



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

ANNEE : 2016

THESE N° 122

Profil bactériologique des pneumopathies nosocomiales de l'adulte et état de résistance aux antibiotiques

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15/06/2016

PAR

Mlle. Siham LALAOUI RACHIDI

Née le 28 Février 1990 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES :

Réanimation - Pneumopathie nosocomiale - Résistance bactérienne

JURY

Mr.	S. ZOUHAIR Professeur de Microbiologie Virologie	PRESIDENT
Mme.	L. ARSALANE Professeur agrégé de Microbiologie Virologie	RAPPORTEUR
Mme.	K. ZAHLANE Professeur agrégé de Microbiologie Virologie	JUGES
Mr.	Y. QAMOUS Professeur agrégé d'Anesthésie- réanimation	
Mr.	A. BOUKHIRA Professeur agrégé de Biochimie- Toxicologie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ ﴿٣٢﴾

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ

(سورة البقرة الآية 32)



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.





LISTE DES
PROFESSEURS

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr Badie Azzaman MEHADJI
: Pr Abdalheq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr.Ag. Mohamed AMINE
Vice doyen aux Affaires Pédagogique : Pr. EL FEZZAZI Redouane
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
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique

BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophthalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
FIKRY Tarik	Traumato- orthopédie A		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale

ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
AIT ESSI Fouad	Traumato- orthopédie B	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KOULALI IDRISI Khalid	Traumato- orthopédie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENJILALI Laila	Médecine interne	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MOUFID Kamal	Urologie

BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAFIK Aziz	Chirurgie thoracique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RADA Noureddine	Pédiatrie A
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale		

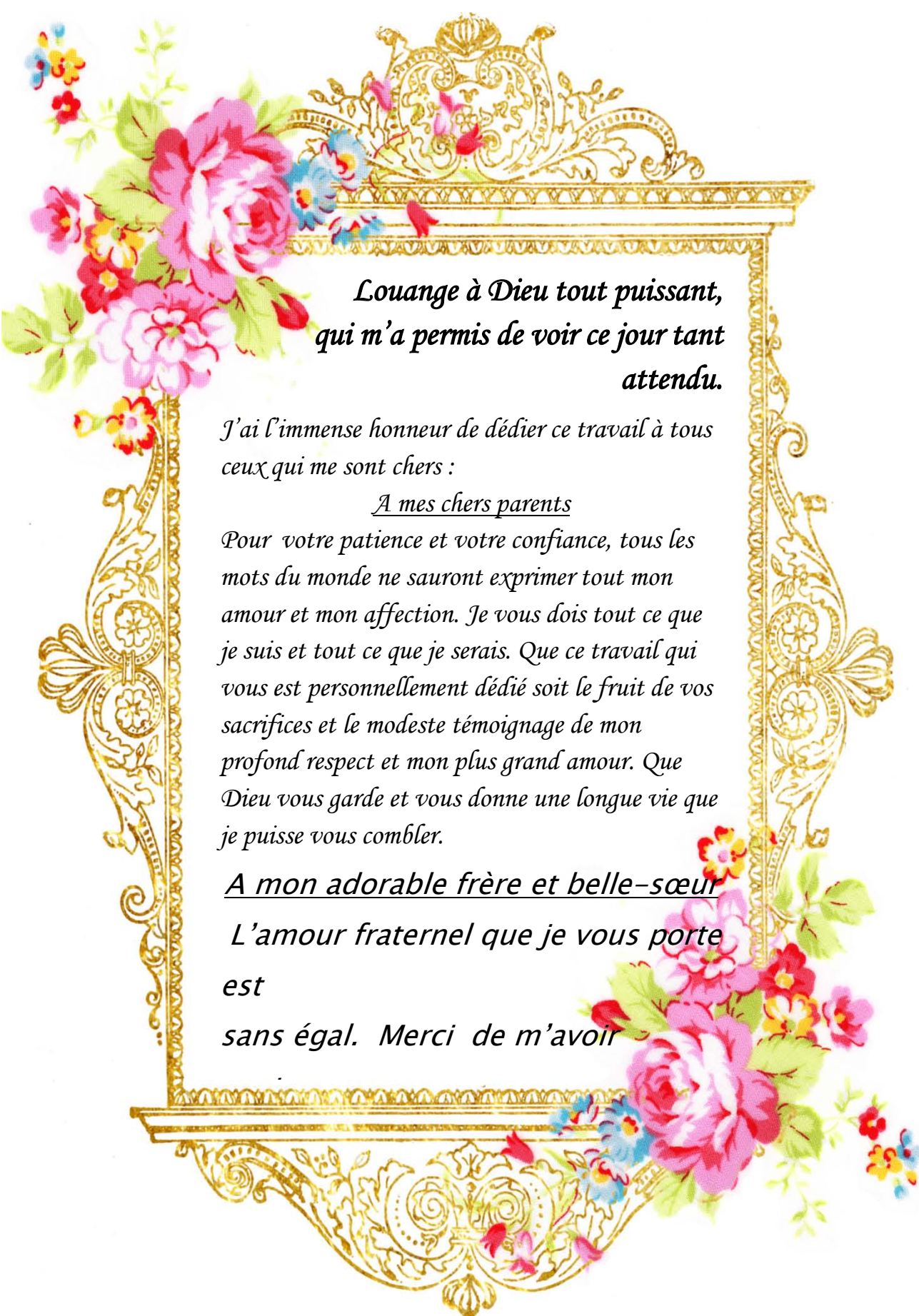
Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ADALI Nawal	Neurologie	FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénéque
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	OUERIALI NABIH Fadoua	Psychiatrie

DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI EI Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique



DEDICACES



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

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

A mes chers parents

*Pour votre patience et votre confiance, tous les
mots du monde ne sauront exprimer tout mon
amour et mon affection. Je vous dois tout ce que
je suis et tout ce que je serais. Que ce travail qui
vous est personnellement dédié soit le fruit de vos
sacrifices et le modeste témoignage de mon
profond respect et mon plus grand amour. Que
Dieu vous garde et vous donne une longue vie que
je puisse vous combler.*

A mon adorable frère et belle-sœur

*L'amour fraternel que je vous porte
est
sans égal. Merci de m'avoir*



A mon cousin Hicham, sa femme Malika et
leurs enfants

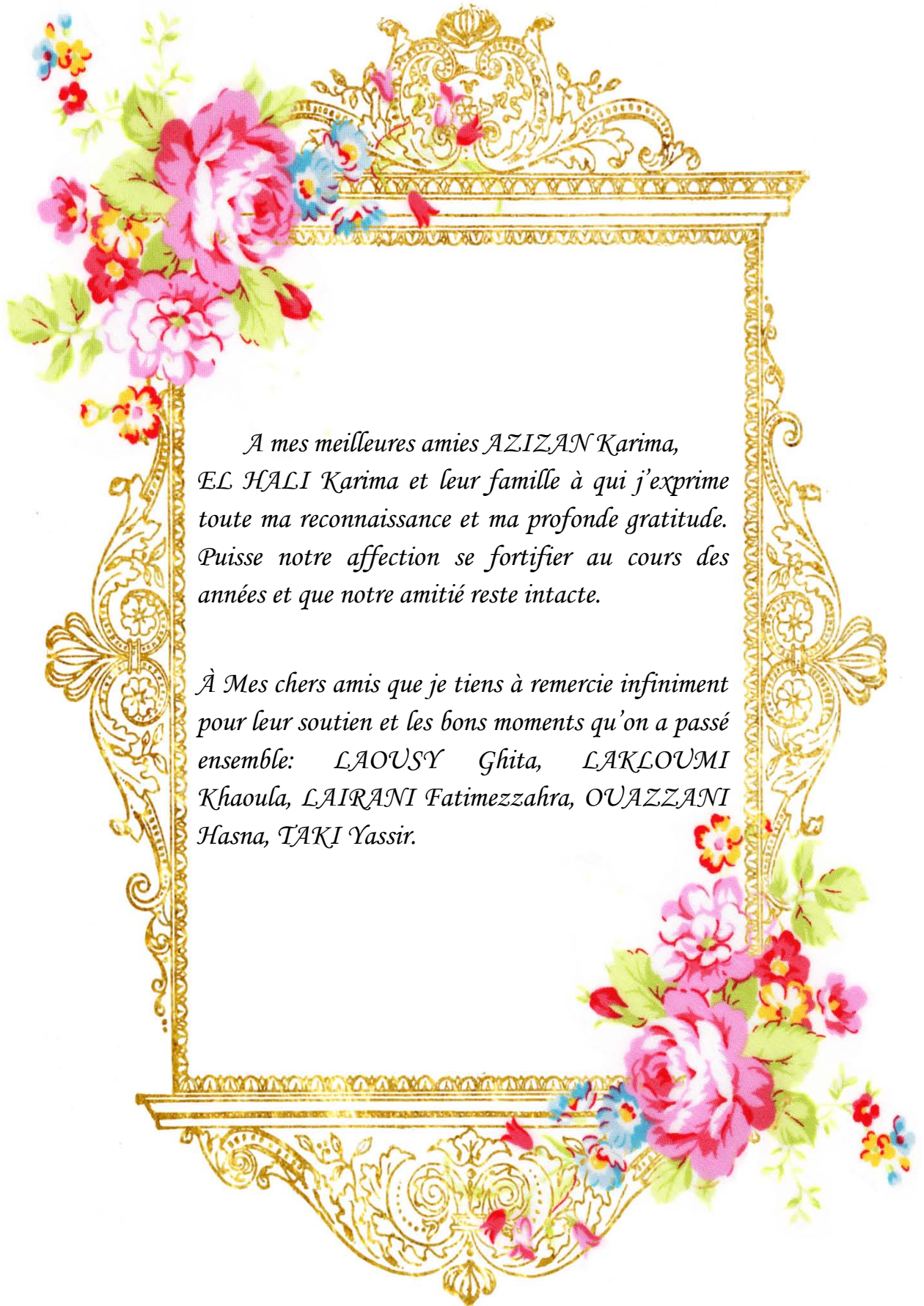
*Pour l'immense soutien que vous m'avez
accordé le long de mon parcours. Avec toute
mon affection et mes meilleurs souhaits de
santé et de bonheur.*

A ma chère MGHAZLI Ikram et sa petite
Jena

*Je ne saurais exprimer mon grand
attachement, et mon profond amour pour
vous. Vous êtes toujours dans mon cœur et
mon esprit !*

*A mes tantes et oncles, cousin et cousines qui
m'ont soutenu le long de mon parcours.*

*A la mémoire de mes grands-parents,
que Dieu les bénisse.*



*A mes meilleures amies AZIZAN Karima,
EL HALI Karima et leur famille à qui j'exprime
toute ma reconnaissance et ma profonde gratitude.
Puisse notre affection se fortifier au cours des
années et que notre amitié reste intacte.*

*À Mes chers amis que je tiens à remercier infiniment
pour leur soutien et les bons moments qu'on a passé
ensemble: LAOUSY Ghita, LAKLOUMI
Khaoula, LAIRANI Fatimezzahra, OUAZZANI
Hasna, TAKI Yassir.*



À mes amis et collègues de travail: KHARBOUCHE Jinane, Bahi Salma, LAHIAOUNI Soumia, MOUINE Chaimae, KADDIOUI Houda, CHARKAOUI Nada, OULHADJ Hamza, KHIYATI Siham, AJDAKAR Soulayman, HASNA Khaldi, KHOUCHAB Anas, MITANI Sara, LAKTIB Yasmine, HATIM Imane, BANANE Ghita, TAKANI Khadija.

À tous les médecins résidents et internes que j'ai côtoyés au cours de mon parcours



REMERCIEMENTS

A Mon Maitre et Président de Jury :

Professeur ZOUHAIK Said

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

Permettez-moi de vous exprimer mon gratitude, mon respect et ma profonde admiration pour vos grandes qualités à la fois humaines et professionnelles.

A Mon Maitre et Rapporteur de thèse :

Professeur ARSALANE Lamiae

En remerciement de la confiance que vous m'avez témoigné en me proposant le sujet de ma thèse.

Tout au long de son élaboration, vous m'avez prodigué avec dextérité et bienveillance les conseils et orientation primordiaux. Que cette thèse soit le témoignage de mon respect et de mon admiration, mais aussi de ma reconnaissance et gratitude envers votre soutien jamais démenti et votre disponibilité à toute épreuve.

A Mon Maitre et Juge :

Professeur ZAHLANE Kawtar

Vous m'avez honoré par votre présence dans notre jury de thèse. Je vous prie de recevoir mes chaleureux et respectueux remerciements et mon profond respect.

A mon Maitre et juge :

Professeur BOUKHIRA Abderrahman

Permettez-moi de vous remercier pour avoir si gentiment accepté de faire partie de nos juges.

Veillez trouver ici le témoignage respectueux de ma reconnaissance et admiration.

A mon Maitre et juge :

Professeur QAMOUS Youssef

Je suis très honorée de vous compter parmi nos juges. Je vous prie de bien vouloir trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et ma haute considération.

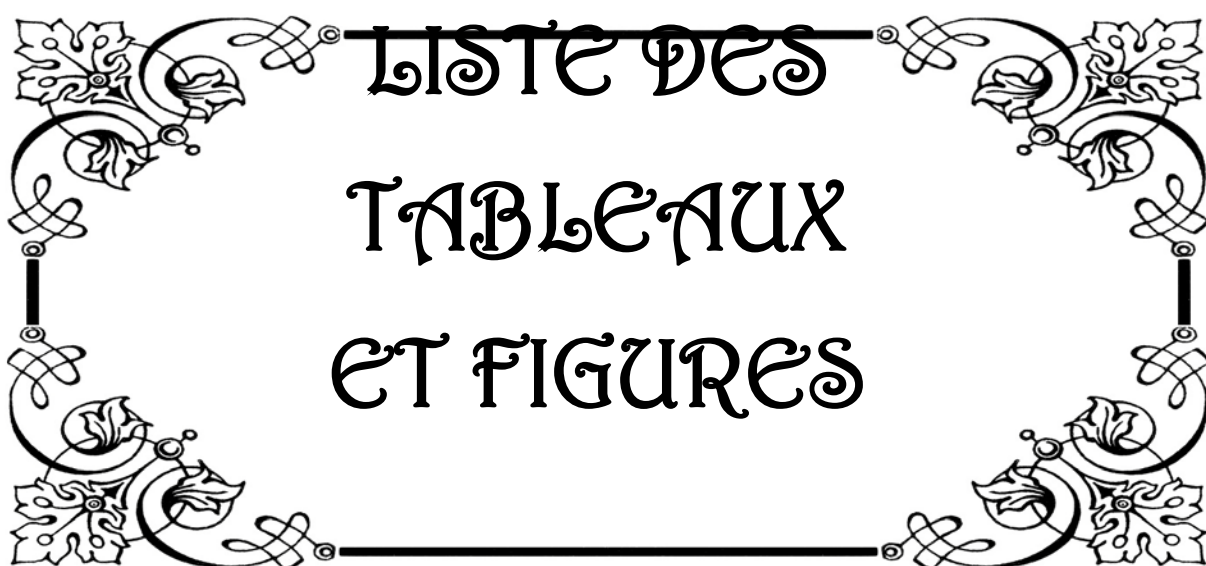


ABREVIATIONS

LISTE DES ABREVIATIONS

<i>A. baumannii</i>	:	<i>Acinetobacter baumannii</i>
ABRI	:	<i>Acinetobacter baumannii</i> résistant à l'imipénème
AET	:	Aspiration endotrachéale
ATS	:	American Thoracic Society
BCP	:	Bromocresol purple
BGN	:	Bacilles à gram négatif
BLSE	:	Bêtalactamases à large spectre
BMR	:	Bactérie multirésistante
BTP	:	Brossage télescopique protégé
C3G	:	Céphalosporine de troisième génération
CASFM	:	Comité de l'Antibiogramme de l'Association Française de Microbiologie
CGP	:	Cocci à gram positif
CHU	:	Centre hospitalier universitaire
CLED	:	Cystine Lactose Electrolyte Déficiant
CMI	:	Concentrations minimales inhibitrices
CPIS	:	Clinical Pulmonary Infection Score
<i>E. coli</i>	:	<i>Escherichia coli</i>
EPIIC	:	European Prevalence of Infection in Intensive Care
HMA	:	Hôpital Militaire Avicenne.
HMIMV	:	Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V
I	:	Intermédiaire
IDSA	:	Infectious Diseases Society of America
INICC	:	International Nosocomial Infection Control Consortium
LBA	:	Lavage bronchoalvéolaire
N	:	Nombre
<i>P. aeruginosa</i>	:	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

PARC	:	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> résistant à la ceftazidime
PDP	:	Prélèvement distal protégé
Péni G	:	Pénicilline G
PLP/ PLP2a	:	Protéine liant la pénicilline/ additionnelle
PN	:	Pneumopathie nosocomiale
PNAVm, PAVM	:	Pneumopathie nosocomiale acquise sous ventilation mécanique
PNP	:	Pneumopathie nosocomiale précoce
PNT	:	Pneumopathie nosocomiale tardive
R	:	Résistant
S	:	Sensible
<i>S. aureus</i>	:	<i>Staphylococcus aureus</i>
SARM, MRSA	:	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méthicilline
SASM	:	<i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méthicilline
SDRA	:	Syndrome de détresse respiratoire aigue
UFC	:	Unité formant colonies
USI	:	Unité de soins intensifs
VM, VMI	:	Ventilation mécanique invasive



LISTE DES
TABLEAUX
ET FIGURES

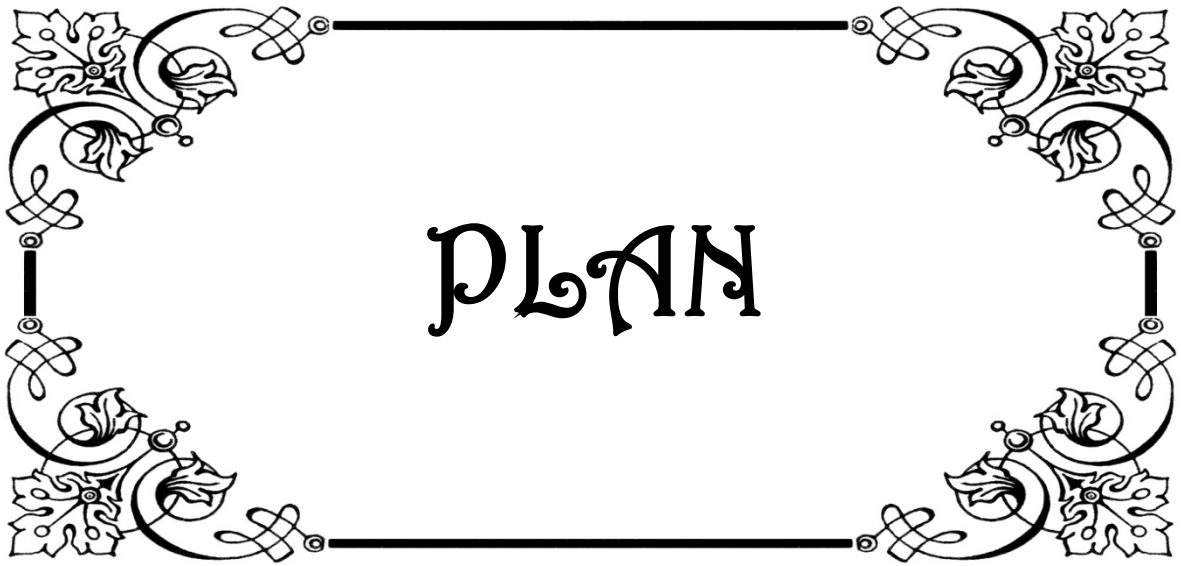
Liste des figures

- Figure 1 : Coloration Gram des sécrétions bronchiques
- Figure 2 : Représentation synoptique des étapes de l'étude bactériologique des différents prélèvements des sécrétions bronchiques
- Figure 3 : Le Phoenix 100 de Becton Dickinson
- Figure 4 : Répartition des patients selon la tranche d'âge
- Figure 5 : Répartition des patients selon le sexe
- Figure 6 : Répartition des PN selon le délai de survenue
- Figure 7 : Distribution totale des germes isolés
- Figure 8 : Fréquence globale des germes isolés selon l'année
- Figure 9 : Fréquence des PDP positifs
- Figure 10 : Fréquence des PDP positifs selon l'année
- Figure 11 : Caractère polymicrobien des PDP
- Figure 12 : Répartition des principales souches isolées
- Figure 13 : Répartition des souches isolées par année
- Figure 14 : Taux de résistance des isolats d'*Acinetobacter baumannii*
- Figure 15 : Courbe d'évolution des résistances d'*Acinetobacter baumannii* aux céphalosporines
- Figure 16 : Courbe d'évolution des résistances d'*Acinetobacter baumannii* aux pénicillines et inhibiteurs de bêtalactamases
- Figure 17 : Courbe d'évolution de la résistance d'*Acinetobacter baumannii* à l'imipénème
- Figure 18 : Courbe d'évolution de la résistance d'*Acinetobacter baumannii* à la ciprofloxacine
- Figure 19 : Courbe d'évolution des résistances d'*Acinetobacter baumannii* aux aminosides
- Figure 20 : Taux de résistance des isolats de *Pseudomonas aeruginosa*
- Figure 21 : Taux de résistance des entérobactéries
- Figure 22 : Répartition des EBLSE selon les espèces bactériennes

- Figure 23 : Taux de résistance des isolats de *Staphylococcus aureus*
- Figure 24 : Courbe d'évolution des résistances du *Staphylococcus aureus* aux bêtalactamines
- Figure 25 : Voies de colonisation / infection chez les patients sous ventilation mécanique.
- Figure 26 : Principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques.
- Figure 27 : Principales mesures spécifiques de prévention des PNAVM

Liste des tableaux

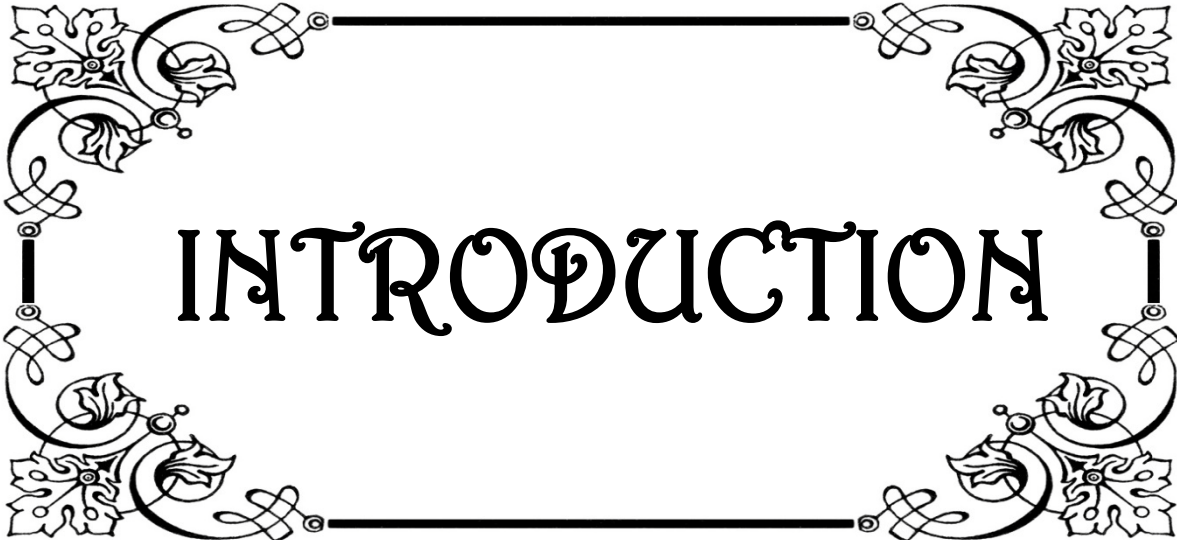
Tableau I	:	Critères de sélection des expectorations pour la poursuite de l'étude bactériologique
Tableau II	:	Antibiotiques testés pour les cocci à Gram positif (CASFM/EUCAST 2015)
Tableau III	:	Antibiotiques testés pour les bacilles à Gram négatif (CASFM/EUCAST 2015)
Tableau IV	:	Répartition des souches isolées
Tableau V	:	Clinical Pulmonary Infection Score modifié
Tableau VI	:	Facteurs de risque d'infection à bactérie multirésistante (BMR)
Tableau VII	:	PN précoces sans facteurs de risque d'infection à BMR
Tableau VIII	:	PN tardives avec risque d'infection à BMR
Tableau IX	:	Distribution selon l'âge moyen des patients et le sex-ratio (H/F)
Tableau X	:	Répartition des germes isolés selon la littérature
Tableau XI	:	Comparaison du profil de résistance de <i>Acinetobacter baumannii</i> dans différents pays
Tableau XII	:	Comparaison du profil de résistance de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> dans différents pays
Tableau XIII	:	Résistance du <i>S. aureus</i> aux antibiotiques majeurs selon la littérature (%)



PLAN

INTRODUCTION	01
MATERIEL ET METHODES	04
I. TYPE ET CADRE DE L'ETUDE	05
1. Critères d'inclusion	05
2. Critères d'exclusion	05
II. METHODOLOGIE	05
1. MODALITES DE RECUEIL DES DONNEES	05
2. PHASE PRE-ANALYTIQUE	06
3. ANALYSE MICROBIOLOGIQUE	06
3.1 Examen microscopique	06
3.2 Culture	08
3.3 Identification bactérienne	10
3.4 Etude de la sensibilité aux antibiotiques	11
3.5 Détection des bactéries multirésistantes	14
4. ANALYSE DES DONNEES	14
RESULTATS	15
I. DONNEES DEMOGRAPHIQUES	16
1. Age	16
2. Sexe	16
3. Durée de l'hospitalisation	17
4. Délai d'apparition de la pneumopathie nosocomiale	17
II. DONNEES MICROBIOLOGIQUES	18
1. Examen direct	18
2. Culture bactérienne	19
3. Association de germes	20
4. Profil microbien	21
III. ETUDE DES RESISTANCES BACTERIENNES AUX ANTIBIOTIQUES	24
1. PROFIL DE RESISTANCE D ' <i>ACINETOBACTER BAUMANNII</i> AUX ANTIBIOTIQUES	24
1.1 Etude pour les bêtalactamines	25
1.2 Etude pour les fluoroquinolones	26
1.3 Etude pour les aminosides	27
2. PROFIL DE RESISTANCE DU <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i> AUX ANTIBIOTIQUES	28
3. PROFIL DE RESISTANCE DES ENTEROBACTERIES AUX ANTIBIOTIQUES	29
4. PROFIL DE RESISTANCE DE <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i> AUX ANTIBIOTIQUES	31
DISCUSSION	33
I. GENERALITES	34
1. DEFINITION	34
2. EPIDEMIOLOGIE	34
3. PHYSIOPATHOLOGIE	35
4. DIAGNOSTIC CLINIQUE	37

5.	DIAGNOSTIC MICROBIOLOGIQUE	40
5.1	MODES DE PRELEVEMENTS	40
5.2	INTERPRETATION DES RESULTATS	41
6.	ETUDE DE L'ANTIBIORESISTANCE	45
6.1	DEFINITION	45
6.2	MECANISMES DE RESISTANCES	46
6.3	DETERMINATION DU PROFIL DE RESISTANCE D'UNE BACTERIE	47
6.4	PRINCIPALES RESISTANCES BACTERIENNES AU COURS DES PNEUMOPATHIES NOSOCOMIALES	48
6.5	CONSEQUENCES DE L'ANTIBIORESISTANCE	51
7.	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	51
7.1	Antibiothérapie probabiliste	51
7.2	Désescalade	54
7.3	Durée du traitement	54
8.	MESURES PREVENTIVES	54
II.	ANALYSE DE NOS RESULTATS	56
1.	Données démographiques des patients	56
2.	Profil bactériologique	57
2.1	Fréquence globale des germes isolés	57
2.2	Répartition des principaux germes isolés	57
2.3	Association des germes	60
3.	L'antibio-résistance	60
3.1	Acinetobacter baumannii	60
3.2	Pseudomonas aeruginosa	61
3.3	Entérobactéries :	63
3.4	Staphylococcus aureus	63
	CONCLUSION	65
	RESUMES	67
	BIBLIOGRAPHIE	74



INTRODUCTION

Les pneumopathies nosocomiales (PN) sont des infections respiratoires basses survenant 48 heures ou plus après l'hospitalisation, n'étant pas en phase d'incubation au moment de celle-ci et allant jusqu'à 7 jours après la sortie de l'hôpital [1, 2].

