



Année 2025

Thèse N° 081 /25

ETAT ACTUEL DE RESISTANCE DES BACILLES A GRAM NEGATIF AUX ANTIBIOTIQUES ET CONSEQUENCES THERAPEUTIQUES

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25/02/2025

PAR

Mr. BIJA AYOUB

Né le 15/06/1997 à MEKNES

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLÉS :

Bacilles à Gram Négatif (BGN), Résistance aux antibiotiques,
Infections nosocomiales, Bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE), Carbapénémases

JURY

M. EL KARTOUTI ABDESLAM	PRÉSIDENT
Professeur de Pharmacie clinique	
M. SBITI MOHAMMED	RAPPORTEUR
Professeur de Microbiologie – Virologie	
M. ER-RAMI MOHAMMED	JUGES
Professeur de Parasitologie et Mycologie	
M. MOUDDEN MOHAMMED KARIM	
Professeur de Médecine Interne	
M. OUMAKHTAR BOUCHRA	
Professeur de Microbiologie – Virologie	

Université Sidi Mohamed Ben Abdellah
Faculté de Médecine de Pharmacie et de Médecine Dentaire de
Fès

DOYENS HONORAIRES

Pr. MAAOUNI ABDELAZIZ.

Pr. MY HASSAN FARIH.

Pr. IBRAHIMI SIDI ADIL

ADMINISTRATION

Doyen

Pr. SQALLI HOUSSAINI TARIK

Vice doyen chargé des affaires pédagogiques

Pr. ABOURAZZAK SANA

Vice doyen chargé de la recherche

Pr. TOUGHRAI IMANE

Vice doyen à la pharmacie

Pr. EL KARTOUTI ABDESLAM

Secrétaire général

M. HARI KHALID

Liste des enseignants

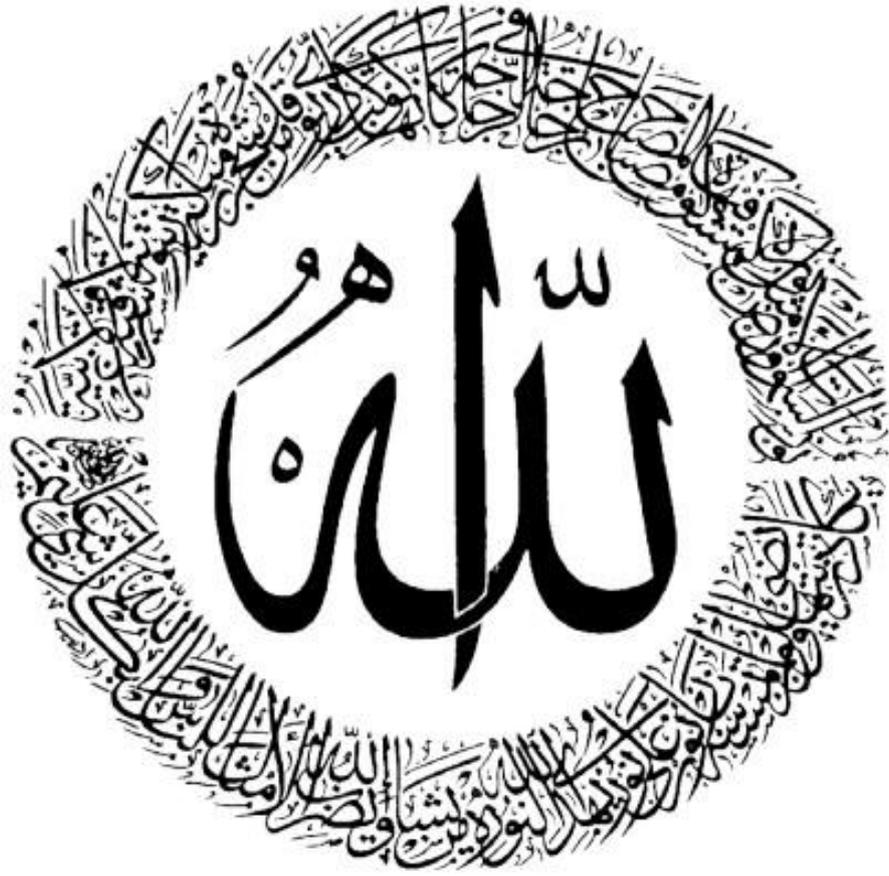


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

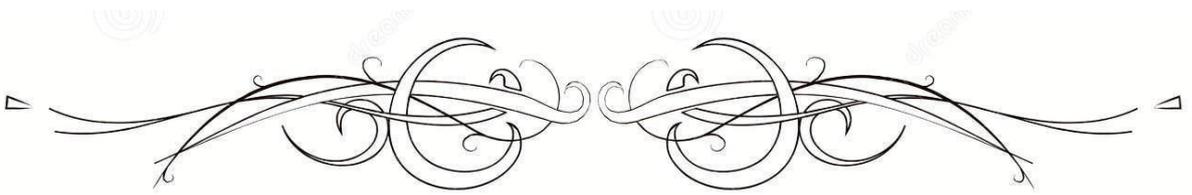
قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ ٣٢

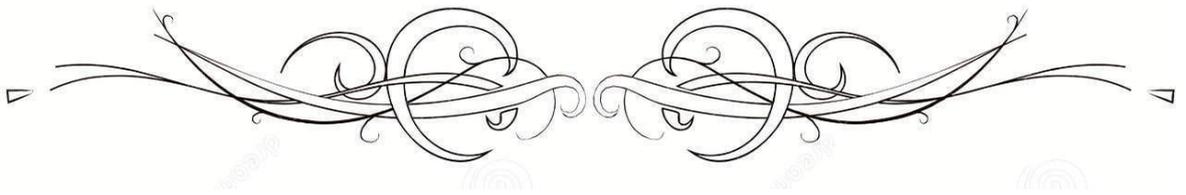
صَدِّقَ وَاللَّهُ الْعَظِيمُ



*Louange à □ Dieu tout puissant, qui m'a permis de
voir ce jour tant attendu. Sans sa miséricorde, ce
travail n'aura pas abouti*



REMERCIEMENTS



A mon rapporteur :
Professeur SBITI MOHAMMED,
Professeur de Microbiologie - Virologie,

A la confiance que vous m'avez accordée en acceptant d'encadrer ce travail,

A la passion que vous portez pour votre métier,

A votre bonté inhérente, à votre grand cœur et à votre prévenance,

A votre incommensurable compassion et empathie,

A votre humilité,

A votre humanité débordante,

A votre patience, à votre indulgence et à votre disponibilité,

A votre écoute et à vos conseils avisés,

A votre infailible professionnalisme,

A votre art pédagogique,

A toutes ces vertus qui font de vous

Le Mentor, l'Exemple et l'Ecole,

Je mesure la chance de vous avoir pour rapporteur et encadrant,

J'ai pris un réel plaisir à travailler avec vous,

Et je vous remercie de m'avoir initiée à la recherche bibliographique.

*A mon professeur et président de thèse EL KAROUTI ABDESLAM,
Professeur de Pharmacie clinique,*

C'est un honneur de vous compter comme président de ma thèse.

Je suis heureux de vous voir évaluer mon travail.

A la bonté et la bienveillance que vous dégagent.

Je vous remercie pour la sympathie que vous avez manifestée à mon égard.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon plus grand respect.

A mon professeur et membre du jury ER-RAMI MOHAMMED

Professeur de Parasitologie et Mycologie,

Vous me faites l'honneur de siéger à mon jury de thèse.

Je vous remercie d'avoir accepté d'évaluer mon travail.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère considération.

A mon professeur et membre du jury professeur MOUDDEN MOHAMMED KARIM,

Professeur de Médecine Interne,

C'est un honneur de vous voir juger mon travail et je vous en remercie.

Devant l'investissement et l'encadrement dont vous faisiez preuve.

Vous êtes l'exemple d'un enseignant engagé, impliqué et dévoué.

Que cette thèse soit une occasion pour vous témoigner

Ma sincère reconnaissance et mon immense respect.

*A mon professeur et membre du jury professeur OUMAKHTAR BOUCHRA,
Professeur agrégé Professeur de Microbiologie - Virologie,*

Vous me faites l'honneur de siéger à mon jury de thèse.

Je vous remercie d'avoir accepté d'évaluer mon travail.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère considération.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	5
TABLE DES MATIERES.....	12
LISTE DES ABREVIATIONS.....	19
LISTES DES TABLEAUX.....	21
LISTE DES FIGURES	23
INTRODUCTION.....	25
MATERIEL ET METHODES	28
I. Matériel :.....	29
A. Type et cadre d'étude :.....	29
1. Critères d'inclusion :.....	29
2. Critères d'exclusion :.....	29
II. Méthodologie :.....	30
A. La phase pré-analytique :.....	30
1. Nature des prélèvements :.....	30
2. Acheminement et transport :.....	30
3. Contrôle de la conformité :.....	30
B. La phase analytique :.....	31
1. Examen macroscopique :.....	31
2. Examen microscopique :.....	31
a. Examen à l'état frais :.....	31
b. Coloration de Gram :.....	32
3. Culture et isolement :.....	33
4. Identification :.....	34
5. Etude de la sensibilité aux antibiotiques :.....	36
a. Antibiogramme :.....	36
C. La phase post analytique :.....	38

III.	Analyse statistique des données :	39
IV.	Considération éthique :	39
	RESULTATS	40
I.	Répartition globale des microorganismes isolés :	41
II.	Répartition des Bacilles à Gram négatif isolés :	41
	A. Les entérobactéries :	43
	B. Les Bacilles à Gram négatif non fermentaires :	44
III.	Répartition selon le mode d'admission :	45
IV.	Répartition selon le sexe :	46
V.	Répartition selon les services :	46
VI.	Répartition selon le type prélèvement :	49
VII.	Répartition des microorganismes par type de prélèvement :	49
VIII.	Profil de résistance :	52
	A. Entérobactéries :	52
	1. <i>Escherichia coli</i> :	52
	2. <i>Klebsiella pneumoniae</i> :	53
	3. <i>Klebsiella oxytoca</i> :	54
	4. <i>Enterobacter cloacae</i> :	55
	B. Bacille Gram Négatifs non fermentants :	56
	1. <i>Acinetobacter baumannii</i> :	56
	2. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> :	57
IX.	Prévalence des Bacilles à Gram négatif multirésistantes :	58
	C. Les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi:	58
	D. Les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) :	59
	E. Les bacilles a gram négatif résistantes au Imipeneme :	60
	DISCUSSION	61

I. Bases théoriques	62
A. Les bacilles a gram négatif :	62
1. Définition	62
2. Les entérobactéries :	64
a. Définition	64
b. Taxonomie :	64
b.1 Historique :	64
b.2 Habitat :	65
b.3 Classification :	65
c. Les caractères bactériologiques :	67
c.1 Les caractères morphologiques	67
c.2 Les caractères culturaux	67
c.3 Les caractères biochimiques :	68
d. Etude des principaux genres :	70
d.1 <i>Escherichia</i>	70
d.2 <i>Shigella</i> :	72
d.3 <i>Klebsiella</i>	73
d.4 <i>Proteus-Providencia</i>	74
d.5 <i>Enterobacter</i>	75
d.6 <i>Salmonella</i>	76
3. Les bacilles a gram négatif non fermentaires :	77
a. Définition :	77
b. Taxonomie :	77
b.1 Habitat :	77
b.2 Classification :	77
c. Les caractères bactériologiques :	78

c.1	Les caractères morphologiques :	78
c.2	Les caractères culturaux :	79
d.	Les caractères biochimiques :	80
d.1	Métabolisme glucidique :	80
d.2	Attaque de l'esculine.....	81
d.3	Réduction des nitrates	81
e.	Etude des principaux genres :	81
e.1	<i>Pseudomonas</i>	81
e.2	<i>Acinetobacter</i> :	83
e.3	<i>Burkholderia</i> :	83
e.4	<i>Stenotrophomonas</i> :.....	85
e.5	<i>Flavobacterium</i> :	85
e.6	<i>Chryseobacterium</i> (Ex <i>Flavobacterium</i>) :	86
e.7	<i>Alcaligenes</i> :	86
B.	Antibiotiques :	86
1.	Definition :	86
2.	Historique :	87
3.	Classification des antibiotiques :	89
4.	Mécanisme d'action :	90
C.	Résistance bacterienne :	92
1.	Définition :	92
2.	Utilisation des antibiotiques :	93
a.	Chez l'animal :	93
b.	En agriculture :	95
c.	Chez l'homme :	95
3.	Lien entre consommation des antibiotiques et résistance :	96

4. Propagation de la résistance :	98
a. Différents types de résistance :	98
a.1 Résistance intrinsèque :	98
a.2 Résistance acquise :	99
a.3 Évolution de la résistance :	100
a.4 Mécanismes de résistance :	101
5. Les bactéries multirésistantes :	103
a. Principales Bactéries multirésistantes :	105
a.1 Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE) :	105
a.2 Pseudomonas aeruginosa multirésistant :	107
a.3 Acinetobacter baumannii résistant à l'Imipénème :	108
b. Les bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe) :	110
b.1 Entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC) :	110
b.2 Entérocoques résistants aux glycopeptides :	111
II. Discussion des résultats	113
A. Répartition des microorganismes isolés :	113
B. Répartition des Bacilles à Gram négatif isolés :	114
1. Les entérobactéries :	114
2. Les Bacilles à Gram négatif non fermentaires :	115
C. Répartition selon le mode d'admission :	116
D. Répartition selon le sexe :	117
E. Répartition selon les services:	118
F. Répartition selon le type prélèvement :	119
G. Comparaison du profil de résistance :	120
1. Les entérobactéries :	120

a. <i>Escherichia coli</i> :.....	120
b. <i>Klebsiella pneumonia</i> :.....	123
c. <i>Klebsiella oxytoca</i> :.....	126
d. <i>Enterobacter cloacae</i> :.....	126
2. Bacille Gram Négatifs non fermentants :.....	128
a. <i>Acinetobacter Baumannii</i> :	128
b. <i>Pseudomonas Aeruginosa</i> :.....	131
H. Comparaison de la prévalence des bacilles à Gram négatif multirésistantes :..	132
1. Les entérobactéries productrice de BLSE :.....	132
2. Les entérobactéries productrices de carbapénémases.....	133
3. Les bacilles à Gram négatif non fermentaires résistantes au Imipeneme :	134
III. Options thérapeutiques :.....	136
IV. Prévention :.....	141
V. Les limites de cette étude :.....	143
CONCLUSION	144
RESUMES.....	147
ANNEXES.....	156
BIBLIOGRAPHIE.....	159

LISTE DES ABREVIATIONS

AMP : Ampicilline

AMC : Amoxicilline/Acide Clavulanique

AK : Amikacine

CAZ : Ceftazidime

CTX : Céfotaxime

CRO : Ceftriaxone

CEP : Céphalotine

ETP : Ertapénème

GM : Gentamicine

IMP : Imipénème

LVX : Lévofoxacine

MEM : Méropénème

SXT : Triméthoprim/Sulfaméthoxazole

TGC : Tigécycline

BGN : Bacille à Gram Négatif

BGP : Bacille à Gram Positif

BLSE : Bêta-Lactamase à Spectre Élargi

E. coli : *Escherichia coli*

EPC : Entérobactéries Producteur de Carbapénémases

K. pneumoniae : *Klebsiella pneumoniae*

P. aeruginosa : *Pseudomonas aeruginosa*

A. baumannii : *Acinetobacter baumannii*

ATB : Antibiotique

AUC : Aire Sous la Courbe

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

ECBU : Examen Cytobactériologique des Urines

HC : Hémoculture

PDP : Prélèvement Distal Protégé

PCR : Réaction de Polymérisation en Chaîne

CA-SFM : Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie

EUCAST : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

HMMI : Hôpital Militaire Moulay Ismail

SMUR : Service Mobile d'Urgence et de Réanimation

USI : Unité de Soins Intensifs

LISTES DES TABLEAUX

Tableau 1 : Répartition des patients selon les services	47
Tableau 2 : Répartition des microorganismes isolés par type de prélèvement.....	51
Tableau 3 : Répartition et prévalence des entérobactéries productrice de BLSE	59
Tableau 4 : Prévalence des BGN productrices de carbapénémases	59
Tableau 5 : Répartition et prévalence des Bacilles à Gram négatif résistantes au Imipeneme.....	60
Tableau 8 : Classification des espèces d'Entérobactéries les plus fréquents en clinique humaine	66
Tableau 9 : Caractères biochimique des quelques entérobactéries	69
Tableau 10 : Les sérotypes de Shigella	72
Tableau 11 : Classification des antibiotiques selon leurs spectres d'action	89
Tableau 12 : Mécanismes de résistance	102
Tableau 13 : Les mécanismes de résistance majeurs des principales classes pharmacologiques	103
Tableau 14 : Les différentes classes de bactéries multirésistantes et hautement résistantes	105
Tableau 15 : Caractéristiques des principales carbapénèmases acquises chez les Bacilles à Gram négatif.	111
Tableau 16 : Comparaison de la répartition des microorganismes isolés	113
Tableau 17 : Comparaison de la répartition des entérobactéries	115
Tableau 18 : Comparaison de la répartition des Bacilles à Gram négatif–non fermentaires	116
Tableau 19 : Comparaison de la répartition selon le mode d'admission	117

Tableau 20 : Comparaison de la répartition des Bacilles à Gram négatif selon le sexe.	118
Tableau 21 : Comparaison de la répartition selon les services.....	119
Tableau 22 : Comparaison de la répartition selon le type de prélèvement.....	120
Tableau 23 : Comparaison du profil de resistance d' <i>Escherichia coli</i>	122
Tableau 24 : Comparaison du profil de resistance de <i>Klebsiella pneumonia</i>	125
Tableau 25 : Profil de resistance de <i>Acinetobacter Baumannii</i>	130
Tableau 26 :Profil de resistance de <i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	132
Tableau 27 : Comparaison de la prévalence des entérobactéries productrice de BLSE	133
Tableau 28 : Comparaison de la prévalence des enterobacteries productrices de carbapenemase	134
Tableau 29 : Comparaison de la prévalence des <i>Acinetobacter baumannii</i> résistant à l'impénème	135

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès	29
Figure 2 : Préparation du prélèvement pour examen direct	31
Figure 3 : Kit de coloration de gram	32
Figure 4 : Coloration de bacilles gram négatifs	33
Figure 5 : <i>Acinetobacter baumannii</i> sur gélose au sang cuit.	33
Figure 6 : <i>Klebsiella pneumonia</i> sur gélose lactosée de Bromo Cresol Pourpre.....	34
Figure 7 : Identification d'Enterobacter cloacae par API 20E	35
Figure 8 : Identification de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> sur milieu chromogène.....	35
Figure 9 : L'automate d'analyse BD Phoenix M50	36
Figure 10 : Antibiogramme de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	38
Figure 11 : Répartition globale des microorganismes isolés	41
Figure 12 : Répartition des Bacilles à Gram négatif isolés.....	42
Figure 13 : Répartition des entérobactéries.....	43
Figure 14 : Répartition des Bacilles à Gram négatif non fermentaires	44
Figure 15 : Répartition des bacilles gram négatif selon le mode d'admission des patients	45
Figure 16 : répartition des patients selon le sexe	46
Figure 17 : Répartition des patients selon les services	47
Figure 18 :répartition des patients hospitalisés selon les services médicaux.....	48
Figure 19 : répartition des patients hospitalisés selon les services chirurgicaux	48
Figure 20 : Répartition des microorganismes isolés par type de prélèvement	49
Figure 21 : Répartition des microorganismes isolés par type de prélèvement	51
Figure 22 : Profil de résistance de l' <i>Escherichia coli</i>	52
Figure 23 : Profil de résistance de <i>klebsiella pneumonia</i>	53

Figure 24 : Profil de résistance de <i>klebsiella oxytoca</i>	54
Figure 25 : Profil de résistance de l' <i>Enterobacter cloacae</i>	55
Figure 26 : Profil de résistance de l' <i>Acinetobacter baumannii</i>	56
Figure 27 : Profil de résistance de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	57
Figure 28 : Répartition des Bacilles à Gram négatif multi-résistantes	58
Figure 29 : Structure d'une cellule bactérienne	62
Figure 30 : Structure de la paroi bactérienne	63
Figure 31 : Images de microscopie électronique à transmission	71
Figure 32 : Chronologie de la découverte des antibiotiques versus le développement des résistances bactériennes.	88
Figure 33 : Classification des antibiotiques en fonction de leur effet in vitro sur les bactéries.....	90
Figure 34 : Les principaux mécanismes d'action des antibiotiques	92
Figure 35 : Mécanismes de résistance aux antibiotiques dans une bactérie gram-négative.....	99
Figure 36 : Mécanisme de la résistance bactérienne par acquisition horizontale du matériel génétique	100
Figure 37 : Classification d'Ambler avec des exemples de principales bêtalactamases.	106
Figure 38 : Mécanismes de résistance d' <i>Acinetobacter baumannii</i> aux différents ATB.	109
Figure 39 : Mécanisme de résistance des entérobactéries productrices de carbapénémases par production de carbapénèmases.....	110
Figure 40 : Mécanismes de résistance des Entérocoques résistants à la Vancomycine.	112

INTRODUCTION

Depuis la découverte des antibiotiques et leur mise en œuvre clinique, l'antibiothérapie a considérablement amélioré la gestion des infections bactériennes, entraînant une réduction significative de la morbidité et de la mortalité associées. Cette avancée thérapeutique a conduit à une amélioration notable de l'espérance de vie humaine, renforçant ainsi l'idée que les infections bactériennes étaient désormais maîtrisées[1]. Toutefois, l'usage excessif et parfois inapproprié de ces agents antimicrobiens a favorisé l'émergence de mécanismes de résistance chez de nombreuses bactéries pathogènes.

Les bacilles Gram négatifs sont responsables de nombreuses pathologies. Certains sont des microorganismes commensaux présents dans la flore intestinale normale[2]. Ils sont fréquemment isolés dans les laboratoires à l'échelle mondiale, en raison de leur prévalence dans diverses infections humaines. Ces bactéries, incluant des entérobactéries telles que *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, et des bacilles à Gram négatif non fermentants telles que *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*, sont souvent responsables d'infections nosocomiales et communautaires. Leur capacité à développer des résistances multiples aux antibiotiques représente un défi majeur pour la santé publique [3].

En 2024, l'OMS a mis à jour sa liste des pathogènes prioritaires, mettant en lumière la résistance aux antibiotiques de dernière ligne chez les BGN comme un risque sanitaire mondial significatif, et les classes en priorité critique[4,5]. Ces mécanismes de résistance, qu'ils soient d'origine chromosomique par mutation génétique ou plasmidique par acquisition de gènes de résistance, ont permis à certaines souches bactériennes de survivre en présence d'antibiotiques[6]. Ces derniers ont développé diverses stratégies d'adaptation telles que la production d'enzymes inactivant les antibiotiques, la modification des cibles antibiotiques, ainsi que des mécanismes de

pompe d'efflux ou de réduction de la perméabilité membranaire [7]. Ces mécanismes favorisent l'émergence de souches multirésistantes capables de défier plusieurs classes d'antibiotiques, tout en exacerbant les obstacles thérapeutiques [4]. Ainsi, le traitement devient de plus en plus complexe et inefficace.

Au Maroc, les infections résistantes aux BGN posent également un défi significatif pour le système de santé, avec une prévalence élevée des infections nosocomiales causées par des BGN résistants aux antibiotiques de dernière génération, cette situation met en exergue l'urgence de stratégies régionales adaptées pour contrôler cette menace [8]. En 2022, l'Unité Nationale de Coordination de la Surveillance de la Résistance aux Antimicrobiens (RAM), en partenariat avec le Comité Technique National, a lancé un programme de surveillance épidémiologique visant à produire des rapports annuels sur la résistance aux antimicrobiens [9,10].

Afin de garantir une prise en charge efficace des infections liées aux BGN, les laboratoires jouent un rôle clé dans l'identification et l'évaluation de la sensibilité de ces pathogènes aux différentes classes d'antibiotiques. Cette analyse permet de documenter l'infection d'orienter les choix thérapeutiques et de concevoir des stratégies ciblées pour limiter la propagation de cette menace croissante [4,5].

Dans ce contexte, notre étude rétrospective a été menée à l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès, en collaboration avec le laboratoire de bactériologie. Elle vise à dresser un état des lieux des profils de résistance des BGN, à évaluer leur sensibilité aux antibiotiques couramment utilisés et à comparer ces résultats avec les données issues d'études nationales et internationales. L'analyse des résultats permettra d'optimiser les stratégies de traitement, d'améliorer la prise en charge des patients et de formuler des recommandations pour mieux orienter les décisions thérapeutiques en tenant compte des spécificités locales et globales des résistances aux antibiotiques.

MATERIEL ET METHODES

I. Matériel :

A. Type et cadre d'étude :

Cette étude descriptive rétrospective a été réalisée à l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès, rattaché au Centre Hospitalier Hassan II.

Elle s'est déroulée sur une période de deux ans, de juin 2022 à juin 2024.



Figure 1 : Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès

1. Critères d'inclusion :

L'étude a porté sur tous les prélèvements bactériologiques à visée diagnostique reçus au laboratoire de microbiologie, provenant de patients hospitalisés dans les différents services de notre établissement et consultants externes.

2. Critères d'exclusion :

Les souches isolées d'un même malade et dont le profil de sensibilité est identique ont été considérées comme doublons.

II. Méthodologie :

A. La phase pré-analytique :

1. Nature des prélèvements :

Les souches ont été isolées de différents prélèvements :

- ✚ Examens cytobactériologiques des urines (ECBU).
- ✚ Prélèvements de pus.
- ✚ Cathéters (KT).
- ✚ Hémocultures (HC).
- ✚ Prélèvements génitaux : spermoculture, prélèvement vaginal et urétral
....
- ✚ Prélèvements respiratoires : examen cytobactériologique des crachats (ECBC), prélèvement distal protégé (PDP) et l'aspiration bronchique.
- ✚ Les liquides de ponction : ponction d'ascite, ponction pleurale (PP)....

2. Acheminement et transport :

Les échantillons biologiques sont prélevés dans des flacons stériles puis transmis avec une fiche de renseignement du patient.

3. Contrôle de la conformité :

La conformité du prélèvement doit être accompagnée d'une ordonnance médicale dûment remplie comportant les renseignements suivants :

- ✓ Nom, prénom, numéro d'enregistrement et date du prélèvement. Nature du prélèvement et éventuellement les renseignements cliniques.

B. La phase analytique :

1. Examen macroscopique :

- ✚ L'aspect : clair, trouble ou hématisé des liquides de ponction.
- ✚ La couleur et l'odeur.

2. Examen microscopique :

L'examen microscopique en bactériologie peut être effectué sans coloration de l'échantillon par observation directe du prélèvement frais entre lame et lamelle, ou bien après coloration de Gram.

a. Examen à l'état frais :

L'examen à l'état frais consiste à enfermer entre lame et lamelle une suspension de microorganismes vivants, en l'absence de toute fixation ou coloration. Cette méthode permet d'apprécier la morphologie et la mobilité des bactéries, de noter la présence des leucocytes, des globules rouges et des cellules épithéliales et de dépister la présence des levures et des parasites.

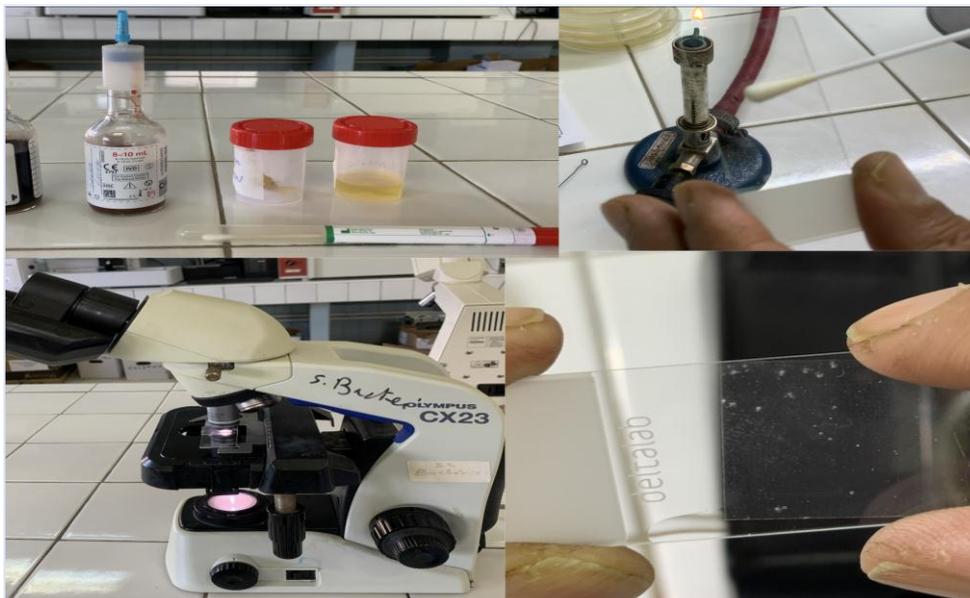


Figure 2 : Préparation du prélèvement pour examen direct

b. Coloration de Gram :

La coloration de Gram est une méthode de référence largement utilisée en bactériologie. Elle permet de mettre en évidence les caractéristiques de la paroi bactérienne, en exploitant ses propriétés de coloration pour différencier et classer les bactéries.

Sur la base de la structure de leur paroi, les bactéries sont classées en deux grands groupes : les bactéries à Gram positif (BGP) et les bactéries à Gram négatif . En complément, les bactéries peuvent être classifiées selon leur mode de regroupement :

- ✚ En amas (*staphylococcus*), caractéristique des staphylocoques.
- ✚ En chaînettes (*streptococcus*), typique des streptocoques.
- ✚ En paires (*diplococcus*), comme les pneumocoques ou les gonocoques.
- ✚ Isolées ou solitaires, comme certaines entérobactéries.
- ✚ En grappes irrégulières ou en colonies dispersées, observées chez certaines espèces non fermentaires.
- ✚ En filaments ou en mycélium, propre à des genres comme *Actinomyces* ou *Nocardia*.

Cette classification morphologique et structurale est essentielle pour l'identification et l'orientation diagnostique en microbiologie médicale.



Figure 3 : Kit de coloration de gram



Figure 4 : Coloration de bacilles gram négatifs

3. Culture et isolement :

Pour la culture des échantillons nous avons utilisé plusieurs milieux de culture en fonction de la nature du prélèvement. Ces milieux comprenaient la gélose lactosée au pourpre de Bromocrésol (BCP), la gélose au sang, la gélose au chocolat. Chacun d'eux était ensemencé en quadrant puis incubé à 37 degrés en aérobie et/ou sous 5 à 10 % de CO₂ pendant 24 à 48 heures à l'étuve.



Figure 5 : *Pseudomonas Aeruginosa* sur gélose au sang cuit.

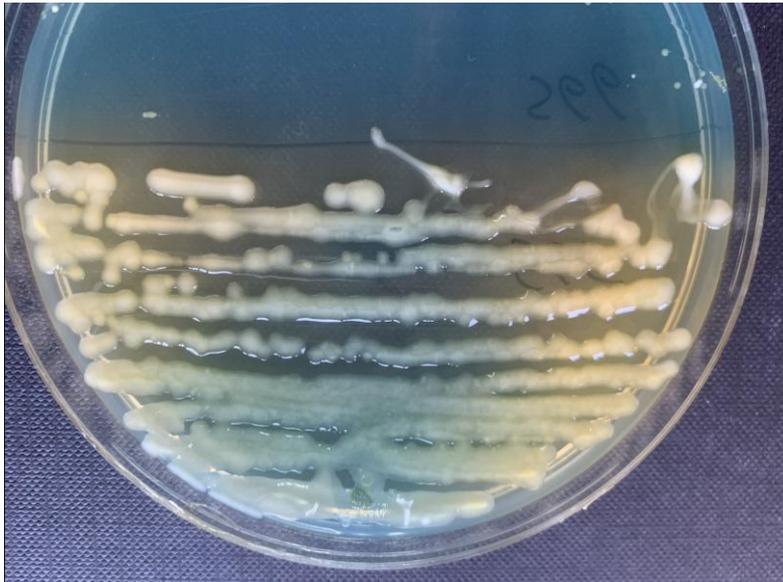


Figure 6 : *Klebsiella pneumoniae* sur gélose lactosée de Bromo Cresol Pourpre.

4. Identification :

La détection des bactéries dans notre laboratoire s'est basée sur une combinaison de caractéristiques morphologiques, culturelles et biochimiques.

L'identification bactérienne se fait par :

- Méthodes classiques basées sur des caractères morphologiques, culturaux, biochimiques et antigéniques conventionnelles.
- Galeries Api [Figure 7].
- Milieux chromogènes [Figure 8].
- L'automate d'identification précise des bactéries BD Phenix M50 [Figure 9].



Figure 7 : Identification d'*Enterobacter cloacae* par API 20E



Figure 8 : Identification de *Pseudomonas Aeruginosa* sur milieu chromogène

5. Etude de la sensibilité aux antibiotiques :

a. Antibiogramme :

✚ Antibiogramme automatisé :

L'automate d'analyse BD Phoenix M50 permet en plus de l'identification bactérienne, la détermination de leur sensibilité en milieu liquide à une large gamme d'ATB par le biais des Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI).



Figure 9 : L'automate d'analyse BD Phoenix M50

✚ Antibiogramme standard :

L'étude de la sensibilité aux antibiotiques a été réalisée en utilisant la méthode de diffusion en milieu gélosé Mueller-Hinton pour les bactéries non-exigeantes . Les résultats ont été interprétés conformément aux recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) et l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

En fonction de leur diamètre d'inhibition, nous distinguons 3 types de souches :

- Les souches sensibles (S) : leur diamètre d'inhibition pour l'antibiotique testé est supérieur au grand diamètre critique. Elles sont donc

considérées comme sensibles à cet antibiotique, ce qui signifie qu'il est probable qu'un traitement antibiotique soit efficace contre elles (efficacité clinique dans au moins 90 % des cas).

- Les souches résistantes (R) : leur diamètre d'inhibition pour l'antibiotique testé est inférieur au petit diamètre. Ces souches sont résistantes à l'antibiotique et il y a donc une forte probabilité d'échec thérapeutique en utilisant cet antibiotique.
- Les souches sensibles à forte posologie : dénommées antérieurement « souches intermédiaires », le diamètre d'inhibition pour l'ATB testé est compris entre le petit diamètre et le grand diamètre critique et l'utilisation de cet antibiotique à forte dose aura une efficacité clinique dans au moins 90 % des cas.

La définition de cette catégorie a changé ces dernières années, cette catégorie était d'ailleurs regroupée avec la catégorie « résistante » dans les enquêtes épidémiologiques puisqu'elle regroupait les bactéries avec une faible probabilité de succès thérapeutique, mais après la nouvelle classification, cette catégorie est une incitation forte à utiliser l'ATB testé avec des posologies élevées tout en respectant les conditions d'utilisation(8).



Figure 10 : AntibioGramme de *Acinetobacter baumannii*

C. La phase post analytique :

Le biologiste doit contrôler la validité technique et interpréter les différents résultats obtenus dans l'ensemble des étapes analytiques.

Les résultats obtenus sont ensuite rédigés sous forme de compte rendu microbiologique adressé au médecin traitant.

III. Analyse statistique des données :

Nos données sont des données numériques extraites à partir du logiciel Excel du laboratoire de bactériologie.

L'exploitation des données et l'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Excel. Les résultats ont été présentés sous forme de pourcentages.

IV. Considération éthique :

L'étude a été réalisée après obtention de l'autorisation du chef du pôle de laboratoire de biologie médicale.

L'anonymat et la confidentialité des informations des patients ont été respectés lors du recueil des données et de la publication des résultats.

RESULTATS

I. Répartition globale des microorganismes isolés :

Durant la période d'étude allant de juin 2022 à juin 2024, 2259 isolats bactériens ont été identifiés. Parmi ceux-ci, 74,81 % correspondaient à des bacilles à Gram négatif, 21,32% à des Cocci à gram positif (14,56 % à des *Staphylococcus spp.*, 4,33 % à des *Streptococcus spp.*, 2,43 % à des *Enterococcus spp.*), 0,47% à des Cocci à gram négatif et 3,4 % à d'autres espèces bactériennes.

