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

MARRAKECH
جامعة القاضي عياض
UNIVERSITÉ CADI AYYAD

Année 2022 Thèse N°260

Epidémiologie des bactéries multirésistantes à l'hôpital Ibn Tofail 2020 – 2021

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 27/09/2022

PAR

Mr Youssef ISLAH

Né Le 25 Avril en 1992 à Marrakech

Médecin interne au CHU Mohammed VI de Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Bactéries – Antibiorésistance – Bactérie multirésistante – COVID-19

JURY

Mr.	M.KAHLOUKI Professeur en Anesthésie-Réanimation	PRESIDENT
Mme.	K.ZAHLANE Professeur de Microbiologie-Virologie	RAPPORTEUR
Mme.	L.ARSALANE Professeur de Microbiologie-Virologie	JUGES
Mr.	M.MILOUDI Professeur de Microbiologie-Virologie	

بِسۡمِ ٱللَّهِ ٱلرَّحۡمَٰنِ ٱلرَّحِيمِ

قَالُواْ سُبۡحَٰنَكَ لَا عِلۡمَ لَنَآ إِلَّا مَا عَلَّمۡتَنَآۖ إِنَّكَ أَنتَ ٱلۡعَلِيمُ ٱلۡحَكِيمُ ٣٢

(سورة البقرة)

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale,
Je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.
Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.
Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.
Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.
Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.
Les médecins seront mes frères.
Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.
Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dés sa conception.
Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.
Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948

LISTE DES PROFESSEURS

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRARATION

Doyen : Pr Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyen à la Recherche et la coopération : Pr. Mohamed AMINE
Vice doyen aux affaires pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI
Vice doyen chargé de la Pharmacie : Pr. Said ZOUHAIR
Secrétaire Général : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie	ELOMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anésthésie-réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique
ADALI Imane	Psychiatrie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	GHOUNDALE Omar	Urologie
AISSAOUI Younes	Anésthésie-réanimation	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AIT AMEURMustapha	Hématologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT SAB Imane	Pédiatrie	JALAL Hicham	Radiologie
ALJ Soumaya	Radiologie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AMAL Said	Dermatologie	KHALLOUKI Mohammed	Anésthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidemiologie clinique	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	KISSANI Najib	Neurologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRATI Khadija	Gastro-entérologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie-virologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie

BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et chirurgiemaxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique	LOUHAB Nissrine	Neurologie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie générale
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabihrabou	Pédiatrie
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie générale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENHIMA Mohamed Amine	Traumato-orthopédie	MOUAFFAK Youssef	Anésthésie- réanimation
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique	MSOUGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie-chimie	NAJEB Youssef	Traumato-orthopédie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-vasculaire	NARJIS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUAT Aicha	Pédiatrie	NEJMI Hicham	Anésthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSI Mariem	Radiologie
BSISS Mohammed Aziz	Biophysique	OUBAHA Sofia	Physiologie
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAKOUR Mohammed	Hématologie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Laila	Biochimie-chimie	QAMOUSS Youssef	Anésthésie- réanimation
CHERIF IDRISSI EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAROUASSI Youssef	Oto-rhino-laryngologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino- laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie

EL ADIB Ahmed Rhassane	Anésthésie-réanimation	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anésthésie- réanimation
ELAMRANI Moulay Driss	Anatomie	SAMLANI Zouhour	Gastro-entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SARF Ismail	Urologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie générale	SORAA Nabila	Microbiologie- virologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL FEZZAZIRedouane	Chirurgie pédiatrique	TAZI Mohamed Illias	Hématologie clinique
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anésthésie- réanimation
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie- virologie
EL HATTAOUIMustapha	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL IDRISSI SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anésthésie- réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZOUHAIR Said	Microbiologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZYANI Mohammad	Médecine interne
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDOU Abdessamad	Chirurgie Cardio-vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie-embryologie-cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JANAH Hicham	Pneumo-phtisiologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo-phtisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anésthésie-réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJALIL Abdelfattah	Oto-rhino-laryngologie	MARGAD Omar	Traumato-orthopédie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	MESSAOUDI Redouane	Ophtalmologie
ARSALANE Adil	Chirurgie thoracique	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie

BELBACHIR Anass	Anatomie patologique	NADER Youssef	Traumato-orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie-réanimation	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie réparatrice et plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	RHARRASSI Issam	Anatomie pathologique
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	SEDDIKI Rachid	Anésthésie-réanimation
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie-virologie	SERGHINI Issam	Anésthésie-réanimation
EL MEZOUARI El Mostafa	Parasitologie-mycologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
ESSADI Ismail	Oncologie médicale	ZARROUKI Youssef	Anésthésie-réanimation
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie thoracique
HAMMOUNE Nabil	Radiologie		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	Psychiatrie	EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	EL-QADIRY Rabiy	Pédiatrie
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle	FASSI FIHRI Mohamed jawad	Chirurgie générale
ABOUDOURIB Maryem	Dermatologie	FDIL Naima	Chimie de coordination bio-organique
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	FENANE Hicham	Chirurgie thoracique
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	GEBRATI Lhoucine	Chimie physique
AHBALA Tariq	Chirurgie générale	HAJHOUJI Farouk	Neurochirurgie
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	HAJJI Fouad	Urologie
AKKA Rachid	Gastro-entérologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAZIME Raja	Immunologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	IDALENE Malika	Maladies infectieuses
AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	KHALLIKANE Said	Anesthésie-réanimation
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	LACHHAB Zineb	Pharmacognosie
AZIZI Mounia	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	LAHMINI Widad	Pédiatrie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAMRANI HANCHI Asmae	Microbiologie- virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicolgie environnementale
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	JALLAL Hamid	Cardiologie

BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	MAOUJOUD Omar	Néphrologie
BELLASRI Salah	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BENAMEUR Yassir	Médecine nucléaire	MILOUDI Mouhcine	Microbiologie-virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MOUGUI Ahmed	Rhumatologie
BENCHAFAI Ilias	Oto- rhino- laryngologie	MOULINE Souhail	Microbiologie-virologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BENYASS Youssef	Traumatologie-orthopédie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
BENZALIM Meriam	Radiologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
BOUHAMIDI Ahmed	Dermatologie	RAGGABI Amine	Neurologie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	REBAHI Houssam	Anesthésie-réanimation
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	RHEZALI Manal	Anesthésie-réanimation
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	ROUKHSI Redouane	Radiologie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie-réanimation
DAMI Abdallah	Médecine légale	SALLAHI Hicham	Traumatologie- orthopédie
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	SAYAGH Sanae	Hématologie
DOUIREK Fouzia	Anesthésie réanimation	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
DOULHOUSNE Hassan	Radiologie	SBAI Asma	Informatique
EL-AKHIRI Mohammed	Oto- rhino-laryngologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL AMIRI Moulay Ahmed	Chimie de coordination bio-organique	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
ELATIQI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	SLIOUI Badr	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	WARDA Karima	Microbiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	YAHYAOUI Hicham	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	YANISSE Siham	Pharmacie galénique
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie-mycologie	ZIRAOUI Oualid	Chimie thérapeutique
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie	ZOUITA Btissam	Radiologie
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire
ELOUARDI Youssef	Anésthésie-réanimation		

Liste Arrêtée Le 03/03/2022

بِسْمِ ٱللَّهِ ٱلرَّحْمَٰنِ ٱلرَّحِيمِ

رَبِّ أَوْزِعْنِيٓ أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ
ٱلَّتِيٓ أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَىٰ وَٰلِدَيَّ
وَأَنْ أَعْمَلَ صَٰلِحًا تَرْضَىٰهُ
وَأَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ فِي عِبَادِكَ ٱلصَّٰلِحِينَ

سورة النمل -19

قال رسول الله صلى الله عليه وسلم: «إِنَّ اللَّهَ وَمَلاَئِكَتَهُ وَأَهْلَ السَّمَوَاتِ وَالأَرْضِ حَتَّى النَّمْلَةَ فِى جُحْرِهَا وَحَتَّى الْحُوتَ لَيُصَلُّونَ عَلَى مُعَلِّمِ النَّاسِ الْخَيْرَ».

قال رسول الله صلى الله عليه وسلم: «من صنع إليكم معروفا فكافئوه، فإن لم تجدوا ما تكافئونه فادعوا له حتى تروا أنكم قد كافأتموه».

قم للمعلم وفه التبجيلاكادالمعلم أن يكون رسولا

أعلمت أشرف أو أجل من الذي يبني وينشئ أنفسا وعقولا

سبحانك اللهم خير معلم علمت بالقلم القرون الأولى

أحمد شوقي

« Sois reconnaissant envers les gens qui te rendent heureux. Ils sont les jardiniers qui font fleurir ton âme. » Marcel Proust.

Je me dois d'avouer, pleinement, ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenues durant mon parcours et qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif.

Je vous remercie toutes et tous.

REMERCIEMENTS

A notre maître et président de thèse : Monsieur Mohammed KHALLOUKI
Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Nous vous remercions chaleureusement, cher professeur, de l'honneur que vous nous avez accordé en acceptant de présider le jury de notre thèse. Après avoir exprimé ma gratitude envers notre président de thèse, permettez-moi, professeur, de remercier l'enseignant bienveillant et l'homme de valeurs que vous êtes. Je vous prie, cher maître, d'accepter ma profonde reconnaissance et ma haute considération.

A notre maître et rapporteur de thèse : Madame Kawtar ZAHLANE
Professeur de Microbiologie-Virologie

Je vous remercie d'abord pour la confiance que vous m'avez faite en me confiant ce sujet de thèse. Vous m'avez réservé à chaque fois un accueil aimable et bienveillant, ainsi qu'un encadrement de qualité en temps et en contenu. Travailler sous votre direction était un réel honneur. Je ne pourrais jamais vous remercier assez pour tout ce que vous avez fait pour le bon déroulement de notre travail. J'espère avoir été digne de votre confiance et avoir été à la hauteur. Veuillez retrouver, professeur, l'expression de mes sincères respects et remerciements.

A notre maître et juge de thèse Madame Lamiae ARSALANE :
Professeur de Microbiologie-Virologie

Je vous remercie profondément, professeur, d'avoir accepté de siéger dans notre jury de thèse. Votre sympathie, votre disponibilité envers vos étudiants, ainsi que votre accueil chaleureux ne peuvent que solliciter de ma part une sincère reconnaissance. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma profonde estime.

A notre maître et juge de thèse Monsieur Mouhcine MILOUDI
Professeur de Microbiologie-Virologie

Il est pour moi, professeur, un réel honneur que vous acceptiez de juger notre travail de thèse. Je vous suis reconnaissant pour cela et pour votre amabilité. Veuillez trouver ici, professeur, le témoignage de mon plus grand respect.

LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES

Liste des Tableaux :

Tableau I : Les services hospitaliers de l'hôpital Ibn Tofail durant la période de notre étude.
Tableau II : Bactéries considérées par l'OMS comme étant des agents pathogènes prioritaires pour la recherche-développement de nouveaux ATB classées par priorité.
Tableau III : ATB utilisés pour l'antibiogramme.
Tableau IV : Répartition du nombre de chacune des BMR selon la nature du prélèvement.
Tableau V : Comparaison des composants de la paroi cellulaire entre bactéries gram-positive et bactéries gram-négative.
Tableau VI : Classification des ATB ciblant la paroi bactérienne.
Tableau VII : ATB peptidiques ciblant la membrane cellulaire.
Tableau VIII : ATB agissant sur les acides nucléiques.
Tableau IX : Exemples d'ATB inhibant la biosynthèse des protéines.
Tableau X : Groupes de mécanismes de résistance bactérienne aux ATB.
Tableau XI : Comparaison de la prévalence des BMR avant et pendant COVID.
Tableau XII : Comparaison de la répartition des différentes souches de BMR isolées.
Tableau XIII : Comparaison de la répartition des BMR selon le sexe des patients chez lesquels elles ont été isolées.

Liste des figures :

Figure 1 : Test de synergie positif : aspect caractéristique « en bouchon de champagne ».
Figure 2 : Algorithme phénotypique de criblage des souches d'EPC au sein des souches non-sensibles aux carbapénèmes : recommandations du CASFM/EUCAST.
Figure 3 : Répartition des BMR par rapport aux souches bactériennes sensibles.
Figure 4 : Répartition des souches de BMR isolées par espèce
Figure 5 : Histogramme représentant la prévalence de résistance au sein de chaque espèce bactérienne.
Figure 6 : Répartition de l'ensemble des souches bactériennes isolées à partir des échantillons traités selon le sexe des patients.
Figure 7 : Répartition des BMR isolées selon le sexe des patients.
Figure 8 : Histogramme représentant la répartition des BMR selon le service de provenance.
Figure 9 : Histogramme représentant la répartition des BMR selon la nature du prélèvement.
Figure 10 : Aperçu historique de la découverte des ATB et du développement ultérieur de l'antibiorésistance.
Figure 11 : Images de bactéries d'intérêt médical prises par microscope électronique à balayage.
Figure 12 : Structure schématique d'une bactérie.
Figure 13 : Structure de la paroi cellulaire des bactéries à Gram positif et à Gram négatif.
Figure 14 : Classification des ATB en fonction de leur effet in vitro sur les bactéries.
Figure 15 : Sites d'action des ATB au niveau de la cellule bactérienne.
Figure 16 : Illustration schématique de la transmission de la résistance aux ATB.
Figure 17 : Mécanismes impliqués dans le transfert horizontal de gènes.
Figure 18 : Mécanismes de résistance aux ATB chez une bactérie Gram négative.
Figure 19 : Histogramme représentant la prévalence des BMR isolées dans notre étude comparativement avec la littérature.
Figure 20 : Histogramme représentant le pourcentage de chaque famille de BMR isolées dans chaque étude et son évolution dans le temps.

PLAN

INTRODUCTION 1

MATERIELS ET METHODES 6
I. Objectif de l'étude 7
II. Type de l'étude 7
III. Lieu et période de l'étude 7
IV. Modalité de recueil des données 8
V. Etude de la sensibilité aux antibiotiques et détection des bactéries multirésistantes 9
1. Identification des souchesbactériennes 9
2. Tests phénotypiques à la recherche de bactéries multirésistantes 13
a) Identification des EBLSE 13
b) Identification des EPC 14
c) Identification du SARM 16
d) Identification des PARC et des ABRI 16
VI. Analyse statistique des données 16
VII. Considérations éthiques 16

RESULTATS 17
I. Répartition globale des bactéries multirésistantes par rapport à l'ensemble des bactéries isolées 18
II. Répartition des espèces bactériennes multirésistantes isolées 19
III. Répartition des bactéries multirésistantes selon le sexe des patients 20
IV. Répartition des bactéries multirésistantes selon leur provenance 21
V. Répartition des bactéries multirésistantes selon la nature du prélèvement 22
VI. Répartition des bactéries multirésistantes selon les services d'hospitalisations et les sites infectieux 25

DISCUSSION 26
I. Rappel 27
1. Historique 27
2. Les bactéries 30
3. Les antibiotiques 34
II. Antibiorésistance 46
1. Définition 46
2. Mécanismesgénétiques de la résistance 47
3. Mécanismes biochimiques de la résistance 53
III. DISCUSSION DES RESULTATS 58
1. Répartition globale des bactéries multirésistantes par rapport à l'ensemble des bactéries isolées avant et pendant COVID. 58
2. Répartition des espèces bactériennes multirésistantes isolées avant et pendant COVID. 60
3. Répartition des bactéries multirésistantes selon le sexe des patients. 64
IV. Particularité de la période de la pandémie de COVID-19 et retentissement sur l'épidémiologie des bactéries multirésistantes 64

CONCLUSION 66

ANNEXES 69

RESUMES 72

BIBLIOGRAPHIE 77

INTRODUCTION

Depuis ces dernières décennies, les antibiotiques (ATB) ont représenté une panacée pour guérir les infections bactériennes et ont permis de reculer considérablement la mortalité associée aux maladies infectieuses au cours du 20ème siècle. Depuis que le premier ATB, nommé pénicilline, a été découvert pour la première fois en 1928 par Alexander Fleming (1), les scientifiques et les professionnels de santé ont considéré que la pénicilline était l'une des avancés majeurs de la médecine moderne, ainsi qu'une substance miracle pouvant sauver l'humanité des infections. Malheureusement, ce miracle n'a pas duré très longtemps. L'utilisation massive, et parfois inappropriée, des ATB est devenue répandue, à la fois chez l'Homme et chez les animaux d'élevage, pour prévenir ou traiter les infections bactériennes, ce qui a conduit à l'émergence du phénomène de l'antibiorésistance et à la propagation croissante des bactéries multirésistantes (BMR). Ces substances antibactériennes sont, donc, utilisées tous azimuts. Les animaux d'élevage sont considérés être un réservoir desdites bactéries et, par conséquent, une source d'infection pour le consommateur. Comme exemple de celles-ci, on peut citer les bactéries entériques à Gram négatif animales, pouvant être transmises à l'Homme suite à la consommation de produits d'origine animale insuffisamment cuits ou non cuits (2), (3).

Avant qu'une sorte de guerre ne soit déclenchée entre l'Homme et les bactéries, déjà dans son discours du prix Nobel en 1945, Fleming avait prévenu des risques liés à la mauvaise utilisation de la pénicilline et avait averti que ces «microbes» pourraient devenir résistants à ce remarquable médicament (4).

De nos jours, l'antibiorésistance est devenue l'un des plus grands défis mondiaux de santé publique. En effet, la perte de l'efficacité des ATB due à la multirésistance des bactéries met en péril les progrès de soins de santé modernes et compromettra notre capacité à lutter contre les maladies infectieuses courantes surtout chez les patients vulnérables notamment ceux recevant une chimiothérapie pour le cancer, de la dialyse pour l'insuffisance rénale et ceux ayant subi des chirurgies lourdes en particulier la transplantation d'organes pour lesquelles la capacité de

traiter les infections secondaires est cruciale. Lorsque la capacité anti-infectieuse des ATB sera perdue, de nombreuses vies humaines pourraient être mises en danger et tout particulièrement celles des patients fragiles, à l'instar de ceux immunodéprimés par la maladie, comme les hémopathies, ou par les effets secondaires de traitements lourds comme les chimiothérapies (5),(6).

Par ailleurs, nous vivons actuellement une époque ou des personnes du monde entier meurent d'infections pour lesquelles des ATB ne sont pas encore disponibles. En réalité, le monde risque de sombrer dans une ère post-ATB, dans laquelle des infections courantes et de petites blessures seront à nouveau mortelles. Loin d'être un scénario apocalyptique, ceci est une réalité imminente et un défi de taille de notre siècle. Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), la résistance bactérienne a déjà atteint des niveaux alarmants dans de nombreuses régions du monde (2). Parmi ces régions-là, on retrouve les régions de l'union européenne, les États-Unis, l'Afrique et les pays de la ligue arabe (6), (7), (8), (9).

En 2013, le centre pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC) a déclaré que chaque année aux États-Unis, au moins 2,8 millions de personnes contracteraient une infection résistante aux ATB, et plus de 35 000 personnes en décèderaient (6). L'antibiorésistance est responsable de 25 000 décès par an en union européenne et de 700 000 décès par an dans le monde entier (7). En plus, il est estimé que cette résistance sera responsable d'une augmentation dramatique de ces chiffres, et pourrait provoquer plus de décès que le cancer, 10 millions de décès par an, et en devenir la première cause à l'horizon 2050 (10).

In fine, ce phénomène constitue,au jour d'aujourd'hui, un défi de société bien plus qu'un problème médical, puisqu'il présente, non seulement, un fardeau social mais aussi un enjeu économique de grande ampleur. Face à cette situation, lors de la soixante-huitième assemblée

mondiale de la santé, en 2015, l'OMS avait adopté un plan d'action mondial d'envergure pour combattre la résistance aux ATB considérée être une menace urgente et imminente (11).

Cette antibiorésistance reste beaucoup plus fréquente en milieu hospitalier qu'en milieu communautaire, en rapport avec la pression de sélection exercée par l'usage massif des ATB et le support plasmidique bactérien favorisant une rapide et large diffusion de la résistance à ces derniers (12).

Une bactérie se voit étiquetée multirésistante lorsque cette dernière devient résistante à plusieurs familles d'ATB à la fois (au moins trois familles). Elle ne reste, par conséquent, sensible qu'à un petit nombre d'ATB utilisables en thérapeutiques.

L'isolement d'une bactérie multirésistante chez un patient constitue un tournant évolutif majeur dans son parcours de soin et un indicateur de morbi-mortalité important. Il constitue aussi, pour le service hospitalier où la BMR a été isolée, un événement lourd de conséquences, puisqu'il faudra lutter, par tous les moyens (isolement, désinfection …), contre la dissémination de celle-ci et empêcher qu'une épidémie ne se déclenche au sein dudit service.

La connaissance et le suivi du profil des bactéries en termes de résistance paraît, donc, clairement, être une nécessité primordiale, et surtout après ce que le monde entier vient de vivre lors de la pandémie du COVID-19, où nous avons pu témoigner de l'utilisation considérable des ATB visant à traiter, entre autres, la surinfection bactérienne, notamment pulmonaire, survenant chez des patients fragiles et/ou fragilisés par la même maladie, que ce soit en milieu hospitalier (13)ou même ceux traités en ambulatoire.

Pour cela, nous avons jugé nécessaire de dresser l'état des lieux, en matière de résistance bactérienne dans notre contrée en menant une étude rétrospective, de 2 ans, au niveau de l'hôpital Ibn Tofail (HIT) du centre hospitalier universitaire (CHU) Mohammed VI de Marrakech.

Notre étude vient compléter et enrichir notre connaissance sur l'épidémiologie desBMR au sein de notre hôpital, et faire suite aux nombreuses études réalisées auparavant, et dont la nôtre constitue une continuité nécessaire. Il faut aussi préciser, encore une fois, et insister sur la particularité de la période durant laquelle nous avons mené notre étude et qui fut, pour le moins, particulière et durant laquelle, comme cité précédemment, le monde entier a connu, et avec lui notre structure hospitalière, un usage sans commune mesure d'ATB notamment et principalement, les macrolides, les céphalosporines, les fluroquinolones (FQ) et les pénicillines (14), (15), (16).

