



PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE ET BACTERIOLOGIQUE DES BACTERIEMIES A BACTERIES MULTIRESISTANTES EN REANIMATION

Mémoire présenté par

Docteur **LEBBAR Zina**

Née le 11 Janvier 1993

Pour l'obtention du Diplôme de Spécialité en médecin

Option : **BIOLOGIE MÉDICALE**

Sous la direction de : Professeur Ghita YAHYAOUÏ

Professeur **MUSTAPHA MAHMOUD**


Dr. Ghita YAHYAOUÏ
Médecin Aggrégé de Microbiologie
CHU Hassan II - Fes

Session Septembre 2024


Dr. Mustapha MAHMOUD
Médecin Aggrégé de Microbiologie
Laboratoire de Microbiologie
CHU Hassan II - Fes

Après quatre ans de résidanat passés auprès de nos maitres qui nous ont transmis la passion de cette belle discipline qu'est la Biologie Médicale, voici venu le moment de couronner mon cursus de formation en présentant l'ensemble des travaux scientifiques auxquels j'ai eu l'honneur de participer.

Je me dois d'abord de rendre hommage à tous mes maitres et confrères qui m'ont assisté dans ces travaux, qui m'ont accompagné durant ma formation et m'ont prodigué leurs connaissances et leur savoir-faire de cette discipline passionnante et en perpétuelle évolution.

A mon maître Monsieur le Professeur Mustapha Mahmoud

à qui je réserve tout mon respect et ma sincère gratitude. J'ai eu la chance de travailler sous votre direction et de côtoyer vos compétences. Merci d'avoir toujours été juste, d'avoir toujours été à l'écoute et de nous avoir toujours permis d'aller de l'avant.

A mon maître Monsieur le Professeur Moncef Amrani Hassani

Je vous remercie pour votre gentillesse, votre sympathie et pour tous les conseils que vous nous avez prodigué tout au long de notre parcours. Veuillez, cher Maître, retrouver l'expression de ma haute considération, de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A mon maître le Professeur Madame Yahyaoui Ghita

Je tiens à vous remercier vivement pour votre bienveillance, votre disponibilité et votre écoute permanente dont vous nous avez entouré tout au long de ces quatre années. Recevez, chère Professeur, mes sincères remerciements et le témoignage de ma profonde considération.

*Mes remerciements vont également à **Madame le Professeur Tlamçani Zineb** pour son encadrement et ses conseils. Grâce à vous, nous avons pu bénéficier d'une formation pratique et théorique complète ; et ce, malgré les circonstances particulières de la pandémie COVID. Veuillez trouver ici, chère professeur, l'expression de ma plus profonde gratitude.*

A Madame le Professeur Madame Tlamçani Imane

J'ai été particulièrement touchée par votre douceur et votre générosité. Veuillez trouver ici, l'expression de ma grande estime et mon admiration pour vos qualités humaines et professionnelles.

***A Madame le Professeur Benbella Imane**, je vous remercie profondément pour votre sympathie, votre disponibilité et votre enthousiasme. Merci de s'être impliquée dans notre formation au sein du service de biochimie.*

*Et enfin, je tiens à remercier **Madame le Professeur Kouara Sara** qui nous était particulièrement proche durant les années de formation, qui nous a enseignés avec générosité et patience. Merci de nous avoir soutenus et encouragés, je vous en suis très reconnaissante.*

PLAN

**PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE ET BACTERIOLOGIQUE DES BACTERIEMIES A BACTERIES
MULTIRESISTANTES EN REANIMATION**

PLAN	5
INTRODUCTION	12
RAPPEL	15
I. RAPPEL MICROBIOLOGIQUE	16
A. La bactérie :	16
B. Les antibiotiques :	17
1. Famille d'antibiotique :	17
a. Inhibiteurs de la synthèse des enveloppes bactériennes :	17
b. Inhibiteurs de la synthèse des protéines :	19
c. Inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques :	21
d. Inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique : Sulfamides.	22
e. Mécanismes complexes ou méconnus : Produits nitrés / Antituberculeux.	22
2. Mode d'action :	23
a. Action sur la paroi bactérienne :	23
b. Action sur la synthèse protéique :	24
c. Action sur la synthèse de l'ADN :	24
3. Critères de choix :	25
a. Critères bactériologiques :	25
b. Critère pharmacocinétique :	26
c. Critères individuels :	26
d. Critères de risque effets indésirables :	26
C. Antibiorésistance :	26
1. Définition :	26
2. Support génétique de la résistance bactérienne :	28

**PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE ET BACTERIOLOGIQUE DES BACTERIEMIES A BACTERIES
MULTIRESISTANTES EN REANIMATION**

3.	Nature de la résistance :	28
4.	Mécanisme de résistance :	29
a.	Inactivation enzymatique de l'antibiotique	30
b.	Diminution de la quantité d'antibiotique	32
5.	Moyens de détection des résistances :	33
D.	Les bactéries multirésistantes :	36
1.	Définition :	36
2.	Les principales BMR :	37
a.	Staphylococcus aureus résistant à la méticilline (SARM) :	37
b.	Les Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (EBLSE):	38
c.	Pseudomonas aeruginosa multirésistant :	39
d.	Acinetobacter baumannii résistant à l'imipenème :	40
e.	Les Entérobactéries productrices de carbapénèmase (EPC) :	41
f.	Enterococcus faecium résistant aux glycopeptides (ERG):	42
II.	LES BACTÉRIÉMIES :	43
1.	Définition :	43
2.	Physiopathologie :	43
3.	Facteurs de risques :	46
4.	Moyens de lectures :	47
a.	Hémoculture :	47
b.	Indications :	47
c.	Prélèvement :	48
d.	Etiquetage et acheminement au laboratoire :	50
e.	Les milieux et les conditions de culture des flacons :	51

**PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE ET BACTERIOLOGIQUE DES BACTERIEMIES A BACTERIES
MULTIRESISTANTES EN REANIMATION**

f. Incubation et détection de la croissance bactérienne :.....	51
g. Démarche diagnostique au laboratoire :.....	52
PATIENTS ET METHODES.....	58
RESULTATS	62
I. Epidémiologie Générale :	63
1. Prévalence globale des BMR :	63
2. Incidence globale des BMR :.....	64
3. Age et sexe :	64
4. Motif d'admission :	65
5. L'utilisation de dispositifs invasifs :	65
6. Nombre d'épisodes bactériémiques :	65
7. Portes d'entrées :	66
II. Données microbiologiques :	67
1. La répartition des bactériémies à bactéries multirésistantes BMR:.	67
2. Le profil de résistances aux antibiotiques des bactériémies à bactéries multirésistantes BMR :	69
a. Acinetobacter Baumannii :	69
b. Les Entérobactéries	70
c. SARM :	73
DISCUSSION.....	75
I. Profil épidémiologique des bactériémies a bactéries multirésistantes BMR aux services de réanimation: les principaux germes à l'origine des bactériémies :.....	76
1. Incidence :	76
2. Age et sexe :	79

**PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE ET BACTERIOLOGIQUE DES BACTERIEMIES A BACTERIES
MULTIRESISTANTES EN REANIMATION**

3.	Motif d'admission en réanimation :.....	79
4.	Porte d'entrée :	80
II.	Profil bactériologique :	81
1.	La distribution des bactériémies à bactéries multirésistantes BMR	81
2.	Profil de résistance aux antibiotiques des bactériémies à bactéries multirésistantes BMR	83
	CONCLUSION	91
	REFERENCES.....	93

LISTE DES FIGURES

Figure 1. La morphologie bactérienne	16
Figure 2. La classification de Linné	16
Figure 3. Structure d'une bêta lactamine	18
Figure 4. Structure de l'érythromycine.....	20
Figure 5. Structure de base des cyclines	21
Figure 6. Les différents modes d'action des antibiotiques	25
Figure 7. Schéma d'une bactérie : structure cellulaire d'une cellule bactérienne	28
Figure 8. Mécanismes d'action de la résistance aux antibiotiques	33
Figure 9. Physiopathologie d'une bactériémie.....	44
Figure 10. Mécanisme simplifié des bactériémies d'origine thrombo- embolique	45
Figure 11. Flacons d'hémoculture aérobie (gauche) et anaérobie (droite)	49
Figure 12. Procédure de prélèvement des hémocultures	50
Figure 13. Bactec 9240 (Becton Dickinson)	54
Figure 14. Prévalence globale des BMR.....	63
Figure 15. Incidence globale des BMR.....	64
Figure 16. Les motifs d'admission en réanimation des patients étudiés.....	65
Figure 17. La répartition des bactériémies à BMR selon les différentes portes d'entrées.....	66
Figure 18. Profil d'antibiorésistance des isolats d'Acinetobacter baumannii.	69
Figure 19. Profil d'antibiorésistance des isolats des Entérobactéries BLSE....	71
Figure 20. Profil d'antibiorésistance des isolats des Entérobactéries carbapénèmases	72
Figure 21. Profil d'antibiorésistance des isolats des Entérobactéries déréprimées.....	73
Figure 22. Profil d'antibiorésistance des isolats des SARM	74
Figure 23. L'évolution du nombre de bactériémies à carbapénémase	88

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Répartition des bactéries responsables des bactériémies	67
Tableau 2. Répartition des bactéries multirésistantes responsables des bactériémies	68
Tableau 3. Tableau comparatif des différentes incidences	78
Tableau 4. Les différents motifs d'hospitalisation selon les études	80
Tableau 5. Taux de résistance des Acinetobacter Baumannii à certains antibiotiques.....	85

INTRODUCTION

PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE ET BACTERIOLOGIQUE DES BACTERIEMIES A BACTERIES MULTIRESISTANTES EN REANIMATION

Les bactériémies sont des infections fréquentes et graves qui peuvent engager le pronostic vital des patients en milieu hospitalier. Elles peuvent avoir un caractère communautaire ou associé aux soins. [1]

L'émergence des bactéries multirésistantes (BMR) est un enjeu majeur de santé publique dans le monde. Elle est favorisée par la pression de sélection des antibiotiques et par la transmission croisée. L'OMS a déclaré que la résistance aux antimicrobiens était l'une des dix plus grandes menaces pour la santé publique auxquelles se trouve confrontée l'humanité. C'est une urgence sanitaire mondiale pouvant provoquer plus de décès que le cancer, et devenir la première cause à l'horizon 2050 [2].

L'incidence des bactériémies à l'échelle internationale est en augmentation. Elle varie selon les régions en fonction des spécificités démographiques, du nombre d'hémocultures réalisées et de la présence ou non de facteurs de risque.

Les patients hospitalisés en réanimation sont particulièrement prédisposés à développer une bactériémie, cela étant responsable de la prolongation de la durée d'hospitalisation et l'élévation des frais de la prise en charge. Le phénomène de multirésistance bactérienne aux antibiotiques prend une ampleur en raison de la prise en charge lourde des patients hospitalisés, et surtout de la morbidité et la mortalité causées à ces infections. [4]

Le but de cette étude est de décrire le profil épidémiologique, ainsi que le profil de résistance aux antibiotiques des différentes souches de BMR, ce qui nous conduira par la suite à discuter nos résultats et nous comparer aux différentes études retrouvées dans la littérature.

PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE ET BACTERIOLOGIQUE DES BACTERIEMIES A BACTERIES MULTIRESISTANTES EN REANIMATION

Puis dans un second temps, nous aborderons les différents aspects de prévention de ces infections à BMR qui constituent de plus en plus un réel danger pour les années à venir.

RAPPEL

I. RAPPEL MICROBIOLOGIQUE

A. La bactérie :

Les bactéries mesurent entre 0,5 et 10–15 µm. Ce sont des organismes procaryotes qui ne possèdent pas de noyau, mais un ADN chromosomique circulaire situé dans le cytoplasme. De nombreuses bactéries contiennent une autre structure d'ADN extra-chromosomique, appelée plasmide. Elles sont entourées d'une paroi complexe et possèdent souvent des flagelles.



Figure 1. La morphologie bactérienne [6]

Il existe différents types de classifications des bactéries. La classification de Linné permet de distinguer différents niveaux : le règne, l'embranchement, la famille, le genre et l'espèce.

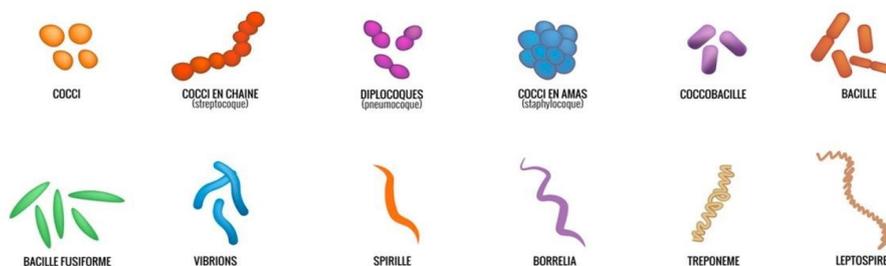


Figure 2. La classification de Linné [3]

Chaque espèce se distingue par des caractéristiques métaboliques et morphologiques : les Cocci seront plutôt courts et sphériques, les bacilles en forme de bâtonnets, d'autres peuvent être incurvés ou spiralés... En ce qui concerne les noms, le premier mot (en italique et commençant par une majuscule) correspond au genre, le deuxième (en minuscule et aussi en italique) correspond à l'espèce : *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*.

Une autre classification, fréquemment utilisée, correspond à leur réaction au contact de la coloration de Gram aboutissant à des bactéries gram positifs ou négatifs. Enfin, elles peuvent être classées en bactéries aérobies ou anaérobies, en fonction de leur besoin en oxygène pour survivre. Lorsque l'environnement leur est favorable, en termes de nutriments, température, pH, oxygène... les bactéries pourront alors survivre et se multiplier. Dans certaines circonstances, les bactéries peuvent avoir un pouvoir pathogène important et être responsables de maladies bénignes ou graves et sont traitées avec des antibiotiques.

B. Les antibiotiques :

1. Famille d'antibiotique :

On distingue cinq classes principales d'antibiotiques [4] pour certaines divisées en sous classes :

a. Inhibiteurs de la synthèse des enveloppes bactériennes :

Les bêtalactamines qui comprennent les pénicillines des groupes G/V, M, A, les carboxypénicillines, les uréidopénicillines et les amidinopénicillines, les carbapénèmes, un monobactam et les céphalosporines :

◆ Les bêtalactamines :

Dans cette famille, on retrouve des sous-familles, elles-mêmes subdivisées pour certaines en sous-groupes. Toutes les molécules de cette famille possèdent un noyau bêta-lactame (en rouge sur la figure 2) qui est la partie efficace de la molécule. Des variations au niveau de la chaîne latérale naturelle ou greffée permettent de modifier les propriétés de la molécule antibiotique.

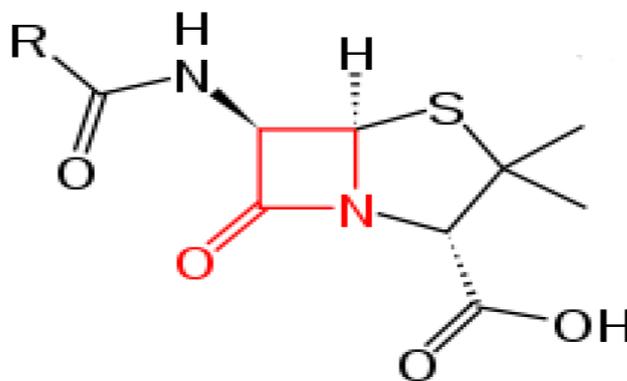


Figure 3. Structure d'une bêta lactamine [3]

Le groupe principal et le plus ancien est celui des pénicillines qui comprend le groupe des pénicillines G et V et les formes retard (benzathine benzylopénicilline), les pénicillines du groupe A (amoxicilline), celles du groupe M (cloxacilline, oxacilline), les carboxypénicillines (ticarcilline), les uréidopénicillines (pipéracilline), les aminidopénicillines (pivmécillinam), la témocilline (dérivé de la ticarcilline).

Le second sous-groupe principal derrière les pénicillines, est celui des céphalosporines avec les céphalosporines de 1ère génération ou C1G (céfalexine, céfalotine, céfazoline...), les céphalosporines de 2ème génération ou C2G (céfuroximes, céfoxitine...), les céphalosporines de 3ème génération

ou C3G divisées en forme orale (céfixime, cefpodoxime, céfotiam) et forme injectable (céfépime, céfotaxime, ceftazidime, ceftriaxone). Des nouvelles céphalosporines anti-SARM rentrent dans ce groupe, il s'agit de ceftaroline et ceftobiprole.

Dans les bêtalactamines, on a ensuite les carbapénèmes, avec l'ertapénem, l'imipénem et le méropénem ainsi qu'un monobactam, l'aztréonam. Certains inhibiteurs de bêta-lactamases (acide clavulanique, sulbactam, tazobactam) possèdent également un noyau bêta-lactame.

Ces inhibiteurs sont toujours utilisés en association. L'avibactam est aussi un inhibiteur des bêta-lactamases, mais ne possède pas de noyau bêta lactame comme les précédents.

b. Inhibiteurs de la synthèse des protéines :

Aminosides / Macrolides et apparentés / Phénicoles / Cyclines / Acides fusidiques / Oxazolidinones :

◆ **Les aminosides :**

Dans cette famille, on distingue des sous-groupes en fonction de la substitution sur l'aminocyclitol (génine). L'amikacine et la tobramycine (dérivés de la kanamycine), ainsi que la gentamicine et ses dérivés (nétilmicine) appartiennent au sous-groupe des désoxystreptamines substitués en 4,6. La néomycine appartient au sous-groupe des désoxystreptamines substitués en 4,5. La streptomycine est un dérivé non substitué de la streptamine.

Cette famille d'antibiotique n'est jamais utilisée seule en thérapeutique mais toujours associée à au moins une autre famille d'antibiotiques (bêtalactamines par exemple), sauf en cas d'infection urinaire.

Le traitement par aminoside ne doit pas excéder 7 jours et la dose journalière doit être unique.

◆ **Les macrolides et leurs apparentés :**

On va distinguer les macrolides vrais ou macrolides à 14 chaînons ou C14 (Clarithromycine, érythromycine qui est le chef de file, roxithromycine, dirithromycine), les macrolides particuliers avec les azalides à 15 chaînons (azithromycine) et les kétolides à 15 chaînons également (télithromycine dont la commercialisation a cessé récemment) ainsi que les macrolides à 16 chaînons (spiramycine et ses dérivés : josamycine, midécamycine).

Dans la catégorie des apparentés, on retrouve des molécules de structures chimiques différentes, mais dont l'activité antibactérienne est proche, telles que les lincosamides (clindamycine, lincomycine) et les synergistines (dalfopristine, quinupristine et pristinamycine étant la seule disponible actuellement).

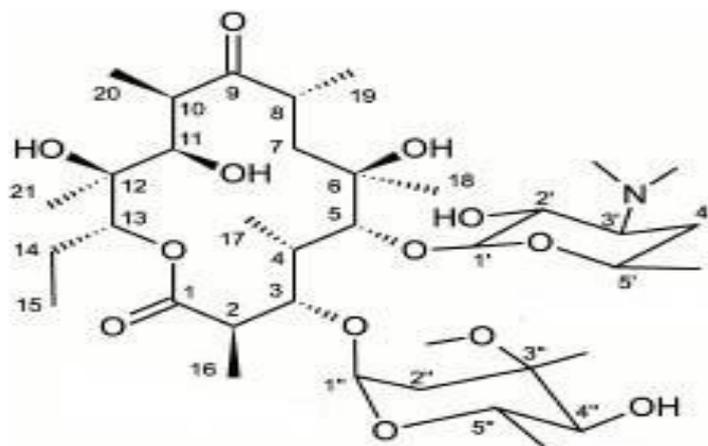


Figure 4. Structure de l'érythromycine [3]

c. Inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques :

◆ Les quinolones et fluoroquinolones :

Dans cette famille, plusieurs sous divisions sont acceptées, ici nous les subdiviserons en quinolones urinaires avec les quinolones de 1ère génération (acide pipémidique, fluméquine) et fluoroquinolones (énoxacine, loméfloxacin, norfloxacin qui est à visée urinaire), les fluoroquinolones à visée systémique (ciprofloxacine, ofloxacine, péfloxacine qui a été supprimé) et enfin les fluoroquinolones dites antipneumococciennes qui vont agir essentiellement sur le pneumocoque (lévofloxacine, moxifloxacine). Cette famille d'antibiotique est à utiliser avec précaution car elle présente de nombreuses résistances et sera donc à éviter en première intention.

