

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

ANNEE : 2008

THESE N° : 13

**La fréquence des bactéries multi résistante a  
l'hôpital Hassan ii de Settat**

**THESE**

Présenté et soutenue publiquement le :.....

**PAR**

**Mr. MEHDI SAADAoui**  
**Né le 08 Août 1982 à Settat**

**Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie**

MOTS CLES : antibiotique- Résistance-Prévention-Acinetobacter-Pseudomonas-  
Enterobacterie-Staphylocoque

**JURY**

Mr. J. TAOUFIK  
Professeur de chimie thérapeutique  
Mr. M.ZOUHDI  
Professeur de Microbiologie  
Mr. M. DRAOUI  
Professeur de Chimie Analytique  
Mme.S.EL HAMZAoui  
Professeur de Microbiologie  
Mr.L.SAHIM

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

جامعة محمد الخامس  
كلية الطب و الصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 13

سنة: 2008

# تواتر البكتريا متعددة المقاومة للمضادات الحيوية بمستشفى الحسن الثاني بسطات

أطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم: .....

من طرف السيد: مهدي السعداوي  
المزداد في: 08 غشت 1982

## لنيل شهادة الدكتوراة في الصيدلة

الكلمات الأساسية: مضاد حيوي - مقاومة - وقاية - أسينيتو باكتير - أمعائيات - بسودوموناس - ستافيلوكوك  
تحت اشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

{

السيد: جمال توفيق  
أستاذ في الكيمياء العلاجية  
السيد: ميمون زهدي  
استاد في الأحياء الدقيقة  
السيد: مصطفى دراوي  
استاد في التحليل الكيميائي  
السيدة: سكينه الحمزاوي  
أستاذة في الأحياء الدقيقة  
السيد: العربي سهيم  
عضو شرفي




## *A mes parents*

*Vous m'avez appris à balbutier mes premières paroles,  
à faire mes premiers pas dans la vie, à sourire.  
vous avez fait tant de sacrifices pour mon éducation  
et mes études.*

*Vous m'avez comblé par votre soutien et votre générosité.  
Ces quelques lignes ne sauraient exprimer toute l'affection  
et tout l'amour que je vous porte.*

*Aujourd'hui, je dépose entre vos mains le fruit de votre  
patience et de vos innombrables sacrifices, soit-il l'exhaussement  
de vos vœux tant formulés et vos prières.*

*Puisse dieu vous prêter longue vie, avec bonne santé,  
afin que je puisse vous combler.*





*A mon Frère et à ma Sœur*

*En témoignage des profonds liens fraternels qui nous unissent. Ces quelques lignes ne sauront exprimer toute l'affection et l'amour que je vous porte. Puisse dieu vous procurer santé, bonheur, et prospérité que vous méritiez.*







## *A tous mes Amis*

*En souvenir des moments agréables passés ensemble, veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma tendre affection et mes sentiments les plus respectueux avec mes vœux de succès, de bonheur et de bonne santé.*





---



# *Remerciements*

---



*A NOTRE MAÎTRE, RAPPORTEUR DE THÈSE  
Monsieur le Professeur M. ZOUHDI  
Professeur de MICROBIOLOGIE*

*Je vous remercie de m'avoir si bien aidé à mener à bien  
ce travail, vous n'avez jamais lésiné ni sur votre temps ni sur  
votre savoir tout le long de ce travail.*

*Qu'il me soit permis, Monsieur, de vous témoigner ma plus  
haute considération et mes sentiments les plus distingués.*

*Puissiez-vous trouver dans ce travail l'expression de ma  
sincère gratitude et mon plus grand respect.*





*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE*

*Le Professeur M. DRAOUI*

*Professeur de CHIMIE ANALYTIQUE*

*Je vous remercie, monsieur, de m'avoir fait l'honneur  
d'accepter de faire partie de mon jury de thèse.*

*Qu'il me soit permis, monsieur, de vous exprimer ma profonde  
gratitude et mes sincères remerciements.*

*Merci pour votre sympathie, votre gentillesse et votre  
disponibilité.*







*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE*

*Le Professeur S. EL HAMZAOUI*

*Professeur de MICROBIOLOGIE*

*Je vous remercie, madame, de m'avoir fait l'honneur  
d'accepter de faire partie de mon jury de thèse.*

*Qu'il me soit permis, madame, de vous exprimer toute ma  
reconnaissance, mon respect et mon estime.*

*Veillez croire, madame, à l'expression de mes sentiments  
les plus distingués.*





*A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE*

*Le Professeur J.TAOUFIK*

*Professeur de CHIMIE THERAPEUTIQUE*

*Je vous remercie, monsieur, de m'avoir fait l'honneur  
d'accepter de présider le jury de ma thèse.*

*Qu'il me soit permis, monsieur, de vous exprimer toute ma  
reconnaissance, mon respect et mon estime.*

*Veillez croire, monsieur, à l'expression de mes sentiments  
les plus distingués.*





*A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. SAHIM*  
*Professeur De MICROBIOLOGIE*

*Je vous remercie pour les efforts et le temps que vous avez  
consacré pour la réalisation de ce travail.*

*Merci pour votre sympathie, votre gentillesse et votre  
disponibilité.*



# TABLE DE MATIERE

## Partie I : Recherche bibliographique

<b>INTRODUCTION</b>	1
<b>Chapitre I : ANTIBIOTIQUES</b>	<b>3</b>
I. HISTORIQUE DES ANTIBIOTIQUES ET DE LA RESISTANCE	3
II. LA PLACE DES ANTIBIOTIQUES DANS L'ARSENAL THERAPEUTIQUE	6
III. DEFINITION DES ANTIBIOTIQUES	7
IV. ORIGINES DES ANTIBIOTIQUES	7
1. D'origine naturelle	7
2. D'origine synthétique	8
V. MECANISME D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES	8
1. Les principales cibles des antibiotiques	9
2. Modes d'actions des antibiotiques	10
2.1. Antibiotiques actifs sur la paroi bactérienne	10
2.1.1. Les bêta-lactamines	10
2.1.2. Les antibiotiques glycopeptiques	11
2.1.3. Autres antibiotiques ayant un intérêt mineur	11
2.2. Antibiotiques actifs sur la membrane cytoplasmique	11
2.3. Antibiotiques actifs sur la synthèse protéique	12
2.3.1. Les aminoglycosides	12
2.3.2. Les tétracyclines	12
2.3.3. Les chloramphénicol et thiamphénicol	12

2.3.4. Les macrolides et les lincosamides	13
2.3.5. Les streptogramines	13
2.3.6. Les Oxazolidinones	14
2.4. Les antibiotiques inhibant la synthèse ou le fonctionnement de l'ADN	14
2.4.1. La rifampicine	14
2.4.2. Les quinolones	15
2.5. Les antibiotiques inhibiteurs du métabolisme intermédiaire	15
2.5.1. Les sulfamides	15
2.5.2. Les trimethoprimes	15
VI. PHARMACODYNAMIE ET PHARMACOCINETIQUE DES ANTIBIOTIQUES	16
1. Rappel de base	16
2. Paramètres pharmacodynamiques	18
2.1. Antibiotique bactéricide ou bactériostatique	18
2.2. Effet post-antibiotique	18
2.3. Association des antibiotiques	19
3. Paramètres pharmacocinétiques contrôlant l'efficacité des antibiotiques	19
4. Classification pharmacocinétique et pharmacodynamique des Antibiotiques	22
VII. ANTIBIOTHERAPIE	24
1. Le choix d'antibiotique	24
1.1. Le Germe	24
1.2. Le site de l'infection	24
1.3. Le terrain	25

1.4. Risque écologique	25
1.5. Coût	25
2. Modalité de prescription	26
3. La durée de traitement	27
4. Cause d'échec d'une antibiothérapie	27
VIII. LES EFFETS INDESIRABLES DES ANTIBIOTIQUES	27
<b>Chapitre II: RESISTANCE BACTERIENNE</b>	<b>30</b>
I. DEFINITIONS	30
II. TYPES DE RESISTANCES	30
1. Résistance pharmacologique	30
2. Résistance microbiologique	31
3. Résistance clinique	31
4. Résistance croisée	31
5. Résistance associée	31
6. La multirésistance	32
III. MECANISME DE RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES	32
1. Mécanisme génétique de la résistance acquise	33
1.1. Résistance chromosomique	33
1.2. La résistance extra-chromosomique	34
2. Mécanisme biochimique de la résistance acquise	35
2.1. Diminution de la perméabilité et efflux actif	36
2.2. Modification de la cible d'antibiotique	37
2.3. Les enzymes inactivant les antibiotiques	40
3. Un nouveau mécanisme de résistance d'origine inconnu	42
<b>Chapitre III : LES CARACTERISTIQUES EPDEMIOLOGIQUES DES BACTERIES MULTIRESISTANTES</b>	<b>43</b>

I. LES PRINCIPALES BACTERIES MULTIRESISTANTES	43
1. Les bactéries multiresistantes responsables des infections hospitalières ou les infections nosocomiales	43
2. Les bactéries multirésistantes responsables des infections communautaires	48
II. RESERVOIR ET MODE DE TRANSMISSION	50
III. CAUSE DE LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES	53
<b>Chapitre IV: PREVENTION</b>	<b>55</b>
I. LE BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES	55
II. SURVEILLANCE DE LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES	57
III. MAITRISE DE LA DDIFFUSION DES BACTERIES MULTIRESISTANTES AUX ANTIBIOTIQUES	58
1. Stratégie et mesure à prendre	58
1.1. Identification des patients porteurs de BMR	59
1.2. Précaution d'isolement des patients porteurs de BMR	60
1.3. Traitement des réservoirs humains	62
2. Évaluation de la situation épidémiologique et des moyens disponibles	63
2.1. Evaluation de la situation épidémiologique	63
2.2. Evaluation des moyens disponibles	64

## Partie II : Etude pratique

<b>MATERIEL ET METHODE</b>	67
<b>RESUTTATS</b>	70
I. GERMES ISOLES	70
II. GERMES ISOLES SELON LES SERVICES	73
1. Répartition des ERC3G selon les services	74
2. Répartition d' <i>Acinetobacter baumannii</i> selon les services	75
3. Répartition des SAMR selon les services	76
4. Répartition des <i>Pseudomonas aeruginosa</i> selon les services	77
III. RESISTANCES AUX ANTIBIOTIQUES	78
1. Les BGN	78
1.1. Entérobactéries résistantes à la céphalosporine de 3 <sup>ème</sup> génération	78
1.2. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	79
1.3. <i>Acinetobacter baumannii</i>	80
2. Les CGP	81
2.1. Les <i>Staphylococcus aureus</i> méticilline résistantes (SAMR)	81
IV. EVOLUTION DES BMR	82
<b>DISCUSSION</b>	83
I .LES GERMES ISOLES	83
II. REPARTITION SELON LES SERVICES	85
III. LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES	87
VI. EVOLUTION DES BMR	90
<b>CONCLUSION</b>	91
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	
<b>RESUME</b>	



# INTRODUCTION

**A**près un demi-siècle d'utilisation des antibiotiques, l'émergence et la dissémination de la résistance bactérienne à cette classe thérapeutique posent un problème de santé publique important dont la maîtrise constitue un défi pour les cliniciens, les microbiologistes, les hygiénistes et les autorités sanitaires [1]. L'augmentation de la résistance aux antibiotiques se traduit dans la pratique hospitalière par une augmentation de la morbidité et parfois de la mortalité [2,3], ainsi que des coûts d'hospitalisation [4,5]. De nombreux facteurs, parmi lesquels la pression de sélection antibiotique et la transmission croisée de certaines espèces hospitalières, favorisent les infections à germes multirésistants.

Cela doit entraîner une modification des pratiques de prescription des antibiotiques, particulièrement en raison de l'apparition de microorganismes résistants à l'ensemble des antibiotiques disponibles ce qui fait craindre un retour à l'ère préantibiotique [6,7].

Pour le clinicien, la connaissance des espèces bactériennes les plus fréquemment rencontrées dans une pathologie et de leur sensibilité aux principaux antibiotiques est essentielle pour initier un traitement efficace [8].

Pour illustrer ce phénomène, on s'est basé dans un premier temps sur une étude bibliographique afin de mieux comprendre cette résistance aux antibiotiques et aussi les méthodes utilisés pour faire face à ce phénomène et dans un seconde

temps on va aborder la partie pratique, cette étude a été réalisé au laboratoire de bactériologie de l'hôpital HASSAN II de Settat, elle s'agit d'une étude rétrospective statistique ou on va déterminer la fréquence des bactéries multirésistantes isolé dans ce laboratoire.

# Chapitre I : ANTIBIOTIQUES

## I. HISTORIQUES DES ANTIBIOTIQUES ET DE LA RESISTANCE [9]

En 1928, le médecin britannique Alexander Fleming a découvert que les bactéries ne croissaient pas en présence de la moisissure *Penicillium*. Ce n'est qu'à la fin de la deuxième guerre mondiale, soit plus d'une décennie plus tard, que la pénicilline est devenue le premier antibiotique à être utilisé de façon répandue.

La pénicilline a rapidement été suivie par d'autres antibiotiques (tableau I), ouvrant ainsi une nouvelle ère de traitements médicaux dans laquelle on réussissait à sauver plus de vie. La science médicale a alors utilisé les antibiotiques non seulement pour traiter les maladies, mais aussi pour donner accès à des interventions chirurgicales qui auraient été trop risquées sans la disponibilité d'antibiotiques permettant de combattre le risque accru d'infection. À titre d'exemple, lors de greffes d'organes, on doit supprimer le système immunitaire, mais on se fie aux antibiotiques pour combattre l'infection.

Entre 1945 et la fin des années 80, le rythme de la création de nouveaux antimicrobiens devançait la progression de la résistance que développaient les bactéries. Dans les années 50 et 60, on a développé de nouvelles catégories d'antibiotiques. Cependant, dans les années 80 et 90, les recherches scientifiques n'ont pas produit de nouvelles catégories d'antibiotiques. Ses résultats se sont plutôt limités à des améliorations au sein des catégories existantes.

À la fin du 20<sup>ème</sup> siècle, après seulement 50 ans d'utilisation, quelques antibiotiques ne réussissaient plus à vaincre certaines bactéries. Il existe maintenant au Japon des souches de *Staphylococcus aureus* (la soit-disant infection « Staph ») et de *Pseudomonas aeruginosa* qui résistent à tous les agents antibactériens connus.

Les micro-organismes pathogènes hautement virulents et de plus en plus résistants aux antimicrobiens tels que le Staph sont maintenant des sources importantes de propagation d'infection en milieu hospitalier. Les résidences de personnes âgées constituent une autre zone dangereuse pour les infections résistantes aux antimicrobiens, ce qui entraîne parfois des conséquences mortelles.

La première souche de SARM (le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline) a été observée en Ontario en 1981. Depuis, on a signalé des foyers d'infection dans tout le Canada.

Certaines infections d'origine bactérienne ne peuvent être traitées qu'à l'aide de la Vancomycine, la dernière ligne de défense antibiotique dans l'arsenal de la science médicale.

La recherche continue et on découvre de nouvelles thérapies tous les ans. Cependant, les bactéries vont inmanquablement développer une résistance aux nouveaux médicaments et ces derniers seront aussi inefficaces tôt ou tard

**Tableau I : les dates de découvertes de certaines antibiotiques et apparition de résistance [10]**

<b>antibiotique</b>	<b>découverte</b>	<b>1<sup>ère</sup> utilisation en thérapeutique</b>	<b>1<sup>ère</sup> résistance identifiée</b>
pénicilline	1940	1943	1940
Ampicilline	-	1960	1963
Méticilline	-		1961
Streptomycine	1944	1947	1947
Tétracycline	1948	1952	1956
Érythromycine	1952	1955	1966
Acide nalidixique	1960	1962	1970
Gentamicine	1963	1967	1970
Vancomycine	-	1972	1987
Céphalosporine de 3 <sup>ème</sup> génération	-	1980	1985
Fluoroquinolone	1978	1980-1985	1984
Linézolide	-	2000	2000

## **II. LA PLACE DES ANTIBIOTIQUES DANS L'ARSENAL THERAPEUTIQUE [11, 12, 13]**

Les antibiotiques occupent une place particulière dans l'arsenal thérapeutique pour plusieurs raisons parmi eux on cite :

- La fréquence de leur prescription
- La classe thérapeutique qui comporte un grand nombre de molécules
- La variation de l'efficacité pharmacologique pour une même bactérie c'est-à-dire elle varie selon l'époque, le site infecté et la localisation géographique

Ces antibiotiques bien qu'ils obéissent aux lois classiques pharmacologiques, ils se différencient des autres classes thérapeutiques par la nature de leur cible c'est-à-dire ils ne s'adressent pas à une cellule de l'hôte lui-même mais à un être vivant qui est l'agent infectieux ayant ses propres lois de multiplication et d'effet pathogène dans un tissu particulier. Ils se différencient aussi par leurs effets indésirables par la possibilité de modification de la flore microbienne du patient, ce qui peut entraîner le développement ou la sélection de souches résistantes non seulement à l'antibiotique administré mais aussi à d'autres agents anti-infectieux.

### **III. DEFINITION DES ANTIBIOTIQUES [14,15]**

Un antibiotique est défini comme toute substance chimique produite par des micro-organismes ayant le pouvoir d'inhiber et même de détruire les bactéries et autres micro-organismes en solution diluée.

L'étendue de l'activité antibactérienne d'un antibiotique définit son spectre. Plus un antibiotique détruit de types de bactéries différentes, plus son spectre est large.

L'antibiotique est soit bactériostatique et/ou bactéricide. On définit plusieurs familles d'antibiotiques en fonction de leur nature chimique, de leur mécanisme d'action, de l'étendue de leur spectre.

Les antibiotiques sont caractérisés par :

- Activité antibactérienne (spectre d'activité)
- Toxicité sélective (mode d'action)
- Activité en milieu organique (pharmacocinétique)
- Bonne absorption et diffusion dans l'organisme.

### **IV. TYPES DES ANTIBIOTIQUES [16]**

Il existe des antibiotiques d'origines naturelle ou synthétique

#### **1. D'origine naturelle**

Parmi les 10 000 antibiotiques d'origine naturelle recensés dans le monde :

- 20 % proviennent de champignons : Penicillium, Cephalosporium, Aspergillus.
- 70 % proviennent d'actinomycètes microfilaments dont le genre Streptomyces est un producteur majeur d'antibiotiques : tétracyclines, aminoglycosides. Entre 1998 et 1992, 1000 nouveaux agents anti-infectieux issus des actinomycètes ont été isolés.
- 10 % proviennent des bactéries (non actinomycètes), en particulier des genres Bacillus et Pseudomonas. La bacitracine utilisée pour certains traitements locaux en est un exemple.

## **2. D'origine synthétique**

Les antibiotiques synthétiques sont obtenus soit à partir de dérivés artificiels, soit en recréant des substances primitivement extraites de micro-organismes.

Parmi les antibiotiques d'origine synthétiques on distingue :

Sulfamides, métronidazole, isoniazide, acide nalidixique (1962) et les fluoroquinolones, pénèmes (1976).

On distingue aussi des antibiotiques d'origine semi-synthétique, ils sont obtenus en modifiant en laboratoire une substance produite par un micro-organisme

## **V. MECANISME D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES**

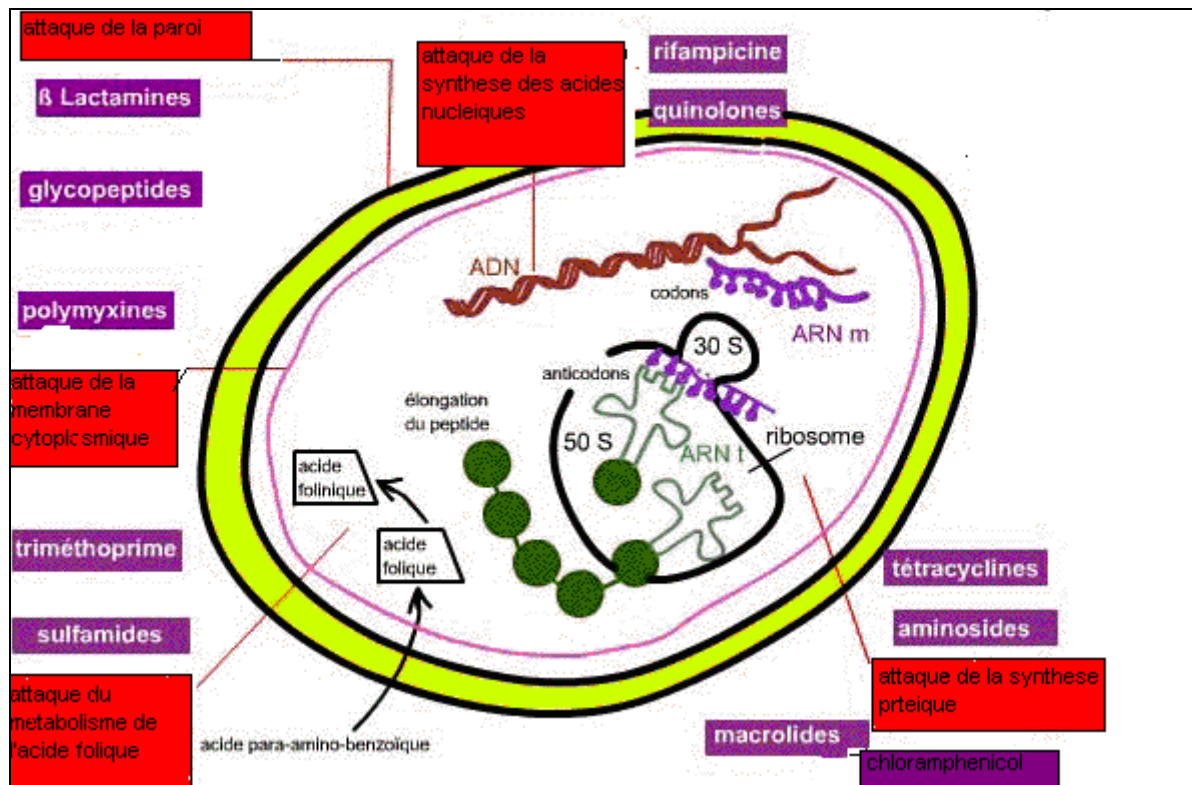
L'action des antibiotiques est basé sur le principe de la toxicité sélective c'est-à-dire la substance inhibe ou tue l'agent infectieux mais tolérée par l'hôte : action d'antibiotique sur un cible qui se trouve chez la bactérie et absent ou suffisamment différent chez l'hôte.