Il est à savoir que l'hôpital Ibn Tofail a été le lieu principal de prise en charge des patients atteints de la COVID-19 à Marrakech, puisque toute la structure hospitalière avec tous ses services, y compris de réanimation, a été entièrement dédiée à leur prise en charge, et ce, depuis leur admission et tout au long de leur séjour hospitalier.

MATERIELS ET METHODES

I. Objectif de l'étude

L'objectif de notre étude est d'identifier le profil épidémiologique des bactéries multirésistantes isolées dans notre structure hospitalière et en tirer les conclusions utiles à la lumière des données de la littérature.

II. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude monocentrique, rétrospective et descriptive.

III. Lieu et période de l'étude

Notre étude a été menée au sein du laboratoire de Bactériologie-Virologie de l'hôpital Ibn Tofail du CHU Mohammed VI de Marrakech.

Notre étude s'est déroulée sur une période allant du 1er Janvier 2020 au 31 Décembre 2021, soit une durée de 2 ans.

Cette période a été, tout particulièrement, marquée par la survenue de la pandémie de la COVID-19 au cours de laquelle l'hôpital Ibn Tofail, avec toute sa structure, a été dédié, entièrement, à la prise en charge des patients atteints de ladite maladie. Ainsi, les services de chirurgie ont été dédié à l'hospitalisation des patients dont l'état clinique était stable ou stabilisé, tandis que les services de réanimation ont été dédiés à la prise en charge des patients critiques et dont l'état clinique était grave voire instable.

Nous avons donc regroupé les différents services en 2 principales catégories de par la ressemblance du type de patients qu'ils prennent en charge :

1/ Service d'hospitalisation « froids » réunissant tous les services chirurgicaux présents à l'hôpital Ibn Tofail lors de notre période d'étude.

2/ Services de réanimation et soins intensifs comprenant les services de réanimation d'une part, représentés principalement par le service de réanimation et urgences chirurgicales (RUCH), et le chapiteau d'autre part. Ce dernier ayant été édifié spécifiquement lors de la pandémie du COVID-19, et fut équipé spécialement pour être un service de soins intensif à part entière, dédié à l'admission des patients atteints de ladite maladie afin de les stabiliser et par conséquent permettre leur transfert vers les différents services d'hospitalisations, services chirurgicaux en l'occurrence, ou éventuellement si l'état clinique du patient ne se stabilisant peu ou pas ou que ce dernier se voit aggravé, vers un service de réanimation proprement dit.

Tableau I : Les services hospitaliers de l'hôpital Ibn Tofail durant la période de notre étude.

Services d'hospitalisation « froids »	Services chirurgicaux	Chirurgie maxillo-faciale (CMF) Chirurgie viscérale (CHV) Neurochirurgie (NCH) Traumatologie A (TRA)
Services de réanimation et de soins intensifs	Unité de soins intensifs (USI)	Chapiteau
	Réanimation	Réanimation et urgences chirurgicales (RUCH)

IV. Modalité de recueil des données

Le recueil des informations est réalisé à partir des fiches d'antibiogramme et des registres du laboratoire en exploitant les données suivantes :

- La date de prélèvement
- Le numéro d'entrée
- Le sexe du patient

- L'âge du patient
- Le service de provenance
- La nature du prélèvement
- L'espèce bactérienne isolée
- L'interprétation des résultats de l'antibiogramme.

Il est à noter que certains échantillons nous ont été parvenus après avoir été prélevés chez des patients n'étant pas hospitalisés à l'hôpital Ibn Tofail. Ceux-là, ont été regroupés et étiquetés comme échantillons « externes ».

Une fiche d'exploitation a été élaborée contenant les informations suscitées.

Ladite fiche est à voir en annexes.

V. Etude de la sensibilité aux antibiotiques et détection des bactéries multirésistantes

1. Identification des souches bactériennes

Dans ce travail, nous avons inclus l'ensemble des prélèvements, à visée diagnostique, reçus des services présents à l'hôpital Ibn Tofail durant la période de notre étude.

L'isolement des bactéries a été réalisé sur des milieux sélectifs et non sélectifs, suivant la nature du prélèvement.

L'identification des bactéries multirésistantes au niveau de notre laboratoire s'est basée sur les caractères morphologiques, culturaux, biochimiques et antigéniques conventionnelles. Les techniques phénotypiques habituellement utilisées en pratique basées sur l'antibiogramme standard et les automates ont permis de noter toute diminution de la sensibilité aux antibiotiques.

L'identification des souches bactériennes basée sur les caractères biochimiques a été réalisée sen utilisant le système API 20 E®.

Le système API® (Analytical Profil Index) est un système standardisé, développé par l'entreprise française BioMérieux, pour l'identification des *Enterobacteriaceae* et autres bacilles à Gram négatif (BGN) non fastidieux comprenant 21 tests biochimiques miniaturisés ainsi qu'une base de données. La galerie API 20 E® comporte 20 microtubes contenant des substrats déshydratés. Les microtubes sont inoculés avec une suspension bactérienne qui reconstitue les tests. Les réactions produites pendant la période d'incubation se traduisent par des virages colorés spontanés ou révélés par l'addition de réactifs. La lecture de ces réactions se fait à l'aide du tableau de lecture et l'identification est obtenue à l'aide du Catalogue Analytique ou d'un logiciel d'identification (17).

La sensibilité aux antibiotiques a été déterminée par la méthode de diffusion des disques en milieu gélosé, selon les dernières recommandations de 2021 du CASFM (Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie) en association avec l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial SusceptibilityTesting) (18).

Les bactéries incluses dans notre étude étaient celles qui étaient hautement résistantes et étaient considérées par l'OMS comme étant des agents pathogènes prioritaires pour la recherche-développement de nouveaux ATB (Tableau II) (19),(20), ainsi que les entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC).

Tableau II : Bactéries considérées par l'OMS comme étant des agents pathogènes prioritaires pour la recherche-développement de nouveaux ATB classées par priorité.

Priorité 1 : critique	▪ *Acinetobacter baumanii*résistant à l'imipénème (ABRI) ▪ *Pseudomonas aeruginosa*résistant aux carbapénèmes(PARC) ▪ Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi(EBLSE)

Priorité 2 : élevée	▪ *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline(SARM)

Tableau III : ATB utilisés pour l'antibiogramme.

Bêtalactamines	Pénicillines	Aminopénicillines	Ampicilline (AMP) Amoxicilline (AMX) Mécillinam (Mec)
		Carboxypénicilline	Ticarcilline (TIC)
		Uréidopénicilline	Pipéracilline (PIP)
	Carbapénèmes	Imipénème (IMP) Ertapénème (ETP)	
	Monobactame	Aztréonam (AZT)	
	Avec inhibiteur de bêta-lactamases	Amoxicilline-acide clavulanique (AMC) Ticarcilline-acide clavulanique (TCC) Pipéracilline-tazobactam (TZP)	
	Céphalosporines	1ère génération : C1G	Céfalotine (CF)
		2ème génération : C2G	Céfoxitine (Fox)
		3ème génération : C3G	Ceftriaxone (CRO) Cefotaxime (CTX) Ceftazidime (CAZ)
Aminosides		Gentamicine (GM) Amikacine (AMIK) Tobramycine (TOB)	
Quinolones	Non fluorées	Acide nalidixique (NA)	
	Fluoroquinolone (FQ)	FQ de 2ème génération	Ciprofloxacine (CIP)
MLS	Macrolides	Azithromycine (AZM)	

	Lincosamines	Clindamycine (CLI)
	Streptogramines (synergystines)	Pristinamycine (Pt)
Autres	Sulfamide	Triméthoprime-Sulfaméthoxazole (SXT)
	Polymyxine	Colistine (COL)
	Acidephosphonique	Fosfomycine (FOS)
	Glycylcyclines	Tigécycline (TGC)

Les souches bactériennes ont été classées en trois catégories cliniques suivant les dernières recommandations de la CASFM/EUCAST : sensible à posologie standard (S), Résistant (R) et Sensible à forte posologie (« I », sigle maintenu par l'EUCAST).

- Souches sensibles à posologie standard : les souches catégorisées S sont celles pour lesquelles la probabilité de succès thérapeutique est forte dans le cas d'un traitement par voie générale ou orale selon les recommandations des différents tableaux spécifiques d'espèces ou non (PK/PD) : CMI < ou égale à la concentration critique basse.

- Souches résistantes : les souches catégorisées R sont celles pour lesquelles il existe une forte probabilité d'échec thérapeutique quels que soient le type de traitement et la dose d'antibiotique utilisée : CMI > à la concentration critique haute.

- La catégorie « I » sensible à forte posologie : Les souches catégorisées I sont celles pour lesquelles la CMI mesurée (ou le diamètre) est supérieure à la concentration critique basse et inférieure ou égale à la concentration critique haute (raisonnement identique pour les diamètres vis-à-vis des diamètres critiques correspondants). La probabilité de succès thérapeutique est forte

uniquement dans le cas d'un traitement par voie systémique avec une posologie forte ou lorsque l'antibiotique se concentre au site de l'infection.

2. Tests phénotypiques à la recherche de bactéries multirésistantes

a) Identification des EBLSE

L'identification des EBLSE a été réalisée par méthode qualitative, méthode utilisée en routine dans les laboratoires, et qui consiste en l'utilisation de la méthode de la synergie entre deux disques sur l'antibiogramme standard, c'est-à-dire un disque de céfotaxime, ceftazidime ou céfépime et un disque contenant de l'acide clavulanique (exemple : amoxicilline-acide clavulanique) distants de 30 mm des disques de céphalosporine. La présence d'une EBLSE s'exprime par l'apparition d'une synergie en «bouchon de champagne» (18) ; (Figure 1).

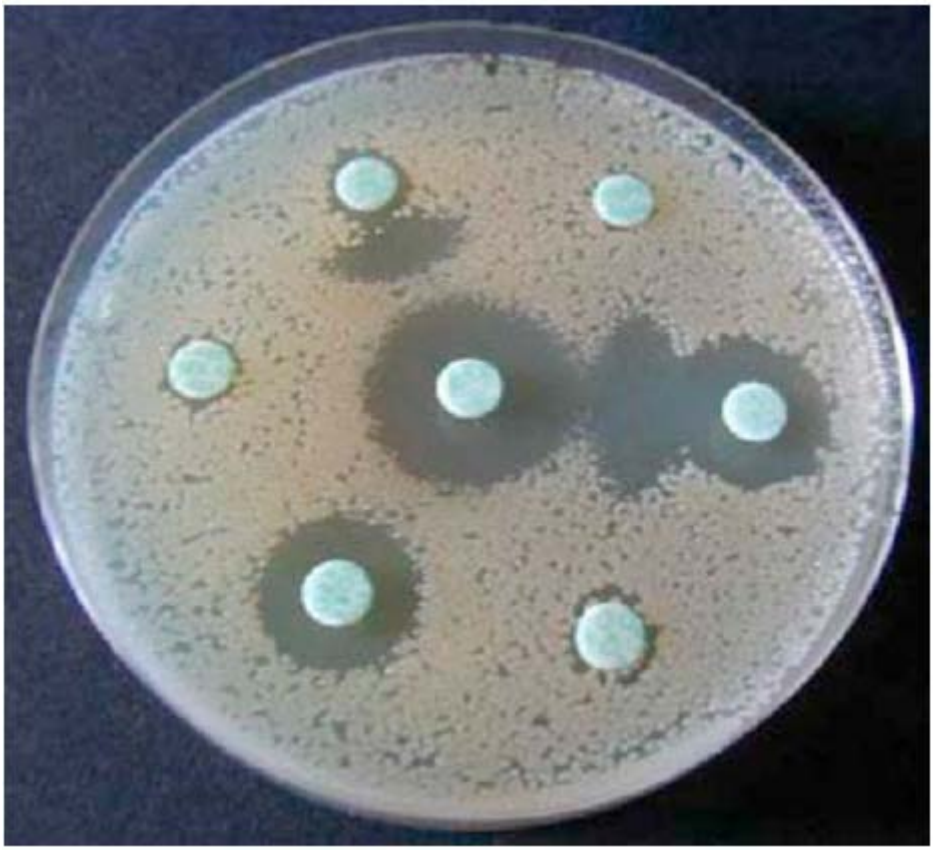


Figure 1 : Test de synergie positif : aspect caractéristique « en bouchon de champagne ».

b) Identification des EPC

Il faut considérer comme suspecte d'EPC toute souche de sensibilité diminuée (« I » : sensible à forte posologie) à au moins l'une des carbapénèmes.

La détection des EPC par de simples tests phénotypiques n'est pas aisée car le niveau de résistance aux carbapénèmes est variable et peut parfois être à la limite du seuil de sensibilité.

L'ertapénème est le carbapénème qui possède la meilleure sensibilité pour la détection des EPC. Ainsi, toute souche possédant une diminution de sensibilité à l'ertapénème [un diamètre d'inhibition (disque 10 µg) < 25 mm par test de diffusion en gélose] peut être soumise à l'algorithme de screening des souches productrices de carbapénémase (Figure 2) (18).

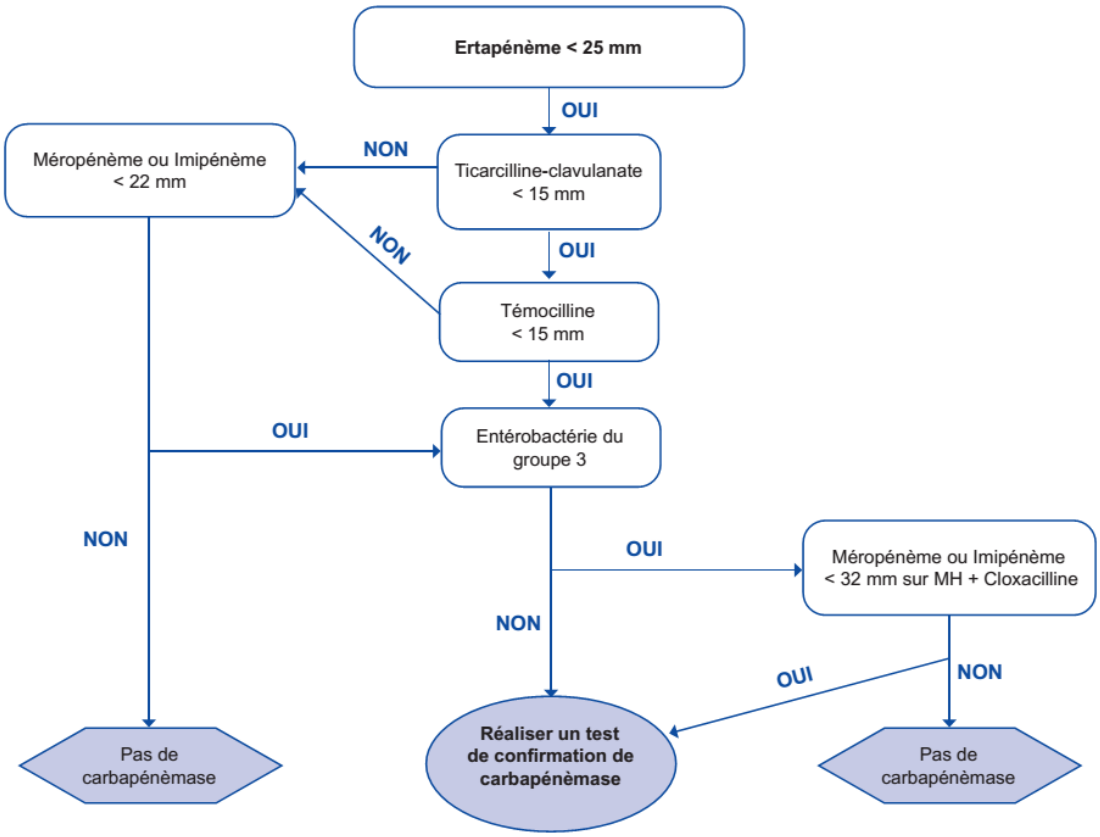


Figure 2 : Algorithme phénotypique de criblage des souches d'EPC au sein des souches non-sensibles aux carbapénèmes : recommandations du CASFM/EUCAST (18).

Les souches suspectes d'EPC selon cet algorithme doivent être soumises à un test de confirmation de production de carbapénèmase.

Parmi les tests de confirmation, le Hodge test n'est plus recommandé car difficile à standardiser : présence de faux-positifs et de faux-négatifs. Parmi les autres tests de confirmation actuellement disponibles certains, parmi lesquels des tests enzymatiques, peuvent présenter des problèmes de sensibilité (18).

Le Hodge test a été abandonné depuis les recommandations de la CASFM parues en 2015 (21).Le Hodge test (ou test de Hodge modifié), pour mémoire, est un test reposant sur l'utilisation d'un disque d'ertapénème et la souche de référence sensible *Escherichia coli* (*E. coli*) ATCC (American Type Culture Collection) ensemencée par écouvillonnage sur gélose Mueller-Hinton (MH). Les souches test suspectées de produire une carbapénèmase et des souches témoins sont ensemencées en strie depuis le disque vers le bord de la gélose. Le test est interprétable en cas de déformation de la zone d'inhibition de la souche de référence le long de la strie de la souche témoin +. Si une déformation semblable est observée avec la souche test suspecte, celle-ci peut être considérée comme productrice de carbapénèmase(22),(23).

Test d'inhibition à la cloxacilline : Il consiste à tester les carbapénèmes sur un milieu contenant de la cloxacilline (inhibiteur de céphalosporinase) et comparativement sur un milieu sans cloxacilline, on peut détecter une résistance aux carbapénèmes non liée à la production d'une carbapénèmase mais à l'association de céphalosporinase et de défaut d'accumulation des carbapénèmes, qui se traduit par une augmentation importante des diamètres d'inhibition sur le premier milieu.

c) Identification du SARM

La résistance du staphylocoque aux isoxazolyl-pénicillines (oxacilline, cloxacilline) est recherchée à l'aide d'un disque de céfoxitine (30µg) dans les conditions standards de l'antibiogramme. Les souches présentant un diamètre ≥ 27 mm sont sensibles tandis que celles présentant un diamètre < 25 mm sont résistantes (18).

Le *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) est qualifié de SARM lorsqu'il est résistant à toutes les bêta-lactamines comprenant les pénicillines A, G et M, ATB + inhibiteur de bêta-lactamases ainsi qu'aux céphalosporines et aux carbapénèmes. A noter que la résistance du SARM hospitalier est très souvent associée à la résistance aux aminosides et aux FQ (18).

d) Identification des PARC et des ABRI

Pour ces bactéries, leur résistance a directement été détectée sur gélose MH par rapport à l'ATB visé dans notre étude. Pour le *Pseudomonas spp* et l'*Acinetobacter spp*, leur résistance était retenue devant toute diminution des diamètres critiques à l'imipénème selon les recommandations 2021 établies par le CASFM et l'EUCAST (18).

VI. Analyse statistique des données

L'exploitation informatique des données a été réalisée à l'aide du logiciel Microsoft Office Excel.

VII. Considérations éthiques

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

RESULTATS

I. Répartition globale des bactéries multirésistantes par rapport à l'ensemble des bactéries isolées

Après étude des échantillons qui nous ont été acheminés, durant notre période d'étude 2020-2021, et après isolement et identification des différentes bactéries, dont le nombre total était de 407, nous en avons recensé 134 qui étaient multirésistantes, ce qui représentait un pourcentage de 32.76 %, et 275 étaient sensibles (espèces sauvage) ce qui représentait 67.24 % de l'ensemble des souches isolées.

Nous représentons par le schéma illustratif ci-dessous (figure 3) la prévalence générale des BMR.

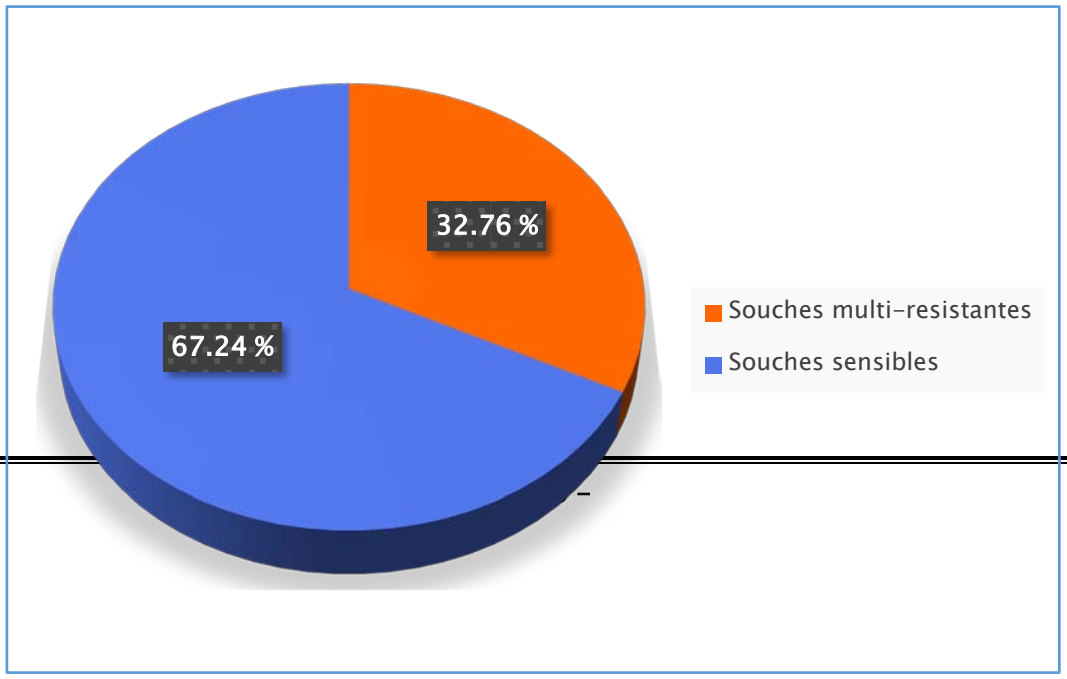


Figure 3 : Répartition des BMR par rapport aux souches bactériennes sensibles.

N = 409. 68% (n=275), 32% (n=134).

II. Répartition des espèces bactériennes multirésistantes isolées

Sur l'ensembles des BMR isolées qui étaient au nombre de 134, les EBLSE qui en représentaient 41.04% étaient au nombre de 55, les ABRI qui représentaient 24.63% étaient au nombre de 33, les SARM qui représentaient 17.91% étaient au nombre de 24, les PARC qui représentaient 10.45% étaient au nombre de 14, les EPC qui représentaient 5.97% étaient au nombre de 8, (figure 4).