◆ Les cyclines :

Ou tétracyclines appelées ainsi à cause de leurs quatre cycles accolés. Dans cette famille on retrouve la doxycycline, lymécycline, minocycline et tigécycline (disponible seulement à l'hôpital).

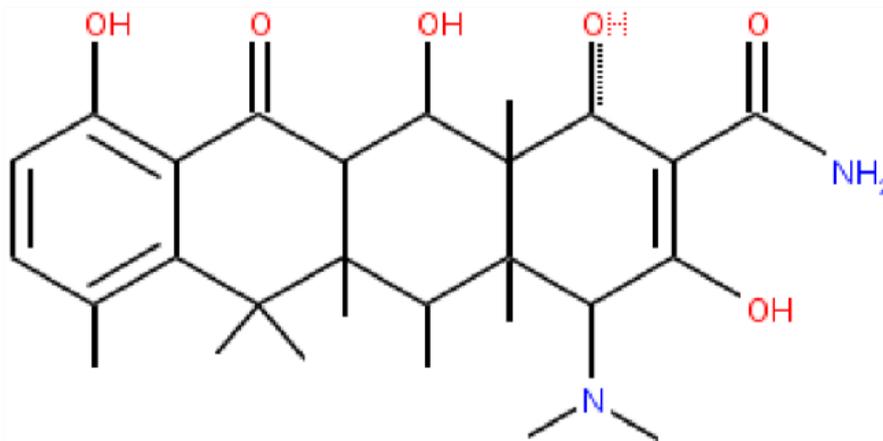


Figure 5. Structure de base des cyclines [3]

d. Inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique : Sulfamides.

e. Mécanismes complexes ou méconnus : Produits nitrés /
Antituberculeux.

En dehors de ces cinq classes on retrouve aussi les glycopeptides ou lipoglycopeptides (vancomycine, teicoplanine, dalbavancine), la fosfomycine, un lipopeptide (daptomycine), les polymyxines, les phénicols, l'acide fusidique, les oxazolidinones, les quinoléines, la mupirocine, les sulfamides et triméthoprime, les produits nitrés et les antituberculeux.

Le spectre d'activité antibactérien regroupe l'ensemble des bactéries sur lesquelles l'antibiotique est habituellement actif. Leurs indications sont liées au spectre d'activité et aux caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

Ces paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques conditionnent leur mode d'emploi et leur fréquence d'utilisation. Par exemple, il existe pour certaines infections des traitements monodoses.

Le choix de l'antibiotique à utiliser repose sur plusieurs critères :

- ♣ La ou les bactéries dont le spectre d'activité a été documenté ou suspecté
- ♣ Le foyer infectieux avec la nécessité d'obtenir une concentration efficace à ce niveau, la connaissance des propriétés pharmacocinétiques de chaque antibiotique est indispensable et notamment la diffusion tissulaire. Certains antibiotiques se concentrent dans les urines et sont particulièrement intéressants en cas d'infection urinaire. Cela conditionne leur voie d'utilisation. Par

exemple, les aminosides ne sont pas absorbés au niveau de l'intestin et ne peuvent pas être pris par voie orale.

Il existe également des collyres, des solutions auriculaires ou nasales et des pommades contenant des antibiotiques. Ces formes locales sont parfois suffisantes pour combattre certaines infections.

Enfin, leurs contre-indications et leurs effets indésirables tels que réaction allergique, diarrhée, photosensibilisation, tendinite, toxicité rénale caractérisent aussi certaines familles d'antibiotiques. À noter que l'apparition d'un effet indésirable grave limite l'utilisation ultérieure des médicaments appartenant à la même famille.

Au fil des années et des recherches, de nouvelles classes d'antibiotiques apparaissent dans un souci constant de lutte contre les mécanismes de résistance mis en place par les bactéries. Des inhibiteurs de mécanisme de résistance sont aussi développés. C'est le cas des inhibiteurs de bêta-lactamases qui ne sont pas à proprement parlé des antibiotiques mais agissent en association avec une bêtalactamine dans le but de lutter contre la production de bêta-lactamases par certaines bactéries qui tendent à rendre l'antibiotique moins ou plus du tout efficace.

2. Mode d'action :

Les antibiotiques agissent à l'échelon moléculaire au niveau d'une ou de plusieurs étapes métaboliques indispensables à la vie de la bactérie. Ils agissent par : [5]

a. Action sur la paroi bactérienne :

La cible des antibiotiques au niveau de la paroi bactérienne est un constituant indispensable à la bactérie : le peptidoglycane. Celui-ci est en

perpétuel remaniement, résultat d'un équilibre dynamique fragile entre activité de synthèse par les PLP (protéines liant la pénicilline) et d'hydrolyse par les autolysines. Les β -lactamines (pénicillines, céphalosporines) forment une famille d'antibiotiques caractérisée par la présence d'un noyau β -lactame. Ces molécules sont capables de se lier aux PLP par liaison covalente et d'inhiber leur activité. L'équilibre entre lyse et synthèse du peptidoglycane est alors rompu, les bactéries deviennent incapables de résister à la pression osmotique exercée sur leur membrane plasmique et meurent par lyse osmotique.

b. Action sur la synthèse protéique :

L'inhibition de la synthèse protéique est également l'un des principaux mécanismes d'action des antibiotiques. Les aminosides (amikacine, gentamicine) se fixent à l'ARN ribosomal 16S (de la sous-unité 30S du ribosome) et altèrent la synthèse protéique. En raison d'erreurs de lecture, des protéines anormales sont intégrées à la membrane cytoplasmique entraînant une perte de l'intégrité membranaire.

c. Action sur la synthèse de l'ADN :

Les antibiotiques peuvent également inhiber la réplication de l'ADN. Lors de celle-ci, l'ADN gyrase crée des coupures dans le double brin d'ADN. Ces coupures normalement transitoires, sont suivies d'un recollage des deux brins par la gyrase. L'activité des quinolones (ofloxacine) est expliquée par la formation d'un complexe ternaire irréversible quinolone-ADN-gyrase. Le fonctionnement de l'enzyme est altéré et la coupure de l'ADN n'est pas réparée aboutissant à la mort cellulaire.

PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE ET BACTERIOLOGIQUE DES BACTERIEMIES A BACTERIES MULTIREsISTANTES EN REANIMATION

Enfin, il existe d'autres antibiotiques, aux mécanismes d'action variés : dépolarisation de la membrane plasmique par les glycolipopeptides cycliques, inhibition du métabolisme des folates par les sulfamides, etc .

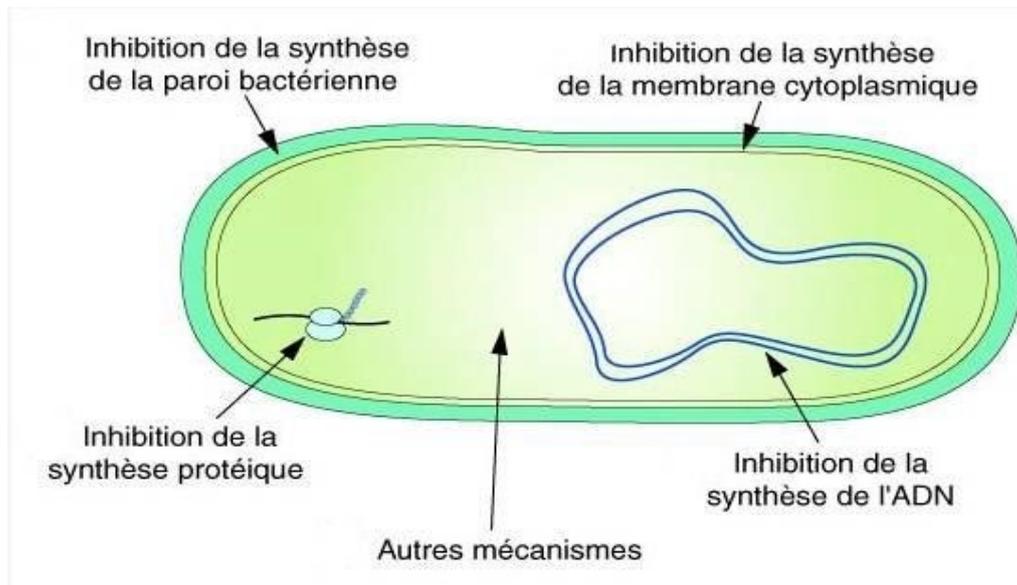


Figure 6. Les différents modes d'action des antibiotiques [6] .

3. Critères de choix :

Quatre critères majeurs doivent intervenir dans le choix d'une antibiothérapie:

a. Critères bactériologiques :

L'identification du germe après prélèvement microbiologique suivi de l'étude de sa sensibilité in vitro aux ATB est primordiale dans le traitement des infections sévères (septicémie, méningites...) ou dans le cas d'infections susceptibles d'être dues à un germe multirésistant (infection nosocomiale). En l'absence du germe en cause, le choix de l'ATB repose sur le diagnostic clinique en fonction des germes habituellement responsables de la pathologie préjugée et de leur sensibilité usuelle connue aux ATB.

b. Critère pharmacocinétique :

L'ATB choisi doit diffuser et être présent sous forme active au site infecté, à une concentration supérieure à sa CMI vis-à-vis du germe considéré. Il doit être choisi en fonction de ses caractéristiques de diffusion (méninges, os, poumons...) ou d'élimination sous forme active (bile, urine).

c. Critères individuels :

Le choix d'un ATB doit prendre en compte le terrain : femme enceinte, enfant, nourrisson, nouveau-né, personne âgée, insuffisant rénal ou hépatique, allergique, immunodéprimé... Ces situations peuvent entraîner des adaptations de posologies ou des contre-indications.

d. Critères de risque effets indésirables :

À efficacité égale, l'ATB le moins toxique doit être privilégié. Par ailleurs l'utilisation des ATB à spectre étroit adapté sera préférée à celle des ATB à spectre large plus fortement inducteurs de résistances.

De même pour des raisons medico économiques, à efficacité et tolérance égales, la préférence sera donnée à l'ATB le moins cher.

C. Antibiorésistance :

1. Définition :

La résistance bactérienne est devenue un phénomène mondial et se définit comme la capacité d'une bactérie à devenir insensible à l'action d'un ou plusieurs antibiotiques c'est l'antibiorésistance. Ce phénomène peut conduire à la difficulté, voir l'impossibilité de traiter certaines infections. La résistance apparaît lorsque les bactéries évoluent malgré l'utilisation des antibiotiques supposée traiter les infections.

PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE ET BACTERIOLOGIQUE DES BACTERIEMIES A BACTERIES MULTIRESISTANTES EN REANIMATION

La résistance aux antibiotiques est fréquemment responsable d'une augmentation des dépenses médicales, d'une prolongation des hospitalisations et d'une hausse de la mortalité.

L'activité des antibiotiques sur les bactéries rencontrées en pathologie est évaluée in vitro. L'effet bactériostatique est étudié par la détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI). Les méthodes de référence sont des méthodes de dilution en gélose ou en milieu liquide. En pratique courante, la sensibilité aux antibiotiques est étudiée par des méthodes de diffusion en milieu solide comme l'antibiogramme ou par des techniques automatisées. La concentration minimale bactéricide (CMB) rend compte de l'effet bactéricide des antibiotiques. Il est cependant préférable d'étudier la bactéricidie de manière cinétique en fonction du temps. Les principes de ces différentes méthodes peuvent aussi être utilisés pour l'étude d'associations d'antibiotiques.

La CMI constitue un élément essentiel de la relation entre un antibiotique et des micro-organismes. Elle se définit comme la plus petite concentration d'un antibiotique permettant d'inhiber une bactérie / un champignon et permet de mesurer la sensibilité de l'agent pathogène à un antibiotique. Les CMI sont utilisées pour mesurer la sensibilité d'un agent pathogène à un éventuel traitement antibiotique in vitro. Ainsi une CMI faible indique une plus grande sensibilité à l'antibiotique. De même une CMI élevée indique une sensibilité plus faible et un risque de résistance vis-à-vis de l'antibiotique

2. Support génétique de la résistance bactérienne :

Le potentiel génétique d'une bactérie est composé du chromosome et d'un ou de plusieurs génophores facultatifs et extra-chromosomiques, les plasmides.

Des gènes sont aussi portés par des éléments génétiques transposables et par des intégrons. Une bactérie peut ainsi acquérir une résistance aux antibiotiques par deux grands mécanismes génétiques. L'un a pour support les éléments transposables ou les plasmides ou les intégrons et ils caractérisent une résistance extra chromosomique et l'autre a pour support le chromosome et détermine une résistance chromosomique. [7]

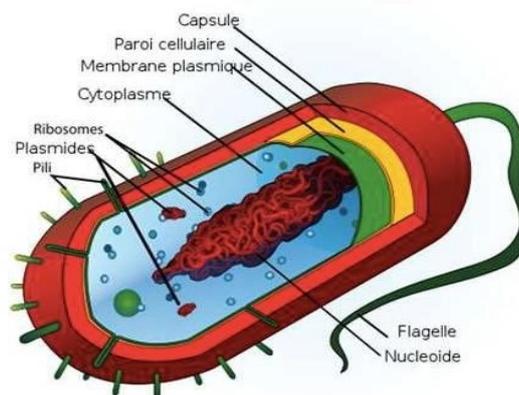


Figure 7. Schéma d'une bactérie : structure cellulaire d'une cellule bactérienne [3]

3. Nature de la résistance :

Actuellement les antibiotiques sont d'origine synthétique, mais au départ ils résultaient de substances naturelles générées par des champignons ou des bactéries pour se "défendre" contre les autres bactéries.

On distingue deux types de résistance bactérienne [8] :

❖ La résistance naturelle :

La résistance naturelle à un antibiotique donné est un caractère présent chez toutes les souches de la même espèce. Les bactéries sont indifférentes au mode d'action de l'antibiotique. Exemples de résistances naturelles :

Klebsiella spp, produit de façon naturelle des bêta-lactamases résistants naturellement aux pénicillines. Les bactéries anaérobies sont naturellement résistantes aux aminosides [8.9].

Ce type de résistance est détecté dès les premières études réalisées afin de déterminer l'activité d'un antibiotique et contribue à définir son spectre antibactérien [10][11].

❖ Résistance bactérienne acquise :

On parle de la résistance bactérienne acquise à un antibiotique lorsqu'une ou plusieurs souches d'une espèce bactérienne naturellement sensible à un antibiotique y deviennent résistantes. Elle peut ainsi se faire soit par mutation chromosomique soit par acquisition des gènes transférés d'un autre micro-organisme [12].

4. Mécanisme de résistance :

Ces mécanismes de résistance acquise sont liés à des modifications au niveau de l'ADN de la bactérie, soit par des mutations ou par des transferts de gènes résistants d'une bactérie résistante à une bactérie sensible, via un plasmide.

Des mutations peuvent survenir au niveau du chromosome de la bactérie, ce sont des événements ponctuels qui lui permettent de contourner l'effet délétère de l'antibiotique. Ce phénomène ne concerne qu'un antibiotique ou qu'une famille d'antibiotiques à la fois.

L'acquisition de gènes de résistance peut résulter du transfert de matériel génétique (plasmide) porteur d'un ou plusieurs gènes de résistance, venant d'une bactérie résistante. Il s'agit du mécanisme de résistance le plus répandu et le plus préoccupant, car il peut simultanément concerner plusieurs antibiotiques, voire plusieurs familles d'antibiotiques.

Une même souche bactérienne peut accumuler mécanismes de résistances, suite au transfert de nombreux plasmides, on parle alors de multirésistance. Les bactéries multirésistantes (BMR) sont aujourd'hui très redoutées, car elles peuvent conduire à des impasses thérapeutiques.

La résistance aux antibiotiques peut résulter de plusieurs mécanismes : production d'une enzyme modifiant ou détruisant l'antibiotique, modification de la cible de l'antibiotique, imperméabilisation de la membrane de la bactérie, et l'activation de la pompe à efflux. Tous ces mécanismes peuvent être isolés ou associés et c'est dans ce dernier cas de figure qu'ils vont être difficiles à contourner.

a. Inactivation enzymatique de l'antibiotique

De nombreuses souches résistantes fabriquent une enzyme qui modifie ou qui clive la molécule d'antibiotique, la rendant inactive. C'est le mécanisme principal de résistance aux β -lactamines (famille de la pénicilline et des céphalosporines) qui implique les enzymes de la famille des β -lactamases. Les scientifiques ont ainsi tenté de contourner ce phénomène en synthétisant des inhibiteurs de bêta-lactamases qu'ils ont associés aux pénicillines ou céphalosporines (pour l'avibactam) déjà existantes par exemple l'association amoxicilline-acide clavulanique. Ce mécanisme d'inactivation est le plus fréquent.

◆ **Modification de la cible qualitative :**

Cette modification qualitative peut se faire par mutation de la cible de l'antibiotique, en effet les antibiotiques se fixent sur une cible précise dans la cellule : paroi, ribosome... Une modification consécutive à une mutation ou par des protéines empêchant l'accès au site de fixation suffit souvent à empêcher la liaison. C'est l'un des mécanismes de résistance à la streptomycine, qui fût l'un des premiers antibiotiques utilisés pour traiter la tuberculose devenue obsolète aujourd'hui.

En ce qui concerne la modification de la cible, les bactéries peuvent aussi sécréter une enzyme spécifique qui effectue une modification chimique covalente de la cible, par exemple par une méthylation qui inhibera la fixation de l'antibiotique. Ce type de mécanisme est rencontré dans la résistance aux macrolides, où une méthylase confère une résistance en modifiant l'ARN ribosomique au niveau du site de liaison de l'antibiotique.

Un dernier cas de figure peut aussi se présenter et relève de la résistance innée, c'est l'absence de paroi chez les bactéries du genre *Mycoplasma* qui est responsable de leur résistance naturelle aux β -lactamines car ces antibiotiques agissent sur la paroi au niveau des PLPs [13].

◆ **Modification de la cible quantitative :**

Cette modification se traduit par la surexpression de la cible de l'antibiotique. En produisant davantage de la macromolécule ciblée, la bactérie arrive à maintenir suffisamment d'activité biologique pour se développer, malgré la présence de l'antibiotique qui est alors dépassé et l'augmentation des concentrations ne peuvent contrer ce phénomène [13].

b. Diminution de la quantité d'antibiotique

Dans ce cas l'antibiotique n'est pas modifié mais il ne peut plus atteindre sa cible en quantité suffisante.

◆ **L'efflux des antibiotiques :**

Les bactéries sont capables d'éliminer les antibiotiques par pompage actif hors de la cellule, qui efflue les composés toxiques au dehors. C'est l'un des mécanismes de Résistance de *Pseudomonas aeruginosa*, pathogène opportuniste responsable de nombreuses infections nosocomiales [13].

◆ **La réduction de la perméabilité membranaire :**

La bactérie empêche la pénétration de l'antibiotique dans la cellule dans laquelle celui-ci doit entrer pour atteindre sa cible. La « porte d'entrée » est représentée par des pores qui sont normalement constitués de protéines qui forment des canaux et que l'on appelle des porines. Les bactéries résistantes réduisent leur nombre de porines et déstabilisent ainsi ces canaux [13].

PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE ET BACTERIOLOGIQUE DES BACTERIEMIES A BACTERIES MULTIRESISTANTES EN REANIMATION

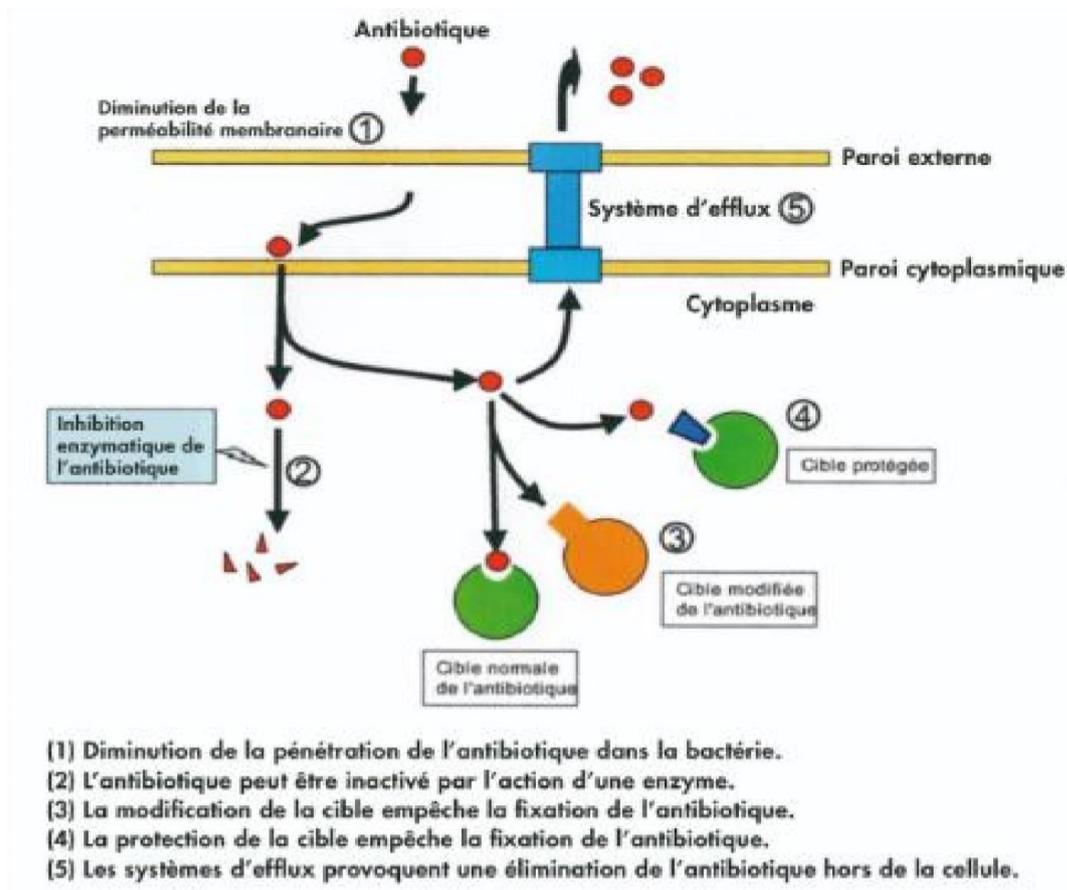


Figure 8. Mécanismes d'action de la résistance aux antibiotiques [3]

5. Moyens de détection des résistances :

❖ Dépistage :

Lors d'un dépistage, le patient fait l'objet d'une analyse afin de rechercher une colonisation par un germe résistant précis (par ex. SARM, BLSE, carbapénèmases ou ERV). Typiquement, des frottis (rectaux, nasopharyngés, plaies) ou autres échantillons du patient sont placés sur des plaques d'agar sélectives. Une croissance suspecte est confirmée par des méthodes phénotypiques ou génotypiques. Les valeurs seuils (angl. «breakpoint») pour le dépistage d'un mécanisme de résistance sont en règle générale plus faibles que les valeurs seuil cliniques.

❖ **Méthodes de test phénotypiques :**

Méthodes phénotypiques de confirmation (sur la base des recommandations de l'EUCAST pour la détection de mécanismes de résistance, v2, juillet 2021):

Disques combinés : Pour la confirmation de BLSE ou d'une carbapénémase, par ex., des disques spécifiques avec des substances inhibitrices (inhibiteurs de bêta lactamase) sont employés pour les différentes bêta lactamases. Si la zone d'inhibition devient plus grande du fait de l'inhibiteur de bêta-lactamase, il est possible de conclure à la présence d'une bêta-lactamase correspondante [14].

Méthode de test biochimique : L'hydrolyse du carbapénème ou d'un autre antibiotique bêta-lactame est démontrée en présence de la bactérie au moyen d'un changement de couleur induit par le pH. Le clivage de l'anneau bêta-lactame réduit le pH et le milieu se colore.

Méthode basée sur la MALDI-TOF MS («spectrométrie de masse à temps de vol pour la désorption-ionisation laser assistée par matrice»): Dans le cadre de la méthode de spectrométrie de masse, un carbapénème est incubé avec une bactérie. Si une carbapénémase est produite par la bactérie, celle-ci clive le carbapénème. Le produit de clivage peut être mis en évidence par le spectromètre de masse [15].

❖ **Méthodes génotypiques**

Les méthodes génotypiques permettent la mise en évidence directe de gènes de résistance à partir d'un isolat de culture voire d'un échantillon du patient. La mise en évidence directe du mécanisme de résistance représente un gain de temps considérable. Toutefois, ces méthodes sont en règle générale

coûteuses, et seuls des gènes de résistance spécifiques peuvent être recherchés. Elles trouvent bon nombre d'applications par ex. pour la mise en évidence d'une carbapénèmase (OXA-48, KPC, NDM etc.) ou de gènes codant pour une BLSE (groupe CTX-M-1 ou M-9) dans les entérobactéries et les bactéries non fermentaires telles que *P. aeruginosa* [15], d'ERV avec mise en évidence de gènes *vanA* ou *vanB* , ou de SARM avec la mise en évidence de *mecA* ou *mecC* . La détermination est ici directement réalisée à partir d'une seule colonie, mais elle peut, en fonction de la bactérie, également être réalisée directement à partir du matériel du patient, ce qui se fait notamment pour la mise en évidence de la résistance à la rifampicine de *Mycobacterium (M.) tuberculosis* directement à partir d'expectorations. Différents procédés techniques moléculaires sont disponibles, comme les systèmes de PCR en temps réel (par ex. GeneXpert®), l'amplification isothermique (par ex. Amplex) ou PCR avec panels (par ex. Biofire®).

❖ Séquençage du génome

Grâce aux procédés technologiques les plus récents, le génome bactérien entier peut être séquencé. La méthode du WGS emploie généralement des isolats bactériens. Toutefois, des protocoles pour le séquençage directement à partir de l'échantillon du patient sont de plus en plus souvent développés. Le séquençage directement à partir du matériel du patient est certes très prometteur par ex. pour la détection des résistances aux antibiotiques de *M. tuberculosis*, mais encore plutôt dans le contexte expérimental. La méthode du WGS permet en outre un typage haute résolution ainsi que la classification des isolats dans un contexte moléculaire épidémiologique. De plus, tous les gènes séquencés peuvent être comparés

avec des banques de données plus grandes (par ex. ARG-ANNOT, ResFinder, CARD), permettant également la détection de gènes de résistance plus rares.

Actuellement, ces analyses basées sur le séquençage ne sont pas réalisées de manière routinière, mais les progrès techniques permettront dans un futur proche d'établir des profils de résistance très rapidement.

D. Les bactéries multirésistantes :

1. Définition :

Une BMR est définie après effort conjoint de l'European Society of Clinical Microbiology Infectious Disease (ESCMID) et du center for diseases control (CDC) comme une bactérie ayant acquis une résistance à au moins trois molécules de trois familles ou groupes d'antibiotiques différents auxquels elle est normalement sensible par mutation ou acquisition de gènes supplémentaires. La définition est à la base quantitative.

Exemple : *Pseudomonas aeruginosa* résistant à l'amikacine, la ceftazidime et aux fluoroquinolones.

A côté de cette définition quantitative, sont considérées également comme BMR des bactéries qui ont un mécanisme de résistance qui touche la principale classe d'antibiotique utilisée en thérapeutique, même si elles restent sensibles à beaucoup d'autres molécules.

Exemple : les *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), qui sont devenus résistants à toutes les bêtalactamines et nécessitent l'utilisation de molécules alternatives toxiques (vancomycine) et/ou coûteuses (daptomycine, linézolide).

Exemple : les entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre élargi (EBLSE) pour lesquelles les céphalosporines de 3ème génération

(céfotaxime, ceftriaxone) qui sont utilisées en première intention dans les infections sévères sont devenues inactives.

Dans certaines situations particulières (patients hospitalisés en réanimation), certaines souches d'*Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème (ABRI) sont considérées comme des BMR. Ces mêmes souches retrouvées dans d'autres services de courts, moyens ou long séjour ne seront plus considérées comme BMR et ne nécessiteront plus de mesures particulières pour la prise en charge des patients qui les hébergent.

2. Les principales BMR :

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

Les staphylocoques sont des bactéries sphériques aérobie-anaérobie facultative a gram positif, Le SARM, parfois appelé « staphylocoque » ou tout simplement « staph » est un staphylocoque a coagulase positive. Il a été nommé ainsi par Rosenback en 1884 en raison de la production de caroténoïdes donnant à la bactérie sa pigmentation de surface caractéristique [16]. C'est une bactérie commune que l'on trouve généralement sur la peau de personnes en bonne santé. Si le staphylocoque pénètre dans le corps, il peut par contre causer des infections cutanées légères, telles que des furoncles ou des boutons, ou des infections graves, comme une pneumonie ou une bactériémie. Le SARM présente de nombreuses résistances aux antibiotiques. Les souches résistantes à la méticilline sont notamment responsables d'un nombre important d'infections chez les patients en réanimation et donc causent une augmentation des couts associés aux soins et une augmentation de la mortalité.

b. Les Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (EBLSE):

Les entérobactéries sont des bacilles à Gram négatif. Ils constituent des hôtes normaux ou pathologiques du tube digestif de l'homme, d'où leur appellation « Entérobactéries» [17]. Ces bactéries sont fréquentes et représentent plus de 80% des germes isolés. Les entérobactéries sont responsables d'infections nosocomiales ou communautaires. La fréquence et la gravité de ces dernières engendrent des résistances aux antibiotiques suite à leur utilisation itérative entraînant ainsi une difficulté de la prise en charge des infections à entérobactéries [18]. Les entérobactéries produisent des enzymes inactivant les bêtalactamines, y compris celles de large spectre à l'exemple des céphalosporines de 3ème génération [19] d'où leur appellation « Bêta lactamases à spectre élargi » (BLSE).

Les BLSE sont des enzymes appartenant à la classe A ou D de la classification d'Ambler, responsables de l'hydrolyse des pénicillines, des céphalosporines de première, deuxième, troisième et quatrième génération (C1G, C2G, C3G et C4G) et de l'aztréonam. Elles n'ont aucune action sur les carbapénèmes qui sont inhibées par les les inhibiteurs des β - lactamases (acide clavulanique, tazobactam et sulbactam). La plupart des BLSE émanent de mutations ponctuelles codant pour le site actif des β lactamases TEM-1 et SHV-1. Cependant, de nombreuses enzymes non apparentées ont également été décrites (OXA, CTX-M, PER, VEB, GES, BES, TLA, SFO, et IBC) . Plus de 230 BLSE ont été décrites dans le monde et constituent un problème primordial de santé publique. En effet, les souches productrices de BLSE sont impliquées dans les épidémies nosocomiales, particulièrement dans les unités de soins

intensifs engendrant une multirésistance aux différents traitements. Ces bactéries sont responsables d'infection entraînant un coût économique conséquent, un allongement de la durée d'hospitalisation des patients et une morbi mortalité importante.

Les EBLSE ne se limitent plus qu'au milieu hospitalier, mais sont également isolées dans le milieu communautaire.

c. Pseudomonas aeruginosa multirésistant :

Le *Pseudomonas aeruginosa* (PA) est une bactérie à Gram négatif ubiquitaire qu'on retrouve dans l'environnement notamment dans les sols, les plantes, les environnements humides, en milieu aqueux mais également dans les structures de soins. En effet, dans ces établissements, la transmission se fait à travers l'utilisation de solutions aqueuses, des équipements de ventilation mécanique, des nébuliseurs réutilisables etc. Par ailleurs, le PA peut être acquis lors d'un manuportage par le biais de soins apportés aux malades, entre les patients ou à travers les sources d'eau. Les infections nosocomiales au PA sont considérées comme sévères en raison de la virulence de la bactérie, de sa résistance à de nombreux antibiotiques et donc de l'échec thérapeutique qui en découle, et également des comorbidités des patients. La multirésistance est complexe et implique plusieurs mécanismes.

Le PA résiste naturellement aux aminopénicillines, les céphalosporines de 1ère, 2ème ou 3ème génération (Céfotaxime, Ceftriaxone), les anciennes fluoroquinolones (Péfloxacine, Norfloxacine), mais aussi au Tétracycline, au Cotrimoxazole, et aux Phénicolés. La résistance acquise quant à elle repose sur plusieurs processus notamment

l'imperméabilité membranaire, l'inactivation enzymatique, la mutation de cible ainsi que l'efflux actif [20]. Dans les unités de soins intensifs, le PA a un impact important dans les infections bronchopulmonaires puisqu'il est responsable d'environ 20% des bronchopneumopathies chez les patients ventilés (VAP). La mortalité liée aux VAP à PA est plus élevée (60 à 70%) que celle liée aux autres espèces bactériennes (20 à 50%) [21]. Cette sévérité est liée principalement à la résistance du PA aux antibiotiques engendrant ainsi une difficulté thérapeutique [22]. Par ailleurs, le PA est responsable à un degré moindre de bactériémies et d'infections urinaires.

d. Acinetobacter baumannii résistant à l'imipénème :

La multirésistance aux antibiotiques chez l'A.baumannii notamment aux carbapénèmes (considérées comme le traitement de choix des infections impliquant ce germe) limite les possibilités thérapeutiques.

L'Acinetobacter baumannii (A. baumannii) est un coccobacille à Gram négatif non fermentaire, ubiquitaire qui est perçu comme étant pathogène bactérien émergent le plus important [23].

Dans les milieux hospitaliers l'A. baumannii persiste longtemps et sa transmission est manuportée.

Il est responsable de multiples infections telles que les bactériémies, les pneumopathies acquises sous ventilation, les surinfections de plaies, les méningites post opératoires ou encore infections urinaires . Ces infections sont principalement dues aux séjours en unité de soins intensifs, la présence de matériel invasif (ventilation mécanique, cathéters intravasculaires, sonde urinaire) et aux suites post opératoires [24].

L'*A.baumannii* présente une très forte résistance aux antibiotiques, conduisant rapidement à une multirésistance et souvent à des impasses thérapeutiques. En 2017, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a classé l'*A. baumannii* parmi les pathogènes prioritaires critiques pour l'antibiorésistance. Il a en effet été classé parmi les 6 pathogènes multirésistants aux antibiotiques les plus sévères et les plus communs, responsables d'infections associées aux soins [25].

e. Les Entérobactéries productrices de carbapénèmase (EPC) :

Les carbapénèmes sont une classe d'antibiotiques appartenant à la famille des bêtalactamines, à large spectre antimicrobien. Aujourd'hui les molécules commercialisées sont : l'Imipénème, l'Ertapénème, le Doripénème et le Méropénème.

Actuellement on a noté au niveau mondial une émergence des entérobactéries productrices de carbapénèmase (EPC).

Ces infections sont associées à des coûts élevés et une morbi-mortalité et à cause du nombre restreint des alternatives thérapeutiques ils causent des problèmes majeurs de traitement [26].

Ils sont actifs sur les bacilles à Gram négatif particulièrement les entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*.

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

Les carbapénémases sont des bêta lactamases ayant une activité hydrolytique vis à vis des carbapénèmes. L'émergence de ces enzymes est décrite de façon croissante dans le monde entier et constitue un réel problème

pour la santé publique, les carbapénèmes représentant très souvent les dernières molécules actives de l'arsenal thérapeutique pour combattre les bactéries multirésistantes.

Chez les entérobactéries, la résistance aux carbapénèmes est due à deux principaux mécanismes : une diminution qualitative et/ou quantitative de la perméabilité membranaire bactérienne associée à la surexpression d'enzymes possédant une très faible activité hydrolytique vis-à-vis des carbapénèmes, ou l'acquisition de gènes codant pour des enzymes pouvant hydrolyser les carbapénèmes : les carbapénémases.

f. Enterococcus faecium résistant aux glycopeptides (ERG):

Les entérocoques sont des bactéries à Gram positif, anaérobies facultatives commensales du tube digestif de l'Homme et de nombreux animaux [27].

Une vingtaine d'espèces d'entérocoques a été décrite, mais plus de 95% des infections à entérocoques sont causées par seulement deux espèces : *Enterococcus faecalis* (80–90%) et *Enterococcus faecium* (5–10%). Elles sont peu pathogènes, responsables parfois d'infections communautaires, urinaires ou digestives (alors souvent en association avec des entérobactéries), et rarement d'endocardites.

Les entérocoques sont naturellement résistants à de nombreux antibiotiques comme les céphalosporines, les aminosides de bas niveau, la clindamycine, les fluoroquinolones, le cotrimoxazole. Les entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG), parfois aussi appelés entérocoques résistants à la vancomycine (ERV), sont des entérocoques ayant développé une

résistance non naturelle à au moins un des antibiotiques de la famille des glycopeptides : la vancomycine et la teicoplanine.

II. LES BACTÉRIÉMIES :

1. Définition :

Une bactériémie est définie par la présence de bactéries dans la circulation sanguine. Le sang est normalement un liquide biologique stérile. La mise en évidence de bactéries dans le sang est donc à priori anormale. La bactériémie est identifiée par une hémoculture. Elle peut être le résultat d'actes ordinaires tels que le brossage des dents, ou d'actes médicaux, ou peut être provoquée par des infections telles qu'une pneumonie ou une infection urinaire. Habituellement, une bactériémie n'est accompagnée d'aucun symptôme mais parfois les bactéries s'accumulent dans le sang donnant des septicémies ou au niveau de certains tissus ou organes et sont responsables d'infections graves. Au cas où une bactériémie est suspectée, l'administration d'antibiotiques à large spectre est préconisée. Le traitement est ensuite adapté en fonction des résultats des cultures pour une meilleure efficacité du traitement [28].

2. Physiopathologie :

C'est à partir d'une porte d'entrée que les germes pénètrent dans l'organisme. Ces derniers se multiplient à proximité de la porte d'entrée formant ainsi un foyer infectieux primaire localisé. Ainsi les germes passent dans la circulation sanguine normalement stérile. Ainsi le système phagocytaire mononucléaire sera donc activé pour essayer d'éliminer ces microorganismes. Cependant devant une charge bactérienne élevée, ce

PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE ET BACTERIOLOGIQUE DES BACTERIEMIES A BACTERIES MULTIRESISTANTES EN REANIMATION

Le système risque d'être dépassé, ceci aboutit à la formation de foyers infectieux secondaires ou métastases septiques à distance [29, 30].

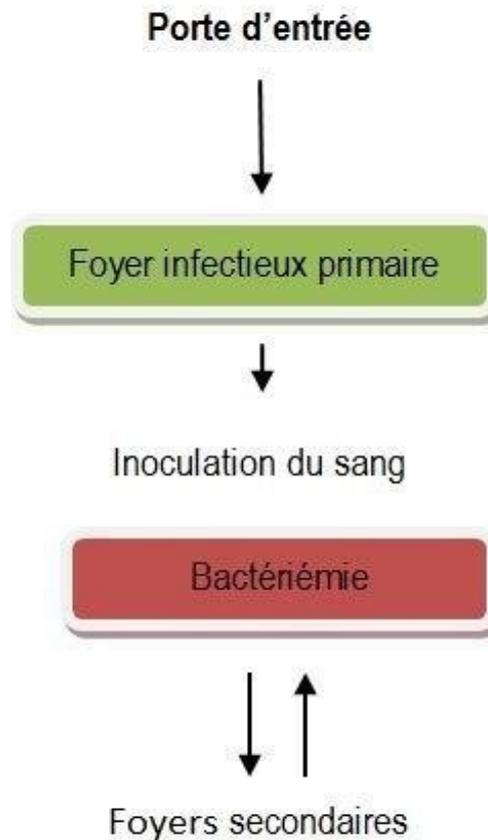


Figure 9. Physiopathologie d'une bactériémie [30]

Il existe quelques schémas physiopathologiques des bactériémies :

❖ Bactériémie d'origine thrombophlébitique :

Une réaction inflammatoire se développe à partir d'un foyer infectieux initial cutané ou muqueux, aboutissant à une thrombophlébite (inflammation d'une veine accompagnée d'un caillot sanguin au siège de l'inflammation). Le caillot se dissocie en petits fragments (emboles septiques) grâce à des enzymes microbiennes protéolytiques comme les fibrinolysines, qui suivent le courant sanguin. Généralement ces emboles sont facilement phagocytés par leur petite taille mais quelques fois certains y échappent entraînant ainsi la formation de

PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE ET BACTERIOLOGIQUE DES BACTERIEMIES A BACTERIES MULTIRESISTANTES EN REANIMATION

localisations secondaires, principalement au niveau pulmonaire, ostéoarticulaire et endocardique.