On parle classiquement de PN acquise sous ventilation mécanique (PNAVM) lorsqu'elle survient plus de 48 à 72 heures après recours à la ventilation mécanique invasive (VMI) par intubation endotrachéale. Les PNAVM représentent la forme la plus fréquente et la plus sévère des PN [1, 3, 4].

En fonction du délai de survenue, et afin d'identifier les sujets à risque d'infection par des germes résistants, les PN ont été classées en pneumopathies nosocomiales précoces (PNP), survenant avant le 5^{ème} jour d'hospitalisation et qui relèvent d'un phénomène de colonisation des voies aériennes par la flore endogène du patient et pneumopathies nosocomiales tardives (PNT), survenant après le 5^{ème} jour et qui sont dues à une contamination par des bactéries plus résistantes d'origine hospitalière [5, 6].

Les PN sont liées d'une part à la qualité des soins en rapport avec tous les acteurs qui gravitent autour du malade, aux mesures de lutte et de prévention qui dépendent de la politique d'hygiène de l'unité de soins considérée [7], et d'autre part au terrain fragile des patients hospitalisés aux unités de soins intensifs (immunodépression, pathologie grave...) [8].

Malgré les progrès de l'antibiothérapie, des techniques de suppléance et la mise en œuvre de mesures préventives, les PN représentent encore un des problèmes majeurs de la santé publique responsable d'un taux de morbi-mortalité et d'un coût de soin très élevés [1, 9].

Actuellement les PN posent un problème de désarmement thérapeutique face aux multiples résistances aux antibiotiques des bactéries causales.

La surveillance épidémiologique régulière permet de guider cette prise en charge et de définir une stratégie de prévention adéquate et adaptée au contexte.

De ce fait, nous nous sommes proposés de réaliser une étude bactériologique rétrospective sur les prélèvements bronchiques distaux provenant du service de réanimation à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech sur une période de 5 ans.

Les objectifs de ce travail :

- Etablir le profil bactériologique des PN
- Etudier la résistance aux antibiotiques des germes les plus fréquents
- Suivre l'évolution de l'écologie et des résistances de ces germes afin d'améliorer

la prise en charge des patients de réanimation.

Les résultats de notre étude peuvent être utilisés pour guider la thérapie empirique appropriée à notre contexte hospitalier.



MATERIEL ET
METHODES

I. Type et cadre d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive s'étalant sur 5 ans du 1er Janvier 2011 au 31 Décembre 2015, menée au niveau du laboratoire de microbiologie de l'hôpital militaire Avicenne (HMA) de Marrakech.

Nous avons colligé un total de 154 prélèvements distaux protégés (PDP) prélevés chez des patients admis au service de réanimation-anesthésie du même hôpital et suspectés atteints de PN.

1. Critères d'inclusion

Durant la période de l'étude, nous avons inclus un échantillon répondant aux critères suivants :

- PDP pratiqués chez des patients adultes (âge \geq 18 ans)
- PDP prélevés après plus de 48h d'hospitalisation au service de réanimation

2. Critères d'exclusion

Sont exclus de cette étude tous les patients âgés de moins de 18 ans, les patients ayant séjourné moins de 48h au service de réanimation et les PDP prélevés avant le 2^e jour d'hospitalisation.

II. Méthodologie

1. Modalités de recueil des données

Le recueil des données a été effectué par analyse du registre de bactériologie du laboratoire de microbiologie et le registre des patients hospitalisés au service de réanimation-anesthésie.

Différents paramètres ont été recueillis pour chaque prélèvement : âge du patient, sexe, date du prélèvement, date d'hospitalisation, durée de séjour en réanimation, bactéries isolées, profil de résistance aux antibiotiques.

2. Phase pré-analytique

Le prélèvement distal protégé ou cathéter distal protégé, représente une confirmation bactériologique des pneumopathies nosocomiales.

L'aspiration bronchique à l'aide d'un cathéter distal protégé est réservée aux malades intubés et ventilés à lésions bilatérales puisque l'introduction d'un double cathéter protégé est faite à l'aveugle. Après injection de 1 ml de sérum physiologique et ré-aspiration à la seringue, l'extrémité du cathéter est sectionnée aseptiquement comme une brosse et placée dans un tube stérile.

3. Analyse microbiologique

3.1 Examen microscopique

➤ À l'état frais : (entre lame et lamelle, à partir d'une parcelle purulente, ou à partir du mucus) à l'objectif x 10 permet de :

- Compter les leucocytes (rares, nombreux, tapis).
- Compter les cellules épithéliales (rares, nombreuses, tapis)
- Mettre en évidence d'autres cellules (bronchiques ou alvéolaires).

L'examen cytologique des expectorations est important pour valider le caractère profond du prélèvement et ainsi permettre d'éliminer ceux dont l'origine salivaire est certaine. Les critères retenus sont détaillés dans le tableau I.

Tableau I : Critères de sélection des expectorations pour la poursuite de l'étude bactériologique [100]

Classe selon Bartlett-Murray et Washington	Cellules épithéliales/ champ	Leucocytes/ champs	Qualification
1	>25	<10	Refusé
2	>25	10-25	Refusé
3	>25	>25	Refusé
4	10-25	>25	Accepté
5	<10	>25	Accepté

Moyenne sur 10 champs (grossissement x100)

- Coloration de Gram : renseigne sur la morphologie des bactéries, leur groupement et sur leur affinité tinctoriale. (Figure 1)

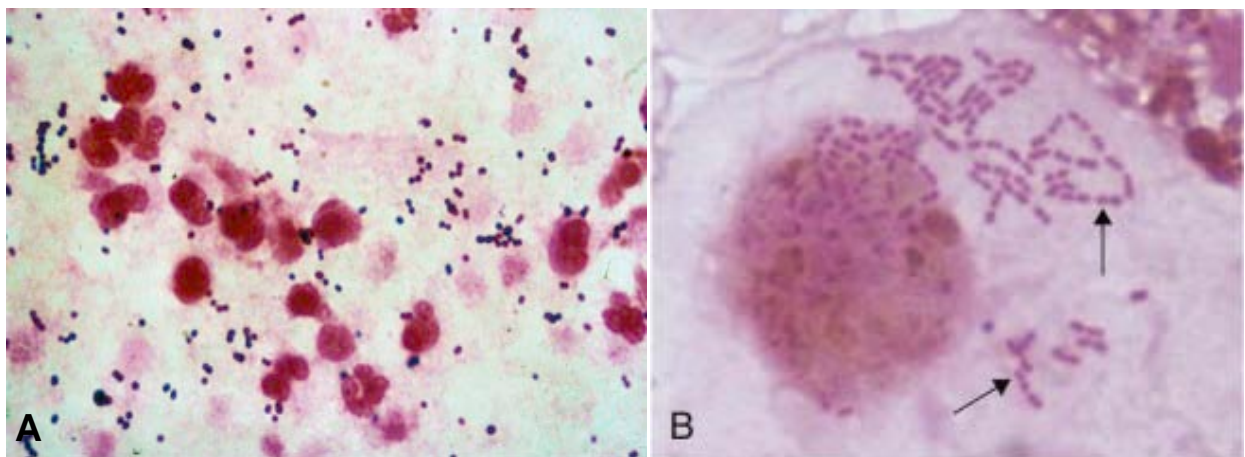


Figure 1 : Coloration Gram des sécrétions bronchiques

A, *Staphylococcus*. Coloration Gram des expectorations d'un patient atteint de pneumopathie staphylococcique montrant d'abondants cocci à Gram positif en grappe. B, Coloration de Gram d'un échantillon de PDP montrant des bacilles Gram négatif intracellulaires typiques des espèces d'entérobactéries tel que *Klebsiella pneumoniae* ou *Escherichia coli*.

3.2 Culture :

On utilise la technique quantitative de Brun Buisson :

- Le tube contenant l'extrémité du cathéter immergé dans 1 ml de solution saline, est agité pendant 1 mn sur Vortex pour homogénéiser le prélèvement et détacher du cathéter le produit pathogène. (Figure 2)
- Après fluidification du prélèvement par le digest, on ensemence directement avec une anse calibrée de 10 µl en étoile sur une gélose au sang, un milieu pour bacilles à Gram négatif (CLED, BCP, MacConkey, etc.), une gélose au sang cuit additionnée de Polyvitex® (CO₂). Un bouillon de type Schaedler pour la recherche d'anaérobies et des milieux adaptés en fonction des recherches spécifiques (légionelles, mycoplasmes ou autres) seront également mis en œuvre selon les indications de la prescription médicale ou en fonction des renseignements cliniques.

Après incubation 24 à 48h, les colonies sont énumérées. Une colonie correspond à 10²UFC/ml de produits pathologiques (avec l'anse de 10µl). Chaque type bactérien dont la numération dépasse le seuil des 10³ UFC/ml sera identifié et soumis à un antibiogramme [100].

3.3 L'identification bactérienne

L'identification des souches bactériennes a été basée sur l'étude des caractères de la famille bactérienne, leurs caractères morphologiques, culturels et biochimiques (fermentation des sucres, réduction des nitrates, recherche d'enzymes telle l'oxydase, l'ADNase, la catalase...). L'identification précise des bactéries (genre et espèce) a été réalisée par méthode automatisée sur Phoenix 100 de Becton Dickinson (Figure 3).



Figure 3: Le Phoenix 100 de Becton Dickinson

3.4 Étude de la sensibilité aux antibiotiques

Pour chaque souche, la sensibilité a été déterminée par un antibiogramme automatisé (Phoenix 100) en milieu liquide, ou par antibiogramme standard par écouvillonnage selon la méthode de diffusion en milieu gélosé Mueller–Hinton.

Les critères de lecture et d'interprétation sont ceux du comité de l'antibiogramme de l'association française de microbiologie (CASFM/EUCAST 2015) [97].

3.4.1. Méthode automatique

Le Phoenix 100 est l'automate d'analyse utilisé en routine au laboratoire de l'HMA. C'est un système d'identification automatisé qui permet en plus de l'identification précise des souches bactériennes, la détermination de leur sensibilité à une large gamme d'antibiotiques par la méthode des concentrations minimales inhibitrices (CMI).

3.4.2. Antibiogramme standard: Méthode de la diffusion en milieu gélosé

Une ou plusieurs boîte(s) selon les cas, contenant le milieu Mueller–Hinton 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 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).

Les tableaux II et III représentent les différents antibiotiques testés pour l'antibiogramme des bactéries isolées.

Tableau II : Antibiotiques testés pour les cocci à Gram positif (CASFM/EUCAST 2015) [97]

Liste des antibiotiques testés		
Bêtalactamines	Pénicillines	Pénicilline G : PG Oxacilline : Oxa
	Céphalosporines	Céfoxitine : FOX
Macrolides		Erythromycine : E Clindamycine : CL Lincomycine : MY
Cyclines		Tétracycline : TE
Aminosides		Kanamycine : K Gentamycine : GN Tobramycine : Tob
Quinolones		Ciprofloxacine : CIP
Glycopeptides		Teicoplanine : Teic Vancomycine : VA
Autres		Acide fusidique : FD Fosfomycine : Fos Triméthoprimé-Sulfaméthoxazole : SXT Linézolide : L

Tableau III : Antibiotiques testés pour les bacilles à Gram négatif (CASFM/EUCAST 2015) [97]

Liste des antibiotiques testés		
Bêtalactamines	Pénicillines	Ampicilline : AMP Amoxicilline : AMX Ticarcilline : TIC Pipéracilline : PIP
	Carbapénèmes	Imipénème : IMP Ertapénème : ERT
	Monobactame	Aztréonam : AZT
	Inhibiteurs de bêtalactamase	Amoxicilline–Acide clavulanique : AMC Tiracilline Acide–clavulanique : TCC Pipéracilline–Tazobactam : TZP
	Céphalosporines	Céfépime : FEP Céfoxitine: FOX Céfixime : CFM Ceftriaxone: CRO Céfotaxime: CTX Ceftazidime: CAZ
Aminosides	Gentamicine : GN Tobramycine : Tob Amikacine : AK	
Quinolones	Ciprofloxacine : CIP	
Autres	Triméthoprimé–Sulfaméthoxazole : SXT Colistine : CT Fosfomycine : FOS	

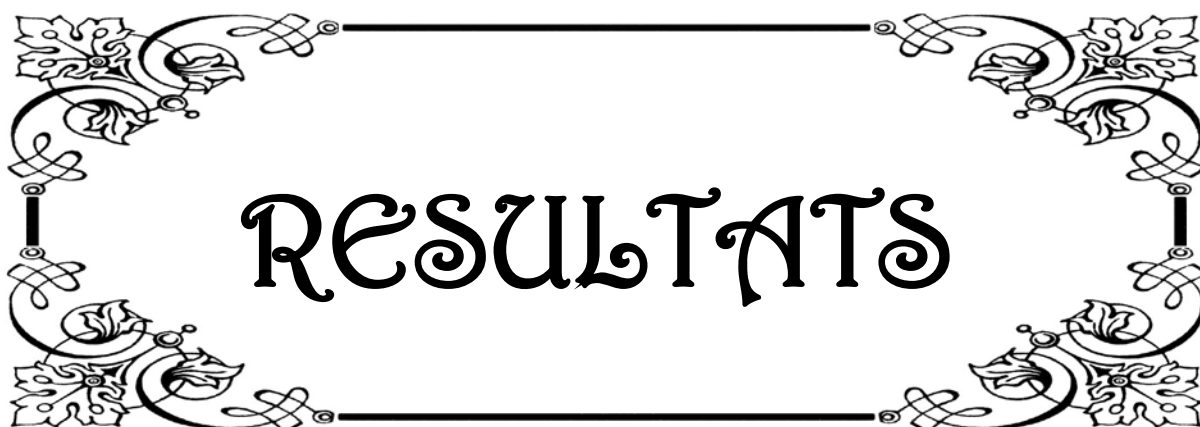
3.5 Détection des bactéries multirésistantes

Dans notre étude, la recherche des bactéries multirésistantes (BMR) a concerné :

- *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (*SARM*).
- *SARM* résistant aux glycopeptides.
- Les entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération (C3G) par production de bêtalactamase à spectre élargi (BLSE) ou de céphalosporinase.
- Les entérobactéries résistantes aux carbapénèmes.
- *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la ceftazidime et/ou aux carbapénèmes.
- *Acinetobacter baumannii* multirésistant aux bêtalactamines.

4. Analyse de données :

Les données recueillies ont été saisies et traitées à l'aide du logiciel Microsoft Excel 2013. Les variables qualitatives ont été exprimées en effectifs et pourcentages, et les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne.



RESULTATS

I. Données épidémiologiques

1. Âge :

La moyenne d'âge de nos patients était de 57ans avec des extrêmes allant de 19 à 88ans.

La répartition des malades, représentée par la figure 4, montre une prédominance des tranches d'âge de 60 à 79 ans et de 40 à 59 ans; elles correspondaient respectivement à 50,46% et à 33,64% de la population étudiée.

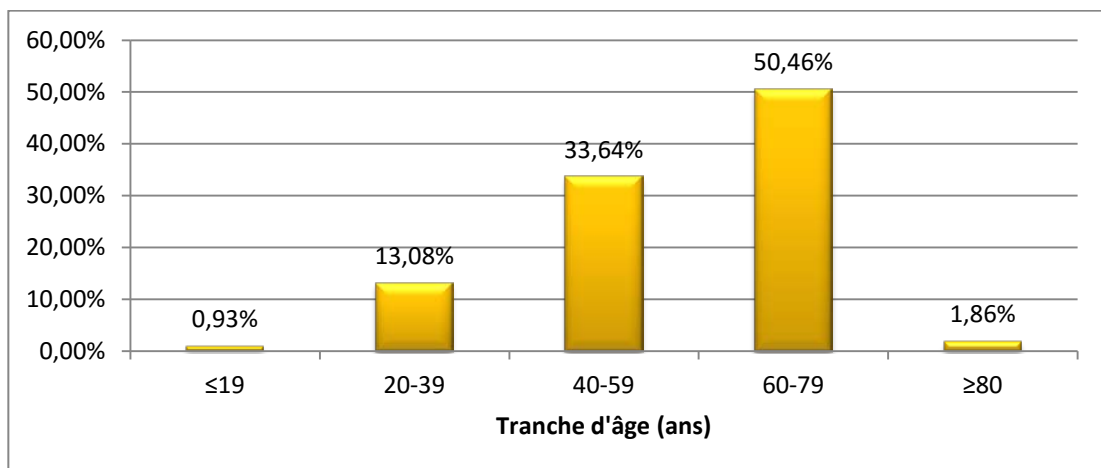


Figure 4 : Répartition des patients selon la tranche d'âge

2. Sexe

Dans notre étude, La population était majoritairement masculine, 83 hommes soit 77,57% et 24 femmes soit 22,42%. Le sexe ratio était donc de 3,45

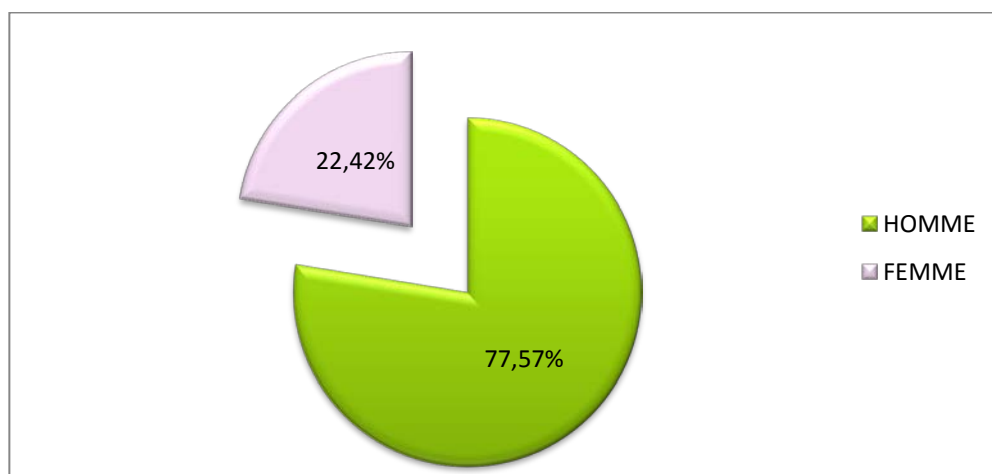


Figure 5 : Répartition des patients selon le sexe

3. Durée d'hospitalisation

La durée d'hospitalisation a varié entre 3 et 72 jours avec une durée moyenne de 14,5 jours.

4. Délai d'apparition de la pneumopathie nosocomiale

43 patients ont développé la PN avant 5 jours, soit un taux de 46,73% de PN précoces, contre 49 cas de PN tardives (≥ 5 jours) soit un taux de 53,26%

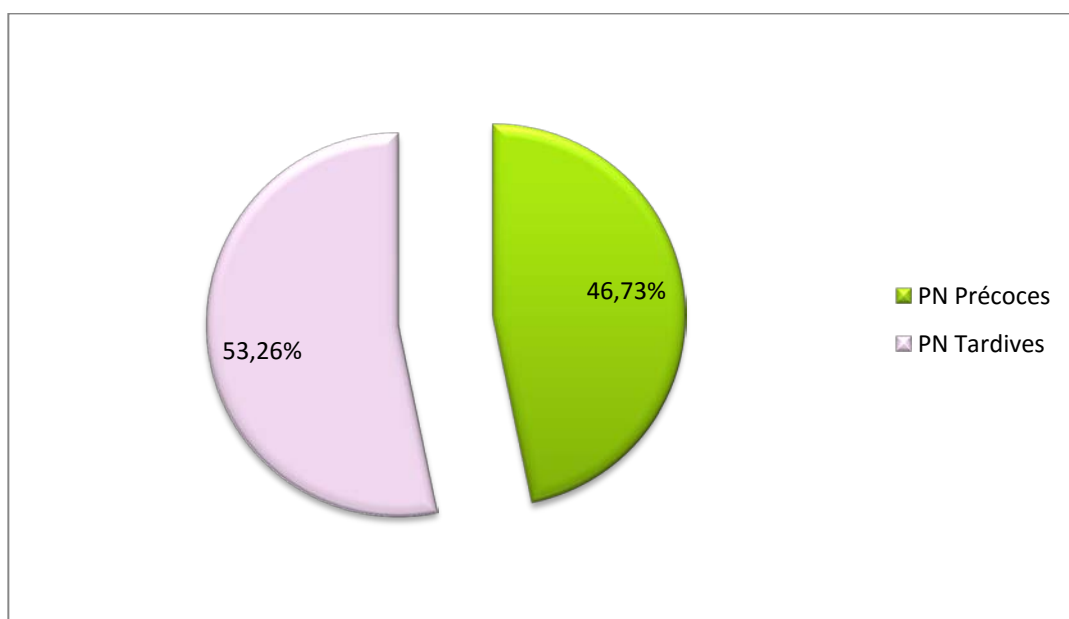


Figure 6 : Répartition des PN selon le délai de survenue

II. Données microbiologiques

1. Examen direct

L'examen direct avec coloration de Gram a montré la présence de bacilles à Gram négatif (BGN) dans 121 des prélèvements réalisés soit un taux de 78,57%; les cocci à Gram positif (CGP) étaient présents dans 23 des prélèvements soit 14,94%. Quant aux levures, nous les avons isolées dans 6,49% des cas (Figure7).

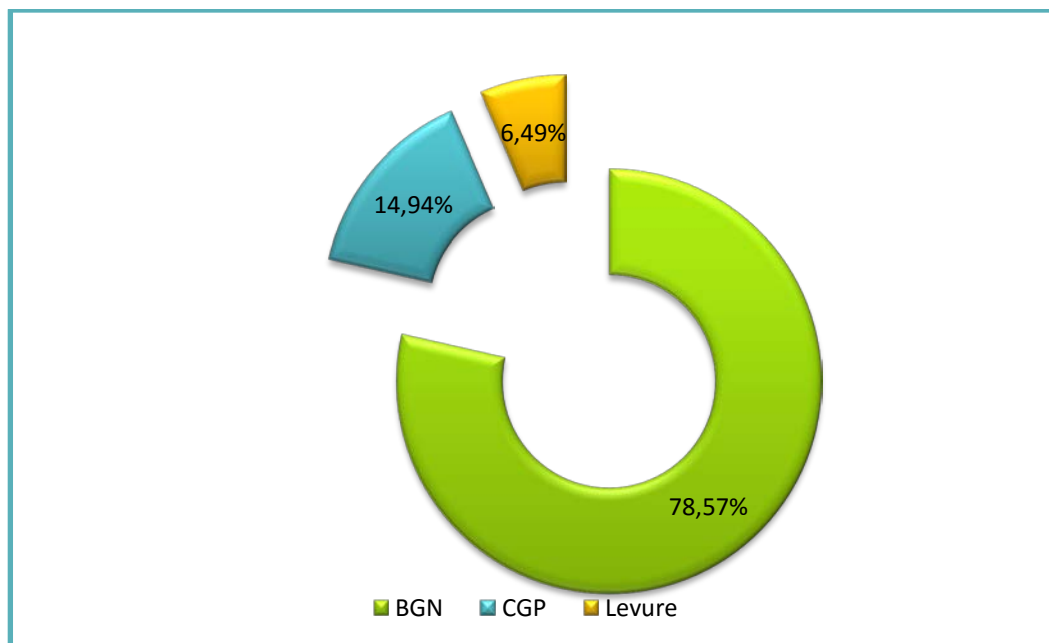


Figure 7 : Distribution totale des germes isolés

Le taux des BGN a passé de 77,08% en 2011 à 85% en 2015, tandis que la fréquence d'isolement des CGP était stable durant les 5 dernières années.