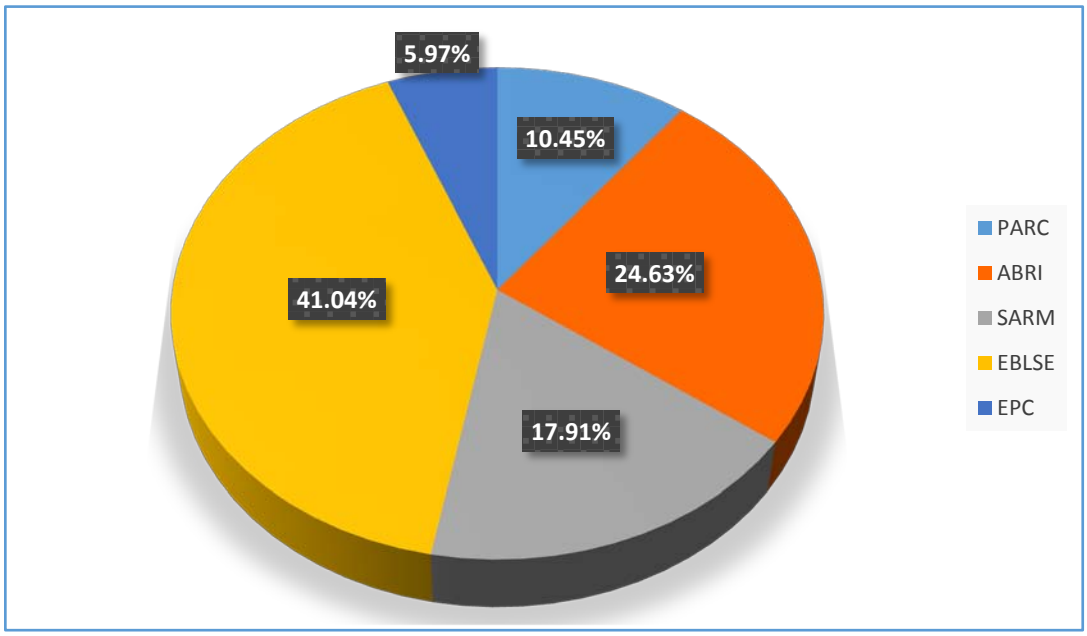


Figure 4 : Répartition des souches de BMR isolées par espèce. N=134

III. La multirésistance au sein de chaque espèce bactérienne

Le nombre total des différentes souches bactériennes s'élevait à 409. De leur totalité, nous avons dénombré 134 qui était des BMR. Au sein de chaque espèce bactérienne ont été dénombré les bactéries qui étaient multirésistantes. C'est ainsi qu'il est paru qu'au sein des P. aeruginosa (N= 34), 41.17 % étaient des PARC (n=14), qu'au sein des A. baumani (N=38) 86.84 % étaient des ABRI (n=33), qu'au sein des S. Aureus (N=64) 37.5% étaient des SARM (n= 24), qu'au sein des entérobactéries (N=273) 20.15% (n=55) étaient des EBLSE et 2.93% (n=8) étaient des EPC.

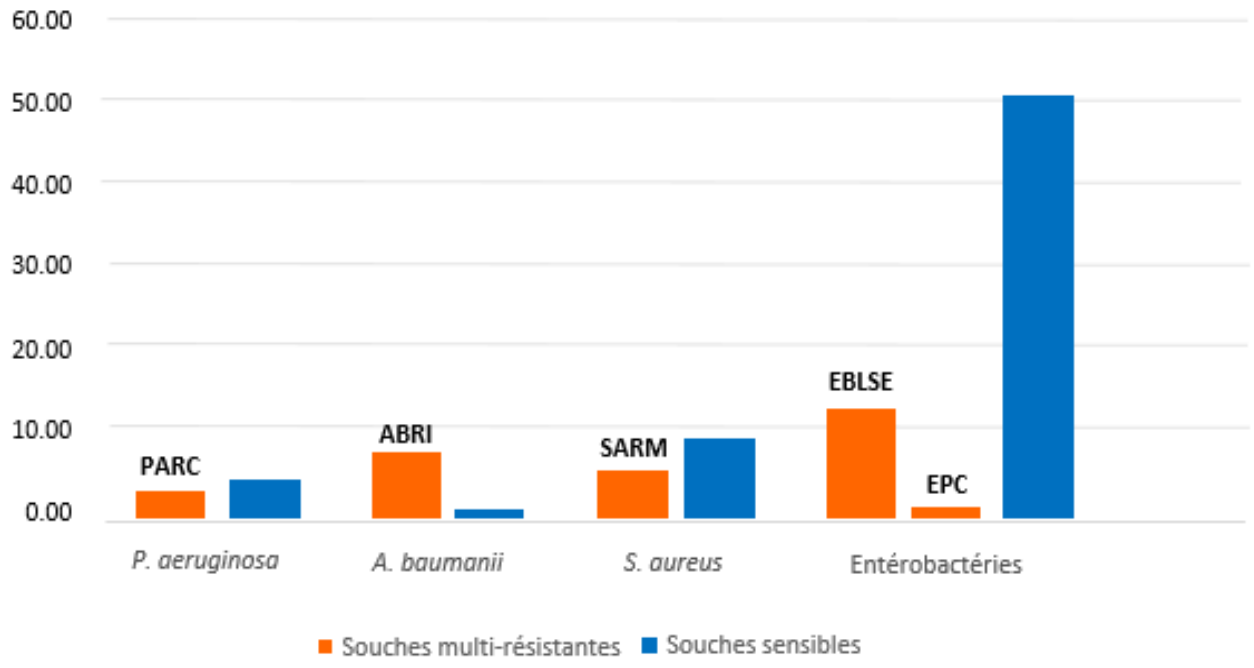


Figure 5 : Histogramme représentant la prévalence de résistance au sein de chaque espèce bactérienne.

IV. Répartition des bactéries multirésistantes selon le sexe des patients

Pour avoir une vision précise de la répartition des BMR selon le sexe des patients, il nous a paru utile de connaître, d'abord, ladite répartition sur l'ensemble des souches bactériennes isolées à partir de tous les échantillons traités. Il s'est avéré que sur les 409 souches isolées 250 ont été isolées chez des hommes soit un pourcentage de 61.13%, alors que 159 ont été isolées chez des femmes ce qui représentait 38.87 % (figure 6).

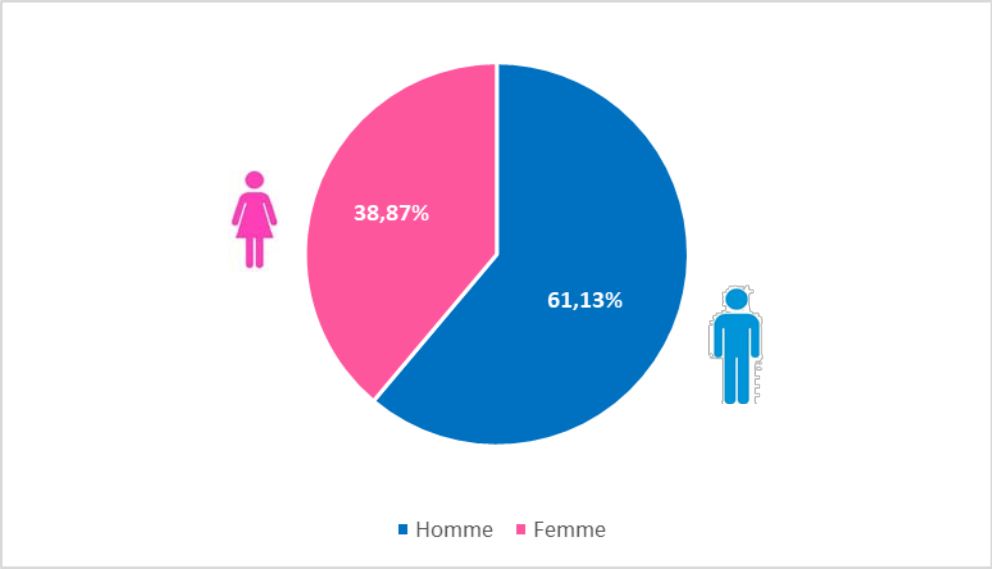


Figure 6 : Répartition de l'ensemble des souches bactériennes isolées à partir des échantillons traités selon le sexe des patients. N = 409. Homme (n=250). Femme (n=159).

Aussi avons-nous recensé que parmi les 134 BMR isolées, 83 provenait d'une population masculine et 51 isolées chez des femmes. Ceci représente, respectivement, un pourcentage de 61,94% et 38,06 % (Figure 7).

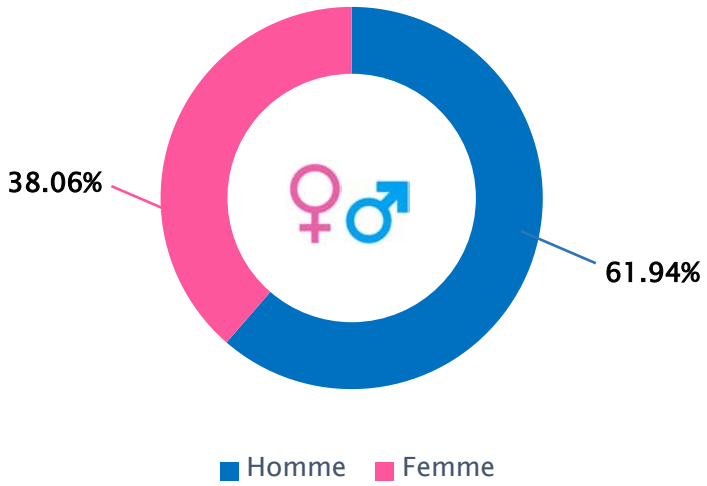


Figure 7 : Répartition des BMR isolées selon le sexe des patients. N=134. Homme (n=83), Femme (n=51).

V. Répartition des bactéries multirésistantes selon leur provenance

Comme cité dans le chapitre précédent, matériel et méthodes, nous avons scindé les différentes origines de provenance des échantillons traités et dont les BMR ont été isolées, en 3 catégories :

Services de chirurgie, services de réanimation et soins intensifs (Réa/USI) et les échantillons prélevés chez des patients non hospitalisés (externes).

Le tableau ci-dessous (tableau IV) énumère le nombre de chaque BMR selon sa provenance.

Nous représentons par l'histogramme ci-dessous (figure 8) la répartition des BMR isolées selon leur origine de provenance.

Tableau IV : Répartition des BMR selon le service de provenance.

BMR	Service de provenance		
	Chirurgie	Réa / USI	Externe
PARC	2	10	2
ABRI	6	25	2
SARM	9	13	2
EBLSE	27	16	12
EPC	4	4	0

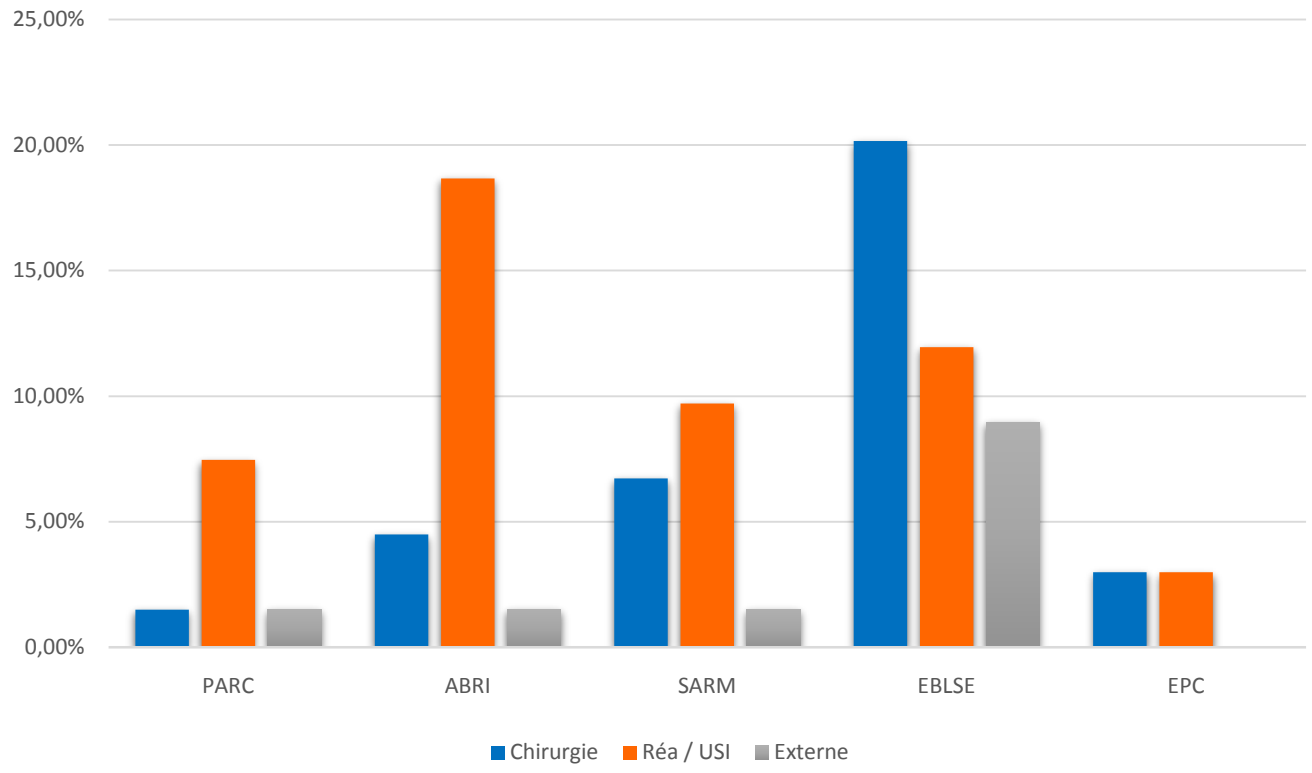


Figure 8 : Histogramme représentant la répartition des BMR selon le service de provenance. N= 134

VI. Répartition des bactéries multirésistantes selon la nature du prélèvement

Le nombre de chaque BMR selon la nature du prélèvement a été élucidé dans le tableau ci-dessous (tableau IV).

Nous avons regroupé dans « autres » : LCR, liquide d'ascite, écouvillons non déterminés.

Nous avons représenté par un histogramme (figure 9), la répartition des BMR selon la nature du prélèvement (site infectieux).

Le nombre total des BMR isolées durant la période de notre étude, comme cité précédemment, était de 134.

Tableau IV : Répartition du nombre de chacune des BMR selon la nature du prélèvement

Prélèvement	PARC	ABRI	SARM	EBLSE	EPC
ECBU	6	3	0	11	4
CVC	10	3	4	8	3
Pus	5	4	8	20	0
PDP	4	3	1	3	0
AB	1	1	2	3	1
HC	5	0	6	5	0
Autres	2	0	2	6	0

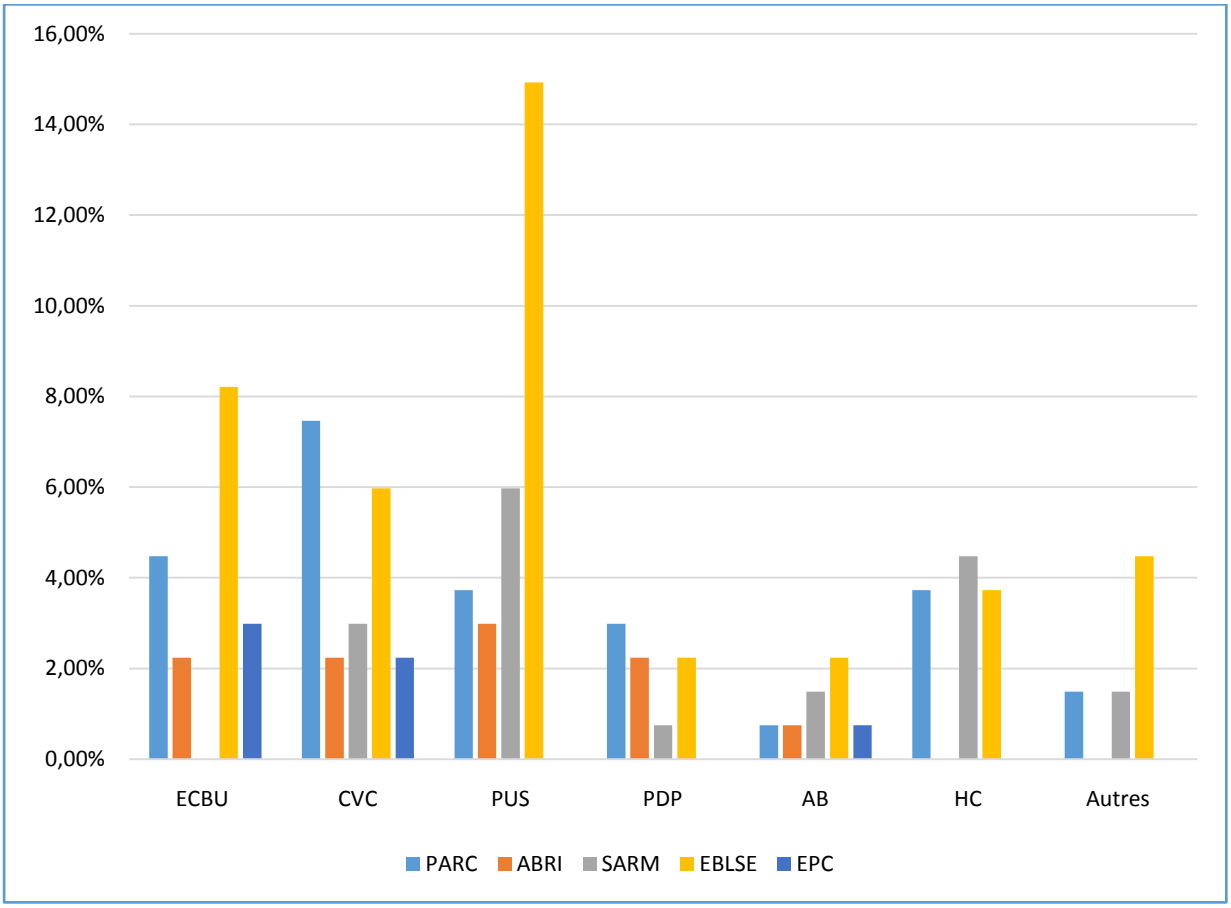


Figure 9 : Histogramme représentant la répartition des BMR selon la nature du prélèvement. N= 134

DISCUSSION

I. Rappel

1. Historique

La pénicilline, produite par la moisissure du pénicillium (une espèce de champignon), a été découverte et nommée ainsi par Alexander Fleming en 1928, qui a remarqué sa capacité à inhiber la croissance des bactéries notamment du *Staphylococcus aureus*, dans des boîtes de culture (boîtes de Pétri). La pénicilline n'a été développée comme étant un antibiotique que 12 ans plus tard, c'est-à-dire en 1940, par Norman Heatley, Laureates Howard Florey et Ernst Chain à l'université d'Oxford (24). Dès lors, le gouvernement américain s'est intéressé à la pénicilline après son entrée dans cette guerre. La première utilisation thérapeutique réussie de la pénicilline chez l'Homme (administration clinique) a eu lieu en 1941 et 1942 des deux côtés de l'Atlantique, par la grande Bretagne et les États-Unis(25). Durant ce temps, la pénicilline a sauvé la vie à des milliers de soldats qui étaient plus susceptibles de mourir d'infections qui se développaient à la suite de blessures que des blessures elles-mêmes (26). En 1943, la pénicilline n'était suffisamment disponible que pour les militaires, bien que des cas civils occasionnels aient été traités avec compassion. La fabrication à l'échelle requise pour un usage civil général n'a eu lieu qu'en 1945 (25).

Avant que la pénicilline ne soit fabriquée à grande échelle, Abraham et Chain ont signalé l'existence des enzymes bactériennes (bêta-lactamases) capables d'hydrolyser la molécule d'ATB et la rendant ainsi inefficace (27). Les théories génétiques de l'époque, basées sur la conception classique mutation-sélection, n'étaient pas satisfaisantes pour interpréter un tel phénomène. A

la fin des années 1950, 80% des *Staphylococcus aureus* isolés chez les patients hospitalisés étaient résistants à la pénicilline en raison de la production de bêta-lactamase (28).

Au Japon, au début des années 1950, suite à l'introduction de la streptomycine, de la tétracycline et du chloramphénicol et à leur utilisation massive, des souches résistant à ces antibiotiques sont apparues (29). En 1959-1960, Ochiai et Akiba observent, lors d'une épidémie de dysentérie bacillaire, que les *Shigella* (une entérobactérie responsable de la shigellose ou dysentérie bacillaire) qui étaient initialement sensibles sont devenues simultanément résistantes à la streptomycine, au chloramphénicol, à la tétracycline et aux sulfamides. Akiba émet alors l'hypothèse que la résistance multiple a été transférée aux Shigella dans l'intestin des malades par simples contact avec des *E. coli* multirésistantes. A titre expérimental, le mélange des souches in vitro, suivi de l'acquisition de la résistance par Shigella, a permis de confirmer l'hypothèse (30), (31).

Revenant à la résistance des *S. aureus* au bêta-lactamase, cette observation a conduit au développement de pénicillines stables à la pénicillinase (méticilline, cloxacilline et oxacilline), qui ont été introduites au début des années 1960 pour traiter les *S. aureus*. Mais la résistance à la méticilline a été observée un an après son introduction clinique (32), (33). Par ailleurs, l'ensemble de ces observations ; multirésistance, transferts ; ont conduit Novick en 1963 à supposer que la résistance était associée à une structure extrachromosomique qu'il appela plasmide (34).

L'apparition des souches de *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM) était un signe témoignant que la résistance bactérienne serait, bel et bien, une problématique de grande ampleur, sauf qu'à chaque fois, le défi se voyait relevé, grâce au développement de nouvelles molécules plus puissantes les unes que les autres. La vancomycine étant l'une de ces dernières. Son utilisation a été approuvée en 1958, et a été depuis lors conseillé de l'utiliser uniquement au besoin et avec parcimonie et précaution en raison de sa toxicité (35). Cet antibiotique est devenu

plus fréquemment utilisée à partir des années 1980 lorsque les SARM sont apparues dans les hôpitaux (31).