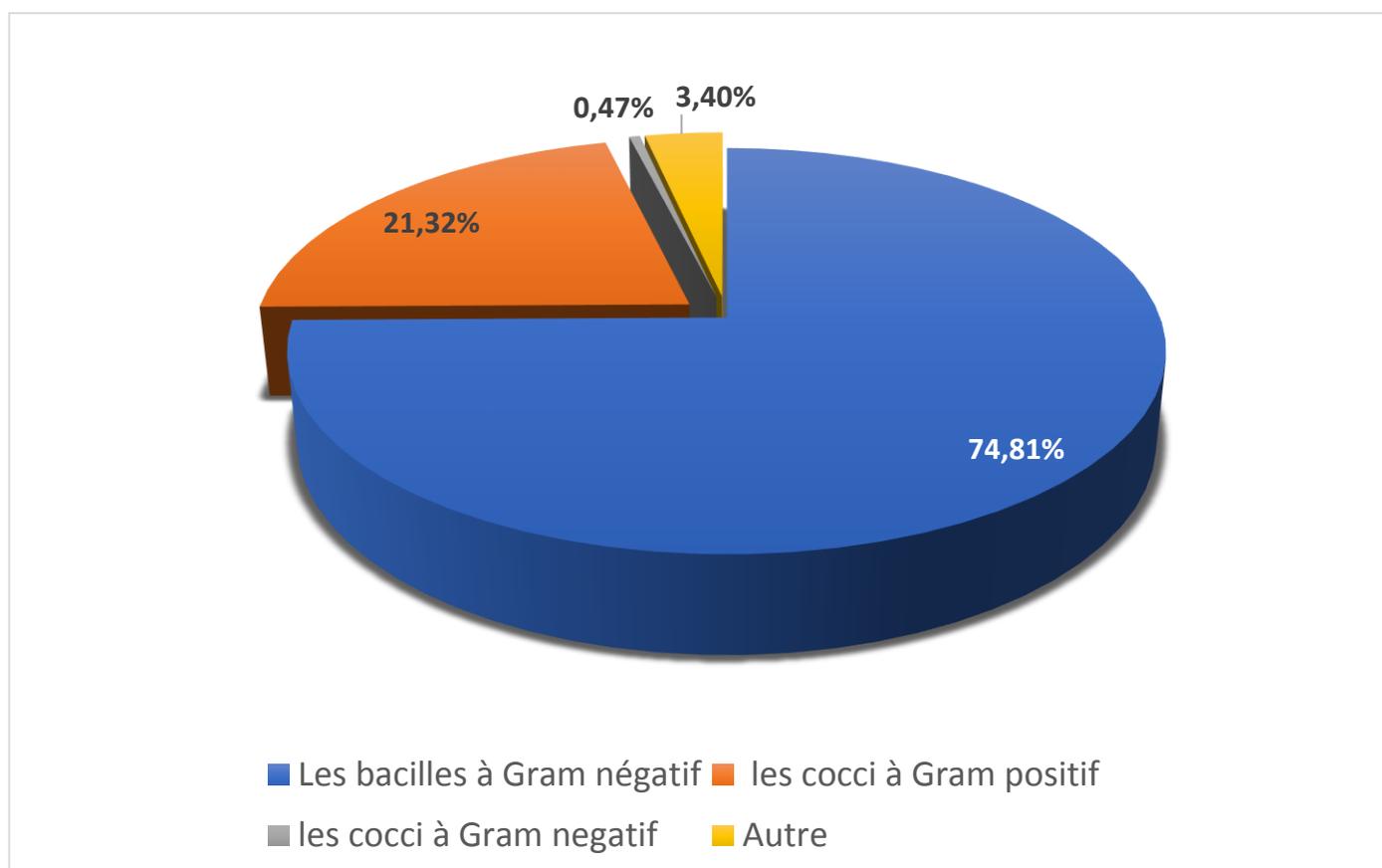


Figure 11 : Répartition globale des microorganismes isolés

II. Répartition des Bacilles à Gram négatif isolés :

Parmi les 1690 isolats bactériens, les entérobactéries constituent la majorité des souches identifiées, représentant 86,7 %, tandis que les bacilles à Gram négatif non fermentaires (BGN–NF) comptent pour 13,3 % des bactéries isolées. Principalement *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*.

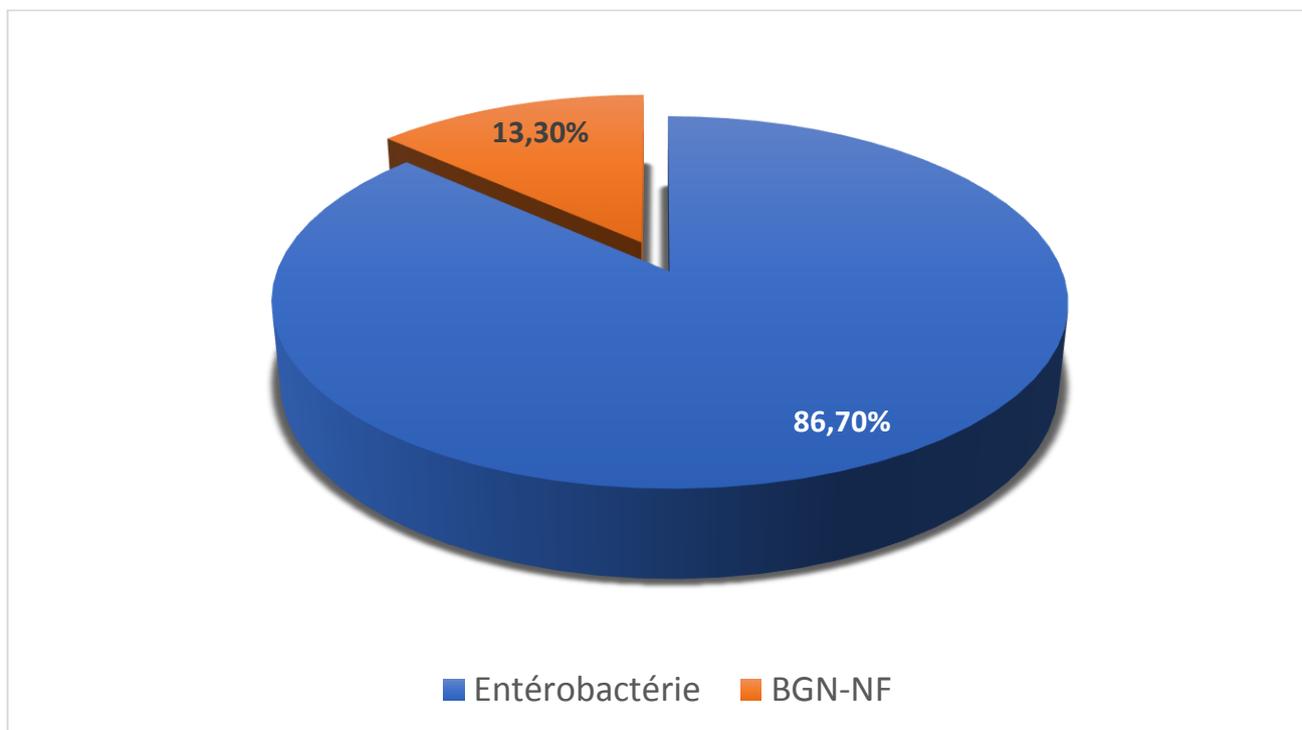


Figure 12 : Répartition des Bacilles à Gram négatif isolés

A. Les entérobactéries :

Comme le montre le graphique ci-dessous, les entérobactéries les plus fréquemment isolées sont dominées par *Escherichia coli*, représentant 59,11 % des cas. Les autres espèces identifiées incluent *Klebsiella pneumoniae* avec 18,9 %, suivie de *Klebsiella oxytoca* (8,94 %), d'*Enterobacter cloacae* (7,78 %) et de *Proteus mirabilis* qui constitue 2,25 % des isolats. Enfin, les autres entérobactéries représentent 3 % des souches isolées.

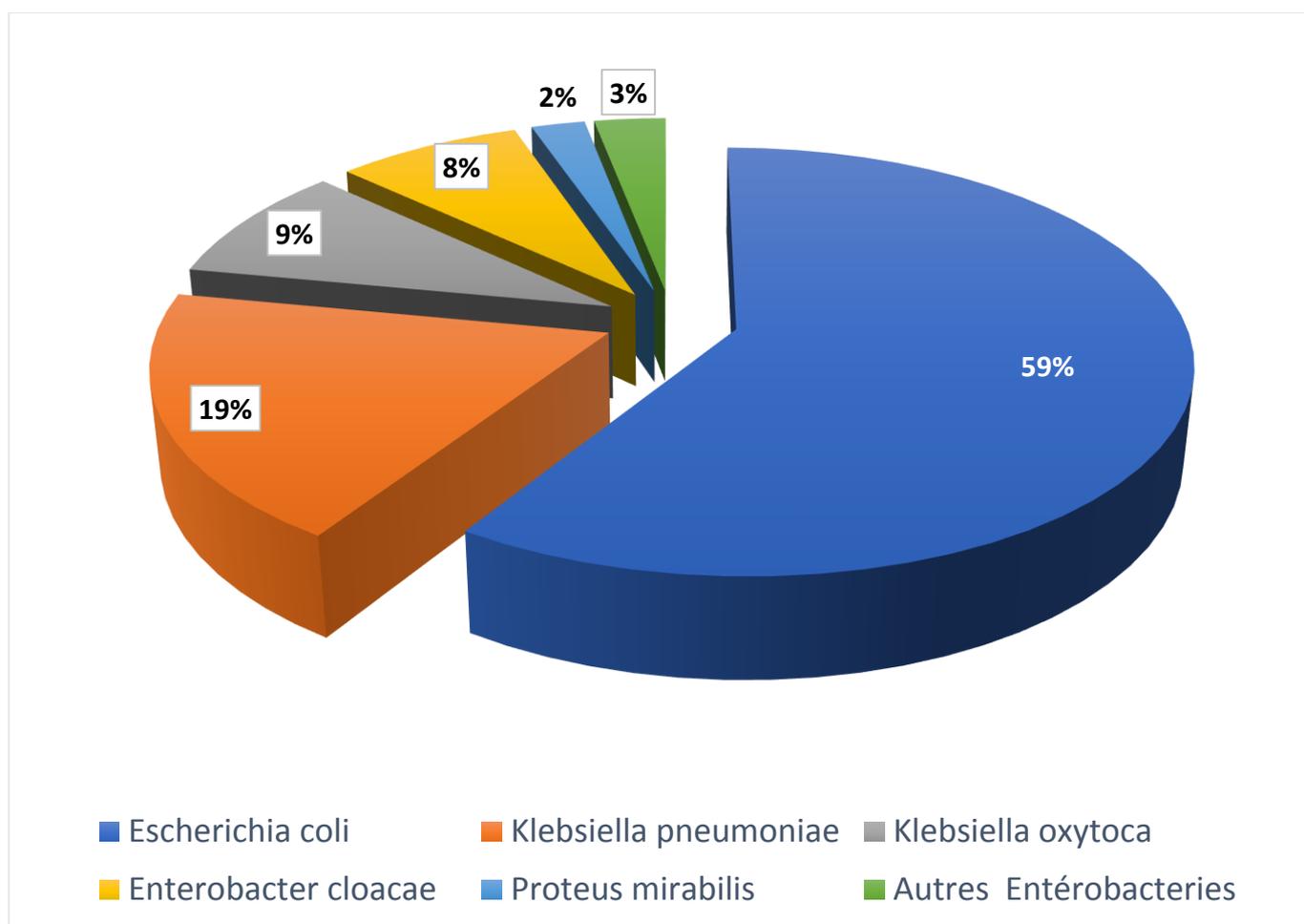


Figure 13 : Répartition des entérobactéries

B. Les Bacilles à Gram négatif non fermentaires :

Comme l'illustre le graphique ci-dessous, les bacilles à Gram négatif non fermentaires (BGN–NF) sont majoritairement représentés par *Pseudomonas aeruginosa*, qui constitue 48,63 % des isolats. Il est suivi de près par *Acinetobacter baumannii*, avec une prévalence de 43,63 %. Les autres espèces recensées comprennent *Stenotrophomonas maltophilia* (3,63 %) et *Pseudomonas fluorescens* (2,72 %). Enfin, des espèces moins fréquentes, telles que *Pseudomonas putida*, *Aeromonas hydrophila* et *Chryseomonas luteola*, sont chacune isolées à un taux de 0,45 %.

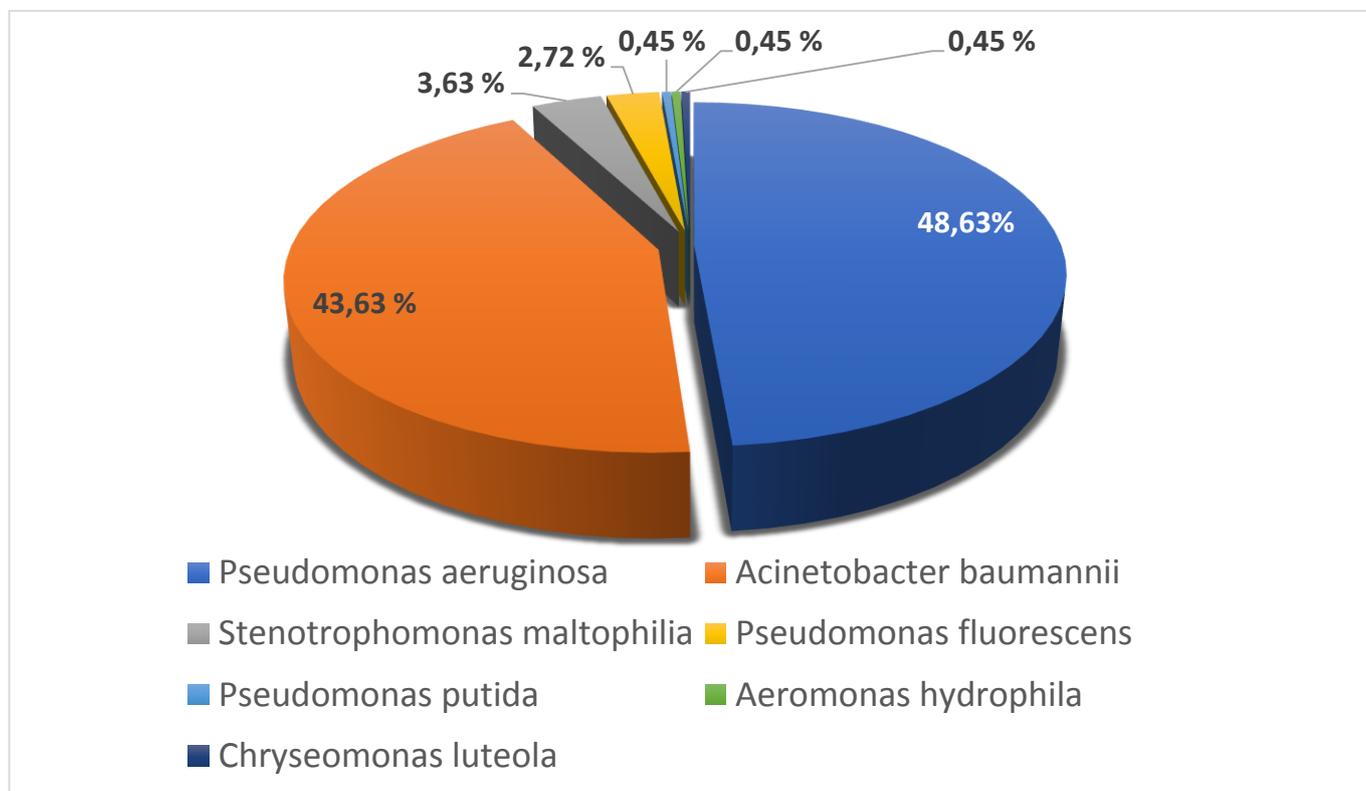


Figure 14 : Répartition des Bacilles à Gram négatif non fermentaires

III. Répartition selon le mode d'admission :

Les micro-organismes identifiés sont répartis de manière quasi équivalente entre les patients externes (848 patients), représentant 52,2 % des cas, et les patients hospitalisés (842 patients), représentant 49,8 % .

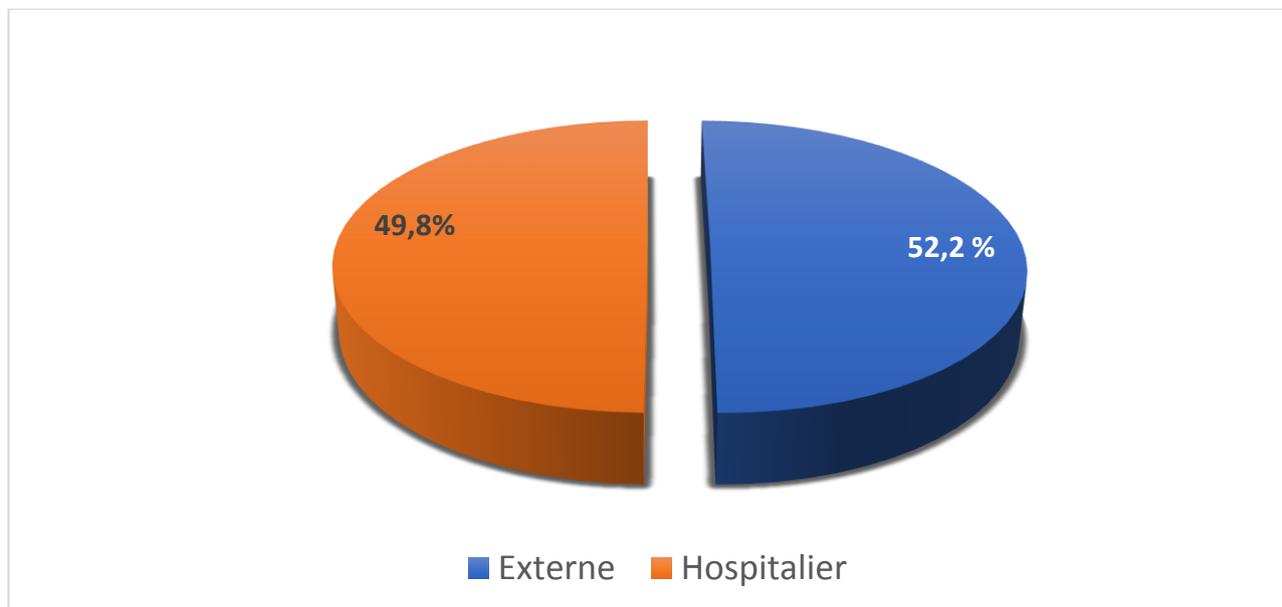


Figure 15 : Répartition des Bacilles gram négatif selon le mode d'admission des patients

IV. Répartition selon le sexe :

La répartition des bacilles à Gram négatif selon le sexe montre une prédominance masculine (69,7 %) : 1168 isolats de bacilles à Gram négatif provenaient du sexe masculin, alors que 502 isolats provenaient du sexe féminin, soit 30,3 %.

Le sexe ratio H/F était de 2,3.

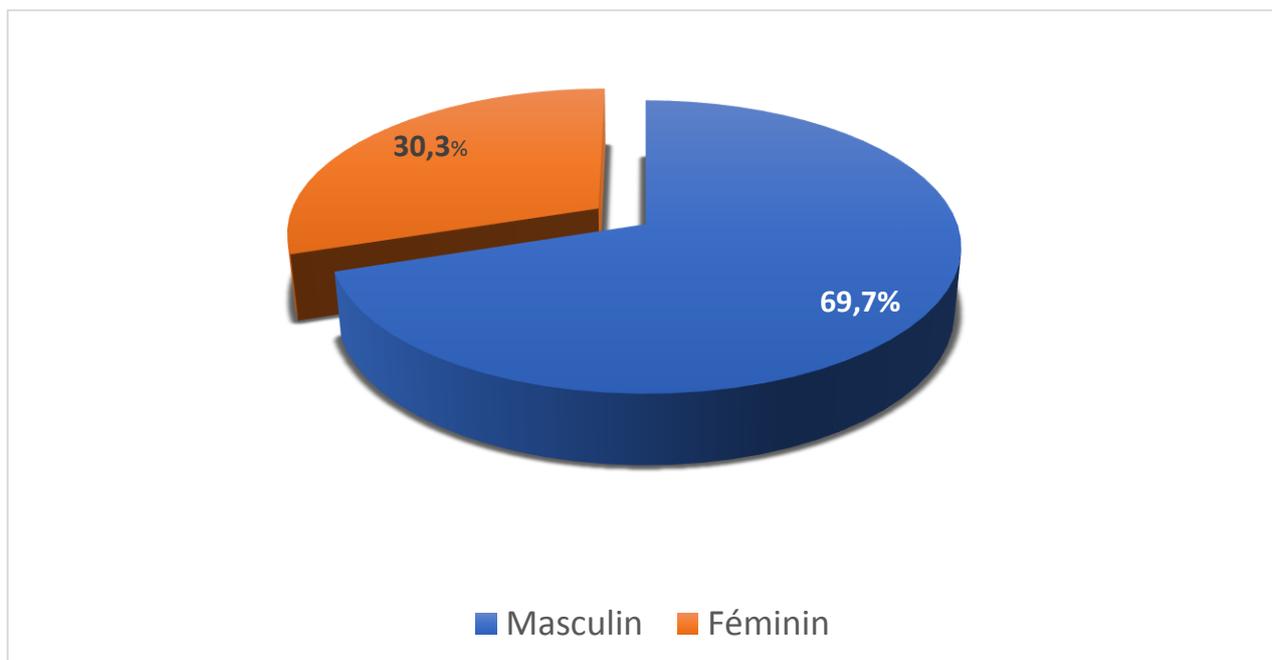


Figure 16 : répartition des patients selon le sexe

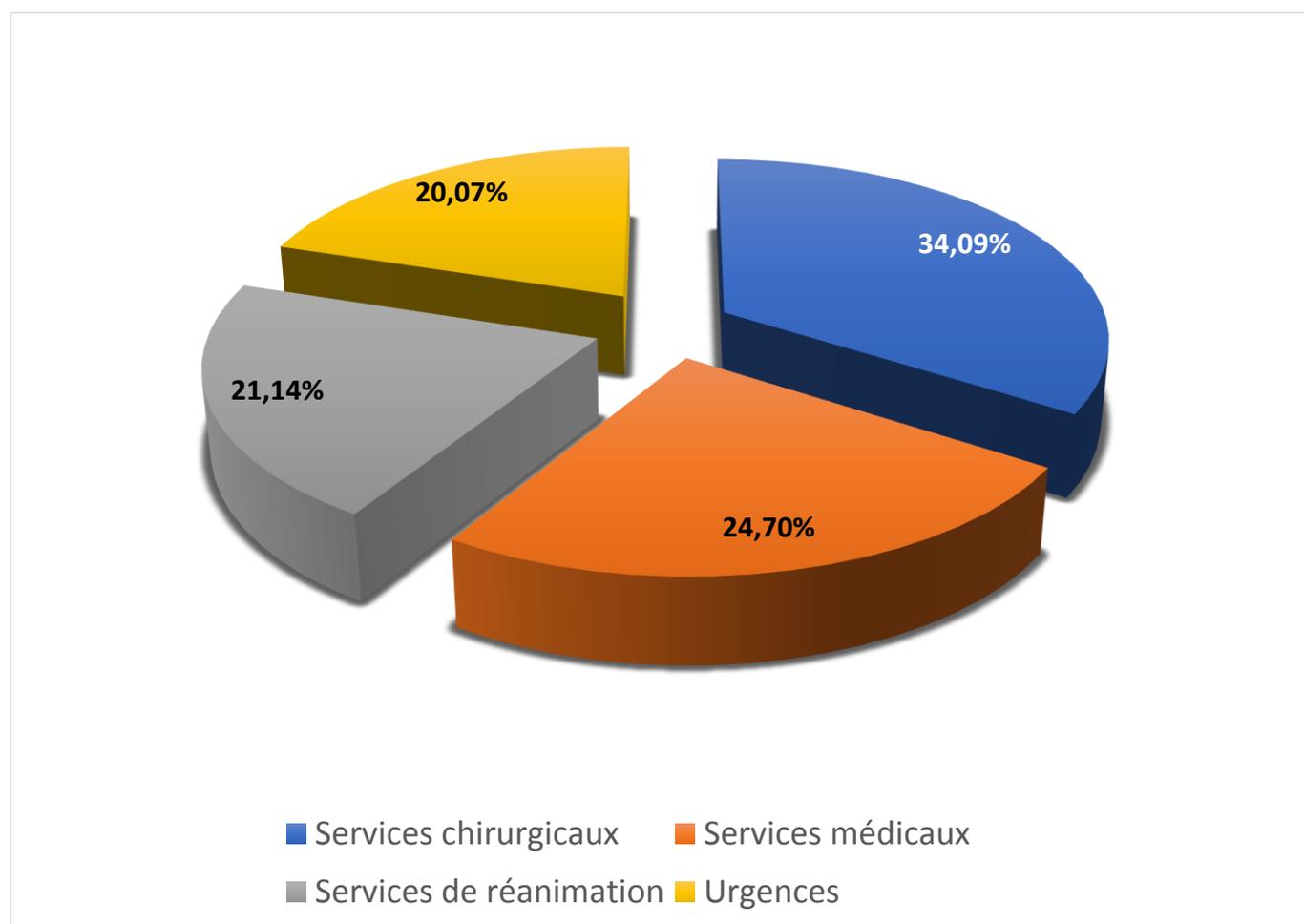
V. Répartition selon les services :

Le laboratoire de microbiologie de l'HMMI traite les prélèvements provenant de différents services : les services de chirurgie, les services médicaux, le service de réanimation et les urgences.

Au total, 34,09 % des prélèvements proviennent des services de chirurgie, 24,70 % des services médicaux, 21,14 % des services de réanimation, et 20,07 % des urgences, pour un total de 842 prélèvements.

Tableau 1 : Répartition des patients selon les services

LES SERVICES	NOMBRE	POURCENTAGE
Services chirurgicaux	287	34,09 %
Services médicaux	208	24,70 %
Services de réanimation	178	21,14 %
Urgences	169	20,07 %
Totale	842	100%

**Figure 17 : Répartition des patients selon les services**

La répartition des services médicaux et chirurgicaux se présente comme suit :

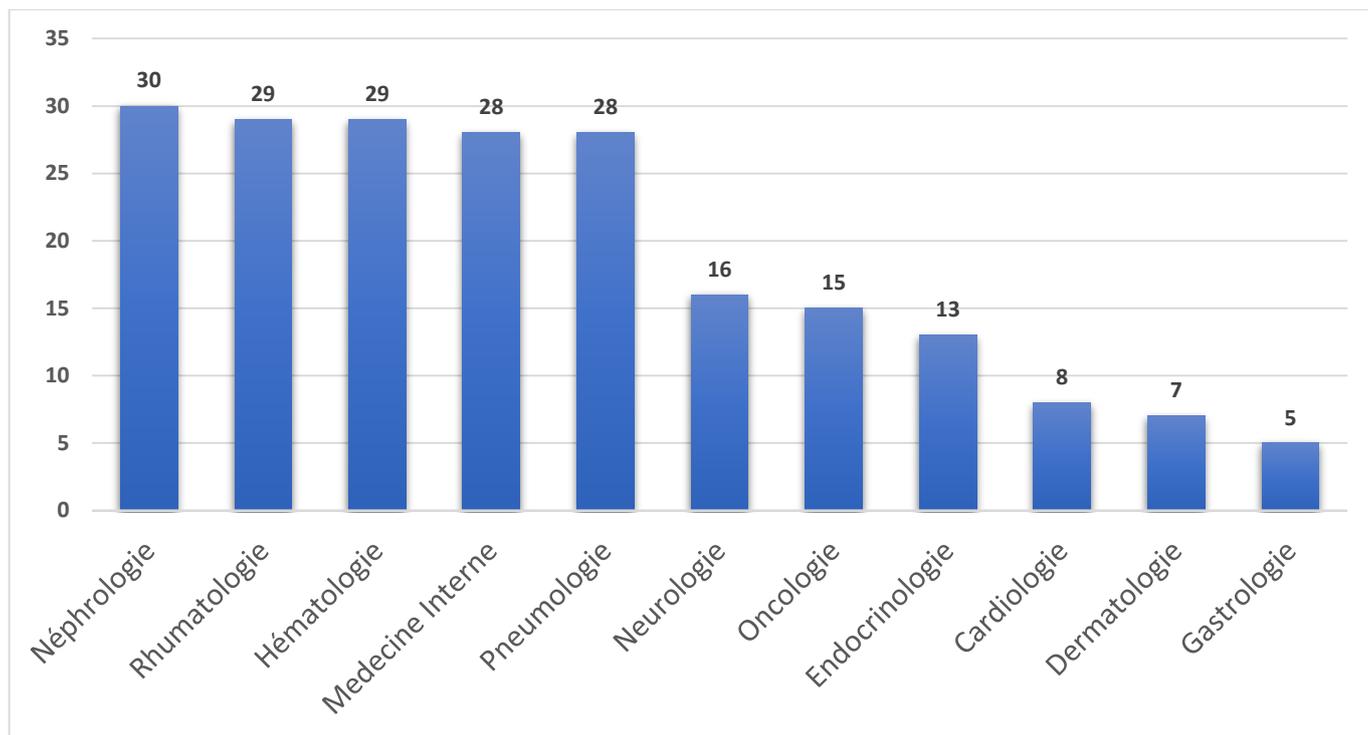


Figure 18 :répartition des patients hospitalisés selon les services médicaux

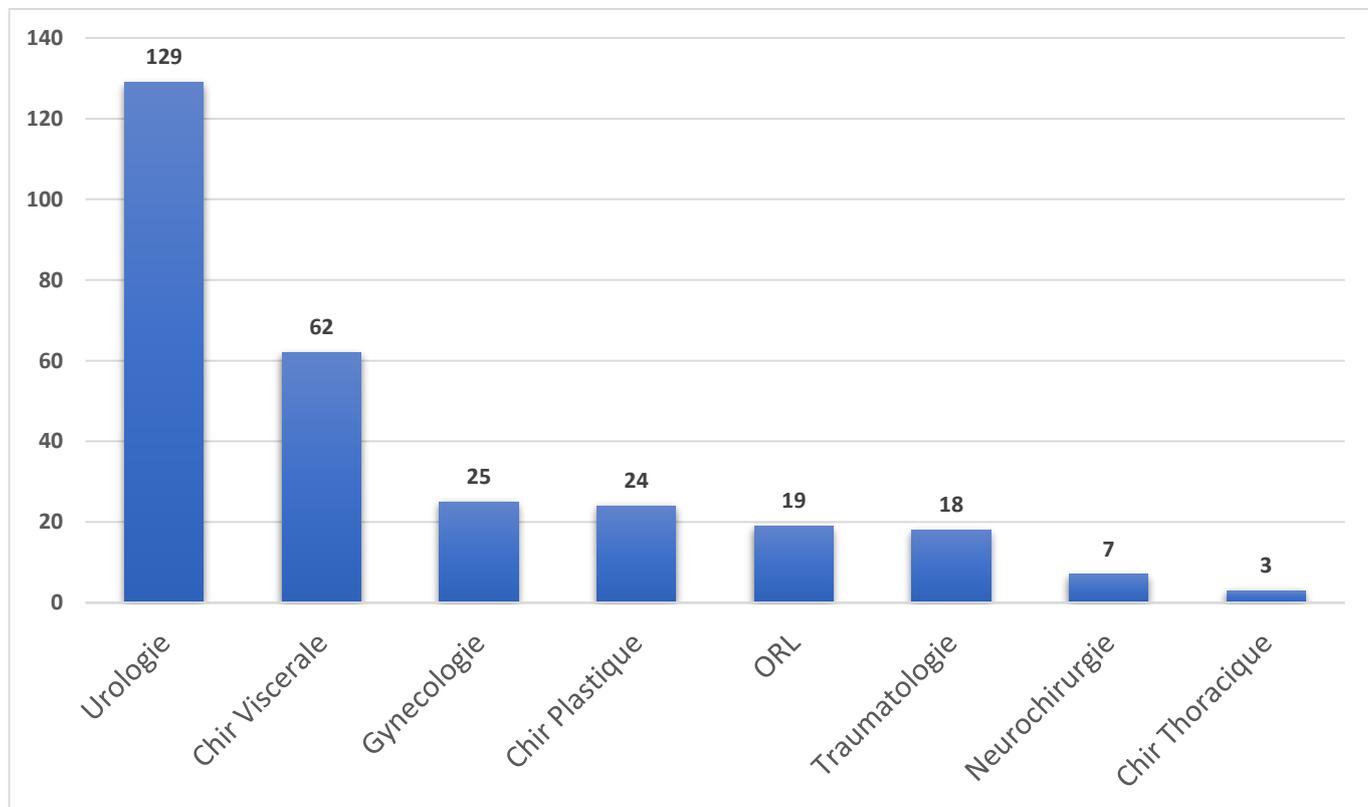


Figure 19 : répartition des patients hospitalisés selon les services chirurgicaux

VI. Répartition selon le type prélèvement :

Les prélèvements urinaires constituent la majorité des échantillons analysés, représentant 72,54 % des cas, suivis par les prélèvements de pus (11,95 %), les prélèvements respiratoires (8,87 %), les prélèvements sanguins (4,02 %), les prélèvements génitaux (1,71 %) et d'autres types de prélèvements moins fréquents (0,77 %).

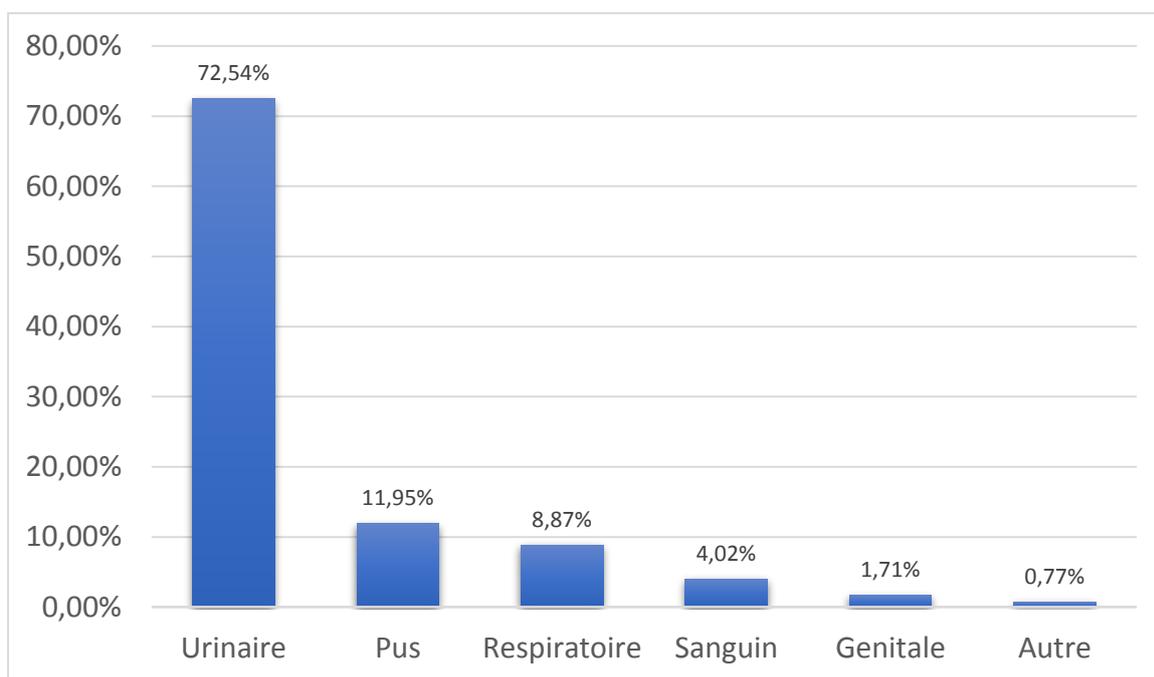


Figure 20 : Répartition des microorganismes isolés par type de prélèvement

VII. Répartition des microorganismes par type de prélèvement :

Notre étude a montré la répartition des bactéries isolées selon le type de prélèvement biologique, mettant en évidence les principales espèces identifiées et leur fréquence dans différents sites d'infection.

Il ressort qu'*Escherichia coli* est la bactérie la plus fréquemment isolée, notamment dans les prélèvements urinaires (727 isolats), mais aussi dans les prélèvements de pus (69 isolats) et sanguins (27 isolats).

Klebsiella pneumoniae est principalement retrouvée dans les prélèvements urinaires (187 isolats), respiratoires (29 isolats) et de pus (37 isolats), tandis que *Klebsiella oxytoca* est isolée essentiellement dans les prélèvements urinaires (98 isolats) et de pus (19 isolats).

De plus, *Enterobacter cloacae* est majoritairement identifié dans les prélèvements urinaires (87 isolats) et de pus (12 isolats). *Pseudomonas aeruginosa* est également présent dans les prélèvements urinaires (52 isolats), respiratoires (13 isolats) et de pus (35 isolats).

Pour sa part, *Acinetobacter baumannii* est isolé principalement dans les prélèvements respiratoires (59 isolats), tandis que *Proteus mirabilis* est presque exclusivement retrouvé dans les prélèvements urinaires (21 isolats). Enfin, la catégorie « Autre » regroupe des bactéries moins fréquentes, avec une prédominance dans les prélèvements urinaires (35 isolats) et respiratoires (13 isolats).

