

LE PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE DES BACTERIES MULTI-RESISTANTES EN REANIMATION PEDIATRIQUE.

Mémoire présenté par : Docteur GHAMMAD Wiame

Née le 02/05/1994 à Fès

Pour l'obtention du diplôme de spécialité en médecine

Option : Biologie médicale

Rapporteur : Professeur SARA KOUARA

Sous la direction de : Professeur GHITA YAHYAOUI

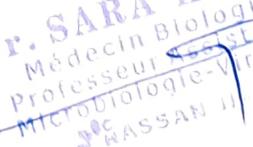
Professeur MUSTAPHA MAHMOUD

Session Juin 2023

Dr. Mustapha
Professeur
Le 02/05/1994 à Fès



Dr. SARA KOUARA
Médecin Biologiste
Professeur Assistant en
Microbiologie-Virologie
Fès
Dr. HASSAN II F.S.P.





LE PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE DES BACTERIES MULTI-RESISTANTES EN REANIMATION PEDIATRIQUE.

Mémoire présenté par :

Docteur GHAMMAD Wiame

Née le 02/05/1994 à Fès

Pour l'obtention du diplôme de spécialité en médecine

Option : Biologie médicale

Rapporteur : Professeur SARA KOUARA

Session Juin 2023

LISTE DES FIGURES

Figure N°1 : Les deux types de la résistance bactérienne aux antibiotiques.

Figure N°2 : Les différents mécanismes de la résistance aux antibiotiques

Figure N°3 : La répartition des germes en réanimation pédiatrique.

Figure N°4 : La répartition des germes en réanimation néonatale.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau N°1 : Répartition des agents pathogènes selon le site de l'infection ainsi que le service de réanimation.

PLAN

I.	INTRODUCTION :	5
II.	PARTIE THEORIQUE :	7
1.	Les différents types de résistances :	8
2.	La définition d'une BMR et leur incidence dans le monde :	10
3.	L'émergence des résistances bactériennes et leurs mécanismes :	11
4.	Les différents BMR et leur caractéristique :	15
a.	Les entérobactéries céphalosporinases dériprimées	15
b.	Les entérobactéries Béta-lactamase à spectre étendu (BLSE)	16
c.	Les bacilles gram négatifs carbapénèmases (Acinetobacter Baumanii)	17
d.	Le staphylocoque aureus résistant à la méthicilline (SARM)	18
e.	Entérocoque Faecium	19
III.	MATERIEL ET METHODES :	20
IV.	RESULTATS :	23
V.	DISCUSSION :	30
VI.	CONCLUSION :	35
VII.	RESUMES :	37
VIII.	REFERENCES :	40

INTRODUCTION

La résistance aux antibiotiques pose un grand problème de santé publique, en particulier dans les pays en voie de développement comme le Maroc où le système de santé est déjà surchargé.

L'émergence et la propagation de la résistance aux antimicrobiens sont le résultat d'une pression sélective exercée par les antibiotiques et de la transmission de bactéries multirésistantes.

La résistance aux antibiotiques compromet également les acquis de la médecine moderne. En absence des antibiotiques efficaces pour prévenir et traiter les infections, les greffes d'organes, la chimiothérapie et certaines interventions chirurgicales deviendront beaucoup plus dangereuses.[1]

Les infections aux bactéries multi-résistantes (BMR) causent jusqu'à 700000 décès dans le monde chaque année parmi eux 200000 sont des nourrissons [2]. La prévalence varie selon la répartition géographique, sporadiquement et selon les départements de soins. En effet l'écologie du service joue un rôle important ainsi que les moyens d'hygiène dont dispose le service. Les bactéries multirésistantes sont des souches qui appartiennent à la flore hospitalière, responsable généralement des infections nosocomiales. Ils sont considérés comme une population microbienne implantée dans les services tel un réservoir.

La réanimation pédiatrique connaît l'émergence de bactéries multi résistante qui vient associée à un risque de morbidité et mortalité accrue. Ces infections sont plus difficiles à traiter et causent des plus longues hospitalisations, en effet cela augmente de 20% la longueur du séjour avec un risque 40% supérieur de mortalité chez ces patients[3].

Notre étude vise à étudier la prévalence des bactéries multi résistances dans les services de réanimation pédiatrique et néonatalogique ainsi que de dévoiler le profil épidémiologique et le profil de résistance, les facteurs de risque et l'impact sur les patients.

PARTIE THEORIQUE

1. Les différents types de résistances :

a. La résistance naturelle :

La résistance naturelle à un antibiotique donné est un caractère présent chez toutes les souches de la même espèce. C'est ainsi que, les bacilles à Gram négatif sont naturellement résistants aux antibiotiques hydrophobes car ces molécules ont des difficultés à passer la membrane externe de leur paroi. Les mycoplasmes, bactéries dépourvues de parois présentent une résistance naturelle aux beta-lactames, puisque le mode d'action de cette famille d'antibiotique consiste à inhiber la synthèse du peptidoglycane. La résistance naturelle est due, le plus souvent, à l'inaccessibilité de la cible à l'antibiotique ou à une faible affinité de la cible pour l'antibiotique.[4]

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.[5], [6]

- Bactéries à Gram+ : colistine (structure), acide nalidixique (cible)
- Bactéries à Gram- : vancomycine (structure)
- Anaérobie : aminosides (imperméabilité)
- Genre Klebsiella : amoxicilline, ticarcilline, Pipéracilline (pénicillinase)
- Espèce E. faecalis : Céphalosporines (tous les entérocoques) – lincomycine-Clindamycine

b. La résistance acquise :

La résistance bactérienne acquise à un antibiotique est un phénomène qui apparaît au niveau des souches d'une espèce donnée, normalement sensible à cet antibiotique. C'est l'acquisition d'un facteur génétique qui se traduit par une réduction de la sensibilité à la molécule qui lui était fatale. Elle peut donc se faire soit par mutation chromosomique soit par acquisition des gènes transférés d'un autre micro-organisme dite extra-chromosomique. (Figure n°1)

Les gènes de résistance codent le plus souvent pour des enzymes inactivatrices comme les bêtalactamases ou des phospho ou acétyltransférases (résistance aux aminosides). Un plasmide peut porter plusieurs gènes de résistance et une même bactérie peut contenir plusieurs plasmides, ce qui explique une résistance à de multiples antibiotiques non liés structurellement.[4]

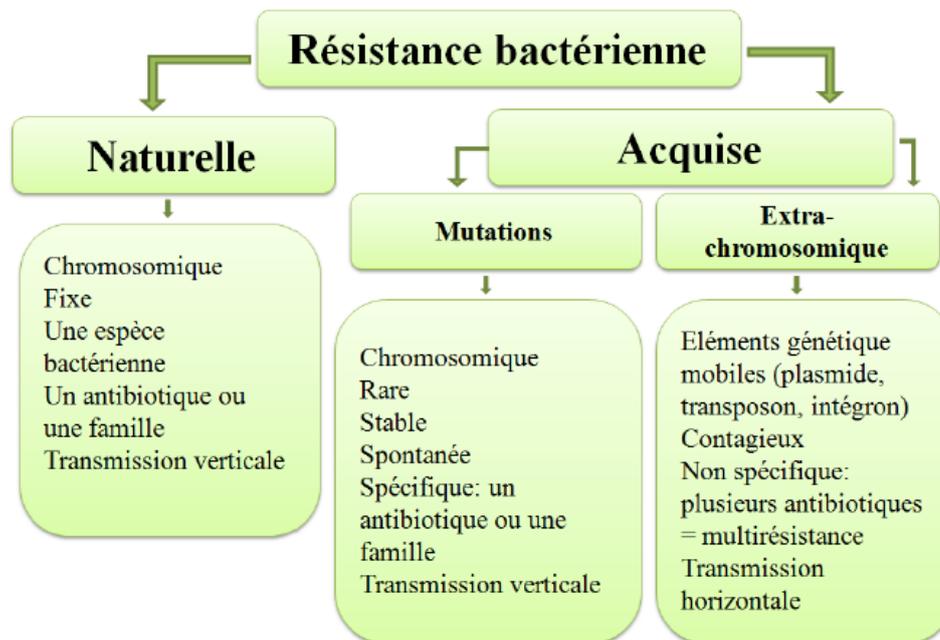


Figure N°1 : Les deux types de la résistance bactérienne aux antibiotiques.