## 1. Les principales cibles des antibiotiques [17,18]

On distingue 4 cibles principales, correspondre à 4 niveaux d'action (fig. 1) :

- La synthèse de la paroi bactérienne
- La synthèse de la membrane cytoplasmique
- La synthèse protéique
- La synthèse des acides nucléiques
- Métabolisme intermédiaire



*Figure 1: les principales cibles des antibiotiques [19]*

## **2. Modes actions des antibiotiques**

### **2.1. Antibiotiques actifs sur la paroi bactérienne (fig. 1) [20]**

La bactérie est entourée par une paroi formée essentiellement de peptidoglycane qui est un polymère de sucre réticulé par des ponts de nature peptidique. L'inhibition de la synthèse des peptidoglycane ne se manifeste que sur les bactéries en croissance. L'effet bactéricide dépend que sur les conditions osmotiques extérieures.

#### **2.1.1. Les bêta-lactamines**

Les bêta-lactamines sont des molécules qui ont un anneau bêta-lactame commun à tous les antibiotiques de cette famille. Leur mécanisme d'action est le suivant :

- Pénétration jusqu'à la membrane cytoplasmique
- Fixation aux pénicilline binding proteins, ce sont des protéines localisées au niveau de la membrane cytoplasmique et dont certaines ont une activité carboxypeptidase, d'endopeptidase ou transpeptidase : ces enzymes sont impliqués dans la phase terminale de l'assemblage du peptidoglycane.
- Inhibition de la transpeptidation
- Activation des autolysines
- Mort cellulaire accompagné souvent de lyse cellulaire.

### **2.1.2. Les antibiotiques glycopeptiques**

Ce sont des antibiotiques bactéricides de nature glycopeptidiques. Il inhibe la synthèse de peptidoglycane en formant un complexe avec les résidus peptidyl-D-ala-D-ala des précurseurs lorsqu'ils émergent de la membrane cytoplasmique lors de leur transport à travers celle-ci.

### **2.1.3. Autres antibiotiques ayant un intérêt mineur**

On distingue :

- Des antibiotiques qui vont inhiber la synthèse des précurseurs du peptidoglycane comme les fosfomycines, les cyclosérines et les bacitracine.
- Des antibiotiques qui vont bloquer l'étape de transglycosylation comme : vancomycine
- Des antibiotiques qui vont bloquer l'étape de transpeptidation comme les beta-lactames.

## **2.2. Antibiotiques actifs sur la membrane cytoplasmique [18]**

Parmi ces antibiotiques on distingue les polymexines qui sont actifs que sur les bactéries Gram négatif. Ils agissent sur les membranes lipidiques, la membrane externe d'abord, puis la membrane cytoplasmique. La fixation de polymyxine va désorganiser la structure de ces membranes et les rendre perméable, ce qui aboutit à la mort rapide de la bactérie.

## **2.3. Antibiotiques actifs sur la synthèse protéique**

Les ribosomes bactériens (70S) sont suffisamment différents des ribosomes cytoplasmiques animal (80S) pour constituer de bonne cible.

### **2.3.1. Les aminoglycosides**

Ce sont des substances fortement polaires, ils se caractérisent par la présence d'un groupement cationique sur un anneau inositol et d'un ou plusieurs sucres aminés. Ils agissent en se fixant sur la sous unité 30S, à concentration subthérapeutique, ils entraînent des erreurs de lecture, à dose thérapeutique, ils inhibent l'élongation de la chaîne peptidique en bloquant le complexe d'initiation. En plus en diminuant l'AMP cyclique intracellulaire, il perturbe la barrière de perméabilité de la membrane cytoplasmique, ce qui conduit à la fuite vers l'extérieurs des constituant intracellulaire.

### **2.3.2. Les tétracyclines**

Il se lie de façon réversible au sous unité 30S du ribosome et empêche l'attachement des amino-acyl-tRNA au site A de ribosome.

### **2.3.3. Les chloramphénicols et thiamphénicol**

Il s'attache à la sous unité 50S de ribosome et empêche l'attachement des amino-acyl-tRNA et inhibe la formation des liaisons peptidiques. Ils sont bactériostatiques actifs sur Gram négatif, Gram positif et les anaérobies.

#### **2.3.4. Les macrolides et les lincosamides**

Ce sont des antibiotiques lipophiles constitués par un noyau laconique composé de 12 à 16 atomes. Sur cette structure sont fixés des sucres. Ils agissent en se fixant sur la sous unité 50S et ils inhibent la transpeptidation et la translocation. Les lincosamides ont la même action que les macrolides.

#### **2.3.5. Les streptogramines**

Les streptogramines constituent une classe d'antibiotiques naturels dont l'usage thérapeutique a longtemps été limité par leur insolubilité dans l'eau. Récemment, de nouveaux dérivés sémi-synthétiques (quinupristine/dalfopriline) ont été introduits sur le marché pour le traitement des infections qui sont causées par des bactéries multirésistantes.

Les streptogramines consistent en deux groupes (A et B) de substances structurellement indépendantes. Les composés du groupe A (dalfopriline) sont des macrolactones polyinsaturées, tandis que ceux du groupe B (quinupristine) sont des hexadepsipeptides cycliques.

Les streptogramines empêchent la croissance bactérienne en inhibant de façon synergistique la traduction: les composés des deux groupes A et B se lient au domaine de la peptidyltransférase du ribosome bactérien.

Les composés du groupe A interfèrent avec l'élongation de la chaîne polypeptidique en empêchant la liaison du aa-tRNA au ribosome et la formation de la liaison peptidique. Les composés du groupe B stimulent la dissociation du peptidyl-tRNA et pourraient aussi interférer avec le relâchement du polypeptide

complet en bloquant son accès au canal par lequel il quitte normalement le ribosome.

### **2.3.6. Les Oxazolidinones**

Les oxazolidinones constituent une nouvelle classe d'agents antibactériens de synthèse qui agissent envers les bactéries gram positif en inhibant la synthèse des protéines. Le linezolide est le premier dérivé à avoir été développé pour la clinique.

Le linezolide empêche la formation du complexe d'initiation fmet:tRNA:sous unité 30S. Il se fixe aussi sur la sous unité 50S du ribosome, dans une région où se fixe également le chloramphénicol, mais sans pour autant inhiber la peptidyl-transférase. Ce mode d'action particulier explique qu'aucune résistance croisée avec les autres inhibiteurs de la synthèse des protéines n'a été observée.

## **2.4. Les antibiotiques inhibant la synthèse ou le fonctionnement de l'ADN**

### **2.4.1. La rifampicine**

- Elle Bloque la transcription par la liaison à la RNA-polymérase bactérienne
- Elle est active contre les bactéries gram positives et les coques gram négatif mais est utilisée surtout contre les mycobactéries (tuberculose)
- La résistance est fréquente
- Elle est active par voie orale

### **2.4.2. Les quinolones**

Ils Inhibent la réplication de l'ADN en antagonisant la sous unité A de la gyrase (topoisomé-rase II). C'est une enzyme impliquée dans le maintien de la super-hélicité des molécules d'ADN et intervenant dans la réplication, la réparation, la recombinaison et la transposition de l'ADN. Les fluoroquinolones agissent aussi sur la topoisomérase IV (en particulier chez cer-taines bactéries gram positif). Très schématiquement, la gyrase est la cible primaire pour les bactéries gram négatif et la topoisomérase IV est la cible primaire pour les bactéries gram positif.

## **2.5. Les antibiotiques inhibiteurs du métabolisme intermédiaire**

### **2.5.1. Les sulfamides**

Ce sont des inhibiteurs par compétition de l'acide folique-synthétase: similitude de structure avec le PABA (acide p-aminobenzoïque); les cellules animales ne synthétisent pas l'acide folique.

### **2.5.2. Les trimethoprimes**

C'est un inhibiteur de la dihydrofolate-réductase bactérienne (il bloque donc la synthèse de l'acide tétrahydrofolique essentiel pour la synthèse de la thymidine, des purines et de quelques acides aminés). Effet en principe bactériostatique.

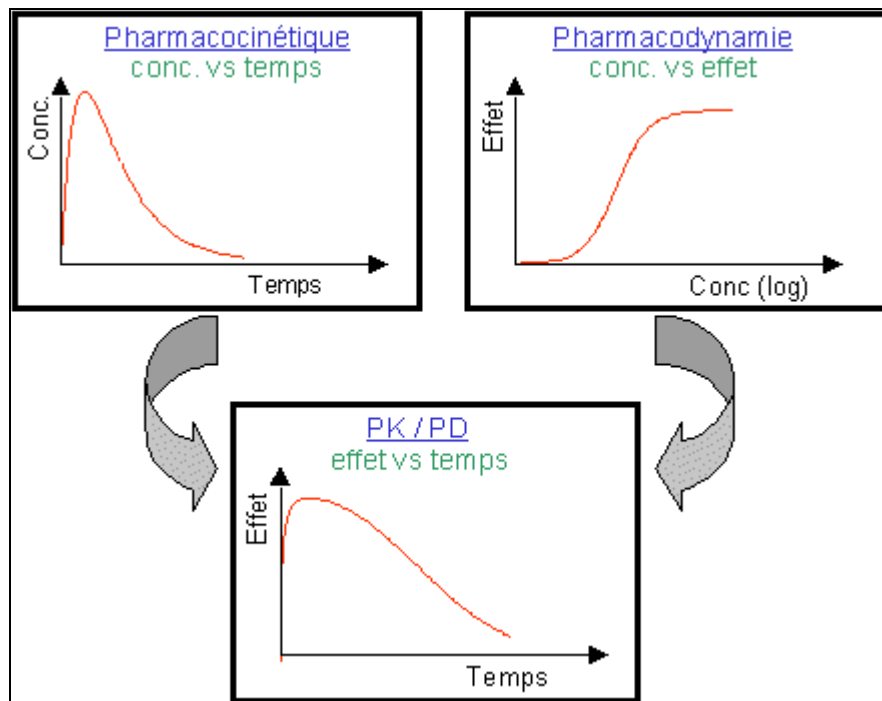
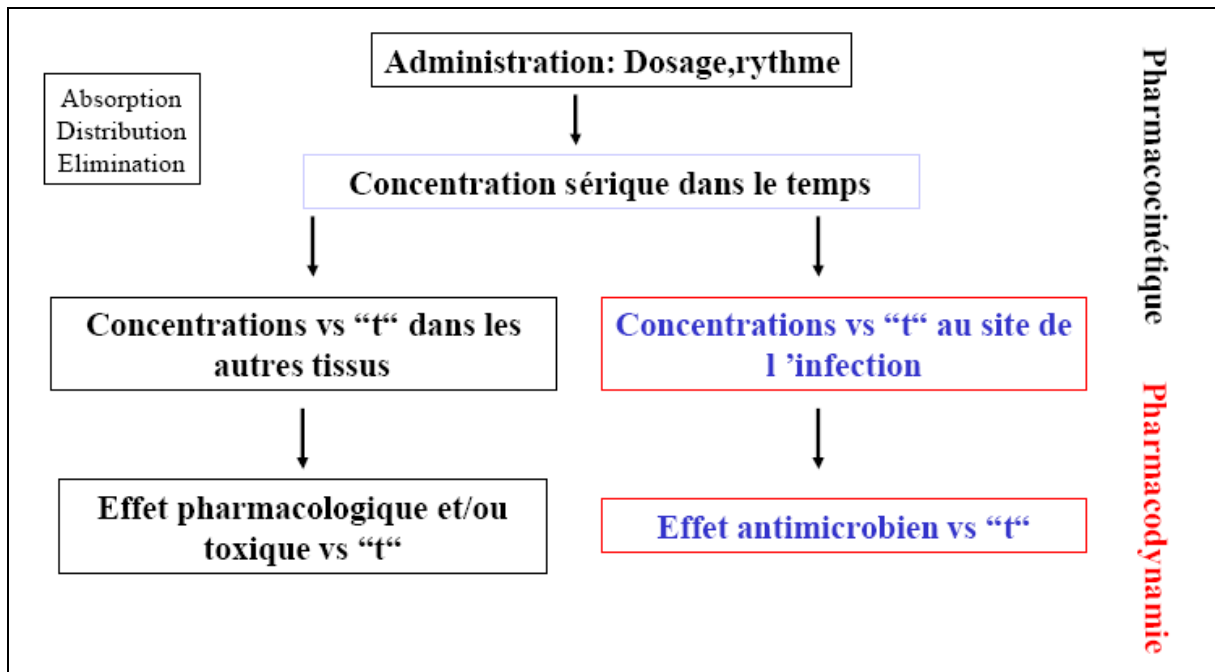
## **VI. PHARMACODYNAMIE ET PHARMACOCINETIQUE DES ANTIBIOTIQUES**

### **1. Rappel de base**

La connaissance de la pharmacocinétique (PK) et de la pharmacodynamique (PD) est très impotente pour comprendre l'effet d'un médicament.

L'étude de la pharmacodynamique nous permet de savoir l'effet du médicament sur l'organisme c'est-à-dire elle permet une étude détaillée de la façon dont les médicaments agissent alors que la pharmacocinétique rapporte ce que l'organisme fait au médicament c'est-à-dire elle étudie comment le corps absorbe, distribue, métabolise et excrète les médicaments.





***Figure 2: pharmacocinétique et pharmacodynamie des antibiotiques [21,2]***

## 2. Paramètres pharmacodynamiques

### 2.1. Antibiotique bactéricide ou bactériostatique [23]

Un antibiotique est dit bactériostatique lorsqu'il arrête la prolifération bactérienne ce qui permet la destruction des germes par les défenses de l'hot.

Un antibiotique bactéricide tue les bactéries. Ce type d'antibiotique sera préféré en cas d'infection grave et/ou à inoculum important, et chez tous les patients dont les défenses immunitaires sont déficientes.

La distinction entre les 2 types d'activité peut se faire en comparant in vitro **la CMI ou concentration minimale inhibitrice** qui se définit comme la plus petite concentration d'antibiotique qui inhibe toute culture visible d'une souche bactérienne après 18 heures de culture à 37°C et **la CMB ou concentration minimale bactéricide** qu'on peut définir comme la petite concentration d'antibiotique laissant 0,01% ou moins de survivants de l'inoculum initial après 18 heures de culture à 37°C. Un antibiotique peut être considéré comme bactéricide lorsque sa CMB est sensiblement égale à la CMI. Un antibiotique dont la CMB est très supérieure à la CMI sera considéré comme bactériostatique.

### 2.2. Effet post-antibiotique [24]

L'effet post-antibiotique est défini par le faite que l'action de certains antibiotiques sur la croissance bactérienne peut se prolonger au-delà du temps pendant lequel leur concentration demeure supérieure à la CMI. Cet effet varie

selon Le microorganisme cible, l'antibiotique utilisé, sa concentration, le temps d'exposition, Il est observé pour les antibiotiques dont le mode d'action implique une altération irréversible ou lentement réversible du métabolisme bactérien.

### **2.3. Association des antibiotiques**

Lors d'une association des antibiotiques on aura soit :

- Une synergie entre les antibiotiques associés c'est-à-dire L'effet total est supérieur à la somme des effets des 2 antibiotiques utilisés séparément.
- Un effet additif ou L'effet total est égal à la somme des effets des 2 antibiotiques utilisés séparément.
- Un antagonisme ou L'effet total est inférieur à la somme des effets des 2 antibiotiques utilisés séparément

### **3. Paramètres pharmacocinétiques contrôlant l'efficacité des antibiotiques**

Pendant longtemps on a considéré qu'un antibiotique était actif simplement si sa concentration au site d'infection était supérieure à la CMI. Ceci était fondé sur l'examen de modèles in vitro statiques, c'est-à-dire où les concentrations d'antibiotiques sont maintenues constantes.

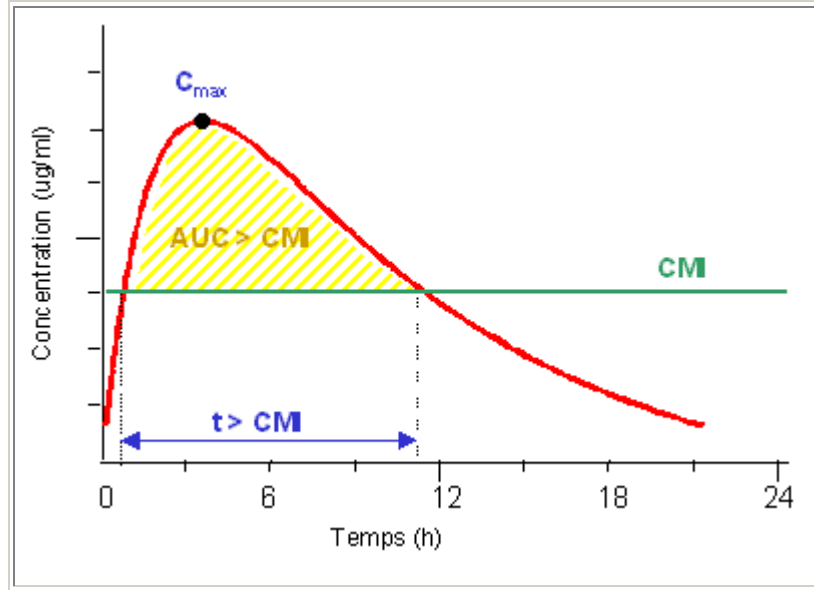
Or, l'administration in vivo, qui se fait la plupart du temps de manière discontinue, entraîne des variations importantes de la concentration de l'antibiotique. Les recherches récentes, menées tant in vitro que in vivo, ont permis de mieux définir les paramètres pharmacocinétiques déterminant l'activité de chaque classe. La relation antibiotique - agent infectieux est donc

largement dynamique et implique tant des paramètres de concentration que de temps (durée de l'exposition et délai entre périodes d'exposition).

Les paramètres les plus importants à cet égard sont:

**Tableau II : Paramètres PK d'un antibiotique à considérer dans l'étude de ses propriétés PD [21, 25]**

Paramètres directs	Paramètres dérivés	Explication
C <sub>max</sub> (ou pic sérique)	C <sub>max</sub> /CMI	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pic sérique (C<sub>max</sub>) = concentration maximale d'antibiotique obtenue dans le sérum</li> <li>- C<sub>max</sub>/CMI: indicateur d'efficacité pour les antibiotiques dont l'activité bactéricide augmente avec la concentration en antibiotique et qui présentent un effet postantibiotique important et dépendant de la dose</li> <li>- Un apport important en antibiotique garantit dans ce cas une réduction drastique de l'inoculum bactérien qui pourra se maintenir jusqu'à une nouvelle administration grâce à l'effet postantibiotique- Exemple: aminoglycosides</li> </ul>
T (temps d'exposition)	t > CMI	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Temps pendant lequel la concentration de l'antibiotique se situe au-delà de la CMI</li> <li>- Détermine l'activité d'antibiotiques qui ne présentent pas ou peu d'effet postantibiotique et dont l'effet bactéricide dépend du temps d'exposition mais pas de la concentration</li> <li>- Exemple: beta-lactames</li> </ul>
AUC (ou ASC) : aire sous la courbe	AUC/CMI	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Donne une mesure globale de la quantité totale de médicament auquel est exposé l'organisme</li> <li>- Paramètre déterminant dans l'activité des antibiotiques qui présentent une bactéricidie rapide et dépendante de la concentration, et un effet postantibiotique dépendant de la dose et du temps d'exposition</li> <li>- Exemple: fluoroquinolones, tétracyclines, azithromycine</li> </ul>



**Figure 3: paramètres PK d'un antibiotique à considérer dans l'étude de ses propriétés PD [21,25]**

#### **4. Classification pharmacocinétique et pharmacodynamique des Antibiotiques (tableau 2)**

Les antibiotiques actuellement disponibles peuvent être classés en 3 groupes montrant une dépendance prédominante vis-à-vis soit :

- Du temps ( $t > CMI$ )
- Du rapport ASC/CMI
- Du rapport ASC/CMI et du rapport pic/CMI

<b>Types de propriétés PK/PD des antibiotiques (d'après WA Craig, 2000)</b>		
<b>1. Antibiotiques avec effet temps-dépendant, pas ou peu d'influence de la concentration, et peu d'effets persistants</b>		
Antibiotique	Paramètre PK/PD	But
<ul style="list-style-type: none"> <li>β-lactames</li> <li>Clindamycine</li> <li>Oxazolidinones</li> <li>Macrolides</li> <li>Flucytosine</li> </ul>	<b>Temps au-delà de la CMI</b>	Maximiser ce temps au-delà de la CMI
<b>2. Antibiotiques avec effet temps-dépendant, pas ou peu d'influence de la concentration, mais des effets persistants prononcés</b>		
Antibiotique	Paramètre PK/PD	But
<ul style="list-style-type: none"> <li>Glycopeptides</li> <li>Tétracyclines</li> <li>Azithromycine</li> <li>Streptogramines</li> <li>Fluconazole</li> </ul>	<b>Rapport ASC<sub>24h</sub> / CMI</b>	Optimiser la quantité d'antibiotique administré
<b>3. Antibiotiques à activité bactéricide concentration-dépendante et doués d'effets persistants prolongés (effet postantibiotique)</b>		
Antibiotique	Paramètre PK/PD	But
<ul style="list-style-type: none"> <li>Aminoglycosides</li> <li>Fluoroquinolones</li> <li>Daptomycine</li> <li>Kétolides</li> <li>Amphotéricine B</li> </ul>	<b>Pic et rapport ASC<sub>24h</sub> / CMI</b>	Optimiser le pic et la quantité d'antibiotique

***Figure 4: Types de propriétés PK/PD des antibiotiques [21]***

## **VII. ANTIBIOTHERAPIE [12,26]**

### **1. Le choix d'antibiotique**

Le choix optimal d'un antibiotique dépend de plusieurs facteurs :

- Germe responsable et sa sensibilité aux antibiotiques
- Site d'infection avec une bonne pénétration d'antibiotique
- Tenir compte de terrain
- Risque écologique
- Intégrer la notion de coût

#### **1.1. Le Germe**

Les prélèvements bactériologiques doivent impérativement précéder la mise en route d'un traitement antibiotique.