On remarque une prédominance urinaire a été constatée pour *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Proteus mirabilis*, tandis que *Acinetobacter baumannii* se distingue par une prédominance au niveau des prélèvements respiratoires.

Tableau 2 : Répartition des microorganismes isolés par type de prélèvement

	Urinaire	Sanguin	Respiratoire	Pus	Liquide biologique	Génitale
<i>Escherichia coli</i>	727	27	21	69	3	18
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	187	19	29	37	1	4
<i>Klebsiella oxytoca</i>	98	1	7	19	3	3
<i>Enterobacter cloacae</i>	87	4	6	12	3	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	52	6	13	35	1	0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	18	6	59	10	2	1
<i>Proteus mirabilis</i>	21	1	3	8	0	0
Autre	35	5	13	11	1	1

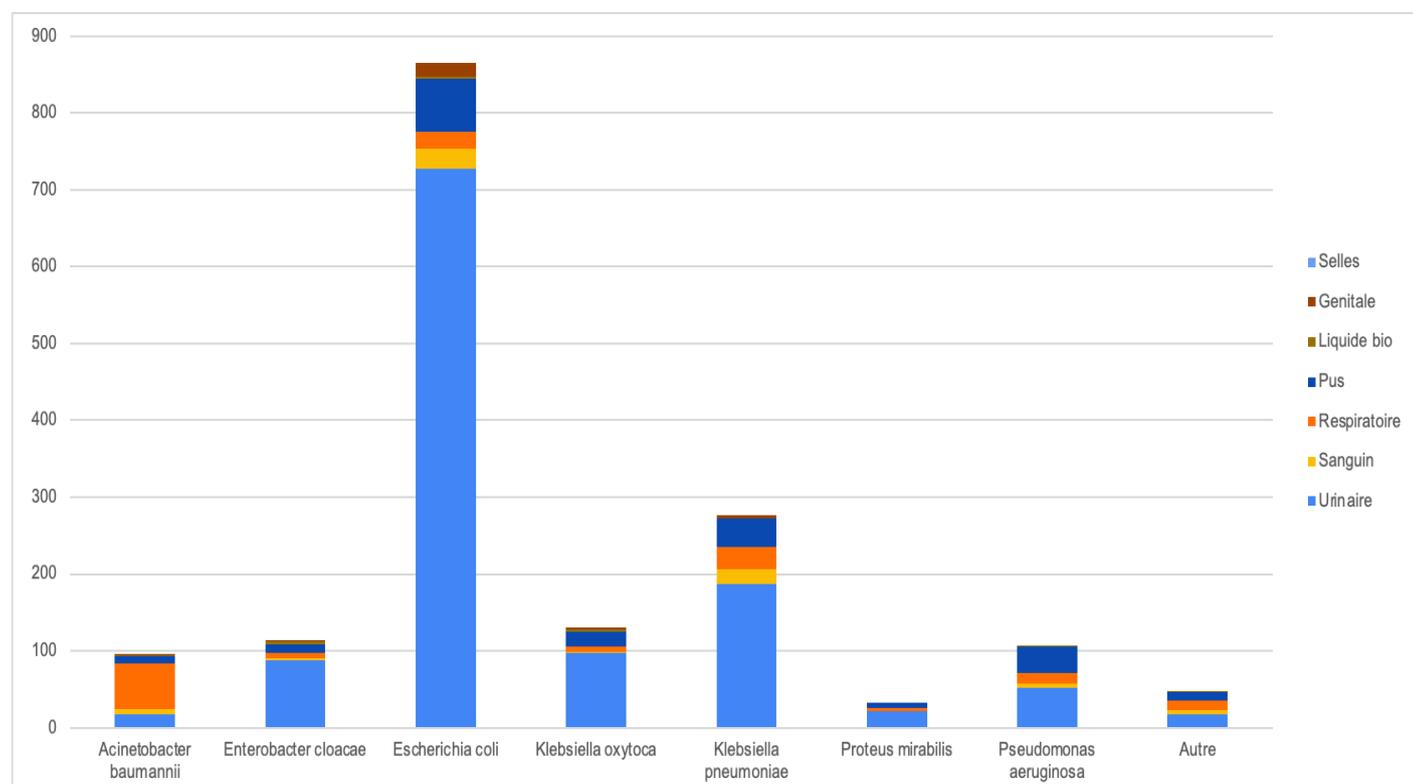


Figure 21 : Répartition des microorganismes isolés par type de prélèvement

VIII. Profil de résistance :

A. Entérobactéries :

1. Escherichia coli :

Les données révèlent une résistance élevée à l'Ampicilline (72,4 %) et à l'Amoxicilline/Acide clavulanique (48,84 %). Une résistance faible est observée aux carbapénèmes, avec des taux de 3,81 % pour l'Imipénème et 4,73 % pour l'Ertapénème. Concernant les céphalosporines, les taux de résistance sont de 25,05 % pour la Ceftriaxone et 21,24 % pour la Ceftazidime, tandis que la Céfépime reste plus efficace avec un taux de 10,04 %. Les aminosides montrent une résistance modérée, avec 15,12 % pour la Gentamicine et une sensibilité mieux préservée pour l'Amikacine (6,46 %). Une résistance préoccupante est observée pour les fluoroquinolones, atteignant 31,33 % pour la Ciprofloxacine et 29,35 % pour la Lévofloxacine. Enfin, un taux élevé de résistance au Triméthoprime-Sulfaméthoxazole (81,4 %)

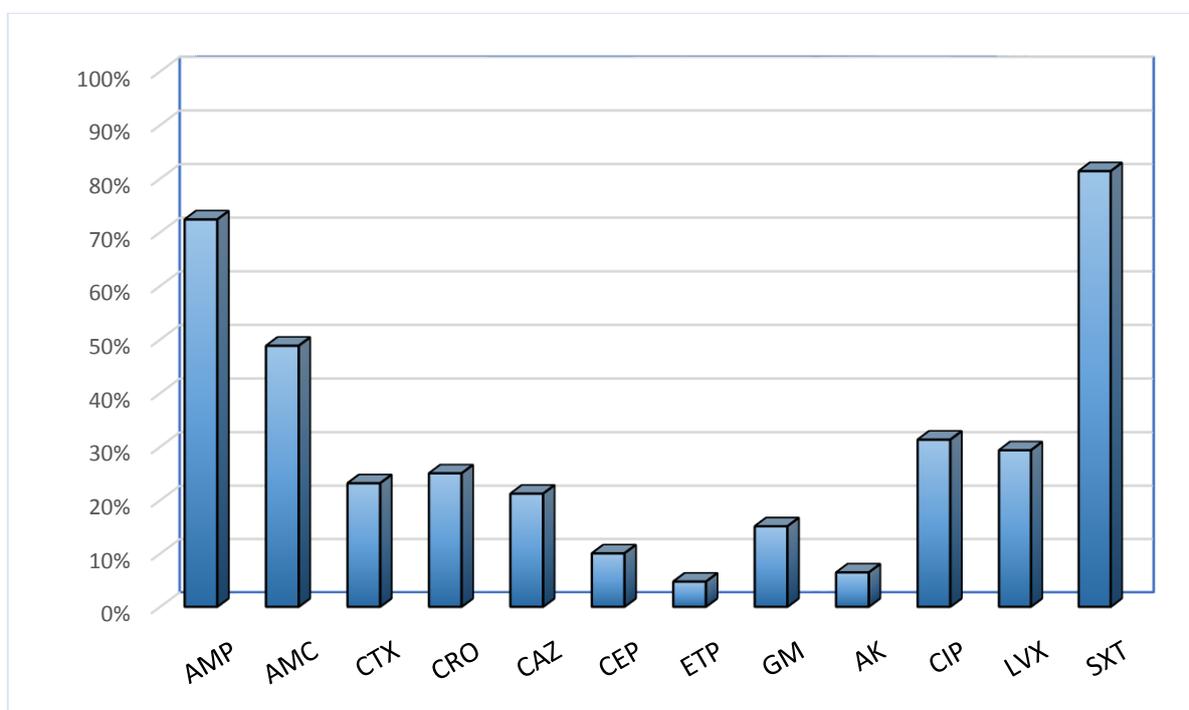


Figure 22 : Profil de résistance de l'*Escherichia coli*

2. Klebsiella pneumoniae :

Les données révèlent une résistance élevée à l'Amoxicilline/Acide clavulanique (62,09 %). Concernant les céphalosporines de troisième génération, les taux de résistance atteignent 35,74 % pour la Ceftriaxone et 33,93 % pour la Ceftazidime. La Céfépime, céphalosporine de quatrième génération, affiche un taux de résistance de 17,32 %. La résistance aux carbapénèmes reste relativement modérée, avec 18,77 % pour l'Imipénème et 22,02 % pour l'Ertapénème. Les aminosides montrent une résistance notable, atteignant 32,85 % pour la Gentamicine et 22,38 % pour l'Amikacine. Les fluoroquinolones présentent des taux de résistance préoccupants, avec 47,29 % pour la Ciprofloxacine et 36,46 % pour la Lévofloxacine. Enfin, un taux élevé de résistance au Triméthoprimé-Sulfaméthoxazole (76,89 %) est observé.

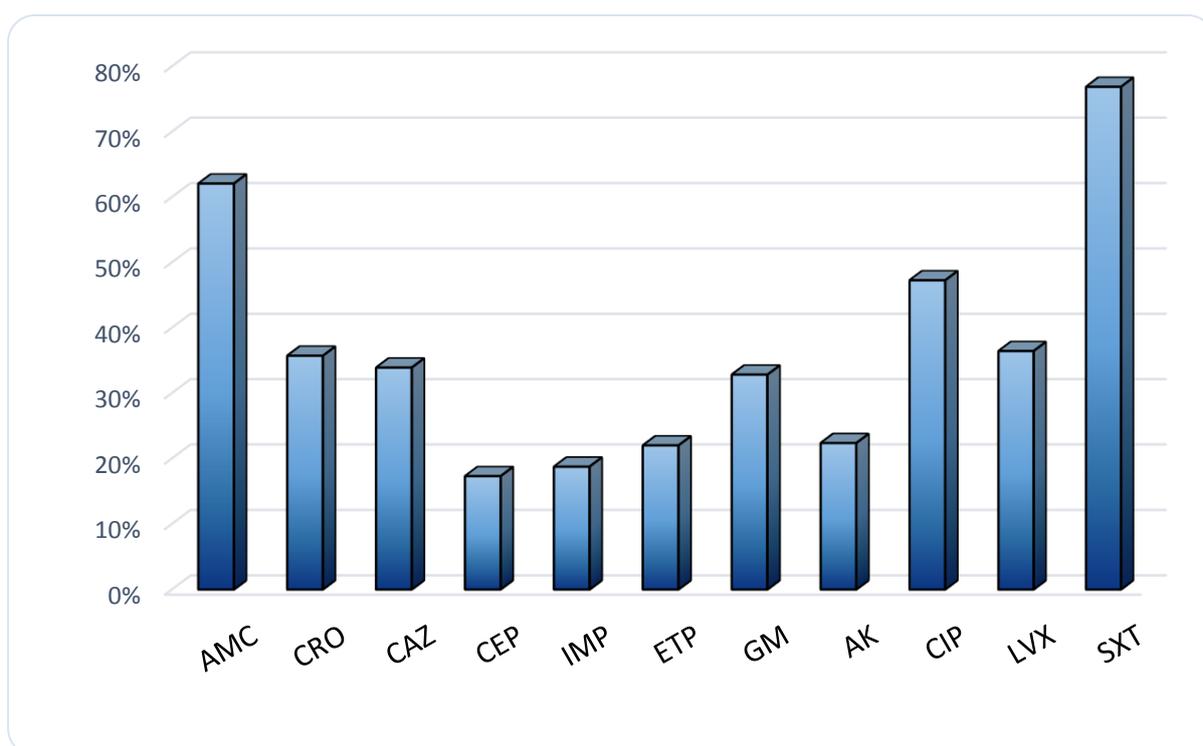


Figure 23 : Profil de résistance de *klebsiella pneumonia*

3. Klebsiella oxytoca :

Les données révèlent une résistance l'Amoxicilline protégée (Acide clavulanique) présente un taux de résistance élevé (64,61 %). Concernant les céphalosporines de troisième génération, la résistance est modérée avec 25,38 % pour la Céfotaxime et la Ceftriaxone, et légèrement inférieure pour la Ceftazidime (20,76 %). La céfépime a une résistance de 10,76 %, tandis que la résistance aux carbapénèmes reste faible, avec 7,69 % pour l'Impipénème et 12,3 % pour l'Ertapénème. La résistance aux aminosides varie, atteignant 20 % pour la Gentamicine et 10,76 % pour l'Amikacine. Les fluoroquinolones montrent des résistances atteignant 33,07 % pour la Ciprofloxacine et 23,07 % pour la Lévofloxacine. Enfin, un taux de résistance est observé pour le Triméthoprime-Sulfaméthoxazole (36,15 %).

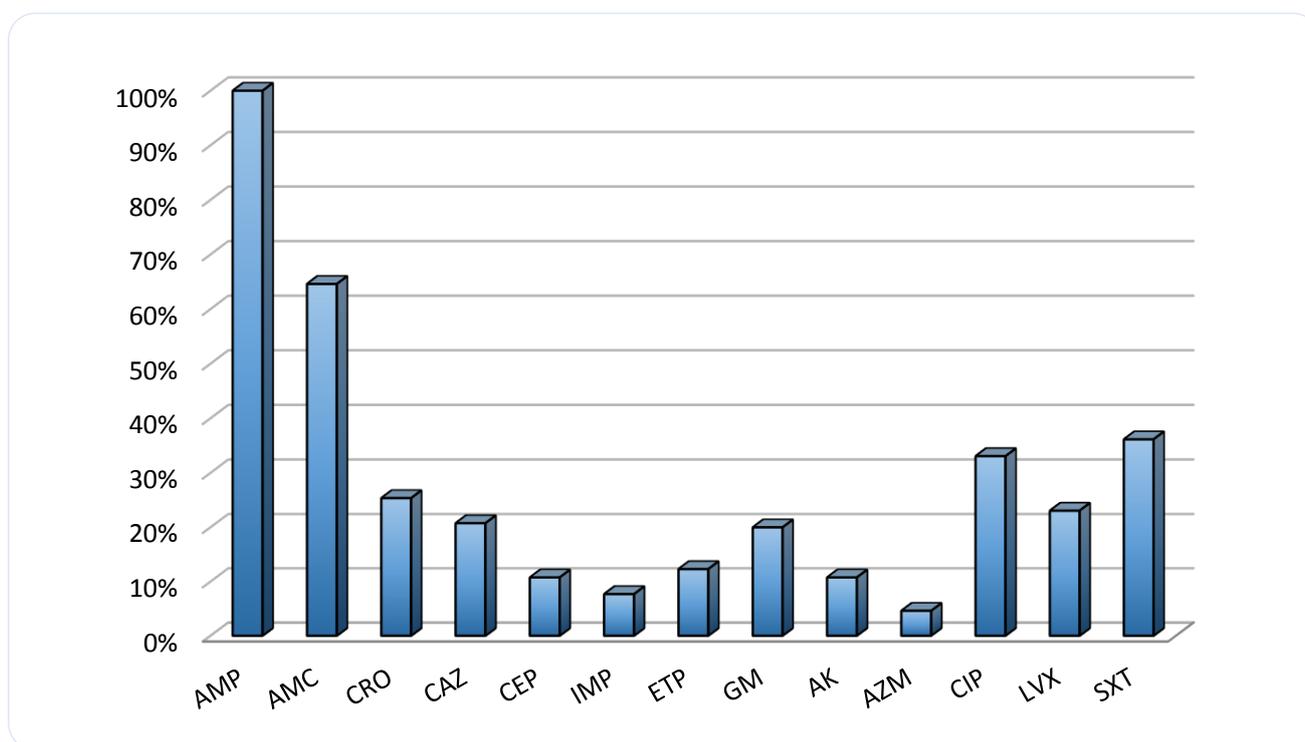


Figure 24 : Profil de résistance de *klebsiella oxytoca*

4. Enterobacter cloacae :

Les données révèlent une résistance à l'Amoxicilline/Acide clavulanique (100 %). Les céphalosporines de troisième génération présentent des taux de résistance modérés, avec 31,57 % pour la Ceftriaxone et 27,19 % pour la Ceftazidime, et 16,66 % pour la Céfépime. Les carbapénèmes restent efficaces, avec 10,52 % de résistance pour l'Impénème et 12,28 % pour l'Ertapénème. Concernant les aminosides, la Gentamicine affiche une résistance de 16,66 %, tandis que l'Amikacine demeure plus efficace avec seulement 5,26 % de résistance. Les fluoroquinolones montrent des taux de résistance atteignant 30,7 % pour la Ciprofloxacine. Enfin, le Triméthoprime-Sulfaméthoxazole présente un taux de résistance de 28,07 %.

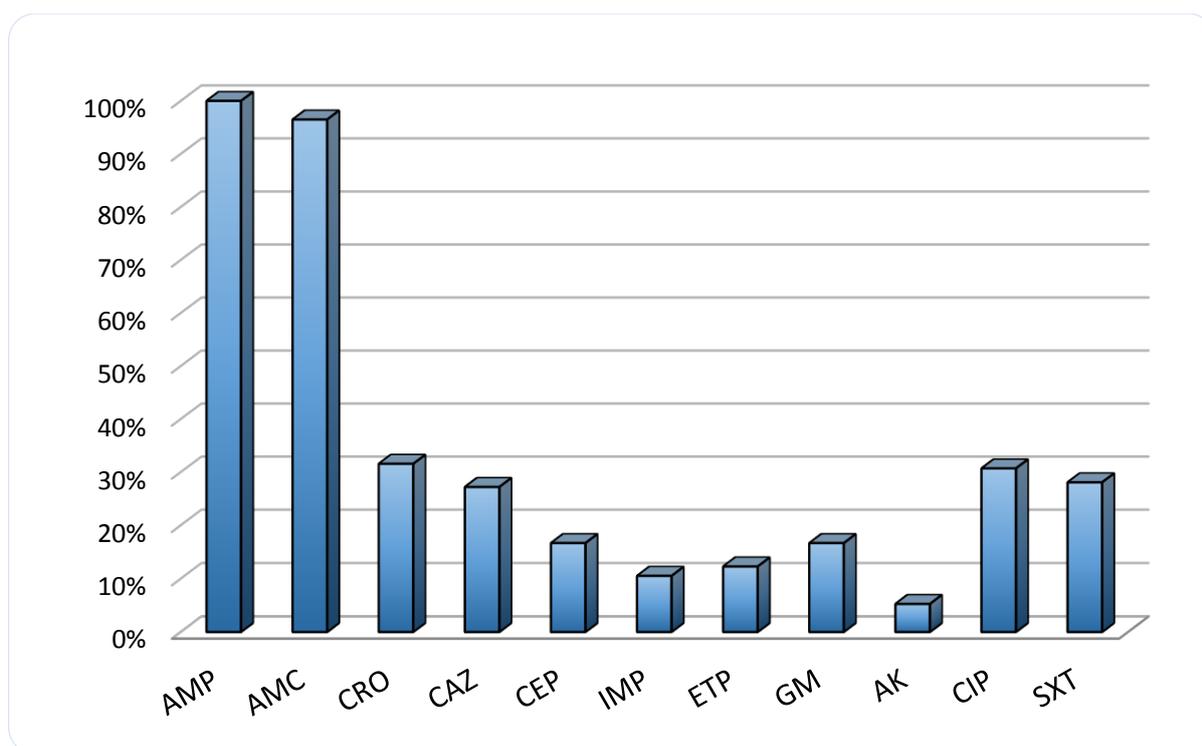


Figure 25 : Profil de résistance de l'*enterobacter cloacae*

B. Bacille Gram Négatifs non fermentants :

1. Acinetobacter baumannii :

Les données révèlent une résistance élevée aux céphalosporines : 97,75 % pour la Ceftriaxone, 67,7 % pour la Ceftazidime et 23,95 % pour la Céfépime. Les carbapénèmes montrent un taux de résistance de 68,75 % pour l'Imipénème. Les aminosides présentent une résistance très élevée, atteignant 88,54 % pour la Gentamicine et 92,7 % pour l'Amikacine. Les fluoroquinolones sont également fortement compromises, avec une résistance de 93,75 % pour la Ciprofloxacine et 72,91 % pour la Lévofloxacine. Enfin, le Triméthoprime–Sulfaméthoxazole affiche un taux de résistance élevé de 76,04 %.

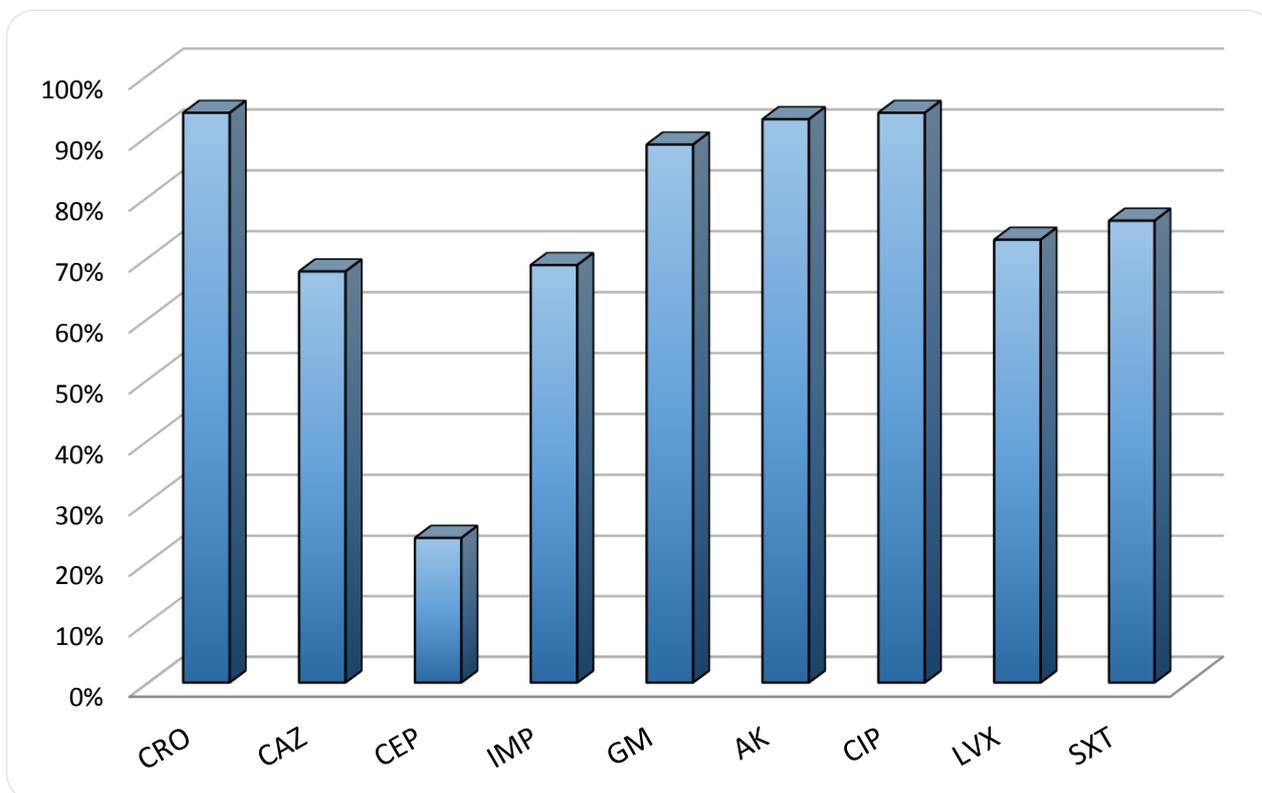


Figure 26 : Profil de résistance de l'*Acinetobacter baumannii*

2. Pseudomonas aeruginosa :

Les données révèlent une résistance modérée aux céphalosporines de troisième génération, avec 28,97 % pour la Ceftazidime et 19,62 % pour la céfépime. La résistance à l'Imipénème est relativement faible (11,21 %). Les aminosides présentent des taux de résistance contrastés, atteignant 59,81 % pour la Gentamicine et 17,75 % pour l'Amikacine. Les fluoroquinolones affichent des niveaux de résistance préoccupants, avec 47,66 % pour la Ciprofloxacine et 55,14 % pour la Lévofloxacine.

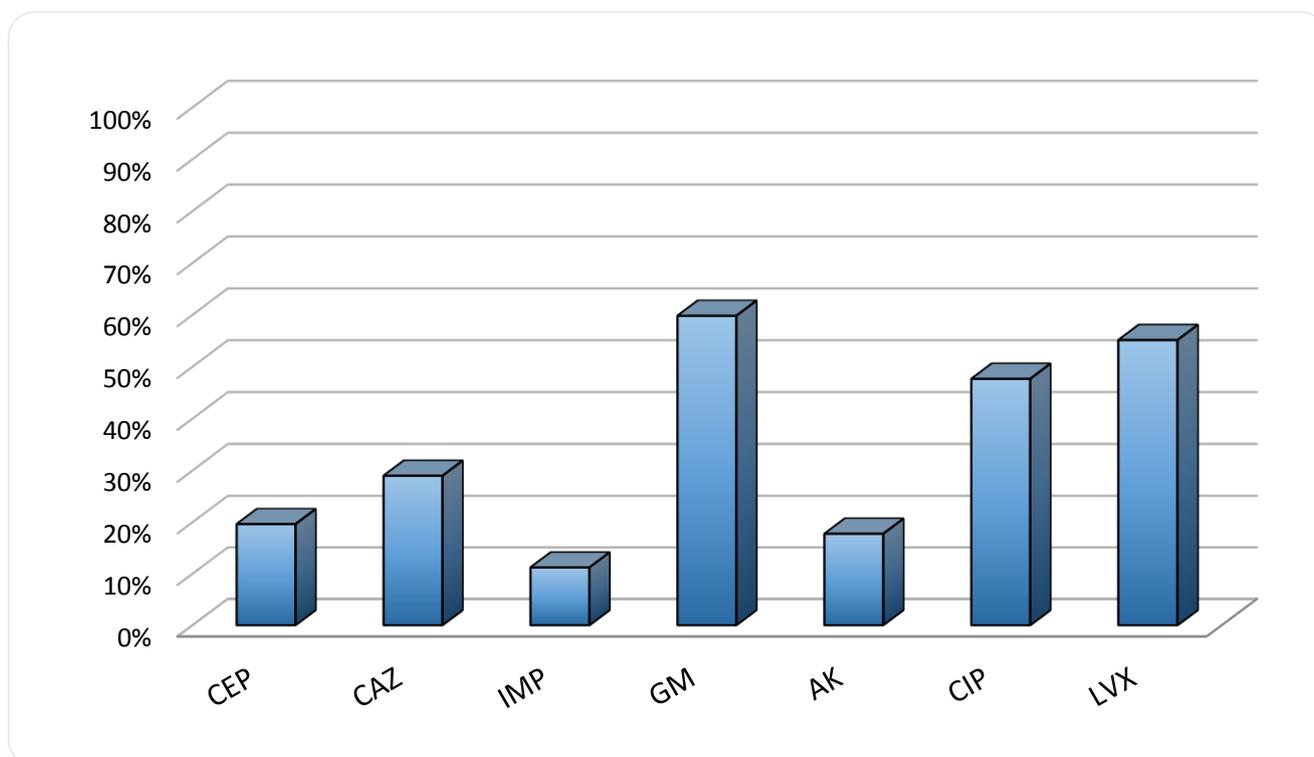


Figure 27 : Profil de résistance de *Pseudomonas aeruginosa*

IX. Prévalence des Bacilles à Gram négatif multirésistantes :

Au cours de cette étude, 396 BGN multirésistantes ont été isolées, représentant 23,43 % des isolats. Parmi elles, 53,03 % étaient des entérobactéries productrices de BLSE, 28,28 % des EPC, et 18,68 % des BGN–NF résistantes à l'imipénème

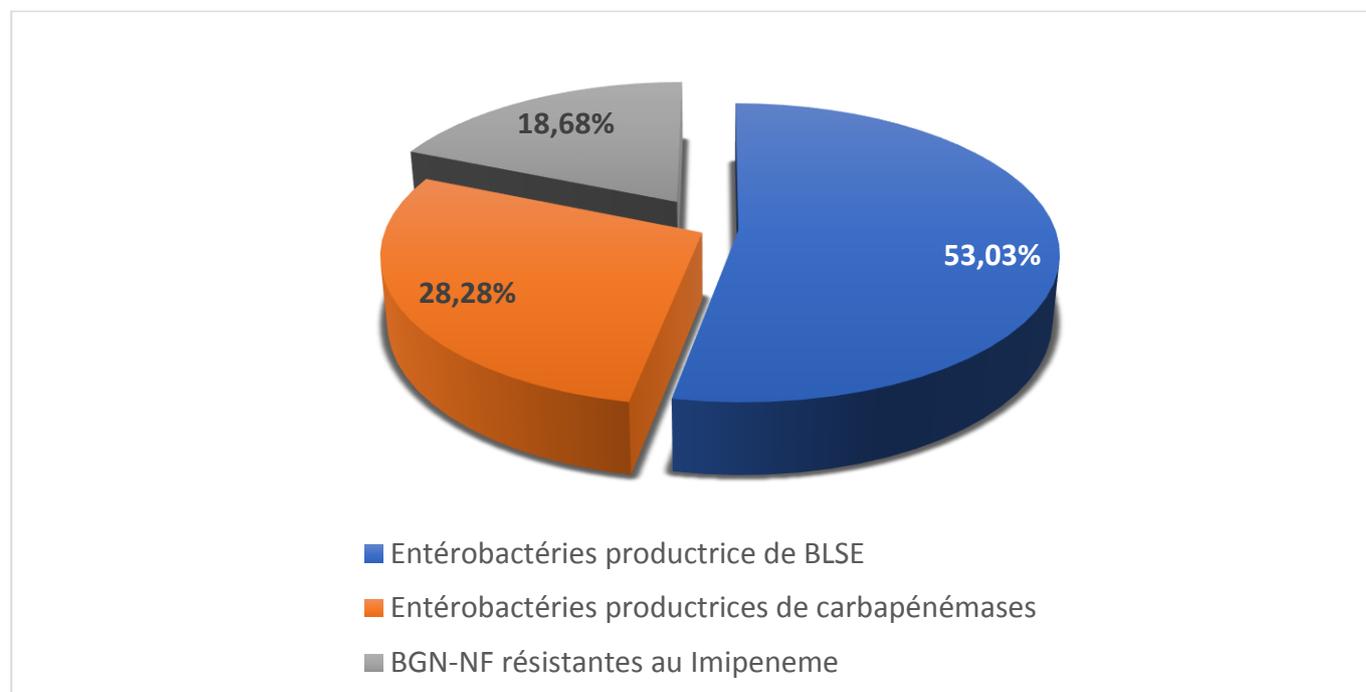


Figure 28 : Répartition des Bacilles à Gram négatif multi-résistantes

C. Les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre

élargi:

Parmi les 1 465 souches d'entérobactéries isolées, 14,3 % (soit 210 souches) étaient des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (EBLSE). Parmi celles-ci, l'espèce la plus fréquemment identifiée est *Escherichia coli*, représentant 141 isolats avec une prévalence d'EBLSE de 35,60%. Suivent *Klebsiella pneumoniae* avec 36 isolats (prévalence de 9,09 %) et *Klebsiella oxytoca* avec 22 isolats (prévalence de 5,55 %). Enfin, *Enterobacter cloacae* et *Proteus spp* comptent respectivement pour 2,27 % et 0,50 % des isolats EBLSE dans leurs populations respectives.

La prévalence de la production des EBLSE au sein de l'espèce est de 16,28 % pour *Escherichia coli* et de 14,21 % pour *Klebsiella spp*.

Tableau 3 : Répartition et prévalence des entérobactéries productrice de bêta-lactamases à spectre élargi

	Nombre	Prévalence au sein des BGN multirésistantes	Prévalence au sein de l'espèce
<i>Escherichia coli</i>	141	35,60%	16,28%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	22	5,55%	16,79%
<i>Klebsiella pneumonia</i>	36	9,09%	12,99%
<i>Enterobacter cloacae</i>	9	2,27%	7,89%
<i>Proteus spp</i>	2	0,50%	4,76%

D. Les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) :

Notre étude a révélé une prévalence de 6,68 % des EPC, parmi lesquels *Klebsiella pneumoniae* est la bactérie la plus fréquemment isolée avec une prévalence de 13,88%, suivie par *Escherichia coli* (8,58 %), l'*Enterobacter cloacae* (2,77 %), *Klebsiella oxytoca* (2,77 %) et *Klebsiella aerogenes* (0,25 %).

Tableau 4 : Prévalence des BGN productrices de carbapénémases

Bactéries	Nombre	Prévalence au sein des BGN multirésistantes	Prévalence au sein de l'espèce
<i>Escherichia coli</i>	34	8,58%	3,92%
<i>Klebsiella pneumonia</i>	55	13,88%	19,85%
<i>Enterobacter cloacae</i>	11	2,77%	9,64%

<i>Klebsiella oxytoca</i>	11	2,77%	8,46%
<i>Klebsiella aerogenes</i>	1	0,25%	12,5%

E. Les BGN résistantes au Imipeneme :

Parmi les BGN non fermentaires isolées, *Acinetobacter baumannii* domine avec 66 isolats (prévalence de 16,66 %), suivi de *Stenotrophomonas maltophilia*, qui compte 6 isolats avec une prévalence de 1,51 %. Enfin, *Pseudomonas fluorescens* et *Aeromonas hydrophila* comptent chacune un isolat.

Enfin, aucune souche de *Pseudomonas aeruginosa* résistante à l'Imipenème n'a été isolée.

Tableau 5 : Répartition et prévalence des bêta-lactamases à spectre élargi résistantes au Imipeneme

Bactéries	Nombre	Prévalence au sein des BGN multirésistantes	Prévalence au sein de l'espèce
<i>Acinetobacter baumannii</i>	66	16,66%	68,75%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	6	1,51%	75%
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	1	0,25%	16,66%
<i>Aeromonas hydrophila</i>	1	0,25%	100%

DISCUSSION

I. Bases théoriques

A. Les bacilles a gram négatif :

Les bactéries, également appelées procaryotes, sont des micro-organismes dotés d'un proto-noyau, une structure nucléaire incomplète. Lorsqu'elles adoptent une forme de bâtonnet, elles sont nommées « bacilles », un terme dérivé du latin *bacillus*. Leur découverte remonte à 1677 grâce à Antoni van Leeuwenhoek, qui les désignait alors sous le nom d'animalicules. Ce n'est qu'en 1828 que le terme « bactérie » a été employé pour la première fois par Christian Gottfried Ehrenberg [11].

1. Définition

Les bacilles à Gram négatif sont des micro-organismes caractérisés par leur incapacité à retenir le violet de gentiane lors de la coloration de Gram, apparaissant ainsi en rose [12]. Leur structure est constituée, de l'extérieur vers l'intérieur, des éléments suivants :

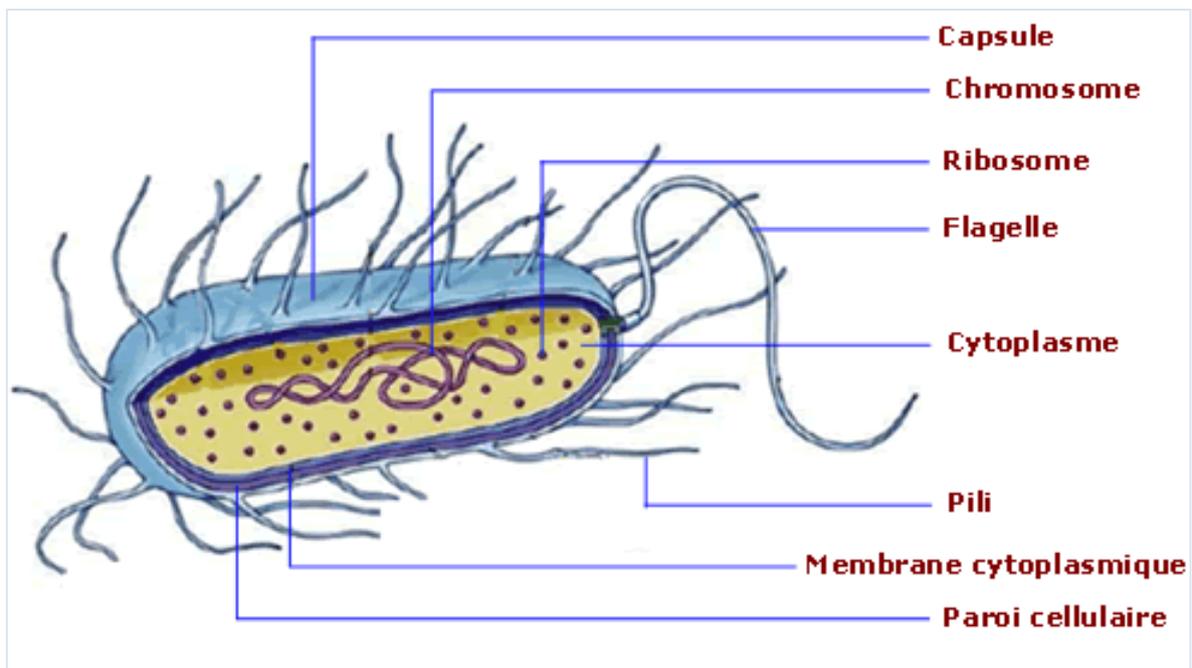


Figure 29 : Structure d'une cellule bactérienne [13]

- ✚ **Capsule** : structure facultative, présente uniquement dans certaines conditions.
- ✚ **Glycocalyx** : réseau de fibres entourant la bactérie, souvent difficilement observable.
- ✚ **Paroi cellulaire** : élément clé responsable de la forme de la bactérie.
- ✚ **Membrane plasmique** : barrière interne essentielle.
- ✚ **Cytoplasme** : contenant le matériel nucléaire et les organites cellulaires.