c. La résistance croisée :

La résistance croisée correspond à la résistance à tous les membres d'une classe d'antibiotique, due à un seul mécanisme de résistance. La résistance croisée résulte de la présence d'un seul mécanisme biochimique et concerne des antibiotiques appartenant ou non à la même famille, comme la résistance aux macrolides - lincosamides - streptogramines (MLS), conférée par la méthylation de l'ARN 23S.

La conséquence majeure de la résistance croisée est la sélection croisée : n'importe quel antibiotique de la classe peut sélectionner des bactéries résistantes à tous les autres membres.

d. La résistance associée ou la co-résistance :

Dans la Co-résistance, plusieurs mécanismes de résistance sont associés chez la même bactérie. Chacun confère (par résistance croisée) la résistance à une classe d'antibiotiques, ce qui entraîne un large phénotype résistant de la bactérie hôte. Là encore, la conséquence de cette organisation génétique est la co-sélection : dans ce cas, une classe d'antibiotiques à laquelle la bactérie est résistante pourra sélectionner la résistance à des classes d'antibiotiques non reliées. Ceci est observé fréquemment chez le pneumocoque, les souches résistantes à la Pénicilline G sont beaucoup plus fréquemment résistantes aux autres classes des antibiotiques.[7]

2. La définition d'une BMR et leur incidence dans le monde :

Au début des années 2000, la définition d'une bactérie multi résistante (BMR) était peu consensuelle et non harmonisée entre les études. Une définition courante était l'accumulation de plusieurs mécanismes de résistance acquis à plusieurs classes d'antibiotiques, en général au moins trois classes ou plus. Un consensus d'experts réunis par le Center for Disease Control (CDC) aux États-Unis et l'European Centre for Disease Control (ECDC) a édicté en 2011 des définitions précises des bactéries à considérer comme « BMR », ainsi que « XDR » (« extensively drug-resistant bacteria » ou « bactérie hautement résistante - BHR ») et « PDR » (« pandrug-resistant bacteria » ou « bactérie pan-résistante »).[8]

Comme le soulignait le plan antibiotique 2011-2016 fait en France, le bilan des actions engagées depuis le début des années 2000 pour préserver l'efficacité des antibiotiques est contrasté, montrant des succès et des limites, en ville comme dans les établissements de santé. Des résultats ont été obtenus sur la maîtrise des consommations et en termes de maîtrise de la transmission croisée de certaines

bactéries multirésistantes ou BMR (SARM, ERG), mais on assiste à l'émergence et à la diffusion d'autres BMR (EBLSE ou entérobactéries productrices de carbapénèmases – EPC). [9]

Les BMR chez les enfants et les nourrissons sont en rapide progression, le National Healthcare Safety Network NHSN a reporté que les BMR touchent de 5 à 10% des enfants hospitalisés[10].

3. L'émergence des résistances bactériennes et leurs mécanismes :

a. L'émergence des résistances.

L'émergence des bactéries multirésistantes (BMR) et des bactéries hautement résistantes (BHR) est favorisée par la pression de sélection des antibiotiques et par la transmission croisée des résistances. Cela constitue donc pour nous un réel problème de santé publique.

L'épidémiologie des infections aux bactéries multi résistantes varie considérablement d'un service à l'autre, d'un hôpital à un autre et d'une région à l'autre. Sont ainsi notamment considérées comme « BMR », les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM), les entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre élargie (E-BLSE), et les bacilles à gram négatif non fermentant (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) multirésistants aux antibiotiques.

Il n'existe pas d'énumération exhaustive des facteurs de risque de la multi résistance, mais l'âge du patient et la prise préalable d'un antibiotique sont considérés comme facteurs de risque de résistance bactérienne quel que soit le site infecté, et la flore bactérienne en cause.[11]

L'automédication antibiotique se caractérise par un traitement injustifié, un choix inapproprié de l'antibiotique, l'emploi de doses insuffisantes et une durée de traitement inadéquate. L'utilisation inappropriée des antibiotiques augmente le risque de sélection de bactéries résistantes conduisant à l'émergence de résistance bactérienne. De plus, les souches bactériennes résistantes se propagent rapidement entre individus dans des environnements où les conditions sanitaires sont défectueuses.

Au Maroc, Cédant à la facilité, parfois à l'ignorance, les marocains se jettent sur les antibiotiques à la moindre suspicion de grippe, ou d'état grippal. A cause de ce phénomène d'automédication, le citoyen marocain participe à l'apparition de la résistance bactérienne. Paradoxalement, la sous-utilisation par manque d'accès, posologie insuffisante ou par mauvaise observance, semble jouer un rôle aussi important que la sur-utilisation.

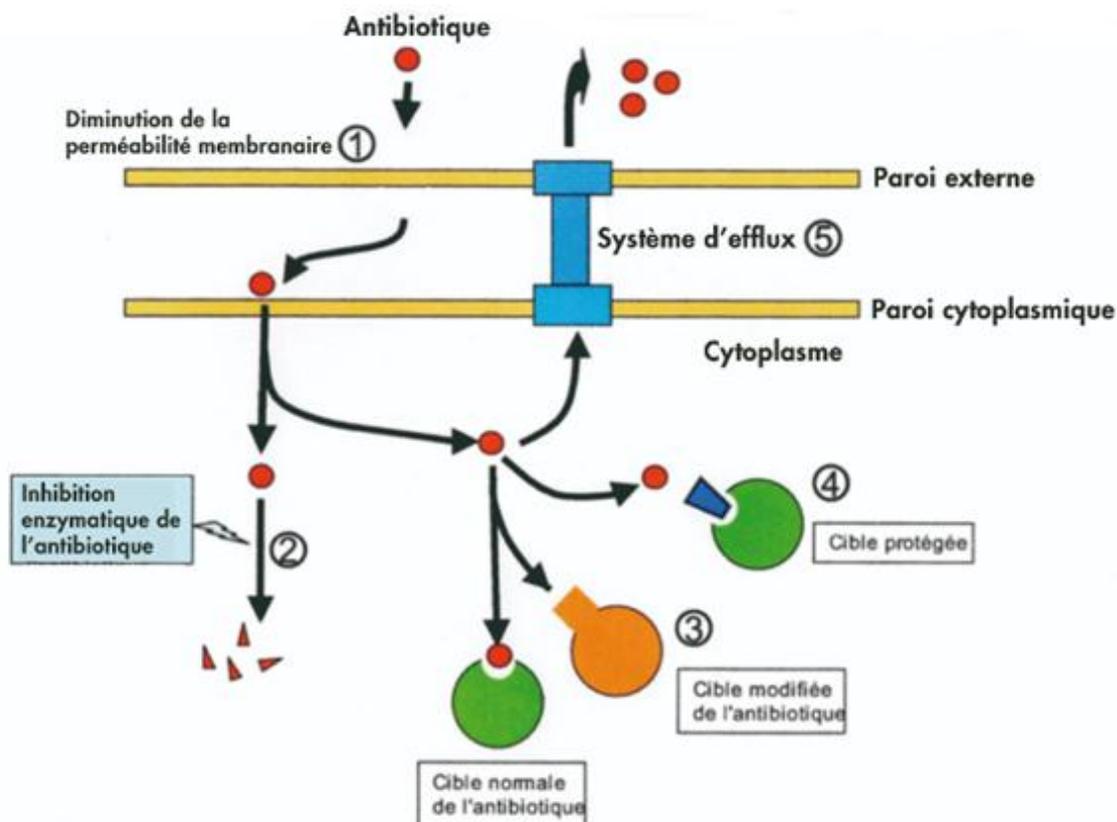
b. Les mécanismes de résistances :