Une fois que l'isolement et l'identification de la bactérie sont effectués, il faut procéder à l'étude de la sensibilité aux antibiotiques par la détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) et la concentration minimale bactéricide (CMB) essentiellement.

#### **1.2. Le site de l'infection**

Pour qu'un antibiotique soit actif sur un germe, il est essentiel qu'il le rencontre, et ce, pendant le temps nécessaire à l'efficacité de l'échange. C'est dire



l'importance de connaître les capacités d'un antibiotique à pénétrer suffisamment et à se concentrer en un site donné.

### **1.3. Le terrain**

Le terrain du patient doit également constituer une préoccupation avant la mise en route d'un traitement antibiotique.

Il est vrai qu'il y a des états physiologiques facilement contrôlables, mais il existe également des états pathologiques qui peuvent poser de sérieux problèmes dans le choix d'un antibiotique.

En effet, certains antibiotiques, en raison de leurs effets toxiques, risquent d'aggraver des tares préexistantes (insuffisance rénale, insuffisance hépatique, SIDA).

### **1.4. Risque écologique**

Parmi les effets indésirables des antibiotiques, il en est un qui a une importance capitale, c'est la modification de la flore bactérienne normale de l'individu qui peut entraîner la sélection de souches résistantes, non seulement à l'antibiotique administré, mais aussi, en fonction de la nature de la résistance, à d'autres familles d'antibiotiques.

### **1.5. Coût**

Devant la consommation importante d'antibiotiques, le coût devient un élément fondamental.

Dans certaines circonstances pour traiter une infection, le prix du traitement peut être multiplié par vingt, à efficacité égale.

Cette situation appelle à une sérieuse réflexion pour uniformiser les attitudes thérapeutiques dans le sens où, à efficacité égale, le choix sera donné à la molécule la moins coûteuse.

## **2. Modalité de prescription**

Une fois que le choix de l'antibiotique est déterminé en fonction des critères précédemment décrits, il conviendra de préciser les modalités d'administration.

Devant une infection aiguë à son début, dont le diagnostic clinique et microbiologique est des plus probables, une monothérapie bien choisie, avec un spectre le plus étroit possible, est suffisante.

Cette monothérapie est possible également dans les infections sévères lorsque le germe est sensible, le foyer infectieux d'accès facile à des concentrations d'antibiotique suffisantes, chez un sujet aux défenses naturelles intactes. Ce n'est que dans quelques circonstances, qu'il est licite d'associer des antibiotiques :

- Elargissement du spectre antibactérien s'il s'agit d'une neutropénie ou d'une infection à germes multiple.
- La recherche d'une synergie, d'un effet bactéricide maximal rapidement obtenu (Endocardite).
- La prévention de mutants résistants dont le risque est majeure lorsque l'inoculum est important. (Associer par exemple gésalactamines et aminosides)

### **3. La durée de traitement**

Quant à la durée, les propriétés bactéricides des nouvelles molécules permettent de raccourcir la durée du traitement.

Il faut savoir aussi que l'arrêt du traitement ne se fait jamais de manière progressive.

Le seul critère de guérison est l'absence de reprise évolutive à l'arrêt du traitement.

### **4. Cause d'échec d'une antibiothérapie**

Les principales erreurs dans l'antibiothérapie :

- Absence de prélèvement avant traitement
- Spectre large ou étroit
- Association injustifiée fréquentes
- Non prise compte de l'écologie locale
- Pas d'adaptation aux résultats bactériologique
- Posologie incorrecte
- Durée prolongée
- Absence de concentration avec l'infectiologie

## **VIII. LES EFFETS INDESIRABLES DES ANTIBIOTIQUES [27]**

Toute la gamme des effets indésirables médicamenteux peut se voir, pour les antibiotiques.

- Pour la plupart, ils ont plusieurs effets *dose-dépendants* qu'on peut mettre en évidence chez l'animal. Ils peuvent être soit pharmacologique (les macrolides ont un effet « motiline-like », et augmentent le transit ; les aminosides ont un effet curarisant), soit toxiques (par exemple, les aminosides ont une toxicité rénale et cochléaire (organe de Corti), qui conditionnent en partie le mode d'administration.
- Certains antibiotiques sont inhibiteurs (ex : macrolides), d'autres sont inducteurs enzymatiques (ex : rifampicine) et ils peuvent donc modifier l'effet d'autres médicaments présents dans l'organisme en même temps qu'eux.
- Des réactions de mécanisme *immuno-allergique*, non prévisibles par l'expérimentation animale, peuvent être induites. Certaines classes (bêta-lactamines, sulfamides) sont plus souvent que d'autres à l'origine de telles réactions. Le médicament, ou une partie de celui-ci, joue le rôle d'haptène. Si la structure chimique de cette haptène est commune à plusieurs molécules, et a été responsable d'une première réaction allergique, il peut se produire des allergies dites « *croisées* », lors de l'introduction de l'une des autres molécules de la même famille chez le sujet. En terme de prévention, *l'interrogatoire* est essentiel pour éviter une réintroduction chez un sujet qui a fait une réaction immuno-allergique à un principe actif de la classe (mais il faudra parfois traduire ce que le sujet en dit, car l'allergie n'ayant pas le même sens pour un médecin et pour le public), puisqu'une réintroduction peut induire un effet plus grave que la fois précédente. Les manifestations possibles d'une réaction immuno-allergique humorale ou cellulaire médicamenteuse sont multiples,

précoces ou plus tardives, et vont de la réaction anaphylactique à une atteinte cytotoxique de n'importe quel organe ou système.

- Fièvre : les antibiotiques, comme d'autres médicaments, peuvent parfois induire des fièvres, dont le mécanisme est souvent immuno-allergique (béta-lactamines +), en général rythmées par les prises. C'est très gênant pour un antibiotique, dont on suit souvent l'efficacité sur ... la température !
- Certains antibiotiques se présentent sous forme de sels de *sodium*, et représentent un apport de sel qui doit être pris en compte chez certains malades.
- Enfin, il peut exister des effets indésirables, résultant de l'efficacité sur les germes :  
soit liés à la libération de substances variées par les bactéries tuées,  
soit une colonisation d'un organe par un germe sélectionné : c'est le cas de la colite pseudo-membraneuse due au *Clostridium difficile*, induite par de nombreux antibiotiques.

# **Chapitre II: RESISTANCE BACTERIENNE**

## **I. DEFINITIONS**

Selon l'OMS une souche est dite résistante lorsqu'elle supporte une concentration notablement plus élevée que celle qui inhibe la multiplication de la majorité des autres individus de la même culture, ou des autres souches de la même espèce. Telle est l'interprétation de la résistance in vitro (rapport technique n°210 de l'OMS, 1961).

## **II. TYPES DE RESISTANCES [28, 29, 30,31]**

### **7. Résistance pharmacologique**

Il se définit par une valeur de CMI trop élevée pour permettre un traitement efficace par un antibiotique donné, tenant compte de sa posologie. Ceci conduit à la définition des « points critiques » fixant une limite de sensibilité des organismes d'intérêt définie par des organisations nationales ou internationales.

## **8. Résistance microbiologique**

C'est la possibilité pour une bactérie de se multiplier in vitro en présence d'une concentration d'antibiotique supérieur à celles qui permettent normalement d'inhiber la croissance des bactéries de même espèce.

## **9. Résistance clinique**

C'est une expression de la résistance in vivo par l'échec thérapeutique qui peut avoir des causes multiples. L'une de ces causes est la résistance microbiologique.

## **10. Résistance croisée**

Cette résistance fait référence au spectre d'inactivation lié à un mécanisme de résistance vis-à-vis de divers antibiotiques appartenant à la même famille ou sous-groupe. Cette notion est utilisée lors de lecture interprétative de l'antibiogramme.

## **11. Résistance associée**

Elle concerne plusieurs antibiotiques de famille différente. En générale, elle est due l'association de plusieurs mécanismes de résistance.

## 12. La multirésistance

On parle de multirésistance lorsqu' une bactérie est résistante à la majorité des antibiotiques.

### III. MECANISMES DE RESISTANCES AUX ANTIBIOTIQUES [32, 33,34]

La progression de la résistance bactérienne aux antibiotiques causent des infections difficiles à traiter et pose un problème de santé publique. Les bactéries résistant sont souvent la cause des infections nosocomiales aggravant le pronostic des malades, prolonge leur hospitalisation et augmentant les coûts de traitement. Dans la résistance on distingue

**La résistance naturelle** : c'est une insensibilité aux antibiotiques, existant naturellement chez tout les membres d'un genre ou d'une espèce bactérienne, elle fait donc partie du patrimoine génétique normale du germe.

**La résistance acquise** : c'est l'acquisition de nouveaux gènes capable de rendre la bactérie résistante à un antibiotique ou un groupe d'antibiotiques. Ce nouveau gène peut être obtenu soit par mutation au niveau de chromosome qui est un phénomène rare soit par transfert d'ADN de plasmide conjugatifs ou de transposons.

On distingue deux types de mécanismes de la résistance :



## 4. Mécanisme génétique de la résistance acquise

Une bactérie peut ainsi acquérir une résistance aux antibiotiques par deux grands mécanismes génétiques. L'un a pour support le chromosome et définit une résistance chromosomique, l'autre a pour support les plasmides ou les éléments transposables ou les intégrons et ils définissent une résistance extra-chromosomique.

### 4.1. Résistance chromosomique

La résistance chromosomique résulte d'une mutation dont elle présente tous les caractères :

- La rareté : une mutation se produit au moyenne toutes les  $10^5$  à  $10^{10}$  division mais compte tenu de l'importance des populations bactériennes dans un foyer infectieux, la probabilité d'existence d'une bactérie résistante à un antibiotique n'est pas négligeable.
- La spécificité : la mutation n'affecte généralement qu'un caractère et la résistance ne touche qu'un antibiotique ou une famille d'antibiotique ayant le même mode d'action. Il existe toutefois des exceptions notables à cette règle, comme par exemple chez *Serratia marcescens* et *Pseudomonas aeruginosa* ou une seule mutation entraîne une résistance simultanée aux bêta-lactamines et aux aminosides.
- Indépendance : La probabilité de deux mutations simultanées est égale au produit du tau de mutation et elle est donc très faible. Cette indépendance des mutations constitue un des meilleurs arguments pour justifier l'association des antibiotiques.

- **Transmissibilité :** Une mutation résulte de la modification d'un gène, elle est permanente (sauf mutation reverse) et elle a un caractère héréditaire (transmission sur un mode vertical de bactérie mère à bactéries filles). Toutes les mutations ont pour conséquence la perte ou la modification d'une protéine structurale ou enzymatique et une bactérie mutée est souvent contre sélectionnée en l'absence d'antibiotique. Pour certains antibiotiques (streptomycine, rifamycines, quinolones, acide fusidique, novobiocine) une seule mutation peut conférer une résistance à des taux thérapeutiques élevés alors que pour d'autres molécules (pénicilline, chloramphénicol) la résistance à des concentrations élevées ne se manifeste qu'après des mutations successives. Dans ce dernier cas, chaque mutation augmente la résistance et plusieurs mutations sont nécessaires pour entraîner une résistance élevée.

## **4.2. La résistance extra-chromosomique**

### **a. Plasmides :**

Les premiers plasmides de résistance aux antibiotiques ont été décrits au Japon en 1950, lors d'une épidémie de dysenterie bacillaire à *Shigella flexneri*. Depuis cette date, des plasmides de résistance ont été retrouvés chez de très nombreuses espèces et on a constaté que la résistance plasmidique concerne de très nombreux antibiotiques.

Les caractéristiques de cette résistance sont :

- Le niveau de résistance plasmidique est en général élevé

- Phénomène liée directement à l'utilisation d'antibiotiques : les antibiotiques à spectre large peuvent sélectionner dans les populations commensales de l'organisme les bactéries porteuses de plasmides R
- Phénomène non spécifique d'une famille d'antibiotique. Plusieurs groupes d'antibiotiques différents sont touchés après administration d'un seul d'entre eux
- La perte d'un ou plusieurs caractères de résistance est possible mais rare

#### **b. Les transposons :**

Ce sont des fragments d'ADN, capable de changer sa localisation dans le génome sans jamais apparaître à l'état libre. Ils codent pour les déterminants de la transposition et ceux d'autres fonctions telles que la résistance aux antibiotiques en s'intégrant soit dans le chromosome soit dans le plasmide, en allant de l'un à l'autre.

### **5. Mécanisme biochimique de la résistance acquise**

Dans ce mécanisme on distingue 3 grands groupes de mécanismes :

- Diminution de la perméabilité et efflux actif
- Modification de la cible des antibiotiques
- Production d'enzymes inactivant les antibiotiques.

## 5.1. Diminution de la perméabilité et efflux actif

### **Diminution de la perméabilité :**

Une diminution de la perméabilité résulte souvent d'une mutation affectant la structure des porines ou diminuant la synthèse des porines. C'est chez *Escherichia coli*, les *Enterobacter* spp., les *Serratia* spp., les *Klebsiella* spp. et *Pseudomonas aeruginosa* que ce mécanisme a le plus d'importance : une ou plusieurs modifications des porines sont à l'origine d'une résistance acquise aux bêta-lactamines, aux quinolones, au chloramphénicol, aux sulfamides, au triméthoprime et aux tétracyclines.

Dans le cas des aminosides, l'imperméabilité résulte d'un mécanisme différent. Elle est due à des mutations modifiant le système de transport actif de ces molécules et provoquant une diminution d'activité de tous les aminosides.

### **Efflux actif :**

Ce type de résistance est largement répandu chez les bacilles Gram négatifs. Des mutations dans les régions régulatrices des opérons des systèmes d'efflux multi-drogues peuvent conduire à une sur-expression des systèmes d'efflux constitutifs, associée ou non à une perte des porines, et conférer une multirésistance aux antibiotiques. Ainsi, la mutation des gènes *marRAB* de *Escherichia coli* entraîne une résistance aux quinolones, au chloramphénicol et aux tétracyclines.

Une acquisition de gènes peut être à l'origine de systèmes d'efflux spécifiques. Contrairement aux systèmes d'efflux multi-drogues, les systèmes d'efflux spécifiques ne permettent que l'exportation de molécules apparentées.

Le Premier exemple connu de résistance acquise par efflux transmembranaire spécifique est celui des tétracyclines. Des transposons (Tn 10 et Tn 1721) codent pour des protéines (protéines Tet) qui exportent les tétracyclines à travers la membrane cytoplasmique. Selon les protéines Tet synthétisées, la résistance concerne toutes les tétracyclines sauf la minocycline ou toutes les tétracyclines y compris la minocycline.

## 5.2. Modification de la cible d'antibiotique

**Modification d'affinité des PLP** : les PLP ou protéines liant la pénicilline sont des enzymes qui catalysent l'étape finale de la biosynthèse des peptidoglycanes et qui sont les cibles des bêta-lactamines. Cette modification est rencontrée plus chez les bactéries Gram positif que chez les bactéries Gram négatif. La modification d'affinité des PLP résulte de trois mécanismes :

- Diminution de l'affinité des PLP pour les bêta-lactamines (*Clostridium perfringens*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*).
- Augmentation de la synthèse des PLP existantes avec hyper-expression de PLP possédant naturellement une faible affinité pour les bêta-lactamines. Cette situation est bien connue chez les *Enterococcus* spp où des souches résistent par augmentation de synthèse de la PLP.
- Synthèse d'une ou de plusieurs nouvelles PLP insensibles aux bêta-lactamines (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*) et liée à l'acquisition de nouveaux gènes.

Le meilleur exemple est le cas des souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline, l'acquisition et l'intégration dans le chromosome d'un gène (*mecA*), d'origine mal connue, induit la synthèse d'une nouvelle PLP (la PLP

2a). La PLP 2a est capable d'assurer à elle seule l'assemblage du peptidoglycane et elle confère une résistance à toutes les bêta-lactamines.

**Modification de la cible des glycopeptides** : La cible d'action des peptidoglycans est constituée de dipeptide D-ala-D-ala. Une modification de ce dipeptide qui a été mise en évidence chez les entérocoques résistants grâce à un mécanisme qui est l'un des plus complexes connus en matière de résistance aux antibiotiques. Deux types de résistance acquise ont été décrits chez les entérocoques, l'un concerne la vancomycine et la teicoplanine, l'autre ne concerne que la vancomycine. Ces deux types de résistance sont inductibles par les glycopeptides et la résistance n'apparaît donc qu'en présence de ces antibiotiques. Les gènes responsables de cette résistance sont présents sur des transposons (notamment Tn 1546) hébergés soit sur un plasmide autotransférable soit sur le chromosome. Cette résistance se manifeste par le remplacement de l'extrémité D-ala-D-ala par un motif sans affinité pour les glycopeptides.

**Modification de la cible des quinolones** : des mutations dans le gène *gyr A* entraîne des modifications dans la sous unité A d'ADN gyrase et diminuer l'affinité des quinolones pour leur cible ce qui provoque une résistance croisée, à des degrés divers, pour l'ensemble des quinolones.

Des mutations dans le gène *gyrB* (codant pour la sous-unité B de l'ADN gyrase) peuvent modifier les acides aminés 426 ou 447 chez *Escherichia coli* ou les acides aminés 437 ou 458 chez *Staphylococcus aureus* (ces acides aminés déterminent le Quinolone Resistance-Determining Région (QRDR). de la sous-unité B).

L'association d'une mutation dans le gène *gyrA* et dans le gène *gyrB* a été observée chez une souche de *Staphylococcus aureus*.

Des mutations du gène *parC*, codant pour les sous-unités ParC de la topoisomérase IV (deuxième cible des quinolones), provoquent également un phénotype de résistance aux quinolones.

**Modifications des cibles du sulfamide et de triméthoprime** : La substitution de cible est un des mécanismes de résistance observés avec les sulfamides et le triméthoprime. Il résulte de l'acquisition de plasmides codant pour une dihydroptéroate synthétase ou une dihydrofolate réductase, ayant un rôle physiologique identique à celui des enzymes codées par le chromosome mais insensibles à l'agent antibactérien. Ces bactéries produisent donc des enzymes chromosomiques sensibles et des enzymes plasmidiques résistantes.

Une modification par mutation de la dihydroptéroate synthétase ou de la dihydrofolate réductase confère, respectivement, une résistance aux sulfamides ou au triméthoprime.

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

L'acquisition aussi d'un plasmide portant les gènes *erm* (erythromycin ribosome methylation) conduit à la synthèse d'une méthylase qui méthyle l'ARNr 23S et empêche la fixation des macrolides, des lincosamides et des streptogramines de type B (résistance MLSB). La synthèse de cette méthylase peut être constitutive

ou inductible. Lorsqu'elle est constitutive, on note d'emblée une résistance à l'ensemble des MLS. Lorsqu'elle est inductible, sa synthèse est déclenchée par l'érythromycine et l'oléandomycine.

**Modification de l'ARN polymérase** : La résistance à la rifampicine, observée chez *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* et chez les staphylocoques, est liée à la mutation du gène *rpoβ* qui code pour la sous-unité β de l'ARN polymérase.

### 5.3. Les enzymes inactivant les antibiotiques

**Les bêta-lactamases** : Les premiers bêta-lactamases ont été découverte en 1940 chez *Escherichia coli*.

Après de nouvelles enzymes sont mis en évidence : pénicillinase, cephalosporinase, pénicillinase à large spectre, et bêta-lactamase à spectre élargi. Ces enzymes sont capables de cliver le cycle bêta-lactame et sont les principales responsables de la résistance aux bêta-lactamines.

**Les enzymes inactivant les aminosides** : L'inactivation enzymatique des aminosides est le mécanisme de résistance le plus souvent observé. Il permet d'expliquer la résistance de plus de 95 % des souches d'entérobactéries résistantes aux aminosides, de 95 % des souches de *Acinetobacter spp.* De 95 % des souches de bactéries à Gram positif et de 50 % des souches de *Pseudomonas aeruginosa*.



Tous les aminosides possèdent des groupements aminés et des groupements hydroxyles nécessaires à leur activité et ces groupements peuvent être la cible de trois classes d'enzymes :

- Les acétyltransférases catalysent l'acétylation des groupements aminés.
- Les nucléotidyltransférases ou O-adénylyl (ANT ou AAD) agissent par adénylation des groupements hydroxyles.
- Les phosphotransférases transfèrent un groupement phosphate sur les groupements hydroxyles.

**Les enzymes inactivant les phénicolés** : L'inactivation enzymatique est également le mécanisme de résistance le plus fréquent pour le chloramphénicol et le thiamphénicol. Elle consiste en l'acétylation par un chloramphénicol acétyltransférase du groupement hydroxyle de la molécule. On a identifié 3 enzymes chez les bactéries à Gram négatif et cinq chez les bactéries à Gram positif. A l'exception de *Streptococcus pneumoniae*, ces enzymes sont codées par des plasmides. Les chloramphénicol acétyltransférases sont cependant inactifs sur le florfénicol.

**Autre antibiotique** : Des mécanismes d'inactivation enzymatique ont été observés pour les tétracyclines, les macrolides et les lincosamides mais ils ne constituent pas le mécanisme principal de résistance.

