



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

Année 2017

Thèse N° 77

**Profil épidémiologique actuel des bactéries
multirésistantes
Expérience de l'hôpital militaire Avicenne de
Marrakech**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 22 /05 /2017

PAR

Mlle. **Fatima Zahra AMHAL**

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES

Epidémiologie – Bactéries multi résistantes – Prévalence – Résistance aux
antibiotiques – Corésistance

JURY

M. **S. ZOUHAIR**

Professeur de Bactériologie–Virologie

PRESIDENT

Mme. **L .ARSALANE**

Professeur agrégé de Microbiologie–Virologie

RAPPORTEUR

M. **A. BOUKHIRA**

Professeur agrégé de Biochimie–Toxicologie

M. **Y .QAMOUSS**

Professeur agrégé d'Anesthésie Réanimation

M. **M. ZYANI**

Professeur agrégé de Médecine Interne

Mme. **K. ZAHLANE**

Professeur agrégé de Bactériologie–Virologie

JUGES



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك
التي أنعمت عليّ وعلى والديّ
وأن أعمل صالحاً ترضاه
وأصلح لي في ذريتي
إني أتبت 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.

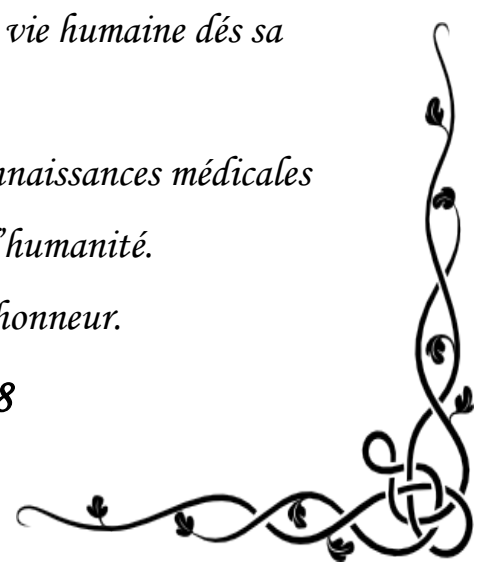
Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

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.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





***LISTE DES
PROFESSEURS***

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino-laryngologie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KISSANI Najib	Neurologie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique B	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
ASRI Fatima	Psychiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale

BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SARF Ismail	Urologie
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	ZOUHAIR Said	Microbiologie

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Nawal	Neurologie	HADEF Rachid	Immunologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique

AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	HOCAR Ouafa	Dermatologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire péripherique	JALAL Hicham	Radiologie
ALJ Soumaya	Radiologie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKMACHI Mohamed Amine	Urologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale

CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie A	RADA Nouredine	Pédiatrie A
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie A	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale

ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUHADI Khalid	Psychiatrie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-patologique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- Vasculaire
Hammoune Nabil	Radiologie		



*J'ai l'immense honneur de dédier ce travail à tous ceux qui me sont
chères*



Je dédie cette thèse

*À ma très chère maman ELATOUG Aïcha,
pour ta bonté, ta tendresse, tes prières et ta bénédiction qui m'ont été
d'un grand secours.*

*À mon très cher père AMHAL Lahcen
qui a toujours été pour moi, l'exemple de l'honnêteté, de la persévérance
et de la loyauté,*

*À mes très chers frères Mohamed, Youssef et Ayoub
et à ma chère soeur Maryam,
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.*

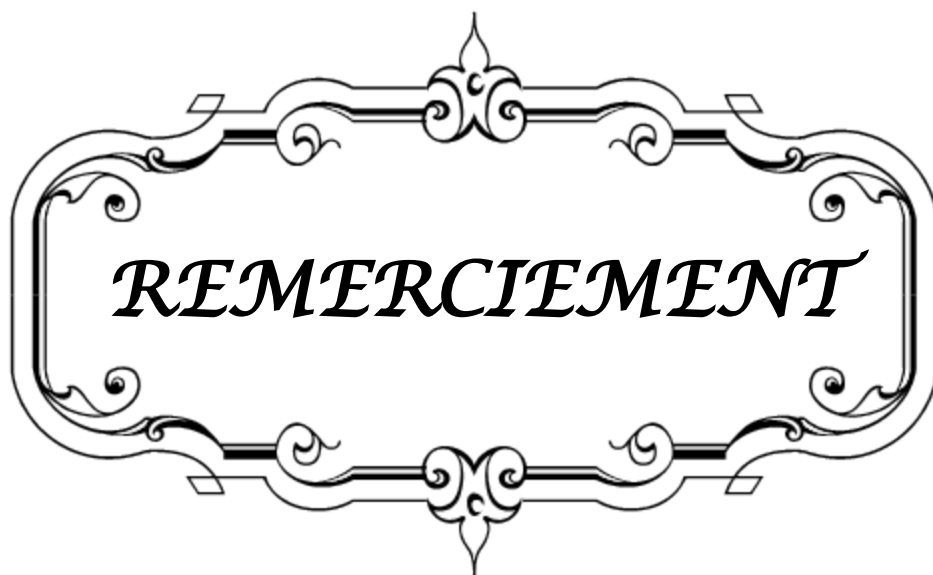
*À mes chers grands parents,
Merci pour votre confiance et vos prières,
que Dieu vous bénisse et vous garde.*

*À mon cher oncle Mohamed et Omar, et ma chère tante Amina,
Merci d'avoir toujours été à mes côtés. Merci pour votre confiance et vos
encouragements.*

À la famille AMHAL et famille ELATOUG...

*À tous mes chères amies
Mina Boutament, Zaina Maamouz, Najat Abrouch, Fatima Ait Lhaj,
Sara Benchidmi, Maryame Maidine, Soumaya Agharas, Nissrine
Abouhafs, Hajar Abouhafs, Khawla Attaqui, Hanane Aouidate, Zaina
Arjdal, Khadija Ait Mbarek, Fatima Amaoune, Nadia Amaous ...
Aux personnes que j'ai côtoyées au cours de mon parcours médical dans
les différents services sans distinction.*

Et à tous ceux à qui ma réussite tient à cœur !



A Notre Maître et Président de Jury :
Monsieur le Professeur ZOUHAIK Saïd

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 maître et rapporteur de thèse
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.
Veillez croire à l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon
grand respect.

A Mon Maître et Juge

Professeur Abderrahman BOUKHIRA:

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Je vous exprime ici mes remerciements sincères et mon profond respect.

A Mon Maître et Juge

Professeur Mohammed ZYANI :

Nous sommes particulièrement reconnaissants pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail. Notre gratitude est grande pour l'intérêt que vous lui avez porté.

A Mon Maître et Juge

Professeur Youssef QAMOUISS :

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.

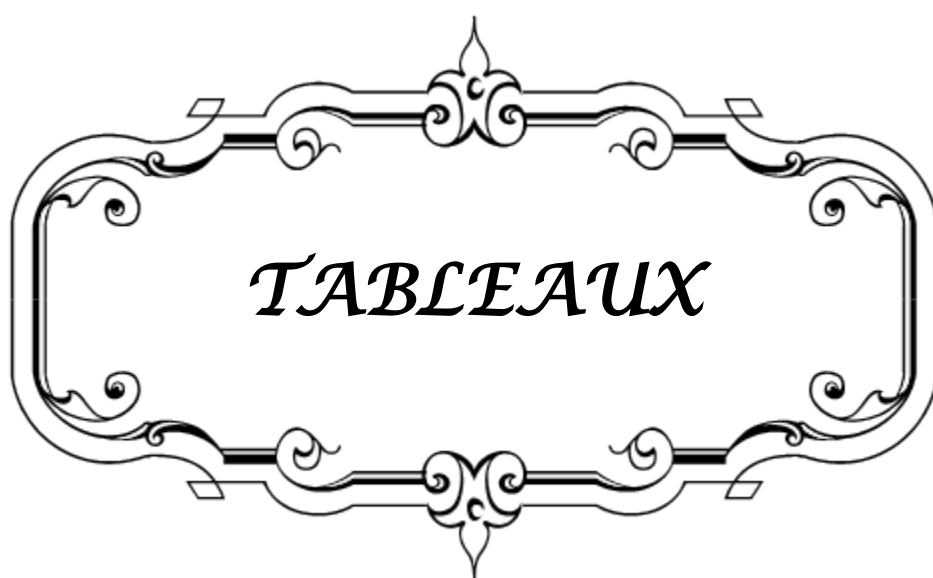
A Mon Maître et Juge

Professeur Kawtar ZAHLANE :

C'est un très grand honneur que vous ayez accepté de siéger parmi notre honorable jury.

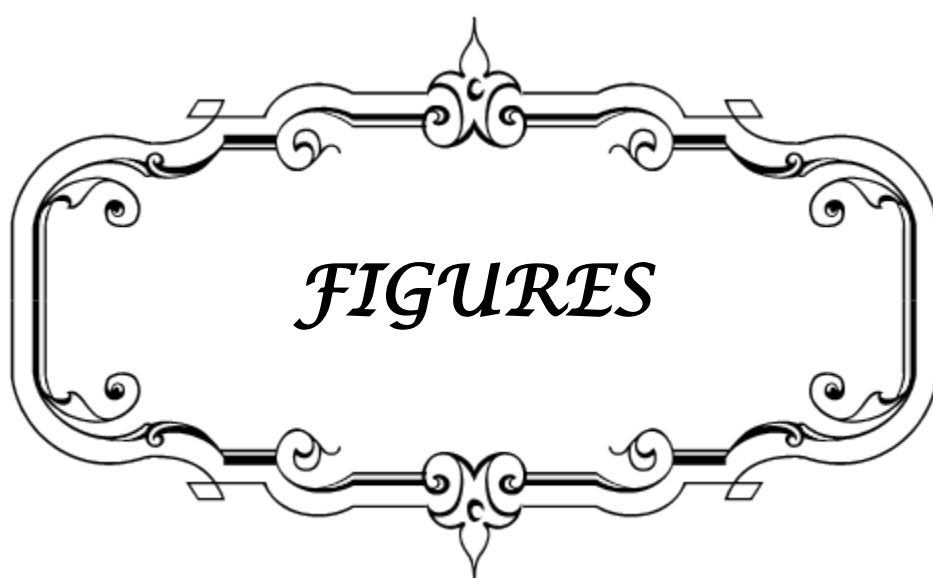
Je vous exprime ici mes remerciements sincères, mon admiration et mon profond respect.

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



Liste des tableaux

Tableau I : Répartition des BMR selon la nature des prélèvements durant l'année
2015-2016



Liste des figures

- Figure 1** : Le Phoenix® 100 de Becton Dickinson.
- Figure 2** : Test de synergie positif aspect en « bouchon de champagne ».FEP : Céfépime ; AMC : Amoxicilline + Acide clavulanique ;ATM : Aztréonam, CTX : Céfotaxime.
- Figure 3** : Diminution du diamètre de l'Ertapénème sur l'antibiogramme standard
- Figure 4** : Test de Hodge modifié
- Figure 5** :GeneXpert Cepheid utilisé au laboratoire de microbiologie de l'HMA
- Figure 6** : Antibiotogramme d'une souche d'ABMR
- Figure 7** : Antibiotogramme d'une souche de PAMR
- Figure 8** : Souche de S.aureus résistante à la Mécicilline
- Figure 9** : Test d'agglutination pour la recherche de la PLP 2a chez le S.aureus
- Figure 10** :Prévalence globale des BMR
- Figure 11** :Répartition des BMR selon le site infectieux
- Figure 12** : Répartition des BMR selon le sexe
- Figure 13** :Répartition des BMR selon les services de provenance
- Figure 14** : Répartition en pourcentage des BMR selon le service d'hospitalisation et les sites infectieux
- Figure 15** : Nature des BMR isolées
- Figure 16** : Distribution des BMR selon les espèces et le site infectieux
- Figure 17** : Taux de multirésistance au sein des espèces tout prélèvement confondu
- Figure 18** : Répartition selon les espèces des entérobactéries BLSE
- Figure 19** : Profil de résistance des entérobactéries BLSE
- Figure 20** : Profil de résistance d'Escherichia coli BLSE
- Figure 21** : Profil de résistance de Klebsiella Pneumoniae BLSE
- Figure 22** : Profil de résistance d'Enterobacter cloacae BLSE
- Figure 23** : Profil de résistance de l'Acinetobacter baumannii multirésistant
- Figure 24** : Profil de résistance du Pseudomonas aeruginosa multirésistant

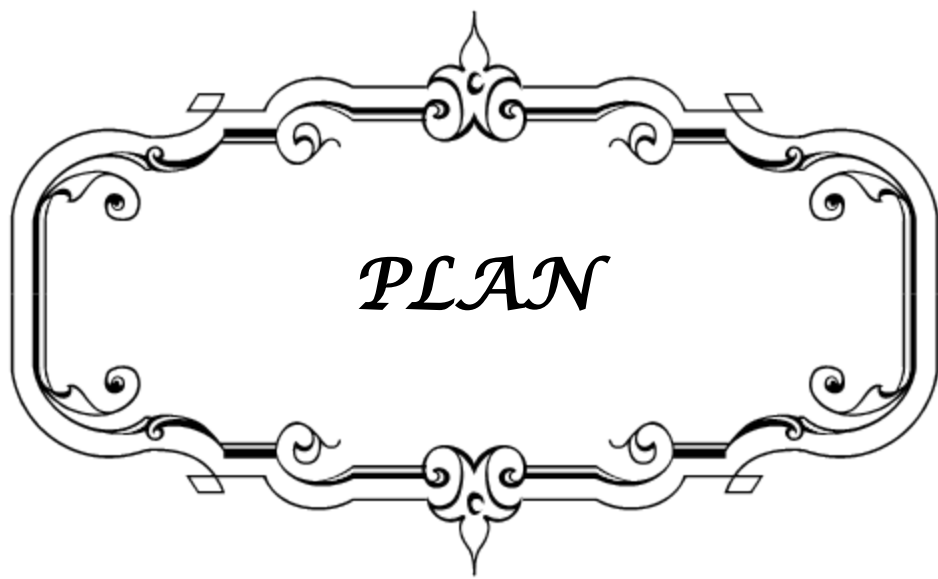
- Figure 25** : Profil de résistance du *Staphylococcus aureus* résistant à la Méricilline
- Figure 26** : Différents mécanismes de résistance des bactéries
- Figure 27** : Algorithme de screening des souches productrices de carbapénémase (CASFM 2016) [4]
- Figure 28** : Préparation de l'inoculum bactérien nécessaire au fonctionnement de CARBA NP test (RAPIDEC CARBA NP) [10]
- Figure 29** : Répartition des quatre espèces d'EB BLSE (Réseau BMR Raisin). France 2002–2014 [99]
- Figure 30** : Distribution géographique des entérobactéries productrices de carbapénémases OXA-48 (oxacillinasés) dans le monde [102]
- Figure 31** : Distribution géographique des EPC productrices de carbapénémases NDM (New Delhi Metallo-β-lactamase) dans le monde [102]
- Figure 32** : Distribution géographique des EPC productrices de carbapénémases KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemases) dans le monde [102]
- Figure 33** : Nombre d'épisodes d'EPC signalés par région en France [105]
- Figure 34** : Densité d'incidence des SARM des EBLSE pour 10000 journées d'hospitalisation entre 2002 et 2014 dans les établissements de santé français [106].
- Figure 35** : Signalements d'ABRI et proportion des signalements rapportée à l'ensemble des signalements pour infection nosocomiale recus à l'InVS France, Août 2001–2011 [112]
- Figure 36** : Carte géographique illustrant l'émergence de la résistance à la Colistine dans le monde [121]



Liste des abréviations

ABMR	: Acinetobacter baumannii multirésistant
ANSM	: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ANSES	: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
AK	: Amikacine
AMC	: Amoxicilline – Acide clavulanique
AZT/ ATM	: Aztréonam
BLSE	: Bêtalactamase à spectre étendu
BMR	: Bactérie multirésistante
BNR	: Bas niveau de résistance
C3G	: Céphalosporine de troisième generation
C4G	: Céphalosporine de quatrième generation
CASFM	: Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie
CAZ	: Céftazidime
CCLIN	: Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
CIP	: Ciprofloxacine
CLSI	: Clinical and Laboratory Standards Institute
CMI	: Concentration minimale inhibitrice
CRO	: Ceftriaxone
CTX	: Céfotaxime
EARS	: European Antimicrobial Resistance Surveillance
EBRC3G	: Entérobactéries Résistante aux Céphalosporines de troisième génération
ECBU	: Examen cytobactériologique des urines
EDTA	: Ethylène–diamine–tétra–acétique
EPC	: Entérobactéries productrices de carbapénémase
ETP	: Ertapénème

EUCAST	: European committee on antimicrobial susceptibility testing
FOX	: Céfoxitine
GN	: Gentamicine
HNR	: Haut Niveau de Résistance
IMP	: Imipénème
InVS	: Institut de Veille Sanitaire
KT	: Cathéter
MBLs	:Métallo-bêtalactamases
MLSB	: Macrolides – Lincosamides –StreptograminesB
MOX	: Moxalactam
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
ONERBA	: Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques
PAMR	: Pseudomonas aeruginosa multirésistant
PAVM	: Pneumopathies acquises sous ventilation mécanique
PDP	: Prélèvement distal protégé
PLP	: Protéines liant les pénicillines
PTZ/TZP	: Pipéracilline – Tazobactam
RAISIN	:Réseau d'Alerte d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales
REUSSIR	: Réseau épidémiologique des utilisateurs du systeme SIR
SARM	:Staphylococcus aureus résistant à la Meticilline
SXT	: Sulfaméthoxazole – triméthoprim
TIC	: Ticarcilline
TOB	: Tobramycine
USI	: Unité de soins intensifs



INTRODUCTION.....	1
MATERIELS ET METHODES.....	3
I. Objectifs.....	4
1. Objectif principal.....	4
2. Objectifs Secondaires.....	4
II. Type d'étude.....	4
III. Lieu d'étude.....	4
IV. Période d'étude.....	4
V. Analyse statistique.....	4
VI. Nature des prélèvements étudiés.....	5
VII. Services originaires des souches.....	5
VIII. Critères d'inclusion.....	5
IX. Critères d'exclusion.....	5
X. Isolement et identification des bactéries.....	6
1. Détection de la résistance des entérobactéries aux bêtalactamines par production de BLSE.....	8
2. Détection de la résistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries.....	9
3. Détection de la résistance à la Céftazidime et à l'Imipénème chez le <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et l' <i>Acinetobacter baumannii</i>	12
4. Détection de la résistance à la Méricilline chez le <i>S.aureus</i>	14
RÉSULTATS.....	16
I. Profil épidémiologique des BMR.....	17
1. Prévalence globale des BMR et prévalence des BMR selon la nature des produits pathologiques.....	17
2. Répartition des BMR selon le site infectieux.....	18
3. Répartition des BMR selon le sexe.....	18
4. Répartition des BMR isolées selon les services de provenance des prélèvements:.....	19
5. Répartition des BMR isolées selon les services de provenance des prélèvements et le site infectieux.....	20
6. Répartition selon la nature des BMR isolées.....	21
7. Répartition des BMR selon les espèces et le site infectieux.....	21
8. Taux de multi résistance au sein des espèces.....	22
9. Répartition selon les espèces des entérobactéries BLSE.....	23
II. Profil de résistance aux antibiotiques.....	24
1. Entérobactéries BLSE.....	24
2. <i>Escherichia coli</i> BLSE.....	25
3. <i>Klebsiella pneumonia</i> BLSE.....	26
4. <i>Enterobacter cloacae</i> BLSE.....	27
5. <i>Acinetobacter baumannii</i> résistant à l'Imipénème.....	28
6. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> résistant à la Céftazidime.....	29
7. <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la Méricilline.....	30

DISCUSSION	31
I. Antibiorésistance	32
1. Définition	32
2. Supports génétiques et mécanismes biochimiques des résistances aux ATB	33
3. Facteurs de risque de la multirésistance	42
4. Impact de la multirésistance	45
II. Les Bactéries multirésistantes	46
1. Définition	46
2. Principales bactéries multi résistantes	47
3. Diagnostic des BMR au niveau du laboratoire	53
III. Discussion des resultants	56
1. Epidémiologie des BMR isolées à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech entre 2015 et 2016	56
2. Profil de résistance aux antibiotiques des BMR isolées au niveau de l' HMA de Marrakech entre 2015 et 2016	65
RECOMMANDATIONS	71
I. Recommandations spécifiques	72
II. Recommandations générales : L'antimicrobial stewardship	75
CONCLUSION	76
ANNEXES	78
RESUMES	90
BIBLIOGRAPHIES	97

INTRODUCTION

Les bactéries sont dites multirésistantes aux antibiotiques (BMR) lorsque, du fait de l'accumulation de résistances acquises à plusieurs familles d'antibiotiques, elles ne sont plus sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques utilisables en thérapeutiques (résistance à au moins 3 familles d'antibiotiques) [1].

Dans les structures de soins, particulièrement en réanimation, le phénomène de multirésistance bactérienne aux antibiotiques prend une ampleur gravissime en raison de la prise en charge lourde des patients admis, et surtout de la morbidité et de la mortalité attribuée à ces infections.

L'émergence des BMR est favorisée par la pression de sélection antibiotique et par la transmission croisée [2]. Cela constitue un réel problème de santé publique mondial.

L'épidémiologie des infections à BMR varie considérablement d'un service à l'autre, d'un hôpital à un autre et d'une région à l'autre. Actuellement, les BMR qui font l'objet d'une surveillance particulière sont: les entérobactéries sécrétrices de Béta-lactamase à spectre étendu (EBLSE), les entérobactéries productrices de carbapénémases, l'*Acinetobacter baumannii* multirésistant, le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), et le *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant.

Face à la gravité du problème de la multirésistance, plusieurs études à travers le monde sont régulièrement réalisées. Un plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antibiotiques a été mis en place [3]. De nombreux réseaux de surveillance ont été créés (EARS-Net en Europe, CDC aux USA...), afin de mesurer l'ampleur du phénomène et évaluer les actions de lutte. Au Maroc, plusieurs études sur le sujet ont été faites à Marrakech, Fès, Rabat et Meknès. L'étude que l'on propose consiste à recueillir les informations actuelles concernant les BMR isolées au niveau du laboratoire de bactériologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech, du 1er Janvier 2015 au 30 Décembre 2016, afin de décrire leur profil épidémiologique et leur profil de résistance aux antibiotiques.



I. Objectifs

1. Objectif principal

- Décrire le profil épidémiologique et le profil de résistance des BMR isolées au niveau du laboratoire de bactériologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech.

2. Objectifs Secondaires

- Décrire la prévalence globale des BMR
- Décrire les proportions des BMR
- Décrire le taux de résistance des BMR aux ATB

II. Type d'étude

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

III. Lieu d'étude

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

IV. Période d'étude

L'étude a été conduite du 1er Janvier 2015 au 31 Décembre 2016.

V. Analyse statistique

Toutes les données ont été analysées à l'aide du logiciel SPSS. Les résultats ont été présentés sous forme de pourcentages.

VI. Nature des prélèvements étudiés

Les prélèvements concernés par l'étude étaient : les examens cytbactériologiques des urines (ECBU), les hémocultures (HC), les examens de pus, les prélèvements distaux protégés (PDP), les prélèvements sur cathéters (KT), les examens de crachats (CR), les études de bout du drain, sonde urinaire et matériel d'ostéo-synthèse, les ponctions lombaires (PL), les ponctions d'ascite (PA), les ponctions pleurales (PP).

VII. Services originaires des souches

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

VIII. Critères d'inclusion

L'étude est portée sur tous les prélèvements bactériologiques à visée diagnostique reçus au laboratoire de microbiologie de l'HMA, provenant de patients hospitalisés dans les différents services de notre établissement ou consultant à titre externe.

IX. Critères d'exclusion :

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

X. Isolement et identification des bactéries

Différentes techniques ont été développées afin de répondre au besoin d'identification de ces BMR.

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

Les techniques phénotypiques habituellement utilisées en pratique sont basées sur :

- **l'antibiogramme automatisé en milieu liquide**: grâce à un automate d'analyse (BD Phoenix®), utilisé en routine au laboratoire de l'HMA (Figure 1); c'est un système d'identification qui permet en plus de l'identification précise des souches bactériennes (genre et espèce), la détermination de leur sensibilité à une large gamme d'antibiotiques par la méthode des CMI (concentrations minimales inhibitrices).
- **l'antibiogramme standard** selon la méthode de diffusion en milieu gélosé Mueller-Hinton (MH); une ou plusieurs boîte(s) selon les cas, contenant le milieu gélosé, spécifiquement destiné à cette méthode, 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 très rapidement de manière concentrique autour de chaque disque. Les boîtes peuvent alors être mises en incubation à 37°C dans les conditions requises (atmosphère ambiante, sous tension réduite en O₂, en anaérobiose...). La lecture consiste à mesurer les diamètres d'inhibition de la culture autour de chaque disque manuellement (double décimètre ou pied à coulisse).

La liste des ATB à tester sur l'antibiogramme, avec leurs concentrations et diamètres critiques, des différents BMR étudiées, selon les recommandations du CASFM 2016, figurent sur (Annexe II) [4].



Figure 1: Le Phoenix® 100 de Becton Dickinson.

L'identification de la résistance aux antibiotiques en matière de méthodologie et d'interprétation s'est basée sur des référentiels élaborés par des comités d'experts. L'interprétation des concentrations critiques s'est basée sur les concentrations critiques de référence des différents antibiotiques élaborées et actualisées chaque année par le comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie, harmonisée depuis 2014 avec le comité européen EUCAST [5].

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

Les noms des antibiotiques ont été écrits en dénomination commune internationale (DCI). Certains noms des antibiotiques ont été abrégés sur la liste des abréviations.

1. Détection de la résistance des entérobactéries aux bêtalactamines par production de BLSE

Pour chaque éventuelle EB BLSE détectée par l'automate, une détection de la production des BLSE a été réalisée par la recherche d'une synergie sur milieu gélosé Mueller-Hinton.

1.1. Test de synergie

Le test de synergie repose sur l'inhibition partielle de la BLSE par les inhibiteurs des pénicillinases comme l'Acide clavulanique. La recherche du phénotype BLSE est réalisée sur l'antibiogramme en plaçant les disques de CTX (30µg) et de CAZ (30 µg) à une distance de 20–30 mm (de centre à centre) d'un disque d'Amoxicilline / Acide clavulanique (20/10 µg). Ceci permet de mettre en évidence (après incubation de 24 h à 37°C) une augmentation très nette du diamètre d'inhibition des disques contenant les C3G en regard du disque contenant l'Acide clavulanique / Amoxicilline, prenant ainsi la forme d'un «bouchon de champagne » pour les souches productrices de BLSE (Figure 1).

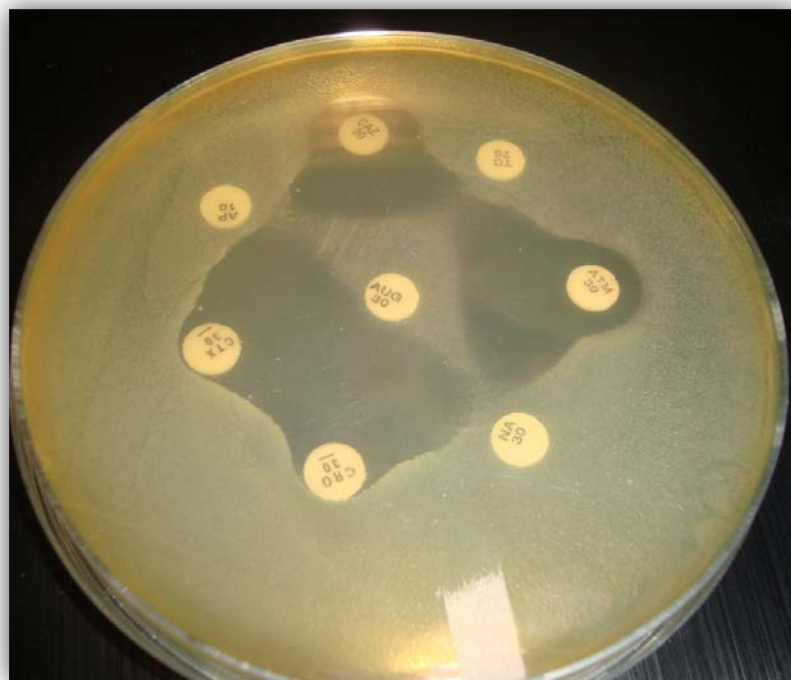


Figure 1 : Test de synergie positif aspect en « bouchon de champagne »(Laboratoire de bactériologie de l'HMA) .

1.2. Méthode des disques combinés

Cette méthode consiste à placer sur une gélose Mueller–Hinton préalablement inoculée avec une suspension bactérienne ajustée à 0,5 Mac Farland, 2 couples d'antibiotiques ; un disque de CTX en regard d'un disque de CTX / Acide clavulanique à une distance de 25 mm (de centre à centre), et un disque de CAZ en regard d'un disque de CAZ / Acide clavulanique (même distance).

Une augmentation $\geq$ à 5 mm du diamètre d'inhibition des disques contenant l'Acide clavulanique par rapport à ceux qui n'en contiennent pas, est en faveur de la présence d'une BLSE.

1.3. Test à la Cloxacilline

a. Principe

Sur un milieu Mueller–Hinton pour antibiogramme, l'ajout de la cloxacilline inhibe très fortement les céphalosporines de la classe A d'Ambler. Ce test permet alors d'identifier une BLSE associée à une céphalosporinase dérégulée. La comparaison des boîtes de Pétri contenant la Cloxacilline sur le milieu Mueller–Hinton note la restauration de l'activité des bêta-lactamases et l'apparition de l'image de synergie en bouchon de champagne, confirmant la présence d'un tel mécanisme de résistance [6,7].

b. Technique

La Cloxacilline, inhibiteur de céphalosporinases, est incorporée dans la gélose Mueller–Hinton. Un disque contenant la Ticarcilline / Acide clavulanique est placé au centre et à 20 mm de celui-ci sont placés les disques de CAZ et de CTX.

Les souches productrices de BLSE présentent une synergie entre les disques de CTX et /ou CAZ et le disque Ticarcilline / Acide clavulanique.

2. Détection de la résistance aux carbapénèmes chez les entérobactéries

2.1. Diminution de la sensibilité aux carbapénèmes sur l'antibiogramme

Il faut considérer comme suspecte d'EPC toute souche de sensibilité diminuée (I/R) à au moins l'une des carbapénèmes. La détection des EPC par de simples tests phénotypiques n'est

pas aisée car le niveau de résistance aux carbapénèmes est variable et peut parfois être à la limite du seuil de sensibilité ; l'Ertapénème c'est le carbapénème qui possède la meilleure sensibilité pour la détection des EPC (Figure 3).



Figure 2: Diminution du diamètre de l'Ertapénème sur l'antibiogramme standard

2.2. Méthodes phénotypiques de détection des EPC :

a. Hodge test modifié

Parmi les tests de confirmation de production de carbapénémases ; la version modifiée du test de Hodge (CASFM-2013), initialement mis au point pour permettre la détection de pénicillinases, ce test est utilisée pour la détection des carbapénémases ; il permet la mise en évidence d'une synergie d'activité enzymatique entre une souche productrice de carbapénémase (souche à tester) et une souche sauvage de référence sensible. La déformation du diamètre à l'intersection entre une strie et la culture de la souche sauvage signe la présence d'une hydrolyse des carbapénèmes par la souche testée (Figure 4).

Cependant, ce test n'est plus recommandé car il est difficile à standardiser vu la présence de faux -positifs et de faux -négatifs.