La période entre les années 1950 et 1985 a représenté l'âge d'or de la découverte de nouvelles classes d'antibiotiques parmi elles, les glycopeptides (vancomycine), la rifamycine, les FQ, les céphamycines, les lincosamides et les inhibiteurs de la bêta-lactamase, ainsi que l'expansion des classes précédemment découvertes telles que les aminoglycosides, les macrolides, les pénicillines et surtout les céphalosporines (36). Dernier point, mais non des moindres, une étape historiquement importante fut, en 1974, la découverte par Hedges et Jacob que des gènes de résistances situés sur des plasmides étaient transposables (changement de localisation). Depuis cette date, il a été constaté que la plupart des gènes de résistance pouvaient se transposer. Finalement, le succès considérable de la thérapie antibactérienne a conduit à une utilisation drastique de cette dernière et par conséquent à l'émergence des résistances. En effet, Cette tendance a été observée pour chaque nouvelle classe d'antibiotique mise au point au fil des années. Il existe une forte corrélation entre la quantité d'antibiotiques utilisés chez l'Homme et le taux de développement de la résistance aux antibiotiques. Ces derniers, sont de plus en plus utilisés en clinique contre les infections causées par des bactéries telles que le *Pseudomonas aeruginosa*, l'*Acinetobacter baumannii* et les entérobactéries productrices de carbapénémase(32). L'émergence des BMR après le développement et l'utilisation clinique des antibiotiques, ainsi que l'absence de résistance chez les bactéries de l'ère pré-antibiotique, suggèrent que la résistance soit un phénomène acquis (37).

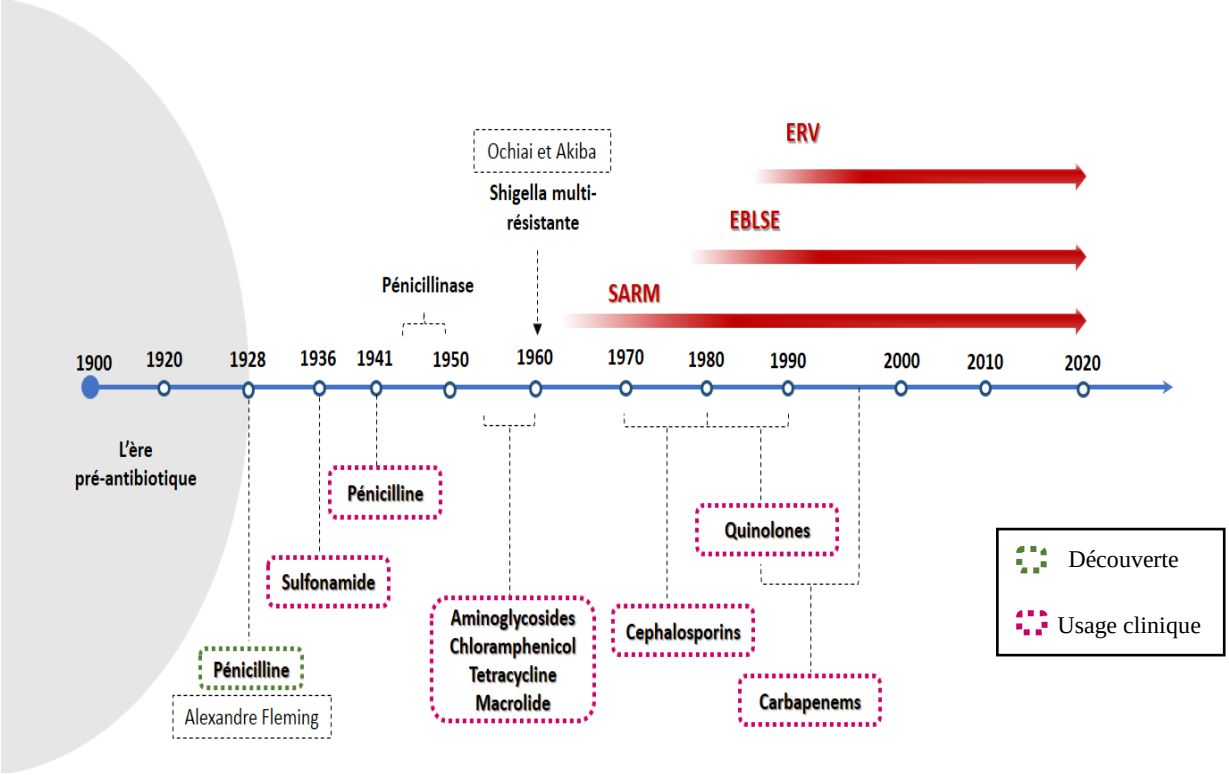


Figure 10 : Aperçu historique de la découverte des ATB et du développement ultérieur de l'antibiorésistance.

ERV : Entérocoque résistant à la vancomycine. (Adapté de Fong IW. 2018 ; Jacoby GA. 2017).

2. Les bactéries

2.1 Définition et structure bactérienne

Les bactéries sont des micro-organismes unicellulaires classés parmi les procaryotes. Les bactéries ont généralement, un diamètre inférieur à 1µm. On peut les observer au microscope optique, à l'état frais ou après coloration (exemple, coloration de Gram). En général, les formes bactériennes sont catégorisées comme étant sphérique (cocci), en bâtonnet (bacilles), incurvée (vibrions) ou spiralée (spirochètes) (38).

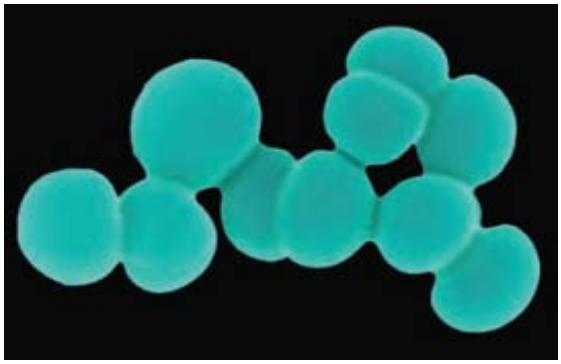


Figure 11 : Images de bactéries d'intérêt médical prises par microscope électronique à balayage

À droite : cocci ; À gauche : bacilles (39).

La cellule procaryote, en comparaison à la cellule eucaryote, ne possède pas de noyau fermé par une membrane, elle possède une zone nucléaire qui est appelée nucléoïde. Cette zone contient l'acide désoxyribonucléique (ADN) qui forme une longue molécule circulaire qui porte l'information génétique de la bactérie. Les informations génétiques dans la cellule peuvent également être extrachromosomiques, présentes sous forme de petites molécules d'ADN auto-répliquantes appelées plasmides. En ce qui concerne le cytoplasme, il ne contient pas d'organites autres que les ribosomes pour la synthèse des protéines. Le ribosomes 70 S est spécifiquement ciblé par les antibiotiques tels que les aminoglycosides. Toutes les bactéries, à l'exception des mycoplasmes, sont entourées d'une paroi cellulaire complexe. A l'extérieur de cette dernière peuvent se trouver des capsules, des flagelles (rôle de mobilité) et des pili (rôle de conjugaison) (Figure 12) (40).

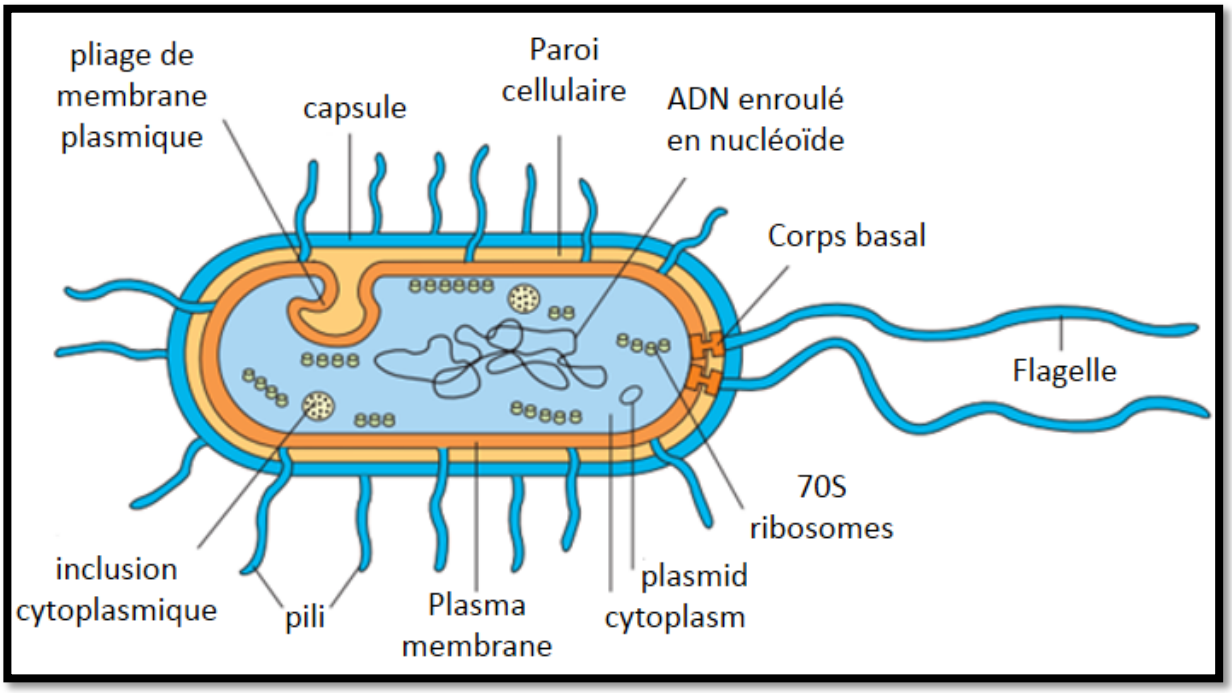


Figure 12 : Structure schématique d'une bactérie. (Adapté de Richard Goering et al. 2018).

2.2 Classification des bactéries

Les bactéries sont classées en fonction de leur paroi cellulaire en deux catégories : Gram-positive et Gram-négative. Ces deux catégories peuvent être identifiées facilement par une procédure microbiologique de base, la coloration de Gram. Le principal composant structurel de la paroi cellulaire est le peptidoglycane (mucopeptide ou muréine). En ce qui concerne la première catégorie ; bactéries à gram positif, le peptidoglycane forme une couche épaisse à l'extérieur de la membrane cellulaire, et peut contenir d'autres macromolécules. Les polysaccharides et les acides aminées chargés dans la couche de peptidoglycane la rendent très polaire, fournissant ainsi à la bactérie une surface hydrophile épaisse (Figure 13). Cette propriété permet aux organismes gram-positif de résister par exemple à l'activité de la bile dans l'intestin.

Par contre, chez les bactéries à gram-négatif, la couche de peptidoglycane est mince et recouverte d'une membrane externe, ancré aux molécules de lipoprotéines dans la couche de

peptidoglycane. Ces lipoprotéines sont le lien entre le peptidoglycane et la membrane externe. Cette membrane est également hydrophile, mais ses composants lipidiques lui confèrent des propriétés hydrophobes. L'entrée des molécules hydrophiles et en particulier des ATB, est effectuée par des canaux spéciaux ou des protéines appelées « porines ». Le lipopolysaccharide (LPS) contenu dans la membrane cellulaire bactérienne confère, à cette dernière, à la fois des propriétés antigéniques (les antigènes O) et des propriétés toxiques (l'endotoxine du composant lipide A) (Figure 13) (40). Le tableau V dresse une comparaison entre les différents composants de la paroi cellulaire bactérienne (gram positive et gram négative).

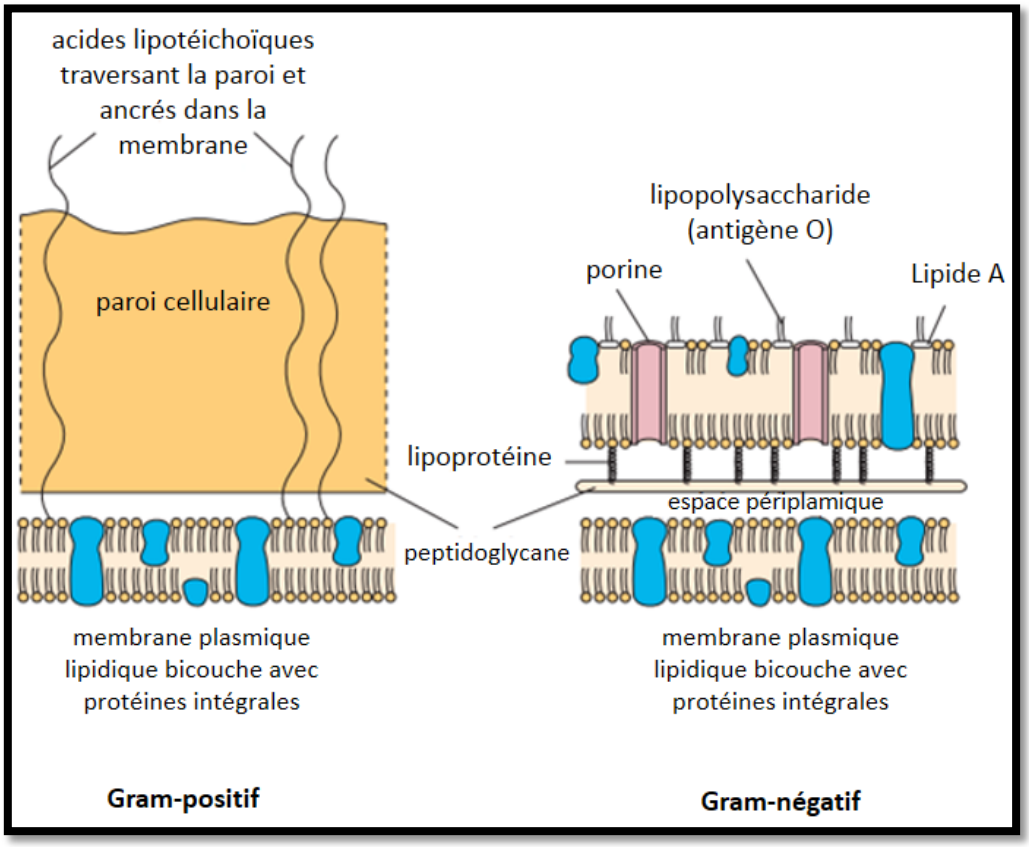


Figure 13 : Structure de la paroi cellulaire des bactéries à Gram positif et à Gram négatif. (Adapté de Richard Goering et al. 2018).

Tableau V : Comparaison des composants de la paroi cellulaire entre bactéries gram-positive et bactéries gram-négative. (+) : Présence ; (-) : Absence.

	Gram-positif	Gram-négative
La couche de peptidoglycane	Épaisse (20-80 nm)	Mince (5-10nm)
Lipoprotéine	-	+
Membrane externe	-	+
Lipopolysaccharides	-	+

3. Les antibiotiques

3.1 Qu'est-ce qu'un antibiotique ?

Les ATB, du grec « anti » : contre, et « bioticos » : relatif à la vie, sont des agents thérapeutiques couramment utilisés dans les soins de santé modernes. Cependant, depuis l'antiquité, différentes populations ont cherché des moyens pour guérir ceux qui étaient atteints d'infections. Les colorants, les moisissures et même les métaux lourds semblaient prometteurs pour la guérison. Avec l'introduction, en 1941, de la pénicilline en tant qu'agent chimiothérapeutique important, et avec l'isolement des cultures de différents micro-organismes d'un nombre croissant de quelques substances chimiques possédant des propriétés antibactériennes et antimicrobiennes similaires, il est devenu évident qu'un nouveau nom était nécessaire, qui inclurait ces substances et d'autres composés similaires. Le nom « antibiotique » n'a été connu qu'après la découverte de la streptomicine par Selman A.Waksman, Albert Schatz et Elizabeth Bugie à la station d'expérimentation agricole du New Jersey à l'université de Rutgers. Waksman et ses collaborateurs ont utilisés pour la première fois les termes « antibiotique » et « agent antibiotique » dans des articles publiés en 1942. C'était Waksman qui a défendu

l'utilisation du terme « antibiotique » pour décrire la pénicilline, la streptomycine et plusieurs autre composés antimicrobiens qui avaient été isolés à partir de sources microbiennes (41)(42).

La définition antérieure que Waksman a amplifiée en 1947 précise ce qui suit : l'ATB est une substance chimique, produite par un micro-organisme, et qui a la capacité d'inhiber la croissance des bactéries et d'autres micro-organismes, voire de les détruire (43)(44).

L'ATB est synonyme aujourd'hui d'antibactérien. Selon l'OMS et le CDC, l'ATB est un médicament qui tue ou arrête la croissance des bactéries et est donc destiné à prévenir et à traiter les infections bactériennes.

3.2 Fonction et classification

L'action de l'ATB contre les micro-organismes est de nature sélective. Certains micro-organismes étant affectés et d'autres pas du tout (résistance naturelle) ou seulement à un degré limité. chaque ATB est ainsi caractérisé par un spectre antimicrobien spécifique (42). L'ATB varie considérablement dans ses propriétés physiques et chimiques et dans sa toxicité aussi. D'ailleurs, la pharmacologie derrière les ATB comprend la destruction de la cellule bactérienne en empêchant la production cellulaire ou en modifiant une fonction ou un processus cellulaire vital pour la cellule bactérienne (41).

Chain et Florey, ont suggéré que toutes les substances antibiotiques peuvent être scindées en deux groupes ; bactéricide et bactériostatique (figure 14). Les ATB dits bactéricides tuent les cellules bactériennes tandis que les ATB dits bactériostatiques empêchent la croissance des bactéries (42).

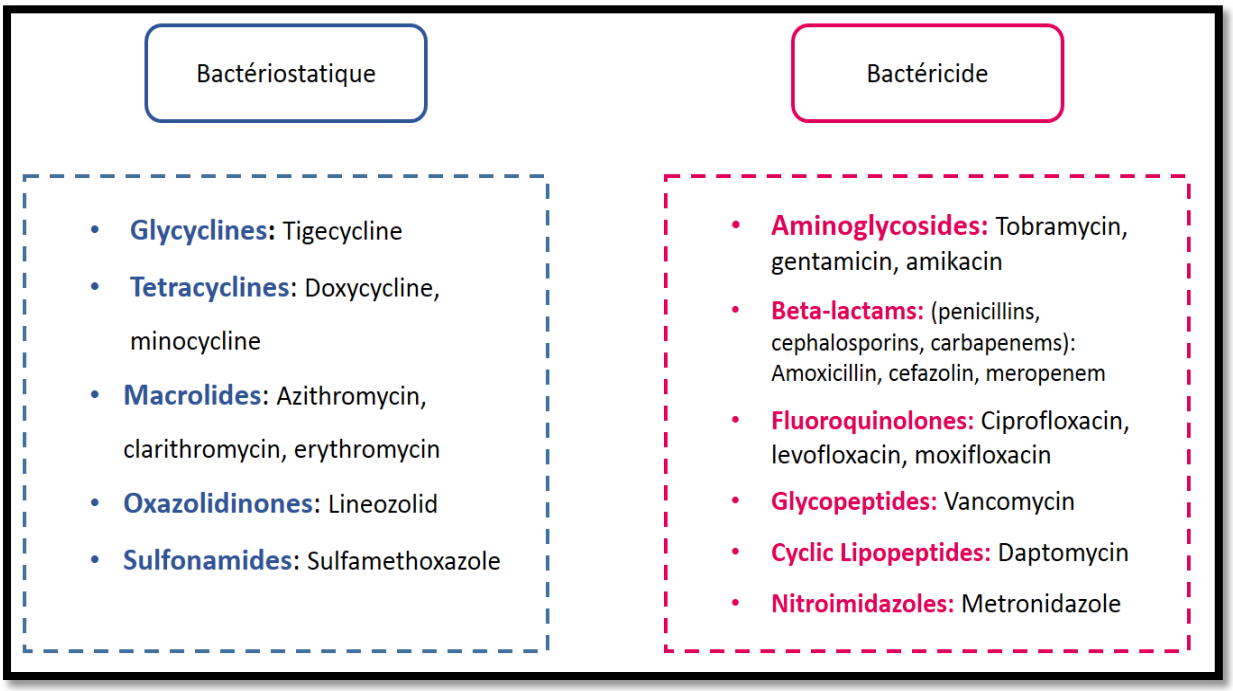


Figure 14 : Classification des ATB en fonction de leur effet in vitro sur les bactéries (41).

Les implications cliniques de l'efficacité de l'ATB dépendent fortement de plusieurs facteurs notamment les principes pharmacocinétiques de chaque ATB, la charge bactérienne et le site infectieux. Cette situation est encore compliquée par la capacité de certains ATB bactériostatiques à exercer une activité bactéricide contre des bactéries particulières.

3.3 Mécanismes d'action

Pour comprendre les mécanismes de résistance bactérienne, il est nécessaire de comprendre où les ATB exercent leur effet au niveau cellulaire. Trois conditions doivent être remplies pour qu'un ATB soit efficace contre une bactérie. Premièrement, une cible antibiotique doit être dans la cellule, deuxièmement l'ATB doit atteindre cette cible en quantité suffisante et troisièmement l'ATB ne doit pas être inactivé ou modifié (45).

Les cibles d'action des ATB ont été schématisées dans la figure 15 (46).

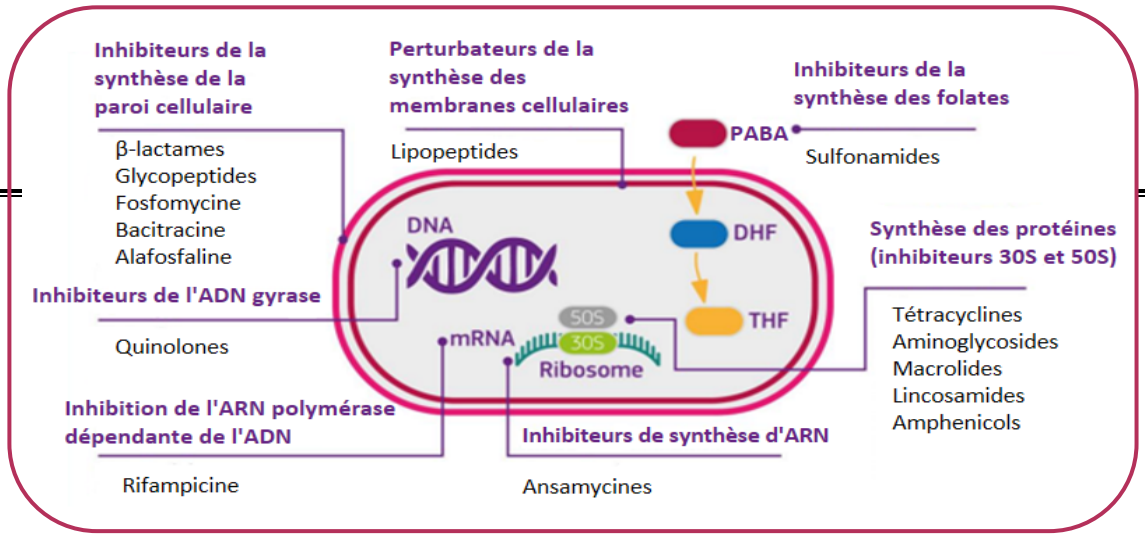


Figure 15 : Sites d'action des ATB au niveau de la cellule bactérienne.