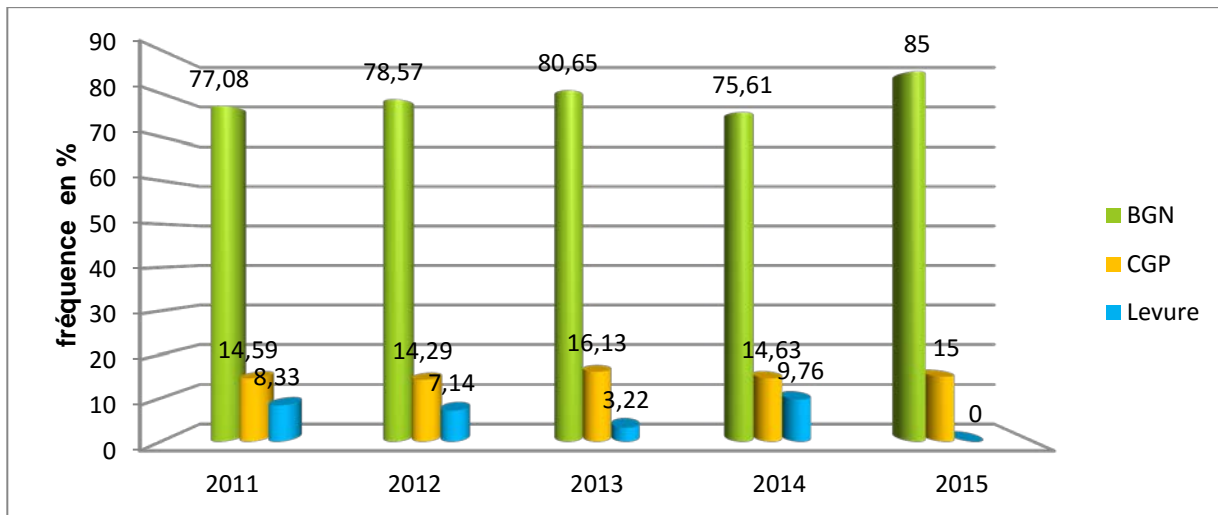


Figure 8 : Fréquence globale des germes isolés selon l'année

2. Culture microbienne

Parmi les 154 PDP réalisés, 125 étaient positifs soit 81,17% alors que 29 sont revenus stériles, soit 18,83%.

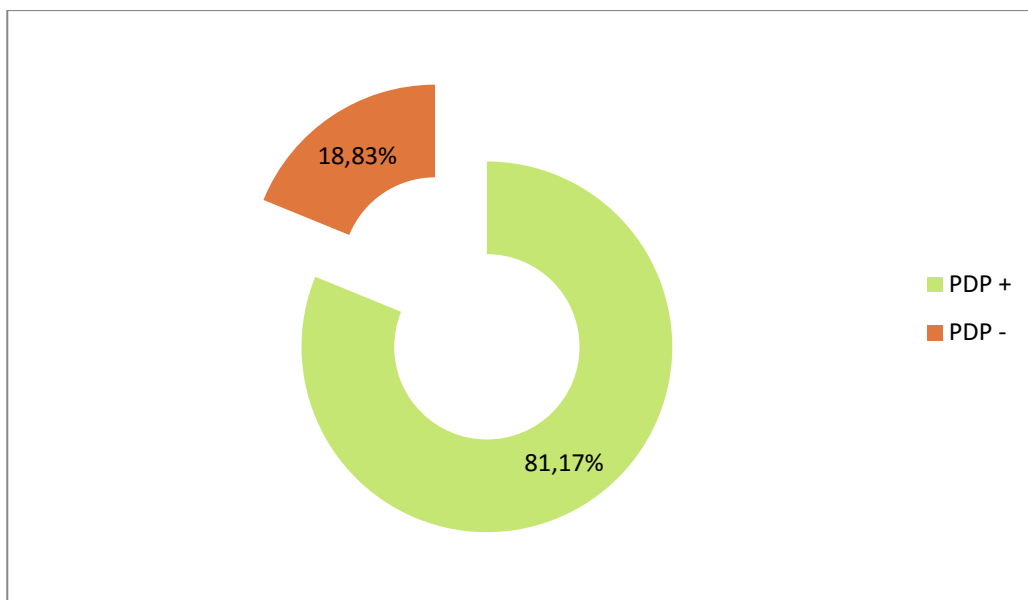


Figure 9 : Fréquence des PDP positifs

Le taux maximal de PDP positifs était enregistré en 2015 avec un pourcentage de 94,44%, alors qu'il était de 78,43% en 2011.

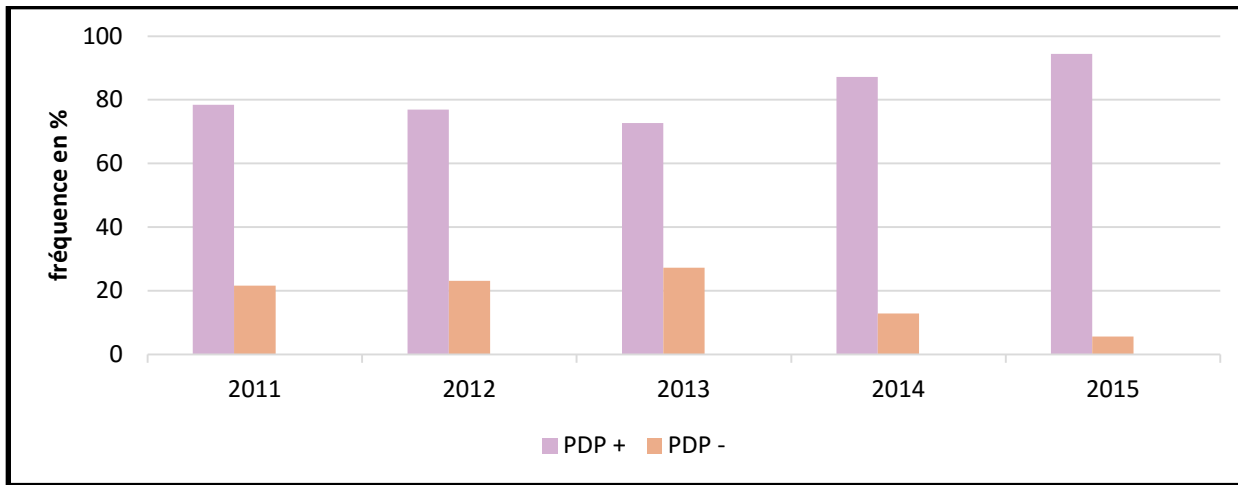


Figure 10 : Fréquence des PDP positifs selon l'année

3. Association des germes

Le caractère polymicrobien était retrouvé dans 22,4% des prélèvements positifs : 2 germes dans 19,2% des cas et 3 germes dans 3,2% des cas.

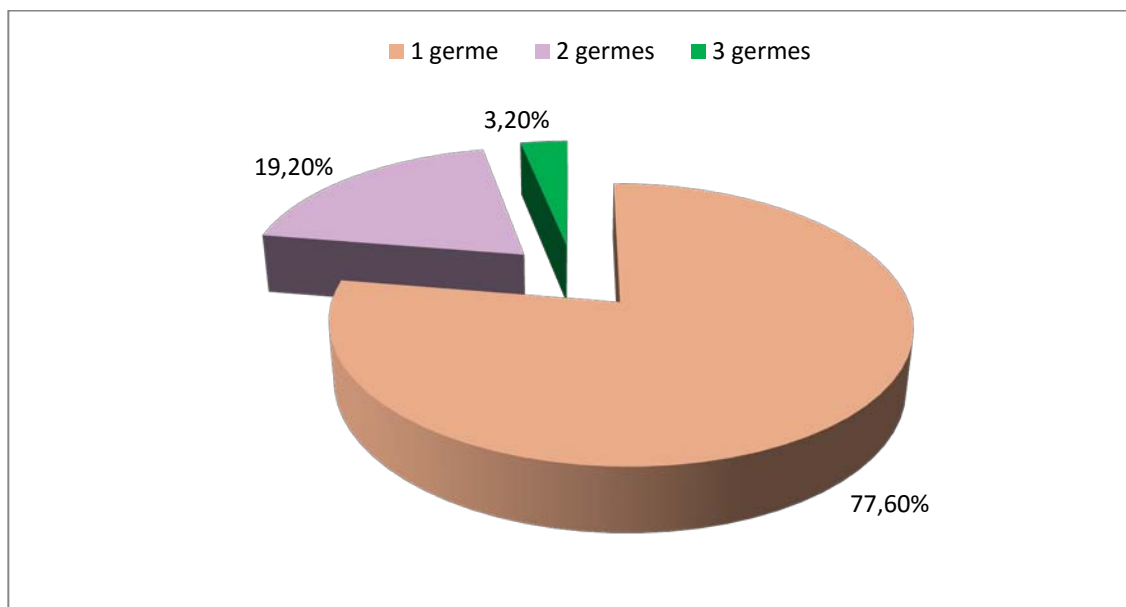


Figure 11: Caractère polymicrobien des PDP

4. Profil microbien

Le nombre de germes isolés est de 154, répartis sur 19 espèces différentes.

La répartition par familles a objectivé la prédominance des BGN non fermentants qui représentaient 55,84% des isolats, suivis des entérobactéries (20,78%), puis du *Staphylococcus aureus* avec un taux de 12,98% (Tableau IV).

Tableau IV : Répartition des souches isolées

Bactéries isolées	Années (nombre total des germes)					
	2011 (48)	2012 (14)	2013 (31)	2014 (41)	2015 (20)	Total (154)
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
BGN non fermentant	28 (58,33)	5 (42,85)	17 (54,83)	23 (56,10)	12 (60%)	86 (55,84)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	23 (47,91)	5 (42,85)	13 (41,93)	18 (43,90)	10 (50,00)	70 (45,45)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (6,25)	0	3 (9,67)	5 (12,20)	1 (5,00)	12 (7,79)
<i>Pseudomonas sp</i>	0	0	1 (3,23)	0	0	1 (0,89)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2 (4,16)	0	0	0	1 (5,00)	3 (1,94)
Entérobactéries	7 (14,58)	5 (35,71)	8 (25,80)	7 (17,07)	5 (25%)	32 (20,78)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (4,16)	2 (14,28)	4 (12,90)	4 (9,76)	3 (15,00)	15 (9,74)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	0	0	1 (2,44)	0	1 (0,65)
<i>Escherichia coli</i>	1 (3,85)	1 (7,14)	0	1 (2,44)	2 (10,00)	5 (3,25)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (4,16)	0	2 (6,45)	1 (2,44)	0	5 (3,25)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0	1 (7,14)	0	0	0	1 (0,65)
<i>Serratia marcescens</i>	2 (4,16)	1 (7,14)	0	0	0	3 (1,94)
<i>Proteus mirabilis</i>	0	0	1 (3,23)	0	0	1 (0,65)
<i>Citrobacter freundii</i>	0	0	1 (3,23)	0	0	1 (0,65)
Autres BGN	2 (4,16)	0	0	1 (2,44)	0	3 (1,94)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	0	0	0	1 (2,44)	0	1 (0,65)
<i>Haemophilus sp</i>	1 (2,08)	0	0	0	0	1 (0,65)
<i>Corenybactrium sp</i>	1 (2,08)	0	0	0	0	1 (0,65)
CGP	7 (14,58)	2 (14,28)	5 (16,13)	6 (14,61)	3 (15%)	23 (14,93)
<i>Staphylococcus aureus</i>	7 (14,58)	2 (14,28)	4 (12,90)	4 (9,76)	3 (15,00)	20 (12,98)
<i>Staphylococcus non aureus</i>	0	0	1 (3,23)	1 (2,44)	0	2 (1,30)
<i>Streptococcus sp</i>	0	0	0	1 (2,44)	0	1 (0,65)
Levures	4 (8,33)	1 (7,14)	1 (3,23)	4 (9,76)	0	10 (6,49)
<i>Candida sp</i>	4 (8,33)	1 (7,14)	1 (3,23)	4 (9,76)	0	10 (6,49)

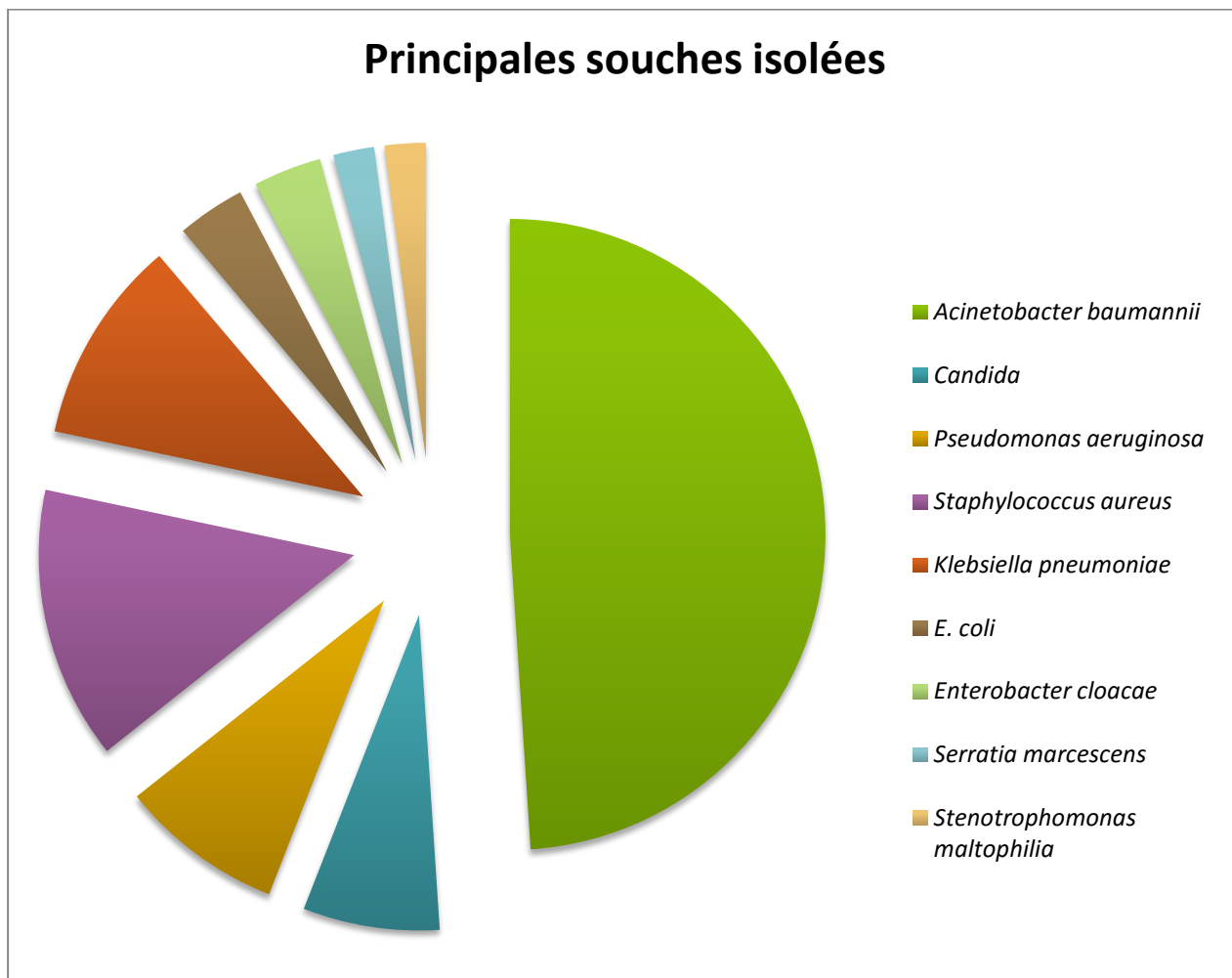


Figure 12 : Répartition des principales souches isolées

Acinetobacter baumannii était en tête des germes isolés au cours des 5 dernières années. Cependant, nous avons noté une nette augmentation de la fréquence d'isolement de *Klebsiella pneumoniae* et *E. coli* qui ont passé de 4,16% et 2,08% en 2011 à 15% et 10% en 2015.

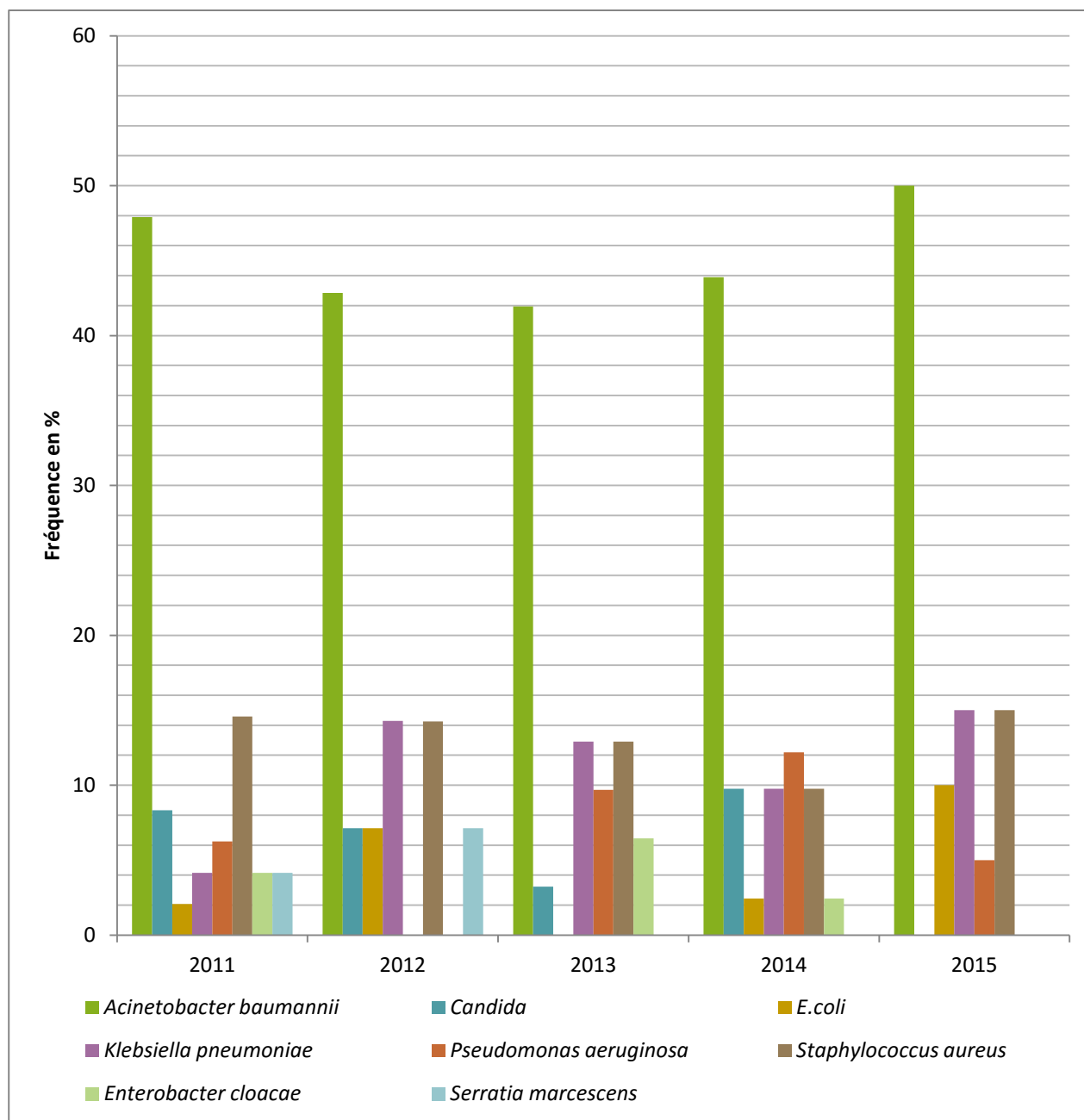


Figure 13 : Répartition des principales souches isolées par année

I. Etude des résistances bactériennes aux principaux antibiotiques:

1. Profil de résistance d'*Acinetobacter baumannii* aux antibiotiques

Les isolats d'*Acinetobacter baumannii* (n=70) ont manifesté une résistance accrue à la majorité des antibiotiques testés.

Le taux d'*Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème (ABRI) et à la Ceftazidime était respectivement de 72,85% et 70%.

L'antibiotique le plus actif sur ces isolats était la Colistine avec un taux de sensibilité de 97,14%.

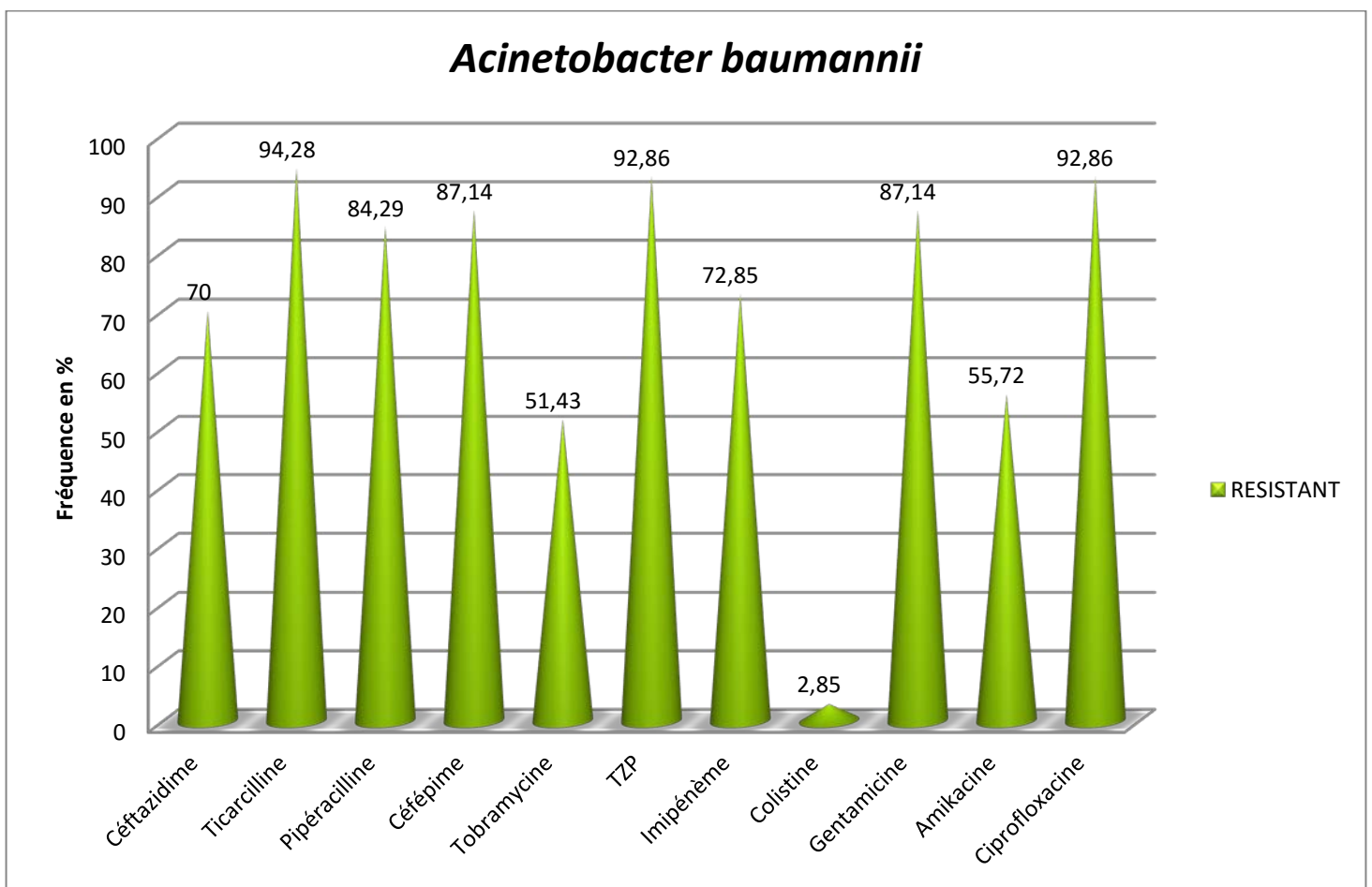


Figure 14 : Taux de résistance des isolats d'*Acinetobacter baumannii*

1.1 Etude pour les bêtalactamines :

La résistance d'*Acinetobacter baumannii* aux céphalosporines a augmenté d'une manière exponentielle durant les 5 dernières années. Elle a passé de 43,47% en 2011 à 80% en 2015 pour ceftazidime, avec une majoration notée en 2012.