La résistance aux antibiotiques peut résulter de plusieurs mécanismes :

- ❖ Modification de la cible :
 - PLP (protéine liant la pénicilline) soit par diminution d'affinité des PLP ou augmentation de la production ou synthèse de nouvelles PLP. C'est un mécanisme qu'on voit fréquemment dans le SARM staphylocoque aureus résistant à la méthiciline.
 - Peptidoglycane : changement d'un acide aminé D-Ala terminal qui a pour conséquence une diminution d'affinité aux glycopeptides
 - Ribosome : grâce à l'acquisition d'un gène erm qui code pour une méthylase responsable de la méthylation de l'ARN ribosomal diminuant l'affinité aux macrolides-lincosamides-streptogramines (MLS).

- Acides nucléiques : par modification des topo-isomérase ou de l'ARN polymérase ou des facteurs
- ❖ Diminution de la perméabilité membranaire : c'est une résistance liée à la structure externe de la bactérie par effet barrière ou modification de la charge externe de la bactérie ou modification des porines.
- ❖ Excrétion de l'antibiotique par efflux : c'est un système de pompe de l'antibiotique de l'intérieur vers l'extérieur.
- ❖ Inactivation enzymatique : correspond à des enzymes qui visent des antibiotiques il en existe 4 selon la classification d'Ambler où les bêta-lactamases sont classées selon leur séquence en acides aminés.
 - Pénicillinase : elle peut être chromosomique et spécifique de l'espèce comme elle peut être plasmidique et inductible. Elle confère une résistance aux Amino carboxy et uréidopenicilline et sensible aux inhibiteur de bêtalactamase.
 - Céphalosporinase : cette résistance est chromosomique inductible et confère une résistance à toutes les β -lactamines (sauf imipénème, mécillinam et moxalactam) ou bien chromosomique constitutive s'exprimant à très bas niveau.
 - Bêta-lactamase à spectre étendu : Les BLSE correspondent à la mutation telle que : SHV1, TEM1 qui sont plasmidiques et transférables. –La présence de BLSE est mise en évidence par la présence de « bouchon de champagne » entre les disques de C3G et AMC distant l'un de l'autre par 3cm. Elle confère une résistance à toutes les B-lactamines sauf imipénème, Céphamycine et Moxalactam et elle est sensible aux inhibiteurs de B-lactamases (Ac.clavulanique, sulbactam, tazobactam).

- Carbapénèmase : une résistance enzymatique de toutes les β -lactamines avec un diamètre d'inhibition $< 22\text{mm}$ à l'imipénème (IMP) et doit être confirmé par une concentration minimal inhibitrice CMI (E-test) $\geq 2\mu\text{g/ml}$ pour les carbapénèmes et complété par un test rapide antigénique immunochromatographique recherchant le type d'enzyme (NDM, OXA-48, KPC ou VIM)



- (1) Diminution de la pénétration de l'antibiotique dans la bactérie.
- (2) L'antibiotique peut être inactivé par l'action d'une enzyme.
- (3) La modification de la cible empêche la fixation de l'antibiotique.
- (4) La protection de la cible empêche la fixation de l'antibiotique.
- (5) Les systèmes d'efflux provoquent une élimination de l'antibiotique hors de la cellule.

Figure N°2 : Les différents mécanismes de la résistance aux antibiotiques

4. Les différents BMR et leur caractéristique :

a. Les entérobactéries céphalosporinases dérimées

Les entérobactéries céphalosporinases dérimées aussi appelé CASE sont des bacilles gram négatifs avec un mécanisme de résistance généralement d'origine chromosomique, elles ne sont produites qu'en présence d'inducteurs qui sont presque toujours des β -lactamines. Les inhibiteurs de β -lactamases n'inhibent pas ces enzymes. Ces enzymes peuvent être produites à bas niveau par les souches sauvages : céphalosporinase de bas niveau ou réprimée. Une mutation sur les gènes régulateurs AmpC aboutit à une hyperproduction de ces enzymes (AmpC) : céphalosporinase de haut niveau ou dérimée.[12]

Hyperproduction induite de la céphalosporinase chromosomique suite à traitement en monothérapie par β -lactamine est non transférable fréquemment retrouvé chez les entérobactéries du groupe 3 c'est pour cela que chez ces germes précisément il ne faut pas utiliser le céfotaxime, la ceftriaxone ou la ceftazidime en monothérapie vu le risque élevé de sélection de mutants résistants mais privilégier le céfépime.

L'émergence de la résistance aux céphalosporines de troisième génération chez *Enterobacter*, *C. freundii* et *Serratia* doit être comparée à l'émergence de la résistance à d'autres antibiotiques tels que les aminoglycosides et les fluoroquinolones. Dans une revue, des souches résistantes ont émergé chez 9,9% des patients traités traités par des céphalosporines, 5,9 % des patients traités par la ciprofloxacine et 13,8 % des patients traités avec des aminoglycosides pour des infections dues aux bactéries mentionnées.[13]

La sensibilité des BGN aux β -lactamines dépend en partie du nombre de porines fonctionnelles. L'altération des porines par mutation affectant la structure des porines

ou diminuant la synthèse des porines (diminution quantitative des porines) est donc à l'origine de résistances acquises aux β -lactamines.

Cette résistance est souvent accompagnée à des résistances associées aux fluoroquinolones et aux autres antibiotiques ce qui confère à la bactérie un statut de bactérie multirésistante.

b. Les entérobactéries Bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE)

Les entérobactéries forment une vaste famille de bacilles à Gram négatif regroupés en plusieurs genres et espèces. Toutes ces bactéries ont en commun leur localisation préférentielle au niveau du système digestif, d'où leur appellation « entérobactéries ». Ces bactéries occupent une place importante en pathologie humaine et constituent plus de 80% des germes isolés au laboratoire de bactériologie. Les entérobactéries sont en effet, capables de produire des enzymes inactivant les bêtalactamines, y compris celles de large spectre comme les céphalosporines de 3ème génération. [14]

Du fait de l'élargissement de leur spectre d'activité, ces enzymes ont été appelées « Bêtalactamases à spectre étendu » (BLSE). Classiquement, les BLSE sont définies comme des enzymes appartenant à la classe A ou D de la classification d'Ambler, capables d'hydrolyser les pénicillines, céphalosporines de première, deuxième, troisième et quatrième génération (C1G, C2G, C3G et C4G) et l'Aztréonam. Elles hydrolysent la Ceftazidime, le Céfotaxime ou l'Aztréonam au moins 10 % plus activement que la pénicilline. Elles n'hydrolysent pas les Carbapénèmes et sont inhibées in vitro par les inhibiteurs des β - lactamases (Acide clavulanique, Tazobactam et Sulbactam). À la différence des Céphalosporinases de type AmpC (non inhibées par les inhibiteurs), les BLSE n'hydrolysent pas les Céphamycines telles que la Céfoxitine (FOX) mais peuvent inactiver les C4G (Céfépime ou Cefpirome).[15]