Ce type de bactériémie est caractérisé par une fièvre irrégulière qui se manifeste à la suite de chaque décharge bactérienne. Les principales bactéries responsables des bactériémies à point de départ thrombophlébitique sont les staphylocoques notamment *S aureus*, les streptocoques, les pneumocoques, les entérobactéries, le *Pseudomonas aeruginosa* et les bactéries anaérobies strictes surtout *Bactéroïdes fragilis* [29,30].

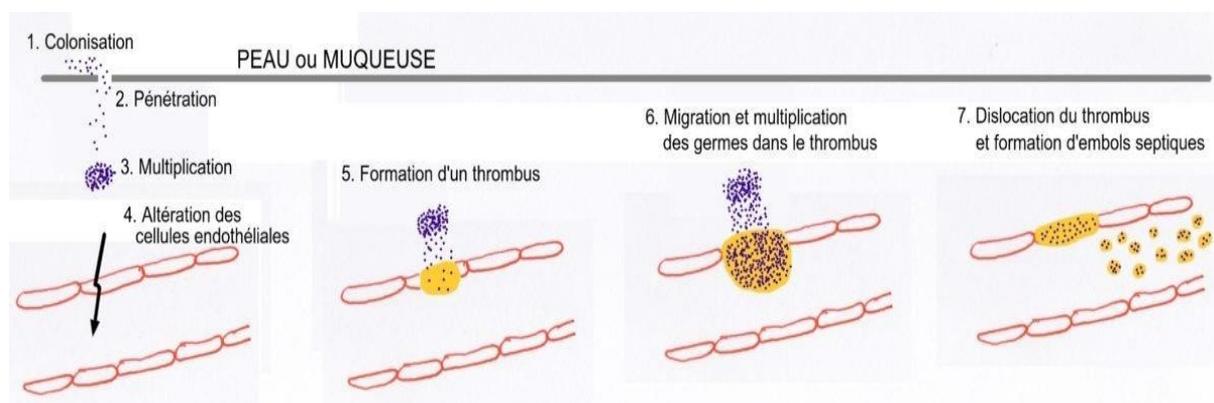


Figure 10. Mécanisme simplifié des bactériémies d'origine thrombo-embolique [30]

❖ Bactériémie d'origine lymphatique :

Ce type de bactériémie a souvent une porte d'entrée digestive et rarement observé. Les bactéries traversent la peau ou la muqueuse puis atteignent les ganglions lymphatiques via les vaisseaux lymphatiques afférents. La plupart des bactéries présentes dans les ganglions sont lysées et leurs endotoxines sont donc libérées dans le sang d'où le risque fréquent d'obtenir un choc endotoxinique. La fièvre est régulière dans ce type de bactériémie vu la décharge bactérienne continue. Les agents pathogènes impliqués dans les bactériémies à point de départ lymphatique sont

généralement Salmonella typhi, Salmonella paratyphi A et B et Brucella spp, La peste bubonique .

❖ **Bactériémie d'origine endocardique :**

A partir d'une porte d'entrée muqueuse ou dentaire, les germes atteignent la circulation sanguine et colonisent un coagulum de fibrine au niveau soit de l'endocarde lésé particulièrement valvulaire qui est mal vascularisé, soit d'un matériel étranger. Il en résulte la formation d'une végétation endocardique constituant ainsi un foyer infectieux à partir duquel les bactéries ou leurs toxines sont libérées de manière progressive et permanente dans la circulation sanguine.

Les germes responsables de ces bactériémies sont généralement les streptocoques et les staphylocoques.

❖ **Bactériémie par effraction :**

Généralement, le germe est introduit dans le circulation sanguine par l'introduction de dispositifs intravasculaires tels les cathéters, par le biais de matériel (sonde, drains, endoscopes...) ou bien lors d'intervention de la chirurgie digestive. Ces bactériémies touchent particulièrement les patients immunodéprimés. Les agents étiologiques sont donc ceux des infections nosocomiales : staphylocoques, entérobactéries, Pseudomonas, entérocoques, Acinetobacter.

3. Facteurs de risques :

Il n'existe pas des facteurs de risque bien déterminés de la multirésistance, mais la prise préalable d'un antibiotique et l'âge du patient sont considérés comme facteurs de risque de résistance bactérienne peu importe le site infecté, et la flore bactérienne en cause.

Peu d'études ont démontré qu'il existe un lien entre l'utilisation d'antibiotiques et la résistance bactérienne néanmoins la relation entre les deux a été prouvée par des éléments indirects.

Le sondage urinaire, la chambre implantable sous-cutanée et l'immunodépression sont incriminés dans les infections nosocomiales, et sont par conséquent une source d'antibiorésistance puisque le risque de développer une infection nosocomiale est deux fois plus élevé chez les patients immunodéprimés (affections malignes, séropositifs pour le VIH, traitements immunosuppresseurs), et 4 à 6 fois plus élevé en cas d'escarres ouvertes ou de port d'un dispositif invasif (cathéter intravasculaire, sonde urinaire ou endotrachéale) [31][32].

4. Moyens de lectures :

a. Hémoculture :

Les bactériémies représentent un problème majeur de santé publique avec un taux de mortalité élevé, le pronostic étant influencé de manière critique par le retard du traitement. Ainsi un diagnostic rapide et précis des agents pathogènes améliore de manière remarquable la prise en charge des patients. Cependant, l'hémoculture demeure l'outil de première ligne pour le diagnostic des bactériémies. Au cours des deux dernières décennies, des améliorations majeures ont été apportées aux performances de diagnostic des hémocultures touchant la phase pré-analytique et le délai d'obtention des résultats [33].

b. Indications :

Devant toute fièvre d'origine indéterminée, et surtout en présence de signes cliniques évoquant un sepsis, une hémoculture doit être réalisée, dont

le but de détecter la présence de bactéries, de levures ou de champignons dans le sang . La recherche d'une étiologie en cas d'endocardite infectieuse, l'orientation de la recherche du foyer infectieux indéterminé ainsi que l'amélioration du choix de l'antibiothérapie [34].

c. Prélèvement :

La réalisation des hémocultures nécessite le respect de mesures d'asepsie stricte, à savoir l'hygiène des mains de l'opérateur, la désinfection soigneuse de la zone de ponction ainsi que le port des gants. La ponction doit se faire à partir d'une veine périphérique, mais en cas de suspicion d'une bactériémie sur cathéter central, une ponction concomitante à partir de ce dernier doit être réalisée. Le prélèvement d'une hémoculture se fait généralement par l'encensement d'un flacon en aérobiose suivi d'un autre en anaérobiose, après la désinfection de l'opercule. Le volume prélevé dans chaque flacon doit être de 10 ml en raison de la faible concentration sanguine en bactéries (moins de 1 UFC/ml), ceci doit être réalisé idéalement avant le début de toute antibiothérapie. La réalisation de plus de 3 hémocultures s'est avérée sans intérêt vu le risque d'exposition du patient à une spoliation sanguine [35].

La qualité du diagnostic est indépendante de l'intervalle entre deux prélèvements, ainsi la sensibilité de l'examen ne sera pas améliorée par la réalisation du prélèvement au moment d'un pic fébrile. En utilisant des volumes égaux de sang, sur une période allant d'une heure à 24 heures, la détection des bactériémies est équivalente, que le mode de prélèvement soit unique ou multiple, bien que ce dernier ait des inconvénients tel que le nombre élevé des faux-positifs vu le risque de contamination, souvent cutanée, à

PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE ET BACTERIOLOGIQUE DES BACTERIEMIES A BACTERIES MULTIRESISTANTES EN REANIMATION

chaque ponction ainsi que le risque de prélever un volume sanguin insuffisant qui est le paramètre le plus influent sur la sensibilité de l'examen. En cas de suspicion d'une endocardite, les prélèvements des flacons doivent se faire de manière espacée dans le temps afin de documenter le caractère persistant de l'infection [35].



Figure 11. Flacons d'hémoculture aérobie (gauche) et anaérobie (droite) [36]

PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE ET BACTERIOLOGIQUE DES BACTERIEMIES A BACTERIES MULTIRESISTANTES EN REANIMATION

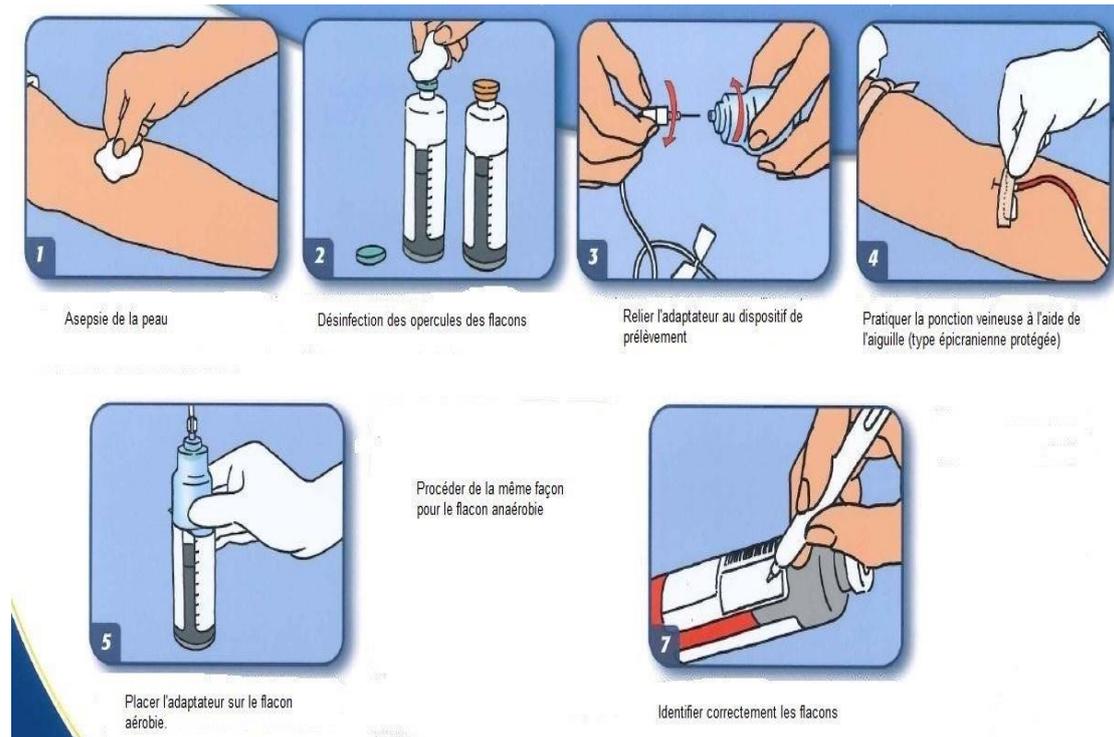


Figure 12. Procédure de prélèvement des hémocultures [37].

Aujourd'hui, de nouveaux dispositifs de prélèvement sont utilisés tel que le Steripath®. Il s'agit de systèmes stériles qui collectent le sang en circuit fermé, ils dévient 1 à 2 ml du sang de la ponction veineuse initiale, généralement responsables des contaminations, dans une chambre de dérivation isolée, le reste du sang veineux est donc recueilli dans les flacons d'hémoculture. Ces dispositifs ont montré leur efficacité dans la réduction des taux de contaminations sans influencer la sensibilité de la détection des vraies bactériémies, ceci permettant d'éviter l'usage inutile des antibiotiques de réduire les coûts et les durées d'hospitalisation [38].

d. Etiquetage et acheminement au laboratoire :

Afin d'assurer une incubation rapide des flacons d'hémoculture, ces derniers doivent être acheminés le plus tôt possible au laboratoire de bactériologie. Il est indispensable d'étiqueter correctement chaque flacon, et

de rédiger une demande sur laquelle figureront le nom, le prénom, l'âge et le service d'hospitalisation du patient, ainsi que la date, l'heure et le mode de prélèvement. Il est nécessaire de mentionner les renseignements cliniques du malade sans oublier une éventuelle antibiothérapie en précisant sa nature [39].

e. Les milieux et les conditions de culture des flacons :

Le sang des patients contient de nombreuses substances antibactériennes :

Complément ou antibiotiques par exemple.

Au cours de ces dernières années, la composition des milieux utilisés a évolué, en partie grâce à l'arrivée des systèmes automatisés. Ils contiennent du dioxyde de carbone et des facteurs de croissance variés comme la L-cystéine ou le pyridoxal afin de faciliter la détection des bactéries de culture lente ou difficile, comme certaines espèces de streptocoques (*Streptococcus adjacens*, *S. defectivus*), les bactéries du groupe HACEK (*Haemophilus sp*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardio bacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*) ou *Brucella spp.* [40].

f. Incubation et détection de la croissance bactérienne :

❖ Incubation des flacons :

Une incubation à 37°C pendant sept jours est recommandée pour les systèmes manuels. La lecture est visuelle et doit être réalisée deux fois par jour au cours des 48 heures puis seulement une fois par jour pour les cinq jours suivant. En revanche, pour les systèmes automatisés, une incubation de cinq jours suffit. Au-delà de ce délai, les bactéries détectées sont généralement des contaminants qui étaient présentes en très faible quantité. Cependant, quel que soit le système utilisé, la prolongation de l'incubation est

parfois nécessaire, notamment le cas des micro-organismes particuliers comme les bactéries du groupe HACEK (Haemophilus aphrophilus/paraphrophilus, Actinobacillus Actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens et le genre Kingella) et Brucella spp. ou lorsqu'une endocardite est soupçonnée [41].

❖ **La détection automatisée des hémocultures positives :**

Des automates permettent aujourd'hui de détecter les hémocultures positives grâce à la mise en évidence de produits métaboliques générés lors de la croissance bactérienne (CO₂, ion H⁺).

g. Démarche diagnostique au laboratoire :

Au laboratoire de bactériologie, l'incubation des flacons d'hémoculture peut être manuelle ou automatisée. La méthode manuelle se base sur l'incubation des flacons à 35°C pendant 7 jours, en réalisant des lectures visuelles deux fois par jour durant les premières 48 heures, puis une seule fois par jour durant les jours suivants, elle consiste à chercher la présence d'un trouble du milieu, une hémolyse, un coagulum, de colonies au fond du flacon ou de production de gaz [39].

Actuellement, les techniques manuelles ne sont plus recommandées pour établir le diagnostic des bactériémies [34]. En revanche, les méthodes automatisées nécessitent une incubation de cinq jours seulement, les germes retrouvés au-delà de cette durée sont généralement des contaminants. La déclaration de la positivité des flacons se fait par une alarme visuelle et/ou sonore [39]. La sensibilité et la précocité du diagnostic sont remarquablement améliorées par les systèmes automatisés. Ils assurent une croissance

PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE ET BACTERIOLOGIQUE DES BACTERIEMIES A BACTERIES MULTIRESISTANTES EN REANIMATION

bactérienne plus rapide grâce à l'agitation permanente des flacons et la détection continue de la croissance qui est réalisée toutes les 10 minutes.

Le principe de la détection varie en fonction des automates. Elle est basée soit sur la mesure indirecte du CO₂ produit par les bactéries, soit sur la mesure directe de la variation de la pression de l'atmosphère à l'intérieur du flacon.

La première technique consiste à détecter la diminution du pH résultant de la production de CO₂ ; dans chaque flacon se trouve un détecteur de CO₂ contenant un indicateur de pH, il est séparé du bouillon grâce à une membrane semi-perméable ne permettant qu'au CO₂ de passer. A chaque flacon correspond une cellule de lecture, la déclaration de la positivité se fait selon un algorithme de mesure. La seconde technique permet par le biais d'une sonde présente à chaque position de flacon, de mesurer la variation de pression atmosphérique résultant de la consommation et/ou de la production de gaz par les bactéries [34].

Actuellement, il existe différents automates tels que le Bactec® (Becton-Dickinson), le BacT/ALERT® (bioMérieux) et le VersaTREK® (Trek Diagnostic System) .



Figure 13. Bactec 9240 (Becton Dickinson) [42].

Une fois qu'un flacon d'hémoculture est déclaré positif, un examen microscopique et une subculture doivent être réalisés systématiquement. Sous un poste de sécurité microbiologique, après désinfection de l'opercule, et à l'aide d'une seringue et du dispositif fourni par le fabricant, du bouillon est prélevé sur deux lames, une pour l'examen direct permettant de visualiser la morphologie et la mobilité des microorganismes et l'autre pour la coloration de Gram. Le résultat est ensuite communiqué rapidement au clinicien. Les subcultures sont réalisées sur des milieux adaptés à la morphologie bactérienne observées dans l'examen microscopique et au contexte clinique du patient.

En cas de culture monomicrobienne, des milieux gélosés non sélectifs sont utilisés telles que les géloses supplémentées de sang, l'incubation se fait à 35°C en atmosphère aérobie, anaérobie et CO₂. En cas de mélange de bactéries, d'autres milieux peuvent être utilisés telle que la gélose CLED (Cystine Lactose Electrolyte Deficient) pour les bacilles à Gram négatif, la gélose ANC (acide nalidixiquecolistine) ou la gélose CAP (colistine–aztreonam)

afin d'isoler sélectivement les bactéries à Gram positif [39]. D'autres milieux peuvent être rajoutés dans le cas d'un examen microscopique en faveur de levures tel que le milieu Sabouraud chromogène [34]. Un repiquage ultérieur peut s'avérer nécessaire si les cultures sont négatives, pour cela les flacons doivent être conservés à température ambiante . En revanche, si l'examen microscopique ne révèle aucun microorganisme, le flacon d'hémoculture doit être réinséré dans l'automate selon les recommandations du fournisseur.

Quand une hémoculture est monomicrobienne, il est possible de réaliser un antibiogramme directement à partir du bouillon soit manuellement à l'aide d'une galerie soit à l'aide d'un automate. En revanche, quand elle est polymicrobienne, l'identification et l'étude de la sensibilité aux antibiotiques se fera à partir des colonies des repiquages. En outre, la spectrométrie de masse a montré une bonne sensibilité et spécificité d'identification des germes soit directement à partir du bouillon soit après culture.

Des techniques de biologie moléculaire permettent l'identification de différents microorganismes ainsi que la recherche de gènes de résistance et ce directement à partir du flacon d'hémoculture positif. Plusieurs kits et systèmes employant ces techniques sont aujourd'hui utilisés tels que le kit Xpert® MRSA/SA BC (Cepheid), les kits Genotype BC® ainsi que le système FilmARRAY® Blood Culture Identification Panel (bioMérieux) [39]. Certains agents infectieux tels que le Staphylococcus aureus, les entérobactéries, le Streptococcus pneumoniae, le Pseudomonas aeruginosa, Brucella, Pasteurella, Listeria ou Candida sont toujours considérés comme pathogènes en cas de leur isolement dans une hémoculture même à partir d'un seul flacon .

PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE ET BACTERIOLOGIQUE DES BACTERIEMIES A BACTERIES MULTIRESISTANTES EN REANIMATION

Cependant quand un germe de la flore commensale tel que le Staphylocoque à coagulase négative, *Corynebacterium* spp., *Bacillus* spp. ou *Propionibacterium* spp. est isolé à partir d'un seul flacon d'hémoculture ou de deux flacons de la même hémoculture, l'interprétation fera appel essentiellement à la distinction entre une simple contamination et une véritable infection, ceci n'étant possible qu'à l'aide d'une collaboration étroite entre le bactériologiste et le clinicien.