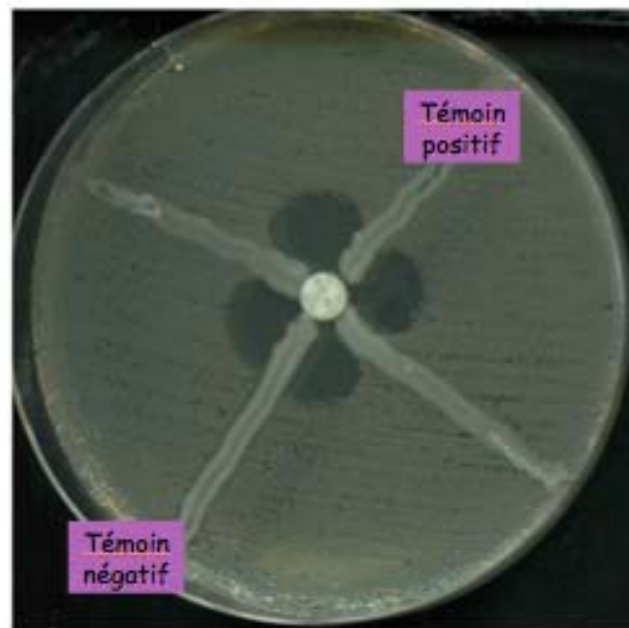


Figure 3: Test de Hodge modifié

b. Tests phénotypiques d'inhibition:

Ces tests phénotypiques sont basés sur les propriétés inhibitrices de l'acide boronique vis-à-vis des carbapénémases de type KPC, de l'acide dipicolinique ou de l'EDTA vis-à-vis des métallo- β -lactamases, et de la Cloxacilline vis-à-vis des céphalosporinases (AmpC) [8]. Afin de pouvoir détecter également les carbapénémases de type OXA-48, un disque contenant de la Témocilline est présente dans certain kits commerciaux. La résistance à la Témocilline possède une bonne valeur prédictive positive pour les EPC de type OXA-48[9]. Cependant, pour certaines souches d'EPC, l'interprétation de ce test est difficile.

2.3. Méthodes moléculaires de confirmation de la production de carbapénémase chez les EPC :

Parmi les méthodes de confirmations, les techniques moléculaires qui reposent sur l'utilisation de la PCR (Polymerase chain reaction) (ex : GenXpert Cepheid utilisé au laboratoire de microbiologie de l'HMA (Figure 5)), complétée ou non par une technique de séquençage de l'ADN amplifié. Les données épidémiologiques actuelles sur les EPC impliquent la nécessité d'utiliser des techniques moléculaires capables de détecter les gènes codant pour les

carbapénémases de type OXA-48 ,NDM , VIM et KPC couvrant ainsi la plupart des EPC [10].Ces méthodes offrent un diagnostic rapide, sensible et spécifique;mais restent très coûteuses avec une possibilité de mauvaise détection de certains variants due à des mutations ponctuelles au niveau du site d'hybridation des amorces[11] .



Figure 4: GeneXpert Cepheid utilisé au laboratoire de microbiologie de l'HMA

3. Détection de la résistance à la Céfotazidime et à l'Imipénème chez le *Pseudomonas aeruginosa* et l'*Acinetobacter baumannii*

Cette résistance est constatée devant toute diminution des diamètres critiques ou des CMI à la Céfotazidime et ou à l'Imipénème, selon les recommandations établies par le CASFM. Il s'agit souvent de souches multirésistantes aux antibiotiques notamment aux aminosides et aux fluoroquinolones (Figure6 et 7).

Chez *P. aeruginosa*, une synergie entre un disque contenant de l'acide clavulanique et un disque de Céfotazidime, d'Aztréonam ou de Céfépime permet la détection de certaines bêtalactamases à spectre étendu (BLSE).

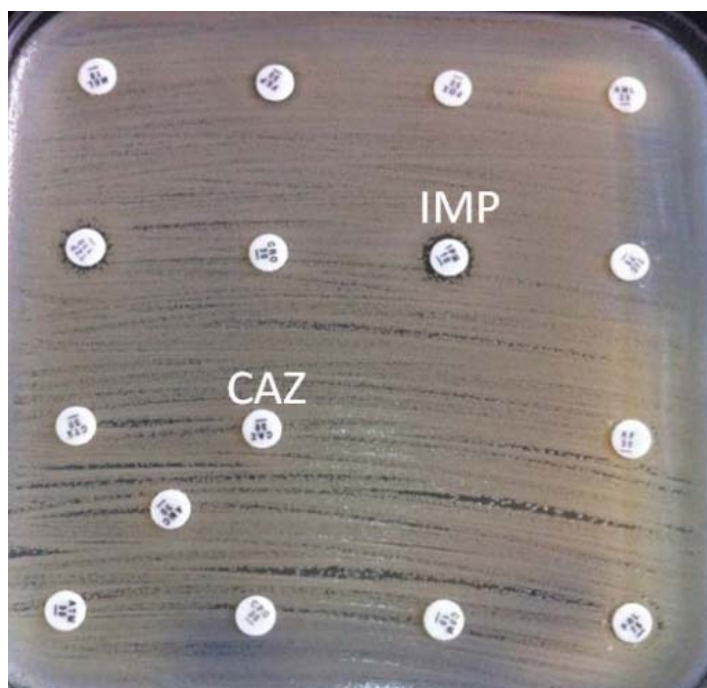


Figure 5: Antibiogramme d'une souche d'ABMR

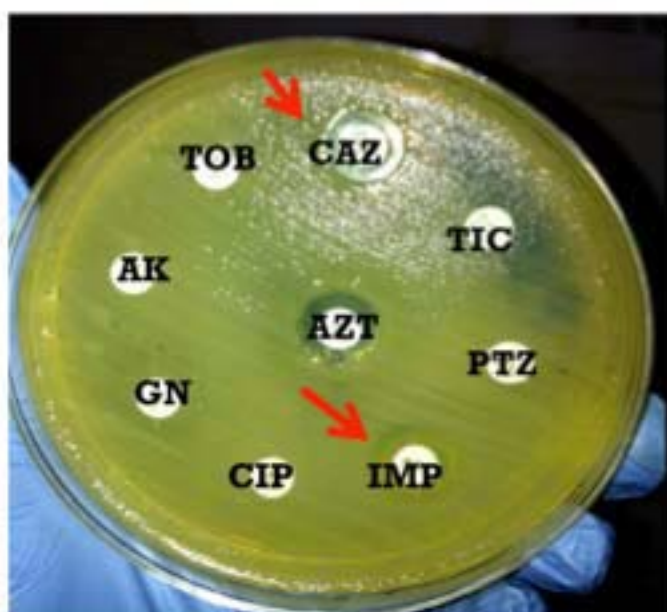


Figure 6: Antibiogramme d'une souche de PAMR

4. Détection de la résistance à la Méricilline chez le *S.aureus*

Chez le *S.aureus*, l'acquisition d'une PLP exogène (PLP 2a) codée par le gène mec A est responsable de la résistance à la Méricilline, et d'une résistance croisée entre les différentes bêtalactamines. Cette résistance à la Méricilline a été recherchée par un disque de Céfoxitine et de Moxalactam dans les conditions standards de l'antibiogramme. Les souches présentant un diamètre critique supérieur ou égal à 27 mm ou à 24 pour le Moxalactam ont été considérées sensibles à la Méricilline. Les souches présentant des diamètres inférieurs à 25 mm ou à 23 mm pour le Moxalactam ont été considérées résistantes à la Méricilline et donc résistantes à l'ensemble des bêtalactamines. Ces souches sont souvent résistantes à plusieurs familles d'antibiotiques (Figure 8).



Figure 7: Souche de *S.aureus* résistante à la Méricilline

En cas de sensibilité intermédiaire, ou de discordance entre Céfoxitine et le Moxalactam, la présence de la PLP2a a été confirmée par une technique immunologique utilisant un anticorps anti PLP2a fixé sur des particules de latex (Figure 9).



Figure 8: Test d'agglutination pour la recherche de la PLP 2a chez le *S.aureus*

La recherche d'une sensibilité diminuée aux Glycopeptides (GISA) a été réalisée pour toute souche de *S. aureus* résistante à la Mécilline. Cette détection a été réalisée par la détermination de la CMI à la Vancomycine par méthode de diffusion en gélose utilisant les bandelettes E-test avec une concentration critique fixée à 2 mg/l selon le CASFM.

RESULTATS

I. Profil épidémiologique des BMR

1. Prévalence globale des BMR et prévalence des BMR selon la nature des produits pathologiques :

Sur les 9042 prélèvements bactériologiques traités pendant l'année 2015 et 2016, 1356 prélèvements bactériologiques étaient positifs dont 215 prélèvements soit une prévalence globale de 16% des BMR (Figure 10).

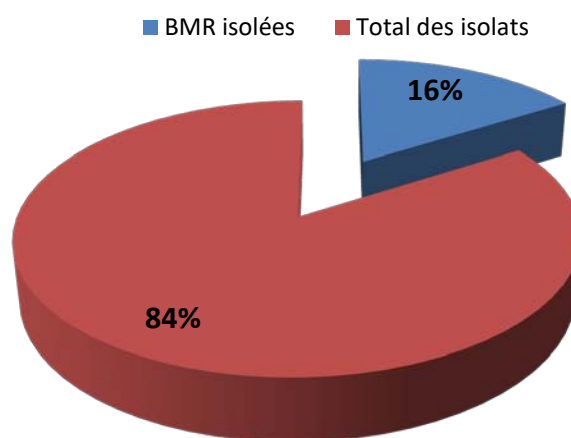


Figure 9: Prévalence globale des BMR

Tableau I: Répartition des BMR selon la nature des prélèvements durant l'année 2015–2016

Nature du prélèvement	Prélèvements positifs	Prélèvements positifs à BMR	Taux de BMR
PDP	70	50	71,42%
KT	60	12	20%
Hémoculture	424	10	2,35%
PL	03	00	00%
Liquides de ponction	15	06	40%
Pus divers	78	39	50%
Crachats, Expectorations	06	03	50%
Biopsie	33	00	00%
ECBU	658	93	14,13%
Infection sur matériel	09	02	22,22%
Total	1356	215	16%

2. Répartition des BMR selon le site infectieux :

Ces BMR ont été isolées principalement dans les infections urinaires, les pneumopathies, suivies par les infections suppurées (Tableau 1 et Figure 11).

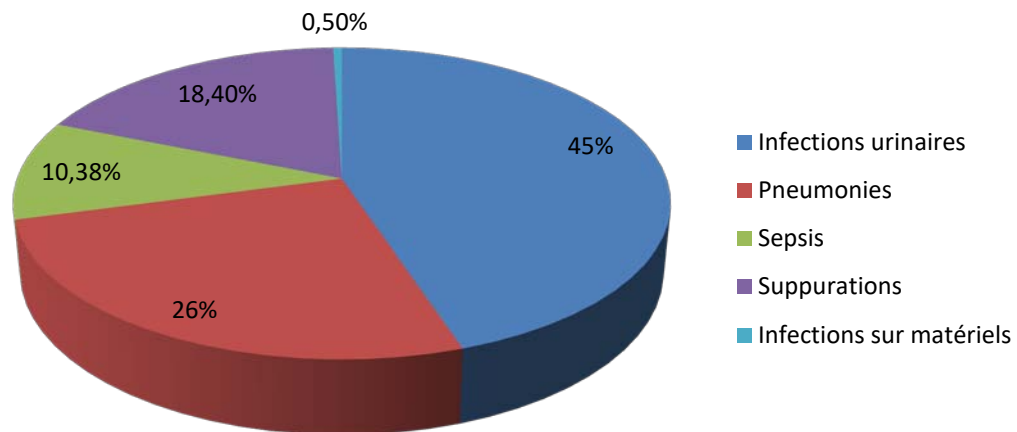


Figure 10: Répartition des BMR selon le site infectieux

3. Répartition des BMR selon le sexe

Le nombre BMR ayant été isolés chez les hommes (n=140) était supérieur à celui concernant les femmes (n=75). La répartition des BMR en fonction du sexe est représentée dans la Figure 12.

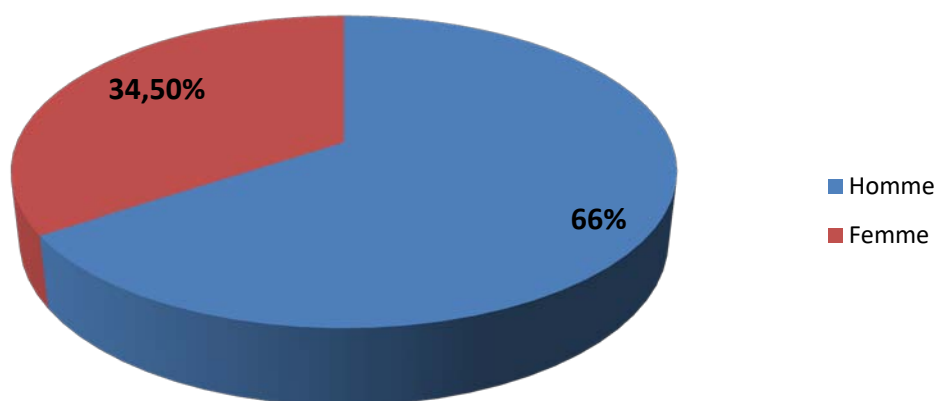


Figure 11: Répartition des BMR selon le sexe

4. Répartition des BMR isolées selon les services de provenance des prélèvements:

Les services de réanimation ont été à l'origine de la majorité des BMR identifiés (43,29%), suivi par les bilans externes (29,89%), les services de chirurgie (15,46%), les services de médecine (09,27%) et le service des urgences (03,09%). La provenance des BMR selon les services est représentée dans la Figure 13.

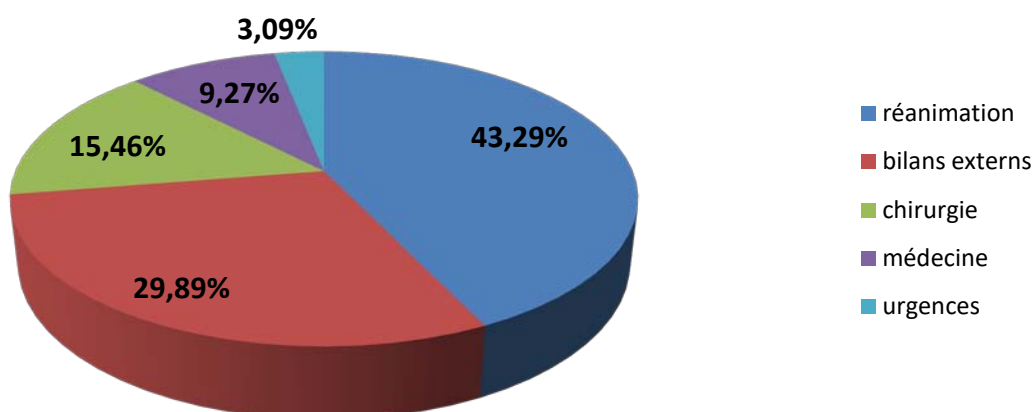


Figure 12: Répartition des BMR selon les services de provenance

5. Répartition des BMR isolées selon les services de provenance des prélèvements et le site infectieux :

En réanimation, ces BMR ont touché les différents sites infectieux notamment au niveau des PDP à 66%, ainsi qu'au niveau des autres prélèvements mais avec des pourcentages plus faibles.

Au niveau des **bilans externes**, les urines ont représenté le principal site d'isolement de ces BMR à plus de 96%.

En chirurgie, les BMR ont été isolées principalement au niveau des infections suppurées à 55%.

Au niveau des **services de médecine**, ces BMR ont été retrouvées principalement dans les urines à 78%.

Et finalement, en ce qui concerne les **urgences**, ces BMR ont été retrouvées principalement dans les urines suivi par les suppurations.

La Figure 14 représente la distribution des BMR selon le site infectieux et les secteurs d'activité.

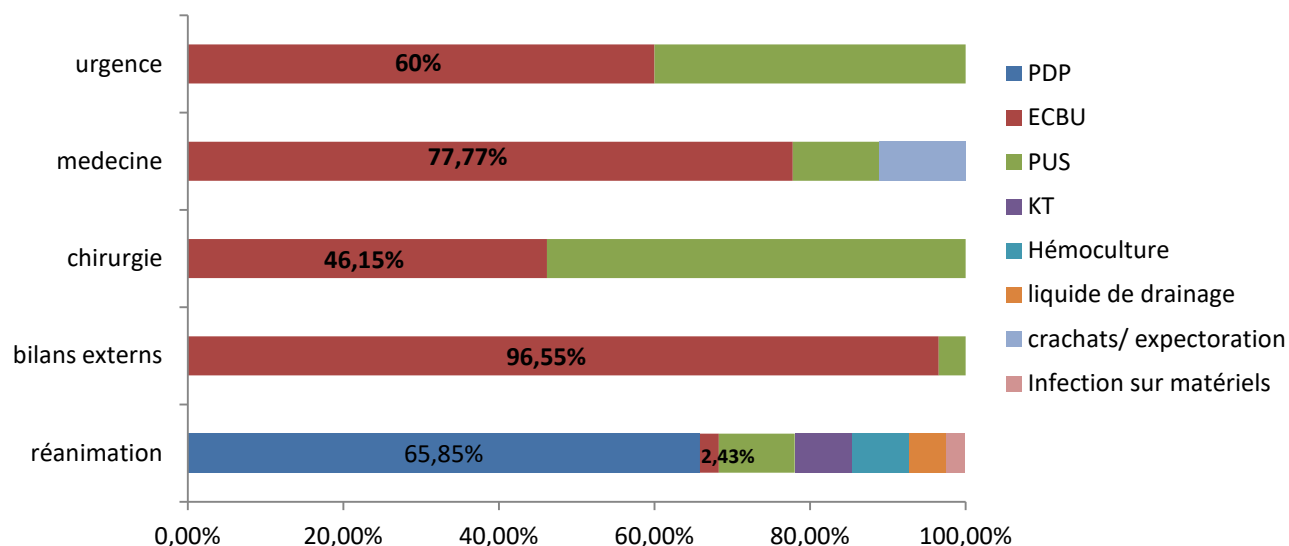


Figure 13: Répartition en pourcentage des BMR selon le service d'hospitalisation et les sites infectieux

6. Répartition selon la nature des BMR isolées

Les entérobactéries BLSE étaient les BMR les plus fréquemment isolées (n=140) ; à noter que 5 souches parmi ces EB BLSE ; soit 3,5% étaient productrices de carbapénémases, puis l'*Acinetobacter baumannii* résistant à l'Imipénème (n=56), *Staphylococcus aureus* résistants à la Méricilline (n=15), *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la Céftazidime (n=04). Aucun entérocoque résistant aux glycopeptides n'a été retrouvé. La composition des BMR est représentée dans la (Figure 15).

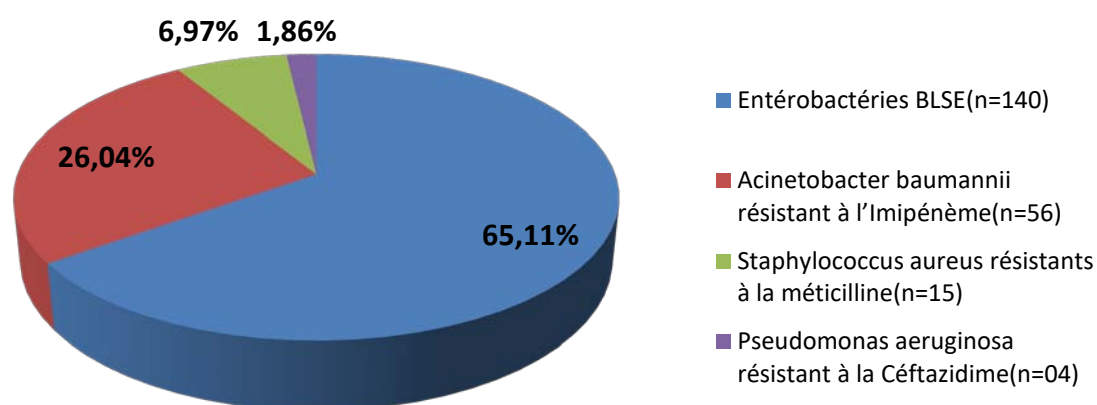


Figure 14: Nature des BMR isolées

7. Répartition des BMR selon les espèces et le site infectieux :

L'EB BLSE a été isolé principalement dans les urines à 95,55% , ainsi que dans les hémocultures , le pus et les liquides de ponction. L'EPC a été isolé exclusivement au niveau des suppurations à 13%. L' ABMR a été retrouvé au niveau de la plupart des sites infectieux mais principalement dans les PDP à 93% .

Le SARM a été retrouvé principalement dans les Pus à 39%. Le PAMR a été isolé en une grande partie dans les PDP à 7% ainsi que dans urines.

Au total : Les infections urinaires, les PDP et les suppurations représentaient le site principal d'isolement des BMR, dominées respectivement par les EBLSE et ABMR et SARM.

La distribution des différentes BMR isolées selon le site infectieux est illustrée dans la Figure 16.

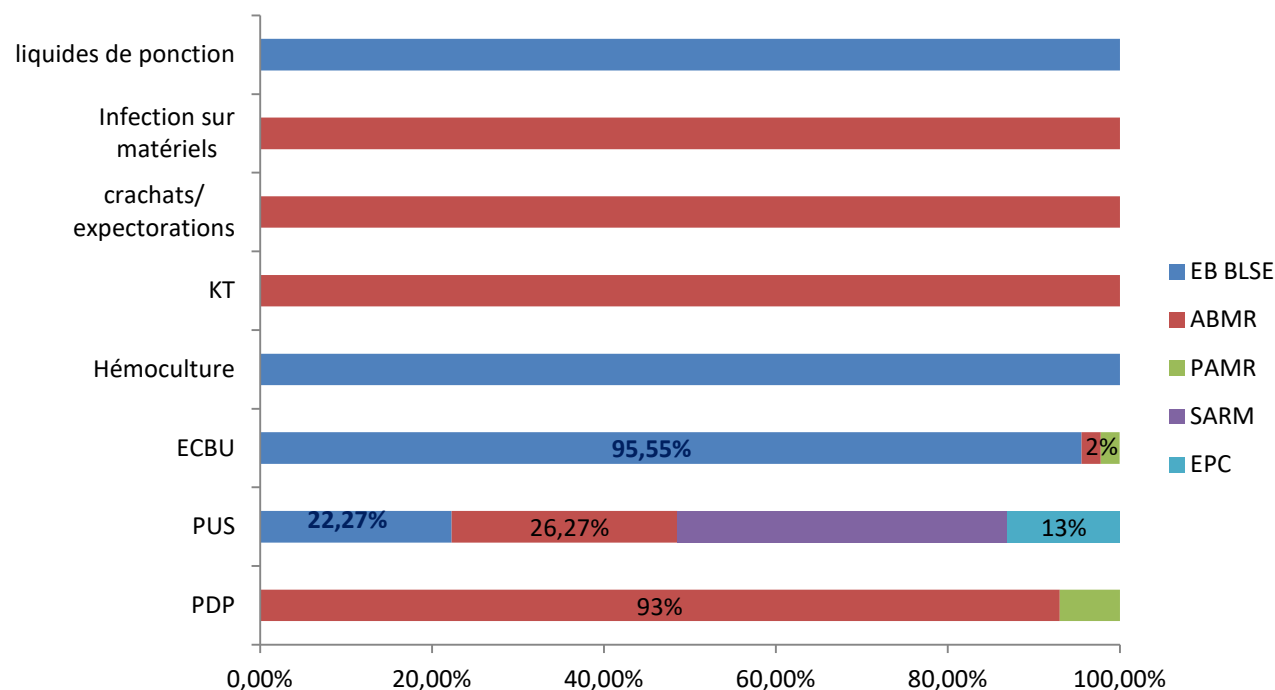


Figure 15: Distribution des BMR selon les espèces et le site infectieux

8. Taux de multi résistance au sein des espèces

L'*Acinetobacter baumannii* résistant à l'Imipénème a présenté le taux de résistance le plus élevé (77%) suivi des entérobactéries BLSE (60,14%) avec un taux de résistance des entérobactéries productrices de carbapénémases à (1,67%), *Staphylococcus aureus* résistant à la Mécilline (17,85%), et enfin le *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la Céftazidime (10%). Ces résultats sont représentés dans la Figure 18.

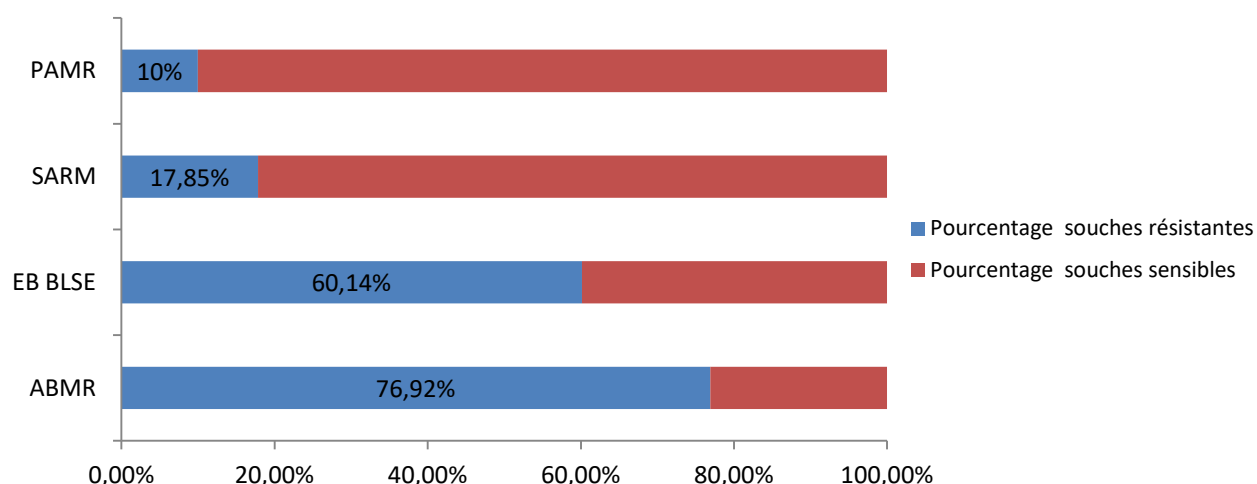


Figure 16: Taux de multirésistance au sein des espèces tout prélèvement confondu

9. Répartition selon les espèces des entérobactéries BLSE

Les entérobactéries BLSE, étaient essentiellement représentées par *Escherichia coli* (n=61) et *Klebsiella pneumoniae* (n=45), suivi par *Enterobacter cloacae* (n=29) dont 5 souches parmi cette dernière sont productrices de carbapénémase, *Enterobacter aerogenes* (n=3), *Klebsiella oxytoca* (n=0), *Citrobacter Koseri* (n=0), *Citrobacter braackii* (n=0), *Serratia marcescens* (n=0). La composition des entérobactéries BLSE est représentée dans la Figure 18.

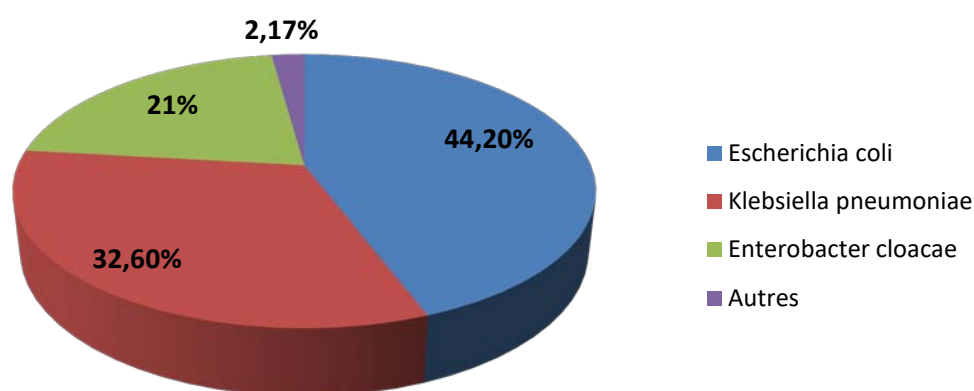


Figure 17: Répartition selon les espèces des entérobactéries BLSE

(Autre* : *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter Koseri*, *Citrobacter braackii*, *Serratia marcescens*)

II. Profil de résistance aux antibiotiques

1. Entérobactéries BLSE

L'étude de résistance des entérobactéries BLSE a révélé un taux de résistance aux ATB de 60,14% ; avec un taux de résistance de 89,13% à la Norfloxacin, 87% à la Ciprofloxacine, 80,43% à l'association Triméthoprime- Sulfaméthoxazol, 50% à la Gentamicine, 11% à l'Amikacine, et 2,17% à l'Imipénème toutes les souches étaient sensibles à la colistine. Les EB BLSE productrices de carbapénémase étaient sensibles à l'Amikacine, Colistine, Fosfomycine, Pénicilline G, Rifampicine, Tigécycline, et Vancomycine.

Ces résultats sont représentés dans la Figure 19.

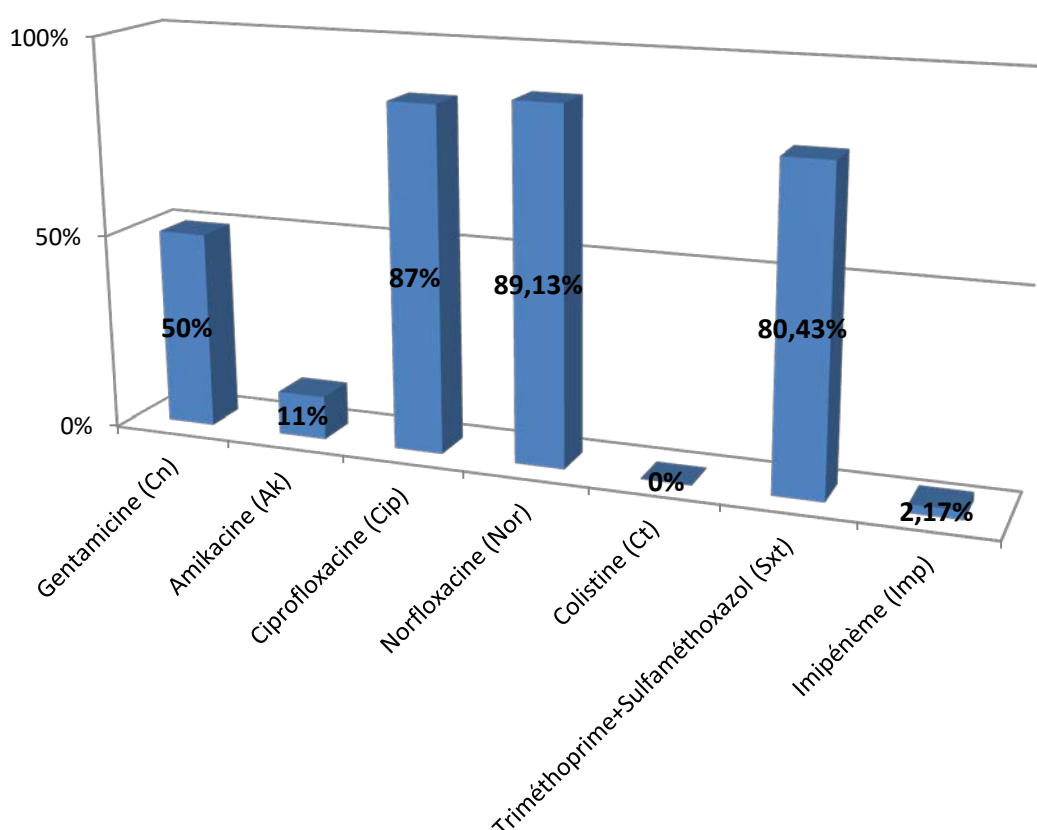


Figure 18: Profil de résistance des entérobactéries BLSE

2. *Escherichia coli* BLSE

L '*Escherichia coli* BLSE a présenté un taux de résistance de 87,09% à la Ciprofloxacine et la Norfloxacine, 74,19% à l'association Triméthoprine-Sulfaméthoxazol, 42% à la Gentamicine, 16,12% à l'Amikacine, toutes les souches étaient sensibles à l'Imipénème et à la colistine. Ces données sont représentées dans la Figure 20.