Les souches productrices de BLSE sont en effet, souvent associées à des épidémies nosocomiales, notamment en unités de soins intensifs et s'accompagnent fréquemment d'une multi résistance aux différentes classes thérapeutiques[16]. Les infections causées par ces bactéries sont généralement associées à une morbidité et une mortalité élevée, à une prolongation de la durée de l'hospitalisation et à une augmentation des coûts de traitement. Par ailleurs, jusqu'aux années 2000, la diffusion des entérobactéries productrices de BLSE concernait essentiellement le milieu hospitalier. Mais aujourd'hui, ces bactéries sont de plus en plus isolées même en milieu communautaire.[17]

c. Les bacilles gram négatifs carbapénèmases (Acinetobacter Baumannii)

Les entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC) émergent actuellement au niveau mondial. Les carbapénèmes sont les b-lactamines les plus récemment développées et celles qui possèdent le spectre d'activité le plus large. Elles sont actives vis-à-vis de très nombreuses espèces de bacilles à Gram négatif dont les entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*.

L'excellente activité antibactérienne de ces carbapénèmes est liée en particulier à la rapidité de leur pénétration à travers la paroi externe des bacilles à gram négatif et à leur stabilité vis-à-vis de la plupart des b-lactamases naturelles ou acquises, y compris les céphalosporinases, et les b-lactamases à spectre étendu (BLSE).

Chez les entérobactéries, la résistance aux carbapénèmes fait intervenir deux mécanismes principaux : 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 carbapénèmases.

Ces infections causées par ces entérobactéries sont associées à une morbi-mortalité et des coûts élevés et posent des problèmes majeurs de traitement du fait d'un nombre limité d'alternatives thérapeutiques. [18]

d. Le staphylocoque aureus résistant à la méthicilline (SARM)

S. Aureus, communément appelé staphylocoque doré, est un staphylocoque à coagulase positive. C'est une bactérie commensale de la peau et des muqueuses dont la niche principale est la fosse nasale. La colonisation est définie comme le portage asymptomatique de la bactérie et concerne 30% à 50% de la population générale au niveau nasal. Staphylocoque aureus est une bactérie d'intérêt majeur en raison de sa capacité à causer un large éventail d'infections et de son aptitude à s'adapter à différentes conditions environnementales.

L'émergence et la propagation mondiale du SARM représentent certains des événements les plus importants de l'épidémiologie des maladies infectieuses. Bien que le SARM ait été signalé pour la première fois au début des années 1960, le séquençage du génome entier (WGS) de 209 premiers isolats de SARM suggère que le SARM est apparu au milieu des années 1940, c'est-à-dire bien avant l'introduction de la méthicilline. En fait, on a émis l'hypothèse que c'est l'utilisation intensive de la pénicilline plutôt que l'introduction de la méthicilline qui a favorisé l'émergence du SARM.[19]

Elle présente de nombreuses résistances vis-à-vis des autres antibiotiques. Les souches résistantes à la méthicilline sont notamment responsables d'infections nosocomiales et engendrent une augmentation des coûts associés aux soins.

La résistance à la Méthicilline chez le *S. aureus* est en effet liée à une modification de la cible de l'antibiotique par acquisition d'une PLP 2a, de très faible affinité pour les pénicillines M et les autres Bêta-lactamines. Cette PLP supplémentaire est codée par

un gène très conservé « mec A » qui fait partie d'un élément génétique mobile appelé « staphylococcal cassette chromosome » (SCC mec) intégré dans le chromosome.

Le SARM est détecté par un disque de céfoxitine (FOX) à 30µg placé sur une gélose MH représentant un diamètre d'inhibition <22 mm et/ou une présence de microcolonies dans la zone d'inhibition. Il peut être détecté également par milieux chromogènes pour le dépistage ou bien à l'aide d'un E-test avec une CMI > 2mg/l.

La Méricillino-résistance traduit une résistance à toutes les Bêtalactamines y compris aux céphalosporines de 3ème génération et à l'Imipénème. Cette méricillino-résistance est souvent associée à une résistance aux Aminosides, Macrolides et apparentés, Synergistines et aux Fluoroquinolones.[20]

e. Entérocoque Faecium

Dans les années 1970, les entérocoques sont apparus comme une cause majeure d'infections nosocomiales. Au cours des deux dernières décennies, E. faecium a rapidement évolué pour devenir un pathogène nosocomial mondial en s'adaptant avec succès aux conditions d'un environnement nosocomial.[21]

Les isolats d'E. faecium appartenant à la sous-population des infections nosocomiales sont caractérisés par une résistance à l'ampicilline et des îlots de pathogénicité ; ils sont également fréquemment associés à des épidémies hospitalières. En outre, des études portant sur l'ensemble du génome ont montré que ces isolats HA ont acquis un certain nombre de caractéristiques qui leur ont permis de s'imposer dans l'environnement hospitalier, notamment une augmentation des gènes de résistance aux antibiotiques et des gènes de virulence favorisant la formation de biofilms et la colonisation.[22] Ce germe nécessite pour la plupart du temps un traitement par les glycopeptides vu les résistances associées de la pénicilline aux autres classes d'antibiotiques.

MATERIEL ET METHODES

1. Présentation de l'étude :

Notre étude rétrospective va s'intéresser à tous les prélèvements bactériologiques reçus à partir du service de réanimation pédiatrique et la réanimation néonatale pendant l'année de 2022 au sein du service de bactériologie et microbiologie de l'hôpital Hassan II de Fès.

2. Critères d'inclusion :

On a inclus dans l'étude tous les patients pédiatriques âgés de moins de 15 ans admis soit en réanimation pédiatrique ou réanimation néonatale du 01/01/2022 au 31/12/2022 ayant un prélèvement au sein de notre service revenu en faveur d'une des cinq bactéries multirésistantes.

3. Recueil des données :

Le recueil des données a été réalisé à partir des registres du service ainsi qu'une analyse de dossier pour l'étude épidémiologique et les éléments du diagnostic étiologique à l'aide d'une fiche d'exploitation comportant :

- Numéro de demande, Index patient (IP).
- Données épidémiologiques (l'âge, le sexe, etc....).
- Données cliniques (motif d'hospitalisation, les antécédents, la porte d'entrée, la notion d'antibiothérapie administrée, la localisation ...)
- Données paracliniques (biologie, bactéries isolées et la sensibilité aux antibiotiques).
- L'évolution des patients (durée du séjour, décès...)

4. L'analyse bactériologiques des prélèvements

Les prélèvements bactériologiques consistent en premier des hémocultures qui sont incubé au Bactec jusqu'à positivité et qui sont lancé sur des géloses de sang pour

culture, deuxièmement les prélèvements respiratoires et les cathéters retirés qui sont travaillé avec dilution et sur milieu de gélose au sang ainsi que gélose au chocolat et dernièrement les prélèvements de pus, qui peut concerner des brulées graves, des polytraumatisés ou des plaies post-opératoires, ils sont ensemencés sur des milieux ordinaires ainsi que des géloses au sang.

