bêta-lactamases à spectre étendu. Ce même taux a été objectivé en 2014 lors d'une étude faite au sein du même hôpital, témoignant donc d'une stabilité dans l'évolution des souches productrices de BLSE [93].

Le taux d'E-BLSE que nous avons objectivé (30%) est concordant avec l'étude Marocaine faite à Meknès qui avait révélé un taux de 31,18%. Des taux d'E-BLSE plus élevés ont été retrouvés en Tunisie (41%) et en Algérie (50%) ; et encore plus élevés au Mali (61,80%) et au Cameroun (64,50%) [74,72,99,100].

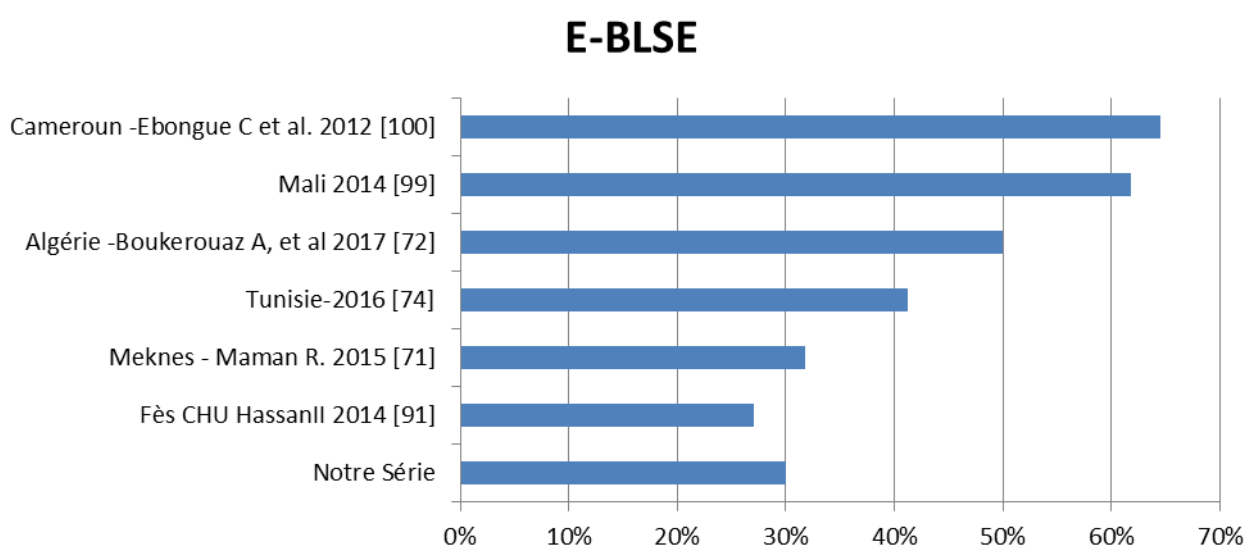


Figure 34: Les taux d'E-BLSE par rapport à d'autres études

Les différences observées entre ces différents pays sont mises en relation avec l'antibiothérapie, notamment les antibiotiques à large spectre ainsi que les moyens mis en œuvre pour lutter contre les différentes infections [101].

Dans notre étude *Klebsiella* représente 41,16% des entérobactéries sécrétrices de BLSE, suivie d'*Enterobacter* (20%) puis d'*Escherichia Coli* avec un taux de 9%. Selon un travail mené en Tunisie, les *Klebsiella* représentaient également le chef de file des entérobactéries sécrétrices

Le profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques

de bêta-lactamases mais avec un pourcentage de 19% parmi les entérobactéries, suivies à parts égales d'*E. coli* et d'*Enterobacter* avec des pourcentages de 11% chacune [74].

Le taux d'*E. coli* productrices de BLSE isolées dans notre étude (14,28%) est moins élevé par rapport à celui rapporté par Maman R. (23,52%) à l'hôpital militaire de Meknès en 2015. Cependant il est plus élevé que celui rapporté par L'EARS-Net en France (10,2%) en 2017. Dans d'autres pays tels que l'Inde et le Sénégal, les *E.coli* productrices de Bêta-lactamases atteignent des taux respectivement de 68,8% et 71,5% [78, 73].

Dans notre étude, le taux de *Klebsiella* productrice de BLSE au sein de son espèce (60%), est relativement très élevé par rapport au taux en France (29%), communiqué par l'EARS-Net en 2017. Cependant, des taux dépassant 80% ont été rapportés en Algérie, Inde et en Ethiopie [72,68,70].

Pendant longtemps, la résistance des entérobactéries aux carbapénèmes (EPC) est restée marginale avec des taux de sensibilité de 99 à 100% [102], faisant de cette famille d'antibiotiques le traitement de choix contre les entérobactéries productrices de BLSE [103]. Malheureusement, l'utilisation abusive de ces molécules a entraîné l'émergence de résistances à ces antibiotiques, notamment chez *Klebsiella* [104]. Les EPC sont des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques et émergentes. Les carbapénémases conduisent à une inefficacité partielle ou totale des antibiotiques de la classe des carbapénèmes qui sont des traitements de dernier recours. L'émergence puis la diffusion des EPC risque ainsi de conduire à de véritables impasses thérapeutiques, pouvant à terme, mettre en péril les grandes avancées de la médecine moderne

Dans une étude faite à Marrakech comprenant les résultats de tous les prélèvements analysés au laboratoire du CHU Ibn Tofail, il a été constaté que la résistance des entérobactéries aux carbapénèmes est passée de 9% en 2010 à 24% en 2014. Dans notre étude, le taux de résistance des entérobactéries à l'ertapénème est de 9,58%, et n'intéressant que la *Klebsiella* et l'*Enterobacter*. Ainsi, les carbapénèmes demeurent les molécules de choix dans le traitement d'une infection à EBLSE en association avec l'amikacine. Cependant, il est essentiel d'insister sur leur usage de façon rationnelle.

Le profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques

La baisse de sensibilité aux carbapénèmes pourrait être le résultat d'une modification des porines, associée à la production de bêta-lactamases de type BLSE ou AmpC, diminuant ainsi la perméabilité de la membrane externe, ou plus inquiétant encore, la production de carbapénémases, rendant le traitement des infections causées par les EBLSE difficile et limitant les choix thérapeutiques [104].

4.3 *Pseudomonas aeruginosa* :

Le *Pseudomonas aeruginosa* fait partie des bactéries opportunistes pouvant être à l'origine d'infections nosocomiales redoutables tant par leur fréquence que par leur gravité. En milieu hospitalier, ce germe est endémo-épidémique, variant selon les services et les sujets hospitalisés [105]. La sévérité des infections à *P. aeruginosa* est conditionnée par la virulence propre à l'espèce et par les comorbidités des patients, elle relève également de la capacité du pathogène à accumuler des mécanismes de résistance aux antibiotiques. Ces résistances acquises s'ajoutent aux nombreuses résistances naturelles de l'espèce et peuvent concerner l'ensemble des classes actives sur les souches sauvages [106].

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 [107].