La particularité de leur paroi réside dans sa composition : une fine couche de peptidoglycane peu dense, associée à des lipides complexes tels que le lipide A, combiné à la glycosamine et à un résidu phosphoré. Cette structure chimique rend la paroi perméable à l'alcool utilisé dans la coloration de Gram, contrairement à celle des bacilles à Gram positif, dont la paroi dense et épaisse est imperméable à cette substance [11].

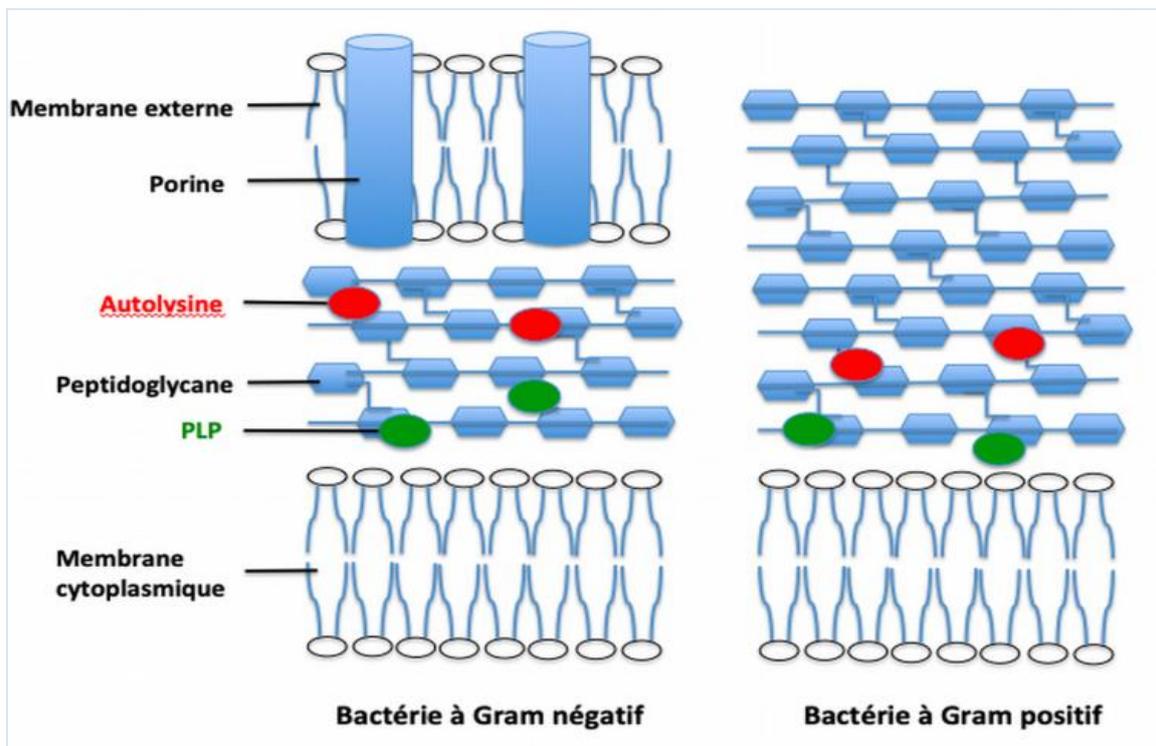


Figure 30 : Structure de la paroi bactérienne[14]

2. Les entérobactéries :

a. Définition [15, 16, 17] :

La famille des *Enterobacteriaceae* regroupe de nombreux genres bactériens répondant aux caractéristiques suivantes :

- ✚ Bacilles à Gram négatif.
- ✚ Immobiles ou mobiles grâce à une ciliature péritriche.
- ✚ Aérobie–anaérobie facultatifs.
- ✚ Capables de se développer facilement sur des milieux de culture ordinaires.
- ✚ Fermentent le glucose.
- ✚ Dépourvus d'activité oxydase.
- ✚ Présentent une activité catalase, sauf pour *Shigella dysenteriae*.
- ✚ Réduisent les nitrates en nitrites, avec certaines exceptions observées chez le genre *Erwinia*

Le contenu en G + C de leur ADN est échelonné de 39% à 59%, ce qui permet de les différencier des *Pseudomonas* et des *Vibrionaceae* [18]

b. Taxonomie :

b.1 Historique [19, 20, 21] :

La famille des *Enterobacteriaceae* a été introduite en 1937 lorsque Otto Rahn proposa le genre *Enterobacter* pour regrouper des micro-organismes partageant des propriétés biochimiques et morphologiques communes. Parmi eux figuraient déjà des noms tels que *Escherichia*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia* et *Shigella*.

Deux ans après cette première description, initialement composée de 112 espèces, le nombre fut réduit à 67.

Les travaux menés par les équipes de Don Brenner et Patrick A.D. Grimont ont marqué un tournant dans l'étude de cette famille, conduisant à une expansion significative avec la description d'un grand nombre de nouveaux genres et espèces au cours des deux dernières décennies.

En 1972, Edwards et Ewing recensaient 11 genres et 26 espèces dans la famille des *Enterobacteriaceae*. En 1973, ce chiffre augmentait à 31 genres et 139 espèces. Enfin, en 1985, Farmer et collaborateurs décrivaient 22 genres regroupant 69 espèces et 29 groupes entériques.

b.2 Habitat [22, 23] :

Le nom d'entérobactéries a été donné parce que ces bactéries sont en général des hôtes normaux ou pathologiques, suivant les espèces microbiennes, du tube digestif de l'homme et des animaux. Mais ce caractère écologique n'est pas exclusif des Entérobactéries pouvant proliférer en abondance dans l'environnement (sols et eaux) et participer aux grands cycles de dégradation des matières organiques.

b.3 Classification :

La famille des *Enterobacteriaceae* comprend actuellement 100 espèces répertoriées. En bactériologie clinique, les espèces les plus fréquemment isolées appartiennent à 12 genres : *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Hafnia*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Proteus*, *Providencia*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella* et *Yersinia*.

Ces genres peuvent être regroupés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 6 : Classification des espèces d'Entérobactéries les plus fréquents en clinique humaine [24]

		Genre	Espèces
GROUPE I	<i>EDWARDSIELLEAE</i>	<i>Edwardsiella</i>	
	<i>SALMONNELLEAE</i>	<i>Salmonella</i>	<i>Salmonella typhi</i> <i>Salmonella paratyphi</i> <i>Salmonella enteritidis</i>
GROUPE II	<i>ESCHERICHIEAE</i>	<i>Escherichia</i>	<i>Escherichia coli</i>
		<i>Shigella</i>	<i>Shigella dysenteriae</i> <i>Shigella flexneri</i> <i>Shigella boydii</i> <i>Shigella sonnei</i>
	<i>LEVINEAE</i>	<i>Levinea</i>	
GROUPE III	<i>KLEBSIELLEAE</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i>
		<i>Enterobacter</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i>
		<i>Serratia</i>	<i>Serratia marcescens</i>
		<i>Erwinia</i>	
GROUPE IV	<i>PROTEAE</i>	<i>Proteus</i>	<i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Proteus rettgerii</i>
		<i>Providencia</i>	
GROUPE V	<i>YERSINIEAE</i>	<i>Yersinia</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Yersinia pseudotuberculosis</i>

c. Les caractères bactériologiques :

c.1 Les caractères morphologiques [17, 23, 25, 26] :

Toutes les entérobactéries présentent une morphologie typique, généralement sous forme de bacilles à Gram négatif, mesurant 2 à 3 μm de long sur 0,6 μm de large, bien que certaines puissent être polymorphes.

La majorité des espèces mobiles le sont grâce à une ciliature péritriche. Cependant, certaines espèces, telles que *Klebsiella*, *Shigella* et *Yersinia pestis*, sont immobiles.

La présence d'une capsule, visible au microscope, est une caractéristique fréquente chez les *Klebsiella*. Par ailleurs, la plupart des espèces pathogènes pour l'homme possèdent des fimbriae ou pili, structures jouant un rôle essentiel dans l'adhésion

c.2 Les caractères cultureux [22, 23, 24, 25] :

Les entérobactéries se développent facilement sur des milieux ordinaires en 24 heures à 37 °C, aussi bien en conditions aérobies qu'anaérobies.

Leurs exigences nutritionnelles sont généralement modestes, et la plupart peuvent se multiplier dans des milieux synthétiques contenant une source de carbone simple, comme le glucose.

Sur milieux gélosés, les colonies d'entérobactéries sont habituellement lisses, brillantes et homogènes, qualifiées de type « smooth » (S). Après plusieurs passages en culture, cet aspect peut évoluer vers des colonies à surface sèche et rugueuse, dites de type « rough » (R).

Certaines caractéristiques spécifiques sont également observées :

✚ *Klebsiella* : colonies très muqueuses, larges et luisantes.

✚ *Proteus* : formation d'un tapis uniforme envahissant la gélose.

En milieu liquide, les entérobactéries provoquent un trouble homogène du bouillon

c.3 Les caractères biochimiques :

Les caractères d'identification sont essentiellement "biochimiques" et utilisent des tests qui étudient le métabolisme protéique (présence d'uréase, production d'indole, dégradation du tryptophane) ou la fermentation des sucres (glucose, lactose, saccharose etc..), la capacité d'utiliser le citrate, la présence d'enzymes (décarboxylases, désaminases), la production d'hydrogène sulfuré ou la formation de gaz (Kassama et Hamadi, 2013).

Tableau 7 : Caractères biochimique des quelques entérobactéries (Kassama et Hamadi, 2013) [29]

Bacteria	Glu	Lac	ONPG	Ind	VP	Cit	Mob	Urée	PDA	H2S
<i>Escherichia</i>	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-
<i>Citrobacter</i>	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+/-
<i>Enterobacter</i>	+	+	+	-	+	+	+	-	-	-
<i>Klebsiella</i>	+	+	+	+/-	+	+	-	+	-	-
<i>Serratia</i>	+	-	+	-	+	+	-	-	-	-
<i>Salmonella</i>	+	-	-	-	-	+/- -	+	-	-	+
<i>Shigella</i>	+	-	+/-	+/-	-	-	+	-	-	-
<i>Proteus</i>	+	-	-	+/-	-	+/- -	-	+	+	+/-
<i>Providencia</i>	+	-	-	+/-	-	+	-	+	-	-
<i>Yersinia</i>	+	-	+	+/-	+	-	+	+	-	-

Glu: Glucose, **Lac:** Lactose, **Ind:** Indol, **VP :** Pyruvate de sodium (réaction de Voges Proskauer), **Cit:** Citrate, **Mob:** Mobilité, **URE:** Urée, **PDA:** Phenylalanine deaminase, **H2S:** Thiosulfate, **ONPG:** Ortho-Nitro-Phényl Galactopyranoside

d. **Etude des principaux genres :**

d.1 *Escherichia* [22, 24, 27] :

Ce genre comprend une seule espèce : *Escherichia coli*. Les souches immobiles et agazogènes, anciennement désignées sous le nom d'Alkaescens dispar, sont désormais considérées comme un biovar d'*Escherichia coli*.

Hôte normal de l'intestin humain et animal, *Escherichia coli* est l'espèce aérobie prédominante dans le tube digestif. Sa présence, ou celle d'espèces apparentées, dans l'eau est un indicateur de contamination fécale [27, 25].

Escherichia coli partage les caractéristiques générales des entérobactéries et se distingue par les traits suivants :

- ✓ Lactose : +
- ✓ Indole : +
- ✓ Gaz : +

Il existe plusieurs pathotypes d'*Escherichia coli* impliqués dans les infections intestinales :

- ✚ ETEC (Enterotoxinogenic *Escherichia coli*), responsable de la « diarrhée des voyageurs » ou « turista » et de syndromes épidémiques dans les pays en développement.
- ✚ EIEC (Enteroinvasive *Escherichia coli*), également appelé *Escherichia coli Shigella-like*, responsable de syndromes dysentériques avec invasion de la muqueuse intestinale.
- ✚ EHEC (Enterohaemorrhagic *Escherichia coli*), responsable de diarrhées sanglantes liées à la production de toxines.

✚ EPEC (Enteropathogenic *Escherichia coli*), impliqué dans les gastro-entérites infantiles.

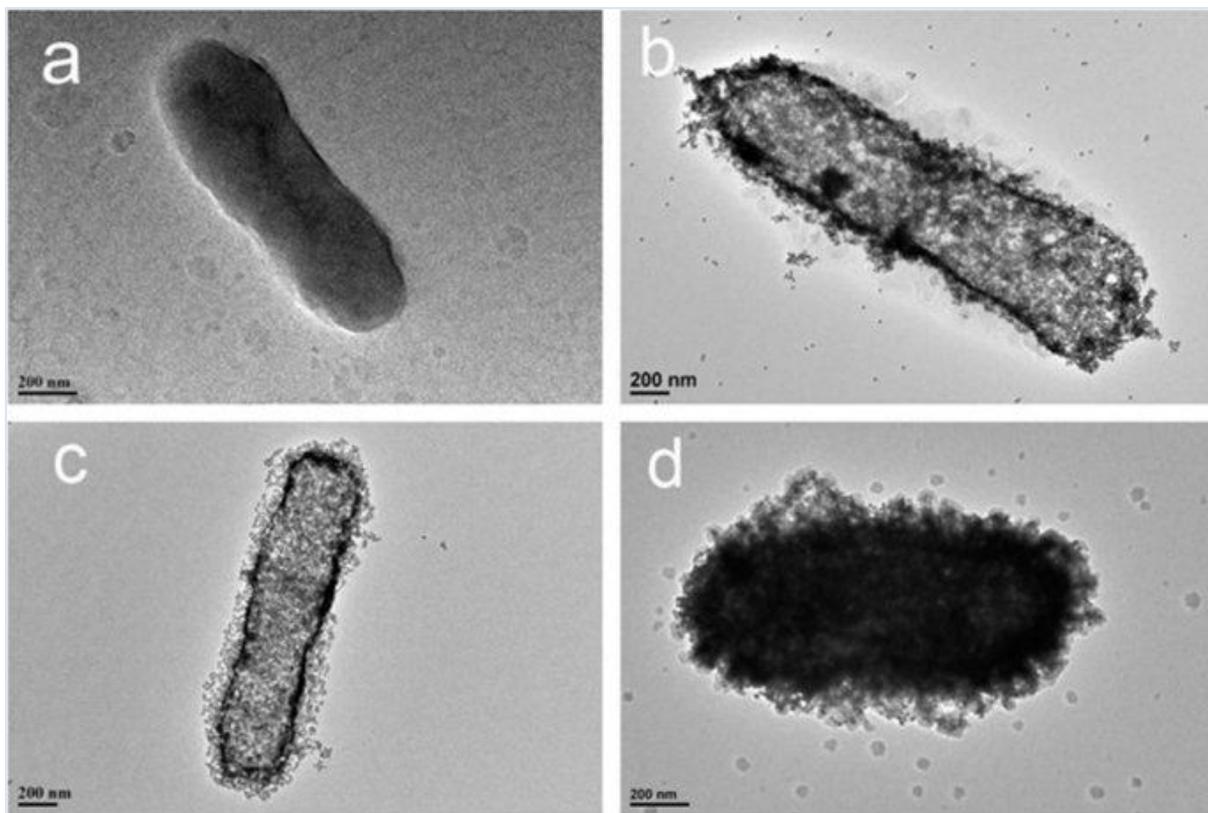


Figure 31 : Images de microscopie électronique à transmission [28]

(a) Bactéries *E. coli* O157:H7

(b) Bactéries *E. coli* O157:H7 marquées aux AuNP sans lavage,

(c) Bactéries *E. coli* O157:H7 marquées aux AuNP lavées avec du PBS

(d) Complexe après l'ajout de HAuCl_4 et de NH_2OH aux bactéries *E. coli* O157:H7 marquées aux AuNP.

d.2 *Shigella* [22, 17] :

Les shigelles sont des bactéries strictement humaines qui ne font pas partie de la flore intestinale normale. Elles se rencontrent uniquement chez les individus malades, les convalescents et les rares porteurs sains.

Ces bactéries sont responsables de la « dysenterie bacillaire » historique, qui causait de lourdes pertes dans les armées en campagne. Actuellement, elles sont impliquées dans des colites infectieuses chez l'adulte et dans des gastro-entérites sévères chez l'enfant, caractérisées par une diarrhée mucopurulente et sanglante, accompagnée de fièvre et de déshydratation.

Les shigelles présentent une morphologie similaire à celle des entérobactéries. Elles sont toujours immobiles mais peuvent montrer des mouvements pendulaires sur place.

Sur le plan biochimique, la plupart des tests sont négatifs. Cependant, les caractères antigéniques permettent de distinguer quatre espèces.

Tableau 8 : Les sérotypes de *Shigella* [39]

	Existing serotypes	Recent serotypes
<i>Shigella dysenteriae</i>	1–15	None
<i>Shigella flexneri</i>	1a, 1b, 1d, 2a, 2b, 3a, 3b, 4a, 4av, 4b, 5a, 5b, 6, X, Y	Xv, Yv, 7a, 7b
<i>Shigella boydii</i>	1–19	None
<i>Shigella sonnei</i>	1	None

d.3 *Klebsiella* [17, 19] :

Parmi les entérobactéries, les bactéries du genre *Klebsiella* se distinguent par leur immobilité constante et leur tendance à se regrouper en diplobacilles, souvent encapsulés. Bien que plusieurs espèces soient décrites, *Klebsiella pneumoniae* est celle le plus fréquemment isolée en clinique humaine.

➤ *Klebsiella pneumoniae* :

Autrefois connue sous le nom de pneumobacille de Friedlander, *Klebsiella pneumoniae* est une bactérie commensale présente dans l'intestin, les voies respiratoires et chez les animaux.

Chez l'homme, elle est impliquée dans diverses infections, notamment des pneumopathies aiguës, des angines, des otites, des cystites et des affections rénales.

Ces bactéries, capsulées et de morphologie variable, sont des bacilles à Gram négatif immobiles, particulièrement polymorphes lorsqu'elles proviennent directement de l'organisme.

- ✚ Sur gélose : les colonies mucoïdes présentent un aspect caractéristique, étant volumineuses (jusqu'à 4 mm de diamètre), bombées, brillantes, opaques, et souvent confluentes.
- ✚ En bouillon : elles produisent un trouble dense accompagné d'une collerette visqueuse.

En général, *Klebsiella pneumoniae* présente les caractéristiques suivantes :

- ✓ Gaz : +++
- ✓ Lactose : +
- ✓ ONPG : +

✓ Urée : +

✓ VP : +

➤ *Klebsiella oxytoca* :

Klebsiella oxytoca est une bactérie Gram-négative qui fait partie du genre *Klebsiella* et de la famille des *Enterobacteriaceae*. Bien qu'elle soit moins connue que *Klebsiella pneumoniae*, elle est également un pathogène opportuniste qui peut provoquer diverses infections, principalement chez les patients immunodéprimés ou hospitalisés.

Bien que *Klebsiella oxytoca* soit moins fréquemment responsable d'infections que *Klebsiella pneumoniae*, elle peut néanmoins provoquer diverses affections, telles que des infections urinaires et respiratoires.

d.4 Proteus-Providencia [22, 24] :

Au sein de la famille des *Enterobacteriaceae*, le groupe *Proteus-Providencia* se distingue principalement par deux caractéristiques :

- ✚ la présence d'une tryptophane désaminase ;
- ✚ la capacité d'envahir systématiquement la gélose nutritive.

Ce groupe se divise en deux genres :

- ✚ le genre *Proteus*, comprenant *Proteus vulgaris* et *Proteus mirabilis* ;
- ✚ le genre *Providencia*, regroupant *Providencia stuartii*, *Providencia alcalifaciens* et *Providencia rettgeri*.

Ces bactéries, hôtes normaux du tube digestif humain et animal, peuvent devenir pathogènes dans certaines circonstances, entraînant des infections variées telles que des entérites, cystites, otites ou méningites. Ces infections, de plus en plus fréquentes,

sont souvent difficiles à traiter en raison de la résistance de *Proteus* à de nombreux antibiotiques, en particulier à la colistine.

Morphologiquement, ces bactéries présentent les caractéristiques des entérobactéries, avec un polymorphisme très marqué qui a inspiré le nom de *Proteus*.

Un phénomène caractéristique du groupe *Proteus-Providencia* est leur envahissement des milieux solides. Ce phénomène se manifeste par une progression en vagues concentriques à partir du point d'inoculation, couvrant progressivement toute la surface du milieu.

d.5 *Enterobacter* [30, 22, 17] :

Les *Enterobacter* sont des entérobactéries VP+ (productrices d'acétoïne) regroupant plusieurs espèces :

- ✚ *Enterobacter cloacae*, espèce type ;
- ✚ *Enterobacter aerogenes* ;
- ✚ *Enterobacter gergoviae* ;
- ✚ *Enterobacter agglomerans* ;
- ✚ *Enterobacter sakazakii*.

Ces bactéries, présentes dans l'environnement, sont également des commensales du tube digestif de l'homme et des animaux. Elles agissent comme des pathogènes opportunistes, particulièrement en milieu hospitalier, où elles sont responsables d'infections urinaires, de bactériémies, de méningites ou encore de suppurations diverses.

Ce sont des entérobactéries mobiles, capsulées ou non. Sur gélose, leurs colonies apparaissent brillantes, opaques et présentent souvent un aspect légèrement gras.

Leurs principaux caractères biochimiques incluent :

- ✓ Production de gaz à partir du glucose ;
- ✓ ONPG+
- ✓ ODC+.

d.6 *Salmonella* [31, 22, 24] :

Les *Salmonella* sont des bactéries présentes dans l'eau et diverses denrées alimentaires. Elles sont pathogènes, avec certaines espèces spécifiques à l'homme (*Salmonella typhi*) et d'autres spécifiques à l'animal (*Salmonella abortus ovis*).

Chez l'homme, elles provoquent des pathologies telles que la fièvre typhoïde et des gastro-entérites. Chez l'animal, les manifestations cliniques sont variées : avortements chez différentes espèces, septicémies néonatales et entérites.

Leur morphologie correspond à celle des entérobactéries. Bien que généralement mobiles, certaines souches peuvent apparaître immobiles lors de l'isolement. Les colonies mesurent habituellement entre 1,5 et 3 mm après 24 heures d'incubation à 37 °C, se présentant sous forme S.

Cependant, des colonies de petite taille sont observées avec certains sérotypes pathogènes pour les animaux (*Salmonella abortus ovis*, *Salmonella typhisuis*) et, plus rarement, avec des sérotypes pathogènes pour l'homme.

Les principaux caractères biochimiques des salmonelles sont :

- ✓ H₂S + (sauf paratyphi A) ;
- ✓ LDC +
- ✓ CS variable

3. Les bacilles a gram négatif non fermentaires :

a. Définition :

Les bacilles à Gram négatif non fermentaires sont des bactéries strictement aérobies, capables de se développer sur des milieux ordinaires. Leur caractéristique principale réside dans leur mode de production énergétique, qui n'implique pas de processus de fermentation [30]

b. Taxonomie :

b.1 Habitat :

Environ 15 % des bacilles à Gram négatif isolés en aérobiose dans les laboratoires de bactériologie médicale appartiennent au groupe des non-fermentaires. Parmi eux, deux espèces, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter*, représentent jusqu'à 75 % des isolements. Ces bactéries sont majoritairement des pathogènes opportunistes, leur habitat naturel étant principalement le milieu extérieur [32, 33].

b.2 Classification :

Les bacilles à Gram négatif non fermentaires sont désormais mieux classifiés grâce aux nombreuses études génétiques basées sur les hybridations ADN-ADN ou ARN-ADN [34]. On distingue plusieurs genres parmi eux [34] :

✚ *Pseudomonas*,

✚ *Acinetobacter*,

✚ *Burkholderia*,

✚ *Ralstonia*,

✚ *Comamonas*,

✚ *Brevundimonas*,

✚ *Sphingomonas*,

- ✚ *Stenotrophomonas*,
- ✚ *Chryseomonas*,
- ✚ *Flavimonas*,
- ✚ *Shewanella*,
- ✚ *Chryseobacterium*,
- ✚ *Flavobacterium*,
- ✚ *Weeksella*,
- ✚ *Alcaligenes*,
- ✚ *Sphingobacterium*,
- ✚ *Agrobacterium*,
- ✚ *Ochrobactrum*.

c. Les caractères bactériologiques :

c.1 Les caractères morphologiques [32, 35, 36] :

Les bacilles à Gram négatif se présentent sous différentes morphologies : certains apparaissent comme des bacilles longs et fins à extrémités effilées (*Pseudomonas*), tandis que d'autres se présentent sous forme de diplobacilles à extrémités arrondies, avec des formes coccoïdes et allongées (*Acinetobacter*). Ils peuvent être immobiles (comme *Acinetobacter*) ou mobiles.

Une capsule, également appelée slime, est souvent présente et constitue un facteur de virulence. Une observation microscopique attentive d'une culture récente en milieu liquide permet de distinguer les types de mobilité :

- ✚ **Mobilité polaire** : les bactéries traversent rapidement le champ microscopique de manière rectiligne, sans rotation.

- **Mobilité polaire monotriche** : observée chez *Pseudomonas aeruginosa*.
- **Mobilité polaire multitriche** : typique de *Burkholderia cepaciae*.
- ✚ Péritriche dégénérée : les bacilles sont mobiles grâce à un nombre réduit de flagelles (quatre, trois, deux, voire un seul), mais avec une insertion non polaire, comme observé chez *Alcaligenes*.
- ✚ Mobilité péritriche : rappelle le mouvement d'une aiguille de boussole ou celui d'une toupie, typique des Entérobactéries mobiles.

c.2 Les caractères cultureux :

En règle générale, les bacilles à Gram négatif non fermentaires se développent sur des milieux simples tels que la gélose Trypto–Caseine Soja (TSA) et la gélose lactosée de Drigalski, à des températures de 30 °C et souvent de 37 °C. Un temps d'incubation de 48 à 72 heures est généralement nécessaire pour obtenir des colonies pouvant être repiquées.

Certaines de ces bactéries produisent des pigments :

- ✚ La pyocyanine, pigment bleu–vert, est caractéristique de *Pseudomonas aeruginosa*.
- ✚ Des pigments allant du jaune pâle au jaune orangé peuvent être synthétisés par différentes espèces appartenant aux genres *Pseudomonas*, *Flavobacterium*, et *Xanthomonas*.

➤ **Réaction d'oxydase :**

Elle est réalisée sur des cultures en milieu gélosé dépourvu de sucres fermentescibles ou de sang, tels que la gélose TSA ou la gélose MH. Cette réaction peut

être effectuée à l'aide de disques prêts à l'emploi disponibles dans le commerce, imprégnés de réactif et conservés à une température de 4 °C.

Ces disques sont immergés dans des tubes à hémolyse contenant de l'eau distillée ou une solution physiologique. Une réaction positive est caractérisée par l'apparition d'une coloration violet noir, visible immédiatement ou quelques secondes après. La lecture doit être effectuée dans un délai maximal de 30 secondes :

- ✚ *Pseudomonas aeruginosa* : test instantanément positif.
 - ✚ *Burkholderia cepacia* : test positif en 20 à 30 secondes.
 - ✚ *Acinetobacter* ou entérobactéries : test négatif.
 - ✚ *Stenotrophomonas maltophilia* : test positif mais très tardif.
- **Type respiratoire :**

Ce sont des germes strictement aérobies ou nécessitant de l'oxygène. Ils réalisent leur respiration en aérobiose par phosphorylation oxydative.

Certaines espèces ont la capacité de se multiplier sur une gélose enrichie en nitrates, réalisant ainsi une dénitrification.

Ces germes ne fermentent jamais le glucose, mais peuvent l'utiliser par voie oxydative ou rester inactifs vis-à-vis de ce sucre [37].

d. Les caractères biochimiques :

d.1 Métabolisme glucidique :

Les bacilles à Gram négatif non fermentaires privilégient principalement la voie métabolique d'Entner-Doudoroff, mais peuvent également métaboliser le glucose via la voie d'Embden-Meyerhof [38].

d.2 Attaque de l'esculine

L'hydrolyse de l'esculine rompt la liaison glucosidique et libère du glucose et de l'esculétine qui donne une coloration noire en présence de sels de fer.

d.3 Réduction des nitrates

L'étude de la réduction des nitrates sera réalisée par la mise en évidence des nitrites formés. Ces derniers, en milieu acétique ou sulfurique, produisent une coloration rose en présence d'acide sulfanilique et d' α -naphtylamine (Réaction de GRIESS).

Par ailleurs, pour la recherche des décarboxylases, de l'uréase, de l'utilisation du citrate dans le milieu de Simmons et dans le milieu de Christensen, du malonate, de la phénylalanine désaminase, de l'hydrogène sulfuré, de l'indole, de la gélatine et de l'ONPG, il convient de se référer aux caractères biochimiques des entérobactéries.

e. Etude des principaux genres :

e.1 *Pseudomonas* [22, 32, 34, 39] :

Ce sont des bacilles à Gram négatif, aérobies stricts, oxydase positive, non fermentaires, mobiles grâce à une ciliature polaire (avec quelques exceptions), capables ou non de respirer les nitrates, d'oxyder le glucose ou d'accumuler du polybêta-hydroxybutyrate (PHB).

Les espèces les plus fréquemment isolées en milieu médical incluent : *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas stutzeri*, *Pseudomonas fluorescens* et *Pseudomonas putida*.

➤ *Pseudomonas aeruginosa* :

Couramment appelé bacille pyocyanique (du grec : « bacille agent du pus bleu »), *Pseudomonas aeruginosa* est l'espèce principale du genre *Pseudomonas* en raison de sa fréquence et de sa présence dans diverses niches écologiques (eaux, végétaux, sols).

Il s'agit d'un petit bacille fin, à Gram négatif, mobile grâce à une ciliature polaire monotriche, souvent décrite comme un « vol de moucheron », et oxydase positive. La culture de *Pseudomonas aeruginosa* sur gélose au sang TSA ou MH est caractérisée par une odeur aromatique et la production de pigments (pyocyanine, pyoverdine). Sur le milieu Kligler-Hajna, on observe un brunissement de la pente et un aspect métallisé de la culture [15, 35, 40, 23].

Pseudomonas aeruginosa est une bactérie opportuniste typique, pathogène chez les patients immunodéprimés, après un traumatisme grave ou chez les patients brûlés. Les souches les plus pathogènes produisent notamment :

- ✚ une cytotoxine nécrosante ;
- ✚ une exotoxine protéique.

➤ *Pseudomonas fluorescens* et *Pseudomonas putida* :

Les premiers travaux portant sur la taxonomie de *Pseudomonas fluorescens* et *Pseudomonas putida* reposaient sur la caractérisation phénotypique des bactéries (tests métaboliques, composition des acides gras, profil protéique). Ces études ont conduit à la subdivision de *Pseudomonas fluorescens* et *Pseudomonas putida* en cinq et deux biovars respectivement.

La classification taxonomique de *Pseudomonas fluorescens* et de *Pseudomonas putida* nécessite toutefois des recherches complémentaires pour intégrer les méthodes phénotypiques modernes et les approches génotypiques [41].

e.2 [Acinetobacter \[30, 36\]](#) :

Les *Acinetobacter* sont des bactéries ubiquistes par excellence, mais elles se retrouvent également sur les revêtements cutanés de l'homme et des animaux. *Acinetobacter johnsonii* fait partie intégrante de la flore cutanée normale.

La morphologie particulière des *Acinetobacter* permet, dans la plupart des cas, d'orienter correctement leur identification.

L'examen au microscope optique, à partir de cultures en milieux liquides peptonés simples, révèle des diplobacilles à extrémités arrondies, immobiles, isolés ou disposés en courtes chaînettes. Ces diplobacilles peuvent être accompagnés de formes coccoïdes plus ou moins nombreuses, ainsi que, plus rarement, de formes allongées et massues dites « formes souffrantes », dont la formation serait favorisée par l'agitation des cultures.

Les *Acinetobacter* croissent aisément sur les milieux de culture de routine, avec une température optimale comprise entre 33 et 35 °C.

Sur gélose de Drigalski, les colonies d'*Acinetobacter* sont lactose-négatives, lisses, avec une bordure nette.

Sur TSA, les colonies présentent un aspect similaire et sont caractérisées par une réaction oxydase-négative et une réaction catalase-positive.

e.3 [Burkholderia \[17,22, 42, 43\]](#) :

Ce sont des bacilles à Gram négatif droits, mobiles grâce à un ou plusieurs flagelles polaires, ou immobiles (*Burkholderia mallei*). Ils sont aérobies stricts, catalase positive, avec une activité oxydase variable selon les espèces, et accumulent généralement des granules de PHB.

On distingue principalement :

- ✚ *Burkholderia cepacia*
- ✚ *Burkholderia mallei*
- ✚ *Burkholderia pseudomallei*
- ✚ *Burkholderia cepacia*

Anciennement connue sous les noms *Pseudomonas kingii* et *Pseudomonas multivorans*, *Burkholderia cepacia* est une bactérie phytopathogène (oignon, riz), mais elle peut également se comporter comme un pathogène opportuniste chez les individus immunodéprimés.

C'est un bacille relativement fin, de longueur moyenne, mobile grâce à une ciliature polaire multitrèche. Cependant, ses mouvements rappellent souvent ceux des bactéries à ciliature péritriche, comme les entérobactéries.

➤ ***Burkholderia pseudomallei*** :

Connue également sous le nom de bacille de Whitmore, découvert en 1912, *Burkholderia pseudomallei* est l'agent responsable de la mélioïdose ou fausse morve.

C'est un pathogène strictement mobile. Du point de vue cultural, ses colonies, initialement lisses, se dissocient rapidement en formes rugueuses ou muqueuses et présentent une pigmentation allant du crème jaune paille à l'orange vif. Cette bactérie pousse à 37 °C et 42 °C sur gélose nutritive, gélose au sang (sans hémolyse), EMB, Drigalski et Mac Conkey.

➤ ***Burkholderia mallei*** :

Burkholderia mallei est un parasite obligatoire et un pathogène strict des solipèdes (cheval, âne, mulet). Cette bactérie immobile peut être considérée comme un mutant

défectif de *Burkholderia pseudomallei*. Elle est responsable de la morve du cheval, une maladie très rare.

e.4 *Stenotrophomonas* [22, 20] :

Stenotrophomonas maltophilia est une bactérie ubiquitaire, responsable d'infections nosocomiales, en particulier chez les patients immunodéprimés.

En raison de sa fréquence, *Stenotrophomonas maltophilia* est la deuxième espèce de *Pseudomonas* isolée en milieu hospitalier, après *Pseudomonas aeruginosa*.