## 6. Un nouveau mécanisme de résistance d'origine inconnu [35, 36,37]

En 1998, au nord-américain un nouveau mécanisme de résistance aux quinolones fut décrit dans une souche de *klebsiella pneumoniae*. Ce déterminant de résistance est une protéine qui s'intercale entre les topo-isomérases de type II et les quinolones et fluoroquinolone bloquant ainsi tout ou une partie de leur activité antibiotique. Cette résistance est plasmidique c'est-à-dire transférable d'une souche d'entérobactérie à une autre. Après avoir été identifié aux Etats-Unis, ce mécanisme de résistance fut trouvé dans de nombreuses autres souches nord-américaines, quelques souches d'*E. coli* de chine, une souche de *providencia stuartii* d'Egypte et très récemment dans des souches de *E. coli* de Corée du sud.

# Chapitre III : LES CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES DES BACTERIES MULTIRESISTANTES

## I. LES PRINCIPALES BACTERIES MULTIRESISTANTES

### 1. Les bactéries multiresistantes responsables des infections hospitalières ou les infections nosocomiales [38,39, 40]

*Infection* : c'est la pénétration dans un organisme d'un agent étranger (bactérie, virus, champignon, parasite) capable de s'y multiplier et d'y induire des lésions pathologiques. L'infection peut s'accompagner de manifestations cliniques.

*Nosocomiales* : vient du grec "*nosokomeone*" et signifie "hôpital". C'est ce qui se contracte à l'hôpital.

Une infection est dite nosocomiale si elle était absente à l'admission à l'hôpital. Ce critère est applicable à toutes les infections. Lorsque la situation précise à l'admission n'est pas connue, un délai d'au moins 48 heures après l'admission (ou un délai supérieur à la période d'incubation lorsque celle-ci est connue) est communément accepté pour séparer une infection d'acquisition communautaire d'une infection nosocomiale. Toutefois, il est recommandé d'apprécier dans

chaque cas douteux, la plausibilité du lien causal entre l'hospitalisation et l'infection. Pour les infections de plaie opératoire, on accepte comme nosocomiales les infections survenues dans les 30 jours suivant l'intervention, ou - s'il y a mise en place d'une prothèse ou d'un implant - dans l'année qui suit l'intervention.

Pendant longtemps le problème de la résistance était considéré comme un problème strictement hospitalier réservé aux bactéries responsables d'infections nosocomiales (IN). L'hôpital constituant un environnement propice au développement et à la dissémination des résistances bactériennes.

L'émergence et la fréquence croissante à l'hôpital de bactéries multi-résistantes aux antibiotiques (BMR) a été favorisée par un certain nombre de facteurs :

- Une augmentation du nombre de patients à risque infectieux élevé du fait des procédures invasives et des traitements immunosuppresseurs.
- L'utilisation massive des antibiotiques favorisant la sélection des bactéries les plus résistantes.
- La transmission croisée par l'intermédiaire du personnel soignant favorisant la dissémination des BMR.

La recrudescence des BMR en milieu hospitalier est un phénomène mondial, il est observé pour toutes les espèces bactériennes mais à des degrés variables selon les pays et les services en fonction des habitudes de prescription et des pratiques d'hygiène. C'est dans les services de réanimation que leur fréquence est la plus élevée.

Le développement et la fréquence de bactéries résistantes parmi les espèces communément responsables d'IN a eu pour conséquence une consommation accrue de certains antibiotiques, plus précisément les molécules les plus récentes

comme les nouvelles beta-lactamines, les glycopeptides et les fluoroquinolones entraînant ainsi une escalade des résistances.

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

*S. aureus* est une des deux principales espèces responsables d'IN. Le développement incontrôlé des épidémies de SARM et les preuves répétées de leur diffusion clonale justifient à eux seuls la mise en place d'un programme de lutte contre les BMR. Les SARM représentent 5 à 10% des bactéries isolées des IN. Les SARM sont principalement impliquées dans les IN cutanées, du site opératoire (30%), des voies urinaires et respiratoires (20%) et les bactériémies (10%). Le délai moyen d'acquisition (délai entre l'admission et le premier prélèvement à visée diagnostique positif) est d'environ 17 jours [41]. Les SARM, résistants à toutes les beta-lactamines, sont très souvent résistants aussi aux aminosides, aux macrolides et aux fluoroquinolones. Depuis quelques années, les souches de SARM se sont diversifiées (ex : souches de SARM sensibles à la gentamicine) ce qui ne résout pas pour autant les problèmes thérapeutiques et ne doit en rien modifier la stratégie de lutte contre leur diffusion. En effet, les souches de SARM sensibles à la gentamicine, mais résistantes au moins aux fluoroquinolones ont rapidement diffusé dans les hôpitaux français, ce qui montre bien la nécessité absolue de lutter globalement contre le phénomène de diffusion épidémique des SARM. Le fait que les SARM de sensibilité diminuée aux glycopeptides (GISA) aient essentiellement été rapportés dans trois pays à forte incidence de SARM (Japon, USA, France), justifie aussi cette attitude [40].

## **b. Entérobactéries productrices de $\beta$ -lactamase à spectre étendu (EBLSE)**

Les entérobactéries dans leur ensemble représentent 35 à 40% des bactéries responsables d'IN. Les EBLSE représentent environ 1% des bactéries isolées des IN. Les infections à EBLSE s'observent sous la forme de cas apparemment isolés, de cas groupés, ou de véritables épidémies. La tendance à la diffusion clonale des EBLSE est bien démontrée. Les EBLSE sont principalement impliquées dans les infections urinaires (plus de 50%), symptomatiques ou non, les bactériémies (5 à 20%) et les infections de plaies ou de site opératoire (10 à 20%). Les souches d'EBLSE (principalement *K. pneumoniae*, mais aussi *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter sp.*) sont résistantes à l'ensemble des beta-lactamines (sauf les céphamycines et l'imipénème), aux aminosides et très souvent aux fluoroquinolones [42].

## **c. Entérocoque résistant à la vancomycine (ERV)**

Les entérocoques représentent 5 à 8% des bactéries responsables d'IN. Les ERV, le plus souvent de l'espèce *E. faecium*, sont encore rarement isolés en France : les ERV représentent environ 1% des souches d'entérocoques isolées à l'hôpital et il y a environ 1% de porteurs d'ERV dans la population générale [32]. En revanche, l'incidence de leur portage dans la communauté peut atteindre 12 à 28% dans certains pays européens, l'alimentation étant une source possible de contamination. Aux États-Unis, les ERV représentent plus de 15% des souches d'entérocoques isolées en unités de soins intensifs. La sélection d'ERV en milieu hospitalier est due généralement aux traitements antibiotiques, en particulier par

glycopeptides, mais l'acquisition est aussi possible par transmission croisée (diffusion clonale).

**d. *Acinetobacter baumannii* multirésistant (résistant à la ticarcilline) (ABR)**

Les *A. baumannii* représentent 2 à 4% des bactéries responsables d'IN. Les ABR jouent un rôle croissant dans les IN dans certains secteurs hospitaliers (unité de soins intensifs) et sont souvent à l'origine de bouffées épidémiques dans lesquelles est impliquée la forte contamination de l'environnement des patients porteurs. Certaines souches épidémiques résistantes à l'imipénème conduisent à des impasses thérapeutiques [41].

**e. *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant (PAR)**

En générale les *P. aeruginosa* représentent 10 à 11% des bactéries responsables d'IN. Les souches de *P. aeruginosa* résistantes aux  $\beta$ -lactamines (ticarcilline, ceftazidime ou imipénème), qui ont tendance à être résistantes aussi aux aminosides et aux fluoroquinolones, devront faire l'objet d'une stratégie spécifique, notamment une politique de prescription raisonnée des antibiotiques pour éviter leur émergence et des mesures de contrôle de l'environnement pour éviter leur diffusion qui se produit par petites épidémies.

**f. Entérobactéries résistantes aux  $\beta$ -lactamines par hyperproduction de céphalosporinase (EBCASE)**

Chez certaines espèces d'entérobactéries, en particulier *Enterobacter cloacae*, *E. aerogenes*, *Serratia marcescens* et *Citrobacter freundii*, une proportion

importante des souches (10 à 30%) sont résistantes aux  $\beta$ -lactamines par hyperproduction de céphalosporinase. Les traitements antibiotiques favorisent l'émergence de ces souches dont le potentiel de diffusion clonale est beaucoup plus limité que celui des souches productrices de BLSE.

## **2. Les bactéries multirésistantes responsables des infections communautaires [40]**

Si le problème de la résistance aux antibiotiques était pendant longtemps considéré comme un problème préoccupant en milieu hospitalier, réservé aux IN, ces dernières années ont vu le problème s'étendre à la médecine de ville.

La résistance aux antibiotiques des espèces responsables d'infections communautaires intéresse tout particulièrement la flore ORL. En effet, le phénomène marquant, ces dernières années, de la résistance bactérienne en pratique de ville sont l'émergence à une fréquence élevée de la résistance à la pénicilline et aux autres beta-lactamines du pneumocoque

### **a. *Streptococcus pneumoniae***

En 1967 la première souche de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) est apparue en Australie ; en Afrique du sud la première souche multirésistante est apparue en 1977 (pénicilline G, chloramphénicol, érythromycine, tétracycline, cotrimoxazole). À partir des années 80, la résistance du pneumocoque a été rapportée un peu partout dans le monde. En Europe les fréquences les plus élevées sont rapportées en France et en Espagne (>35%).



Cette résistance du pneumocoque aux beta-lactamines est liée à l'altération des protéines cibles, les protéines de liaison aux pénicillines (PLP) due à une modification des gènes par recombinaisons entre gènes homologues d'espèces commensales voisines (les streptocoques des voies aériennes supérieures) aboutissant à la production de PLP mosaïques dotées d'une affinité plus ou moins diminuée aux beta-lactamines.

### **b. *Hemophilus influenzae***

Espèce essentiellement responsable d'infections chez l'enfant (méningites, infections ORL et respiratoires) a présenté diverses résistances à partir des années 70. Ces résistances concernent essentiellement les aminopénicillines par production de pénicillinase, le chloramphénicol, les tétracyclines. Il s'agit de résistance plasmidique

### **c. *Streptocoque du groupe A***

Responsable de 20 à 30% des angines chez l'enfant, le Streptocoque A est l'espèce qui a le moins évolué vers la résistance. La pénicilline G reste l'antibiotique de choix. Aucun changement n'a été décelé dans la sensibilité de ce germe à cet antibiotique. Cependant le Streptocoque A a développé au cours des ces dernières années certaines résistances à d'autres antibiotiques : fréquence élevée de résistance aux tétracyclines, fréquence variable de résistance aux macrolides selon les pays.

L'un des facteurs importants de l'augmentation des résistances bactériennes est l'augmentation régulière de la consommation d'antibiotiques en médecine

humaine et tout particulièrement dans les infections respiratoires hautes et basses qu'elles soient d'origine virale ou bactérienne. Cette surconsommation s'apparente, dans le cas des infections virales, à un mauvais usage des antibiotiques. De même une mauvaise compliance au traitement pourrait être l'une des composantes du développement de la résistance ainsi que le recours de plus en plus important aux crèches qui constituent un "haut lieu" de la transmission de souches résistantes aux antibiotiques notamment dans le domaine des infections respiratoires

## **II. RESERVOIR ET MODE DE TRANSMISSION**

Les réservoirs des SARM, EBLSE et ERV sont humains, constitués par les patients porteurs (symptomatiques ou non, infectés ou colonisés). Les sites de portage préférentiels sont indiqués dans le tableau IV. Certains sites infectés constituent des réservoirs importants, en particulier les urines (EBLSE et SARM) et les plaies (SARM). L'environnement immédiat d'un patient colonisé ou infecté peut être contaminé (cf tableau III). La transmission des BMR à partir des patients porteurs est, dans la majorité des cas, manuportée par le personnel médical ou paramédical. Cependant, la transmission peut se faire par des supports inertes contaminés (stéthoscopes ou brassards à tension, thermomètres...). Le risque de transmission est directement lié à la fréquence des contacts avec les patients porteurs de BMR. Des travaux récents suggèrent qu'une charge en soins élevée dans l'unité (patients dépendants...) et/ou un ratio inadéquat personnel/patients admis [44] joueraient un rôle important dans la transmission des BMR, alors qu'une organisation adaptée permettait de contrôler des situations épidémiques [45,46]. Les résultats de l'enquête « Hôpital Propre

II » [47] indiquent que les interruptions de soins sont la cause principale de rupture des mesures d'isolement. La prise en compte de ces facteurs impose une réflexion collective, associant les équipes médicales et paramédicales, les hygiénistes et l'administration.

**Tableau III : Les principaux sites de portage et mécanismes de diffusion des BMR [44]**

BMR	Site de portage	Transmission croisée	Pression de selection antibiotique	Contamination de l'environnement hospitalier
Staphylococcus aureus résistant à la méticilline	++ nez peau	+++	+	+
Entérobactéries productrices de BLSE ^	++ tube digestif	+++	+	-
Entérocoque résistant à la vancomycine	++ tube digestif	++	+	+
Acinetobacter baumannii résistant à la ticarcilline	++oropharynx, peau tube digestif	++	+	+++
Pseudomonas aeruginosa multirésistants	+oropharynx, tube digestif	+	+	++
Entérobactéries hyperproductrices de céphalosporinases	++ tube digestif	+	+	+

### III. CAUSE DE LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES [48]

On croit qu'une des principales causes de la résistance est la surutilisation ou l'usage inapproprié de médicaments comme des antibiotiques pour prévenir ou pour traiter des infections chez les humains, les animaux et les plantes. Les germes s'adaptent constamment à leur environnement et ont la capacité d'adopter les caractéristiques d'autres germes. Lorsque les antibiotiques sont utilisés de façon inappropriée, les bactéries qui sont faibles sont éliminées alors que les plus fortes et les plus résistantes survivent et se multiplient. Les germes qui développent une résistance à un antibiotique en particulier ont la capacité d'acquérir une résistance à un autre antibiotique. Ce phénomène est appelé résistance croisée. Des liens ont également été établis entre l'administration de médicaments aux animaux et le développement d'une résistance chez les humains. Dans l'industrie agroalimentaire, il est fréquent d'administrer des médicaments à des animaux destinés à la consommation pour traiter ou prévenir les infections. Certains produits sont également vaporisés sur les arbres fruitiers pour prévenir les maladies ou les combattre. Ces produits peuvent être transmis aux humains par la viande, le lait, les fruits ou l'eau potable, et ainsi aggraver le problème de résistance. La *salmonelle* est un exemple de résistance aux médicaments puisqu'elle peut se transmettre des animaux aux humains par la chaîne alimentaire. D'autres facteurs causent la résistance, notamment un mauvais diagnostic, ce qui entraîne la prescription d'un médicament inapproprié, ou le fait de prendre un antibiotique en ne respectant pas les instructions (par exemple, ne pas prendre toute la dose recommandée). Vous pouvez être exposé à des germes résistants de la même façon que vous contractez d'autres infections, à savoir :

- Par des aliments, de l'eau ou des sols contaminés;
- Par des pratiques sexuelles à risque;
- Par le contact avec des personnes ou des animaux infectés
- Par un traitement dans une clinique ou à l'hôpital.

Des germes résistants aux médicaments peuvent également s'introduire au Maroc par exemple par l'entremise de l'importation d'aliments ou de voyages à l'étranger.

# Chapitre IV: PREVENTION

## I. LE BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES

L'utilisation des antibiotiques joue un rôle bien connu sur l'acquisition de déterminants génétiques mobiles de la résistance, l'émergence de résistance latente et la sélection de sous-populations de souches résistantes. Le développement de résistances bactériennes est donc lié aux habitudes de prescription des antibiotiques et en particulier aux administrations prolongées [49]. La lutte contre l'apparition de résistance passe donc logiquement par une utilisation rationnelle et la plus limitée possible des antibiotiques. Le lien entre l'apparition de la résistance et le volume de la consommation d'antibiotiques en milieu hospitalier n'a cependant pas été démontré pour tous les antibiotiques et pour toutes les familles [50]. Une des difficultés provient du fait que cette association n'est pas nécessairement linéaire mais que la sélection de souches résistantes ne se fait qu'au-delà d'un certain seuil de pression antibiotique [51]. Plusieurs études épidémiologiques soutiennent également l'hypothèse qu'une réduction de la consommation d'antibiotiques diminue les taux de résistance bactérienne : par exemple celle qui rapporte la diminution de fréquence des *S. pyogenes* résistant aux macrolides dans les années qui ont suivi la réduction de la prescription d'érythromycine en pratique extrahospitalière en Finlande [52]. Mais on peut ajouter aussi le faux diagnostic des infections par exemple en Europe, environ 60% des antibiotiques qui sont prescrits [en médecine humaine]

pour des infections de l'appareil respiratoire supérieur, même si, dans leur grande majorité, celles-ci sont provoquées par des virus [53]. Il est donc nécessaire de former de manière plus complète les médecins, mais également de leur développer des outils de diagnostic rapide, tant bien souvent la décision de prescrire ou non des antibiotiques doit être prise rapidement. Le test très répandu du prélèvement de muqueuses dans la gorge d'un patient afin de déterminer si ce dernier est positif aux *streptocoques* ou si son mal de gorge est dû à autre chose qu'à une infection bactérienne est l'exemple sans doute le plus répandu de ce genre de tests. Une réduction de l'utilisation d'agents antibiotiques peut également être encouragée par des campagnes d'éducation, afin de réduire la demande d'antibiotiques de la part des patients. C'est par exemple le cas en France, où une importante campagne ayant comme slogan « les antibiotiques, c'est pas automatique » comprenant spots télévisuels, affiches et publicités dans certains magazines a été lancée il y a quelques années.

On remarque la même chose aux USA, où une campagne porte principalement sur l'utilisation inutile d'antibiotiques en cas de grippe (« Snort. Sniffle. Sneeze. No Antibiotics Please. »). En Belgique, il a été décidé en 1997 de réduire au maximum « le remboursement des médicaments antibiotiques, en accordant le remboursement que sur certains antibiotiques bien précis et pour une durée brève » [54]. Au Chili, depuis 1999, « le gouvernement s'est doté de lois limitant au maximum l'automédication en rendant obligatoire l'ordonnance d'un médecin pour l'acquisition d'un antibiotique. Les résultats ne se sont pas fait attendre puisque les ventes d'antibiotiques par voie orale ont été réduites de 43% [55].



Une plus grande hygiène et un plus grand contrôle de l'utilisation d'antibiotiques dans le milieu hospitalier pourraient également permettre de réduire les taux de bactéries résistantes, et bien entendu d'éviter par-là même un grand nombre de maladies nosocomiales.

## **II. SURVEILLANCE DE LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES [56]**

La surveillance de la résistance aux antibiotiques est indispensable car elle apporte non seulement une aide évidente au choix thérapeutique (antibiothérapie curative ou prophylactique), mais aussi des informations précieuses pour l'épidémiologie et la prévention de la résistance bactérienne.

Cette surveillance a pour objectifs :

- D'aider à guider les choix thérapeutiques individuels,
- D'aider à définir les protocoles d'antibiothérapie de première intention correspondant à des situations médicales et épidémiologiques bien définies, notamment dans les traitements dits probabilistes (ou présomptifs),
- De guider et étayer les enquêtes menées lors d'épisodes de cas groupés d'infections, l'antibiotype des bactéries isolées pouvant servir de marqueur épidémiologique,
- D'identifier les bactéries multirésistantes (BMR) définies par un phénotype associant des résistances à plusieurs antibiotiques et pouvant compromettre les possibilités thérapeutiques (résistance à la méticilline chez *S. aureus*, résistance aux glycopeptides chez *Enterococcus spp.*, production de bêta-lactamase à spectre étendu chez les entérobactéries, résistance à la ticarcilline et/ou ceftazidime, et/ou imipénème chez

*Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp., etc.*) ; l'identification d'une transmission croisée de ces BMR doit faire prendre des mesures pour prévenir leur diffusion épidémique dans l'hôpital et vers d'autres hôpitaux. La fréquence des acquisitions de BMR dans un service clinique ou dans un hôpital doit être considérée comme un marqueur de la qualité de l'organisation des soins,

- De détecter l'émergence de nouveaux caractères de résistance chez des bactéries : des mesures appropriées doivent alors être rapidement mises en place, concernant l'hygiène et l'utilisation des antibiotiques (par exemple, réévaluation des protocoles d'antibiothérapie curative et prophylactique).

### **III. MAITRISE DE LA DIFFUSION DES BACTERIES MULTIRESISTANTES AUX ANTIBIOTIQUES**

#### **1. Stratégie et mesure à prendre**

La prévention de la diffusion par transmission croisée des BMR repose sur deux types de mesures [57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64,65] :

- L'identification précoce des patients porteurs,
- L'isolement des patients porteurs.

Dans certains cas, ces mesures peuvent être complétées par le traitement de certains réservoirs de BMR.

## 1.1. Identification des patients porteurs de BMR

L'identification des patients porteurs de BMR est primordiale, car c'est elle qui permet de mettre en oeuvre les mesures d'isolement. Cette identification concerne :

- les patients déjà connus pour être porteurs, et signalés d'emblée à l'admission [66],
- les patients pour lesquels une BMR a été mise en évidence à partir de prélèvements à visée diagnostique ou à partir de prélèvements de dépistage .

L'identification des patients porteurs de BMR comprend :

1) la détection de la multirésistance au laboratoire qui repose sur des techniques microbiologiques [67,59].

2) la notification rapide et claire par le laboratoire qui permet de faire connaître à l'équipe soignante les patients porteurs de BMR. La notification repose sur :

- le contact personnalisé entre le biologiste et l'équipe soignante,
- la mention du caractère multirésistant de la bactérie sur la feuille de résultats (tampon ou étiquette).

3) la signalisation des patients porteurs de BMR dans le service d'hospitalisation qui permet d'indiquer de façon explicite, à chacun des acteurs de soins, les précautions particulières pour la prise en charge de ces patients.