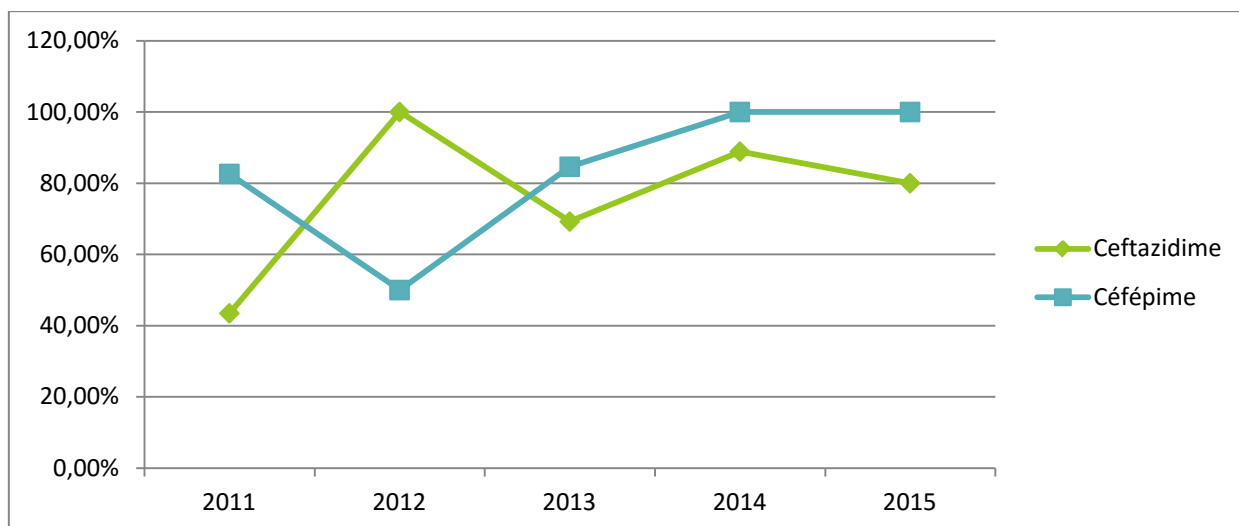


Figure 15 : Courbe d'évolution des résistances d'*Acinetobacter baumannii* aux céphalosporines

La résistance aux pénicillines et inhibiteurs de bêtalactamases n'a pas pratiquement changé entre 2011 et 2015. Les pourcentages ont resté élevés au-delà de 70% sur les 5 années de notre l'étude.

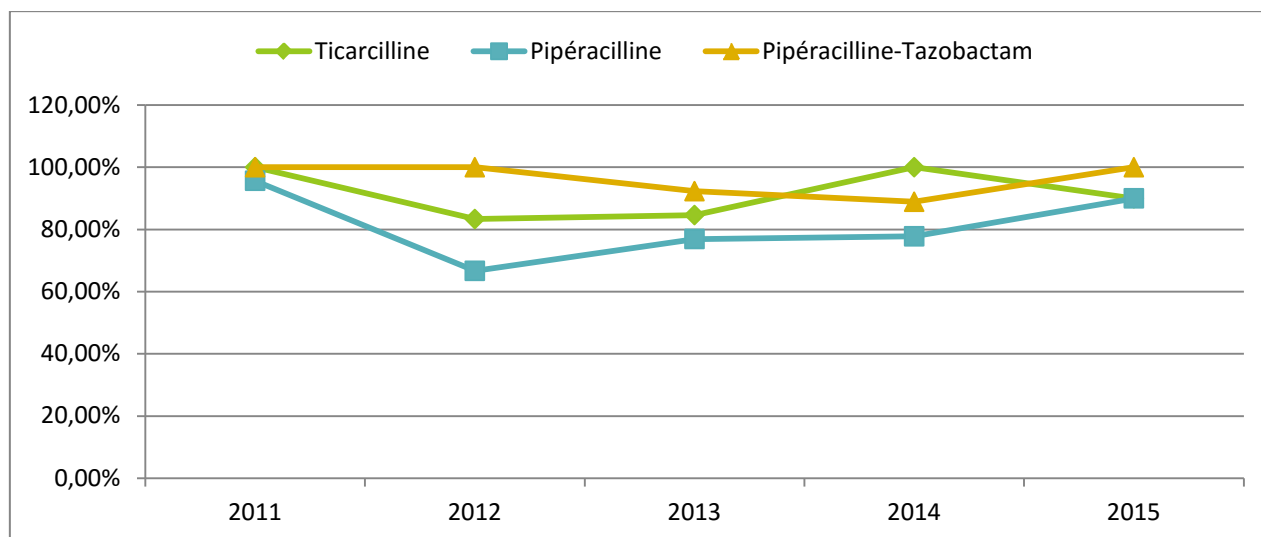


Figure 16 : Courbe d'évolution des résistances d'*Acinetobacter baumannii* aux pénicillines et inhibiteurs de bêtalactamases

Nous avons noté une augmentation de la prévalence des *ABRI*, passant ainsi de 65,21% en 2011 à 100% en 2015. Cette augmentation est inversement proportionnelle à la diminution de la sensibilité vis-à-vis cette molécule.

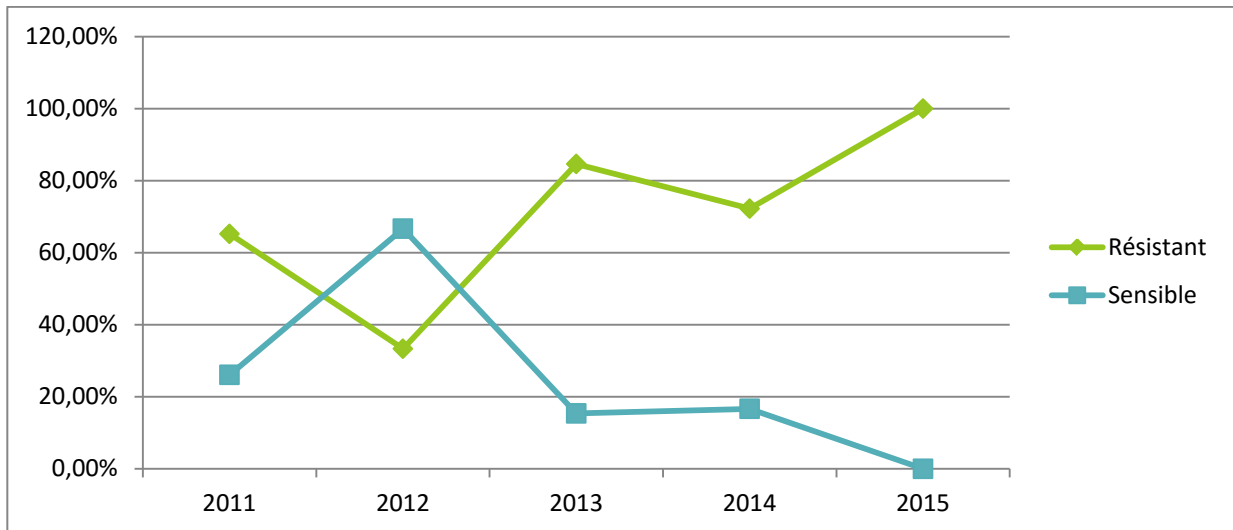


Figure 17 : Courbe d'évolution de la résistance d'*Acinetobacter baumannii* à l'imipénème

1.2 Etude pour les fluoroquinolones

Le taux de résistance à la ciprofloxacine était stable entre 2011 et 2015 (91,30% et 90% respectivement).

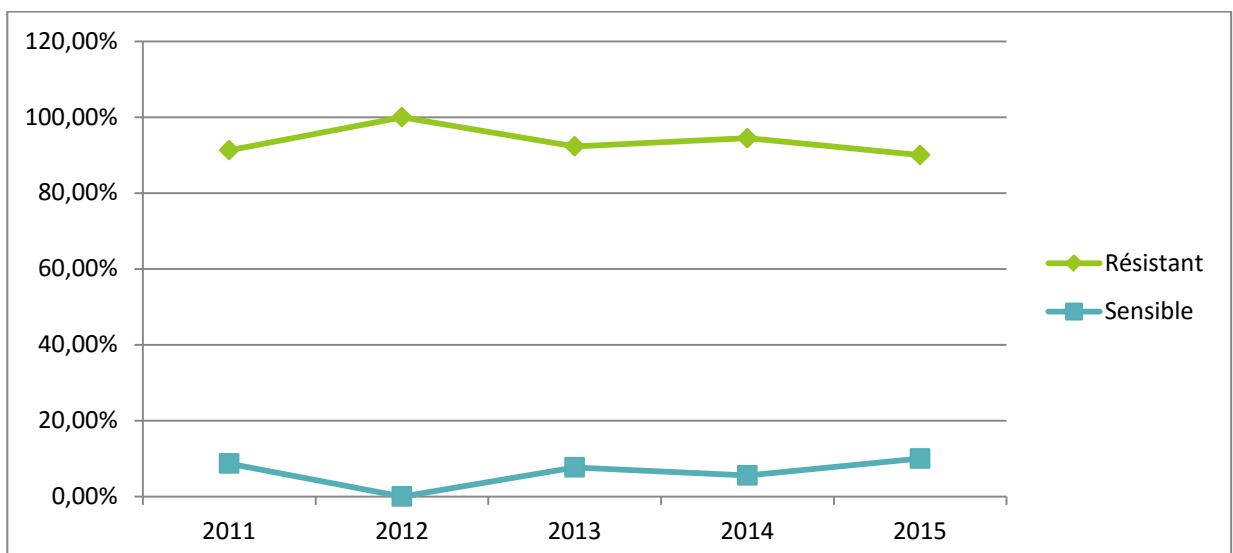


Figure 18 : Courbe d'évolution de la résistance d'*Acinetobacter baumannii* à La ciprofloxacine

1.3 Etude pour les aminosides

Notre étude avait objectivé une baisse modérée des souches résistantes à la gentamicine, passant de 91,30% à 80% entre 2011 et 2015 respectivement, tandis que la prévalence de résistance à l'amikacine était en augmentation continue (34,78% en 2011 à 80% en 2015).

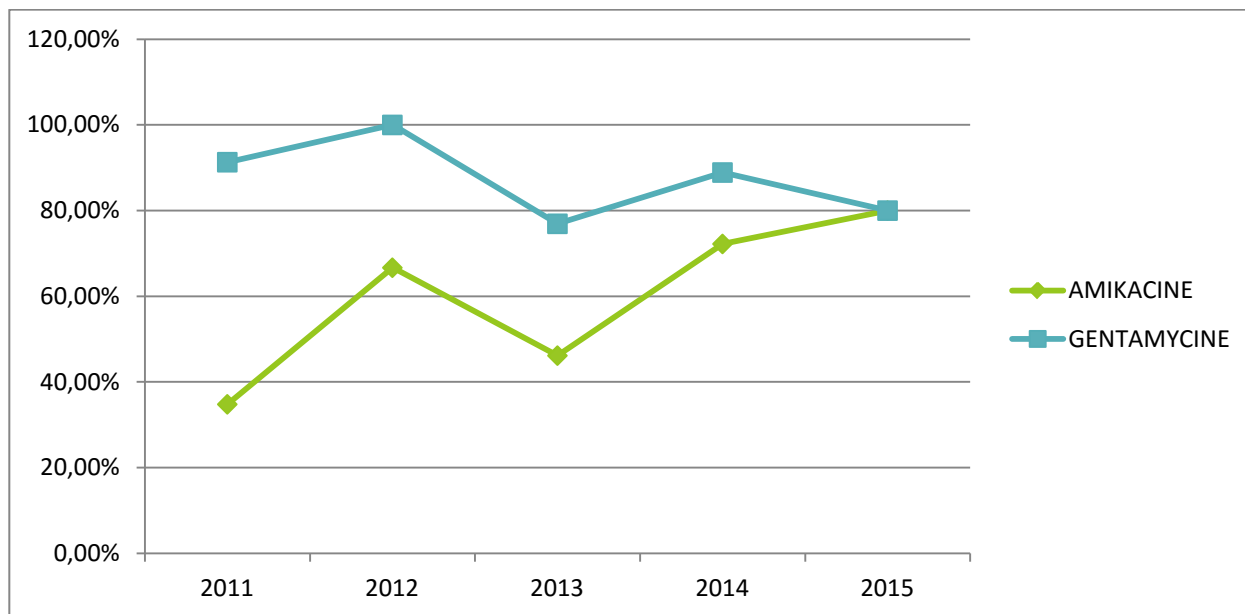


Figure 19 : Courbe d'évolution des résistances *d'Acinetobacter baumannii* aux aminosides

2. Profil de résistance de *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques

Les isolats de *Pseudomonas aeruginosa* (n=12) ont exprimé un taux de résistance de 25% pour la ceftazidime (PARC) et de 8,33% à l'imipénème.

Le taux de résistance le plus élevé était enregistré vis-à-vis la gentamicine et la ticarcilline (66,67%)

Nos souches étaient plus sensibles à l'association pipéracilline-tazobactam (75% de souches sensibles), à la ciprofloxacine et pipéracilline (66,67% de souches sensibles)

4 souches étaient multirésistantes dans notre série, soit un taux de 33,33%

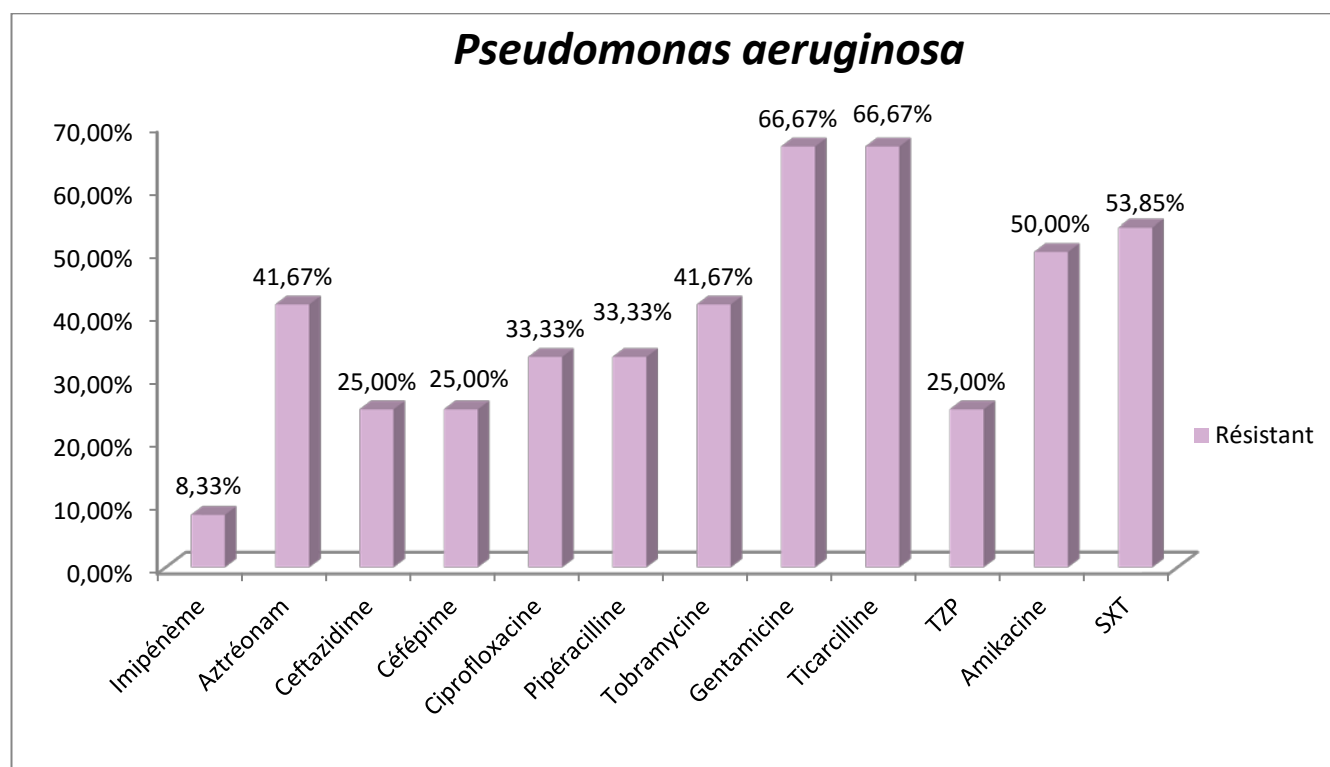


Figure 20: Taux de résistance des isolats de *Pseudomonas aeruginosa*

3. Profil de résistance des entérobactéries aux antibiotiques

Sur les 32 souches d'entérobactéries isolées, 23 étaient résistantes à la ticarcilline soit 71,87%, 24 à l'amoxicilline acide clavulanique soit 75%, et 11 au ceftriaxone soit 34,37% par production de BLSE.

Nos souches étaient sensibles à l'imipénème (87,5% de sensibilité) et l'amikacine (84,37% de sensibilité), suivie de la colistine (87,5%) puis l'aztréonam (68,75%) (Figure 21).

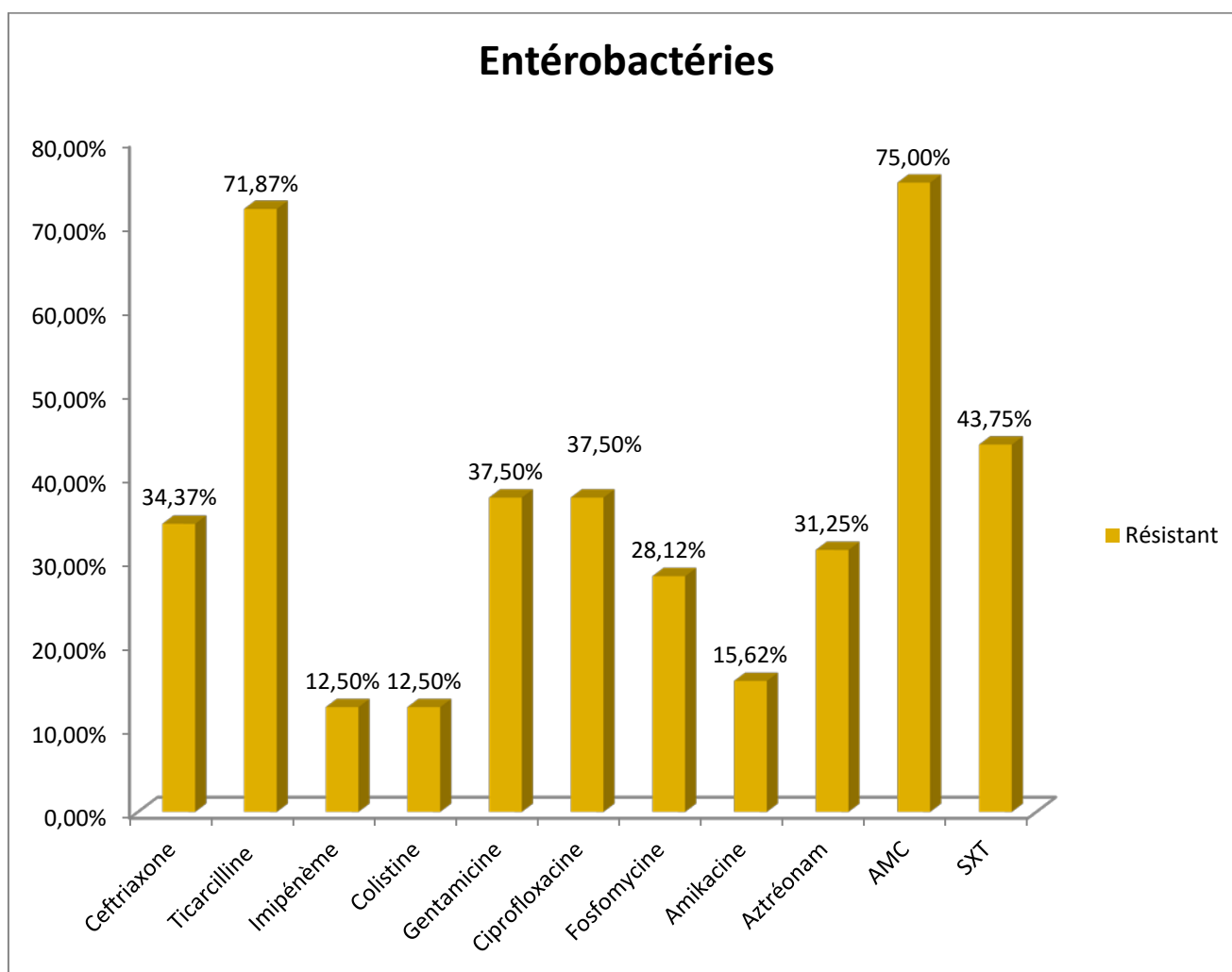


Figure 21 : Taux de résistance des entérobactéries

La répartition des entérobactéries productrices de BLSE selon les espèces bactériennes montre une prédominance de *Klebsiella pneumoniae*, représentant 72,72%, suivies d'*Enterobacter cloacae* avec 18,18%, puis d'*Escherichia coli* qui représente 9,1% (Figure 22)

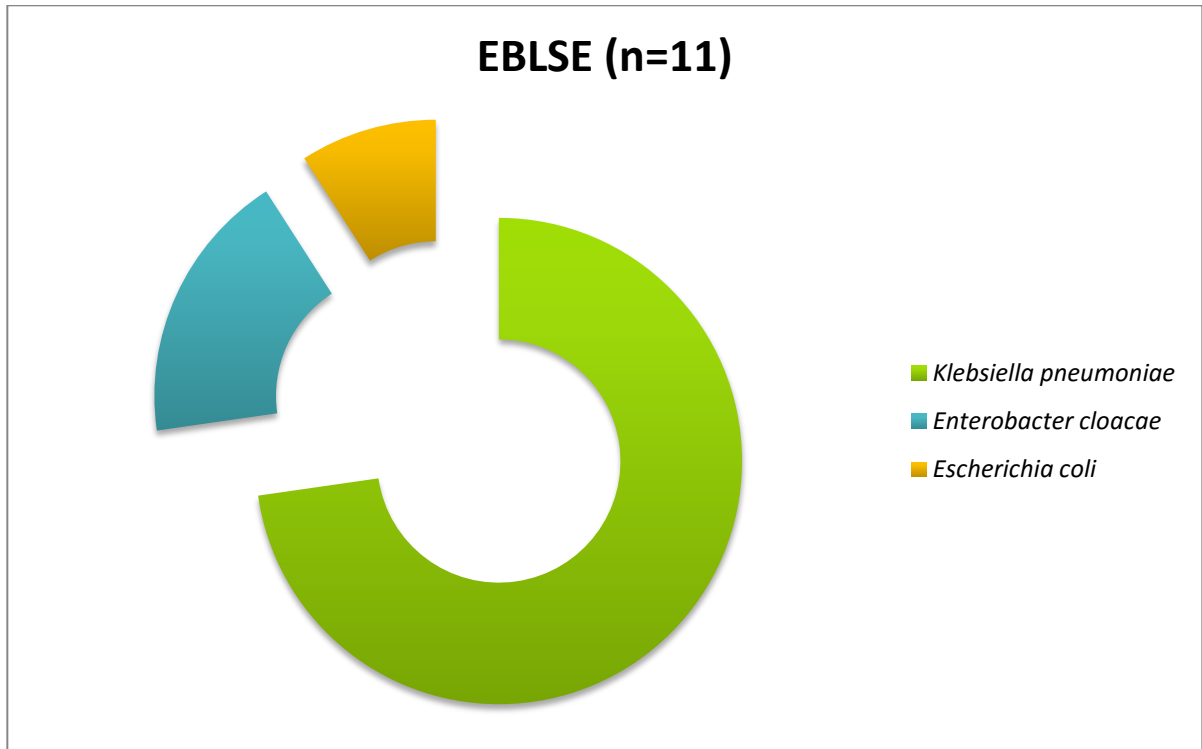


Figure 22 : Répartition des EBLSE selon les espèces bactériennes

4. Profil de résistance de *Staphylococcus aureus* aux antibiotiques

Le taux de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) était de 25%.

La fosfomycine, la lincomycine et l'érythromycine présentaient une bonne activité sur les isolats de *Staphylococcus aureus*. (Figure 23)

Aucune souche n'a été résistante à la téicoplanine, linézolide ou à la vancomycine. Tous les isolats étaient résistants à la pénicilline G.

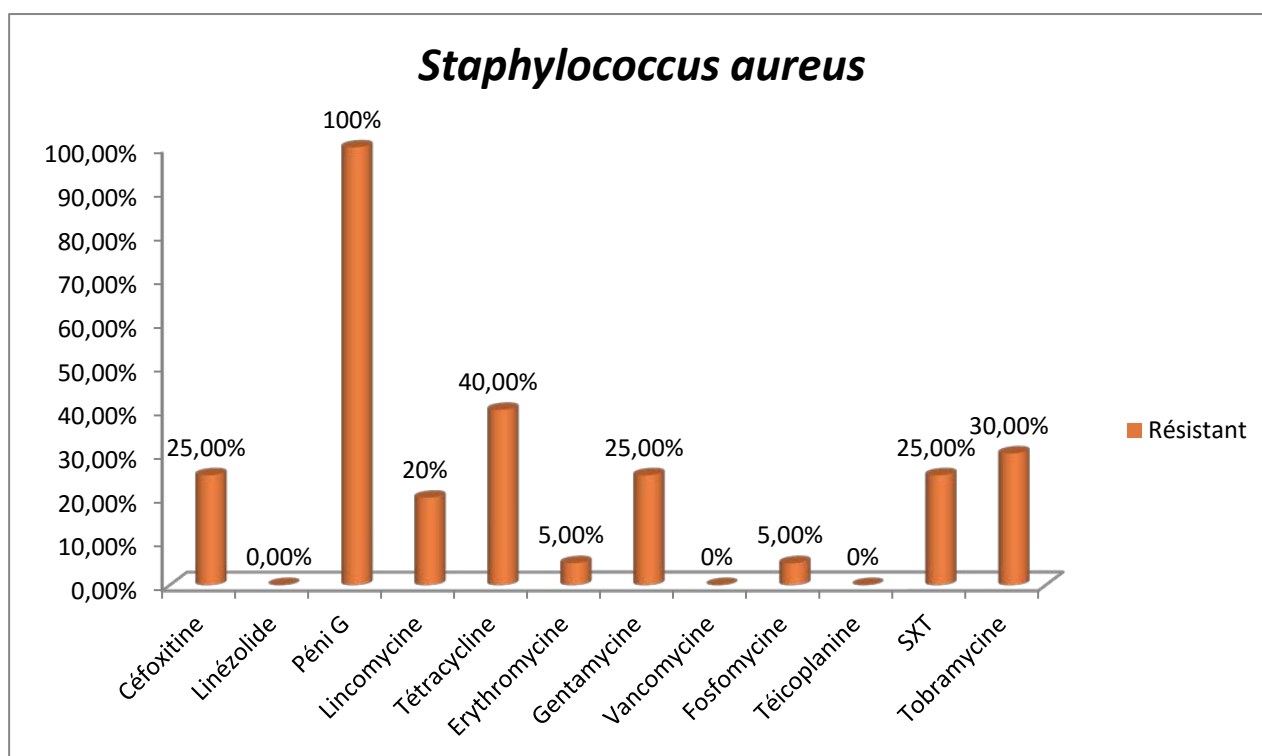


Figure 23 : Taux de résistance des isolats de *Staphylococcus aureus*

L'évolution du profil de *Staphylococcus aureus* vis-à-vis la péni G était constante, tandis que la prévalence des résistances vis-à-vis la céfoxitine avait légèrement baissé de 42,85% en 2011 à 33,33% en 2015. Au cours de l'évolution, cette résistance avait baissé pour atteindre 0% en 2012 et 2014.