Il s'agit d'un bacille aérobie strict, relativement fin, de longueur moyenne, polymorphe, doté d'une ciliature polaire multitrèche.

e.5 *Flavobacterium* [22, 27] :

Il s'agit de bacilles Gram-négatifs, aérobies stricts, immobiles, oxydase-positifs, capables de produire un pigment allant de teintes jaunes variées, selon les espèces. Ces bactéries croissent sur des milieux tels que la gélose nutritive ou la gélose au sang (TSA). Elles nécessitent des facteurs de croissance spécifiques, tels que des acides aminés, la thiamine et la biotine. Parmi les espèces connues, on peut citer :

✚ *Flavobacterium odoratum*

✚ *Flavobacterium multivorum*

✚ *Flavobacterium spiritivorum*

✚ *Flavobacterium breve*

Il convient de noter que la production d'indole par certaines de ces espèces revêt une grande importance diagnostique.

e.6 Chryseobacterium (Ex Flavobacterium) [17] :

Chryseobacterium meningosepticum, anciennement désigné sous le nom de *Flavobacterium meningosepticum*, est l'espèce du genre *Chryseobacterium* qui présente une importance particulière en bactériologie médicale. Elle est en effet responsable d'infections graves telles que des septicémies et des méningites, notamment en néonatalogie, ce qui souligne l'importance de son identification rapide et du choix approprié de l'antibiotique pour son traitement. Il s'agit de bacilles à Gram négatif, aérobies stricts, positifs à l'oxydase, de petite taille et présentant souvent un polymorphisme.

e.7 Alcaligenes [22, 17] :

Le genre *Alcaligenes* regroupe plusieurs espèces de bacilles à Gram négatif, aérobies stricts, courts et trapus, généralement isolés et parfois présentant une morphologie de coccobacilles. Ces bactéries sont mobiles grâce à une ciliature de type péritriche dégénérée. Sur les cultures, elles donnent une réaction d'oxydase positive et accumulent du PHB comme réserve intracellulaire.

Alcaligenes faecalis présente des colonies sur le milieu de Drigalski qui sont négatives pour le lactose, mates, et entourées d'une colorette claire, donnant ainsi un aspect caractéristique en « bouton de culotte ».

B. Antibiotiques :

1. Définition [44, 45, 46] :

Un antibiotique est défini comme tout composé chimique, élaboré par un organisme vivant ou produit par synthèse, capable, à faible concentration, d'altérer spécifiquement le métabolisme normal des cellules microbiennes, entraînant ainsi l'inhibition de leur croissance ou leur destruction.

2. Historique [47, 48] :

Bien que le mécanisme d'action des antibiotiques n'ait été scientifiquement compris qu'au 20^e siècle, le principe d'utiliser des composés organiques pour lutter contre les infections était connu depuis l'Antiquité. Louis Pasteur et Joubert avaient observé que la présence de certains contaminants bactériens inhibait la croissance d'autres espèces bactériennes, suscitant l'intérêt des microbiologistes pour l'étude de la compétition interbactérienne. Les antibiotiques sont ainsi définis comme des substances produites initialement par des microorganismes eux-mêmes dans un but de protection mutuelle.

En 1929, Sir Alexander Fleming, médecin britannique, a découvert que la moisissure *Penicillium* exerçait une action bactéricide sur des bactéries pathogènes, les empêchant de se multiplier en sa présence. Cette observation a conduit à la découverte de la pénicilline. Bien que les sulfamides aient démontré leur activité bactéricide dès 1935, c'est l'utilisation de la pénicilline pendant la Seconde Guerre mondiale (1939–1945) qui a véritablement marqué le début de l'ère des antibiotiques.

Peu de découvertes en médecine ont eu un impact aussi significatif que celle de la pénicilline, car elle a permis de maîtriser de nombreuses maladies bactériennes. Des infections autrefois mortelles, telles que la tuberculose, la diphtérie, la pneumonie, la syphilis et le tétanos, ont pu être efficacement traitées. Après plusieurs années d'utilisation des antibiotiques, le chirurgien général des États-Unis déclarait en 1969 que les maladies infectieuses étaient désormais une menace du passé. Cependant, au début du 3^e millénaire, il est évident que les maladies infectieuses sont en recrudescence, et que l'émergence de la résistance antibactérienne compromet l'efficacité des traitements tout en augmentant les coûts de santé. La résistance

bactérienne représente l'un des plus grands défis auxquels la médecine moderne est confrontée. Sans solution, le risque de revenir à l'ère pré-antibiotique devient réel.

Fleming lui-même avait anticipé l'apparition de résistances bactériennes à la pénicilline. Depuis, de nombreuses recherches ont été entreprises pour développer de nouveaux antibiotiques et diversifier les cibles bactériennes visées par ces molécules. Entre 1945 et 1980, plusieurs classes d'antibiotiques ont été découvertes, chacune présentant une efficacité remarquable. Toutefois, entre 1980 et 1990, la découverte de nouvelles classes s'est arrêtée. Depuis plusieurs décennies, aucune classe d'antibiotiques visant des cibles bactériennes inédites n'a été commercialisée. Ce ralentissement constitue une faiblesse majeure de l'antibiothérapie, car malgré la diversité des antibiotiques existants, le nombre limité de cibles cellulaires exploitées rend ces molécules particulièrement vulnérables en cas de mutations bactériennes protégeant ces cibles (développement de résistances).

Ainsi, la recherche de nouvelles cibles moléculaires constitue un impératif pour le développement de nouveaux antibiotiques efficaces.

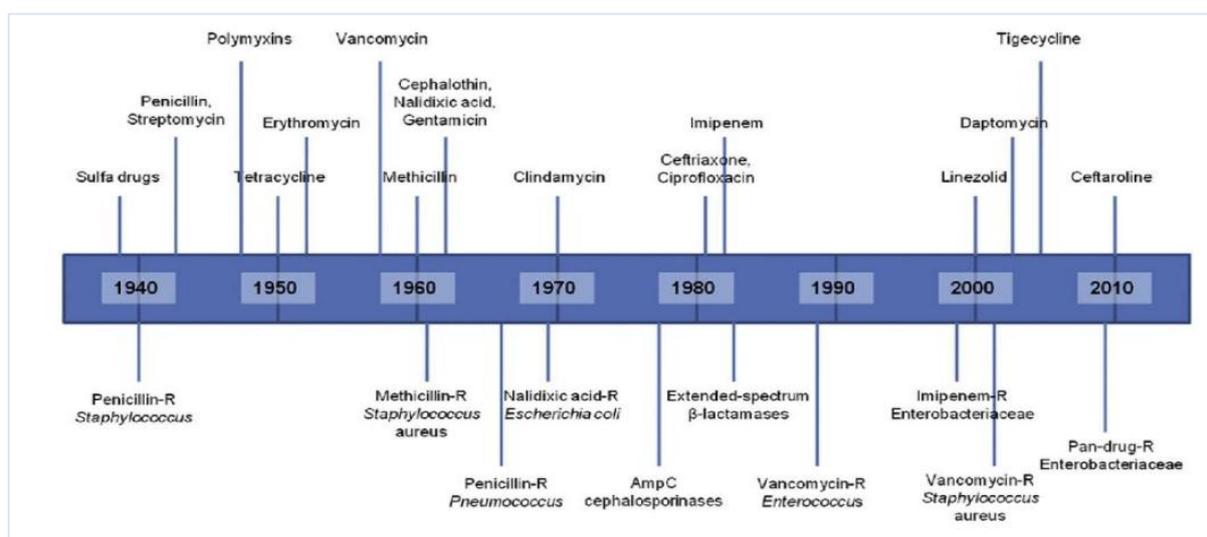


Figure 32 : Chronologie de la découverte des antibiotiques versus le développement des résistances bactériennes. [49]

3. Classification des antibiotiques [50] :

La classification des antibiotiques peut se baser sur leur origine (naturelle ou synthétique), leur mode d'action sur la bactérie, leur spectre d'activité ou encore leur structure chimique.

Tableau 9 : Classification des ATB selon leurs spectres d'action

Gram + et Cocci Gram -	Bacille Gram -	A large spectre
<ul style="list-style-type: none"> • Pénicilline G • Pénicillines antistaphylococciques cloxacilline méthicilline en association: avec ac.clavulanique • Lincomycine • Clindamycine • Macrolides 	<ul style="list-style-type: none"> • Ampicilline • Amoxicilline • Aminoglycosides • Polypeptides • Furanes • Quinolones 	<ul style="list-style-type: none"> • Sulfamides / TMP • Céphalosporines (variable avec génération) • Phénicolés • Tétracyclines

Ces agents antimicrobiens possèdent la capacité d'inhiber la prolifération bactérienne ou d'induire leur lyse. En fonction de leur mécanisme d'action, ils sont classés comme bactériostatiques lorsqu'ils entravent la croissance des bactéries, ou bactéricides lorsqu'ils entraînent leur destruction.

L'effet bactériostatique ou bactéricide des antibiotiques repose sur leur capacité à interférer avec une étape clé du cycle de multiplication ou de survie bactérienne. Pour ce faire, ils ciblent spécifiquement un élément essentiel de la cellule bactérienne, conférant ainsi une toxicité sélective. Cette dernière garantit qu'à des doses thérapeutiques, seuls les microorganismes pathogènes sont affectés, sans compromettre l'intégrité de l'hôte infecté [51].

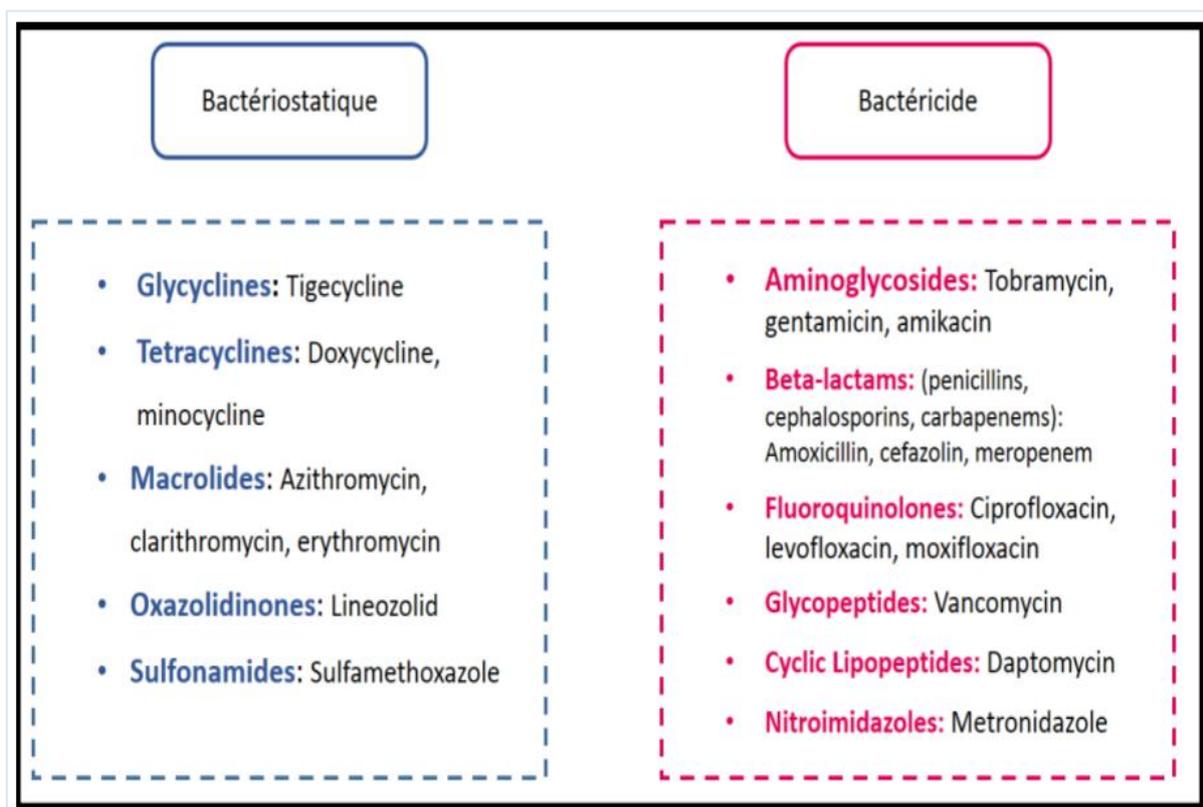


Figure 33 : Classification des antibiotiques en fonction de leur effet in vitro sur les bactéries. [52]

4. Mécanisme d'action :

Les différentes classes d'antibiotiques exercent leur action par des mécanismes variés, ciblant des structures ou des processus cellulaires essentiels à la survie bactérienne, notamment la paroi cellulaire, la membrane plasmique, le matériel génétique, la synthèse protéique et la biosynthèse des folates [53].

Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne : Certains antibiotiques, tels que les β -lactamines (pénicillines, céphalosporines), la fosfomycine et les glycopeptides (ex. : vancomycine), inhibent la biosynthèse du peptidoglycane, un composant fondamental de la paroi bactérienne. Les β -lactamines agissent en se fixant aux protéines de liaison des pénicillines (PLP), perturbant ainsi l'assemblage de la paroi cellulaire. Cette altération fragilise la membrane bactérienne, entraînant une lyse cellulaire et conférant à ces molécules une activité bactéricide.

Altération de l'intégrité de la membrane plasmique : Certains antibiotiques, comme les polymyxines, ciblent la membrane cytoplasmique en perturbant sa structure ou en formant des pores, induisant une fuite des composants intracellulaires essentiels et compromettant ainsi la viabilité bactérienne.

Inhibition de la réplication de l'ADN et de la transcription : Certains agents antimicrobiens interfèrent avec la réplication du génome bactérien ou la transcription de l'ADN en ARN, bloquant ainsi la synthèse des acides nucléiques nécessaires à la division cellulaire. Les quinolones inhibent les topoisomérases bactériennes, tandis que la rifampicine cible l'ARN polymérase, empêchant ainsi l'élongation de l'ARN messager.

Inhibition de la synthèse protéique : La synthèse protéique, essentielle à la croissance et à la survie bactérienne, est une cible privilégiée de plusieurs classes d'antibiotiques. Ces molécules, telles que les aminosides, les cyclines et les macrolides, inhibent l'activité des ribosomes bactériens en interférant avec l'initiation ou l'élongation de la traduction des protéines.

Inhibition de la biosynthèse des folates : Les folates sont indispensables à la synthèse de biomolécules essentielles, notamment les nucléotides, les acides aminés et les lipides. Certains antibiotiques, comme les sulfamides, inhibent les enzymes impliquées dans leur biosynthèse, perturbant ainsi le métabolisme bactérien et compromettant la survie des microorganismes [54].

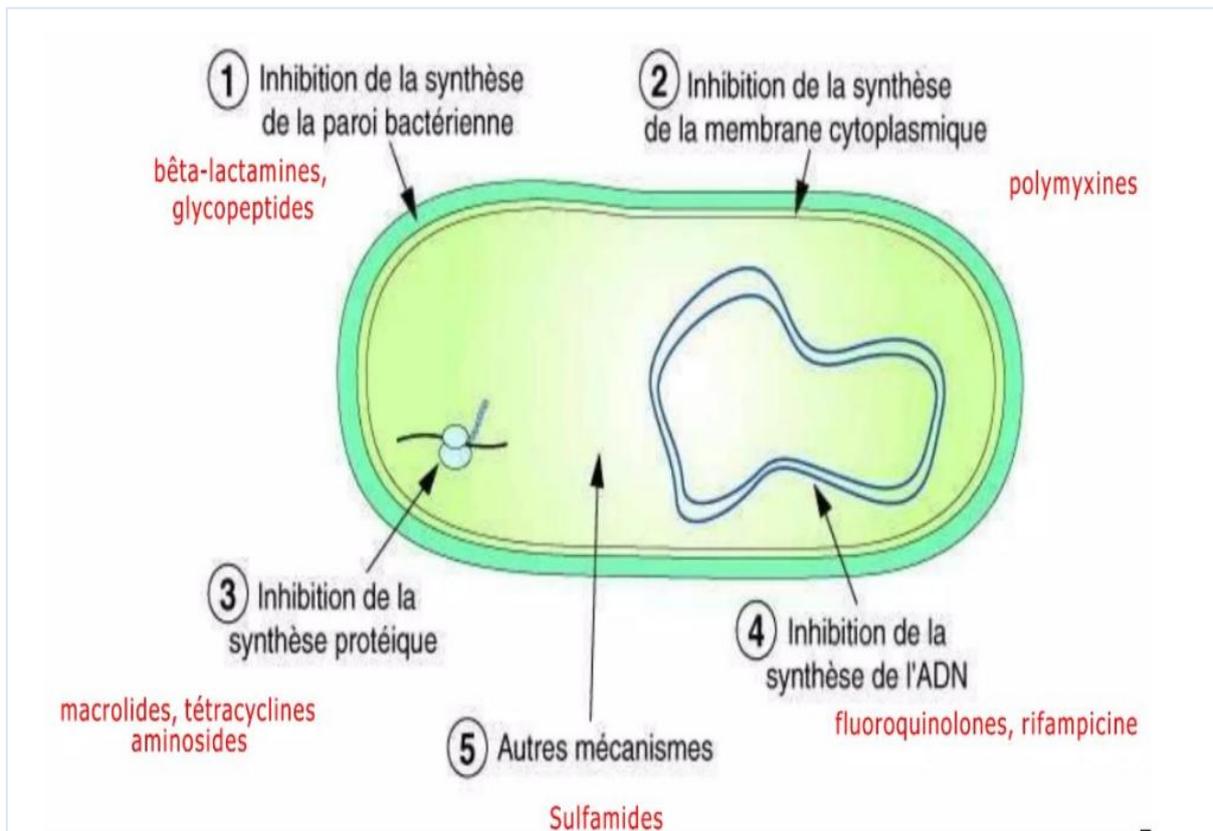


Figure 34 : Les principaux mécanismes d'action des antibiotiques. [54]

C. Résistance bactérienne :

1. Définition [55] :

Un micro-organisme est qualifié de « résistant » lorsque sa concentration minimale inhibitrice (CMI) excède celle nécessaire pour inhiber la croissance de la majorité des autres souches de la même espèce. Les seuils de CMI définissant la sensibilité, la sensibilité intermédiaire ou la résistance microbiologique pour chaque espèce bactérienne et chaque antibiotique sont déterminés par le Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) et régulièrement actualisés. Une souche est considérée comme résistante lorsque la concentration d'antibiotique qu'elle peut tolérer dépasse les niveaux atteignables in vivo par un traitement.

La résistance à un antibiotique peut parfois engendrer une résistance croisée à un autre antibiotique, phénomène connu sous le terme de résistance croisée. Les bactéries dites multirésistantes accumulent des résistances naturelles et acquises, les rendant sensibles à un nombre limité d'antibiotiques ou de classes pharmacologiques. Cette évolution des résistances bactériennes aux antibiotiques a atteint un niveau tel qu'il est crucial pour tout praticien de comprendre et de maîtriser les mécanismes qui en sont responsables.

2. Utilisation des antibiotiques :

a. Chez l'animal :

Dans la production animale, les antibiotiques sont employés à des fins prophylactiques ou thérapeutiques. À partir des années 1950, leur usage comme facteurs de croissance a émergé, impliquant l'administration continue de faibles doses pour accélérer la croissance des animaux, augmenter la productivité et réduire les coûts [56]. Cette pratique a conduit à une utilisation intensive des antibiotiques. Par exemple, aux États-Unis en 2002, environ 30 millions de livres d'antibiotiques ont été utilisées dans la production animale, principalement pour les porcs et la volaille, avec environ 70 % destinés à des usages non thérapeutiques [57]. En Europe, 50 % de la production annuelle d'antibiotiques était utilisée chez les animaux, dont 30 % pour les facteurs de croissance [58].

Une étude de la Fédération Européenne de la Santé Animale (FEDESA) rapportait qu'en 1999, 35 % de la production annuelle européenne d'antibiotiques était consommée par les animaux de ferme, dont 17 % pour la croissance. Entre 1997 et 1999, la consommation d'antibiotiques comme facteurs de croissance aurait diminué de moitié [59]. Cependant, les chiffres varient selon les études et organismes.

Depuis 1997, dans l'Union européenne, les antibiotiques analogues à ceux utilisés en médecine humaine pour la croissance ont été interdits afin de limiter ce phénomène. Progressivement, diverses molécules ont été bannies : les glycopeptides (avoparcine, ardacine) en 1997, suivis des macrolides (tylosine, spiramycine) et des streptogramines (virginiamycine) en 1999. D'autres molécules, encore autorisées à titre d'additifs alimentaires, comme l'avilamycine, le flavophospholipol, la salinomycine et la monensine, ont été interdites en janvier 2006.

L'administration non contrôlée d'antibiotiques participe également à la pression de sélection bactérienne. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), en 1987, 90 % des médicaments vétérinaires étaient administrés sans consultation vétérinaire, posant le problème de posologies inadéquates [60].

Aujourd'hui, bien que les facteurs de croissance soient interdits, de nombreux antibiotiques restent prescrits par les vétérinaires, soit pour traiter des animaux malades, soit à titre prophylactique ou métaphylactique en présence de risques infectieux. Durant les périodes d'engraissement, les bovins reçoivent des quinolones ou des macrolides associés à des tétracyclines. Les ovins sont traités par des tétracyclines ou des associations sulfamides-triméthoprime, tandis que les porcs reçoivent de la tétracycline ou de l'amoxicilline. Chez les volailles, les poules pondeuses reçoivent des tétracyclines et de la colistine durant la ponte pour prévenir les complications bactériennes secondaires à des infections virales. Les poulets de chair peuvent recevoir des anticoccidiens à base de sulfamides, et en cas d'autres infections, des macrolides et/ou des tétracyclines. En cuniculture, les lapins sont traités par des oxytétracyclines, des sulfamides ou du triméthoprime. En pisciculture, le florfénicol, l'amoxicilline, l'érythromycine ou les tétracyclines sont utilisés pour traiter les infections bactériennes chez les poissons (flavobactéries, *Lactococcus*, *Salmonella*, etc.) [61].

Depuis les années 2000, une baisse progressive des ventes d'antibiotiques a été observée. En France, 1 270 tonnes d'antibiotiques vétérinaires ont été vendues en 2004, marquant une diminution de 2,6 % par rapport à 2003 et de 8,5 % par rapport à 2000. La moitié de ces ventes concernait les tétracyclines, et quatre familles principales (tétracyclines, sulfamides, β -lactamines, macrolides) représentaient plus de 82 % du volume total [62].

Selon l'AFSSA, les porcins sont les principaux consommateurs d'antibiotiques en France (82,32 %), suivis des bovins (7,52 %) et des volailles (7,87 %) [62]. La consommation pour les autres espèces reste marginale.

Enfin, l'exposition prolongée à de faibles doses d'antibiotiques augmente la probabilité de sélection de bactéries résistantes, comparée aux traitements ciblant les infections [69]. L'usage excessif des antibiotiques a favorisé l'émergence de résistances, affectant notamment les bactéries de la flore fécale.

b. En agriculture :

Comparée au secteur animal, la quantité d'antibiotiques utilisée en agriculture, incluant les cultures de fruits, légumes et plantes, est relativement modeste. Les antibiotiques les plus couramment utilisés dans ce domaine sont l'oxytétracycline et la streptomycine, suivis de la gentamicine et de l'acide oxolinique. Aux États-Unis, moins de 0,5 % des antibiotiques totaux sont destinés à ce secteur [64]. Cependant, même à faibles doses, leur emploi dans l'environnement contribue au maintien d'un réservoir de gènes de résistance.

c. Chez l'homme :

En médecine humaine, l'utilisation excessive et inappropriée des antibiotiques a été démontrée. Depuis les années 1980, la consommation d'antibiotiques a augmenté

de façon spectaculaire. La France, en particulier, s'est distinguée comme le plus grand consommateur d'antibiotiques parmi les pays européens jusqu'au début des années 2000 [65]. Le ministère de la Santé a relevé que 30 % des prescriptions en France, soit environ 30 millions, concernaient des infections supposées d'origine virale, pour lesquelles les antibiotiques sont inefficaces [66].

À l'échelle mondiale, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estimait en 2004 que plus de la moitié des antibiotiques était prescrite, délivrée ou vendue de manière inappropriée [67]. En réponse, des initiatives ont été prises en France, notamment un plan d'action visant à réguler la prescription d'antibiotiques. Parmi celles-ci, la campagne « Les antibiotiques, c'est pas automatique », destinée au grand public, a significativement réduit la consommation.

Les données épidémiologiques sur la résistance montrent que la France figure parmi les pays européens affichant les taux les plus élevés de résistances bactériennes. Selon le rapport annuel 2006 du Système Européen de Surveillance de la Résistance aux Antibiotiques [68], la proportion de pneumocoques résistants en France était la plus élevée d'Europe, bien qu'une tendance à la baisse ait été observée ces dernières années. De plus, la France enregistre un taux de 25,8 % de *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline, le plus élevé parmi les pays européens. Ces usages inappropriés des antibiotiques contribuent à accroître la pression de sélection sur la flore commensale.

3. Lien entre consommation des antibiotiques et résistance :

La résistance bactérienne aux antibiotiques est étroitement liée à la pression de sélection. L'administration d'antibiotiques ne provoque pas directement l'acquisition de résistances mais favorise l'émergence de populations bactériennes résistantes. Cet effet de sélection se manifeste lorsque des concentrations d'antibiotiques, qu'elles soient

élevées ou faibles, permettent la survie des bactéries résistantes, qui poursuivent leur multiplication et donnent naissance à de nouvelles populations [69].

Dans le secteur animal, plusieurs études ont montré que l'utilisation d'avoparcine, un antibiotique de la famille des glycopeptides apparenté à la vancomycine, augmentait considérablement la fréquence des *Enterococcus* résistants à la vancomycine (ERV) dans la flore digestive. Chez les dindes, la prévalence des ERV atteignait 60 % chez les animaux exposés à l'avoparcine, contre seulement 8 % chez les animaux non exposés [58]. Des observations similaires ont été faites chez les poulets et les porcs au Danemark [70]. Par ailleurs, il a été estimé que 25 à 75 % des antibiotiques administrés mais non absorbés par l'animal étaient excrétés dans les urines et les fèces, favorisant ainsi l'émergence de résistances bactériennes [71,72].

Dans les environnements hospitaliers, où l'utilisation d'antibiotiques est particulièrement intensive, la pression de sélection est également élevée. Une étude menée en réanimation, un service où l'usage d'antibiotiques est important, a montré des niveaux de résistance significativement plus élevés pour *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.* et *Pseudomonas spp.* comparés aux autres services hospitaliers ou aux patients extérieurs [73].

L'antibiothérapie altère la flore commensale en éliminant les bactéries autochtones sensibles, réduisant ainsi l'effet barrière. Cela favorise l'émergence dans le tube digestif d'espèces résistantes, souvent sous-dominantes. Les espèces fréquemment sélectionnées chez l'homme incluent des entérobactéries naturellement résistantes ou possédant des résistances acquises, comme *Pseudomonas aeruginosa* et *Clostridium difficile*.

Il existe un lien direct entre l'administration d'un antibiotique et l'émergence de résistances spécifiques. Des études ont montré que la prise d'antibiotiques chez des volontaires sains modifiait inévitablement la composition de leur flore fécale [74,75,76,77]. Chaque nouvelle molécule mise sur le marché est rapidement suivie de l'émergence de souches bactériennes résistantes, qui circulent sous forme de clones résistants. La pression de sélection contribue ainsi à la diffusion et à la persistance de ces clones résistants au fil du temps.

4. Propagation de la résistance :

a. Différents types de résistance [78] :

a.1 Résistance intrinsèque :

La résistance intrinsèque correspond à l'insensibilité observée chez toutes les souches d'une espèce ou d'un genre bactérien vis-à-vis d'un ou de plusieurs antibiotiques. Cette insensibilité est liée à la structure cellulaire spécifique des micro-organismes, leur permettant d'échapper au mécanisme d'action de ces antibiotiques. Elle représente une propriété naturelle, toujours transmise à la descendance par voie verticale, car portée par le chromosome. La transmission horizontale, bien que théoriquement possible, reste extrêmement rare voire inexistante. Cette résistance intrinsèque, également appelée résistance naturelle, est responsable des phénotypes « sauvages » des espèces bactériennes face aux antibiotiques. Ce type de résistance ne constitue généralement pas un problème majeur, car d'autres cibles cellulaires peuvent être visées par différentes classes d'antibiotiques pour éradiquer ces souches.

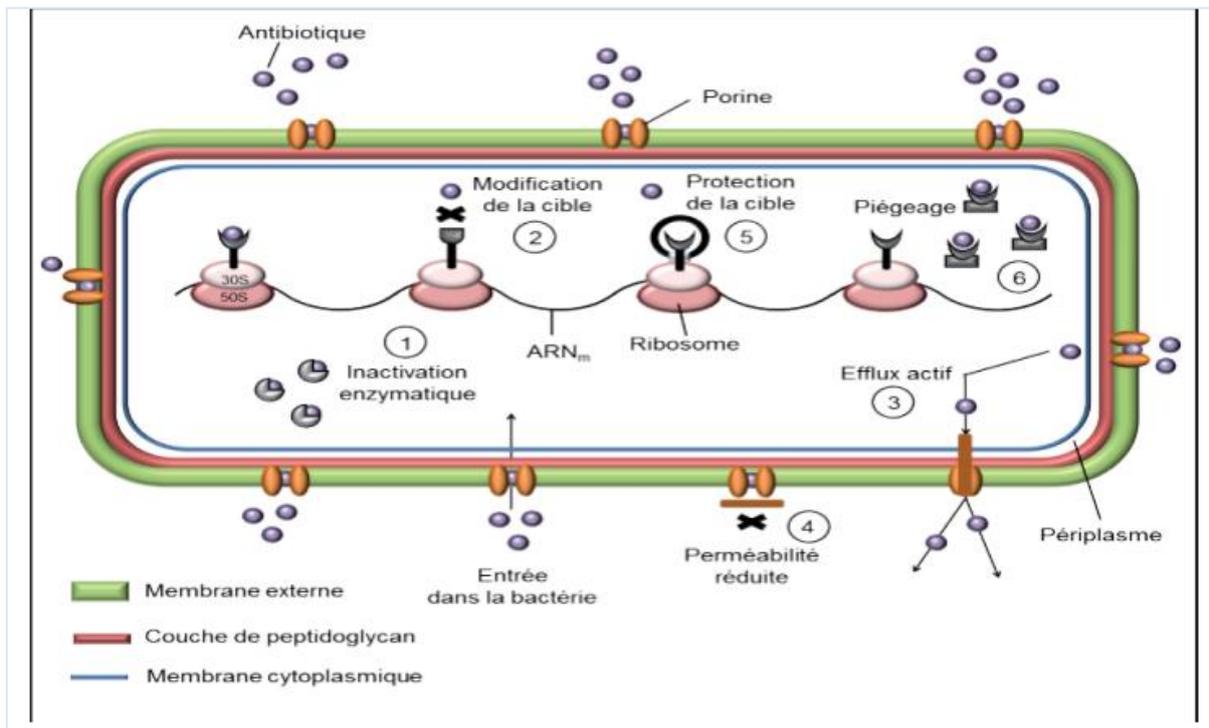


Figure 35 : Mécanismes de résistance aux antibiotiques dans une bactérie gram-négative. [80]

a.2 Résistance acquise :

La résistance acquise se manifeste lorsqu'une souche bactérienne initialement sensible développe une capacité à résister aux antibiotiques. Ce phénomène résulte d'un processus de sélection naturelle : sous la pression antibiotique, la majorité des bactéries sensibles sont éliminées, tandis que les bactéries résistantes, possédant des mécanismes de défense spécifiques, survivent et prolifèrent. Grâce à leur vitesse de multiplication élevée, ces bactéries résistantes transmettent leurs gènes de résistance à leur descendance. Par conséquent, la population bactérienne devient progressivement résistante, avec une proportion croissante d'individus porteurs des gènes de résistance.

La résistance acquise est souvent associée à des supports génétiques mobiles tels que les plasmides ou les transposons, favorisant une transmission horizontale, parfois même entre espèces bactériennes différentes. Elle peut également résulter de mutations

du génome bactérien (environ 10 % des cas), conduisant à une résistance chromosomique.

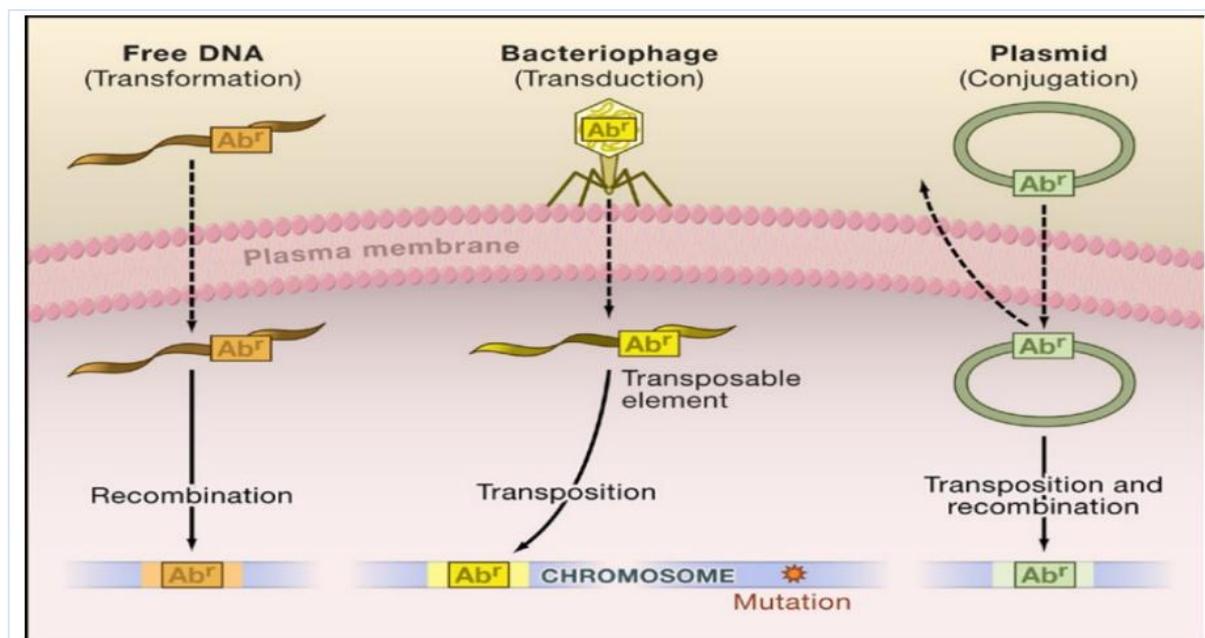


Figure 36 : Mécanisme de la résistance bactérienne par acquisition horizontale du matériel génétique. [80]

a.3 Évolution de la résistance :

Dès 1945, la pénicilline G a été introduite pour traiter les infections à staphylocoques. Cependant, dès 1947, les premières souches résistantes de staphylocoques ont été identifiées, produisant une enzyme capable de dégrader la pénicilline. En 1957, alors que trois familles d'antibiotiques étaient disponibles sur le marché, des souches de staphylocoques avaient déjà développé une résistance contre chacune d'elles. En 1997, certaines souches bactériennes étaient capables de résister à plusieurs classes d'antibiotiques, parfois jusqu'à sept.

Dans les années 1940, *Neisseria meningitidis* présentait déjà une résistance aux sulfamides. De manière générale, les bactéries mettent entre 2 et 4 ans pour développer une résistance face à de nouveaux antibiotiques. Elles peuvent également élaborer de nouveaux mécanismes d'échappement. À partir des années 1980, le phénomène de

multirésistance est apparu. Un micro-organisme devient multi-résistant lorsqu'il est exposé successivement à différents antibiotiques, développant ainsi une résistance à plusieurs d'entre eux. Par effet cumulatif, certaines bactéries deviennent insensibles à des antibiotiques ciblant les mêmes mécanismes cellulaires, et ajoutent progressivement d'autres résistances.

Actuellement, certaines bactéries sont résistantes à plus de 10 antibiotiques différents. Parmi ces micro-organismes, on compte *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella* sp., *Campylobacter* sp. et *Escherichia coli*. Ces bactéries multi-résistantes sont fréquemment retrouvées dans les milieux hospitaliers. En Amérique du Nord, elles sont responsables de plus de 2,5 millions d'infections nosocomiales et de milliers de décès chaque année [79].

a.4 [Mécanismes de résistance \[55\]](#) :

Il existe quatre mécanismes principaux par lesquels les micro-organismes développent de la résistance,

Tableau 10 : Mécanismes de résistance

Mécanismes de résistance	Conséquences
Inhibition enzymatique	Production d'une enzyme qui inactive ou détruit l'antibiotique. Mécanisme de résistance le plus répandu
Réduction de la perméabilité cellulaire	Changements de perméabilité de la paroi ou de la membrane bactérienne empêchant le médicament d'atteindre sa cible
Altération des sites de liaison ciblés par l'antibiotique	Baisse de l'affinité de l'antibiotique pour son site d'action
Pompes à efflux	Antibiotique éjecté de la cellule par transport actif et site d'action devenant inaccessible

En résumé, le tableau ci-dessous récapitule les principaux mécanismes de résistance associés aux différentes classes pharmacologiques d'antibiotiques.