Dans notre étude, 6 cas de bactériémies (5,66%) étaient dues à des *P. aeruginosa*, dont 5 cas provenaient du service de réanimation. L'analyse du profil de résistance des souches de *P. aeruginosa* conformément aux normes du comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie (EUCAST 2018) a montré des taux de résistances variables du *P. aeruginosa* vis-à-vis la ticarcilline (83,32%), la pipéracilline (16,67%), la ticarcilline + acide clavulanique (66,67%), la pipéracilline-tazobactam (16,67), la ceftazidime (16,67%), la céfépime (0 %) et l'imipénème (0%). Le tableau (XVII) expose nos résultats comparativement à d'autres études. Le développement de résistances vis-à-vis ces antibiotiques est dû à la production d'une β -lactamase à large spectre. Cette enzyme hydrolyse rapidement les amino-pénicillines

Le profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques

(amoxicilline et ampicilline), les céphalosporines de première et de deuxième génération, mais affecte peu lorsqu'elle est produite à un niveau basal, la ticarcilline (carboxy-pénicilline), la Pipéracilline (uréidopénicilline), les céphalosporines de troisième génération, telles que la ceftazidime et le céfépime ou les carbapénèmes (imipénème, méropénème, et doripénème). [108]

Concernant la ceftazidime, nous avons objectivé un taux de résistance des *P. aeruginosa* de 16,67%, comparable au taux retrouvé dans une étude faite au CHU de Marrakech sur une population pédiatrique, et dans une étude faite à l'hôpital militaire de Rabat [109,111]. Cependant des taux atteignant respectivement 48% et 58% ont été objectivés dans une étude faite en Algérie en 2017 et en Inde en 2016 [72,68]. La figure (35) expose les taux de résistance du *Pseudomonas aeruginosa* à la ceftazidime selon différentes études.

Résistance du *Pseudomonas aeruginosa* à la ceftazidime

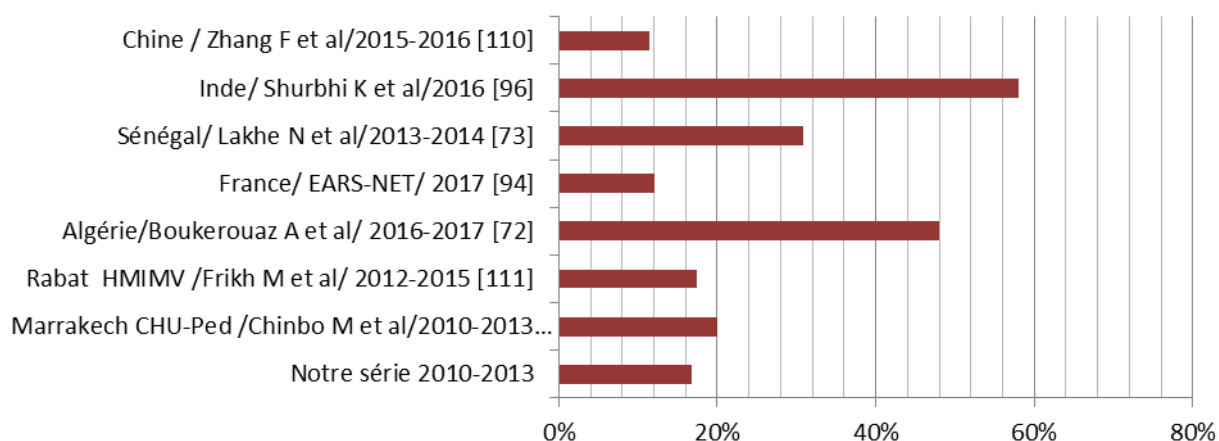


Figure 35: Résistance du *Pseudomonas aeruginosa* à la ceftazidime selon différentes études

A propos des aminosides, souvent prescrits en association avec les β -lactamines dans le traitement des infections graves à *P. aeruginosa*, on a noté un taux de sensibilité de 100% vis-à-vis la gentamicine, l'amikacine et la tobramycine. Toutefois, l'analyse de nos résultats, comparés aux autres études doit prendre en compte le nombre de nos isolats (n=6). Les résistances des *P. aeruginosa* aux aminosides, largement retrouvés dans la littérature, sont soit,

Le profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques

enzymatique par acquisition d'enzymes plasmidiques inactivatrices des aminosides (les aminoacétyl-transférases, nucléotidyl-transférases, phospho-transférases), soit par imperméabilité due à une diminution des mécanismes de transport actif de l'antibiotique dans la bactérie, responsable d'une résistance de bas niveau à tous les aminosides [112].

De même que pour les aminosides, aucune souche de *Pseudomonas* n'a été résistante aux fluoroquinolones dans notre étude. Le tableau suivant présente nos résultats comparativement à d'autres études faites au Maroc (au CHU Med VI de Marrakech [109], et à l'HMIMV de Rabat [111]), en Algérie [72], au Sénégal [73], en Inde [96] et en Chine [110].

Tableau XVII : Résistances des *Pseudomonas aeruginosa* isolées à partir d'hémocultures selon différentes études

Séries Antibiotique	Zhang F. et al Chine 2015-2016 [110]	Surbhi K. et al Inde 2016 [96]	Lakhe N. et al Sénégal 2013-2014 [73]	Boukerouaz A. et al Algérie 2016-2017 [72]	Frikh. M et al Rabat (HMIMV) 2012-2015 [111]	Chinbo M. et al Marrakech CHU- Ped [109] 2010-2012	Notre série (n=6)
Ticarcilline	-	-	30,8%	59%	32,6%	29%	83,3%
Ticarcilline Ac.clav	-	-	-	-	51,5%	-	66,7%
Pipéracilline	11,5%	-	15,4%	-	37,7%	24,5%	16,7%
P. Tazobactam	10%	-	10%	-	24,2%	15%	16,7%
Ceftazidime	11,5%	58%	30,8%	48%	17,4%	20%	16,7%
Céfépime	7,7%	55%	-	-	-	-	0%
Imipénème	17,7%	42%	15,4%	20%	26,2%	11%	0%
Gentamicine	8,5%	-	38,5%	50%	29,5%	14%	0%
Amikacine	5,4%	61%	-	63%	19,2%	6%	0%
Ciprofloxacine	9,2%	71%	0%	53%	21,1%	13%	0%
Fosfomycine	3,8%	-	-	-	42,2%	-	33,3%
Colistine	9,2%	-	38,5%	22%	0%	0%	16,7%

4.4 *Acinetobacter baumannii* :

Les espèces d'*Acinetobacter* sont des bactéries marquées par leur extrême capacité à acquérir des mécanismes de résistance vis-à-vis de la plupart des nouveaux antibiotiques[113]. Jusqu'en 2000, la résistance aux carbapénèmes restait rare chez *A. baumannii*, alors que la résistance aux autres antibiotiques était très répandue. Les études de surveillance indiquent que les isolats d'*A. baumannii* résistants aux carbapénèmes ont augmenté brutalement au cours des dix dernières années à travers le monde en raison de la diffusion de souches productrices de carbapénémases [114,115].

Dans notre étude, *A. baumannii* représentait 10,37% de bactériémies. Les souches isolées provenaient dans 81,82% des cas du service de réanimation. L'analyse du profil de sensibilité des souches d'*Acinetobacter baumannii* conformément aux normes d'EUCAST 2018, avait démontré des hauts niveaux de résistance pour la plupart des antibiotiques testés, sauf à la colistine pour laquelle il en a été sensible dans 100% des cas.