Dans ce cas, afin de conclure une vraie bactériémie, le contexte clinique doit être compatible ainsi que la nécessité d'avoir au minimum deux flacons d'hémoculture de deux paires différentes, positives au même agent infectieux avec le même profil de sensibilité sur l'antibiogramme.

De ce fait, la réalisation d'une hémoculture unique, devrait être bannie de la pratique clinique en raison de la délicatesse de son interprétation. En cas d'isolement d'un Staphylocoque à coagulase négative, une évaluation bactério-clinique doit être conduite à la recherche de l'absence d'un dispositif intravasculaire et/ou d'un contexte d'endocardite infectieuse et ce avant de conclure une éventuelle contamination. Chez les immunodéprimés, les patients présentant des infections cutanées ou ayant subi une chirurgie abdominale avec effraction, des hémocultures polymicrobiennes peuvent être observées [59], dans ce cas toutes les espèces identifiées doivent être considérées comme étant pathogènes sauf en cas de contamination évidente.

Le plus souvent, quand les hémocultures demeurent négatives, cela prouve que le sang est réellement exempt de bactéries. Cependant devant un tableau clinique évoquant un sepsis, une endocardite infectieuse ou autre syndrome infectieux, une fausse négativité peut être suspectée, celle-ci peut

être due à différentes causes notamment la réalisation du prélèvement sous antibiothérapie ou tardivement, la ponction d'une quantité insuffisante de sang, la culture impossible du microorganisme ou l'origine non bactérienne de l'infection. Les repiquages réalisés à partir des hémocultures positives peuvent également être négatifs, cela étant dû à un microorganisme difficile à cultiver, à un choix inadéquat de conditions de subcultures ou à un temps de culture trop court [39].

L'étude de la sensibilité aux antibiotiques fait appel à des techniques manuelles ou automatisées. La méthode de diffusion sur milieu gélosé est la plus utilisée, elle consiste à inonder une gélose Mueller-Hinton ou une gélose au sang s'il s'agit de bactéries à croissance lente tels que les Streptocoques et l'Haemophilus, par une suspension préalablement préparée à partir des colonies de la subculture ou directement par dilution du bouillon d'hémoculture, ceci permettant de réduire la durée du rendu des résultats de l'antibiogramme de 12 à 24 heures. Après le séchage de la gélose, les disques imprégnés d'antibiotique sont déposés sur cette dernière. Les antibiogrammes sont ensuite incubés selon des conditions et des durées variables en fonction des bactéries. La lecture et l'interprétation des résultats des antibiogrammes se font selon les recommandations du comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie.

Actuellement, des automates tel que le BD Phoenix, permettent d'étudier la sensibilité des différentes bactéries aux antibiotiques, ceci se fait à l'aide de milieux liquides grâce à la méthode des concentrations minimales inhibitrices [43].

PATIENTS ET METHODES

PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE ET BACTERIOLOGIQUE DES BACTERIEMIES A BACTERIES MULTIRESISTANTES EN REANIMATION

PATIENTS ET METHODES :

CONCEPTION DE L'ÉTUDE : C'est une étude rétrospective qui a été réalisée au centre hospitalier universitaire CHU Hassan II de Fès, sur une période de 3 ans de janvier 2020 à décembre 2022.

Notre étude se concentre sur les bactériémies causées par les germes multirésistants et vise à élucider les facteurs associés à leur émergence et à leur propagation ainsi qu'à étudier leur profil de résistance. Pour ce faire, des hémocultures ont été collectées auprès de patients admis au service de réanimation. La collecte a été effectuée conformément aux protocoles d'asepsie, en utilisant des kits de prélèvements stériles. Les échantillons ont été acheminés au laboratoire de microbiologie.

Au laboratoire, les échantillons ont été traités en suivant des procédures standardisées, incluant l'isolement des bactéries, la réalisation de tests de sensibilité aux antibiotiques et l'identification moléculaire des gènes de résistance. Les données obtenues ont été analysées statistiquement pour identifier les tendances et les corrélations entre les profils de résistance et les caractéristiques cliniques des patients. Cette approche méthodologique rigoureuse permettra d'apporter des éclairages essentiels sur les mécanismes sous-jacents des bactériémies à bactéries multirésistantes, ouvrant ainsi la voie à de potentielles stratégies de prévention et de traitement plus ciblées.

COLLECTE DES DONNÉES : Les caractéristiques démographiques de base, les détails cliniques, les résultats de laboratoire, les données thérapeutiques ainsi que l'évolution des patients ont été recueillis pour chaque hémoculture positive à bactéries multirésistantes (BMR), à partir des dossiers des patients et des dossiers médicaux informatisés (logiciel Hosix).

PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE ET BACTERIOLOGIQUE DES BACTERIEMIES A BACTERIES MULTIREsISTANTES EN REANIMATION

Parmi les bactériémies positives à BMR, ont été inclus tous les patients présentant des preuves biologiques de septicémie. Les bactéries multirésistantes incluses dans cette étude étaient : les entérobactéries productrices de BLSE, de carbapénèmase (CPE), les entérobactéries déréprimées, l'*Acinetobacter baumannii*, et le staphylocoque résistant à la méthicilline (SARM).

L'isolement d'un seul micro-organisme multirésistant à partir de flacons d'hémocultures a été défini comme un « épisode monomicrobien ». La présence d'au moins deux bactéries multirésistantes différentes dans la même hémoculture a été qualifiée d'épisode polymicrobien.

La bactériémie à BMR était considérée comme nosocomiale lorsque le premier flacon d'hémoculture positif, est collecté après 48 heures de l'admission.

MICROBIOLOGIE : Les échantillons de sang, collectés dans des flacons BACTEC® (Becton Dickinson, USA), ont été traités par le BACTEC TM FX- 400 (Becton Dickinson diagnostics, Sparks, USA) système automatisé selon les recommandations du fabricant. Les échantillons positifs pour la croissance bactérienne ont été colorés au Gram et repiqués sur des milieux appropriés. L'identification des espèces a été réalisée à l'aide du système de microbiologie automatisé Phoenix (Becton-Dickinson Diagnostic Systems, Sparks, MD, États-Unis). Le test de sensibilité aux antimicrobiens (AST) a été réalisé à l'aide de la méthode standard de diffusion par disque sur gélose Mueller-Hinton selon les directives 2021 de l'Antibiogramme Comité de la Société française de microbiologie/Comité européen des antibiogrammes (CA- SFM/EUCAST).

PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE ET BACTERIOLOGIQUE DES BACTERIEMIES A BACTERIES MULTIRESISTANTES EN REANIMATION

La concentration inhibitrice (CMI) des antibiotiques sélectionnés a été mesurée à l'aide de la méthode de diffusion en gradient : E-test® (Bio Mérieux, Marcy L'Étoile, France). Les antibiotiques testés sont ceux recommandés par le CASFM / EUCAST en fonction du germe.

Nous avons inclus dans l'étude, tous les malades hospitalisés en réanimation pour une durée de plus de 24 heures, ayant présenté un ou plusieurs épisodes bactériémiques, confirmés sur le plan biologique et clinique durant leur séjour.

Ont été exclus de notre étude, les malades dont la durée d'hospitalisation a été inférieure à 24 heures, les hémocultures négatives, les doublons (les mêmes isolats avec le même profil de sensibilité isolés plusieurs fois chez le même patient sur une période de moins de cinq jours) et les hémocultures contaminées.

RESULTATS

I. Epidémiologie Générale :

1. Prévalence globale des BMR :

Au cours de la période de l'étude, nous avons reçu au laboratoire 1707 hémocultures du service de réanimation au cours des 36 mois, 645 étaient positives, dont 319 hémocultures à bactéries multirésistantes ont été isolées, soit 49,5 % (319 /645).

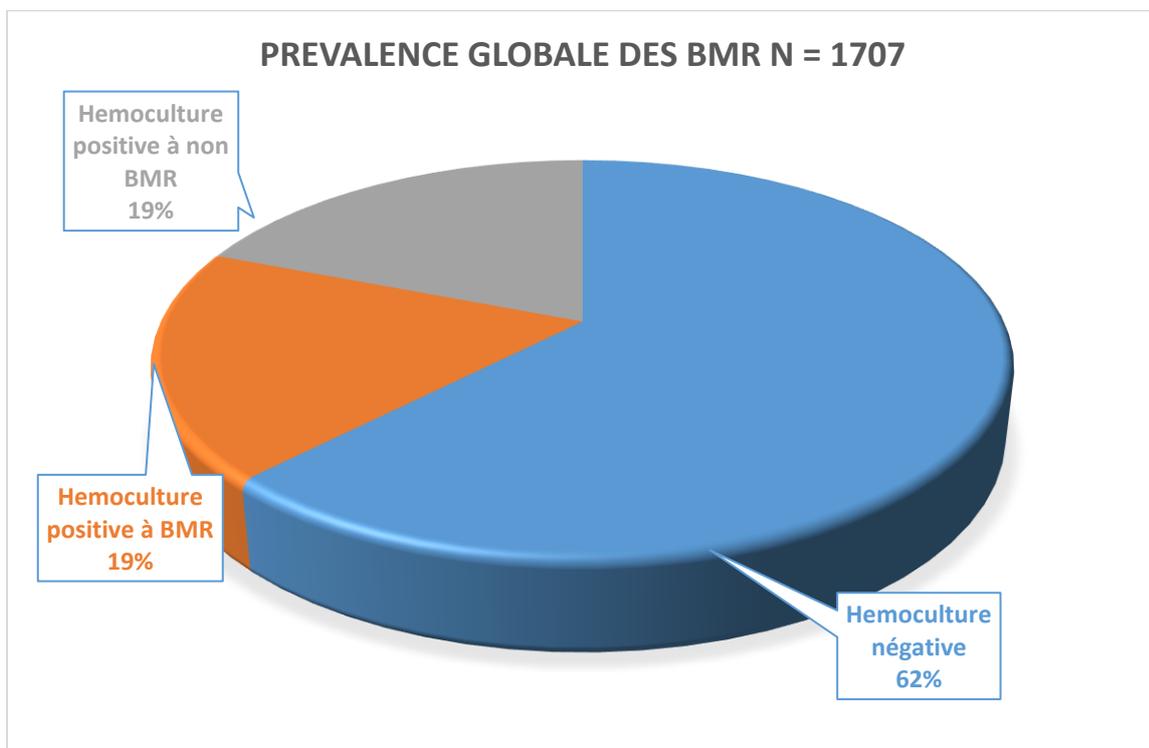


Figure 14. Prévalence globale des BMR

2. Incidence globale des BMR :

Au total, 209 hémocultures ont été retenues après avoir éliminé tous les critères d'exclusions, soit une prévalence de 12,5 % (209 /1707) et une incidence globale des bactériémies à BMR sur toutes les séries positives d'hémocultures reçues de la réanimation de 32 ,5 % (209 /645).

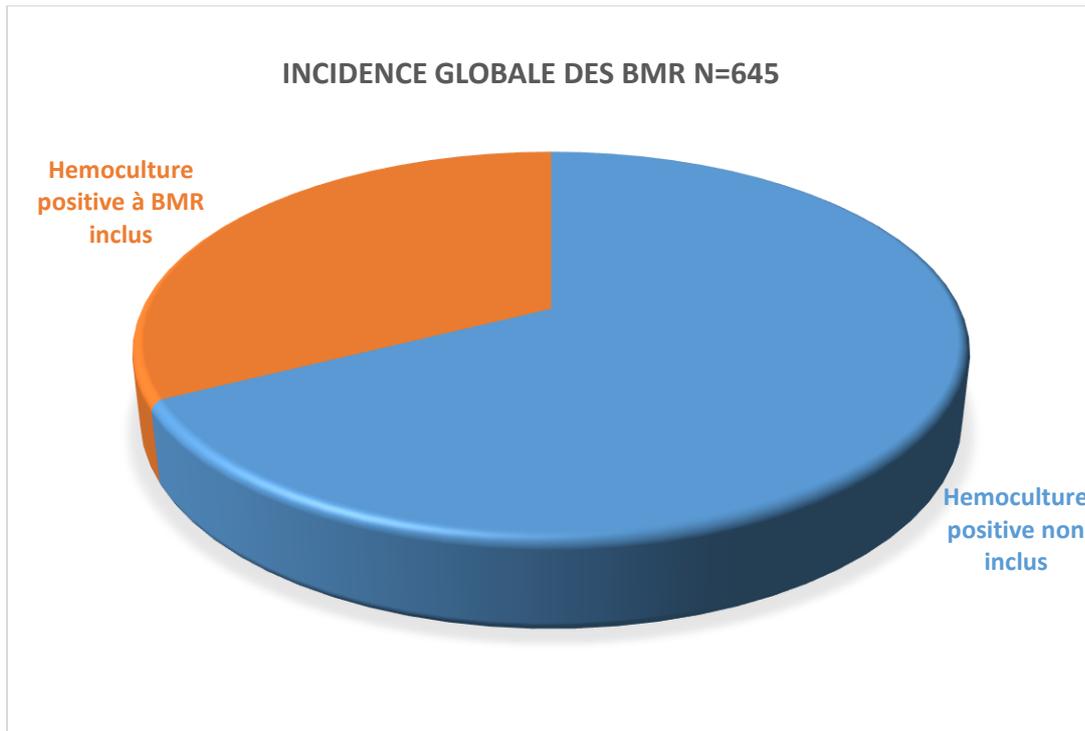


Figure 15. Incidence globale des BMR

3. Age et sexe :

La moyenne d'âge était de 36 ans avec un sexe ratio H/F = 2,4.

4. Motif d'admission :

Les motifs d'admission les plus fréquents de ces patients étaient : les traumatismes crâniens dans 45 % des cas, suivi des pathologies neurologiques dans 16% des cas, les pathologies pulmonaires dans 15% des cas ainsi que d'autres motifs moins fréquents.

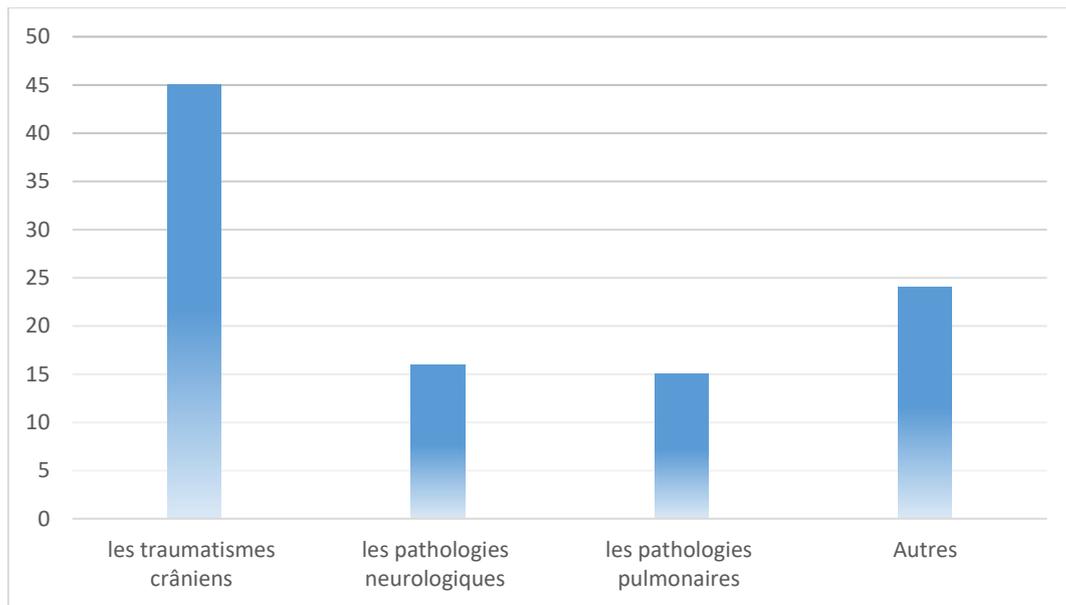


Figure 16. Les motifs d'admission en réanimation des patients étudiés

5. L'utilisation de dispositifs invasifs :

La totalité des patients avaient au moins un dispositif invasif, ainsi 98% des patients étaient intubés, 58% avaient une sonde urinaire et 77% avaient un cathéter veineux central.

6. Nombre d'épisodes bactériémiques :

Dans notre étude, 105 patients (50 %) ont présenté un épisode bactériémique unique, 85 en ont présenté deux (41%), tandis que 19 en ont présenté trois épisodes (09%). Pour chaque épisode bactériémique, nous avons reçu une série d'hémoculture centrale et périphérique.

7. Portes d'entrées :

Les portes d'entrée les plus rencontrées étaient pulmonaires, vasculaires notamment le cathéter veineux central et urinaires avec des taux respectivement de 37%, 25%, et de 23%, ainsi que d'autres portes d'entrées.

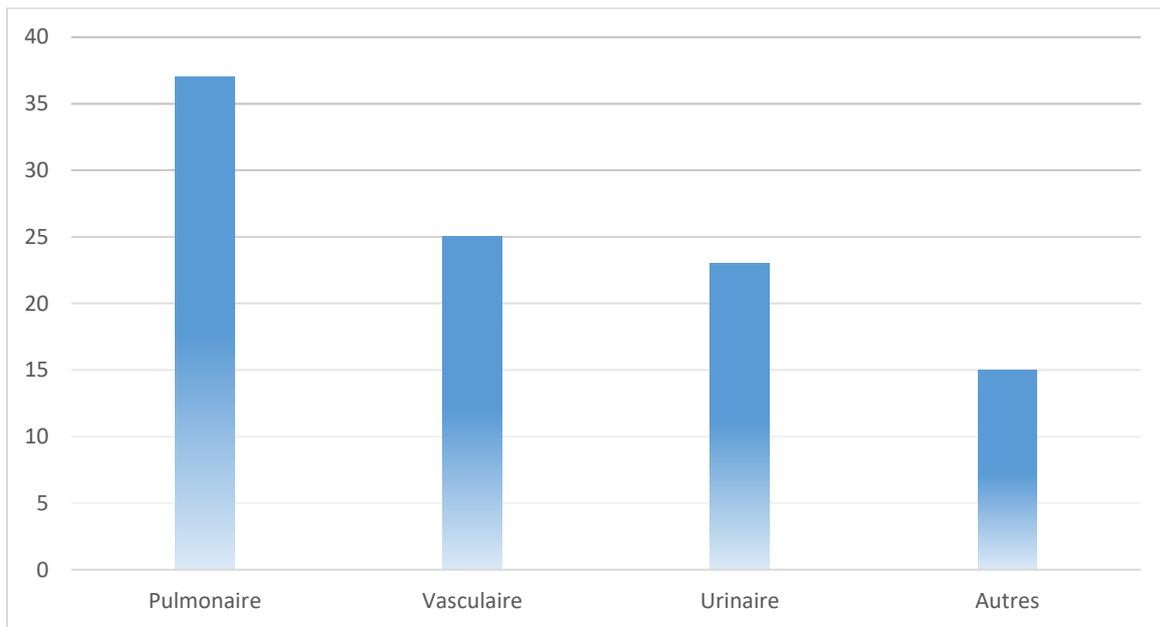


Figure 17. La répartition des bactériémies à BMR selon les différentes portes d'entrées.

II. Données microbiologiques :

1. La répartition des bactériémies à bactéries multirésistantes BMR:

Dans les 645 épisodes bactériémiques positifs inclus dans notre étude, les germes qui ont été isolés sont prédominés par les bacilles à Gram négatif. Les espèces les plus fréquemment rencontrées étaient l'*Acinetobacter baumannii* (ABMR) suivi de *Klebsiella pneumoniae*.