(Adapté de Sanseverino I. et al. 2019).

PABA : acide para-aminobenzoïque ; DHF : acide dihydrofolique ; THF : acide tétrahydrofolique.

Il existe, par conséquent, cinq principaux mécanismes d'action des ATB :

1/ Les ATB ciblant la paroi bactérienne.

2/ Les ATB ciblant la membrane cellulaire.

3/ Les ATB inhibant les voies métaboliques.

4/ Les ATB inhibant la synthèse des acides nucléiques.

5/ Les ATB inhibant la synthèse des protéines.

a) Antibiotiques ciblant la paroi bactérienne :

Les cellules bactériennes sont entourées d'une paroi cellulaire en peptidoglycane qui se compose de longs polymères de sucre. Le peptidoglycane, lors de sa synthèse, subit une réticulation par la transpeptidase formant ainsi des liaisons transversales d'un peptide à l'autre et par conséquent procurer à la cellule une paroi rigide (47). La partie D-alanyl-alanine de la chaîne peptidique est réticulée par des résidus de glycine en présence de protéines liant la pénicilline (PLP) (48).

Les ATB inhibant la synthèse de la paroi sont bactéricides et agissent seulement sur les germes en phase active de multiplication. Lorsque des bactéries à Gram positif, comme le *S. aureus*, en voie de croissance sont traitées par la pénicilline, la synthèse de leur paroi est arrêtée. Ces ATB agissent selon trois modes d'actions (Tableau VI).

Tableau VI : Classification des ATB ciblant la paroi bactérienne (45), (49), (50), (51), (52)..

Familles d'ATB	Mode d'action

Bêta-lactamines	**Inhibiteurs de la transpeptidase** Les cibles principales des bêta-lactamines sont les PLP. Après la fixation de l'ATB sur les PLP, la réaction de transpeptidation s'inhibe et la synthèse du peptidoglycane se bloque et par conséquence la cellule meurt rapidement.
Glycopeptides	**Inhibiteur de polymérisation du peptidoglycane** Les glycopeptides (vancomycine) empêche la liaison de la sous-unité D-alanyl-D-alanine avec le PLP, et inhibe donc la synthèse de la paroi cellulaire.
Fosfomycine	**Inhibiteur de la formation d'acide N-acétylmuramique.** La FOS se comporte comme un analogue du phosphoénolpyruvate et inhibe l'enzyme pyruvyl-transférase (ou pyruvate-UDP-N-acétylglucosamine-transférase), ce qui a pour conséquence de bloquer la formation d'acide N-acétylmuraminique, l'un des constituant essentiels du peptidoglycane de la paroi bactérienne.

b) <u>Antibiotiques ciblant la membrane cellulaire :</u>

Le maintien de la bonne structure de la membrane cellulaire est vital pour la survie du micro-organisme. Tout agent chimique ou processus pouvant perturber la structure de cette membrane sera toxique et mortel pour la cellule bactérienne. Une rupture complète de la membrane n'est pas nécessaire pour tuer ces cellules. Même des perturbations mineures peuvent rendre la membrane plus perméable et ainsi dissiper les différents gradients de concentration par les « trous » induits dans la membrane. Il existe deux principaux types d'ATB

qui fonctionnent de cette manière : les peptides antimicrobiens (PAMs) et les polymyxines (Tableau VII).

Daptomycine :

Nouvel ATB lipopeptidique, constitué d'un lipide lié à un peptide, qui est rapidement bactéricide en raison de ses effets sur la membrane des bactéries gram-positives. La daptomycine n'est active que sur les bactéries gram-positives (Tableau VII) (53). C'est un ATB en cours de développement dont la perspective est de venir renforcer et enrichir l'arsenal thérapeutique anti-infectieux (14), (54).

Polymyxine B et colistine :

La polymyxine B appartient à la famille des lipopeptides cycliques cationiques des ATB. Il existe cinq polymyxines différentes, appelés polymxine A-E. La polymyxine E est plus communément connue sous le nom de colistine (Tableau VII).

Tableau VII : ATB peptidiques ciblant la membrane cellulaire (53), (55), (56).

Familles d'ATB	Mode d'action

Daptomycine	Liaison à la membrane, puis formation d'un canal transmembranaire résultant de la liaison des ions intracellulaires conduisant à la dépolarisation de la membrane cellulaire. Cette perte de potentiel membranaire entraîne une inhibition de la synthèse de l'ADN, de l'ARN et des protéines et ainsi la mort cellulaire de la bactérie gram+.
Polymyxine B / Colistine	Activité détergente cationique, se liant aux lipopolysaccharides de la membrane cellulaire externe, déplaçant le calcium et le magnésium et perturbant le composant lipidique de la membrane cellulaire. Ceci augmente la perméabilité de la membrane et les fuites de contenu cytoplasmique et entraîne la lyse et la mort des cellules.

c) Antibiotiques inhibant les voies métaboliques

Un groupe d'ATB appelé sulfamides, qui sont des ATB bactériostatiques à large spectre, agit en inhibant la biosynthèse de l'acide folique chez les bactéries. Les cellules humaines ne sont pas affectées car elles ne synthétisent pas l'acide folique. Une des fonctions de ce dernier est de participer à la synthèse du nucléotide TMP (thymidine monophosphate) qui est un composant essentiel de l'ADN. La structure du sulfonamide ressemble à celle du PABA (acide para-aminobenzoïque) qui est un précurseur et une partie intégrante de la structure de l'acide folique. Par cette ressemblance de structure, le sulfonamide entre en compétition avec le PABA et empêche la formation de deux formes réduites de l'acide folique, le DHF (acide dihydrofolique) et le THF (acide tétrahydrofolique) impliqués dans la synthèse des bases nucléiques (Figure 15) (46), (55).

d) Antibiotiques inhibant la synthèse des acide nucléiques

Dans une cellule bactérienne, les acides nucléiques ADN et ARN sont des molécules extrêmement importantes. Lorsqu'une cellule se divise, elle doit d'abord répliquer son ADN. Ce processus de réplication produit deux répliques identiques d'ADN à partir d'une molécule d'ADN originale en passant par le processus de transcription de la séquence d'ADN du gène, dont il est question de répliquer, en ARN messager (ARNm).

Les ATB interférant avec la synthèse d'acide nucléiques peuvent être divisés en deux classes principales : Inhibiteurs d'ADN et inhibiteurs d'ARN.

Inhibiteurs de la synthèse de l'ADN :

Quinolones et FQ :

Les quinolones (quinolones non fluorées, appelées aussi quinolones urinaires), dont l'acide nalidixique, sont des ATB à large spectre qui ciblent l'ADN gyrase. Les FQ sont des quinolones contenant un substituant fluoré et ont été développées comme ATB ciblant mieux la gyrase (tableau VIII) (55).

Inhibiteurs de la synthèse de l'ARN :

Rifamycines :

Il existe très peu d'ATB connus qui inhibent la synthèse de l'ARN. Les rifamycines, dont la rifampicine, forment une famille d'ATB que nous n'utilisons pas de façon courante durant notre prescription quotidienne. Ces derniers parviennent à inhiber la synthèse de l'ARN en se liant à l'ARN polymérase, l'enzyme qui catalyse le processus de transcription (tableau VIII). Un des avantages des rifamycines en tant qu'ATB est qu'ils peuvent pénétrer dans les tissus et les cellules des mammifères. Ainsi, sont-ils efficaces contre les bactéries intracellulaires, une propriété que nombreux ATB ne possèdent pas car ils ne peuvent pas traverser la membrane cellulaire des mammifères. C'est pour cette raison que la rifampicine est efficace dans le traitement des maladies mycobactériennes telles que la tuberculose et la lèpre.

Tableau VIII : ATB agissant sur les acides nucléiques (55), (56).

	Familles d'ATB	Site d'action	Mode d'action
Inhibiteurs de la synthèse de l'ADN	**Quinolones** / **FQ**	ADN	Ils perturbent la synthèse d'ADN en inhibant les topoisomérases II (ADN gyrase) et topoisomérase IV pendant la réplication et en provoquant des ruptures de double brin.
Inhibiteurs de la synthèse de l'ARN	**Rifamycines**	ARN	Ils se lient à la sous-unité β de l'ARN polymérase dans le canal ADN/ARN. Ils inhibent la synthèse de l'ARN en bloquant directement l'élongation de l'ARN lorsque le transcrit devient de 2 à 3 nucléotides.

e) <u>Antibiotiques inhibant la synthèse des protéines</u>

Les premières informations contenues dans l'ADN des bactéries sont utilisées pour synthétiser une molécule d'ARN appelée ARN messager (ARNm), processus connu sous le nom de transcription. Ensuite, la structure macromoléculaire appelée ribosome synthétise les protéines codées par l'ARNm, processus appelé traduction. Les ribosomes bactériens (70S) sont constitués de deux sous-unités (50S et 30S) contenant de l'ARN ribosomal (ARNr) et des protéines ribosomales (Figure 15). Le 30S se lie à l'ARNm et commence le cycle ribosomal (initiation), tandis que le 50S lie les dérivés de l'ARN de transfert (ARNt) et contrôle l'élongation. Les ATB inhibent la biosynthèse des protéines en ciblant ces deux sous unités (30S ou 50S) du ribosome bactérien (50), (57).

Les macrolides, lincosamides et streptogramines, regroupés en une seule famille (MLS) de par leur similitude de leur mécanisme d'action, inhibent la synthèse protéique en stimulant la

dissociation du ribosome et du complexe ARN de transfert-peptide. Cela entraîne une terminaison réversible de l'élongation protéique (58), (59) (Tableau IX).

Les phénicolés (chloramphénicol et thiamphénicol) appartiennent à une famille apparue il y a plus de 60 ans. Leurs avantages (très large spectre, biodisponibilité satisfaisante, excellente diffusion tissulaire dans le parenchyme cérébral infecté) ont peu à peu été éclipsés par leur toxicité hématologique (en particulier la rare mais gravissime anémie aplasique irréversible liée au chloramphénicol) et, dans une moindre mesure, l'apparition de résistances. Si les phénicolés restent des ATB de premier plan dans la prise en charge des méningococcies et fièvres typhoïdes dans les pays en voie de développement (chloramphénicol), leur utilisation dans les pays à haut niveau sanitaire est limitée à une indication majeure (thiamphénicol) : l'abcès cérébral non documenté, et à un statut de molécule de recours dans diverses infections telles que les rickettsioses. Les phénicolés pénètrent dans la bactérie par un mécanisme actif. Ils interfèrent avec la croissance bactérienne en inhibant la synthèse protéique par une action au niveau de la sous-unité 50S du ribosome bactérien 70S. Ils se lient en effet sur le site de fixation de l'acide ribonucléique (ARN) de transfert, stoppant l'élongation de la chaîne protéique en cours de synthèse. Cette action est à l'origine d'un effet bactériostatique sur la plupart des germes sensibles, un effet bactéricide étant constaté avec certains pathogènes notamment *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* et *Neisseria meningitidis*. La proximité structurale des ribosomes mitochondriaux avec le ribosome bactérien 70S expliquerait la toxicité hématologique dose-dépendante du chloramphénicol, via l'inhibition de la fonction mitochondriale au niveau des précurseurs hématopoïétiques (60).

Les aminosides ou aminoglycosides sont une catégorie d'ATB bactéricides réservés à des infections généralement sévères. Néanmoins, leur coefficient thérapeutique n'est pas excellent et oblige à un strict respect des indications ainsi qu'à une surveillance attentive, ce qui explique que les prescripteurs leur préfèrent des ATB plus maniables. De plus, leur utilisation est freinée par leur absence d'activité par voie orale.

Les aminosides possèdent des effets multiples sur la cellule bactérienne, mais leur cible principale est le ribosome dont ils perturbent le fonctionnement.

Les aminosides actuellement disponibles sont l'amikacine (AMIK), la gentamicine (GM), la streptomycine, la tobramycine (TOB) et la néomycine. En vue d'un effet synergique, les aminosides sont très souvent associés à une bêtalactamine, un glycopeptide (vancomycine, téicoplanine) ou une FQ. La seule indication en monothérapie est l'infection urinaire. Mais il existe, dans ce cas, des traitements alternatifs (FQ, C3G), plus maniables (61).

Les tétracyclines faisaient figure, jusqu'il y a peu, de « vieux antibiotiques » et ce, d'autant que leur utilisation intensive, aussi bien en clinique humaine que dans l'alimentation animale, depuis leur découverte en 1948, a permis l'émergence, décrite dès 1953 chez *Shigella dysenteriae*, de nombreuses bactéries mutantes résistantes (62). Cette opinion doit être désormais corrigée, sur plusieurs arguments. Les tétracyclines, à fort pouvoir de pénétration tissulaire et intracellulaire, conservent une excellente activité contre des germes habituellement responsables d'IST, contre la maladie de Lyme au stade d'érythème chronique migrans, la leptospirose, les infections à germes intracellulaires telles que la fièvre Q, la fièvre boutonneuse méditerranéenne, la maladie de Whipple, les infections à mycoplasmes, les bartonelloses et les ehrlichioses humaines. La prévention du paludisme à Plasmodium falciparum ainsi que le traitement des formes résistantes constitue une large indication de la doxycycline. Enfin, cette famille d'ATB s'est enrichie en 2005 de la tigécycline, glycylcycline obtenue par une nouvelle substitution en 9 sur le cycle D de la minocycline. Cette molécule est potentiellement active sur des souches bactériennes d'entérocoques résistant à la vancomycine, de SARM et de BGN multirésistantes (*Acinetobacter*, *Enterobacter*...) (63).

Tableau IX : Exemples d'ATB inhibant la biosynthèse des protéines (62), (64), (65), (66).

Familles d'ATB	Site d'action	Mode d'action
Macrolides **Lincosamides** **Streptogramines**	**Sous unité 50 S**	Ils se lient à l'ARNr 23S de la sous-unité 50S du ribosome. Cela bloque la voie par laquelle les peptides en croissance sortent du ribosome, ce qui entraine la dissociation du peptidyl-ARNt des ribosomes pendant la translocation.
Aminosides / **Tétracyclines**	**Sous unité 30 S**	Les aminosides inhibent la synthèse des protéines chez les bactéries pathogènes en se liant à la sous-unité ARNr 16S du ribosome bactérien 30S et en générant des erreurs de traduction. Les tétracyclines inhibent la synthèse des protéines bactériennes en empêchant l'association de l'aminoacyl-ARNt avec le ribosome.

II. Antibiorésistance

1. Définition

Les bactéries, confrontés à l'utilisation massive d'ATB, ont développées des résistances de manière disproportionnée. Ce chapitre abordera les mécanismes de leur résistance.

Lorsque les bactéries sont exposées à un ATB, celles ayant été capables de subsister en sa présence, survivent, prolifèrent et se propagent. Dès 1961, un comité d'experts réunis par l'OMS avait donnée deux définitions de la résistance bactérienne : un germe est dit résistant quand la concentration d'ATB qu'il est capable de supporter est notablement plus élevée que la concentration pouvant être utilisée in vivo. Des souches bactériennes sont aussi dites résistantes quand elles supportent une concentration d'ATB notablement plus élevée que celle qui inhibe le développement de la majorité des autres souches de la même espèce ou des individus de la même culture. Ces deux définitions bactériologiques de la résistance doivent être complétées par deux autres : une clinique et une génétique. La définition clinique associe la notion de succès et d'échec clinique (thérapeutique). Une bactérie résistante est une bactérie qui échappe au traitement, ce qui peut se manifester par un échec clinique. La définition génétique correspond à la présence de gènes de résistance au sein d'une bactérie, détectés par des techniques biophysiques ou génétiques. Souvent la résistance se propage par le partage de gènes de résistance aux ATB sur de petits éléments génétiques mobiles (tels que les plasmides) qui sont facilement transférés, même entre des espèces bactériennes éloignées. Également, les bactéries non pathogènes peuvent transmettre des gènes de résistance aux ATB à des espèces pathogènes présentes dans le même environnement (29), (67), (68).

Un facteur crucial dans la sélection des bactéries résistantes aux ATB est la concentration d'ATB à laquelle les organismes sont exposés. La concentration d'ATB nécessaire pour inhiber la croissance visible des bactéries est connues sous le nom de « concentration minimale inhibitrice » (CMI). La concentration requise pour tuer les bactéries est connue sous le nom de

« concentration minimale bactéricide » (CMB). Les valeurs CMI et CMB sont plus élevées pour une souche résistante que pour une souche sensible. Une concentration supérieure à la CMI pour une souche sensible mais inférieure à celle d'une souche résistante permet aux bactéries résistantes de se multiplier, tandis que les formes sensibles ne peuvent pas (68).

a) Résistance génétique

La résistance génétique peut être définie comme un changement dans le code génétique du micro-organisme, codant ainsi un gène altéré.

b) Résistance microbiologique

La résistance microbiologique se traduit par l'absence de croissance d'une souche bactérienne en présence d'un antibiotique. Cette résistance microbienne est en fonction de la concentration sérique que peut atteindre un ATB.

c) Résistance clinique

La résistance clinique est la plus pertinente dans le cadre de la pratique médicale courante, puisqu'elle se traduit par l'échec clinique d'une antibiothérapie. Dans la majorité des infections, un échec clinique se traduit par l'absence d'amélioration (fièvre, état général, etc...) après environ 72 heures de traitement et la prescription d'un deuxième ATB (69).

2. Mécanismes génétiques de la résistance

Le support génétique de la résistance est porté sur le chromosome bactérien, ou sur le plasmide. Les gènes de résistance sont utiles aux bactéries et sont facilement transférables et fréquemment portés par des éléments génétiques mobiles.

Il existe deux grands types de résistance aux ATB, la résistance naturelle (intrinsèque) et la résistance acquise (extrinsèque). On parle également de résistance croisée et de co-résistance (70).

a) Résistance naturelle

La résistance naturelle (ou intrinsèque) est une caractéristique d'une espèce bactérienne qui délimite le spectre naturel de l'ATB et constitue une aide à l'identification. La résistance naturelle se traduit habituellement par des CMI supérieures à la concentration critique haute de l'ATB concerné. Les quelques souches apparemment sensibles aux ATB auxquels l'espèce est naturellement résistante devraient donc être interprétées « R » (18).

Les gènes de cette résistance sont naturellement présents dans la bactérie, mais ne sont exprimés à des niveaux de résistance qu'après exposition à un ATB. La résistance intrinsèque peut-être définie comme étant une caractéristique fonctionnelle ou structurelle conférant une certaine tolérance, voir une insensibilité totale, au sein d'une espèce bactérienne, vis-à-vis d'une molécule particulière ou d'une classe d'ATB. La réduction ou l'absence de sensibilité à un ATB peut être due aux différents mécanismes bactériens (71), (72).

Exemple : la présence d'une membrane externe chez les BGN entraîne la résistance à diverses classes de molécules par imperméabilité (glycopeptides, MLS, etc…)

b) Résistance acquise

Contrairement à la résistance naturelle, la résistance acquise (ou extrinsèque) se définit comme une caractéristique propre à quelques souches bactériennes d'un genre ou d'une espèce particulière provoquant l'émergence et la diffusion de résistances au sein de la population de germes normalement sensibles. On décrit deux phénomènes majeurs à la base de l'acquisition du matériel génétique qui confère une résistance par modification du génome bactérien, à savoir, les mutations d'ADN chromosomique, et le transfert horizontal de gêne (71), (72).

c) Résistance croisée

La résistance croisée correspond à la résistance à tous les membres d'une classe d'ATB, due à un seul mécanisme de résistance, elle est de niveau variable selon les ATB. Parmi les nombreux cas de résistance croisée, on peut citer les mutations dans les topoisomérases de type II, gyrase et topoisomérases IV, conférant la résistance aux FQ. La conséquence majeure de la résistance

croisée est la sélection croisée : n'importe quel ATB de la même classe peut sélectionner des bactéries résistantes à toutes les autres molécules.

d) 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'ATB, 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'ATB à laquelle la bactérie est résistante pourra sélectionner la résistance à des classes d'ATB non reliées. Ceci est observé fréquemment chez le pneumocoque, les souches résistantes à la Pénicilline G sont beaucoup plus fréquemment résistantes aux autres classes d'ATB (70).

e) Déterminisme génétique de la résistance bactérienne

La résistance bactérienne peut être portée au niveau chromosomique ou extra-chromosomique.

La transmission de cette résistance est schématisée dans la figure 16 ci-dessous.

e.1 Résistance chromosomique

Elle peut être naturelle, déterminant ainsi le phénotype sauvage de la souche bactérienne, ou acquise par mutation. La résistance chromosomique est donc spécifique d'une famille bactérienne, indépendante de l'ATB, stable et héréditaire avec une transmission verticale.

e.2 Résistance extra-chromosomique

La résistance extra-chromosomique est principalement due à l'acquisition de plasmide. Elle est prépondérante, non spécifique de l'espèce bactérienne, non liée à l'ATB et se transmet de façon épidémique avec une transmission horizontale.