Dans notre étude, le taux de résistance aux pénicillines et aux céphalosporines de troisième génération est très élevé et a atteint 91% pour la ceftazidime, la céfépime et la pipéracilline-tazobactam. Des taux comparables de résistance ont été signalés dans d'autres études nationales réalisées en 2017 à l'hôpital militaire de Meknès [116], et au CHU de Rabat [117] et en 2015 au CHU Ibn Rochd de Casablanca [118] au CHU de Fès [119]. Des études récentes dans d'autres pays ont également soulevé des taux similaires, notamment en Algérie, en Egypte, en Grèce, et en Inde [72,120, 121, 96].

En effet, *A. baumannii* possède naturellement des mécanismes de résistance aux bêta-lactamines notamment l'hyperproduction de céphalosporinase chromosomique, auxquels d'autres mécanismes de résistances enzymatiques, par efflux et par imperméabilité peuvent s'acquérir facilement [113].

Les carbapénèmes (imipénème) étant l'une des options thérapeutiques les plus importantes pour ces infections, ont vu leur efficacité diminué dans certains pays face à

Le profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques

l'émergence de nouvelles souches résistantes. Dans notre étude, les résultats sont alarmants, montrant des taux de résistance de 91% à l'imipénème. Des résultats similaires avec des taux de résistance élevés ont été rapportés au niveau national à Meknès, à Rabat, à Casablanca, et à Fès [116,117,118,119]. Des études récentes réalisées dans d'autres pays ont également soulevé des taux proches ou similaires, notamment en Chine, en Egypte en Grèce, et en Inde [96,110,120,121]. Ces résistances aux carbapénèmes chez *A. baumannii* sont en fait, le plus souvent due à l'expression de carbapénémases de type OXA, de type métallo-bêta-lactamases (MBL) et à aux imperméabilités liées à des mutations altérant les porines et l'expression des pompes à efflux [122]. La figure (36) illustre le taux de résistance d'*A. baumannii* dans certaines études nationales et dans d'autres pays.

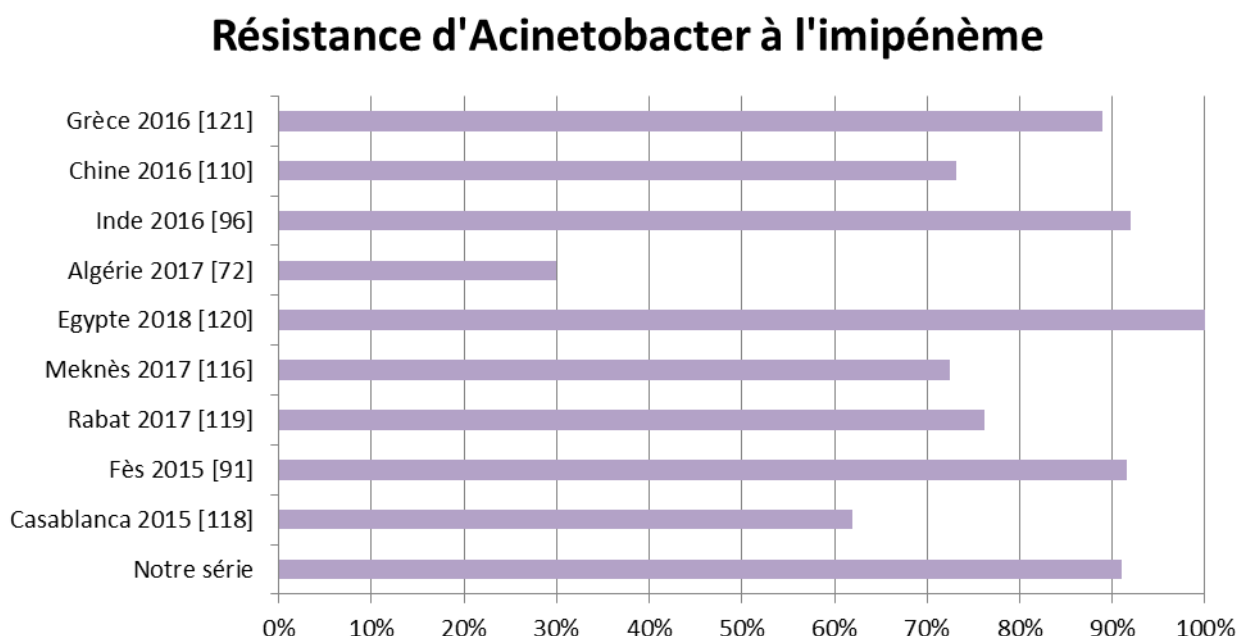


Figure 36: Les taux de résistance d'*A. baumannii* à l'imipénème dans certains centres hospitaliers du Maroc et de l'étranger.

La colistine qui fait partie de la famille des polymyxines, est souvent la seule alternative thérapeutique pour les souches d'*A. baumannii* résistantes aux carbapénèmes. Dans notre étude toutes les souches étudiées ont gardé une sensibilité de 100% vis-à-vis cette molécule. Nos

Le profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques

résultats concordent avec la plupart des données de la littérature. Cependant certaines études comme en Chine, en Grèce et en Iran notent la présence de résistances à la colistine avec des pourcentages respectivement de 1.9%, 3.4% et 16% [110,121,122].

Le tableau (XVIII) présente le taux de résistances des *A. baumannii* isolés à partir des hémocultures, vis-à-vis certains antibiotiques testés dans différentes études.

Tableau XVIII: Résistances des *Acinetobacter Baumani* isolés à partir d'hémocultures, dans différentes études

Séries Antibiotique	Zhang F. et al Chine 2015–2016 [110]	Surbhi K. et al Inde 2016 [96]	Boukerouaz et al Algérie 2016–2017 [72]	Notre série (n=6)
Ticarcilline	–	–	89%	91%
Ticarcilline Ac.clav	–	–	–	91%
Pipéracilline	76,9%	–	100	91%
P. Tazobactam	76,2	93%	–	91%
Ceftazidime	75%	96%	95%	91%
Céfépime	75%	–	–	91%
Imipénème	73,1	92%	30%	91%
Gentamicine	71,9%	93%	82%	82%
Amikacine	66,2%	92%	94%	91%
Ciprofloxacine	76,2%	100%	93%	100%
Colistine	1,9%	–	0%	0%



Recommandations



RECOMMANDATIONS SPECIFIQUES AUX HEMOCULTURES :

La ponction veineuse est la seule méthode valable pour prélever le sang en vue d'une culture bactériologique.

Il est impératif de réduire au minimum aussi bien le risque de contamination de l'échantillon de sang que le risque de l'exposition au sang du préleveur (HIV, HCV).

Les principales étapes sont les suivantes :

- Porte de la chambre fermée
- Port d'un masque de type chirurgical
- Porte de linette de sécurité couvrante
- Lavage en désinfection des mains de préleveur
- Port de gants non stériles
- Désinfection de l'opercule du flacon d'hémoculture et du point de ponction avec un produit approprié
- Ne plus palper la veine après cette étape
- Prélèvement du sang en contrôlant le bon remplissage des flacons (40–60 ml correspondant à 4 à 6 flacons)
- Identification correcte de l'ensemble de flacons

Il est conseillé d'utiliser des antiseptiques alcooliques d'efficacité équivalente ou supérieure aux antiseptiques non-alcooliques.

Il est recommandé de réaliser le prélèvement avant ou à distance de l'administration de l'antibiotique.