Tableau 1. Répartition des bactéries responsables des bactériémies

	Famille	Espèce	Effectif	Pourcentage
Bacilles à Gram négatif	Entérobactéries	Escherichia coli	55	8,5%
		Klebsiella pneumoniae	98	15%
		Klebsiella oxytoca	2	0,5%
		Enterobacter E. cloacae	7	1%
		Serratia marcescens	5	0,8%
		Proteus mirabilis	2	0,3%
		Citrobacter freundii	1	0,15%
	BGN non fermentants	Acinetobacter baumannii	264	41%
		Pseudomonas aeruginosa	20	3%
		Stenotrophomonas maltophilia	6	0,9%
		Haemophilus influenzae	1	0,15%
Cocci à Gram positif	Staphylocoques	S. aureus	87	13,5%
		SCN	56	8,7%
	Streptocoques	S. pneumoniae	2	0,5%
	Entérocoques	E. faecalis	29	4,5%
Levures	Candida	C. albicans	10	1,5%
TOTAL DES HEMOCULTURES POSITIVES			645	100%

**PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE ET BACTERIOLOGIQUE DES BACTERIEMIES A BACTERIES
MULTIRESISTANTES EN REANIMATION**

Dans les 209 épisodes bactériémiques à BMR, les isolats multirésistants qui ont été isolés étaient prédominés par l'ABMR suivi respectivement des Entérobactéries productrices de carbapénèmase et des Entérobactéries productrices de BLSE puis les Staphylococcus aureus résistant à la méticilline (SARM) et les Entérobactéries déréprimées.

Tableau 2. Répartition des bactéries multirésistantes responsables des bactériémies

Bactérie multirésistante		Effectif	Pourcentage	
Entérobactéries productrices de BLSE	Klebsiella pneumoniae	11	5%	7,5%
	Escherichia coli	5	2,25%	
Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes	Klebsiella pneumoniae	12	6%	8,5%
	Escherichia coli	2	1%	
	Proteus mirabilis	1	0,5%	
	E. cloacae	2	1%	
Entérobactéries déréprimées	Klebsiella pneumoniae	2	1%	2,25%
	Escherichia coli	3	1,5%	
Acinetobacter baumannii multirésistant		166	79,5%	
Staphylococcus aureus résistant à la méticilline		5	2,25%	
TOTAL DES HEMOCULTURES POSITIVES A BMR		209	100%	

PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE ET BACTERIOLOGIQUE DES BACTERIEMIES A BACTERIES MULTIRESISTANTES EN REANIMATION

Parmi les 209 bactériémies positives à BMR, on note une prédominance d'*Acinetobacter baumannii* à 79,5% suivi des Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes à 8,5%, des Entérobactéries productrices de BLSE à 7,5%, les Entérobactéries dérégulées à 2,25%, puis les SARM à 2,25%.

2. Le profil de résistances aux antibiotiques des bactériémies à bactéries multirésistantes BMR :

a. Acinetobacter Baumannii :

La résistance des isolats d'*Acinetobacter Baumannii* à la majorité des antibiotiques, a été constatée dans notre série, elle varie entre 98% pour l'amikacine et 100% pour les autres antibiotiques. Ces isolats sont sensibles à la Colistine à 100% et à 69% à la tigécycline.

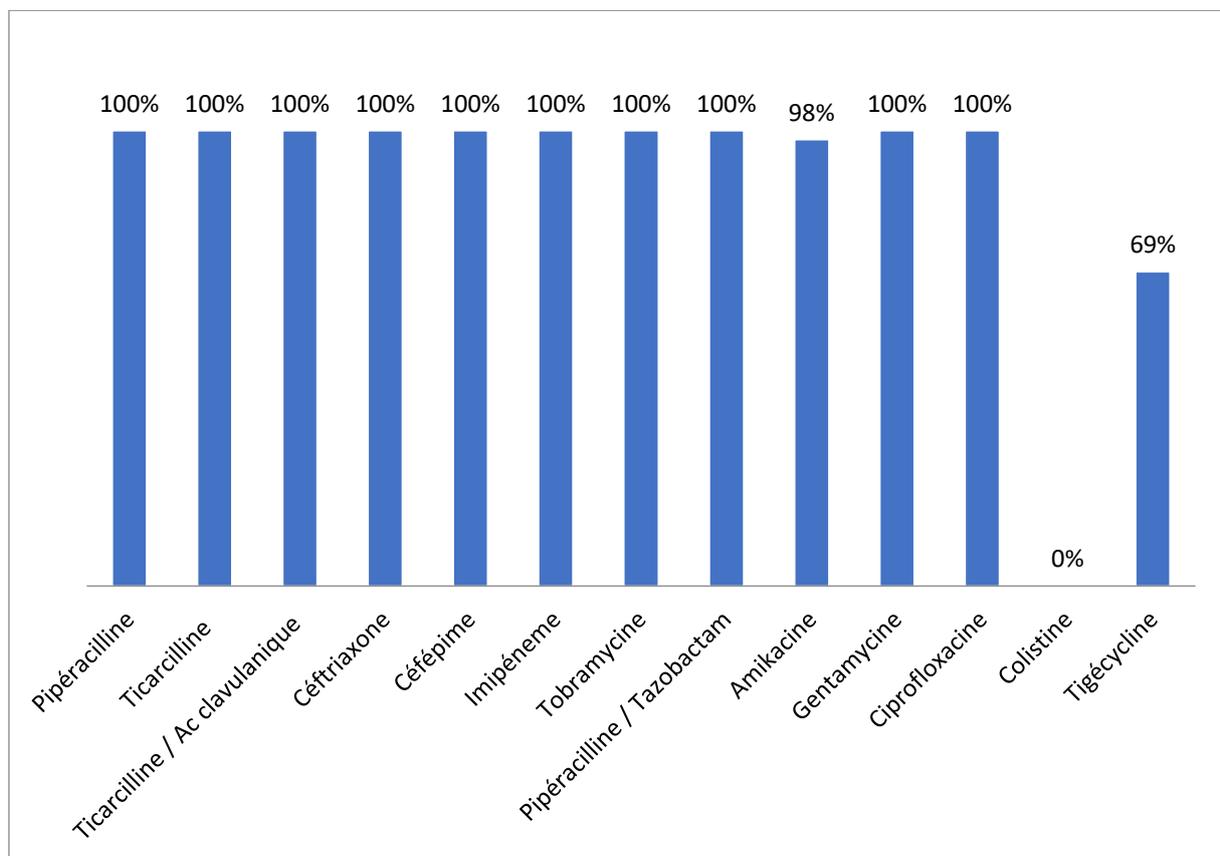


Figure 18. Profil d'antibiorésistance des isolats d'*Acinetobacter baumannii*

b. Les Entérobactéries

Sur les 645 bactériémies positives, 170 bactériémies positives à entérobactéries, dont 22,5% sont des entérobactéries multirésistantes.

❖ BLSE :

Les taux de résistance des isolats d'Escherichia coli BLSE variaient entre 70% pour la ciprofloxacine, la triméthoprimé-sulfaméthoxazole, 75% pour l'acide nalidixique et 100% pour la ceftriaxone, l'ampicilline et l'amoxicilline-Acide clavulanique. Cependant, une sensibilité totale vis-à-vis de l'imipénème et la colistine a été constatée.

Les isolats de Klebsiella pneumoniae BLSE retrouvés dans notre étude, ont présenté un taux de résistance variant entre 32% pour la ciprofloxacine, 38% pour l'acide nalidixique, 100% pour la ceftriaxone et de 88% pour la triméthoprimé-sulfaméthoxazole, 90% pour l'amoxicilline -Acide clavulanique et 100% pour l'ampicilline. Cependant, nous avons constaté une sensibilité totale vis-à-vis de l'imipénème, et la colistine.

PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE ET BACTERIOLOGIQUE DES BACTERIEMIES A BACTERIES MULTIRESISTANTES EN REANIMATION

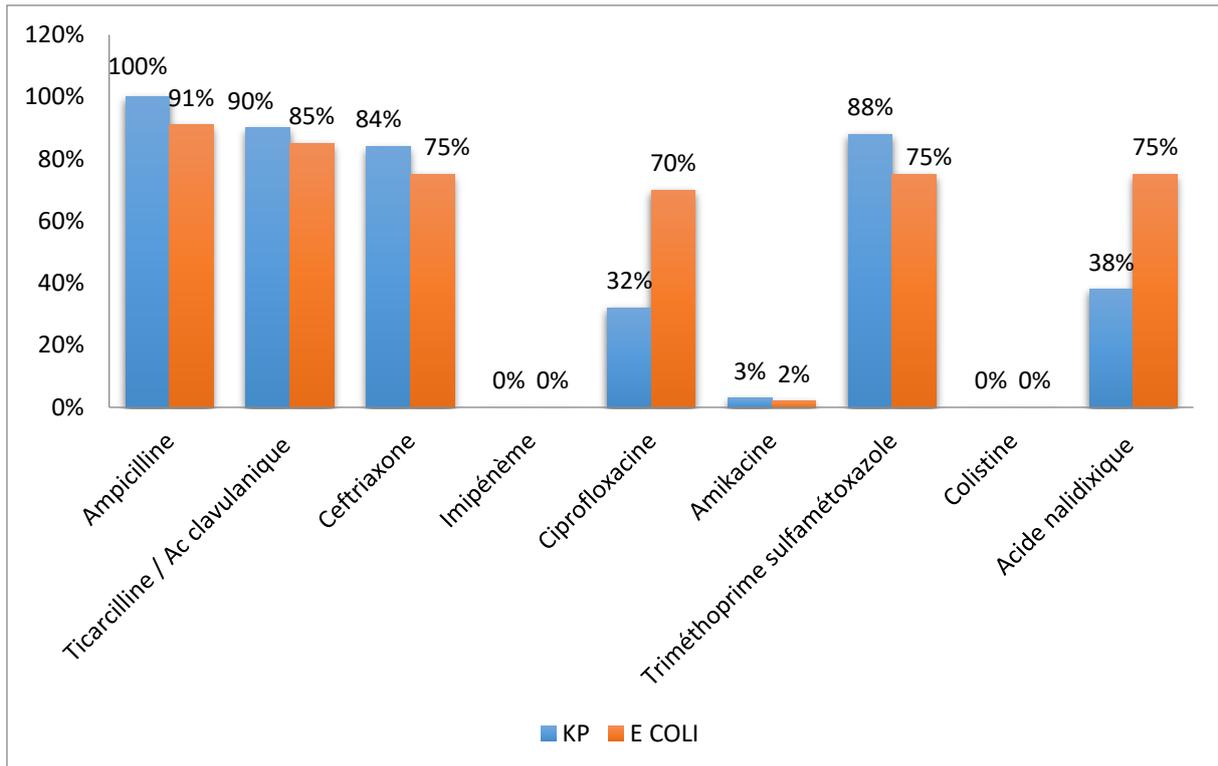


Figure 19. Profil d'antibiorésistance des isolats des Entérobactéries BLSE

❖ CARBAPENEMASE :

La résistance des isolats des *Klebsiella pneumoniae* carbapénèmase varient entre 66% pour la ciprofloxacine , la triméthoprimé–sulfaméthoxazole, la ticarcilline – Acide clavulanique, et de 100% pour la ceftriaxone, l'imipénème et l'ampicilline. En revanche, une sensibilité totale pour l'amikacine et la colistine a été constatée.

Le taux de résistance de l'isolat de *Proteus sp* carbapénèmase est à 100% pour la ceftriaxone, l'ampicilline, l'imipénème, la colistine et la ciprofloxacine. En revanche, une sensibilité totale pour la ticarcilline–Acide clavulanique l'amikacine et à la triméthoprimé–sulfaméthoxazole été constatée.

La résistance des isolats d'*Escherichia coli* et *E. cloacae* Carbapénèmase varient entre 75 % pour la ciprofloxacine , la triméthoprimé–sulfaméthoxazole,

PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE ET BACTERIOLOGIQUE DES BACTERIEMIES A BACTERIES MULTIREsISTANTES EN REANIMATION

et 100% pour la ceftriaxone, l'imipénème et l'ampicilline. En revanche, une sensibilité totale pour l'amikacine et la colistine a été constatée.

Les carbapénèmases signalées chez les entérobactéries appartiennent à la classe B de la classification d'Amblar (NDM) avec 59%, et à la classe D (OXA 48) avec 41 %.

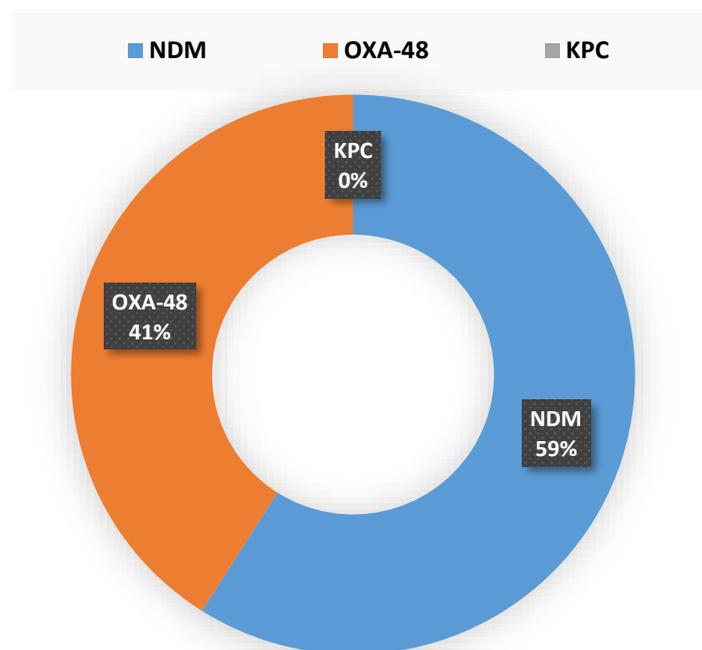


Figure 20. Profil d'antibiorésistance des isolats des Entérobactéries carbapénèmases

❖ ENTEROBACTERIE DEREPRIMEE :

Les taux de résistance des isolats d'Escherichia céphalosporinases produites à haut niveau varient entre 33% pour la triméthoprime-sulfaméthoxazole et 66% pour l'acide nalidixique et la ciprofloxacine et 100% pour les C3G, l'ampicilline et l'amoxicilline-Acide clavulanique. Cependant, une sensibilité totale vis-à-vis de l'imipénème, l'amikacine et la colistine a été constatée.

PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE ET BACTERIOLOGIQUE DES BACTERIEMIES A BACTERIES MULTIRESISTANTES EN REANIMATION

Les isolats de *Klebsiella pneumoniae* céphalosporinases produites à haut niveau varient entre 50% pour l'acide nalidixique et la ciprofloxacine et 100% pour les C3G, l'ampicilline et l'amoxicilline–Acide clavulanique. Cependant, une sensibilité totale vis-à-vis de l'imipénème, l'amikacine, la triméthoprimé–sulfaméthoxazole et la colistine a été constatée.

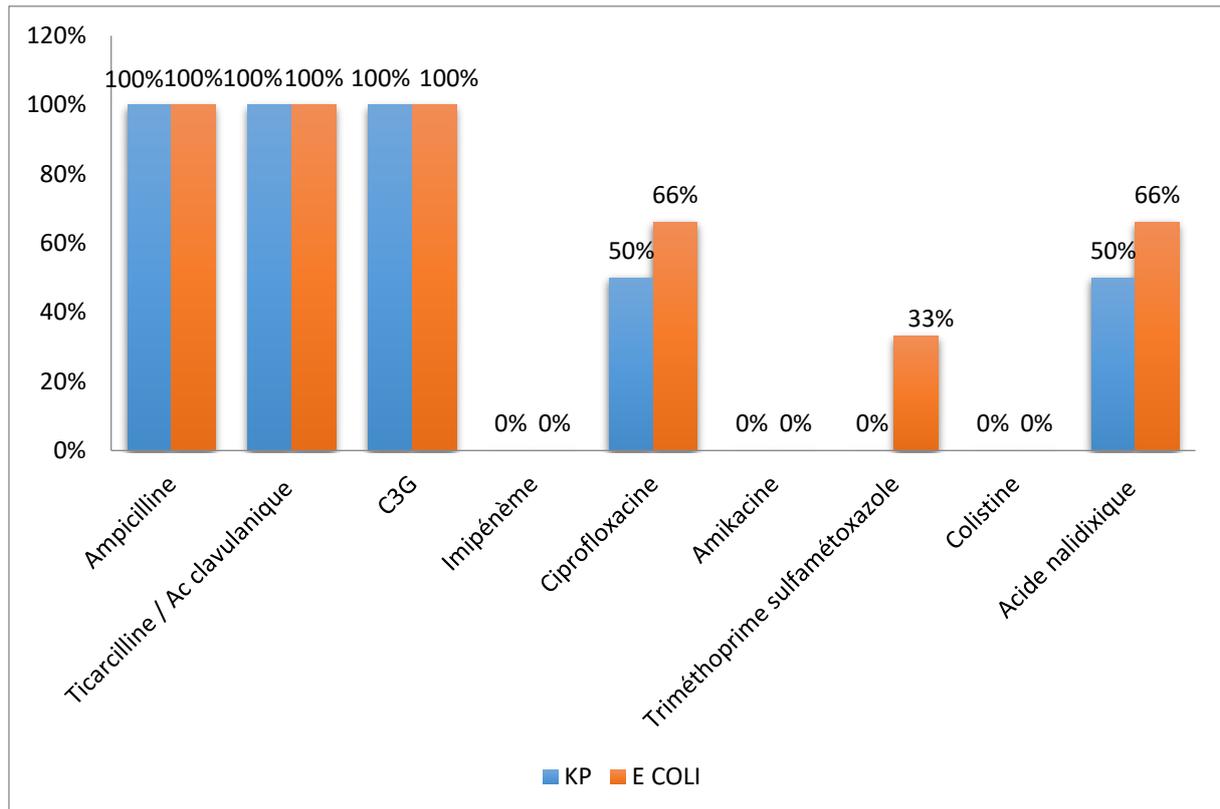


Figure 21. Profil d'antibiorésistance des isolats des Entérobactéries déréprimées

c. SARM :

Les taux de résistance chez les isolats de *Staphylococcus aureus* Methi R inclus dans notre série variaient entre 3% pour l'Acide Fusidique, 6% pour l'érythromycine, 40% pour la Norfloxacine et 100% pour la Pénicilline G, l'Oxacilline et la Cefoxitine. Tandis qu'aucune résistance à la Vancomycine, la Teicoplanine ainsi que la Gentamicine n'a été constatée.

**PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE ET BACTERIOLOGIQUE DES BACTERIEMIES A BACTERIES
MULTIRESISTANTES EN REANIMATION**

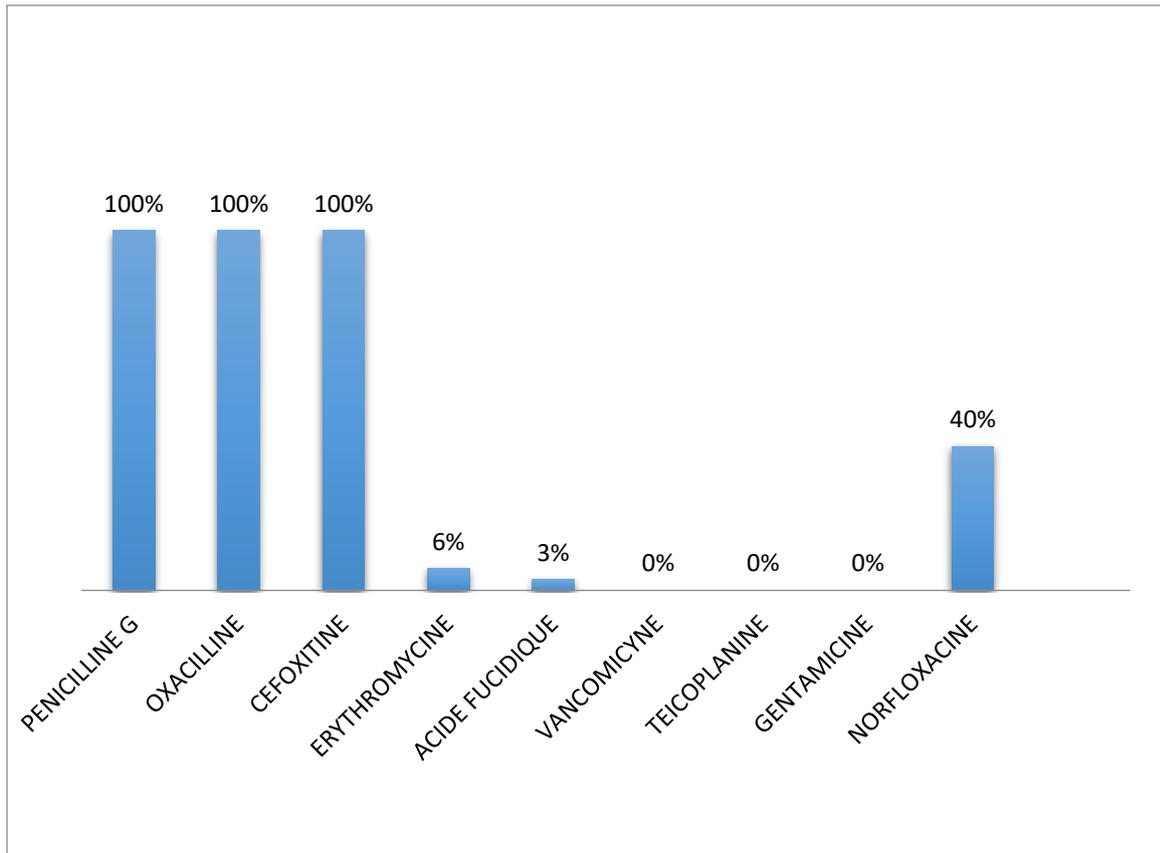


Figure 22. Profil d'antibiorésistance des isolats des SARM

DISCUSSION

I. Profil épidémiologique des bactériémies a bactéries multirésistantes BMR aux services de réanimation: les principaux germes à l'origine des bactériémies :

1. Incidence :

L'antibiorésistance est le phénomène qui consiste, pour une bactérie, à devenir résistante aux antibiotiques. Ce phénomène a généré une pression de sélection sur les bactéries, qui ont très vite développé des systèmes de défense contre ces antibiotiques. Ces bactéries ont acquis progressivement des résistances à de plus en plus d'antibiotiques, justifiant ainsi leur appellation de « bactéries multi résistantes » (BMR), et même, pour certaines d'entre elles, l'appellation de « bactéries hautement résistantes ». L'impact de l'apparition de résistances aux antibiotiques a pour conséquence d'affaiblir leur efficacité dans le traitement des infections dues à ces bactéries résistantes.