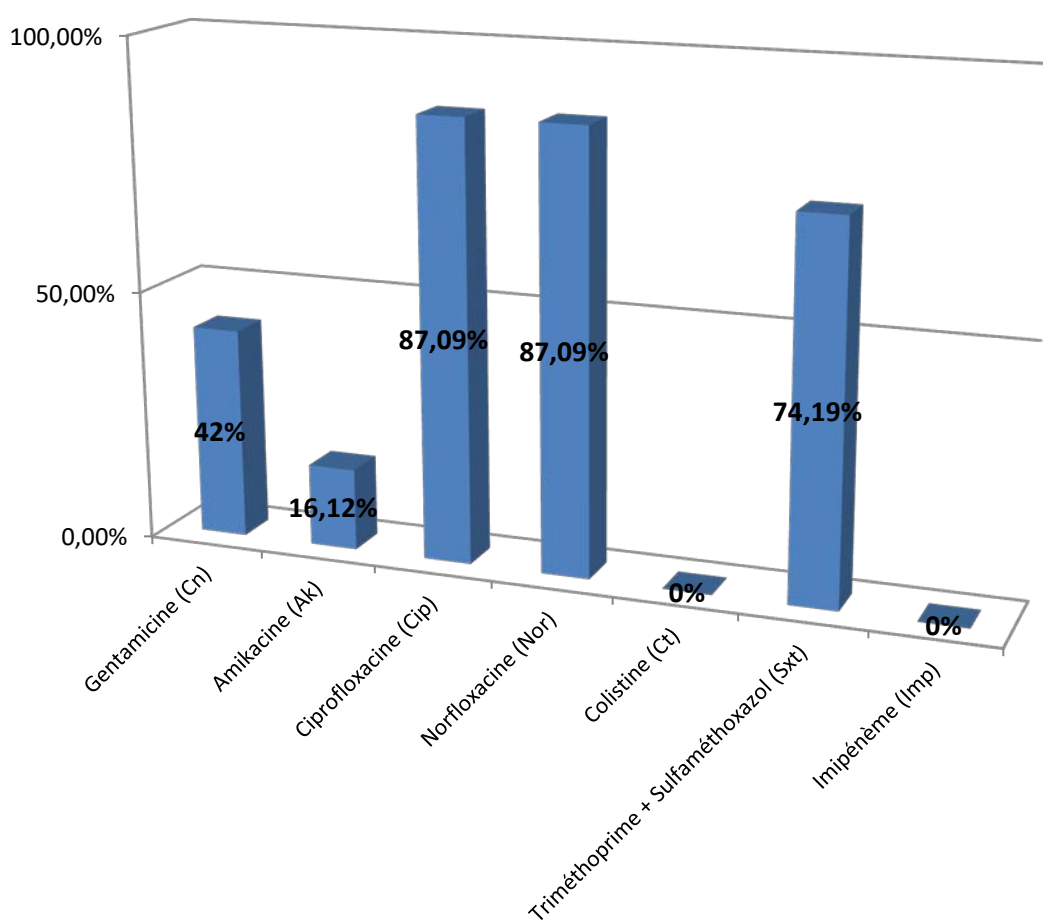


Figure 19: Profil de résistance d'*Escherichia coli* BLSE

3. *Klebsiella pneumonia* BLSE

Le taux de résistance de *Klebsiella pneumonia* BLSE était de 100% à la Norfloxacine ,93% à la Ciprofloxacine ainsi qu' à l'association Triméthoprine–Sulfaméthoxazol, 64,28% à la Gentamicine, 7,14% à l'Imipénème, et toutes les souches étaient sensibles à l'Amikacine et la colistine. . Ces données sont représentées dans la Figure 21.

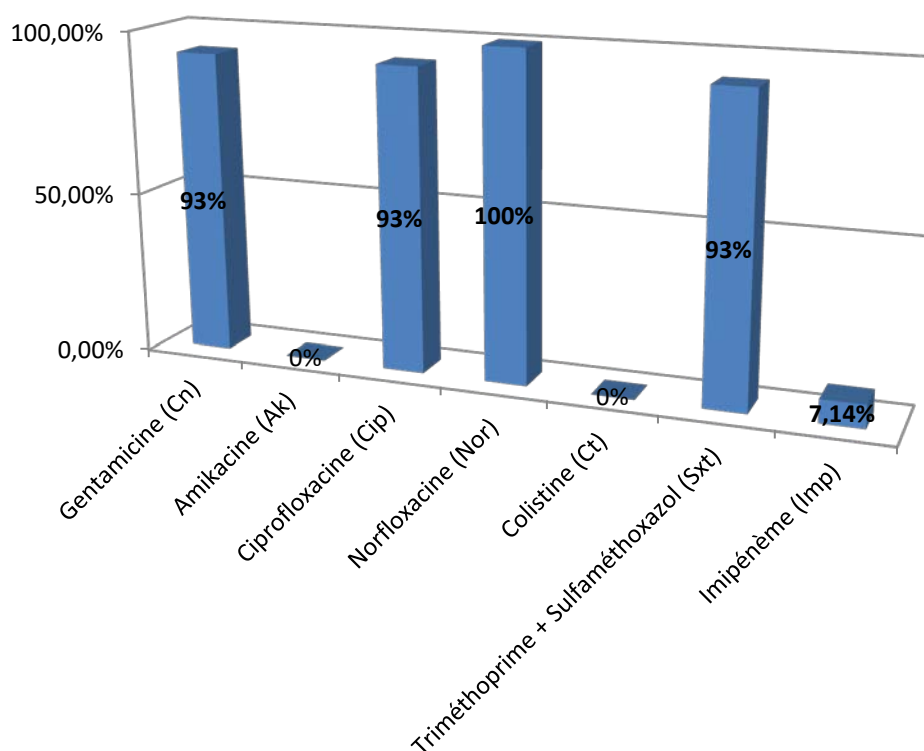


Figure 20: Profil de résistance de *Klebsiella Pneumoniae* BLSE

4. *Enterobacter cloacae* BLSE

Le Taux de résistance d'*Enterobacter cloacae* BLSE était de 100% à l'association Triméthoprine-Sulfaméthoxazole ainsi qu'à la Gentamicine, toutes les souches étaient sensibles à l'Amikacine, à la Ciprofloxacine et à la Norfloxacine.

Les cinq souches de *Enterobacter cloacae* souche productrice de Carbapénémase étaient sensibles à l'Amikacine, colistine, et vancomycine. Ces données sont représentées dans la Figure 22.

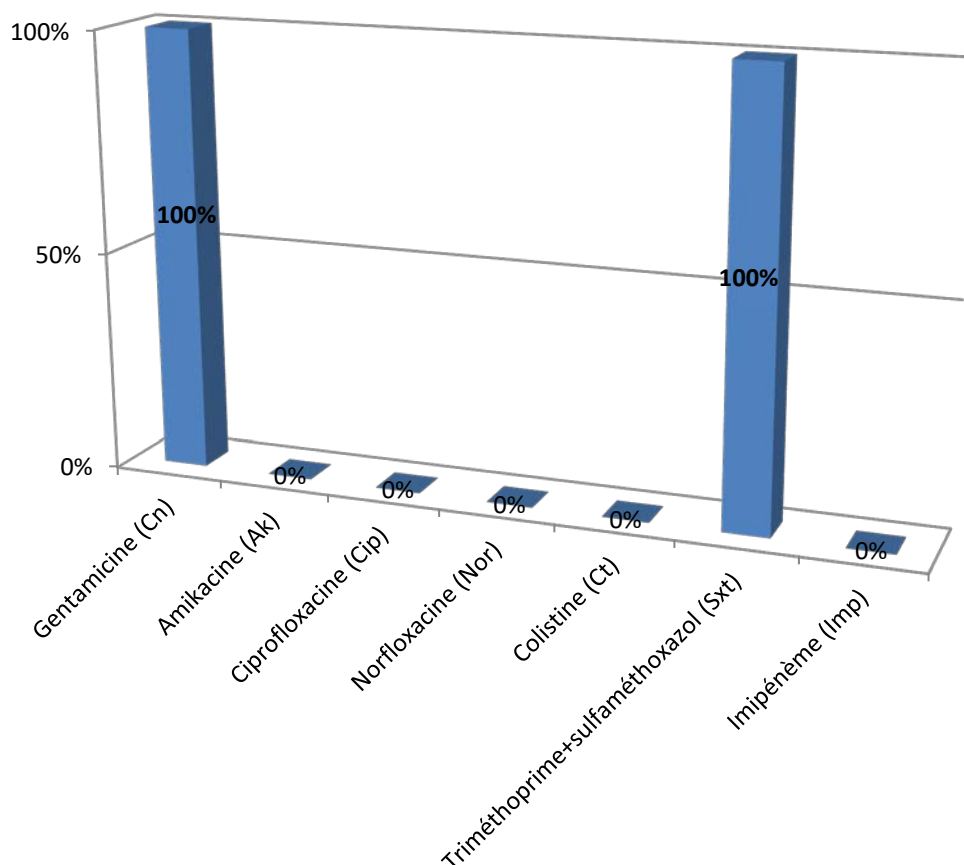


Figure 21: Profil de résistance d'*Enterobacter cloacae* BLSE

5. *Acinetobacter baumannii* résistant à l'Imipénème

Le taux de résistance de *l'Acinetobacter baumannii* à l'Imipénème a été de 77% ; dont 100% à la ciprofloxacine ainsi qu'à l'aztréonam ,95% à l'Amikacine ainsi qu'à la Gentamicine et la ceftazidime . Toutes les souches étaient sensibles à la Colistine. . Ces données sont représentées dans la Figure 23.

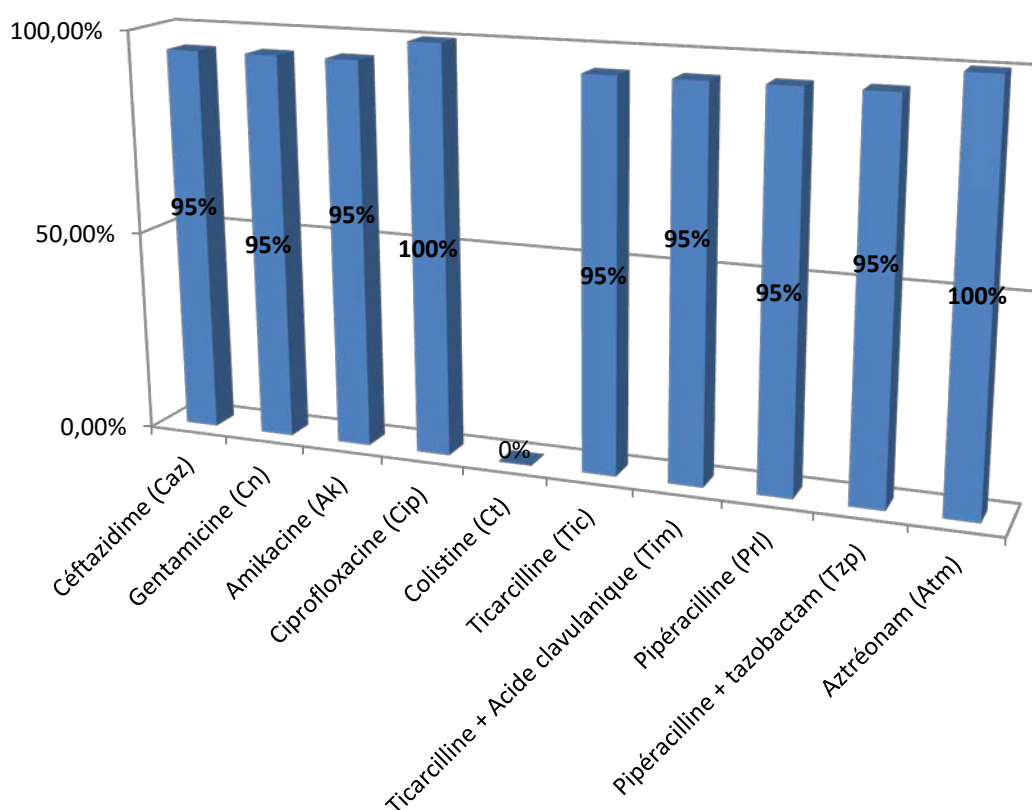


Figure 22: Profil de résistance de *l'Acinetobacter baumannii* multirésistant

6. *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la Céfotazidime

Le taux de résistance de *Pseudomonas aeruginosa* à la Céfotazidime était de 10% avec un taux de résistance de : 66% à l'Amikacine, à la Gentamicine, à la Ciprofloxacine, à l'Imipénème, ainsi qu'à l'association Pipéracilline- Tazobactam, et 100% à l'Aztréonam, à l'association Ticarcilline-Acide clavulanique, ainsi qu'à la Ticarcilline. Toutes les souches étaient sensibles à la Colistine. Ces données sont représentées dans la Figure 24.

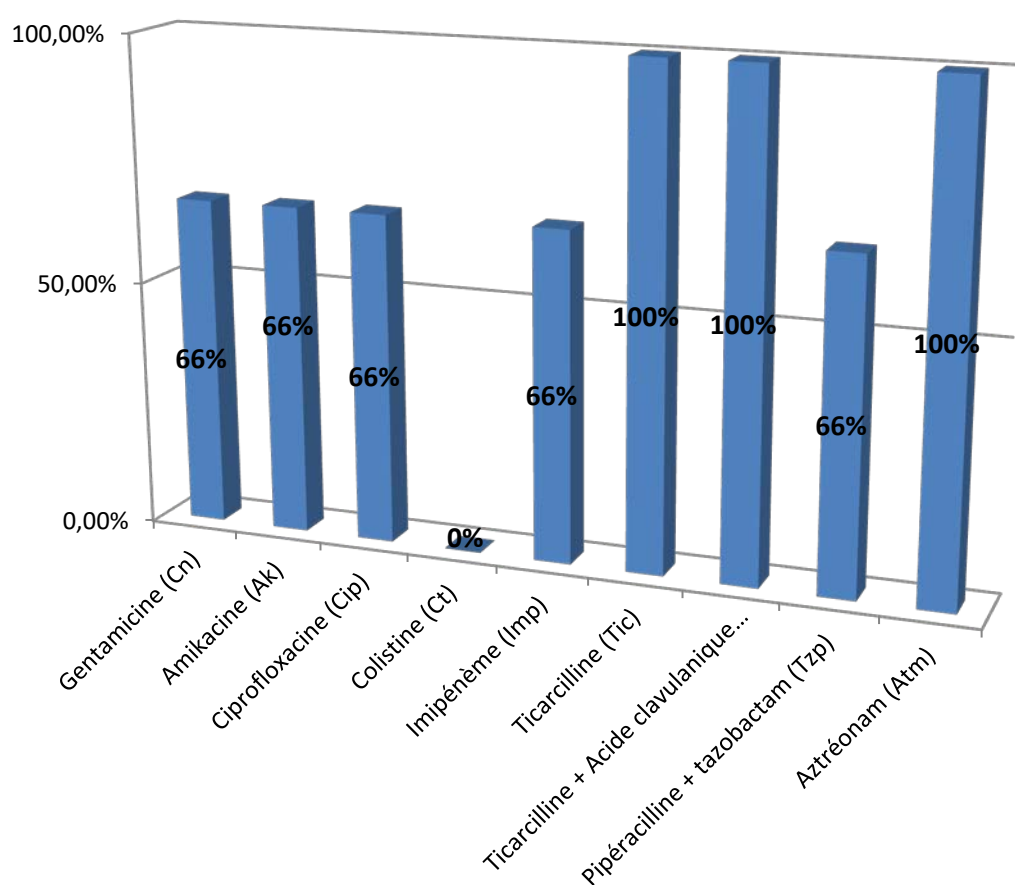


Figure 23: Profil de résistance du *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant

7. *Staphylococcus aureus* résistant à la Méricilline

Le Taux de résistance du *Staphylococcus aureus* à la Méricilline est de 18%, avec un taux de résistance de : 50% à l'Erythromycine, et à l'Acide Fusidique, 25% à la Gentamicine, 100% à la Ciprofloxacine. Toutes les souches étaient sensibles à la Pristinamycine la Vancomycine et à la Teicoplanine. Ces données sont représentées dans la Figure 25.

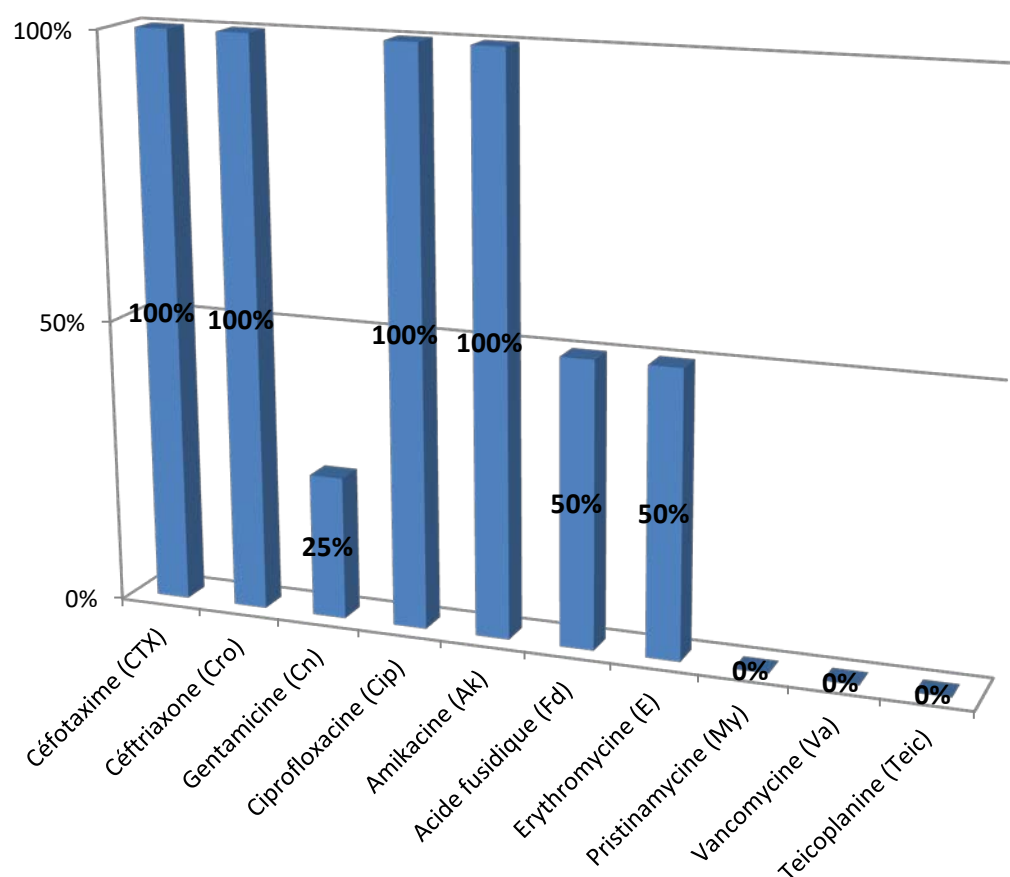


Figure 24: Profil de résistance du *Staphylococcus aureus* résistant à la Méricilline

DISCUSSION

I. Antibiorésistance

1. Définition

La résistance bactérienne est la capacité des bactéries à résister aux effets des antibiotiques ou des biocides qui sont censés les tuer ou les contrôler. L'évolution vers la résistance des bactéries aux antibiotiques caractérise la fin du XXème siècle.

Le terme résistance multiple (RM) ou multi-résistance est utilisé lorsqu'une souche bactérienne est résistante à plusieurs antimicrobiens ou classes d'antimicrobiens différents [12].

Les bactéries « à résistance croisée » sont celles qui ont développé des méthodes de survie qui sont efficaces contre différents types de molécules antimicrobiennes présentant des mécanismes d'action similaires.

On distingue deux types de résistance bactérienne aux ATB :

La résistance naturelle : toutes les souches appartenant à la même espèce sont résistantes à un même antibiotique. Cette résistance définit le spectre naturel d'activité d'un antibiotique. D'un point de vue génétique la résistance naturelle est d'origine chromosomique.

La résistance acquise : consécutive à des modifications de l'équipement génétique chromosomique ou plasmidique. Elle ne concerne que quelques souches d'une même espèce mais peut s'étendre : leur fréquence varie dans le temps mais aussi dans l'espace: région, ville, hôpital ou même service. Elles constituent un marqueur épidémiologique.

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

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

Là encore, la conséquence de cette organisation génétique est la co-sélection : dans ce cas, une classe d'antibiotiques à laquelle la bactérie est résistante pourra sélectionner la résistance à des classes d'antibiotiques non reliées. Ceci est observé fréquemment chez le pneumocoque, les souches résistantes à la Pénicilline G sont beaucoup plus fréquemment résistantes aux autres classes des antibiotiques [13].

2. Supports génétiques et mécanismes biochimiques des résistances aux ATB

Le potentiel génétique d'une bactérie est constitué du chromosome et d'un ou de plusieurs génophores facultatifs et extra-chromosomiques, les plasmides. Des gènes sont également portés par des éléments génétiques transposables et par des intégrons. Une bactérie peut ainsi acquérir une résistance aux antibiotiques par deux grands mécanismes génétiques. L'un a pour support le chromosome et définit une résistance chromosomique, l'autre a pour support les plasmides ou les éléments transposables ou les intégrons et ils définissent une résistance extra-chromosomique [14].

Les modes de résistance connus actuellement qui résultent de la pression de sélection exercée par les ATB sont au nombre de quatre, une même bactérie peut présenter plusieurs de ces mécanismes de résistance (Figure 26):

- L'inactivation enzymatique par la sécrétion d'une enzyme ;
- L'efflux actif ;
- La modification de la cible ;
- La diminution de la perméabilité (porines) à l'antibiotique.

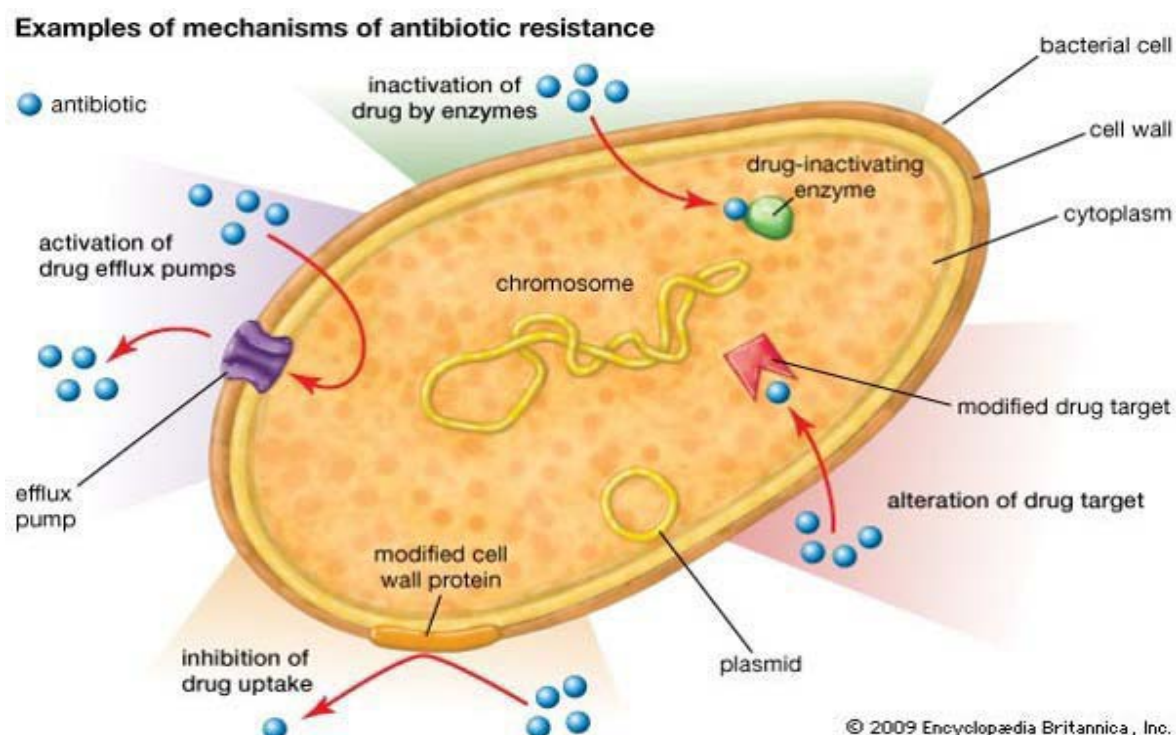


Figure 25: Différents mécanismes de résistance des bactéries

2.1. Inactivation enzymatique

Par ce mécanisme, la bactérie acquiert la capacité d'inactiver l'action des antibiotiques par la sécrétion d'enzymes avant même qu'ils n'aient pénétrés au sein du microorganisme [15]. Les classes d'antibiotiques visées par ces enzymes sont les bêta-lactamines, les macrolides-lincosamimides-streptogramines (MLS), les aminosides et les phénicolés.

a. β -lactamases

La production de bêta-lactamase est un mécanisme que l'on retrouve aussi bien chez les bactéries Gram positives que Gram négatives, il s'agit du mode de résistance le plus courant. Le support génétique qui code pour ces enzymes est soit d'origine plasmidique soit chromosomique. Les bêta-lactamases sont des enzymes d'inactivation de type sérine (classes A, C et D) ou métalloenzymes (classe B) dont les substrats sont des bêta-lactamines et qui peuvent être classées en sous-groupes selon la structure du noyau de base (pénème, oxapénème, pénème, céphème, oxacéphème, azétididone). Compte tenu de l'extrême diversité de ce groupe

enzymatique, les besoins d'une classification sont anciens. La première classification basée sur des critères scientifiques a été proposée dans les années 75 par Ambler, elle prend en compte les analogies de séquence peptidique, en particulier celles du site enzymatique. Ainsi, quatre classes (A, B, C et D) ont été identifiées.

La classification fonctionnelle de Bush, Jacoby, Medeiros reflète mieux le spectre exact des enzymes, prenant en compte le profil du substrat (pénicilline, oxacilline, carbénicilline, céphaloridine, C3G, Imipénème), ainsi que le profil d'inhibition. Ainsi apparaît la notion de groupe fonctionnel tel le groupe 2b qui se subdivise en sous groupes 2ba, 2bc... Mais ce type d'enzyme a un potentiel évolutif et une seule mutation (ponctuelle) peut changer le profil d'inactivation et celui d'inhibition : groupe 2b se subdivise alors en 2be. Néanmoins, elle est peu utilisée en pratique médicale [7,16, 17].

b. Inactivation enzymatique des aminosides

L'inactivation enzymatique des aminosides est le mécanisme de résistance le plus souvent observé. Il permet d'expliquer la résistance de plus de 95% des souches d'entérobactéries résistantes aux aminosides, de 95% des souches d'*Acinetobacter spp*, de 50% des souches de *Pseudomonas aeruginosa* et de 95% des souches de bactéries à Gram positif [18 ,19].

Tous les aminosides possèdent des groupements aminés et des groupements hydroxyles nécessaires à leur activité et ces groupements peuvent être la cible de trois classes d'enzymes [18, 20–22].

Les phosphotransférases ou APH transfèrent, un groupement phosphate sur les groupements hydroxyles, les nucléotidyltransférases ou O–adénylyl (ANT ou AAD) agissent par adénylations des groupements hydroxyles, les acétyltransférases ou AAC catalysent l'acétylation des groupements aminés. Il convient de noter les points suivants:

- o Un seul aminoside peut être inactivé par plusieurs enzymes ;
- o Une seule enzyme peut inactiver plusieurs antibiotiques ;
- o Une seule souche peut produire plusieurs enzymes.

Toutes ces enzymes ont une localisation intracellulaire et elles peuvent être codées par des gènes chromosomiques ou par des plasmides ou par des éléments génétiques transposables ou par des intégrons.

La résistance d'origine chromosomique est peu importante, car les gènes sont soit peu exprimés et les souches qui les portent sont faiblement résistantes, soit ils sont non exprimés et les souches sont parfaitement sensibles. Un codage par des plasmides ou des éléments génétiques transposables ou des intégrons est plus fréquent. Il explique la diffusion importante des gènes de résistance aux aminosides parmi les souches bactériennes.

Le gène majeur de résistance aux aminosides, rencontré chez les bactéries à Gram positif, code pour une enzyme qui inactive la Kanamycine, la Gentamicine, la Sisomycine, la Tobramycine et la Dibécacine. Ce gène est porté par des transposons composites ce qui aurait permis sa dissémination chez de nombreuses espèces de bactéries à Gram positif. Le gène codant pour l'APH (3')-III présent, notamment, chez *Staphylococcus aureus*, a été également retrouvé chez *Campylobacter jejuni*.

c. Inactivation enzymatique des phénicolés

Pour le Chloramphénicol et le Thiamphénicol, l'inactivation enzymatique est le mécanisme de résistance le plus fréquent. Elle agit par acétylation par une Chloramphénicol acétyltransférase du groupement hydroxyle de la molécule. On a identifié 3 enzymes chez les bactéries à Gram négatif et cinq chez les bactéries à Gram positif [15,23]. À l'exception de *Streptococcus pneumoniae*, ces enzymes sont codées par des plasmides. Les chloramphénicols acétyltransférases sont, cependant, inactifs sur le florfénicol.

2.2. Mécanisme d'efflux actif

Ce sont des mécanismes de transport membranaire universellement répandus chez des organismes vivants. Ils ont un rôle clé dans la physiologie bactérienne : Préserver l'équilibre physico-chimique du milieu intracellulaire en s'opposant à l'accumulation de substances naturelles ou synthétiques toxiques, transport de substances nutritives et export de substances

toxiques. Le mécanisme de résistance par le système des efflux réside dans l'excrétion active de l'antibiotique par les pompes à protons, il s'agit là d'un mode de résistance intrinsèque des bactéries, toutefois l'exposition aux antibiotiques entraîne la surexpression par mutation de transporteurs, ce qui entraîne une hausse des résistances bactériennes qui peut être simultanée à des antibiotiques non reliés structuralement [24, 25].

On différencie les pompes à efflux par :

- o spécificité ou non des molécules exportées ;
- o structure : une à trois protéines ;
- o type d'énergie nécessaire : ATP ou force proton-motrice ;
- o mode expression : inductible ou constitutif.

Il existe cinq grandes familles des systèmes d'efflux actif :

- ABC : ATP binding cassette transporter :
 - 12 domaines transmembranaires et un domaine de fixation d'ATP
- RND : resistance nodulation cell division avec trois composants :
 - protéine de transport dans la membrane cytoplasmique ;
 - Protéine dans le périplasme formant un canal reliant les deux membranes ;
 - protéine dans la membrane externe type porine expulsant le substrat.
- MFS ou MF: major facilitator superfamily
 - avec 12 ou 14 domaines transmembranaires
- SMR : small multidrug resistance
 - avec 4 domaines transmembranaires
- MATE : multidrug and toxic exclusion

Chez les bactéries, il existe des pompes présentes uniquement chez les Gram négatif c'est le cas de la Pompe RND, alors que chez les Gram positifs ce sont les pompes MFS et ABC qui sont les plus répandus.

2.3. Modification de la cible

a. Modification d'affinité de la cible

Ce mécanisme est en relation avec une modification d'affinité d'une ou plusieurs cibles de type PLP ou PBP (Penicillin Binding Protein) comme chez *Streptococcus pneumoniae* définissant une résistance de niveau variable : **BNR** (bas niveau de résistance) et **HNR** (haut niveau de résistance).

La résistance des entérocoques aux pénicillines telle l'Ampicilline peut être en relation avec une hyperproduction de PLP d'affinité médiocre telle PLP5. Il est principalement présent chez les bactéries Gram négatif [26, 27].

b. Substitution de cible

Ce mécanisme est de moindre importance dans le monde bactérien. Cependant, l'exemple majeur est la résistance intrinsèque ou Méricillino-résistance de *Staphylococcus aureus* qui est liée d'une part, à la présence d'une nouvelle PLP de faible affinité, dénommée PLP2a et d'autre part à son hyperproduction. La conséquence clinique est importante, car il y aura une résistance croisée entre bêta- lactamines.

c. Altération des précurseurs de la paroi bactérienne

Les glycopeptides (Vancomycine, et Teicoplanine) ont une affinité pour les précurseurs du peptidoglycane comportant le dipeptide D-alanyl-D-alanine. Les cibles potentielles sont donc soit intra cytoplasmiques soit situées au niveau de la paroi en formation. Ces cibles ne sont pas toutes atteintes, car elles ne sont pas toutes accessibles aux glycopeptides.

Aucune cible n'est atteinte chez les bactéries à Gram négatif, car ces antibiotiques ne peuvent pas traverser la membrane externe. Ceci explique que les glycopeptides ont un spectre étroit limité aux bactéries à Gram positif (principalement streptocoques, entérocoques et staphylocoques). Chez les bactéries à Gram positif, ces antibiotiques diffusent librement à travers les mailles du peptidoglycane. En revanche, ils ne peuvent traverser la membrane cytoplasmique et leur action s'exerce sur la paroi en formation. Grâce à des liaisons hydrogènes,

les glycopeptides forment un complexe avec les dipeptides D-alanyl-D-alanine présents dans la paroi en formation. Du fait de l'encombrement stérique induit par la présence de ces grosses molécules, il y a inhibition des transglycosylases et des transpeptidases.