Pour une bonne interprétation et analyse des hémocultures, il faut avoir une étroite collaboration entre le clinicien et le biologiste :

- Les flacons doivent être étiquetés correctement et accompagnés d'un bon d'examen contenant le nom du patient, le service d'origine, la date, l'heure, le mode de

Le profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques

prélèvement (veineux direct ou sur cathéter ou autre dispositif) ainsi que les renseignements cliniques notamment une éventuelle prise d'antibiotique, la date ou l'heure et la nature de celle-ci.

- Chaque étape de l'examen (examen microscopique positif, identification, évaluation de la sensibilité) doit faire l'objet dès leur validation, d'une transmission en temps réel au clinicien.



Conclusion



Le profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques

Les bactériémies sont des affections fréquentes en milieu hospitalier, leur évolution est généralement défavorable en l'absence d'un traitement antibiotique efficace. Elles sont sources de mortalité et de morbidité majeure et d'un surcoût considérable.

Face à L'émergence et l'accroissement de la résistance bactérienne aux antibiotiques des études à jour du profil épidémiologique des bactéries et d'évaluation de leurs profils de sensibilité sont nécessaires pour la rationalisation de l'antibiothérapie initiale dans les bactériémies.

Notre étude a permis de réaliser une description du profil bactériologique et de résistance des bactéries responsables de bactériémies au niveau de l'hôpital Avicenne de Marrakech durant la période entre janvier 2014 et décembre 2018 à partir de la base des données au niveau des registres du laboratoire de microbiologie.

Les bactériémies étaient principalement secondaires au *Staphylocoque aureus* (27%), à *l'Escherichia coli* 19(%), à *l'Acinetobacter baumannii* (10,37%), et à *l'Enterobacter* (10,37%).

Les bactéries multi-résistantes étaient dominées par *l'Acinetobacter baumanii* résistant à l'imipénème et les E-BLSE avec des taux respectivement de 91% et de 30,26% de résistance au sein de leurs espèces. La résistance à la ceftazidime a intéressé 16% des *Pseudomonas aeruginosa*, quant à la résistance à la méticilline, elle n'a concerné que 3,57% des *Staphylocoque aureus*.

En conclusion, ce travail devrait permettre d'adapter l'antibiothérapie probabiliste des bactériémies, et de mettre en place une stratégie de contrôle du développement et de la diffusion des bactéries multi résistantes. Un renforcement des mesures d'hygiène en milieu hospitalier pourrait permettre de réduire les bactériémies à germes multi résistants.



Résumé



RESUME

Les bactériémies en milieu hospitalier constituent un problème majeur de santé publique au niveau national et international qui peut être source de mortalité et de morbidité. L'objectif de notre étude est d'établir le profil bactériologique des bactériémies et l'état de résistance aux antibiotiques afin d'optimiser l'antibiothérapie probabiliste à l'hôpital Avicenne de Marrakech.

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée sur une période 5 ans (janvier 2014–décembre 2018), portant sur l'ensemble des bactéries isolées à partir des hémocultures réalisées chez les patients hospitalisés à l'hôpital Avicenne de Marrakech. Les données ont été recueillies à partir du registre du service de microbiologie.

Sur les 839 hémocultures réalisées, 140 reflétaient de vraies bactériémies chez 102 patients, soit un taux de 17%. Le sexe ratio (H/F) était de 2,19. Les souches bactériennes isolées de façon non répétitives étaient au nombre de 105 avec une proportion plus élevée des bacilles à Gram négatif (56%). Le *Staphylocoque aureus* (27%), l'*Escherichia coli* (19%), l'*Enterobacter* (10,37%), et l'*Acinetobacter* (10,37%) étaient les germes isolés les plus fréquents. Le taux de résistance à la méticilline chez le *Staphylocoque aureus* et les staphylocoques à Coagulase négative était respectivement de 3,57% et 50%. Concernant les entérobactéries, 30,28% étaient productrices de BLSE, et étaient essentiellement représentées par l'*Escherichia coli*, l'*Enterobacter*, et la *Klebsiella*. Celles-ci représentaient respectivement au sein de leurs espèces des taux de 14,28 %, de 27,27% et de 62,50%. La résistance à la ciprofloxacine intéressait 41,80% des entérobactéries, quant à l'amikacine, toutes les souches isolées y étaient sensibles. La résistance de l'*Acinetobacter baumannii* était de 100% à la ciprofloxacine, et de 91% à la ticarcilline, à la ceftazidime, à l'imipénème et à l'amikacine, la colistine seule gardait un taux de sensibilité de 100% vis-à-vis l'*Acinetobacter baumannii*. Quant au *Pseudomonas aeruginosa*, la résistance a intéressé 83,32% des souches à la ticarcilline, 16,67% à la ceftazidime et aux fluoroquinolones et aucune souche n'a été résistante à l'imipénème et à l'amikacine.

La surveillance des caractéristiques épidémiologiques des bactéries et de leur profil de sensibilité aux antibiotiques doit être continue pour une adaptation appropriée du traitement initial empirique des bactériémies.

Abstract

In-hospital bacteremia is a major, national and international, public health problem that can lead to mortality and morbidity.

The objective of our study is to establish the bacteriological profile of bacteremia and the state of antibiotic resistance in order to optimize probabilistic antibiotherapy at Avicenna Hospital at Marrakech.

It is a retrospective study carried out over a period of 5 years (January 2014–December 2018) for all bacteria isolated, from blood cultures of patients hospitalized at Avicenna Hospital in Marrakech based on the register of the microbiology service.

Out of the 839 blood cultures performed, 140 proved to be true bacteremia in 102 patients, a rate of 17%. The sex ratio (H / F) was of 2.19. 105 different bacterial strains were collected within which gram-negative bacilli had the highest proportion (56%). *Staphylococcus aureus* (27%), *Escherichia coli* (19%), *Enterobacter* (10.37%), and *Acinetobacter* (10.37%) were the most common isolated germs. Methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci was respectively of 3.57% and 50%. Regarding enterobacteria, 30.28% produced an ESBL, and were mainly represented by *Escherichia coli*, *Enterobacter*, and *Klebsiella*. They respectively represented, within their species, rates of 14.28%, 27.27% and 62.50%. Resistance to ciprofloxacin affected 41.80% of enterobacteria, while all isolated strains were sensitive to Amikacin. The resistance of *Acinetobacter baumannii* was of 100% to ciprofloxacin, and of 91% to ticarcillin, ceftazidime, imipenem and Amikacin while only Colistin maintained a sensitivity rate of 100% towards *Acinetobacter baumannii*. As for *Pseudomonas aeruginosa*, the resistance concerned 83.32% of the strains to Ticarcillin, 16.67% to Ceftazidime and Fluoroquinolones, when no strain was resistant to imipenem and Amikacin.

Epidemiological surveillance of bacteria and their antibiotic susceptibility pattern should be continuous for appropriate adaptation of the initial treatment of bacteremic bacteria.

ملخص

يشكل تجرثم الدم في المستشفيات مشكلة صحية عامة، على المستوى الوطني والعالمي، إذ بإمكانه أن يؤدي إلى الوفايات والاعتلال. الهدف من دراستنا هو تحديد المواصفات البكتريولوجية للبكتيريا ومقاومتها للمضادات الحيوية من أجل تحسين إمكانية العلاج بهذه الأخيرة في مستشفى ابن سينا بمراكش.