Les prélèvements ensemencés sont tous vérifiés après 24 heures d'incubation dans une étuve à 37° et il faut au minimum 48 heures d'incubation pour les juger négatifs.

Une fois un prélèvement est positif l'identification bactérienne est obtenue par l'étude des caractères morphologiques, culturaux, biochimiques (aspect des colonies, odeur, test à la catalase, la coagulase, l'oxydase, la désoxyribonucléase (ADNase), les galeries d'identification API 20E et API NE) et/ou par méthode automatisée sur BD Phoenix TM.

L'antibiogramme quant à lui est ensemencé par technique de diffusion sur une gélose Muller-Hinton avec dépôt de disques de papier buvard imprégnés d'antibiotique à tester qui est incubé pendant 24h tout en se basant aussi sur l'antibiogramme (AST) de la méthode automatisée sur BD Phoenix TM.

L'interprétation des résultats est effectuée selon les recommandations du comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie /European society of antimicrobial susceptibility testing (CA-SFM/EUCAST).

RESULTATS

I. Données épidémiologiques et cliniques :

a. Le nombre de prélèvements colligés :

Nous avons colligé 1216 prélèvements bactériologiques des services de réanimation pédiatrique au sein d'eux 648 hémocultures, 389 prélèvement respiratoires ainsi que 151 cathéters et 28 Prélèvement de pus.

b. Le seuil de positivité :

Entre ces prélèvements seulement 346 prélèvements (28%) sont positifs dont 112 hémocultures, 164 PDP, 55 Cathéters et 15 pus. On remarque un nombre très grand d'hémocultures envoyé par rapport aux hémocultures positifs car ils sont faits à titre systématique à l'admission en néonatalogie et pour les autres prélèvements le seuil de positivité est expliqué par la mise en route d'un traitement antibiotique en cas de doute sur une infection vu le terrain fragile de cette population

c. Le nombre de prélèvement de BMR :

Les BMR ont été recensé sur 148 prélèvements ce qui correspond à 42% des prélèvements positifs et parmi eux 48 hémocultures, 73 PDP, 20 KT et 7 pus.

d. Le sexe :

Dans notre étude on note une légère prédominance masculine à 53%.

e. L'âge des malades :

Dans notre série on remarque une moyenne d'âge à 4 ans avec des âges extrêmes allant de 1 jour à 15 ans.

II. Données bactériologiques :

a. Données générales :

Dans notre étude on retrouve une prédominance des bacilles gram négatifs (97%) au niveau des BMR recensées au niveau des réanimations pédiatriques avec uniquement 4 (3%) BMR cocci gram positif. Les BGN les plus incriminées sont l'acinetobacter baumani dans 88 cas (61%) et le klebsiella pneumoniae chez 41 (32%) patients.

LA DISTRIBUTION DES BACTÉRIES EN RÉANIMATION PÉDIATRIQUE

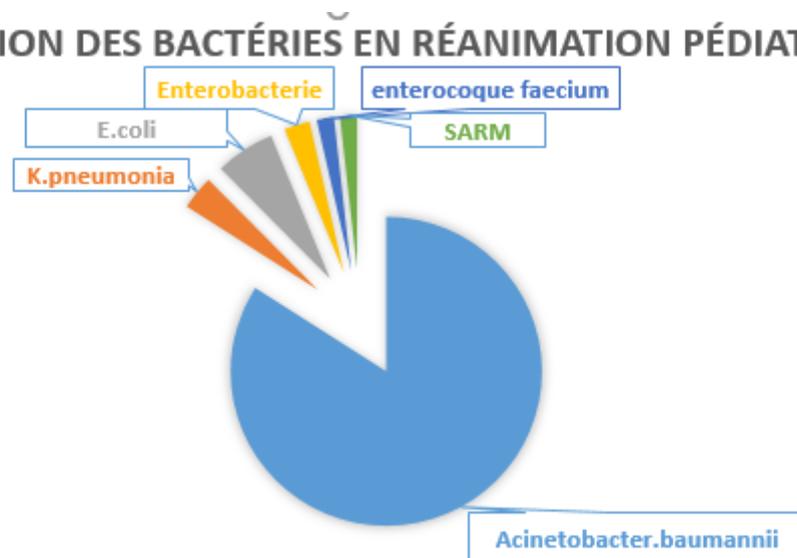


Figure N°2 : La répartition des germes en réanimation pédiatrique.

LA DISTRIBUTION DES GERMES EN RÉANIMATION NÉONATALE

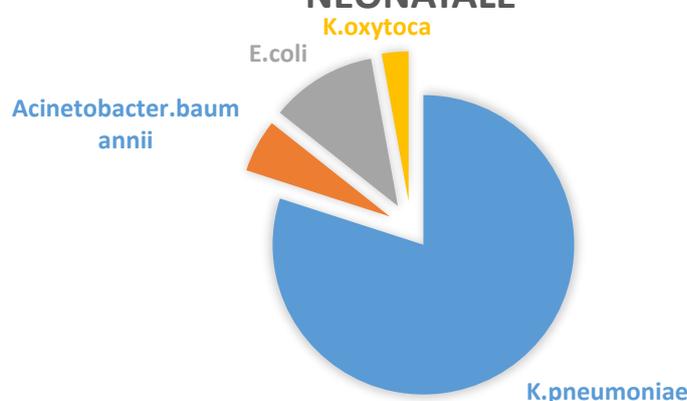


Figure N°3 : La répartition des germes en réanimation néonatale.

b. Les hémocultures :

Sur les prélèvements d'hémocultures on a 24 prélèvements du service de réanimation pédiatrique et 24 du service de néonatalogie. Au sein des deux services il existe deux écologies différentes, sur les hémocultures néonatales les klebsiella pneumoniae (79%) viennent en première position dont 7 sont des Bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE). Les hémocultures de la réanimation pédiatrique d'autre part sont dominées par l'acinetobacter baumannii (66%).

c. Les prélèvements respiratoires

Les prélèvements respiratoires proviennent uniquement du service de réanimation pédiatrique vu que ce geste ne peut être réalisé chez les nourrissons. Ils sont donc majoritairement des BGN et plus spécifiquement de l'acinetobacter baumannii (93%).

d. Les prélèvements de KT :

Les prélèvements de cathéter en d'autre part correspondait comme les autres prélèvements aux germes nosocomiaux du service ainsi la réanimation pédiatrique avait majoritairement de l'acinetobacter baumani (66%) et la néonatalogie du klebsiella pneumoniae (87%). Ces prélèvements sont plus en faveur d'une colonisation du matériel par mauvaise hygiène et contamination par une erreur d'asepsie lors de la pose du cathéter.

e. Les prélèvements de pus :

Les prélèvements du pus intéressaient un brûlé grave en réanimation pédiatrique chez qui on a retrouvé un entérocoque faecium et des prélèvements de plaies chez des polytraumatisés en réanimation pédiatrique contaminé par l'acinetobacter baumannii. D'autre part la néonatalogie présentait des infections à K.Pneumoniae et E.coli comme détaillé (tableau 1).