Tableau 11 : Les mécanismes de résistance majeurs des principales classes pharmacologiques

Antibiotiques	Résistances chromosomique	Résistance extra-chromosomique
Aminosides	Diminution de la perméabilité, Modification de la cible (Protéine S12 sous-unité 30S)	Inactivation par acétyltransférases, nucléotidyltransférases et phosphotransférases
β -lactamines	Diminution de la perméabilité, Diminution de l'affinité des PLP, Synthèse de nouvelles PLP, Inactivation enzymatique par des céphalosporinases	Inactivation par diverses β -lactamases ou carbapénémases.
β -lactamines & inhibiteurs de β - lactamases	Inactivation par des céphalosporinases chromosomiques.	Inactivation par β -lactamases hyperproductrices et β -lactamases résistantes aux inhibiteurs
Glycopeptides		Modification de la cible, Diminution de l'affinité, ERV, 6 gènes de résistance identifiés (VanA, VanB, etc.)
Macrolides		Méthylation du ribosome bactérien (ARN 23S)
Chloramphénicol	Diminution de la perméabilité	Efflux actif, inactivation par acétyltransférases
Quinolones	Modification de la cible ADN-gyrase ou topoisomérase IV (gène gyrA, gyrB ou parC) par mutation spontanée, Diminution de la perméabilité	
Rifampicine	Modification de la cible (ARN polymérase ADN dépendante)	
Sulfamidés	Diminution de la perméabilité, Modification par mutation de la dihydroptéroate synthétase.	Dihydroptéroate synthétase additionnelle sans affinité pour sulfamidés
Tétracyclines	Diminution de la perméabilité	Efflux actif spécifique
Triméthoprime	Diminution de la perméabilité, Mutation de dihydrofolate réductase.	Dihydrofolate réductase additionnelle insensible au triméthoprime

ADN : Acide désoxyribonucléique ; ARN : Acide ribonucléique ; ERV : Entérocoque résistant à la vancomycine ; PLP : Protéine liant la pénicilline

5. Les bactéries multirésistantes :

Au début des années 2000, l'absence de consensus et d'harmonisation dans la définition des bactéries multirésistantes (BMR) compliquait leur classification dans les études. Une définition communément utilisée impliquait l'accumulation de mécanismes de résistance acquis à au moins trois classes différentes d'antibiotiques. En 2011, un consensus d'experts, organisé par le CDC aux États-Unis et l'ECDC, a permis d'établir des définitions standardisées pour les bactéries multirésistantes (BMR), hautement résistantes (BHR) et pan-résistantes (PDR) [81].

Selon ces définitions :

- ✚ Les BMR sont des bactéries présentant une résistance à au moins une molécule antibiotique appartenant à plus de trois classes différentes d'antibiotiques normalement actives contre elles. Parmi les exemples figurent *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE), ainsi que les bacilles à Gram négatif non fermentants tels que *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii* multirésistants.
- ✚ Les BHR sont des bactéries résistantes à au moins une molécule antibiotique dans toutes les classes, sauf deux ou moins.
- ✚ Les PDR désignent des bactéries résistantes à toutes les molécules de toutes les classes d'antibiotiques normalement actives contre l'espèce concernée.

En 2013, le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) a introduit une sous-catégorie, les BHRe (bactéries hautement résistantes émergentes). Cette catégorie regroupe des espèces bactériennes commensales du tube digestif, émergentes en France sous forme de cas sporadiques ou groupés. Les BHRe incluent les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) et les entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) [72].

La définition des BHRe tient compte des caractéristiques écologiques des espèces, de leur émergence, ainsi que des mesures de prévention et de contrôle nécessaires pour limiter leur diffusion.

Tableau 12 : Les différentes classes de bactéries multirésistantes et hautement résistantes

BMR	BMRe
Entérobactéries productrices de Bêtalactamases à spectre étendu	Entérobactéries productrices de Carbapénèmases
<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la Méricilline	Entérocoques résistant aux glycopeptides
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> multirésistant	
<i>Acinetobacter baumannii</i> multirésistant	

a. Principales Bactéries multirésistantes :

a.1 [Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu \(EBLSE\) :](#)

Les entérobactéries représentent une vaste famille de bacilles à Gram négatif, regroupées en plusieurs genres et espèces tels que *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Proteus*, et *Yersinia*. Ce groupe bactérien tire son nom de sa localisation préférentielle dans le système digestif, d'où l'appellation « entérobactéries ». Ces bactéries occupent une place prépondérante en pathologie humaine, représentant plus de 80 % des germes isolés dans les laboratoires de biologie médicale [73].

La fréquence et la gravité des infections causées par les entérobactéries, tant en milieu communautaire qu'hospitalier, constituent un enjeu majeur. Parmi elles, les souches productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) posent un problème particulier. À ce jour, plus de 230 types de BLSE ont été identifiés à l'échelle mondiale, faisant de cette résistance un problème de santé publique majeur [74].

Les souches productrices de BLSE sont fréquemment impliquées dans des épidémies nosocomiales, en particulier dans les unités de soins intensifs, et présentent souvent une multirésistance à plusieurs classes d'antibiotiques [75].

Les infections liées à ces bactéries sont associées à une morbidité et une mortalité significatives, prolongent la durée des hospitalisations, et engendrent des coûts de prise en charge considérablement augmentés [76].

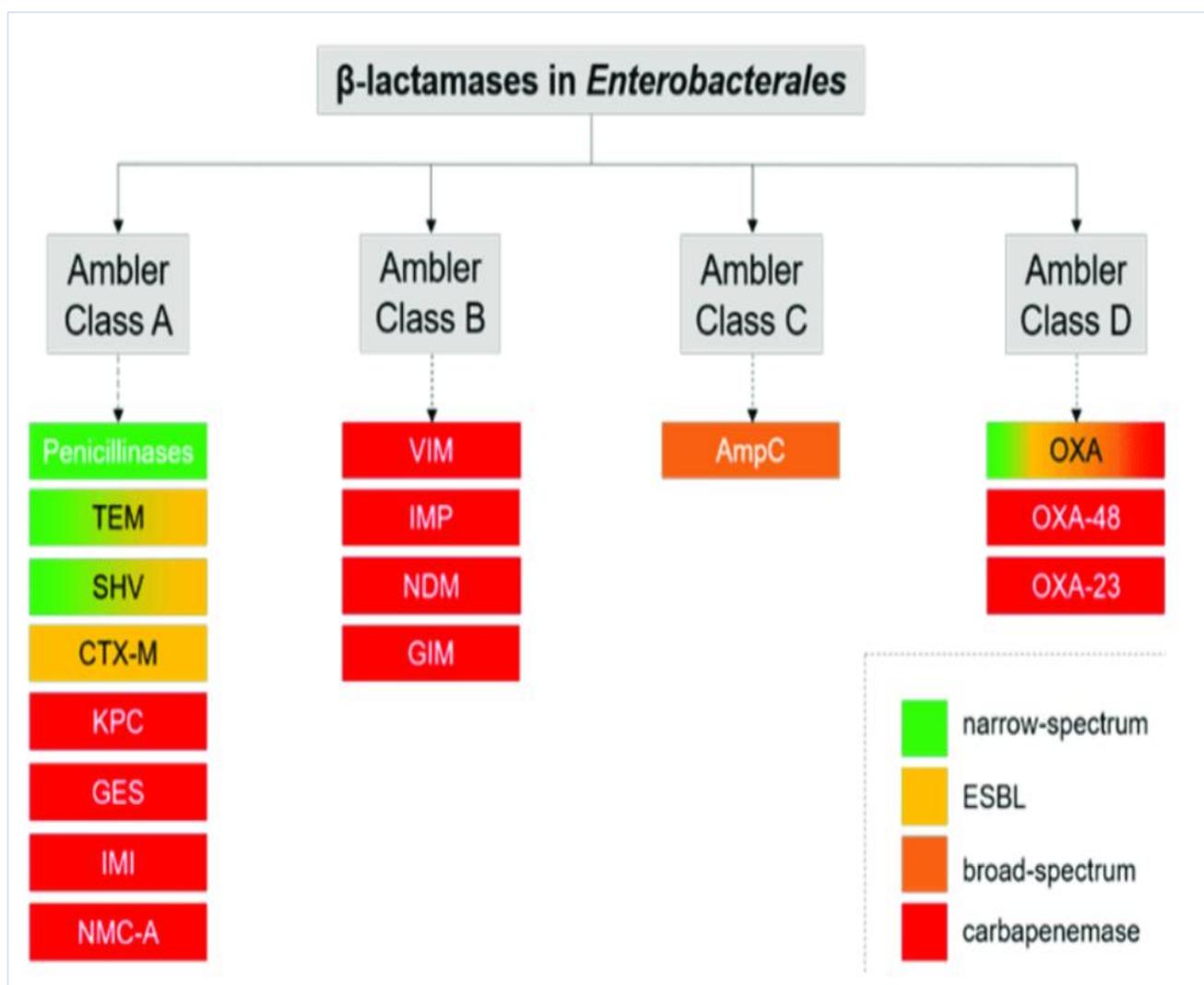


Figure 37 : Classification d’Ambler avec des exemples de principales bêtalactamases.

[77]

a.2 *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant :

Pseudomonas aeruginosa est une bactérie appartenant au genre *Pseudomonas*, de la famille des Pseudomonadaceae. Au cours des dernières décennies, ce microorganisme est devenu un pathogène hospitalier majeur en raison de la fréquence et de la gravité des infections qu'il engendre.

Il s'agit d'un bacille à Gram négatif, robuste, omniprésent dans l'environnement, saprophyte et naturellement résistant à de nombreuses classes d'antibiotiques. Son réservoir naturel est constitué principalement de milieux hydriques environnementaux, où il coexiste avec d'autres espèces microbiennes indépendamment de l'homme.

Pseudomonas aeruginosa se distingue par sa remarquable capacité d'adaptation à divers environnements, sa faculté à développer des résistances aux antibiotiques, ainsi que par la diversité de ses facteurs de virulence. Ces derniers lui permettent d'échapper aux mécanismes de défense de l'hôte et de provoquer des infections, en particulier chez les patients immunodéprimés ou soumis à des procédures invasives. Dans le cadre hospitalier, notamment en réanimation, ces facteurs de virulence sont particulièrement actifs, favorisant la survenue d'infections graves chez des patients immunodéprimés ou nécessitant des interventions invasives [78].

En soins intensifs, *Pseudomonas aeruginosa* est un acteur majeur des infections broncho-pulmonaires, mais il peut également être impliqué, dans une moindre mesure, dans les infections urinaires et les bactériémies.

Cette bactérie possède une résistance intrinsèque à de nombreuses classes d'antibiotiques, notamment les amino-pénicillines, les céphalosporines de première, deuxième et troisième générations, les fluoroquinolones anciennes (comme la péfloxacinine et la norfloxacinine), les tétracyclines, le cotrimoxazole et les phénicolés.

Cette résistance naturelle limite les options thérapeutiques disponibles et rend le traitement des infections à *Pseudomonas aeruginosa* particulièrement complexe [79].

Actuellement, la définition d'une souche multirésistante (MDR) de *Pseudomonas aeruginosa* repose sur une résistance à au moins trois des cinq classes d'antibiotiques suivantes :

- ✚ Céphalosporines antitypocyaniques (Ceftazidime ou Céfépime).
- ✚ Carbapénèmes antitypocyaniques (Imipénème ou Méropénème).
- ✚ Pipéracilline–Tazobactam ou Ticarcilline–Acide clavulanique.
- ✚ Fluoroquinolones (Ciprofloxacine ou Lévofloxacine).
- ✚ Aminoglycosides (Gentamicine, Tobramycine ou Amikacine) [80].

a.3 *Acinetobacter baumannii* résistant à l'Imipénème :

Acinetobacter baumannii est un coccobacille à Gram négatif, non fermentant, fréquemment associé à une résistance élevée à de nombreux antibiotiques. Il est souvent responsable d'épidémies d'infections nosocomiales, particulièrement dans les unités de soins intensifs prenant en charge des patients vulnérables. Cette bactérie possède une capacité remarquable à survivre de façon prolongée dans l'environnement hospitalier, favorisant sa transmission principalement par contact manuel. La résistance aux antibiotiques, notamment aux carbapénèmes – généralement considérés comme le traitement de choix des infections à *Acinetobacter baumannii* – réduit considérablement les options thérapeutiques disponibles [81].

Plusieurs mécanismes sous-tendent cette résistance aux carbapénèmes, l'inactivation enzymatique représentant le mécanisme prédominant. Ce processus est principalement lié à l'acquisition de carbapénémases, des enzymes capables d'hydrolyser les carbapénèmes. Les carbapénémases les plus fréquemment identifiées

chez *Acinetobacter baumannii* appartient aux oxacillinases, notamment les types OXA-23, OXA-40 et OXA-58.

En parallèle, la résistance aux carbapénèmes peut également résulter d'une diminution de la perméabilité membranaire. Par ailleurs, l'implication des systèmes d'efflux - qu'ils soient intrinsèques ou acquis - dans la multirésistance aux antibiotiques chez *Acinetobacter baumannii* fait l'objet d'un intérêt croissant et de nombreuses études récentes [82, 83, 84, 85].

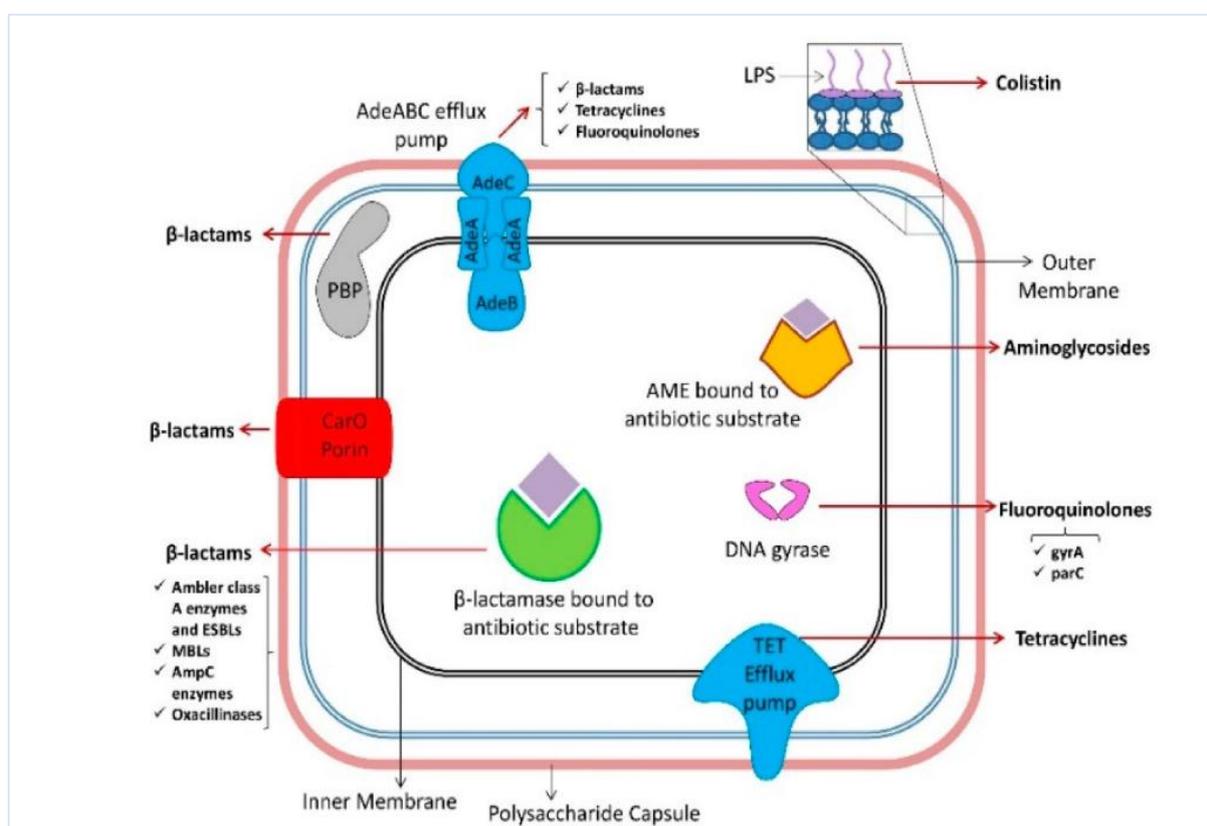


Figure 38 : Mécanismes de résistance d'*Acinetobacter baumannii* aux différents ATB.

b. Les bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe) :

b.1 Entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC) :

Les carbapénèmes constituent une classe d'antibiotiques appartenant à la famille des bêta-lactamines. Ces molécules se distinguent par leur large spectre d'activité antimicrobienne, qui est le plus étendu parmi les antibiotiques de cette famille. Les carbapénèmes disponibles sur le marché incluent l'imipénème, l'ertapénème, le méropénème et le doripénème. Ils sont actifs contre de nombreux bacilles à Gram négatif, notamment les entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*.

Les carbapénèmases, enzymes spécifiques de la famille des bêta-lactamases, se caractérisent par leur capacité à hydrolyser les carbapénèmes, compromettant ainsi leur efficacité [87].

Selon la classification d'Ambler, les carbapénèmases sont réparties en trois catégories principales : les bêta-lactamases de classe A, B et D. À noter que les bêta-lactamases de classe C, également appelées céphalosporinases AmpC, sont spécifiques des céphalosporines et peuvent être d'origine chromosomique ou plasmidique.

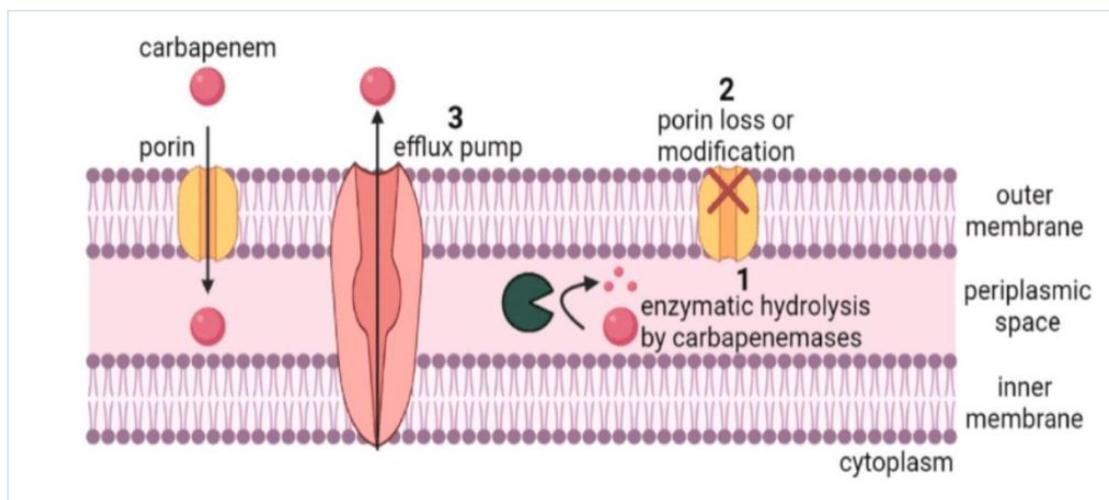


Figure 39 : Mécanisme de résistance des EPC par production de carbapénèmases

Tableau 13 : Caractéristiques des principales carbapénèmases acquises chez les BGN.

[88]

Classification d'Ambler	Enzymes	Espèces	Hydrolyse	Inhibition
Classe A	KPC, GES, IMI NMC, SME	Entérobactéries <i>P.aeruginosa</i>	Toutes les β - lactamines	+/- (ac. boronique, ac. clavulanique)
Classe B (MBL)	NDM, VIM, IMP, GIM, SPM	<i>P.aeruginosa</i> Entérobactéries <i>A.baumannii</i>	Toutes les β - lactamines (sauf aztréonam)	Chélateurs cations divalents (EDTA, ac. dipicolinique)
Classe C (AmpC)	-	-	-	Cloxacilline
Classe D (oxacillinasés)	OXA-48 et dérivées OXA-163, OXA-23	Entérobactéries <i>A.baumannii</i>	Pénicillines, +/- carbapénèmes Pas les C3G/C4G	-

L'utilisation des carbapénèmes est strictement réservée au milieu hospitalier, où ils sont principalement employés pour le traitement des infections sévères causées par des bactéries multirésistantes liées aux soins de santé.

L'émergence de carbapénèmases est de plus en plus rapportée à l'échelle mondiale, constituant une problématique majeure de santé publique. En effet, les carbapénèmes représentent souvent l'ultime option thérapeutique efficace contre les infections dues à des bactéries multirésistantes.

b.2 Entérocoques résistants aux glycopeptides :

Les entérocoques sont des cocci à Gram positif, anaérobies facultatifs, et négatifs au test de la catalase. Ils se présentent généralement sous forme de paires ou de courtes chaînes et font partie intégrante de la flore microbienne normale du tractus gastro-intestinal humain. [89]

Les deux espèces d'entérocoques les plus fréquemment rencontrées chez l'homme sont *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) et *Enterococcus faecium* (*E. faecium*). Bien que leur virulence soit généralement faible, ces bactéries peuvent être responsables d'infections telles que les infections urinaires ou digestives (souvent associées à d'autres bactéries intestinales), et plus rarement d'endocardites. Les infections les plus courantes dues aux entérocoques sont liées aux soins de santé, notamment les infections urinaires et digestives, les plaçant au cinquième rang des bactéries responsables des infections associées aux soins (IAS).

Les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV ou ERG pour les glycopeptides) sont principalement associés à *E. faecium*, bien que *E. faecalis* puisse également être impliqué dans une moindre mesure. [90]

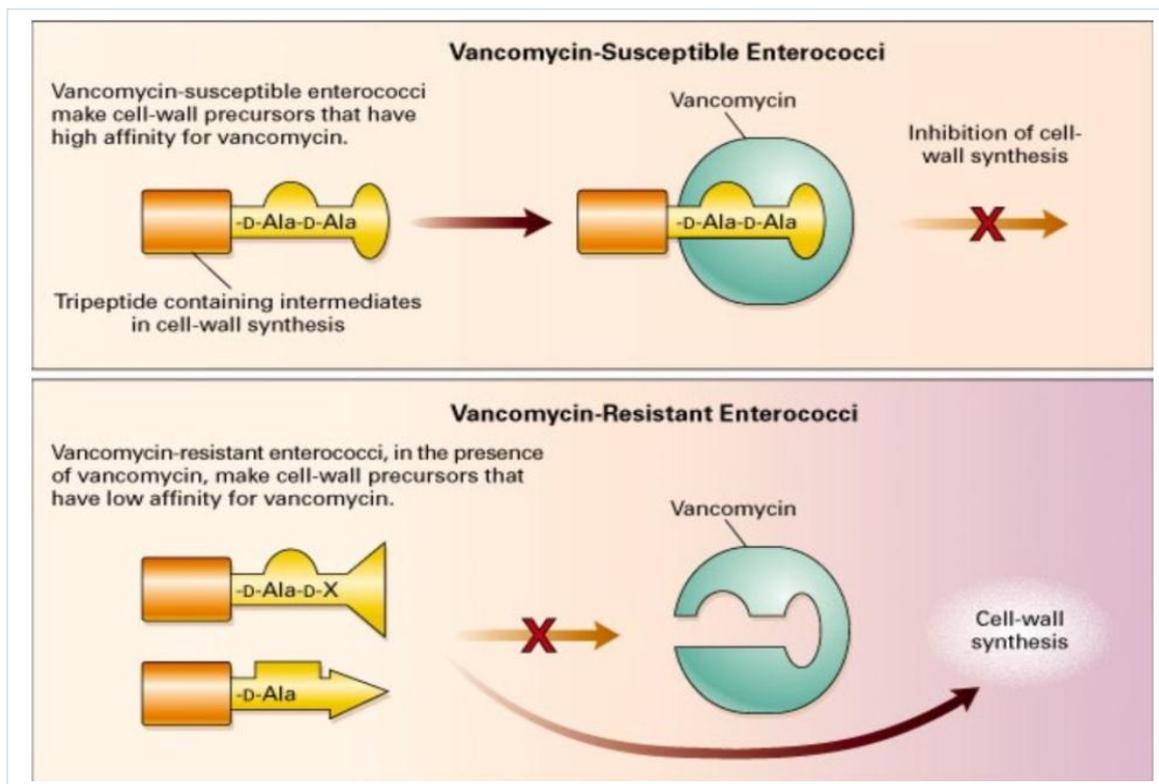


Figure 40 : Mécanismes de résistance des Entérocoques résistants à la Vancomycine [91].

II. Discussion des résultats

A. Répartition des microorganismes isolés :

Dans notre série, 2259 isolats bactériens ont été identifiés. Parmi ceux-ci, 74,81 % étaient des bacilles à Gram négatif et 21,32 % des cocci à Gram positif (CGP).

Ces résultats sont concordants avec plusieurs études nationales, en particulier les deux rapports fournis par la RAM, qui ont rapporté une prédominance des bacilles à Gram négatif (90 % et 86,48 %).[9, 10]

À l'échelle internationale, les données de surveillance de la consommation d'antibiotiques en France en 2022 ont rapporté 77,2 % de BGN et 22,8 % de Cocci à Gram positif.[102]

Les bacilles à Gram négatif sont les plus isolés par les laboratoires au niveau mondial, ce qui peut s'expliquer par leur présence dans la flore commensale, leur grande capacité d'adaptation et de résistance (grâce à une membrane externe les protégeant de nombreux agents antimicrobiens), ainsi que leur multiplication rapide.

Tableau 14 : Comparaison de la répartition des microorganismes isolés

	Notre série	RAM 2023 [9]	RAM 2024 [10]	France 2022[102]
Bacilles à Gram négatif	74,81%	90,1%	86,48%	77,2%
Cocci à Gram positif	21,32%	10,6%	13,52	22,8

B. Répartition des Bacilles à Gram négatif isolés :

1. Les entérobactéries :

Notre étude a montré une prédominance de *Escherichia coli*, représentant 59,11 % des cas. Les autres espèces identifiées incluent *Klebsiella pneumoniae* avec 18,9 %, suivie de *Klebsiella oxytoca* (8,94 %), d'*Enterobacter cloacae* (7,78 %) et de *Proteus mirabilis* qui constitue 2,25 % des isolats. Enfin, les autres entérobactéries représentent 3 % des souches isolées.

Cette prédominance est rapportée dans plusieurs études, mais avec des fréquences variantes entre 39,11% et 61,4% pour *Escherichia coli* et entre 11,56% et 31,32% pour *Klebsiella pneumoniae* [9,10, 98, 102,103,104,105].

Cette prédominance d'*Escherichia coli* est liée à ses caractères de virulence. En effet, cette bactérie possède des adhésines qui lui permettent de se lier à l'épithélium urinaire et d'empêcher son élimination lors des vidanges vésicales. De plus, étant l'espèce la plus dominante de la flore intestinale, elle peut migrer de l'intestin vers l'appareil urinaire et fait partie des coliformes fécaux. Ainsi, un nettoyage insuffisant de la zone intime peut facilement favoriser l'entrée de la bactérie dans la vessie.

Tableau 15 : Comparaison de la répartition des entérobactéries

	Notre étude	Marrakech [113]	RAM [114]	RAM 2 [115]	Rabat [120]	Algérie [116]	Belgique [119]	France [118]
<i>Escherichia coli</i>	59,11%	61,4%	49%	44,7%	48,6%	39,11%	57,2%	51,65%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	18,9 %	22,1%	24%	22,57%	31,32%	29,09%	9,6%	11,56%
<i>Enterobacter cloacae</i>	7,78 %	5,8%			14,32%	4,43%	5,2%	6,20%

2. Les Bacilles à Gram négatif non fermentaires :

Notre étude a mis en évidence une prédominance de *Pseudomonas aeruginosa*, représentant 48,63 % des isolats de bacilles à Gram négatif non fermentaires. En seconde position, *Acinetobacter baumannii* est identifié avec une prévalence de 43,63 %, suivi par *Stenotrophomonas maltophilia* à 3,63 % et *Pseudomonas fluorescens* à 2,72 %. Cette prédominance de *Pseudomonas aeruginosa* est confirmée par une étude réalisée en Algérie [104], qui a rapporté une proportion de 81,35 % pour *Pseudomonas aeruginosa* contre 18,66 % pour *Acinetobacter baumannii*, ainsi qu'une étude menée en France

[113], où la proportion de *Pseudomonas aeruginosa* s'élevait à 96,5 %, tandis que celle d'*Acinetobacter baumannii* était de 3,5 %.

En revanche, une étude conduite à Marrakech [104] a rapporté des résultats inversés, révélant une prévalence de 56,6 % pour *Acinetobacter baumannii* et 43,4% pour *Pseudomonas aeruginosa*.

Cette différence reflète probablement une combinaison de facteurs locaux (épidémiologie, pratiques cliniques, résistance aux antibiotiques) et méthodologiques (critères d'inclusion, techniques d'identification). Ces variations soulignent l'importance de mener des études locales pour adapter les stratégies de prévention et de traitement des infections à bacilles à Gram négatif non fermentaires.

Tableau 16 : Comparaison de la répartition des Bacilles à Gram négatif non fermentaires

	Notre série	Algérie [104]	Marrakech [98]	France [102]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	48,63 %	81,35 %	43,4 %	96,5 %
<i>Acinetobacter baumannii</i>	43,63 %	18,66 %	56,6 %	3,5 %

C. Répartition selon le mode d'admission :

Notre étude révèle une répartition presque équilibrée entre les patients externes (50,2%) et les patients hospitalisés (49,8 %). Ces résultats contrastent avec plusieurs études nationales ayant rapporté une proportion plus élevée de patients hospitalisés par

rapport aux patients externes. À titre d'exemple, une étude réalisée à Marrakech a mis en évidence un taux de 54,7 % de patients hospitalisés [104]. De même, le rapport de la RAM en 2023 [9] et 2024 [10] ont rapporté des proportions encore plus élevées, atteignant respectivement 80 % et 68 %..

Tableau 17 : Comparaison de la répartition selon le mode d'admission

	Notre série	Marrakech [98]	RAM 2023 [9]	RAM 2024 [10]
Externes	50,2 %	54,7 %	80%	68%
Hospitalisés	49,8 %	46,30%	20%	32%

D. Répartition selon le sexe :

Au cours de la période d'étude, un total de 1 690 souches de BGN a été isolé, avec une nette prédominance masculine. En effet, 69,7 % des isolats provenaient de patients de sexe masculin, contre 30,3 % issus de patientes de sexe féminin, ce qui correspond à un sex-ratio homme/femme de 2,3.

Ces résultats sont en accord avec plusieurs études nationales. Une étude menée à Marrakech a relevé un taux de 58 % d'isolats chez les hommes, et le rapport de la RAM en 2023 a retrouvé une proportion similaire de 56 %. Cependant, deux études révèlent une tendance inverse, avec une prédominance féminine : 60 % selon une étude menée en France en 2020, et 60,12 % selon une étude réalisée en Algérie en 2021.

La prédominance observée dans nos résultats peut être attribuée à des différences au sein de la population étudiée, l'hôpital militaire accueillant davantage d'hommes que de femmes. En revanche, la prépondérance féminine observée dans les études française et algérienne pourrait s'expliquer par la forte proportion de prélèvements d'origine

urogénitale. En effet, les infections urinaires sont plus courantes chez les femmes, en raison de facteurs anatomiques (urètre court, large, droit et proche de la région péri-anale) et physiologiques (absence d'activité antibactérienne des glandes périurétrales). De plus, la grossesse, la ménopause et une hygiène insuffisante constituent des facteurs supplémentaires favorisant ces infections, notamment par la compression utérine qui peut entraîner une dilatation et obstruction des uretères.

Tableau 18 : Comparaison de la répartition des Bacilles à Gram négatif selon le sexe.

	Notre série	Marrakech [98]	RAM 2023 [9]	RAM 2024 [10]	Algérie [104]	France [106]
Masculin	69,7%	58%	56%	49,6%	39,88%	40%
Feminin	30,3%	42%	44%	50,4%	60,12%	60%
Sex ratio(H/M)	2,3	1,38	1,27	0,98	0,66	0,66

E. Répartition selon les services:

Dans notre étude, 34,09 % des BGN isolés proviennent des prélèvements effectués dans les services de chirurgie, avec une prédominance du service d'urologie (44,59 %), suivi du service de chirurgie viscérale (21,25 %). Cela peut s'expliquer par le fait que la majorité de ces souches ont été isolées à partir d'urines, le site urinaire étant le principal lieu d'infection, tandis que la flore digestive constitue le principal réservoir d'entérobactéries responsables des infections urinaires. Les services médicaux arrivent en deuxième position avec 24,70 % des isolats, tandis que le service de réanimation représente 21,14 % des prélèvements. Enfin, le service des urgences constitue 9,2 % des isolats.

À titre comparatif, une étude menée à Marrakech a montré une répartition différente, avec une prédominance des isolats dans les services de réanimation (46,5 %), suivis des services chirurgicaux (14,1 %), médicaux (7,1 %) et des urgences (12,3 %). Par ailleurs, une étude française rapporte une prédominance des isolats dans les services médicaux (45 %), tandis que les services chirurgicaux représentent 22 %, et les services de réanimation seulement 2 %.

Tableau 19 : Comparaison de la répartition selon les services

	Notre série	Marrakech [98]	France [102]
Chirurgie	34,09 %	14,1%	17%
Médecine	24,70%	7,10%	32%
Réanimation	21,14%	46,5%	2%
Urgence	9,2%	12,3%	

F. Répartition selon le type prélèvement :

Notre étude met en évidence une nette prédominance des prélèvements urinaires, représentant 72,54 % des isolats, Les prélèvements de pus occupent la deuxième place avec 11,96 %, suivis des prélèvements respiratoires à 8,88 %. Les prélèvements sanguins représentent 4,02 %, les autres types de prélèvements représentent 2,61%.

Cette prédominance des prélèvements urinaires est constatée dans plusieurs études à l'échelle nationale, avec des taux variants entre 63,72 % et 66,79 %.

Cela peut probablement s'expliquer par la fréquence des infections urinaires causées par des entérobactéries, notamment *Escherichia coli*, qui est l'espèce la plus dominante de la flore intestinale et peut migrer de l'intestin vers l'appareil urinaire.

En revanche, une étude menée en Algérie présente une tendance différente, plaçant les prélèvements de pus en première position (43,80 %), suivis des prélèvements urinaires (41,35 %).

Tableau 20 : Comparaison de la répartition selon le type de prélèvement

	Notre série	Marrakech [98]	RAM 2023 [9]	RAM 2024 [10]	Algérie [104]
Urinaire	72,54%	66,45%	66,79%	63,72%	41,35%
Pus	11,96%	16,22%			43,80%
Respiratoire	8,88%	10,07%	14,69%	15,72%	
Sanguin	4,02%	4,47%	18,39%	14,52%	
Autre	2,61%	2,72%	0,13%	6,04%	14,85%

G. Comparaison du profil de résistance :

1. Les entérobactéries :

a. *Escherichia coli* :

Les données montrent une résistance élevée aux bêta-lactamines, avec un taux de 72,4 % pour l'Ampicilline, similaire aux résultats des rapports de la RAM en 2023 et 2024 (68 % et 70 %). Ce taux est plus élevé en Algérie (90 %) et reste inférieur à ceux observés en Turquie (58,2 %) et en France (50,9 %). Cette résistance s'explique principalement par une consommation excessive de ces antibiotiques, favorisée par

l'automédication et des traitements inadéquats (doses insuffisantes et durées trop courtes).

Pour l'Amoxicilline–Acide Clavulanique, le taux de résistance dans notre étude atteint 48,84 %, se situant entre les valeurs rapportées par la RAM (34 % et 51 %). Ce chiffre est nettement inférieur à celui observé en Algérie (88 %) mais supérieur à ceux de la Turquie (16 %) et de la France (30,1 %). Ce phénomène peut résulter d'une efficacité réduite de l'inhibiteur des bêta–lactamases, due soit à une hyperproduction de pénicillinases, soit à son inactivation.

Les Céphalosporines de Troisième Génération affichent des taux de résistance variant entre 21,24 % et 25,05 %. Ces résultats, proches de ceux de la RAM, sont bien inférieurs aux chiffres algériens et supérieurs à ceux observés en France (7,3 %) et en Turquie (2,7 % pour la Ceftriaxone et 10,7 % pour la Cef tazidime), en lien avec la progression des souches productrices de BLSE en milieu communautaire et hospitalier.

Les Céphalosporines de Quatrième Génération, illustrées par la Céfépime, présentent une résistance de 10,04 %, supérieur aux 20 % et 19 % rapportés par la RAM, probablement en raison de leur découverte récente et de leur usage moins fréquent.

La résistance aux bêta–lactamines, notamment aux pénicillines et aux céphalosporines, est essentiellement attribuable à la production par les bactéries d'enzymes telles que les pénicillinases, les céphalosporinases et les BLSE.