إنها دراسة بأثر رجعي أجريت على مدى 5 سنوات (من يناير 2014 إلى دجنبر 2018) لمختلف البكتيريا المعزولة، من فحوص دم المرضى النازلين في مستشفى ابن سينا فيمراكش انطلاقاً من معطيات سجل قسم الأحياء الدقيقة.

من أصل 839 من الفحوصات الدموية التي أجريت، أثبتت 140 على أنها تجرثم دم حقيقي لـ 102 مريض، أي بمعدل 17 %. و قدرت النسبة بين الجنسين (F/H) بـ 2,19. تم جمع 105 سلالة بكتيرية مختلفة، حيث شكلت من بينها العصيات السالبة للجرام أعلى نسبة (56%).

تمثلت الجراثيم الأكثر شيوعاً في: المكورات العنقودية الذهبية (27 %)، الإشريكية القولونية (19 %)، الجرثوم المعوي (10,37%)، و الراكدة (10,37%). كانت مقاومة الميثيسيلين في المكورات العنقودية الذهبية والمكورات العنقودية سلبية التخثر بنسبة 3.57 % و 50 % على التوالي.

فيما يتعلق بالبكتيريا المعوية، 30.28 % من بينها أنتجت طيفاً ممتد للبيتا-لاكتاماز (ESBL)، وتم تمثيلها بشكل رئيسي من قبل الإشريكية القولونية، و الجرثوم المعوي، و كليبسيلا. وقد مثلوا على التوالي، نسب 14.28 %، 27.27 % و 62,50 %.

أثرت مقاومة سيبروفلوكساسين على 41.80 % من بكتيريا الأمعاء، بينما كان أميكاسين حساساً لجميع السلالات المعزولة. كانت مقاومة الراكدة البومانية بنسبة 100 % للسيبروفلوكساسين، و 91 % لتيكارسيلين، السيفتازيديم، إيميبينيم والأميكاسين، في حين وحده الكوليستين من حافظ على معدل حساسية بنسبة 100 % تجاه الراكدة البومانية.

أما في ما يخص الزائفة الزنجارية، 83.32 % من مجموع السلالات كانت مقاومة للتيكارسيلين، و 16.67 % للسيفتازيديم والفلوروكينولونات ولم تكن أي سلالة مقاومة للإيميبينيم والأميكاسين.

يجب أن تكون المراقبة الوبائية للبكتيريا وأنماط حساسية المضادات الحيوية مستمرة، من أجل التكيف المناسب للعلاج الأولي لتجرثم الدم



Bibliographie



1. Goto M, Al-Hasan MN.

Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2013, 19(6):501–509.

2. Sogaard M, Norgaard M, Dethlefsen C, Schonheyder HC.

Temporal changes in the incidence and 30-day mortality associated with bacteremia in hospitalized patients from 1992 through 2006: a population-based cohort study. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2011, 52(1):61–69.

3. Skogberg K, Lyytikainen O, Ollgren J, Nuorti JP, Ruutu P.

Population-based burden of bloodstream infections in Finland. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2012, 18(6):E170–176.

4. Skogberg K, Lyytikainen O, Ruutu P, Ollgren J, Nuorti JP.

Increase in bloodstream infections in Finland, 1995–2002. *Epidemiology and infection* 2008, 136(1):108–114.

5. Dalager-Pedersen M, Sogaard M, Schonheyder HC, Nielsen H, Thomsen RW.

Risk for myocardial infarction and stroke after community-acquired bacteremia: a 20-year population-based cohort study. *Circulation* 2014, 129(13):1387–1396.

6. Dalager-Pedersen M, Sogaard M, Schonheyder HC, Thomsen RW, Baron JA, Nielsen H.

Venous thromboembolism after community-acquired bacteraemia: a 20-year danish cohort study. *PloS one* 2014, 9(1):e86094.

7. Nathan C, Cars O.

Antibiotic resistance--problems, progress, and prospects. *The New England journal of medicine* 2014, 371(19):1761–1763.

8. World Health Organization.

Antimicrobial resistance: Global report on surveillance. In. Geneva; 2014.

9. Levy SB, Marshall B.

Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nature medicine* 2004, 10(12 Suppl):S122–129.

10. bioMérieux SA.

La détection colorimétrique. Application Clinique, Octobre 2016. Lien : <https://www.biomerieux.fr/diagnostic-clinique/bactalert-flacons> (consulté le 08/03/2019).

11. Pascal FRAPPERIE, Maye LASSERRE

Diagnostic au laboratoire des bactériémies, consulté le 07/04/19, disponible sur <https://microbiologiemedicale.fr/diagnostic-laboratoire-bacteriemies-hemoculture/>

12. BIOMERIEUX.

BACT/ALERT® 3D

Consulté le 15/04/19, disponible sur : <https://www.biomerieux.co.uk/food/bactalertr-3d>

- 13. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie.**
Les recommandations EUCAST 2018. Lien : https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2018/12/CASFMV2_SEPTEMBRE2018.pdf (consulté le 27/03/2019).
- 14. Snyder, J.W., G.K. Munier, C.L. Johnson.**
Direct comparison of the BD phoenix system with the MicroScan WalkAway system for identification and antimicrobial susceptibility testing of Enterobacteriaceae and nonfermentative gram-negative organisms. *J Clin Microbiol*, 2008.
- 15. AMHAL F.Z.**
Profil épidémiologique actuel des bactéries multirésistantes : l'expérience de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech. Thèse n°77, année 2017. Faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech
- 16. TD. Huang, L. Poirel, P. Bogaerts, et al.**
Timocillin and piperacillin/tazobactam resistance by disc diffusion as antimicrobial surrogate markers for the detection of carbapenemase producing Enterobacteriaceae in geographical areas with high prevalence of OXA-48 producers. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69 (2): 445-450.
- 17. Schonheyder HC, Paul M.**
Placing the burden of bacteraemia in perspective. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2013;19(6):489-491.
- 18. Schonheyder HC, Sogaard M.**
Existing data sources for clinical epidemiology: The North Denmark Bacteremia Research Database. *Clin. Epidemiol.* 2010;2:171-178.
- 19. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, et al.**
The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis.* 1997;24(4):584-602.
- 20. Bates DW, Lee TH.**
Rapid classification of positive blood cultures. Prospective validation of a multivariate algorithm. *JAMA.* 1992;267(14):1962-1966.
- 21. Dorcas Hésed Exau EBOUNGABEKA.**
Les bactériémies au service des maladies infectieuses et tropicales de Fann à Dakar : étude descriptive de 2013 à 2014 (à propos de 79 cas colligés). Thèse de doctorat, faculté de médecine de pharmacie et d'odontologie - stomatologie de Dakar.
- 22. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein Député.**
Mise à jour sur la détection de la bactériémie et de la fongémie, *Clin Microbiol Rev*, 1997, vol. dix (p.444-65)
- 23. Harald seifert.**
Clinical Infectious Diseases, Volume 48, Issue Supplement_4, 15 May 2009, Pages S238-S245.

24. Nicolas Fanjeaux.

Endocardite infectieuse d'origine dentaire: mythes et réalités. Thèse doctorat chirurgie dentaire, université de Lorraine faculté d'odontologie de Nancy, 2014. (pg 83–92)

25. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, et al.

Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary. Task Force on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology, Eur Heart J, 2004, vol. 25 (pg. 267–76)

26. Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

Identifying Healthcare-associated Infections (HAI) for NHSN Surveillance. 2016.

27. Zingg W, Eggimann P, Pittet D.

Acute Bloodstream Infection. Textbook of Critical Care. Chap 132, 6 e éd. Saunders; 2011.

28. Vallés J, Rello J, Ochagavía A, Garnacho J, Alcalá MA.

Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. Chest. 2003 mai;123(5):1615–24.

29. Vallés J, Ferrer R.

Bloodstream infection in the ICU. Infect. Dis. Clin. North Am. 2009 sept;23(3):557–69.

30. Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Tafflet M, Misset B, Zahar J-R, Soufir L, et al.

Excess Risk of Death from Intensive Care Unit—Acquired Nosocomial Bloodstream Infections: A Reappraisal. Clin Infect Dis. 2006 avr 15;42(8):1118–26.

31. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB.

Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin. Infect. Dis. 2004 août 1;39(3):309–17.

32. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al.

Health Care- Associated Bloodstream Infections in Adults: A Reason To Change the Accepted Definition of Community-Acquired Infections. Ann Intern Med. 2002 nov 19;137(10):791–7.

33. Vallés J, Alvarez-Lerma F, Palomar M, Blanco A, Escoreca A, Armestar F, et al.

Healthcare-associated bloodstream infections at admission to the ICU. Chest. 2011 avr;139(4):810–5.

34. Moss M.

Epidemiology of sepsis: race, sex, and chronic alcohol abuse. Clin Infect Dis 2005; 41(Suppl 7):S490–7.

35. Botero JSH, Pe´rez MCF.

The history of sepsis from ancient Egypt to the XIX century. 2012. Available at. <http://www.intechopen.com/books/export/citation/End-Note/sepsis-an-ongoing-and-significant-challenge/the-history-of-sepsis-from-ancient-egypt-to-the-xixcentury>. Accessed August 5, 2015.

36. DJ Funk, JE Parrillo, Kumar A.

Sepsis et choc septique: une histoire. Clinique de soins intensifs . 2009; 25 (83–101).

37. Sheagren JN.

Shock syndromes related to sepsis. In: Cecil Textbook of Medicine. 19 edn. Edited by Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC. Philadelphia: W B Saunders Company; 1992: 1584–1588.

- 38. Bone RC, Fisher CJ, Jr., Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA.**
Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. Critical care medicine 1989, 17(5):389–393.
- 39. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ.**
Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest 1992, 101(6):1644–1655.
- 40. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G et al.**
International Sepsis Definitions Conference, 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. Intensive care medicine 2003, 29(4):530–538.
- 41. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Cooper-Smith CM et al.**
The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA : the journal of the American Medical Association 2016, 315(8):801–810.
- 42. Neal R. Chamberlain.**
Medical Microbiology, the big picture. chapter 28. pg:297–298
- 43. Pascal FRAPERIE, Maye LASSERRE**
Mécanisme physiopathologique des bactériémies, consulté le 07/05/19, disponible sur : <https://microbiologiemedicale.fr/mecanismes-physiopathologiques-bacteriemies/>
- 44. Husson M C, Fréville C, Dardelle D, Darque A, Jolive I, Lecante V, et al.**
Sepsis sévère et choc septique : données actuelles Place de la protéine C activée. Dossier Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament. 2004
- 45. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP.**
The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. JAMA : the journal of the American Medical Association 1995, 273(2):117–123.
- 46. CNERM.**
Campus réanimation médicale, item104 : choc septique. 2011 consulté sur http://campus.cerimes.fr/reanimation-medicale/enseignement/reamed_8/site/html/3.html#3
- 47. F. Garnier, J.-L. Mainardi**
Bactériologie médicale 2016, Elsevier Masson SAS, chapitre 13, page 123–139.
- 48. BIOMERIEUX.**
Procédure de prélèvement direct des flacons d'hémoculture. Consulté le 05/04/19 sur: Biomerieux.fr/sites/subsidiary_fr/files/brochure_prelevement_hemoculture.pdf.
- 49. World health Organisation.**
Résistance aux antibiotiques, 5 fév 2018. Consulté sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/r%C3%A9sistance-aux-antibiotiques>
- 50. Francois Jehl, Monique Chomarat, Jacques Tankovic, Alain Gérard.**
De l'antibiogramme à la prescription Biomerieux university 2012.

- 51. Carattoli A, Bertini A, Villa L, Falbo V, Hopkins KL, Threlfall EJ.**
Identification of plasmids by PCR-based replicon typing. *J Microbiol Methods*. 1 déc 2005;63(3):219-28.
- 52. Harbottle H, Thakur S, Zhao S, White DG.**
Genetics of Antimicrobial Resistance. *Anim Biotechnol*. 1 déc 2006;17(2):111-24.
- 53. Christopher M. T, Kaare M. N.**
Mechanisms of, and Barriers to, Horizontal Gene Transfer between Bacteria | *Nature Reviews Microbiology*. 2005. consulté sur:
<https://www.nature.com/articles/nrmicro1234>
- 54. Salabi AE, Walsh TR, Chouchani C.**
Extended spectrum β -lactamases, carbapenemases and mobile genetic elements responsible for antibiotics resistance in Gram-negative bacteria. *Crit Rev Microbiol*. 1 mai 2013;39(2):113-22.
- 55. Collis CM, Hall RM.**
Expression of antibiotic resistance genes in the integrated cassettes of integrons. *Antimicrob Agents Chemother*. 1 janv 1995;39(1):155-62.
- 56. MUYLEAERT A., MAINIL J.G**
Résistances bactériennes aux antibiotiques : les mécanismes et leur « contagiosité ». *Ann. Méd. Vét.*, 2012, 156, 109–123
- 57. F. ALEKSHUN M.N., LEVY S.B.**
Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance. *Cell*, 2007, 128, 1037–1050.
- 58. GUARDABASSI L., COURVALIN P.**
Modes of antimicrobial action and mechanisms of bacterial resistance. In : Aarestrup F.M. (Ed.), *Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin*. ASM Press : Washington, 2006, 1–18.
- 59. NIKAIDO H.**
Multidrug resistance in bacteria. *Annu. Rev. Biochem.*, 2009, 78, 119–146.
- 60. ROBICSEK A., JACOBY G.A., HOOPER D.C.**
The worldwide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance. *Lancet Infect. Dis.*, 2006a, 6, 629–640
- 61. CAVACO L.M., HASMAN H., XIA S., AARESTRUP F.M.**
qnrD, a novel gene conferring transferable quinolone resistance in *Salmonella enterica* sérovar Kentucky and *Bovismorbificans* strains of human origin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2009, 53, 603–608.
- 62. WANG M., GUO Q., XU X., WANG X., YE X., WU S., HOOPER D.C.**
New plasmid-mediated quinolone resistance gene, qnrC, found in a clinical isolate of *Proteus mirabilis*. *Antimicrob. Agents C Antimicrob Agents Chemother*. 2009 May;53(5):1892–7
- 63. RODRIGUEZ-MARTINEZ J.M., VELASCO C., BRIALES A., GARCIA I., CONEJO M.C., PASCUAL A.**
Qnr-like pentapeptide repeat proteins in gram-positive bacteria. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2008, 61, 1240–1243.

64. STAHL J.-P., PAVESE P., EPAULARD O., et al.

Le traitement empirique des bactériémies. *Med Mal Infect.* 2004 ; 34 :S55-S56.