4) la mise en place d'un système d'information relative au portage de BMR, permettant d'identifier rapidement les patients porteurs de BMR lors d'une hospitalisation ultérieure ou d'un transfert dans un autre service ou un autre établissement de soins. Ce système, qui permet la mise en place rapide des mesures d'isolement appropriées, repose sur une mention explicite du portage de

BMR dans le dossier du patient et dans le compte rendu d'hospitalisation, un contact personnalisé avec l'équipe soignante d'accueil avant le transfert et l'information du patient et de son entourage, afin de renforcer leur compréhension et leur adhésion aux mesures d'isolement préconisées. En outre, cette dernière mesure permettra aux patients de mentionner le portage lors d'hospitalisations ultérieures. En aucun cas, le portage de BMR ne peut être un motif de refus d'admission dans un autre service ou établissement de soins.

## **1.2. Précaution d'isolement des patients porteurs de BMR**

Il s'agit d'un isolement technique et géographique.

**L'isolement technique est indispensable.** Il vise à instituer une barrière physique autour d'un patient porteur pour éviter la dissémination des BMR. L'organisation du service doit être conçue pour faciliter l'application des mesures d'isolement technique : signalisation, équipement, organisation du travail notamment pour éviter l'interruption des soins. Pour être acceptées, les mesures d'isolement technique doivent être expliquées au patient et à son entourage.

L'isolement technique repose sur :

- le lavage antiseptique (hygiénique) des mains après contact avec le patient porteur. Son observance rigoureuse après chaque contact est aussi importante que sa technique (choix du produit, durée, ...). La désinfection des mains, non souillées, avec une solution hydro-alcoolique pour friction, selon des indications et des modalités clairement déterminées, constitue une alternative au lavage de

mains. Elle permet une désinfection rapide des mains et augmente considérablement la compliance du personnel à la désinfection/lavage des mains. Elle prend un intérêt particulier dans certaines circonstances. L'installation d'au moins un lavabo équipé (distributeurs de savon liquide et de papier essuie-mains, régulièrement approvisionnés) par chambre de patient, est un pré-requis indispensable au respect du lavage des mains.

- le port de gants à usage unique non stériles lors de tous les contacts particulièrement contaminants avec le patient porteur, et dans certains cas, avec son environnement immédiat. Ils doivent être ôtés dans la chambre. L'utilisation de gants ne dispense en aucun cas du lavage des mains après le contact.

- le port de tablier ou surblouse lors de soins particulièrement contaminants ou exposant à un contact large avec le patient (ex : certains examens médicaux, kinésithérapie, réfection du lit, toilette...).

- le port d'un masque est réservé aux soins à des patients fortement disséminateurs de SARM (plaies et brûlures étendues, infections respiratoires en réanimation) et en cas de risque de projection.

- l'utilisation de matériel de soins réservé à chaque patient porteur de BMR (matériel de toilette, tensiomètre, stéthoscope, petit matériel de soin...).

- la gestion rigoureuse des excréta et déchets qui doivent être gardés dans la chambre jusqu'à leur évacuation rapide selon la filière réglementaire habituelle.

Pour certaines BMR, l'environnement immédiat des patients porteurs peut être contaminé et nécessite un nettoyage et une désinfection adaptés.

Il faut noter que l'isolement technique est maintenu tant que le patient reste porteur de BMR (confirmé ou suspect).

L'isolement géographique facilite considérablement l'application des mesures d'isolement technique. Il se fait en chambre individuelle ou à défaut en chambre à plusieurs lits regroupant des patients porteurs du même type de BMR. Lorsque plus de deux patients sont reconnus porteurs, ceux-ci sont regroupés, soit au sein de l'unité elle-même dans une ou plusieurs chambres formant un secteur, soit dans une unité spécifique. Le personnel médical et paramédical affecté aux patients ainsi regroupés doit si possible être distinct de celui affecté aux autres patients. Dans le cas contraire, les soins et les visites médicales sont assurées en allant du «secteur non BMR» au «secteur BMR».

### **1.3. Traitement des réservoirs humains**

Les méthodes visant à éradiquer le portage de BMR s'adressent aux sites réservoirs à risque de dissémination et accessibles à un tel traitement chez les malades porteurs asymptomatiques, notamment ceux identifiés par dépistage. Leur utilisation doit être prudente et suivre une stratégie bien définie et contrôlée. En particulier, pour éviter le risque d'émergence de résistance aux antibiotiques topiques utilisés dans cette indication, le traitement du portage nasal de SARM ne doit être effectué que lorsqu'il est le seul site colonisé ou que les autres sites colonisés sont aussi accessibles au traitement. Une toilette antiseptique associée est alors recommandée. Le traitement du portage digestif d'EBLSE par décontamination digestive utilisant des antibiotiques non absorbables est souvent un échec. Il peut être indiqué, cependant, pour une durée

brève dans certaines situations épidémiques ou chez un petit nombre de porteurs asymptomatiques.

## **2. Évaluation de la situation épidémiologique et des moyens disponible**

### **2.1. Evaluation de la situation épidémiologique**

L'évaluation de la situation épidémiologique se fait pour l'ensemble de l'hôpital et pour les services les plus concernés. Elle repose sur les indicateurs suivants [68,69] :

- Le pourcentage de BMR au sein de l'espèce bactérienne, parmi les souches isolées de prélèvements à visée diagnostique. C'est un indicateur accessible au laboratoire, simple et indispensable, mais il ne donne pas d'information sur la fréquence des événements et doit donc être complété par un ou plusieurs autres indicateurs.
- Le nombre de patients porteurs de BMR à partir des prélèvements à visée diagnostique. C'est un indicateur simple, accessible au laboratoire. Ce nombre est bien sûr beaucoup plus informatif lorsqu'il est rapporté au nombre de patients admis ou au nombre de journées d'hospitalisation durant la période, ce qui permet de calculer l'incidence. Le nombre de patients admis est un bon dénominateur pour les services de court séjour mais pas pour les unités de soins de suite, de réadaptation et de soins de longue durée en raison du faible nombre de ces patients. Le nombre de journées d'hospitalisation est, lui, un dénominateur polyvalent utile pour

les services de court séjour et les unités de soins de suite, de réadaptation et de soins de longue durée.

- Le nombre et l'incidence des patients infectés à BMR, reflet des conséquences de la situation épidémique en terme de morbidité. C'est un indicateur plus difficile à calculer car il nécessite une enquête sur chaque patient ayant un prélèvement à visée diagnostique positif à BMR et l'application de critères d'infection [70].
- Le nombre et l'incidence des patients admis porteurs de BMR et de patients ayant acquis une BMR dans l'hôpital ou dans un service particulier. Le nombre et l'incidence des patients ayant acquis une BMR dans l'hôpital ou dans un service est un reflet de l'ampleur de la transmission des BMR et constitue donc un bon indicateur de l'efficacité des actions entreprises.
- Il est enfin recommandé de surveiller l'évolution de la résistance aux antibiotiques encore actifs sur les BMR car ils constituent les ultimes ressources thérapeutiques (ex : glycopeptides pour SARM, imipénème pour *Enterobacter sp* et *Acinetobacter sp*).

## 2.2. Evaluation des moyens disponibles

L'évaluation des moyens disponibles se fait avant la mise en place du programme, en collaboration avec la direction de l'hôpital. Elle porte sur :

- l'équipement des chambres en points d'eau et en matériel destiné au lavage des mains,
- la possibilité d'isolement en chambre individuelle ou de regroupement de patients porteurs,



- la disponibilité en matériel nécessaire à l'isolement technique,
- les moyens d'effectuer le dépistage des patients porteurs et leur signalisation,
- l'adéquation du personnel soignant à la charge en soins des unités,

## **PARTIE II : ETUDE PRATIQUE**

## MATERIEL ET METHODE

Il s'agit d'une étude rétrospective, sur une durée de trois ans de janvier 2004 jusqu' au mois de novembre 2007, mené au laboratoire de bactériologie à l'hôpital provincial HASSAN II de Settat.

Nous avons choisi d'étudier la fréquence des bactéries multirésistantes à diffusion principalement hospitalière : les *Staphylocoques aureus* métiR, les *Entérobacteries résistantes à la céphalosporine de 3ème génération*, les *Pseudomonas aeruginosa* et les *Acinetobacter baumannii* multirésistant.

Ces germes ont été isolés de divers produits pathologiques classiques : les urines, hémocultures, plaies, selles, oreille, liquides biologiques, liquide céphalorachidien...etc. Les prélèvements proviennent des malades hospitalisés.

L'identification des bactéries a été faite par les méthodes conventionnelles. L'étude de la sensibilité bactérienne de chaque souche a été étudiée par la méthode standard de diffusion en milieu gélosé Muller Hinton avec ou sans sang selon les recommandations de l'antibiogramme de la société française de microbiologie. Les antibiotiques testés dépendent des bactéries étudiées :

## ANTIBIOGRAMMES DES STAPHYLOCOQUES

Pénicilline, Cotrimoxazole, Oxacilline, Tétracycline, Erytromycine  
Acide fusidique, Lincomycine, Rifampicine, Pristinamycine, Fosfomycine  
Kanamycine, Péfloxacine, Tobramycine, Vancomycine, Gentamycine,  
Teicoplanine, Chloramphénicol, Furanes

Les staphylocoques sont naturellement résistants à l'acide nalidixique et aux polymixines.

## ANTIBIOGRAMME DE PSUDOMONAS AERUGINOSA

Ticarcilline, Céfopérazone, Ticarcilline + acide clavulanique, Péfloxacine  
Piperacilline, Ciprofloxacine, Piperacilline + Tazobactam, Fosfomycine  
Aztréonam, Gentamycine, Imipénème, Tobramycine, Ceftazidime, Nétilmicine  
Céfsulodine, Amikacine

## ANTIBIOGRAMME DES ENTEROBACTERIES

Amoxicilline + acide clavulanique, Acide nalidixique, Norfloxacine,  
Ciprofloxacine, Mécillinam, Gentamycine, Céfalotine, Amikacine  
Céftriaxone ou Céfotaxime ou Ceftizoxime, Colistine, Céfixime, Nitrofuranes  
Trimethoprime/sulfométhoxazole

## ANTIBIOGRAMME DE L'ACINETOBACTER BAUMANI

Piperacilline, Gentamycine, Piperacilline/tazobactam, Tobramycine,  
Ceftazidime, Amikacine, Imipramine, Ciprofloxacine

Tous les résultats ont été saisis et exploités à l'aide du programme Microsoft Office Excel 2003.

# RESULTATS

## I. GERMES ISOLES

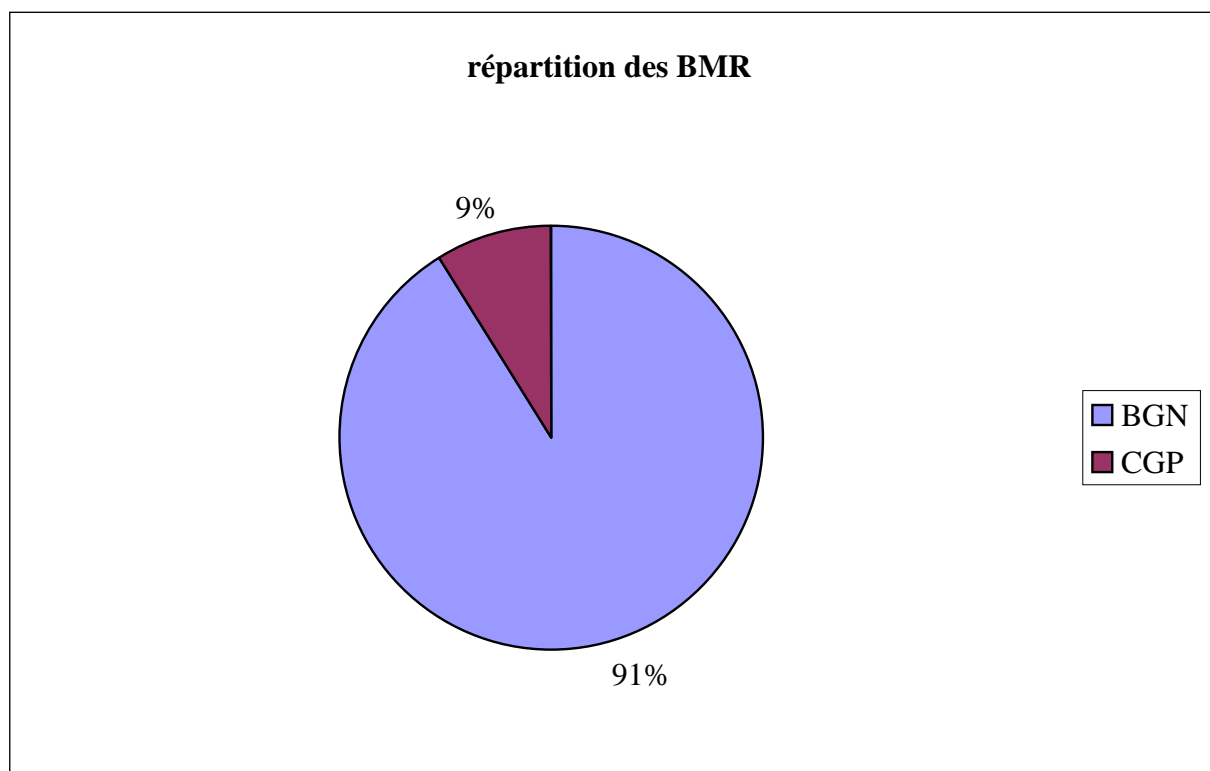
290 bactéries ont été isolées entre janvier 2004 et décembre 2007 au laboratoire de bactériologie à l'hôpital HASSAN II de Settat et dont 55 souches sont multirésistantes c'est-à-dire 19% des souches isolés.

Les bacilles à gram positif (BGN) prédominent et représentent 91% des BMR les *Entérobacteries résistantes au céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération (ERC3G)* viennent en tête avec 60% (33) suivis de *Pseudomonas aeruginosa* avec 18.18% (10), et les *Acinetobacter baumannii* avec 12.73% (7).

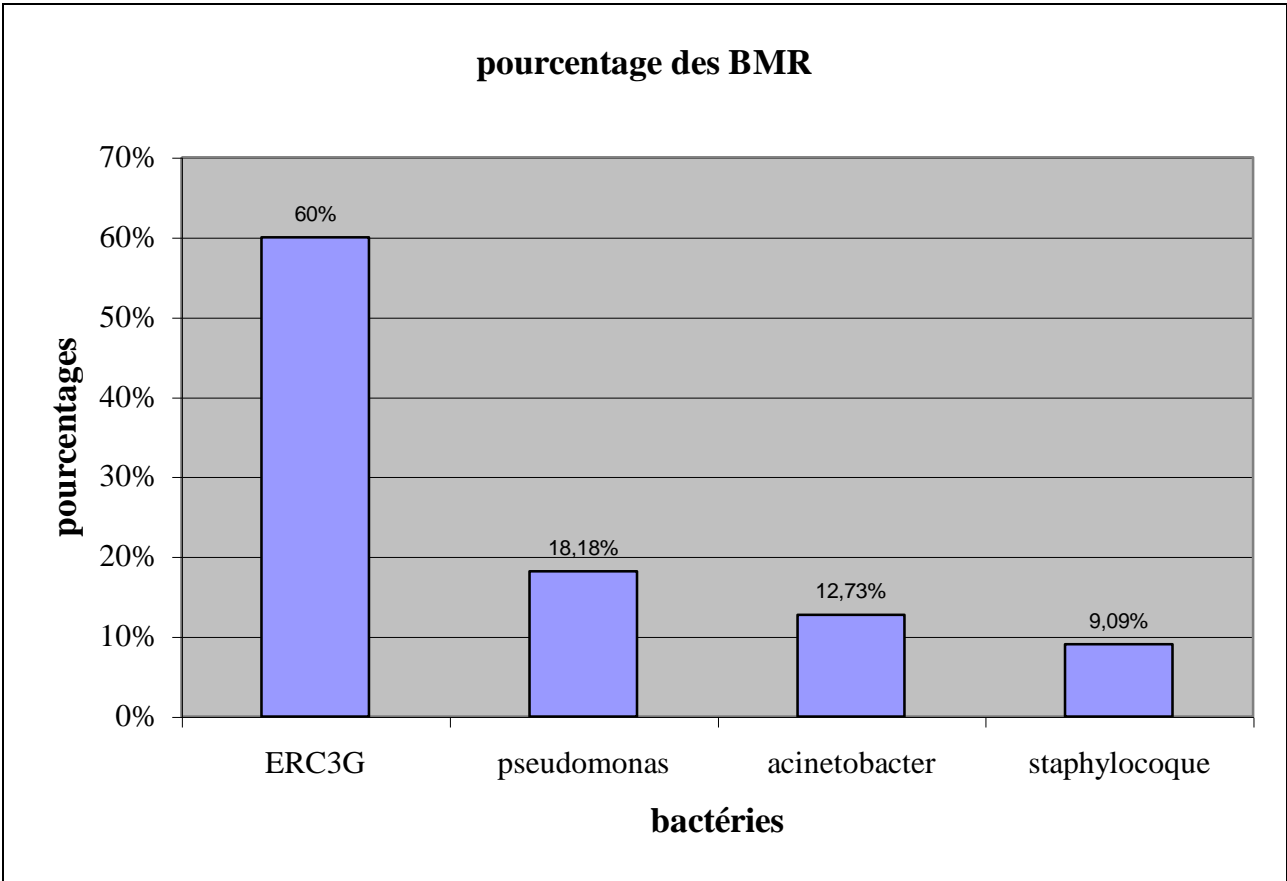
Les cocci gram positifs (CGP) ne constituent que 9.09% (5) des germes étudiés ils sont tous des *staphylocoques aureus metiR* (figure 1) (figure 2).

**Tableau 1: pourcentages et nombre des espèces trouvés**

	<b>nombre</b>	<b>pourcentages</b>
<b><u>CGP :</u></b> <i>Staphylocoques aureus métiR</i>	5	9.09%
<b><u>ERC3G :</u></b> <i>Proteus mirabilis</i>	8	60%
<i>Klébsiella oxytoca</i>	16	
<i>Escherchia coli</i>	9	
<i>Pseudomonas aeruginasa</i>	10	18.18%
<i>Acinetobacter baumanii</i>	7	12.73%
<b><u>total</u></b>	55	100%



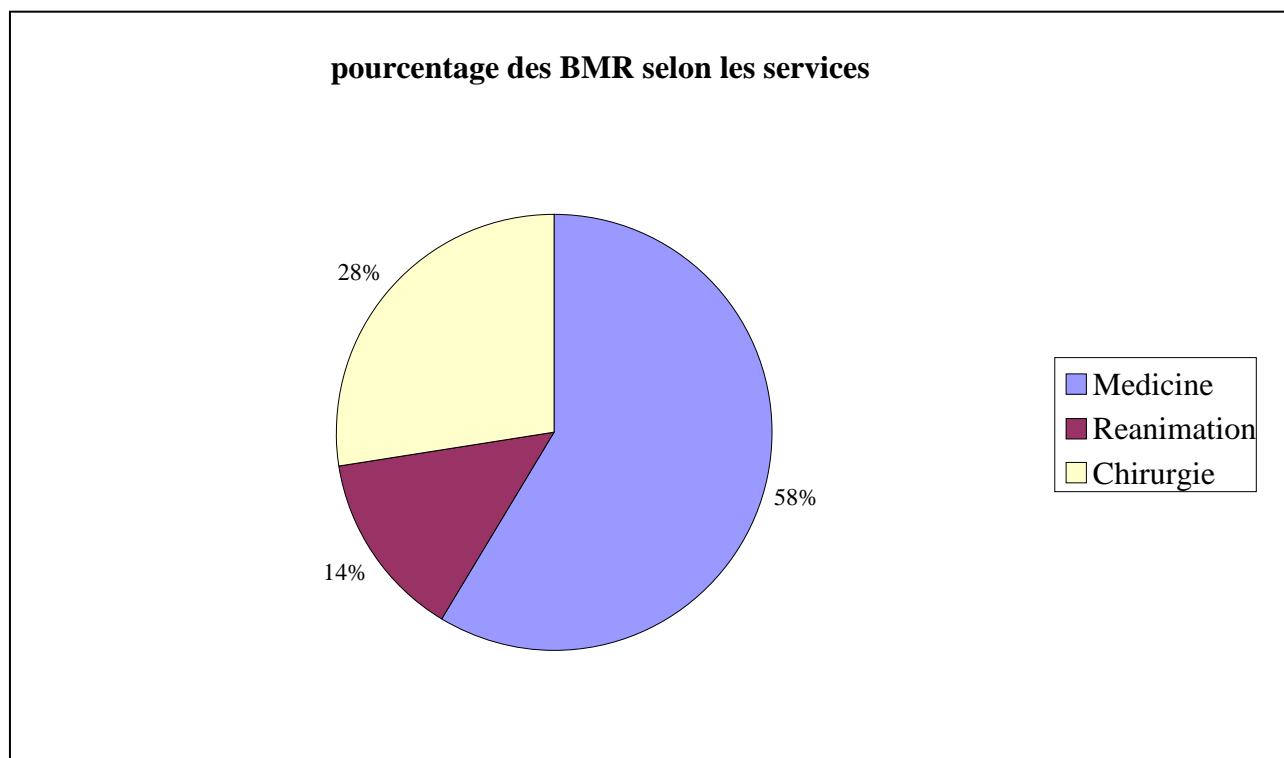
**Figure 1 : pourcentages des souches étudiés**



***Figure 2 : Place relative des bactéries multirésistantes***



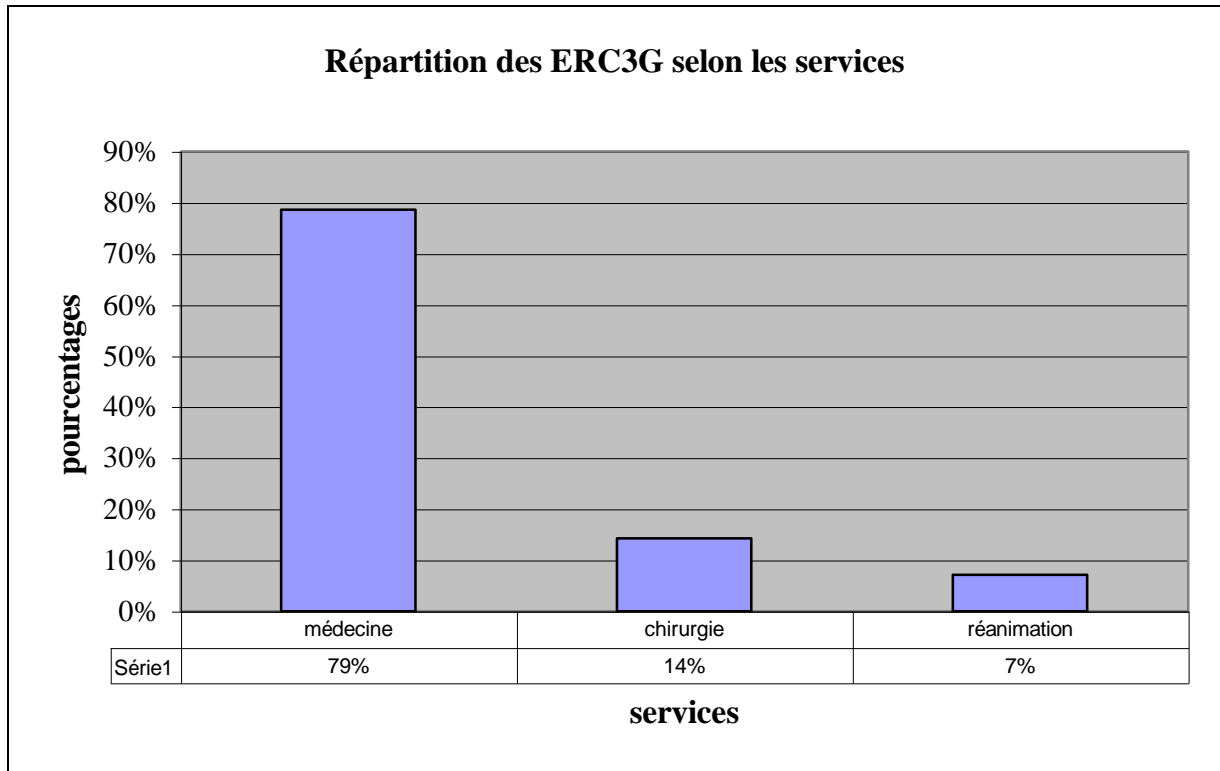
## II. GERMES ISOLES SELON LES SERVICES



**Figure 3: répartition des BMR selon les services (BMR)**

La répartition globale des germes multirésistants selon les services a montré une prédominance dans les services de médecine (58%), de chirurgies (28%) et de réanimation (14%) (Figure 3).