Tableau 21 : Comparaison du profil de resistance d'*Escherichia Coli*

	Notre série	RAM 2023 [9]	RAM 2024 [10]	Algérie [104]	Turkey [107]	France [102]
AMP	72,4%	68%	70%	90%	58,2%	50,9%
AMC	48,84%	34%	51%	88%	16%	30,1%
CTX	23,2%	19%	20%	18%		7,3%
CRO	25,05%	19%	22%	18%	2,7%	
CAZ	21,24%	19%	22%		10,7%	
CEP	10,04%	20%	19%			
CIP	31,33%	33%	39%	24%	7,9%	11,2%
LVX	29,35%	30%	39%			
IMP	3,81%	2%	2%		1%	
ETP	4,73%	3%	4%			
GM	15,12%	13%	20%			5,1%
AK	6,46%	8%	6%			
SXT	81,4%	42%	45%			24,4%

b. *Klebsiella pneumoniae* :

➤ **Bêta-lactamines :**

Notre étude confirme la résistance naturelle de *Klebsiella pneumoniae* avec un taux de 100 %, ce qui est également rapporté par une étude menée en Algérie, montrant des résultats similaires.

Concernant l'amoxicilline-acide clavulanique (AMC), le taux de résistance dans notre série atteint 62,09 %, comparable aux données observées dans les rapports de la RAM (52 %, 70 %). Ce taux est proche de celui rapporté dans une étude en Arabie Saoudite (72,4 %), mais nettement plus élevé que celui observé en France (33,9 %) et en Turquie (21,3 %), ce qui reflète un meilleur contrôle de son utilisation dans ces pays.

Pour les céphalosporines de troisième génération, les taux de résistance varient selon les molécules. La Céfotaxime (CTX) présente un taux de 33,93 % dans notre série, inférieur aux résultats de la RAM (47 % et 50 %) et à ceux de l'Arabie Saoudite, mais légèrement supérieur à ceux observés en France (24,5 %). La Ceftriaxone (CRO) affiche un taux de 35,74 %, proche de ceux rapportés par la RAM (49 % et 54 %), mais plus élevé que celui trouvé en France (24,5 %). Pour la Ceftazidime (CAZ), le taux de résistance dans notre série est de 33,93 %, inférieur aux valeurs obtenues par la RAM (49 % et 54 %), mais supérieur à celles observées en France (24,5 %).

Ces résultats peuvent être expliqués par la production par cette bactérie d'une bêta-lactamase de classe A de nature chromosomique, ce qui rend ce germe résistant aux bêta-lactamines.

➤ **Carbapénèmes :**

Pour les carbapénèmes, les taux de résistance dans notre série restent modérés, avec 18,77 % pour l'imipénème et 22,02 % pour l'ertapénème. Ces taux sont proches

des résultats rapportés par la RAM (17 % et 22 % en 2024) et plus faibles que ceux de l'Arabie Saoudite (36,1 % pour l'IMP et l'ETP).

On observe une augmentation de la résistance dans les rapports de la RAM entre 2023 et 2024, mettant en évidence une perte d'efficacité en raison des souches productrices de carbapénémases. Il est donc essentiel de rationaliser l'utilisation de ces antibiotiques et de les réserver comme traitement de dernier recours.

➤ **Fluoroquinolones :**

Pour les fluoroquinolones, la résistance à la ciprofloxacine (CIP) dans notre étude est de 47,29 %, comparable aux rapports de la RAM (42 % et 52 %). Des études menées en Arabie Saoudite, en Turquie et en France ont montré des taux nettement inférieurs (36,8 %, 7,1 %, 24,4 %). De même, la résistance à la lévofloxacine (LVX) est élevée dans notre série (36,46 %), proche des données rapportées par la RAM (38 % et 51 %) et de celles de l'Arabie Saoudite (30,2 %).

➤ **Aminosides :**

La résistance à la gentamicine atteint 32,85 %, ce qui est similaire aux rapports de la RAM (34 %, 41 %) et aux résultats de l'Arabie Saoudite (29,6 %), mais bien supérieur à celui observé dans deux études en France et en Turquie (12,4 %, 16,5 %). En ce qui concerne l'amikacine (AK), la résistance dans notre série (22,38 %) est légèrement plus élevée que dans les rapports de la RAM (13 % et 16 %) et ceux de l'Arabie Saoudite (18,4 %).

Enfin, pour le triméthoprime-sulfaméthoxazole (SXT), notre série montre un taux de résistance alarmant de 76,86 %, plus élevé que ceux de la RAM (43 %, 51 %) et de la France (23,7 %), illustrant une potentielle surutilisation de cet antibiotique dans notre région.

Tableau 22 : Comparaison du profil de résistance de *Klebsiella pneumoniae*

	Notre série	RAM 2023 [9]	RAM 2024 [10]	Turquie [107]	l'Arabie Saoudite 2023 [109]	France [102]
AMC	62,09%	52%	70%	21,3%	72,4%	33,9%
CTX	33,93%	47%	50%	1,1%	69,1%	24,5%
CAZ	33,93%	49%	54%	21,4%	67,8%	
CIP	47,29%	42%	52%	7,1%	36,8%	22,4%
LVX	36,46%	38%	51%		30,2%	
IMP	18,77%	12%	17%		36,1%	
ETP	22,02%	18%	22%		36,1%	
CEP	17,32%	41%	49%		64,5%	
GM	32,85%	34%	41%	16,5%	29,6%	12,4%
AK	22,38%	13%	16%		18,4%	
SXT	76,86%	43%	51%		52,6%	23,7%

c. *Klebsiella oxytoca* :

La résistance à l'Ampicilline est totale (100 %), confirmant la résistance intrinsèque de *Klebsiella oxytoca*. L'Amoxicilline–Acide Clavulanique atteint un taux de 64,61 % dans notre série, nettement supérieur aux 18,2 % relevés dans une étude pédiatrique en Turquie [107].

Les Céphalosporines de Troisième Génération, illustrées par la Ceftriaxone, présentent un taux de 25,38 %, inférieur aux 71 % rapportés dans une étude en Inde [108].

Concernant les Carbapénèmes, la résistance à l'Imipénème est de 7,69 %, comparable aux 7,7 % observés en Turquie.

Les Fluoroquinolones montrent des taux préoccupants, avec 33,07 % pour la Ciprofloxacin et 23,07 % pour la Lévofoxacin, supérieurs aux 7,1 % turcs pour la Ciprofloxacin mais inférieurs aux 81 % indiens.

Pour les Aminosides, la résistance est de 10,76 % pour l'Amikacine (bien inférieure aux 71 % indiens) et de 20 % pour la Gentamicine, équivalente aux données turques et nettement plus faible qu'en Inde.

Enfin, le Triméthoprime–Sulfaméthoxazole présente une résistance de 36,15 %, significativement plus élevée que les 15,2 % rapportés en Turquie.

d. *Enterobacter cloacae* :

Enterobacter cloacae possède une résistance naturelle due à la production d'une céphalosporinase chromosomique de type AmpC.

Pour l'Amoxicilline–Acide Clavulanique, le taux de résistance atteint 96,49 % dans notre série, chiffre similaire à celui observé en Algérie (96,15 %) [104] et bien supérieur aux 60 % relevés en Turquie en 2018 [107].

Les Céphalosporines de Troisième Génération (Ceftriaxone) montrent une résistance de 31,57 %, proche des 25 % en Algérie.

Les Fluoroquinolones présentent une perte d'efficacité avec 30,7 % de résistance à la Ciprofloxacin, chiffre proche des 25 % algériens mais supérieur aux 6,7 % turcs.

Les Carbapénèmes affichent des taux faibles (10,52 % pour l'Imipénème et 12,28 % pour l'Ertapénème), tandis que pour les Aminosides, la résistance à la Gentamicine est de 16,66 % (supérieure aux 6,7 % en Turquie) et celle à l'Amikacine est relativement faible (5,26 %)..

2. Bacille Gram Négatifs non fermentants :

a. *Acinetobacter Baumannii* :

➤ **Bêta-lactamines** :

Dans notre série, l'analyse des résistances met en évidence des disparités. La résistance aux Céphalosporines de Troisième Génération, mesurée par la Ceftazidime, est de 67,7 %, légèrement inférieure aux 85,2 % observés en Tunisie et aux données de la RAM, mais en contraste avec les 15,5 % enregistrés en France. Pour les Céphalosporines de Quatrième Génération, la résistance à la Céfépime est de 23,95 %, nettement inférieure aux 84 % et 94 % rapportés par la RAM.

➤ **Carbapénèmes** :

La résistance à l'Imipénème atteint 68,75 % dans notre série, un taux inférieur aux 93 % et 92 % de la RAM et aux 95,2 % en Tunisie, alors qu'en France, elle n'est que de 6,9 %. Ces résultats s'expliquent principalement par l'émergence de *Acinetobacter baumannii* résistant à l'Imipénème. Ce germe opportuniste, fréquemment impliqué dans les infections nosocomiales, a développé divers mécanismes de résistance : réduction de la perméabilité membranaire, production de bêtalactamases dégradant l'Imipénème, surexpression de pompes d'efflux et mutations affectant les Protéines De Liaison aux Pénicillines, diminuant ainsi l'affinité de l'antibiotique pour sa cible.

➤ **Fluoroquinolones** :

En Tunisie, la résistance à la Ciprofloxacine est de 93,5 %, très élevée par rapport aux 29,3 % constatés en France. Par ailleurs, la résistance à la Lévofloxacine dans notre série est de 72,91 %, bien que celle-ci soit inférieure aux 90 % et 93 % de la RAM. Cette résistance est essentiellement liée à des mutations des enzymes cibles (gyrase de l'ADN et topoisomérase IV), à des altérations de la perméabilité membranaire et à l'activation

de mécanismes d'efflux, renforcés par la production de protéines Qnr codées par des plasmides.

➤ **Aminoglycosides :**

La résistance à la Gentamicine est de 88,54 %, similaire aux 88,2 % observés en Tunisie et aux 90 % et 93 % de la RAM. En revanche, la résistance à l'Amikacine atteint 92,7 %, en nette opposition aux 10,9 % rapportés en France.

Enfin, la résistance au Cotrimoxazole dans notre série s'élève à 76,04 %, un taux proche de ceux rapportés par la RAM (83 % et 85 %) et inférieur à celui observé en Tunisie (88,1 %).

En conclusion, ces taux de résistance préoccupants pour la majorité des molécules soulignent l'urgence de développer de nouveaux antibiotiques et d'adopter une gestion rationnelle des antimicrobiens afin de préserver leur efficacité.

Tableau 23 : Profil de résistance de *Acinetobacter Baumannii*

	Notre série	RAM 2023 [9]	RAM 2024 [10]	Tunisie [110]	France [102]
CAZ	67,7%	96%	94%	85,2%	15,5%
CEP	23,95%	84%	94%		
CIP	93,75%	93%	96%	93,5%	29,3%
LVX	72,91%	90%	93%		
IMP	68,75%	93%	92%	95,2%	6,9%
GM	88,54%	90%	93%	88,2%	
AK	92,7%	83%	86%	91,1%	10,9%
SXT	76,04%	83%	85%	88,1%	

b. *Pseudomonas Aeruginosa* :

Le taux de résistance à la ceftazidime dans notre série (28,97 %) est nettement inférieur à ceux des rapports de la RAM (56 % en 2023 et 54 % en 2024). Cependant, il reste supérieur à celui de la France (15,5 %) et proche de celui de l'Algérie (32,11 %). Pour la céfépime, notre résultat (19,62%) montre un taux inférieur au taux rapporté par la RAM (38%, 47%)

Le taux de résistance à l'imipénème dans notre série est de 11,21 %, un chiffre nettement plus bas que les taux de résistance à l'imipénème observés dans les études régionales : 51 % (RAM 2023), 47 % (RAM 2024) et 44,03 % en Algérie. En France, bien que la résistance à l'imipénème soit plus faible (15,5 %).

La résistance à la ciprofloxacine dans notre série (47,66 %) est légèrement inférieure à celle des rapports de la RAM (52 % en 2023 et 59 % en 2024) et de l'Algérie (62,39 %). Cependant, elle reste bien supérieure à celle de la France (14,8 %).

Le taux de résistance à la lévofloxacine dans notre série (55,14 %) est plus élevé que celui de la RAM 2023 (28 %) mais proche de celui de la RAM 2024 (52 %) et de l'Algérie (60,55 %). Cela montre une tendance à l'augmentation de la résistance aux fluoroquinolones.

La résistance à la Gentamicine dans notre série (59,81 %) est nettement plus élevée que celle des rapports de la RAM (17 % en 2023 et 11 % en 2024), mais inférieure à celle de l'Algérie (77,06 %).

Le taux de résistance à l'Amikacine dans notre série (17,75 %) est proche de ceux des rapports de la RAM (20 % en 2023 et 17 % en 2024), mais reste bien supérieur à celui de la France (5 %).

Tableau 24 : Profil de résistance de *Pseudomonas Aeruginosa*

	Notre série	RAM 2023 [9]	RAM 2024 [10]	Algérie [104]	France [102]
CAZ	28,97%	56%	54%	32,11%	15,5%
CIP	47,66%	52%	59%	62,39%	14,8%
LVX	55,14%	28%	52%	60,55%	
IMP		51%	47%	44,03%	15,5%
ETP	11,21%				
GM	59,81%	17%	11%	77,06%	
AK	17,75%	20%	17%		5%

H. Comparaison de la prévalence des BGN multirésistantes :

1. Les entérobactéries productrice de BLSE :

Dans cette étude, l'incidence des EBLSE était de 14,3 %, un taux comparable à celui rapporté dans certaines études nationales, notamment à Rabat en 2020 (13,65 %), à Meknès en 2023 (16,4 %) et à Marrakech en 2019 (20 %). À l'échelle internationale, les études ont révélé une prévalence plus élevée en Côte d'Ivoire (58,8 %) et, à l'inverse, un taux plus faible au Japon (6,4 %).

Ainsi les différences géographiques, les statuts socio-économiques, la façon d'utiliser les antibiotiques et sa nature, jouent un rôle dans la prévalence des EBLSE selon les pays et même les régions.

Tableau 25 : Comparaison de la prévalence des entérobactéries productrice de BLSE

	Notre série	Marrakech 2019 [112]	Rabat 2020 [113]	Meknès 2023 [114]	Côte d'ivoire 2019[115]	Japon 2011 [116]
Prévalence des EBLSE	14,3%	20%	13,65%	16,4%	58,8%	6,4%

Ainsi, les différences géographiques, les statuts socio-économiques, la manière d'utiliser les antibiotiques et leur nature jouent un rôle dans la prévalence des EBLSE selon les pays, et même selon les régions.

2. Les entérobactéries productrices de carbapénémases

Dans le cadre de notre étude, nous avons identifié 110 entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (ERC), parmi un total de 1465 entérobactéries isolées, ce qui équivaut à une prévalence de 7,51%. Sur le plan national, ce taux est légèrement inférieur à celui rapporté par une étude menée à Rabat en 2022, qui était de 9%, ainsi que de celui observé à Marrakech (9,2%). Il est cependant supérieur aux résultats rapportés par la Chine en 2022 (2,17%) et au Japon en 2024 (1,02%), mais inférieur à celui observé en Éthiopie en 2023 (14,6%).

Tableau 26 : Comparaison de la prévalence des entérobactéries productrices de carbapénémases

	Notre série	Marrakech [98]	Rabat 2022 [117]	Ethiopie 2023 [118]	Chine 2022 [119]	Japon 2024 [120]
Prévalence des EPC	7,51%	9,2%	9%	14,6%	2,17%	1,02%

Bien qu'une différence significative dans la prévalence des EPC soit observée entre les différentes régions du monde, une augmentation continue de ces infections est constatée à l'échelle mondiale et nationale. Cela constitue un signal d'alarme, soulignant l'urgence de mettre en œuvre des mesures pour contrôler ce phénomène et en limiter les conséquences.

3. Les bacille à Gram négatif non fermentaires résistantes au Imipénème :

Dans notre étude, *Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème représente le bacille à Gram négatif le plus fréquemment isolé, avec une prévalence élevée de 68,75 %.

Ces résultats concordent avec les données rapportées à l'échelle régionale. En effet, une étude multicentrique récente [121], menée entre 2008 et 2016 dans 15 pays arabes, a montré une variabilité importante des taux de résistance d'*A. baumannii* aux carbapénèmes selon les régions. Les taux les plus élevés ont été enregistrés en Égypte (93 %), suivis de la Tunisie (75 %) et de l'Algérie [122] (69,4 %). À l'inverse, des taux plus modérés ont été observés aux Émirats arabes unis (36 %) et au Koweït (44 %).

Tableau 27 : Comparaison de la prévalence des *Acinetobacter baumannii* résistant à l'impénème

	Notre série	Egypte	Tunisie	Algérie	EAU	Koweït
Prévalence des <i>Acinetobacter baumannii</i> résistant à l'impénème	68,75 %	93 %	75 %	69,4 %	36 %	44 %

En ce qui concerne *Stenotrophomonas maltophilia*, une méta-analyse basée sur une base de données en ligne [123] a rapporté des taux de résistance comparables dans différentes régions du monde. Les prévalences étaient de 58,9 % en Afrique, 93,9 % en Asie, 97,5 % en Europe, 96,2 % en Amérique du Nord et 98,8 % en Amérique du Sud. Dans notre série, la prévalence enregistrée était légèrement inférieure, avec un taux de 75 %.

III. Options thérapeutiques :

Les entérobactéries présentent des profils de résistance variés aux antibiotiques. Notre étude révèle une résistance élevée aux pénicillines et à leurs inhibiteurs, ainsi qu'une résistance croissante aux fluoroquinolones et au triméthoprime-sulfaméthoxazole. En revanche, les céphalosporines de troisième génération (C3G) demeurent généralement actives, tandis que la céfépime (céphalosporine de quatrième génération) conserve une efficacité supérieure. Les carbapénèmes représentent une option thérapeutique de choix, bien que l'émergence de carbapénémases justifie leur utilisation restreinte aux situations sans alternative. Par ailleurs, les aminosides restent habituellement actifs.

Pseudomonas aeruginosa présente un meilleur profil de résistance, avec une sensibilité accrue au Ceftazidime et aux aminosides. Concernant *Acinetobacter baumannii* les rapports de la RAM montrent des taux de résistance supérieurs à 80 % pour tous les antibiotiques testés, ce qui concorde avec nos résultats. Nous avons également observé une prévalence de 68,75 % des ABRI (entérobactéries résistantes aux antibiotiques), rendant la majorité des antibiotiques inefficaces.

La Haute Autorité de santé en France a recommandé un schéma thérapeutique en fonction de la gravité et de la localisation de l'infection.[124]

🚩 Empirique – Infection suspectée à entérobactéries résistantes aux C3G :

Facteurs de risque : L'exposition récente aux antibiotiques (C2G, C3G, fluoroquinolones), les infections nosocomiales, les antécédents de colonisation ou d'infection à entérobactéries résistantes, les voyages dans des zones à risque et les anomalies de l'arbre urinaire.

Choix thérapeutique selon le site et la gravité :

- Pour les infections urinaires simples, des options telles que la fluoroquinolone, une céphalosporine inactive sur *P. aeruginosa* ou, en cas de contre-indication, des aminosides ou l'aztréonam peuvent être envisagées.
- Pour les infections présentant des signes de gravité (par exemple, choc septique ou drainage nécessaire), l'approche implique souvent l'association d'une β -lactamine (choisie selon le profil de risque d'ESBL) et d'un aminoside, voire l'utilisation d'un carbapénème si les facteurs de risque sont présents.

📌 Documenté – Infection à entérobactéries résistantes aux C3G :

La stratégie repose sur la réalisation préalable de prélèvements microbiologiques de qualité et l'adaptation de l'antibiothérapie en fonction des antibiogrammes.

Des alternatives aux carbapénèmes sont proposées pour les infections dues à des entérobactéries résistantes par hyperproduction de céphalosporinase ou par production d'ESBL :

- Le céfépime (à forte posologie, notamment pour les infections non sévères).
- La pipéracilline-tazobactam (avec détermination de la CMI, surtout pour les infections non urinaires ou intra-abdominales)
- La témocilline, réservée principalement aux infections urinaires simples.

Les modalités d'administration (perfusions prolongées ou continues, ajustement posologique basé sur les dosages plasmatiques et les CMI) sont précisées pour optimiser l'efficacité.

Infection à *Pseudomonas aeruginosa* :

En cas de suspicion (avant antibiogramme), il est recommandé d'éviter les carbapénèmes si d'autres options sont possibles et d'initier une bithérapie (souvent avec un aminoside) chez les patients présentant des signes de gravité.

Une fois l'antibiogramme disponible, une désescalade est préconisée, favorisant la monothérapie, avec des stratégies d'optimisation de la posologie (posologie élevée, perfusion prolongée) pour les β -lactamines.

Les recommandations insistent sur l'importance d'adapter le choix thérapeutique en fonction du site infectieux (urinaire, intra-abdominal, respiratoire), de la gravité clinique et des résultats microbiologiques (dont la détermination des CMI).

La durée du traitement doit être raccourcie au maximum et une stratégie de désescalade doit être mise en œuvre dès que possible.

✚ Pour les BGN multirésistantes : [125]

Entérobactéries productrices de BLSE :

- Infections non urinaires invasives (bactériémies, infections intra-abdominales, pneumonies) :

- Les carbapénèmes (meropenem, imipenem-cilastatin ou ertapenem) restent les agents de première intention.

- En cas de résistance aux carbapénèmes (ERC) :

- Pour les souches produisant KPC ou OXA-48, on préconise des combinaisons telles que ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam ou imipenem-cilastatin-relebactam.

- Pour les souches produisant des métallo- β -lactamases, l'association aztréonam + ceftazidime-avibactam ou l'utilisation de cefiderocol sont envisagées.

- Infections urinaires compliquées :

- Des options orales comme le TMP-SMX, les fluoroquinolones (ciprofloxacine, levofloxacine) sont préférées si la sensibilité est confirmée.

- En cas de résistance ou de contre-indication aux agents oraux, un carbapénème ou, dans certains cas, des aminoglycosides peuvent être utilisés.

Pour les infections à *Pseudomonas aeruginosa* multirésistantes :

Avant obtention des antibiogrammes, il est conseillé d'éviter l'usage empirique de carbapénèmes si d'autres options sont disponibles et de débiter, en cas de signes de gravité, une bithérapie incluant par exemple un aminoglycoside (amikacine ou tobramycine).

Une fois l'AST disponible, la désescalade vers une monothérapie est préconisée.

Les options de traitement comprennent :

- Ceftolozane-tazobactam (préféré pour sa puissance et sa stabilité face aux ESBL courants)

- Ceftazidime-avibactam ou imipenem-cilastatin (avec ou sans relebactam) selon le profil de résistance.

- L'optimisation de la posologie (perfusions prolongées et doses élevées) est recommandée pour maximiser l'efficacité.

Pour les infections à *Acinetobacter baumannii* résistantes aux carbapénèmes :

Les options thérapeutiques sont plus limitées :

- Cefiderocol est l'un des nouveaux agents ayant démontré une bonne activité contre le CRAB.

- En alternative, des polymyxines (colistine ou polymyxine B) restent utilisées, souvent en association avec des aminosides ou le tigecycline.

- Des combinaisons thérapeutiques (par exemple, polymyxine associée à un autre agent actif) sont souvent envisagées pour les infections sévères.

IV. Prévention :

Face à l'urgence de la lutte contre la résistance aux antimicrobiens, le Ministère de la Santé a mis en place le Plan Stratégique National de Prévention et de Contrôle de la Résistance aux Antimicrobiens [127]. Ce dispositif ambitieux s'inscrit dans une démarche globale et multisectorielle reposant sur le concept « One Health », qui intègre les domaines de la santé humaine, animale et environnementale.

La stratégie vise à préserver l'efficacité des antimicrobiens et à réduire leur impact sur la santé publique et animale. Elle s'articule autour de cinq grands objectifs :

- Renforcer les connaissances : mettre en place une surveillance intégrée de la résistance (RAM) et promouvoir la recherche opérationnelle pour obtenir des données fiables sur l'évolution des résistances et la consommation des antimicrobiens.

- Optimiser l'usage des antimicrobiens : améliorer la gestion des prescriptions et des pratiques thérapeutiques, tant en santé humaine qu'en santé animale, grâce à des protocoles de prise en charge et à des outils de diagnostic rapide.

- Réduire l'incidence des infections : déployer des mesures préventives telles que l'amélioration de l'hygiène, la vaccination et le contrôle des infections nosocomiales pour limiter la propagation des agents résistants.

- Améliorer la sensibilisation et la formation : accroître la compétence des professionnels de santé et sensibiliser le grand public aux bonnes pratiques d'utilisation des antibiotiques.

- La collaboration multidisciplinaire entre les cliniciens, les pharmaciens et les biologistes est un élément clé du contrôle de la diffusion de la résistance bactérienne.

De plus, l'implication de l'équipe opérationnelle d'hygiène joue un rôle déterminant dans la prévention de cette résistance.

- Renforcer la gouvernance : instaurer une coordination intersectorielle efficace et un dispositif de suivi-évaluation pour garantir l'application harmonisée et durable des actions de lutte contre la RAM.

Cette approche intégrée vise à diminuer la mortalité, la morbidité ainsi que les coûts associés à la résistance aux antimicrobiens, en mobilisant l'ensemble des acteurs concernés dans une démarche coordonnée et durable.

V. Les limites de cette étude :

Cette étude rétrospective, basée sur les données du laboratoire de l'HMMI de Meknès, présente certaines limites :

- ✚ Le caractère rétrospectif de l'étude, qui limite la possibilité de compléter certaines informations manquantes.
- ✚ L'insuffisance de certaines données démographiques, telles que l'âge des patients, ainsi que de données cliniques et paracliniques, notamment :
 - Les antécédents médicaux des patients.
 - Les facteurs de risque.
 - L'historique d'antibiothérapie.
 - Les manifestations cliniques.
 - Les résultats biologiques (NFS, CRP, Procalcitonine, etc.).
 - Les examens radiologiques.
 - L'antibiothérapie administrée.
 - L'évolution clinique des patients.
- ✚ L'impossibilité de différencier avec certitude les infections associées aux soins des infections communautaires.

CONCLUSION

L'antibiorésistance des bacilles à Gram négatif constitue un enjeu majeur de santé publique, en particulier en milieu hospitalier, où ces pathogènes sont impliqués dans des infections sévères et complexes à traiter. L'analyse des profils de résistance réalisée à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès sur une période de deux ans a mis en évidence des taux préoccupants de résistance aux β -lactamines, aux fluoroquinolones et aux sulfamides, limitant considérablement les options thérapeutiques. L'émergence des entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre élargi et de carbapénémases, ainsi que la multirésistance d'*Acinetobacter baumannii*, compromet l'efficacité des traitements conventionnels et accroît le risque d'impasse thérapeutique.

Face à cette menace croissante, une approche multidimensionnelle entre le service clinique, les pharmaciens, le microbiologiste et l'équipe opérationnelle d'hygiène s'impose pour contrôler la diffusion de la résistance bactérienne. La mise en place d'une politique de gestion rigoureuse et adaptée des antibiotiques est essentielle pour limiter la dissémination des bactéries multirésistantes. De plus, le renforcement des mesures de prévention des infections nosocomiales, notamment par l'amélioration de l'hygiène hospitalière et le suivi épidémiologique continu, joue un rôle clé dans la maîtrise de cette problématique.

Cependant, la lutte contre l'antibiorésistance ne peut se limiter à des mesures locales. Il s'agit d'un défi global nécessitant une réponse coordonnée entre les différents acteurs du domaine de la santé humaine, animale et environnementale. La recherche et l'innovation doivent être au cœur des stratégies de lutte, en favorisant le développement de nouveaux antibiotiques et l'exploration d'alternatives thérapeutiques prometteuses telles que les anticorps, les peptides antimicrobiens ou encore les phages. L'optimisation des outils de diagnostic et de surveillance génomique des souches

résistantes représente également un levier fondamental pour adapter efficacement les stratégies de prise en charge.

RESUMES

Résumé :

L'évolution rapide de la résistance bactérienne aux antibiotiques constitue un enjeu majeur de santé publique, particulièrement préoccupant dans les pays en développement tels que le Maroc. Parmi les agents pathogènes les plus fréquemment isolés, les Bacilles à Gram Négatif sont responsables de nombreuses infections humaines, tant en milieu communautaire qu'hospitalier. Les entérobactéries, dominées par *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*, sont les plus fréquemment identifiées, tandis que les Bacilles à Gram Négatif non fermentants, tels que *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*, sont souvent impliqués dans les infections associées aux soins, notamment en réanimation.

L'objectif de cette étude est de déterminer le profil de résistance des Bacilles à Gram Négatif, d'évaluer leur sensibilité aux antibiotiques, de comparer ces données avec la littérature nationale et internationale, et d'analyser leurs implications thérapeutiques afin d'optimiser la prise en charge des patients.

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective portant sur les antibiogrammes réalisés au laboratoire de bactériologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès sur une période de deux ans (juin 2022 – juin 2024). Durant cette période, 2259 souches bactériennes ont été identifiées, dont 1690 Bacilles à Gram Négatif (74,81 %), avec une prédominance des entérobactéries (86,7 %), principalement *Escherichia coli* (56,11 %), tandis que les Bacilles à Gram Négatif non fermentants représentaient 13,3 %, dominés par *Pseudomonas aeruginosa* (48,63 %). Le sex-ratio H/F était de 2,3, et les isolats provenaient principalement des services chirurgicaux (34,09 %), avec une prédominance du service d'urologie, des services médicaux (24,7 %) et de réanimation (21,14 %). Les infections urinaires constituaient la principale source d'isolement (72,54 %), suivies des

prélèvements de pus (11,95 %), des infections respiratoires (8,87 %) et des prélèvements sanguins (4,02 %).

L'analyse du profil de résistance des entérobactéries a révélé un taux de résistance de 35,63 % aux β -lactamines, 17,56 % aux aminosides, 38,13 % aux fluoroquinolones et 64,5 % aux sulfamides. Concernant les Bacilles à Gram Négatif non fermentants, *Acinetobacter baumannii* présentait une résistance à toutes les classes d'antibiotiques (93,75 % à la ciprofloxacine), tandis que *Pseudomonas aeruginosa* conservait une sensibilité à l'ertapénème et à l'amikacine, avec un taux de résistance de 28,97 % à la ceftazidime. Tous les Bacilles à Gram Négatif présentaient une sensibilité totale à la colistine, à l'exception de *Proteus spp.*, qui possède une résistance naturelle à cet antibiotique.

L'étude a révélé que 14,3 % des entérobactéries identifiées étaient productrices de bêtalactamases à spectre élargi. *Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème représentait le germe le plus isolé parmi les BGN résistants à cet antibiotique, avec une prévalence de 68,75 %, suivi de *Klebsiella pneumoniae*, dont la prévalence atteignait 18,77 %. Enfin, notre étude a mis en évidence une émergence en croissance des entérobactéries productrices de carbapénémases, avec une prévalence de 6,68 %.

Ces résultats ont été analysés et comparés aux données de la littérature nationale et internationale afin d'évaluer les tendances épidémiologiques et d'identifier les particularités locales de la résistance bactérienne. Une concordance a été observée au niveau national, tandis que les taux de résistance sont plus faibles dans les pays développés.

Les bêtalactamases à spectre élargi et *Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème représentent une endémie au Maroc. Pour cette raison, l'optimisation de la

prescription des antibiotiques, associée à l'application rigoureuse des mesures d'hygiène et de prévention des infections, constitue un levier essentiel pour limiter l'émergence et la dissémination des bactéries multirésistantes au sein des structures de soins. Une meilleure connaissance de l'écologie bactérienne et des profils de résistance aux différentes classes d'antibiotiques permettra d'adapter les stratégies thérapeutiques en fonction des spécificités de chaque environnement hospitalier, contribuant ainsi à une prise en charge plus efficace des infections bactériennes.

Abstract :

The rapid evolution of bacterial resistance to antibiotics constitutes a major public health concern, particularly in developing countries such as Morocco. Among the most frequently isolated pathogens, Gram–Negative Bacilli are responsible for numerous human infections, both in community and hospital settings. Enterobacteriaceae, predominantly *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, are the most frequently identified species, while non–fermenting Gram–Negative Bacilli, such as *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*, are often implicated in healthcare–associated infections, particularly in intensive care units.

The objective of this study is to determine the resistance profile of Gram–Negative Bacilli, assess their antibiotic susceptibility, compare these data with national and international literature, and analyze their therapeutic implications to optimize patient management.

This is a retrospective descriptive study based on antibiograms performed in the bacteriology laboratory of the Moulay Ismail Military Hospital in Meknes over a two–year period (June 2022 – June 2024). During this period, 2,259 bacterial strains were identified, including 1,690 Gram–Negative Bacilli (74.81%), with a predominance of Enterobacteriaceae (86.7%), mainly *Escherichia coli* (56.11%), while non–fermenting Gram–Negative Bacilli accounted for 13.3%, primarily *Pseudomonas aeruginosa* (48.63%). The male–to–female sex ratio was 2.3, and the isolates were predominantly from surgical departments (34.09%), with a predominance in the urology department, followed by medical departments (24.7%) and intensive care units (21.14%). Urinary tract infections were the primary source of isolation (72.54%), followed by pus samples (11.95%), respiratory infections (8.87%), and blood cultures (4.02%).

The analysis of Enterobacteriaceae resistance profiles revealed a resistance rate of 35.63% to β -lactams, 17.56% to aminoglycosides, 38.13% to fluoroquinolones, and 64.5% to sulfonamides. Regarding non-fermenting Gram-Negative Bacilli, *Acinetobacter baumannii* showed resistance to all antibiotic classes (93.75% to ciprofloxacin), while *Pseudomonas aeruginosa* retained susceptibility to ertapenem and amikacin, with a resistance rate of 28.97% to ceftazidime. All Gram-Negative Bacilli were fully susceptible to colistin, except for *Proteus* spp., which has a natural resistance to this antibiotic.

The study revealed that 14.3% of the identified Enterobacteriaceae were extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing strains. *Acinetobacter baumannii* resistant to imipenem was the most frequently isolated pathogen among carbapenem-resistant Gram-Negative Bacilli, with a prevalence of 68.75%, followed by *Klebsiella pneumoniae*, which had a prevalence of 18.77%. Finally, our study highlighted a growing emergence of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, with a prevalence of 6.68%.

These results were analyzed and compared with national and international literature to assess epidemiological trends and identify local characteristics of bacterial resistance. A concordance with national data was observed, while resistance rates were lower in developed countries.

Extended-spectrum beta-lactamases and imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* represent an endemic problem in Morocco. Therefore, optimizing antibiotic prescription, combined with the strict application of hygiene and infection prevention measures, is essential to limit the emergence and spread of multidrug-resistant bacteria in healthcare settings. A better understanding of bacterial ecology and resistance

profiles to different antibiotic classes will allow for the adaptation of therapeutic strategies according to the specificities of each hospital environment, thereby contributing to a more effective management of bacterial infections.

ملخص:

يُعد التطور السريع لمقاومة البكتيريا للمضادات الحيوية قضية صحية عامة كبرى، خاصة في البلدان النامية مثل المغرب. من بين مسببات الأمراض الأكثر شيوعاً، تُعتبر البكتيريا سالبة الجرام مسؤولة عن العديد من الالتهابات البشرية، سواء في المجتمع أو في المستشفيات. تُعد الأمعائيات، التي يهيمن عليها الإشريكية القولونية والكلبسيلا الرئوية، الأكثر شيوعاً، في حين تلعب البكتيريا سالبة الجرام غير المخمرة، مثل الزائفة الزنجارية والعصيات الأسييتوباكتر، دوراً كبيراً في الالتهابات المرتبطة بالرعاية الصحية، خاصة في أقسام العناية المركزة. هدف هذه الدراسة هو تحديد نمط مقاومة البكتيريا سالبة الجرام، وتقييم حساسيتها للمضادات الحيوية، ومقارنة هذه البيانات مع الأدبيات الوطنية والدولية، وتحليل آثارها العلاجية لتحسين إدارة المرضى.

هذه دراسة وصفية استعادية تعتمد على نتائج اختبارات الحساسية للمضادات الحيوية التي أجريت في مختبر البكتيريا في المستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس على مدى عامين (يونيو - 2022 يونيو 2024). خلال هذه الفترة، تم تحديد 2259 سلالة بكتيرية، منها 1690 سلالة من البكتيريا سالبة الجرام (74.81%)، مع هيمنة الأمعائيات (86.7%)، خاصة الإشريكية القولونية (56.11%)، في حين شكلت البكتيريا سالبة الجرام غير المخمرة 13.3%، مع هيمنة الزائفة الزنجارية (48.63%) كان نسبة الذكور إلى الإناث 2.3، وتم عزل العينات بشكل رئيسي من الأقسام الجراحية (34.09%)، مع هيمنة قسم المسالك البولية، تليها الأقسام الطبية (24.7%) والعناية المركزة (21.14%). كانت التهابات المسالك البولية المصدر الرئيسي للعزل (72.54%)، تليها عينات الصديد (11.95%)، و التهابات الجهاز التنفسي (8.87%)، وعينات الدم (4.02%).