L'élongation de la paroi et la croissance bactérienne sont inhibées (effet bactériostatique), puis d'autres mécanismes doivent intervenir, car les glycopeptides ont un effet bactéricide lent. Ce mode de résistance est codé par des gènes qui sont présents sur des transposons localisés sur le chromosome ou sur un plasmide autotransférable [23, 28].

d. Altération de la synthèse des acides nucléiques

Des mutations dans le gène *gyrA* peuvent modifier la sous unité A de l'ADN gyrase (une des cibles des quinolones) et diminuer l'affinité des quinolones pour leur cible ce qui provoque une résistance croisée, à des degrés divers, pour l'ensemble des quinolones. Ces modifications sont situées dans la sous-unité A au niveau d'un domaine d'environ 40 acides aminés et nommé « région déterminant la résistance aux quinolones » (ou QRDR : Quinolone Resistance-Determining Region). Ces modifications, étudiées notamment chez *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Campylobacter jejuni* et des mycobactéries, confèrent une résistance qui atteint de 10 à 100 fois la CMI.

L'association de deux mutations aboutit à de hauts niveaux de résistance (plus de 100 fois la CMI) et incluant les fluoroquinolones.

Des mutations dans le gène *gyrB* (codant pour la sous-unité B de l'ADN gyrase) peuvent modifier les acides aminés 426 ou 447 chez *Escherichia coli* ou les acides aminés 437 ou 458 chez *Staphylococcus aureus* (ces acides aminés déterminent le QRDR de la sous-unité B). Une substitution de l'acide aminé 426 d'*Escherichia coli* ou 437 de *Staphylococcus aureus* augmente de 8 fois les CMI de toutes les quinolones. Une substitution de l'acide aminé 447 d'*Escherichia coli* ou 458 de *Staphylococcus aureus* est observée chez des souches résistantes à l'acide nalidixique, à l'acide oxolinique et à la fluméquine mais sensibles à l'acide pipémidique et aux fluoroquinolones. L'association d'une mutation dans le gène *gyrA* et dans le gène *gyrB* a été

observée chez une souche de *Staphylococcus aureus*. In vivo, les mutations du gène *gyrA* sont beaucoup plus fréquentes que celles du gène *gyrB*.

Des mutations du gène *parC*, codant pour les sous-unités ParC de la topo- isomérase IV (deuxième cible des quinolones), provoquent également un phénotype de résistance aux quinolones. De telles souches résistantes ont été isolées au sein des espèces *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria gonorrhoeae*. La localisation et la nature des modifications de la sous-unité ParC, observées chez les souches résistantes, sont homologues de celles de la sous-unité A de la gyrase et on définit un domaine QRDR de la sous-unité ParC [29, 30].

e. Altération des sites de liaison ribosomale

Des substitutions d'acides aminés dans la protéine S12 de la sous-unité 30 S du ribosome provoquent une résistance à la Streptomycine. Ces mutations ont été caractérisées chez *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Mycobacterium tuberculosis*.

Chez *Mycobacterium tuberculosis*, un autre type de mutation est impliqué dans la résistance à la Streptomycine. Il s'agit d'une mutation dans le gène *rrs*, codant pour l'ARNr 16S, et qui a pour conséquence d'altérer la fixation de la Streptomycine sur les ribosomes.

L'acquisition d'un plasmide portant les gènes *erm* (Erythromycin ribosome methylation) conduit à la synthèse d'une méthylase qui méthyle l'ARNr 23S et empêche la fixation des macrolides, des lincosamides et des streptogramines de type B (résistance MLSB). La synthèse de cette méthylase peut être constitutive ou inductible. Lorsqu'elle est constitutive, on note d'emblée une résistance à l'ensemble des MLS. Lorsqu'elle est inductible, sa synthèse est déclenchée par l'Erythromycine et l'Oléandomycine.

La résistance à la Clarithromycine de *Mycobacterium avium* et de *Helicobacter pylori* est provoquée par la mutation du gène codant pour l'ARNr 23S.

2.4. Diminution de la perméabilité de la membrane

Pour agir, les antibiotiques doivent pénétrer dans la cellule bactérienne. Beaucoup d'antibiotiques utilisent les systèmes de transport propres à la bactérie pour ses échanges avec l'extérieur pour entrer [31]. Pour résister, la bactérie contrecarre cette entrée de toxiques en diminuant la perméabilité de sa membrane par :

- Une altération des porines : ce mode de résistance n'affecte que les bactéries Gram négatif. Chez ces bactéries, la membrane externe constitue une barrière de diffusion très efficace. L'antibiotique ne peut traverser cette barrière qu'en empruntant des structures particulières : les porines (protéines formant les pores de la membrane). Le passage des antibiotiques à travers les porines est d'autant plus facile que les molécules sont de petite taille, neutres et très hydrophiles. Toute modification des porines rend le passage des molécules hydrophobes (comme la famille des bêta-lactamines) encore plus difficile.
- L'absence de passage ou l'augmentation du temps de passage protège les bactéries et les rend résistantes.
- Une inhibition du transport actif
- Une inhibition de la pénétration à travers les peptidoglycanes recouvrant la membrane plasmique chez les bactéries Gram positives.
- La modification de la composition du lipopolysaccharide (LPS), soit dans le polysaccharide, soit dans le core, peut aussi être à l'origine d'une diminution de la perméabilité.

Ce mécanisme n'est, cependant, pas très performant, car il suffit d'augmenter les doses d'antibiotiques pour faire face à cette baisse de la perméabilité membranaire. Néanmoins, ce système, lorsqu'il est associé à d'autres systèmes de résistance, peut protéger de façon efficace la bactérie même à des doses importantes d'antibiotiques [32].

3. Facteurs de risque de la multirésistance

3.1. Les facteurs extra hospitaliers

a. L'usage excessif des antibiotiques

Les antibiotiques ont représenté la révolution médicale du 20ème siècle et ont permis de faire considérablement reculer la mortalité associée aux maladies infectieuses. Cependant, leur utilisation massive et répétée en santé humaine et animale a généré une pression sur les bactéries, qui ont développé des systèmes de défense contre ces antibiotiques conduisant à l'apparition de résistances. Ponctuelles au départ, ces résistances sont devenues préoccupantes avec le risque d'impasses thérapeutiques [33].

Il y a aussi le problème posé à l'échelle mondiale par l'industrie agro-alimentaire et en médecine vétérinaire qui utilisent les mêmes molécules que le système de santé, ces médicaments sont utilisés de façon systématique comme facteurs de croissance. Cette surconsommation d'antibiotiques dans les élevages est responsable de l'apparition des résistances. Les bactéries multi-résistantes issues des élevages peuvent ainsi se transmettre à l'homme soit directement ou via la chaîne alimentaire [34,35]. Les rejets d'eaux usées provenant des élevages également font en sorte qu'il y aura des résidus d'antibiotiques trouvés dans l'environnement. Il a été également démontré que de faibles concentrations d'antibiotiques dispersées dans la nature favorisent l'apparition de résistance chez plusieurs microbes pathogènes comme le *Klebsiella pneumoniae* [34, 35].

De nombreuses études montrent la présence de BMR notamment les EB BLSE, chez certains types d'animaux ainsi que dans certains produits alimentaires d'origine animale. A ce jour, la circulation des gènes CTX-M au sein du monde animal est démontrée. Quant au transfert d'EB BLSE et autres BMR entre animal et homme, reste très peu documenté [37,38].

b. Les voyages

Les voyages favorisent la dissémination des souches résistantes sur le plan mondial.

c. La densité de la population

Elle semble également jouer un rôle, puisqu'elle permet une dissémination plus rapide d'un clone résistant. Il a été démontré que les enfants, surtout ceux qui fréquentent les garderies, constituent un groupe comprenant une forte proportion de porteurs de Pneumocoques résistants à la Pénicilline ou de Streptocoques du groupe A résistants aux macrolides [36].

3.2. Les facteurs hospitaliers

La majorité des cas de résistances aux antibiotiques est retrouvée à l'hôpital, il s'agit d'une véritable niche écologique de la résistance. Le milieu hospitalier constitue un environnement propice au développement et à la dissémination des résistances bactériennes, étant donné le nombre élevé de patients à risque infectieux, la multitude des procédures invasives, les traitements immunosuppresseurs, l'antibiothérapie à large spectre permettant la sélection des bactéries les plus résistantes et la transmission croisée par le personnel soignant [39].

a. La sélection des souches résistantes aux antibiotiques

Il a été démontré dans la littérature que le stress provoqué par de faibles concentrations d'antibiotiques entraînait une augmentation du taux de mutation. Les antibiotiques se comportent alors comme des mutagènes aléatoires responsables de la résistance à diverses classes d'antibiotiques. La résistance, soit par mutation soit par acquisition de gène exogène, peut être dramatiquement augmentée par la présence de faibles concentrations d'antibiotiques dans l'environnement des bactéries [40, 41]. L'exposition à une classe des antibiotiques peut favoriser l'acquisition d'une souche résistante à toutes les autres molécules (sélection de corésistances) [42, 43].

La pression de sélection induite est un facteur de risque majeur mais son impact dépend de son type et de sa durée [44]. En général les services ou les hôpitaux qui consomment le plus d'antibiotiques ont la plus forte prévalence de bactéries résistantes [45]. La multi-résistance est plus fréquente chez les souches bactériennes isolées des infections nosocomiales que chez les souches isolées des infections communautaires [46].

b. Réservoirs

La dissémination des souches résistantes englobe d'une part le problème des «réservoirs» et d'autre part le problème de la transmission des germes. La persistance d'un réservoir environnemental peut être la cause dans la pérennisation d'une épidémie locale [44].

En matière des infections nosocomiales, il est primordial d'identifier les différents réservoirs potentiels des bactéries notamment : les patients, le personnel soignant et les dispositifs médicaux [47]. Une charge de soins élevée en réanimation et le non respect du ratio personnel infirmier – patient augmentent le risque de transmission des germes entre patients, essentiellement par manuportage [48].

c. La colonisation

Pour plusieurs espèces bactériennes, la colonisation par ces espèces est un étape qui précède le développement de l'infection [49,50]. Les facteurs de risque de la colonisation sont [44]:

- L'hospitalisation en réanimation
- Le recours aux procédures invasives (intubation trachéale, présence de cathéters, sondage urinaire notamment) et leurs durées [51,52].
- Un séjour de longue durée en milieu hospitalier: en impliquant une plus longue exposition au risque d'acquérir une bactérie multi résistante.
- Une antibiothérapie préalable [53]

Ainsi, le dépistage de portage digestif ou nasal des BMR chez les patients à risque, peut jouer un rôle dans la prévention de la dissémination de ces germes multirésistants, et la lutte contre les infections nosocomiales ; appelée aussi infection liée aux soins. Il permet d'identifier les patients particulièrement à risque d'acquérir une infection nosocomiale, et d'identifier les patients susceptibles d'héberger des bactéries multirésistantes pour assurer un isolement technique et géographique de ces patients notamment en milieux à risque [54,55].

4. Impact de la multirésistance

Jusqu'à présent, il n'a pas été démontré que les BMR étaient plus ou moins virulentes que les bactéries sensibles de même espèce. Cependant, il a été récemment démontré que, selon l'espèce, 2/3 à 3/4 des patients pour lesquels une BMR est isolée de prélèvements à visée diagnostique sont effectivement infectés par cette bactérie [56]. Le risque d'infection par BMR augmente avec le nombre et la durée des procédures invasives, entraînent des durées de séjour supérieures à celles constatées pour les infections nosocomiales à bactéries sensibles de la même espèce [57, 58].

Le retard à l'instauration d'un traitement efficace, lié à la multi résistance, constitue un facteur de risque de surmortalité en cas d'infection grave [57,59]. La multi résistance peut rendre difficile le traitement de certaines infections qui nécessitent le recours à une antibiothérapie très prolongée, généralement par voie orale, ou à des antibiotiques de bonne diffusion tissulaire. Enfin, l'adaptation progressive des bactéries aux antibiotiques, et l'augmentation de la pression de sélection par les derniers antibiotiques actifs qui en découle, rendent probable, à court terme, la survenue d'impasses thérapeutiques. La description récente de souches de SARM de sensibilité diminuée aux glycopeptides (Glycopeptide [Teicoplanine et Vancomycine] – intermediate *S. aureus* ou GISA), de *Enterobacter sp.* Et d'*Acinetobacter sp.* Résistants à l'Imipénème est venue confirmer ces craintes [60,61].

Les infections à BMR entraînent un surcoût par rapport aux infections à bactéries sensibles de la même espèce (durée de séjour plus longue, coût des antibiotiques ...) [57]. Le surcoût associé aux infections à SARM par rapport aux infections à *S. aureus* sensibles à la méticilline a été évalué à 74%, essentiellement dû à la durée d'hospitalisation (77% du surcoût), à l'antibiothérapie (21%) et aux examens de laboratoire (2%) [58].

II. Les Bactéries multirésistantes

1. Définition

"Les bactéries sont dites multi-résistantes aux antibiotiques (BMR) lorsque, du fait de l'accumulation de résistances acquises à plusieurs familles d'antibiotiques, elles ne sont plus sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques utilisables en thérapeutiques [1].

Un simple parcours des données de la littérature médicale et scientifique nous conduit à une évidence, l'absence de définition universelle ou consensuelle de la notion de multi résistance aux antibiotiques. En effet, à l'exception de *Mycobacterium tuberculosis*, pour lequel une définition admise au niveau international existe (résistance à l'isoniazide et à la rifampicine), celles relatives aux autres bactéries varient largement dans l'espace et dans le temps [62]. À cela, s'ajoute l'introduction de nouveaux termes pour décrire la magnitude de la multi-résistance : "Multidrug resistant" [MDR], "Extensively drug-resistant" [XDR] et "pandrug resistant" [PDR]. En effet, ces termes présentent différentes nuances du spectre de la multi-résistance aux antibiotiques qui va d'une définition minimale (c.-à-d., résistance à au moins trois classes majeures d'antibiotiques) en passant par un niveau intermédiaire (notion d'ultra-résistance, résistance à tous les antibiotiques à l'exception d'une ou deux classes) jusqu'à un niveau maximal (c.-à-d., résistance à toutes les classes d'antibiotiques). Cette question de la disparité des définitions des BMR se pose particulièrement pour *A. baumannii* et *P. aeruginosa* comme l'ont rapporté Falagas *et al* [63, 64]. En effet, cela complique considérablement la comparaison de l'épidémiologie de ces BMR dans les différentes régions du globe. Les auteurs plaident pour une harmonisation de la définition de ces termes, notamment du terme "pan-résistant " ou "toto-résistant" (résistance à tous les antibiotiques $\pm$ la Colistine selon les auteurs). Actuellement pour ces deux bactéries la définition du terme multi résistant la plus souvent usitée correspond à la résistance à au moins trois des cinq classes d'antibiotiques suivantes : (i) céphalosporines anti-pyocyaniques (Céftazidime ou Céfépime), (ii) carbapénèmes

antipyocyaniques (Imipénème ou Méropénème), (iii) (Pipéracilline–Tazobactam ou Ticarcilline–acide clavulanique ou [pour *A. baumannii*] Ampicilline–Sulbactam), (iv) fluoroquinolones (Ciprofloxacine ou Lévofloxacine), et (v) aminoglycosides (Gentamicine ou Tobramycine ou Amikacine). Toutefois, avec l'augmentation de l'utilisation des polymyxines (Colistine) et peut-être de la Tigécycline, cette définition devra intégrer ces autres molécules. Pour d'autres bactéries qui ont le "label" de BMR (SARM, EBLSE et ERG), ayant acquis des résistances à des molécules considérées comme référentes, la question de la définition ne se pose pas.

2. Principales bactéries multi résistantes

En Raison de leur fréquence élevée, de la gravité des infections dont elles sont responsables et de leur capacité à diffuser, les bactéries multirésistantes suivantes doivent faire l'objet d'un programme de surveillance et de prévention pour limiter leur dissémination :

2.1. Entérobactéries résistantes aux C3G par production de bêtalactamase à spectre étendu

Les entérobactéries sont des bacilles à Gram négatif constituant l'une des plus importantes familles de bactéries. Elles regroupent de nombreux genres (*Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Shigella*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Proteus* etc). Cette famille réunit des bactéries commensales qui résident principalement au niveau du tube digestif. *Escherichia coli* représente à elle seule la plus grande partie de la flore bactérienne aérobie de l'intestin. Certaines entérobactéries sont pathogènes strictes (ex : *Salmonella typhi* ou *Shigella dysenteria*). D'autres sont, à l'hôpital, responsables des infections opportunistes chez des patients souvent fragilisés.

Les bêtalactamines demeurent à l'heure actuelle les molécules les plus utilisées dans le traitement des infections dues aux entérobactéries. Cette large utilisation est principalement liée à leur faible toxicité, et à leur pouvoir bactéricide. Cependant, les entérobactéries hébergent naturellement et ont acquis des résistances limitant leur activité. Ces résistances sont liées principalement à la production des enzymes inactivatrices appelées bêtalactamases mais peuvent

être dues également à un défaut d'accumulation au contact de la cible suite à une imperméabilité ou un efflux de l'antibiotique ou à des modifications des PLP.

Le principal mécanisme de résistance des entérobactéries aux bêtalactamines est la production de bêtalactamases. Elle est observée naturellement dans la plupart des espèces.

L'expansion de la résistance des entérobactéries aux céphalosporines de troisième et quatrième générations (C3G/C4G) constitue probablement l'un des faits les plus marquants des deux dernières décennies en matière d'antibiorésistance. Cette résistance est principalement assurée par la production des BLSE et dans une moindre mesure de céphalosporinases plasmidiques (AmpC). Ces enzymes confèrent une résistance élevée à la plupart des bêtalactamines thérapeutiques, à l'exception notable des carbapénèmes. Leurs gènes, principalement localisés sur des plasmides, diffusent très facilement entre les bactéries.

a. Les bêtalactamases à spectre étendu

a.1. Historique :

Les premières bêtalactamases (pénicillinasés à spectre étroit) plasmidiques ont été initialement décrites dans les années 60 chez *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* et ont très vite diffusées parmi d'autres espèces (Entérobactéries, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pseudomonas aeruginosa*). Devant l'émergence de ces enzymes, de nouvelles bêtalactamines stables (notamment Céphalosporines à spectre élargi) ont été développées dans les années 70–80 [65,66]. Cependant, leur utilisation intensive en clinique s'est suivie de l'apparition précoce de résistance. Ainsi, la première bêtalactamase capable d'hydrolyser les Céphalosporines à spectre élargi a été décrite en 1985 dans une souche de *K. pneumoniae* en Allemagne. Du fait de leur élargissement de spectre d'activité, ces enzymes ont été appelées «bêtalactamases à spectre étendu» (BLSE), et à ce jour de nombreuses BLSE (plus de 230) ont été décrites à travers le monde représentant un problème majeur de santé publique [67, 68].

a.2. Définition :

Les BLSE sont des enzymes de classe A plasmidiques, qui présentent un potentiel de diffusion et une prévalence justifiant une surveillance épidémiologique. Elles confèrent une résistance à toutes les Pénicillines, aux céphalosporines de 1ère et 2ème génération et aux céphalosporines de 3ème et 4ème génération et à l'Aztréonam. Elles n'inactivent pas les céphamycines (Céfoxitine, Céfotetan), ni les carbapénèmes. La sensibilité aux associations pénicillines-inhibiteurs de bêtalactamases est souvent conservée. Cependant, le phénotype de résistance varie avec la nature de la BLSE produite et selon leur niveau de production.

a.3. Epidémiologie:

Jusqu'à la fin des années 90, la majorité des BLSE détectées étaient des dérivés de TEM-1/2 (Temoneira – nom du patient) et de SHV-1 (Sulfhydryl variable) après évolution de ces pénicillinases «anciennes» par mutation ponctuelle. Les souches productrices de BLSE étaient souvent associées à des épidémies nosocomiales, notamment en unités de soins intensifs (USI). La prévalence des BLSE était plus forte chez *K. pneumoniae* que chez *E. coli*. Enfin, les facteurs de risque principaux étaient : admission en USI, hospitalisation prolongée, chirurgie abdominale, cathétérisme, sondage urinaire, ventilation assistée, hémodialyse, utilisation de céphalosporines et d'aminosides [67, 68].

A partir de 1995, de «nouvelles» BLSE, notamment CTX-M (Céfotaximase-Munich) ont émergé de façon explosive chez les entérobactéries et la situation épidémiologique a complètement changé au niveau mondial. En effet, la plupart des souches productrices de BLSE sont maintenant des souches d'*E. coli* exprimant des BLSE de type CTX-M responsables d'infections communautaires, notamment urinaires. De plus, le nombre de souches productrices de BLSE augmente aussi dans les services hospitaliers hors USI, notamment dans les services de long et moyen séjour. D'autres facteurs de risque ont été identifiés, comme l'utilisation des fluoroquinolones.

Contrairement aux BLSE de type TEM/SHV, les mécanismes de diffusion de CTX-M semblent plus complexes, mettant en jeu plutôt la diffusion de plasmides (épidémies de plasmides) et/ou d'autres éléments génétiques mobiles que la diffusion unique d'un clone bactérien [69].

2.2. Entérobactéries productrices des carbapénémases

Les carbapénèmes sont une classe d'antibiotiques appartenant à la famille des bêtalactamines et ayant le spectre d'activité antimicrobienne le plus large, les molécules de cette famille actuellement commercialisées sont : l'Imipénème, l'Ertapénème, le Méropénème et le Doripénème ; Ils sont actifs sur la plupart des bacilles à Gram négatif notamment les entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*.

Les carbapénèmes ont un usage exclusivement hospitalier, et sont principalement utilisés dans le traitement des infections à bactéries multirésistantes associées aux soins.

Les carbapénémases sont des bêtalactamases ayant une activité hydrolytique vis à vis des carbapénèmes [70]. L'émergence de ces enzymes est décrite de façon croissante dans le monde entier et constitue un réel problème pour la santé publique, les carbapénèmes représentant très souvent les dernières molécules actives de l'arsenal thérapeutique pour combattre les bactéries multirésistantes.

2.3. *S. aureus* résistant à la Méricilline

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

En effet, dès l'utilisation de la Pénicilline G au début des années 40, les premières souches résistantes ont émergé par production d'une pénicillinase, conférant la résistance à l'Amoxicilline, la Ticarcilline et la Pipéracilline. Deux années seulement après l'introduction de la

Pénicilline M en 1959, les premières souches résistantes à la Meticilline (SARM) ont été isolées.

La résistance à la Meticilline chez le *S. aureus* est en effet liée à une modification de la cible de l'antibiotique par acquisition d'une PLP 2a, de très faible affinité pour les pénicillines M et les autres bêtalactamines. Cette PLP supplémentaire est codée par un gène très conservé « mec A » qui fait parti d'un élément génétique mobile appelé « Staphylococcal Cassette Chromosome » (SCC mec) intégré dans le chromosome [71].

La Meticillino-résistance traduit une résistance à toutes les bêtalactamines y compris aux Céphalosporines de 3ème génération et à l'Imipénème. Cette Meticillino-résistance est souvent associée à une résistance aux aminosides, macrolides et apparentés, synergistines et aux fluoroquinolones.

2.4. *Acinetobacter baumannii* multirésistant

L'*Acinetobacter baumannii*, est un coccobacille à Gram négatif non fermentaire, fréquemment résistant à de nombreux antibiotiques et qui est responsable des épidémies d'infections nosocomiales le plus souvent dans des services accueillant des patients fragilisés (réanimation). Il peut persister longtemps dans l'environnement hospitalier et sa transmission est manuportée. La multirésistance aux antibiotiques chez l'*A.baumannii* notamment aux carbapénèmes (considérées comme le traitement de choix des infections impliquant ce germe) limite les possibilités thérapeutiques.

Plusieurs mécanismes peuvent être à l'origine de cette résistance aux carbapénèmes ; l'inactivation enzymatique des carbapénèmes est le mécanisme le plus fréquent de la résistance aux carbapénèmes chez *A. baumannii* [72]. Elle est liée le plus souvent à l'acquisition des enzymes à propriétés de carbapénémases.

Les carbapénémases souvent impliquées sont essentiellement des enzymes particulières à cette espèce (oxacillinases de types OXA23, OXA40, OXA 58). Et la résistance aux carbapénèmes associe souvent la production d'une carbapénémase à une imperméabilité membranaire [73,74].

L'implication de systèmes d'efflux naturels ou acquis dans la multirésistance aux antibiotiques chez *A. baumannii* est de plus en plus étudiée et rapportée [75,76].

2.5. *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant

Pseudomonas aeruginosa est une bactérie à Gram négatif ubiquitaire environnementale présente dans les sols, les plantes, les habitats aqueux et les environnements humides. L'acquisition du pathogène, fréquente dans les structures de soins, est due à sa présence dans les sources d'eaux, mais aussi potentiellement dans les solutions aqueuses, les équipements de ventilation mécanique, les nébuliseurs réutilisables, etc... Par ailleurs, la transmission entre patients ou manuportée par le biais des soins qui leur sont prodigués est un facteur non négligeable [77,78].

Si la sévérité des infections nosocomiales à *P. aeruginosa* est conditionnée par la virulence propre à l'espèce et par les comorbidités des patients concernés, elle dépend également de la capacité du pathogène à accumuler les mécanismes de résistance aux antibiotiques et des difficultés thérapeutiques qui en résultent. En plus de la résistance naturelle, *P. aeruginosa* se singularise par son aptitude à développer une résistance à pratiquement toutes les molécules antibiotiques disponibles en thérapeutique, et auxquelles il est exposé. La multirésistance est complexe et repose avant tout sur l'accumulation de plusieurs mécanismes [79,80].

Il résiste naturellement aux aminopénicillines, les céphalosporines de 1ère, 2ème ou 3ème génération (Céfotaxime, Ceftriaxone), les anciennes fluoroquinolones (Péfloxacin, Norfloxacin), mais aussi les Tétracyclines, le Cotrimoxazole, et les Phénicolés.

La résistance acquise fait appel à tous les processus de résistance connus, imperméabilité membranaire, inactivation enzymatique, mutation de cible et efflux actif [44,81–83].

3. Diagnostic des BMR au niveau du laboratoire

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

3.1. Techniques phénotypiques

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

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

Selon les nouvelles recommandations CASFM 2016, toute souche qui possède une diminution de sensibilité à l'Ertapénème par test de diffusion en gélose doit être soumise à un algorithme de screening des souches productrices de carbapénémases (Figure 27) qui permet d'éliminer la possibilité de production d'une carbapénémase dès le résultat de l'antibiogramme pour environ 1/3 des souches. Cependant, la lecture des diamètres d'inhibition est toujours sujette à une interprétation plus ou moins subjective du lecteur en cas de « diamètre limite » [4].

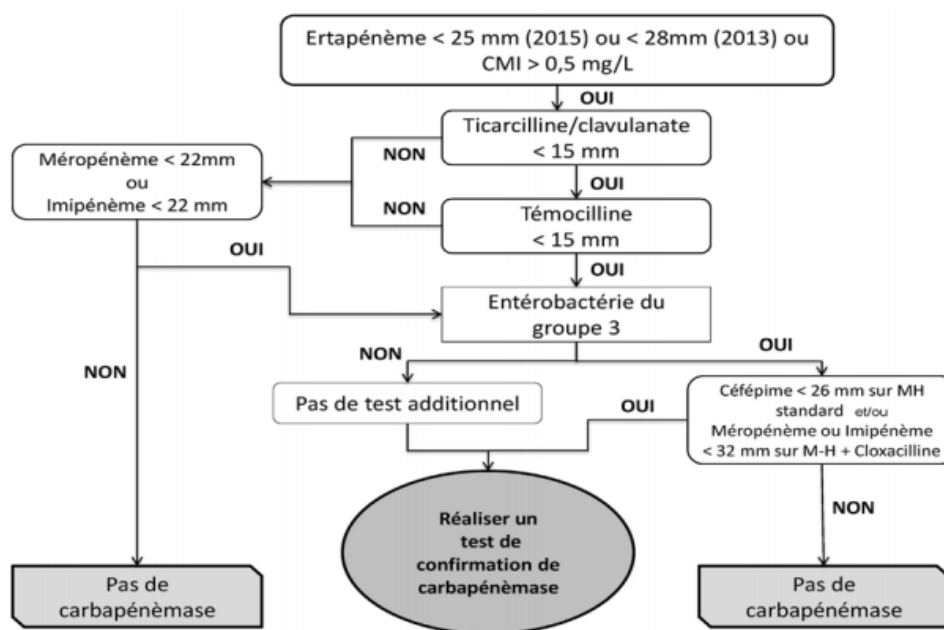
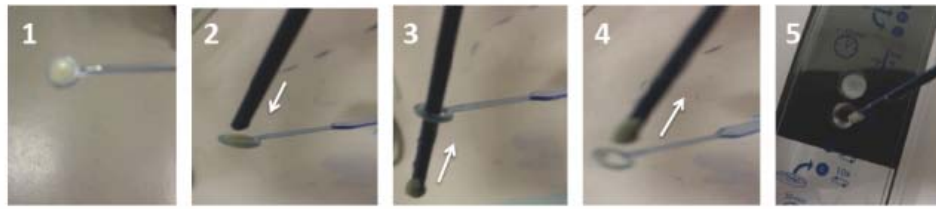


Figure 26:Algorithme de screening des souches productrices de carbapénémase (CASFM 2016) [4]

3.2. Techniques biochimiques

Les techniques biochimiques basées sur les tests de diagnostic rapides permettent la détection rapide des enzymes de résistance notamment les BLSE et les carbapénémases. Deux techniques, répondant bien aux besoins actuels, ont été mises au point récemment[10]. La première technique est basée sur la **spectrométrie de masse**, et la seconde technique est basée sur le **Carba NP test (Carba Nordmann–Poirel test)**(Figure 28);le principe de ce dernier repose sur la mise en évidence d'une acidification du milieu lors de l'hydrolyse de la molécule de l'antibiotique testée par l'enzyme ,l'indicateur de pH change de couleur du rouge au jaune lorsque le milieu devient acide traduisant la présence d'une BLSE ou d'une carbapénémase.Certe ;ce sont des techniques rapides sensibles et spécifiques,peu couteuses mais nécessite une mise au point fine, du personnel particulièrement entraîné et un spectromètre de masse ;un appareil très onéreux dans le laboratoire[10].



1) Récupérer une oëse de 10 µl pleine de bactéries

2-3-4) Faire passer la tige en plastique fournie dans le kit RAPIDEC CARBA NP pour récupérer l'intégralité de l'inoculum bactérien

5) Mélanger les bactéries récupérées dans le puit « c » selon les recommandations du fabricant

Figure 27: Préparation de l'inoculum bactérien nécessaire
au fonctionnement de CARBA NP test (RAPIDEC CARBA NP) [10]

3.3. Techniques moléculaires

Les techniques moléculaires permettent le diagnostic de certitude. Elles reposent sur les techniques d'amplification génique par PCR, complétés ou non par le séquençage de l'ADN amplifié, elles permettent de cibler des gènes codant pour les enzymes de résistance notamment : les BLSE ou les carbapénémases pour les bacilles à Gram négatifs ou le gène *mecA* pour le staphylocoque. Ces méthodes offrent un diagnostic rapide, sensible et spécifique; mais ces techniques restent très coûteuses et ne permettent pas la mise en évidence d'un nouveau mécanisme inconnu et ne se sont pas de ce fait utilisés pour le diagnostic de routine des résistances bactériennes [11].

III. Discussion des résultats

1. Epidémiologie des BMR isolées à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech entre 2015 et 2016

1.1. Prévalence globale des BMR isolées

A travers certaines publications nationales, les différentes structures hospitalières rapportent la recrudescence des BMR en milieu hospitalier pour toutes les espèces bactériennes mais à des degrés variables selon les villes et les services [84– 94].

Notre étude rapporte une prévalence élevée des BMR touchant (16%) des prélèvements bactériologiques positifs traités pendant l'année 2015 et 2016.

Concernant la prévalence des BMR (16%), un résultat similaire a été retrouvé dans une étude tunisienne (15,3%) ; sauf qu'il s'agit d'une étude incluant uniquement les hémocultures [94]. Une autre étude sur les BMR au service de réanimation du CHU de Marrakech a rapporté une prévalence plus élevée de 20% [86]. Une autre étude sur les BMR aux services de pédiatrie au niveau du CHU de Marrakech a rapporté une prévalence de 25,5% [95].

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

Les données de la littérature rapportent une tendance générale vers l'augmentation des résistances bactériennes sur les dernières années. En effet, les rapports publiés par l'OMS, dressent un tableau très complet de la résistance actuelle aux antibiotiques, à travers des données provenant de 114 pays. Il fait état de la présence de bactéries de plus en plus difficiles à traiter avec les antibiotiques qui atteint désormais des proportions dangereuses dans toutes les régions du monde [1,3, 59,97, 98].