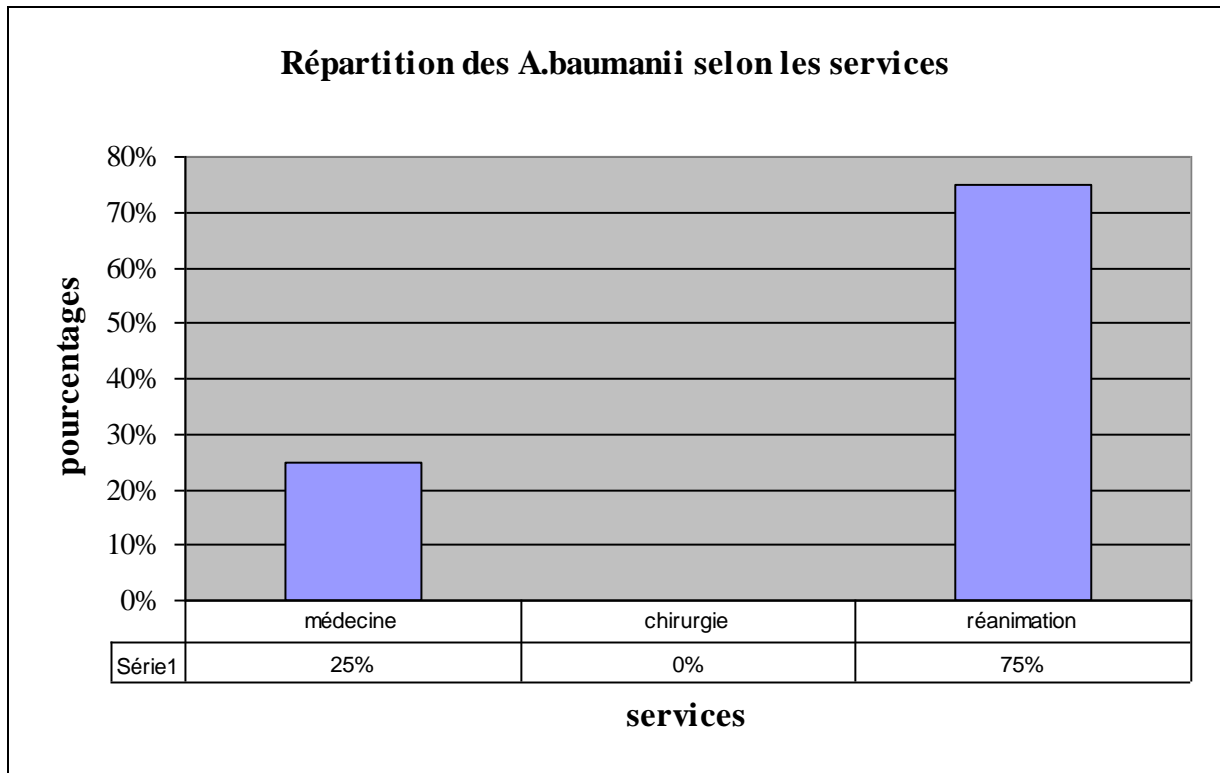
## 1. Répartition des ERC3G selon les services (Figure 4)



**Figure 4: Répartition des ERC3G dans le service médecine**

Les ERC3G prédominent dans le service de médecine avec un pourcentage de 79% puis dans le service de chirurgie avec 14% et le service de réanimation avec 7% (figure 4).

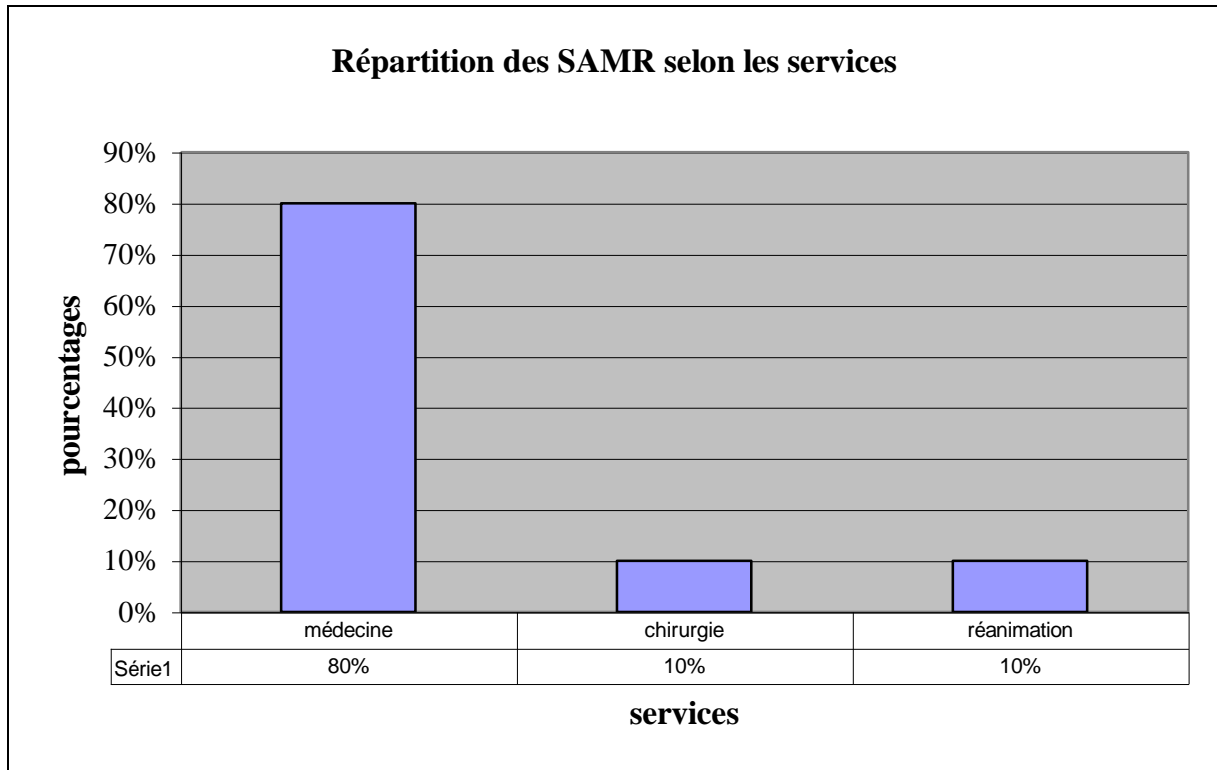
## 2. Répartition d'*Acinetobacter baumannii* selon les services (Figure 5)



**Figure 5: Répartition des *Acinetobacter baumannii* selon les services**

Les *Acinetobacter baumannii* sont isolés essentiellement dans le service de réanimation (75%) et le service de médecine (25%), on note l'absence de ce germe dans le service de chirurgie (Figure 5).

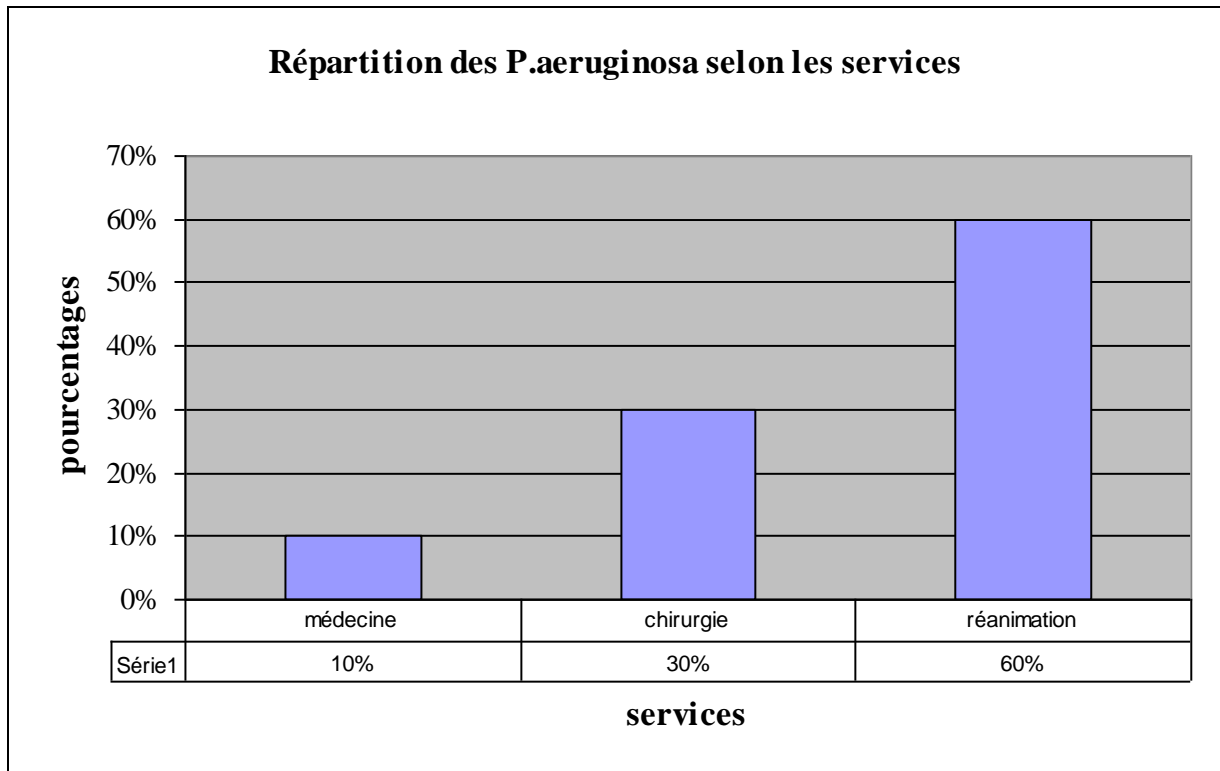
### 3. Répartition des SAMR selon les services (Figure 6)



***Figure 6: Répartition des SAMR selon les services***

La grande proportion des SAMR a été isolée dans le service de médecine (80%) tandis que dans les deux autres services de réanimation et de chirurgie on a isolé 10% dans chacun (Figure 6).

#### 4. Répartition des *Pseudomonas aeruginosa* selon les services (Figure 7)



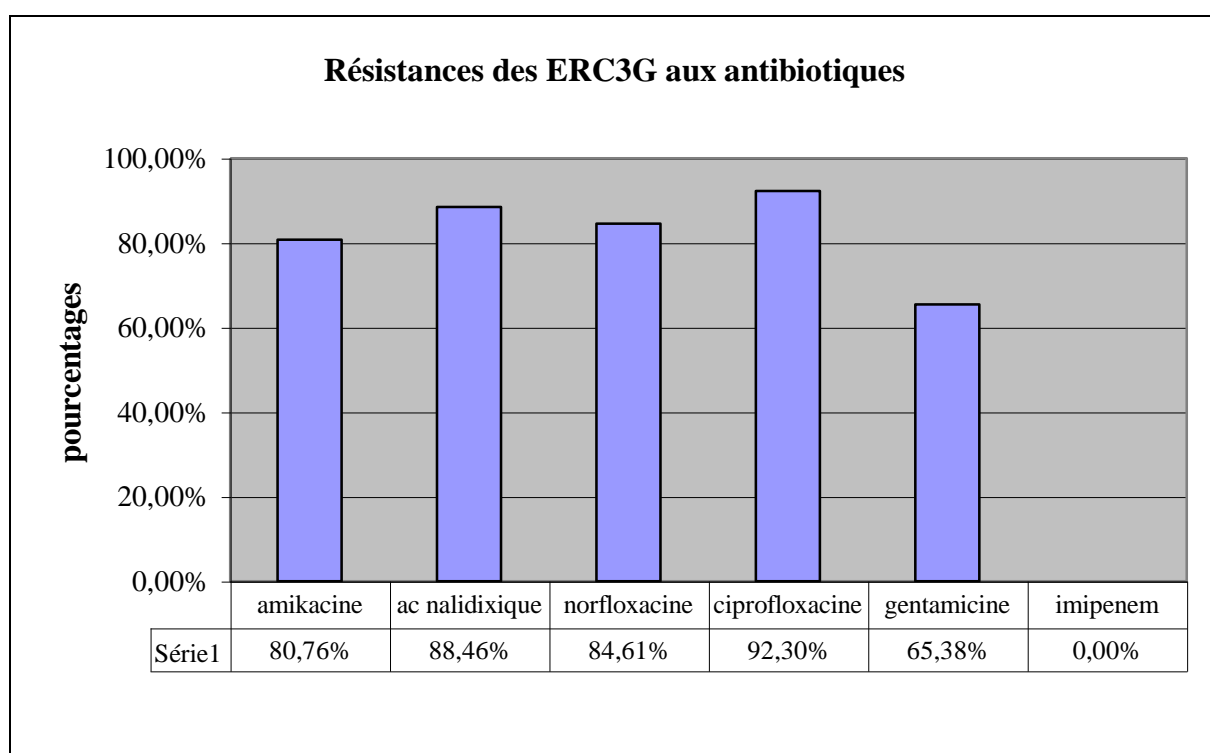
**Figure 7: Répartition des *P. aeruginosa* selon les services**

Les *Pseudomonas aeruginosa* prédominent dans le service de réanimation avec un pourcentage de 60% suivi du service de chirurgie avec un pourcentage de 30%, alors qu'on note 10% dans le service de médecine.

### III. RESISTANCES AUX ANTIBIOTIQUES

#### 1. Les BGN

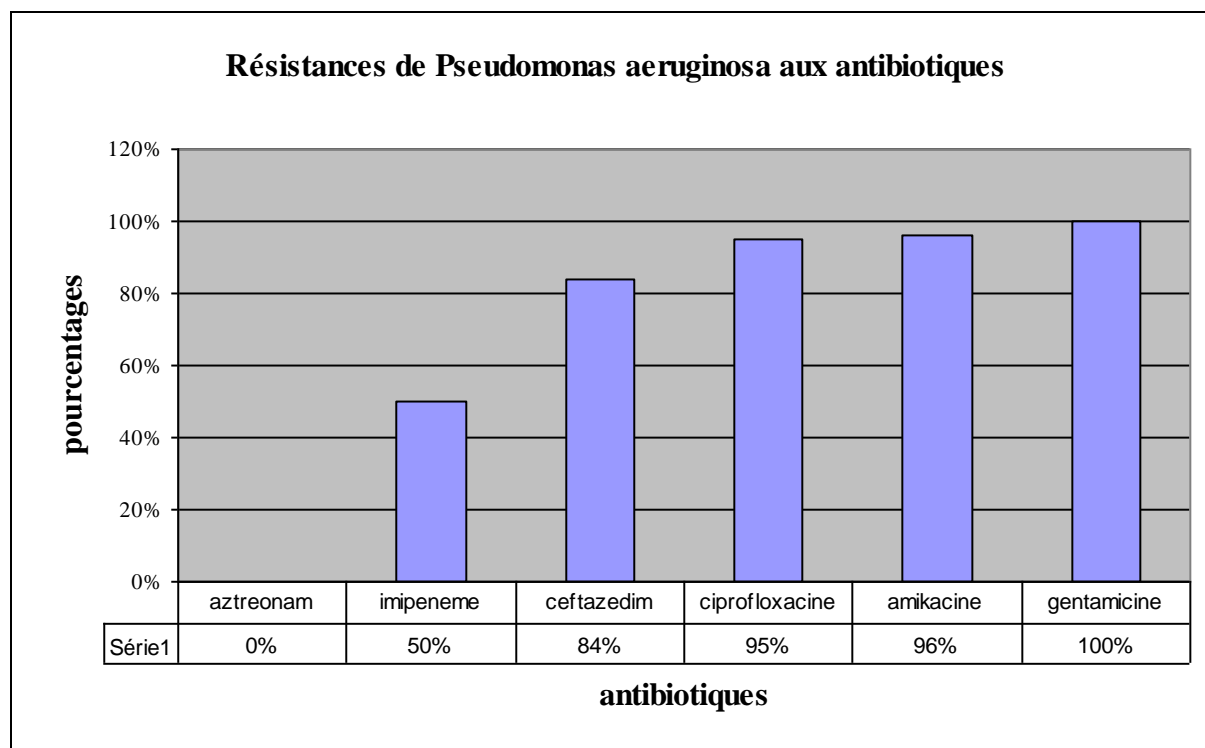
##### 1.1. *Entérobactéries résistantes à la céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération (ERC3G) (figure 8)*



**Figure 8: Résistances des ERC3G aux antibiotiques**

Les ERC3G résistent à la sulfométhoxazol + triméthoprime avec un pourcentage de 86.67%. La résistance à l'amikacine, à l'acide nalidixique, à la norfloxacin, à la ciprofloxacin et à la gentamicine touche respectivement 80.76%, 88.46%, 84.61%, 92.30% et 65.38%. On note l'absence de la résistance à l'imipénème.

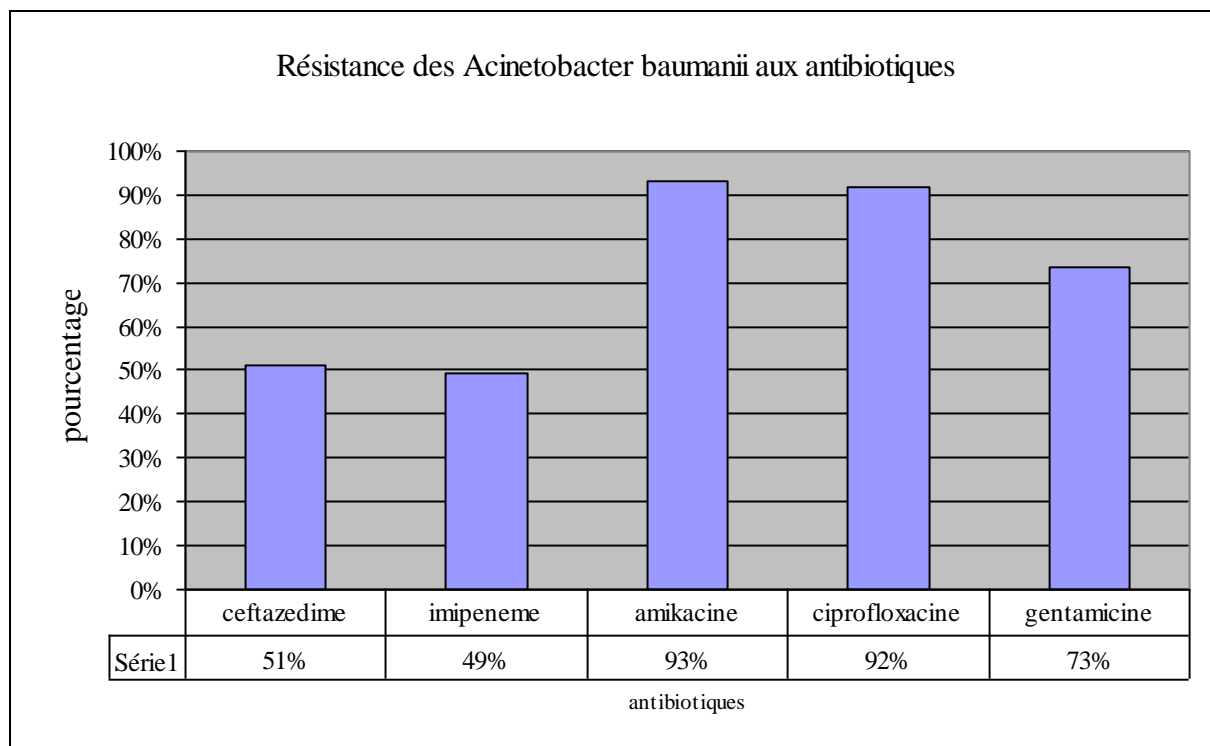
## 1.2. *Pseudomonas aeruginosa* (figure 9)



**Figure 9: Résistance de *pseudomonas* aux antibiotiques**

Toutes les souches de *Pseudomonas aeruginosa* résistent à la Gentamicine. La moitié des souches résiste à l'imipénème, la résistance à la Céfazedime à la Ciprofloxacine et à l'Amikacine touche respectivement 84%, 95%, 96%, on n'a pas de résistance à l'aztreonam.