III. Le suivi des patients :

a. Les hémocultures :

Chez les patients avec un sepsis on note une prolongation du séjour avec en moyenne 20 jours d'hospitalisation et un taux de mortalité de 52% en néonatalogie et de 30% en réanimation pédiatrique.

b. Les prélèvements respiratoires :

Pour les pneumopathies en réanimation pédiatrique ils étaient responsable d'une prolongation de séjour plus importante avec en moyenne 36 jours d'hospitalisation et un taux de mortalité estimé à 37%.

c. Les prélèvements de KT :

Les infections liées au cathéter (soit veineux ou artériel ou bien urinaire) ne sont généralement pas une cause de mortalité car une fois retiré le patient évolue bien généralement sans nécessité d'antibiotique sauf si elles sont associées à des pneumopathies ou des septicémies ce qui était le cas pour 13 de nos patients (65%) et on note une mortalité à 45%.

d. Le prélèvement de pus :

On a colligé 4 infections de pus au service de réanimation pédiatrique dont un entérocoque faecium et 3 Acinetobacter Baumanii. L'enfant de 2 ans brûlé grave présentant un entérocoque Faecium est décédé après 11 jours d'hospitalisation et un autre patient qui présentait une infection à A.Baumanii est décédé après 26 jours d'hospitalisation alors que les 2 autres patients restant avait un long séjour d'une moyenne de 53 jours. Pour les infections en néonatalogie la patiente présentant le K.P

Le profil épidémiologique des bactéries multi-résistantes en réanimation pédiatrique

BLSE est décédé après 14 jours d'hospitalisation et les 2 restant présentant un E.coli et K.P multirésistants ont survécu avec un séjour de 20 jour en moyenne.

Tableau 1 : Répartition des agents pathogènes selon le site de l'infection ainsi que le service de réanimation.

	germe	Réanimation pédiatrique	Réanimation néonatale
Hémocultures	<i>Acinetobacter Baumanii</i>	16	1
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	19 (7 BLSE)
	<i>Escherichia coli</i>	2	3 (3 BLSE)
	<i>Enterobacter cloacae</i>	2	
	<i>Citrobacter Koseri</i>	1	
	<i>Entérocoque faecium</i>	1	
	SARM	1	
	<i>Klebsiella oxytoca</i>		1 (1 BLSE)
	Total	24	24
Prélèvements respiratoires	<i>Acinetobacter Baumanii</i>	68	
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	
	<i>Escherichia coli</i>	3	
	SARM	1	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	
	Total	77	0
cathéters	<i>Acinetobacter Baumanii</i>	8	1
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (1 BLSE)	7 (1 carbapénèmase + 2 BLSE)
	<i>Escherichia coli</i>	2 (1 carbapénèmase)	
	Total	12	8
Pus	<i>Acinetobacter Baumanii</i>	3	
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>		2 (1 BLSE)
	<i>Escherichia coli</i>		1
	<i>Entérocoque faecium</i>	1	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	
	Total	5	3

DISCUSSION

L'émergence rapide des infections associées aux bactéries multirésistantes (BMR) est un problème de santé mondiale inquiétant. Durant les deux dernières décennies le nombre de BMR a quadruplé causant des bactériémies, des pneumopathies et des infections cutanées avec une résistance aux antibiotiques qui est bien plus importante dans les régions pauvres avec une hygiène défectueuse ainsi qu'une utilisation incontrôlée des antimicrobiens.

En 2013, on estime que 6,3 millions d'enfants nés vivants dans le monde sont décédés avant l'âge de 5 ans. Parmi eux, près de la moitié (51,8 %) sont morts de causes infectieuses, la septicémie représentant 15 % de l'ensemble des décès d'enfants de moins de 5 ans liés à une infection [23].

Les BMR chez les enfants et les nourrissons sont en rapide progression, le National Healthcare Safety Network NHSN a reporté que les BMR touchent de 5 à 10% des enfants hospitalisés[10] ce qui est comparable à notre étude où on retrouve 153/1216 prélèvement (12%).

Le taux des BMR change selon la géographie et le niveau socio-économique. En Europe environ 30% des patients pédiatriques avec un sepsis ont une BMR[24], alors que dans le moyen orient plus précisément en Palestine ce taux s'élève à 90% pour les enfants hospitalisés en réanimation[25] et en d'autre part aux états unis environ 20% des enfants reçoivent de la colistine pour traiter une bactérie gram négative multirésistante[26].

Ce fléau est principalement causé par la surconsommation et le mauvais usage des antibiotiques qui contribuent à la sélection des souches bactériennes multirésistantes, ces prescriptions sont observées dans 30 à 60 % des antibiothérapies administrées à des patients ambulatoires ou hospitalisés dans certaines études[27].

Les infections causées par les BMR sont plus difficiles à traiter et sont liées à une maladie plus sévère et plus longue qui entraîne une hospitalisation prolongée,

avec une augmentation de 20 % de la durée du séjour et un pronostic plus défavorable, augmentant la mortalité jusqu'à 40 % dans les BMR nosocomiales contracté pendant le séjour à l'hôpital.

On remarque une dominance des bactéries à gram négatifs dans les BMR ce qui est comparable avec les résultats du plan antibiotique 2011-2016 fait en France où le bilan des actions engagées depuis le début des années 2000 pour préserver l'efficacité des antibiotiques est contrasté, montrant des succès et des limites, en ville comme dans les établissements de santé. Des résultats ont été obtenus sur la maîtrise des consommations et en termes de maîtrise de la transmission croisée de certaines bactéries multirésistantes ou BMR (SARM, ERG), mais on assiste à l'émergence et à la diffusion d'autres BMR (EBLSE ou entérobactéries productrices de carbapénèmases - EPC)[9].

Les nouveau-nés ont une immunité plus faible et sont sujets davantage aux infections bactériennes ; il est donc urgent d'intensifier les efforts de gestion des antimicrobiens et d'aborder le contrôle des infections et la prévention des BMR dans les unités pédiatriques. Des taux élevés de résistance ont été signalés dans des infections néonatales à début précoce qui peuvent être lié soit à une infection materno-fœtale ou une infection nosocomiale.

La prise en charge adéquate de la septicémie chez l'enfant passe d'abord par un diagnostic rapide et un traitement approprié représentant les principaux déterminants de l'évolution des patients. Toutefois, ces interventions doivent être effectuées avant qu'un diagnostic étiologique définitif ne soit disponible. L'antibiothérapie empirique en cas de suspicion de septicémie doit être initiée avec des antibiotiques à large spectre en fonction du groupe d'âge et de l'épidémiologie locale, et elle doit être administrée à des doses capables d'atteindre une concentration bactéricide dans le sang. Une fois qu'un agent pathogène a été identifié, l'antibiothérapie doit être

restreinte et ciblée sur la bactérie isolée. Le sepsis chez les nouveau-nés dans notre étude a reporté un taux de BLSE à 41% ce qui est comparable à une étude en Brazil qui retrouve 34%[28].

Les données rapportant l'utilisation des inhibiteurs de β -lactamines- β -lactamases (BL/BLI) pour le traitement des infections à BLSE sont encore incohérentes, en raison du fait que de nombreux organismes sont capables de produire simultanément plusieurs BLSE, réduisant ainsi l'efficacité de l'inhibiteur[29]. Cependant, les carbapénèmes ont fait preuve d'une excellente activité in vitro et sont actuellement considérés comme le traitement de choix pour les infections invasives à BLSE chez les enfants. Tous ces efforts sont nécessaires pour diminuer le taux de mortalité qui ne cesse d'augmenter et qui atteindrait pour les septicémies à BMR 33,3 % bien que dans notre étude il était estimé à 41%[28].

Les hémocultures en réanimation pédiatrique d'un autre côté étaient dominées par l'*Acinetobacter baumannii* comme décrit dans d'autres hôpitaux en Asie [30], en rapportant un taux de mortalité à 38% chez les porteurs d'A.B alors que dans notre étude 50% des porteurs d'une septicémie à A.B sont décédé.