1.2. Répartition des BMR isolées selon la nature des espèces bactériennes

La problématique actuelle de la multi résistance est posée par la multi résistance observée chez les bacilles à Gram négatif notamment les entérobactéries dont les déterminants importants sont les bêtalactamases à spectre étendu (BLSE) et les carbapénémases, qui peuvent s'associer au sein d'une même souche [55]. En effet, comparativement à notre étude, les BMR étaient prédominées par les entérobactéries BLSE dont cinq souches productrices de carbapénémases; l'entérobactérie la plus fréquemment isolée était *E coli* suivie de *K. pneumoniae*. Les autres BMR, l'ABMR, le SARM, le *P. aeruginosa* étaient retrouvés à une moindre fréquence.

Ces tendances sont également rapportées par les réseaux de surveillance de la résistance bactérienne maghrébins et européens qui font état d'une augmentation de l'incidence des EB RC3G [99]. En effet, ces EB RC3G par production de BLSE constituent une vraie menace à l'échelle mondiale et sont endémiques un peu partout dans l'Afrique du nord notamment dans les pays du Maghreb et en Europe [97,100]. Les données des réseaux de surveillance des BMR (EARS) concernant les EB RC3G, rapportent que leur fréquence est en augmentation continue depuis 2002 avec une prédominance d'*Escherichia coli* (Figure 29) [1, 99 ,100].

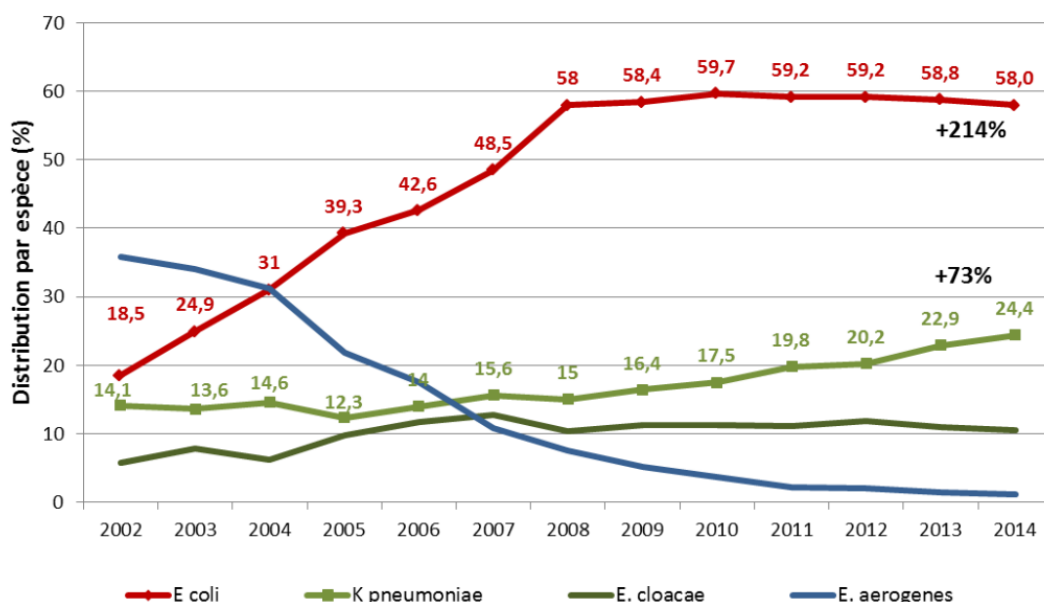


Figure 28: Répartition des quatre espèces d'EB BLSE (Réseau BMR Raisin). France 2002-2014 [99].

Une étude a été menée au laboratoire de microbiologie de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech, pour établir le profil épidémiologique des infections à entérobactéries productrices de BLSE, et suivre leur évolution de 2010 à 2013. D'abord concernant la fréquence d'isolement des EB BLSE, sur les 2563 entérobactéries isolées, les Entérobactéries sécrétrices de BLSE ont représenté 13%. *Escherichia coli* reste l'espèce bactérienne la plus fréquente au sein des Entérobactéries avec un taux d'isolement de 65%, suivie de *Klebsiella pneumoniae* 18% [101].

Comme pour les Entérobactéries BLSE, nous assistons à une véritable épidémie mondiale d'EPC, dont le mécanisme de résistance le plus fréquent est de type OXA-48, essentiellement rencontré en Afrique du Nord, en Turquie, et au Moyen Orient. Les cartes géographiques ci-jointes illustrent la distribution géographique des EPC (OXA-48, NDM, KPC) dans le monde (Figures 30, 31, 32) [102]. Au Maroc, une étude a été menée aux services de réanimation du CHU Hassan II de Fès ; ayant comme objectif l'étude sur l'état des lieux concernant les entérobactéries productrices de carbapénémases et leur émergence. Sur 95 souches d'entérobactéries isolées, 4 souches carbapénémases Oxa 48 ont été détectés [132].

En effet, les structures génétiques qui codent pour les carbapénémases ont intégré le gène codant pour la BLSE ce qui aboutit à une résistance de haut niveau aux bêtalactamines [70]. Cette coproduction de BLSE et de carbapénémase qui est de plus en plus fréquente aujourd'hui. Plusieurs études ont rapporté l'émergence de cette résistance aux carbapénèmes chez les isolats de *K. pneumoniae* RC3G par production de BLSE [97, 100].

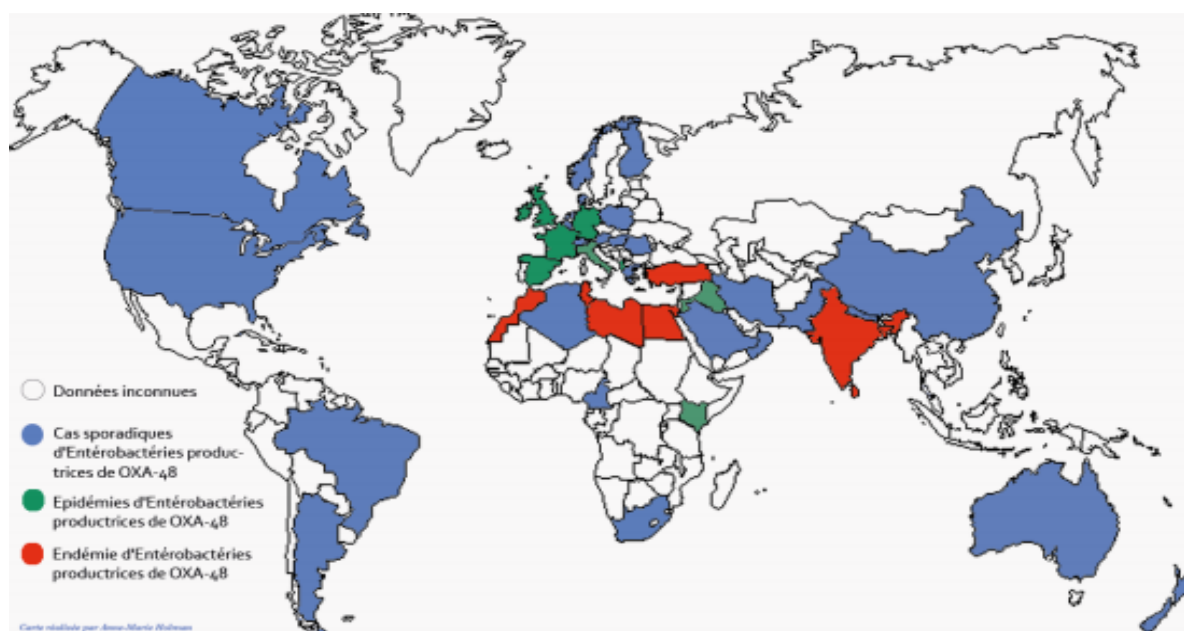


Figure 29: Distribution géographique des Entérobactéries productrices de carbapénémases OXA-48 (oxacillinasés) dans le monde [102]

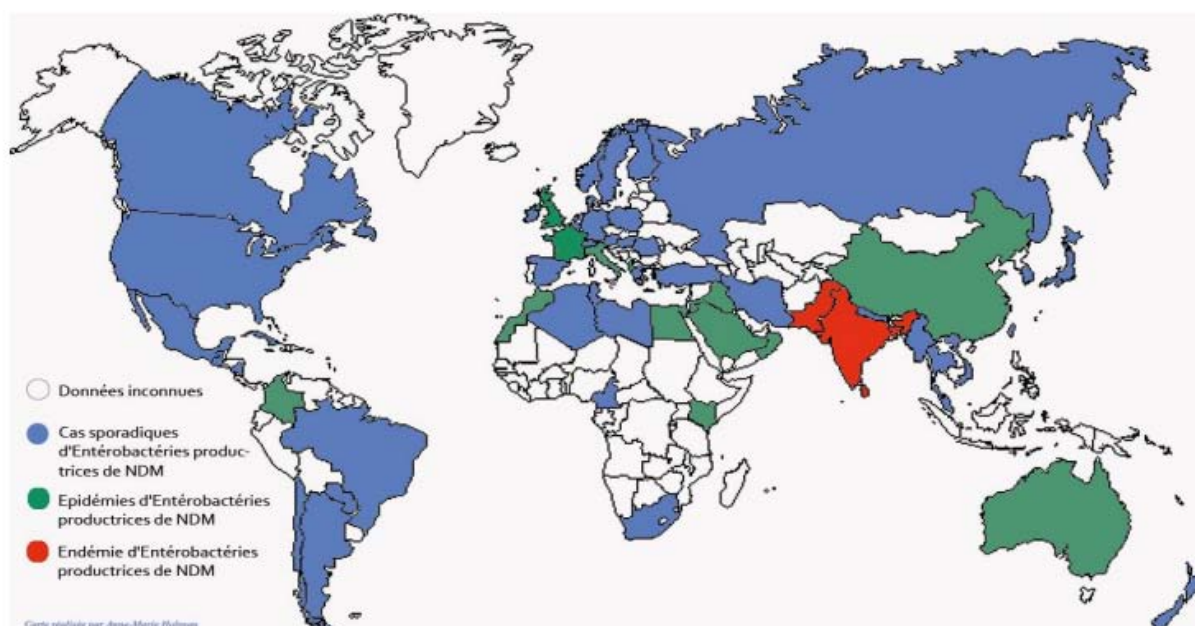


Figure 30: Distribution géographique des EPC productrices de carbapénémases NDM (New Delhi Metallo- β -lactamase) dans le monde [102]

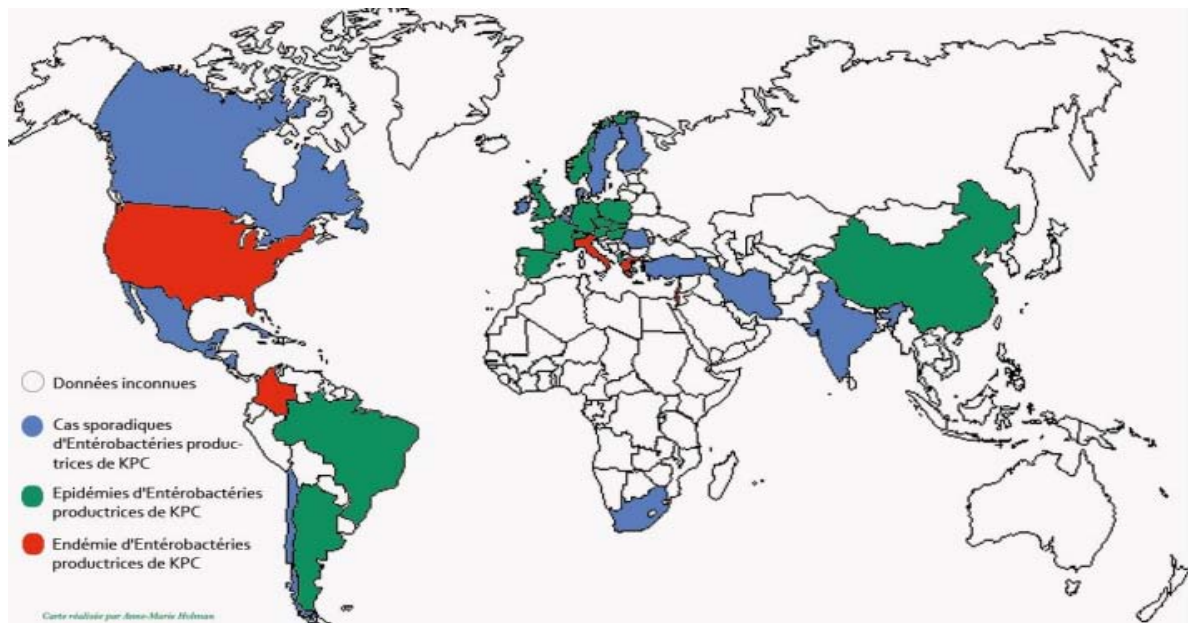


Figure 31: Distribution géographique des EPC productrices de carbapénémases KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemases) dans le monde [102]

En France, une surveillance spécifique mise en place afin de suivre l'émergence de ces BHRe [103] a montré une très nette augmentation des épisodes à EPC depuis 2012 à 2015, 2385 épisodes à EPC ont été signalés à l'InVS. L'espèce bactérienne la plus fréquemment retrouvée reste *Klebsiella pneumoniae*, et le mécanisme de résistance est principalement de type OXA-48 ou OXA-48 like. Une carte ci-jointe (Figure 33) fait figurer par des niveaux de bleu le nombre d'épisodes d'EPC signalés par région, en France, sur la période 2012-2015 [104,105].

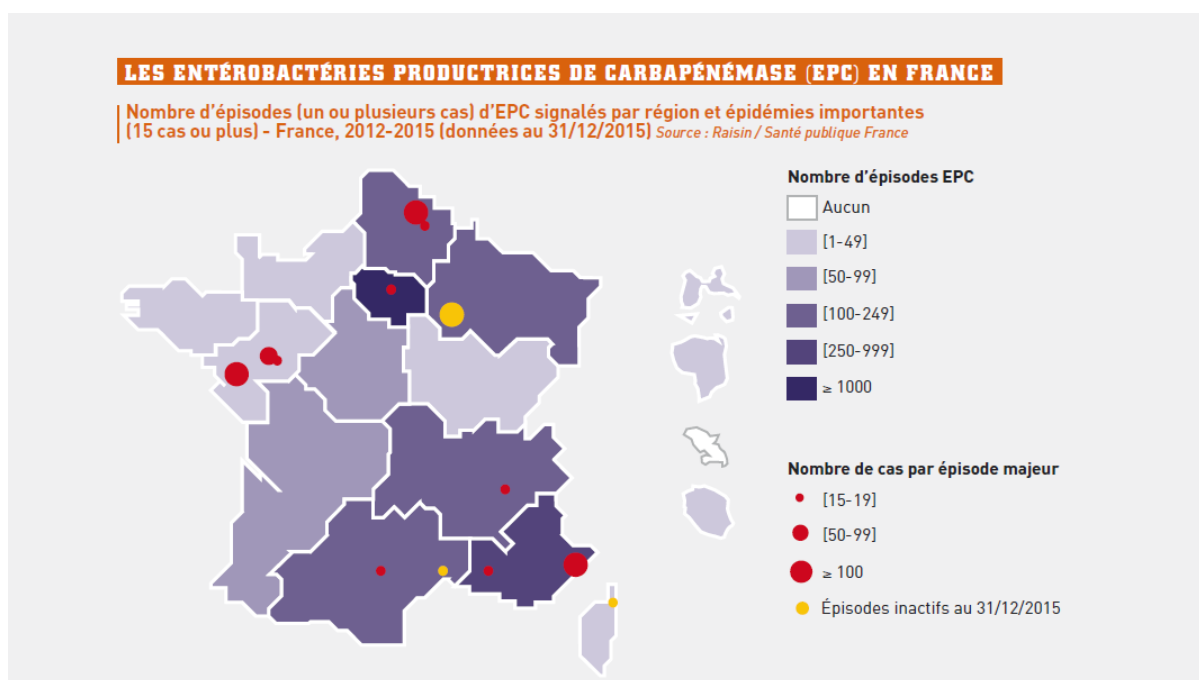


Figure 32: Nombre d'épisodes d'EPC signalés par région en France [105]

Selon les données du Réseau d'Alerte d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales (RAISIN), l'évolution entre 2002 et 2014 des densités d'incidence des EB BLSE et des SARM en France, est marquée par la diminution continue du SARM au profit des EB RC3G qui sont en augmentation continue depuis 2006 (Figure 34) [106].

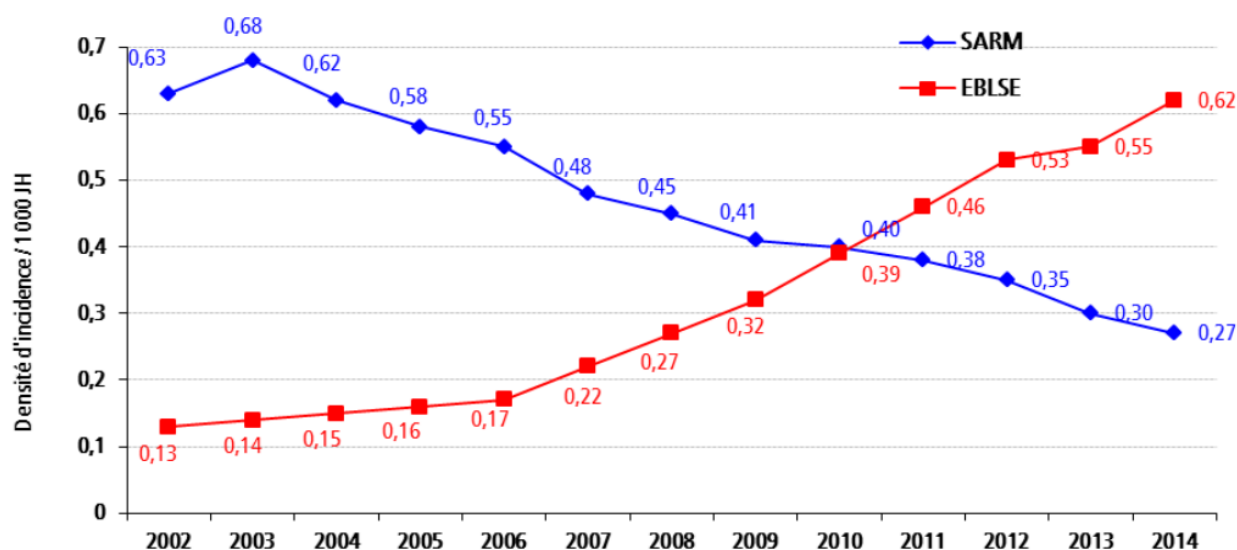


Figure 33:Densité d'incidence des SARM des EBLSE pour 1000 journées d'hospitalisation entre 2002 et 2014 dans les établissements de santé français [106].

Dans les réseaux European Antimicrobial Resistance Surveillance (EARS), la proportion des SARM isolées est passée de 32,9% en 2002 à 17,1 % en 2013. L'évolution dans les autres réseaux maghrébins et internationaux montre d'une façon constante une tendance à la baisse du taux des SARM [1,97,98, 100,107].

La prévalence d'ABMR reste faible par rapport aux Entérobactéries mais sa fréquence d'isolement est en augmentation continue. Il reste cependant limité aux services à risque soumis à une pression de soins mais également à une pression de sélection des antibiotiques. La part de l'environnement est importante pour l'ABMR avec une contamination après les soins qui a été démontré chez plus de 70 % des patients, ce qui joue un rôle important dans la dissémination de ce germe et la difficulté de maîtriser les épidémies à ABMR [108].

En effet, c'est l'ABMR qui a occupé la deuxième place après les EB BLSE, au sein des BMR isolées dans notre étude, avec une fréquence d'isolement de 26,04%. Ce positionnement rejoint celui de la littérature mais avec des fréquences d'isolement différentes. Les fréquences rapportées par une étude menée au CHU Med VI de Marrakech entre 2010 et 2015, ainsi qu'une autre étude menée à Fès en 2015 étaient respectivement 18% et 27% [109,110].Cependant, la fréquence relevée dans notre travail reste supérieure à celle rapportée dans le rapport annuel de 2014 de l'ONERBA (6.7%) [111].

En France ,l'analyse rétrospective des signalements recus à l'Institut de Veille Sanitaire(InVS) entre 2001 et 2011 montre une nette augmentation du nombre annuel de signalements pour *Acinetobacter baumannii* résistant à l'Imipénème(ABRI) .En effet les signalements pour ABRI repraisentaient entre 2% et 3% de l'ensemble des signalements recus de 2003 à 2008, et ils sont passés à 11,1 % en 2011(Figure 35) .Les sites les plus fréquemment rapportés ayant été les infections respiratoires ,les bactériémies,et les infections urinaires[112].

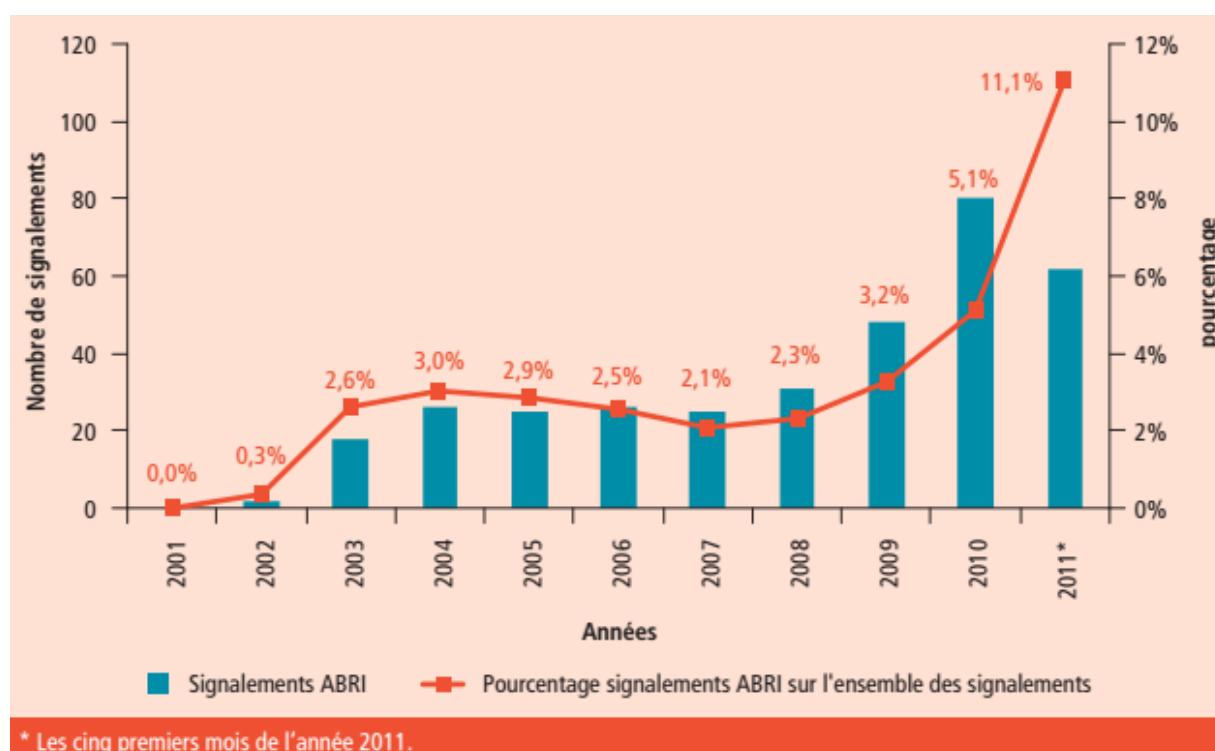


Figure 34: Signalements d'ABRI et proportion des signalements rapportée à l'ensemble des signalements pour infection nosocomiale reçus à l'InVS France, Août 2001–2011 [112]

Ce travail rapporte une prévalence du PAMR, qui est restée relativement faible par rapport aux autres BMR. Le PAMR survit essentiellement dans les environnements hydriques et sa prévalence est restée relativement faible et stable par rapport aux autres BMR [49,100].

Au total, on peut dire que la prévalence des infections à PAMR et SARM reste faible par rapport à celle des EB BLSE et ABMR qui dominent le profil des BMR isolées dans notre étude durant cette période.

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

En effet, cette évolution divergente de la prévalence entre les EB BLSE et EPC, l'ABMR et le SARM est en rapport très probablement avec le réservoir plus important chez les Entérobactéries par rapport au SARM. La diffusion des EB BLSE est, d'une part, plus facile que celle des SARM car elle s'effectue à partir d'un réservoir (le tube digestif) beaucoup plus important que celui des

SARM (peau et muqueuses). D'autres part, leurs gènes de résistance, inclus dans des éléments génétiques mobiles (plasmides, transposons...) sont facilement transférables entre les bactéries.

La prévalence du portage chez les Entérobactéries est beaucoup plus importante que chez le SARM. Certes que le mode de transmission est le même mais le risque lié au défaut d'hygiène semble plus important avec le SARM et d'ailleurs, les solutions hydro alcooliques ont joué un rôle très important dans la prévention de la transmission manu portée des SARM ; qui représente la principale cause de dissémination des SARM ; alors que, pour les Entérobactéries, il y a en plus une part importante de l'antibiothérapie dans le développement de la résistance bactérienne [113].

1.3. Répartition des BMR isolées selon le site infectieux

Selon les données de cette étude, les infections urinaires ont représenté le site principal d'isolement des BMR durant cette période, suivies par les pneumonies, les infections suppurées, puis les sepsis.

Les EB EBLSE ont dominé le profil de ces infections représentant ainsi les espèces majoritaires tout site infectieux confondu, ce qui concorde avec les études européennes. [1, 100,107].

L'ABMR a été principalement retrouvé dans les PDP laissant supposer une porte d'entrée respiratoire à ce germe. Cette prédominance des ABMR au cours des PAVM est rapportée dans une autre étude faite également au niveau de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech où 42,5% des isolats de l'*A. baumannii* ont été retrouvés au cours des infections respiratoires [86]. Le SARM a été essentiellement responsable, des infections suppurées laissant supposer une porte d'entrée cutanée. Ce qui est aussi rapporté dans une étude tunisienne où le SARM était isolé essentiellement au niveau des suppurations [114].

Le PAMR a été retrouvé également en grande partie dans les PDP. Plusieurs études ont rapporté les prélèvements respiratoires comme site principal d'isolement de ce germe [115].

1.4. Répartition des BMR isolées selon les services d'hospitalisation et le site infectieux

Durant la période de l'étude, ces BMR ont été retrouvées au niveau de tous les secteurs d'activité, mais elles ont été isolées principalement au service de réanimation, ou ces BMR ont touché les différents sites infectieux notamment les PDP, les suppurations, ainsi que les hémocultures et les infections sur cathéters veineux.

En effet, les services de réanimation regroupent tous les facteurs de risque nécessaires à l'émergence de la résistance et à sa dissémination, notamment, le long séjour, l'utilisation des antibiotiques à large spectre, les procédures invasives, le terrain des patients admis en termes d'immunodépression et des pathologies lourdes. Les données de cette étude rapportent également des variabilités selon les secteurs d'activités et les sites infectieux concernés.

2. Profil de résistance aux antibiotiques des BMR isolées au niveau de l' HMA de Marrakech entre 2015 et 2016

2.1. Pourcentage de la multi résistance au sein des espèces

Les taux de résistance les plus élevés au sein des espèces étaient observés avec l'*A.baumannii*. En effet, 76,92 % des isolats d'*A.baumannii* étaient multi résistants aux antibiotiques. Les Entérobactéries BLSE ont occupé la deuxième place suivi par les *Staphylococcus aureus* résistant à la Mécilline et enfin *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la Céftazidime.

En effet, La problématique actuelle de la multi résistance se pose actuellement chez les bacilles à Gram négatif. Ces germes se singularisent par leur aptitude à développer une résistance à pratiquement toutes les molécules antibiotiques disponibles en thérapeutique et auxquelles ils sont exposés. La multirésistance est complexe et repose avant tout sur l'accumulation de plusieurs mécanismes [7]. Dans le Réseau Epidémiologique des Utilisateurs du Systeme SIR(REUSSIR), la résistance de l'*A.baumannii* à l'Imipénème a augmenté de plus de 20 % [116].

Toutes les données se rejoignent sur l'augmentation de l'incidence globale des EB RC3G secondaire à la diffusion de souches productrices de BLSE de type CTX-M. Cette situation a été rapportée par d'autres pays européens comme l'Espagne ou le Royaume Uni [117]. Le risque de dissémination communautaire doit inciter à une grande vigilance concernant ces BMR avec la mise en place de procédures de surveillances et de contrôles spécifiques.

Le pourcentage global du SARM parmi l'espèce *S.aureus* est homogène dans les hôpitaux français de 15 à 21% quel que soit le type de prélèvements cliniques selon les réseaux de surveillance en 2013 [100]. L'évolution dans les autres réseaux maghrébins et internationaux montre d'une façon constante une tendance à la baisse du taux des SARM qui est passé à 17,1% en 2013, avec des disparités selon les réseaux [118]. Globalement, c'est une évolution encourageante rapportée avec une réduction du pourcentage de SARM au sein de l'espèce *S.aureus* [97, 98, 100, 118].

La proportion des souches de PAMR définies comme le nombre de souches résistantes à la Céfotazidime et à l'Imipénème, a diminué de 10 % à 8 % entre 2008 et 2013 selon les réseaux français [100].

2.2. Les Co-résistances aux antibiotiques des BMR isolées

Les données de cette étude rapportent des co-résistances élevées aux antibiotiques chez l'ensemble des BMR, touchant notamment les antibiotiques pouvant être donnés en alternative thérapeutique. Cette situation de multi résistance aux antibiotiques peut compliquer la prise en charge thérapeutique chez les patients ; aboutissant à de véritables situations d'impasses thérapeutiques.

a. Co-résistance aux antibiotiques des EB BLSE

Cette étude rapporte des co résistances élevées chez les souches d'EB BLSE par rapport aux souches sensibles aux C3G, touchant principalement les fluoroquinolones, le Cotrimoxazole et la Gentamicine.

Selon les données des réseaux de surveillance des BMR maghrébins et européens, les souches d'EB par production de BLSE restent globalement très résistantes à tous les antibiotiques à l'exception des carbapénèmes [1, 61, 97,100]. Cependant, le recours aux carbapénèmes pour le traitement des infections dues à ces EB RC3G, a conduit à l'émergence des souches de sensibilité diminuée aux carbapénèmes.

En effet, Il y a une coproduction de BLSE et de carbapénémase qui est de plus en plus fréquente aujourd'hui et de plus en plus rapportée. Les structures génétiques qui codent pour les carbapénémases ont intégré le gène codant pour la BLSE ce qui aboutit à une résistance de haut niveau aux bêtalactamines [70].

Ce travail rapporte également l'émergence de la résistance à l'Amikacine chez 20 % des souches isolées, antibiotique souvent utilisé en association avec l'Imipénème ou l'association Pipéracilline Tazobactam pour le traitement des infections à EB BLSE. Ainsi, dans notre contexte, l'association Pipéracilline Tazobactam peut offrir une bonne alternative thérapeutique pour le traitement de ces infections à EB BLSE, notamment chez les patients pris en charge aux services de réanimation.

La Colistine administrée par voie injectable est un antibiotique figurant dans la liste des antibiotiques « critiques» de l'ANSM en tant qu'antibiotique de dernier recours [119]. Il est notamment actif sur des souches d'entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC). En effet, dans notre étude, toutes les souches ont gardé une sensibilité conservée à la Colistine sur l'antibiogramme standard. Cependant, plusieurs études ont rapporté l'émergence de souches résistantes à la Colistine chez des souches de *K.pneumoniae* isolées principalement des bactériémies [120]. Une carte ci-jointe (Figure 36) illustre l'émergence de la résistance à la Colistine dans le monde [121].