كشفت تحليل نمط مقاومة الأمعائيات عن معدل مقاومة بنسبة 35.63% للبيتا-لاكتام، و 17.56% للأمينوغليكوزيدات، و 38.13% للفلوروكينولونات، و 64.5% للسلفوناميدات. بالنسبة للبكتيريا سالبة الجرام غير المخمرة، أظهرت العصيات الأسييتوباكتر مقاومة لجميع فئات المضادات الحيوية (93.75%) للسبيروفلوكساسين، في حين حافظت الزائفة الزنجارية على حساسية للإيرتابينيم والأميكاسين، مع معدل مقاومة بنسبة 28.97% للسيفتازيديم. أظهرت جميع البكتيريا سالبة الجرام حساسية كاملة للكوليسيتين، باستثناء بروتيسوس spp، التي لديها مقاومة طبيعية لهذا المضاد الحيوي.

كشفت الدراسة أن 14.3% من الأمعائيات التي تم تحديدها كانت منتجة لإنزيمات بيتا-لاكتاماز واسعة الطيف. كانت العصيات الأسييتوباكتر المقاومة للإيميبينيم أكثر الجراثيم عزلاً بين البكتيريا سالبة الجرام المقاومة لهذا المضاد الحيوي، بنسبة انتشار بلغت 68.75%، تليها الكلبسيلا الرئوية بنسبة انتشار 18.77%، أظهرت الدراسة ظهوراً متزايداً للأمعائيات المنتجة للكراباينيماز، بنسبة انتشار بلغت 6.68%.

تم تحليل هذه النتائج ومقارنتها مع البيانات من الأدبيات الوطنية والدولية لتقييم الاتجاهات الوبائية وتحديد الخصائص المحلية لمقاومة البكتيريا. لوحظت توافقية على المستوى الوطني، في حين كانت معدلات المقاومة أقل في البلدان المتقدمة.

تمثل إنزيمات بيتا-لاكتاماز واسعة الطيف والعصيات الأسييتوباكتر المقاومة للإيميبينيم مشكلة وبائية في المغرب. لذلك، فإن تحسين وصف المضادات الحيوية، جنباً إلى جنب مع التطبيق الصارم لإجراءات النظافة والوقاية من العدوى، يُعد عاملاً رئيسياً للحد من ظهور وانتشار البكتيريا متعددة المقاومة في مرافق الرعاية الصحية. ستساعد المعرفة الأفضل بالبيئة البكتيرية وأنماط مقاومة المضادات الحيوية في تكييف الاستراتيجيات العلاجية وفقاً لخصائص كل بيئة مستشفى، مما يساهم في إدارة أكثر فعالية للالتهابات البكتيرية.

ANNEXES

Annexe 2 :

Rapport Labo d'Inventaire Galeries

Laboratoire de Bacteriologie
Hopital Militaire Moulay Ismail
Meknes

24/01/2025 09 21
2 85 0 0 / V7 41A (x US)

Numéro d'examen	mustapha vet	Début Test	21/01/2025 12 37
Numéro d'isolat	1	Fin Test	21/01/2025 23 46
N° de séquence	500440501465	Position	1/A10
Type Galerie	NMIC/ID-435	Rapport Final	Non
Etat	TERMINE		

ID Finale	Escherichia coli	Densité d'inoculum	0 5
-----------	------------------	--------------------	-----

ID(s) Instrument	Valeur de Confiance
Escherichia coli	99%

<u>Antibiotique</u>	<u>CMi</u>	<u>Instr</u>	<u>BDX</u>	<u>N° Règle</u>	<u>Final</u>
Amikacin	<=8	S			S
Gentamicin	<=2	S			S
Ertapenem	<=0.25	S			S
Imipenem	0,5	S			S
Meropenem	<=0,13	S			S
Cefazolin	<=4	S	I	983	I
Cefuroxime	8	S			S
Ceftazidime	<=1	S			S
Ceftriaxone	<=1	S			S
Cefepime	<=1	S			S
Ampicillin	>16	R			R
Amoxicillin-Clavulanate (f)	16/2	R			R
Ampicillin-Sulbactam (f)	>8/8	R			R
Piperacillin-Tazobactam	<=4/4	S			S
Colistin	<=0,5	X			X
Trimethoprim-Sulfamethoxazole	>8/152	R			R
Ciprofloxacin	>1	R			R
Levofloxacin	>2	R			R
Tigecycline	4	R			R

Ce rapport peut contenir des données de santé protégées et/ou des données à caractère personnel, traitez-les de manière appropriée.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] BUSH K, COURVALIN P, DANTAS G, ET AL. Tackling antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9(12):894–896. doi:10.1038/nrmicro2693.
- [2] LARRY M. BUSH, MD, FACP, CHARLES E. Schmidt College of Medicine, Florida Atlantic University MTVP MD, FACP, Wellington Regional Medical Center. Introduction aux bacilles Gram négatifs. Published online juin 2024.
- [3] Nordmann, P., Poirel, L. Résistances aux antibiotiques émergentes et importantes chez les bactéries Gram négatif : épidémiologie, aspects théoriques et détection. *Rev Med Suisse.* 2014/427 (Vol.10), p. 902–907.
doi:10.53738/REVMED.2014.10.427.0902.
- [4] World Health Organization (WHO). Antimicrobial resistance: global report on surveillance. Published online 2014. disponible en ligne sur:
<https://www.who.int/publications/i/item/9789241564748> . Consulté le: 14 décembre 2024
- [5] World Health Organization. WHO bacterial priority pathogens list, 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Published online 2024. Disponible en ligne sur : <https://www.who.int/publications/i/item/978924009346>
- [6] VENTOLA CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P T Peer-Rev J Formul Manag.* 2015;40(4):277–283.
- [7] MARTINEZ JL. Antibiotics and antibiotic resistance genes in natural environments. *Science.* 2008 ;321(5887):365–367. doi :10.1126/science.1159483.

[8] Ministère de la Santé. Plan stratégique national de prévention et de contrôle de la Résistance aux Antimicrobiens. Disponible en ligne sur:

<https://faolex.fao.org/docs/pdf/mor200480.pdf>. Consulté le : 10 décembre 2024

[9] Surveillance de la Résistance aux Antimicrobiens Rapport annuel, n°01/22, Novembre 2023. L'Unité Nationale de Coordination de la Surveillance de la RAM En collaboration avec Le Comité Technique National de la Surveillance de la RAM.

<https://www.sante.gov.ma/Documents/2024/02/R%C3%A9sistanceGuideF.pdf>

[10] Surveillance de la Résistance aux Antimicrobiens, Rapport annuel N° 2, Année 2023. L'Unité Nationale de Coordination de la Surveillance de la RAM En collaboration avec Le Comité Technique National de la Surveillance de la RAM.

[11] Lane N. The unseen world: reflections on Leeuwenhoek (1677) 'Concerning little animals'. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2015 Apr 19;370(1666):20140344. doi: 10.1098/rstb.2014.0344. PMID: 25750239; PMCID: PMC4360124.

[12] Beveridge TJ, Davies JA. 1983. Cellular responses of *Bacillus subtilis* and *Escherichia coli* to the Gram stain. *J Bacteriol* 156 :

<https://doi.org/10.1128/jb.156.2.846-858.1983>

[13] M. EL Atyqy. Microbiologie générale : Science des microorganismes. Scientecal. [En ligne]. Disponible sur : <https://scientecal.com/microbiologie-generale-science-des-microorganismes/>. Consulté le : 07 décembre 2024

[14] Emilie Cardot Martin. Planet-Vie. ENS. [En ligne]. Disponible sur : https://planet-vie.ens.fr/media/1829?utm_source . Consulté le : 05 décembre 2024

[15] DENIS F., DABERNATH, MONTEIL H., AVRIL J.L. Bactériologie clinique. Paris: Edition Marketing; 1998. p. 144-145.

- [16] Farmer. Biochemical identification of new species and biogroup of *Enterobacteriaceae* isolated from clinical specimens. J Clin Microbiol. 1985 ;21 :46–76.
- [17] LE MINOR L., VERON N. Bactériologie Médicale. Paris: Flam Med. Science; 1989. p. 333–318; 773–823.
- [18] Scales BS, Erb–Downward JR, Huffnagle IM, LiPuma JJ, Huffnagle GB. Comparative genomics of *Pseudomonas fluorescens* subclade III strains from human lungs. BMC Genomics. 2015 Dec 7; 16:1032. doi: 10.1186/s12864-015-2261-2. PMID: 26644001; PMCID: PMC4672498.
- [19] FARMER. *Enterobacteriaceae*: Introduction and identification. In: Manual of Clinical Microbiology. 7th ed. Washington DC: American Society for Microbiology; 1999. p. 442–458.
- [20] NIANG O. Validation d'une microméthode d'identification des bacilles à Gram négatif non fermentaires. Thèse Pharm., Dakar; 2003. n° 60.
- [21] EDWARDS P.R., EWING W.H. Identification of the *Enterobacteriaceae*. 3rd ed. Minneapolis : Burgess ; 1977.
- [22] CARBONNELLE B., DENIS F., MARMONIER A., PINON G., VARGUES R. Bactériologie Médicale : Techniques usuelles. Paris : SIMEP SA ; 1987. p. 121–137 ; 146–155.
- [23] DRAME B. Microméthode d'identification et d'étude de la sensibilité des entérobactéries : Intérêts thérapeutiques. Thèse Pharm., Dakar ; 2001. n° 86.
- [24] PILET C., BOURDON J.L., TOMA B., MARCHAL N., BALBASTRE C. Les entérobactéries Bactériologie médicale et vétérinaire : systématique bactérienne. 2e ed. Paris : Doins; 1979. p. 109–187.

- [25] BAKHOUM I. Contrôle de qualité et validation de différents microméthodes d'identification bactérienne. Thèse Pharm.; 2004. n° 8.
- [26] BOSSERT I. D., YOUNG L.Y. Anaerobic oxidation of paracresol by a denitrifying bacterium. *Appl Environ Microbiol.* 1986 ;52(5) :1117–1122.
- [27] API 20 E, Système d'identification des entérobactéries. Bio Merieux S.A. France ; 2002.
- [28] Wan, Jingzhuan, Ai, Junjie, Zhang, Yonghua, Geng, Xiaohui, Gao, Qiang, Cheng, Zhiliang. Signal-off impedimetric immunosensor for the detection of *Escherichia coli* O157:H7. *Scientific Reports.* 2016; 6:19806. doi: 10.1038/srep19806.
- [29] Dhiviya Prabaa MS, Naveen Kumar DR, Anandan, Shalini, Veeraraghavan, Balaji. Update on: *Shigella* new serogroups/serotypes and their antimicrobial resistance. *Lett Appl Microbiol.* 2016;64. doi: 10.1111/lam.12690.
- [30] JANDA M., MILLER, CAROLINE M O'HARA. Substrate utilization systems for the identification of bacteria and yeasts. ASM. 6th ed; 1998. p. 103–109.
- [31] BRENNER D.J. Introduction to the family *Enterobacteriaceae*. In: Starr M.P., Stolp H., Trüper H.G., Balows A., Schelegel H.G. Eds. *The Prokaryotes*. Berlin : Springer-Verlag; 1981. p. 1105–1127.
- [32] RICHARD C., KEREDJIAN M. Méthodes de Laboratoire pour l'identification des bacilles à Gram négatif aérobies stricts : *Pseudomonas*, *Alcaligenes*, *Flavobacterium*, *Acinetobacter*, *Brucella*, *Bordetella*. 2e édition. Paris : Institut Pasteur ; 1995. p. 2, 22–26.

[33] GASSAMA A., BOYE C.S., NDIR I., KAIRE O., COLY I., SOW A.I., MACONDO E., DIOP-DIOP M., MBOUP S. Microméthodes d'identification des Enterobacteriaceae.

[34] SCHUSTER C. Pseudomonas et apparentés. Syst Microbiol. 2001 ;1-6.

[35] DIOP R. Standardisation et optimisation d'une microméthode d'identification des bacilles à Gram négatif non fermentaires. Thèse Pharm., Dakar ; 2001. N° 75.

[36] NDIR I. Mise au point d'une microméthode d'identification des entérobactéries. Thèse Pharm., Dakar; 1996. n° 05.

[37] LAFFINEUR KIM et coll. Biochemical and susceptibility tests useful for identification of non-fermenting Gram-negative rods. J Clin Microbiol. 2002; 40:1085-1087.

[38] FINEGOLD S.M., BARON E.J. Diagnostic Microbiology. 7th ed. Saint Louis: Bailey and Scott's; 1986.

[39] GIRALDI G. L. Pseudomonas in LENNETTE E.H. Manual of Clinical Microbiology. 4th ed. Washington: ASM; 1985.

[40] Elsen S, Huber P, Bouillot S, Couté Y, Fournier P, Dubois Y, Timsit JF, Maurin M, Attrée I. A type III secretion negative clinical strain of *Pseudomonas aeruginosa* employs a two-partner secreted exolysin to induce hemorrhagic pneumonia. Cell Host Microbe. 2014 Feb 12;15(2):164-76. doi: 10.1016/j.chom.2014.01.003. PMID: 24528863.

[41] JOYCE L.F., DOWNES K., STOCKMAN, ANDREW J.H. Comparison of five methods, Including the PDM Epsilometer test (E. test) for antimicrobial susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa*. J Clin Microbiol. 1998;30:2709-2713.

[42] Sam J Willcocks, Carmen C Denman, Helen S Atkins, Brendan W Wren, Intracellular replication of the well-armed pathogen *Burkholderia pseudomallei*, *Current Opinion in Microbiology*, Volume 29, 2016, Pages 94–103, ISSN 1369–5274, <https://doi.org/10.1016/j.mib.2015.11.007>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S136952741500171X>)

[43] HENRY D.A., MAHENTHIRALINGAM E., VANDAMM P., COENYE T., SPEER D.P. Phenotypic methods for determining genovar status of *Burkholderia cepacia* complex. *J Clin Microbiol.* 2001 ;39:1073–1078.

[44] COHEN Y. Antibiotique. *Abrég Pharmacol.* 3e ed; 1990. p. 353–395.

[45] SALL (NDIAYE). Utilisation des antibiotiques au service des maladies infectieuses du C.H.U. de Fann (Dakar). Thèse Pharm. ; 1991. n° 24.

[46] DOMART A., BOURNEUF J. *Dictionnaire de la médecine.* Paris : Larousse de Poche ; 1985. p. 53.

[47] JOLY B. Données générales sur les antibiotiques. In : Larpent J.P., Sanglier J.J. *Bactériologie des antibiotiques.* Paris : Masson ; 1989. p. 1–31.

[48] DUVAL J., SOUSSY C.J. *Abrégé d'antibiothérapie.* Paris : Masson; 1980.

[49] Quellec, Fanny Le. Bon usage des carbapénèmes : mise en place d'une évaluation des pratiques professionnelles comparant deux années de prescriptions. 2015. Disponible sur : <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:164043711>.

[50] AFFECT (Association Française des Enseignants de Chimie Thérapeutique). *Médicaments antibiotiques.* Paris : Editions Médicales Internationales Lavoisier ; 1992. vol. 2:77, 84, 89, 94.

- [51] Von Döhren H. Antibiotics: Actions, origins, resistance, by C. Walsh. Washington, DC: ASM Press; 2003. Protein Sci. 2004 Nov;13(11):3059–60. doi: 10.1110/ps.041032204. PMID: PMC2286585.
- [52] Patel P, Wermuth HR, Calhoun C et al. Antibiotiques. Dans : StatPearls [Internet]. Île au trésor (FL): StatPearls Publishing; 2023. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535443/>. . Consulté le : 19 décembre 2024
- [53] Courvalin P. Predictable and unpredictable evolution of antibiotic resistance. J Intern Med. 2008 Jul;264(1):4–16. doi: 10.1111/j.1365–2796.2008.01940.x. PMID: 18397243.
- [54] Waglechner, Nicholas, et Gerard D. Wright. Antibiotic Resistance: It's Bad, but Why Isn't It Worse? BMC Biology. 2017;15(1):84. doi: 10.1186/s12915–017–0423–1.
- [55] Sylvie C. La résistance aux antibiotiques : un enjeu de santé publique important. Pharmactuel. 2009 ;42:7–18.
- [56] Gourmelen C. Alimentation des porcs, suppression des antibiotiques. La France Agricole. 2001;ITP:8.
- [57] Larivière S. Résistance des bactéries aux agents antimicrobiens. CRAAQ. Colloque sur le veau lourd. 2002.
- [58] Van den Bogaard AE., Stobberingh EE. Epidemiology of resistance to antibiotics. Links between animals and humans. Int J Antimicrob Agents. 2000;14:327–35.
- [59] Bruxelles. Le conseil et le parlement interdisent l'utilisation des antibiotiques comme facteurs de croissance. 2003.

- [60] OMS. L'utilisation des antimicrobiens en dehors de la médecine humaine et les résistances qui en résultent chez l'homme. N°268. 2002.
- [61] AFSSA. Usages vétérinaires des antibiotiques, résistance bactérienne et conséquences pour la santé humaine. 2006.
- [62] Moulin G., Roux S. Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2004. AFSSA. 2005.
- [63] INSOFAN. Résistance aux antimicrobiens provenant des animaux destinés à l'alimentation. Réseau international des autorités de sécurité sanitaire des aliments, résistance aux antimicrobiens. 2008.
- [64] McManus PS., Stockwell VO., Sundin GW., Jones AL. Antibiotic use in plant agriculture. Annu Rev Phytopathol. 2002;40:443–65.
- [65] Goossens H., Ferech M., Vander Stichele R., Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. Lancet. 2005;365:579–87.
- [66] Kouchner B. Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques. Dossiers de presse du gouvernement. 2001.
- [67] OMS. Usage rationnel des médicaments par les prescripteurs et les patients. Conseil exécutif Cent quinzième session : Point 4.14 ordre du jour. 2004.
- [68] Résistance aux antibiotiques. ECDC. Disponible sur: <http://www.ecdc.europa.eu>. . Consulté le : 30 décembre 2024
- [69] Baquero F., Negri MC., Morosini MI., Blazquez J. Antibiotic-selective environments. Clin Infect Dis. 1998 ;27 Suppl 1: S5–11.

- [70] Bager F., Madsen M., Christensen J., Aarestrup FM. Avoparcin used as a growth promoter is associated with the occurrence of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* on Danish poultry and pig farms. *Prev Vet Med.* 1997; 31:95–112.
- [71] Mackie RI., Koike S., Krapac I., Chee-Sanford J., Maxwell S., Aminov RI. Tetracycline residues and tetracycline resistance genes in groundwater impacted by swine production facilities. *Anim Biotechnol.* 2006; 17:157–76.
- [72] Roe MT., Pillai SD. Monitoring and identifying antibiotic resistance mechanisms in bacteria. *Poult Sci.* 2003; 82:622–6.
- [73] Archibald L., Phillips L., Monnet D., McGowan Jr JE., Tenover F., Gaynes R. Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: increasing importance of the intensive care unit. *Clin Infect Dis.* 1997; 24:211–5.
- [74] Bartosch S., Fite A., Macfarlane GT., McMurdo ME. Characterization of bacterial communities in feces from healthy elderly volunteers and hospitalized elderly patients by using real-time PCR and effects of antibiotic treatment on the fecal microbiota. *Appl Environ Microbiol.* 2004 ;70:3575–81.
- [75] Kager L., Brismar B., Malmborg AS., Nord CE. Imipenem concentrations in colorectal surgery and impact on the colonic microflora. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989; 33:204–8.
- [76] Pecquet S., Andremont A., Tancrede C. Effect of oral ofloxacin on fecal bacteria in human volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 1987; 31:124–5.

[77] Bergan T., Delin C., Johansen S., Kolstad IM., Nord CE., Thorsteinsson SB.

Pharmacokinetics of ciprofloxacin and effect of repeated dosage on salivary and fecal microflora. *Antimicrob Agents Chemother.* 1986 ;29:298–302.

[78] JEHL F., CHOMARAT M., WEBER M., GERARD A. De l'antibiogramme à la prescription. Biomérieux, Nancy L'étoile; 2003. 2e édition:8–31.

[79] TOMASZA. Multiple-antibiotic resistant pathogenic bacteria. A report on the Rockefeller University Workshop. *N Engl J Med.* 1994 ;300:1247–1251.

[80] MUYLAERT A., MAINIL J.G. Résistances bactériennes aux antibiotiques : les mécanismes et leur contagiosité. Disponible sur :

<https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/168957/1/R%C3%A9sistances%20bact%C3%A9riennes%20antiobio.pdf>. . Consulté le : 02 janvier 2024

[81] Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012 ;18 :268–81.

[82] Haut Conseil de Santé Publique. Prévention de la transmission croisée des « Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes » (BHRe); 2013.

Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=372>. . : Consulté le 05 janvier 2024

[83] Joly B, Reynaud A. Entérobactéries. Disponible sur:

<https://www.lavoisier.fr/livre/sciences-de-la-vie/enterobacteries/joly/descriptif-9782743005825>. : Consulté le 10 janvier 2024

- [84] Coque TM, Baquero F, Canton R. Increasing prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Eurosurveillance*. 2008;13(47):19044. doi: 10.2807/ese.13.47.19044-en.
- [85] Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. *Am J Infect Control*. 2006;34(5 Suppl): S20-S28. doi: 10.1016/j.ajic.2006.05.238.
- [86] Masterton R, Drusano G, Paterson D, Park G. Appropriate antimicrobial treatment in nosocomial infections – The clinical challenges. *J Hosp Infect*. 2003;55 Suppl 1:1 – 12. doi: 10.1016/S0195-6701(03)00294-9.
- [87] Detection of Multidrug-Resistant Enterobacteriales---From ESBLs to Carbapenemases. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Amblers-classification-with-examples-of-main-b-lactamases-in-Enterobacteriales_fig1_354749636/. : Consulté le 13 janvier 2024
- [88] Widmer AF, Wenzel RP, Trilla A, Bale MJ, Jones RN, Doebbeling BN. Outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infections in a surgical intensive care unit: probable transmission via hands of a health care worker. *Clin Infect Dis*. 1993 ;16(3):372-6. doi: 10.1093/clind/16.3.372.
- [89] Mamoudou, S., Lassina, D., & Fla, K. (2015). Les infections à *Pseudomonas aeruginosa* au service des maladies infectieuses du CHU YO, Burkina Faso : à propos de deux cas. *The Pan African Medical Journal*, 21, 78. <https://doi.org/10.11604/pamj.2015.21.78.4739>.
- [90] Falagas, M. E., Koletsi, P. K., & Bliziotis, I. A. (2006). The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pandrug-resistant (PDR) *Acinetobacter baumannii* and

Pseudomonas aeruginosa. *Journal of Medical Microbiology*, 55(12), 1619–1629.

<https://doi.org/10.1099/jmm.0.46747-0>.

[91] Poirel, L., & Nordmann, P. (2006). Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clinical Microbiology and Infection*, 12(9), 826–836. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01456.x>.

[92] Turton, J. F., Ward, M. E., Woodford, N., Kaufmann, M. E., Pike, R., Livermore, D. M., & Pitt, T. L. (2006). The role of ISAbal in expression of OXA carbapenemase genes in *Acinetobacter baumannii*. *FEMS Microbiology Letters*, 258(1), 72–77. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2006.00195.x>.

[93] Mussi, M. A., Limansky, A. S., & Viale, A. M. (2005). Acquisition de la résistance aux carbapénèmes chez des souches cliniques multirésistantes d'*Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49(4), 1432–1440. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.4.1432-1440.2005>.

[94] Coyne, S., Courvalin, P., & Périchon, B. (2011). Efflux-mediated antibiotic resistance in *Acinetobacter* spp. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(3), 947–953. <https://doi.org/10.1128/AAC.01388-10>.

[95] Coyne, S., Rosenfeld, N., Lambert, T., Courvalin, P., & Périchon, B. (2010). Overexpression of resistance-nodulation-cell division pump AdeFGH confers multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(10), 4389–4393. <https://doi.org/10.1128/AAC.00155-10>.

[96] Aperçu d'*Acinetobacter baumannii* : examen des traits microbiologiques, de virulence et de résistance chez un agent pathogène nosocomial menaçant. (2020). *Antibiotiques*, 9(3), 119. <https://doi.org/10.3390/antibiotics903011>.

[97] Nordmann, P., & Carrer, A. (2010). Les carbapénémases des entérobactéries. Archives de Pédiatrie, 17(Suppl. 4), S154–S162. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(10\)70918-0](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(10)70918-0).

[98] Ahtar, Y. (2022). État actuel de résistance des bacilles à Gram négatif aux carbapénèmes et conséquences thérapeutiques. Thèse de médecine, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakech. N° 267/22.

[99] Principles and practice of clinical bacteriology – NLM Catalog – NCBI. disponible en ligne sur:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog?cmd=PureSearch&term=101247851>. :

Consulté le 22 janvier 2024

[100] Contrôle des épidémies d'entérocoques résistants aux glycopeptides à l'Assistance publique–Hôpitaux de Paris. (Consulté le 14/01/2025). disponible en ligne sur: https://www.researchgate.net/publication/292701759_Contrôle_des_epidémies_d'entérocoques_résistants_aux_glycopeptides_a_l'Assistance_publique-Hopitaux_de_Paris_trois_ans_d'expérience_2004thomamper.

Consulté le 19 janvier 2024

[101] Murray, B. E. (2000). Vancomycin–Resistant Enterococcal Infections. New England Journal of Medicine, 342(10), 710–721.

<https://doi.org/10.1056/NEJM200003093421007>.

[102] Mission SPARES, Données de surveillance : surveillance de la consommation d'antibiotiques et des résistances bactériennes en établissements de santé, Résultats 2022, France. Disponible en ligne sur: https://www.cpias-ile-de-france.fr/surveillance/atb/2022/ATB22_RapportNational_Spares.pdf :

Consulté le 22 janvier 2024

- [103] Akel Zeineb, Profil épidémiologique des entérobactéries productrices de carbapénémases isolées au CHU Ibn Sina–Rabat,2014, Université Mohammed–V de Rabat, P0752014.
- [104] Riachi Ilia Nour, Barache Hadil, Bacilles à Gram négatif : caractéristiques épidémiologiques et résistance aux antibiotiques ,2021, Université des Frères Mentouri Constantine Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
- [105] Béatrice Jans, Prof. Dr. Youri Glupczynski, Prof. Dr. Olivier Denis. Surveillance des bactéries résistantes aux antibiotiques dans les hôpitaux belges : Rapport annuel 2013.
- [106] J.P. Stahl, D. Bouteille, N. Saidani, E. Botelho–Nevers, S. Alfandari, T. Guimard, A. Dinh, P. Chavanet, C. Longshaw, S. Lopes,Étude CARBAR en France : épidémiologie des pathogènes à Gram négatif,Médecine et Maladies Infectieuses,Volume 50, Issue 6, Supplement,2020,Page S123,ISSN 0399–077X.
<https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.06.256>.
- [107] Gunduz S, Uludağ Altun H. Antibiotic resistance patterns of urinary tract pathogens in Turkish children. Glob Health Res Policy. 2018 Mar 16; 3:10. doi: 10.1186/s41256–018–0063–1. PMID: 29568806; PMCID: PMC5856228.
- [108] Lavan Singh, M.P. Cariappa, Mandeep Kaur,Klebsiella oxytoca: An emerging pathogen?,Medical Journal Armed Forces India,Volume 72, Supplement 1,2016,Pages S59–S61,ISSN 0377–1237,<https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2016.05.002>.
- [109] Hafiz, T.A., Alanazi, S., Alghamdi, S.S. et al. Klebsiella pneumoniae bacteraemia epidemiology: resistance profiles and clinical outcome of King Fahad Medical City

isolates, Riyadh, Saudi Arabia. BMC Infect Dis 23, 579 (2023).

<https://doi.org/10.1186/s12879-023-08563-8>

[110] Mellouli A, Maamar B, Bouzakoura F, Messadi AA, Thabet L. Colonisation Et Infection À Acinetobacter Baumannii Dans Une Unité De Réanimation Des Brûlés En Tunisie. Ann Burns Fire Disasters. 2021 Sep 30;34(3):218–225. French. PMID: 34744536; PMCID: PMC8534301.

[111] Jacoby GA. Mechanisms of resistance to quinolones. Clin Infect Dis. 2005 Jul 15;41 Suppl 2: S120–6. doi: 10.1086/428052. PMID : 15942878.

[112] Jihane bentabet. Profil épidémiologique des entérobactéries productrices de β -lactamases spectre élargi. Thèse de médecine, faculté de médecine et de Pharmacie marrakech.n.d :12.2021

[113] Yassine Eddair, La résistance aux bêta-lactamines par production de bêta-lactamase à spectre élargi chez les entérobactéries : caractérisation phénotypique et génotypique, thèse de médecine, faculté de médecine et de pharmacie rabat ; n.d : 71.2020

[114] M. Rahmi yassine , Epidémiologie des infections à entérobactéries productrices de BLSE et profil de résistance aux antibiotiques des souches isolées à l'HMMI-Meknès, Faculté de Médecine, de Pharmacie et de Médecine Dentaire de Fès, Thèse N°229/23.

[115] Victoire G, Koussemon M. Epidémiologie moléculaire des entérobactéries productrices de BLSE résistantes aux aminosides et aux fluoroquinolones dans le district d'Abidjan Côte d'Ivoire, 2019.

[116] Luvsansharav, U.O., Hirai, I., Niki, M., Nakata, A., Yoshinaga, A., Moriyama, T., and Yamamoto, Y. 2011. Prevalence of fecal carriage of extended-spectrum β -

lactamase producing Enterobacteriaceae among healthy adult people in Japan. *J Infect Chemother.* 17(5): 722–725.

[117] E. M. Belouad, E. Benaissa, N. El Mrimar, Y. Eddair, A. Maleb, et M. Elouennass, « Epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in a Moroccan hospital from 2017 to 2022 », *Microbes Infect. Dis.*, mai 2024, doi: 10.21608/mid.2024.283679.1907.

[118] A. Shibabaw et al., « Epidemiology and prevention of hospital-acquired carbapenem-resistant Enterobacteriales infection in hospitalized patients, Northeast Ethiopia », *IJID Reg.*, vol. 7, p. 77-83, juin 2023, doi: 10.1016/j.ijregi.2023.02.008.

[119] Y. Gao et al., « An analysis of risk factors for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infection », *J. Glob. Antimicrob. Resist.*, vol. 30, p. 191-198, sept. 2022, doi: 10.1016/j.jgar.2022.04.005.

[120] R. Kishi et al., « Prevalence of carbapenem-resistant Enterobacteriales with bla IMP-6 predominance in hospitals from 2018 to 2021 in Nara, Japan », *JAC Antimicrob. Resist.*, vol. 6, no 4, p. dlac135, juill. 2024, doi: 10.1093/jacamr/dlac135.

[121] Moghnieh RA, Kanafani ZA, Tabaja HZ, Sharara SL, Awad LS, Kanj SS. Epidemiology of common resistant bacterial pathogens in the countries of the Arab League. *Lancet Infect Dis.* 2018 Dec;18(12): e379–e394. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30414-6. Epub 2018 Oct 3. PMID : 30292478.

[122] Laouar H, Smati FY, Lezzar A, Bentchouala, Hecini A, Benlabed K. Journal Algérien de Médecine, *Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème : ce pathogène impressionnant .Faculté de Médecine de Constantine, Université 3 Salah Boubnider. Service de microbiologie, CHU Ben Baddis de Constantine. *Journal Algérien de*

Médecine. disponible en ligne sur: <file:///C:/Users/pc/Downloads/acinetobacter-baumannii-r%C3%A9sistant-%C3%A0-l%E2%80%99imip%C3%A9n%C3%A8me--ce-pathog%C3%A8ne-impressionnant.pdf> : Consulté le 30 janvier 2024

[123] Bostanghadiri, N., Sholeh, M., Navidifar, T. et al. Global mapping of antibiotic resistance rates among clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*: a systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 23, 26 (2024).

<https://doi.org/10.1186/s12941-024-00685-4>

[124] Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives, Recommandation de bonne pratique – Mis en ligne le 04 juin 2019 – Mis à jour le 13 mars 2023, (consulte le 02-01-2025) disponible en ligne sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2968915/fr/antibiotherapie-des-infections-a-enterobacteries-et-a-pseudomonas-aeruginosa-chez-l-adulte-place-des-carbapenemes-et-de-leurs-alternatives. : Consulté le 30 janvier 2024

[125] Tamma PD, Heil EL, Justo JA, Mathers AJ, Satlin MJ, Bonomo RA. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. *Clin Infect Dis*. 2024 Aug 7: ciae403. doi: 10.1093/cid/ciae403. Epub ahead of print. PMID : 39108079.

[126] Anne Claire. “Nouveaux Antibiotiques” Live de Réanimation/ Disponible sur : <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/nouveaux-antibiotiques>. 22 janvier 2024

[127] Plan Stratégique National de Prévention et de Contrôle de la Résistance aux Antimicrobiens, Ministère de la Santé, disponible en ligne sur: <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/antimicrobial-resistance/amr-spc->

npm/nap-library/plan-strate%C3%AC-gique-national-version-
finnal.pdf?sfvrsn=e298171e_1 : Consulté le 02 février 2024

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

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

Les médecins seront mes frères.

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

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

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

قَسَمُ أَبْقَرَاتٍ

فِي هَذِهِ اللَّحْظَةِ الَّتِي يَتِمُّ فِيهَا
قَبُولِي عُضْوًا فِي الْمِهْنَةِ الطِّبِّيَّةِ
أَتَعَهَّدُ عَلَانِيَةً

بِأَنَّ أَكْرَسَ حَيَاتِي لِعِدْمَةِ الْإِنْسَانِيَّةِ:

- أَنْ أَحْتَرِمَ أَسَاتِدَتِي وَأَعْتَرِفَ لَهُمْ
بِالْجَمِيلِ الَّذِي يَسْتَحِقُّونَهُ.
 - أَنْ أَمَارِسَ مِهْنَتِي بِوَأَعٍ مِنْ ضَمِيرِي وَشَرَفِي
جَاعِلًا صِحَّةَ مَرِيضِي هَدْفِي الْأَوَّلَ.
 - أَنْ لَا أَفْشِيَ الْأَسْرَارَ الْمَعْهُودَةَ إِلَيَّ.
 - أَنْ أَحَافِظَ بِكُلِّ مَا لَدَيَّ مِنْ وَسَائِلٍ عَلَى
الشَّرَفِ وَالتَّقَالِيدِ النَّبِيلَةِ لِمِهْنَةِ الطَّبِّ.
 - أَنْ أَعْتَبِرَ سَائِرَ الْأَطِبَّاءِ إِخْوَةً لِي.
 - أَنْ أَقُومَ بِوَأَجِبِي نَحْوَ مَرْضَايَ بِدُونِ أَيِّ
اعْتِبَارٍ دِينِي أَوْ وَطَنِي أَوْ عِرْقِي أَوْ سِيَاسِي أَوْ
اجْتِمَاعِي.
 - أَنْ أَحَافِظَ بِكُلِّ حَزْمٍ عَلَى اخْتِرَامِ الْحَيَاةِ
الْإِنْسَانِيَّةِ مُنْذُ نَشَأَتِهَا.
 - أَنْ لَا أَسْتَعْمِلَ مَعْلُومَاتِي الطِّبِّيَّةِ
بِطَرِيقَةٍ تَضُرُّ بِحُقُوقِ الْإِنْسَانِ مَهْمَا لَاقَيْتُ مِنْ
تَهْدِيدٍ.
- بِكُلِّ هَذَا أَتَعَهَّدُ عَنْ كَامِلِ اخْتِيَارِي وَمُقْسِمًا
بِاللَّهِ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ.



أطروحة رقم 25/081

سنة 2025

الوضع الحالي لمقاومة العصيات سالبة الغرام للمضادات الحيوية وتدابيرها العلاجية

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2025/02/25

من طرف

السيد بيجا أيوب

المزاداد في 15 يونيو 1997 بمكناس

نيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

العصيات سلبية الغرام , مقاومة المضادات الحيوية، العدوى المكتسبة في المستشفيات، إنزيمات

البيبتالاكتاماز ذات الطيف الموسع

اللجنة

الرئيس	السيد الكرطوطي عبدالسلام.....
	أستاذ في الصيدلة السريرية
المشرف	السيد محمد السبيطي.....
	أستاذ في علم الجراثيم
أعضاء	السيد محمد الرامي.....
	أستاذ في علم الجراثيم
	السيد مودن محمد كريم.....
	أستاذ في الطب الداخلي
	السيدة اومختار بشرى.....
	أستاذة في علم الجراثيم