Les pneumonies à *Acinetobacter baumannii* sont un réel problème chez les enfants en réanimation. Les études ont trouvé des facteurs de risque comme le long séjour, la ventilation mécanique, l'anémie et l'hypoprotidémie. En outre l'environnement de la réanimation est propice pour de nombreux agents pathogènes opportunistes qui la colonise ainsi que la peau et les muqueuses du personnel médical et ce germe est même retrouvé sur le clavier des ordinateurs et l'eau condensé qui fait partie du conduit de la ventilation mécanique selon une étude coréenne [31].

Sur une étude réalisée en chine 77% des A.B recensé avaient des profils hautement résistants, chez nous ce taux est bien plus important vu que la quasi-totalité de nos isolats sont résistants et cela concorde avec l'étude de Byun et al[31]

Le profil épidémiologique des bactéries multi-résistantes en réanimation pédiatrique

qui rapporte une augmentation des carbapénèmase chez les isolats d'A.B de 53% en 2006 à 90% en 2013 et qui démontre aussi que c'est l'agent le plus incriminé dans les pneumonies associées à la ventilation mécanique.

Comme peu d'antibiotiques étaient efficaces contre cet agent pathogène, l'ampicilline/sulbactam, la colistine, la tigécycline et la minocycline ont été utilisées seules ou en association alors que dans notre étude la colistine en intra-veineux ou bien en intra-trachéal était l'antibiotique le plus utilisé chez ces patients.

Le taux de mortalité dans l'étude de Cai et al. était estimé à 18,26% [32] bien qu'on remarque que sur une étude plus récente le taux a augmenté et est actuellement à 29% [30] ce qui est comparable avec notre étude où le taux s'élève à 37% de décès.

Les prélèvements de cathéter sont le plus souvent dû à la durée de la pose et la colonisation de celui-ci par les germes nosocomiaux du service concerné et ainsi tout dispositifs utilisés peut constituer un formidable réservoir de biofilms et de bactéries, pratiquement inatteignables par les antibiotiques et le seul moyen de soigner le malade est par le retrait du dispositif[3].

CONCLUSION

Notre étude a démontré l'émergence de BMR dans les services de réanimation pédiatrique qui est dominé par l'*Acinetobacter.Baumannii* et le *Klebsiella.Pneumoniae* ; ces deux pathogènes sont très incriminés dans les services de réanimation dans la littérature[33]. La prévalence élevée de porteurs de BMR chez les enfants pose un grand problème de santé publique, en particulier dans les pays en voie de développement comme le Maroc où le système de santé est déjà surchargé. Nos résultats appellent à des recommandations sur les principales mesures de prévention et de lutte en milieu hospitalier et sur l'amélioration du diagnostic précoce et du traitement ciblé des infections à bactérie multirésistantes.

RESUME

RESUME

La multi résistance bactérienne est actuellement un problème de santé majeur au sein de nos hôpitaux ainsi qu'un problème d'actualité médicale à cause de la morbidité et la mortalité qu'elle engendre essentiellement dans les milieux de réanimation et de soins intensifs. L'objectif de cette étude est de décrire le profil épidémiologique, la fréquence, et l'état de résistance des bactéries multirésistantes dans les services de réanimation pédiatrique et néonatalogique.

Nous avons réalisé une étude rétrospective au laboratoire de microbiologie du CHU HASSAN II de Fès sur l'année 2022 où on a colligé les prélèvements bactériologiques provenant de ses deux services retrouvant une bactérie multirésistante (BMR).

Nous avons colligé 1216 prélèvements bactériologiques dont 28% sont positifs et parmi eux on retrouve 148 prélèvements retrouvant une bactérie multirésistante. On note une dominance des bactéries gram négatives(BGN), avec seulement 4 prélèvements cocci gram positif résistant, ainsi qu'une prédominance de l'*Acinetobacter baumannii* suivi du *Klebsiella pneumoniae*. On remarque un taux élevé de bêtalactamase à spectre étendu BLSE chez les nourrissons estimé à 40% sur tous les prélèvements colligés en réanimation néonatale ainsi qu'un taux élevé d'isolats d'*Acinetobacter baumannii* très résistants en réanimation pédiatrique.

Les infections bactériennes nosocomiales multirésistantes sont dominées par les bactériémies en néonatalogie et par les pneumonies en réanimation pédiatrique et tous les deux sont principalement dues aux bacilles à Gram négatif. La connaissance des profils bactériologiques et des taux de résistance aux antibiotiques de ce genre de bactéries, permettra une prise en charge plus adaptée à chaque contexte hospitalier, et mieux ciblée.

Mot clés : Bactéries multirésistantes, BMR, réanimation pédiatrique, Béta-lactamase à spectre étendu, BLSE.

ABSTRACT

Multidrug-resistant bacteria are currently a major health problem in our hospitals and a current medical issue due to the morbidity and mortality it causes, especially in intensive care units. The objective of this study is to describe the epidemiological profile, frequency, and resistance status of multidrug-resistant bacteria in pediatric and neonatal intensive care units.

We conducted a retrospective study at the microbiology laboratory of the Hassan II University Hospital in Fez in 2022, where we collected bacterial samples from these two units that identified a multidrug-resistant bacteria (MDR).

We collected 1216 bacterial samples, of which 28% were positive, and among them, we found 148 samples that contained multidrug-resistant bacteria. Gram-negative bacteria (GNB) dominated, with only 4 resistant gram-positive cocci samples, and *Acinetobacter baumannii* was the most prevalent, followed by *Klebsiella pneumoniae*. A high rate of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) was found in infants, estimated at 40% of all samples collected in neonatal intensive care, as well as a high rate of highly resistant isolates of *Acinetobacter baumannii* in pediatric intensive care.

Multidrug-resistant nosocomial bacterial infections are dominated by bacteremia in neonatology and pneumonia in pediatric intensive care, and both are mainly caused by gram-negative bacilli. Knowledge of the bacteriological profiles and antibiotic resistance rates of such bacteria will allow for more tailored and targeted management in each hospital setting.

Keywords: Multidrug-resistant bacteria, MDR, pediatric intensive care, extended-spectrum beta-lactamase, ESBL.

REFERENCES

- [1] « Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (RAISIN). Enquête de prévalence nationale. Résultats », *Surveillance des bactéries multi résistantes dans les établissements de santé en France*. <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/186694/2319792?version=1>
- [2] WHO regional office for Europe, « Fight Antimicrobial Resistance: Protect Mothers and Newborns. In 4th Global Conference of Women Deliver ». Copenhagen, Denmark, 2016.
- [3] A. Romandini, A. Pani, P. A. Schenardi, G. A. C. Pattarino, C. De Giacomo, et F. Scaglione, « Antibiotic Resistance in Pediatric Infections: Global Emerging Threats, Predicting the Near Future », *Antibiot. Basel Switz.*, vol. 10, n° 4, p. 393, avr. 2021, doi: 10.3390/antibiotics10040393.
- [4] B. Demoré, M. Grare, et R. E. Duval, *Généralités sur les antibiotiques par voie systémique et principes d'utilisation*. Elsevier, 2018, p. 755. Consulté le: 7 janvier 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-02146351>
- [5] J.-L. A. Moroh, « Résistance bactérienne et phytomolécules antimicrobiennes issues de *Morinda morindoides* », phdthesis, Université de Bretagne occidentale – Brest, 2013. Consulté le: 7 janvier 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-00935393>
- [6] B. H. Normark et S. Normark, « Evolution and spread of antibiotic resistance », *J. Intern. Med.*, vol. 252, n° 2, p. 91-106, août 2002, doi: 10.1046/j.1365-2796.2002.01026.x.
- [7] P. COURVALIN, « La résistance des bactéries aux antibiotiques : combinaisons de mécanismes biochimiques et génétiques », *Bull. Académie Vét. Fr.*, vol. 161, p. 7, janv. 2008, doi: 10.4267/2042/47917.
- [8] A.-P. Magiorakos *et al.*, « Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance », *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 18, n° 3, p. 268-281, mars 2012, doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.
- [9] Ministère chargé de la Santé en France, *Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016*. [En ligne]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_antibiotiques_2011-2016_DEFINITIF.pdf