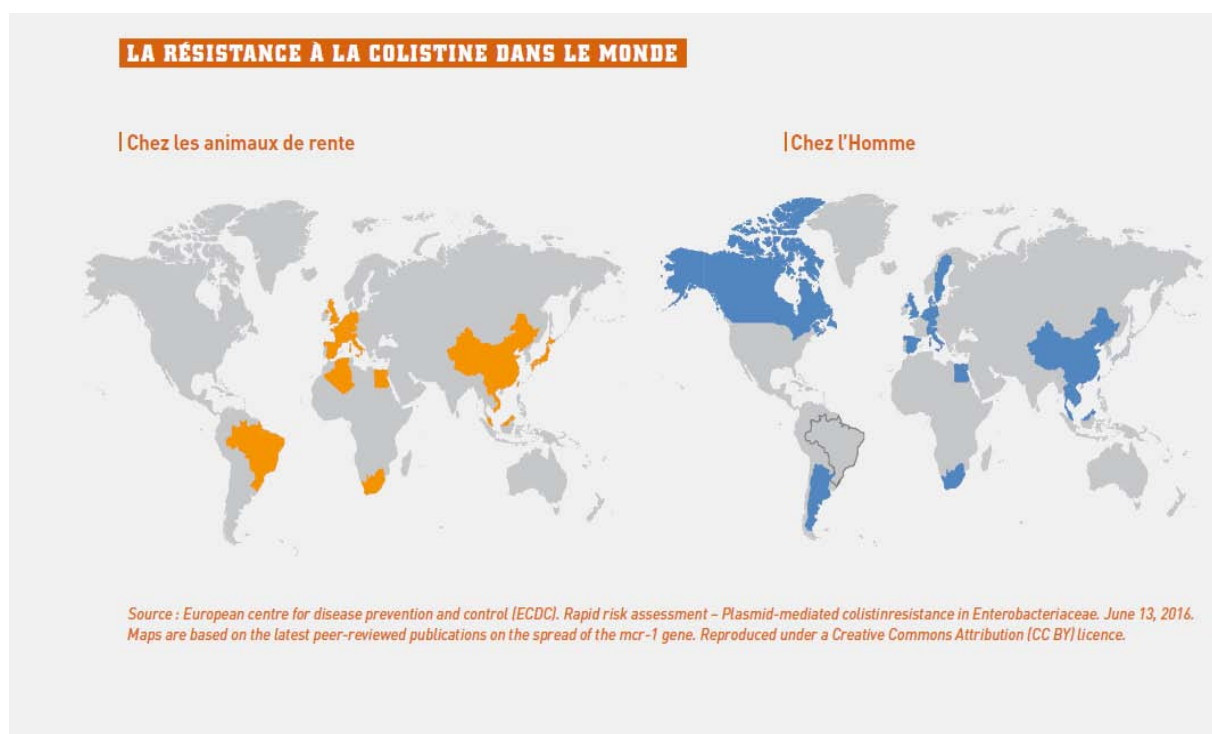


Figure 35: Carte géographique illustrant l'émergence de la résistance à la Colistine dans le monde [121]

b. Co-résistance aux antibiotiques des souches de SARM isolées

Au cours de notre étude, des corésistances qui ont été objectivées chez les isolats de SARM touchent les fluoroquinolones, les aminosides et l'acide fusidique. Ils s'agissaient de souches nosocomiales qui ont cumulé la résistance à plusieurs familles d'antibiotiques.

Selon les données de l'ONERBA, environ 21 % des souches de *S.aureus* étaient résistantes à la méticilline et les souches de SARM étaient moins sensibles aux autres antibiotiques que les souches sensibles à la méticilline. La sensibilité des SARM à d'autres antibiotiques tels que l'Acide fucidique, la Rifampicine, la Pristinamycine ou le Cotrimoxazole était élevée, au delà de 80%, alors que leur résistance aux fluoroquinolones demeurait importante [100].

Dans cette étude, les souches isolées ont gardé une sensibilité conservée pour les glycopeptides, Pristinamycine et à la Teicoplanine.

c. Co-résistance aux antibiotiques des ABMR isolés

L'*A.baumannii* reste une bactérie redoutable à l'hôpital. Cette multirésistance aux antibiotiques retrouvée est d'autant plus préoccupante que la persistance de cette bactérie dans l'environnement est impressionnante et qu'elle se développe préférentiellement chez des malades immunodéprimés et vulnérables.

Cette multirésistance est souvent liée à un seul plasmide qui héberge des gènes de résistance aux aminosides et aux fluoroquinolones. Sachant que la résistance à l'Imipénème chez l'*A.baumannii* se fait beaucoup plus par imperméabilité plutôt que par la production d'une carbapénémase. Cette multi résistance aux antibiotiques retrouvée dans cette étude, touchant 100 % les Fluroquinolones, l'Imipénème, et 94,87% les aminosides, fait de l'infection à ABMR un véritable problème pour le choix d'une antibiothérapie probabiliste ou documentée, et qui impose le recours à la Colistine malgré ses effets indésirables.

Le réseau de surveillance de la résistance bactérienne tunisien souligne la fréquence de l'*A. baumannii* dans les hôpitaux tunisiens et la problématique posée par sa multi résistance aux antibiotiques dont le taux de résistance à l'Imipénème peut atteindre les 60 % [98].

Les données du réseau européen, qui permet de comparer les données françaises à celles des autres pays européens a permis de relever plusieurs émergences régionales ou nationales de souches multi-résistants résistantes également à la Colistine .La résistance combinée aux fluoroquinolones, aminoglycosides et aux carbapénèmes était égale ou supérieure à 20% dans 12 des 23 pays déclarants résultats de sensibilité pour 10 souches ou plus, ce qui souligne que les options thérapeutiques pour les patients infectés par les *Acinetobacter* sont limitées [122] .

d. Co-résistance aux antibiotiques des souches de PAMR isolées

Le taux de résistance de *Pseudomonas Aeruginosa* multi résistant était de 100% pour l'Aztréonam, l'association Ticarcilline–Acide clavulanique, et la Ticarcilline, et de 66,66% pour l'Amikacine, la Gentamicine, la Ciprofloxacin, l'Imipénème, et l'association Pipéracilline–Tazobactam. Toutes les souches étaient sensibles à la Colistine.

La virulence de ces souches et leur multi résistance risque de compliquer la prise en charge de ces infections à PAMR. Le *P.aeruginosaa* la capacité de produire des biofilms autour des dispositifs biomédicaux, ce qui lui procure également une résistance aux antibiotiques administrés par voie parentérale [123,124].

L'association Ciprofloxacin–Amikacine peut s'avérer utile pour cibler les souches résistantes à l'Imipénème et à la Céftazidime, et en cas de résistance à toutes les associations antibiotiques possibles, le recours à la Colistine comme traitement se justifie malgré sa néphrotoxicité [123].



I. Recommandations spécifiques

Selon nos résultats, les **Entérobactéries BLSE** dominées par *E.coli*, ainsi que l'*Acinetobacter baumannii*, ont constitué 91,15% des BMR isolées ; il est donc important de mettre en œuvre des actions de lutte spécifiques et adaptés.

En ce qui concerne les **Entérobactéries BLSE**, leurs diffusion est principalement le résultat de deux phénomènes : la transmission croisée (diffusion) et la pression de sélection des antibiothérapies. Par conséquent des mesures complémentaires seront nécessaires [38]:

- Diffuser à l'ensemble du monde médical une information quant à la diffusion épidémique des Entérobactéries BLSE, qui expose, à terme, au risque d'impasse thérapeutique.
- Sensibiliser tous les médecins au problème de la diffusion épidémique d'Entérobactéries BLSE et de leurs gènes de résistance, et aux moyens qui doivent être mis en œuvre pour identifier ce type de résistance.
- Faire prendre conscience à la population de l'émergence d'un péril sanitaire qui découle de l'usage excessif des antibiotiques et de la diffusion épidémique de souches bactériennes multirésistantes par suite d'un respect insuffisant des règles d'hygiène de base.
- Réduire les volumes d'antibiotiques utilisés chez l'homme en intensifiant les actions menées dans le cadre du plan antibiotique : Il faut, en particulier, introduire, à côté du concept de « bon usage », le concept de « moindre usage ». Il conviendra de privilégier l'usage de molécules autres que les carbapénèmes : l'usage des carbapénèmes est une fausse bonne solution, c'est une solution efficace sur le plan thérapeutique à l'échelle individuelle mais solution à haut risque de favoriser le développement de carbapénémases.
- dépistage systématique des entérobactéries BLSE dans les établissements de soins chez les sujets contacts d'un cas, en cas de situation épidémique.
- Mettre en place des études complémentaires destinées à améliorer les connaissances

sur les facteurs de risque de colonisation à EB BLSE, et les stratégies de prévention.

- Des travaux complémentaires doivent être engagés sur les aspects vétérinaires et environnementaux de la problématique d'E. coli BLSE et surtout le rôle des effluents provenant des agglomérations urbaines, en particulier des établissements de santé, dans la diffusion environnementale de EB BLSE et EPC.

Concernant l'*Acinetobacter baumannii* multirésistant, fréquemment responsable d'épidémies d'infections nosocomiales, il peut persister longtemps dans l'environnement hospitalier et sa transmission est manuportée. Les mesures de prévention doivent cibler le respect strict des mesures d'hygiène et le renforcement du bionettoyage au tour de l'environnement proche du malade infecté ou colonisé.

Afin de minimiser le risque de transmission croisée et pour mieux surveiller et contrôler les infections et les épidémies à *A.baumannii*, le respect de certaines recommandations s'impose:

- Veiller à la prescription rationnelle des antibiotiques dans les services à risque surtout en réanimation.
- Respecter strictement les procédures d'hygiène standard avec le recours aux moyens ayant prouvés leur efficacité contre *A.baumannii* dans la désinfection des mains et des surfaces [125].
- Renforcer les procédures de bio nettoyage dans les services où ont été identifiés les cas.
- Mettre en place des protocoles d'isolement et renforcer les mesures d'isolement technique et géographique et les précautions standards en cas de patient infecté ou colonisé.
- Notifier le caractère porteur d'*A.baumannii* multirésistant sur la fiche de transmission et lors du transfert des patients infectés et limiter les déplacements de ces patients.
- Respecter le ratio soignants/patients.
- Faire un dépistage systématique (pharyngé et rectal) dans les services à haut risque et en fonction de l'épidémiologie locale.

- Collaboration multidisciplinaire entre le service clinique, le microbiologiste et l'équipe opérationnelle d'hygiène dans la maîtrise de la diffusion d'une épidémie à *A.baumannii*.
- Surveiller régulièrement l'évolution des résistances afin d'adapter l'arsenal thérapeutique.
- Fermer les services si diffusion épidémique.
- Le traitement des souches multirésistantes doit privilégier des associations comprenant la Colistine, la Tigécycline, le Méropénème, la Rifampicine, la Fosfomycine, le Sulbactam, l'Aminoside ou les fluoroquinolones lorsqu'ils sont actifs et même l'Acide fusidique. Les carbapénèmes (Méropénème ou Imipénème) peuvent également être utilisés en association avec d'autres antibiotiques tel que la Tigécycline, la Colistine, le Sulbactam pour un effet synergique et afin de diminuer le risque de résistance [126–129].

Selon notre étude, 43,29% des BMR identifiés étaient issues des services de **réanimation**. Cela est étroitement lié à la pression de sélection exercée par l'antibiothérapie à large spectre, ainsi qu'aux procédures invasives chez des sujets ayant un déficit immunitaire.

La plupart des pays européens adoptent une stratégie verticale dans leur lutte contre la diffusion des BMR en réanimation, elle est adaptée à un germe particulier, en fonction de son mode de transmission et de ses réservoirs naturels. Aux Etats– Unis l'approche est plutôt horizontale, elle repose sur des mesures systématiques, applicables pour tout patient, et visant à protéger les mains du personnel contre la contamination. Quel que soit le choix effectué, la mise en place de mesures préventives dans une unité nécessite [130]:

- une information de l'ensemble du personnel qui doit prendre conscience du problème et comprendre les enjeux ;
- la rédaction de protocoles de soins écrits, spécifiques au service, rédigés et discutés en commun, où chaque catégorie professionnelle doit pouvoir intervenir. Ces protocoles sont ensuite testés dans l'unité et modifiés éventuellement, pour en améliorer l'observance;
- une surveillance des résultats sur les taux d'infections à BMR, avec retour rapide des

informations pour soutenir la motivation de chacun;

- un soutien des autorités financières et administratives pour obtenir le matériel et les conditions de travail indispensables au respect du protocole.

II. Recommandations générales :L'antimicrobial stewardship

La diffusion des résistances bactériennes aux antibiotiques menace l'efficacité des antibiotiques. Cependant, la consommation antibiotique reste fréquemment inadaptée en termes quantitatifs et qualitatifs. **L'antimicrobial stewardship(AMS)** renvoie aux actions et stratégies visant à promouvoir le bon usage des antibiotiques et ces programmes ont démontré leur efficacité dans la littérature [131]. Néanmoins, beaucoup reste à faire dans différents domaines, qui s'étendent de la définition même du bon usage et des indicateurs pour l'évaluer, à l'identification des déterminants comportementaux associés à la prescription, à la mise en place d'interventions efficaces, ainsi qu'au développement de méthodologies adaptées pour évaluer l'impact de ces interventions.

L'antimicrobial stewardship (AMS) fait appel à une stratégie multisectorielle, qui doit agir à différents niveaux : du patient, au prescripteur, à l'organisation des établissements de santé, jusqu'aux politiques en matière de santé (Tableau 1 et 2 (Annexe I)).

Nous sommes tous convaincus qu'il nous faut agir pour lutter contre la résistance bactérienne, et les programmes d'**antimicrobial stewardship(AMS)** sont une des stratégies pour le faire. Il nous faut convaincre l'ensemble des professionnels de santé, mais aussi les usagers de santé ainsi que les décideurs de l'urgence à agir et de la nécessité de moyens dédiés et pérennes. Il est indispensable d'agir de manière concertée dans une approche de **One Health** (intégrant la médecine humaine, vétérinaire et l'environnement), et de coordonner les actions au plan international .En médecine humaine, il faut bien sûr aussi promouvoir les mesures d'hygiène et les programmes de vaccination, qui permettent de prévenir la survenue des infections.

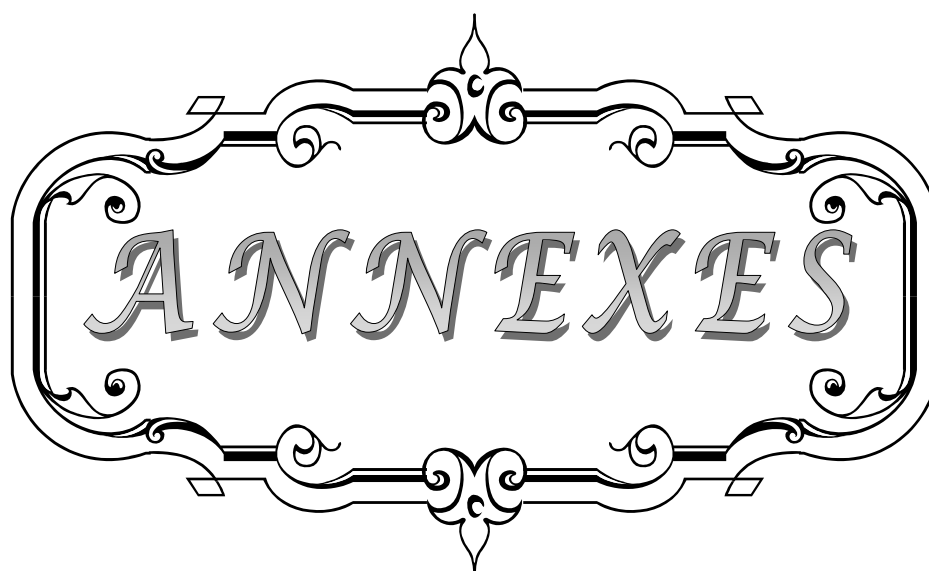
CONCLUSION

La résistance bactérienne aux antibiotiques est une priorité de santé publique qui nécessite des actions concertées, tant en médecine de ville que dans les établissements de santé. Dans le cadre de la lutte contre les infections nosocomiales, tout établissement de santé doit mettre en œuvre une politique active de lutte contre les BMR. Celle-ci repose essentiellement sur l'application et le strict respect, pour tout patient, des précautions d'hygiène "standard" lors de soins potentiellement contaminants et un bon usage des médicaments antibiotiques.

Notre étude a permis de réaliser une description du profil épidémiologique et de résistance des BMR au niveau de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech durant l'année 2015 et 2016, sur la base des données disponibles au niveau des registres du laboratoire de microbiologie. Les principales BMR isolées étaient les entérobactéries BLSE, suivi par l'*Acinetobacter baumannii* résistant à l'Imipénème, dont toutes les souches étaient sensibles à la Colistine. Les taux de résistance observés aux antibiotiques sont très importants.

Il est certain que l'application des mesures de prévention permettra de stabiliser ou de diminuer la diffusion des BMR, mais des outils de surveillance doivent aussi être instaurés.

A la lumière des résultats de notre étude, des mesures spécifiques de lutte sont recommandées en particulier contre les principales BMR retrouvées, dans les services les plus touchés. La rationalisation de la prescription de l'antibiothérapie et la mise en place d'un système de surveillance des BMR sont des mesures dont la mise en œuvre urgente est fortement recommandée afin de limiter l'émergence de nouvelles souches de BMR dans notre établissement.

A decorative frame with ornate scrollwork and flourishes. Inside the frame, the word "ANNEXES" is written in a stylized, serif font with a 3D effect.

ANNEXES

I. Annexe I[131]

Tableau 1 Propositions sur le bon usage des antibiotiques en établissements de santé faites par le groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques [4].

Assurer un financement dédié et pérenne des équipes multidisciplinaires en antibiothérapie (EMA). Cette mesure nécessite qu'il y ait 2000 équivalents temps plein (ETP) dédiés aux EMA (dont 1100 pour les référents) en France
Il est nécessaire que le référent en infectiologie soit un médecin clinicien

Les établissements de santé devraient systématiquement envoyer les éléments de preuve justifiant l'ICATB2 aux ARS
De même, certains indicateurs pourraient être rendus obligatoires, comme par exemple le nombre d'ETP dédiés au(x) référent(s) ou le niveau de formation des prescripteurs. Ainsi, le score global de l'ICATB serait de 0 si ces indicateurs obligatoires n'étaient pas remplis

La procédure de certification V2014 des hôpitaux étant en cours, il faudra mettre la lutte contre l'antibiorésistance dans les Pratiques Exigibles Prioritaires (PEP) dans le prochain guide de certification

Enfin, un nouvel ICATB3 est nécessaire et doit intégrer de nouveaux indicateurs (antibioprophylaxie chirurgicale, proportion de médecins formés, formation spécifique des référents, ratio ETP/nombre de lits pour les référents, indicateurs de processus évaluant l'activité des référents, etc.)

Le groupe propose qu'un volet obligatoire « Évaluation de l'antibiothérapie » soit ajouté dans toutes les enquêtes nationales quinquennales de prévalence des infections associées aux soins

Il est nécessaire de mettre à la disposition des médecins des recommandations nationales régulièrement actualisées sur les modalités de l'antibiothérapie dans les situations cliniques les plus fréquentes. Validées par la HAS, celles-ci devront être intégrées dans les data set des logiciels métier et d'aide à la prescription, sous forme d'aides informatisées à la décision
Le groupe de travail recommande d'inscrire une durée unique de prescription, en supprimant la borne haute dans les fourchettes de prescription. Ainsi, les recommandations ne présenteraient plus une durée de traitement comprise entre 7 et 10 jours, mais uniquement de 7 jours

Toutes les antibiothérapies de plus de 7 jours doivent être systématiquement réévaluées par le référent

La difficulté de programmer une réévaluation automatique des antibiothérapies à j3 et j7 appelle à l'élaboration d'un cahier des charges et une certification au niveau national des logiciels de prescription informatisés en établissements de santé
Ces logiciels métier et de prescription intégreraient également une fonction récapitulative, appelée « dossier antibiotique » du patient, à l'image du « dossier transfusionnel », pour permettre un meilleur suivi des prescriptions. Ce dossier antibiotique doit également figurer dans le DMP patient, quand il sera fonctionnel

Une charte d'engagement publique devra être mise à la disposition des professionnels de santé, afin qu'ils puissent adhérer librement à la démarche de bon usage. La charte sera signée et affichée par le prescripteur en salle d'attente

Il est nécessaire de modifier les programmes universitaires afin de mettre en place une obligation de formation initiale sur le bon usage des antibiotiques et les résistances pour l'ensemble des professionnels de santé, dont les internes en médecine, les dentistes, les sages-femmes et les pharmaciens. De même, la formation continue de tous les professionnels (médecins, dentistes, sages-femmes, pharmaciens, infirmier diplômé d'État) sur l'antibiothérapie, le bon usage des antibiotiques et les résistances bactériennes doit être rendue obligatoire, à une fréquence à définir

Les pratiques de prescription antibiotique des professionnels de santé prescripteurs seront évaluées régulièrement, selon une fréquence à définir

Les prescripteurs doivent posséder des outils d'information et de communication adaptés à leurs patients suspects d'infection. Un « pack communication » sera mis à leur disposition, et consistera à pouvoir remettre aux malades des documents d'informations adaptés aux différentes situations

Ainsi, en cas d'infection ne nécessitant pas d'antibiotique, le médecin remettra à son patient une « ordonnance de non-prescription ». Il s'agit d'une fiche d'information, présentée sous la forme d'un carnet d'ordonnances ou éditée sur un logiciel métier, sur laquelle sont expliquées les raisons pour lesquelles le professionnel de santé ne prescrit pas d'antibiotiques

En cas d'infection nécessitant une prescription antibiotique, le médecin sera amené à éditer une « ordonnance spécifique ». Programmée automatiquement dans les logiciels métiers afin de ne pas alourdir la charge de travail du professionnel de santé, celle-ci consiste à prescrire les antibiotiques sur une ordonnance particulière. Elle arborera des messages éducatifs sur le bon usage des antibiotiques et la résistance bactérienne, notamment en matière d'observance du traitement et de recyclage des antibiotiques non utilisés. Inscrit dans le cahier des charges de la certification des logiciels métier, le professionnel de santé sera uniquement invité à valider et confirmer l'impression de l'ordonnance spécifique. Par ailleurs, des carnets d'ordonnances spécifiques ainsi que des fiches d'information plus détaillées sur l'antibiorésistance seront mis à la disposition des médecins par la CNAMTS, afin de compléter la prescription si le patient souhaite davantage d'informations

Tableau 2 Possibles applications des aides informatisées dans l'*antimicrobial stewardship* (AMS).

Objectif	Action	Outil
Rendre les informations cliniques faciles d'accès	Accès aux informations concernant le patient	Dossier patient informatisé
	Lisibilité garantie des notes et prescriptions	
	Recueil standardisé de certaines informations	Masques prédéfinis pour la saisie de données
	Recueil obligatoire de certaines informations	Caractère obligatoire de la saisie des données
Aider dans le processus décisionnel	Communication efficace des informations entre les soignants	Informatisation des dossiers, prescriptions, compte-rendus, avis. . .
	Accès rapide aux recommandations	Version digitale, si possible aussi sur <i>smartphone</i>
	Algorithmes diagnostiques/thérapeutiques	Aides informatisées à la décision
Limiter les prescriptions inappropriées	Adaptation de la dose aux fonctions rénale et hépatique Signalement des interactions médicamenteuses Signalement des allergies	Système d'alerte sur dossier informatisé
Accélérer la prise en compte d'effets indésirables	Signalement des effets secondaires (hypokaliémie, augmentation de la créatininémie. . .) Signalement des surdosages/sous-dosages des médicaments	Système d'alerte signalant les résultats critiques des laboratoires
Optimiser la qualité de la prescription	Adaptation de l'antibiothérapie sur la base des données microbiologiques Réévaluation systématique des antibiotiques à 48–72 h Réévaluation périodique des antibiotiques à large spectre et des associations Passage à la voie orale Arrêt du traitement à J7	Système d'alerte signalant les résultats du laboratoire de microbiologie Système de rappels
Former les soignants et évaluer leur activité	Formations ciblées sur l'AMS Mise en commun et diffusion des nouveaux protocoles et recommandations Informations sur les actions du programme de bon usage de l'établissement Synthèse périodique de l'activité de prescription de chaque médecin	Cours en ligne Rappels informatisés, mise en ligne des documents sur le système informatisé de l'hôpital Audit et feedback personnalisé
Obtenir un bilan standardisé de l'équipe multidisciplinaire en antibiothérapie	Recueil automatisé des données	Dossier informatisé
Faciliter la recherche scientifique	Recueil automatisé des données	Dossier informatisé

II. ANNEXE II[4]

Antibiotiques à tester sur l'antibiogramme d'Entérobactéries BLSE et EPC selon les recommandations du CA-SFM avec leurs concentrations et diamètres critiques (CA-SFM, 2016)

39

Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Les Enterobacteriaceae productrices de BLSE sont souvent catégorisées «sensibles» aux pénicillines associées aux inhibiteurs de β-lactamases de classe A (acide clavulanique, tazobactam). Si l'utilisation d'une de ces associations est retenue par le clinicien pour traiter une infection due à une entérobactérie productrice de BLSE, il y a lieu de mesurer la CMI de l'association retenue si l'infection à traiter est autre qu'une infection du tractus urinaire ou un urosepsis. Catégoriser «intermédiaire» l'isolat clinique catégorisé «sensible» à la pipéracilline alors qu'il est catégorisé «résistant» ou «intermédiaire» à la ticarcilline (EUCAST expert rules v. 2.0, règle 9.3 de grade C). Les β-lactamases hydrolysant la ticarcilline hydrolysent également la pipéracilline, mais la résistance peut être moins évidente si l'expression de la β-lactamase est faible (principalement observée chez <i>Klebsiella</i> spp. et <i>E. coli</i>). Cette règle ne s'applique pas aux associations pénicillines-inhibiteurs de β-lactamases. Pour <i>Proteus mirabilis</i> , catégoriser «intermédiaire» un isolat clinique apparaissant «sensible» à la ticarcilline et/ou «sensible» à la pipéracilline alors qu'il est catégorisé «résistant» aux aminopénicillines (ampicilline, amoxicilline) et sensible ou intermédiaire à l'amoxicilline-acide clavulanique. Cette règle ne s'applique pas au <i>Proteus mirabilis</i> producteurs de céphalosporinase plasmidique.						
Ampicilline	8 ¹	8	10	14 ^{A,B}	14 ^B	1/A. Les souches sauvages d'entérobactéries du groupe I (<i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp.) sont sensibles à l'amoxicilline. B. Ignorer la pousse fine dans la zone d'inhibition.
Ampicilline-sulbactam	8 ^{1,2}	8 ²	10-10	14 ^{A,B}	14 ^B	2. Pour évaluer la sensibilité, la concentration en sulbactam est fixée à 4 mg/L.
Amoxicilline	8	8	20	19	19	
Amoxicilline-acide clavulanique	8 ^{1,3}	8 ³	20-10	19 ^{A,B}	19 ^B	3. Pour évaluer la sensibilité, la concentration d'acide clavulanique est fixée à 2 mg/L.
Amoxicilline-acide clavulanique(cystites)	32 ^{1,3}	32 ³	20-10	16 ^{A,B}	16 ^B	
Pipéracilline	8	16	30	20	17	
Pipéracilline-tazobactam	8 ⁴	16 ⁴	30-6	20	17	4. Pour évaluer la sensibilité, la concentration du tazobactam est fixée à 4 mg/L.
Ticarcilline	8	16	75	23	23	
Ticarcilline-acide clavulanique	8 ³	16 ³	75-10	23	23	
Mécillinam (cystites)	8	8	10	15 ^C	15 ^C	C. Ignorer les colonies situées dans la zone d'inhibition pour les isolats de l'espèce <i>E. coli</i> .
Témocilline	8	8	30	20	20	Il est recommandé d'utiliser une posologie minimale de 2g x 2/jour.

Céphalosporines	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Si une entérobactérie du groupe III est sensible in vitro au céfotaxime, à la ceftioxone ou à la ceftazidime, indiquer que l'utilisation en monothérapie du céfotaxime, de la ceftioxone ou de la ceftazidime est déconseillée car elle expose au risque de sélection de mutants résistants, ou supprimer les résultats de l'antibiogramme pour ces antibiotiques (EUCAST expert rules v. 2.0, règle 9.2). La sélection de mutants résistants aux céphalosporines par dérépression de la céphalosporinase naturelle peut survenir durant le traitement. L'utilisation d'une céphalosporine de 3^{ème} génération en association avec un aminoside pourrait également conduire à un échec thérapeutique par la sélection de mutants en cas de foyer profond où les aminosides ne diffusent pas. Une association aux fluoroquinolones a cependant été rapportée comme pouvant éviter cette sélection de mutants résistants aux céphalosporines de 3^{ème} génération. Le risque de sélection est absent ou très diminué avec les céphalosporines de 4^{ème} génération (céfépime, ceftiprome) qui ne sont pas hydrolysées par les céphalosporinases quel que soit leur niveau de production. Les concentrations critiques des céphalosporines de 3^{ème} génération ont été définies en sorte que la très grande majorité des isolats cliniques producteurs de mécanismes de résistance importants sur le plan clinique tels que les BLSE et les céphalosporinases hyperproduites chez les <i>Enterobacteriaceae</i> seront catégorisées «intermédiaires» ou «résistantes» à ces molécules ce qui dispense de tout recours à l'interprétation des résultats pour des raisons thérapeutiques. Certains isolats bactériens qui produisent des BLSE sont catégorisés «sensibles» aux céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} génération et doivent être rapportés comme tels ; la présence d'une BLSE n'interfère pas sur la catégorisation de l'isolat clinique. Cependant, la détection des BLSE reste indispensable pour des objectifs autres que thérapeutiques (épidémiologie, mesure d'hygiène et d'isolement, par exemple). La présence d'une BLSE peut être confirmée par des méthodes quantitatives ou qualitatives. - Les méthodes quantitatives peuvent consister en : - la mesure d'une augmentation de 5 mm du diamètre de la zone d'inhibition d'un disque de céfotaxime, ceftazidime et céfépime combiné(s) à l'acide clavulanique comparativement à la zone d'inhibition autour de ce(s) même(s) disque(s) utilisé(s) sans acide clavulanique. - la diminution d'au moins 3 dilutions de la CMI de ces céphalosporines mesurée en présence d'acide clavulanique. Toute synergie significative témoigne de la présence d'une BLSE et permet de distinguer ces enzymes de certaines β-lactamases plasmidiques non BLSE hyperproduites (OXA-1/30, SHV-1). - La méthode qualitative peut consister en l'utilisation de la méthode de la synergie entre deux disques sur l'antibiogramme standard c'est-à-dire un disque de céfotaxime, ceftazidime et céfépime et un disque contenant de l'acide clavulanique (ex. amoxilline + ac. clavulanique : AMC) distants de 30 mm des disques de céphalosporine. La présence d'une BLSE s'exprime par l'apparition d'une synergie en « bouchon de champagne ». Toutefois, si les isolats cliniques producteurs de BLSE ont aussi d'autres mécanismes de résistance aux β-lactamines comme l'hyperproduction de céphalosporinase, la détection de l'image de synergie peut être facilitée par le rapprochement des disques de céphalosporine de celui du disque contenant de l'acide clavulanique ou en pratiquant un antibiogramme standard sur gélose Mueller-Hinton additionnée de 250 mg/L de cloxacilline (inhibiteur de céphalosporinase). Chez <i>K. oxytoca</i>, <i>P. vulgaris</i> et <i>P. penneri</i>, la présence d'une synergie significative entre une céphalosporine de 3^{ème} génération et un disque contenant de l'acide clavulanique peut résulter de l'hyperproduction de la β-lactamase naturelle chromosomique et beaucoup plus rarement d'une BLSE, surtout en l'absence de résistance acquise aux autres familles d'antibiotiques. Chez certaines espèces intrinsèquement très sensibles aux β-lactamines (<i>P. mirabilis</i>, <i>P. vulgaris</i>, <i>P. penneri</i>, <i>P. stuartii</i> et <i>P. rettgeri</i>), les BLSE s'expriment à bas niveau. Leur détection est facilitée par la recherche d'une synergie significative entre un disque d'une céphalosporine de 3^{ème} génération et un disque contenant de l'acide clavulanique placés à une distance de 40-45 mm ou par la mesure des CMI des céphalosporines en absence et en présence d'acide clavulanique. Une souche catégorisée «intermédiaire» ou «résistante» au céfotaxime et/ou ceftioxone et/ou ceftazidime et/ou aztréonam en l'absence de synergie entre ces molécules et l'acide clavulanique est évocatrice d'une souche hyperproductrice de céphalosporinase chromosomique (<i>Enterobacteriaceae</i> du groupe III et <i>E. coli</i>) ou d'une céphalosporinase plasmidique (toutes espèces d'<i>Enterobacteriaceae</i>). La réalisation d'un antibiogramme standard sur gélose Mueller-Hinton additionnée de 250 mg/L de cloxacilline permet de vérifier que la résistance observée est bien liée à ce type de mécanisme (restauration de la sensibilité aux molécules précitées lorsqu'il n'y a pas d'autre mécanisme de résistance aux β-lactamines) et de détecter une éventuelle β-lactamase à spectre étendu (BLSE) associée qui serait masquée par l'hyperproduction d'une céphalosporinase.						