### 1.3. *Acinetobacter baumannii* (figure 10)



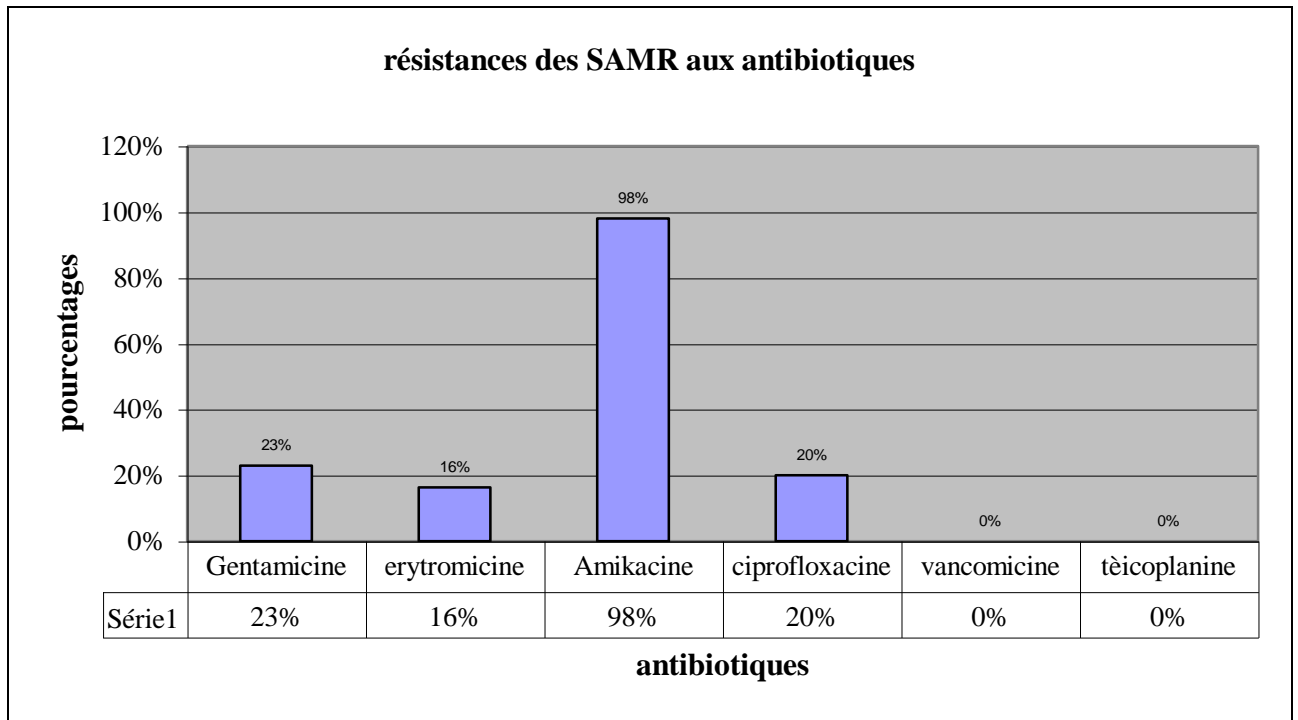
**Figure 10: Résistance d'*Acinetobacter baumannii* aux antibiotiques**

La résistance d' *Acinetobacter baumannii* à la gentamicine, à la ciprofloxacine, à la céftazédime, à l'amikacine et à l'imipénème touche respectivement 73%, 92%, 52%, 95% et 49%.



## 2. Les CGP

### 1.1. Les *staphylococcus aureus* meticilline résistantes (SAMR) (figure 11)

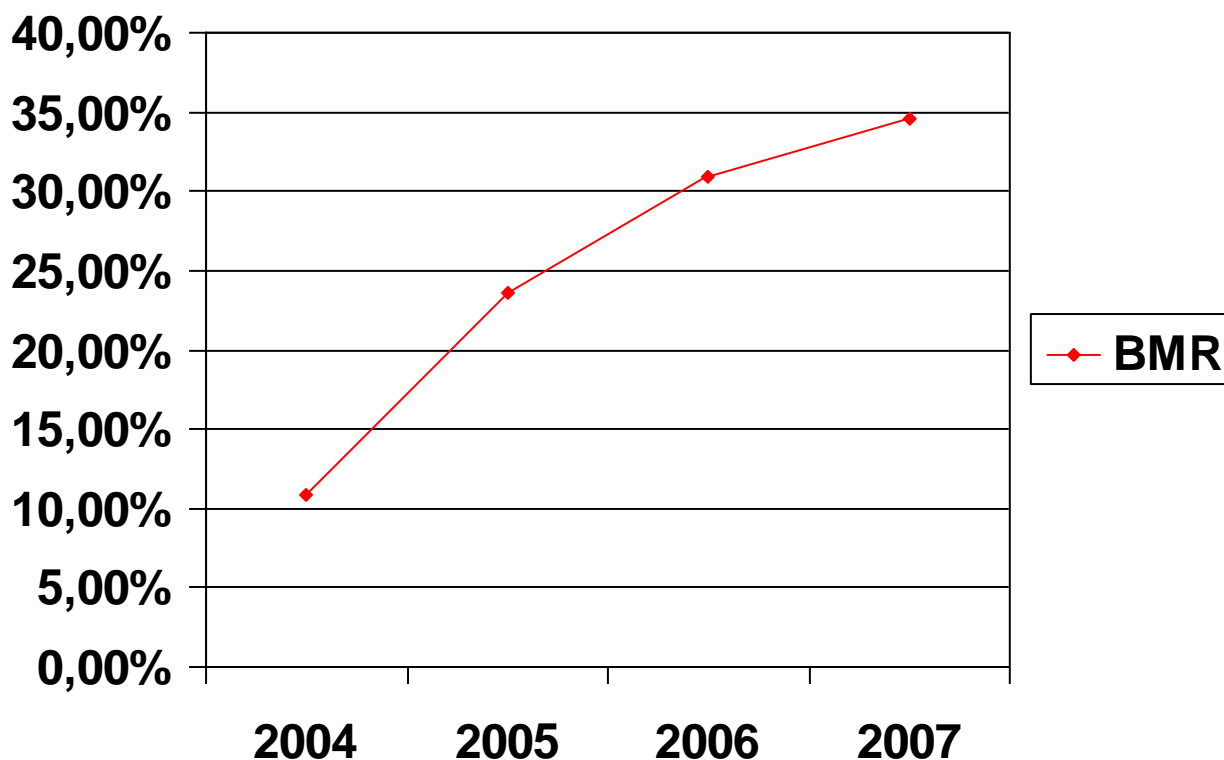


**Figure 11: Résistances des SAMR aux antibiotiques**

98% des souches de SAMR sont résistantes à l'amikacine. La résistance à la gentamicine, à la ciprofloxacine et à l'érythromycine touche respectivement 23%, 20%, 16.32%.

Toutes les souches des SAMR sont sensibles à la vancomicine (0%) et à la tèicoplanine (0%).

#### IV. EVOLUTION DES BMR



Année	2004	2005	2006	2007
Pourcentage des BMR	10,90%	23,63%	30,93%	34,54%

***Figure 12 : Evolution des BMR dans les quatre ans***

On remarque que la résistance des BMR a été multipliée par 3 entre 2004 et 2007.

# DISCUSSION

Ce suivi tel qu'il est réalisé présente certaines difficultés comme la faible activité de l'hôpital, mais également des analyses effectuées parfois sur de petits effectifs. Ces résultats sont donc à interpréter avec prudence mais ont cependant l'intérêt de suivre l'évolution de l'écologie microbienne dans les établissements de santé en fonction des différentes disciplines (médecine, chirurgie...) reflet de la qualité des soins, en particulier de la politique d'isolement et d'antibiothérapie.

## **I .LES GERMES ISOLES**

La recrudescence des BMR en milieu hospitalier est un phénomène mondial observé pour toutes les espèces bactériennes mais à des degrés variables selon les pays et les services, en fonction des habitudes de prescription et des pratiques d'hygiène. Ces bactéries sont plus redoutables dans certaines infections telles les bactériémies notamment par le retard à l'instauration d'un traitement efficace qui constitue un facteur de surmortalité [71].

La proportion des bactéries multirésistantes est le reflet de la qualité de soins dans une structure hospitalière donnée [71]. Le pourcentage global des BMR

dans notre étude était de 19%, cette valeur est élevée par rapport à une étude faite en Tunisie où le pourcentage des BMR est de 15.3% [72] et aussi à celle rapportée par une étude multicentrique française 15.9% [73]. Cette valeur témoigne d'une déficience générale des mesures d'hygiène et aussi l'absence d'une politique de lutte contre les BMR.

Dans notre étude, les ERC3G occupent la première place avec un pourcentage de (60%) qui est une valeur très élevée. De plus elles étaient omniprésentes dans tous les services de l'hôpital, témoignant d'une déficience générale des mesures d'hygiène hospitalière. Cependant ces germes sont moins fréquemment rencontrés en France (11%) et aux États-Unis avec un pourcentage de (6.6%) due à l'engagement des hôpitaux de ces pays dans des programmes de lutte ayant visé tout d'abord ces pathogènes [74,75].

Les *Pseudomonas aeruginosa* viennent en second place avec un pourcentage (18.18%) valeur compatible à celle trouvée à l'hôpital Charles-nicollès en Tunisie (24%) et à celui trouvée en France (22%) [71,72].

L'isolement des SAMR dans notre étude est de (9%) comparable à celle trouvée à l'hôpital Charles-nicollès en Tunisie (10%). Cela nous situe parmi les pays de faible prévalence en SAMR en Allemagne elle est de (5%), les Pays-Bas (12%) et en Belgique (13%) [71]. Par contre en France et aux États-Unis la fréquence est plus élevée, elle est respectivement de 40%, 30% [71]. Par ailleurs, les SAMR ont été impliqués dans 50 % de morbidité dans les unités des soins intensifs. Le retard et la difficulté de l'instauration d'un traitement efficace en raison de la multirésistance de ce pathogène sont des facteurs aggravants la situation souvent précaire des patients hospitalisés dans ces unités [71].

Pour les *Acinetobacter baumannii multirésistantes*, la fréquence est de 12.73% qui est une valeur faible par rapport à celle trouvée en Tunisie à l'hôpital Charles-Nicolles (24%) et aussi à celle trouvée en Espagne (50%). La fréquence de cette bactérie pourrait être due à des bouffées épidémiques dans lesquelles est impliquée la forte contamination de l'environnement des patients porteurs [71,76].

## **II. REPARTITION SELON LES SERVICES**

La proportion des BMR varie selon les hôpitaux et surtout selon le type d'activité dans le service hospitalier. Elles sont plus élevées dans les services de réanimation et de chirurgie [74, 77, 78,79]. Dans notre étude la proportion des BMR est très élevée dans le service de médecine (58%) que dans les services de chirurgie (28%) et de réanimation (14%). Cette prédominance des BMR dans le service de médecine est peut être due à la pression de sélection exercée par une prescription fréquente d'antibiotiques à large spectre ou/et le non respect des mesures d'hygiène lors d'un acte médical dans ce service ce qui peut entraîner la transmission d'une BMR d'un patient à un autre.

Au sein des BMR, les ERC3G étaient omniprésentes dans tous les services avec une prédominance en service médicale avec (78,57%). Ce résultat est compatible à celui trouvé par le réseau BMR SUD-EST 2004 en France où on a rapporté la prédominance de ce germe dans les services médicaux (20%) par contre dans une étude réalisée à l'hôpital Charles-nicolles en Tunisie les ERC3G représentent dans le service de réanimation 30%. Dans une autre étude Tunisienne faite sur l'aspect épidémiologique de la résistance des

entérobactéries au céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération en Tunisie centrale a montré une prédominance des ERC3G dans le service de pédiatrie [72, 80,81]. Cette variation pourrait être due à la politique d'antibiothérapie adoptée par chaque service c'est à dire les ERC3G prédominent là où on prescrit ces antibiotiques de façon très élevée. Comme elle pourrait aussi être due à la prescription des aminopénicillines, ce qui entraîne l'enrichissement de la flore fécale par des entérobactéries résistantes à ces molécules.

Les *Pseudomonas aeruginosa* multirésistants sont des germes opportunistes et ils sont très répandus dans les services de réanimation et de chirurgie. Dans notre étude ces bactéries représentent 60% en réanimation et 30% en chirurgie, ces résultats sont compatibles avec la littérature et aussi avec celles réalisées au CHU de Rabat-salé où ce pourcentage atteint 83% dans ces mêmes services. En Tunisie à l'hôpital Charles-nicolles les *pseudomonas aeruginosa* prédomine avec 92% sont isolés toujours dans les services de réanimation et de chirurgie. La cause probable de ce pourcentage élevé est due à la pratique thérapeutique dans ces services comme par exemple la pose de cathéters et de sonde, l'utilisation des respirateurs [72,82].

Les SAMR prédominent dans le service de médecine avec un pourcentage de 80%. Ce résultat est compatible avec celui trouvé à l'hôpital Charles-nicolles de Tunisie où ces germes prédominent dans le service de médecine (56.2%). En revanche d'autres études faites à l'hôpital Saint-Vincent de Paul à Paris, au centre hospitalier de Lens et aussi les résultats donnés par le bulletin de CLIN Paris-nord a montré une prédominance des SAMR dans le service de réanimation. Cette différence pourrait être due soit à l'effectif très important des

patients dans le service de médecine soit à l'absence des mesures de préventions de la transmission croisée et manuportée par le personnel soignant [72, 83, 84,85].

Les *Acinetobacter baumannii* multirésistants sont isolés essentiellement dans le service de réanimation (75%). Ce résultat s'approche de celui trouvé à l'hôpital Charles-nicolles de Tunisie (88%) et aussi de celui trouvé au centre hospitalier universitaire Ibn Rochd de Casablanca (50.3%). Cette concentration de germe dans les services de réanimation pourrait être due soit à l'antibiothérapie à large spectre, un séjour prolongé, à la nature des patients qui souffrent de traumatismes multiples on a des facteurs liés au patient comme l'âge [72,86].

### **III. LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES**

Dans notre étude, les ERC3G présentaient des résistances associées à la plupart des antibiotiques surtout les Aminosides (Gentamicine 65.38% Amikacine 80.76%), l'association sulfométhoxazol+triméthprime (86.67%) et les Fluoroquinolones ( ciprofloxacine 92.30% norfloxacine 84.61% Ac nalidixique 88.46%). Par contre l'activité à l'imipénème (0%) reste constante sur toutes nos souches, c est une situation à préserver, En effet, on commence à rapporter des souches d'entérobactéries résistantes à cette molécule pourrait conduire à des impasses thérapeutiques embarrassantes. Ces résultats sont compatibles avec ceux trouvés à l'hôpital Charles-nicolles en Tunisie (Amikacine 59% Gentamicine 87% Ciprofloxacine 37% Sulfométhoxazol+triméthopprime 85%). L'augmentation de la résistance à ces antibiotiques pourrait être due à la consommation de ces antibiotiques qui a considérablement augmentée à l'hôpital [72].

*Pseudomonas aeruginosa* reste l'espèce le plus redoutable car en plus de leurs résistances naturelles à plusieurs antibiotiques, elle peut par des mécanismes de résistance acquise, devenir résistante à tous les antibiotiques disponibles y compris l'imipénème. Le taux de résistance associée pour ce germe est très élevé. L'imipénème naturellement active sur ce germe, ne l'est que sur la moitié des souches. Ce pourcentage ressemble à celui trouvé à l'hôpital universitaire cheikh zaid à Rabat en 2006 par contre trois fois supérieures à celui retrouvé en 2001 à l'HMMI de Meknés. Cette résistance pourrait être due à la perte de la porine D2 associées à une hydrolyse partielle par la céphalosporinase chromosomique [reference].

Pour la céftazédime, 84% des souches sont résistantes. Ce résultat est comparable à celui trouvé en France 80% en 1995 [87]. En ce qui concerne les fluoroquinolones surtout les Ciprofloxacines, 95% des souches résistaient à cet antibiotique, ce pourcentage est compatible à celui trouvé à l'hôpital Charles-nicolles en Tunisie (93%) mais plus élevé que celui trouvé en France dans les CHU (68%) [87]. Cette résistance au fluoroquinolone est due généralement à la pression de sélection exercée par l'utilisation massive des fluoroquinolones. On note également une résistance très élevée aux Aminosides (Gentamicine 100% Amikacine 96%). Ce résultat est identique à celui trouvé à l'hôpital Charles-nicolles en Tunisie (Gentamicine 100% Amikacine 93%).

Dans notre étude on note la grande sensibilité des *Pseudomonas aeruginosa* à l'Aztreonam qui reste parfois la seule alternative thérapeutique disponible.



Pour *l'Acinetobacter baumannii*, la grande diversité des plasmides confèrent à ce germe un grand potentiel d'acquisition des résistances. Mais l'utilisation des antibiotiques à large spectre sélectionne des souches multirésistantes [88]. Nous observons aussi que la résistance touche de nombreuses classes d'antibiotiques : les beta-lactamines à large spectre, les fluoroquinolones et les Aminocyclitolides [89,90]. Pour les céphalosporines de 3ème génération la résistance dépasse 50% dans de nombreuses études [89,91] et c'est ce que rapporte notre étude (céftazédime 51%). La résistance d'*A.baumannii* aux carbapénèmes a augmenté de manière alarmante dans ces dernières années. L'usage abusif de cet antibiotique dans les services hospitaliers y a largement contribué. Cependant la résistance à l'imipénème est variable selon les auteurs, allant de 3.1% à 60% [79,90]. Quant à nous, nous avons trouvé une résistance très élevée à l'imipénème (49%). Les Aminocyclitolides et les fluoriquinolones sont actuellement peu utilisés pour le traitement des infections dues à *l'Acinetobacter baumannii*. Selon les auteurs, la résistance à la gentamicine atteint 100% et aux fluoroquinolones dépasse 50% [89,90]. Notre étude retrouve des taux très élevés pour ces deux classes thérapeutiques (Amikacine 95% Ciprofloxacine 90% Gentamicine 73%).

La multirésistance du germe a conduit à un regain d'intérêt pour la colistine, un ancien antibiotique abandonné pour sa toxicité potentielle. Aucune résistance de *l'A. baumannii* à cet antibiotique n'a été retrouvée selon de nombreuses études [92]. La sensibilité de nos souches multirésistantes devrait être testée à la colistine afin de pallier les impasses thérapeutiques.

Les SAMR sont considérés parmi les principales bactéries responsables d'un grand nombre d'infections surtout hospitalier. C'est un germe pyogène qui peut

engendrer des infections multiples notamment cutaneo-muqueuse et septicémique.

L'étude de la sensibilité des SAMR montre une résistance modérée par rapport aux autres études [72]. La vancomycine (0%) et la téicoplanine (0%) garde toujours une très bonne activité sur ces souches. La résistance de ces souches à la Gentamicine varie selon les auteurs entre 14% et 40% alors nous avons trouvé dans notre étude 23% les 98% des souches résistant à l'Amikacine sont presque identique à celles trouvées en Tunisie à l'hôpital Charles-nicolles (100%). La résistance des SAMR pourrait être due à l'inactivation de ces antibiotiques par divers enzymes bactériennes. Quant à la résistance à l'Erythromicine, elle varie de 8% à 27% selon les auteurs [23]. Celle-ci est compatible avec celle trouvée dans notre étude (16.32%). Pour la Ciprofloxacine, on a trouvé 20% valeur supérieure à celle trouvée à l'hôpital Charles-nicolles. Selon Thomas [93] cette résistance varie selon la variation géographique. La prévalence des souches résistantes à la Ciprofloxacine connaît un gradient significatif : minimale dans les pays scandinaves, elle atteint son maximum en France, en Italie et en Grèce : 5.6% en Europe du nord, 6.2% en Europe centrale et 23.6% en Europe du sud.

## **VI. EVOLUTION DES BMR**

Sur les quatre ans d'étude, nous remarquons que les BMR ont une tendance globale à l'augmentation, allant de 10.90 % en 2004 à 34.54 % en 2007. Cette situation incite à une surveillance régulière de ces bactéries afin de pouvoir maîtriser ce problème.

# CONCLUSION

La multirésistance bactérienne est un problème important de santé public. Ces dernières années, des taux de BMR croissants ont été rapportés dans plusieurs pays d'Europe et aux Etats-Unis.

Le Maroc n'est pas épargné par l'émergence des bactéries multirésistantes qui est devenue une réalité dans les milieux de soins.

Notre étude confirme la fréquence élevée des bactéries multirésistantes à l'hôpital Hassan II de Settat. Quoique les comparaisons ne soient pas aisées, cette étude bactériologique met en évidence une situation épidémiologique qui montre la nécessité de réviser les recommandations de traitement des infections dont les bactéries étudiées sont en cause et soulignent le besoin d'une surveillance active de la résistance aux antibiotiques surtout en milieu hospitalier.