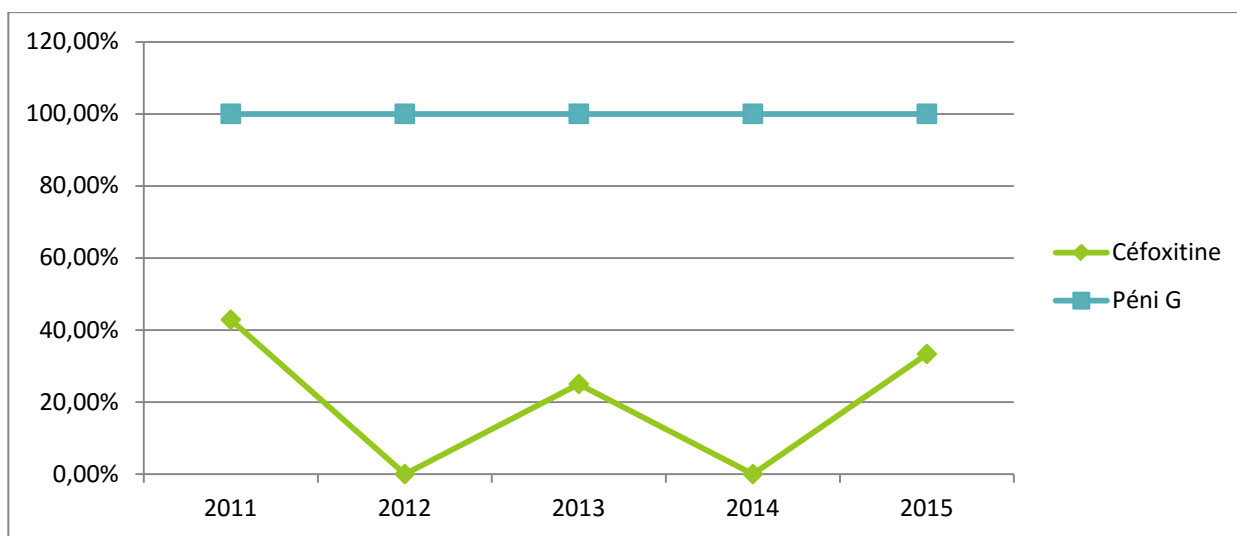


Figure 24 : Courbe d'évolution des résistances du *Staphylococcus aureus* aux bêtalactamines



DISCUSSION

I. Généralités

1. Définition

La PN est définie comme une infection des voies respiratoires basses qui se développe chez un patient hospitalisé, 48 heures après son admission, et n'étant pas en incubation au moment de celle-ci.

Le terme PN est un terme large qui couvre les pneumopathies acquises en milieu hospitalier, les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique et les pneumopathies liées aux soins.

La PNAVM est une sous-catégorie des pneumopathies acquises en milieu hospitalier, qui se développe au moins 48 heures après l'intubation endotrachéale.

La pneumopathie liée aux soins est la pneumonie qui se développe chez les patients ayant une exposition à l'environnement de soins de santé, tels que les patients en dialyse et les patients recevant des soins infirmiers à domicile. Elle a été incluse en 2005 par l'American Thoracic Society / Infectious Diseases Society of America (ATS / IDSA) dans le cadre de PN, parce que ces patients peuvent héberger des germes multirésistants. Cependant, il a été récemment apprécié que ces patients représentent une population très hétérogène, et que certains peuvent être traités avec des antibiotiques destinés aux germes d'origine communautaire [10, 11].

2. Epidémiologie

Les pneumopathies nosocomiales ont une épidémiologie variable selon :

- Le moment de survenue ;
- L'écologie bactérienne du service ;
- La nature des patients recrutés ;
- Les critères de définition retenus pour supposer le diagnostic d'une PN.

Elles sont particulièrement fréquentes en réanimation où elles représentent la première cause d'infection nosocomiale et utilisent plus de 50% des antibiotiques prescrits. Ceci peut être expliqué par la gravité des patients pris en charge dans ce service et le recours de plus en plus fréquent aux moyens d'assistance ventilatoire [1, 12].

La prévalence des PN varie entre 6 et 52% selon la population étudiée [13], et 90% sont acquises sous ventilation mécanique [14].

Dans une étude multicentrique menée sur 27 hôpitaux de la région méditerranéenne, la prévalence des PN en Algérie, Egypte, Italie, au Maroc et en Tunisie était respectivement 1 - 1,1 - 3,2 - 4,5 et 2,6% [15].

Cependant, l'incidence exacte de PN, en particulier les PNAVM, reste difficile à définir en raison non seulement des variations entre les définitions utilisées et les populations étudiées, mais également du caractère qualitatif, semi-quantitatif ou quantitatif des méthodes diagnostiques microbiologiques utilisées [1].

L'incidence selon la littérature dans le monde entier varie entre 10 et 28% [13]. Elle est plus élevée dans les pays en voie de développement [16].

Les pneumopathies nosocomiales augmentent la durée de ventilation mécanique (21,8 versus 10,3 jours), de séjour en réanimation (20,5 versus 11,6 jours) et à l'hôpital (32,6 versus 19,5 jours), ce qui se traduit par une augmentation du coût total du séjour. Cette augmentation a été évaluée, sur une grande cohorte aux États-Unis, à près de 40 000 Dollar Américain. Cette morbidité se traduit aussi par une mortalité brute élevée, allant de 30 à 70% ce qui explique son classement comme première cause de décès lié à l'infection nosocomiale [102].

3. Physiopathologie :

Les pneumopathies résultent généralement de la pénétration et du développement de microorganismes dans les voies aériennes inférieures qui, après une phase de colonisation, vont conduire à une infection du parenchyme pulmonaire par dépassement des capacités de défenses

mécaniques (clairance muco-ciliaire), cellulaires (polynucléaires, macrophages, lymphocytes, cytokines) et/ou humorales (anticorps et complément) de l'hôte [1].

La première étape est donc la modification de la flore oro-pharyngée : celle-ci est précoce chez le malade hospitalisé et favorisée par la gravité de la maladie sous-jacente, la longueur du séjour hospitalier, le mauvais état nutritionnel, l'utilisation d'antibiotiques et la présence d'une sonde d'intubation. La seconde étape est la colonisation de l'arbre trachéo-bronchique à partir de la flore oro-pharyngée. Chez le malade ventilé, le mécanisme principal à l'origine des PNAVM repose sur une contamination dite endogène, par passage de sécrétions oro-pharyngées autour, puis au-delà du ballonnet de la sonde d'intubation, qui n'est jamais parfaitement étanche.

En outre, la présence d'une sonde d'intubation altère la muqueuse respiratoire, ralentit la vitesse de la clairance muco-ciliaire et gêne la toux. Cette parésie muco-ciliaire, est à l'origine de la colonisation trachéale proximale, lit de la colonisation puis de l'infection en distal.

Un autre mécanisme important repose sur la colonisation du biofilm tapissant l'intérieur de la sonde. Il semble que la constitution de ce biofilm soit un refuge pour les bactéries et potentiellement un point de départ (et de retour) des PNAVM puisque, dans 70 % des cas, les mêmes germes sont retrouvés dans ce biofilm et dans les aspirations trachéales.

La colonisation est d'emblée intense, avec des bactéries typiques des pathologies oto-rhino-laryngologiques (ORL) et des voies aériennes supérieures - pneumocoque, *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline (SASM), *Hæmophilus* - secondairement, à partir du 4^e jour, la colonisation est tout aussi intense mais avec des bactéries à Gram négatif provenant du réservoir gastrique - entérobactéries, pyocyanique, *Acinetobacter*.

Une contamination exogène est également possible, essentiellement par transmission croisée lors des aspirations trachéales, et sera directement liée à un défaut de respect des règles d'hygiène.

Enfin, plus rarement, l'origine de la pneumopathie sera une inhalation gastrique massive ou une infection hématogène [102,103].

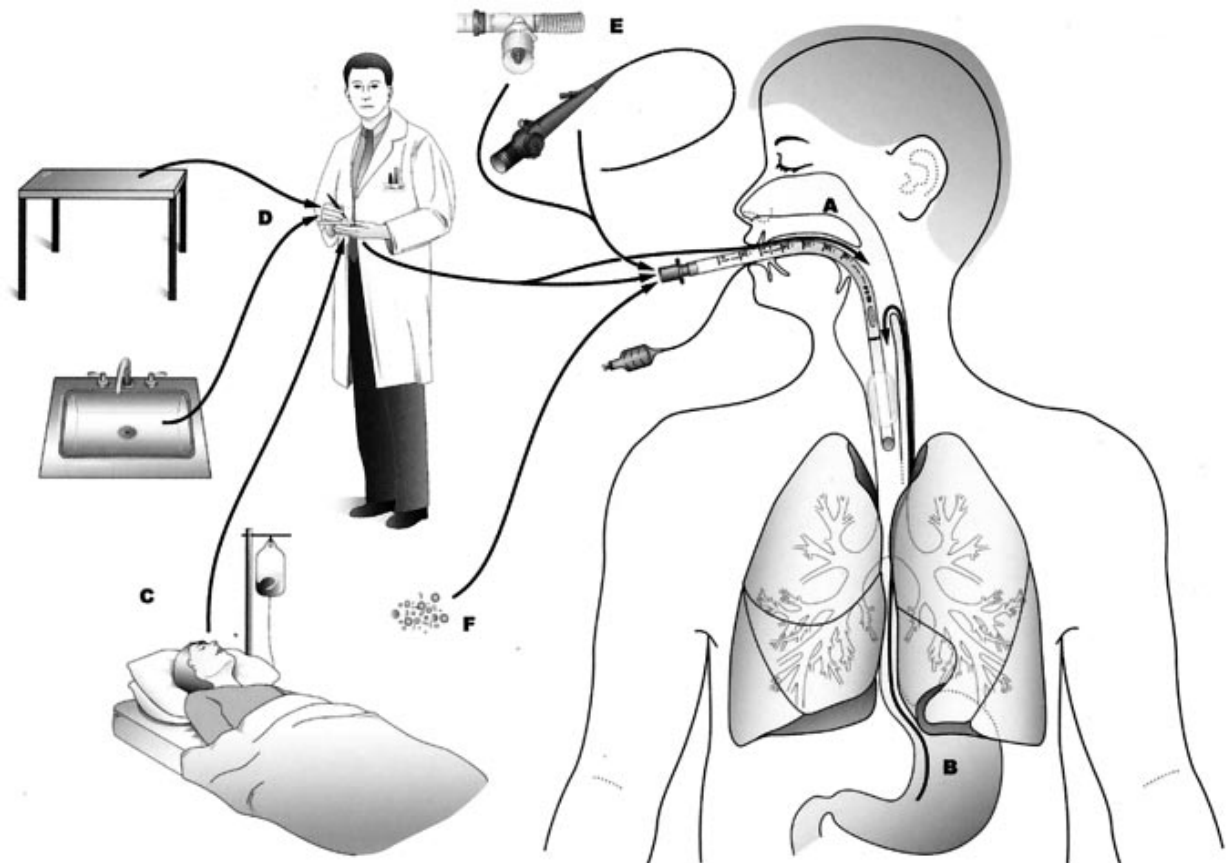


Figure 25 : Voies de colonisation / infection chez les patients sous VM.

La colonisation des voies aérodigestives peut se produire de manière endogène (A et B) ou par voie exogène (C à travers F). La contamination exogène peut entraîner la colonisation primaire de l'oropharynx ou peut être le résultat de l'inoculation directe dans les voies respiratoires inférieures lors des manipulations de l'équipement respiratoire (D) lors de l'utilisation d'appareils respiratoires (E) ou d'aérosols contaminés (F).

4. Diagnostic clinique :

Le diagnostic clinique s'appuie sur l'analyse des critères cliniques de pneumonie et sur les résultats microbiologiques (examen direct et cultures semi-quantitatives) d'un prélèvement respiratoire « non invasif », le plus souvent (expectoration ou aspiration endotrachéale (AET)) [17].

Le diagnostic repose sur l'association d'un syndrome infectieux (fièvre ou hypothermie/hyperleucocytose ou leucopénie), d'un syndrome alvéolaire ou alvéolo-interstitiel

(apparition ou modification d'une image radiologique préexistante), d'une bronchorrhée purulente et d'une détérioration gazométrique [12].

Cependant, les signes cliniques et biologiques de pneumonie sont peu spécifiques. De même, les modifications de la radiographie thoracique peuvent résulter d'une pathologie non infectieuse ou être difficiles à interpréter chez des patients ventilés mécaniquement, notamment en cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë, d'un œdème pulmonaire ou d'une atélectasie [17, 18].

Pugin et al. a développé au début des années 1990 le Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) combinant 6 variables affectées chacune d'un coefficient de pondération variant de 0 à 2 (tableau V). Un score CPIS supérieur à 6 était prédictif de l'existence d'une PNAVm avec une sensibilité de 93% et une spécificité de 100% [17][102].

L'objectif est d'optimiser le diagnostic de PNAVm et de réserver l'introduction d'un traitement antibiotique aux seuls patients ayant un score supérieur à 6.

Tableau V : Clinical Pulmonary Infection Score modifié [19]

Clinical Pulmonary Infection Score modifié	
Température	
≥36,5 °C et ≤38,4 °C	0 point
≥38,5 °C et ≤38,9 °C	1 point
≤36 °C ou ≥39 °C	2 points
Aspirations trachéales	
Rares	0 point
Abondantes	1 point
Sécrétions abondantes et purulentes	2 point
Leucocytose	
≥ 4 000/mm ³ ou ≤ 11 000/mm ³	0 point
< 4 000/mm ³ ou > 11 000/mm ³	1 point
< 4 000/mm ³ ou > 11 000/mm ³ + formes immatures ≥ 500/mm ³	2 point
PaO₂/FiO₂	
> 240 ou SDRA	0 point
≤ 240 sans SDRA	2 points
Radiographie thoracique	
Absence d'infiltrat	0 point
Infiltrat diffus	1 point
Infiltrat localisé	2 points
Cultures semi-quantitatives des sécrétions trachéales	
(0, 1, 2, ou 3+)	
Négative	0 point
Positive	1 point
Coloration Gram positive au même pathogène	2 point

5. Diagnostic microbiologique :

Il se base avant tout sur l'analyse microbiologique (examen direct et cultures quantitatives) d'un prélèvement respiratoire non invasif (AET) ou invasif (PDP, brosse télescopique protégée (BTP) ou lavage bronchoalvéolaire (LBA)) réalisé ou non sous fibroscopie bronchique. Plusieurs outils diagnostiques microbiologiques de performance variable sont disponibles. Le choix de l'outil dépend du plateau technique, de l'expérience de l'équipe et du coût. En aucun cas, la réalisation des prélèvements respiratoires ne doit retarder l'initiation de l'antibiothérapie probabiliste, en particulier en cas d'instabilité hémodynamique et/ou de SDRA [17].

5.1 Modes de prélèvement :

5.1.1 Aspiration endotrachéale :

L'AET à l'aveugle est une technique non invasive réalisée en insérant un cathéter flexible dans la trachée distale par le tube endo-trachéal. Ainsi, les échantillons d'aspiration sont obtenus et envoyés pour la culture quantitative.

Le seuil typique pour le diagnostic de la pneumonie est de 10^5 ufc/ ml.

Cette technique présente l'avantage d'être relativement non invasive et offre une charge bactérienne distincte pour établir le diagnostic de la pneumonie. Cependant, la nature à l'aveugle de la technique empêche de diriger l'échantillonnage des segments pulmonaires spécifiques connus pour avoir un infiltrat sur la radiographie, ce qui peut augmenter le taux de faux négatifs.

En outre, la contamination du cathéter d'aspiration est difficile à empêcher vu qu'il traverse le tube endo-trachéal et les voies aériennes proximales, augmentant ainsi le taux de faux positifs [20].

5.1.2 Lavage bronchoalvéolaire

Le LBA réalisé sous fibroscopie reste la méthode de référence au quotidien, à condition d'être réalisé en pratique dans les règles de l'art [102]. Il consiste à instiller du sérum physiologique stérile au travers du chenal interne du fibroscope lequel est positionné dans une

bronche de 3^e ou 4^e génération où ainsi seules les bronchioles distales et les alvéoles sont échantillonnées [12].

Il faut insister sur la nécessité d'un volume de lavage suffisant (environ 120 ml) pour obtenir un réel échantillonnage alvéolaire, et sur l'obligation de jeter le premier des quatre aliquots de recueil pour ne pas contaminer le lavage alvéolaire avec l'équivalent d'une AET [102].

Le LBA fournit, en plus des données microbiologiques disponibles dès l'examen direct, des informations sur l'état du poumon profond. Les limites de la faisabilité de la technique sont sa tolérance chez les patients hypoxémiques, pouvant limiter la quantité de liquide administré et la qualité de l'examen. La culture quantitative du LBA est associée à une sensibilité de l'ordre de 75 % et une spécificité de l'ordre de 85 % pour un seuil de 10⁴ ufc/ml [17].

5.1.3 Prélèvement distal protégé

Constitué d'un cathéter de prélèvement par aspiration ou par brossage, protégé à l'intérieur d'un cathéter externe, il peut s'utiliser à l'aveugle ou lors d'une fibroscopie. Il présente deux grands intérêts : la possibilité de prélever en distal, par opposition à l'AET, donc de faire la part des choses, au moins en théorie, entre les germes colonisant l'arbre trachéo-bronchique proximal et ceux réellement responsables de la pneumopathie suspectée ; il n'est pas nécessaire de recourir à une fibroscopie, ce qui en fait une technique accessible au personnel paramédical [102].

5.2 Interprétation des résultats:

Une grande variété des germes provenant de l'environnement de soins ou de la flore du patient lui-même peut causer la PN [10].

La distribution de ces germes est influencée par le type d'analyse microbiologique ayant conduit au diagnostic, mais également par l'existence d'une antibiothérapie systémique préalable, par le type de malade étudié (médical, chirurgical ou traumatique), et par l'existence d'une comorbidité. Cette distribution est aussi nettement influencée par le délai d'apparition de la pneumopathie [12].

5.2.1 Etiologie microbienne des pneumopathies nosocomiales

Les données du programme de surveillance de SENTRY, une étude multinationale, a indiqué que les 6 premiers agents étiologiques souvent en cause (*Staphylococcus aureus* 28 %, *Pseudomonas aeruginosa* 21,8%, *Klebsiella spp* 9,8%, *Escherichia coli* 6,9%, *Acinetobacter spp* 6,8%, et *Enterobacter spp* 6,3%) ont été à l'origine de 80% de toutes les infections [10].

a. Bacilles à Gram négatif

Les BGN sont les premiers germes pathogènes responsables d'infections nosocomiales [21, 22]. Au sein de ce groupe, on distingue les BGN fermentants comme les entérobactéries et les non fermentants. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* et *Stenotrophomonas maltophilia* sont les principaux représentants de cette seconde catégorie [23].

a1. Acinetobacter baumannii

Le genre *Acinetobacter* est caractérisé par des BGN non fermentants, aérobies strictes, immobiles, de morphologie principalement en diplobacilles ou diplocoques, catalase-positive et oxydase-négative. Leur culture est facile sur les milieux ordinaires entre 20 et 30 °C [24].

L'*Acinetobacter* est considéré comme une bactérie ubiquiste, ayant classiquement l'environnement comme habitat (sol, eau). Chez l'homme, on le trouve au sein de la flore cutanée, dans le tube digestif, le pharynx et plus particulièrement des localisations humides (aine, zones axillaire, zones interdigitales). Il se trouve également dans l'environnement du patient : sur les cathéters, les appareils de VM et d'aérosol thérapie, les robinets, les cuvettes, etc [23, 25].

L'incidence des infections à *A. baumannii* a considérablement augmentée durant les 20 dernières années. En particulier dans les unités de soins intensifs (USI) et de chirurgie, services où le risque de colonisation et d'infection est important, vu le terrain particulier des patients et la fréquence des manœuvres invasives [26].

a2. *Pseudomonas aeruginosa*

Le genre *Pseudomonas* est fait de bacilles mobiles, aérobies stricts, cultivant facilement sur les milieux usuels.

P. aeruginosa (bacille pyocyanique) est une espèce bactérienne à Gram négatif, ubiquitaire, saprophyte très répandue dans l'eau et les milieux humides. Elle peut aussi coloniser l'homme. La transmission peut de faire à partir des sources environnementales, soit directement, soit par l'intermédiaire de matériels lavés ou rincés à l'eau du réseau. Elle peut être aussi interhumaine à partir d'un sujet colonisé [27].

L'univers de la réanimation et des soins intensifs est un milieu particulièrement propice à la colonisation par *P. aeruginosa*. Le transfert manuporté par le personnel et le transfert entre patients sont les modes de contamination usuels.

P. aeruginosa est la bactérie à Gram négatif la plus impliquée dans les PN et la majorité sont isolés au cours des PNT [28]. Ainsi le pourcentage des patients colonisés à l'admission varie de 15 à 17% et après 14 jours d'hospitalisation, près de 60% des patients sont colonisés [101].

Le *Pseudomonas* est responsable d'environ 20% des bronchopneumopathies chez les patients sous VM et la mortalité liée aux PNAVM à *Pseudomonas* est plus importante (60 à 70%) que celle liée aux autres espèces bactériennes (20 à 50%) [29].

a3. *Entérobactéries*

Les entérobactéries forment une importante famille de BGN. Elles ont en commun leur localisation préférentielle au niveau du tube digestif de l'homme et des animaux d'où leur appellation «entérobactérie ». On les trouve aussi dans la cavité buccale, au niveau des voies aériennes supérieures et sur les organes génitaux. Elles peuvent persister en dehors des organismes vivants, on les rencontre dans le sol, l'eau et dans certaines denrées alimentaires.

La famille des entérobactéries comprend actuellement une centaine d'espèces.

Les entérobactéries d'intérêt médical appartiennent à 12 genres : *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Hafnia*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Proteus*, *Providencia*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella*, et *Yersinia* [99].

b. Staphylococcus aureus

Les staphylocoques sont des CGP qui tendent à se regrouper en amas. La bactérie est très répandue chez l'homme et environ un tiers des sujets sont des porteurs sains qui hébergent la bactérie au niveau des muqueuses (principalement les fosses nasales) et des zones cutanées humides [27].

S. aureus commence à poser un véritable problème pour la santé humaine au niveau mondial. Trois raisons expliquent les nouvelles préoccupations : l'apparition de pandémies à *SARM* en milieu hospitalier, l'apparition de souches à sensibilité diminuée aux glycopeptides et l'émergence de souches de *SARM* en médecine communautaire. Cependant, la prévalence des *SARM* dans le monde est très hétérogène et variable : elle varie avec les pays et les régions, avec la période d'étude, les services et les conditions de vie des populations concernées [30].

La mortalité des PNAV à *S. aureus* reste importante malgré une prise en charge appropriée, et varie entre 30 et 70 %, la mortalité étant plus importante chez les patients bactériémiques [31, 32].

5.2.2 Diagnostic selon le délai de survenue

Les recommandations de l'ATS/IDSA différencient entre pneumonie d'apparition précoce, qui se produit dans les 5 premiers jours d'admission, et celle d'apparition tardive, qui se produit 5 jours ou plus après l'admission, pour objectif d'ajuster le traitement aux germes les plus probables [33].

L'apparition tardive de PN implique la plupart des agents pathogènes multirésistants, en raison de la pression sélective des antibiotiques, la transmission croisée, et la colonisation à partir de sources environnementales des USI. Cependant, les germes multirésistants peuvent aussi être isolés dans les PN d'apparition précoce lorsque les facteurs de risque existent avant l'admission à l'USI.

Généralement, les germes responsables de PNP sont identiques aux germes sensibles isolés en milieux communautaires, tel que *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *SASM*, entérobactéries, bactéries anaérobiques, et *Legionella pneumophila*.

Les patients qui développent une PNT sont plus souvent infectés par des germes multirésistants comme *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, entérobactérie BLSE, et SARM [34] [35].

6. Etude de l'antibio-résistance

L'évolution rapide de la résistance bactérienne aux antibiotiques est un phénomène actuellement préoccupant dans les pays en voie de développement où les pathogènes résistants aux antibiotiques peuvent avoir une plus forte prévalence dans certains pays africains [36].