40

41

Céphalosporines	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Céfaclor	-	-		-	-	
Céfadroxil (cystites)	16	16	30	12	12	
Céfalexine (cystites)	16	16	30	14	14	
Céfazoline	-	-		-	-	
Céfépime	1	4	30	24	21	
Céfixime (cystites)	1	1	5	17	17	
Céfixime-acide clavulanique ¹ (cystites)	1	1	5/10	17	17	1. Pour la mesure de la CMI, la concentration de l'acide clavulanique est de 2 mg/L.
Céfotaxime	1	2	5	20	17	
Céfoxitine	8	16	30	19	15	
Céfoxitine (dépiçage) ²	NA	NA	30	19	19	2. Le seuil épidémiologique (ECOFF) de la céfoxitine (isolat sauvage ≤ 8 mg/L) a une haute sensibilité mais une faible spécificité pour la détection des <i>Enterobacteriaceae</i> produisant une céphalosporinase (AmpC), car l'activité de cet antibiotique est aussi affectée par les altérations de perméabilité.
Cefpodoxime (cystites)	1	1	10	21	21	
Ceftaroline	0,5	0,5	5	23	23	
Ceftobiprole	0,25	0,25	5	23	23	
Ceftotolozane-tazobactam	1	1	30-10	23	23	Les concentrations critiques sont établies à partir du Ceftolozane. Pour évaluer la sensibilité, la concentration du tazobactam est fixée à 4 mg/L.
Ceftazidime	1	4	10	22	19	
Ceftibuten (cystites)	1	1	30	23	23	
Ceftriaxone	1	2	30	23	20	
Céfuroxime iv	8 ³	8	30	18	18	3. Les concentrations critiques sont en lien avec une posologie de 1,5 g 3 fois par jour pour les espèces <i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> et <i>Klebsiella</i> spp. seulement.
Céfuroxime oral (cystites)	8	8	30	18	18	

42

Carbapénèmes	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Les concentrations critiques des carbapénèmes ont été définies de sorte que les isolats cliniques producteurs de mécanismes de résistance importants sur le plan clinique incluant la majorité des carbapénémases chez les Enterobacteriaceae sont catégorisés «intermédiaires» ou «résistants» à ces molécules. Toutefois, certains isolats d'entérobactéries producteurs de carbapénémases (EPC) sont catégorisés «sensibles» aux carbapénèmes et doivent être rapportés comme tels ; la présence d'une carbapénémase n'interfère pas sur la catégorisation de ces EPC. La détection des carbapénémases est cependant recommandée sur le plan épidémiologique pour surveiller et contrôler leur diffusion. Il faut donc considérer comme SUSPECTE d'EPC toute souche de SENSIBILITE DIMINUEE (I/R) à au moins l'une des carbapénèmes. La détection des EPC par de simples tests phénotypiques n'est pas aisée car le niveau de résistance aux carbapénèmes est variable et peut parfois être à la limite du seuil de sensibilité. L'ertapénème est le carbapénème qui possède la meilleure sensibilité pour la détection des EPC. Ainsi, toute souche possédant une diminution de sensibilité à l'ertapénème [CMI > 0,5 mg/L ou une diamètre d'inhibition (disque 10 µg/ml) < 28 mm (CASFM-2013) ou < 25 mm (CASFM 2015)] par test de diffusion en gélose peut être soumise à l'algorithme de screening des souches productrices de carbapénémase (annexe 2). Les souches suspectes d'EPC selon cet algorithme doivent être soumises à un test de confirmation de production de carbapénémase. Parmi les tests de confirmation, le Hodge test (CASFM-2013) n'est plus recommandé car difficile à standardiser : présence de faux-positifs et de faux-négatifs. Parmi les autres tests de confirmations, actuellement disponibles certains, parmi lesquels des tests enzymatiques, peuvent présenter des problèmes de sensibilité (non détection des OXA-48-like qui sont les carbapénémases les plus fréquentes en France).						
Doripénème	1	2	10	24	21	A. Déterminer la CMI de l'ertapénème en cas de résistance à l'ertapénème selon la méthode de diffusion en gélose.
Ertapénème	0,5	1	10	25 ^A	22 ^A	
Imipénème ¹	2	8	10	22	16	1. Un bas niveau de résistance est commun aux espèces <i>Morganella</i> spp., <i>Proteus</i> spp. et <i>Providencia</i> spp.
Méropénème	2	8	10	22	16	

43

Monobactames	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Aztréonam ¹	1	4	30	24	21	1. Les concentrations critiques de l'aztréonam ont été définies de sorte que les isolats cliniques d'entérobactéries producteurs de mécanismes de résistance importants, incluant les BLSE, sont catégorisés «intermédiaires» ou «résistants». Toutefois certains isolats d'entérobactéries qui produisent des BLSE sont catégorisés «sensibles» à l'aztréonam et doivent être rapportés comme tels ; la présence d'une BLSE n'interfère pas sur la catégorisation de ces isolats cliniques. La détection des BLSE est cependant recommandée sur le plan épidémiologique pour surveiller et contrôler leur diffusion.

Fluoroquinolones	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
La résistance aux fluoroquinolones est croisée entre les différentes molécules mais son niveau d'expression peut varier pour chaque molécule. Les isolats d' <i>Enterobacteriaceae</i> catégorisés «sensibles» à la norfloxacine sont catégorisés «sensibles» aux autres fluoroquinolones. Pour les isolats cliniques catégorisés «intermédiaires» ou «résistants» à la norfloxacine, des différences d'activité intrinsèque des autres fluoroquinolones impliquent un test et une réponse indépendante pour les autres fluoroquinolones.						
Ciprofloxacine ¹ (y compris <i>Salmonella</i> d'infection entérique)	0,5	1	5	22	19	1. Des échecs thérapeutiques ont été rapportés en cas de résistance causée par l'acquisition d'une seule mutation dans le gène <i>gyrA</i> . Si n'importe quel isolat clinique de la famille des <i>Enterobacteriaceae</i> est catégorisé résistant à la ciprofloxacine, il doit l'être vis-à-vis de toutes les fluoroquinolones (EUCAST expert rules v. 2.0). Ces résistances requièrent l'acquisition d'au moins deux mutations dans les gènes <i>gyrA</i> ou <i>gyrA</i> plus <i>parC</i> . Exceptionnellement, la production de l'enzyme AAC(6')-Ib-cr affecterait la ciprofloxacine sans altérer la lévofloxacine.
Ciprofloxacine ² (<i>Salmonella</i> spp.) (infection systémique)	0,06	0,06		— ^A	— ^A	2. Si la CMI de la ciprofloxacine est > 0,06 mg/L pour un isolat de <i>Salmonella</i> spp., l'isolat doit être rapporté comme étant résistant à toutes les fluoroquinolones (EUCAST expert rules v. 2.0, règle 13.6). Des données cliniques montrent une faible efficacité de la ciprofloxacine sur les infections systémiques causées par les isolats de <i>Salmonella</i> spp. présentant un bas niveau de résistance aux fluoroquinolones (CMI > 0,06 mg/L). Les données disponibles concernent principalement <i>S. Typhi</i> mais des cas ont été également rapportés avec d'autres sérotypes de <i>Salmonella</i> . A. La méthode de diffusion ne permet pas la détection des bas niveaux de résistance de <i>Salmonella</i> à la ciprofloxacine. Si la salmonelle est sensible à l'acide nalidixique, l'activité de la ciprofloxacine est évaluée par la mesure de la CMI ou l'utilisation du disque de péfloxacine (voir note B).
Péfloxacin (<i>Salmonella</i> spp.) (dépistage)	-	-	5	24 ^B	24 ^B	B. Si le diamètre autour du disque de péfloxacine est ≥ 24 mm, la souche de <i>Salmonella</i> peut être catégorisée sensible à la ciprofloxacine.
Lévofloxacine	1	2	5	22	19	
Moxifloxacine	0.5	1	5	20	17	
Acide nalidixique (dépistage) ³	16	16	30	19	14	3. Les souches de <i>Salmonella</i> spp. résistantes à l'acide nalidixique doivent être catégorisées résistantes aux fluoroquinolones.
Norfloxacine	0.5	1	10	22	19	
Ofloxacine	0.5	1	5	22	19	

44

Aminosides	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Si l'isolat clinique est catégorisé «intermédiaire» ou «résistant» à la tobramycine et la nétilmicine, alors qu'il est catégorisé «sensible» à la gentamicine et à l'amikacine catégoriser l'isolat clinique «intermédiaire» à l'amikacine (EUCAST expert rule v. 2.0, règle 12.7). En effet, la résistance à l'amikacine n'est pas toujours détectable <i>in vitro</i> malgré la production de l'enzyme AAC(6')-I, qui est connue pour modifier l'amikacine.						
Si l'isolat clinique est catégorisé «intermédiaire» à la gentamicine et «sensible» aux autres aminosides, catégoriser l'isolat «résistant» à la gentamicine (EUCAST expert rule v. 2.0, règle 12.8). L'expression de l'enzyme AAC(3)-I peut être faible, et des isolats bactériens pourraient donc avoir une sensibilité diminuée à la gentamicine.						
Si l'isolat clinique est catégorisé «intermédiaire» à la nétilmicine alors qu'il est catégorisé «intermédiaire» ou «résistant» à la gentamicine et la tobramycine, catégoriser l'isolat «résistant» à la nétilmicine (EUCAST expert rule v. 2.0, règle 12.10). L'expression de l'enzyme AAC(3'')-II ou AAC(3'')-IV peut être faible, et des isolats bactériens pourraient donc avoir une sensibilité diminuée à la nétilmicine.						
Si l'isolat clinique est catégorisé «intermédiaire» à la tobramycine alors qu'il est catégorisé «résistant» à la gentamicine et «sensible» à l'amikacine, catégoriser l'isolat «résistant» à la tobramycine (EUCAST expert rule v. 2.0, règle 12.9). L'expression de l'enzyme ANT(2'') peut être faible, et des isolats bactériens pourraient donc avoir une sensibilité diminuée à la tobramycine.						
Chez <i>Providencia</i> spp., après vérification de l'identification, interpréter en «résistant» les résultats «sensibles» ou «intermédiaires» à la gentamicine, la tobramycine et la nétilmicine (résistance naturelle par production d'une AAC (2'')-I).						
Chez <i>Serratia marcescens</i> , après vérification de l'identification, interpréter en «résistant» les résultats «sensibles» ou «intermédiaires» à la tobramycine, à l'amikacine et à la nétilmicine (résistance naturelle par production d'une AAC (6')-1c).						
Les phénotypes suivants : gentamicine «résistant», tobramycine «sensible», nétilmicine «résistant» et amikacine «sensible», ou gentamicine «sensible», tobramycine «résistant», nétilmicine «résistant» et amikacine «sensible», ou gentamicine «sensible», tobramycine «sensible», nétilmicine «résistant», et amikacine «résistant» ou gentamicine «sensible», tobramycine «résistant», nétilmicine «sensible» et amikacine «résistant» demeurent improbables. Vérifier l'identification et l'antibiogramme, ainsi que l'interprétation.						
Amikacine	8	16	30	16	13	
Gentamicine	2	4	10	17	14	
Netilmicine	2	4	10	15	12	
Tobramycine	2	4	10	17	14	

Macrolides, lincosamides et streptogramines	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Azithromycine ¹	16	-		-	-	1. L'azithromycine a été utilisée, malgré sa résistance naturelle, dans le traitement des infections causées par <i>Salmonella typhi</i> (CMI ≤ 16 mg/L vis-à-vis des isolats sauvages) et <i>Shigella</i> spp.

Tétracyclines	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Tigécycline ¹	1 ²	2 ²	15	18 ^A	15 ^A	1. La tigécycline a une activité diminuée vis-à-vis de <i>Morganella</i> spp., <i>Proteus</i> spp. et <i>Providencia</i> spp. A. Les diamètres critiques sont validés pour <i>E. coli</i> seulement. Pour les autres <i>Enterobacteriaceae</i> , il y a lieu de déterminer la CMI. 2. Pour mesurer la CMI de la tigécycline par la méthode de microdilution, le milieu doit être préparé le jour de l'utilisation.

45

Autres antibiotiques	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Chloramphénicol	8 ¹	8 ¹	30	17	17	1. Interprétation valable pour le thiamphénicol
Colistine	2 ²	2 ²		Note ^A	Note ^A	2. Interprétation valable pour la polymyxine B. A. Les diamètres d'inhibition ne permettent pas de détecter toutes les résistances acquises ce qui impose de déterminer la CMI en cas d'utilisation thérapeutique. Déterminer la CMI par dilution en milieu liquide (la micro-dilution est la méthode de référence). Les autres méthodes ne sont pas performantes pour cet antibiotique.
Fosfomycine IV	64	128	200	16 ^B	13 ^B	B. La résistance acquise à la fosfomycine est homogène. La présence de colonies dans la zone d'inhibition ne doit pas être prise en compte.
Fosfomycine orale (cystite)	64 ³	128 ³	200	16 ^B	13 ^B	3. Interprétation valable pour l'association fosfomycine-trométamol.
Nitrofurantoïne (cystite)	64	64	100	11	11	
Triméthoprim (cystite)	2	4	5	18	15	
Triméthoprim-sulfaméthoxazole ^{4,5}	2 ⁴	4 ⁴	1,25-23,75	16	13	4. Le ratio triméthoprim-sulfaméthoxazole est 1:19. Les concentrations critiques sont fondées sur les concentrations critiques du triméthoprim. 5. Interprétation valable pour les autres associations triméthoprim-sulfamide. La charge des disques n'étant pas adaptée, les souches isolées d'infections urinaires et catégorisées «sensibles» au triméthoprim doivent être catégorisées «sensibles» à l'association triméthoprim-sulfaméthoxazole (cotrimoxazole).

Antibiotiques à tester sur l'antibiogramme *d'A.baumannii* selon les recommandations du CA-SFM avec leurs concentrations et diamètres critiques (CA-SFM, 2016)

Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Pipéracilline	16	64	100	21	18	
Pipéracilline-tazobactam	16	64	100/10	21	18	Les concentrations critiques sont exprimées en concentration de pipéracilline. Pour évaluer la sensibilité, la concentration de tazobactam est fixée à 4 mg/L.
Ticarcilline	16	64	75	20	15	
Ticarcilline-acide clavulanique	16	64	75/10	20	15	Les concentrations critiques sont exprimées en concentration de ticarcilline. Pour évaluer la sensibilité, la concentration d'acide clavulanique est fixée à 2 mg/L.

Céphalosporines	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Céfépime	8	16	30	18	15	
Céfotaxime	8	32	30	23	15	
Ceftazidime	8	16	30	18	15	
Ceftriaxone	8	32	30	21	14	

Carbapénèmes	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Doripénème	1 ¹	2	10	23	20	1. Concentrations critiques pour de fortes posologies.
Ertapénème	-	-	-	-	-	
Imipénème	2 ¹	8	10	23	17	
Méropénème	2	8	10	21	15	

Fluoroquinolones	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
La résistance aux fluoroquinolones est croisée entre les différentes molécules mais son niveau d'expression peut varier pour chaque molécule.						
Ciprofloxacine	1	1	5	21	21	
Lévofloxacine	1	2	5	21	18	

Aminosides	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Les concentrations critiques des aminosides sont basées sur une administration en dose unique journalière de fortes posologies.						
Amikacine	8	16	30	18	15	
Gentamicine	4	4	10	17	17	
Nétilmicine	4	4	10	16	16	
Tobramycine	4	4	10	17	17	

Tétracyclines	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Les souches sensibles à la tétracycline sont sensibles à la doxycycline et à la minocycline. Cependant, certaines souches résistantes ou intermédiaires à la tétracycline peuvent être sensibles à la doxycycline ou à la minocycline.						
Doxycycline	4	8	30	13	10	
Minocycline	4	8	30	16	13	
Tétracycline	4	8	30	15	12	

Divers	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Colistine	2 ¹	2 ¹		Note ^A	Note ^A	1. Interprétation valable pour la polymyxine B. A. Les diamètres d'inhibition ne permettent pas de détecter toutes les résistances acquises ce qui impose de déterminer la CMI en cas d'utilisation thérapeutique.
Triméthoprim-sulfaméthoxazole ²	2	4	1,25-23,75	16	13	2. Triméthoprim-sulfaméthoxazole dans le ratio 1:19. Les concentrations critiques sont exprimées en concentrations de triméthoprim.

Antibiotiques à tester sur l'antibiogramme de *Pseudomonas aeruginosa* selon les recommandations du CA-SFM avec leurs concentrations et diamètres critiques (CA-SFM, 2016)

Antibiotiques	CMI (mg/L)		Charge du disque	Diamètres d'inhibition (mm)	
	Cible	Limites acceptables		Cible	Limites acceptables
Acide nalidixique	-	-	30	30	27-33
Amoxicilline-acide clavulanique ^{1,2}	0,25	0,125-0,5	2-1	20	17-23
Amoxicilline	0,25	0,125-0,5	-	-	-
Ampicilline	0,125	0,06-0,25	2	22	19-25
Ampicilline-sulbactam ^{1,3}	0,125	0,06-0,25	-	-	-
Azithromycine	1	0,5-2	-	-	-
Céfépime	0,06	0,03-0,125	30	33	30-36
Céfixime	0,03	0,016-0,06	5	32	29-35
Céfotaxime	0,008	0,004-0,016	5	33	29-37
Cefpodoxime	0,06	0,03-0,125	10	33	30-36
Ceftaroline	0,008	0,004-0,016	5	-	-
Ceftibutène	0,03	0,016-0,06	30	34	31-37
Ceftriaxone	0,004	0,002-0,008	30	38	34-42
Céfuroxime	0,5	0,25-1	30	30	26-34
Chloramphénicol	0,5	0,25-1	30	34	31-37
Ciprofloxacine	0,008	0,004-0,016	5	36	32-40
Clarithromycine	8	4-16	-	-	-
Doripénème	0,125	0,06-0,25	10	29	26-32
Doxycycline	0,5	0,25-1	-	-	-
Ertapénème	0,003	0,016-0,06	10	30	27-33
Erythromycine	4	2-8	15	13	10-16
Imipénème	0,5	0,25-1	10	27	24-30
Lévofloxacine	0,016	0,008-0,03	5	35	31-39
Méropénème	0,06	0,03-0,125	10	31	27-35
Minocycline	0,25	0,125-0,5	30	29	26-32
Moxifloxacine	0,016	0,008-0,03	5	33	30-36
Ofloxacine	0,03	0,016-0,06	5	34	31-37
Pénicilline G	-	-	1 unité	18	15-21
Rifampicine	0,5	0,25-1	5	24	21-27
Roxithromycine	8	4-16	-	-	-
Télithomycine	2	1-4	15	17	14-20
Tétracycline	0,5	0,25-1	30	31	28-34
Triméthoprim-sulfaméthoxazole	0,03	0,016-0,06	1,25/23,75	31	27-35

¹ *E. coli* ATCC 35218 peut être utilisé pour le contrôle de qualité de l'inhibiteur.

² Pour la mesure de la CMI, la concentration de l'acide clavulanique est de 2 mg/L.

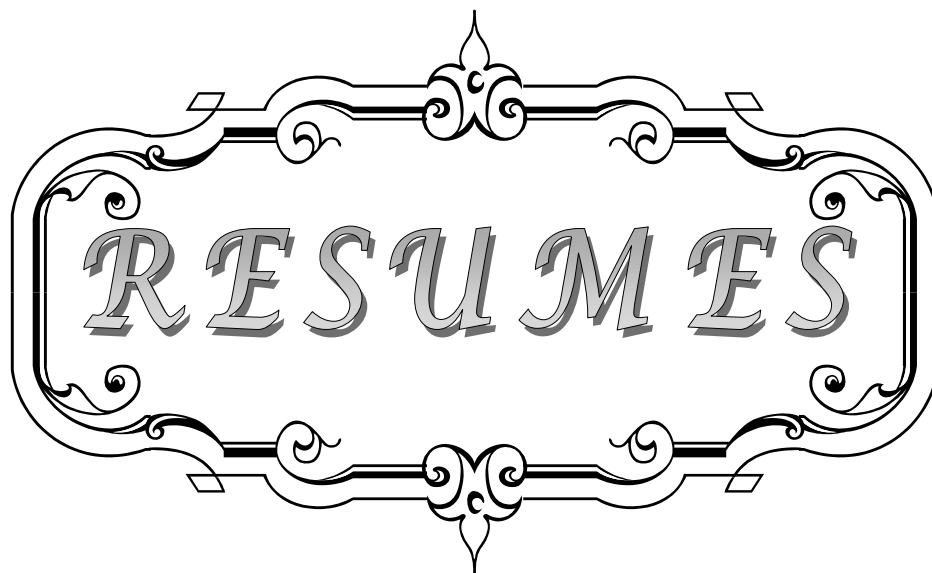
³ Pour la mesure de la CMI, la concentration du sulbactam est de 4 mg/L.

Antibiotiques à tester sur l'antibiogramme de *Staphylococcus aureus* selon les recommandations du CA-SFM avec leurs concentrations et diamètres critiques (CA-SFM, 2016)

Antibiotiques	CMI (mg/L)		Charge du disque	Diamètres d'inhibition (mm)	
	Cible	Limites acceptables		Cible	Limites acceptables
Acide fusidique	0,12	0,06-0,25	10	29	26-32
Amikacine	2	1-4	30	21	18-24
Ampicilline	-	-	2	18	15-21
Amoxicilline-acide clavulanique*	Note	Note	2 / 1	22	19-25
Azithromycine	1	0,5-2	-	-	-
Céfoxitine	2	1-4	30	27	24-30
Ceftaroline	0,25	0,12-0,5	5	27	24-30
Ceftobiprole	0,25-0,5	0,125-1	5	25	22-28
Chloramphénicol	4-8	2-16	30	24	20-28
Ciprofloxacine	0,25	0,12-0,5	5	24	21-27
Clarithromycine	0,25	0,12-0,5	-	-	-
Clindamycine	0,12	0,06-0,25	2	26	23-29
Dalbavancine	0,06	0,03-0,125	-	-	-
Daptomycine	0,25-0,5	0,12-1	-	-	-
Doxycycline	0,25	0,12-0,5	-	-	-
Erythromycine	0,5	0,25-1	15	26	23-29
Fosfomycine	1-2	0,5-4	-	-	-
Gentamicine	0,25-0,5	0,12-1	10	22	19-25
Lévofloxacine	0,12-0,25	0,06-0,5	5	26	23-29
Linézolide	2	1-4	10	24	21-27
Minocycline	0,12-0,25	0,06-0,5	30	26	23-29
Moxifloxacine	0,03-0,06	0,015-0,12	5	28	25-31
Mupirocine	0,12	0,06-0,25	200	34	31-37
Nétilmicine	<0,25	-	10	23	20-26
Nitrofurane	16	8-32	100	20	17-23
Norfloxacine	1	0,5-2	10	21	18-24
Ofloxacine	0,25-0,5	0,12-1	5	24	21-27
Oritavancine	0,03-0,06	0,016-0,125	-	-	-
Pénicilline G	0,5-1	0,25-2	1 unité	15	12-18
Quinupristine Dalfopristine	0,5	0,25-1	15	24	21-27
Rifampicine	0,008	0,004-0,015	5	33	30-36
Tédizolide	0,5	0,25-1	-	-	-
Teicoplanine	0,5	0,25-1	-	-	-
Télavancine	0,06	0,03-0,25	-	-	-
Tétracycline	0,25-0,5	0,12-1	30	27	23-31
Tigécycline	0,06-0,12	0,03-0,25	15	22	19-25
Tobramycine	0,25-0,5	0,12-1	10	23	20-26
Triméthoprim	2	1-4	5	25	22-28
Triméthoprim Sulfaméthoxazole	<0,5/9,5	-	1,25-23,75	29	26-32
Vancomycine	1	0,5-2	-	-	-

Note : *E. coli* ATCC 35218 peut être utilisé pour le contrôle de qualité de l'inhibiteur.

* Pour la mesure de la CMI, la concentration de l'acide clavulanique est de 2 mg/L.



RESUME

La multirésistance bactérienne est actuellement au sein de l'actualité médicale, elle constitue un réel problème au sein de nos hôpitaux, à cause de la morbidité et de mortalité qu'elle engendre essentiellement dans les milieux de réanimation et de soins intensifs.

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective de toutes les bactéries multi résistantes identifiées à partir des registres du service de microbiologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech .L'objectif de cette étude était de décrire le profil épidémiologique et de résistance aux antibiotiques des bactéries multi résistantes isolées au niveau de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech, durant l'année 2015 et 2016. Les principaux résultats obtenus étaient comme suit :

Sur les 9042 prélèvements bactériologiques analysés pendant l'année 2015 et 2016, 1356 prélèvements bactériologiques étaient positifs dont 215 prélèvements concernaient les BMR, soit une prévalence globale de 16%. Les Entérobactéries BLSE étaient les BMR les plus fréquemment isolées (65 ,11%), suivies de l'*Acinetobacter baumannii* résistant à l'Imipénème (26,04%), *Staphylococcus aureus* résistant à la Mécilline (7%), *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la Céftazidime (2%).

Selon les types de prélèvements, (44,18%) des BMR avaient été identifiées parmi les examens cyto bactériologiques des urines, suivies par les prélèvements distaux protégés (22,8%). Les services de réanimation ont été à l'origine de la majorité des BMR identifiées (43,29%). La répartition en fonction du sexe a montré que 66% des sujets étaient de sexe masculin. Les Entérobactéries BLSE, étaient essentiellement représentées par *Escherichia coli* (44,20%) et *Klebsiella pneumoniae* (32,60%), suivi par *Enterobacter cloacae* (21%) dont 5 souches productrices de carbapénémase .L'étude de la résistance des Entérobactéries BLSE aux antibiotiques a révélé un taux de résistance de 86,95% à la Ciprofloxacine, 89,13% à la Norfloxacine et 80,43% à l'association Triméthoprim- Sulfaméthoxazole, 2,17% à l'Imipénème,

10,86% à l'Amikacine, 50% à la Gentamicine, alors que toutes les souches étaient sensibles à la Colistine. Concernant *L.A. baumannii* résistant à l'Imipénème et le *P. aeruginosa* résistant à la Céftazidime le taux de résistance était respectivement 77% et 10%, alors que toutes les souches étaient sensibles à la Colistine. Aucun SARM n'était résistant aux glycopeptides.

A la lumière de ces résultats, des mesures spécifiques de lutte sont recommandées en particulier contre les principales BMR retrouvées, dans les services les plus touchés. La rationalisation de la prescription de l'antibiothérapie et la mise en place d'un système de surveillance des BMR sont des mesures dont la mise en œuvre urgente est fortement recommandée afin de limiter l'émergence de nouvelles souches de BMR dans notre établissement.

SUMMARY

The bacterial multi resistance is within medical actuality nowadays, it constitutes a real problem within our hospitals, because of morbidity and mortality which it procreates principally in the circles of intensive care department .It is about a retrospective descriptive study of all multi drug resistant bacteria identified from the registers of bacteriology of the department of microbiology in the central laboratory of analysis of the « Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech ».

The objective of this study was to represent the epidemiological contour and resistance of multi drug resistant bacteria at the level of the « Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech », during years of 2015 and 2016. Main acquired results were as follows:

The results show that among the 9042 bacteriological samples treated for during years of 2015 and 2016, 1356 were positive and 215 (16%) concerned MDRB. Extended spectrum beta lactamase producing Enterobacteriaceae was the most often isolated MDR bacteria (65,11%), followed by *Acinetobacter baumannii* resistant to Imipenem (26,04%), *Staphylococcus aureus* resistant to the Meticillin (7%), and finally *Pseudomonas aeruginosa* resistant to Ceftazidim (2%).

According to types of samples, (44,18%) of MDR bacteria had been identified among cytobacteriological examination of urine ,followed by distaux protected samples(22,8%).Intensive care department was at the origin of the majority of identified MDR bacteria (43,29 %).

The sharing out according to sex showed that 66 % of subjects were of male sex. Extended spectrum beta lactamase producing Enterobacteriaceae They were mainly represented by *Escherichia coli* (44,20%),*Klebsiella pneumonia* (32,60%), then *Enterobacter cloacae* (21%) which 5 bacterial stocks among this one were Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. The study of resistance of Extended spectrum beta lactamase producing Enterobacteriaceae revealed a rate of resistance of 86,95 % to Ciprofloxacin, 89,13 % to Norfloxacin , 80,43 % to the association Trimethoprim –Sulfamethoxazole , 2, 17 % to Imipenem ,10,86 % to Amikacin, and 50 % to Gentamicin, while all bacterial stocks were sensitive to Colistin. Concerning

Acinetobacter baumannii Imipenem resistant, and *P. aeruginosa* Ceftazidim resistant , resistance rate was respectively, 77% and 10% , while all bacterial stocks were sensitive to Colistin. No *Staphylococcus aureus* Methicillin resistant, was resistant to glycopeptides.

In the light of these results, specific control measures are particularly recommended against the main MDR bacteria found, in the most affected departments. The rationalization of the prescription of antibiotics and the implementation of a monitoring system for MDR bacteria are measures which their urgent implementation is strongly recommended in order to limit the emergence of new MDR bacteria stocks in our hospital departments.

ملخص

تعتبر البكتيريا المتعددة المقاومة الآن في قلب الحدث الطبي، حيث تمثل مشكلة حقيقية في مستشفياتنا، بسبب الاعتلال و الوفيات التي تتسبب بها بشكل رئيسي في وحدات الإنعاش والعناية المركزة. كان الهدف من هذه الدراسة هو وصف الخصائص الوبائية وقوة مقاومة البكتيريا متعددة المقاومة. الدراسة كانت وصفية بأثر رجعي لجميع البكتيريا المتعددة المقاومة التي تم تحديدها من سجلات الجراثيم بالمختبر المركزي لتحليل الأحياء الدقيقة على مستوى المستشفى العسكري ابن سينا بمراكش .

بينت النتائج أن من بين 9042 من عينات المعالجة البكتريولوجية لعام 2016 و 2015 ، 1356 كانت ايجابية و 215 (16%) كانت تخص البكتيريا المتعددة المقاومة. فيما يخص تشكيلة البكتيريا المتعددة المقاومة، تصدرت الأمعايات المنتجة للبيتا لاكتاماز ذو الطيف الممتد 65,11% تليها الجرثومة الراكدة المقاومة للإيميبينيم 26% ثم المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين 7% وأخيرا الزائفة الزنجارية مقاومة للالسيفنازيديم 2%. اعتمادا على نوع العينة، جاء تحليل مزرعة البول في المقدمة حيث إحتوى على 44.18% من البكتيريا المتعددة المقاومة، تليها العينات القسوى المحمية 22.8%. أظهرت دراسة توزيع البكتيريا المتعددة المقاومة حسب الأقسام الإستشفائية، أن وحدات العناية المركزة توجد في المقدمة 43.29%. بشأن التوزيع حسب الجنس 66% حالات الإصابة كانت لذكور. وتجدر الإشارة إلى أن المعوية المنتجة للبيتا لاكتاماز ذو الطيف الممتد مثلت أساسا بالإشريكية القولونية 44,20% الكلبسيلا الرئوية 32,60% , والأمعاية المذرقية 21%. في ما يخص مقاومة المعوية المنتجة للبيتا لاكتاماز ذو الطيف الممتد للمضادات الحيوية فإن 86.95% من السلالات كانت مقاومة لسيبروفلوكساسين، 89.13% للنورفلوكساسين و 43,80% لمزيج السلفاميثوكسازولميثوبريم 17,2% الإيميبينيم، 10.86% لأميكاسين، جنتاميسين 50%، فيحين كانت جميع سلالات حساسة للكوليستين. وفيما يتعلق بالجرثومة الراكدة المقاومة للإيميبينيم و الزائفة الزنجارية مقاومة للالسيفنازيديم فكان معدل مقاومة 77% و

10٪، في حين كانت جميع سلالات حساسة للكوليستين. لم تكن هنالك أية سلالة من المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين مقاومة للغليكو ببتيد.