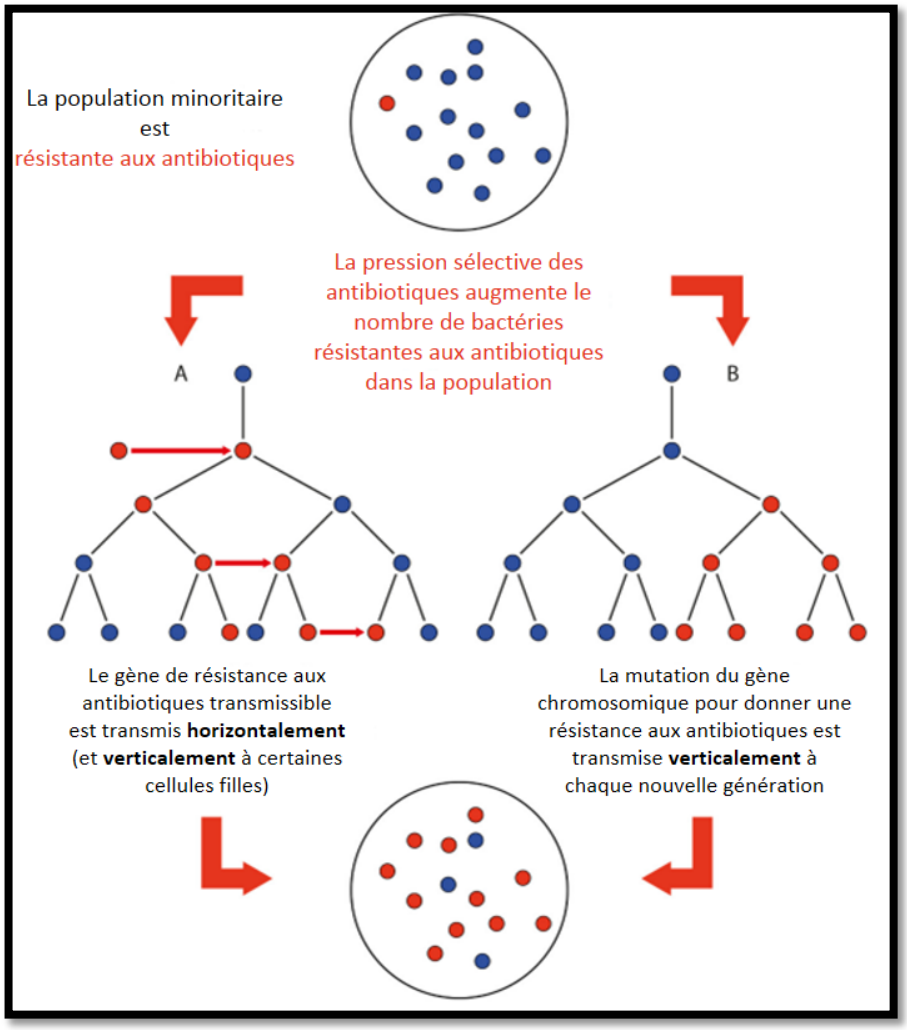


Figure 16 : illustration schématique de la transmission de la résistance aux ATB.

(Adapté de Meek RW et al. 2015).

Grand cercle : représente une boîte de gélose, un tube à essai, un environnement humain ou autre contenant une population bactérienne. Petit disque rouge : bactérie résistante aux ATB. Petit disque bleu : bactérie sensible aux ATB. Flèche rouge : indique une transmission horizontale entre les bactéries. Flèche noire : indique une transmission verticale vers les cellules filles.

e.2.1.Transfert horizontal

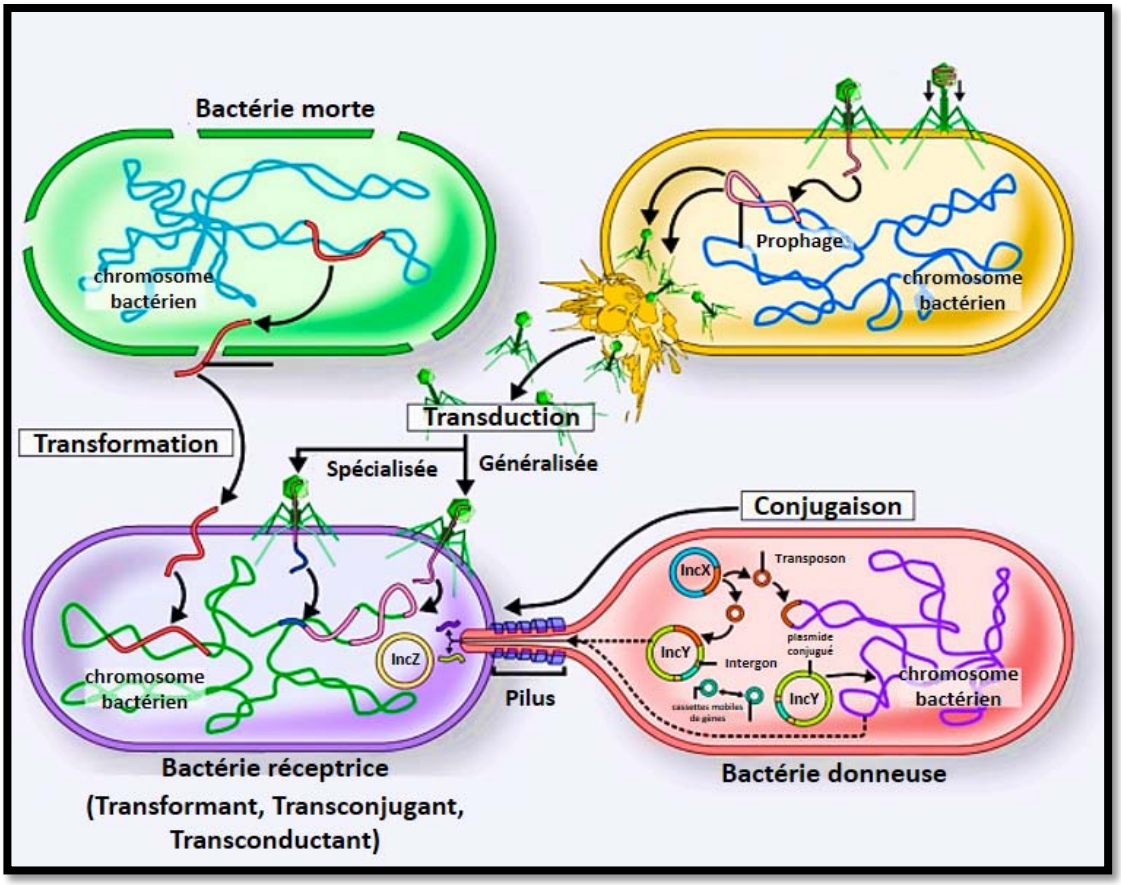
Le transfert d'ADN entre les bactéries contribue fortement à l'évolution et à leur adaptation au milieu où elles sévissent. Il existe trois principaux mécanismes de transfert d'ADN décrits dans les organismes procaryotes : transformation, transduction et conjugaison (Figure 17) (73).

La transformation, la transduction, et la conjugaison sont le principal mécanisme par lequel les espèces bactériennes peuvent mobiliser et partager du matériel génétique, qu'il s'agisse d'espèces apparentées ou non apparentées. Ces mécanismes impliquent une voie d'évolution des bactéries dans différents environnements, leur permettant de survivre dans leurs niches. Un exemple clair de ceci est l'acquisition de mécanismes de résistance aux ATB, de traits virulents et d'autres ressources utilisées par le micro-organisme pour garantir sa survie (72).

Figure 17 : Mécanismes impliqués dans le transfert horizontal de gènes (73).

-Transformation

La transformation bactérienne est l'altération génétique dans une cellule résultant de l'absorption directe, de l'incorporation et de l'expression d'ADN exogène entre des bactéries étroitement apparentées. Elle est médiée chromosomiquement par des protéines codées. Cette matière étrangère est « nue » et peut être présente dans l'environnement dans lequel la bactérie se développe, et elle peut pénétrer la membrane



cellulaire bactérienne lorsque la bactérie est dans un état « compétent », soit en raison d'un manque de nutriments ou d'une densité cellulaire élevée. Pour que la transformation se produise, l'ADN doit être transféré de la surface à la membrane cytoplasmique, puis traverser la membrane cytoplasmique à travers un canal membranaire hautement conservé (73).

-Transduction

Un autre mécanisme de transfert horizontal de gêne est la transduction, dans laquelle le transfert d'ADN est médié par des bactériophages se répliquant indépendamment, des virus bactériens qui peuvent emballer des segments d'ADN de l'hôte dans leur capside et s'injecter dans un nouvel hôte lorsqu'un stimulus environnemental déclenche la lyse cellulaire. Lorsque cela se produit, le nouveau matériel génétique injecté dans la cellule infectée par le virus peut être recombiné avec l'ADN chromosomique, générant un cycle lytique ou lysogène. Les bactériophages peuvent faciliter le transfert d'autres éléments génétiques mobiles au sein de leurs génomes, tels que la pathogénicité, et les transposons d'autres espèces bactériennes, en raison de leur topologie génétique, avec l'action d'enzymes spécialisées (73).

- Conjugaison

Enfin, mais non des moindres, il existe aussi la conjugaison, qui est considérée comme le principal mécanisme reconnu responsable du transfert de matériel génétique dans les bactéries pour l'émergence de la multi-résistance aux médicaments en milieu hospitalier. La conjugaison est l'un des moyens les plus actifs de transfert horizontal de gêne, et elle est responsable de la propagation de différents gènes de résistance à l'ATB dans la famille des Enterobacteriaceae. Contrairement à la transformation et à la transduction, la conjugaison nécessite un contact direct cellule-cellule, avec l'interaction d'une structure hautement spécialisée appelée « pilus » (Figure 18). Cette interaction cellule-cellule entraîne le transfert unidirectionnel de matériel génétique (de la cellule donneuse à la cellule receveuse). Une fois la cellule receveuse a acquis le nouveau matériel génétique, elle acquiert également les caractéristiques génétiques et phénotypiques (codées dans le plasmide) (73).

3. Mécanismes biochimiques de la résistance

Il existe différents mécanismes pour qu'une bactérie soit résistante aux ATB. Ces mécanismes ont été illustrés sur la figure 18. Nous pouvons Scinder ces différents types de mécanismes de résistances en 2 groupes : Mécanisme empêchant l'ATB d'atteindre sa cible et celui par lequel se produit une modification ou un contournement de la cible de l'ATB (Tableau X).

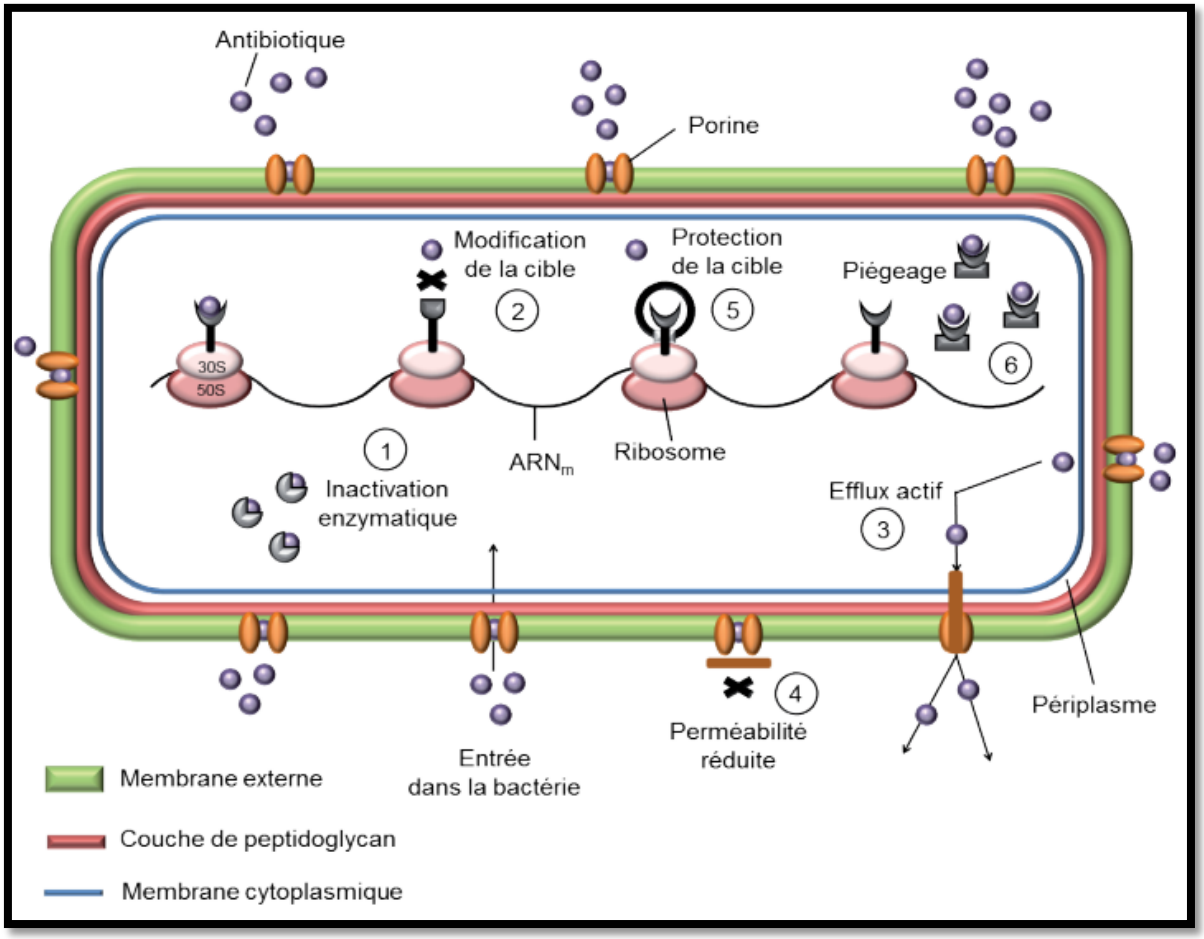


Figure 18 : Mécanismes de résistance aux ATB chez une bactérie Gram négative (74).

Tableau X : Groupes de mécanismes de résistance bactérienne aux ATB.

Empêcher l'ATB d'atteindre sa cible	Modifier / contourner la cible de l'ATB

• Inactivation enzymatique	• Modification de la cible
• Efflux actif	• Protection de la cible
• Réduction de la perméabilité	• Piégeage

a) Réduction de la fixation de l'antibiotique à la cible

La réduction de la fixation de l'ATB à la cible se fait par 2 principales voies : par inactivation enzymatique de l'ATB ou par modification de la cible de ce dernier.

a.1 Inactivation enzymatique de l'ATB

L'inactivation enzymatique constitue le principal mécanisme de résistance aux bêta-lactamines, aux aminoglycosides et aux phénicolés. Les enzymes d'inactivation sont également connues pour conférer une résistance au groupe MLS (macrolides, lincosamides, streptogramines), aux tétracyclines et à la fosfomycine, bien que l'inactivation de l'ATB ne soit pas le mécanisme prévalent de résistance. Ces enzymes modifient le noyau actif de l'ATB soit par clivage ou par addition d'un groupe chimique, ce qui entraîne l'incapacité de l'ATB à se lier à son site cible et la perte de l'activité antibactérienne. Ces mêmes enzymes sont généralement associées à des éléments génétiques mobiles. Les enzymes les plus répandues et les plus importantes sur le plan clinique sont les bêta-lactamases et les enzymes modificatrices des aminoglycosides (74), (75).

a.2 Modification de la cible de l'antibiotique

L'introduction de modifications au site cible est l'un des mécanismes les plus courants de résistance bactérienne affectant presque toutes les familles d'ATB. Ces changements de cible peuvent consister en des mutations ponctuelles dans les gènes codant pour le site cible, des altérations enzymatiques du site de liaison et/ou le remplacement ou le contournement de la

cible d'origine. Comme mentionné, quel que soit le type de changement, l'effet final est toujours le même : une diminution de l'affinité de l'ATB pour le site cible (74), (75).

b) Efflux actif

L'efflux actif (en anglais : bypass), médié par des protéines transmembranaires connues sous le terme de pompes à efflux ou transporteurs actifs, est un mécanisme nécessitant de l'énergie et est utilisé par les bactéries, afin d'expulser à l'extérieur des métabolites et des composés toxiques étrangers tels que les ATB. La résistance est déterminée par la réduction de la concentration de l'ATB dans le cytoplasme, empêchant ou limitant ainsi son accès à sa cible. Les pompes d'efflux peuvent être classées en fonction de la spécificité du substrat et de la source d'énergie employée. Certaines pompes agissent sur des ATB spécifiques, on les appelle pompes SDR (de l'anglais : Specific Drug-Resistance), tandis que d'autres agissent sur plusieurs ATB et sont appelées BMR. Les pompes SDR représentent le mécanisme le plus important de résistance aux tétracyclines, en particulier chez les BGN. Ces pompes confèrent également une résistance aux MLS et aux phénicolés. Généralement, ils confèrent une résistance de haut niveau et sont associés à des éléments génétiques mobiles. Les pompes MDR confèrent généralement une résistance de faible niveau (74), (75), (76).

c) Réduction de la perméabilité membranaire

Dans les BGN, les ATB hydrophiles pénètrent dans la cellule bactérienne par les porines et les ATB hydrophobes diffusent à travers la couche phospholipidique. Des mutations entrainant la perte, la réduction de la taille ou la diminution de l'expression des porines ont permis de conférer une résistance généralement de faible niveau, contre divers agents antibactériens. Par exemple, la réduction de l'expression de la porine OmpF diminue la sensibilité d'*E. coli* aux quinolones, aux bêtalactamines, aux tétracyclines et au chloramphénicol (74), (75).

d) Protection de la cible de l'ATB

La protection de la cible de l'ATB est un mode de résistance bien connu pour la famille des tétracyclines et plus récemment décrit pour les quinolones et les FQ. Ainsi, on ne dénombre pas moins de huit protéines de protection ribosomiale qui confèrent une résistance aux tétracyclines

en les déplaçant de leur site de fixation par la création d'un encombrement stérique au niveau du ribosome. Plus simplement, la protection de la cible implique l'association physique d'une protéine de résistance, "protéine de protection de la cible", avec une cible ATB pour protéger cette dernière de l'inhibition médiée par les ATB. Contrairement au mécanisme plus connu de modification de la cible, où l'interaction entre la protéine de résistance et la cible ne doit en principe se produire qu'une seule fois et entraîne une altération chimique de cette dernière, la protection de la cible n'implique pas un changement permanent de la nature de la cible. ; à la place, une interaction directe persistante ou répétée entre la protéine de protection cible et la cible est nécessaire pour garantir la résistance (74), (77).

e) Piégeage de l'ATB

Les bactéries ont la capacité de piéger un ATB en augmentant la production de sa cible ou d'une autre molécule ayant une affinité pour ce dernier. Dans les deux cas, la conséquence est une réduction de la quantité de l'ATB libre au site de la cible. Des mutations chromosomiques responsables d'une surproduction des cibles des sulfamides (PABA) ont été rapportées chez différentes espèces bactériennes. Le piégeage des médicaments est également impliqué dans la résistance de faible niveau aux glycopeptides chez les staphylocoques (74), (76)

III. Discussion des résultats

La résistance bactérienne est un phénomène évoluant exponentiellement, et sans discontinuité, compte tenu de l'usage voire du mésusage des ATB.

1. Répartition globale des bactéries multirésistantes par rapport à l'ensemble des bactéries isolées avant et pendant COVID

Dans notre étude, le nombre total de bactéries isolées était de 409, sur la période d'étude s'étalant entre 2020 et 2021. 134 parmi ces bactéries étaient des BMR soit une prévalence de 32.76%.

La prévalence des BMR, en pourcentage, dans d'autres études comparativement à la nôtre était comme suit :

-**Etudes réalisés avant la pandémie du COVID-19 :**

Etude rétrospective, menée, précédemment, à l'HIT s'étendant de 2010 à 2014 avait retrouvé 42.5%(78).

Etude rétrospective, menée au niveau de la réanimation de l'hôpital Arrazi du CHU Mohamed VI de Marrakech en 2015 avait retrouvé 25.3% (79).

Etude rétrospective, menée entre 2015 et 2016 à l'hôpital militaire d'Avicenne (HMA) de Marrakech avait retrouvée 16% (80).

Etude menée, en Chine, entre 2008 et 2014 dirigé par Xu Huang et al. à l'USI du « China-Japan Friendship Hospital » en avait retrouvée 36.12% (81).

- **Etudes réalisées pendant la pandémie du COVID-19 :**

Etude rétrospective, multicentrique, menée en 2020 (entre 20 Février et 23 Juillet) par Grasselli G.et al. dans huit USI de huit hôpitaux d'Italie (81).

Méta-analyse réalisé par Pasero D. et al. entre Janvier 2020 et Avril 2021, recensant les articles indexés - d'études prospectives et rétrospectives, uni-centriques et multicentriques et essais randomisés - ayant rapporté une infection secondaire par BMR chez les patients atteints de la COVID-19 (83).

Tableau XI : Comparaison de la prévalence des BMR avant et pendant COVID.

Études	Avant COVID				Pendant COVID		
	HIT 2010-2014	**RéaHôpital Arrazi** 2015	**HMA Marrakech** 2015-2016	**Huang Xu et al.** 2008-2014	**Notre étude** 2020-2021	**Grasselli G.et al.** 2020	**Méta-analyse Pasero D. et al.** 2021
Prévalence des BMR en %	42.5	25.3	16	36.12	32.76	35	32 à 50

La prévalence des BMR retrouvée dans notre étude se rapprochait de celle déjà retrouvée au sein de nôtre hôpital entre 2010 et 2014 avec une baisse de 10%. Elle est, par contre, beaucoup plus proche des données recueillies dans l'étude italienne et de l'étude chinoise de Huang Xu et al.

À la lumière de la comparaison de nos données avec ceux de la littérature et en comparant la période d'avant et celle d'après COVID, il ne nous apparaît pas d'augmentation de prévalence des BMR en période post COVID en l'occurrence. Cependant Grasselli G. et al. ont rapporté dans leur article que les patients critiques atteints de COVID-19 étaient à haut risque de développer une infection nosocomiale à BMR, et notamment une pneumonie de ventilation mécanique (82).

La prévalence des BMR avant COVID recensé dans les différentes études, y compris la nôtre, était entre 16 et 42.5%, tandis qu'elle était entre 32 et 50% durant la pandémie COVID. Il ne paraît donc pas de changement significatif entre la prévalence des BMR durant la période d'avant COVID et d'après celle-ci.