Aujourd'hui plus que jamais, la maîtrise de la dissémination des BMR passe par l'éducation des personnels en matière d'hygiène, le respect des procédures de lavage des mains ainsi qu'une politique cohérente d'hygiène notamment dans les services à forte prévalence disponible et aussi la mise en place d'un comité de lutte et de surveillance des BMR dans tous les milieux de soins marocains. L'usage rationnel des antibiotiques permet de préserver les quelques molécules encore actives qui constituent les ultimes ressources thérapeutiques.

REFERENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES

[1] **GOLDMANN DA, HUSKINS WC.**

Control of nosocomial antimicrobial resistant bacteria: a strategic priority for hospitals worldwide.

Clin Infect Dis 1997; 24(Suppl 1):S139–45.

[2] **HARBARTH S.**

Nosocomial transmission of antibiotic-resistant microorganisms.

Curr Opin Infect Dis 2001; 14(4):437–42.

[3] **COSGROVE SE, SAKOULAS G, PERENCEVICH EN, SCHWABER MJ, KARCHMER AW, CARMELI Y.**

Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis.

Clin Infect Dis 2003; 36(1):53–9.

[4] **COSGROVE SE, KAYE KS, ELIOPOULOUS GM, CARMELI Y.**

Health and economic outcomes of the emergence of third-generation cephalosporin resistance in *Enterobacter* species.

Arch Intern Med 2002; 162(2):185–90.

[5] **COSGROVE SE, CARMELI Y.**

The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes.

Clin Infect Dis 2003; 36(11):1433–7.

[6] Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*, Pennsylvania, 2002.

MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002; 51(40):902.

[7] *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin, United States, 2002.

MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002; 51(26):565–7.

[8] **GOLDMANN DA, WEINSTEIN RA, WENZEL RP, TABLAN OC, DUMA RJ, GAYNES RP, ET AL.**

Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant micro-organisms in hospitals. A challenge to hospital leadership.

JAMA 1996; 275(3):234–40.

[9] consulté le 28 novembre 2007 : [www.ccar-ccra.org/history-f](http://www.ccar-ccra.org/history-f)

[10] **CORVALIN.A.**

Consulté le 24 décembre 2007 :

[www.pasteur.fr/actus/presse/dossier/archives/antibio.html](http://www.pasteur.fr/actus/presse/dossier/archives/antibio.html)

[11] **BEUCLER. A.**

Maladie infectieuses : les antibiotiques, infectiologie. L'objectif médical.

Publication médicafrrique.

N° spécial et hors série, 1990 p3-16.

[12] **ALFANDARIE. S.**

Fédération de maladie infectieuses et réanimation- centre hospitalier Tourcoing

FUHMIR 10/2000/ BONNE UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES POUR

EVITER DE SELECTIONNE DES GERMES MULTIRESISTANTES.

[13] **CARBON.C, REGNIER. B, SAIMOT.AG, VALIDE.JL, NI.P.**

Médicaments anti-infectieux « antibiotiques ».

medecine-science- flammarion. Paris .p 3-261.

[14] consulté le 13 octobre 2007 crdp

[.ac-clermont.fr/etabliss/bpambert/eleves/medicaments/antibiotiques.htm](http://.ac-clermont.fr/etabliss/bpambert/eleves/medicaments/antibiotiques.htm)

[15] **D.YALA, A.S.MERAD, D. MOHAMEDI, M.N. OUAR KORICH**

Classification et mode d'action des antibiotiques.

Médecine du Maghreb 2001 n°91

[16] consulte novembre 2007 [www.bac-lille.fr/biotechnologies/atb2](http://www.bac-lille.fr/biotechnologies/atb2)

[17] **EUGENIE BERGOGNE-BEREZIN**

Antibiotiques antibactériens. Classification, principe et règle d'utilisation.

Revue du praticien 2001. numero :8 pages 903 à 909.

[18] **JAQUES TANKOVIC**

Antibiotiques antibactériens : Donnée générales sur les modes d'action et les mécanismes de résistance.

Revue du praticien 2000 N° 4

[19] consulté le mois novembre 2007

[www.sante.ujfgrenoble.fr/SANTE/pharma/site.fac/antibipc/ANTI  
BIOT/ANTIBIO.JPG/ANTIBIOT.JPG](http://www.sante.ujfgrenoble.fr/SANTE/pharma/site.fac/antibipc/ANTI<br/>BIOT/ANTIBIO.JPG/ANTIBIOT.JPG)

[20] **D.YALA, A.S.MERAD, D. MOHAMEDI, M.N. OUAR KORICH**

Classification et mode d'action des antibiotiques.

Médecine du Maghreb 2001 n°91

[21] consulté le mois novembre 2007 [www.antiinfectieux.org](http://www.antiinfectieux.org). Pharmacologie et pharmacothérapie des anti-infectieux pharmacologie générale - cible bactérienne des antibiotiques - Université catholique de Louvain - Dernière mise à jour: 05/09/2002.

[22] **Pascal CHAVANET**

Pharmacodynamie des antibiotiques dans les méninges Aronin SI.

Ann Intern Med, 1998; 129:862-9

[23] **M. ARCHAMBAUD.**

Méthode d'évaluation de l'activité des antibiotiques.

Brûlures, vol.1-November 2000 Copyright 2001, Ed. Carr. Méd

[24] **VINCENT LEVY**

Pharmacologie des Antibiotiques.Cours de Pharmacologie DCEM3 Centre d'Investigations Cliniques.Hôpital Saint Louis

[25] **V. BAMBAKE**

Pharmacodynamie des antibiotiques.

Lovain Med 1999 ; p43-63

[26] **ABDERRAHMANE REDJAH**

Du bon usage des antibiotiques.

Développement et Santé, n°150, décembre 2000

[27] **SCHELMMER B.**

Les clefs d'une antibiothérapie raisonnée au quotidien.

La revue du praticien 2003 ;53.p.1533-1544.

[28] consulté le 23 novembre [www.decoستر.free.fr/atb/resab.htm](http://www.decoستر.free.fr/atb/resab.htm)

[29] consulté le 23 novembre  
[www.unige.ch/sciences/biologie/public/pif/chapitre/genet.pdf](http://www.unige.ch/sciences/biologie/public/pif/chapitre/genet.pdf)

[30] consulté novembre [www.edu.necker.fr/cours/poly/bacteriologie/bacteriologiegenerale.pdf](http://www.edu.necker.fr/cours/poly/bacteriologie/bacteriologiegenerale.pdf)

[31] **VINCENT.J**

Mécanismes de résistance aux antibiotiques.

Précis de bactériologie clinique, n° 32 – ESKA 2000

[32] **C. BILLY.**

Détection génotypique des résistances bactériennes : De la phénotypie à la génotypie, deux méthodes complémentaires.

Réanimation 12 (2003) 192-197

[33] **D.YALA, A.S. MERAD, D. MOHAMEDI, M.N. OUAR KORICH**

Résistance bactérienne aux antibiotiques.

Médecine du Maghreb 2001 n°91

[34] **J.P. EUZEBY :**

Abrégé de Bactériologie Générale et Médicale à l'usage des étudiants de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

[35] **IDSa (infection disease society of America)**

Bad bugs, no drugs...As antibiotic discovery stagnate A public health crisis brews.

Livre Blanc, July 2004

[36] **MAMMERI H, VAN DE LOO M, POIREL L, MARTINEZ L, NORDMANN P.**

Emergence of plasmide-mediated quinolone résistance in Escherchia coli in Europe.

Antimicrobial agent chemotherapy. January 2005, p. 71-76, Vol. 49, No. 1



[37] **NORDMMAN P.**

L'émergence de la résistance plasmidique aux quinolone chez les entérobactéries : Emergence of plasmide-mediated quinolone résistance in enterobactériaceae-pathologie biologie, in press, corrected proof. available online 2 March 2005.

[38] **MINISTERE DELEGUE A LA SANTE**

Direction de l'hospitalisation de l'organisation des soins – direction générale de la santé

Lutte contre les infections nosocomiales-28 mai 2001

[39] **K. EL RHAZI, S. ELFAKIR, M. BERRAHO, N. TACHFOUTI, Z. SERHIER, C. KANJAA ET C. NEJJARI,**

Prévalence et facteurs de risqué des infections nosocomiales au CHU Hassan II de Fès (Maroc).

La Revue de Santé de la Méditerranée orientale, Vol. 13, No 1, 2007

[40] **BEN REDJEB S, BEN HASSEN A, HAMMAMI A, KECHRID A**  
**EPIDEMIOLOGIE DES RESISTANCES BACTERIENNES EN TUNISIE.**

Laboratoire "Résistance aux antibiotiques" - Faculté de Médecine – Tunis.2000

[41] **RESEAU MICROBIOLOGIE DE C-CLIN PARIS-NORD ET LE GROUPE DES MICROBIOLOGISTES D'ILE DE FRANCE.**

Surveillance des bactéries multirésistantes à partir du laboratoire en 1997.

Bulletin du C-CLIN paris-nord 1998 ; 11 :4-5

[42] **FOURMAUX S., ROS A., SALAUZE B., TALON D., JARLIER V. ET LE GROUPE "OBSERVATOIRE DES KLEBSIELLES".**

**"OBSERVATOIRE DES KLEBSIELLES" :**

Description des malades porteurs de Klebsiella pneumoniae productrice de  $\beta$ -lactamase à spectre étendu dans 45 hôpitaux français.

14ème Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Infectieuse. 1-2 décembre 1994. 14/C2.

**[43] PITTET D., SAFRAN E., HARBATH S., BORST F., COPIN P., ROHNER P., SCHERRER J.R., AUCKENTHALER R.**

Automatic alerts for MRSA surveillance and control: role of a hospital information system.

Infect Control Hosp Epidemiol 1996 ; 17 : 496-502.

**[44]. FIEROBE L., LUCET J.C., MUELLER C., DECRE D., JOLY-GUILLOU M.L., MANTZ J. ET DESMONTS J.M.**

Risk factors for acquisition for imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* during an outbreak in a surgical intensive care unit.

37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 28 sept-1Oct 1997, Toronto, Canada. Abs J26.

**[45] HALEY R.W., CUSHION N.B., TENOVER F.C. ET AL.**

Eradication of endemic MRSA infections from a neonatal intensive care unit.

J Infect Dis. 1995; 171: 614-24.

**[46] SOULIER A., BARBUT F., OLLIVIER J.M., PETIT J.C., LIENHART A.**

Decreased transmission of enterobacteriaceae with extended spectrum betalactamase in intensive care unit by nursing organization.

J Hosp Infect 1995; 31: 89-97.

**[47] YANNICK COSTA, PASCAL ASTAGNEAU, GILLES BRÜCKER**

Hôpital propre II.

Rapport d'études : stratégies pour la prévention des infections à bactéries multirésistantes. Paris 1997.

**[48] MINISTERE DE LA SANTE CANADA,**

représentée par le Ministre de la Santé. **RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES.**

Santé Canada. octobre 2002

**[49] J.C. LEGRAND1 ET M. STRUELENS**

Pour une utilisation rationnelle des antibiotiques en milieu hospitalier.

Rev Med Brux 2001 ; 1 ; 15-25

[50] **CUNHA BA:**

Antibiotic resistance, control strategies.  
Crit Care Clin 1998 ; 14 : 309-27

[51] **LEVY S**

Balancing the drug-resistance equation.  
Trends Microbiol 1994 ; 2 : 341-2

[52] **SEPPALA H, KLAUKKA T, VUOPIO-VARKILA J ET AL** and the  
Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance:

The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on  
erythromycine resistance of group A streptococci in Finland.  
N Engl J Med 1997; 337: 441-6

[53] Entretien avec le docteur **S. HARBARTH**, chef de clinique au Service de  
prévention et contrôle de l'infection des HUG, 8 août 2005

[54] **COURVALIN PATRICE, PITTET DIDIER ET BRIGITTE.**

« Les antibiotiques, bientôt inefficace ? »

Conférence à l'auditoire Louis-Jeantet, le 15 septembre 2005

[55] **HARBARTH STEPHAN, ALBRICH WERNER ET BRUN-BUISSON  
CHRISTIAN.**

«Outpatient antibiotic use and prevalence of antibiotic-resistant *Pneumococci* in  
France and Germany: A sociocultural perspective ».

*Emerging infection diseases*, décembre 2002, Vol. 8, n°12, p.1460-1467

[56] **100 RECOMMANDATIONS POUR LA SURVEILLANCE ET LA  
PREVENTION DES INFECTIONS NOSOCOMIALES.**

Ministère de l'Emploi et de la Solidarité, Secrétariat d'Etat à la Santé et à  
l'action sociale Comité technique national des infections nosocomiales France -  
deuxième édition, 1999

[57]. **BOYCE J.M.**

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitals and long-term care  
facilities: microbiology, epidemiology, and preventive measures.

Infect Control Hosp Epidemiol 1992 ; 13 : 725-737.

[58]. **HOSPITAL INFECTION CONTROL PRACTICES ADVISORY COMMITTEE (HICPAC).**

Recommandations for preventing the spread of vancomycin resistance.  
Infect Control Hosp Epidemiol 1995 ; 16 : 105-113.

[59] **J. GROSSET, M. KITZIS, N. LAMBERT, M. SINÈGRE.**

Infections nosocomiales en chirurgie et prévention contre les germes multirésistants.  
Paris. Arnette. 1995.

[60]. **RÉGNIER B.**

Contrôle des épidémies de S. aureus résistant à la méticilline : analyse critique des stratégies préconisées.  
Méd Mal Infect 1997 ; 27, Spécial : 172-180.

[61] **REGNIER B.**

Les bactéries multirésistantes aux antibiotiques en réanimation : contexte épidémiologique et stratégies de maîtrise.  
Path Biol 1996 ; 44, Spécial : 113-123.

[62]. **SOCIETE DE REANIMATION DE LANGUE FRANÇAISE.**

Prévention des infections à bactéries multirésistantes en Réanimation.  
XVIe Conférence de Consensus en Réanimation et Médecine d'Urgence.  
Réan Urg 1997, 6 (2 bis).

[63] **P. ASTAGNEAU, Y. COSTA, P. LEGRAND, J.C. LUCET, L. MARTY, B. PREUR**

Strategie to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant micr-organisme in hospitals-A challenge to hospital leadership  
JAMA 1996, 275-234-240.

[64] **THE HOSPITAL INFECTION CONTROL PRACTICES ADVISORY COMMITTEE,**

Centers for Disease Control and Prevention. Guideline for isolation precautions in hospitals.  
Am J Inf Control 1996 ; 24 : 32-52.

[65] **P. ASTAGNEAU, Y. COSTA, P. LEGRAND, J.C. LUCET, L. MARTY, B. PRIEUR**

Working party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy, the Hospital Infection Society and the Infection Control Nurses Association. Revised guidelines for the control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in hospitals.

J Hosp Inf 1998 ; 39 : 253-290.

[66] **CENTRE DE COORDINATION DE LA LUTTE CONTRE LES INFECTIONS NOSOCOMIALES DE L'INTERREGION PARIS NORD, CLIN Central et InterCLIN Gériatrique de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris.** Programme de maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes. Documentation C-CLIN Paris-Nord. Paris 1997.

[67] **J.CARLET, J.ACAR, D. BENHAMOU**

Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale (ANDEM). Le bon usage des antibiotiques à l'hôpital. Août 1996

[68] **ONERBA**

(Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques), Mai 1998 : Rapport d'activité du conseil scientifique pour l'année 1997.

[69] **CHRISTINE MOUGEOT REMY TEYSSOU BERNARD REGNIER**  
HOPITAL PROPRE II. Rapport d'études : stratégies pour la prévention des infections à bactéries multirésistantes.  
Paris 1997.

[70] **AM KORINEK**

Rapport des Experts du Jury de la XVIe Conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence. Prévention des infections à bactéries multirésistantes en réanimation. Villejuif, 21/11/1996 (à paraître)

**[71] CENTRE DE COORDINATION DE LA LUTTE CONTRE LES INFECTIONS NOSOCOMIALES DE L'INTERREGION PARIS NORD, CLIN CENTRAL ET INTERCLIN GERIATRIQUE DE L'ASSISTANCE PUBLIQUE-HOPITAUX DE PARIS.**

Maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques.  
Fiches de recommandations. Paris: C-CLIN Paris-Nord; 1998.

**[72] M. SAÏDANI, I. BOUTIBA, R. GHOZZI, A. KAMMOUN, S. BEN REDJEB**

Profil bactériologique des bactériémies à germes multirésistants à l'hôpital Charles-Nicolle de Tunis.

Médecine et maladies infectieuses 36 (2006) 163–166

**[73] GROUPE DES SURVEILLANCES DU RELAIS REGIONAL D'HYGIENE HOSPITALIER DU CENTRE.**

Première surveillance multicentrique des bactériémies en région centre.  
BEH 2001; 16:67–9.

**[74] RESEAU MICROBIOLOGIE DU CCLIN PARIS-NORD ET GROUPE DES MICROBIOLOGISTES D'ILE DE FRANCE.**

Surveillance des bactériémies nosocomiales à partir du laboratoire dans hôpitaux de l'interrégion Paris-Nord en 1994 et 1996.

BEH 2000:18.

**[75] PFALLER MA, JONES RN, DOERN GV, KUGLER K,**  
Sentry Participant Group.

Bacterial Pathogens Isolated from Patients with Bloodstream Infection: Frequencies of Occurrence and Antimicrobial Susceptibility Patterns from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (United States and Canada, 1997).

Antimicrob. Agents. Chemother 1998; 42(7):1762–70.

**[76] CINEROS JM, RODRIGUEZ-BANOS J.**

Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical features and treatment.

Clin Micro Infect 2002; 11:687–93.

[77] **PITTET D, RUEF C.**

Bactériémies nosocomiales (Partie 1). Swiss.  
NOSO 1999;5(2):9–12.

[78] Groupe des surveillances du relais régional d'hygiène hospitalière du centre. Première surveillance multicentrique des bactériémies en région centre.  
BEH 2001; 16:67–9.

[79] Collège de bactériologie–virologie du centre hospitalier universitaire de Paris. Des staphylocoques dorés et *Klebsiella multirésistants* à l'Assistance Publique–Hôpitaux de Paris (1993–1996).  
BEH 1998; 10: 41–3.

[80] **SAVEY A, CAILLAT-VALLET E, FOSSE T, FABRY J**

Rapport Annuel BMR SUD-EST Avril - Juin 2005.P-9

[81] **J. BOUKADIDA, K. MONASTIRI, N. LAMOURI, O. BOUALLEGUE, N. SNOUSSI, A.S. ESSOUSSI et M. JEDDI**

Aspects épidémiologiques de la résistance des entérobactéries aux céphalosporines de troisième génération en Tunisie Centrale (étude rétrospective sur 3 ans).

Épidémiologie Med Mal Infect. 1996 ; 26 : 1155-8

[82] **L. CHABAA, MM. MAKOUMBA-NZAMBI, A. MASRAR, H. TLIGUI, M. ZOUHDI, M.A. ALAOUI.**

*Pseudomonas aeruginosa* : état actuel de l'épidémiologie et de l'antibiorésistance au C.H.U de Rabat-salé.

BIOLOGIE INFECTIOLOGIE 2000 - TOME VI

[83] **ISABELLE ARNAUD, ANNE CARBONNE,**

Surveillance des BMR en 2005 hors AP-HP CCLIN Paris-Nord.

Bulletin N° 28. décembre 2006.

[84] **K. MENSAH, M. BERGERET, E LEBON et J. RAYMOND**

Staphylocoques résistants la méticilline et entérobactéries multirésistantes isolés L'hôpital Saint-Vincent de Paul Paris.

Med Mal Infect. 1997 ; 27, RICAI : 628-30

[85] **S. LEDRU, J.L CANONNE**

Suivi de l'épidémiologie des bactéries multirésistantes par le laboratoire de microbiologie du centre hospitalier de Lens.

Med Mal Infect 1999; 29 : 508-15

[86] **M. LAHSOUNE, H. BOUTAYEB, K. ZEROUALI, H. BELABBES, N. EL MDAGHRI**

Prévalence et état de sensibilité aux antibiotiques d'*Acinetobacter baumannii* dans un CHU marocain.

Médecine et maladies infectieuses- (2007)

[87] **JEAN-DIDIER CAVALLO**

*Pseudomonas aeruginosa* et antibiotiques. HIA Bégin - Saint-Mandé

Consulté le 03 decembre 2007 :

[www.infectio-lille.com/diaporamas/invites/pyobmr-duatb05-cavallo.pdf](http://www.infectio-lille.com/diaporamas/invites/pyobmr-duatb05-cavallo.pdf)

[88] **CHASTRE J.**

Infections due to *Acinetobacter baumannii* in the ICU.

Sem. Respir Crit Care Med 2003; 24:69–77.

[89] **CHBANI F, ZOUGHAGHI L, TAOURAGT K, AARAB H, BENAOUA A.**

*Acinetobacter baumannii* : épidémiologie et résistance aux antibiotiques.

Prat 2004; 14(2):23–4.

[90] **PICAZO JJ, BETRIU C, RODRIGUEZ-AVIAL I, CULEBRAS E, GOMEZ M, LOPEZ F.**

Antimicrobial resistance surveillance: Vira study 2006.

Enferm Infecc Microbiol Clin 2006; 24(10):617–28.

[91] **LING TK, YING CM, LEE CC, LIU ZK.**

Comparison of antimicrobial resistance of *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from Shanghai and Hong Kong.

Med Princ Pract 2005; 14(5):338–41.

[92] **JIAN L.**

Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant Gram negative bacteria.

Int J Anti Agents 2005:25.



[93] **THOMAS CJ**

The global epidemiology of resistance to ciprofloxacin and the changing nature of antibiotic resistance: a 10 year perspective.

J antimicrob Chemother 1999; 43 Suppl A: 31-40.