L'exposition des populations aux antibiotiques est une condition indispensable à l'émergence des résistances chez les bactéries et à la diffusion des souches naturellement résistantes ou ayant acquis des résistances [37].

6.1 Définitions :

La résistance bactérienne se manifeste par une absence d'inhibition de croissance des germes à des concentrations élevées d'antibiotique ou par une simple augmentation de la CMI par rapport à la sensibilité normale d'un ensemble de bactéries appartenant à une même espèce. De fait, qu'elle soit naturelle ou acquise, elle empêche la disparition du foyer infectieux.

Une bactérie est dite multirésistante aux antibiotiques lorsqu'elle n'est plus sensible qu'un petit nombre d'antibiotiques utilisables en thérapeutique en raison de l'accumulation de résistances acquises à plusieurs familles d'antibiotiques. La multirésistante est une étape vers l'impasse thérapeutique [38].

6.1.1 La résistance naturelle

Appelée aussi résistance intrinsèque, c'est une caractéristique présente chez toutes les bactéries de la même espèce ou du même genre bactérien. Portée par les chromosomes, elle est stable, et transmise à la descendance.

Elle détermine le phénotype « sauvage » des bactéries et délimite le spectre d'action des antibiotiques. Par exemple, la présence d'une membrane externe chez les BGN entraîne la

résistance à diverses classes de molécules par imperméabilité (glycopeptides, macrolides, lincosamides, streptogramines, etc.) [39].

6.1.2 La résistance acquise

A l'inverse, la résistance acquise n'est présente que chez certaines souches de la même espèce ou du même genre; dans certains cas, elle peut concerner la grande majorité de ces souches comme, par exemple, la production de pénicillinase chez le staphylocoque qui intéresse plus de 90 % des souches.

Variable dans le temps et dans l'espace, elle se propage de façon importante. Elle est portée par le chromosome, les plasmides, ou des éléments génétiques mobiles, permettant ainsi une transmission verticale à la descendance mais aussi une transmission horizontale, parfois entre espèces différentes. Elle détermine le phénotype de résistance des bactéries et constitue un caractère épidémiologique [39].

6.2 Mécanismes de résistance [39] [40]

Pour qu'une bactérie soit sensible à un antibiotique, il faut que ce dernier pénètre dans la bactérie, qu'il ne soit pas dégradé et qu'il y trouve une cible – qui est en général une enzyme ou une structure clé impliquée dans la synthèse de la paroi, des acides nucléiques, des protéines ou de la membrane cytoplasmique– dont il sera capable de perturber le fonctionnement.

Les bactéries ont développé plusieurs mécanismes de résistance aux antibiotiques :

Sur le plan biochimique, il existe quatre grands mécanismes d'acquisition de la résistance (figure 26): 1) la modification de la cible, qui entraîne une perte d'affinité de l'antibiotique pour cette dernière ; 2) la production d'une enzyme qui va détoxifier l'antibiotique ; 3) l'imperméabilité, notamment par diminution du diamètre des porines (pores au niveau de la membrane externe) chez les BGN et 4) l'efflux des antibiotiques à l'extérieur de la cellule par des pompes énergie dépendantes. Le motif commun à ces différents mécanismes de résistance est d'empêcher l'interaction de l'antibiotique avec sa cible.

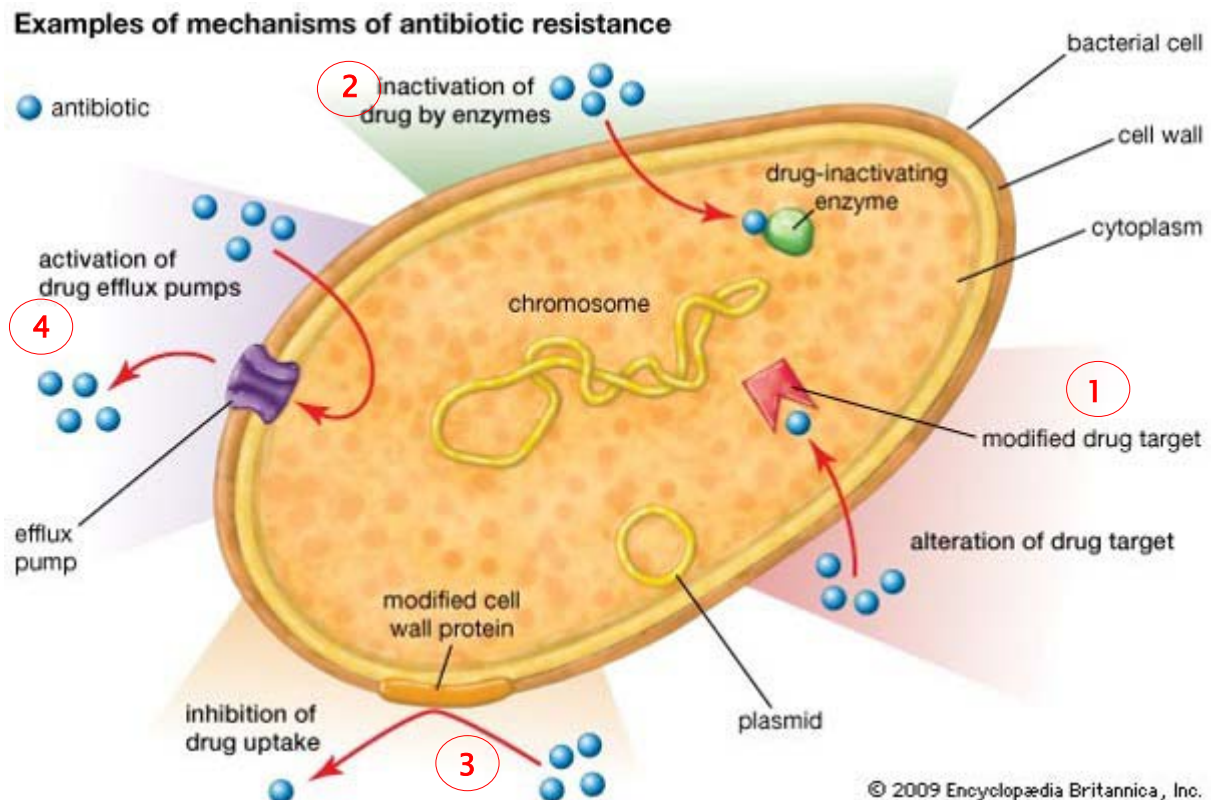


Figure 26: Principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques.

- 1– Modification de la cible;
- 2– Production d'une enzyme qui va détoxifier l'antibiotique;
- 3– Imperméabilité, notamment par diminution du diamètre des porines ;
- 4– Efflux des antibiotiques à l'extérieur de la cellule par des pompes énergie dépendantes.

Sur le plan génétique, la résistance peut être acquise par deux voies totalement distinctes. Soit des mutations dans le génome, on parlera alors de transmission verticale à la descendance, soit l'acquisition d'information génétique étrangère, en provenance d'autres bactéries, par transfert horizontal.

6.3 Détermination du profil de résistance d'une bactérie [41]

L'antibiogramme est un examen de routine qui permet de déterminer la sensibilité et la résistance aux antibiotiques d'une bactérie isolée dans un prélèvement, et supposée être à l'origine d'un processus infectieux.

Il existe deux groupes de techniques de réalisation d'un antibiogramme :

6.3.1 Dilution en milieu liquide

Elle consiste à mesurer des CMI et à les comparer à des concentrations critiques. Elle reste une méthode de référence. Son automatisation couplée à des logiciels dits experts a permis une utilisation en routine avec un rendu de résultats en S, I ou R.

6.3.2 Diffusion en milieu gélosé

La diffusion en milieu gélosé permet de mesurer des diamètres d'inhibition de la croissance d'une bactérie autour d'un disque imprégné d'antibiotique et de les comparer à des diamètres critiques.

La lecture de l'antibiogramme doit tenir compte de l'identification de l'espèce bactérienne. Elle permet de :

- Comparer le phénotype étudié au phénotype « sauvage » de la bactérie;
- Déterminer les résistances et en déduire les mécanismes;
- Choisir le ou les antibiotiques en fonction de la sensibilité de la bactérie.

6.4 Principales résistances bactériennes au cours des pneumopathies nosocomiales

6.4.1 *Acinetobacter baumannii*

Les bactéries du genre *Acinetobacter* sont résistantes naturellement aux aminopénicillines et aux céphalosporines de première et deuxième génération par production de bêtalactamase [23].

Aujourd'hui, elle est l'une des BGN les plus résistantes aux principales familles d'antibiotiques par accumulation des mécanismes de résistances acquises, essentiellement enzymatiques [42].

La production de pénicillases plasmidiques, de céphalosporinases, de BLSE ou encore de carbapénémases offre à l'*Acinetobacter* une large gamme de résistance aux bêtalactamines, y compris à l'antibiotique de référence: l'imipénème.

L'apparition de résistance aux carbapénèmes, majoritairement transférables chez les *A. baumannii*, fait craindre le risque d'impasse thérapeutique [43].

D'autres mécanismes non enzymatiques tels que la modification des protéines de membranes, les pompes d'efflux ou l'altération des protéines de liaisons à la pénicilline complètent cette panoplie de résistance [24]. La production d'acétyl-transférases ou d'adényl-transférases, les mutations d'ADN-gyrases ou de topo-isomérases, associées aux mécanismes d'efflux, confèrent également de nombreuses résistances aux aminosides et aux fluoroquinolones [24, 25, 38, 44].

A cette capacité d'acquérir et d'accumuler les facteurs de résistance s'ajoute un fort potentiel épidémique intra-hospitalier, souvent rapporté dans les hôpitaux de l'Afrique du nord et ceux du Moyen Orient [45].

6.4.2 *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa est caractérisé par son aptitude particulière à acquérir et cumuler de nombreux mécanismes de résistance [101]. Par exemple, la résistance à l'imipénème peut être due à la production d'enzymes, tel que AmpC-lactamase ou une métalloprotéase; la surexpression des pompes d'efflux; l'imperméabilité ou les modifications des sites cibles. Le taux de *Pseudomonas aeruginosa* résistant à l'imipénème augmente, et l'un des principaux facteurs de risque pour cette augmentation est utilisation irrationnelle des carbapénèmes [46].

L'accumulation de mécanismes de résistance est devenue problématique car elle conduit, à l'extrême, à une impasse thérapeutique en raison de l'émergence de souches dites totorésistantes vis-à-vis du panel d'antibiotiques actuellement disponibles sur le marché [47].

L'acquisition de nouvelles résistances est facile et rapide en réanimation favorisée par une forte concentration bactérienne et une pression de sélection par les antibiotiques.

6.4.3 *Les entérobactéries*

Les espèces de ce groupe constituent les agents principaux de l'auto-infection, elles peuvent devenir multirésistantes essentiellement par trois mécanismes que sont la production d'une pénicillinase à haut niveau, d'une céphalosporine réprimée ou d'une bêtalactamase à spectre élargi [8].

La très grande majorité des souches d'entérobactéries productrices de BLSE, sont résistantes à d'autres familles d'antibiotiques que les bêtalactamines, notamment aux fluoroquinolones et au cotrimoxazole [48].

Cette multirésistance a poussé sur le devant de la scène les carbapénèmes en cas d'infections sévères dans la mesure où l'inadéquation du traitement empirique est un facteur de risque de mortalité chez les patients ayant une infection à EBLSE.[49]. Ainsi, selon le rapport de l'Afssaps, la consommation de carbapénèmes a doublé en dix ans (1999—2009) dans les hôpitaux français[104]. Toutefois, au moment même où l'usage des carbapénèmes s'est fait plus massif à cause des EBLSE, les carbapénémases ont émergé [48].

Les EBLSE sont toujours d'actualité dans les structures de soins, malgré les mesures de prévention de leur dissémination aujourd'hui bien codifiée [50]. Elles sont souvent associées à des épidémies nosocomiales en USI [51].

6.4.4 *Staphylococcus aureus*

S. aureus a acquis une place primordiale dans les PN en termes de fréquence et de gravité et pose des problèmes thérapeutiques du fait essentiellement de ses résistances aux antibiotiques.

Les données épidémiologiques confirment que le *S. aureus* est impliqué dans près du quart des PN dont environ la moitié sont dues à des *SARM* en France [52].

La résistance aux bêtalactamines chez les staphylocoques repose sur deux grands types de mécanismes:

- Résistance par production de bêtalactamases : L'existence d'une pénicillinase entraîne une résistance à la pénicilline G et aux pénicillines A (ampicilline, amoxicilline, etc.), aux carboxypénicillines (ticarcilline), et aux uréidopénicillines (pipéracilline). Ce mode de résistance est présent chez 90 % des isolats cliniques de *S. aureus*.
- Méthicillino-résistance par modification de cible : Les PLP (protéine liant la pénicilline) sont des protéines possédant une activité enzymatique impliquée dans la synthèse de la paroi bactérienne et possédant une affinité pour les bêtalactamines. Cette résistance est

due à la production d'une PLP additionnelle, la PLP2a, qui se surajoute aux PLP normales du *S. aureus*. En présence de bêtalactamines, les PLP sont inhibées sauf la PLP2a. La résistance à la méthicilline entraîne une résistance à toutes les bêtalactamines [53, 54].

Cette résistance aux bêtalactamines est le plus souvent associée à une résistance aux fluoroquinolones. Cependant, ces mêmes souches restent sensibles à un certain nombre de molécules agissant indépendamment des PLP : glycopeptides, les synergistines, la rifampicine, l'acide fusidique et certains aminosides [52].

6.5 Conséquences de l'antibio-résistance

La PN peut être une infection sévère et l'approche thérapeutique est d'autant plus difficile que les cliniciens sont confrontés au problème préoccupant de la résistance des germes aux antibiotiques [55].

La prolongation de la durée de maladie et de l'hospitalisation élève le coût du traitement et le recours à des médicaments autres que les médicaments de première intention peuvent multiplier les coûts par 100, ce qui les met hors de portée de nombreux gouvernements et de nombreux malades, notamment dans les pays en voie de développement [56, 57].

La dissémination des BMR entre les patients hospitalisés, souvent fragilisés, est à l'origine d'une augmentation considérable de la mortalité, la morbidité ainsi que du coût d'hospitalisation [58].

7. La prise en charge thérapeutique

7.1 Antibiothérapie probabiliste

En cas de suspicion d'une PN, les échantillons pour études microbiologiques devraient être recueillis et analysés le plus tôt possible. Pendant ce temps, le début du traitement empirique ne devrait pas être retardé en raison de la nécessité d'effectuer d'autres procédures spéciales [59].

L'ATS a publié des recommandations pour le diagnostic et le traitement des patients adultes atteints de PN dans lesquelles il est considéré que les deux principaux facteurs qui

déterminent le type d'antibiotiques à administrer sont la durée d'hospitalisation, classifiant la pneumonie en précoce ou tardive, et la présence de facteurs de risque d'infection par des BMR (tableau VI).

Chez les patients atteints d'une PNP et sans facteurs de risque des BMR, le traitement doit couvrir les agents pathogènes qui se trouvent généralement en communauté et avec une faible probabilité de multi-résistances (tableau VII).

Au contraire, les patients avec la PNT ou avec présence de facteurs de risque de BMR devraient recevoir une bithérapie empirique initiale à large spectre (Tableau VIII).

L'objectif de l'utilisation d'une bithérapie est de trouver la synergie entre les différents groupes d'antibiotiques, l'élargissement du spectre pour assurer un traitement approprié contre la majorité des germes en cause dans ce groupe de patients, et d'éviter le développement de résistances [33] [11].

Tableau VI : Facteurs de risque d'infection à BMR [60]

Facteurs de risque des bactéries multirésistantes
1. Une antibiothérapie dans les 90 jours précédents
2. Une hospitalisation de 5 jours ou plus pendant les 90 derniers jours
3. Un taux élevé de résistance aux antibiotiques dans la communauté ou l'unité hospitalière
4. Présence de facteurs de risque de PN <ul style="list-style-type: none">- Hospitalisation pour 2 jours ou plus dans les 90 derniers jours- Séjour dans un centre de soin de longue durée- Perfusion à domicile (y compris des antibiotiques)- Hémodialyse chronique dans les 30 derniers jours- Soins à domicile des plaies- Membre de la famille atteint d'une infection à BMR
5. Immunodépression ou traitement immunosuppresseur

Tableau VII : PNP sans facteurs de risque d'infection à BMR [61]

Germes probables	Recommandations de traitement empirique
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Ceftriaxone
<i>Haemophilus influenzae</i>	ou
SASM	Lévofloxacine
Entérobactéries	
<i>Escherichia coli</i>	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
<i>Enterobacter spp.</i>	
<i>Proteus spp.</i>	
<i>Serratia marcescens</i>	

Tableau VIII : PNT avec risque d'infection à BMR [61]

Germes probables	Associations thérapeutiques
Germes du 1 ^{er} groupe +	Céphalosporine Antipseudomonale (Ceftazidime or céfépime)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ou
<i>Klebsiella pneumoniae (BLSE+)</i>	Carbapénème (imipénème, meropénème)
<i>Acinetobacter spp</i>	Ou
SARM	Bêtalactamine/inhibiteur de bêtalactamase (Pipéracilline/tazobactam)
<i>Legionella pneumophila</i>	
Autres BGN non fermentant	+ Fluoroquinolones (Ciprofloxacine, lévofloxacine) Ou Aminoglycoside (Amikacine) + Linézolide or vancomycine

7.2 Désescalade

Une stratégie utilisée actuellement dans la pratique clinique qui est également l'objet de plusieurs études est la soi-disant désescalade. Cela consiste en une réduction du spectre ou le nombre d'antibiotiques en fonction des résultats des cultures microbiologiques. Dans diverses études, cette stratégie a obtenu une diminution de l'utilisation des antibiotiques, sans augmentation significative du taux de récurrences ou mortalité [33].

7.3 Durée du traitement

Classiquement, la durée de traitement chez le patient immunocompétent est plafonnée à huit jours, dans le cas d'un traitement d'emblée adapté et d'une évolution favorable, et à l'exception des PNAVM à BGN non fermentants (*P. aeruginosa* tout particulièrement), qui justifieraient d'un traitement prolongé à 15 jours, afin de diminuer le taux de rechute [62]. Cette durée est un compromis entre succès, clinique et bactériologique, et prévention de l'émergence de résistance. Toutefois, il est tentant de rechercher des marqueurs permettant d'ajuster de façon plus individuelle cette règle générale [102].

8. Mesures préventives

En dehors du terrain et de la gravité de l'affection sous-jacente, plusieurs facteurs de risque de PN, en particulier de PNAVM, ont été identifiés. Ces facteurs peuvent être distingués en facteurs modifiables ou non modifiables pour conduire à des mesures générales ou spécifiques plus ou moins efficaces dans l'espoir d'améliorer la prise en charge, la prévention et le coût des PN au quotidien.

Les stratégies globales de prévention des infections nosocomiales constituent un des éléments majeurs de l'amélioration de la qualité des soins pour réduire la part évitable de ces infections. Le respect du ratio réglementaire des effectifs soignants est un prérequis fondamental à la mise en place d'une telle démarche.

Les stratégies globales combinent plusieurs interventions : surveillance épidémiologique, programme d'éducation multidisciplinaire, mesures générales (hygiène hospitalière, politique

d'utilisation des anti-infectieux, réduction du risque d'exposition) et des mesures spécifiques (Figure 27) [1, 63].

Intervention	Recommandation
Ventilation mécanique	
Intubation orale/ SNG orale	Oui *
Pression du ballonnet maintenue > 20 cmH ₂ O	Oui
Système clos d'aspiration endotrachéale	Oui
Aspiration sous-glottique continue	À considérer
Échangeurs de chaleur et d'humidité (filtres)	Discuté
Protocole(s) de sevrage de la VM/de la sédation	Oui
Kinésithérapie respiratoire	Non
Trachéotomie précoce	Non
Ventilation non-invasive	Oui (patients sélectionnés)
Recherche d'une sinusite	Non
Expérience et performance des équipes	Oui
Position-Nutrition	
Position demi-assise (30-45°)	Oui
Décubitus ventral	Non
Lit basculant	À considérer
Nutrition entérale > parentérale	Oui
Stratégies pharmacologiques	
DDS (ATB orale)	Non
ATB systémique prophylactique	Non
DDS + ATB systémique	Non
ATB intra-trachéale	Non
Antiseptiques oraux (chlorhexidine)	Non
Sucralfate	Non
Restriction transfusionnelle	À considérer (chirurgie cardiaque)
Contrôle glycémique (insulinothérapie intensive)	A considérer
<small>PNAVm : pneumopathie nosocomiale acquise sous ventilation mécanique; SNG : sonde nasogastrique ; * pour prévenir les sinusites nosocomiales mais pas de lien direct de causalité formellement prouvé entre PNAVm et intubation ou SNG par voie nasale; VM : ventilation mécanique; DDS : décontamination digestive sélective; ATB : antibiothérapie.</small>	

Figure 27: Principales mesures spécifiques de prévention des PNAVm

II. Analyse de nos résultats

1. Données démographiques des patients

Selon notre étude, la moyenne d'âge de nos patients était de 57 ans avec des extrêmes allant de 19 ans à 88 ans, et plus de la moitié de nos patients avaient un âge entre 60 et 79 ans.

Dans la littérature, le taux des PN est plus élevé chez les sujets âgés. L'âge supérieur à 60 ans est un facteur de risque mineur de PN acquises aux soins intensifs [12].

La grande vulnérabilité du sujet âgé aux infections respiratoires s'explique par des facteurs généralisés (vieillesse, comorbidité, dénutrition) et locaux (altération du réflexe de la toux, trouble de la déglutition...)

Notre population était majoritairement masculine avec un pourcentage de 77,57 %. Ceci peut être expliqué par le fait que le cadre de notre étude est un hôpital militaire où la majorité des patients qui consultent sont des hommes.

Nos résultats concordent avec ceux rapportés par plusieurs études similaires (Tableau IX).

Tableau IX : Distribution des patients selon l'âge moyen et le sex-ratio (H/F)

Auteur de l'étude (année)	Pays	Sex-ratio (H/F)	Âge moyen (ans)
Balkhy H.H (2014) [64]	Arabie Saoudite	2,47	47
Eida. M (2015) [65]	Egypte	2,70	63
Chittawatanarat (2014) [66]	Thaïlande	2,40	52
Righi. E (2014) [67]	Italie	1,78	61
Martin-Loeches. I (2015) [68]	Espagne	2,20	63
Resende (2013) [69]	Brésil	2,66	59
Quartin (2013) [70]	Etas unis	2,10	55
Shimi. A (2015) [71]	Maroc	2,34	40
Notre étude	Maroc	3,45	57

2. Profil bactériologique

2.1 Fréquence globale des germes isolés

La prédominance des bacilles à Gram négatif est soulignée par la plupart des études épidémiologiques quel que soit la technique de prélèvement utilisée. Ils sont responsables d'environ 92% des PN dans les pays en voie de développement [72].

Selon l'étude EPIIC II (European Prevalence of Infection in Intensive Care) qui inclut 1265 services de réanimation dans 75 pays différents, les BGN représentent 62,2% de l'ensemble des cas de PN inclus [73].

Restrepo et Peterson soulignent cette prédominance des BGN lors d'une étude qui compare les germes des PN précoces et tardives chez les patients inscrits dans 2 larges essais cliniques aux Etats Unis [5].

Dans notre série, l'examen direct après coloration de Gram a montré la présence de BGN dans 78,57% des prélèvements réalisés; le taux d'isolement des cocci à Gram positif était 14,94%. Ceci rejoint les résultats trouvés par les équipes du CHU de Casablanca et celui de Rabat, qui rapportent la prédominance des BGN à un taux de 70% et 67,4% respectivement [98] [74].

2.2 Répartition des principaux germes isolés

2.2.1 BGN non fermentant

a- Acinetobacter baumannii

Selon Jones. R et al., lors d'une étude qui rapporte les données du programme de surveillance multinational SENTRY : *Acinetobacter* est impliqué dans 6,8 % des cas, sur 31 436 PN, avec des variations selon les territoires géographiques: 4,8 % aux États-Unis, 5,6 % en Europe et 13,3 % en Amérique latine [75].

D'autres études retrouvent des prévalences plus élevées d'*A. baumannii* dans les infections respiratoires nosocomiales. Ainsi, Medell. M rapporte que la majorité des souches

isolées des prélèvements respiratoires provenant des patients ventilés sont des *Acinetobacter baumannii* (68,8%) [76].

Dans notre série, l'*Acinetobacter baumannii* était au 1^{er} rang des germes identifiés responsables de PN avec un taux de 45,45%. Ceci rejoint l'étude faite à Rabat et celle à Casablanca qui montrent que l'*Acinetobacter baumannii* est le 1^{er} germe causal de ces infections, mais à des taux différents (Tableau X) [98, 74].

b- *Pseudomonas aeruginosa*

Selon nos résultats, *Pseudomonas aeruginosa* n'était isolé que dans 12 prélèvements durant la période de notre étude, soit un taux de 7,79%. Ainsi, il représente le 4^e germe le plus isolé dans notre formation. Ce résultat est différent de celui rapporté par la plupart des études: *Pseudomonas* était le 1^{er} germe incriminé dans les PN en Inde et au Brésil [77, 78], alors qu'il était le 2^e à Cuba après *A. baumannii* selon le travail fait par Medell.M [76].

Cependant, l'équipe de Rabat et celle de Casablanca rapportent le même résultat que celui trouvé en Iran, avec une fréquence de 27%, 15,7% et 17,4% respectivement. *Pseudomonas* était dans leur série le 3^e germe le plus isolé dans cette pathologie (Tableau X) [98, 74, 79].

2.2.2 Entérobactéries

Les entérobactéries étaient impliquées dans 20,78% des cas, dont la majorité était représentée par *Klebsiella pneumoniae* (9,74%) qui occupe le 3^e rang après *A. baumannii* et *S. aureus* comme cause de PN dans notre formation (Tableau X).