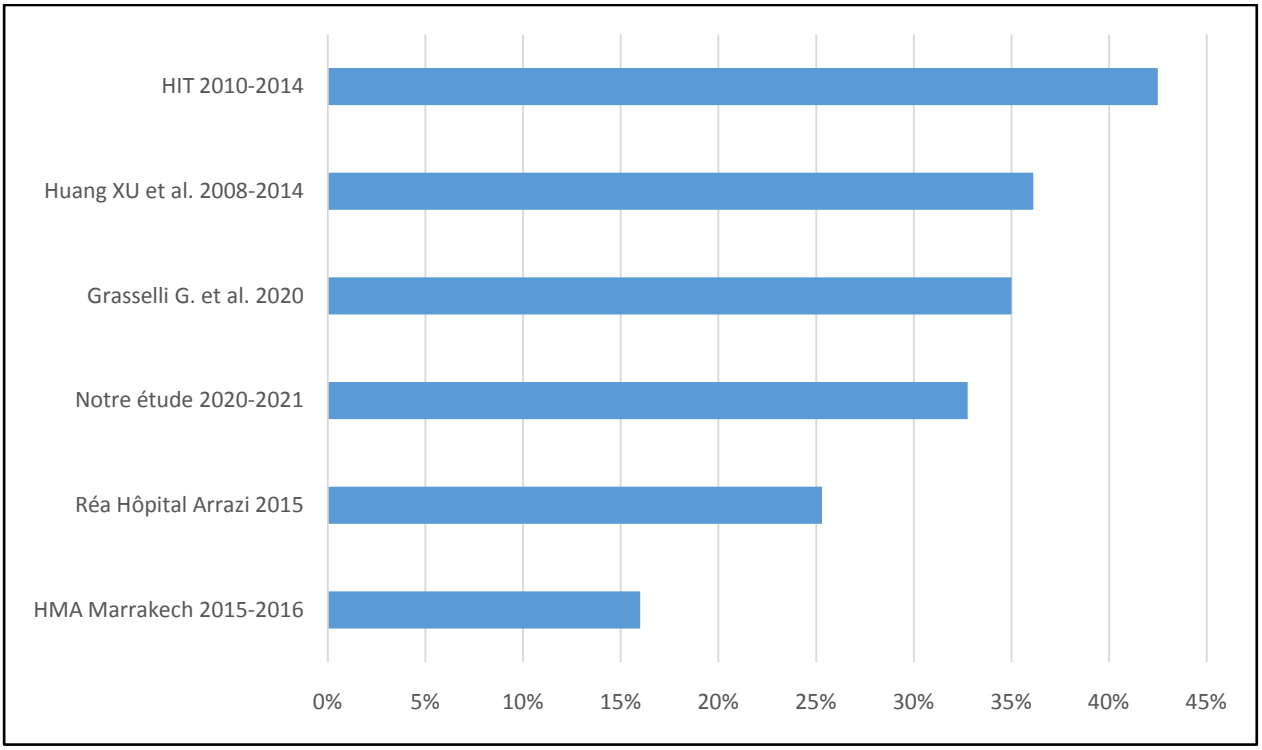


Figure 19 : Histogramme représentant la prévalence des BMR isolées dans notre étude comparativement avec la littérature.

2. Répartition des espèces bactériennes multirésistantes isolées avant et pendant COVID

Parmi la totalité des BMR isolées, durant la période de notre étude, et qui étaient au nombre de 134, il apparaît une nette prédominance des EBLSE dont le nombre s'élevait à 55 et qui en représentait 41.04%, suivies des ABRI qui étaient au nombre de 33 et en représentaient 24. 63%, suivi du SARM dont le nombre était de 24 et en représentait 17.91%, suivi du PARC dont le nombre était de 14 et en représentait 10.45%, puis finalement les EPC qui était au nombre de 8 et en représentaient 5.97%.

Le tableau XII dresse une comparaison de la prédominance, sous forme de pourcentage, des souches de BMR isolées aux différents sitesoù les études ont été menées.

Tableau XII : Comparaison de la répartition des différentes souches de BMR isolées.

Études	Avant COVID				Pendant COVID		
	HIT 2010-2014	RéaHôpital Arrazi 2015	HMA Marrakech 2015-2016	Huang Xu et al. 2008-2014	Notre étude 2020-2021	Grasselli G.et al. 2020	Nasir N. et al. * 2020
% des EBLSE	32	55	62,78	87	41.04	-	-
% des ABRI	29	21	26.04	1.73	24.63	2.4	32
% du	8	9	6.97	10.27	17.91	31	10

SARM							
% du PARC	6	4	1.86	1	10.45	4.4	10
% de l'EPC	20	11	2,33	0	5.97	26	0

***** Etude a été menée de Février 2020 à Juin 2020, par Nasir N. et al. dans un hôpital de Karashi, Pakistan (83).

Il apparaît, clairement, une prédominance des EBLSE, aussi bien dans notre étude que dans les autres, avec une prédominance quasi-totale dans l'étude chinoise. Une prédominance aussi, en second lieu des ABRI au niveau des études marocaines, tandis que c'est le SARM qui vient en deuxième position dans l'étude chinoise et l'étude italienne. En troisième position vient le SARM dans notre étude et celle de l'HMA. Pour la réanimation du CHU Mohammed VI ainsi que l'HIT (entre 2010 et 2014), l'EPC prédominait sur le SARM. Pour ce qui est du PARC nous avons eu des résultats similaires à l'étude pakistanaise de Nassir N. et al.

La prévalence des EBLSE avant COVID était entre 32 et 62.78% (études marocaines) et de 41% durant COVID (notre étude). Il ne paraît donc pas de changement significatif concernant la prévalence des EBLSE avant et après COVID.

La prévalence des ABRI avant COVID était entre 21 à 29% (études marocaines) et entre 24.6 et 32% durant COVID (notre étude et celle pakistanaise). Il ne paraît donc pas de changement significatif concernant la prévalence générale des ABRI avant et après COVID. Par ailleurs, nous avons constaté une diminution des ABRI au sein de nôtre hôpital (HIT) en comparaison avec la période de 2010-2014 puisqu'ils représentaient 29% des BMR lors de cette période, tandis qu'ils n'en représentent plus que 24.63%, donc une baisse de 4.4%. Nous avons lié cette baisse, principalement, au changement du profil des patients admis au sein de notre hôpital durant la période d'avant et celle d'après COVID.

La prévalence du SARM avant COVID était entre 6.97 et 10.27 % (études marocaines et chinoise) et entre 10 et 31% durant COVID (les trois études : la nôtre, italienne et pakistanaise). Il paraît donc une augmentation d'environ 20% lors de la période COVID.

La prévalence du PARCI avant COVID était entre 1 et 6% et entre 4.4 et 10.4 % durant COVID. Il paraît donc une légère augmentation d'environ 4 % lors de la période COVID.

La prévalence de l'EPC avant COVID était entre 0 à 20% et entre 0 à 26% durant COVID. Il ne paraît donc pas de changement significatif concernant la prévalence de l'EPC avant et après COVID.

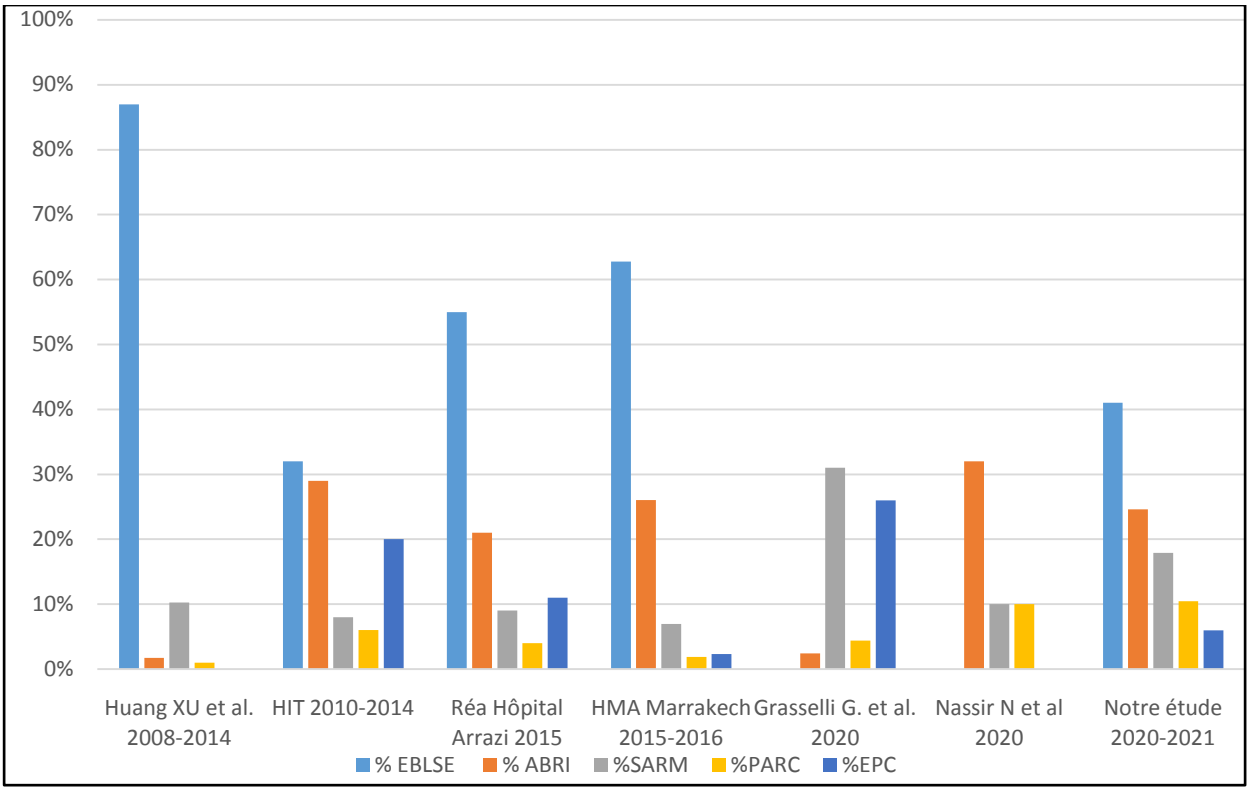


Figure 20 : Histogramme représentant le pourcentage de chaque famille de BMR isolées dans chaque étude et son évolution dans le temps.

3. Répartition des bactéries multirésistantes selon le sexe des patients

Il existe, dans notre étude, une prédominance masculine concernant les patients chez lesquels une BMR a été isolée. En effet, le pourcentage des BMR isolées chez des hommes était de 61.13% et de 38.87% chez des femmes avec un sex Ratio H/F de 1.57.

Le tableau XIII, ci-dessous, dresse une comparaison avec les résultats de la littérature.

Tableau XIII : Comparaison de la répartition des BMR selon le sexe des patients chez lesquels elles ont été isolées.

Étude	Notre étude	HIT 2010-2014	Réa Hôpital Arrazi 2015	HMA Marrakech 2015-2016	Huang et al. 2008-2014
Hommes	61.94	-	-	66	-
Femmes	38.06	-	-	34	-
Sex ratio	1.57	-	-	1.94	-

IV. Particularité de la période de la pandémie de COVID-19 et retentissement sur l'épidémiologie des bactéries multirésistantes

Durant la pandémie du COVID-19, causée par le SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), l'utilisation d'ATB a été d'une ampleur sans précédente, notamment et tout particulièrement, de ce qui est de l'usage des macrolides, des céphalosporines, des FQ et des pénicillines (14), (15), (16).

Il a été rapporté par une cohorte multicentrique, rétrospective, réalisée aux hôpitaux de Wuhan, et paru dans le journal « The Lancet », que parmi 191 patients hospitalisés pour COVID-19, 95% ont été mis sous ATB (14), (84).

Aussi, l'organisation panaméricaine de la santé (OPS), branche de l'OMS, a-t-elle rapporté, dans un article paru dans le journal « BMJ : British Medical Journal », que l'utilisation massive, notamment en automédication, d'ATB comme l'azithromycine a mené à l'augmentation du nombre de bactéries résistantes aux ATB. En effet, des pays d'Amérique latine comme l'Argentine, l'Equateur, le Guatemala, le Paraguay et l'Uruguay ont rapporté une augmentation des taux d'infections résistantes aux ATB dans la même période (85).

Dans une étude récente, Karruli et al. a rapporté la coexistence du SARS-CoV-2 et des infections dues aux BMR chez des patients atteints de la COVID-19, admis en USI, et chez lesquels la maladie était un facteur de vulnérabilité et de susceptibilité aux développement d'infection par BMR (86).

CONCLUSION

La résistance aux ATB constitue l'une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale. Elle est la cause de morbi-mortalité importante. Elle est en cause, aussi, d'augmentation de la durée du séjour hospitalier et par conséquent d'augmentation des dépenses médicales. Selon l'OMS, elle pourrait même représenter la première cause de mortalité à l'horizon 2050 (10). Une meilleure connaissance de l'écologie bactérienne locale permet de suivre l'évolution du profil de résistance bactérienne et par conséquent pouvoir adapter l'arsenal thérapeutique aux données actuelles pour mieux traiter nos patients infectés par ces bactéries dites multirésistantes.

Notre étude avait pour objectif principal d'évaluer l'importance que représente le problème des BMR en milieu hospitalier, en l'occurrence l'hôpital Ibn Tofail du CHU Mohammed VI de Marrakech, lieu de notre étude, et en suivre l'évolution à la lumière des séquelles de la pandémie du COVID-19.

Ainsi, la propagation de ces BMR et la pénurie de nouveaux ATB encourent de plus en plus au risque d'impasse thérapeutique. Pour faire face à cette situation, et dans la mesure ou « l'ère post-antibiotique » nous menace, nous estimons qu'il soit de l'ordre de l'urgence et de l'importance primordiale de suivre, d'abord, continuellement l'évolution du profil épidémiologique de ces BMR afin de pouvoir adapter nos moyens thérapeutiques du mieux possible. Il est difficile de dire qu'à l'état actuel des connaissances scientifiques, qu'on puisse développer un remède antibactérien auquel les bactéries ne pourraient éventuellement pas résister. Ceci étant dit, il nous faut continuer perpétuellement le développement de nouvelles

molécules pour pouvoir renforcer notre arsenal thérapeutique anti-infectieux et éviter de se retrouver dans une impasse thérapeutique. Ainsi, sont-ils en cours de développement de nouvelles familles d'ATB, les peptides antimicrobiens (PAMs) dont la daptomycine(14), (54). Mais il est surtout utile et impératif de savoir préserver les ATB dont nous disposons aujourd'hui, et ce le plus longtemps possible. Dans la mesure ou « l'ère post-antibiotique » nous menace, la préservation des quelques molécules encore efficaces contre ce type de germes et, plus généralement, la limitation du recours aux antibiotiques ainsi que leur utilisation à des posologies et avec des modes d'administration optimisés sont des impératifs indiscutables.

Des mesures élémentaires, comme le lavage systématique des mains, restent fondamentales pour éviter la diffusion par manuportage de ces BMR et notamment d'entérobactéries multirésistantes.

L'usage intensif qu'ont connu les ATB durant la pandémie du COVID-19, fait craindre l'émergence et l'augmentation du nombre des BMR à travers le monde. Notre revue de la littérature confirme cette crainte à travers plusieurs études publiées dans de prestigieux journaux médicaux à l'instar du « The Lancet » et du « British medical Journal » (84), (85). Cependant nous n'avons pas recensé, dans notre étude comparativement aux résultats de la littérature, d'augmentation assez significative dans la prévalence totale des BMR qui étaient isolées avant le COVID et celle d'après la pandémie. Encore faut-il, en perspective, et en suite de notre travail de corréler nos résultats avec la consommation des ATB durant la même période en s'aidant de tests statistiques de corrélation (Corrélation de Pearson).

ANNEXES

Fiche d'exploitation

- Identité du patient (numéro d'entrée) : ……
- Date du prélèvement : …/…../202…
- Sexe du patient : Féminin ☐ Masculin ☐
- Service de provenance : Chirurgie ☐ réanimation et/ou soins intensifs ☐ ☐ interne ☐ ☐

⇨ Préciser : ……

Nature du prélèvement :

Pus ☐ ☐

Examen cytobactériologique des urines (ECBU) ☐

Cathéter veineux central (CVC) ☐

Hémocultures (HC) ☐

Prélèvements respiratoires ➔ Préciser : …… (expectorations, LBA, PDP …) ☐

Liquide céphalo-rachidien (LCR) ☐

Liquide de ponction ➔ Préciser : …… (pleurale, ascite…) ☐

Autres ➔ Préciser :…… ☐

- Souche bactérienne :

Acinetobacter baumanii ☐

Pseudomonas aeruginosa ☐

Entérobactéries ☐

Staphylococcus ☐ Préciser : *aureus* ☐ *coagulase négative* ☐

- Profil de résistance de la (des) bactérie(s) isolée(s)

Ampicilline (AMP)	Sensible	☐	Sensible à forte posologie	☐	Résistant	☐
Amoxicillie (AMX)	Sensible	☐	Sensible à forte posologie	☐	Résistant	☐
Ticarcilline (TIC)	Sensible	☐	Sensible à forte posologie	☐	Résistant	☐
Pipéracilline (PIP)	Sensible	☐	Sensible à forte posologie	☐	Résistant	☐
Mécillinam (Mec)	Sensible	☐	Sensible à forte posologie	☐	Résistant	☐
Imipénème (IMP)	Sensible	☐	Sensible à forte posologie	☐	Résistant	☐
Ertapénème (ETP)	Sensible	☐	Sensible à forte posologie	☐	Résistant	☐
Aztréonam (AZT)	Sensible	☐	Sensible à forte posologie	☐	Résistant	☐
Amoxicilline-Acideclavulanique (AMC)	Sensible	☐	Sensible à forte posologie	☐	Résistant	☐
Ticarcilline-Acideclavulanique (TCC)	Sensible	☐	Sensible à forte posologie	☐	Résistant	☐
Pipéracilline-Tazobactam(TZP)	Sensible	☐	Sensible à forte posologie	☐	Résistant	☐
Céfalotine (CF)	Sensible	☐	Sensible à forte posologie	☐	Résistant	☐
Céfoxitine (Fox)	Sensible	☐	Sensible à forte posologie	☐	Résistant	☐
Ceftriaxone (CRO)	Sensible	☐	Sensible à forte posologie	☐	Résistant	☐
Cefotaxime (CTX)	Sensible	☐	Sensible à forte posologie	☐	Résistant	☐
Ceftazidime (CAZ)	Sensible	☐	Sensible à forte posologie	☐	Résistant	☐
Gentamicine (GM)	Sensible	☐	Sensible à forte posologie	☐	Résistant	☐
Amikacine (AMIK)	Sensible	☐	Sensible à forte posologie	☐	Résistant	☐
Tobramycine (TOB)	Sensible	☐	Sensible à forte posologie	☐	Résistant	☐
Acidenalidixique (NA)	Sensible	☐	Sensible à forte posologie	☐	Résistant	☐

Ciprofloxacine (CIP)	Sensible	☐	Sensible à forte posologie	☐	Résistant	☐
Azithromycine (AZM)	Sensible	☐	Sensible à forte posologie	☐	Résistant	☐
Clindamycine (CLI)	Sensible	☐	Sensible à forte posologie	☐	Résistant	☐
Triméthoprime-Sulfaméthoxazole (SXT)	Sensible	☐	Sensible à forte posologie	☐	Résistant	☐
Colistine (COL)	Sensible	☐	Sensible à forte posologie	☐	Résistant	☐
Fosfomycine (FOS)	Sensible	☐	Sensible à forte posologie	☐	Résistant	☐
Tigécyline (TGC)	Sensible	☐	Sensible à forte posologie	☐	Résistant	☐

- Bactérie(s) multirésistante(s) isolée(s) :

*Acinetobacter baumanii*résistant à l'imipénème (ABRI) ☐

*Pseudomonas aeruginosa*résistant aux carbapénèmes(PARC) ☐

Entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) ☐

Entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre élargi(EBLSE) ☐

Staphylococcus aureus résistant à la méticilline(SARM) ☐

RESUMES

Résumé

L'antibiorésistance est un problème de santé publique mondial majeur. Elle constitue l'une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale. Elle est une cause de morbi-mortalité importante. Une meilleure connaissance de l'écologie bactérienne locale permet de suivre l'évolution du profil de résistance bactérienne et par conséquent de pouvoir adapter l'arsenal thérapeutique aux données actuelles pour mieux traiter nos patients infectés par ses bactéries dites multirésistantes. Le travail de notre thèse vise à dresser l'état des lieux, en matière de résistance bactérienne en menant une étude rétrospective, de 2 ans, au niveau de l'hôpital Ibn Tofail (HIT) du centre hospitalier universitaire (CHU) Mohammed VI de Marrakech. L'hypothèse ayant motivé la réalisation de notre travail était que la prévalence des BMR s'est vue augmentée durant et surtout après la pandémie COVID-19 où l'usage d'ATB fut sans commune mesure. Pour tester cette hypothèse, nous avons identifié le profil épidémiologique des BMR en fonction du sexe des patients, de leur provenance de différents services et selon la nature du prélèvement. Cependant nous n'avons pas recensé, dans notre étude comparativement aux résultats de la littérature, d'augmentation assez significative dans la prévalence totale des BMR qui étaient isolées avant le COVID et celle d'après la pandémie. Cela soulève la question intrigante : Encore faut-il, en perspective, et en suite de notre travail corréler nos résultats avec la consommation des ATB durant la même période en s'aidant de tests statistiques de corrélation (Corrélation de Pearson).Finalement, des alternatives plus prometteuses aux ATB tels que les peptides antimicrobiens (PAMs) ayant un large éventail d'effets inhibiteurs contre les bactéries et les virus notamment coronavirus (COVID-19) sont en cours d'essais cliniques.

Abstract

Antibiotic resistance is a major public health problem. It is one of the most serious threats to global health. It is the cause of significant morbidity and mortality. A better knowledge of the local bacterial ecology allows to follow the evolution of the bacterial resistance profile and consequently to be able to adapt the therapeutic arsenal to the current data in order to better treat our patients infected by these multi-resistant bacteria. The work of our thesis aims to draw up the state of the art, in terms of bacterial resistance by conducting a retrospective study, of 2 years, at the level of the Ibn Tofail Hospital (HIT) of the University Hospital Center Mohammed VI of Marrakech. The hypothesis that motivated the realization of our work was that the prevalence of MDR (MultiDrug Resistance) bacteria increased during and especially after the COVID-19 pandemic where the use of antibiotics was uncommon. To test this hypothesis, we identified the epidemiological profile of MDR bacteria according to the gender of the patients, their origin from different services and the nature of the sample. However, in our study, compared to the literature, we did not find a significant increase in the total prevalence of MDR bacteria isolated before COVID and after the pandemic. This raises the intriguing question: Should we still, in perspective, and as a continuation of our work correlate our results with the consumption of antibiotics during the same period with the help of statistical correlation tests (Pearson's Correlation). Finally, more promising alternatives to TBAs such as antimicrobial peptides (AMPs) with a wide range of inhibitory effects against bacteria and viruses including coronavirus are currently in clinical trials.