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

La proportion de BMR est le reflet de la qualité de soins dans une structure hospitalière donnée.

A travers certaines publications nationales, les différentes structures hospitalières rapportent la recrudescence des BMR en milieu hospitalier pour

PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE ET BACTERIOLOGIQUE DES BACTERIEMIES A BACTERIES MULTIREsISTANTES EN REANIMATION

toutes les espèces bactériennes mais à des degrés variables selon les villes et les services [44,45].

Dans notre étude, on rapporte une incidence de 32,4 % (209/645) des bactériémies à BMR en réanimation traitées pendant 36 mois, avec une prévalence de 12,24% (209/1707).

Concernant l'incidence des BMR (32%), un résultat qui est élevé par rapport aux différentes études des centres hospitaliers marocain notamment ADIL et al Rabat 2021 avec une incidence à 12,1 %, au service de réanimation du CHU de Marrakech une incidence plus élevée de 16.5% en 2017, en revanche l'incidence a diminué dans la même structure en 2022 à 4,34 % (166 /3824) résultat similaire à celui de EL KETTANI et al casa 2017 à 5,1%.

Le taux global des BMR chez MERZOUGUI et al était de 11,3 % semblable à celui rapporté par une étude multicentrique française 15,9 % en 2001, une incidence qui a diminué chez KALLEL et al en 2020 à 9,5 %.

Une incidence qui varie en fonction des pays, des unités de soins ainsi que les mesures préventives utilisées au fil des années, une diminution de l'incidence dans certaines études pourrait témoigner de l'impact des mesures de prévention instaurée (notamment la supplémentation des services en solutions hydro alcooliques et les campagnes de sensibilisation).

Par ailleurs, l'incidence de nos bactériémies a retrouvé un taux de 32%. Cette incidence élevée révèle la difficulté des soins dans les milieux de réanimation. En effet , notre étude ne s'est intéressée qu'au service de réanimation contrairement à la plupart des études qui rapportent un taux global des incidences représentatives dans tous les services hospitaliers.

**PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE ET BACTERIOLOGIQUE DES BACTERIEMIES A BACTERIES
MULTIRESISTANTES EN REANIMATION**

Tableau 3. Tableau comparatif des différentes incidences

Série	Année	Pays	Incidence
Notre étude	2020-2022	Maroc (Fès CHU HASSAN II)	32%
ADIL et al[46]	2019- 2020	Maroc (HMIMV-Rabat)	12.1%
Merzougui el al. [47]	2013- 2014	Tunisie	11.3%
BELMALAK CHAIMAA ELHABIBA [48]	2019	Maroc (Marrakech)	16,5
Kallel et al. [49]	2013- 2019	France	9.5%

Le milieu de réanimation est un secteur à haut risque d'infection du fait de l'état critique des patients ainsi que l'usage de dispositifs invasifs et l'utilisation importante des antibiotiques. Mais les taux d'infection restent très variables d'une unité de réanimation à une autre [50].

Nous avons noté une grande hétérogénéité des chiffres entre les hôpitaux. Ces disparités sont dues à la formation du personnel ainsi qu'aux comportements médicaux variables d'un service à un autre telles que les méthodes de pose et de maintenance des dispositifs invasifs. Les protocoles d'hygiène des mains, représentent également un des facteurs les plus importants dont l'adhésion n'est pas suffisamment respectée.

L'absence de protocoles de prévention ainsi que le nombre limité des programmes de surveillance des profils épidémiologiques et microbiologiques des bactériémies jouent un rôle crucial dans la variabilité des taux d'incidence.

2. Age et sexe :

Les bactériémies à BMR touchent malheureusement tous les âges. Dans notre série, nous avons noté une moyenne d'âge de 36 ans avec un sexe ratio H/F = 2,4.

Environ un tiers des bactériémies concerne des patients âgés de plus de 65 ans, ce qui rend le taux de mortalité et de morbidité plus élevé. Dans une étude multicentrique méditerranéenne, la moyenne d'âge était de $41,1 \pm 23,4$ ans [51], ce qui rejoint notre étude. Cependant dans une étude française, la tranche d'âge était de 65–84 ans [52]. Un âge plus jeune a été trouvé lors une étude marocaine, la moyenne d'âge était de $33,8 \pm 14,56$ ans [53].

Notre population est caractérisée par une prédominance masculine, avec un sexe ratio (masculin/féminin) qui était 2,4 ce qui se rapproche du sexe ratio Tunisien 2,48 [45] . En confrontant ces résultats à d'autres études marocaines, une étude a été menée à Rabat en 2021 (2021) et qui a révélé un sexe ratio de 3.69 [46].

Selon plusieurs études, cette prédominance masculine aurait plusieurs explications, notamment les différences génétiques [54], immunologiques [55] et hormonales. Dans notre cas, on note une forte prédominance masculine qui peut être expliquée par le taux élevé des accidents de voies publiques, motifs d'hospitalisation très fréquent aux services de réanimations.

3. Motif d'admission en réanimation :

Les traumatismes crâniens sont le motif d'admission le plus fréquent dans 45% des cas (59 patients) suivi des pathologies neurologiques dans 16% cas et des pathologies pulmonaires dans 15% des cas.

PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE ET BACTERIOLOGIQUE DES BACTERIEMIES A BACTERIES MULTIRESISTANTES EN REANIMATION

L'étude de Elbouderkaoui a montré aussi que la pathologie traumatique était la plus représentée à 68%, cependant chez lachab et al [56] le choc septique était fréquent à 15,4%. Une étude faite à Marrakech montre que la pathologie neurologique était la plus représentée à 59%.

Tableau 4. Les différents motifs d'hospitalisation selon les études

Série	Motif d'hospitalisation le plus fréquent en %
Notre étude	La pathologie traumatique (45%)
Marrakech [48]	La pathologie neurologique (59%)
Elbouderkaoui [53]	La pathologie traumatique (68%)
Lachab [56]	Le choc septique (15,4%)

4. Porte d'entrée :

Les portes d'entrée les plus incriminées dans notre étude sont pulmonaires, Cathéter Veineux Central (CVC) et urinaires. La prédominance des portes d'entrée pulmonaire et urinaire dans notre étude, s'explique par le nombre important de patients bénéficiant d'un sondage vésical et d'une ventilation mécanique en milieu de réanimation.

L'utilisation du cathéter veineux central (CVC) constitue la première origine de la bactériémie nosocomiale, suivie par les bactériémies secondaires à une autre infection [57]. Ainsi dans une étude nord-américaine, les bactériémies secondaires aux CVC représentent 26% et celles secondaires au sondage urinaire 14% [58]. Dans notre travail, les bactériémies liées à l'utilisation de CVC représentent 15% et celles secondaires au sondage urinaire représentent 12%. L'origine pulmonaire constitue 27% des cas. Cependant,

dans 40% des cas, l'origine de la bactériémie est indéterminée et donc nous n'avons pas pu retrouver une porte d'entrée. Ces chiffres concordent avec ceux retrouvés dans les pays en voie de développement où l'incidence des bactéries nosocomiales liée au cathéter veineux central est de 12,7 % et celles d'origine indéterminée est de 45% [59–60–61–62].

Les bactériémies liées aux dispositifs invasifs sont les plus accessibles à la prévention. Il est actuellement établi que l'usage de systèmes de perfusion clos permet de réduire considérablement les taux de bactériémies nosocomiales associés au CVC [63].

II. Profil bactériologique :

L'utilisation accrue d'antibiotiques a conduit à l'émergence et la propagation de bactéries multirésistantes dans toutes les unités de soins surtout en réanimation : c'est la pression de la sélection.

1. La distribution des bactériémies à bactéries multirésistantes

BMR :

Dans notre étude, la distribution des bactéries multirésistantes isolées par rapport à l'ensemble des bactériémies positives, est similaire aux études précédentes au Maroc avec une prédominance d'*A. baumannii* à 26% parmi les hémocultures positives (168/645), ce qui rejoint une étude en Tunisie à 24 %, à Rabat à 21,1% et Casa à 18,5 %, mais contraste avec l'étude française du réseau RAISIN–2012 où *A. baumannii* était rarement retrouvé à 0,6 %.[45] [46] [50] [64].

PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE ET BACTERIOLOGIQUE DES BACTERIEMIES A BACTERIES MULTIRESISTANTES EN REANIMATION

De ce fait, nous constatons que notre écologie bactérienne est très différente de celle retrouvée dans les pays développés, ce qui s'explique par l'hygiène hospitalière qui est défailante.

Parmi les germes multirésistants isolés, on retrouve en deuxième position les entérobactéries BLSE à 2,48 % des hémocultures positives (16 /645) avec une prédominance de la souche *Klebsiella pneumoniae*. Les entérobactéries dérégulées représentent 1 %, contrairement en Tunisie où elles étaient prédominantes à 29%. Ces céphalosporinases chromosomiques dérégulées (CHN) étaient liées à la sélection en cours de traitement de mutants hyper producteurs de céphalosporinases chromosomiques. Ces germes sont cependant moins fréquemment rencontrés en France et aux États-Unis grâce à l'engagement des hôpitaux de ces pays dans des programmes de lutte ayant visé tout d'abord ces pathogènes [45].

Les *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) à 1%, un taux moins important que celui retrouvé à Casablanca en 2017 à 14,3%.

Les entérobactéries productrices de carbapénèmases ont été retrouvées à 2,17%, un taux considérable et en nette augmentation par rapport aux autres souches multirésistantes, notamment la souche NDM qui s'est montrée prédominante.

En effet, le risque élevé d'infections bactériémiques en réanimation semble être associé à des procédures invasives chez des sujets aux défenses immunitaires amoindries ainsi qu'à la pression de sélection exercée par une prescription fréquente d'antibiotiques à large spectre. L'écologie bactérienne et la sensibilité aux antibiotiques des isolats des hémocultures sont indispensables à la mise en place d'une antibiothérapie probabiliste adaptée.

En effet, en pratique, le traitement initial reste souvent probabiliste, dans l'attente d'une orientation sur les premiers résultats de l'hémoculture puis de l'antibiogramme [65].

2. Profil de résistance aux antibiotiques des bactériémies à bactéries multirésistantes BMR :

a. *Acinetobacter baumannii* multirésistant :

Parmi les BMR les plus fréquentes, l'*A. Baumannii* est connu pour l'accumulation de plusieurs mécanismes de résistances. Il est naturellement résistant à de nombreux antibiotiques en raison de l'existence de plusieurs mécanismes intrinsèques. La membrane externe est peu perméable ainsi que la production d'une céphalosporinase à large spectre de type AmpC par :

- ▲ La production d'une oxacillinase de type OXA-51.
- ▲ L'expression du système d'efflux actif .

A. baumannii est un pathogène opportuniste principalement responsable d'infections nosocomiales. L'hôpital et particulièrement les services de réanimation sont un environnement favorable à la persistance d'*A. Baumannii*. La transmission aux patients se fait à partir des surfaces inertes ou à partir des mains du personnel soignant qui peuvent être transitoirement colonisées par cette espèce. A noter que la transmission peut également se faire par contamination aérienne à partir d'un patient colonisé ou infecté. L'exposition aux antibiotiques à large spectre et une rupture des barrières anatomiques (cathéter, sonde d'intubation, rupture de la barrière cutanée...) comptent parmi les principaux facteurs de risque d'infection à *A. baumannii*.

PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE ET BACTERIOLOGIQUE DES BACTERIEMIES A BACTERIES MULTIRESISTANTES EN REANIMATION

Ces infections sont donc favorisées par la ventilation mécanique, la présence de cathéters intraveineux ou urinaires, les actes de chirurgie, les procédures invasives et l'administration d'antibiotiques à large spectre, particulièrement chez les patients qui souffrent de brûlures, de traumatismes ou qui sont hospitalisés en unité de soins intensifs.

Dans notre étude l'*A. Baumannii* était prédominant, avec un taux de 80% parmi les BMR, et 27 % par rapport aux hémocultures positives.

Il est caractérisé par une multirésistance aux antibiotiques testés (C3G, Aminoglycosides, fluoroquinolones et imipénème).

Nos résultats sont très proches de ADIL et al ainsi EL KETTANI et al avec une résistance à 100 % pour la ceftriaxone, la C3G et les quinolones . Ces taux élevés sont le résultat de la grande capacité d'*A. Baumannii* à persister dans l'environnement hospitalier ainsi que l'usage massif des céphalosporines de 3ème génération et des carbapénèmes.

Il est cependant sensible à la colistine dans 100 % des cas, résultat proche d'EL KETTANI et al à 99% [64].

Des enquêtes de prévalence ont estimé que ce germe était responsable de 0,6% des infections nosocomiales en France en 2012 et de 1,8% des infections nosocomiales aux États-Unis en 2009–2010.

En revanche, dans certains pays d'Asie et d'Amérique du Sud et dans notre contexte maghrébin, *A. baumannii* est l'un des principaux pathogènes nosocomiaux [66].

**PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE ET BACTERIOLOGIQUE DES BACTERIEMIES A BACTERIES
MULTIRESISTANTES EN REANIMATION**

**Tableau 5. Taux de résistance des Acinetobacter Baumannii à certains
antibiotiques.**

	Ceftriaxone	Imipenème	Ciprofloxacine	Tigécycline	Amikacine
Notre étude	100%	100%	100%	69%	98%
ADIL et al Rabat 2021[46]	100%	100%	100%	-----	79%
EL KETTANI et al Casa 2015[64]	-----	66,7%	-----	-----	-----

b. Les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (EBLSE):

Les BLSE sont une grande famille très hétérogène d'enzymes bactériennes découvertes dans les années 80 en France, puis en Allemagne. Elles sont induites soit par des plasmides, soit par la mutation du génome naturel chez les entérobactéries, codant pour une bêta-lactamase SHV. Les deux mécanismes confèrent aux bactéries touchées la capacité d'hydrolyser une grande variété de pénicillines et de céphalosporines. La majorité des BLSE sont le résultat de mutations génétiques de bêta-lactamases naturelles, en particulier de TEM-1, TEM-2 et SHV-1. Elles sont très actives contre les pénicillines et moyennement actives contre les céphalosporines de première

génération. Les BLSE les plus courantes sont à l'heure actuelle de type CTXM, présentes à l'échelle mondiale et dont les génotypes prédominants sont les blaCTX-M-15 et blaCTX-M-14. [67]

Les entérobactéries BLSE occupent la deuxième position, et représentent 9% des entérobactéries isolées. Les souches les plus fréquemment retrouvées chez les entérobactéries sont *Klebsiella pneumoniae* et *E. coli*. En ce qui concerne la distribution des souches isolées, nos résultats concordent avec des études précédentes au Maroc notamment EL KETTANI et al.

Dans notre étude *Klebsiella pneumoniae* était le germe BLSE le plus fréquent. Nos résultats sont inférieurs à ceux retrouvés dans d'autres services comme LACHAB et al à 42,5% [56], dans l'étude française de KALLEL et al. à 24.5% [49] ainsi que dans l'enquête du réseau REA-Raisin à 22.2% [50].

Ces résultats peuvent être expliqués par le séjour en réanimation et par le nombre important de patients porteurs de sondes urinaires et ceux mis sous ventilation mécanique. Le personnel paramédical joue donc un rôle majeur dans la transmission croisée par le biais du manuportage de germes. L'environnement peut également intervenir dans la transmission inter-patient, ainsi que l'utilisation massive de certains antibiotiques tels que les céphalosporines de 3ème génération et les fluoroquinolones.

c. Céphalosporinase de haut niveau (entérobactérie dereprimée):

Ce sont des céphalosporinases de haut niveau, hyper produites par l'acquisition de gène amp C. Une résistance est observée à toutes les pénicillines seules ou en association avec des inhibiteurs ainsi qu'à toutes les céphalosporines de 1ere, 2eme et 3ème génération, l'hyperproduction d'une

céphalosporinase confère une résistance à au moins une C3G. Les C4G ne sont généralement pas touchées.

Le test de synergie est négatif entre les C3G, les C4G ou l'ATM et les β lactamines inhibitrices.

Les entérobactéries dérégulées sont représentées à 4%, contrairement à SAADANI et al [45] où elles sont prédominantes à 29%. Les CHN sont liées à la sélection en cours de traitement de mutants hyper producteurs de céphalosporinases chromosomiques, Ces germes sont cependant moins fréquemment rencontrés en France à 11,5 % et aux États-Unis à 6,6 % grâce à l'engagement des hôpitaux de ces pays dans des programmes de lutte ayant visé tout d'abord ces pathogènes [68] [69].

d. Les entérobactéries productrices de tout type de carbapénèmase (EPC) :

Chez les entérobactéries, la résistance aux carbapénèmes peut résulter de mécanismes combinés associant des β -lactamases ayant une très faible activité de carbapénèmase et une diminution de perméabilité de la membrane externe, ou de la présence de véritables carbapénèmases. Ces dernières peuvent être de type KPC, de type métallobenzylamides (VIM, IMP, etc.), ou encore de type oxacillinase, OXA-48 étant l'une des dernières carbapénèmases décrites chez les entérobactéries. Citons également très récemment l'émergence inquiétante de la métallobenzylamide NDM.

Toutes ces β -lactamases sont de détection difficile et peuvent contribuer à la multi résistance, source d'impasses thérapeutiques.

Dans notre série, nous avons remarqué une augmentation des résistances aux carbapénèmes, surtout pendant l'année 2022 où le mécanisme

PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE ET BACTERIOLOGIQUE DES BACTERIEMIES A BACTERIES MULTIREsISTANTES EN REANIMATION

NDM était le plus retrouvé, cependant en France le mécanisme OXA-48 est le plus fréquemment retrouvé. Cette résistance aux carbapénèmes chez ces espèces est liée à l'association de mécanismes de résistance qui sont la surexpression des bêta-lactamases à spectre étendu avec pompes à efflux, l'imperméabilité ou l'expression de bêta lactamases hydrolysant les carbapénèmes, connues sous le nom de carbapénèmases. Parmi les entérobactéries, les carbapénèmases représentent le mécanisme de résistance le plus important, dans la mesure où les gènes de carbapénèmases sont principalement codés par des plasmides, qui sont associés aux multirésistances ou aux résistances à tous les antibiotiques et qui sont très transférables, du moins chez les entérobactéries, ce qui les rend potentiellement responsables d'épidémies [70].