Selon l'étude faite par Righi. E et al., ce résultat est inversé aux USI en Italie, où les germes les plus fréquemment isolés étaient les entérobactéries (32.9%) suivis par *Pseudomonas* spp (30.1%) et *S. aureus* (14.1%) [67].

Cependant, on note une augmentation nette de la fréquence d'isolement de certaines espèces de cette famille, ainsi le taux de *Klebsiella pneumoniae* et d'*E. coli* a passé de 4,16% et 2,08 % en 2011 à 15% et 10% en 2015 respectivement. Ce constat est en totale concordance avec les données d'une étude faite à l'hôpital Louis Maurier en France concluant que les

entérobactéries ont dépassé *P. aeruginosa* comme principaux germes responsables des PNAVM [80].

2.2.3 *Staphylococcus aureus*

La fréquence d'isolement du *S. aureus* dans notre série est proche de celle trouvée dans la littérature. Au CHU Ibn Rochd de Casablanca, 12% des cas de PN sont dues à *Staphylococcus aureus*, 10,2% sont rapportés à Rabat et 17,2% au Canada [98, 74, 81]. Alors qu'en Asie cette fréquence varie de 4 à 15,8% avec le taux le plus bas enregistré en Thaïlande (Tableau X).

A l'inverse, Quartin rapporte un taux plus élevé de PN dues à *Staphylococcus aureus* qui atteint 60,40% chez les patients sous VM lors d'une large étude internationale comparant les caractéristiques démographiques et microbiologiques des pneumopathies liées aux soins et celles acquises en réanimation [70].

Tableau X : Répartition des germes isolés selon la littérature (%)

Auteur	Nouamou2012 [98]	Marjane 2012 [74]	Marget 2011[82]	Quartin 2013[70]	Medell 2013 [76]	Haeili 2013 [79]	El Saed 2013 [83]	Jaipakdee 2014 [66]	Notre série
Pays/Ville	Casablanca	Rabat	Europe	Etats Unis	Cuba	Iran	Arabie Saoudite	Thaïlande	HMA
BGN	70	67,4	67,67	36.6	91,40	66,3	74.8	94,7	78,57
CGP	15	19,1	31,15	72.8	8,60	30,8	21.2	5,3	14,94
<i>Acinetobacter baumannii</i>	27	31,5	13,94	7.3	68,8	21,1	26.5	38,7	45,45
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	23	15,7	16,97	9.4	44,2	17,4	21.7	16,7	7,79
<i>Staph. aureus</i>	12	10,2	27,67	60,40	14,3	15,8	15.3	4	12,98
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	14	4,5	7,47	6,8	15,6	6,8	6.8	17,3	9,74
<i>Escherichia coli</i>	4	7,9	9,50	2,8	15,6	7,4	2.6	4	3,25
<i>Proteus mirabilis</i>	4	1,1	2,22	2,1	2,6	0,93	0.4	0,7	0,65
<i>Enterobacter cloacae</i>	3	3,4	5,85	5,1	2,6	4,9	2.6	4,7	3,25

L'écologie bactérienne est très variable d'un pays à l'autre, d'une ville à l'autre et même d'un service de réanimation à un autre. Cette distribution hétérogène des germes responsables de PN est expliquée par la différence de type d'analyse microbiologique ayant conduit au diagnostic, par l'existence d'une antibiothérapie systémique préalable, par le type de malade étudié (médical, chirurgical ou traumatique), l'existence de comorbidité, la durée de séjour en réanimation et par la durée préalable de la ventilation mécanique [12].

2.3 Association des germes

Le caractère polymicrobien n'était retrouvé que dans 22,4% des prélèvements positifs, il était à 2 germes dans 19,2% des cas et à 3 germes dans 3,2% des cas. Ceci rejoint plusieurs études dans la littérature [77, 84, 85]. Ce taux reste faible par rapport à celui rapporté par Quartin : 50,4% des PN avaient une étiologie polymicrobienne [70].

3. L'antibio-résistance

3.1 *Acinetobacter baumannii*

La résistance de *Acinetobacter baumannii* touche de nombreuses classes d'antibiotiques : les bêtalactamines à large spectre, les aminosides et les fluoroquinolones [86].

La résistance aux C3G dépasse les 70% dans plusieurs études (Tableau XI), et elle est plus élevée pour la ceftazidime comme ce qui est noté dans notre série. A l'HMIMV de Rabat, elle atteint 92,9% [74].

Selon une étude de surveillance menée dans 10 pays d'Asie, le taux d'*ABRI* était de 67,3%, avec une forte fréquence enregistrée en Malaisie (86,7%) [87]. D'après Haeili et al., la résistance vis-à-vis l'imipénème atteint 75% des cas en Iran [79]. Ce qui est proche de notre étude où le taux des *ABRI* était de 72,85%. Cette résistance a augmenté de manière alarmante ces dernières années, passant de 65,21% en 2011 à 84,62% en 2013 pour atteindre toutes les souches isolées en 2015.

L'évolution de la résistance à l'imipénème est probablement liée à la prescription empirique et non contrôlée de l'imipénème, des C3G et des fluoroquinolones. En effet, la relation entre la pression exercée par l'utilisation des C3G et la sélection de souches d'ABRI, même lorsque ces céphalosporines sont utilisées pour le traitement d'autres espèces bactériennes, a été rapportée dans la littérature [26].

La résistance d'*A. baumannii* aux aminosides a connu depuis 1980 une évolution très brutale, et elle est variable d'un pays à l'autre [26]. A Rabat, 96,4% des souches sont résistantes à la gentamicine et 57,1% à la tobramycine [74]. Nos résultats sont moins élevés que ces chiffres (Tableau XI).

Tableau XI: Comparaison du profil de résistance de l'*Acinetobacter baumannii* dans différents pays (%)

Auteur	Pays	IMP	AK	CAZ	PIP	CIP	CT	GN	Tob	FEP	TZP	TIC
Haeili 2013 [79]	Iran	75	48,5	85,2	-	67,6	-	88,2	35,2	97	-	-
Resende 2013 [69]	Brésil	54,5	27,3	63,6	63,6	63,6	-	45,5	18,2	63,6	45,5	-
Balkhy. H 2014 [64]	Arabie Saoudite	60	88,3	89,3	-	85,9	-	83,3	-	85,7	84,7	-
Marjane. Y 2012 [74]	Rabat	55,6	67,9	92,9	100	92,3	0	96,4	57,1	-	81,5	100
Notre série	Marrakech	72,85	55,72	70	84,29	92,86	2,85	87,14	51,43	87,14	92,86	94,28

3.2 *Pseudomonas aeruginosa*

Selon l'étude faite à Rabat, le taux de *PARC* est de 16,6%, alors que le taux de résistance à l'imipénème est de 14,3% [74]. Ces résultats sont proches de ceux rapportés par notre étude puisque le *Pseudomonas* reste relativement sensible à ces deux molécules (Tableau XII).

Le taux de résistance le plus élevé dans notre série était enregistré vis-à-vis la gentamicine et la ticarcilline (66,67% de résistance). Ce qui rejoint l'étude faite par Haeili et al [88].

Les antibiotiques qui restent actifs sur nos souches sont l'association pipéracilline-tazobactam, la céfépime, la ciprofloxacine et la pipéracilline (Tableau XII).

Selon Micek. ST et al, lors d'une large étude multicentrique internationale faite en 2013 sur l'impact des PN à *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant, la prévalence de ce dernier atteint jusqu'à 30,5% sur l'ensemble des 5 pays étudiés, avec une forte prédominance en Allemagne (44,2%) et l'Espagne (43,4%) suivies de la France (33,3%) et l'Italie (22,2%) alors qu'aux Etats Unis 20,5% des *P. aeruginosa* isolés étaient multirésistants [89]. Nos résultats sont très proches de ceux rapportés par cette étude avec un taux de 33,33% de *P. aeruginosa* multirésistant (n=4).

Tableau XII: Comparaison du profil de résistance de *Pseudomonas aeruginosa* dans différents pays (%)

Auteur (année)	Haeili 2013 [79]	Balkhy 2014 [64]	Marjane. Y 2012 [74]	Behnia 2013[90]	Resende 2013 [69]	Yayan 2015 [91]	Notre série
Pays/ ville	Iran	Arabie Saoudite	Rabat	Etats Unis	Brésil	Allemagne	Marrakech
AZT	-	-	50	21	36.4	-	41,67
GN	73,2	100	42,9	7	36.4	21,4	66,67
AK	16	32	15,6	0	18.2	9,1	50
CIP	25	97	28,6	43	45.4	61,5	33,33
IMP	26,7	97	14,3	73	45.4	50	8,33
FEP	76,7	98	-	7	54.5	50	25
CAZ	69,7	97	16,6	14	54.5	61,5	25
TZP	3,5	92	21,4	7	36.4	50	25
TIC	-	-	64,3	-	-	-	66,67
PIP	-	-	35,7	-	45.4	57,1	33,33
Tob	35,7	-	35,7	10	36.4	27,3	41,67

3.3 Entérobactéries :

La résistance des entérobactéries aux antibiotiques connaît une évolution mondiale préoccupante. Depuis plus de 20 ans, la résistance aux C3G ne cesse de se renforcer notamment par l'acquisition de BLSE [92].

Dans notre série, le taux des EBLSE était de 34,37%. Ce résultat est proche de celui rapporté à l'HMIMV de Rabat (28,57%) [74]. La répartition selon les espèces bactériennes a montré une prédominance de *Klebsiella pneumoniae*, représentant 72,72% soit 8 souches, suivie d'*Enterobacter cloacae* (n=2 ; 18,18%), puis une seule souche d'*Escherichia coli* soit 9,1%.

Nos souches étaient sensibles à l'imipénème (87,5% de sensibilité) et l'amikacine (84,37%), suivie de la colistine à 87,5%. Cependant, aucun cas de résistance à ces trois antibiotiques n'a été enregistré à Rabat [74].

3.4 *Staphylococcus aureus*

Malgré le taux élevé des *SARM* impliqués dans les PN à l'échelle mondiale [75, 93, 94], nous avons constaté dans notre série une faible fréquence de ces germes. Ainsi, nous avons isolé seulement 25% cas de *SARM* contre 80,4% rapportés en Iran, 83% en Chine et 73,2% rapportés lors d'une étude de surveillance menée par l'INICC (International Nosocomial Infection Control Consortium) dans 36 pays en Amérique Latine, Asie, Afrique et l'Europe [14, 79, 95].

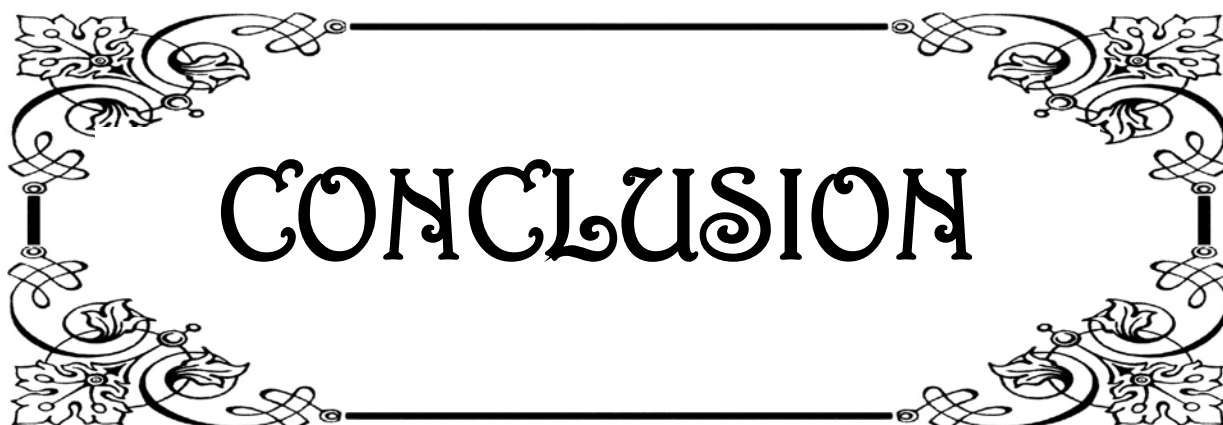
Dans notre série, la résistance vis-à-vis les céphalosporines a légèrement baissé au cours de ces 5 dernières années, passant de 42,85% en 2011 à 33,33% en 2015. Ce taux a baissé pour atteindre 0% en 2012 et 2014.

87,5% des souches de *S. aureus* étudiées à l'HMIMV de Rabat sont résistantes à la Pénicilline G alors qu'elles sont toutes sensibles à la vancomycine à 100% [74]. Ce qui concorde avec nos résultats et ceux rapportés au CHU Ibn Rochd de Casablanca [98].

Vancomycine et linézolide demeurent actifs sur presque toutes les souches du *SARM* selon la littérature, avec un taux de sensibilité de 100% rapporté en Iran, la Chine et aux Etats Unis [79, 90, 96]. Ce qui concorde avec nos résultats (Tableau XIII).

Tableau XIII: Résistance du *S. aureus* aux antibiotiques majeurs selon la littérature (%)

Auteur	Pays	PG	Oxa	GN	VA	SXT	E
Behnia 2014 [90]	Etats Unis	100	100	0	0	18	91
Balkhy 2014 [64]	Arabie Saoudite	81,5	41,9	42,1	0	15,8	34,2
Marjane 2012 [74]	Rabat	85,7	-	0	0	30	-
Notre série	Marrakech	100	25	25	0	25	5



CONCLUSION

Les pneumopathies nosocomiales sont la première cause d'infection nosocomiale en réanimation.

En dépit des nombreux progrès qui ont été effectués aussi bien en matière de diagnostic que de traitement, le pronostic des pneumonies nosocomiales reste sombre, essentiellement du fait de la gravité de la maladie sous-jacente. Cette complication représente en effet la première cause de décès lié à l'infection nosocomiale et est à l'origine d'une prolongation de la durée du séjour hospitalier et d'un surcoût important.

Les bacilles à Gram négatif restent l'espèce la plus fréquemment isolée avec prédominance d'*Acinetobacter baumannii*; les cocci à Gram Positif viennent en 3ème position représentés par *S.aureus*. Dans 22 % des cas, il s'agit d'une infection polymicrobienne.

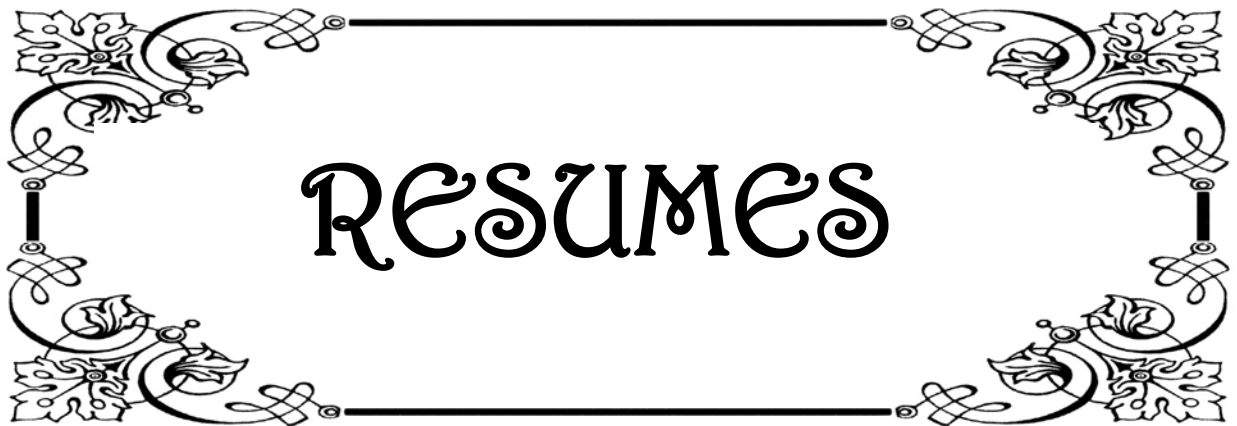
La place qu'occupe *Acinetobacter baumannii* dans les infections pulmonaires nosocomiales rend leur prise en charge de plus en plus délicate. Les facteurs de risque de contamination par ces germes virulents doivent être connus par les médecins praticiens et surtout le réanimateur qui est le plus confronté à ce type d'infection.

L'augmentation des taux de résistance des germes à la batterie d'antibiotiques qui est à notre disposition, complique la prise en charge des patients.

Ce constat alarmant de virulence et de multirésistance doit conduire les praticiens à prescrire les antibiotiques de façon rationnelle basée, de préférence, sur les données d'un antibiogramme; ceci permettra de diminuer la pression de sélection exercée par une antibiothérapie à large spectre, parfois abusive et inadaptée.

Ainsi il est très important d'établir une surveillance régulière de l'antibiorésistance qui doit être généralisée au niveau de tous les centres de soins afin de définir les stratégies thérapeutiques et prophylactiques adaptées à l'épidémiologie locale.

L'application judicieuse des mesures préventives ne peut se concevoir que dans un cadre d'un programme de prévention qui intéresse tous les services hospitaliers.



RESUMES

Résumé

Les pneumopathies nosocomiales (PN) constituent un problème majeur de santé publique.

Elles demeurent au premier rang des infections acquises en réanimation responsables ainsi d'un taux de morbi-mortalité et d'un cout de soins très élevés. Les programmes de surveillance jouent un rôle important dans l'identification des germes en cause et des profils locaux de résistance aux antibiotiques.

Ce travail a consisté à analyser les PN en milieu de réanimation, déterminer le profil bactériologique, l'antibio-résistance des bactéries isolées, ainsi que l'évolution de ces deux paramètres au cours des 5 dernières années.

Cette étude rétrospective a porté sur 154 PDP analysés au service de microbiologie de l'HMA de Marrakech sur une période de 5 ans allant du 01/01/2011 au 31/12/2015. Un total de 154 bactéries ont été isolées sur 125 PDP confirmant le diagnostic d'une PN. L'identification des germes et l'antibiogramme ont été réalisés sur l'automate Phoenix100, Becton Dickinson.

Les germes isolés étaient essentiellement des bacilles à Gram négatifs (n= 121, 78,57 %), avec en tête *Acinetobacter baumannii* (n=70, 45,45 %) suivi par les entérobactéries (n=32, 20,78%) dont la majorité était représentée par *Klebsiella pneumoniae* (9,74%) et puis *Pseudomonas aeruginosa* (n=12, 7,79%). Les cocci à Gram positif (n=23, 14,95%) étaient dominés par *Staphylococcus aureus* (n=20, 12,98%) ; quant aux levures, elles étaient isolées dans 10 cas soit 6,48%. Le caractère polymicrobien était retrouvé dans 22 % des cas.

Les isolats *d'Acinetobacter baumannii* ont présenté une résistance accrue à la majorité des antibiotiques testés. Le taux de résistant *d'Acinetobacter baumannii* à l'imipénème et à la ceftazidime était respectivement 72,85% et 70%. Seule la colistine reste active sur nos souches. *Pseudomonas aeruginosa* était sensible à la plupart des antibiotiques, avec un taux de PARC (*Pseudomonas aeruginosa* résistant à la Ceftazidime) à 25%. Les 12 souches isolées gardent une bonne sensibilité à l'imipénème (91,67%). Le caractère BLSE était trouvé parmi 34,37% de nos entérobactéries avec une prédominance chez l'espèce *Klebsiella pneumoniae*. Globalement la

prévalence de *SARM* dans notre étude était basse (25%). Toutes les souches de *Staphylococcus aureus* étaient sensibles à la vancomycine, linézolide et la téicoplanine.

Il apparaît à la lumière de ce travail que la prescription rationnelle des antibiotiques, une amélioration de l'hygiène hospitalière et la surveillance de la résistance des souches aux antibiotiques afin de définir les stratégies thérapeutiques adaptées aux données de l'épidémiologie locale, s'avèrent nécessaires pour diminuer la prévalence des infections à germes multirésistants.

Abstract

Nosocomial pneumonia (NP) is a major public health problem.

It remains at the forefront of infections acquired in intensive care units (ICU), hence responsible for a high rate of morbidity, mortality and a very high cost of care. Monitoring programs play an important role in identifying causative organisms and local patterns of antibiotic resistance.

This work analyzes NP in ICU; determines the bacteriological profile, the antibiotic resistance of isolated bacteria, and the evolution of these two settings over the last 5 years.

This retrospective study included 154 protected distal sampling examined at the microbiology department of the Military Hospital Avicenne of Marrakech over a period of 5 years from 01/01/2011 to 31/12/2015. A total of 154 pathogens were isolated on 125 protected distal sampling confirming the diagnosis of NP. The identification of those organisms and susceptibility testing were performed on the Phoenix100, Becton Dickinson.

The pathogens isolated were mostly Gram negative bacilli (n = 121, 78.57%), led by *Acinetobacter baumannii* (n = 70, 45.45%) followed by Enterobacteriaceae (n = 32, 20.78 %) the majority of which was represented by *Klebsiella pneumoniae* (9.74%) then *Pseudomonas aeruginosa* (n = 12, 7.79%). Gram-positive cocci (n = 23, 14.95%) were dominated by *Staphylococcus aureus* (n = 20, 12.98%); Yeasts were isolated in 10 cases (6.48%). The polymicrobial nature was found in 22% of cases.

Acinetobacter baumannii isolates showed increased resistance to most antibiotics tested. *Acinetobacter baumannii* resistance rate to imipenem and ceftazidime was 72.85% and 70% respectively. Only colistin remains active on our strains. *Pseudomonas aeruginosa* was sensitive to most antibiotics, with a rate of PARC (*Pseudomonas aeruginosa* resistant to ceftazidime) to 25%. The 12 strains isolated kept a good sensitivity to imipenem (91.67%). The ESBL character

was found among 34.37% of our Enterobacteriaceae with predominance in *Klebsiella pneumoniae*. Overall the prevalence of *MRSA* in our study was low (25%). All strains of *Staphylococcus aureus* were sensitive to vancomycin, linezolid and teicoplanin.

It appears in the light of this work that the rational prescription of antibiotics, improved hospital hygiene and monitoring of antibiotics resistance to identify therapeutic strategies suiting to the local epidemiological data, are critical to reducing the prevalence of infections with multidrug-resistant pathogens.

ملخص

تعد الالتهابات الرئوية الاستشفائية من اهم مشاكل الصحة العمومية، حيث لازالت في طليعة العدوى المكتسبة في وحدات العناية المركزة، مسببة بذلك ارتفاعا في نسبة المرضية، الوفيات وتكلفة العلاج.

تلعب برامج الرصد دورا هاما في تحديد الكائنات المسببة وأنماط المقاومة للمضادات الحيوية على المستوى المحلي.

اعتمد هذا العمل على تحليل الالتهابات الرئوية في وحدة العناية المركزة، تحديد الأنماط البكتريولوجية ومقاومة المضادات الحيوية عند البكتيريات المعزولة زيادة على تطور هذين المعيارين على مدى الخمس سنوات الماضية.

شملت هذه الدراسة الاستيعادية على 154 عينة حلت في مختبر علم الاحياء الدقيقة بالمستشفى العسكري ابن سينا في مراكش على مدى خمس سنوات من 2011\01\01 الى 2015\12\31. تم عزل ما مجموعه 154 بكتيريا ضمن 125 عينة تأكد تشخيص الالتهاب الرئوي الاستشفائي. تم تحديد صنف هذه الجراثيم واختبار حساسيتها للمضادات الحيوية بالاعتماد على الة فينيكس 100 بيكتون ديكنسون.

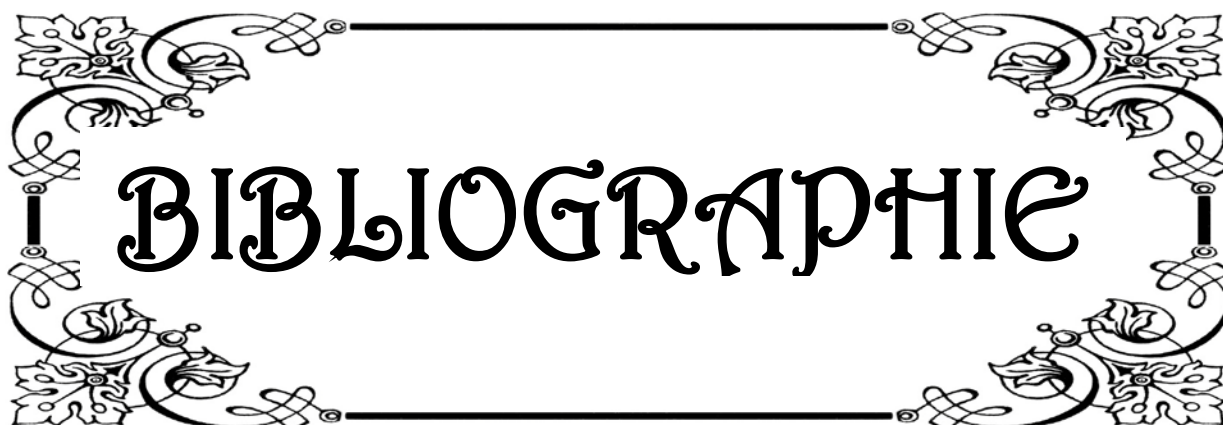
كانت العصيات السلبية الغرام تمثل الأغلبية (عددها = 121؛ 78,57%) على راسها الراكدة البومانية (عددها = 70؛ 45,45%)، تليها المعوية (عددها = 32؛ 20,78%) ومعظمها من الكلبسيلة الرئوية (9,74%) ثم الزائفة الزنجارية (عددها = 12، 7,79%). اما المكورات الإيجابية الغرام فتتمثل 14,95% مع هيمنة العنقودية الذهبية (عددها = 20، 12,98%). تم عزل الخمائر في 10 حالات أي ما يعادل 6,48%. تم العثور على عينات متعدد المكروبات في 22% من الحالات.