- [10] A. I. Hidron *et al.*, « NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006–2007 », *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, vol. 29, n° 11, p. 996-1011, nov. 2008, doi: 10.1086/591861.
- [11] T. T. Yoshikawa, « Antimicrobial resistance and aging: beginning of the end of the antibiotic era? », *J. Am. Geriatr. Soc.*, vol. 50, n° 7 Suppl, p. S226–229, juill. 2002, doi: 10.1046/j.1532-5415.50.7s.2.x.
- [12] C. Atterby *et al.*, « Carriage of carbapenemase- and extended-spectrum cephalosporinase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in humans and livestock in rural Cambodia; gender and age differences and detection of blaOXA-48 in humans », *Zoonoses Public Health*, vol. 66, n° 6, p. 603-617, 2019, doi: 10.1111/zph.12612.
- [13] F. W. Goldstein, « Cephalosporinase induction and cephalosporin resistance: a longstanding misinterpretation », *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 8, n° 12, p. 823-825, déc. 2002, doi: 10.1046/j.1469-0691.2002.00492.x.
- [14] F. Robin, L. Gibold, et R. Bonnet, « Résistances naturelles et acquises aux β -lactamines chez les entérobactéries: comment les identifier en pratique quotidienne? », *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 2012, n° 445, p. 47-58, sept. 2012, doi: 10.1016/S1773-035X(12)71676-3.
- [15] M. de S. Bastos, T. C. Menegucci, R. R. B. Moreira, L. B. Garcia, C. L. Cardoso, et M. C. B. Tognim, « A rapid and simple method to detect ESBL in *Enterobacter cloacae* based on MIC of cefepime », *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, vol. 48, n° 2, p. 208-211, 2015, doi: 10.1590/0037-8682-0199-2014.
- [16] D. L. Paterson, « Resistance in gram-negative bacteria: enterobacteriaceae », *Am. J. Med.*, vol. 119, n° 6 Suppl 1, p. S20–28; discussion S62–70, juin 2006, doi: 10.1016/j.amjmed.2006.03.013.

- [17] G. Peirano et J. D. D. Pitout, « Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: Update on Molecular Epidemiology and Treatment Options », *Drugs*, vol. 79, n° 14, p. 1529-1541, sept. 2019, doi: 10.1007/s40265-019-01180-3.
- [18] Q. Zhao, X. Jia, F. Pang, et Y. Li, « [Study on genotype and clinical characteristics of infection of carbapenemase-producing *Enterobacter cloacae*] », *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, vol. 95, n° 40, p. 3264-3268, oct. 2015.
- [19] A. S. Lee *et al.*, « Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* », *Nat. Rev. Dis. Primer*, vol. 4, n° 1, Art. n° 1, mai 2018, doi: 10.1038/nrdp.2018.33.
- [20] R. Köck *et al.*, « Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): Burden of Disease and Control Challenges in Europe », *Euro Surveill. Bull. Eur. Sur Mal. Transm. Eur. Commun. Dis. Bull.*, vol. 15, p. 19688, oct. 2010, doi: 10.2807/ese.15.41.19688-en.
- [21] X. Zhou, R. J. L. Willems, A. W. Friedrich, J. W. A. Rossen, et E. Bathoorn, « *Enterococcus faecium*: from microbiological insights to practical recommendations for infection control and diagnostics », *Antimicrob. Resist. Infect. Control*, vol. 9, p. 130, août 2020, doi: 10.1186/s13756-020-00770-1.
- [22] W. Gao, B. P. Howden, et T. P. Stinear, « Evolution of virulence in *Enterococcus faecium*, a hospital-adapted opportunistic pathogen », *Curr. Opin. Microbiol.*, vol. 41, p. 76-82, févr. 2018, doi: 10.1016/j.mib.2017.11.030.
- [23] L. Liu *et al.*, « Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 385, n° 9966, p. 430-440, janv. 2015, doi: 10.1016/S0140-6736(14)61698-6.
- [24] A. Cassini *et al.*, « Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis », *Lancet Infect. Dis.*, vol. 19, n° 1, p. 56-66, janv. 2019, doi: 10.1016/S1473-3099(18)30605-4.

- [25] A. M. K. Al Jarousha, A. H. N. El Jadba, A. S. Al Afifi, et I. A. El Qouqa, « Nosocomial multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in the neonatal intensive care unit in Gaza City, Palestine », *Int. J. Infect. Dis. IJID Off. Publ. Int. Soc. Infect. Dis.*, vol. 13, n° 5, p. 623-628, sept. 2009, doi: 10.1016/j.ijid.2008.08.029.
- [26] P. D. Tamma *et al.*, « The Use of Intravenous Colistin Among Children in the United States: Results From a Multicenter, Case Series », *Pediatr. Infect. Dis. J.*, vol. 32, n° 1, p. 17-22, janv. 2013, doi: 10.1097/INF.0b013e3182703790.
- [27] « CDC Report: Antibiotic Resistance Threats in the United States. 2013. Available online: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf> ».
- [28] P. M. N. de Oliveira *et al.*, « Surveillance of multidrug-resistant bacteria in pediatric and neonatal intensive care units in Rio de Janeiro State, Brazil », *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, vol. 52, p. e20190205, sept. 2019, doi: 10.1590/0037-8682-0205-2019.
- [29] L. Folgori et J. Bielicki, « Future Challenges in Pediatric and Neonatal Sepsis: Emerging Pathogens and Antimicrobial Resistance », *J. Pediatr. Intensive Care*, vol. 8, n° 1, mars 2019, doi: 10.1055/s-0038-1677535.
- [30] J. Shi *et al.*, « Multidrug resistant and extensively drug resistant *Acinetobacter baumannii* hospital infection associated with high mortality: a retrospective study in the pediatric intensive care unit », *BMC Infect. Dis.*, vol. 20, n° 1, p. 597, août 2020, doi: 10.1186/s12879-020-05321-y.
- [31] J.-H. Byun *et al.*, « Controlling an Outbreak of Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a Pediatric Intensive Care Unit: a Retrospective Analysis », *J. Korean Med. Sci.*, vol. 36, n° 46, p. e307, oct. 2021, doi: 10.3346/jkms.2021.36.e307.
- [32] X.-F. Cai, J.-M. Sun, L.-S. Bao, et W.-B. Li, « Risk factors and antibiotic resistance of pneumonia caused by multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* in pediatric intensive care unit », *World J. Emerg. Med.*, vol. 3, n° 3, p. 202-207, 2012, doi: 10.5847/wjem.j.issn.1920-8642.2012.03.008.
- [33] A. Agodi *et al.*, « Antibiotic trends of *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* resistance indicators in an intensive care unit of Southern Italy, 2008-2013 », *Antimicrob. Resist. Infect. Control*, vol. 4, p. 43, nov. 2015, doi: 10.1186/s13756-015-0087-y.