65. Livre Masson 2015.

Choc septique, item 154, disponible sur <http://www.cnerea.fr/UserFiles/File/national/desc-des/livre-masson-2015/cardio/choc-septique.pdf>

66. Diekema et al.

The microbiology of bloodstream infection : 20-Year trends from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2019. Disponible sur :<https://aac.asm.org/content/aac/early/2019/04/16/AAC.00355-19.full.pdf>

67. Takeshita, N., Kawamura, I., Kurai, H., Araoka, H., Yoneyama, A., Fujita et al.

Unique characteristics of community-onset healthcare-associated bloodstream infections: a multi-centre prospective surveillance study of bloodstream infections in Japan. *Journal of Hospital Infection* 2017, 96(1), 29-34.

68. Gupta S, Kashyap B.

Bacteriological profile and antibiogram of blood culture isolates from a tertiary care hospital of North India. *Trop J Med Res* 2016;19:94-9

69. Bhandari P, Manandhar S, Shrestha B, & Dulal N.

Etiology of bloodstream infection and antibiotic susceptibility pattern of the isolates. *Asian Journal of Medical Sciences* 2015, 7(2), 71-75. Disponible sur :
<https://doi.org/10.3126/ajms.v7i2.13444>

70. Bitew N. Et al

"multi-Drug resistance profil of bacteria isolated from blood stream Infection at Tikur anbessa Specialized Hosptal, Addis Ababa, Ethiopia". *EC Microbiology* 149.3 (2018): 119-126

71. MAMAN Rajae.

PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE DES BACTERIEMIES A L'HOPITAL MILITAIRE MY ISMAIL DE MEKNES. ETUDE RETROSPECTIVE SUR TROIS ANS (2011-2013). Thèse de doctorat en pharmacie de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat-Université Mohamed V 2015. Disponible sur :
<http://ao.um5.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/16704/P0412015.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

72. Boukerouaz A, Benmehidi R.

Profil bactériologique des bactériémies à bacilles Gram négatif. 2017.

73. Lakhe NA, Sylla K, Mbaye KD, Ndiaye R, Diallo VMPC, et al.

Bacteremia: Profile and Antibiotic Resistance at the Infectious and Tropical Diseases Clinic in Fann Hospital, Dakar, Senegal. *J Infect Dis Ther*, (2018) 6: 348.

74. Mnif Chaabene B.

Hémocultures positives: résultats de l'étude multicentrique prospective. L'antibio-résistance en Tunisie (LART). 27ème congrès STPI. 25 Mai, 2017.

75. Drs LUCIE SCIOTTO , MOHAMED ABBAS , Pr JACQUES SERRATRICE

Détection d'une bactériémie par des hémocultures: qui en bénéficie? *Rev Med Suisse* 2017; 13: 1774-8

- 76. Coburn B, Morris A, Tomlinson G, et al.**
Does this adult patient with suspected bacteremia require blood cultures? *JAMA* 2012;308:502–11.
- 77. Akoua-Koffi C., Tia H., Plo J.K., Monemo P., Cissé A., Yao C. et al.**
Epidemiology of community-onset bloodstream infections in Bouaké, central Côte d'Ivoire 2015,7: 100–104
- 78. Amit Banik, Sanjeev H. Bhat, Abhay Kumar, Agnijeet Palit, Kandregula Snehaa.**
Bloodstream infections and trends of antimicrobial sensitivity patterns at Port Blair. 2018 Jul-Sep; 10(3): 332–337.
- 79. J.-L. Mege , F. Bretelle, and M. Leone.**
Sex and bacterial infectious diseases, *New Microbes New Infect*, v8, 2018 Nov; 26: S100–S103.
- 80. Campanelli F, Landoni G, Cabrini L, Zangrillo A.**
Gender differences in septic intensive care unit patients. *Minerva Anestesiol* 2018;84:504–8.
- 81. Rhee C, Dantes R, Epstein L, Murphy DJ, Seymour CW, Iwashyna TJ, et al.**
Incidence and trends of sepsis in US hospitals using clinical vs. claims data, 2009–2014. *JAMA* 2017;318:1241–9.
- 82. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al.**
International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009;302:2323–9.
- 83. Klein SL, Jedlicka A, Pekosz A.**
The Xs and Y of immune responses to viral vaccines, *Lancet Infect Dis* , 2010, vol. 10 (pg. 338–49)
- 84. Jan van Lunzen, Marcus Altfeld.**
Sex Differences in Infectious Diseases–Common but Neglected *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 209, Issue suppl_3, 15 July 2014, Pages S79–S80
- 85. Quincampoix JC, Mainardi JL.**
Mécanismes de résistance des cocci à Gram positif. *Réanimation* 2001;10:267–75.
- 86. Mainardi JL, Goldstein FW et Gutmann L.**
Mécanismes de résistance bactérienne aux antibiotiques. *Encycl Méd Chir, Maladies infectieuses*, 8–006–N–10, 1996, 8p.
- 87. EL-ANZI O.**
Profil de sensibilité aux antibiotiques des souches de staphylococcus aureus isolées au centre hospitalier Ibn Sina de Rabat”. Thèse Doctorat, Université Med V, Faculté de Médecine et de Pharmacie, 2014.
- 88. MN Boukhatem, MA Ferhat, RH Mohamed, N Lalaoui**
Prevalence and antibiotic resistance of Staphylococci isolated from Kolea Hospital (Algeria), Vol 7, No 2 (2015). Disponible sur <https://www.ajol.info/index.php/jfas/article/view/120682>
- 89. Talbi M, Marzouk M, Haj Ali M, Hannachi N, Ben Salem Y, Bouakdida J.**
PROFIL DE RÉSISTANCE DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS AUX ANTIBIOTIQUES DANS LA RÉGION DE SOUSSE. *Revue Tunisienne d'Infectiologie*. Avril 2018, Vol.12 (Suppl. 1) : S1 – S169