اظهرت الراكدة البومانية نسبة عالية من المقاومة اتجاه معظم المضادات الحيوية التي تم اختبارها. معدل الراكدة البومانية المقاومة للإيميبينيم والسيفتازيديم هو 72,85% و70% على التوالي. يبقى الكوليستين المضاد الحيوي الوحيد الناشط على السلالات لدينا.

كانت الزائفة الزنجارية حساسة لمعظم المضادات الحيوية، مع معدل مقاومة السيفتازيديم ب 25%. أبقت السلالات 12 المعزولة حساسية جيدة اتجاه الإيميبينيم (91,67%). تم العثور على الطابع

بينت الأكتماز ذات الطيف الممتد ضمن 34.37% معوية مع هيمنة في الأنواع الكلبييلة الرئوية. كان معدل انتشار المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين منخفضا في دراستنا (25%). وكانت جميع هاته السلالات حساسة للفانكوميسين، ينزوليد وتيكوبلانيين.

على ضوء نتائجنا، يبدو ان عقلنة استعمال المضادات الحيوية، تحسين قواعد النظافة الأولية داخل المستشفيات ورصد السلالات المقاومة بهدف تحديد استراتيجيات علاجية تتناسب مع البيانات الوبائية المحلية، أصبح إلزاميا للحد من انتشار العدوى بالجراثيم المتعددة المقاومة للأدوية.



BIBLIOGRAPHIE

1. **Girault C, Tamion F, Beduneau G.**
Évaluation des soins et pneumopathies nosocomiales en réanimation.
Revue des maladies respiratoires. 2006;23(2):27-43.
2. **Gadani H, Vyas A, Kar AK.**
A study of ventilator-associated pneumonia: Incidence, outcome, risk factors and measures to be taken for prevention.
Indian journal of anaesthesia. 2010;54(6):535.
3. **Erbay RH, Yalcin AN, Zencir M, Serin S, Atalay H.**
Costs and risk factors for ventilator-associated pneumonia in a Turkish university hospital's intensive care unit: a case-control study.
BMC pulmonary medicine. 2004;4(1):1.
4. **Katherason SG, Naing L, Jaalam K, Ismail A.**
Baseline assessment of intensive care-acquired nosocomial infection surveillance in three adult intensive care units in Malaysia.
The Journal of Infection in Developing Countries. 2008;2(05):364-8.
5. **Restrepo MI, Peterson J, Fernandez JF, Qin Z, Fisher AC, Nicholson SC.**
Comparison of the bacterial etiology of early-onset and late-onset ventilator-associated pneumonia in subjects enrolled in 2 large clinical studies.
Respiratory care. 2013;58(7):1220-5.
6. **Joseph NM, Sistla S, Dutta TK, Badhe AS, Rasitha D, Parija SC.**
Ventilator-associated pneumonia in a tertiary care hospital in India: role of multi-drug resistant pathogens.
The Journal of Infection in Developing Countries. 2010;4(04):218-25.
7. **Njimenten G.**
Place des bactéries anaérobies Gram négatif dans les infections nosocomiales à l'Hôpital Paul IGAMBA de Port-Gentil Gabon de 1990-2000:
Thèse de Pharmacie-Bamako; 2003.

- 8. Giard M, Lepape A, Allaouchiche B, Guerin C, Lehot J, Robert M, et al.**
Comparaison des facteurs de risque et pronostic des pneumopathies nosocomiales précoces et tardives acquises en réanimation.
Hygiènes Lyon. 2006;14:257-65.
- 9. Kollef MH.**
Review of recent clinical trials of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: a perspective from academia.
Clinical Infectious Diseases. 2010;51(Supplement 1):S29-S35.
- 10. Nair GB, Niederman MS.**
Nosocomial pneumonia: lessons learned.
Critical care clinics. 2013;29(3):521-46.
- 11. Kett DH, Cano E, Quartin AA, Mangino JE, Zervos MJ, Peyrani P, et al.**
Implementation of guidelines for management of possible multidrug-resistant pneumonia in intensive care: an observational, multicentre cohort study.
The Lancet infectious diseases. 2011;11(3):181-9.
- 12. Donati S, Demory D, Papazian L.**
Pneumopathies nosocomiales acquises sous ventilation mécanique Anesthésie.
Réanimation. 2008:36-984.
- 13. Fathy A, Abdelhafeez R, Abdel-Hady E-G, Elhafez SAA.**
Analysis of ventilator associated pneumonia (VAP) studies in Egyptian University Hospitals.
Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis. 2013;62(1):17-25.
- 14. Zhang Y, Yao Z, Zhan S, Yang Z, Wei D, Zhang J, et al.**
Disease burden of intensive care unit-acquired pneumonia in China: a systematic review and meta-analysis.
International Journal of Infectious Diseases. 2014;29:84-90.
- 15. Amazian K, Rossello J, Castella A, Sekkat S, Terzaki S, Dhidah L, et al.**
Prévalence des infections nosocomiales dans 27 hôpitaux de la région méditerranéenne.
Eastern Mediterranean Health Journal. 2010;16(10).

- 16. Alp E, Kalin G, Coskun R, Sungur M, Guven M, Doganay M.**
Economic burden of ventilator-associated pneumonia in a developing country.
Journal of Hospital Infection. 2012;81(2):128-30.
- 17. Fartoukh M, Ricard J-D.**
Pneumonies nosocomiales: aspects pratiques de la prise en charge.
Revue des Maladies Respiratoires. 2009;26(4):463-7.
- 18. Saravu K, Preethi V, Kumar R, Guddattu V, Shastry AB, Mukhopadhyay C.**
Determinants of ventilator associated pneumonia and its impact on prognosis: A tertiary care experience.
Indian Journal of Critical Care Medicine. 2013;17(6):337.
- 19. Fartoukh M, Maître B, Honoré S, Cerf C, Zahar J-R, Brun-Buisson C.**
Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation: the clinical pulmonary infection score revisited.
American journal of respiratory and critical care medicine. 2003;168(2):173-9.
- 20. Kieninger AN, Lipsett PA.**
Hospital-acquired pneumonia: pathophysiology, diagnosis, and treatment.
Surgical Clinics of North America. 2009;89(2):439-61.
- 21. Goel V, Hogade SA, Karadesai S.**
Ventilator associated pneumonia in a medical intensive care unit: Microbial aetiology, susceptibility patterns of isolated microorganisms and outcome.
Indian journal of anaesthesia. 2012;56(6):558.
- 22. Gupta A, Agrawal A, Mehrotra S, Singh A, Malik S, Khanna A.**
Incidence, risk stratification, antibiogram of pathogens isolated and clinical outcome of ventilator associated pneumonia.
Indian Journal of Critical Care Medicine. 2011;15(2):96.
- 23. Baranzelli A, Wallyn F, Nseir S.**
Infections bronchopulmonaires à *Stenotrophomonas maltophilia* et à *Acinetobacter baumannii*.
Revue de pneumologie clinique. 2013;69(5):250-9.

24. **Peleg AY, Seifert H, Paterson DL.**
Acinetobacter baumannii: emergence of a successful pathogen.
Clinical microbiology reviews. 2008;21(3):538–82.
25. **Joly–Guillou M–L, Bergogne–Bérézin E.**
Les bactéries du genre Acinetobacter revisitées: leur importance actuelle.
Antibiotiques. 2006;8(2):94–9.
26. **Khalifa ABH, Khedher M.**
Profil de sensibilité aux antibiotiques des souches d'Acinetobacter baumannii isolées dans la région de Mahdia.
Médecine et maladies infectieuses. 2010;40(2):126–8.
27. **Nauciel C, Vildé J–L.**
Bactériologie médicale: Elsevier Masson; 2005.
28. **Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, et al.**
Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010.
Infection Control & Hospital Epidemiology. 2013;34(01):1–14.
29. **Floret N, Bertrand X, Thouverez M, Talon D.**
Infections nosocomiales à Pseudomonas aeruginosa: origine exogène ou endogène de la bactérie responsable?
Pathologie Biologie. 2009;57(1):9–12.
30. **Benouda A, Elhamzoui S.**
STAPHYLOCOCCUS AUREUS: EPIDEMIOLOGIE ET PREVALENCE DES SOUCHES RESISTANTES A LA METHICILLINE (SARM) AU MAROC.
*Revue Tunisienne d'Infectiologie, Janvier.*9:15–20.
31. **Meyer E, Schwab F, Gastmeier P.**
Nosocomial methicillin resistant Staphylococcus aureus pneumonia–epidemiology and trends based on data of a network of 586 German ICUs (2005–2009).
European journal of medical research. 2010;15(12):514–24.

32. **Valour F, Chebib N, Gillet Y, Reix P, Laurent F, Chidiac C, et al.**
Infections broncho-pulmonaires à *Staphylococcus aureus*.
Revue de Pneumologie Clinique. 2013;69(6):368-82.
33. **Blanquer J, Aspa J, Anzueto A, Ferrer M, Gallego M, Rajas O, et al.**
SEPAR guidelines for nosocomial pneumonia.
Archivos de Bronconeumología (English Version). 2011;47(10):510-20.
34. **Denys GA, Relich RF.**
Antibiotic resistance in nosocomial respiratory infections.
Clinics in laboratory medicine. 2014;34(2):257-70.
35. **Khilnani G, Jain N.**
Ventilator-Associated pneumonia: Changing microbiology and implications.
Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine. 2013;17(6):331.
36. **Tani ZBA-K, Arlet G.**
Actualité de la résistance aux antibiotiques chez les bacilles à Gram négatif en Algérie.
Pathologie Biologie. 2014;62(3):169-78.
37. **Guillemot D, Leclercq R.**
Impact de l'exposition des populations sur le risque de résistance bactérienne.
Médecine et maladies infectieuses. 2005;35:S212-S20.
38. **Jarlier V, Arnaud I, Carbonne A.**
Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France- Réseau BMR Raisin-Résultats 2010.
Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire. 2012;201:1-60.
39. **COURVALIN P.**
LA RÉSISTANCE DES BACTÉRIES AUX ANTIBIOTIQUES: COMBINAISONS DE MÉCANISMES BICHIMIQUES ET GÉNÉTIQUES.
Bulletin de l'Académie vétérinaire de France, 2008, N° 1, fascicule thématique " Le médicament vétérinaire". 2008.

40. **Philippon A.**
Résistance bactérienne: définitions, mécanismes, évolution.
EMC. Elsevier Masson SAS, Paris), Maladies infectieuses. 2008;10:1-13.
41. **Jehl F, Chabaud A, Grillon A.**
L'antibiogramme: diamètres ou CMI?
Journal des Anti-infectieux. 2015;17(4):125-39.
42. **Arsalane L, Qamouss Y, Chafik A, Boughalem M, Louzi L.**
Epidémiologie des bactéries multi résistantes dans un service de réanimation polyvalente d'un hôpital universitaire de Marrakech entre octobre 2006 et septembre 2009.
Les technologies de laboratoire. 2010;5(21).
43. **Zohoun AGC, Mocket D, El Hamzaoui S, editors.**
Résistance à l'imipénème par production de métallob- β -lactamases par *Acinetobacter baumannii* et *Pseudomonas aeruginosa* à l'Hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat.
Annales de Biologie Clinique; 2013.
44. **Elouennass M, Bajou T, Lemnouer A, Foissaud V, Hervé V, Baaj A.**
Acinetobacter baumannii: étude de la sensibilité des souches isolées à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V, Rabat, Maroc.
Médecine et maladies infectieuses. 2003;33(7):361-4.
45. **Chari A, Mnif B, Bahloul M, Mahjoubi F, Chtara K, Turki O, et al.**
Acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia: epidemiology, clinical characteristics, and prognosis factors.
International Journal of Infectious Diseases. 2013;17(12):e1225-e8.
46. **Luyt C-E, Aubry A, Lu Q, Micaelo M, Bréchet N, Brossier F, et al.**
Imipenem, meropenem, or doripenem to treat patients with *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia.
Antimicrobial agents and chemotherapy. 2014;58(3):1372-80.

47. **Minchella A, Molinari L, Alonso S, Bouziges N, Sotto A, Lavigne J-P.**
Évolution de la résistance aux antibiotiques de *Pseudomonas aeruginosa* dans un centre hospitalier universitaire entre 2002 et 2006.
Pathologie Biologie. 2010;58(1):1-6.
48. **Lefort A, Nicolas-Chanoine M-H.**
Les entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (BLSE) et les céphalosporines de troisième génération en 2012.
Journal des Anti-infectieux. 2012;14(2):51-7.
49. **Oteo J, Pérez-Vázquez M, Campos J.**
Extended-spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli*: changing epidemiology and clinical impact.
Current opinion in infectious diseases. 2010;23(4):320-6.
50. **Giraud-Morin C, Fosse T.**
Évolution récente et caractérisation des entérobactéries productrices de BLSE au CHU de Nice (2005-2007).
Pathologie Biologie. 2008;56(7):417-23.
51. **Safdar N, Crnich CJ, Maki DG.**
The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention.
Respiratory care. 2005;50(6):725-41.
52. **Benhamou D, Carrié A, Lecomte F.**
Staphylococcus aureus: place et impact dans la prise en charge des pneumopathies nosocomiales.
Revue des maladies respiratoires. 2005;22(4):595-603.
53. **Quincampoix J, Mainardi J.**
Mécanismes de résistance des cocci à Gram positif.
Réanimation. 2001;10(3):267-75.

- 54. Daurel C, Leclercq R.**
L'antibiogramme de *Staphylococcus aureus*.
Revue Francophone des Laboratoires. 2008;2008(407):81–90.
- 55. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M, Group EP.**
Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study.
The Lancet. 2005;365(9459):579–87.
- 56. Mondiale de la santé–Genève O.**
Endiguer la résistance aux antimicrobiens.
Perspectives politiques de l'OMS sur les médicaments. 2005:1–6.
- 57. Trémolières F, Bernard L, Cavallo J–D, Sollet J–P.**
Faut-il développer de nouveaux antibiotiques?
Médecine et Maladies Infectieuses. 2005;35:579–586.
- 58. Romdhane F, Bouguerra C, Sahnoun O, Loussaief C, Kacem B, Mastouri M, et al.**
les bacteries multi–resistantes isolees chez les malades hospitalises dans un service de maladies infectieuses multidrug-resistant bacteria isolated from patients hospitalised in infectious diseases department. 2005.
- 59. Hunter J, Annadurai S, Rothwell M.**
Diagnosis, management and prevention of ventilator-associated pneumonia in the UK.
European journal of anaesthesiology. 2007;24(11):971–7.
- 60. Chidiac C, group Sw.**
Update on a proper use of systemic fluoroquinolones in adult patients (ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin).
Médecine et maladies infectieuses. 2015;45(9):348.
- 61. Society AT, America IDSo.**
Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia.
Am J Respir Crit Care Med. 2005;171:388–416.

- 62. Chastre J, Wolff M, Fagon J-Y, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al.**
Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial.
Jama. 2003;290(19):2588-98.
- 63. Di Filippo A, Casini A, de Gaudio AR.**
Infection prevention in the intensive care unit: review of the recent literature on the management of invasive devices.
Scandinavian journal of infectious diseases. 2011;43(4):243-50.
- 64. Balkhy HH, El-Saed A, Maghraby R, Al-Dorzi HM, Khan R, Rishu AH, et al.**
Drug-resistant ventilator associated pneumonia in a tertiary care hospital in Saudi Arabia.
Annals of thoracic medicine. 2014;9(2):104.
- 65. Eida M, Nasser M, El-Maraghy N, Azab K.**
Pattern of hospital-acquired pneumonia in Intensive Care Unit of Suez Canal University Hospital.
Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis. 2015;64(3):625-31.
- 66. Jaipakdee W, Jirapongcharoenlap T.**
Microbiology, resistance patterns, and risk factors of mortality in ventilator-associated bacterial pneumonia in a Northern Thai tertiary-care university based general surgical intensive care unit.
Infection and drug resistance. 2014;7:203-10.
- 67. Righi E, Aggazzotti G, Ferrari E, Giovanardi C, Busani S, Rinaldi L, et al.**
Trends in ventilator-associated pneumonia: impact of a ventilator care bundle in an Italian tertiary care hospital intensive care unit.
American journal of infection control. 2014;42(12):1312-6.
- 68. Martin-Loeches I, Torres A, Rinaudo M, Terraneo S, de Rosa F, Ramirez P, et al.**
Resistance patterns and outcomes in intensive care unit (ICU)-acquired pneumonia. Validation of European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) classification of multidrug resistant organisms.
Journal of Infection. 2015;70(3):213-22.

69. **Resende MM, Monteiro SG, Callegari B, Figueiredo PM, Monteiro CR, Monteiro-Neto V.**
Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in northern Brazil: an analytical descriptive prospective cohort study.
BMC infectious diseases. 2013;13(1):1.
70. **Quartin AA, Scerpella EG, Puttagunta S, Kett DH.**
A comparison of microbiology and demographics among patients with healthcare-associated, hospital-acquired, and ventilator-associated pneumonia: a retrospective analysis of 1184 patients from a large, international study.
BMC infectious diseases. 2013;13(1):1.
71. **Shimi A, Touzani S, Elbakouri N, Bechri B, Derkaoui A, Khatouf M.**
Les pneumopathies nosocomiales en réanimation de CHU Hassan II de Fès.
Pan African Medical Journal. 2015;22(285).
72. **Arabi Y, Al-Shirawi N, Memish Z, Anzueto A.**
Ventilator-associated pneumonia in adults in developing countries: a systematic review.
International journal of infectious diseases. 2008;12(5):505-12.
73. **Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al.**
International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units.
Jama. 2009;302(21):2323-9.
74. **MARJANE Y.**
La Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique et les risques infectieux associés aux dispositifs d'intubation respiratoire en réanimation à l'HMIMV de Rabat 2012.
75. **Jones RN.**
Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia.
Clinical Infectious Diseases. 2010;51(Supplement 1):S81-S7.
76. **Medell M, Hart M, Duquesne A, Espinosa F, Valdés R.**
Nosocomial ventilator-associated pneumonia in Cuban intensive care units: bacterial species and antibiotic resistance.
MEDICC review. 2013;15(2):26-9.

77. **Charles M, Easow JM, Joseph NM, Ravishankar M, Kumar S, Sivaraman U.**
Aetiological agents of ventilator-associated pneumonia and its resistance pattern—a threat for treatment.
The Australasian medical journal. 2012;6(9):430–4.
78. **Moreira MR, Guimarães MP, Rodrigues AAdA, Gontijo Filho PP.**
Antimicrobial use, incidence, etiology and resistance patterns in bacteria causing ventilator-associated pneumonia in a clinical-surgical intensive care unit.
Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2013;46(1):39–44.
79. **Haeili M, Ghodousi A, Nomanpour B, Omrani M, Feizabadi MM.**
Drug resistance patterns of bacteria isolated from patients with nosocomial pneumonia at Tehran hospitals during 2009–2011.
The Journal of Infection in Developing Countries. 2013;7(04):312–7.
80. **Fihman V, Messika J, Hajage D, Tournier V, Gaudry S, Magdoud F, et al.**
Five-year trends for ventilator-associated pneumonia: Correlation between microbiological findings and antimicrobial drug consumption.
International Journal of Antimicrobial Agents. 2015;46(5):518–25.
81. **Parker CM, Kutsogiannis J, Muscedere J, Cook D, Dodek P, Day AG, et al.**
Ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant organisms or *Pseudomonas aeruginosa*: prevalence, incidence, risk factors, and outcomes.
Journal of critical care. 2008;23(1):18–26.
82. **Magret M, Lisboa T, Martin-Loeches I, Máñez R, Nauwynck M, Wrigge H, et al.**
Bacteremia is an independent risk factor for mortality in nosocomial pneumonia: a prospective and observational multicenter study.
Critical care. 2011;15(1):1–8.
83. **El-Saed A, Balkhy HH, Al-Dorzi HM, Khan R, Rishu AH, Arabi YM.**
Acinetobacter is the most common pathogen associated with late-onset and recurrent ventilator-associated pneumonia in an adult intensive care unit in Saudi Arabia.
International Journal of Infectious Diseases. 2013;17(9):e696–e701.

- 84. Uvizl R, Hanulik V, Husickova V, Htoutou Sedlakova M, Adamus M, Kolar M.**
Hospital-acquired pneumonia in ICU patients.
Biomedical Papers. 2011;155(4):373-8.
- 85. Esperatti M, Ferrer M, Theessen A, Liapikou A, Valencia M, Saucedo LM, et al.**
Nosocomial pneumonia in the intensive care unit acquired by mechanically ventilated versus nonventilated patients.
American journal of respiratory and critical care medicine. 2010;182(12):1533-9.
- 86. Chbani F, Zoughaghi L, Taouragt K, Aarab H, Benaouda A.**
Acinetobacter baumannii: épidémiologie et résistance aux antibiotiques.
Prat. 2004;14(2):23-4.
- 87. Chung DR, Song J-H, Kim SH, Thamlikitkul V, Huang S-G, Wang H, et al.**
High prevalence of multidrug-resistant nonfermenters in hospital-acquired pneumonia in Asia.
American journal of respiratory and critical care medicine. 2011;184(12):1409-17.
- 88. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN.**
Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalized in intensive care units in United States and European hospitals (2009-2011).
Diagnostic microbiology and infectious disease. 2014;78(4):443-8.
- 89. Micek ST, Wunderink RG, Kollef MH, Chen C, Rello J, Chastre J, et al.**
An international multicenter retrospective study of Pseudomonas aeruginosa nosocomial pneumonia: impact of multidrug resistance.
Crit Care. 2015;19(219.10):1186.
- 90. Behnia M, Logan SC, Fallen L, Catalano P.**
Nosocomial and ventilator-associated pneumonia in a community hospital intensive care unit: a retrospective review and analysis.
BMC research notes. 2014;7(1):232.

91. **Yayan J, Ghebremedhin B, Rasche K.**
Antibiotic Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in Pneumonia at a Single University Hospital Center in Germany over a 10-Year Period.
PloS one. 2015;10(10):e0139836.
92. **Belmonte O, Drouet D, Alba J, Moiton M-P, Kuli B, Lugagne-Delpon N, et al.**
Évolution de la résistance des entérobactéries aux antibiotiques sur l'île de la Réunion: émergence des bêta-lactamases à spectre élargi.
Pathologie Biologie. 2010;58(1):18-24.
93. **Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, Leeper KV, Anzueto A, Benz-Scott L, et al.**
Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia.
Chest Journal. 2006;129(5):1210-8.
94. **Calfee DP, Salgado CD, Classen D, Arias KM, Podgorny K, Anderson DJ, et al.**
Strategies to prevent transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in acute care hospitals.
Infection Control & Hospital Epidemiology. 2008;29(S1):S62-S80.
95. **Rosenthal VD, Bijie H, Maki DG, Mehta Y, Apisarnthanarak A, Medeiros EA, et al.**
International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009.
American journal of infection control. 2012;40(5):396-407.
96. **Wei C, Cheng Z, Zhang L, Yang J.**
Microbiology and prognostic factors of hospital- and community-acquired aspiration pneumonia in respiratory intensive care unit.
American journal of infection control. 2013;41(10):880-4.
97. **Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie.**
Les recommandations 2015.
Disponibile sur: (http://www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/files/casfm/CASFMV2_220715.pdf) (consulté le 13/07/2015)

98. NOUAMOU I.

Les pneumopathies nosocomiales au service de réanimation des urgences chirurgicales (à propos de 133 cas).

Faculté de médecine et de pharmacie de Casablanca. 2012

99. AJDAKAR S.

Les entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre élargi (BLSE) : Profil épidémiologique actuel et conséquences thérapeutiques.

Faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech. 2015

100. Martin C, Garnier F, Ploy MC, Denis F.

Examens bactériologiques des sécrétions trachéobronchiques (hors mycobactéries).

Bactériologie médicale : Techniques usuelles. 2011; 189-197

101. Mérens A, Jault P, Bargues L, Cavallo JD.

Infections à *Pseudomonas aeruginosa*.

EMC – Maladies infectieuses. 2013;10(1):1-18 [Article 8-025-B-50].

102. Guerin R, Constantin JM.

Pneumopathies nosocomiales acquises sous ventilation mécanique.

EMC- Anesthésie-Réanimation. 2015 ; 12(4): 1-15 [Article 36-984-A-16]

103. Chastre J, Luyt CE, Trouillet JL, Fagon JY.

Pneumopathies nosocomiales.

Réanimation médicale. Elsevier Masson. 2009 ; 86, 922-928

104. Afssaps.

Dix ans d'évolution des consommations d'antibiotiques en France.

http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/263354f238b8f7061c_db52319655ca07.pdf. 2011

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف
والأحوال بأدلة وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

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

للسالح والطالح، والصديق والعدو.

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

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

الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد



كلية الطب
و الصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

أطروحة رقم 122

سنة 2016

الشاكلة الجرثومية للإلتهابات الرئوية الاستشفائية وأوجه المقاومة للمضادات الحيوية

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2016/06/15

من طرف

الآنسة سهام العلوي الراشدي

المزداة في 28 فبراير 1990 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراة في الطب

: الكلمات الأساسية

وحدة العناية المركزة – الالتهابات رئوية استشفائية – مقاومة المضادات الحيوية

اللجنة

الرئيس	السيد	س. زهير
		أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
المشرفة	السيدة	ل. أرسلان
		أستاذة مبرزة في علم الأحياء الدقيقة
الحكام	السيدة	ك. زحلان
		أستاذة مبرزة في علم الأحياء الدقيقة
	السيد	ي. قاموس
		أستاذ مبرز في طب التخدير والإنعاش
	السيد	ع. بوخيرة
		أستاذ مبرز في علم الكيمياء الحيوية