على ضوء هذه النتائج، ينصح بإتخاذ تدابير للرقابة ولا سيما ضد البكتيريا المتعددة المقاومة الرئيسية الموجودة في الوحدات الأكثر تضررا، عقلنة إستعمال المضادات الحيوية وتطوير نظام لرصد البكتيريا المتعددة المقاومة. هذه هي التدابير العاجلة التي ينصح بها بشدة للحد من ظهور سلالات جديدة في مؤسستنا الإستشفائية.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Réseau d'alerte d'investigation de surveillance des infections nosocomiales.**
surveillance des bactéries multi résistantes dans les établissements de santé en France–
réseau BMR–Raisin, résultats 2007–2009.
Disponible en ligne sur http://www.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=6846.
2. **Ministère de la santé.**
Enquête nationale de prévalence 1994 au Maroc. Rabat. 1994.
Disponible en ligne sur : <http://www.bnrm.ma/bnrm/images/pdf/1986-1994/notices.pdf>.
3. **Organisation Mondiale de Santé (OMS).**
Premier rapport de l'OMS sur la résistance aux antibiotiques: une menace grave d'ampleur
mondiale ,organisation mondiale de la santé,1, GENÈVE : 30 AVRIL 2014 .
Disponible en ligne sur :<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/fr/>.
4. **R. BONNET, J.P . BRU, F. CARON et al .**
Comité de l'antibiogramme de la société française de Microbiologie , 2016,V
1.0 .Disponible en ligne sur :
http://www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/files/casfm/CASFM2016_V1_0_FEVRIER.pdf.
5. **R. BONNET, J.P . BRU, F. CARON et al.**
European committee on antimicrobial susceptibility testing. Recommandations
2014,V .1.0.Disponible en ligne sur : http://www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/files/casfm/CASFM_EUCAST_V1_0_2014.pdf.
6. **E Stürenburg, M Lang , MA Horstkotte ,et al.**
Evaluation of the Micro Scan ESBL plus confirmation panel for detection of extended–
spectrum beta–lactamases in clinical isolates of oxyimino–cephalosporin–resistant Gram–
negative bacteria. J Antimicrob Chemother. 2004, pp. 54(5):870–5.
7. **A Philippon, G Arlet.**
Beta–lactamases of Gram negative bacteria: never–ending clockwork! Ann Biol Clin (Paris).
2006, pp. 64(1):37–51.
8. **P. Nordmann, M. Gniadkowski, CG. Giske,et al.**
Identification and ccreening of carbapenemase producing bacteria . Clini Microbiol Infect.
European Network ,18:432–438, 2012.

9. **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 J Antimicrob Chemother (2014) 69 (2): 445-450.

10. **L. DORTET, G. CUZON, T. NAAS , CNR.**
Note technique : Détection des souches d'Entérobactéries productrices de carbapénèmase.
Version 5 ,Service de Bactériologie-Hygiène , Hôpital de Bicêtre , Mai 2016,pp.19.Disponible en ligne sur : http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/2016_DetectionEPC_CNR.pdf.

11. **J .Findlay, KL .Hopkins, D .Meunier,et al.**
Evaluation of three commercial assays for rapid detection of genes encoding clinically relevant carbapenemases in cultured bacteria.
J Antimicrob Chemother(2015).70:1338-1342.

12. **J.P Gaudillière.**
Entre biologistes, militaires et industriels : l'introduction de la pénicilline en France à la Libération . La revue pour l'histoire du CNRS . mis en ligne le 17 octobre 2006.Disponible en ligne sur : URL : <http://histoire-cnrs.revues.org/536>.

13. **P .Courvalin.**
La résistance des bactéries aux antibiotiques: Combinaisons de mécanismes biochimiques et génétiques.
Vol. Bull. Acad. Vét. France — 2008 – Tome 161 – N°1.

14. **A. Lozniewski, C. Rabaud.**
Résistance bactérienne aux antibiotiques, Nancy.2010, pp.04.Disponible en ligne sur : http://cclin-sudest.chu-lyon.fr/Doc_Reco/guides/FCPRI/IAS/IAS_ResistanceAntibiotiques.pdf.

15. **M. Babic, AM. Hujer, RA. Bonomo.**
What's new in antibiotic resistance? Focus on beta-lactamases .Drug Resist Update.PubMed. 2006,pp: 9(3):142-56.

16. **GA. Jacoby, LS.**
Munoz-Price. The new beta-lactamases.
N Engl J Med. Janvier 2005, pp. 352-380.

17. **K. Bush, GA Jacoby, AA. Medeiros.**
A Functional classification scheme for Beta-lactamase and its correlation with molecular structure.
Antimicrob Agents Chemother. 1995, pp. 1211–1233.
18. **S. Jana, Jk .Beb.**
Molecular understanding of aminoglycoside action and resistance.
Appl Microbiol Biotechnol. Mars 2006, pp. 140–150.
19. **G. Wright.**
Mechanisms of resistance to antibiotics.
Curr Opin Chem Biol. 2003, pp. 563–569.
20. **E. Azucena, S. Mobashery.**
Aminoglycoside-modifying enzymes: mechanisms of catalytic processes and inhibition.
Drug Resist Updat. 2001, pp. 106–117.
21. **T. Lambert.**
Etat actuel de la sensibilité des bactéries aux aminosides. Réanimation Urgences. 1997.
Disponible en ligne
sur :https://www.researchgate.net/publication/250715693_Etat_actuel_de_la_sensibilite_des_bacteries_aux_aminosides.
22. **GD .Wright.**
Aminoglycoside-modifying enzymes. .
Curr Opin Microbiol. Octobre 1999, pp. 499–503.
23. **GD, Wright.**
Bacterial resistance to antibiotics: enzymatic degradation and modification.
PubMed. Adv Drug Deliv Rev. 2005 Jul ,pp :29;57(10):1451–70 .
24. **J. Chevalier, C. Mulfinger, E. Garnotel,et al.**
Identification and evolution of drug efflux pump in clinical Enterobacter aerogenes strains isolated in 1995 and 2003.
Plos One. 2008.
25. **A. Schumacher, P. Steinke, JA. Bohnert,et al.**
Effect of 1-(1-naphthylmethyl)-piperazine, a novel putative efflux pump inhibitor, on antimicrobial drug susceptibility in clinical isolates of Enterobacteriaceae other than Escherichia coli.
J Antimicrob chemother. 2006, pp. 344–348.

26. **LB. Guinote, RG. Matos, P. Freire, et al.**
BolA affects cell growth, and binds to the promoters of penicillin-binding proteins 5 and 6 and regulates their expression.
J Microbiol Biotechnol, PubMed. 2011, pp:243–251.
27. **S. Bobba, VK. Ponnaluri, M. Mukherji, et al.**
Microtiter Plate-Based Assay for Inhibitors of Penicillin-Binding Protein 2a from Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*.
Antimicrob Agents Chemother. 2011, pp. 2783–2787.
28. **LA. Lessard, CT. Walsh.**
A bacterial D-alanyl-D-alanine dipeptidase: resistance, immunity, or survival function?
Proc Natl Acad Sci USA. 1999.
29. **DJ. Eaves, L. Randall, DT. Gray, et al.**
Prevalence of mutations within the quinolone resistance-determining region of *gyrA*, *gyrB*, *parC*, and *parE* and association with antibiotic resistance in quinolone-resistant *Salmonella enteric*.
Antimicrob Agents Chemother. 2004, pp 48(10): 4012–401.
30. **MS .Kim, LJ. Jun ,SB .Shin ,et al.**
Mutations in the *gyrB*, *parC*, and *parE* genes of quinolone-resistant isolates and mutants of *Edwardsiella tarda*.
J Microbiol Biotechnol. 2010 , pp .20(12):1735–43.
31. **B .Marchou, F. Bellido ,R .Charnas, et al.**
Contribution of beta-lactamase hydrolysis and outer membrane permeability to ceftriaxone resistance in *Enterobacter cloacae*.
Antimicrob Agents Chemother. Octobre 1987, pp. 31(10):1589–95.
32. **JM .Pagès.**
Porines bactériennes et sensibilité aux antibiotiques.
Med Sci (Paris). Mars 2004, pp. 20(3):346–51.
33. **MA .Rubin, MH .Samore.**
Antimicrobial Use and Resistance.
Curr Infect Dis Rep. 2002, pp. 4 : 491–7.
34. **TL .Sorensen, M. Blom, D .Monnet, N .Moller, RL .Poulsen, F .Espersen.**
Transient intestinal carriage after ingestion of antibiotic resistant *Enterococcus faecium* from chicken and pork.
N Eng J Med. 2001, pp. 345 : 1161–6.

35. **DG. White, S .Zhao,MS .Sudler,S .Ayers ,S .Friedman ,S .Chen ,PF. McDermott.**
The isolation of antibiotic-resistant salmonella from retail ground meats.
N Eng J Med. 2001, pp. 345 : 1147–54.
36. **R .Dagan, KP .Klugman,WA .Craig,F. Baquero.**
Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antimicrobial therapy.
J Antimicrob Chemother. 2001, pp. 47 : 129–40.
37. **JY. Madec, C. Lazizzera ,P .Chatre et al .**
Prevalence of fecal carriage of acquired expanded-spectrum cephalosporin resistance in Enterobacteriaceae strains from cattle in France. 2008 April, 46(4):1566–7.
38. **Ch . Rabaud, J.Ch. Lucet, M. Mounier,et al.**
Commission spécialisée Sécurité des patients.Recommandations relatives aux mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'émergence des entérobactéries BLSE et lutter contre leur dissémination: infections nosocomiales et autres événements indésirables liés aux soins et aux pratiques. Réf. : 08/373/BGB/BT/SF,Paris 2010,pp :71 .
Disponible en ligne sur : http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/hcsp/2010_enterobactBLSE_HCSP.pdf.
39. **L .Gutmann.**
Résistance aux antibiotiques.Institut national de la santéet dela recherche médicale.
Disponible en ligne sur :<http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/Resistance-aux-antibiotiques>.
40. **JW .Chow, MJ. Fine,DM .Shlaes.**
Enterobacter bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy.
Ann Intern Med. 1991, pp. 115 : 585–90.
41. **KS .Meyer, C .Urban,JA .Eagan.**
Nosocomial outbreak of Klebsiella infection resistant to late-generation cephalosporins.
Ann Intern Med. 1993, pp. 119 : 353–8.
42. **C. Juan, O .Gutierrez,A .Oliver.**
Contribution of clonal dissemination and selection of mutants during therapy to Pseudomonas aeruginosa antimicrobial resistance in an intensive care unit setting.
Clin Microbiol Infect. 2005, pp. 11 : 887–92.

43. **B .Ortega, AB. Groeneveld,C .Schultsz.**
Endemic multidrug-resistant *Pseudomonasaeruginosa* in critically ill patients.
Infect Control Hosp Epidemiol. 2004, pp. 25 : 825–31.
44. **F .Barbier, M .Wolff.**
Multirésistance chez *Pseudomonas aeruginosa* Vers l'impasse thérapeutique ?
MEDECINE/SCIENCES. 2010, pp. 26 : 960–8.
45. **CH. Ballow, JJ . Schentag.**
Trends in antibiotic utilization and bacterial resistance : report of the National Nosocomial Resistance Surveillance Group. Diagn Microbiol.
Infect Dis. 1992, pp. 15 :375–425.
46. **JE .Mc Gowan, EC .Hall ,PL .Parrott.**
Antimicrobial susceptibility in gram negative bacteremia : are nosocomial isolates really more resistant.
Antimicrob Agents Chemother. 1989, pp. 33 :1 855–9.
47. **C. Pena, M .Pujol,A .Ricart.**
Risk factors for faecal carriage of *Klebsiella pneumonia* producing extended spectrum beta-lactamase (ESBL-KP) in the intensive care unit.
J Hosp Infect. 1997, pp. 35 : 9–16.
48. **B .Regnier.**
Bacteria, multiresistant to antibiotics, in intensive care units: epidemiological context and strategies of control.
Pathol Biol (Paris). 1996, pp. 44 : 113–23.
49. **A .Agodi, M .Barchitta, R .Cipresso.**
Pseudomonas aeruginosa carriage, colonization, and infection in ICU patients.
Intensive Care Med. 2007, pp. 33 : 1155–61.
50. **JK Johnson, G. Smith, MS .Lee.**
The role of patient-to-patient transmission in the acquisition of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* colonization in the intensive care unit.
J Infect Dis. 2009, pp. 200 : 900–5.
51. **V .Aloush, S .Navon-Venezia ,Y .Seigman-Igra.**
Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact.
Antimicrob Agents Chemother. 2006, pp. 50:43–8.

52. **GH. Furtado, MD. Bergamasco ,FG .Menezes.**
Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection at a medical-surgical intensive care unit: risk factors and mortality.
J Crit Care. 2009, pp. 24 : 625 e9-14.
53. **J .Rodríguez-Baño, E .Picón ,P .Gijón et al .**
Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI).
Community-onset bacteremia due to extended spectrum beta lactamase producing *E coli*:Risk factors and prognosis. 2010, 50;40-8.
54. **TP. Van Boeckel.**
Augmentation de la consommation des antibiotiques.
Lancet Infect Dis. 2014, pp. 14(8):742-50.
55. **C .Bréchet.**
What Happens in Hospitals Should Stay in Hospitals.
Clin Infect Dis. 2014, pp. 58(12):1658-65.
56. **B. Régnier ,G. Brückner.**
Fiches de recommandations: Maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques stratégies pour la prévention des infections bactéries multirésistantes.
1997,pp :46.
Disponible en ligne sur : http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/cclin_arlin/cclinParisNord/1997_BMR_CCLIN.pdf.
57. **S.D Holmberg, S.L Solomon ,P.A Blake .**
Health and economic impacts of antimicrobial resistance.
Rev Infect Dis. 1987, pp. 9:1065-78.
58. **D.S Wakefield, C.M Helms ,R.M Massanari et al.**
Cost of nosocomial infection : relative contributions of laboratory, antibiotic and per diem costs in serious *Staphylococcus aureus* infections.
Am J Infect Control. 1988, pp. 16: 185-92.
59. **G.L French, A.F Cheng , J.M Ling et al.**
Hong kong strains of methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* have similar virulence.
J Hosp Infect. 1990, pp. 15 : 117-25.

60. **J.L Mainardi, D.M Shlaes,R.V Goering , J.H Shlaes, J.F Acar,F.W Goldstein .**
Decreased Teicoplanin Susceptibility of Methicillin-Resistant Stains of *Staphylococcus aureus*.
J. Infect Dis. 1995, pp. 171 : 1646-50.
61. **M.C Ploy, C Grélaud ,C Martin et al.**
First clinical isolate of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a French hospital.
The Lancet. 1998, p. 351:1212.
62. **E. Ellis, V. Gallant, M. Phipers.**
Anti-Tuberculosis Drug Resistance in the World ,Fourth Global Report: WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO),2008,pp:142.
Disponible en ligne sur: http://whgl.ibdoc.who.int/hg/2008/WHO_HTM_TB_2008.
63. **ME Falagas, PK Koletsis , LA Ziotis.**
The diversity of definitions of multidrug- resistant (MOR) and pandrug-resistant (PDR) *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*.
J Med Microbiol. 2006, pp. 1 61 9-1 629.
64. **ME Falagas, DE Karageorgopoulos.**
Pandrug resistance (PDR), extensive drug resistance (XDR), and multidrug resistance (MOR) among Gramnegative bacilli: need for international harmonization in terminology.
Clin Infect Dis. 2008, pp. 1121-1122.
65. **K Bush.**
Is it important to identify extended-spectrum beta-lactamase-producing isolates.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis. Mai 1996, pp. 15(5):361 -4.
66. **CC Sanders.**
New beta-lactams: new problems for the internist.
Ann Intern Med. 1991, pp. 115(8):650-1.
67. **DL Sirot, FW Goldstein , CJ Soussy,et al.**
Resistance to cefotaxime and seven other beta-lactams in members of the family Enterobacteriaceae: a 3-year survey in France.
Antimicrob Agents Chemother. 1992, pp. 1677-8.
68. **DM Livermore, M Yuan.**
Antibiotic resistance and production of extended-spectrum beta-lactamases amongst *Klebsiella* spp. from intensive care units in Europe.
J Antimicrob Chemother. 1996, pp. 409-24.

69. **HS Gold, RC Jr Moellering.**
Antimicrobial–drug resistance.
N Engl J Med. 1996, pp. 1445–53.
70. **P Nordmann, A Carrer.**
Carbapenemases in Enterobacteriaceae.
Arch Pediatr. 2010, pp. 17:S154–62.
71. **R Leclercq .**
Résistance des Staphylocoques aux antibiotiques.
Ann Fr Anesth Reanim. 2002, pp. 21 : 375–383.
72. **P. Poirel, L. Nordmann.**
Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology.
Clin Microbiol Infect. 2006, pp. 12:826–36.
73. **JF Turton, ME Ward ,N Woodford ,ME Kaufmann ,R Pike ,DM Livermore ,TL Pitt.**
The role of ISA ba1 in expression of OXA carbapenemase genes in *Acinetobacter baumannii*.
FEMS Microbiol Lett. 2006, pp. 258:72–7.
74. **Mussi MAAS. Limansky, and A. M. Viale.**
Acquisition of resistance to carbapenems in multidrug–resistant clinical strains of *Acinetobacter baumannii*: natural insertional inactivation of a gene encoding a member of a novel family of beta–barrel outer membrane proteins.
Antimicrob Agents Chemother. 2005, pp. 1432–40.
75. **S Coyne, P Courvalin ,B Perichon.**
Efflux–mediated antibiotic resistance in *Acinetobacter* spp.
Antimicrob Agents Chemother. 2011, pp. 55:947–53.
76. **S Coyne, N Rosenfeld ,T Lambert ,P Courvalin , B Perichon.**
Overexpression of resistance–nodulation–cell division pump AdeFGH confers multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*.
Antimicrob Agents Chemother. 2010, pp. 54:4389–93.
77. **J Emerson, S Mc Namara ,AM Buccat.**
Changes in cystic fibrosis sputum microbiology in the United States between 1995 and 2008.
Pediatr Pulmonol. 2010, pp. 45 : 363–70.

78. **MD Obritsch, DN Fish , R MacLaren , R Jung.**
National surveillance of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates obtained from intensive care unit patients from 1993 to 2002.
Antimicrob Agents Chemother. 2004, pp. 48 : 4606–10.
79. **MJ Richards, JR Edwards , DH Culver,RP Gaynes.**
Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National nosocomial infections surveillance system.
Crit Care Med. 1999, pp. 27 : 887–92.
80. **PD Lister, DJ Wolter ,ND Hanson.**
Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms.
Clin Microbiol Rev. 2009, pp. 22 : 582–610.
81. **RA Bonomo, D Szabo.**
Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*.
Clin Infect Dis. 2006, pp. 43 (suppl 2) : S49–56.
82. **P Nordmann.**
Résistance aux carbapénèmes chez les bacilles à Gram négatif.
MedSci (Paris). 2010, pp. 26 : 950–9.
83. **G. Kahlmeter, E. Matuschek, J. Åhman ,et al.**
MIC– and Inhibition zone diameter distributions of microorganisms without and with resistance mechanisms .European committee of antimicrobial susceptibility testing.
Disponible en ligne sur: http://www.eucast.org/mic_distributions_and_ecoffs/.
84. **BG Bell.**
A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance.
BMC Infect Dis. 2014, p. 14:13.
85. **M Kallel, M Bahoul ,H Ksibi ,et al .**
Prevalence of hospital-acquired infection in a Tunisian hospital.
J Hosp Infect. 2005, pp. 59:343–7.
86. **L Arsalane, Y Qamouss ,A Chafik ,et al.**
Epidémiologie des bactéries multi résistantes dans un service de réanimation polyvalente d'un hôpital universitaire de Marrakech entre octobre 2006 et septembre 2009.
LES TECHNOLOGIES DE LABORATOIRE, Volume 5, N°21. 2010.

87. **A Zohoun, E Ngoh ,T Bajjou ,et al.**
Épidémiologie des bactéries multi-résistantes isolées des urines à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat (Maroc).
MEDECINE TROPICALE. VOL.70. 2010.
88. **A Boufars, S Elkafssaoui , J Elkessouati et al.**
Surveillance des bactéries multirésistantes à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat (Maroc).
REVUE D ÉPIDÉMIOLOGIE ET DE SANTÉ PUBLIQUE. 2011-2012, pp. 62:S160-S161.
89. **MC El Bouamri, S Zouhair, L Arsalane et al .**
Current antibiotic resistance profile of uropathogenic Escherichia coli strains and therapeutic consequences.
Prog Urol. 2014, pp. 24(16):1058-62.
90. **MC El Bouamri, L Arsalane , S Zouhair et al.**
Recent evolution of the epidemiological profile of extended-spectrum β -lactamase producing uropathogenic enterobacteria in Marrakech, Morocco.
Prog Urol. 2014, pp. 24(7):451-5.
91. **A Barguigua, F El Otmani ,M Talmi ,et al.**
Prevalence and types of extended spectrum β -lactamases among urinary Escherichia coli isolates in Moroccan community.
Microb Pathog. 2013, pp. 61-62:16-22.
92. **D Girlich, N Bouihat ,L Poirel ,et al.**
High rate of faecal carriage of extended-spectrum β -lactamase and OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae at a university hospital in Morocco.
Clin Microbiol Infect. 2014, pp. 20(4):350-4.
93. **N Cassira, JN Di Marco , A Poujol ,et al.**
Prescriptions inappropriées d'antibiotiques chez l'enfant en médecine de ville : raisons et conséquences.
Archives de Pédiatrie. 2012, pp. 579-584.
94. **M. Saïdani, I. Boutiba, R. Ghozzi,et al.**
Profil bactériologique des bactériémies à germes multirésistants à l'hôpital Charles-Nicolle de Tunis.
Med Mal Infect. 2006, pp. 163-166.

95. **N. SORAA, N. TASSI, F.M.R MAOULAININE,et al.**
Epidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques au CHU de Marrakech.FMPM ,UCA,2016.
Disponible en ligne sur :<http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-hm/FT/2016/these61-16.pdf>.
96. **Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales de l'interrégion Paris-Nord, CLIN central et inter CLIN gériatrique de l'Assistance publique Hôpitaux de Paris.**
Maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques.
Fiches de recommandations. Paris-Nord : s.n., 1998.
97. **K. RAHAL,H.TALI MAAMAR. M.F.K. MISSOUM ,et al.**
Réseau algérien de la surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques (AARN).
16ème Rapport d'évaluation .2017.
Disponible en ligne sur : <http://www.sante.dz/aarn/documents/pdf/Rapport2015%20.pdf>
98. **LART.**
L'Antibio-Résistance en Tunisie: Données 2011.
Disponible en ligne sur :http://www.infectiologie.org.tn/pdf/lart2011/lart_2011_complet.pdf.
99. **Réseau BMR-Raisin.**
Le bon usage des ATB .2012 (Actualisation 17 novembre 2016).
Disponible en ligne sur : <http://invs.santepubliquefrance.fr//bmr-raisin>.
100. **Obervatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux ATB (ONERBA) .**
Rapport d'activité annuel 2013 -2014.
Disponible en igne sur: http://invs.santepubliquefrance.fr//beh/2013/28-29/2013_28-29_5.html, 2015.
101. **S.Zouhai, L .Arsalane, S.Ajdakar et al.**
Les Entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre élargi (BLSE) : Profil épidémiologique actuel et conséquences thérapeutiques .
FMPM.UCA.N :92/2015, Vol. P :14.
102. **P Nordmann, L Poirel.**
The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among EnterobacterThe difficult to control spread of carbapenemase producers among Enterobacteriaceae worldwide.
Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis sept 2014. 20(9):821 30.

- 103. S .Vaux, A. Carbonne, JM. Thiolet . Raisin.**
Surveillance des infections associées aux soins :Entérobactéries productrices de carbapénémases,EPC, Bilans de la situation nationale.2015.
Disponible en ligne sur :<http://www.invs.sante.fr/epc>.
- 104. Raisin .**
Dossier thématique « Infections associées aux soins ». Publié le 21/07/2011.
Disponible en ligne sur : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-associees-aux-soins>
- 105. D. Lepelletier , Ph. Berthelot, B . Grandbastien..**
Prévention de la transmission croisée des Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRe).
Haut Conseil de la Santé Publique . Juillet 2013.pp :79. Disponible en ligne sur :<http://www.hcsp.fr>.
- 106. I Arnaud, H Blanchard, V Jarlier.**
Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France.
Réseau BMR-Raisin – Résultats 2011.
Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2013. 72 p
- 107. EARS-Net (ECDC).**
Disponible en ligne
sur :<http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARSNet/Pages/index.aspx>.
- 108. H Seifert, L Dijkshoorn, P Gerner Smidt,et al.**
Distribution of Acinetobacter species on human skin: comparison of phenotypic and genotypic identification methods.
J Clin Microbiol. 1997, pp. 35:2819–25.
- 109. M Bouskraoui, N Soraa,S Younous,et al.**
Epidémiologie de l'infection à ACINETOBACTER Baumannii au CHU de Marrakech.
FMPM,UCA,2016.
Disponible en ligne sur: <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2016/these146-16.pdf>.
- 110. G Yahyaoui.**
Epidémiologie de le'Acinetobacter baumannii au CHU de Fès et de Rabat.
In ALMI(association de lutte contre les maladies infectieuses ALMI de Marrakech) 2016
p :55–56.
-

111. **Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA) : rapport d'activité 2013-14 / Annual Report 2013-14.**
Disponible en ligne sur : www.onerba.org.
112. **Al et S. vaux. signalement des infections nosocomiales à l'Acinetobacter Baumannii résistant l'Imipénème.**
France : Bull Epidemiol Hebdo, 2012, Aout 2001-Mai 2011, Vol. 31-32 : p 355-360.
113. **E .Zogheib, H. Dupont.**
Entérobactéries multirésistantes.
Conférences d'actualisation 2005. Elsevier SAS. 2005, pp. 153-165.
114. **M Mastouri, M Nour ,M Ben Nejma ,et al.**
Résistance aux antibiotiques de Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline :
détection des premières souches de sensibilité diminuée aux glycopeptides en Tunisie.
Path Biol. 2006, pp. 54:33-6.
115. **GP, AS Nor ,M Ramelah .**
Antimicrobial susceptibility of clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa from a
Malaysian Hospital.
Malaysian Journal of Medical Sciences. 2009, pp. 16:27-32.
116. **Réseau Epidémiologique des Utilisateurs du Systeme SIR REUSSIR.**
Acinetobacter baumannii: evolution of the susceptibility to antibiotics (2000-2004, 2010-
2012).
117. **A Valverde, TM Coque , MP Sanchez-Moreno, et al .**
Dramatic increase in prevalence of fecal carriage of extended-spectrum beta- lactamase-
producing nterobacteriaceae during nonoutbreak situations in Spain.
J Clin Microbiol. 2004, pp. 42:4769-4775.
118. **B BENHABYLES.**
Les BHR état de la menace en Méditerranée. XXIVe Congrès de la SF2H. Paris :2013.
Disponible en ligne sur : https://sf2h.net/wp-content/uploads/2013/04/maitrise-des-bhr_-pour-une-approche-internationale_l-etat-de-la-menace-autour-de-la-mediterranee.pdf
119. **Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé(ANSM).**
Liste des antibiotiques critiques. . Rapport Février 2016.
Disponible en ligne sur :<http://ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Bienutiliser-les-antibiotiques>.

120. **JY Suh, JS Son ,DR Chung ,et al.**
Nonclonal emergence of colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates from blood samples in South Korea.
Antimicrob Agents Chemother. 2010, pp. 54:560–562.
121. **Ch. Brun-Buisson. Onerba , Réseau BMR-Raisin, Santé publique France et partenaires.**
CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES ET RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES EN FRANCE :NÉCESSITÉ D'UNE MOBILISATION DÉTERMINÉE ET DURABLE. Novembre 2016.
Disponible en ligne sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/pdf.
122. **European Centre For Disease Prevention and CONTROL (EARS).**
Données actualisées sur la résistance aux antibiotiques dans l'Union européenne 2014.
Disponible en ligne sur :http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Resume_EARSNet_2014_31_10_2014.pdf.
123. **M Chinbo, L Chabaa ,N Soraa,et al.**
Epidémiologie et résistance aux antibiotiques des isolats de *Pseudomonas aeruginosa* dans un hôpital pédiatrique marocain: implications thérapeutiques.
ISSN : 2351–8014 Vol. 11 No. 2. 2014.
124. **D Lebeaux, JM Ghigo.**
Infections associéesaux biofilms Quelles perspectives thérapeutiques issues de La recherche fondamentale?. 2012,vol. 28.
125. **DJ Weber, WA Rutala ,MB Miller ,et al.**
Role of hospital surfaces in the transmission of emerging health care-associated pathogens: Norovirus, *Clostridium difficile*, and *Acinetobacter* species.
Am J Infect Control. Elsevier. 2010, pp. 38[5]:S25–33.
126. **ZA Qureshi, LE Hittle , JA O'Hara,et al.**
Colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*: beyond carbapenem resistance.
Clin Infect Dis. 2015, pp. 60[9]:1295–303.
127. **B Fan, J Guan ,X Wang ,et al .**
Activity of Colistin in Combination with Meropenem, Tigecycline, Fosfomycin, Fusidic Acid, Rifampin or Sulbactam against Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* in a Murine Thigh-Infection Model.
PLOS One. p. 11[6]:e0157757.

128. **P Nowak, P Paluchowska.**
Acinetobacter baumannii: biology and drug resistance – role of carbapenemases.
Folia Histochem Cytobiol 2016,pp :54(2):61–7
129. **E Bergogne-Bérézin, H Friedman,M Bendinelli.**
Acinetobacter Biology and Pathogenesis.
New York, NY: Springer US. 2008, pp. 1–18.
130. **AM Korinek .**
Département d'anesthésie-réanimation à l' hôpital Pitié-Salpêtrière. Conduite à tenir
devant des bactéries multi résistantes en réanimation.
Disponible en ligne sur :<http://www.lbmroanne.com/docs/bact%C3%A9riologie%20-%20antibioth%C3%A9rapie/BMR%20Conduite%20%C3%A0%20tenir%20en%20r%C3%A9animation.doc>
131. **G. Tebano, C. Pulcini.**
Bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé : comment avancer
?,EMC,2016 .
Disponible en ligne sur :<http://www.em-consulte.com/article/1080194/bon-usage-des-antibiotiques-dans-les-etablissements-de-sante>.
132. **GH.Yahyaoui,M .Mahmoud .**
Les EPC :Etude prospective .fmpf .Juin 2013.pp :49.
Disponible en ligne
sur :http://scolarite.fmpusmba.ac.ma/cdim/mediatheque/memoires/e_memoires/41-13.pdf.

قَسَمُ الطَّبِيبِ

اقْسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

• أن أراقبَ اللهَ في مهنتي.

• وأن أصونَ حياةَ الإنسانِ في كافّةِ أدوارها. في كل الظروف والأحوال

بإذلاً وسعي في استنقاذها من الهلاكِ والمرَضِ والألمِ والقلقِ .

• وأن أحفظَ للناسِ كرامَتَهُم ، وأسترَ عَوْرَتَهُم ، وأكتمَ سِرَّهُم .

• وأن أكونَ على الدوامِ من وسائلِ رحمةِ الله ، بإذلاً رِعايَتي الطبية

للقريبِ والبعيد ، للصالحِ والخاطي ، والصديقِ والعدو .

• وأن أثابرَ على طلبِ العلم ، أسخِره لنفعِ الإنسانِ ... لا لأذاه.

• وأن أوقّرَ مَنْ علّمني ، وأعلّمَ مَنْ يصغرنِي ، وأكونَ أخاً لكلِّ زميلٍ في

المِهنةِ الطَّبِيةِ مُتعاونينَ على البرِّ والتقوى.

• وأن تكونَ حياتي مِصداقَ إيماني في سِرِّي وَعَلائِيتي ، نَقِيَّةً مِمَّا

يُشِينُهَا تَجَاهَ اللهَ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ .

والله على ما أقول شهيد

وصف الخصائص الوبائية الحالية
للبكتيريا متعددة المقاومة
تجربة المستشفى العسكري ابن سينا في مراكش
الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2017/ 05 / 22
من طرف

السيدة فاطمة الزهراء أمهال
لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

علم الأوبئة - البكتيريا متعددة المقاومة - انتشار - مقاومة المضادات الحيوية - المقاومة المشتركة.

اللجنة

الرئيس	السيد	س. زهير
		أستاذ في علم البكتيريا و الفيروسات
المشرف	السيدة	ل. أرسلان
		أستاذة مبرزة في علم البكتيريا و الفيروسات
	السيد	ع. بوخيرة
		أستاذ مبرز في الكيمياء الحيوية و علم السموم
	السيد	م. زياني
		أستاذ مبرز في طب الأمراض الباطنية
الحكام	السيد	ي. قاموس
		أستاذ مبرز في الإنعاش والتخدير
	السيدة	ك. زحلان
		أستاذة مبرزة في علم البكتيريا و الفيروسات