- 90. M. Elazhari et al.**
SENSIBILITÉ AUX ANTIBIOTIQUES DES SOUCHES DE S.AUREUS COMMUNAUTAIRES À CASABLANCA (MAROC). Revue Tunisienne d'Infectiologie. Octobre 2010, Vol.4, N°4 : 134 – 140
- 91. Figuigui S, Benbella I, Amhaouch Z, Khalki H, Taghouti A, Mahmoud M.**
Epidémiologie du sarm au CHU Hassan II de Fès. 5èmes Journées Scientifiques de la Société Marocaine de Microbiologie Médicale, 2014
- 92. Safi J.**
La consommation des antibiotiques et la résistance bactérienne à l'Hôpital Ibn Tofail. Thèse Doctorat, faculté de médecine et de Pharmacie de Marrakkech, 2018.
- 93. YAHYAoui Y, Y. EL KAMOUNI, M.C. EL BOUAMRI, L. ARSALANE, S. ZOUHAIR**
6èmes Journées Scientifiques 2015, SMAMM Disponible sur <http://smamm.ma/wp-content/uploads/2015/10/6JSSMAMM-Livret-des-r%C3%A9sum%C3%A9s.pdf>
- 94. EARS-Net France.**
Synthèse 2002-2017 consulté sur <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr../layout/set/print/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Resistance-aux-anti-infectieux/Modalites-de-surveillance/Reseaux-et-partenaires/EARS-Net-France>
- 95. Comité sur les infections nosocomiales du Québec (CINQ).**
Bactériémies à Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline. Résultats de surveillance 2017-2018.
- 96. Surbhi Khurana, Nidhi Bhardwaj, Minu Kumari, Rajesh Malhotra, Purva Mathur**
Prevalence, etiology, and antibiotic resistance profiles of bacterial bloodstream infections in a tertiary care hospital in Northern India: A 4-year study. Journal of Laboratory Physicians Year:2018, Volume: 10, Issue: 4, Page: 426-431
- 97. EL MOUALI A.**
Profil bactériologique et antibiorésistance à l'hôpital IBN SINA de Rabat, thèse n°64, Année 2012, Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.
- 98. Jarlier V.**
Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France. Réseau BMR-Raisin. Résultats 2014. Saint-Maurice : Santé publique France.
- 99. Sangaré S.A., Maïga A.I., Maïga A ; et al.**
Prévalence du phénotype bêta-lactamases à spectre étendu chez les entérobactéries isolées d'hémocultures prélevées chez les patients entrant aux centres hospitaliers universitaires de Bamako. Med Santé Trop 2017 ; 27 : 170-175
- 100. Cécile Okalla Ebongue, Martial Dongmo Tsiatzok, Jean Pierre Nda Mefo'o, Guy Pascal Ngaba, Gérard Beyiha, et Dieudonné Adigbo.**
Evolution de la résistance aux antibiotiques des entérobactéries isolés à l'hôpital général de Douala de 2005 à 2012. Pan Afr Med J. 2015; 20: 227.

101. **Edelstein M., Pimkin M., Palagin I., Edelstein I. and Stratchounski L.**
Prevalence and molecular epidemiology of CTX-M extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Russian hospitals. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003Dec;47(12):3724-32"
102. **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."
103. **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.
104. **Anago E., Ayi-Fanou L., Akpovi CD, Hounkpe WB, Agassounon-Djikpo Tchibozo M., Bankole HS, et al.**
Antibiotic resistance and genotype of beta-lactamase producing *Escherichia coli* in nosocomial infections in Cotonou, Benin. *Ann. Clin. Microbiol Antimicrob.* 2015 Jan 17;14:5.
105. **Cavallo JD, Hocquet D, Plésiat P, Fabre R, Roussel-Delvallez M.**
Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to antimicrobials; a 2004 French multicentre hospital study. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:1021-4.
106. **Robin F., Gibold L. et Bonnet R.**
Résistances naturelles et acquises aux β -lactamines chez les entérobactéries : comment les identifier en pratique quotidienne ? *Rev Francoph des Lab.* 2012;2012 (445) : 47-58.
107. **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
108. **Ben Abdallah H. , Noomen S., Ben Elhadj Khélifa A., Sahnoun O., Elargoubi A. et Mastouri M.**
Profil de sensibilité aux antibiotiques des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées dans la région de Monastir. *Med Mal Infect* 2008; 38:554-556.
109. **Mehdi Chinbo , Mariame Moutachakkir , Amal Addebbous , Noureddine El Khoudri , Laila Chabaa, and Nabila Soraa.**
Epidémiologie et résistance aux antibiotiques des isolats de *Pseudomonas aeruginosa* dans un hôpital pédiatrique marocain: implications thérapeutiques. *International Journal of Innovation and Scientific Research*, Marrakech ISSN 2351-8014 Vol. 11 No. 2 Nov. 2014, pp. 283-290
110. **Fan Zhang, Yun Li, Yuan Lv, Bo Zheng, Feng Xue.**
Bacterial susceptibility in bloodstream infections: Results from China Antimicrobial Resistance Surveillance Trial (CARST) Program, 2015-2016
111. **M. Frikh, A. Maleb , I. Nyaledome Ablavi , M. Elouennass , A. Lemouer.**
Pseudomonas aeruginosa : Epidémiologie et état actuel des résistances : étude rétrospective sur trois ans. *Journal Marocain des Sciences Médicales* 2017, Vol 21 ; N°2

112. **Rio Y. , Pina P., Jurin F., Allouch P. , Didion J., Chardon H. et Chiche D.**
Sensibilité de *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques, isolés chez des malades de soins intensifs français en 1998. Phénotypes de résistance aux β -lactamines. Étude ESCRIME Pathologie Biologie Volume 50, n° 1 pages 12–17 (janvier 2002). Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/163776>
113. **Joly-Guillou ML, Bergogne-Bérézin E.**
Les bactéries du genre *Acinetobacter* revisitées : leur importance actuelle. *Antibiotiques*, 2006, 8 (2), pp.94–99.
114. **Emerson J, McNamara S, Buccat AM, et al.**
Changes in cystic fibrosis sputum microbiology in the United States between 1995 and 2008. *PediatrPulmonol* 2010 ; DOI:45 : 363–70.
115. **Obritsch MD, Fish DN, MacLaren R, Jung R.**
National surveillance of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates obtained from intensive care unit patients from 1993 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother* 2004 ;Doi: 48 : 4606–10
116. **S.Wafi**
Épidémiologie et résistance aux antibiotiques des isolats cliniques d'*Acinetobacter baumannii* .2017
117. **J.UWINGABIYE**
Acinetobacter baumannii : comparaison phénotypique et moléculaire des isolats colonisant et/ou infectant les patients et ceux contaminant l'environnement hospitalier . 2017
118. **Zerouali K.**
Épidémiologie de l'*Acinetobacter baumannii* au CHU de casablanca. In: ALMI (association de Lutte Contre les Maladies Infectieuses ALMI de Marrakech). 2016
119. **Yahyaoui G.**
Épidémiologie de l'*Acinetobacter baumannii* au CHU de Fès et de Rabat. In: ALMI (association de Lutte Contre les Maladies Infectieuses ALMI de Marrakech). 2016
120. **Abdulzahra et al.**
First report of colistin resistance among carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates recovered from hospitalized patients in Egypt.2018
121. **Malaki et al.**
A 5-Year Surveillance Study on Antimicrobial Resistance of *Acinetobacter baumannii* Clinical Isolates from a Tertiary Greek Hospital .2016.
122. **Özgür ES, Horasan ES, Karaca K, ErsSz G, Naycı Atis S, Kaya A.**
Ventilator-associated pneumonia due to extensive drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: risk factors, clinical features, and outcomes. *Am J Infect Control*.2014; 42(2):206–8.

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، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.
وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنى، وأكون أخاً لكل زميل في المهنة الطبية
متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلايتي، نقيّة مما يشينها تجاه
الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

أطروحة رقم 219

سنة 2019

المواصفات البكتريولوجية لتجرثم الدم و مقاومتها للمضادات الحيوية

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2019/07/11

من طرف

السيد : علي زيدوح

المزدداد في 1992/02/27 ب آسفي

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

تجرثم الدم - المواصفات البكتريولوجية - مقاومة المضادات الحيوية

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام



السيد

س. الزهير

استاذ في علم البكتيريا والفيروسات

السيدة

ل. أرسلان

استاذة في علم البكتيريا والفيروسات

السيد

ع. بوخيرة

أستاذ في الكيمياء الحيوية وعلم الكيمياء

السيد

ي. قاموس

استاذ في الإنعاش والتخدير

السيد

ي. كاموني

استاذ في علم البكتيريا و الفيروسات