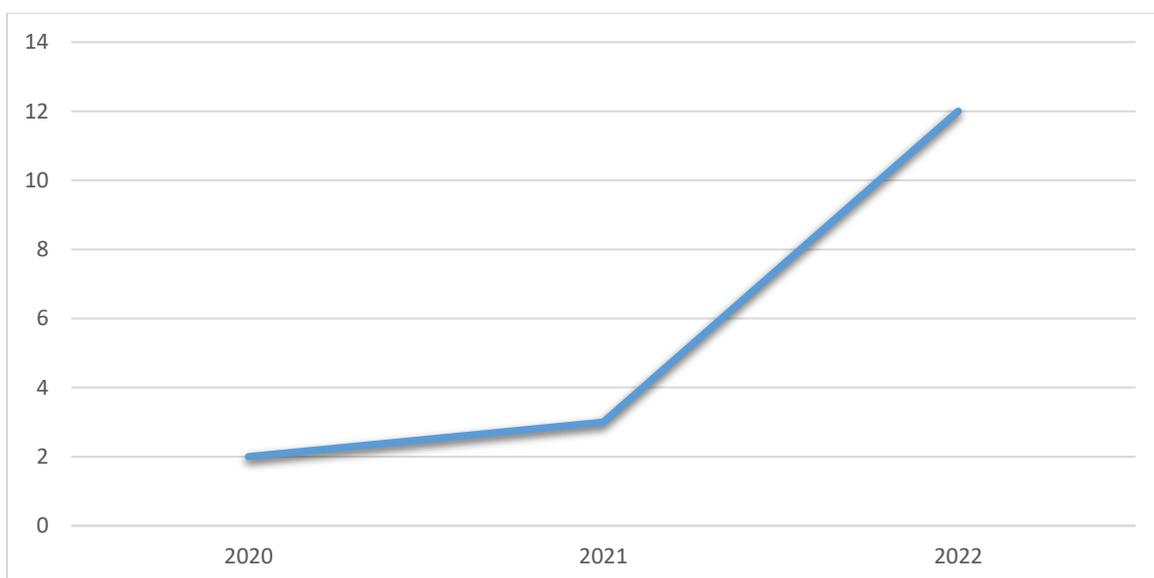


Figure 23. L'évolution du nombre de bactériémies à carbapénémase

e. Staphylococcus aureus résistant à la méticilline (SARM) :

L'introduction de la méticilline (pénicilline M), dérivé semi-synthétique de la pénicilline, pour le traitement des infections staphylococciques a soulevé un grand espoir. Mais à peine un an plus tard, les premières souches hospitalières de *S. aureus* résistants à la méticilline (SARM) sont apparues.

L'origine de cette résistance a été identifiée : les SARM ont acquis le gène *mecA*, fragment d'ADN codant pour une protéine liant la pénicilline additionnelle PLP2a qui est une transpeptidase ayant une faible affinité vis-à-vis des β -lactamines. Les souches de *S. aureus* possédant le gène *mecA* sont donc résistantes à toute la famille des β -lactamines, notamment à la méticilline ou à l'oxacilline. Le gène *mecA* est inclus dans un élément génétique mobile : la cassette staphylococcique (SCCmec, staphylococcal cassette chromosome mec) qui est transmissible [71].

Le taux de *S.aureus* résistant à la méticilline était de 4%, taux très bas par rapport à el KETTANI et al à 14, 3%, et 17% chez ADIL et al, ainsi dans l'enquête du réseau REA-Raisin à 18.6% et dans les études de LACHHAB et al à 20%.

L'isolement des SARM était faible dans notre étude. Cela nous situe parmi les pays de faible prévalence de SARM, comme l'Allemagne à 5 %, les Pays-Bas à 12 % et la Belgique à 13 %. En revanche, en France et aux États-Unis, la proportion des SARM est de 40 et 30 % respectivement [72][68].

Depuis l'ouverture de notre CHU, nous avons opté pour une politique draconienne à l'égard du SARM dans le dépistage et l'isolement des patients, de ce fait nous avons montré un taux très bas de SARM.

PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE ET BACTERIOLOGIQUE DES BACTERIEMIES A BACTERIES MULTIRESISTANTES EN REANIMATION

Le retard et la difficulté de l'instauration d'un traitement efficace en raison de la multirésistance de ce pathogène sont des facteurs aggravant la situation souvent précaire des patients hospitalisés dans ces unités.

Les établissements de soins, en particulier les hôpitaux, sont des lieux propices aux infections causées par le *Staphylocoque aureus*. En effet, l'installation de cathéters veineux ou de sondes urinaires ou bien les chirurgies sont des interventions favorisant l'entrée de la bactérie dans le sang et les plaies.

Concernant les SARM, les taux de résistances associées sont plus modérés par rapport à d'autres études [72]. La vancomycine et la teicoplanine gardent toujours une bonne activité sur les souches de SARM de notre étude. De ce fait, elles constituent les molécules de choix dans le traitement des infections dues à ces bactéries. Cette situation jusque-là rassurante, incite à une surveillance continue de la sensibilité des SARM aux glycopeptides. En effet, l'émergence de souches résistantes à la vancomycine a été récemment décrite.

CONCLUSION

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

L'importance de la surveillance épidémiologique dans la lutte contre les infections à bactéries multirésistantes est soulignée par ce travail. Il est donc impératif de définir des indicateurs de suivi basés sur les niveaux de risque, qui dépendent de variables telles que la structure, la durée du séjour, le type d'intervention et les facteurs liés au patient. De plus, la création de référentiels standardisés pour l'identification bactérienne et l'antibiogramme, ainsi que des bases de données appropriées, marqueront les premiers pas vers le développement d'un réseau national de surveillance de la résistance bactérienne ainsi que l'application des différentes mesures de prévention.

REFERENCES

PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE ET BACTERIOLOGIQUE DES BACTERIEMIES A BACTERIES MULTIREsISTANTES EN REANIMATION

- [1] Réseau d'alerte d'investigation de surveillance des infections nosocomiales. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France– réseau BMR–Raisin, résultats 2016 <https://www.cpias-ile-de-france.fr/surveillance/bmr/BMR2016.pdf>
- [2] O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations [Internet]. Government of the United Kingdom; 2016 mai [cité 5 juill 2022]. Disponible sur: <https://apo.org.au/node/63983>
- [3] Pharmacologie et Pharmacothérapie Anti-infectieuse, Françoise Van Bambeke, Dr Sc. Pharm. Paul Tulkens, Dr. Méd. Unité de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire Université catholique de Louvain 2008
- [4] Bassetti, M., E. Righi, and A. Carnelutti, Bloodstream infections in the Intensive Care Unit. *Virulence*, 2016. 7(3): p. 267–79. doi: 10.1080/21505594.2015.113407
- [5] “La résistance aux antibiotiques Planet Vie. ” Jun. 02, 2020
- [6] “123bio.net – COURS – Les différentes classes d’antibiotiques.” <http://www.123bio.net/cours/antibio/modedaction.html> (accessed Jun. 07, 2020)
- [7] B. I. Coculescu, “Antimicrobial resistance induced by genetic changes,” *Journal of medicine and life*, vol. 2, no. 2. Carol Davila – University Press, pp. 114–123, 2009
- [8] Résistance bactérienne : définitions, mécanismes, évolution ; EMC. Elsevier Masson SAS, Paris, *Maladies infectieuses* 2008 ;10 :1–13.
- [9] Carle.S La résistance aux antibiotiques : un enjeu de santé publique important ! *Pharmactuel* 2009 :42. Bactériémies à bactéries multirésistantes en réanimation Thèse N° 260 /23 Mme. JABRI HEND 131

- [10] Brun–Buisson. C Le dépistage des porteurs de bactéries multirésistantes : chez quels patients ? *Réanimation* 2015;24(2):304–314.
- [11] European Centre for Disease Prevention and Control/European Medicines Agency. ECDC/EMA joint technical report: the bacterial challenge: time to react. European Centre for Disease Prevention and Control & European Medicines Agency, Stockholm,Sweden & London,United Kingdom, 2009. Disponible sur: [The Bacterial Challenge:Time to React.pdf](#) 2009.
- [12] J.–L. A. Moroh, “Résistance bactérienne et phytomolécules antimicrobiennes issues de *Morinda morindoides*.” 2013. Available: <https://tel.archivesouvertes.fr/tel-00935393>
- [13] Résistance bactérienne aux antibiotiques : définitions, mécanismes et évolution M. Penven, V. Cattoir
- [14] Méthodes de détection des bactéries multirésistantes : du phénotypique au moléculaire. 20212 I.Rezzoug, C.Emeraud, A.B . Jousset , T.Nass , R.A. Bonnin, L. Dortet
- [15] “123bio.net – COURS – Les différentes classes d’antibiotiques.” <http://www.123bio.net/cours/antibio/modedaction.html> (accessed Jun. 07, 2020)
- [16] G. Licitra, “ Etymologia: Staphylococcus ,” *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 19, no. 9, p. 1553, Sep. 2013, doi: 10.3201/eid1909.et190
- [17] “Entérobactéries joly bernard, reynaud alain.” <https://www.lavoisier.fr/livre/sciences-de-la-vie/enterobacteries/joly/descriptif-9782743005825> (accessed Apr. 12, 2020)

- [18] D. Frasca, C. Dahyot-Fizelier, and O. Mimoz, "La colistine en réanimation," *Reanimation*, vol. 17, no. 3. No longer published by Elsevier, pp. 251–258, May 01, 2008, doi: 10.1016/j.reaurg.2008.01.005.
- [19] F. Robin, L. Gibold, and R. Bonnet, "Résistances naturelles et acquises aux β lactamines chez les entérobactéries : comment les identifier en pratique quotidienne ?" *Rev. Francoph. Des Lab.*, vol. 2012, no. 445, pp. 47–58, Sep. 2012, doi: 10.1016/S1773-035X(12)71676-3.
- [20] A. F. Widmer, R. P. Wenzel, A. Trilla, M. J. Bale, R. N. Jones, and B. N. Doebbeling, "Outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* Infections in a Surgical Intensive Care Unit: Probable Transmission via Hands of a Health Care Worker," *Clinical Infectious Diseases*, vol. 16. Oxford University Press, pp. 372–376, doi: 10.2307/4456957.
- [21] JEVONS and M. P., "Celbenin–resistance Staphylococci," *Br Med J*, pp. 124–125, 1961.
- [22] "Kienlen J. Infections à pyocyaniques en réanimation – Google Scholar." (accessed Apr. 12, 2020)
- [23] D. D.–R. F. des Laboratoires and undefined 2012, "Acinetobacter baumannii et résistance aux antibiotiques : un modèle d'adaptation," Elsevier, Accessed: Apr. 14, 2020
- [24] A. Howard, M. O'Donoghue, A. Feeney, and R. D. Sleator, "Acinetobacter baumannii an emerging opportunistic pathogen," *Virulence*, vol. 3, no. 3, p. 5, 2012, doi: 10.4161/viru.19700.
- [25] P. Visca, H. Seifert, and K. J. Towner, "Acinetobacter infection – An emerging threat to human health," *IUBMB Life*, vol. 63, no. 12. pp. 1048–1054, Dec. 2011, doi: 10.1002/iub.534.

- [26] V. Cattoir, "Treatment of infections caused by carbapenemase producing Enterobacteriaceae," *J. des Anti-Infectieux*, vol. 16, no. 3, pp. 99-105, 2014, doi: 10.1016/j.antinf.2014.07.002.
- [27] "Principles and practice of clinical bacteriology - NLM Catalog - NCBI." <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog?cmd=PureSearch&term=101247851%5Bnlmid%5D> (accessed Apr. 18, 2020).
- [28] Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and Non-central Line Associated Bloodstream Infection). 2020
- [29] Vaubourdolle, M. "Infectiologie. 3ème édition. Collection-Le Moniteur Internat." (2007).
- [30] Pascal FRAPERIE, Maye LASSERRE : Mécanisme physiopathologique des bactériémies
<https://microbiologiemedicale.fr/mecanismesphysiopathologiquesbacteriemies/>.
- [31] Patolia, S., et al., Risk factors and outcomes for multidrug-resistant Gramnegative bacilli bacteremia. *Ther Adv Infect Dis*, 2018. 5(1): p. 11-18.
- [32] Ting, S.W., C.H. Lee, and J.W. Liu, Risk factors and outcomes for the acquisition of carbapenem-resistant Gram-negative bacillus bacteremia: A retrospective propensitymatched case control study. *J Microbiol Immunol Infect*, 2018. 51(5): p. 621-628
- [33] Lamy, B., et al., Bloodstream infections - Standard and progress in pathogen diagnostics. *Clin Microbiol Infect*, 2020. 26(2) : p. 142-150.

- [34] Bactériémies et fongémies – Hémocultures. In : REMIC : Société Française de microbiologie Ed ; 2018 : p. 137–152
- [35] ECN–PILLY 2020. Collège des universitaires des maladies infectieuses et tropicales. www.infectiologie.com. Consulté en Février 2021
- [36] Hawkins R. Gestion des phases pré et post–analytiques de l’ensemble du processus de test. *Ann Lab Med.* 2012 ;32:5–16.
- [37] Ali ZIDOUH Le profil bactériologique des bactériémies et l’état de résistance aux antibiotiques Thèse N°219/201
- [38] Zimmerman, F.S., et al., Reducing blood culture contamination using an initial specimen diversion device. 2019. 47(7) : p. 822–826.
- [39] Denis, François, et al. *Bactériologie médicale : techniques usuelles.* Elsevier Masson, 2016
- [40] Benzriouil B. (2010). *Hémoculture : profil bactériologique et sensibilité aux antibiotiques à l’hôpital Ibn Sina de Rabat* Thèse de doctorat en pharmacie. Université Mohammed V–Souissi, Rabat, 61.
- [41] El mouali A. (2012). *Hémoculture : profil bactériologique et antibioresistance à l’hôpital Ibn Sina de Rabat.* Thèse de doctorat en pharmacie. Université Mohammed V. Souissi, Rabat, 116.
- [42] www.blockscientific.com : Consulté le 30 mars 2021 sur blockscientific store.
- [43] Snyder, J.W., G.K. Munier, and C.L. Johnson, Direct comparison of the BD phoenix system with the MicroScan WalkAway system for identification and antimicrobial susceptibility testing of Enterobacteriaceae and nonfermentative gram–negative organisms. *J Clin Microbiol*, 2008. 46(7) : p. 2327–33

- [44] BG Bell. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. BMC Infect Dis. 2014, p. 14 :13.
- [45] M. Saïdani, I. Boutiba, R. Ghozzi, et al. Profil bactériologique des bactériémies à germes multirésistants à l'hôpital CharlesNicolle de Tunis. Med Mal Infect. 2006, pp. 163-166.
- [46] Adil et al, Les aspects bactériologiques des bactériémies en réanimation de l'HMIMV : étude prospective de 10 mois, rabat, Maroc, 2021. P.56.
- [47] Merzougui, L., et al., Les infections nosocomiales en milieu de réanimation : incidence annuelle et aspects cliniques au Service de Réanimation Polyvalente, Kairouan, Tunisie, 2014. 2018. 30
- [48] BELMALAK CHAIMAA ELHABIBA Bactériémie nosocomiale en milieu de réanimation médicale Faculté de médecine et de pharmacie Marrakech Thèse N°13/2019.
- [49] Kallel, H., et al., Epidemiology and Prognosis of Intensive Care Unit-Acquired Bloodstream Infection. 2020. 103(1): p. 508-514
- [50] Surveillance des Infections Nosocomiales en Réanimation Adulte. Réseau REA-Raisin, France. Résultats 2017. Avril 2019
- [51] K. Amazian, J. Rossello, A. Castella, S. Sekka et al. Prévalence des infections nosocomiales dans 27 hôpitaux de la région méditerranéenne. EMHJ. Vol. 16 No.10. 201
- [52] M. Hongsuwan¹, P. Srisamang , N. Luangasanatip et al. A retrospective study to define the incidence and associated mortality of hospital-acquired bacteraemia at a regional hospital in northeast Thailand. 15th ICID Abstracts / International Journal of Infectious Diseases 16S (2012) e317-e473

- [53] Mohammed EL BOUDERKAOUI . Bactériémies en réanimation: Epidémiologie, traitement et évolution. CHU MED VI Marrakech ;Thèse N 24 2015
- [54] Epstein SK, Vuong V. Lack of influence of gender on outcomes of mechanically ventilated medical ICU patients. Chest. 1999;116:732-739.
- [55] FedermanDD : The biology of humun sex differences .N engl.J Med. 2006 354: 1507-1517
- [56] lachhab zineb . batériemie en milieu de reanimation à l'hopital militaire mohamed V rabat thèse N°17/2014
- [57] Al Rawajfah O, Stetzer F, Beauchamp Hewitt J. Incidence and risk factors for nosocomial bloodstream infections in adults in the united states, 2003. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009; 30:1036-44.
- [58] Diekema D.J, Beekmann S.E, Chapin K.C et al. Epidemiology and outcome of nosocomial and Community-Onset Bloodstream infection J. Clin. Microbiol. 2003; 41(8):3655
- [59] Direction des risques biologiques, environnementaux et occupationnels. Rapport de surveillance : surveillance des bactériémies nosocomiales panhospitalières avril 2007-mars 2008. Québec Institut national de santé publique du Québec ; 200
- [60] Ahmed SH, Daef EA, Badary MS et al. Nosocomial bloodstream infection in intensive care units at Assiut University Hospitals (Upper Egypt) with special reference to extended spectrum b-lactamase producing organisms. BMC Res Notes. 2009;2: 76.

- [61] Bouderkha M.A, Bouagad A, Sahib A et al. Aspect épidémiologique et pronostic des bactériémies nosocomiales en réanimation Tunisie médicale 2002; 80: 188–192
- [62] Hassoune S, Nani S, Ouhadous M et al. Incidence des bactériémies nosocomiales dans les services à haut risque du centre hospitalier universitaire de Casablanca (Maroc), Pratiques et Organisation des Soins, 2012 ; 43 : 19–24
- [63] Rosenthal VD, Maki DG. Prospective study of the impact of open and closed infusion systems on rates of central venous catheter-associated bacteremia. Am J Infect Control. 2004;32:135–41.
- [64] Les bactériémies associées aux soins en réanimation au Centre hospitalier universitaire Ibn Rochd, Casablanca, Maroc 2017 Assiya El Kettani, Khalid Zerouali, Idrissa Diawara, Mohamed Ouhadous, Nadia Harrar, Houria Belabbes, Naima Elmdaghri Dans Santé Publique 2017/2 (Vol. 29)
- [65] Nordmann P. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: overview of a major public health challenge. Med Mal Infect 2014;44:51–56
- [66] Société française de microbiologie ECN Acinetobacter baumannii Anaïs Potron/ Katy Jeannot
- [67] Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases : A clinical update. Clin Microbiol Rev 2005;18:657–86
- [68] Réseau microbiologie du CCLIN Paris-Nord et groupe des microbiologistes d'île de France. Surveillance des bactériémies nosocomiales à partir du laboratoire dans hôpitaux de l'interrégion Paris-Nord en 1994 et 1996. BEH 2000:18.

- [69] Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Kugler K, Sentry Participant Group. Bacterial Pathogens Isolated from Patients with Bloodstream Infection: Fréquences of Occurrence and Antimicrobial Susceptibility Patterns from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (United States and Canada, 1997). *Antimicrob. Agents. Chemother* 1998;42(7):1762-70.
- [70] Maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques (Entretien avec le Dr Franck Bruyère, CHU de Tours)
- [71] La résistance aux antibiotiques des bactéries les plus communément rencontrées dans les infections communautaires Etat des lieux en 2019 Anaïs Veyssiere HAL open science
- [72] Collège de bactériologie virologie du centre hospitalier universitaire de Paris. Surveillance des staphylocoques dorés et Klebsiella multirésistants à l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (1993-1996). *BEH* 1998;10:41-3.