ملخص

تعتبر مقاومة المضادات الحيوية مشكلة صحية عالمية. إذ تشكل أحد أخطر التهديدات للصحة العالمية.
إنها سبب مراضة وزيادة في نسبة الوفيات بشكل كبير.
تسمح المعرفة الأفضل للبيئة البكتيرية المحلية بمتابعة تطور المقاومة البكتيرية وبالتالي القدرة على تكييف التر
سانة العلاجية مع البيانات الحالية من أجل علاج أفضل للمرضى المصابين بهذه البكتيريا متعددة المقاومة.
يهدف عملنا أطروحتنا إلى معرفة وإظهار ما وصلت إليها المقاومة البكتيرية من خلال إجراء دراسة بأثر رجعي لمدة
عامين على مستوى مستشفى ابن طفيل التابع للمركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس بمراكش.
كانت الفرضية التي حفزت تحقيقنا هي أن انتشار معدل البكتيريا متعددة المقاومة تزاد أثناء جائحة كوفيد وخاصة
بعدها حيث تم استخدام المضادات الحيوية بشكل كبير جدا.
لاختبار هذه الفرضية، حددنا الملامح الوبائية لـ هذه البكتيريا متعددة المقاومة وفقًا لجنس المرضى وأصلهم
من مختلف المصالح الاستشفائية وكذا طبيعة العينة.
ومع ذلك، في دراستنا، مقارنة بالدراسات المنجزة على الصعيد العالمي، لم نجد زيادة كبيرة في معدل الانتشار الكل
ي لمعدلات البكتيريا متعددة المقاومة المعزولة قبل كوفيد وبعد الجائحة.
يثير هذا سؤالا مثيرا للاهتمام: هل مازلنا، واستمرارًا لعملنا،
مطالبين بربط نتائجنا باستهلاك المضادات الحيوية خلال نفس الفترة بمساعدة اختبارات الارتباط الإحصائي
(ارتباط بيرسون).
أخيرًا، هل هناك بدائل أو أعدة أكثر لمكافحة هذه البكتريا مثلا لبتيدات المضادة للميكروبات مع مجموعة واسعة من
التأثيرات المثبطة ضد البكتيريا والفيروسات بما في ذلك فيروس كورونا، والتيلازتقيد التجار بالسريرية حاليًا.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Fleming A.**
On the Antibacterial Action of Cultures of a Penicillium, with Special Reference to their Use in the Isolation of B. influenzæ. Br J Exp Pathol. juin 1929;10(3):226-36.
2. Antimicrobial resistance: global report on surveillance [Internet]. [cité 20 juin 2022]. Disponible sur: https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241564748
3. **Dandachi I, Chabou S, Daoud Z, Rolain JM.**
Prevalence and Emergence of Extended-Spectrum Cephalosporin-, Carbapenem- and Colistin-Resistant Gram Negative Bacteria of Animal Origin in the Mediterranean Basin. Frontiers in Microbiology [Internet]. 2018 [cité 20 juin 2022];9. Disponible sur: https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2018.02299
4. **Fleming A, Chain EB, Florey HW.**
Nobel Lectures, Physiology Or Medicine 1945, Penicillin, Three Nobel Lectures, December 11, 1945. Nobel Lectures. 1995;1(4).
5. **Health UD of, Services H. CDC.**
Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013. Current; 2013.
6. **Health UD of, Services H. CDC.**
Antibiotic resistance threats in the United States. CDC: Atlanta, GA; 2019.
7. amr_2017_action-plan_0.pdf [Internet]. [cité 5 juill 2022]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-01/amr_2017_action-plan_0.pdf
8. **Bernabe KJ, Langendorf C, Ford N, Ronat JB, Murphy RA.**
Antimicrobial resistance in West Africa: a systematic review and meta-analysis. International journal of antimicrobial agents. 2017;50(5):629-39.
9. **Moghnieh RA, Kanafani ZA, Tabaja HZ, Sharara SL, Awad LS, Kanj SS.**
Epidemiology of common resistant bacterial pathogens in the countries of the Arab League. The Lancet Infectious Diseases. déc 2018;18(12):e379-94.
10. **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
11. Organisation mondiale de la Santé. Les orientations de l'OMS sur les activités intégrées de gestion des antimicrobiens [Internet]. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2021 [cité 5 juill 2022]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/handle/10665/342428
12. **Martínez-Martínez L.**
Extended-spectrum β-lactamases and the permeability barrier. Clinical Microbiology and Infection. 2008;14(s1):82-9.
13. **Junot H, Méloni C, Bleibtreu A, Robert A.**
Impact de la pandémie COVID-19 sur les consommations hospitalières en antibiotiques, étude monocentrique d'un ESR métropolitain. Médecine et Maladies Infectieuses. sept 2020;50(6):S94.

14. **Sharma S, Barman P, Joshi S, Preet S, Saini A.**
Multidrug resistance crisis during COVID-19 pandemic: Role of anti-microbial peptides as next-generation therapeutics. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. mars 2022;211:112303.
15. **Chedid M, Waked R, Haddad E, Chetata N, Saliba G, Choucair J.**
Antibiotics in treatment of COVID-19 complications: a review of frequency, indications, and efficacy. Journal of Infection and Public Health. mai 2021;14(5):570-6.
16. **Gagliotti C, Buttazzi R, Ricchizzi E, Di Mario S, Tedeschi S, Moro ML.**
Community use of antibiotics during the COVID-19 lockdown. Infectious Diseases. 1 févr 2021;53(2):142-4.
17. Fiche-technique-API-20E.pdf [Internet]. [cité 21 août 2022]. Disponible sur: https://microbiologiemedicale.fr/wp-content/uploads/2019/02/Fiche-technique-API-20E.pdf
18. eucastcasfm2021.pdf [Internet]. [cité 21 août 2022]. Disponible sur: http://www.santetunisie.rns.tn/images/eucastcasfm2021.pdf
19. L'OMS publie une liste de bactéries contre lesquelles il est urgent d'avoir de nouveaux antibiotiques [Internet]. [cité 19 sept 2022]. Disponible sur: https://www.who.int/fr/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed
20. **Tacconelli E.**
GLOBAL PRIORITY LIST OF ANTIBIOTIC-RESISTANT BACTERIA TO GUIDE RESEARCH, DISCOVERY, AND DEVELOPMENT OF NEW ANTIBIOTICS. :7.
21. **CASFMV2.**
juillet2015.pdf [Internet]. [cité 17 sept 2022]. Disponible sur: https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/CASFMV2.juillet2015.pdf
22. **Ribeiro VB, Linhares AR, Zavascki AP, Barth AL.**
Performance of Quantification of Modified Hodge Test: An Evaluation with *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae Isolates. BioMed Research International. 2014;2014:1-6.
23. CASFM_2013.pdf [Internet]. [cité 17 sept 2022]. Disponible sur: https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2020/07/CASFM_2013.pdf
24. **Fey P.**
The mold in Dr. Florey's coat The story of the penicillin miracle. J Clin Invest. 1 févr 2005;115(2):199.
25. **Shlaes DM, Projan SJ.**
Antimicrobial resistance versus the discovery and development of new antimicrobials. In: Antimicrobial Drug Resistance. Springer; 2009. p. 43-50.
26. **Quinn R.**
Rethinking antibiotic research and development: World War II and the penicillin collaborative. American journal of public health. 2013;103(3):426-34.

27. **Abraham EP, Chain E.**
An Enzyme from Bacteria able to Destroy Penicillin. Nature. déc 1940;146(3713):837-837.
28. **Brown N.**
Antimicrobial chemotherapy (fourth edition): D. Greenwood (editor). Oxford: Oxford University Press, 2000. Price £29.95. ISBN 0-19-263195-0. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 1 janv 2001;95:114-5.
29. **Guillot JF.**
Apparition et évolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Annales de Recherches Vétérinaires. 1989;20(1):3-16.
30. Ochiai: Inheritance of drug resistance (and its transfer)... - Google Scholar [Internet]. [cité 31 août 2022]
31. **Akiba T, Koyama K, Ishiki Y, Kimura S, Fukushima T.**
On the mechanism of the development of multiple drug-resistant clones of Shigella. Japanese journal of microbiology. 1960;4(2):219-27.
32. **Fong IW.**
Introduction: Coordinated Global Action Is Needed to Combat Antimicrobial Resistance. In: Fong IW, Shlaes D, Drlica K, éditeurs. Antimicrobial Resistance in the 21st Century [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [cité 31 août 2022]. p. 1-10. (Emerging Infectious Diseases of the 21st Century).
33. **Jacoby GA.**
History of Drug-Resistant Microbes. In: Mayers DL, Sobel JD, Ouellette M, Kaye KS, Marchaim D, éditeurs. Antimicrobial Drug Resistance: Mechanisms of Drug Resistance, Volume 1 [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cité 31 août 2022]. p. 3-8
34. **Novick RP.**
ANALYSIS BY TRANSDUCTION OF MUTATIONS AFFECTING PENICILLINASE FORMATION IN STAPHYLOCOCCUS AUREUS. J Gen Microbiol. oct 1963;33:121-3 6.
35. Vancomycin: A History | Clinical Infectious Diseases | Oxford Academic [Internet]. [cité 31 août 2022]. Disponible sur: https://academic.oup.com/cid/article/42/Supplement_1/S5/275962
36. **Shlaes DM, Projan SJ.**
Antimicrobial Resistance Versus the Discovery and Development of New Antimicrobials. In: Mayers DL, éditeur. Antimicrobial Drug Resistance: Mechanisms of Drug Resistance [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2009 [cité 30 août 2022]. p. 43-50. (Infectious Disease). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-1-59745-180-2_4
37. **Levy S.**
Microbial resistance to antibiotics: an evolving and persistent problem. The Lancet. 1982;320(8289):83-8.
38. Bactériologie médicale | Livre | 9782294018589 [Internet]. Elsevier Masson SAS. [cité 1 sept 2022]. Disponible sur: https://www.elsevier-masson.fr/bacteriologie-medicale-9782294018589.html

39. **Solomon EP, Martin CE, Martin DW, Berg LR.**
Biology. 11th edition. Australia ; Boston, MA: Cengage Learning; 2018. 1 p.
40. Mims' Medical Microbiology and Immunology - 6th Edition [Internet]. [cité 18 sept 2022]. Disponible sur: https://www.elsevier.com/books/mims-medical-microbiology-and-immunology/goering/978-0-7020-7154-6
41. **Calhoun C, Wermuth HR, Hall GA.**
Antibiotics. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 18 sept 2022]. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535443/
42. **Waksman SA.**
What is an Antibiotic or an Antibiotic Substance? Mycologia. sept 1947;39(5):565-9.
43. **Bennett JW.**
What is an Antibiotic? In: Antibiotics: Current Innovations and Future Trends [Internet]. Caister Academic Press; 2015 [cité 18 sept 2022]. p. 1-18. Disponible sur: https://www.caister.com/antibiotics
44. **Clardy J, Fischbach M, Currie C.**
The natural history of antibiotics. Curr Biol. 9 juin 2009;19(11):R437-41.
45. **Džidić S, Šušković J,**
Kos B. Antibiotic resistance mechanisms in bacteria: Biochemical and genetic aspects. Food Technology and Biotechnology. 1 janv 2008;46:11-21.
46. **Sanseverino I, Navarro CA, Loos R, Marinov D, Lettieri T**
State of the art on the contribution of water to antimicrobial resistance [Internet]. JRC Publications Repository. 2019 [cité 18 sept 2022]. Disponible sur: https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC114775
47. **Kahne D, Leimkuhler C, Lu W, Walsh C.**
Glycopeptide and lipoglycopeptide antibiotics. Chem Rev. févr 2005;105(2):425-48.
48. **Reynolds PE.**
Structure, biochemistry and mechanism of action of glycopeptide antibiotics. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. nov 1989;8(11):943-50.
49. **Gutmann L, Williamson R.**
Paroi bactérienne et bêta-lactamines. Med Sci (Paris). 1987;3(2):75.
50. **Kapoor G, Saigal S, Elongavan A.**
Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. sept 2017;33(3):300-5.
51. **Grundmann H,**
Aires-de-Sousa M, Boyce J, Tiemersma E. Emergence and resurgence of meticillin-resistant Staphylococcus aureus as a public-health threat. The Lancet. sept 2006;368(9538):874-85.
52. **Aghamali M, Sedighi M, Bialvaei AZ, Mohammadzadeh N, Abbasian S, Ghafouri Z, et al.**
Fosfomycin: Mechanisms and the increasing prevalence of resistance. Journal of Medical Microbiology. 2019;68(1):11-25.

53. **Long SS, Prober CG, Fischer M.**
Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases [Internet]. 5e éd. Elsevier; 2017 [cité 18 sept 2022]. Disponible sur: http://gen.lib.rus.ec/book/index.php?md5=f333570dcbe0af4fc3ed2758404ad8db
54. **Huan Y, Kong Q, Mou H, Yi H.**
Antimicrobial Peptides: Classification, Design, Application and Research Progress in Multiple Fields. Frontiers in Microbiology [Internet]. 2020 [cité 24 sept 2022];11. Disponible sur: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2020.582779
55. **Bhattacharjee MK.**
Antimetabolites: Antibiotics That Inhibit Nucleotide Synthesis. In: Bhattacharjee MK, éditeur. Chemistry of Antibiotics and Related Drugs [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2022 [cité 19 sept 2022]. p. 109-23. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-031-07582-7_4
56. **Nauciel C, Vildé JL.**
Principales familles d'antibiotiques et leur mode d'action. Bactériologie médicale. 2005;49-58.
57. **Vannuffel P, Cocito C.**
Mechanism of Action of Streptogramins and Macrolides. Drugs. 1 juin 1996;51(1):20-30.
58. **Quincampoix JC, Mainardi JL.**
Mécanismes de résistance des cocci à Gram positif. :9.
59. Nomenclature for Macrolide and Macrolide-Lincosamide-Streptogramin B Resistance Determinants [Internet]. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: https://journals.asm.org/doi/epdf/10.1128/AAC.43.12.2823
60. **Epaulard O, Brion JP.**
Phénicolés (chloramphénicol et thiamphénicol). EMC - Traité de médecine AKOS. janv 2009;4(4):1-6.
61. **Buxeraud J, Faure S.** Les aminosides ou aminoglycosides. Actualités Pharmaceutiques. sept 2016;55(558):13-6.
62. **Chopra I, Roberts M.**
Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology, and Epidemiology of Bacterial Resistance. Microbiol Mol Biol Rev. juin 2001;65(2):232-60.
63. **Lucht F.**
Tétracyclines. EMC - Maladies infectieuses. janv 2010;7(4):1-11.
64. **Silver LL.**
New Targets for Antibacterial Compounds. In: Antibiotics: Current Innovations and Future Trends [Internet]. Caister Academic Press; 2015 [cité 20 sept 2022]. p. 249-74. Disponible sur: https://www.caister.com/antibiotics
65. **Johnston N, Mukhtar T, Wright G.**
Streptogramin Antibiotics: Mode of Action and Resistance. CDT. 1 août 2002;3(4):335-44.

66. **Magnet S, Blanchard JS.**
Molecular Insights into Aminoglycoside Action and Resistance. Chem Rev. 1 févr 2005;105(2):477-98.
67. **Ndir A.**
Epidémiologie et impact médico-économique des infections hospitaliéres causées par les Entérobactéries productrices de beta-lactamases à spectre étendu au Sénégal. :136.
68. **Meek RW, Vyas H, Piddock LJV.**
Nonmedical Uses of Antibiotics: Time to Restrict Their Use? PLoS Biol. 7 oct 2015;13(10):e1002266.
69. **Weiss K.**
la résistance bactérienne la nouvelle guerre froide. Le Médecin du Québec, volume 37, numéro 3, 2002 - Recherche Google [Internet]. [cité 22 sept 2022].
70. **Courvalin PP.**
LA RÉSISTANCE DES BACTÉRIES AUX ANTIBIOTIQUES : COMBINAISONS DE MÉCANISMES BICHIMIQUES ET GÉNÉTIQUES. :6.
71. **Muylaert A, Mainil J.**
Résistance bactériennes aux antibiotiques, les mécanismes et leur « contagiosité ». Annales de Médecine Vétérinaire [Internet]. 2013 [cité 21 sept 2022];156.
72. **C Reygaert W, Department of Biomedical Sciences,**
Oakland University William Beaumont School of Medicine, Rochester, MI, USA. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. AIMS Microbiology. 2018;4(3):482-501.
73. **Bello-López JM, Cabrero-Martínez OA, Ibáñez-Cervantes G, Hernández-Cortez C, Pelcastre-Rodríguez LI, Gonzalez-Avila LU, et al.**
Horizontal Gene Transfer and Its Association with Antibiotic Resistance in the Genus Aeromonas spp. Microorganisms. 18 sept 2019;7(9):363.
74. **Muylaert A., Mainil J.G. R.**
Résistances bactériennes aux antibiotiques : les mécanismes et leur « contagiosité ». Ann. Méd. Vét., 2012, 156, 109- 123. - Recherche Google [Internet]. [cité 22 sept 2022].
75. **Guardabassi L, Courvalin P.**
Modes of Antimicrobial Action and Mechanisms of Bacterial Resistance. In: Aarestrup FM, éditeur. Antimicrobial Resistance in Bacteria of Animal Origin [Internet]. Washington, DC, USA: ASM Press; 2019 [cité 22 sept 2022]. p. 1-18. 1
76. **Butaye P.**
Mobile genes coding for efflux-mediated antimicrobial resistance in Gram-positive and Gram-negative bacteria. International Journal of Antimicrobial Agents. sept 2003;22(3):205-10.
77. **Wilson DN, Hauryliuk V, Atkinson GC, O'Neill AJ.**
Target protection as a key antibiotic resistance mechanism. Nat Rev Microbiol. nov 2020;18(11):637-48.

78. **SAFI.J.**
La consommation des antibiotiques et la résistance bactérienne à l'Hôpital Ibn Tofail. Thèse de doctorat. Faculté de médecine et de pharmacie Marrakech. 2018.
79. **AKRAM T.**
Colonisation par bactéries multirésistantes en service de réanimation médicale. Thèse de doctorat. Faculté de médecine et de pharmacie Marrakech. 2016.
80. **AMHAL F.**
Profil épidémiologique actuel des bactéries multirésistantes Expérience de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech. Thèse de doctorat. Faculté de médecine et de pharmacie Marrakech. 2017.
81. **Huang X, Li G, Yi L, Li M, Wang J.**
[The epidemiology of multidrug-resistant bacteria colonization and analysis of its risk factors in intensive care unit]. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. août 2015;27(8):667-71.
82. **Grasselli G, Scaravilli V, Mangioni D, Scudeller L, Alagna L, Bartoletti M, et al.**
Hospital-Acquired Infections in Critically Ill Patients With COVID-19. Chest. août 2021;160(2):454-65.
83. **Pasero D, Cossu AP, Terragni P.**
Multi-Drug Resistance Bacterial Infections in Critically Ill Patients Admitted with COVID-19. Microorganisms. 20 août 2021;9(8):1773.
84. **Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al.**
Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The Lancet. 28 mars 2020;395(10229):105462.
85. **Taylor L.**
Covid-19: Antimicrobial misuse in Americas sees drug resistant infections surge, says WHO. BMJ. 18 nov 2021;n2845.
86. **Karruli A, Boccia F, Gagliardi M, Patauner F, Ursi MP, Sommese P, et al.**
Multidrug-Resistant Infections and Outcome of Critically Ill Patients with Coronavirus Disease 2019: A Single Center Experience. Microbial Drug Resistance. 1 sept 2021;27(9):1167-75.

قسم الطبيب

أقْسِمبِاللهالعَظِيم

أنأراقبَاللهفيمِهْنَتِي.

وأنأصُونَحياةالإنسانفيكآفّةِأطوَارِهَافيكلالظروف

والأحَوالباذلاوسْعِيفيإنقاذهامِنالهَلاكِوالمرَضِ

والألَموالقَلَق.

وأنأحفَظَلِلنَاسِكرَامَتهُم،وأسْترعَوْرَتهُم،وأكتمَسِرَّهُمْ.

وأنأكونَعَلىالدوَاممنوسائِلرحمةالله،

باذلارِعَايَتيالطبيةللقريبوالبعيد،للصالحوالطالح،والصديقوالعدو.

وأنأثابرعلىطلبالعلم،وأسَخِّرَهلِنَفْعِالإِنْسَانلاالأذَاه.

وأنأُوَقّرَمنعَلَّمَني،وأُعَلّمَمَنيَصْغرَني،وأكونأخالِكُلِّزَميلٍفيالمِهنَةِالطِّبِّيَةمُتعَاونِينَعَلىالبرِّوالت

قوى.

وأنتكونحياتيمِصْدَاقإيمَانيفيسِرّيوَعَلانيَتي،

نَقِيَّةمِمّايُشينهَاتجَاهَاللهوَرَسُولِهِوَالمؤمِنين.

واللهعلىماأقولشهيد

كلية الطب والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - MARRAKECH
MARRAKECH
جامعة القاضي عياض
UNIVERSITÉ CADI AYYAD

سنة 2022 أطروحةرقم265

وصف الخصائص الوبائية للبكتيريا متعددة المقاومة للمضادات الحيوية بمستشفى ابن طفيل 2020-2021

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانيةيوم 2022/09/27

من طرف

السيد يوسفلصلاح

المزدادفي1992/04/25 بمراكش

طبيب داخلي بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلماتالأساسية:

بكتيريا، مقاومةللمضادات الحيوية، بكتيريامقاومة للمضادات الحيوية، كوفيد 19

اللجنة

السيد	م.الخلوقي أستاذفيالتخدير والإنعاش	الرئيس
السيدة	ك.زحلان أستاذة في علم البكتيريا و الفيروسات	المشرف
السيدة	ل.أرسلان أستاذة في علم البكتيريا و الفيروسات	الحكام
السيد	م.ميلود أستاذ في علم البكتيريا و الفيروسات	